

Универзитет “Св. Кирил и Методиј “  
Медицински факултет – Скопје  
Универзитетска клиника за очни болест – Скопје

ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО  
ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА  
ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА ( РОП )

докторска дисертација

Кандидат:  
асс. д-р Игор Исјановски

Ментор  
Проф. д-р Гордана Пемовска

Скопје, декември 2017

## **АПСТРАКТ**

**Вовед:**Прематурната ретинопатија (РОП) е заболување кое се јавува кај предвремено родените деца со ниска телесна тежина. Тоа е заболување кое се карактеризира со раст на абнормални крвни садови на границата на васкуларната и аваскуларната ретина. Овие промени предизвикуваат фиброваскуларна пролиферација со аблација на ретината при што доведува до тешки оштетувања на видната функција. РОП е мултифакторијално заболување кое инволвира многу ризик фактори.

Главна цел на ова истражување е дефинирање и утврдување на влијанието на Ин витро фертилизацијата (ИВФ) во однос на природното оплодување во настанувањето на прематурна ретинопатија кај предвремено родените бебиња.

**Материјали и методи:** Истражувањето претставува аналитичка “Case control” студија во периодот 2015-2016г.

Во студијата се вклучени 195 предвреме родени деца кои ги исполнуваат критериумите на Американската академија за офталмологија (ААО) и ја формираат **I (првата) група**, со родилна тежина помала од 1500 гр и гестациска старост помала од 30 недели. Пациентите се поделени во : Испитувана група ИГ - предвреме родени деца, начин на оплодување со Ин витро фертилизација-ИВФ; Контролна група - предвреме родени деца, начин на оплодување по природен пат -ПО .Во текот на истражувањето примерокот е стратификуван во четири подгрупи со РОП и без РОП

Во текот на истражуваниот период се формира **II (втора) група** од 163 предвремено родени деца кои го исполнуваат третиот инклузионен критериум, а првите два не т.е имаат родилна тежина поголема од 1500гр и гестациска недела над 30-та . Во посебна анализа ги вклучивме и овие предвремено родени деца.

Селекција на испитаниците за студијата се спроведе според однапред инклузиони и екслузиони критериуми.

За оставрување на целите се користеше дводелен анкетен прашалник конструиран посебно прилагоден за оваа цел и клинички преглед.Првиот дел од прашалникот се однесува на прашања за мајката , а вториот дел го пополнува лекарот. Прегледите ги опфаќаат предвремено родени деца со ниска гестациска недела и ниска родилна тежина.

Студијата се спроведе на Одделението за Интензивна Неонатолошка Нега и Терапија при Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство, и одделот за Детска офталмологија на Клиниката за Очни болести, Скопје. Прегледот е изведен со користење на бинокуларен индиректен офталмоскоп и рачна асферична лупа од 20 диоптрии. Собраните податоци се статистички обработени .

**Резултати:** Од антенаталните фактори се регистрираше дека Ин Витро Фертилизацијата ја зголемува шансата за РОП повеќе од два и пол пати  $OR=2.7140(1.2238-6.8620)$  во групата на прематуруси кои ги задоволуваат критериумите на ААО.

Во групата на предвреме родените деца ( > 1500гр и над 30-та недела ) ин витро фертилизацијата во однос на природното оплодување ја зголемува шансата за РОП за два пати( $OR=2.2$ ).

Како независни фактори мултипната бременост кај во групата со ИВФ(ИГ) I група ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати, но регистриравме и дека мултипната бременост и во контролната група истотака ја зголемува шансата за РОП за еден и пол пати . Во групата на предвреме родените деца ( > 1500гр и над 30-та недела ) мултипната бременост представува ризик фактор и во испитуваната и во контролната група.

Прееклампсијата ја делува протективно, ја намалува шансата за настанување на прематурна ретинопатија кај двете групи (I група според критериумите на ААО и II група на предвреме родените деца > 1500гр и над 30-та недела ) [ $OR=0.1908(0.0571-0.6378)$  во I ИВФ/ИГ и  $OR=0.1969(0.0538-0.7208)$  ПО/КГ; во II ИВФ/ИГ  $OR=0.01626(0.0336-0.7876)$  ] .

Начинот на породување, возраста на мајката, број на бремености, број на раѓања, консумирање на алкохол, пушење, наркотици непретставуваат ризик фактори кај двете групи (I група според критериумите на ААО и II група на предвреме родените деца > 1500гр и над 30-та недела )

Во текот на истражувањето направивме и диференцијација помеѓу првата група која ги исполнува условите на ААО и втората група вон протоколот на ААО и добивме според вкрстениот однос родилната тежина < 1500 гр ја зголемува шансата за РОП за 14 пати  $OR=14.3523 (2.0704-120.1026)$  во ИГ/ИВФ, гестациската недела под или 30-та

гестациска недела кај Ин витро фертилизацијата ја зголемува шансата за РОП за 9 пати  $OR=9.0$  (1.2516-76.6842).

АПГАР скорот во првата мин. кај инвитро фертилизацијата ја предвидува шансата за настанување на РОП  $OR=2.9$ . Високата изложеност на кислород ја зголемува шансата за појава на РОП за 5 пати ( $OR=5.3$ ), но и во контролната група представува ризик фактор и ја зголемува шансата за РОП за два пати. Во втората група (предвреме родените деца над 1500 гр и над 30-та недела ) високата изложеност на кислород ја зголемува шансата за РОП за 4 пати во ИГ и во КГ за 3.5 пати.

Високата изложеност на кислород повеќе од 24 часа зголемува шанста за нејзино (РОП) појавување за четири и пол пати ( $OR=4.5$ ) во првата испитувана и три и пол пати ( $OR=3.7$ ) во контролната група, во втората група и ја зголемува шансата за РОП за повеќе од 2 пати ( $OR=2.4$ ) во испитуваната и три и пол пати ( $OR=3.5$ ) во контролната група кај предвреме родени деца над 1500 гр и над 30-та недела.

Анемијатата за три и пол пати е предиктор за РОП 8 ( $OR=3.1$ ) во првата група, а во втората група (предвреме родените деца над 1500 гр и над 30-та недела) анемијата се препознава како ризик фактор. Трансфузијата ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати ( $OR=2.6$ ) во првата испитувана група и контролната група ( $OR=2.7$ ), а во втората група трансфузијата претставува ризик фактор само во испитуваната група т.е. кај пред време родените деца ( над 1500гр и над 30-та недела ) после ин витро фертилизацијата (  $OR=3.1$  ).

Не се регистрираше поврзаност помеѓу респираторниот дистрес синдром, полот и појавата на прематурна ретинопатија кај ИВФ и кај нормално оплодените во двете групи.

**Заклучок:** Дефинирањето на ризик факторите, нивната комплексност, развојот и прогресијата на прематурната ретинопатија и нејзината превенција се само еден дел од прашањата со кој се соочуваат офталмолозите и неонатолозите.

Треба да се обрне големо внимание на офталмолошкиот скрининг како и на ин витро фертилизацијата.

**Клучни зборови:** Прематурна ретинопатија ( РОП ), Ин витро фертилизација ( ИВФ ), природно оплодени, ризик фактори

## ABSTRACT

**Introduction:** Premature retinopathy (ROP) is a disease that occurs in premature babies with low body weight. It is a disease characterized by the growth of abnormal blood vessels at the boundary of vascular and avascular retinas. These changes cause fibrovascular proliferation with retinal ablation, leading to severe visual impairment. ROP is a multifactorial disease that involves many risk factors.

**The main goal** of this research is to define and determine the effect of In vitro fertilization (IVF) on the natural fertilization in the occurrence of premature retinopathy in premature babies.

**Materials and Methods:** The research is an analytical "Case control" study in the period 2015-2016.

The study included 195 premature babies that meet the criteria of the American Academy of Ophthalmology (AAO) and form the I (first) group, with a birth weight of less than 1500 g and a gestational age of less than 30 weeks. Patients are divided into: Examination group IG - preterm infants, in vitro fertilization-IVF mode; Control group - premature babies, a method of fertilization by natural way -OP. During the survey, the sample is stratified in four subgroups with ROP and without ROP

During the investigated period, a second (second) group of 163 preterm infants was formed, fulfilling the third inclusion criterion, and the first two did not have a birth weight bigger than 1500g and a gestation week above 30th. In a separate analysis we included these premature babies.

Selection of respondents for the study was carried out according to advance inclusion and exclusion criteria.

To achieve the goals, a two-part survey questionnaire was designed specifically tailored for this purpose and for this clinical examination was used. The first part of the questionnaire refers to questions for the mother, and the second part is completed by the doctor. Surveys include premature babies with low gestation week and low birth weigh.

The study was conducted at the Department of Intensive Neonatology Care and Therapy at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, and the Department for Children's Ophthalmology at the Clinic for Eye Diseases, Skopje. The medical exam was performed

using a binocular indirect ophthalmoscope and a hand-held aspherical magnifier of 20 diopters. The collected data is statistically processed.

**Results:** Antenatal factors have been reported that In Vitro Fertilization increases the chance of ROP more than two and a half times OR = 2.7140 (1.2238-6.8620) in the group of prematures that meet the AAO criteria.

In the group of premature babies (> 1500g and over 30 weeks) in vitro fertilization in relation to natural fertilization increases the chance of ROP twice (OR = 2.2).

As independent factors, multiple pregnancies in the IVF group (IG) first group increase the chance of ROP for two and a half times, but we also noted that multiple pregnancies in the control group also increase the chance of ROP for one and a half times. In the group of premature babies (> 1500g and over 30 weeks), multiple pregnancies are a risk factor both in the examined and in the control group.

Preeclampsia acts protective, reduces the chance of premature retinopathy in both groups (group I according to the criteria of AAO and II group of preterm infants (> 1500g and over 30 weeks) OR = 0.1908 (0.0571-0.6378) in I IVF / IG and OR = 0.1969 (0.0538-0.7208) PO / KG; in II IVF / IG OR = 0.01626 (0.0336-0.7876)).

The method of delivery, the age of the mother, the number of pregnancies, number of births, alcohol consumption, smoking, narcotics are not a risk factor for both groups (group I according to the criteria of AAO and II group of premature babies (> 1500g and over 30 week)

During the research, we made a differentiation between the first group that meets the requirements of the AAO and the second group outside the AAO protocol and we obtained according to the Odd ratio the birth weight <1500 g increases the chance for ROP 14 times OR = 14.3523 (2.0704-120.1026) in IG / IVF, gestational week below or 30th gestation week in In vitro fertilization increases the chance of ROP 9 times OR = 9.0 (1.2516-76.6842).

APGAR score in the first min. in the case of in-vitro fertilization, the chance of occurrence of ROP OR = 2.9 is predicted. High oxygen exposure increases the chance of occurrence of ROP 5 times (OR = 5.3), but also in the control group presents a risk factor and increases the chance of ROP twice. In the second group (premature babies over 1500 g and over 30 weeks), high oxygen exposure increases the chance of ROP for 4 times in IG and CG by 3.5 times.

The high exposure to oxygen for more than 24 hours increases the chance of its (ROP) occurrence in four and a half times (OR = 4.5) in the first examined and three and a half times (OR = 3.7) in the control group, in the second group and increases the chance for ROP for more than 2 times (OR = 2.4) in the examined and three and a half times (OR = 3.5) in the control group in premature babies above 1500 g and over 30 weeks.

The anemia for three and a half times is a predictor for ROP 8 (OR = 3.1) in the first group, and in the second group (premature babies above 1500 g and over 30 weeks) anemia is recognized as a risk factor. Transfusion increases the chance of ROP for two and a half times (OR = 2.6) in the first examined group and the control group (OR = 2.7), and in the second group, transfusion represents a risk factor only in the examined group, i.e. early childbirth (over 1500g and over 30 weeks) after in vitro fertilization (OR = 3.1).

There was no association between respiratory distress syndrome, sex and the occurrence of premature retinopathy in IVF and in normally fertilized in both groups.

**Conclusion:** The definition of risk factors, their complexity, the development and progression of premature retinopathy and its prevention are just some of the issues facing ophthalmologists and neonatologists.

Ophthalmologic screening as well as in vitro fertilization should be paid with great attention.

**Keywords:** Premature retinopathy (ROP), In vitro fertilization (IVF), naturally fertilized, risk factors

### *Листа на кратенки*

РОП- прематурна ретинопатија

ИВФ- ин витро фертилизација

ПО- природно оплодување(спонтано)

РДС-Респиратирен дистрес синдром

GN(ГН)- гестациска недела

BW-родилна тежина во гр.

ВЕФГ -васкуларен ендотелијален фактор на раст

ПГФ - плацентален фактор на раст

PNO- papilla nervi optici

IGF-1- Insulin-like growth factor 1(Инсулинот како фактор на раст)

AAO - Американската академија за офталмологија

ФА- Флуоресцентна ангиографија



## **СОДРЖИНА**

<b>1.0. ВОВЕД.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Ембрионален развојок .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.0. Хороидална крвна мрежа.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.1. Хијалоидна крвна мрежа.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.2. Ретинална крвна мрежа.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1.3. Васкулогенеза и ангиогенеза.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.4. Регулација на развојот на крвните садови на ретината.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. РОП (ROP-Retinopathy of prematurity).....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Историјат на РОП.....</b>	<b>17</b>
<b>1.4. Епидемиологија на РОП.....</b>	<b>19</b>
<b>1.5. Патофизиологија на РОП.....</b>	<b>20</b>
<b>1.6. Фактори на ризик.....</b>	<b>23</b>
<b>1.7. Индикации за можен скрининг на РОП, време, процедура.....</b>	<b>29</b>
<b>1.8. Дијагноза на ROP и Меѓународна класификација на ретинопатија кај предвремено (ICROP) .....</b>	<b>35</b>
<b>1.9. Прогноза на РОП.....</b>	<b>42</b>
<b>1.10. Диференцијална дијагноза .....</b>	<b>42</b>
<b>1.11. Скрининг на РОП.....</b>	<b>43</b>
<b>1.12. Третман .....</b>	<b>46</b>
<b>1.13. Следење-follow up.....</b>	<b>49</b>
<b>1.14. Секвели.....</b>	<b>50</b>
<b>2.0. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА.....</b>	<b>51</b>
<b>3.0. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....</b>	<b>52</b>
<b>3.1. ХИПОТЕЗИ.....</b>	<b>52</b>
<b>4.0. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>54</b>
<b>5.0. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>59</b>
<b>6.0. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>141</b>
<b>7.0. ЗАКЛУЧОЦИ.....</b>	<b>153</b>
<b>8.0. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>157</b>
<b>9.0. АНЕКС.....</b>	<b>170</b>

## 1.0 ВОВЕД

Прематурната ретинопатија (РОП) е сериозно заболување кое се јавува кај предвреме родените деца со ниска телесна тежина.

Тоа е заболување кое се карактеризира со раст на абнормални крвни садови на границата на васкуларната и аваскуларната ретина. Овие промени предизвикуваат фиброваскуларна пролиферација со аблација на ретината при што доведува до тешки оштетувања на видната функција.

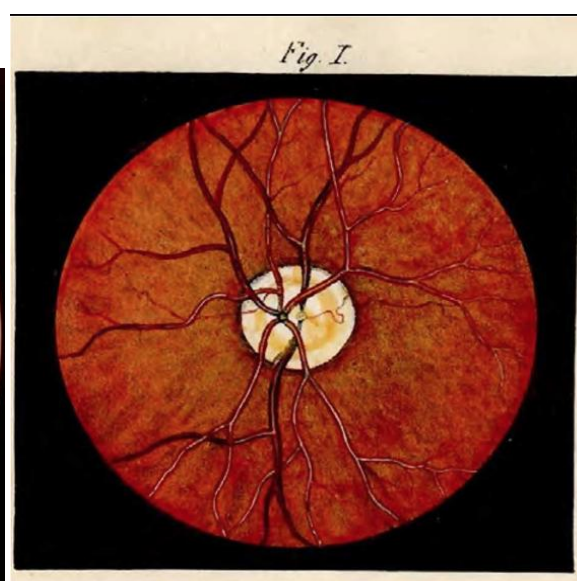
Ретината е ткиво осетливо на светлина која се наоѓа на задниот дел на окото и опфаќа 65% од неговата внатрешна површина. Фотосензитивни клетки наречени стапчиња и чунчиња се наоѓаат на ретината и ја конвертираат светлината во електрични сигнали кои се пренесуваат до мозокот преку очниот нерв.

За да функционира правилно таа мора да се снабдува со крв од мрежата на крвни садови. Ретината се снабдува со кислород преку два извори на циркулацијата: ретинална и хориоидална крвна мрежа(1)(слика1).



Слика 1 нормална васкуларизација

Извор: Jovanović S.,; Olujić M.,



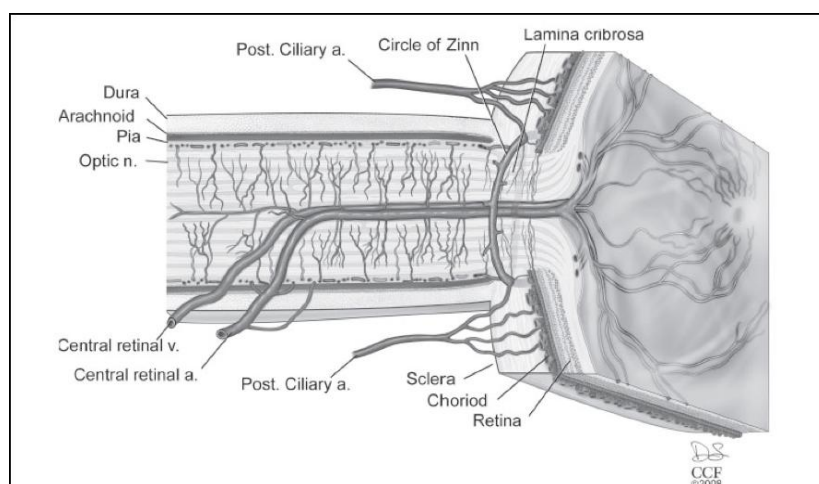
Прв цртеж на ретина од Van Trigt/1853

## 1.1. Ембрионален развoтoк

### 1.1.0 Хороидална крвна мрежа

До 6-та гестациска недела ретината се исхранува исклучиво од хороидеата по пат на дифузија (2,3). Од внатрешната каротидна артерија ( а. carotis interna ) се одвојува примитивната дорзална офталмичка и примитивната вентрална офталмичка артерија. Од примитивната дорзална офталмичка артерија започнува хијалоидната артерија (а. hyaloidea), поминува низ ембрионалната пукнатина и доаѓа до вдлабнувањето (cupula optica) во пределот на идниот диск на очниот нерв ( слика 2)

Хороидалната крвна мрежа се развива од мезодермот и кранијалниот дел на нервниот гребен. Ендотелните клетки настануваат од мезодермот, додека меланоцитите, перцитите и стромалните клетки настануваат од нервниот гребен (2,4). Хороидалната крвна мрежа се состои од големи примитивни крвни садови, кои започнуваат од крвниот систем кој ја опкружува *tubus neuralis* и се простираат до површинските слоеви на *cupula optica*. Во понатамошниот развој хороидалните капилари во потполност ја опкружуваат *cupula optica*. Од ретината ги одвојува ретиналниот пигментен слој (*stratum pigmentosum*). Во текот на 2 и 3 месец од интраутериниот развој од првичниот сплет се развива сложена крвна мрежа, која се поврзува со *aa. ciliares posteriores*, се формираат *vv. vorticosae* и се формира хороикапиларниот слој (2, 5)

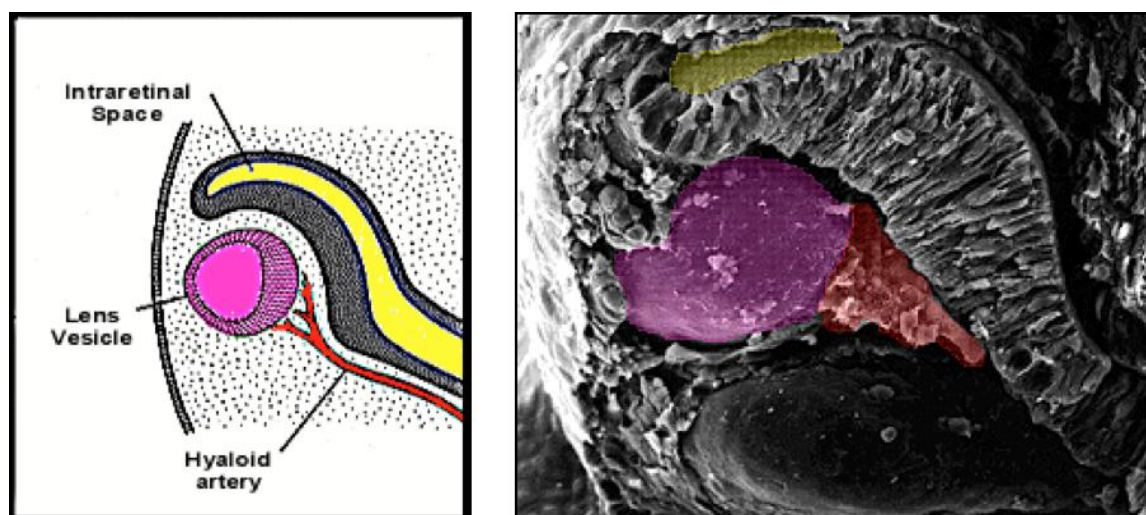


Слика 2 Пресек на PNO *papilla nervi optici*

Хороидалната крвна мрежа е многу важна за нормална функција на ретината. Таа ги исхранува пигментниот слој на ретината и фоторецепторите (2,4)

### ***1.1.1. Хијалоидна крвна мрежа***

Во текот на развојот доаѓа до размножување на клетките на ретината, а со тоа до зголемен метаболизам, кој хороидалната циркулација не може да го задоволи. Затоа од предните делови на окото почнува да се развива привремена хијалоидна крвна мрежа (слика 4) која постои само во првите 4 месеци на интраутериниот развој (2,3). Хијалоидната крвна мрежа односно *a. hyaloidea* почнува да се развива во почетокот на 4-та гестациска недела од *a. ophthalmica dorsalis*. Развојот на хијалоидната крвна мрежа ја предизвикува хипоксијата на ретината.



Слика 3 Развој на хијалоидната артерија

Извор: Zhao S.; Olujić M.,

Со достигнувањето на хијалоидната артерија до вглабнувањето на идниот оптички диск почнува да се развива крвната мрежа која ја обезбедува исхраната на структурата на окото. Кога ембрионот е подолг од 7 мм хијалоидната артерија поминала низ *corpus vitreum* и доаѓа до *lens crystalina*. Кога ембрионот е долг 8-9 мм, околу леќата се воочува густа капиларна мрежа која се поврзува со хороидалната мрежа во ниво на предната

ивица на *cupulae opticae*. Оваа густа капиларна мрежа се вика *tunica vasculosa lentis* и анастомозира со хороидалната крвна мрежа.

Хијалоидната крвна мрежа нема вени, хијалоидниот систем го сочинуваат само артерии, додека венскиот дел од системот го сочинуваат хороидалните вени. Хијалоидната мрежа во текот на развојот достигнува да предната страна на леќата и ја гради пупиларната мембрана. Кога ембрионот е долг 60-80 мм односно се наоѓа во 9-та гестациска недела хијалоидната крвна мрежа е потполно равниена и ја обезбедува исхраната на окото во развој. Истовремено со потполното развивање на хијалоидната крвна мрежа започнува настанувањето на ретиналната крвна мрежа како и почетокот на регресионите процеси на хијалоидната мрежа. (2,5).

Регресијата на хијалоидната крвна мрежа започнува во текот на 2-от месец од интраутериниот развој кој е пратен со оклузија на капиларите со макрофаги, што представува критичен чекор за настанување на атрофија. Како што васкуларната структура регредира примарното стаклесто тело ретрахира, а колагените влакна и хијалуронската киселина создаваат и формираат секундарно дефинитивно стаклесто тело. Во текот на 5 месец на интраутериниот развој задниот дел на окото е исполнет со секундарно дефинитивно стаклесто тело, додека примарното стаклесто тело е централно поставено и има облик во форма на буквата С (6)

### ***1.1.2. Ретинална крвна мрежа***

Растот и развитокот на ретината е пратен со зголемен метаболизам, кој хороидалната и хијалоидната крвна мрежа неможат да ги задоволат и со почетокот на 14-та гестациска недела почнува развојот на крвните садови на ретината односно крвната мрежа на ретината (2,7). Развојот на крвните садови на ретината почнува со самата појава на астроцити кои се предводници на ендотелните клетки на крвните садови. Во текот на 16-та гестациска недела астроцитите прв пат се гледаат во близина на *a. hyaloidea* и *discus n. optici* и формираат структура во вид на 4 лобуси од кои два се веќе усмерени темпорално, а два назални и тие го означуваат правецот на идните главни артериски-венски парови.

Првобитната ретина се состои само од еден недиференциран слој. Со развојот на слоевите на ретината и нејзиното созревање започнува и создавањето на крвната мрежа на ретината.

### ***1.1.3. Васкулогенеза и ангиогенеза***

Крвните садови на ретината се формираат со процесот на васкулогенеза и ангиогенеза. Овој двоен начин на создавање на крвни садови на ретината укажува на единствен, сложен, висок и динамичен развој. Развојот на клетките на ретината пред се фоторецептори и ганглиски клетки бараат брзи и обемни метаболички процеси. Високите енергетски потреби на ретината во текот на нејзиниот развој бараат и соодветна развиена крвна мрежа која може да одговори на овие потреби (2,8).

Процесот на васкулогенеза кај човекот започнува во 17-от ден од ембрионалниот развој. Хорионските мезенхимски клетки, жолчната кесичка и мезенхимните петелки формираат ангиобластни острови - *insulae sanguineae*. Од површинските мезенхимски клетки од ангиобластните острови се развиваат примитивните ангиобласти, односно матичните ендотелни клетки, а централно поставените матични клетки се одговорни за хематопоеза (2,9). Васкулогенезата подразбира формирање на крвни садови *de novo*. Во процесот на васкулогенеза диференцирањето на примитивните ангиобласти доаѓа до создавање на првична крвна мрежа кој е одговорна за создавањето на големите крвни садови како што се централната ретинална артерија- *a. centralis retinae* и нејзините гранки(2,8). Заради положбата на крајниот дел на *a. centralis retinae* односно на *discus n. optici* назалните крвни садови на ретината доспеваат до *ora serrata* во 36-та гестациска недела., а темпоралните крвни садови на ретината во 40-та гестациска недела (2,10).

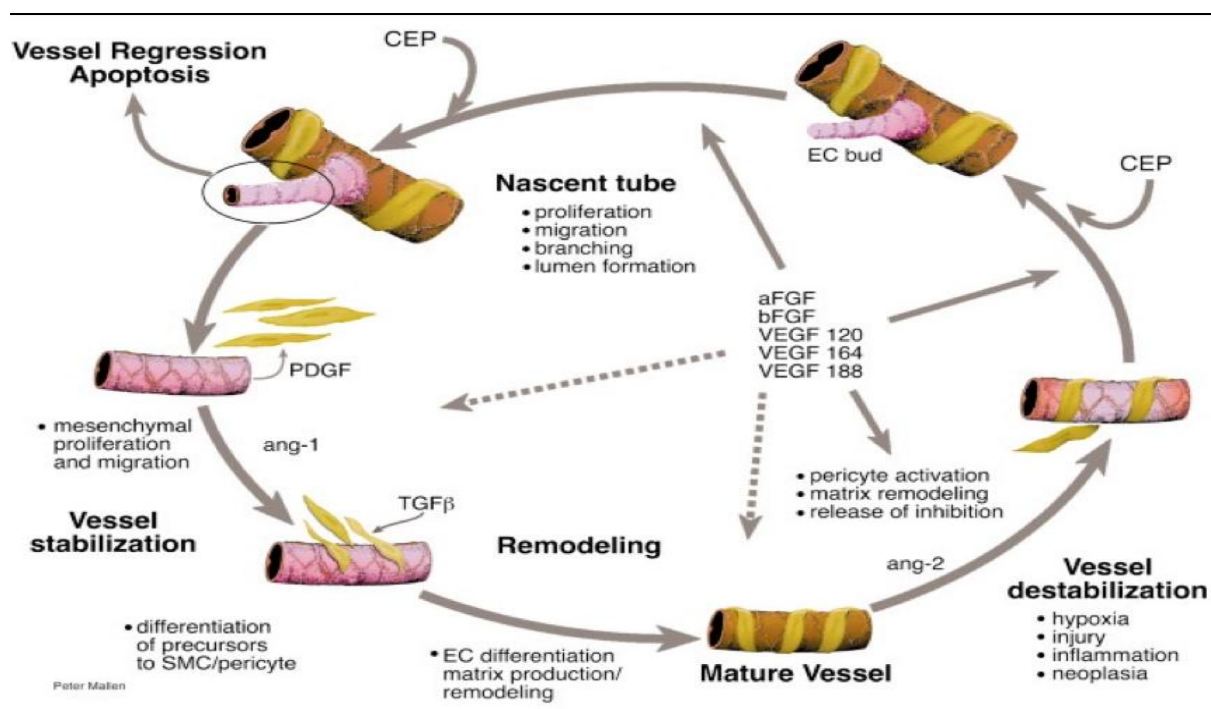
Ангиогенезата е во суштина раст на веќе постоечки крвни садови. Настанува процес на пролиферација и миграција на васкуларните ендотелни клетки како и процес на раст и ремоделирање на крвните садови (2,5,8).

Како физиолошки процес ангиогенезата е присутна на местата каде има брз раст и формирање на капиларно корито (2,11). Главен двигател на ангиогенезата е хипоксијата.

Најзначаен фактор за одвивање на ангиогенезата е васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF) заедно со Милеровите клетки и астроцитите (2,12)

### 1.1.4.Регулација на развојот на крвните садови на ретината

Ретината во текот на својот развојот станува голем потрошувач на кислород. Во почетокот кислородот од крвната мрежа на хороидеата ги подмирува потребите ама со текот на времето потребите за кислород растат и се развива хипооксија која го започнува развојот на новите крвни садови со процесот на ангиогенеза. Новонастанатите крвни садови испорачуваат доволна количина на кислород до ретината и доаѓа до суспензија на создавање на нови крвни садови. Најзначаен фактор за одвивање на ангиогенезата, која ја придвижува хипооксијата е васкуларниот ендотелијалниот фактор на раст(слика 4)



Слика 4 Локалното влијание на васкуларниот ендотелијален фактор на раст

Извор: Saint-Geniez M.; Olujić M.,

Васкуларниот ендотелијален фактор на раст го открил прв Мајклсон (Michaelison, 1948) во ретината и утврдил дека не е зависен само од парциалниот притисок на кислородот туку и од должината на траење на хипоксијата. Со понатамошни испитувања открил дека се работи за ВЕФГ фамилија која се состои од ВЕФГ-А, ВЕФГ-Б, ВЕФГ-Ц, ВЕФГ-Д, ВЕФГ-Е и ПГФ (плацентален фактор на раст) (2,5)

## ***1.2 РОП (ROP-Retinopathy of prematurity)***

Ретинопатијата кај предвреме родените деца е една од главните причина за губење на видот на прематурите (13, 14)

Ретинопатијата кај предвреме родените (ROP-Retinopathy of prematurity) или Terry-ев синдром(13),(за првпат опишана во медицинската литература во 1942г од Terry) предходно позната е и под името ретролентална фиброплазија (RLF- Retrolental fibroplasia)(15) и претставува водечка причина за слепило кај децата помеѓу 1940-1950г.

За развој на функцијата на ретината, потребно е постојано снабдување со крв и обезбедување на кислород, таа е единствена меѓу ткивата што нема крвни садови до 4-от гестациски месец.

Специфична карактеристика на РОП е тоа што може да се појави само кај предвреме родените деца со иматурна и инкомплетна васкуларизација на мрежницата. Клинички може да биде манифестирана со благи промени и со спонтанa регресија, без последици на видната функција кај повеќето прематуриси (16). Но сепак болеста може и да прогредира во потешки форми и да предизвика сериозни оштетувања на видната острина, дури и до унилатерално или билатерално слепило кај мал но значаен број на деца. Спонтаната регресијата на благите промени е можна со регулација на параметрите на оштатата состојба на предвреме роденото дете на одделенијата за неонатална интензивна грижа како и добри и навремени контроли.

Превенцијата на прематурна ретинопатија се фокусира на дефинирање и елиминирање на факторите на ризик и спроведување офталмолошкиот скрининг.

Мултидисциплинарниот пристап кај РОП опфаќа општ мониторинг во неонатолошкиот оддел и офталмолошки преглед за проценка на развиеност на крвната



мрежа на ретината кај пред време родените деца.

Прегледот на очно дно со индиректен бинокуларен офталмоскоп или со ретинална камера која претставува најнова метода и навремено откривање на пореметувањата во васкуларизацијата на ретината во нејзините почетни облици, односно во пониските стадиуми на прематурната ретинопатија, овозможува благовремено ефикасно лечење и добар развој на видната функција. Офталмолошкиот преглед се поставува како базично испитување во клиничкиот пристап на прематурна ретинопатија затоа што овозможува правилно и навремено спроведување на превенција и лечење на РОП (17-19).

И покрај вложувањето на големи напори за превенција и лечење на прематурната ретинопатија таа претставува еден од водечките заболувања кои предизвикуваат детско слепило (17, 20-23)

### ***1.3 Историјат на РОП***

Rees и Раупе ја подржуваат теоријата на присуство на перзистентен хијалоиден васкуларен ембрионален систем во етиологијата на ретроленталната фиброплазија. Со ваквото размислување практично не е множно да се разликува ретроленталната фиброплазија од перзистентен хиперпластичен витреус (17,20). Прематурната ретинопатија за првпат е опишана кај недоносено бебе во 1942 година. Помеѓу 1941-1953г., над 12.000 бебиња во светот беа погодени од неа. Соул музичарот Стиви Вондер, актерот Том Саливан, како и цез пејачка Дајана Шур се неколкуте познати личности кои ја имаат оваа болест(25).

Првиот случај на епидемијата (*првата епидемија или прв бран*) бил регистриран на Денот на вљубените во 1941 година, кога кај недоносено бебе во Бостон е дијагностицирано РОП. Од тој момент се регистрираат случаи низ целиот свет. Во 1951 стана јасна врската помеѓу појавата и приливот на случаи: многу случаи се забележани во развиените земји со организираната и добро финансирана здравствена заштита. Двајца британски научници сугерираат дека е резултат на токсичноста на кислородот. Бебињата родени предвремено во богатите области биле третирани во инкубатори кои имаат артифицијално високо ниво на кислород. Спроведените студии на глувци изведени ја потврдуваат веројатноста, но врската е потврдена и од страна на

контроверзната студија направена од страна на американски педијатри. Студијата вклучува две групи на бебиња. Едната група била во инкубатор со вообичаените концентрации на кислород, додека другата група со намалено нивоа на кислород. Втората група покажа пониска инциденца на прематурна ретинопатија.

Како резултат на истражувањата, нивото на кислород во инкубаторите било намалено и, следствено, епидемијата била намалена т.е. запрена (26).

Во почетокот, во неонаталните одделенија концентрација на кислород почнува да се намалува на 30-40% како и времетраењето на давање, паралелно се намалува и процентот на ретинопатија кај предвремено родените. За жал, како последица на тоа драматично се зголемува морбидитетот и морталитетот на предвремено родените бебиња.

За секое дете превенирано од слепило починале други 16 деца со прематурна ретинопатија како резултат на несоодветна окигенација оценува Крос (16,27).

Повторно концентрацијата на кислородот се зголемува до лимитот неопходен за опстанок на новородените деца и се зголемува времето на давање кај деца со пониска гестациска возраст и пониска родилна тежина, кои истовремено се окарактеризирани и како главни фактори на ризик.

Појавата на ретинопатија кај предвремено родените повторно се зголемува како причина на зголемената концентрација на кислород и зголеменото време на давање, при што се нарекува *секундарен бран* на РОП, но заболувањето повеќе не настанува само заради зголемената концентрација на кислород и зголемено време на давање, туку се регистрира и етиолошката мултифакторијална причина на заболувањето.

Во секундарниот бран на РОП учествува и напредокот на неонатологијата која им овозможува опстанок на недоносените и доенчињата со многу ниска родилна тежина и ниска гестациска возраст, кај нив РОП почесто се регистрира(15).

Gilbert C и неговите соработници посочуваат дека во земјите со среден приход предвреме родените бебиња се изложени на ризик од слепило како последица на прематурна ретинопатија, кој во литературата се третира како *третиот бран* (16,28). Третиот бран се должи на тоа што скоро сите бремени жени се породуваат во болница и нивните предвремено родени деца се сместуваат на одделенијата за интензивна неонатолошка нега, а тоа резултира со поголем процент на преживевани прематуруси

со мала гестациска недела и ниска родилна тежина. Како причина за појавата на *третиот бран* е и немање на соодветен образован кадар и несоодветна технологија за нега, следење и терапија на прематурните новородени. Во некои земји немаат ниту офталмолошки скрининг на предвремеродените деца (16,29).

#### ***1.4 Епидемиологија на РОП***

Преваленцијата на РОП варира, од 5-8% во развиените земји до 30% во земјите во развој со среден приход (30).

РОП и слепило поради РОП преставува јавно здравствен проблем во земјите со среден приход од Латинска Америка, Источна Европа и кај понапредните економии во Југоисточна Азија и на Блискиот Исток. Во овие земји РОП често е најчеста причина за слепило кај деца (31-33). Многу е веројатно дека во иднина РОП ќе стане поголем проблем во Индија, Кина и другите земји во Азија. Според американската статистика (National Eye Institute) 500 до 600 нови случаи на слепило годишно настануваат како компликација на РОП. Кај новороденчињата со тежина под 1250гр., заболувањето се регистрира во 60% од случаите, а кај 12% треба да се превземе лекување. Околу 28.000 бебиња во САД се раѓаат со тежина под 1250гр., 16.000 од нив ќе развијат РОП, но 90% од нив не ќе им треба третман (15). Според истражувањето на Fielder(34) изведена во САД новородените со тежина под 1770гр., 51% развиваат РОП.

Според испитувањата во светот процентуално е најзастапен РОП со стадиум два со 49%, со 33% е застапен стадиум еден, со 16% стадиум три и со 2% стадиум четири и пет(30).

Постојат докази дека недоносените деца се изложени на ризик од тежок РОП, но тие варираат во зависност од нивото на неонаталната интензивна нега која им се обезбедува на недоносените (31). Земјите со висок развој имаат многу ниска неонатална смртност (на пример Северна Америка, Западна Европа) , тешка форма на РОП е ограничена на екстремно недоносените, односно оние што тежат помалку од 1 кг при раѓањето. Земјите со низок развој имаат висока неонатална стапка на смртност (на пример, голем дел од суб Сахарска Африка) РОП е редок, поради тоа што повеќето предвремено родени бебиња немаат пристап до неонатална интензивна нега и

не преживуваат. УНИЦЕФ го подржува развитокот на неонаталните оддели за интензивна нега. Земјите со умерен развој имаат подобрување до пристапот за неонатална интензивна нега, бебињата се изложени на ризик од тежок РОП поради неонаталната нега која може да биде неоптимална односно оние што тежат 1,5-2 кг (3,3-4,4 кг) по раѓањето . Овие наоди имаат две главни импликации: прво, многу може да се направи во земјите со умерен развој за подобрување на неонаталната нега, да се намали ризикот од тежок РОП кај поголемите бебиња и зголемување на опстанокот на екстремно недоносените, и второ, поголемите бебиња треба да бидат вклучени во РОП програмите и иследувани редовно(31).

Во 2012 година, Светската Здравствена Организација(СЗО) објави податоци за стапката на предвремено породување, и бројот на предвремено родени бебиња родени во различни региони на светот (35) Овој извештај содржи три главни наоди.:

- Предвременото породување има многу различни причини и превенцијата е предизвик за лекарите,
- Недоносеност е најчеста причина за неонатална смрт во многу земји, во вкупен број од околу 1 милион деца годишно е поради компликации од предвремено раѓање и
- бројот на предвремено родени деца во моментот се проценува на 15 милиони, а се очекува да се зголемува. Индија има најголем број на предвремено родени деца.

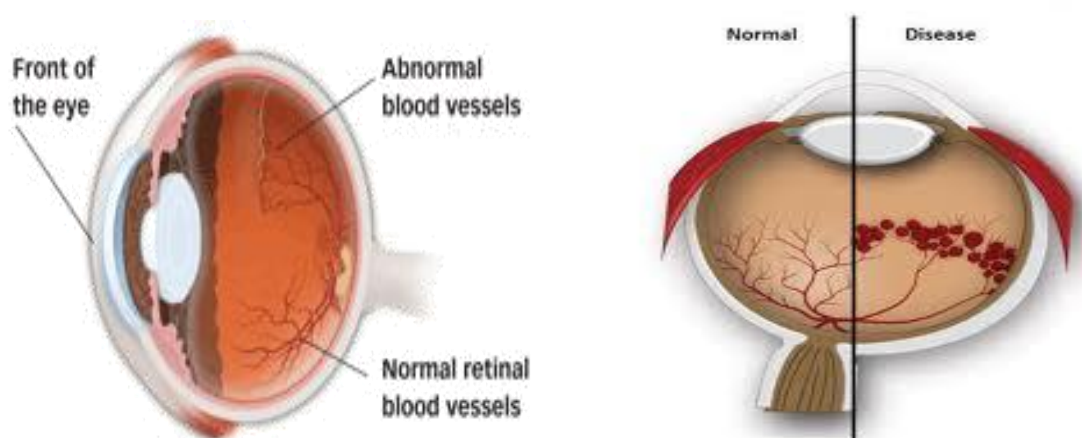
### ***1.5 Патофизиологија на РОП***

Изучувањето на базичните патофизиолошки механизми на микрициркулацијата на ретината е од основно клиничко значење. Ишемичните микроангиопатии кои се развиваат во внатрешноста на ретината претставуваат мнозинство од причините за слепило во развиените земји.

Оштетувањето на ретиналната циркулација резултира со намален проток на крв со што го пореметува снабдувањето со кислород и метаболички супстрати неопходни за одржување на енергетските процеси во ткивото на ретината (17,36)

Повеќе автори во светот како и Campbell(37) и Patz(38) ова заболување го поврзуваат со високата концентрација на кислородот кој се применува во инкубаторите и

времетраењето на давање при третман на интензивна неонатална нега на прематурите, терапија со кислород за нивните бели дробови. Васкуларизацијата на ретината започнува во 4 гестациски месец. Крвните садови се многу сензитивни на количеството на кислород. Многу поретко кај некои пациенти со ROP е идентификувана и мутација на НДП гените кои асоцираат со Norrie заболувањето(39-41).



Слика 5 : Пример на нормална и абнормален раст на крвните садови.

Во 16 недела од бременоста започнува васкуларизацијата на мрежницата т.е. да се развиваат крвните садови на ретината кои имаат задача за исхрана и оксигенизација на ретината. Ретиналните крвни садови растат од оптичкиот нерв кон периферијата како бран на мезенхимални вретенести клетки. Како овие мезенхимални вретенасти клетки создаваат шантови, следи ендотелијална пролиферација и формирање на капилари. Овие нови капилари ќе ги формираат зрелите ретинални крвни садови. Хороидалните крвни садови го снабдуваат останатиот дел на аваскуларната ретина (хороидеата е васкуларизирана од 6-та недела на гестација). Процесот на развој вообичаено е комплетен околу 40-та гестациска недела.

Овој нормален процес на васкуларизација кај прематурната ретинопатија е пореметен. Точната патофизиологија на заболувањето е непознато. РОП-от предизвикува во окото абнормално растење на крвните садови, кои се шират преку ретината. Овие крвни

садови се фрагилни и предизвикуваат крварење и фромирање на екстраретинална фиброваскуларна пролиферација во окото, која предизвикува тракциска аблација на ретината. Кога бебето е родено навремено, растот на ретиналните крвни садови е претежно завршен (мрежницата обично завршува со раст за неколку недели до еден месец по раѓањето). Но, ако бебето е родено предвреме, пред овие крвни садови да ги достигнат рабовите на ретината, нормалниот раст на крвните садови може да се запре. Рабовите на мрежницата на периферијата не можат да добијат доволно кислород и хранливи материи(25-26) .

Некои истражувања регистрираат дека и ниски концентрации на кислород можат да предизвикаат заболување- РОП (42).

Најчесто прифатени се две теории за развоток на ова заболување, но и двете го вклучуваат кислородот како инкриминиран фактор. Patz(38) смета дека кај РОП постојат две фази:

I - хипероксична фаза настанува со констрикција на артериолите, а потоа опструкција.

II фаза- која настанува кога детето од инкубатор- оксигенирана околина преминува во релативна хипоксија и исхемија, настаната со затварање на капиларите и резултира со вазопродлиферација.

Главни ризик фактори за настанување на прематурна ретинопатија се зголемената концентрација на кислород, продолженото давање на кислорд и намалувањето на периодот на бременост. Прекумерниот кислорд придонесува за РОП преку регулирање на васкуларниот фактор на раст (VEGF). VEGF е протеин кој се излучува, произведен од клетките кои стимулираат васкулогенеза и ангиогенеза. Тој е дел од системот што го враќа протокот на кислород до ткивата кога циркулацијата на крвта е несоодветна, како во услови на хипоксија.( 2 ,43).Сузбивањето на VEGF со кислорд во фаза 1 на РОП инхибира нормален раст на крвните садови, со оглед на тоа зголеменото ниво на VEGF предизвикано од хипоксија во фаза 2 на РОП предизвикува патолошка пролиферација на крвните садови.

Инсулиниот како фактор на раст (Insulin-like growth factor 1 / IGF-1) е критичен не кислороден регулаторен фактор на РОП. IGF 1 делува индиректно како попустлив фактор овозможувајќи максимална VEGF стимулација на раст на крвните садови. Недостатокот на IGF 1 кај предвреме родените деца спречува нормална

васкуларизација на ретината во првата фаза од РОП и покрај присуството на VEGF.

Како што бебињата созреваат, зголемувањето на нивото на IGF 1 во втората фаза на РОП му овозможува на VEGF стимулација на патолошката неоваскуларизација. Овие наоди укажуваат на тоа дека обновувањето на IGF 1 во нормално ниво може да биде корисно во спречувањето на РОП кај пред време родените деца (44,45 ). Разбирањето на двата механизми: развојот на нормална васкуларизација на ретината и патофизиолошките процеси за РОП-от се клуч за равој на нови терапевтски пристапи за да се спречат комплокациите од него (44,46).

Според истражувањата на Kretzer (18) нормалната мезенхимна миграција се запира поради хипероскичната екстраутерина состојба. Настануваат врски помеѓу соседните клетки и повторно се продуцира вазопродиферација. Кај хипероксигенизацијата настанува пролиферација на цитоплазмата на вретенестите клетки и миграција на миофибробластите во стаклестото тело, па настануваат мембрани со последица во форма на тракциска аблација(19)

Денеска со сигурно се знае дека кај РОП постојат две фази- препролиферативна и пролиферативна фаза. Во препролиферативната фаза настануваат оштетувања на незрелите ретинални капилари, поради најверојатно стварно или релативно зголемување или смалување на концентрацијата на кислородот, исхемија, при што се ствараат шантови, а развојот на периферните крвни садови се запира. Во внатрешниот дел на периферната аваскуларна ретина почнуваат да се создаваат фактори кои ја поттикнуваат неоваскуларизацијата при што настанува пролиферативната фаза на заболувањето. Неоваскуларизацијата се зголемува во стаклестото тело заедно со миофибробластите. Настанува тракција на ретината и аблација(38,47).

### ***1.6 Фактори на ризик***

Современите истражувања укажуваат на влијанието на бројни ризик фактори на развојот на прематурната ретинопатија, на можноста за нејзина контрола и лечење .

Меѓу најзначајните ризик фактори кои го оневозможуваат нормалниот развој на васкуларизација на ретината се: гестациската старост, родилната тежина, начинот на

оплодување, долготрајното давање на кислород и многу други, кои се меѓусебно дополнуваат и комбинираат.

Различни фактори на ризик допринесуваат за развој на РОП.

Прематурната ретинопатија претставува функционална адаптација на прерана изложеност на екстраутерини услови (17)

Според архитектурата и функцијата ретината претставува комплексно високо специфично ткиво со високи барања на кислород.

Од анализираниите фактори на ризик зголемената концентрација на кислород како и зголеменото давање првично беше сметано не како ризик фактор туку како директна причина за настанување на прематурна ретинопатија (49-51).

Во патогенезата на РОП не е битна само зголемената концентрација на кислород и зголеменото време на давање и стабилноста на сатурацијата на кислород во крвта туку и возраста на детето кога се дава (49,52).

Кога на неонатолошките одделенија станало пракса да се намалува концентрацијата на кислород во третман на предвреме родени деца , ретинопатија и понатаму се јавувала, иако во намален број, тогашните испитувања се концентрирале на утврдување на пожелно ниво на кислород.

Во рандомизирана студија која била направена од страна на NICHD било докажано дека на деца со намалена сатурација на кислород во крвта (85-89%) бил намален ризикот за развивање на тешка форма на РОП но бил зголемен ризикот за смрт кај предвреме родените деца (49,53)

Кислородната сатурација се мери со пулсна оксиметрија-SpO<sub>2</sub> Прашањето за правилна рамнотежа помеѓу високите дози дополнителната кислородна терапија во раниот постнатален период, која е важна за спречување на смртта, од една страна, и користењето помали дози во дополнителната кислородна терапија за превенција на губење на крвните садови во фаза 1 од РОП, од друга страна, останува неизвесно (16)

Не е позната најдобрата сатурација на кислород во различна гестациска возраст и во одредена фаза на болеста иако е различен е ефектот на хипоксијата во текот на фаза 2 на РОП за разлика од фаза 1 на РОП.

Кратко време по првичниот опис на болеста ROP како ризик фактор ја сметаат



прекумерната употреба на кислород, но и покрај мониторирањето на употребата на кислородот, бројот на новороденчиња со РОП е зголемен според истражувањата Kinsey и Flynn (54-55)

Karna P. и колегите (56) во своето истражување акцент стават на недоносеност, рана гестација, родени под 32 гестациска недела.

Во текот на спроведените испитувања во периодот од 2005 до 2008 документирано е дека како ризик фактори за појава на прематурна ретинопатија се ниската гестациска недела, малата родилна тежина, зголемената концентрација на кислород како и полот на прематурусот односно машкиот пол (57-60).

Според други истражувања се потврдуваат употребата на кислород и гестациската старост / родилна тежина на бебето, дека се главните фактори на ризик за РОП(61-62) .

Во етиологијата покрај високите концентрации на кислород, Penn со колегите вклучуваат и други фактори како Е и С витамини(63).

Истражувањата како други ризик фактори кои би можеле да придонесат за РОП во текот на годините, го вклучуваат витамин Е и изложеноста на светлина. Во истражувањата кај недоносените се регистрираат пониски нивоа на витаминот Е во серумот,и се процени улогата на витаминот Е во РОП. Во клиничките студии за витамин Е и профилаксата се регистрираат конфликтни резултати (64-65). Студии за изложеноста на светло како ризик фактор, заклучуваат дека намалувањето на изложеноста на светлина не ја намалува прогресијата на РОП (66).

Испитувањата во 2006г. сугерираат дека покачената глукоза исто така може да игра улога на ризик фактор (67-69).

Како фактори на ризик за РОП повеќе автори во своите истражувања покрај основните ризик фактори за РОП ги вклучуваат сепса, интравентрикуларна хеморагија, изложеност на светлина (70), трансфузија на крв (71), механичка вентилација (72) и пушењето на мајката е одреден како значаен фактор за ризик за појава на РОП (73)

Според Cochrane-овите извештаи(74-76) постојат контроверзи околу ефектот на антенаталните и постнаталните стероиди на инциденцата и тежината на РОП.

Студијата спроведена од Ryan и Finer(77) и студијата на Karna и колегите(56) за ризик фактори ги детерминира кратката гестација, продолжената вентилација, честите апнеи и употреба и должината со антенаталните и постнатални стероиди кај исклучително

ниска родилна тежина.

Изненадувачки, но истражувањата доведуваат до сознанија дека прееклампсијата кај мајката може да доведе до поповолен исход за новороденчиња, истражувачите тоа го објаснуваат со тоа што хипертензија предизвикува стрес и интраутерино подоцнежнo созревање на очите(56,78). Wheatley и колегите (78), Alray и колегите(79), Kavurt и колегите(80) во своите истражување ја споменуваат и продолжената парентерална исхрана како можен ризик за РОП , потоа и администрација на  $\beta$  блокатори кај мајките пред породувањето, рана интубација, хипотензија, реанимација при породувањето(81). Истражувањата на ин витро фертилизацијата како ризик фактор се противречни. Friling и кол.(58) не регистрираат значајни разлики во појавата и тежината на РОП помеѓу природното зачнување и IVF, како кај кинеските и корејските истражувања(82-83). Во други истражувања мултипната бременост е тесно поврзана со предвременото раѓање и ниската родилна тежина на прематурусите (81,84-86).

Watts P. и Adams GGW регистрираат дека при ИВФ- предвременно родените бебиња со РОП, имаат пониски гестациска возраст и родилната тежина во споредба со оние ИВФ- предвременно родените бебиња кај кои не се развива РОП. Вештачко оплодување според нив е фактор на ризик за развој на РОП. Тие во своето истражување регистрираат дека 41,6% од ИВФ –предвременно родените бебиња напредуваат до фаза РОП 3, во споредба со само 9,3% од природно зачнати деца (87) . Ин Витро фертилизацијата е главен фактор на ризик за развој на РОП.

Предвременото породување и многу ниската родилна тежина се тесно поврзано со ин витро фертилизацијата (ИВФ), делумно поради мултипната бременост. Во САД бројот на бебиња преку ИВФ програмата е се поголем и поголем (88-89). Извештаите за влијанието на ин витро фертилизацијата за влијанието на инциденцата и прогресијата на РОП се не доследни. Некои истражувања покажуваат тесна врска помеѓу РОП и ИВФ, додека неодамнешните студии укажуваат на тоа дека ин витро фертилизацијата сама по себе не е поврзана со прематурната ретинопатија, туку дека други познати фактори на ризик, како што се ниската гестациска возраст, ниската родилна тежина или мултипните породувања, можеби придонеле за претходно пријавената врска помеѓу ИВФ и РОП (58,88,90-93). Иако ИВФ е доста ефективна за некои случаи на намалена плодност или неплодност таа претставува голем ризик фактор за мултипна бременост.

Со оглед на недостатокот на конзистентност во објавените податоци, а посебно затоа што претходните студии не биле запишувани во отпусните писма на пациентите во САД, ние бевме заинтересирани за улогата на ин витро фертилизацијата во развој на прематурната ретинопатија во нашата земја.

ИВФ е медицинска постапка при што јајце клетката е оплодена од сперма во стаклена епрувета или на некое друго место надвор од човечкото тело. Целиот циклус на оплодување зависи од деликатното поставување на ембрионит во соодветна локација во близината на еднометриумот – со минимална траума и манипулација. Важноста на техниката за ембриотрансфер за успешно оплодување не може да се прецени. Ултразвучното насочување на ембриотранферот е најефикасната техника моментално достапна.

За ИВФ, жената е стимулирана со медикаменти за да дојде до развој на повеќе јајце клетки. Јајце клетките се развиваат во фоликулите на јајниците. Со специјално одредена постапката на отстранување на јајце клетките тие се отстрануваат од јајниците. Понатака тие се оплодуваат со сперма и веќе следниот ден се проверува дали е позитивно извршено оплодувањето. Точно одреден број на ембриони се трансферираат во матката на мајката во следните неколку дена преку ултразвучното насочување за позицирање на ембрионот во матката.

Сепак останува прашањето колку броја на ембриони треба да се пренесат во матката. Во поразвиените земји постои закон кој до донесол парламентот во консултација со професионални здрженија за одредување на тој број со цел да се намали ризикот за мултипла бременост(94,95) . Соодветниот број зависи од возраста на жената без разлика дали се работи за прв, втор или трет целосен циклус на ИВФ и зависи од моменталниот квалитет на ембрионот што е на располагање. Според упаството на Националниот Институт за Здравје и грижа- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) во 2013, бројот на трансферирани ембриони треба да биде според следниве правила:

- Ако мајката е помлада од 37 години и е прв обид тогаш треба да биде трансферирана само 1 ембрион
- Ако мајката е помлада од 37 години и е втор обид тогаш треба да биде трансфериран 1 емрион со најдобар квалитет

- Ако мајката е помлада од 37 години и е трет обид тогаш треба да се трансферираат не повеќе од 2 ембриона бес разлика на нивниот квалитет.
- Ако мајката е од 37 до 39 години и е прв или втор обид тогаш може да се тансверира 1 ембрион со најдобар квалитет или 2 со послаб квалитет.
- Ако мајката е од 37 до 39 години и е трет обид тогаш може да се трансферират не повеќе од 2 ембриона без значение на квалитетот.
- Ако мајката од 40 до 42 години тогаш без разлика за кој обид се работи се трансферираат 2 ембриони без значение за квалитетот (94,96)

Како што се возраста на жената се зголемува, стапката на успешна ИВФ постапка има тенденција да се намалува, се регистрира негативана корелација.

Во земјите каде не е точно утврдено со закон бројот на трансферирани ембриони бројот го одредува гинекологот со цел да ја максимизира можноста за забременување и ја минимизира можноста за мултипна бременост се разбира во договор со брачниот пар при тоа објаснувајќи им дека од една страна големиот број на внесени ембриони не ја зголемуваат шансата за забременување затоа што “гужвата” смета на зацврстувањето на ембрионот на сидот на матката и при тоа може да недојде до засадување воопшто. А од друга страна ако постапката заврши среќно мултипната бременост носи ризик од спонтано потфрлување, предвремено раѓање и компликации за време на бременоста.

Авторите советуваат за зголемена претпазливост кај скрининг бебиња зачнати со методот на вештачко оплодување (92). McKibbin и Dabbs по третманот со вештачко оплодување, 20% од бебињата ги исполнуваат скрининг критериумите за РОП(93).

Но заеднички став на сите истражувачи е дека малата родилна тежина и ниската гестациската старост се признаваат како еден од најважните фактори на ризик за РОП.

Двата фактори се поврзани со степенот на незрелост на ретиналниот нервен и васкуларен равој, а со тоа и на ранливоста на ретината на инзулт. Понатака пониската гестациска недела и пониската родилна тежина толку многу го продлабочуваат губењето на фактори обезбедени од старана на интраутерината средина, при што незрелиот фетус не може да се развие нормално. Ниската гестациска возраст исто така го продолжува времетраењето на изложеноста на прематурусот на неповолни ризик фактори кои придонесуваат за развој на прематурна ретинопатија.

Неонаталните инфекции особено габичните инфекции претставуваат фактори на

ризик за прематурна ретинопатија (97-99). Неонаталната бактериемија исто така претставува ризик фактор за настанување на тешките форми на РОП кај предвреме родените деца со екстремно ниска гестациска возраст (97,100)

### ***1.7 Индикации за можен скрининг на РОП, време, процедура***

Целта на скрининг програмата е идентификација на предвреме родените деца со апсолутна индикација за третман на Прематурна ретинопатија

Според протоколот на Америчката академија за офталмологија во скрининг програмата за РОП треба да бидат вклучени сите:

1.Прематуруси родени во или пред 30-та гестациска недела и/или со родилна тежина од 1500 гр или помалку, како и деца родени со родилна тежина од 1500 до 2000 гр, со нестабилна клиничка слика во тесна соработка со неонатолог. Со високиот квалитет на неонатална интензивна нега, со постојаните критериуми само околу 10% од предвреме родените деца за РОП имаат потреба од третман(16,101) кои биле прегледани во склоп на скрининг програмата за прематурна ретинопатија.

2. Прегледот на прематурусите треба да го направи обучен офталмолог за преглед, дијагноза и третман на РОП. Со големо знаење од областа на неонатологијата и прематуритетот за да може да ја идентификува ретинопатијата и тоа во кој стадиум и на која локализација се наоѓа со цел да се започне со навремена терапија ако тоа е потребно.

3.Прегледот на очното дно генерално се препорачува кај прематуруси во 4-6 постнатална или помеѓу недела од животот.Тие се повторуваат на секои 1-3 недели, се до комплетна васкуларизација на ретината.

Треба да има најмалку два прегледа на очното дно на дилатирана зеница. Еден преглед е доволен само ако наодот при прегледот покажува дека ретината е во целост васкулизирана и тоа билатерално.

Потребно е да се посвети големо внимание при скрининг прегледот и секој последователен преглед како и време. Терапијата треба да се изврши во рок од 72 часа по дијагностицирањето на ретинпатијата со стадиум 3 за да се минимизира ризикот или да се спречи настанувањето на ретинална аблација.

Очните прегледи за скрининг за РОП може да бидат болни за прематурите, дури и кога се вршат од страна на обучени офталмолози (16,102)

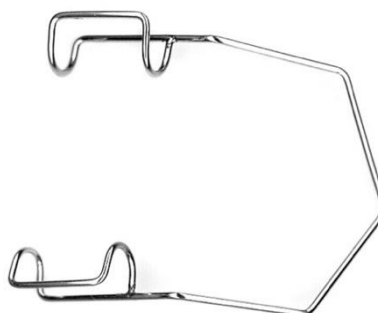
Пупиларна дилатација се постигнува со користење капки за очи, мрежницата се испитува со помош на бинокуларен индиректен офталмоскоп или со специјална дигитална ретинална камера. Инструменти кои се користат за преглед со бинокуларен индиректен офталмоскоп се Saueg спекулум ги држи очите нежно отворени, периферните делови на ретината се гледаат користејќи склерална депресија со помош на Flynn-ов склерален депресор. При прегледот на ретината со помош на ретиналната камера се користи само блефаростат.



Слика 6 Бинокуларен индиректен офталмоскоп



Слика 7 Асферична лупа од 28 диоптрии



Слика 8 Склерален индентатор и блефаростат



Слика 9 Retscam Calrity 3 (ретиална камера)

Разликата помеѓу прегледот со бинокуларен индиректен офтсмоскоп и со ретиалната камера е голема.

Ретиалната камера е целосно интегриран систем кој овозможува следна генерација на офталомолошка визуелизација, фотодокументација и леснотија при користењето. Овој напреден систем овозможува сликање на дигитални слики во боја со висока резулација, ред фри (red free) и флуоросцински ангиографски слики кои понатака се користат за непосредна проценка на ретината, оптичкиот диск, макулта, задниот пол и



предната комора. Исто така овозможува компарација на слика со слика. Сликата што се добива со ретиналната камера нема лажен простор на периферијата. Таа е исправена како кај глобус и го прати аголот на закривеност на самото око, за разлика од нејзе сликата што се добива со бинокуларен индиректен офталмоскоп е како географска карта што значи дека периферијата на ретината се развлекува. Со ретиналната камера со еден збор се добива реална слика(слика 10,11).

Екстремната контрасна способност на флуоросцинската ангиографија обезбедува остра визуелизација на васкуларните аномалии кои со офталмоскоп можат да се пропуштат да се видат. Неговите резултати служат како вредна хируршка алатка за планирање на операцијата.

Реткам-от содржи палета на објективи: леќа со агол на гледање од 130 степени за предвреме родени деца, леќа со агол на гледање од 120 степени за новороденчиња, леќа со агол на гледање од 30 степени за големо зголемување, леќа со агол на гледање од 80 степени за висок контраст и леќа за портрет кој се користи за надворешни фотографии. Додека бинокуларниот индиректен офталмоскоп овозможува само слика од 30 степени.



Слика 10 FA vs Color Imaging(слика)

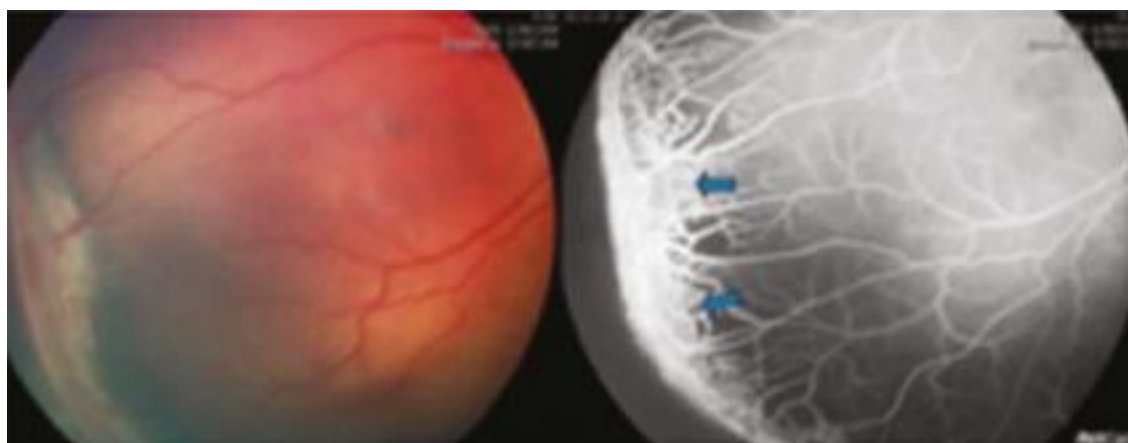
Превземено од RetCam3,Digital Imaging.

Слика на пациент третиран од РОП со ласер фотокоагулација границата на васкуларната површина е јасна на ФА сликата, додека на колор сликата границите се скриени во рамките на третираната површина

Слика 11 FA vs Color Imaging(слика)

Превземено од RetCam3,Digital Imaging

Слика на пациент со РОП сините стрелки ја покажуваат областа каде ФА овозможува визуелизација на крните садови кои не се очигледни на колор сликата.



Но најважно од сите разлики е тоа што при испитување на ретината со ретинална камера е што пациентот нема болка затоа што не се користи склерален индентатор и затоа не се користи топикална анестезија. Понатака ретиналната камера овозможува и телемедицина т.е. сликите да се пратат до други рефертени центри.

Испитувањето на мрежницата на предвремено родените доенчиња се врши за да се утврди до која паралела достигнале ретиналните крвни садови (зона), и дали или не крвните садови растат рамномерно во ниво на ретина (stage-степен). Откако садовите ќе пораснат во зона 3 детето се ослободува од понатамошен скрининг за РОП(103).

4. Контролите ги планира офталмолог на основа на наодот на првичниот преглед при тоа користејќи ја Меѓународната класификација на РОП.

А. Кај случаи каде што ретиналната васкуларизација се протега до зона II при тоа нема присутна ретинопатија, наредната контрола се закажува за 2 недели. Тие контроли се повторуваат се додека нема целосна васкуларизација на ретината т.е. васкуларизацијата нестигне до зона III

**Б.** Ако кај предвреме родените деца при првичниот преглед се констатира дека се ризични за РОП треба да се контролираат еднаш неделно зошто болеста може многу брзо да прогредира.

Тоа го подразбира следното:

**Б.1** Секое прематурче со праговна болест во зона I

**Б.2** Прематурчиња со присутна ретинопатија во зона II:

- Присутна ретинопатија-РОП со стадиум 3 без придружни заболувања

- Присутна ретинопатија-РОП со стадиум 2 со дополнителни промени

- Присутна ретинопатија-РОП со стадиум 3 со дополнителни промени, но се уште неекстензивни за ласерска фотокоагулациона терапија-ЛФК

**В.** Прематурите со полесен степен на РОП во зона II треба да се закажуваат на контрола на 2 недели. Децата без РОП но со инкомплетна васкуларизација во зона I треба да се прегледувани еднаш неделно се додека васкуларизацијата не ја достигне во целост зона III

**Г.** Ако не се детектира РОП а при тоа ретиналната васкуларизација е инкомплетна во зона II контролите се закажуваат на секои две недели се додека васкуларизацијата не се развие во целост во зоната III

**Д.** Ретината на предвреме родените деца со инкомплетна васкуларизација во зона III треба да се контролираат на секои 2-3 недели зошто обично таа комплетно созрева. РОП-от во зона III регредира без никакви последици на видната функција на детето иако во зоната III крвните садови се невообичаени а прематурите е со мала родилна тежина, контролата треба да се направи во рок од 2 недели

**Ѓ.** Децата со РОП 3 во зона I или II во 5 или повеќе контуинирани секторни саати од часовникот или 8 неконтуинирани од часовникот (ПРАГОВНА болест), со дилатирани и тортуозни крвни садови (ПЛУС болест) треба да се третираат со ласер фотокоагулација во рок од 72 часа, пред да настане аблација на ретина

### ***1.8 Дијагноза на ROP и Меѓународна класификација на ретинопатија кај предвремено (ICROP)***

Стадиумите (stage) на РОП се дефинирани од страна на Меѓународната класификација на ретинопатија кај предвремено родените (International Classification of Retinopathy of Prematurity - ICROP).

Во 1984 година, се формира Комитет кој се состои од 23 офталмолози од 11 земји кои ја создаваат Меѓународната класификација на ретинопатија кај предвремено родените (ICROP)(104). Овој нов систем на класификација врши демаркација на локацијата на болест во зони на ретината (1, 2, и 3), на степенот на болеста базирани на часовник - часа (1-12), и тежината на болеста во фази (0 -5). Истата година е печатена, но во 1987г. е проширена и ревидирана со ROP секвелите.

Според Меѓународната класификација на ретинопатија кај предвремено родени (ICROP)(104). ICROP користи голем број на параметри за да се опише болеста. Тие се локацијата на болеста во зони (1, 2, и 3), периферниот степенот на болеста се базира на саатите од часовникот (1-12), тежината на болеста (стадиум 1-5) и на присуството или отсуството на "Плус болест". Секој аспект на класификацијата има техничка дефиниција. Оваа класификација се користи за клинички испитувања, и беше ревидирана во 2005 година (105).

Зоните се центрирани на оптичкиот нерв и ја даваат локализацијата на заболувањето.

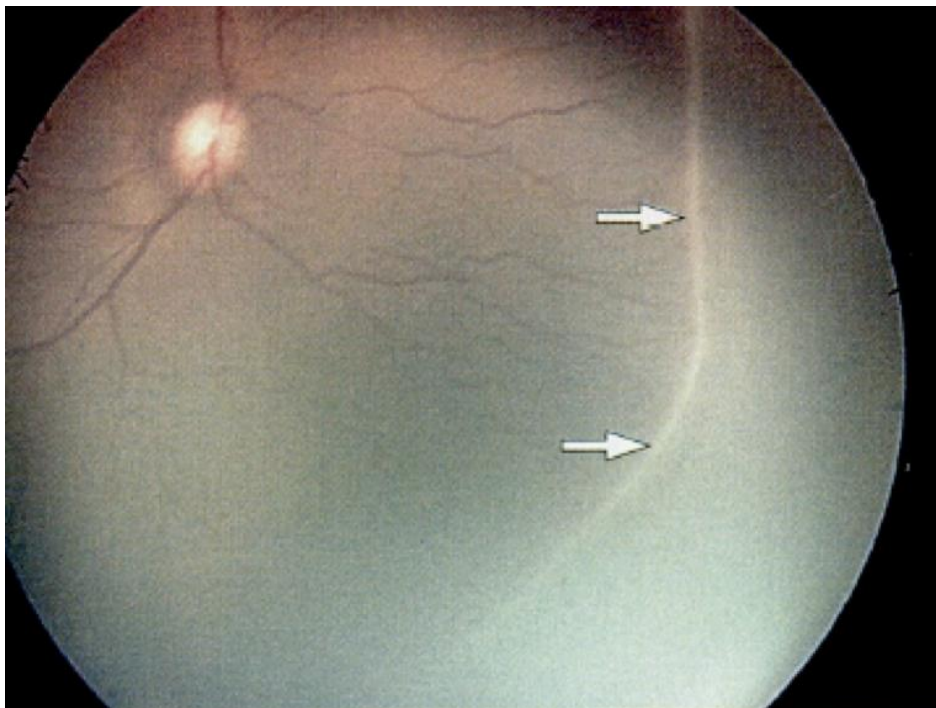
**Зона 1** е ограничена со имагинарен круг со дијаметар помал од двојната далечине на центарот на папилата и центарот на макулата

**Зона 2** се простира концентрично околу зона 1, до назалниот дел на запчестата линија (ore serate) и до темпоралниот екватор

**Зона 3** е во форма на полумесечина пред зона 2

Степените-stage ги опишуваат офталмолошките наоди на спојот помеѓу васкуларизираната и аваскуларната ретина, и ја прикажуваат тежината на заболувањето:

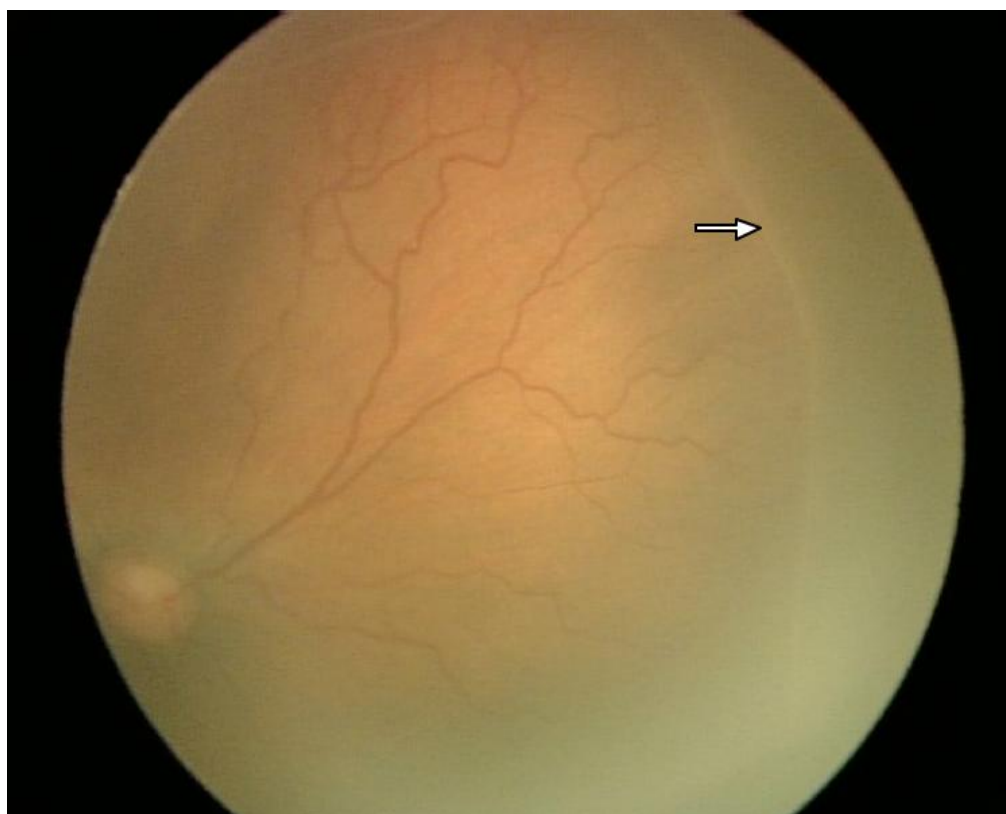
*Стадиум 1* (демаркациона линија); прв знак за роп е формирање на тенка, брановидна сивобела линија која е приближно паралелна со *ore serate* и ја раздвојува аваскуларната од васкуларната ретина. Линијата е воочлива на темпоралната периферија и можат да се видат абнормални разгранети крвни садови кои водат до нејзе



Слика 12 Прематурна ретинопатија ( десно око со фокус на назалната половина на ретината ), Стадиум 1 демаркациона линија

Превземено од проф. Ана Орос, слика со Ret Cam Clarity 3

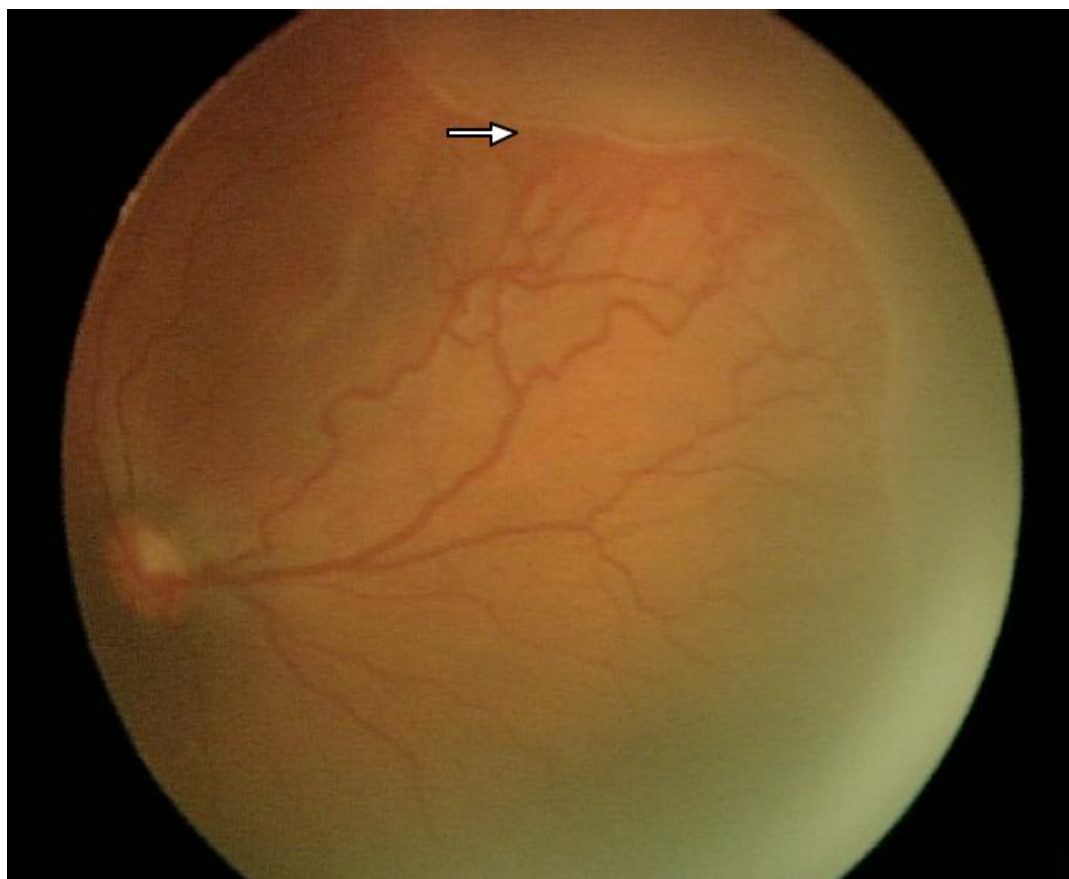
**Стадиум 2** (гребен) ; Доколку болеста напредува, демаркационата линија се развива во издигнат гребен над ниво на ретина.



Слика13 Прематурна ретинопатија ( десно око со фокус на назалната половина на ретината ), Стадиум 2 Гребен

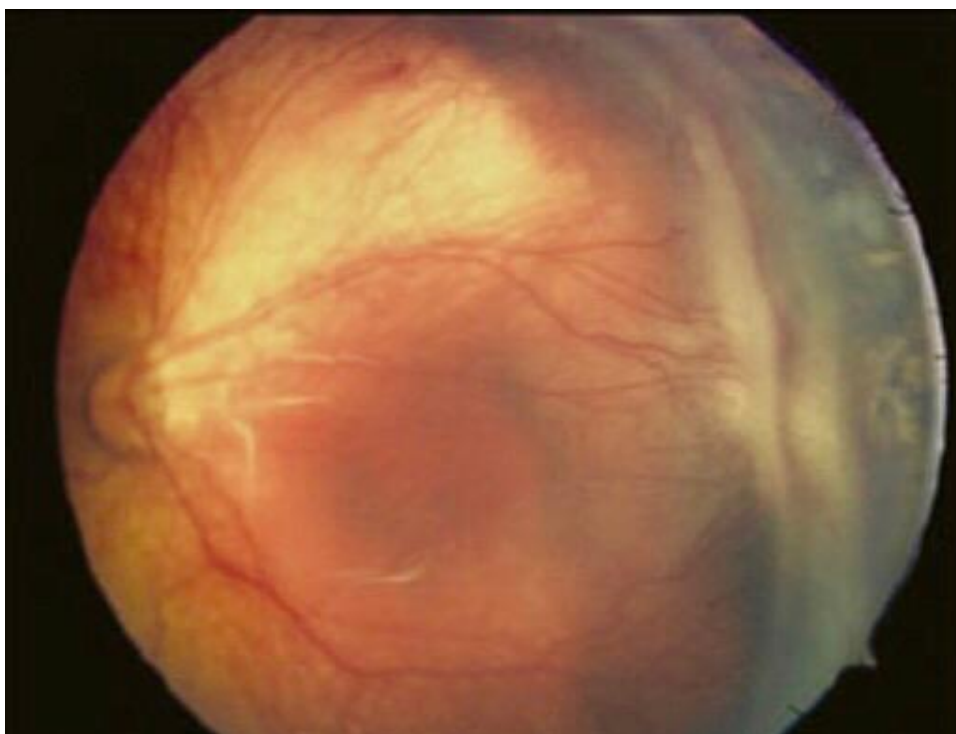
Превземено од проф. Ана Орос, слика со Ret Cam Clarity 3

**Стадиум 3** (гребен со екстаретинална фиброваскуларна пролиферација); Кога болеста напредува од стадиум 2 во стадиум 3 гребенот добива розе боја заради фиброваскуларната пролиферација, која напредува до површината на ретината и навлегува во vitreus. Тој е попатен со дилатација и тортуозитет на крвните ретинални садови позади екваторот. Ретиналните хеморагии се чести а може и да дојде и до крварење во стаклестото тело.



Слика14 Прематурна ретинопатија ( лево око со фокус на темпоралната половина на ретината ), Стадиум 3 Гребен со екстаретинална фиброваскуларна пролиферација  
Превземено од проф. Ана Орос, слика со Ret Cam Clarity 3

**Стадиум 4** (суб-тотална аблација на ретина); настанува после прогресија на фиброваскуларната пролиферација. Аблацијата настанува на крајната периферија и се шири централно. Типично се развива кај новороденчиња стари околу 10 недели и



Слика15 Прематурна ретинопатија ( Десно око, Стадиум 4 субтотална аблација на ретина)

Превземено од проф. Ана Орос, слика со Ret Cam Clarity 3



**Стадиум 5** (тотална аблација на ретината)



Слика 16 Прематурна ретинопатија (десно око, Стадиум 5 тотална аблација на ретина )  
Превземено од проф. Ана Орос, слика со Ret Cam Clarity 3

Други промени кои се регистрираат се

**Плус болест:** означува тенденција кон прогресија и се карактеризира со:

Неможност зеницата да се дилатира со голема проширеност на крвните садови на очното дно

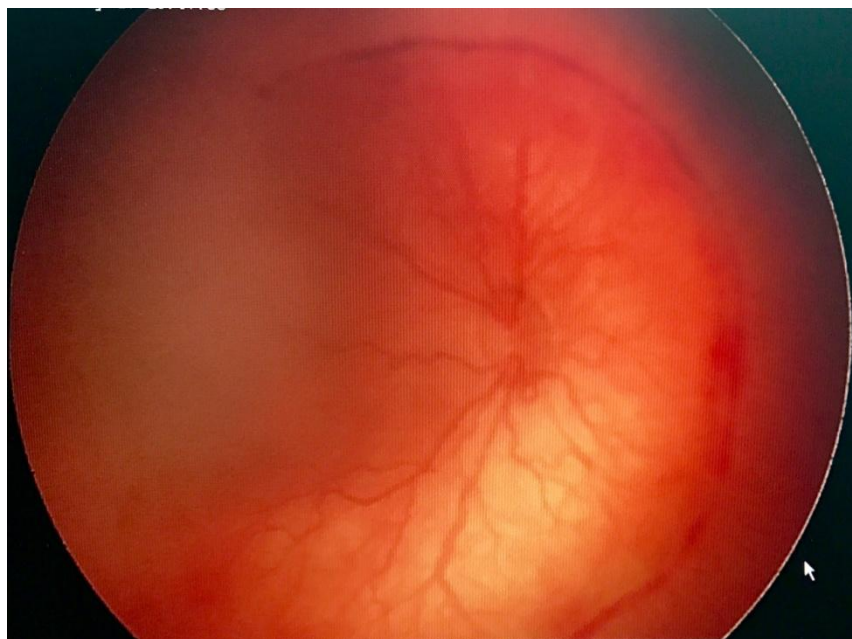
Слаба транспарентност на стаклестото тело

Дилатација на вените и тортуозитет на артериите на задниот пол

Зголемен број на преретинални и витреални хеморагии и

**Праговна болест**(threshold disease) (кански). Се дефинира како 5 последователни саати на часовникот или осум неkontинуирани саати на часовникот на екстраретинална неоваскуларизација (стадиум 3 на болеста) во зона 1 или зона 2 пратена со **плус болест** и представува индикација за лечење

Постои и посебен ентитет кој представува многу агресивен облик на заболувањето *''aggressive posterior disease''* неодговара на ниту една зона или стадиум



Слика 17 АП РОП ( десно око ) *''aggressive posterior disease'' APROP*  
Превземено од проф. Ана Орос, слика со Ret Cam Clarity 3

### ***1.9 Прогноза на РОП***

Стадиум 1 и 2 не доведува до слепило. Сепак, тие можат да напредуваат кон потешки стадиуми. Прогресија на стадиум 4 (парцијалано ретинално одлепување), или стадиум 5 (тотално ретинално одлепување), ќе резултира со делумна или целосна загуба на видната функција на детето(106).

### ***1.10 Диференцијална дијагноза***

Најтешкиот аспект на диференцијалната дијагноза може да произлезе од сличноста со други болести(107-108):

- Фамилијарна ексудативно витреоретинопатија што е генетичко нарушување кое ја нарушува ретиналната васкуларизација.
- Перзистентен фетален васкуларниот синдром (Persistent fetal vasculature syndrome), исто така познат под името како перзистентно примарно

хиперпластично стаклесто тело (Persistent hyperplastic primary vitreous) кои можат да предизвикаат тракција на ретинално одлепување, тешко се разликува, но е типично е еднострано т.е. унилатерално.

- Леукокорија ( бел пупиларен рефлекс ). Тука спаѓаат конгенитална катаракта, ретинобластом, окуларна токсакаријаза, интермедијален увеит, Coat's-болест, X поврзани ретиношизи, крварење во стаклесто тело.
- Ретинална дисплазија
- Norrie-ва болест
- Coloboma

### ***1.11 Скрининг на РОП***

Основа на еден програм за превенција е скрининг на населението на ризик за одредена болест, која со навремена интервенција може да се спречи или барем да се ублажат последиците од нејзе. Но за таа цел потребно е да се точно дефинира популацијата на која во програмата скринингот ќе биде најефикасен.

Многу е мал бројот на објавени истражувања на РОП кај доенчиња во Р.Македонија. Со цел да се овозможи навремена интервенција, се превзема систем на скрининг за доенчиња изложени на ризик за развој на РОП. Овие скрининг протоколи се разликуваат географски, бидејќи дефиницијата на висок ризик не е униформна или совршено дефинирана. Во САД е постигнат консензус, препораките ги даваат различни институции како Америчка академија за педијатрија- секција офталмологија и Америчко друштво за педијатриска офталмологија и страбизам -Америчка Академија за офталмологија-2001г., (103) кој е резултат на работа на експерти и е објавено и ревидирано во Педијатрија 2006. Тие вклучуваат деца со родилна тежина под 1500 грама или помалку од 30 гестациски недели . Според нивниот консензус првиот преглед треба да се одржи во рамките на првите 4 недели на животот, и редовно, еднаш неделно испитување е потребно се додека не е јасно дека не се развива болеста за која е потребен третман, ако не едното или двете очи се развие болеста, тогаш бара лекување. Третманот треба да се администрира во рамките на 72 часа, како услов за брз напредок. Во многу земји постојат национални препораки или протоколи

за скрининг на оваа болест(15,107-108).

Поголем дел од протоците ги содржат следните препораки:

- прегледот треба да биде направен од страна на офталмолог со индиректен офталмоскоп и асферична леќа од 28 Д (за соодветна идентификација на зоните).

Самиот тест е непријатен за бебето, па офталмологот треба да биде што е можно побрз. Може да се користи Saueg спекулум (ги држи очите нежно отворени). Flynn-ов склерален депресор (за ротација и депресија на ситни-мали очи). Во високо развиените земји се се користи специјална дигитална камера наречена RetCam.

- Претходно, зениците на детето треба да се прошират со капки мидријатик(тропикамид 0,5% на секои 15 минути за 1 час со компресија на солзните точки) а окото на детето се анестезира со локален анестетик. Пред прегледот се поставува блефаростат.
- Наодите се запишуваат во картон имајќи ја во предвид Меѓународната класификација за прематурна ретинопатија.

Sample for ROP consultation  
ROP consultation form

Birth Wt \_\_\_\_\_ Generational Age \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_

Facial Features \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Cardiovascular \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Gastrointestinal \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Genitourinary \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Neurologic \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Infections \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Maternal Factors \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Pulmonary \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_ Oxygen Exposure \_\_\_\_\_

Lids \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Conjunctive \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Cornea \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Iris \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Ant. Chamber \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Lens \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Vitreous \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_  
Optic Nerves \_\_\_\_\_NL\_\_\_\_\_

Zone \_\_\_\_\_ Stage \_\_\_\_\_ Plus \_\_\_\_\_

Zone \_\_\_\_\_ Stage \_\_\_\_\_ Plus \_\_\_\_\_

Impression: OD \_\_\_\_\_  
OS \_\_\_\_\_

Recommendation \_\_\_\_\_

Слика 18 Картон за запис на наодите

- Се прегледуваат новороденчиња чија родилна тежина е 1500 грама или помала и оние со бременоста од 28 недели или помалку.
- Се прегледуваат новороденчиња чија родилна тежина е помеѓу 1500-2000 грама, кои имаат нестабилен клинички тек и, според мислењето на неонатологот се високо ризични. Ако за време на прегледот се утврди дека ретината е во целост васкуларизирана се откажуваат понатамошните контроли.
- Првиот преглед се прави 1 до 1,5 месеци по породувањето или во 31-32 постконцепционална или постменструална недела.
- Третманот треба да се превземе во рок од 72 часа по индикациите за третман. Истовремено проверките и контролите треба да се временски одредени така што пациентот кој има потреба навремено да се подложи на лечење.
- Родителите на пациентот треба да бидат информирани за состојбата на детето и запознаени за можноста за прогресија на болеста, додека детето е на третман во болница.

Клучна и многу одговорна улога за организирање прегледи и контроли на овие деца ги сносат Одделенијата за интензивна нега на новороденчиња. Секоја единица на интензивна нега треба да постави критериуми за скрининг во писмена форма или електронска форма, во согласност со офталмолозите. Критериумите кој ги користат неонатолозите се различни: го уклучуваат паритетот, траењето на механичка вентилација, должина на давање на кислород, времетраење на претстој на бебето во инкубатор, инфекции, лошо напредување на тежината, постнатално давање на стероиди, тежина на болеста поради кое е детето лекувано, како и апгар скорот и слично.

Апгар скорот е метода за брзо сумирање на здравјето на новороденчето. Резултат од 7, 8, 9 е нормален и е знак дека новороденчето е во добра здравствена состојба. Апгар скорот од 10 е многу необичен, бидејќи речиси сите новородени вообичаено губат 1 поен за посинети раце и нозе, што е нормално за по раѓањето. Секој Апгар скор помал од 7 е знак дека бебето треба медицинска помош.

Родителите треба да бидат информирани за тежината на болеста, која може да доведе до слепило кај детето. Треба да се потенцира важноста на навремено носење на детето на контролни прегледи, бидејќи кај заболувањето постои тесно ограничен временски

простор, кога е единствено можно да се превземе адекватно лечење.

### ***1.12 Третман***

Третманот на РОП зависи од степенот на состојбата и локацијата. Болеста се третира кога достигнува трет плус степен, а промените настануваат низ 5 последователни саати или 8 кумулативни саати во првата и втората зона(108). Неопходно е во рок од 72ч да се започне со терапија т.е. да се започнесо деструкција на исхемичната неоваскуларна периферна ретина со цел да се спречи текот на пролиферативниот процес кој води до аблација на ретина. Кај агресивната прематурна ретинопатија (АПРОП) треба да се почне 48ч од поставувањето на дијагнозата.

Денес се користат повеќе видови на терапија(108-113):

- ***Криотерапија***

Се прави замрзнување на периферијата на аваскуларна ретина што доведува до девитализација. Таа се изведува во општа или локална анестезија. Се прави замрзнување на периферната аваскуларна зона што доведува до криоаблација.

20 едноредни криопечати се аплицираат со криосондата на аваскуларната зона до фиброваскуларната брана или може да се нанесат 50 дворедни криопечати.

Криотерапијата се изведува под директна визуелизација

Резултатите се регресија на ретинопатијата од 1 и 2 степен како и стабилизација на 3 степен со плус знак. За жал има и нескани ефекти а тоа себолка и воспаление на окото.

Компликации кои се јавуваат најчести се лацерација на конјуктива, брадикардија, аблација на ретина, хемофталмус, набори на макула, субконјуктивлно крварење.

Кај 26% од случаите се јавуваат компликации, а кај нетретираните 47% покажале студиите (16, 108)

- ***Ласерска терапија (фотокоагулација)***

Со помош на ласерската фотокоагулација (ЛФК) се врши деструирање на исхемичната ретина при што доаѓа до формирање на лузни од ЛФК-то и тие го преорентираат текот на продукција на факторите за раст од ретината во хороидеата. Таа се изведува со

употрба на диоден ласер кој емитува инфрацрвена светлост со бранова должина од 810nm.

На бинокуларнит индиректен офталмоскоп се додава диодниот ласер а за подобра визуелизација се користи лупа со 28Д или 20Д. Ласерирањето се изведува на махимално дилатирана зеница со помош на склерален индентатор и се користи топикална анестезија. Ласерските печати кои се аплицираат можат да биат поединечни или конфлуентни и ти се гледаат како белузлави тркалезни полиња. Резултатите од лекувањето се гледаат после 7 дена од ласерирањето. Ако РОП-от не се повлече ласерирањето се повторува 10-14 дена од првиот третман.

Ласерската коагулација претставува златен стандард за третман на РОП

- ***Интравитреалното вбризување на anti VEGF.***

Ветувачка иднина во стратегијата на борбата против РОП има користењето на анти VEGF терапијата ( анти-VEGF специфично неутрализирани антитела, Бевацизумаб , Ранибизумаб).

VEGF игра значајна улога и во исхемичната и во вазопродлиферативната фаза на РОП. Третирањето со anti-VEGF терапија нуди одредени предности во однос на ласер терапијата: - лесен начин на употреба,

- брзо дејство

- подобра видна острина

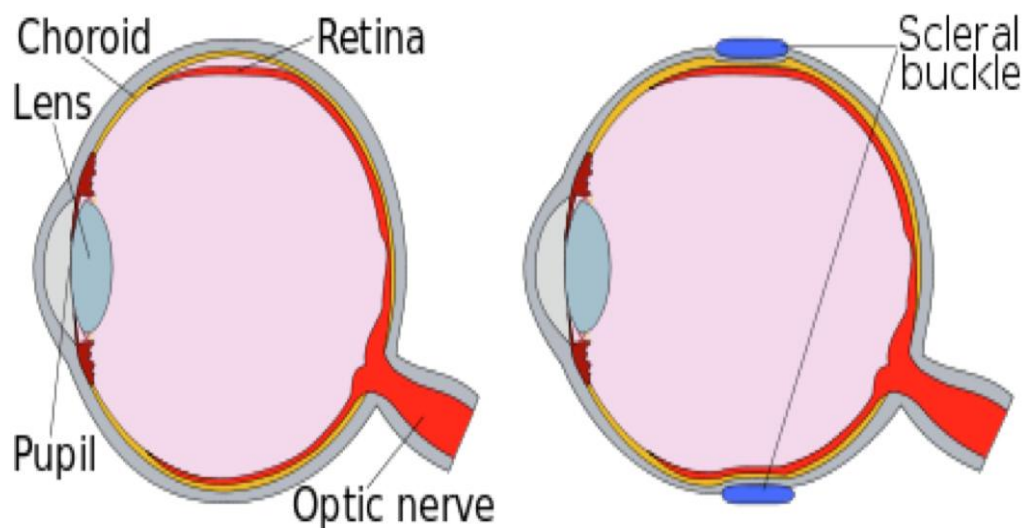
Но можни се :

- компликации како: endophthalmitis, покачен очен притисок, заматување на леќата и крвавење.

Лекот се дава Off-label ( употреба на фармацевтски лек со неодобрена индикација или во неодобрена возрасна група, дозирање или начин на администрација).

- ***Хирушки третман***

- Се ставаат склерални пломби (scleral buckling) на половите, а некои препорачуваат комплетна конфлуентност на пломбата, се користи за 4 и 5 степен на РОП



Слика 19 Приказ на scleral buckling

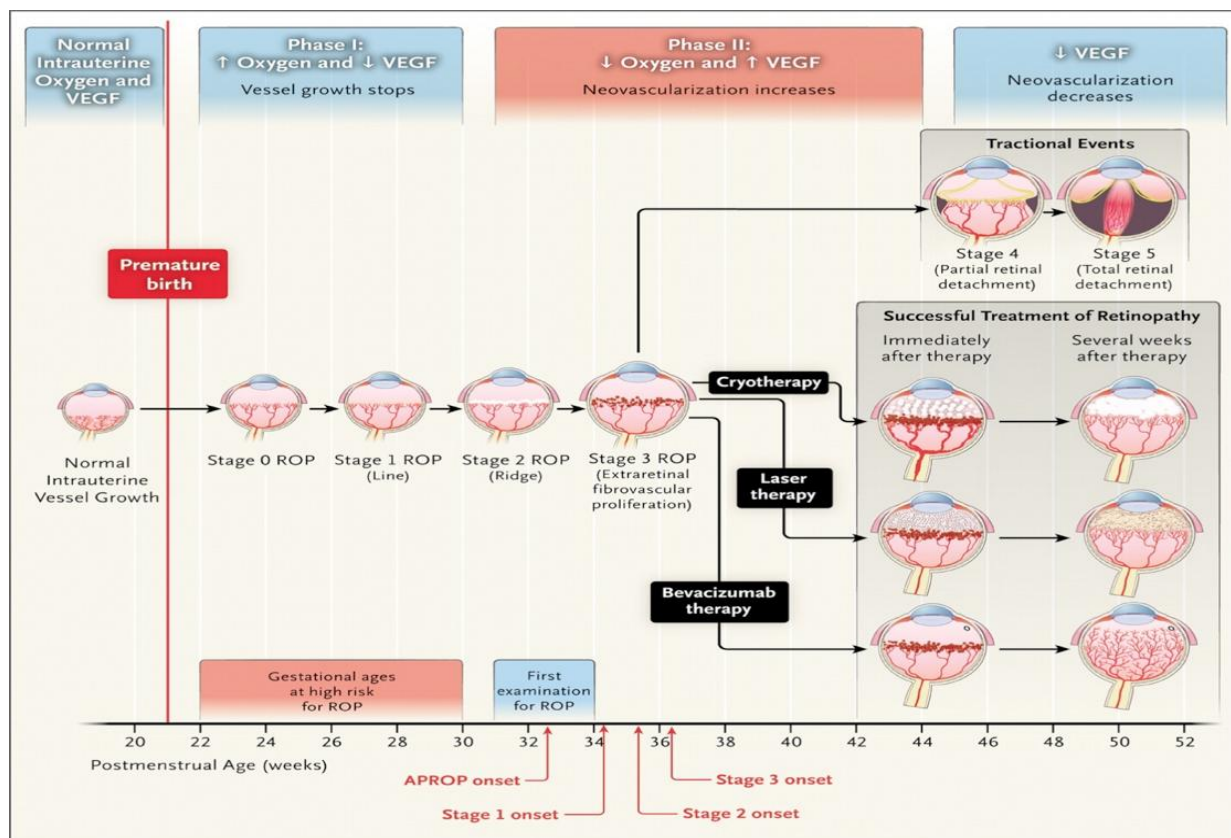
*-Витректомија.*

Со помош на овој оперативен зафат се постигнуваат добри анатомски резултати но за жал функционалните резултати се слаби во форма на перцепција на светлост. Од техники се користат ППВ (парс плана виеректомија) и open sky.

Витректомијата се користи само за тешки облици на РОП: 4Б и 5 и се врши механичко ослободување на витроретиналната тракција

- Оралната апликација на пропранолол се користи за справување со прогресијата на РОП.





Слика20 Патогенеза и терапија на ретинопатија кај предвремено родени (РОП).

Фази 1 и 2 на ROP се поврзани со различни нивоа на васкуларен ендотелиален фактор на раст (VEGF), кислород и неоваскуларно активност. ROP фази 0 до 5 се прикажани, како што се на резултати, кога терапијата е успешна, криотерапија (воведена во клинички испитувања во 1988 година), 10 ласерска терапија (воведена во клиничко испитување во 2003 година), 12 и интравитреалното вбризување на bevacizumab. Криотерапијата вклучува лузни на целосна окуларна дебелина, ласерска терапија дебели лузни на ретината, и интравитреалното bevacizumab лузни со игла во близина на лимбус.

### 1.13 Следење-follow up

Секое предвремено дете треба да се следи се додека активната болест не се смири. 20% од пред време родените деца развиваат стробизам, рефракциска грешка,

нистагмус, амблиопија, дефекти во стерео видот и церебрално оштетување на видот и детскиот офталмолог треба да ги следи на секои 6 месеци се додека не наполнат 3 години. 10% од предвреме родените деца во подоцнежните години развиваат глауком, Затоа прегледот на очите треба да биде вклучен во годишниот (систематски ) преглед(115).

Следење по ласер или анти-VEGF третман се индивидуализира. Следење на предвременно родени деца (со или без РОП) варира меѓу центри и земји, отсликувајќи различни состојби на здравствениот систем во различни земји и тие се следат мултидисциплинарно и со офталмолошки преглед(107).

### **1.14 Секвели**

- **рефракциоина грешка** (најчесто)

Кај предвреме родените деца зголемена е преваленцата на рефракциски аномалии, без разлика дали имало или немало РОП.

Dobson V и неговите соработници во својата студија пронашле дека најзастапена била хиперметропијата со 77%, додека кратковидоста била многу ретка со 16%

- **кривогледство-страбизам**

фактори за појавување на стробизмот се: окуларни, невролошки и може и комбинирани. Најчести се стробизмите кај деца што имале тешко форми на РОП со ексцентрична фиксација, последична ектопија на макулта, псеудостробизам

- **Амблиопија**

Мрзливо око

- **ретиална аблација и слепило**

Таа се јавува поради резидуалните цикатрициелни витроретинални промени по завршувањето на акутната фаза на прематурната ретинопатија. Најчеста е тракциската аблација но може да се јават и руптурина рерината поради периферните дегенерации и да предизвикаат регматогена аблација

- **неоваскуларен глауком**

## ***2.0 МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА***

Со напредокот на неонаталната нега бебињата со ниска родилна тежина и мала гестациска недела се повеќе и повеќе имаат шанса да преживеат, но за жал расте ризикот за појава на РОП кај овие бебиња. РОП-от е значајна причина за појава на ирверзибилно слепило кај прематурните бебиња во земјите во развој. Како резултат на сето ова императив е да се започнат соодветни скрининг програми за рано откривање и третирање на оваа состојба.

Главниот мотив за спроведување на ова истражување е токму превенцијата на РОП за која е потребно е дефинирање на факторите на ризик поточно Ин витро фертилизацијата(IVF). Актуелноста, комплексноста, противречноста и нецелосно разјаснетата улога на IVF како ризик фактор беше мотив за поставување на целите на овој поднесок, кои сметам ќе бидат потврдени со соодветна научно-методолошка постапка, со што ќе биде ставен во подобар контекст IVF како ризик фактор кој ќе има придонес во расветлувањето на овој нозолошки ентитет. Познавањето на ризик факторите глобално е посебен предизвик, бидејќи тоа ќе допринесе во дијагностичката, тераписката и превентивната дејност. Посебен предизвик ми преставуваше фактот дека на територијата на Македонија досега не е направено истражување за дефинирање и утврдување на ин витро фертилизацијата(IVF) како ризик фактор во настанокот на прематурна ретинопатија.

### ***3.0 ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО***

Главна цел е да се изврши проценка на влијанието на ин витро фертилизацијата (ИВФ) во настанување на прематурна ретинопатија кај предвремено родените бебиња.

Од главната цел произлегуваат специфичните цели

1. Дефинирање и утврдување на влијанието на Ин витро фертилизацијата(ИВФ) во однос на природното оплодување во настанувањето на прематурна ретинопатија кај предвремено родените бебиња
2. Дефинирање, компарирање и утврдување на влијанието на неонаталните ризик фактори (апгар скорот; респираторен дистрес синдром; вродени срцеви заболувања; анемија; инфекции) кај Ин витро фертилизацијата (ИВФ) и природното оплодување во настанувањето на прематурна ретинопатија кај предвремено родените бебиња

#### ***3.1 Хипотези***

За остварување на целите поставени се следниве хипотези:

- Н 1. Ин витро фертилизацијата (ИВФ) е предиспонирачки ризик фактор во настанувањето на прематурна ретинопатија (РОП) кај предвремено родените бебиња
- Н 2. Неонатални заболувања: раната гестација , ниската родилна тежина, апгар скорот во 1, 5 мин, полот , респираторен дистрес синдром, вродени срцеви заболувања; анемија (дефинирано како хемоглобин <110g / l, хематокрит <25%);
- Н 3. Прееклампсија, гестациски дијабетес мелитус преставуваат ризик фактор од страна на мајката.
- Н 4. Мултипни пренатални мајчински фактори како пушење, конзумирање на алкохол, возраст, вид на бременост (едно дете, близнаци, триплети), број на бремености и начин на породување, се ризик фактори за РОП.

Н 5. Постнатални интервенции: употреба на дополнителен кислород; концентрација одржување дополнителен кислород ; дуктус артериозус затворање; трансфузија на крв; преставуваат ризик фактори за РОП.

## **4.0 МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ**

Истражувањето преставува аналитичка “Case control” студија (ретроспективна со проспективен пристап) во периодот 2015-2016г.

Во истражувањето се почитуваат етичките начела на Хелсиншката декларација на Светската Медицинска Асоцијација, Belmont извештајот и UNESCO-вата Универзалната декларација за биоетика и човекови права. Се придржувавме до критериумите за Основна добра клиничка пракса, Законот за здравствена заштита на Република Македонија и Законот за права на пациенти на Република Македонија.

Студијата се спроведе на Одделението за Интензивна Неонатолошка Нега и Терапија при Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство, и одделот за Детска офталмологија на Клиниката за Очни болести, Скопје.

Во студијата се вклучени 195 предвреме родени деца кои ги исполнуваат критериумите на Американската академија за офталмологија (ААО) и ја формираат **I (првата) група**, со родилна тежина  $\leq 1500$  гр и гестациска возраст  $\leq 30$  недела.

Пациентите се поделени во :

-Испитувана група ИГ - предвреме родени деца, начин на оплодување со Ин витро фертилизација-ИВФ.

-Контролна група - предвреме родени деца, начин на оплодување по природен пат -ПО  
Во текот на истражувањето примерокот е стратификуван во четири подгрупи со РОП и без РОП

Во текот на истражуваниот период се формира **II (втора) група** од 163 предвремено родени деца кои го исполнуваат третиот инклузионен критериум, а првите два не т.е имаат родилна тежина поголема од 1500гр и гестациска недела над 30-та . Во посебна анализа ги вклучивме и овие предвремено родени деца.

Селекција на испитаниците за студијата се спроведе според однапред инклузиони и екслузиони критериуми.

**Инклузиони критериуми** на прематурите во скрининг-от за рано откривање на РОП

- Родилната тежина (PT) кој а помала или еднаква на 1500 гр.

- *Гестациската возраст (ГН)* која е 30-а или помала од таа
- Прематурите кои имаат вредности над овие параметри исто така се вклучени во студијата заради проценката на неонатолозите за зголемен ризик за развој на прематурна ретинопатија

### ***Ексклузивни критериуми***

Доенчиња со окуларни вродени аномалии, како што се катаракта, микрофталмија, анофталмија и колобома во едното или двете очи или системски аномалии.

### ***Инструмент на истражувањето***

За оставрување на целите се користеше дводелен анкетен прашалник конструиран посебно прилагоден за оваа цел и клинички преглед.

Првиот дел од прашалникот се однесува на прашања за мајката , а вториот дел го пополнува лекарот

Прв дел

- Начин на оплодување/ природен пат и инвитро оплодување
- вид на бременост ( едно дете, близнаци, триплети )
- број на бремености и раѓања
- мултипли пренатални мајчински фактори- пушење, алкохол,наркотика
- дијабетес,
- прееклампсија
- возраст на мајката
- начинот на породување

втор дел

- Недоносеност , рана гестација, родени  $\leq 30$  гестациска недела и  $>30$  гестациска недела
- родилна тежина  $\leq 1500$  гр. и  $>1500$ gr
- пол
- Високо изложување на кислород

- Апгар скор во 1 и 5мин.
- Различни типови на инфекции(сепса)
- Срцеви дефекти
- Респираторен дистрес
- Анемија
- апнеа
- трансфузија

### *Клинички преглед*

Прегледите ги опфаќаат предвремено родени деца со ниска гестациска недела, родени 30-а или помала од таа и со мала родилна тежина помала или еднаква на 1500 гр. Одделението за Интензивна Неонатолошка Нега и Терапија при Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство. Прематурите кои имаат вредности над овие параметри исто така се вклучени во студијата заради проценката на неонатолозите за зголемен ризик за развој на ретинопатија прематура. Во кабинетот за Прематурна Ретинопатија при Универзитетската Клиника за Очни болести во Скопје се прегледувани и деца испратени од неонатолозите и педијатрите од другите медицински установи од другите градови низ Републиката.

Прегледот е изведен со користење на бинокуларен индиректен офталмоскоп и рачна асферична лупа од 20 диоптрии. Многу е важно прегледот да се извршува во мидријаза. Таа се постигнува со капење sol. Phenyilephrine 2.5% или sol. Cyclopentolate 0.5% на секои 30 минути еден час пред прегледот. После капењето на локален анестетик ( tetracain 0.5%), се поставува стерилен блефаростат за предвреме родени деца ( Fronhauser ), асистентот ја фиксира главата на детето, за ротација и индентација на булбусот за време на прегледот се користи стерилен индентатор. Сите прегледи ги извршува обучен офталмолог од оделот за детска офталмологија на Клиниката за Очни болести Скопје. Сестрите од одделот за Интензивна Нега и Терапија и Одделението за Неонатологија асистираат за време на прегледот и внимателно го пратат детето за цело време на прегледот, мониторирана е сатурацијата на кислород и прегледот се прекинува во случај на појавување на знаци на стрес на



новороденчето се до неговото опоравување, а во некои случаи се одложува прегледот и за наредниот ден. За документирање на состојбата на мрежницата користен е меѓународен прифатен систем на класификација ICROP (82,83).

Кај испитаниците каде што нема да биде дијагностицирана ретинопатија, офталмолошкиот преглед е повторуван на секои 1-2 недели до завршетокот на васкуларизација на периферната мрежница. На секој преглед се забележува досегот на васкуларизацијата на ретината во зони.

Ако се појави ретинопатија се забележува степенот на ретинопатија, во која зона е, циркуларната зафатеност во саати и присуство на <<plus>> болест. Фреквенцијата на понатамошните прегледи зависат од клиничката слика но минимум еднаш неделно. Документирана е развојната динамика на болеста.

Кога болеста достигнува трет степен (екстраретинална фиброваскуларна пролиферација ) децата се упатуваат за ласерска фотокоагулација. Ако лечењето не е потребно прегледите се повторуваат до потполна спонтанa регресија на ретинопатијата и васкуларизација на периферната мрежница.

### ***Согласност***

За спроведување на истражувањето беше побрана согласност од Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство и Универзитетската Клиника за очни болести во Скопје, со предходно објаснување на целите на истражувањето.

На сите учесници во студијата им е понудена информативна согласност при што се информирани за доверливоста и анонимноста која им е загарантирана, а добиените податоци се користат исклучиво за остварување на целите на студијата.

### ***Статистичка анализа:***

Статистичката анализа е изработена во статистички програми: STATISTICA 7.1; SPSS 20.0; Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоците е формирана со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријатни и мултиваријатни методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализирани со одредување на

коефициент на односи, пропорции, стапки и е утврдена статистичката

- значајност меѓу откриените разлики со Pearson Chi-square и Тест на разлики(Difference test).
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии не постоеше отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестираше со Student-ов t – тест.
- Се изработи униваријанта и мултиваријантна логистичка регресија (univariate and multiple logistic regression analyses)
- За квантифицирање на сигнификантните фактори се одредуваше односот на предимство/превага Odds Ratio(OR)
- За CI (confidence интервал  $\pm$  95% CI) се дефинира статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p);
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

## 5.0 РЕЗУЛТАТИ

Во студијата која ја спроведовме во текот на 2015-2016г., вклучени се 195 предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на Американската академија за офталмологија (ААО). Во однос на оплодувањето поделени се во групи: мајки кај кои се регистрира ин витро оплодувањето (ИВФ/испитувана група/ИГ) и мајки кај кои се регистрира природно (спонтано) оплодување (ПО/контролна група/КГ).

Групите во текот на истражувањето се делат на четири подгрупи т.е. со и без РОП.

### *Анализа на I група*

Во групата кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО во ИГ со ИВФ, РОП се регистрира кај 55.1%, а кај 44.9% РОП не се регистрира.

РОП се регистрира во групата кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО во КГ со ПО кај 36.1% , а не се регистрира кај 63.9%(таб и граф 1).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу регистрацијата на РОП кај предвремено родени деца од ИГ и КГ (55.1% vs 36.1%) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0077$ , Difference test)

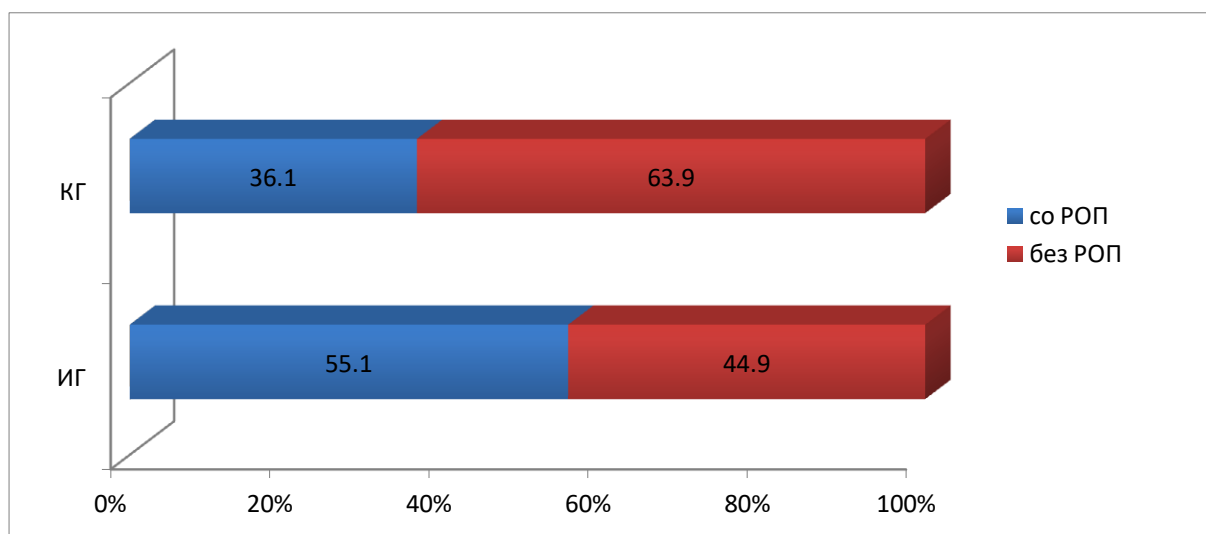
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу начинот на оплодување и манифестирањето на РОП за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 7.10784,  $df = 1$ ,  $p = 0.007675$ ).

Според вкрстениот однос ИГ во однос на КГ ја зголемува шансата за РОП повеќе од два и пол пати  $OR = 2.7140$  (1.2238-6.8620) .

Табела бр.1 Приказ на манифестирањето на РОП кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

РОП/групи	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
без	44	44.9	62	63.9
со	54	55.1	35	36.1
вкупно	98	100.0	97	100.0

Графикон бр.1 Приказ на манифестирањето на РОП кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО



Во ИГ во подгрупите со РОП и без РОП во поголем процент начинот на породувањето е со царски рез-77.8% и 79.5%. Спонтаното породување се регистрира со 22.2% и 20.5%. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу начинот на породување(царски рез и спонтано) во подгрупите со и без РОП е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ , Difference test) (таб и граф 2).

Во КГ во подгрупата со РОП начинот на породување со царски рез е 37.1%, а 62.9% спонтано. Во подгрупата без РОП начинот на породување со царски рез е 40.3%, а 56.7% спонтано. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу начинот на породување во подгрупите со и без РОП е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.2348$ ,  $p = 0.1477$ , Difference test) (таб и граф 2).

Процентот кој се регистрира во однос на начинот на породување царски рез во ИГ подгрупа со РОП е повисок и изнесува 77.8%, а во КГ подгрупа со РОП изнесува 37.1%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0008$ , Difference test)

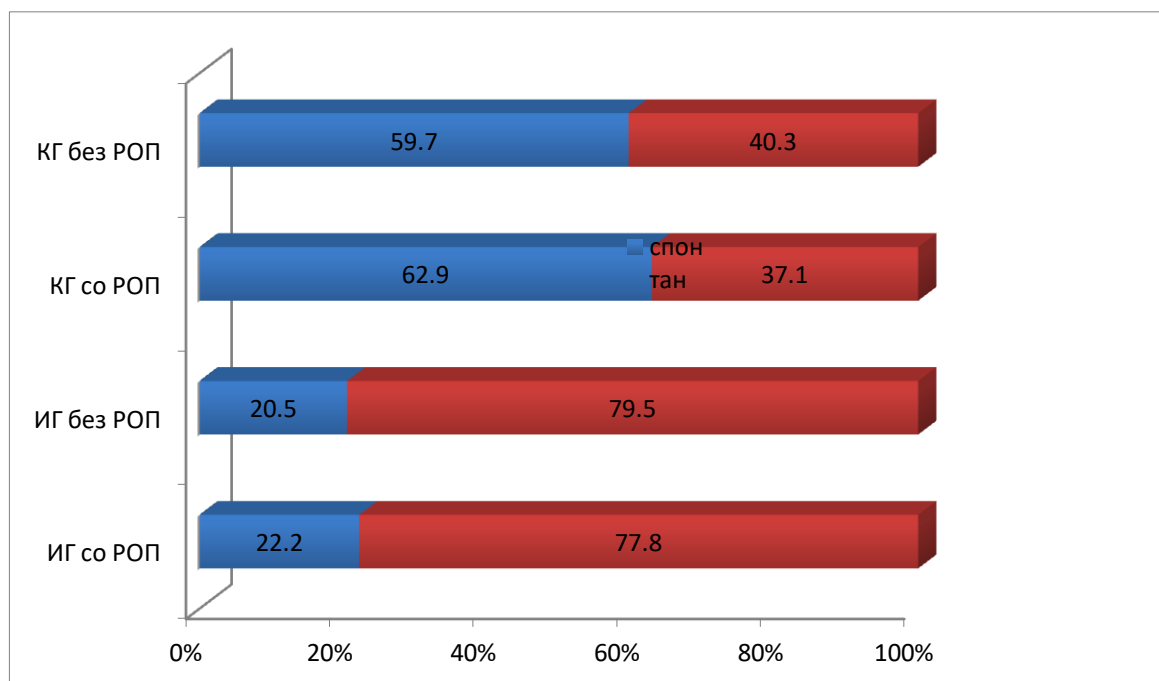
Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу начинот на породување и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 0.044995,  $p = 0.832012$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу начинот на породување и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 0.004354,  $p = 0.947390$ ).

Табела бр.2 Приказ на новородените во однос на начинот на породување кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

Начин/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
спонтано	12	22.2	9	20.5	22	62.9	37	59.7
Царски рез	42	77.8	35	79.5	13	37.1	25	40.3
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

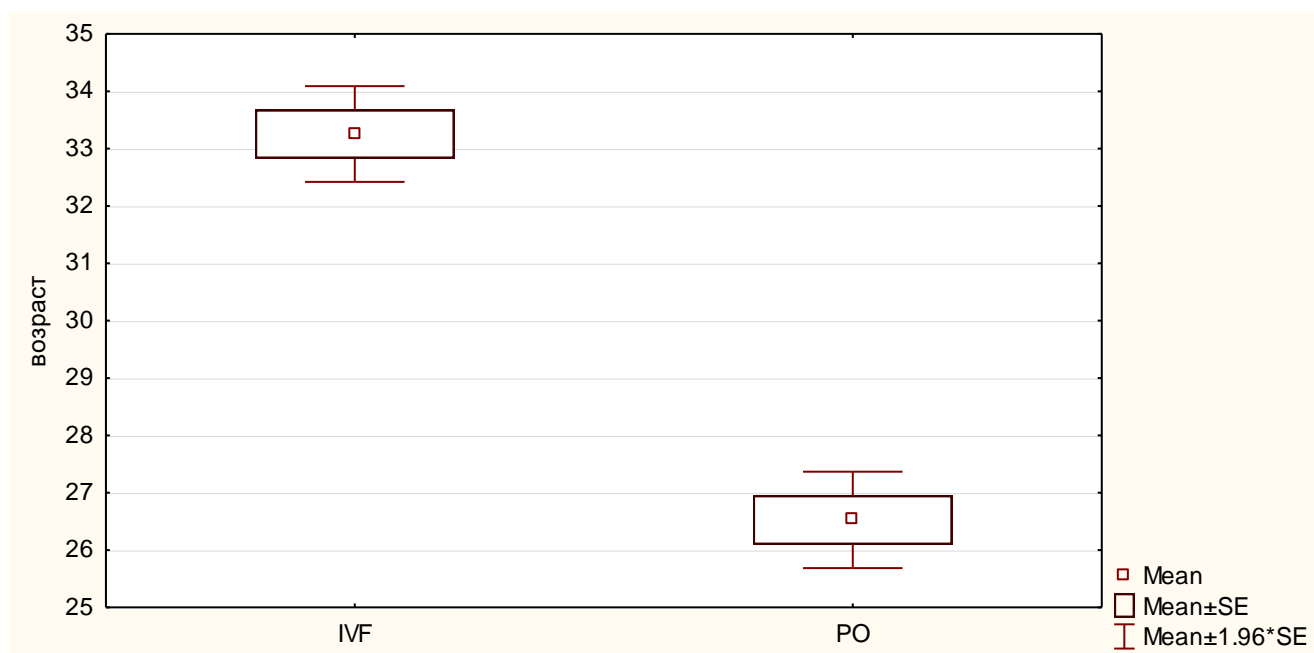
Графикон бр.2 Приказ на новородените во однос на начинот на породување кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО



Табела бр.3 Приказ на просечната возраст на мајката и **t-тест** кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

просек- ИГ	просек- КГ	t-value	p	Стд.Дев.-ИГ	Стд.Дев.- КГ
33.3	26.5	11.14381	0.000000	4.2	4.2

Графикон бр.3 Приказ на на просечната возраст на мајките



Просечната возраст на мајките во КГ изнесува  $26.5 \pm 4.2$ г., а просечната возраст во ИГ е повисока и изнесува  $33.3 \pm 4.2$ г, разликата помеѓу просечната возраст во двете испитувани групи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $t = 5.2$ ,  $p = 0.000000$ ) (таб и граф 3).

Просечната возраст на мајките во КГ групата со РОП изнесува  $28.5 \pm 5.2$ г., а кај подгрупата без РОП е повисока и изнесува  $29.7 \pm 5.1$ г. (таб и граф 4). Разликата помеѓу просечната возраст во двете подгрупи на мајките, со и без РОП е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $t = -1.1$ ,  $p = 0.295516$ ) (таб 4).

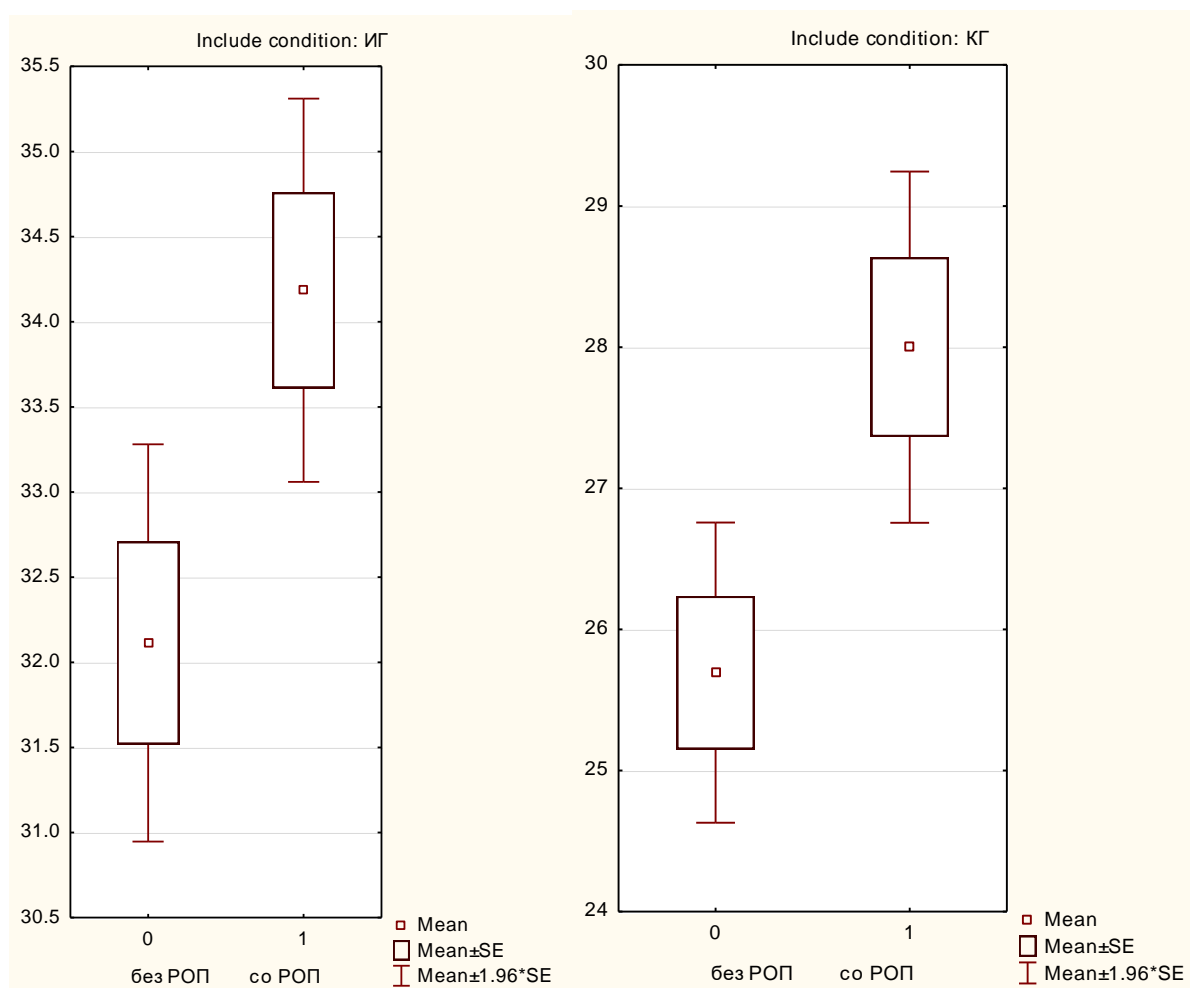
Просечната возраст на мајките во ИГ со РОП изнесува  $31.9 \pm 4.1$ г., а кај подгрупата без РОП е повисока и изнесува РОП изнесува  $33.5 \pm 4.3$ г. Разликата помеѓу просечната

возраст во двете подгрупи на мајките, со и без РОП е статистички несигнификантна за  $p > 0.05 (t = -1.9, p = 0.065012)$  (таб 4).

Табела бр.4 Приказ на просечната возраст на мајката во испитуваните групи во однос на присуството или не на РОП кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

група	просек со РОП	просек без РОП	t-value	p	Стд.Дев.со РОП	Стд.Дев.без РОП
ПО	28.0	25.7	-2.66390	0.009074	3.757346	4.271863
ИВФ	34.2	32.1	-2.48720	0.014600	4.22067	3.948599

Графикон бр.4 Приказ на просечната возраст на мајката во испитуваните групи во однос на присуството или не на РОП



Табела бр 5 Приказ на АНОВА тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
2430.581	3	810.1937	3207.757	191	16.79454	48.24149	0.000000

Табела бр 6 Приказ на Tukey HSD тест

РОП	{1}M=34.185	{2}M=32.114	{3}M=28.000	{4}M=25.694
ИГ со {1}		0.061618	0.000008	0.000008
ИГ без {2}	0.061618		0.000061	0.000008
КГ со {3}	0.000008	0.000061		0.038884
КГ без {4}	0.000008	0.000008	0.038884	

Според Analysis of Variance тестот разликата помеѓу просечните вредности на возраста на мајките во двете (ИГ и КГ) групи со и без РОП подгрупи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000000$ ) (таб 5).

Постои голем избор на така наречени *post hoc* т.е. тестови кои се изведуваат после АНОВА тестот кога дава статистички значајни резултати. Се нарекуваат уште и тестови на повеќекратна споредба. Цел на овие тестови им е да ја откријат разликата (помеѓу повеќе примероци) која е “заслужна “ за вкупниот статистички значаен резултат.

Просечната возраст на мајката во ИГ со РОП е повисока од просечната возраст на мајката од КГ со РОП (34.2г. vs 28г.), според *post hoc* тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000008$ ) (таб.6).

Просечната возраст на мајката во ИГ без РОП е повисока од просечната возраст на мајката од КГ без РОП (32.1г. vs 25.7г.), според *post hoc* тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000008$ ) (таб.6).

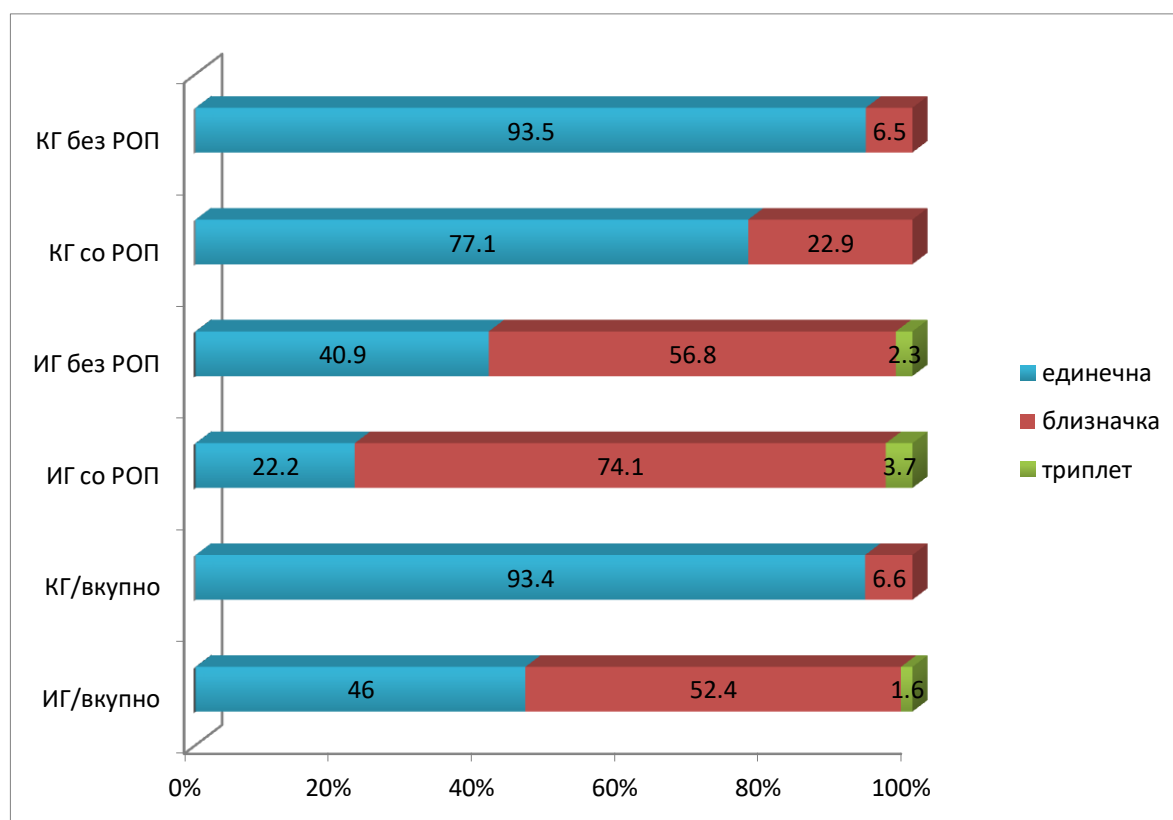
Мултипната бременост се регистрира во поголем процент во ИГ(вкупно) со 54.0% (52.4% близнаци и 1.6%-триплети), а во КГ(вкупно) мултипна бременост се регистри кај 6.6% , процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 7).



Табела бр.7 Приказ на мултипната бременост во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

бременост	единечна		близначка		триплети	
	број	%	број	%	број	%
<i>ИГ/вкупно</i>	29	46.0	33	52.4	1	1.6
<i>КГ/вкупно</i>	85	93.4	6	6.6		
<i>подгрупи</i>						
<i>ИГ со РОП</i>	12	22.2	40	74.1	2	3.7
<i>ИГ без РОП</i>	18	40.9	25	56.8	1	2.3
<i>КГ со РОП</i>	27	77.1	8	22.9		
<i>КГ без РОП</i>	58	93.5	4	6.5		

Графикон бр.7 Приказ на мултипната бременост во испитуваните групи



Во ИГ со РОП , се регистрира единечна бременост со 22.2%, а во поголем процент од 77.8% (74.1%-близначка и 3.7%-триплети) се регистрира мултипната бременост, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 7).

Во ИГ без РОП, се регистрира единечната бременост со 40.9%, а 59.1% се регистрира мултипната бременост, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 7).

Во КГ со РОП, се регистрира поголем процент единечната бременост 82.9%, а 7.1% мултипната бременост, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 7).

Во КГ без РОП, 93.5% се регистрира единечната бременост, а 6.5% се регистрира мултипната бременост, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 7).

Процентуалната разлика која се регистрира во двете групи во однос на манифестирањето на РОП (ИГ со РОП и КГ со РОП) (77.8% vs 7.1%) кај мултипната бременост е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф 7).

Се регистрира статистички сигнификантна зависност помеѓу РОП и мултипната бременост во ИГ (Pearson Chi-square: 7.98525,  $df = 1$ ,  $p = 0.02716$ )

Според вкрстениот однос мултипната бременост ја зголемува шансата за РОП за повеќе од два и пол пати  $OR = 2.6231$  (1.0060-5.8364) во групата со ИВФ.

Се регистрира статистички сигнификантна зависност помеѓу РОП и мултипната бременост во КГ (Pearson Chi-square: 4.0416,  $df = 1$ ,  $p = 0.042081$ )

Според вкрстениот однос мултипната бременост ја зголемува шансата за РОП еден и пол пати  $OR = 1.47$  (1.0463-7.4447) во групата со ПО.

Во ИГ со РОП во поголем процент-74.1% не се регистрираат раѓања, кај 18.5% се регистрираат по едно раѓање и кај 7.4% две раѓања. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу регистрацијата на немање на раѓање верзус останатиот број на раѓања (таб и граф 8).

Во ИГ без РОП во поголем процент-70.5% не се регистрираат раѓања, а кај 18.2% се регистрира по едно раѓање, две раѓања се регистрираат кај 9.1% и кај една пациентка се регистрираат 4 раѓања, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу регистрацијата на немање на раѓање верзус останатиот број раѓања (таб и граф 8).

Во КГ со РОП кај 20.0% не се регистрираат раѓања, кај 60.0% се регистрираат по едно раѓање, кај 8.6% две раѓања, кај 5.7% три и четири раѓања. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу регистрацијата на две раѓања верзус останатиот број на раѓања (таб и граф 8).

Во КГ без РОП кај 35.5% не се регистрираат раѓања, кај 48.4% се регистрираат по едно раѓање, кај 14.5% две раѓања, кај 1.6% три раѓања, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу регистрацијата на немање и две раѓања верзус останатиот број на раѓања(таб и граф 8).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу ИГ со РОП каде не се регистрира раѓање во однос на КГ со РОП каде не се регистрира раѓање е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ , Difference test) (таб и граф 8).

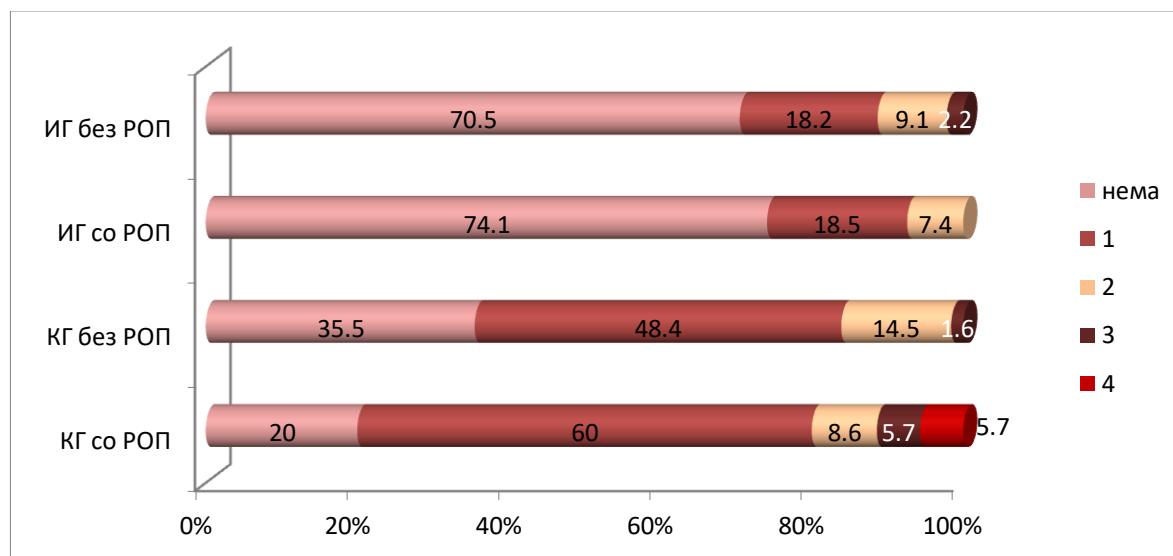
Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу бројот на раѓања и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 2.04436,  $p = .563252$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу бројот на раѓања и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 8 7.76646,  $p = .100517$ ).

Табела бр.8 Приказ на бројот на раѓања во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

КГ/ број на раѓања	со РОП		без РОП	
	број	%	број	%
нема	7	20.0	22	35.5
1	21	60.0	30	48.4
2	3	8.6	9	14.5
3	2	5.7	1	1.6
4	2	5.7		
<b>вкупно</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>
ИГ /број на раѓања	со РОП		без РОП	
	број	%	број	%
нема	40	74.1	31	70.5
1	10	18.5	8	18.2
2	4	7.4	4	9.1
3			1	2.2
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.8 Приказ на бројот на раѓања во испитуваните групи



Во ИГ со РОП во поголем процент-70.4% не се регистрира бременост, кај 29.5% се регистрира една бременост, а кај 16.6% се регистрираат две бремености. Процентуалната разлика помеѓу немањето на бременост во ИГ со РОП верзус останатите модалитети на број на бремености е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 9).

Во ИГ без РОП во поголем процент-54.5% не се регистрира бременост, кај 29.5% се регистрира една бременост, кај 6.8% се регистрираат две и три бремености. Процентуалната разлика помеѓу немањето на бременост во ИГ без РОП верзус останатите модалитети на број на бремености е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 9).

Во КГ со РОП кај 48.5% не се регистрира бременост, кај 22.9% се регистрира една и две бременост, а кај 5.7% се регистрираат три бремености. Процентуалната разлика помеѓу немањето бременост во КГ со РОП верзус остантите модалитети на број на бремености е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 9).

Во КГ без РОП кај 50.0% не се регистрира бременост, кај 32.3% се регистрира една бременост, кај 16.1% се регистрираат по две бремености и кај 1.6% се регистрираат 3 бремености. Процентуалната разлика помеѓу немањето бременост во КГ без РОП верзус остантите модалитети на број на бремености е статистички

сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 9).

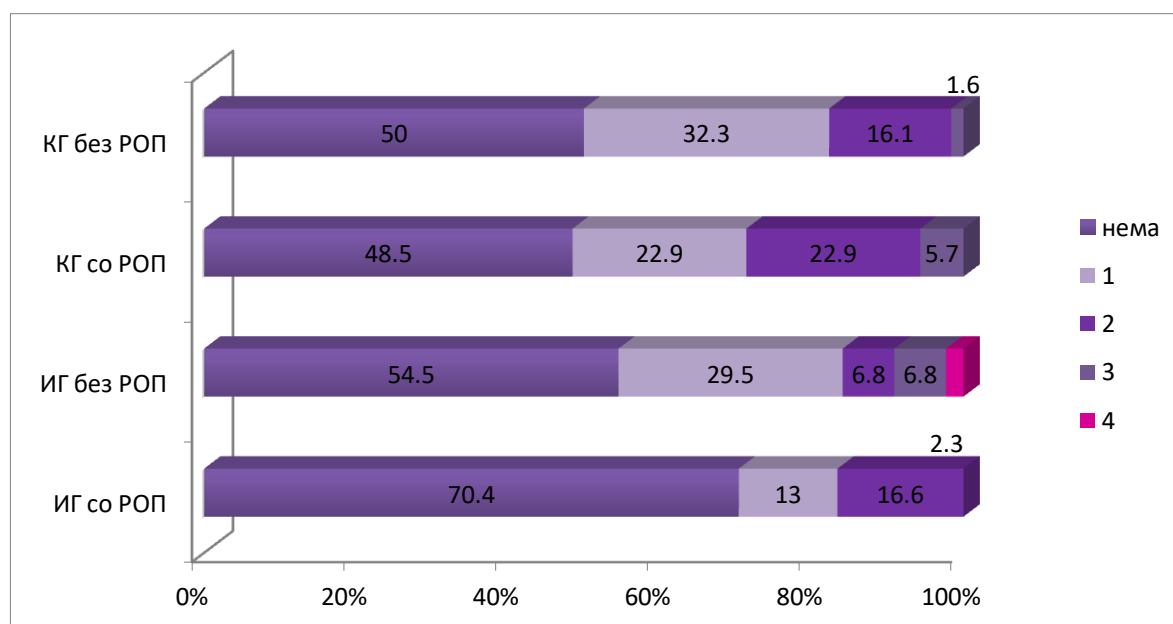
Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу бројот на бременост и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 3.74563,  $p = .513427$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу бројот на бременост и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 2.45662,  $p = .483182$ ).

Табела бр.9 Приказ бројот на бремености во групите кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

Број на бремености/група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
нема	38	70.4	24	54.5	17	48.5	31	50.0
1	7	13.0	13	29.5	8	22.9	20	32.3
2	9	16.6	3	6.8	8	22.9	10	16.1
3			3	6.8	2	5.7	1	1.6
4			1	2.3				
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

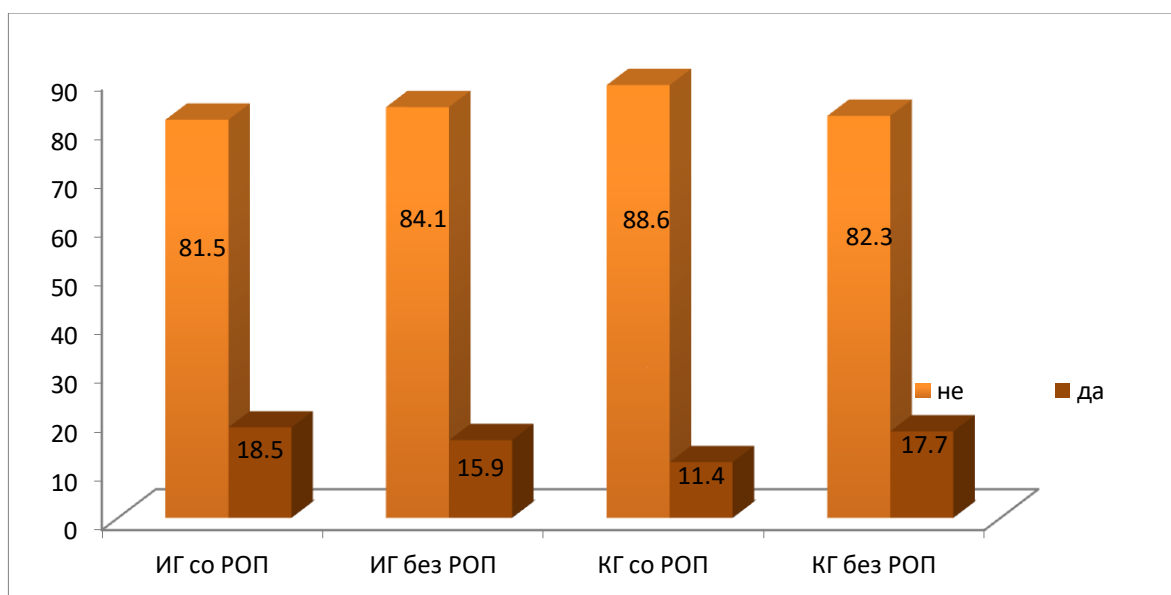
Графикон бр. 9 Приказ бројот на бремености во групите



Табела бр.10 Приказ на навиката за пушење во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

пуши	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	44	81.5	37	84.1	31	88.6	51	82.3
да	10	18.5	7	15.9	4	11.4	11	17.7
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.10 Приказ на навиката за пушење во испитуваните групи



И во двете испитувани групи статистички сигнификантно мајките во поголем процент не пушат.

Во ИГ со РОП не пушат 84.1%, а пушат 18.5% од мајките. Во ИГ без РОП не пушат 84.1%, а пушат 15.9%(таб и граф 10).

Во КГ со РОП не пушат 88.6%, а пушат 11.4% од мајките. Во КГ без РОП не пушат 82.3%, а пушат 17.7%(таб и граф 10).

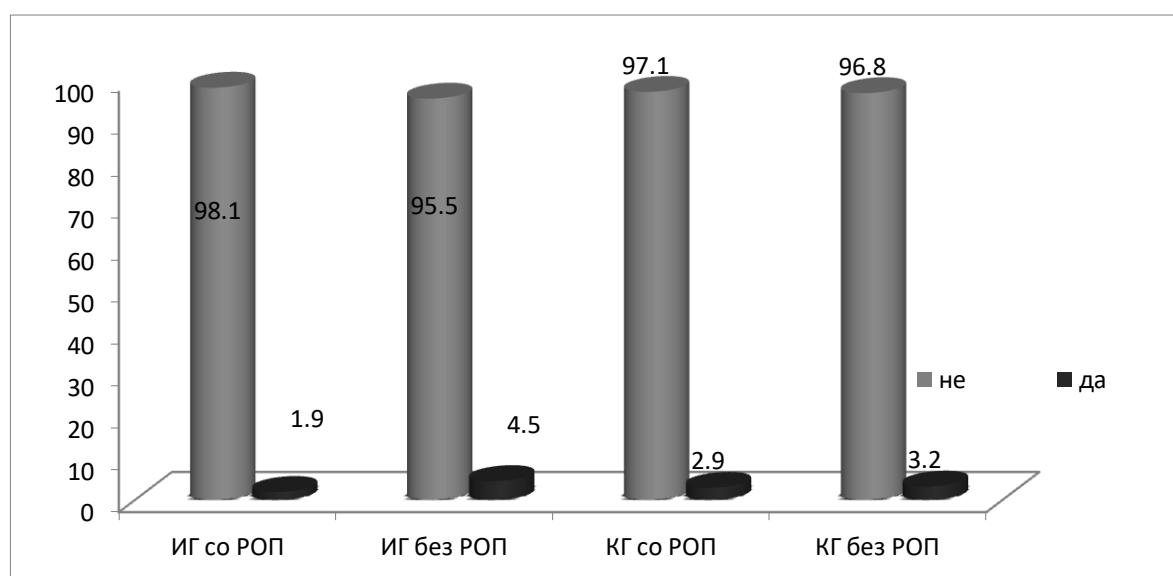
Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу навиката за пушење на мајката и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .115141,  $p = .734366$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу навиката за пушење на мајката и манифестирањето на РОП во КГ групата за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .682100,  $p = .408865$ ).

Табела бр.11 Приказ на конзумирање на алкохол во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

алкохол/група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	53	98.1	42	95.5	34	97.1	60	96.8
да	1	1.9	2	4.5	1	2.9	2	3.2
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.11 Приказ на конзумирање на алкохол во испитуваните групи



Во ИГ со РОП мајките не консумираат алкохол 98.1%, а консумираат 1.9%. Во ИГ групата без РОП мајките не консумираат алкохол 95.5%, а консумираат 4.5%. (таб и граф 11).

Во КГ со РОП мајките не консумираат алкохол 97.1%, а консумираат 2.9%. Во КГ со РОП мајките не консумираат алкохол 96.8%, а консумираат 3.2%(таб и граф 11).

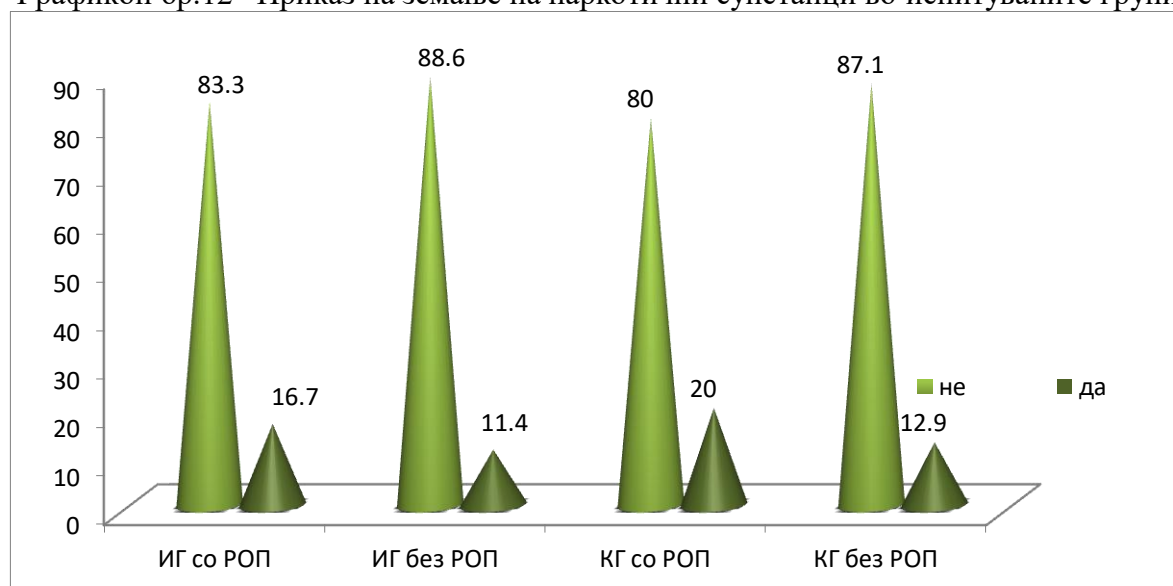
Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу консумирањето на алкохол кај мајките и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .592782,  $p = .441346$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу консумирањето на алкохол кај мајките и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .010145,  $p = .919772$ )

Табела бр.12 Приказ на земање на наркотични супстанции во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

Наркотични супстанции/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	45	83.3	39	88.6	28	80.0	54	87.1
да	9	16.7	5	11.4	7	20.0	8	12.9
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.12 Приказ на земање на наркотични супстанции во испитуваните групи





Во ИГ со РОП мајките не земале наркотични супстанции 83.3%, а земале 16.7%. Во ИГ групата без РОП мајките не земале наркотични супстанции 88.6%, а земале 11.4%. (таб и граф 12).

Во КГ со РОП мајките не земале наркотични супстанции 80.0%, а земале 20.0%. Во КГ со РОП мајките не земале наркотични супстанции 87.1%, а земале 12.9%. (таб и граф 12).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу користење на наркотични супстанции од страна на мајките и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .556818,  $p = .455545$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу користење на наркотични супстанции од страна на мајките и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .861883,  $df = 1$ ,  $p = .353212$ ).

Во ИГ со РОП прееклампсијата не се манифестира кај 92.6% , а се манифестира кај 7.4%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф 13).

Во ИГ подгрупа без РОП прееклампсијата не се манифестира кај 70.5%, а се регистрира кај 29.5%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0001$ ) (таб и граф 13).

Во КГ со РОП прееклампсијата не се манифестира кај 91.4% , а се манифестира кај 8.6%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф 13).

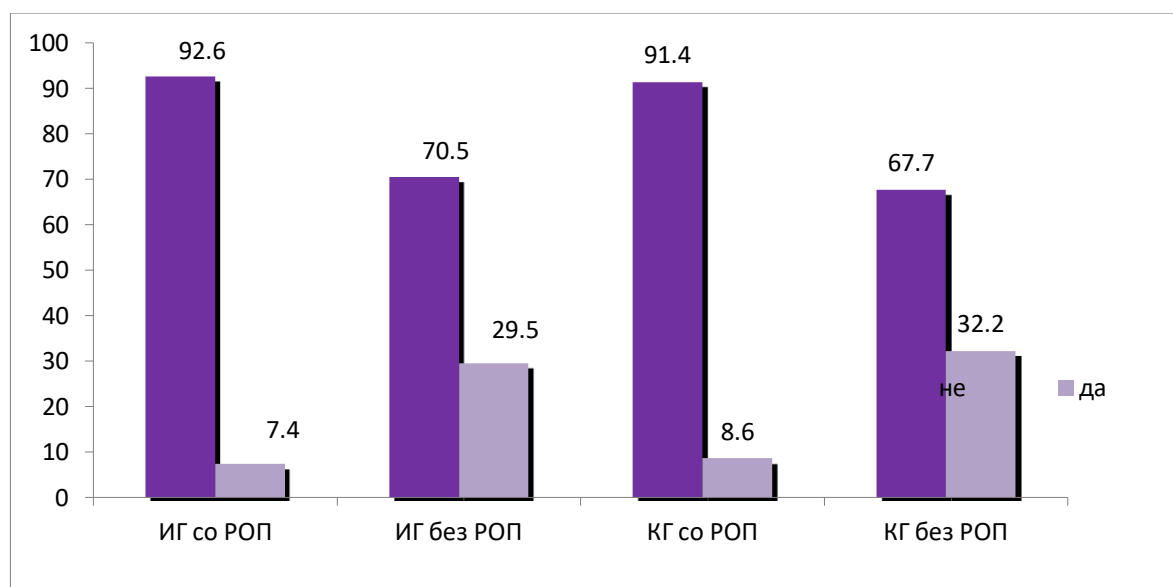
Во КГ без РОП прееклампсијата не се манифестира кај 67.7% , а се манифестира кај 32.3%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0001$ ) (таб и граф 13).

Процентуалната разлика која се регистрира во испитуваните групи (ИГ со РОП и КГ со РОП) (92.6% vs 91.4%) кај прееклампсијата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (таб и граф 13).

Табела бр.13 Приказ на регистрација на прекампсија во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

пreekлампсија/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	50	92.6	31	70.5	32	91.4	42	67.7
да	4	7.4	13	29.5	3	8.6	20	32.3
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.13 Приказ на регистрација на прекампсија во испитуваните групи



Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу манифестирањето на прекампсија и РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 8.28738,  $p = .003992$ ).

Според вкрстениот однос прекампсијата не претставува ризик фактор, напротив делува протективно (ја намалува шансата) за РОП  $OR = 0.1908 (0.0571 - 0.6378)$  во испитуваната (ИВФ) група.

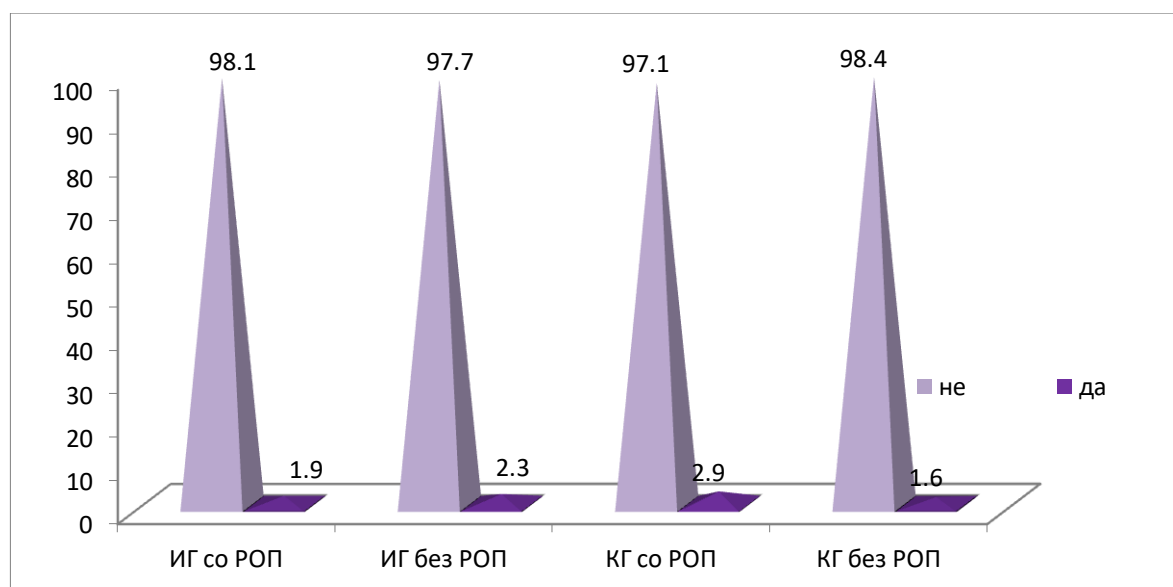
Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу манифестирањето на прекампсија и РОП во КГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 6.93871,  $p = .008435$ ). Според вкрстениот однос прекампсијата не претставува ризик фактор, напротив делува

протективно(ја намалува шансата) за РОП  $OR=0.1969(0.0538-0.7208)$  во контролната (ПО) група.

Табела бр.14 Приказ на регистрација на дијабетес во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

дијабетес	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	53	98.1	43	97.7	34	97.1	61	98.4
да	1	1.9	1	2.3	1	2.9	1	1.6
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.14 Приказ на регистрација на дијабетес во испитуваните групи



И во двете испитувани групи подгрупи со РОП и без РОП, се регистрира само по еден случај на дијабетес кај мајката (таб и граф 14).

Табела бр.15 Приказ на Униваријантна анализа на некои антенатални ризик фактори во испитуваната група кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

Variables in the Equation									
оплодување		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	ИГ/ИВФ	.777	.293	7.017	1	.008	2.174	1.224	3.862
	Constant	-.572	.211	7.314	1	.007	.565		

а. . во однос на: вид на оплодување-КГ/ПО

Variables in the Equation									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	возраст	.125	.053	5.602	1	.018	1.133	1.022	1.256
	Constant	-3.937	1.758	5.012	1	.025	.020		

а. во однос на 1: возраст.

Variables in the Equation									
Бр на бременост		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	едно	.056	.530	.870	3	.833	1.058	.374	2.989
	две	.680	.729	.870	1	.351	1.974	.473	8.248
	три	-21.370	28420.722	.000	1	.999	.000	.000	.
	Constant	.167	.237	.499	1	.480	1.182		

а. во однос на 1: бр. на бременост –нема

Variables in the Equation									
бр. на раѓања		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	има	-1.578	.829	3.625	1	.057	.206	.041	1.047
	Constant	.325	.210	2.398	1	.121	1.385		

а. во однос на 1: бр. на раѓања-нема

Variables in the Equation									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	пreekлампсија (има)	-2.138	.799	7.167	1	.007	.118	.025	.564
	Constant	.434	.217	3.993	1	.046	1.543		

а. во однос на 1: пreekлампсија-нема.

ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА  
ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА ( РОП )

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> дијабет(има)	-21.511	40193.049	.000	1	1.000	.000	.000	.
Constant	21.203	40193.049	.000	1	1.000	1615475626.056		

а. во однос на 1: дијабетес нема.

**Variables in the Equation**

Начин на породување	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> (царски рез)	-.365	.305	1.437	1	.231	.694	.382	1.261
Constant	-.177	.172	1.056	1	.304	.838		

а во однос на 1: начин на породување-спонтано

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> пуши-да	.605	.623	.942	1	.332	1.831	.540	6.207
Constant	-.268	.213	1.590	1	.207	.765		

а. во однос на 1: пуши-не.

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> алкохол(да)	-21.043	28420.722	.000	1	.999	.000	.000	.
Constant	-.160	.201	.639	1	.424	.852		

а. во однос на 1: алкохол-не.

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> наркотици-да	-.717	.721	.988	1	.320	.488	.119	2.007
Constant	-.131	.209	.391	1	.532	.878		

а. во однос на 1: наркотици-не.

**Variables in the Equation**

бременост	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> мултипна	1.264	.458	7.597	1	.006	3.538	1.441	8.691
Constant	-.571	.245	5.407	1	.020	.565		

а. во однос на 1: единечна

Со униваријантна анализа на некои антенатални-мајчински ризик фактори во испитуваната група како начин на оплодување- ин витро фертилизацијата(ИВФ), број на бремености, број на раѓања, консумирање на алкохол, пушење, наркотици, начин на породување, прееклампсија, дијабетес, возраст на мајката, мултипна бременост, за

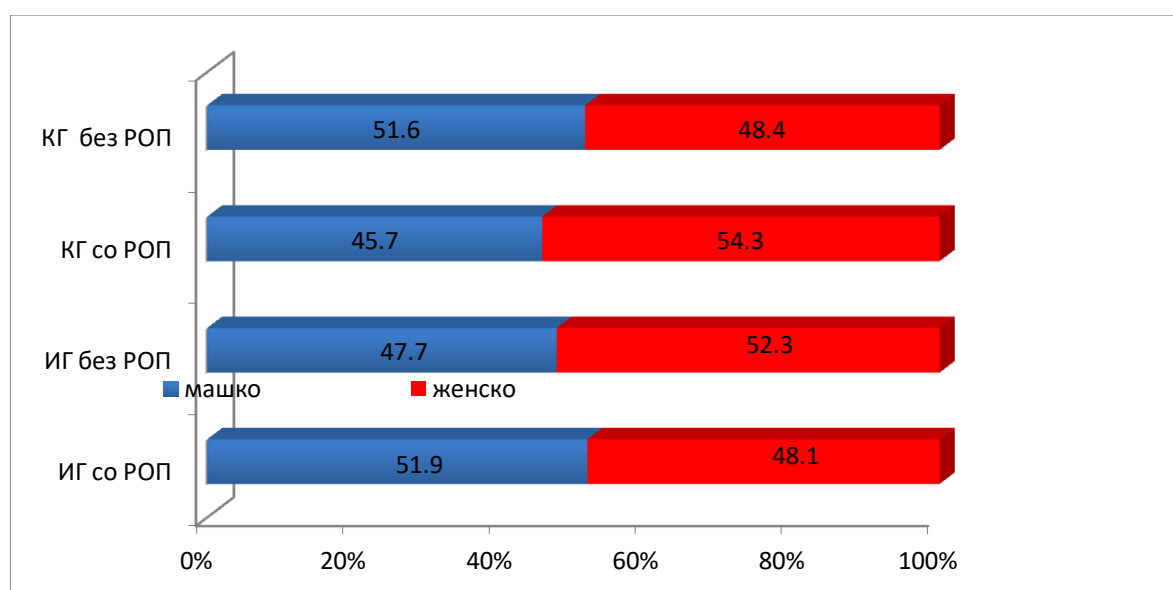
независни ризик фактори на РОП се регистрираше начинот на оплодување со ИВФ, возраст на мајката и мултипната бременост ( $p=0.000$ ,  $p=0.018$   $p=0.006$ ), а како протективен фактор прееклампсијата која ја намалува шансата за РОП ( $p=0.007$ ) (таб 15)

Со мултиваријантната анализа се потврдија антенаталните фактори прееклампсијата, мултипната бременост и начинот на оплодување со ИВФ за РОП.

Табела бр 16 Приказ на полот на прематурите во четирите подгрупи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

пол/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
<b>машко</b>	28	51.9	21	47.7	16	45.7	32	51.6
<b>женско</b>	26	48.1	23	52.3	19	54.3	30	48.4
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 16 Приказ на полот на прематурите во четирите подгрупи



Застапеноста на женскиот пол во КГ е во ранг од 48.6% во подгрупата без РОП кога се регистрира најмал процент до 54.3% во подгрупата со РОП (таб и граф 16).

Застапеноста на машкиот пол во КГ е во ранг од 45.7% во подгрупата со РОП кога се регистрира најмал процент до 51.6 % во подгрупата без РОП (таб и граф 16).

Во ИГ подгрупа со РОП машкиот пол е застапен со 51.9%, а женскиот пол со 48.1%. Во ИГ подгрупа без РОП машкиот пол е застапен со 47.7% и женскиот пол со 52.3%.(таб и граф 16).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу половите во испитуваните групи се статистички несигнификантни за  $p > 0.05$ .

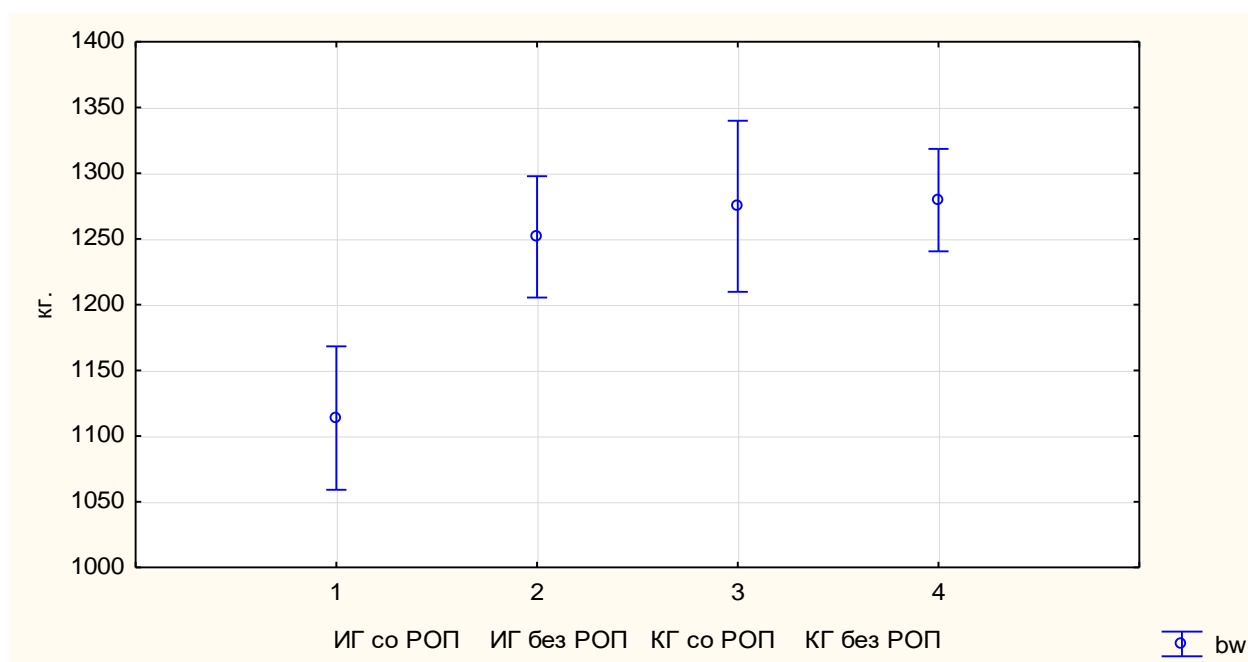
Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .311383,  $p = .576833$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .164983,  $p = .684609$ ).

Табела бр 17 Приказ на просечната тежина на прематурусите во четирите подгрупи и t –тест кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

<i>просек ИГ со РОП</i>	<i>просек ИГ без РОП</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>	<i>број со РОП</i>	<i>број - без РОП</i>	<i>Стд.Дев. - со РОП</i>	<i>Стд.Дев. - без РОП</i>
1113.7	1251.6	-3.77201	0.000280	54	44	199.8801	151.9477
<i>просек КГ со РОП</i>	<i>Просек КГ без РОП</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>	<i>број - со РОП</i>	<i>број без РОП</i>	<i>Стд.Дев. - со РОП</i>	<i>Стд.Дев. - без РОП</i>
1274.9	1279.5	-0.131866	0.895369	35	62	189.4166	153.2749

Графикон бр 17 Приказ на просечната тежина на прематурусите во четирите подгрупи



Просечната тежина на прематурусите во ИГ подгрупа со РОП изнесува 1113.7гр., а во подгрупата без РОП е поголема и изнесува 1251.6гр. Разликата помеѓу просечната тежина помеѓу двете подгрупи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000280$ ) (таб и граф 17).

Просечната тежина на прематурусите во КГ подгрупа со РОП изнесува 1274.9гр., а во подгрупата без РОП е поголема и изнесува 1279.5гр. Разликата помеѓу просечната тежина помеѓу двете подгрупи е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (таб и граф 17)

Табела 18 Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
970850.8	3	323616.9	5763208	191	30173.86	10.72507	0.000002



Табела 19 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}M=1113.7	{2}M=1251.6	{3}M=1274.9	{4}M=1279.5
ИГ со РОП {1}		0.000559	0.000118	0.000009
ИГ без РОП {2}	0.000559		0.934737	0.847161
КГ со РОП {3}	0.000118	0.934737		0.999272
КГ без РОП {4}	0.000009	0.847161	0.999272	

Според Analysis of Variance тестот разликата помеѓу просечните вредности на тежината во четирите подгрупи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000002$ ) (таб 18).

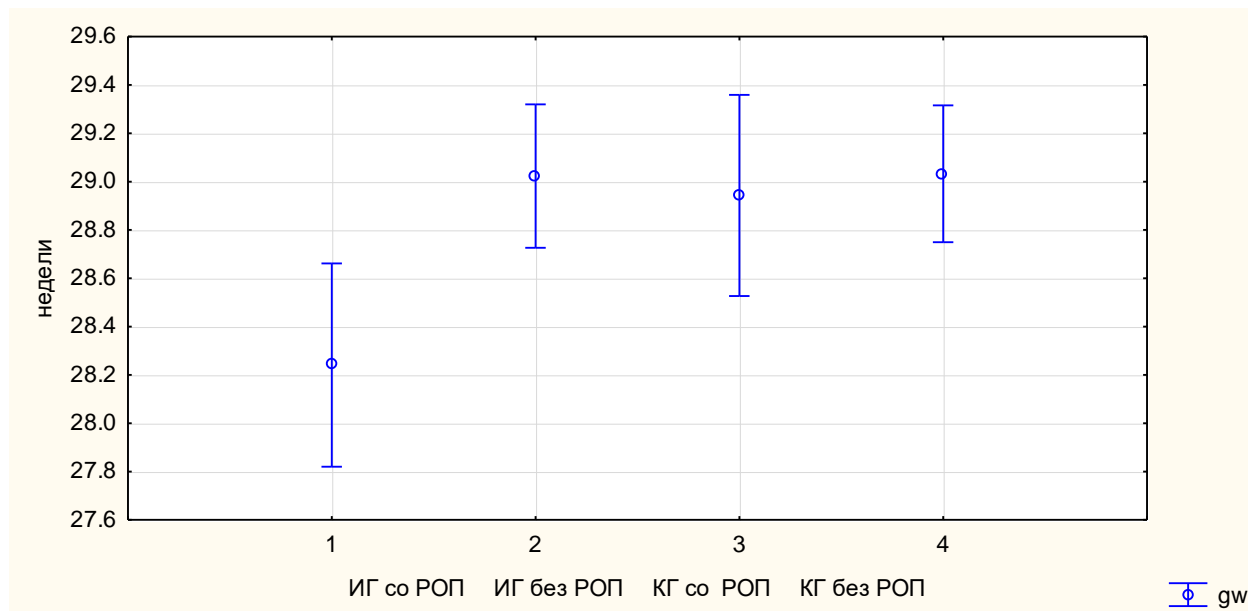
Просечната тежина на новородените во ИГ со РОП е помала од просечната тежина во КГ со РОП (1113.7гр vs 1274.9гр), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000118$ ) (таб.19).

Просечната тежина на новородените во ИГ без РОП е помала од просечната тежина во КГ група без РОП (1251.6гр vs 1279.5гр), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.847161$ ) (таб.19).

Табела бр 20 Приказ на просечната гестациска недела во испитуваните групи и t -тест кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

просек ИГ со РОП	просек ИГ без РОП	t-value	p	број со РОП	број без РОП	Стд.Дев. со РОП	Стд.Дев без РОП
28.2	29.0	-2.92069	0.004353	54	44	1.541075	0.976197
просек КГ со РОП	Просек КГ без РОП	t-value	p	број со РОП	број без РОП	Стд.Дев. со РОП	Стд.Дев. без РОП
28.9	29.0	-0.36743	0.714118	35	62	1.211291	1.115726

Графикон бр 20 Приказ на просечната гестациска недела во испитуваните групи



Табела 21 Приказ на Analysis of Variance тест

	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
<b>GW</b>	23.12603	3	7.708677	292.6688	191	1.532298	5.030796	0.002230

Табела 22 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}M=28.241	{2}M=29.023	{3}M=28.943	{4}M=29.032
<b>ИГ со РОП {1}</b>		0.010092	0.044352	0.003327
<b>ИГ без РОП {2}</b>	0.010092		0.991947	0.999979
<b>КГ со РОП {3}</b>	0.044352	0.991947		0.986297
<b>КГ без РОП {4}</b>	0.003327	0.999979	0.986297	

Просечната гестациска возраст во испитуваната група подгрупа со РОП изнесува 28.2 недели, а во подгрупата без РОП е поголема и изнесува 29.0 недели. Разликата помеѓу просечната гестациска возраст помеѓу двете групи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.004353$ ) (таб и граф 20).

Просечната гестациска возраст во КГ подгрупа со РОП изнесува 28.9 недели, а во КГ

подгрупа без РОП изнесува 29.0 недели. Разликата помеѓу просечната гестациска возраст помеѓу двете групи е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.714118$ ) (таб и граф 20)

Според Analysis of Variance тестот разликата помеѓу просечните вредности на гестациската недела во четирите подгрупи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.002230$ ) (таб 21).

Просечната гестациска возраст на новородените во ИГ со РОП е помала од просечната гестациска недела во КГ со РОП, според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.044352$ ) (таб.22).

Просечната гестациска возраст на новородените во ИГ без РОП е иста со просечната гестациска недела во КГ без РОП, според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (таб.22).

АПГАР скорот во ИГ со РОП во прва минута е застапен во ранг од 2 до 8. АПГАР скорот под 6 е застапен со 77.8%, а АПГАР скорот над 7 во прва минута е застапен со 22.2%. (таб и граф 23). АПГАР скорот во ИГ без РОП во 1 минута е застапен во ранг од 3 до 8. АПГАР скорот под 6 во прва минута е застапен со 54.5%, а АПГАР скорот над 7 е застапен со 45.5%. (таб и граф 23).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во прва минута во ИГ подгрупа со и без РОП (77.8% vs 45.5%) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0010$ ).

АПГАР скорот во КГ со РОП во прва минута е застапен во ранг од 2 до 8. АПГАР скорот под 6 е застапен со 45.7%, а АПГАР во прва минута скорот над 7 е застапен со 54.3%. (таб и граф 23). АПГАР скорот во КГ без РОП во прва минута е застапен во ранг од 2 до 8. АПГАР скорот под 6 е застапен со 38.7%, а АПГАР скорот над 7 во прва минута е застапен со 61.3%. (таб и граф 23).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во прва минута во КГ со и без РОП (45.7% vs 38.7%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.5012$ ).

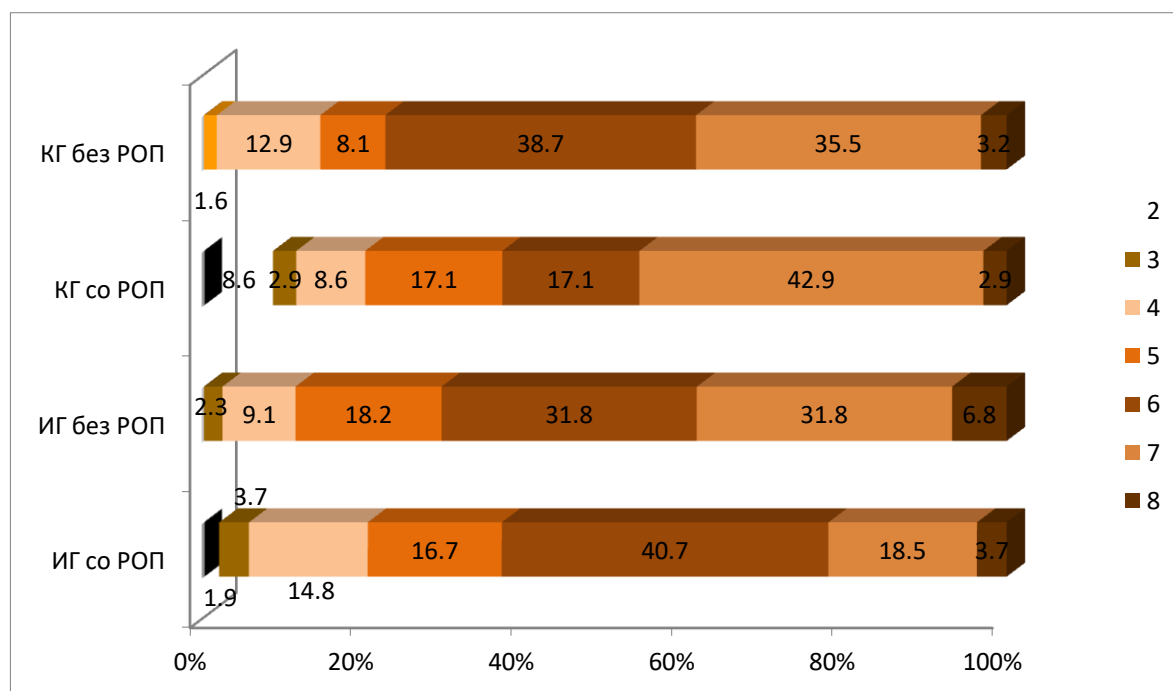
Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во двете групи со РОП во првата минута (48.2% vs 22.6%) е статистички

сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0019$ ).

Табела бр 23 Приказ на АПГАР скорот во четирите подгрупи во 1 мин. кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

APGAR score/ 1 мин.	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
2	1	1.9			3	8.6	1	1.6
3	2	3.7	1	2.3	1	2.9		
4	8	14.8	4	9.1	3	8.6	8	12.9
5	9	16.7	7	15.9	6	17.1	5	8.1
6	22	40.7	12	27.3	6	17.1	24	38.7
7	10	18.5	17	38.6	15	42.9	22	35.5
8	2	3.7	3	6.8	1	2.9	2	3.2
вкупно	54	100.0	44	100.0	35	100.0	62	100.0

Графикон бр 23 Приказ на АПГАР скорот во четирите подгрупи во 1 мин.



Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во прва минута (под 6 и над 7) и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 5.9506,  $p = 0.014719$ ).

Според вкрстениот однос АПГАР скорот во прва минута под 6 ја предвидува шансата за РОП за три пати  $OR = 2.9167$  (1.2172- 6.9892) во ИГ.

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во прва минута (под 6 и над 7) и манифестирањето на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .06082,  $p = 0.435459$ ).

АПГАР скорот во ИГ со РОП во петта минута е застапен во ранг од 2 до 9 . АПГАР скорот под 6 е застапен со 37.0%, а АПГАР скорот над 7 во петта мин. е застапен со 63.0%. (таб и граф 24).

Кај еден прематурус АПГАР скорот од 4 во 1мин. опаѓа на 2 во 5мин. и кај него се регистрира РОП.

АПГАР скорот во ИГ без РОП во петта минута е застапен во ранг од 5 до 9. АПГАР скорот под 6 во петта минута е застапен со 27.3%, а АПГАР скорот над 7 е застапен со 72.8%. (таб и граф 24).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во петта минута во двете подгрупи на ИГ (37.0% vs 27.3%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

АПГАР скорот во КГ со РОП во петта минута е застапен во ранг од 2 до 9. АПГАР скорот под 6 е застапен со 40.0%, а АПГАР во петта минута скорот над 7 е застапен со 60.0%. (таб и граф 24).

АПГАР скорот во КГ без РОП во петта минута е застапен во ранг од 3 до 9. АПГАР скорот под 6 е застапен со 25.8%, а АПГАР скорот над 7 во петта минута е застапен со 74.2%. (таб и граф 24).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во петта минута во двете подгрупи во КГ (40% vs 25.8%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ . Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во двете групи со РОП во петта минута (27.3% vs

40.0%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$

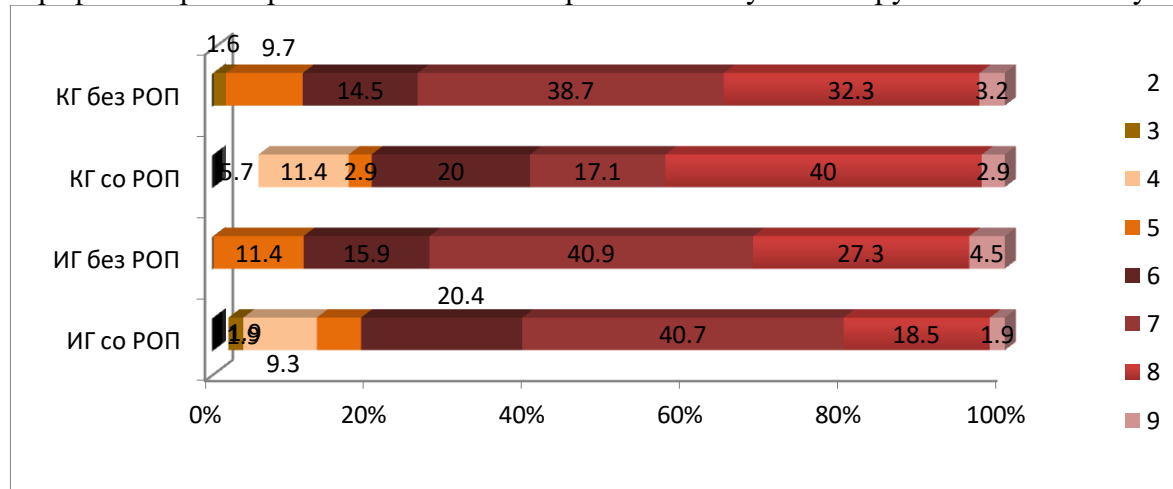
Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот (под 6 и над 7) и манифестирањето на РОП во ИГ во петта минута за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 1.0511,  $p = .305244$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот (под 6 и над 7) и манифестирањето на РОП во КГ во петта минута за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 2.1097,  $p = .146369$ ).

Табела бр 24 Приказ на АПГАР скорот во испитуваните групи во петта минута кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

APGAR scor/ 5мин.	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		без РОП		со РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
2	1	1.9			2	5.7		
3	1	1.9					1	1.6
4	5	9.3			4	11.4		
5	3	5.6	5	11.4	1	2.9	6	9.7
6	11	20.4	7	15.9	7	20.0	9	14.5
7	22	40.7	18	40.9	6	17.1	24	38.7
8	10	18.5	12	27.3	14	40.0	20	32.3
9	1	1.9	2	4.5	1	2.9	2	3.2
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 24 Приказ на АПГАР скорот во испитуваните групи во петта минута



Се регистрира статистички сигнификантна умерено јака позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во прва минута и тежината на новороденото во ИГ со РОП (таб.25 и граф25а)

Не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу АПГАР скорот во прва минута и тежината на новороденото во ИГ без РОП (таб.25)

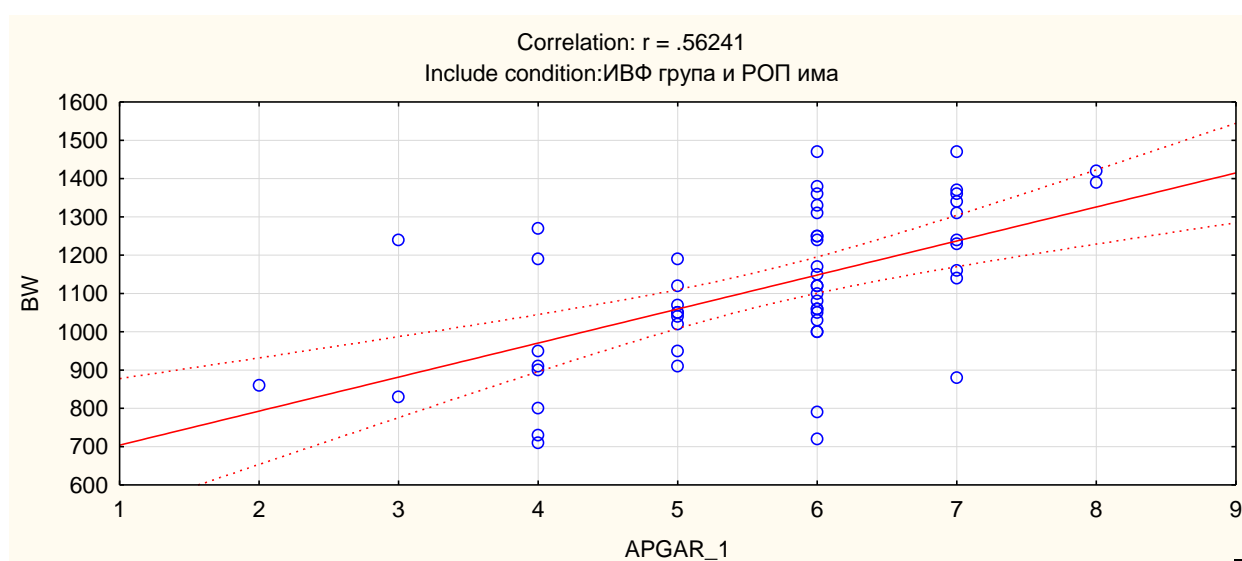
Се регистрира статистички сигнификантна јака позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во пет-та минута и тежината на новороденото во ИГ со РОП (таб.25 и граф25б)

Не се регистрира статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во пет-та минута и тежината на новороденото во ИГ без РОП (таб.25)

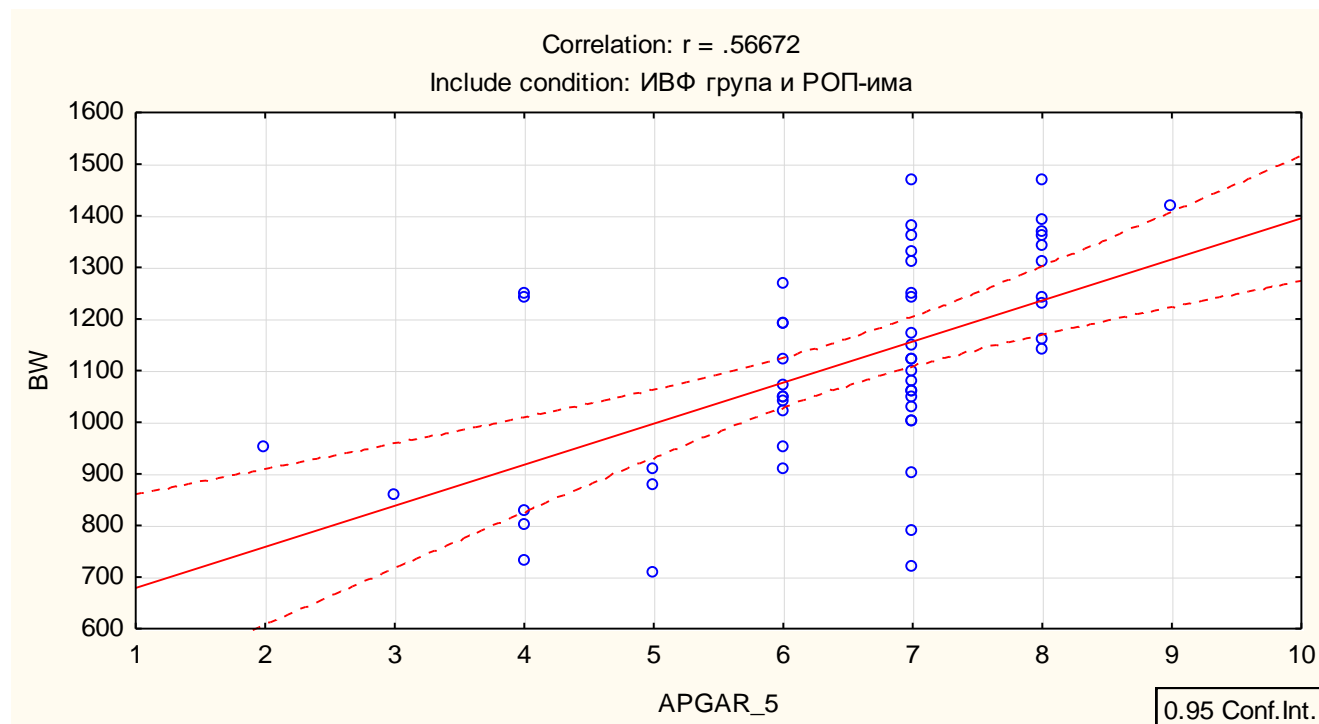
Табела бр 25 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минута во ИГ со и без РОП и тежината кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

	APGAR_1мин. со РОП	APGAR_1мин. без РОП
BW/r	<b>.5624</b>	.2520
	<b>p=.000</b>	p=.099
	APGAR_5 мин. со РОП	APGAR_5 мин. без РОП
BW/r	<b>.5667</b>	.2565
	<b>p=.000</b>	p=.093

Графикон бр 25 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минута во ИГ со РОП и тежината



Б.



Се регистрира статистички сигнификантна умерена позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минути и гестациската недела во ИГ со РОП (таб.26 и граф 26а,б)

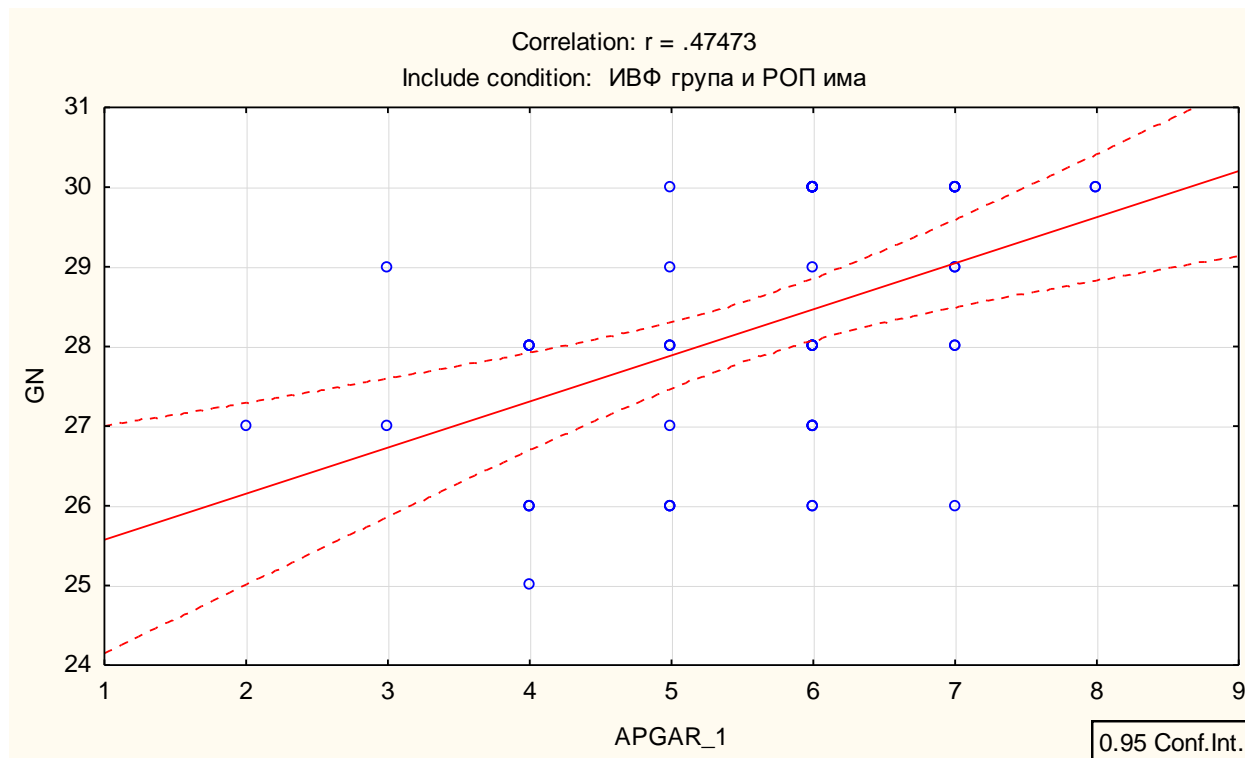
Табела бр 26 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минути во ИГ со и без РОП и гестациската недела кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

	APGAR_1мин. со РОП	APGAR_1мин. без РОП
ГН/r	<b>.4747</b>	.1585
	<b>p=.000</b>	p=.304
	APGAR_5 мин. со РОП	APGAR_5 мин. без РОП
ГН/r	<b>.5932</b>	.0917
	<b>p=.000</b>	p=.554

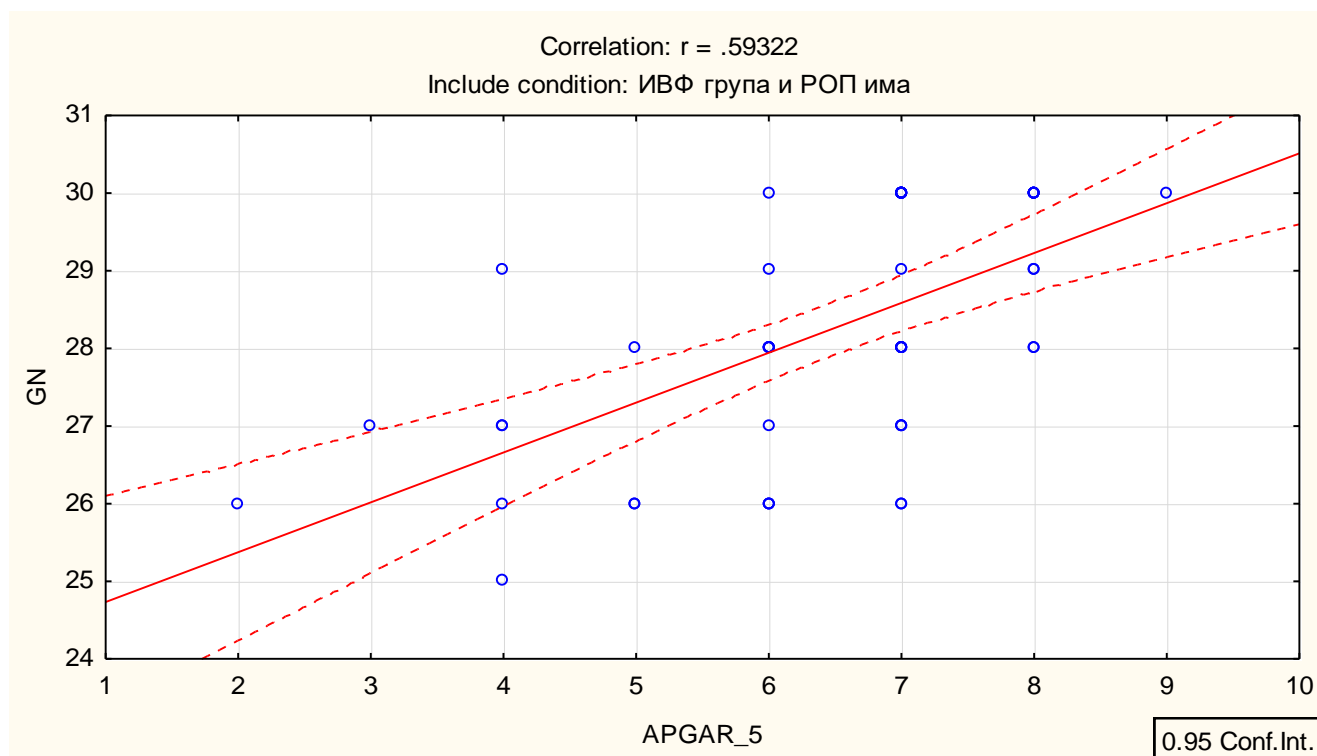


Графикон бр 26 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минута во ИГ со РОП и гестациската недела

А.



Б.



Во ИГ подгрупа со РОП изложени на високи дози на кислород биле 61.1%, а не биле 38.9%. (таб и граф 27).

Во ИГ подгрупа без РОП изложени на високи дози на кислород биле 22.7%, а не биле 77.3%. (таб и граф 27).

Во КГ подгрупа со РОП изложени на високи дози на кислород биле 45.7%, а не биле 54.3%. (таб и граф 27).

Во КГ подгрупа без РОП изложени на високи дози на кислород биле 24.2%, а не биле 75.8%. (таб и граф 27).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на висока изложеност на кислород во двете групи подгрупи со РОП (61.1% vs 45.7%,) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.1280$ ).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород и манифестирањето на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 14.5057,  $p = .000139$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород претставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за пет пати  $OR = 5.3429$  (2.1887-13.00427) во ИГ.

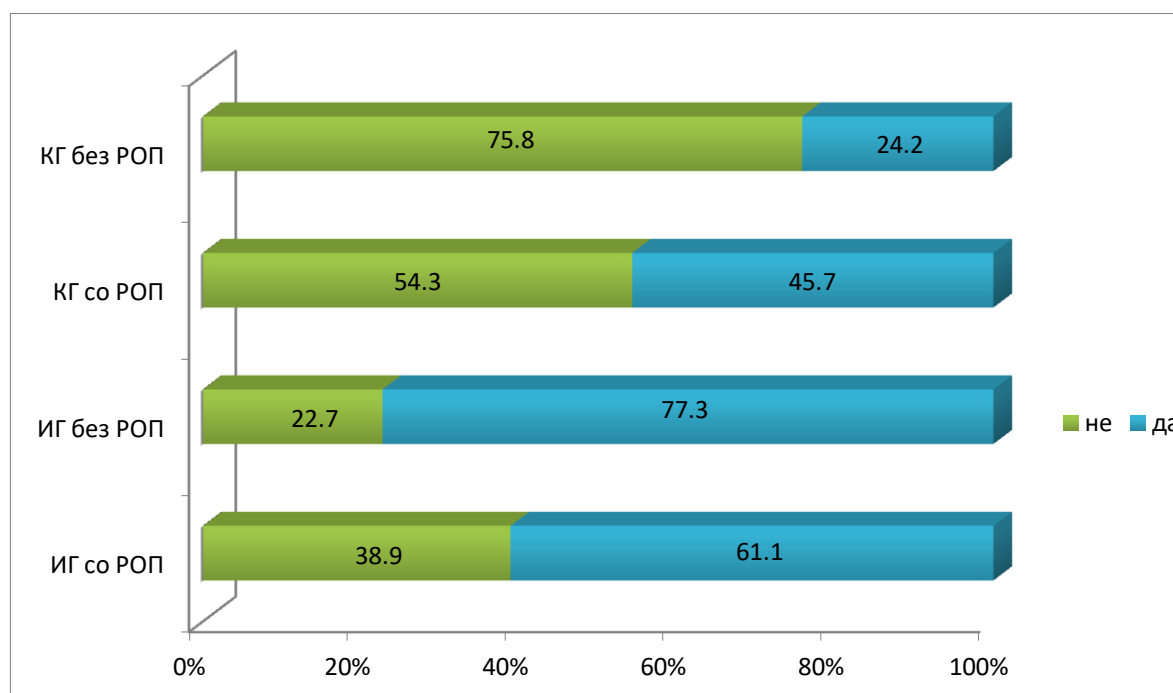
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород и манифестирањето на РОП во КГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.7648  $p = .029048$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород претставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати  $OR = 2.6386$  (1.0909-6.382) во КГ.

Табела бр 27 Приказ на висока изложеност на кислород во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

кислород	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	21	38.9	34	77.3	19	54.3	47	75.8
да	33	61.1	10	22.7	16	45.7	15	24.2
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 27 Приказ на висока изложеност на кислород во испитуваните групи



Во ИГ со РОП изложени на високи дози на кислород повеќе од 24ч. биле поставени 63.0% од предвремено родените бебиња, а не биле 37.0% (таб и граф 28).

Во ИГ без РОП изложени на високи дози на кислород повеќе од 24ч биле 27.3% од предвремено родените бебиња, а не биле 72.7%. (таб и граф 28).

Во КГ со РОП изложени на високи дози на кислород повеќе од 24ч биле 65.7% од предвремено родените бебиња, а не биле 34.3%. (таб и граф 28).

Во КГ подгрупа без РОП изложени на високи дози на кислород повеќе од 24ч биле 33.9% од предвремено родените бебиња, а не биле 66.1%. (таб и граф 28).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа во двете групи со РОП (63.0% vs 65.7%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 12.3997,  $p = .000429$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за четири и пол пати  $OR=4.5333$  (1.9121-10.7482) во испитуваната група.

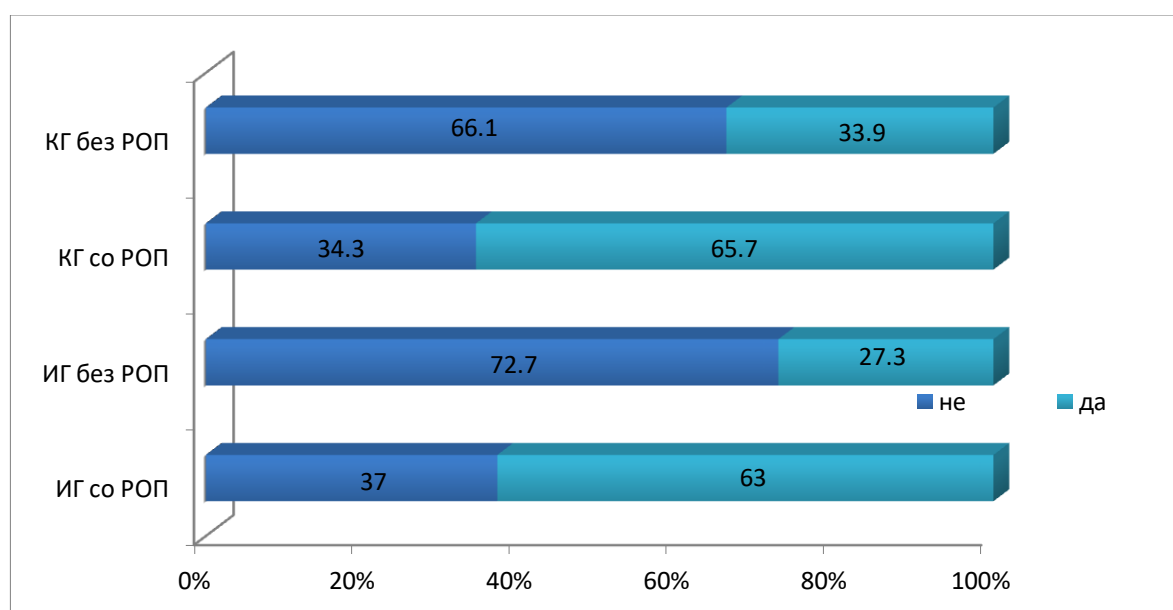
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа и манифестацијата на РОП во КГ за  $p<0.05$  (Pearson Chi-square: 9.1525,  $p=.002483$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за три и пол пати  $OR=3.7421$  (1.5616-8.9673) во контролната група.

Табела бр 28 Приказ на висока изложеност на кислород во испитуваните групи повеќе од 24 часа кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

кислород >24ч.	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	20	37.0	32	72.7	12	34.3	41	66.1
да	34	63.0	12	27.3	23	65.7	21	33.9
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

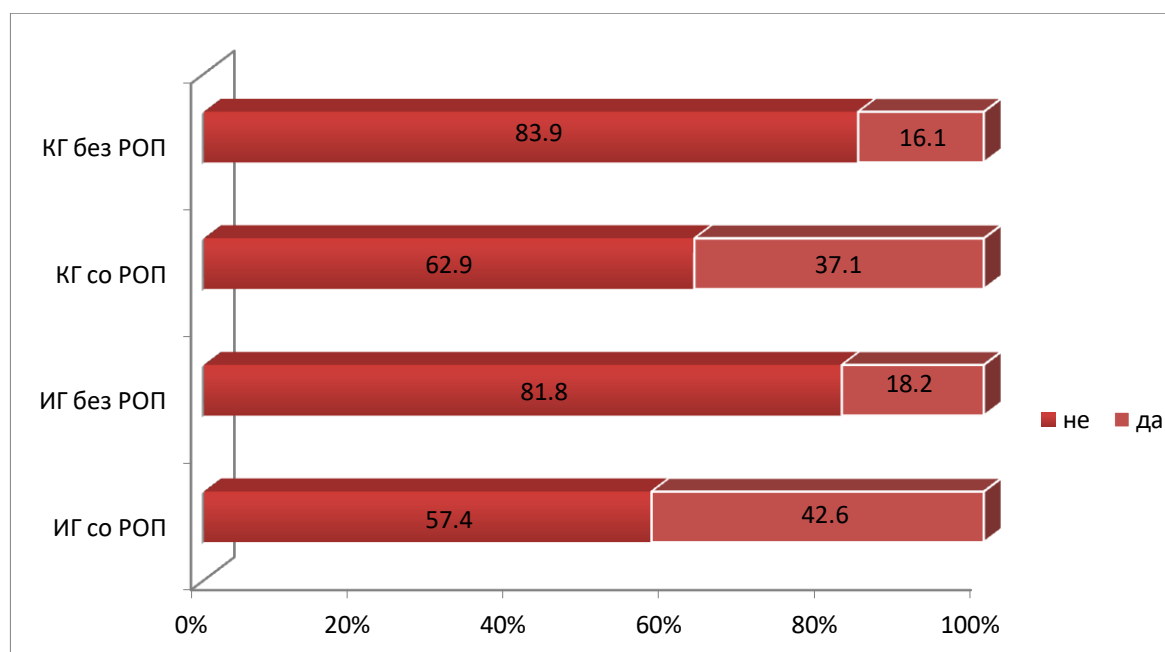
Графикон бр 28 Приказ на висока изложеност на кислород во испитуваните групи повеќе од 24 часа



Табела бр 29 Приказ на регистрација на анемијата во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

анемија	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	31	57.4	36	81.8	22	62.9	52	83.9
да	23	42.6	8	18.2	13	37.1	10	16.1
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 29 Приказ на регистрација на анемијата во четирите подгрупи



Во ИГ со РОП се регистрира кај 42.6% анемија, а не кај 57.4% (таб и граф 29).

81.8% кај новородените прематуриси во ИГ подгрупа без РОП не се регистрира анемија, а кај 18.2% се регистрира (таб и граф 29).

Во КГ со РОП анемијата се регистрира кај 37.1%, а не кај 62.9%, (таб и граф 29).

Во КГ подгрупа без РОП анемијата се регистрира кај 16.1%, а не кај 83.9% од прематурусите (таб и граф 29).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу анемијата и

манифестацијата на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 6.6803,  $p = .009748$ ).

Според вкрстениот однос анемијата е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за скоро три пати пати  $OR = 3.3387$  (1.3082-8.5209) во првата испитувана група.

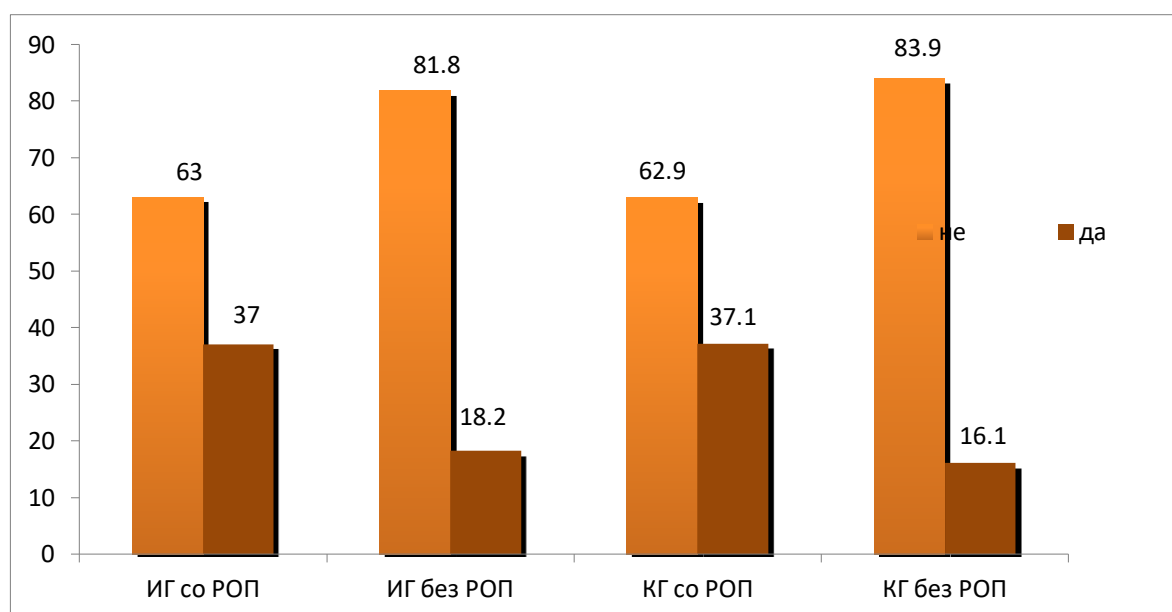
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу анемијата и манифестацијата на РОП во првата испитувана КГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 5.4611,  $p = .019444$ ).

Според вкрстениот однос анемијата престатвува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за три пати  $OR = 3.027$  (1.1725-8.0525) во контролната група.

Табела бр 30 Приказ на регистрација на трансфузијата во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на ААО

трансфузија	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	34	63.0	36	81.8	22	62.9	52	83.9
да	20	37.0	8	18.2	13	37.1	10	16.1
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 30 Приказ на регистрација на трансфузијата во испитуваните групи



Во поголем процент во испитуваните групи не се регистрира трансфузијата и тоа во ИГ подгрупа со РОП екај 63%, во ИГ подгрупа без РОП кај 81.8%, во КГ со РОП кај 62.9% и во КГ без РОП кај 83.9% (таб и граф 30).

37% кај новородените прематуруси од ИГ подгрупа со РОП се регистрира трансфузијата, а кај 18.2% во ИГ подгрупа без РОП (таб и граф 30).

37.1% кај новородените прематуруси од КГ подгрупа со РОП се регистрира трансфузијата, а кај 16.1% во КГ без РОП (таб и граф 30).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу трансфузијата и манифестацијата на РОП во испитуваната група за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.2236,  $p = .039866$ ).

Според вкрстениот однос трансфузијата е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати  $OR = 2.6471$  (1.0296-6.8066) во ИГ.

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу трансфузијата и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.7136,  $p = .029924$ ).

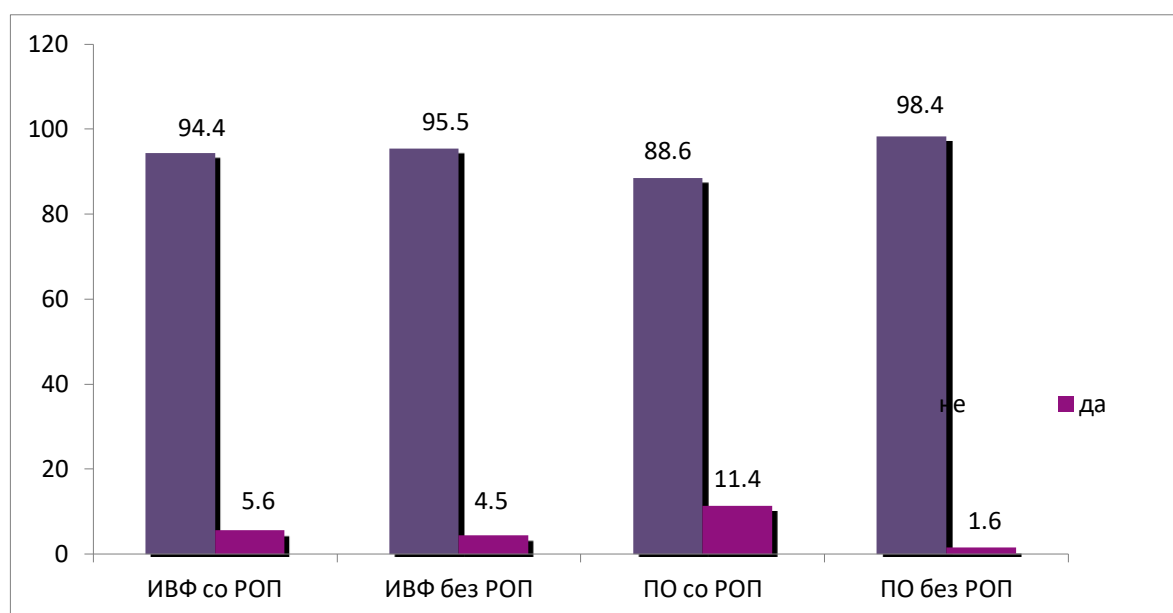
Според вкрстениот однос трансфузијата престатвува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати  $OR = 2.7934$  (1.0856-7.1877) во КГ.

Табела бр 31 Приказ на регистрација на респираторен дистрес синдром (RDS) во испитуваните групи кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на

ААО

RDS	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	51	94.4	42	95.5	31	88.6	61	98.4
да	3	5.6	2	4.5	4	11.4	1	1.6
<b>вкупно</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>	<b>62</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 31 Приказ на регистрација на на респираторен дистрес синдром (RDS) во испитуваните групи



Респираторен дистрес синдром (РДС) се регистрира во целата група кај 10/195(5.1%) прематуруси. Во ИГ се регистрира кај 5(9.3%) прематуруси и тоа во подгрупата со РОП се регистрира кај 5.6% и во подгрупата без РОП кај 4.5%. Во КГ се регистрира кај 5 прематуруси и тоа кај 11.4% во подгрупата со РОП и кај 1.6% во подгрупата без РОП. (таб и граф 31).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу РДС и РОП во ИГ за  $p > 0.05$ .

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу РДС и манифестацијата на РОП во КГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.4087,  $p = .035755$ ).

Срцеви дефекти (ductus arteriosus) се регистрира кај еден прематурус во испитуваната група, а во контролната група не се регистрираат

Апнеа се регистрира кај еден прематурус(близнак) во контролната група без РОП.

Инфекции во испитуваната и контролната група не се регистрираат.



Табела бр.32 Приказ на Униваријантна логистичка анализа на некои натални ризик фактори во испитуваната група кај предвремено родени деца кои ги исполнуваат условите на АА

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
пол		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	Пол/машки	,143	,398	,129	1	,719	1,154	,528	2,519
	Constant	(,266)	,277	,919	1	,338	,767		

а. во однос на : пол/женски.

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
АПГАР/1 мин.		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	агар1<6	1.826	.513	12.664	1	.000	4.003	2.271	16.965
	Constant	-1.504	.451	11.106	1	.001	.222		

а. во однос на 1: агар 1>=7.

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
АПГАР		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	аргар 5мин <6	.769	.862	.796	1	.372	2.157	.399	11.674
	Constant	-.916	.837	1.199	1	.273	.400		

а. . во однос на: аргар 5мин >=7.

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
висока изложеност		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	O <sub>2</sub>	.869	.413	4.424	1	.038	2.461	1.061	5.359
	Constant	-.693	.316	4.805	1	.028	.500		

а. во однос на 1: не- O<sub>2</sub>

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
висока изложеност над 24 саати		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	O <sub>2</sub>	.827	.417	3.925	1	.041	2.588	1.009	5.178
	Constant	-.693	.327	4.484	1	.034	.500		

а. . во однос на 1 не- O<sub>2</sub>

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
трансфузија		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	трансфуз. да	1.682	.797	4.451	1	.021	4.378	1.127	25.666
	Constant	-1.705	.769	4.918	1	.027	.182		

а. . во однос на 1: трансфуз.не

RDS	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)
-----	---	------	------	----	------	--------	--------------------

ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА ( РОП )

							Lower	Upper	
Step 1 <sup>a</sup>	rds(да)	.511	1.241	.169	1	.681	1.667	.146	18.985
	Constant	-.693	1.225	.320	1	.571	.500		

а. во однос на 1: rds(не).

Variables in the Equation

анемија	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> анемија(да)	1.435	.601	5.700	1	.028	5.200	1.293	13.643
Constant	-1.386	.559	6.150	1	.013	.250		

а. . во однос на 1: анемија(не)

Со униваријантна анализа како поединечни се регистрираат статистички ризик фактори кои во испитуваната група (ин витро фертилизација) ја проценуваат шансата (се предиктори) за РОП се: АПГАР 1 мин., висока изоженост на кислород, висока изоженост на кислород повеќе од 24 часа, трансфузија, анемија (таб 32)

Табела бр.33 Приказ на Мултиваријантна логистичка анализа на ризик фактори во испитуваната група

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	пreekлампсија	-1.756	.989	3.151	1	.076	.173	.025	1.201
	мултипна	2.072	.762	7.392	1	.008	5.221	1.783	25.369
	agar1 мин <6	-.172	4.216	.002	1	.967	.842	.000	3267.864
	O <sub>2</sub>	-3.577	2.497	2.053	1	.152	.028	.000	3.730
	O <sub>2</sub> /24	4.862	2.048	5.637	1	.01	9.324	2.336	60.240
	трансфузија	2.086	1.383	2.273	1	.132	8.052	.535	121.192
	анемија	1.249	1.080	1.337	1	.247	3.487	.420	28.956
	Constant	-6.169	4.758	1.681	1	.195	.002		

а. во однос на 1: не

Во Мултиваријантна логистичка анализа се внесени ризик фактори кои се сигнификантни со униваријантната метода и со кои правиме проценка (се предиктори) за во испитуваната група(ин витро фертилизацијата) во настанувањето на

прематурната ретинопатија.

Со анализата на мултиваријантната логистичка анализа се потврди мултипната бременост и изложеноста на високи дози на кислород повеќе од 24 часа за статистички ризик фактори кои во испитуваната група ја проценуваат шансата( се предиктори) за РОП (таб 33)

Во текот на истражувањето се регистрираа голема група на предвремено родени деца(163) кои не ги исполнуваа условите на Американската академија за офталмологија (ААО) т.е. имаат поголема неонатална тежина од 1500гр и гестациска недела над 30-та, кои беа прегледани вон протоколот на ААО, а во соработка со неонатолозите , а воедно го исполнуваат третиот критериум, при што ги вклучивме во анализата.

### *Анализа на II група*

Во ИГ со ИВФ , кај прематурисите РОП се регистрира кај 47.1%, а кај 52.9% РОП не се регистрира (таб и граф 34).

РОП се регистрира и во КГ со ПО кај 29.5% , а не се регистрира кај 70.5%(таб и граф 34).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу прематурисите во групите на предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела) со РОП од двете групи(47.1% vs 29.5%) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0212$ , Difference test)

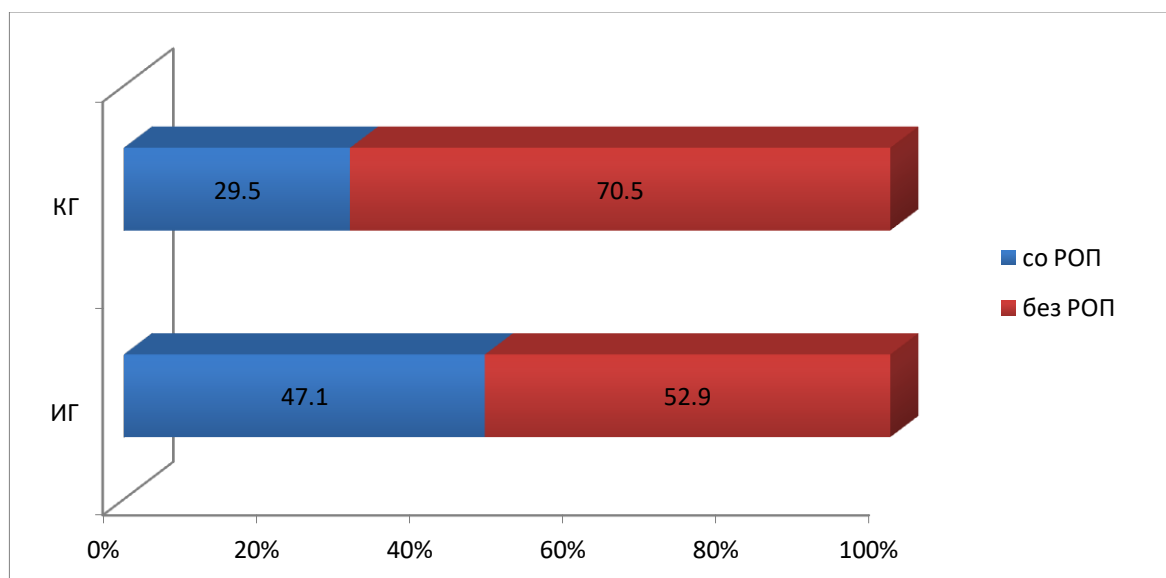
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу начинот на оплодување и манифестацијата на РОП во група на предвремено родени деца ( >1500гр. и > 30 недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 5.2965, df=1,  $p = .021368$ ).

Според вкрстениот однос ин витро фертилизацијата во однос на природното (спонтаното) оплодување ја зголемува шансата за РОП два пати  $OR = 2.1256$  (1.1133-4.0585) во група на предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) .

Табела бр.34 Приказ на манифестацијата на РОП во група на предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)

РОП/групи	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
без	45	52.9	55	70.5
со	40	47.1	23	29.5
<b>вкупно</b>	<b>85</b>	<b>100.0</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

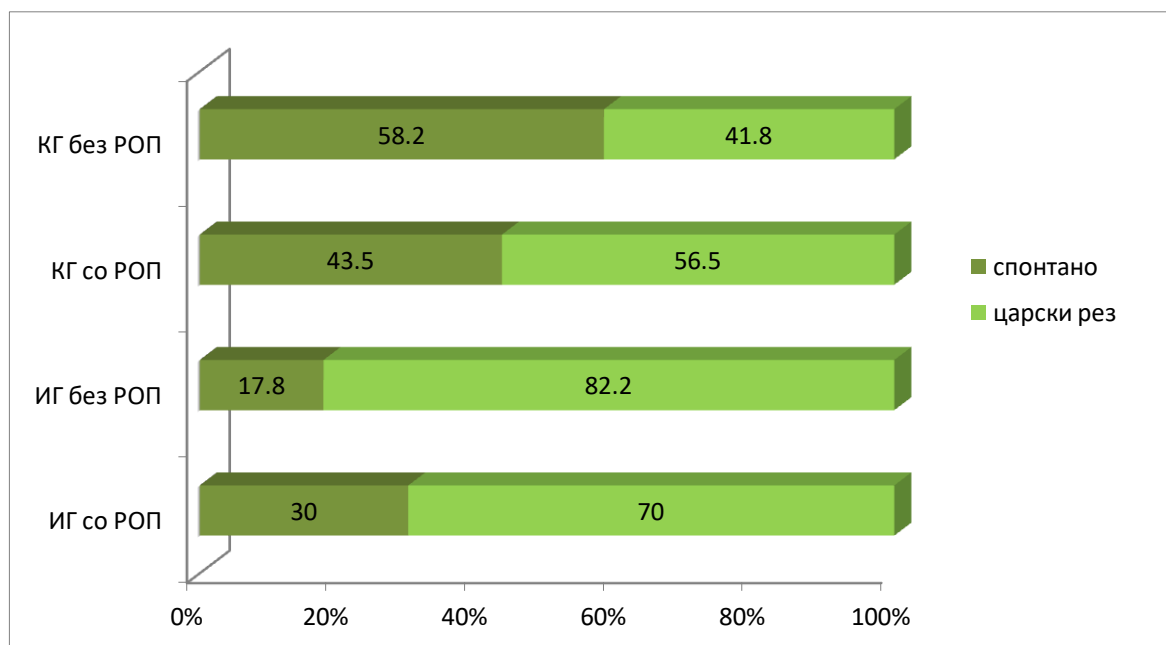
Графикон бр.34 Приказ на манифестацијата на РОП во група на предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)



Табела бр.35 Приказ на новородените во однос на начинот на породување во испитуваните групи во група на предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела)

Начин/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
спонтано	12	30.0	8	17.8	10	43.5	32	58.2
Царски рез	28	70.0	37	82.2	13	56.5	23	41.8
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.35 Приказ на новородените во однос на начинот на породување во испитуваните групи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)



Во ИГ со РОП и без РОП на предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) во поголем процент начинот на породувањето е со царски рез-70.0% и 82.2%. Спонтаното породување во двете подгрупи изнесува 30.0% и 17.8%. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу начинот на породување во ИГ со и без РОП е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0003$ ,  $p = 0.0000$ , Difference test) (таб и граф 35).

Во КГ со РОП начинот на породување со царски рез е 56.5%, а 43.5% е спонтано. Во КГ без РОП начинот на породување со царски рез е 41.8%, а 58.2% е спонтано. Процентуалната разлика која се регистрира во КГ со и без РОП е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.3779$ ,  $p = 0.0854$  Difference test) (таб и граф 35).

Процентот кој се регистрира во однос на начинот на породување царски рез во ИГ со РОП е повисок и изнесува 70.0%, а во КГ изнесува 56.5%(таб и граф 35).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу начинот на породување и манифестацијата на РОП во ИГ и во КГ кај предвремено родени деца

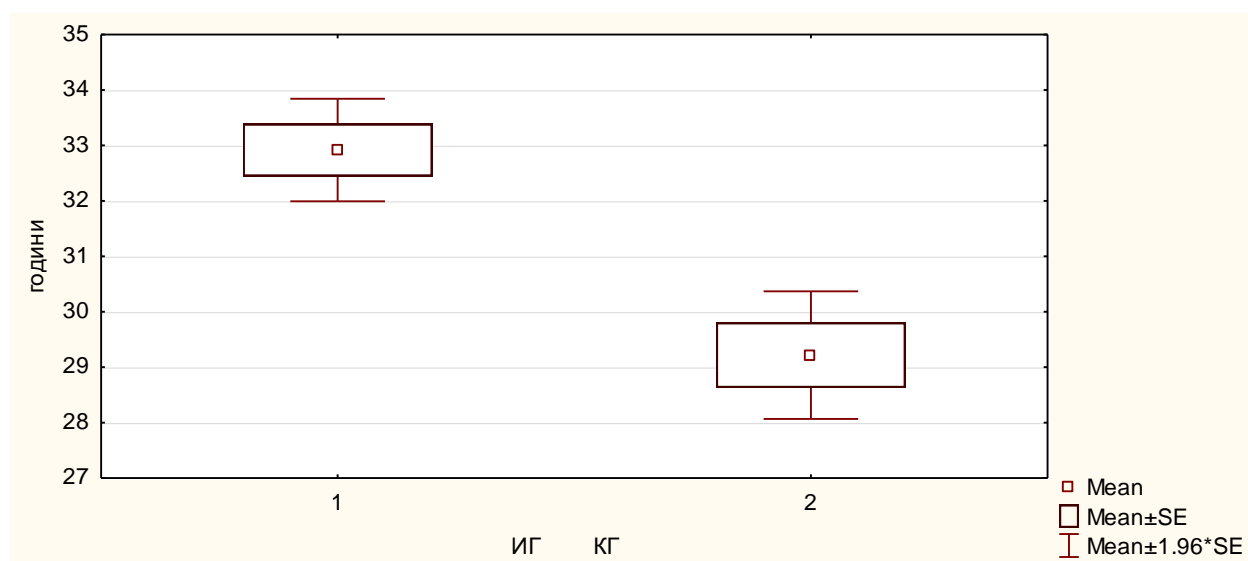
(>1500гр. и >30 недела) за  $p>0.05$  ( Pearson Chi-square: 1.75812,  $p=.184859$ ; Pearson Chi-square: 1.41084,  $p=.234917$ ).

Просечната возраст на мајките во КГ изнесува  $29.2\pm 5.2$ г., а просечната возраст во ИГ е повисока и изнесува  $32.9\pm 4.3$ г, разликата помеѓу просечната возраст во двете испитувани групи е статистички сигнификантна за  $p<0.05$  ( $t=4.9$ ,  $p=0.000002$ )(таб и граф 36):

Табела бр.36 Приказ на просечната возраст на мајката во испитуваните групи и **t-тест** кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)

просек- ИГ	просек- КГ	t-value	p	Стд.Дев.-ИГ	Стд.Дев.- КГ
32.9	29.2	4.949011	0.000002	4.345802	5.189018

Графикон бр.36 Приказ на на просечната возраст на мајката во испитуваните групи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)



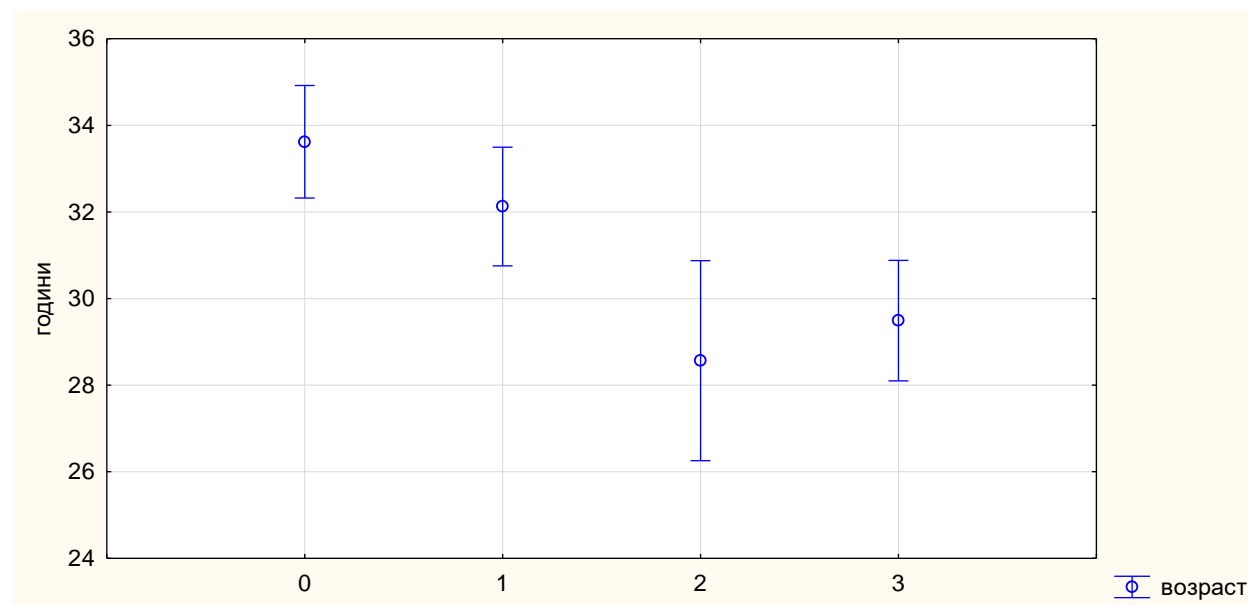
Просечната возраст на мајките во КГ со РОП изнесува  $32.1 \pm 4.3$ г., а кај подгрупата без РОП е повисока и изнесува  $33.6 \pm 4.3$ г.(таб и граф 37). Разликата помеѓу просечната возраст во двете подгрупи на испитаници со и без РОП е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $t = -1.6$   $p = 0.113382$ )(таб 37).

Просечната возраст на мајките во ИГ со РОП изнесува  $28.6 \pm 5.3$ г., а кај подгрупата без РОП е повисока и изнесува  $29.5 \pm 5.3$ г. Разликата помеѓу просечната возраст во двете подгрупи на испитаници со и без РОП е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $t = -0.7$ ,  $p = 0.476097$ )(таб 37).

Табела бр.37 Приказ на просечната возраст на мајката во четирите подгрупи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

	просек со РОП	просек без РОП	t-value	p	Стд.Дев.со РОП	Стд.Дев.без РОП
ИГ	32.1	33.6	-1.60007	0.113382	4.285859	4.323766
	просек со РОП	просек без РОП	t-value	p	Стд.Дев.со РОП	Стд.Дев.без РОП
КГ	28.6	29.5	-0.716145	0.476097	5.341315	5.149156

Графикон бр.37 Приказ на просечната возраст на мајката во четирите подгрупи



0\* без РОП /ИГ  
1\* со РОП /ИГ  
2\* со РОП /КГ  
3\* без РОП /КГ

Табела бр 38 Приказ на АНОВА тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
618.1159	3	206.0386	3598.350	159	22.63113	9.104211	0.000013

Табела бр 39 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}M=32.1	{2}M=33.6	{3}M=28.6	{4}M=29.5
ИГ со РОП{1}		0.469126	0.022057	0.038607
ИГ без РОП{2}	0.469126		0.000202	0.000097
КГ со РОП{3}	0.022057	0.000202		0.861929
КГ без РОП{4}	0.038607	0.000097	0.861929	

Според Analysis of Variance тестот разликата помеѓу просечните вредности на возраста на мајките во четирите подгрупи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000013$ ) (таб 38).

Просечната возраст на мајката во ИГ со РОП е повисока од просечната возраст на мајката во КГ со РОП (32.1. vs 28.6г.), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.022057$ ) (таб.39).

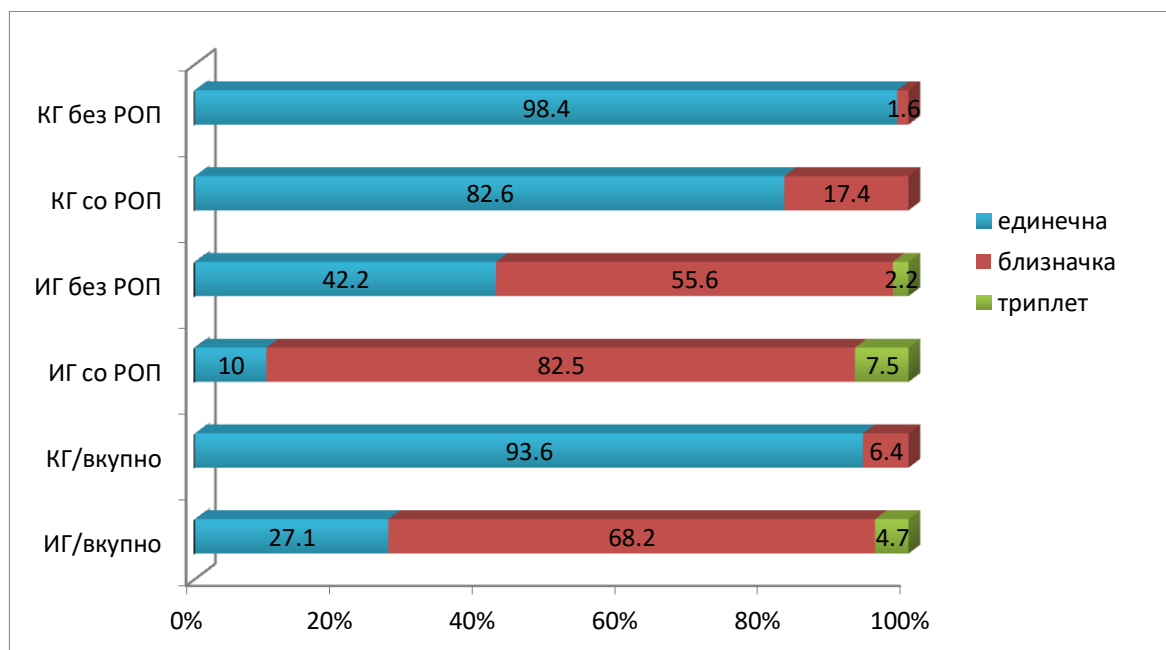
Просечната возраст на мајката во ИГ без РОП е повисока од просечната возраст на мајката во КГ без РОП (33.6г. vs 29.5г.), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000097$ ) (таб.39).

Табела бр.40 Приказ на мултипната бременост во испитуваните групи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)

бременост/ група	единечна		близначка		триплети	
	број	%	број	%	број	%
<b>ИГ /вкупно</b>	14	27.1	58	68.2	4	4.7
<b>КГ /вкупно</b>	73	93.6	5	6.4		
<b>подгрупи</b>						
<b>ИГ со РОП</b>	4	10.0	33	82.5	3	7.5
<b>ИГ без РОП</b>	19	42.2	25	55.6	1	2.2
<b>КГ со РОП</b>	19	82.6	4	17.4		
<b>КГ без РОП</b>	54	98.4	1	1.6		



Графикон бр.40 Приказ на мултипната бременост во испитуваните групи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)



Мултипната бременост се регистрира во поголем процент во ИГ(вкупно) 72.9% (68.2% близнаци и 4.7%-триплети), а во КГ(вкупно) мултипна бременост се регистри кај 6.4% кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела), процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 40).

Во ИГ подгрупа со РОП, се регистрира единечна бременост со 10.0%, а во поголем процент од 90.0% се регистрира мултипната бременост, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 40).

Во ИГ подгрупа без РОП, се регистрира единечната бременост кај 42.2%, а 57.8% се регистрира мултипната бременост, процентуалната разлика која се регистрира е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.1018$ ) (таб и граф 40)

Во КГ подгрупа со РОП, се регистрира во поголем процент единечна бременост 82.6%, а 17.4% мултипна бременост, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 40).

Во КГ подгрупа без РОП, 98.4% се регистрира единечната бременост, а 1.6% се регистрира мултипната бременост, процентуалната разлика која се

регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 40).

Процентуалната разлика која се регистрира во двете групи во однос на манифестацијата на РОП (ИГ со РОП и КГ со РОП) (82.5% vs 17.4%) кај мултипната бременост е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф 40).

Се регистрира статистички сигнификантна зависност помеѓу РОП и мултипната бременост во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела) (Pearson Chi-square: 8.1399,  $df=1$ ,  $p=.000845$ )

Според вкрстениот однос мултипната бременост ја зголемува шансата за РОП четири и пол пати  $OR=4.7$  (2.0000-8.6912) во ИГ.

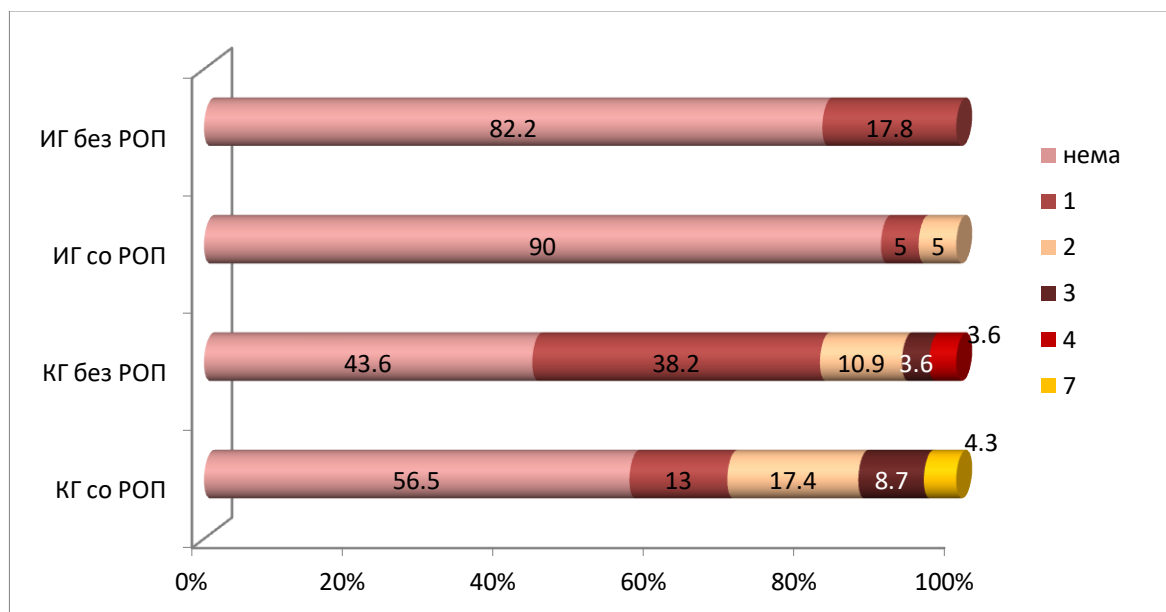
Се регистрира статистички сигнификантна зависност помеѓу РОП и мултипната бременост во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела) (Pearson Chi-square: 6.55607,  $df=1$ ,  $p=.010453$ )

Според вкрстениот однос мултипната бременост ја зголемува шансата за РОП два пати  $OR=2.12$  (1.1948-7.4447) во КГ.

Табела бр.41 Приказ на бројот на раѓања во испитуваните групи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

КГ/ број на раѓања	со РОП		без РОП	
	број	%	број	%
нема	13	56.5	24	43.6
1	3	13.0	21	38.2
2	4	17.4	6	10.9
3	2	8.7	2	3.6
4			2	3.6
7	1	4.3		
<b>вкупно</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>
ИГ /број на раѓања	со РОП		без РОП	
	број	%	број	%
нема	36	90.0	37	82.2
1	2	5.0	8	17.8
2	2	5.0		
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.41 Приказ на бројот на раѓања во испитуваните групи



Во ИГ подгрупа со РОП во поголем процент-90.0% не се регистрираат раѓања, кај 5.0% се регистрираат по едно и две раѓања кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела), процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 41).

Во испитуваната група подгрупа без РОП во поголем процент-82.2% не се регистрираат раѓања, а кај 17.8% се регистрира по едно раѓање кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела), процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 41).

Во КГ подгрупа со РОП кај повеќе од половина-56.5% не се регистрираат раѓања, кај 13.0% се регистрираат по едно раѓање, кај 17.4% две раѓања, кај 8.7% три раѓања, и кај една мајка 7 раѓања кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела), процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 41).

Во КГ подгрупа без РОП скоро половина-43.6% не се регистрираат раѓања, кај 38.2% се регистрираат по едно раѓање, кај 10.9% две раѓања, кај 3.6% три и четири раѓања кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела), процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 41).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу двете групи т.е. ИГ со РОП каде не се регистрира раѓање во однос на КГ со РОП каде не се регистрира раѓање е

статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0018$ , Difference test) (таб и граф 41).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу бројот на раѓања и манифестацијата на РОП во испитуваната група кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 5.33805,  $p = 0.069320$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу бројот на раѓања и манифестацијата на РОП во контролната група кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 8.46718,  $p = 0.132299$ ).

Во ИГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) во поголем процент-77.5% не се регистрира бременост, кај 22.5% се регистрира една бременост. Процентуалната разлика помеѓу немањето на бременост во ИГ во однос на едно е статистички сигнификантно за  $p < 0.05$  (таб и граф 42).

Во ИГ подгрупа без РОП кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) во поголем процент-71.1% не се регистрира бременост, кај 17.8% се регистрира една бременост. Процентуалната разлика помеѓу немањето на бременост во ИГ подгрупа без РОП верзус останатите модалитети на број на бремености е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 42).

Во КГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) кај 69.6% не се регистрира бременост, кај 21.7% се регистрира една бременост, и кај 8.7% три бремености. Процентуалната разлика помеѓу немањето бременост во КГ групата подгрупа со РОП верзус останатите модалитети на број на бремености е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 42).

Во КГ подгрупа без РОП кај 54.5% не се регистрира бременост, кај 23.6% се регистрира една бременост, кај 16.4% се регистрираат по две бремености и кај 1.8% се регистрираат 3,4 и 5 бремености. Процентуалната разлика помеѓу немањето бременост во КГ подгрупа без РОП верзус останатите модалитети на бројот на бремености е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 42).

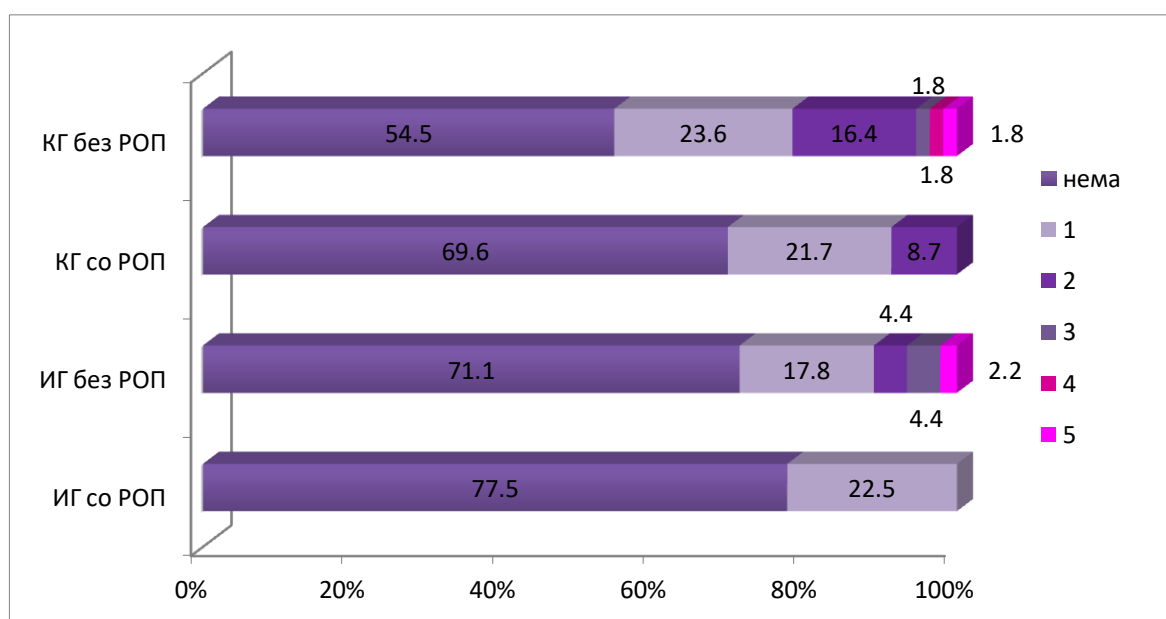
Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу бројот на бременост и манифестацијата на РОП во испитуваната група кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.79718,  $p = 0.308748$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу бројот на бременост и манифестацијата на РОП во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела) за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 2.57640,  $p = .764948$ ).

Табела бр.42 Приказ бројот на бремености во испитуваните групи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

Број на бремености/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
нема	31	77.5	32	71.1	16	69.6	30	54.5
1	9	22.5	8	17.8	5	21.7	13	23.6
2			2	4.4	2	8.7	9	16.4
3			2	4.4			1	1.8
4							1	1.8
5			1	2.2			1	1.8
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр. 42 Приказ бројот на бремености во испитуваните групи



И во двете испитувани групи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела) статистички сигнификантно мајките во поголем процент не пушат(таб и граф 43).

Во ИГ подгрупа со РОП не пушат 92.5%, а пушат 7.5%. Во ИГ подгрупа без РОП не пушат 86.7%, а пушат 13.3% (таб и граф 43).

Во КГ подгрупа со РОП не пушат 97.0%, а пушат 13.0%. Во КГ подгрупа со РОП не пушат 92.7%, а пушат 7.3%(таб и граф 43).

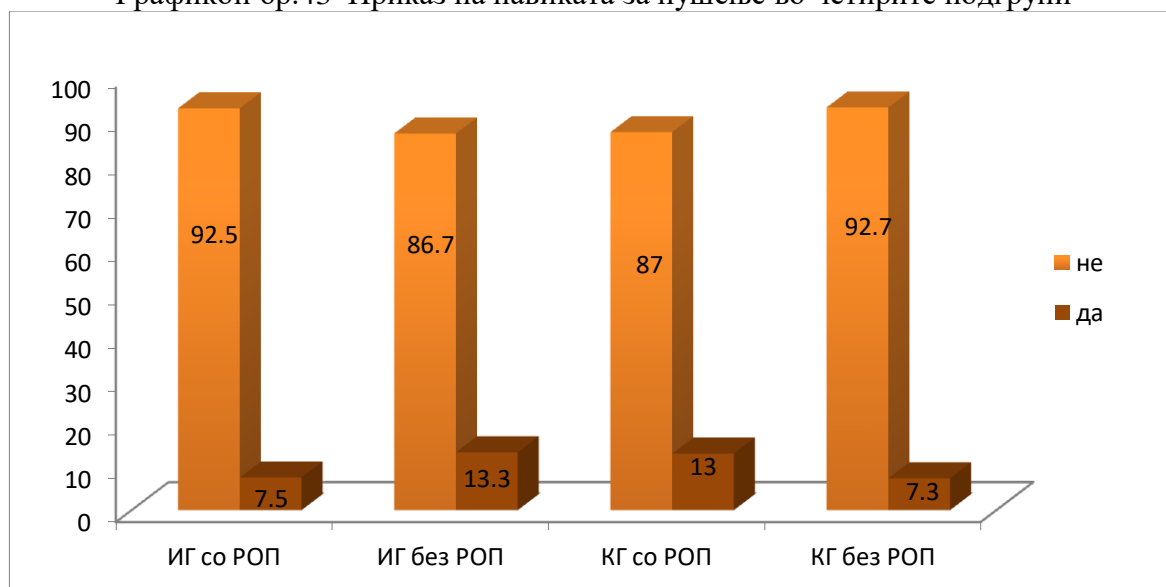
Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу навиката за пушење и манифестацијата на РОП во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр, и >30 недела) за  $p>0.05$ (Pearson Chi-square: .761148,  $p=.382970$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу навиката за пушење и манифестацијата а на РОП во КГ за  $p>0.05$ (Pearson Chi-square: .661140,  $p=.416158$ ).

Табела бр.43 Приказ на навиката за пушење во четирите подгрупи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

пуши	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	37	92.5	39	86.7	20	87.0	51	92.7
да	3	7.5	6	13.3	3	13.0	4	7.3
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.43 Приказ на навиката за пушење во четирите подгрупи



Во ИГ подгрупа со РОП не консумираат алкохол 97.5%, а консумираат 2.5%. Во ИГ подгрупа без РОП не консумираат алкохол 97.8%, а консумираат 2.2%. (таб и граф 44).

Во КГ подгрупа со РОП не консумираат алкохол 100%. Во КГ подгрупа без РОП не консумираат алкохол 94.5%, а консумираат 5.5%(таб и граф 44).

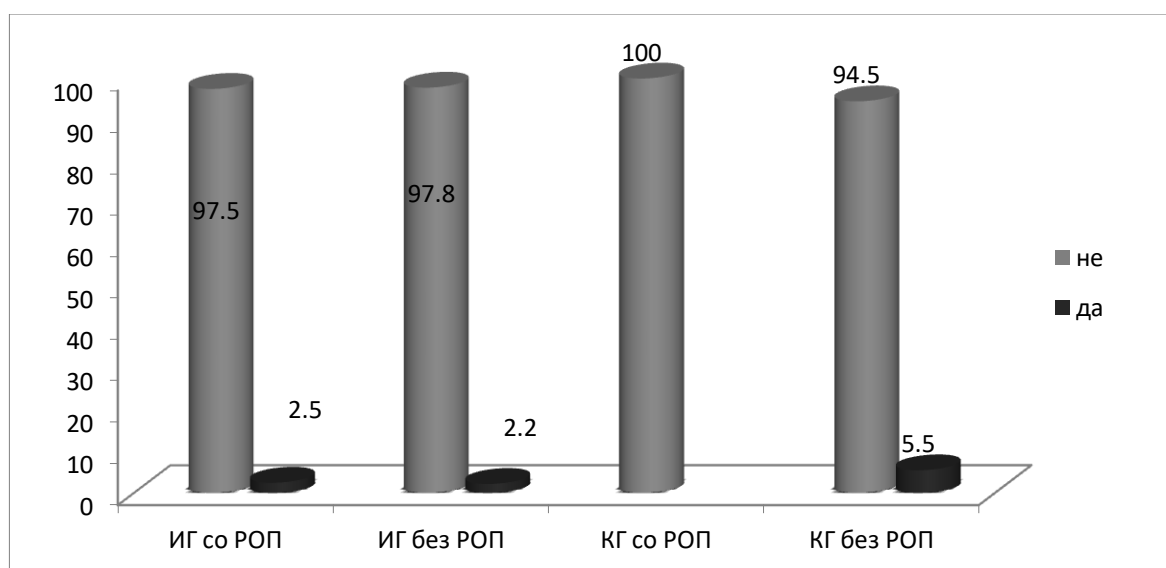
Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу консумирањето на алкохол и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .007112,  $p = .932793$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу консумирањето на алкохол и манифестацијата на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 1.30473,  $p = .253352$ ).

Табела бр.44 Приказ на консумирање на алкохол во четирите подгрупи кај предвремено родени дец (>1500гр. и >30недела)

алкохол	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	39	97.5	44	97.8	23	100.0	52	94.5
да	1	2.5	1	2.2			3	5.5
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

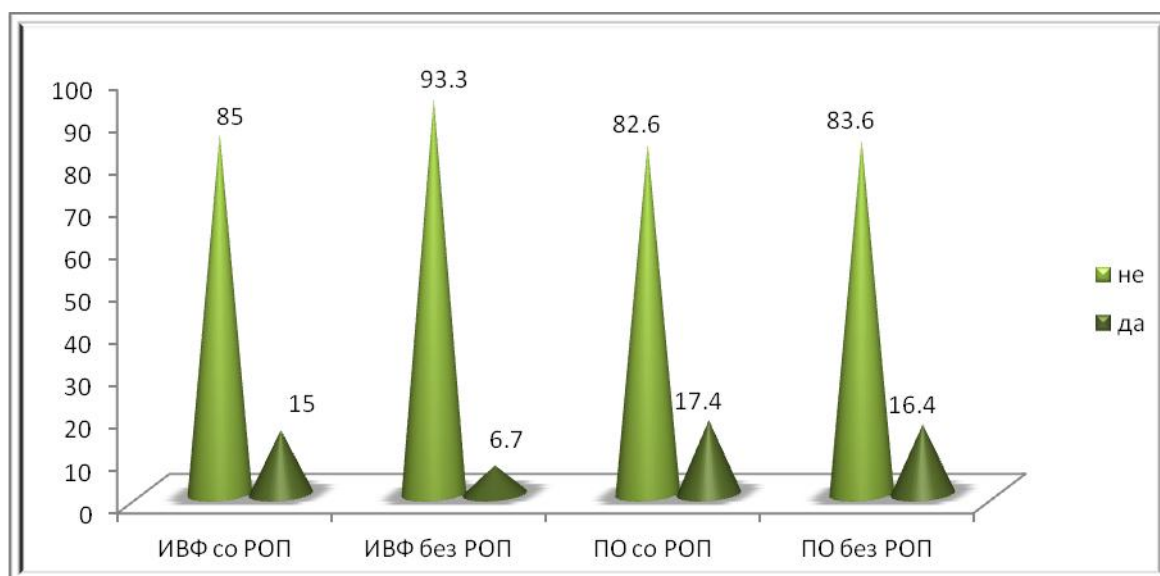
Графикон бр.44 Приказ на консумирање на алкохол во четирите подгрупи



Табела бр.45 Приказ на земање на наркотични супстанции во четирите подгрупи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

Наркотични супстанции	ИГ/ИВФ				КГ/ПО			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	34	85.0	42	93.3	19	82.6	46	83.6
да	6	15.0	3	6.7	4	17.4	9	16.4
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.45 Приказ на земање на наркотични супстанции во четирите подгрупи



Во ИГ подгрупа со РОП не земале наркотични супстанции 85.0%, а земале 15.0%. Во ИГ подгрупа без РОП не земале наркотични супстанции 93.3%, а земале 6.7%. (таб и граф 45).

Во КГ подгрупа со РОП не земале наркотични супстанции 82.6%, а земале 17.4%. Во КГ подгрупа без РОП не земале наркотични супстанции 83.6%, а земале 16.4%. (таб и граф 45).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу користење на наркотични супстанции и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 1.55336,  $p = .212640$ ).

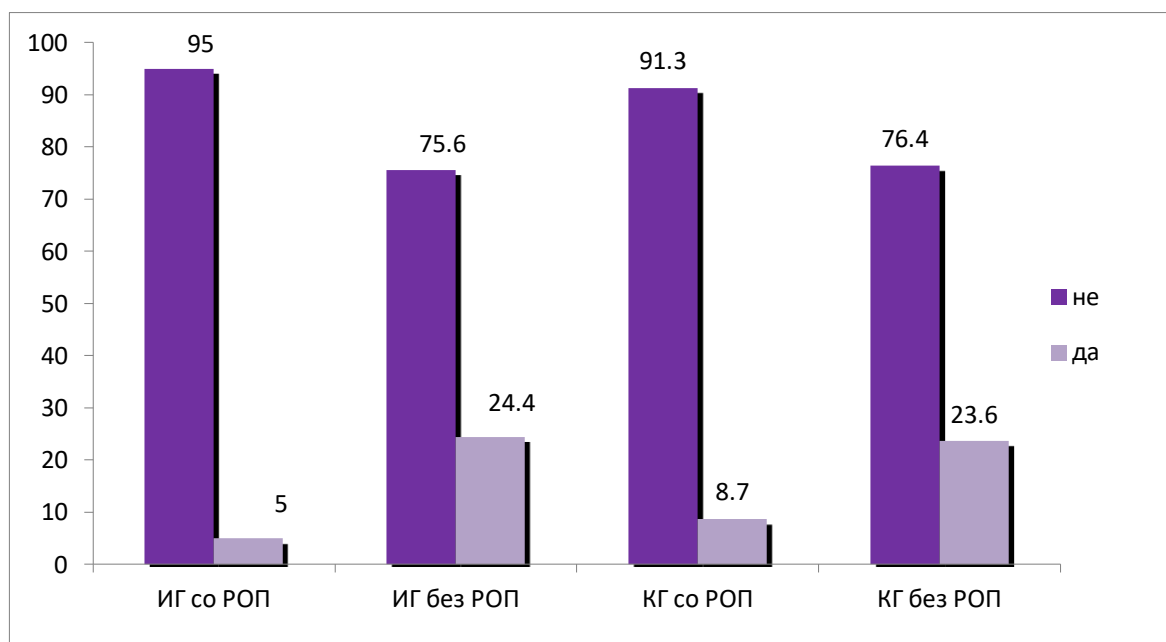


Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу користење на наркотични супстанции и манифестацијата на РОП во КГ за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .012332,  $p = .911577$ ).

Табела бр.46 Приказ на регистрација на прекампсија во четирите подгрупи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

прекампсија	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	38	95.0	34	75.6	21	91.3	42	76.4
да	2	5.0	11	24.4	2	8.7	13	23.6
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.46 Приказ на регистрација на прекампсија во четирите подгрупи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)



Во ИГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) прекампсијата не се регистрира кај 95.0% , а се регистрира кај 5.0%,

процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 46).

Во ИГ подгрупа без РОП прееклампсијата не се регистрира кај 75.6% , а се регистрира кај 24.4%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 46).

Во КГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) прееклампсијата не се регистрира кај 91.3% , а се регистрира кај 8.7%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 46).

Во КГ подгрупа без РОП прееклампсијата не се регистрира кај 71.8% , а се регистрира кај 28.2%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (таб и граф 46).

Процентуалната разлика која се регистрира во двете подгрупи -ИГ со РОП и КГ со РОП (95.0% vs 91.3%) кај кои не се регистрира прееклампсијата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (таб и граф 46).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу манифестацијата на прееклампсија и РОП во ИГ кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 6.1803,  $p = .012918$ ).

Според вкрстениот однос прееклампсијата не престатвува ризик фактор на против делува протективно(ја намалува шансата) за РОП  $OR = 0.01626(0.0336-0.7876)$  во испитуваната групата

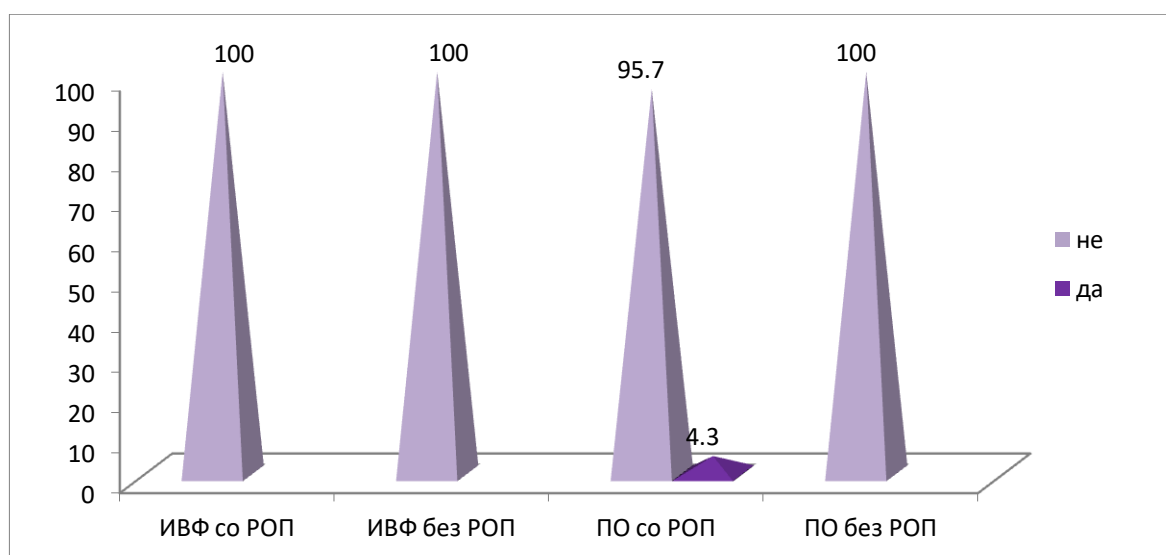
Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу манифестацијата на прееклампсија и РОП во КГ кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 2.33075,  $df = 1$ ,  $p = .126841$ ).

Во ИГ не се регистрира ниту еден случај на дијабетес во подгрупата со и без РОП кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$ недела) . Се регистрира само по еден случај на дијабет кај мајката во КГ подгрупа со РОП, а во подгрупата без РОП не се регистрира случај на дијабетес(таб и граф 47).

Табела бр.47 Приказ на регистрација на дијабетес во четирите подгрупи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)

дијабетес	ИГ/ИВФ				КГ/ПО			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	40	100.0	45	100.0	22	95.7	55	100.0
да					1	4.3		
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.47 Приказ на регистрација на дијабетес во четирите подгрупи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)



Табела бр.48 Приказ на Униваријантна анализа на некои антенатални ризик фактори во II испитувана група кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)

Variables in the Equation

оплодување	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> ИВФ	.754	.330	5.222	1	.022	2.126	1.113	4.058
Constant	.118	.217	.294	1	.588	1.125		

а. во однос на: вид на оплодување-ПО

ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА  
ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА ( РОП )

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> возраст	.020	.032	.410	1	.522	1.021	.959	1.086
Constant	-.170	.997	.029	1	.865	.844		

b. во однос на 1: возраст.

**Variables in the Equation**

Бр на бременост	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
			.870	3	.833			
Step 1 <sup>a</sup> (1)	.056	.530	.011	1	.916	1.058	.374	2.989
(2)	.680	.729	.870	1	.351	1.974	.473	8.248
(3)	-21.370	28420.722	.000	1	.999	.000	.000	.
Constant	.167	.237	.499	1	.480	1.182		

a. во однос на 1: бр. на бременост –нема

**Variables in the Equation**

бр. на раѓања	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> (1)	-.666	.656	1.031	1	.310	.514	.142	1.857
Constant	.693	.612	1.281	1	.258	2.000		

a. во однос на 1: бр. На раѓања-нема

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> прееклампсија (има)	-1.816	.804	5.100	1	.024	.163	.034	.787
Constant	1.705	.769	4.918	1	.027	5.500		

a. во однос на 1: прееклампсија-нема.

**Variables in the Equation**

Начин на породување	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> (царски рез)	-.684	.521	1.727	1	.189	.505	.182	1.400
Constant	.279	.250	1.238	1	.266	1.321		

a во однос на 1: начин на породување-спонтано

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> пуши(да)	-.641	.743	.742	1	.389	.527	.123	2.263
Constant	.693	.707	.961	1	.327	2.000		

a. во однос на 1: пуши-не.

ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА  
ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА ( РОП )

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> алкохол(да)	.121	1.431	.007	1	.933	1.128	.068	18.648
Constant	.000	1.414	.000	1	1.000	1.000		

а. во однос на 1: алкохол-не.

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> наркотици(да)	.904	.744	1.479	1	.224	2.471	.575	10.615
Constant	-.693	.707	.961	1	.327	.500		

а. во однос на 1: наркотици-не.

**Variables in the Equation**

бременост	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> мултипна	1.884	.607	9.618	1	.002	6.577	2.000	21.627
Constant	-.325	.257	1.599	1	.206	.722		

а. во однос на 1: единечна

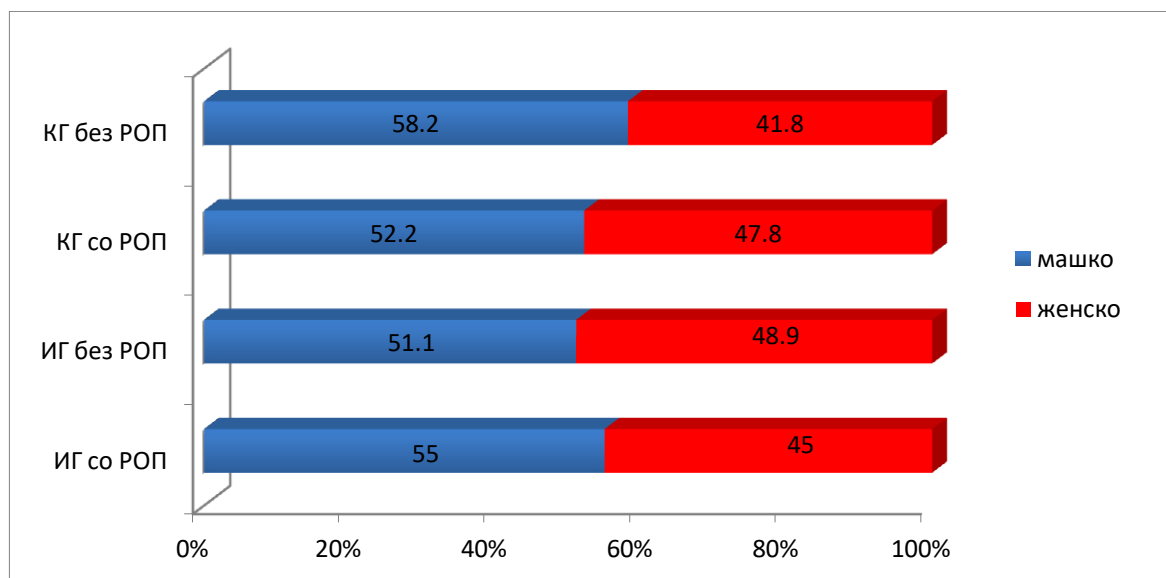
Со униваријантна анализа на некои антенатални-мајчински ризик фактори како ИВФ, број на бременосто, број на раѓања, конзумирање на алкохол, пушење, наркотици, начин на породување, прееклампсија, возраст, мултипна бременост, за независни ризик фактори на РОП се регистрираше начинот на оплодување со ИВФ и мултипната бременост( $p=0.022$ ,  $p=0.002$ ), и како протективен фактор прееклампсијата која ја намалува шансата за РОП ( $p=0.024$ ) (таб 48)

Со мултиваријантната анализа се потврдија антенаталните фактори прееклампсијата(ја намалува шансата за РОП) и начинот на оплодување со ИВФ и мултипната бременост кои ја зголемуваат шансата за РОП .

Табела бр 49 Приказ на полот во четирите подгрупи кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)

пол	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
<b>машко</b>	22	55.0	23	51.1	12	52.2	32	58.2
<b>женско</b>	18	45.0	22	48.9	11	47.8	23	41.8
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>31</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 49 Приказ на полот на предвремено родените во четирите подгрупи кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)



Застапеноста на женскиот пол во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) е во ранг од 41.8% без РОП кога се регистрира и најмал процент до 47.8% со РОП(таб и граф 49).

Застапеноста на машкиот пол во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) е во ранг од 52.2% со РОП кога се регистрира најмал процент до 58.2% без РОП) (таб и граф 49).

Во ИГ со РОП машкиот пол е застапен со 55.0%, а женскиот пол со 45.0%. Во ИГ без РОП машкиот е застапен со 51.1% и женскиот пол 48.9%.(таб и граф 49).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу половите во четирите подгрупи се статистички несигнификантни за  $p>0.05$ .

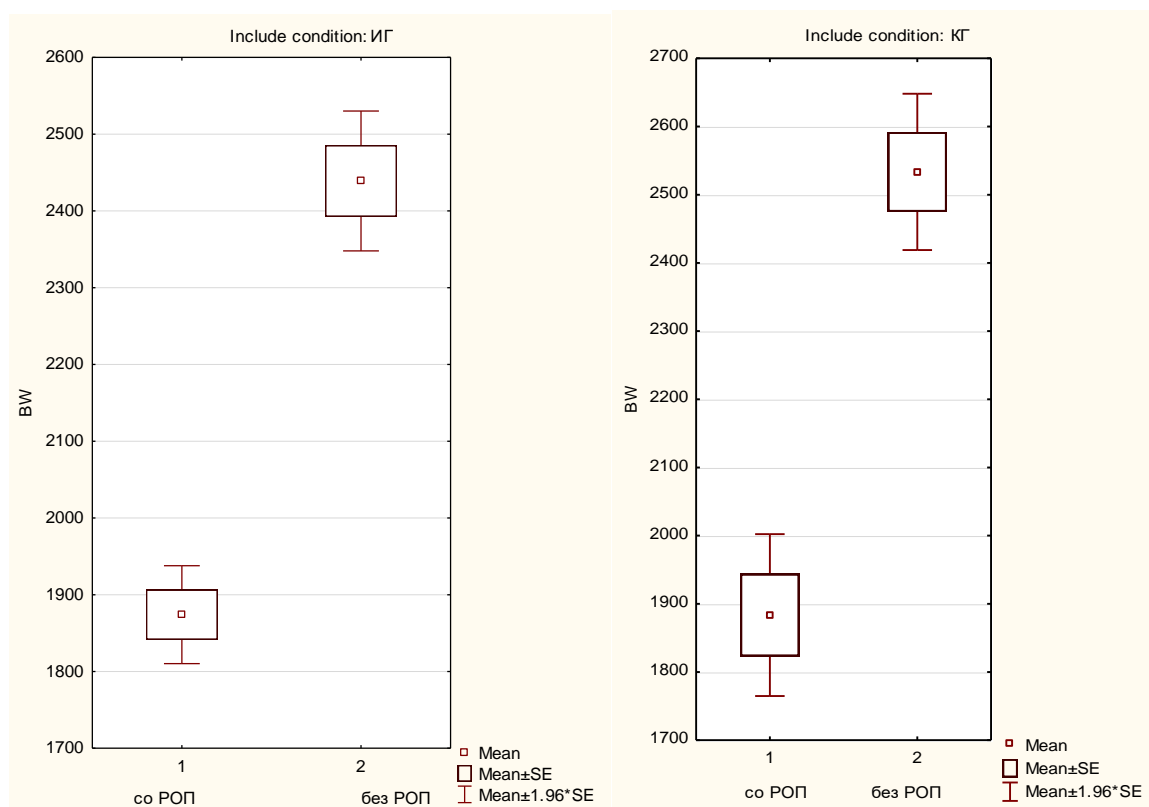
Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и манифестацијата а на РОП во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) за  $p>0.05$ (Pearson Chi-square: .128549,  $df=1$ ,  $p=.719941$ ).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и манифестацијата на РОП во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) за  $p>0.05$ (Pearson Chi-square: .238067,  $df=1$ ,  $p=.625606$ ).

Табела бр 50 Приказ на просечната тежина на прематурусите деца ( >1500гр. и >30 недела) во четирите подгрупи и t –тест

просек ИГ со РОП	Просек ИГ без РОП	t-value	p	број со РОП	број - без РОП	Стд.Дев. - со РОП	Стд.Дев. - без РОП
1874.0	2439.1	-9.72080	0.000000	40	45	205.9599	312.0957
просек КГ со РОП	Просек КГ без РОП	t-value	p	број - со РОП	број без РОП	Стд.Дев. - со РОП	Стд.Дев. - без РОП
1883.5	2533.5	-6.58589	0.000000	23	55	290.3698	433.5564

Графикон бр 50 Приказ на просечната тежина на прематурусите во четирите подгрупи



Табела 51 Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
14770775	3	4923592	17945490	159	112864.7	43.62383	0.000000

Табела 52 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}M=1874.0	{2}M=2439.1	{3}M=1883.5	{4}M=2533.5
ИГ со РОП {1}		0.000008	0.999552	0.000008
ИГ без РОП {2}	0.000008		0.000008	0.501140
КГ со РОП {3}	0.999552	0.000008		0.000008
КГ без РОП {4}	0.000008	0.501140	0.000008	

Просечната тежина на прематурусите во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела) со РОП изнесува 1874гр., а во подгрупата без РОП е поголема и изнесува 2439.1гр. Разликата помеѓу просечната тежина помеѓу двете подгрупи е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=0.000000,t=-9.72080)$ (таб и граф 50).

Просечната тежина на прематурусите во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) со РОП изнесува 1883.5гр., а во подгрупата без РОП е поголема и изнесува 2533.5гр. Разликата помеѓу просечната тежина помеѓу двете подгрупи е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=0.000000,t=-6.58589)$ (таб и граф 50)

Според Analysis of Variance тестот разликата помеѓу просечните вредности на тежината во четирите подгрупи е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=000000)$ (таб 51).

Просечната тежина на новородените во ИГ подгрупа со РОП е помала од просечната тежина во КГ подгрупа со РОП (1874 гр vs 1883.5гр), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички несигнификантна за  $p>0.05(p=0.999552)$  (таб.52).

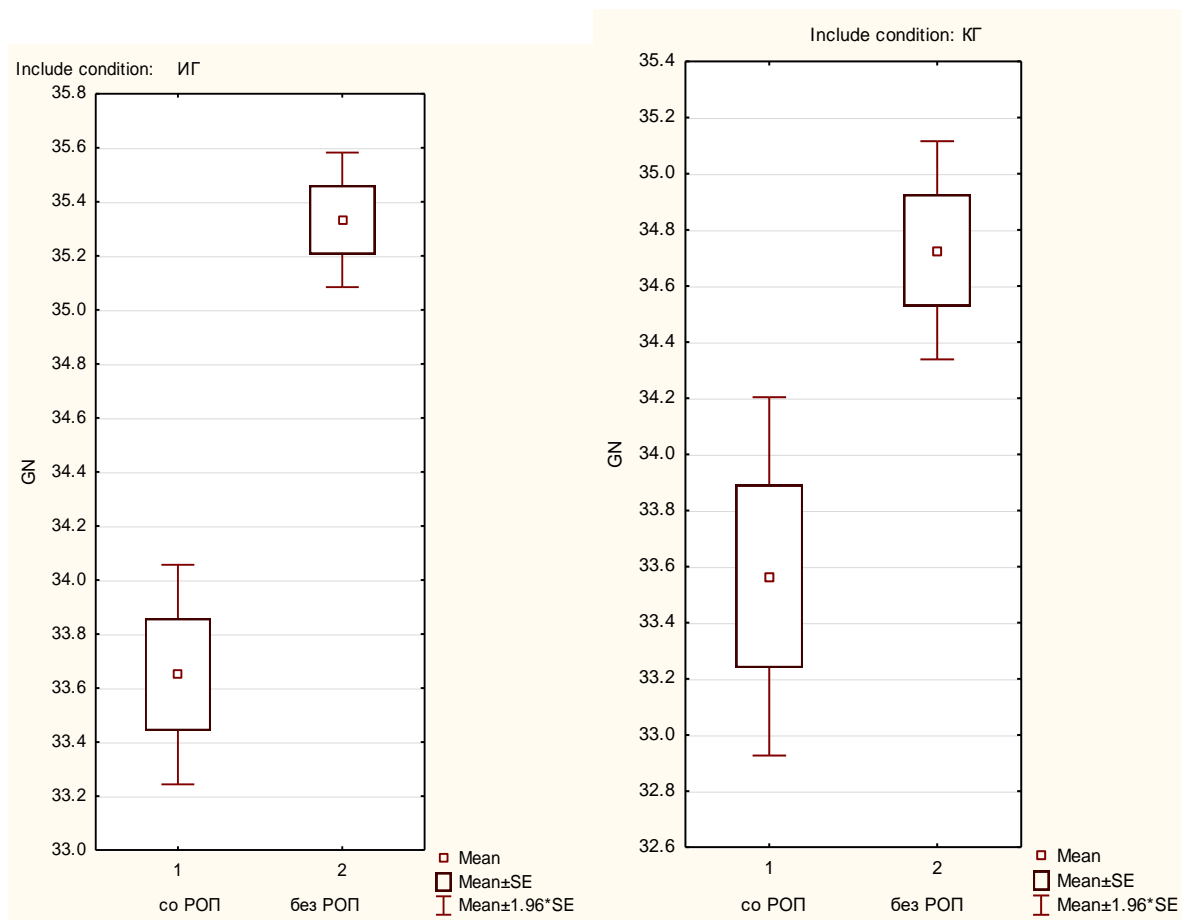
Просечната тежина на новородените во ИГ подгрупа без РОП и е помала од просечната тежина во КГ подгрупа без РОП (2439гр vs 2533.5гр), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички несигнификантна за  $p>0.05(p=0.501140)$  (таб.52).

Табела бр 53 Приказ на просечната гестациска недела во четирите подгрупи и t -тест кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела)

просек ИГ со РОП	просек ИГ без РОП	t-value	p	број со РОП	број - без РОП	Стд.Дев. - со РОП	Стд.Дев. - без РОП
33.7	35.4	-7.08923	0.000000	40	45	1.311683	0.852803
просек КГ со РОП	Просек КГ без РОП	t-value	p	број - со РОП	број без РОП	Стд.Дев. - со РОП	Стд.Дев. - без РОП
33.5	34.7	-3.12386	0.002526	23	55	1.561645	1.471388



Графикон бр 53 Приказ на просечната гестациска недела во четирите подгрупи



Табела 54 Приказ на Analysis of Variance тест

	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
<b>GW</b>	82.90315	3	27.63438	269.6613	159	1.695983	16.29402	0.000000

Табела 55 Приказ на Tukey HSD тест

	{1}M=33.7	{2}M=35.3	{3}M=33.5	{4}M=34.7
<b>ИГ со РОП {1}</b>		0.000008	0.994598	0.000423
<b>ИГ без РОП {2}</b>	0.000008		0.000008	0.094544
<b>КГ со РОП {3}</b>	0.994598	0.000008		0.001867
<b>КГ без РОП {4}</b>	0.000423	0.094544	0.001867	

Просечната гестациска возраст во ИГ подгрупа со РОП изнесува 33.7 недели, а во подгрупата без РОП е поголема и изнесува 35.3. Разликата помеѓу просечната гестациска недела помеѓу двете подгрупи кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000000, t = -7.08923$ ) (таб и граф 53).

Просечната гестациска возраст во КГ подгрупа со РОП изнесува 33.5 недели, а во подгрупата без РОП изнесува 34.7 недели. Разликата помеѓу просечната гестациска недела помеѓу двете подгрупи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.002526, t = -3.12386$ ) (таб и граф 53)

Според Analysis of Variance тестот разликата помеѓу просечните вредности на гестациската недела во четирите подгрупи е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.000000$ ) (таб 54).

Просечната гестациска возраст на новородените во ИГ подгрупа со РОП е приближно иста со просечната гестациска возраст во КГ подгрупа со РОП (33.7 vs 33.5 недели), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.994598$ ) (таб.55).

Просечната гестациска возраст на новородените во ИГ подгрупа без РОП е поголема од просечната гестациска возраст во КГ подгрупа без РОП (35.4 vs 34.7 недели), според post hoc тестот- Tukey HSD тест разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.094544$ ) (таб.55).

АПГАР скорот во ИГ подгрупа со РОП во прва минута е застапен во ранг од 4 до 8 . АПГАР скорот под 6 е застапен со 30.0%, а АПГАР скорот над 7 во прва минута е застапен со 70.0%. (таб и граф 56).

АПГАР скорот во ИГ подгрупа без РОП во 1 минута е застапен во ранг од 5 до 9 . АПГАР скорот под 6 во прва минута е застапен со 11.1%, а АПГАР скорот над 7 е застапен со 88.9%. (таб и граф 56).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во прва минута во двете подгрупи во ИГ (30.0% vs 11.1%) е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0004$ ).

АПГАР скорот во КГ со РОП во прва минута е застапен во ранг од 4 до 8 . АПГАР скорот под 6 е застапен со 21.7%, а АПГАР во прва минута скорот над 7 е застапен со 78.3%. (таб и граф 56).

АПГАР скорот во КГ подгрупа без РОП во прва мин. е застапен во ранг од 4 до 9. АПГАР скорот под 6 е застапен со 12.7%, а АПГАР скорот над 7 во прва минута е застапен со 87.3%. (таб и граф 56).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во прва минута во двете подгрупи во КГ (12.6% vs 21.7%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.3085$ ).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во двете групи со РОП во првата минута (30.0% vs 21.7%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во прва минута (под 6 и над 7) и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.7222,  $p = 0.029775$ ).

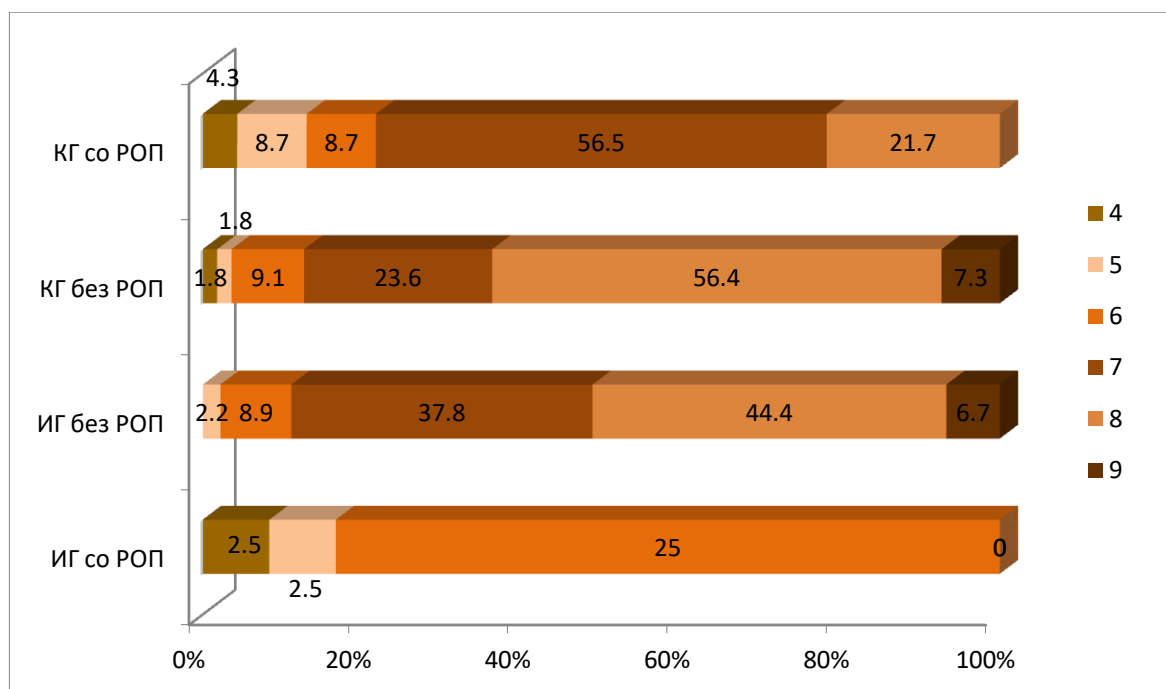
Според вкрстениот однос АПГАР скорот во прва минута под 6 ја предвидува шансата за РОП за три пати  $OR = 3.4286$  (1.0860- 10.8243) во првата испитувана група.

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во прва минута под 6 и манифестацијата на РОП во контролната група за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 1.01179,  $df = 1$ ,  $p = 0.314475$ ).

Табела бр 56 Приказ на АПГАР скорот во четирите подгрупи во 1мин. кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)

APGAR score/ 1мин.	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		без РОП		со РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
3								
4	1	2.5			1	1.8	1	4.3
5	1	2.5	1	2.2	1	1.8	2	8.7
6	10	25.0	4	8.9	5	9.1	2	8.7
7	15	37.5	17	37.8	13	23.6	13	56.5
8	13	32.5	20	44.4	31	56.4	5	21.7
9			3	6.7	4	7.3		
вкупно	40	100.0	45	100.0	55	100.0	23	100.0

Графикон бр 56 Приказ на АПГАР скорот во четирите подгрупи во 1 мин. кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30недела)



АПГАР скорот во ИГ подгрупа со РОП во петта минута кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) е застапен во ранг од 5 до 9 . АПГАР скорот под 6 е застапен со 2.5%, а АПГАР скорот над 7 во петта мин. е застапен со 97.5%. (таб и граф 57).

АПГАР скорот во ИГ подгрупа без РОП во петта минута кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) е застапен во ранг од 6 до 9. АПГАР скорот под 6 во петта минута е застапен со 2.2%, а АПГАР скорот над 7 е застапен со 97.8%. (таб и граф 24).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во петта минута во двете подгрупи во ИГ(2.5% vs 2.2%) е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ .

АПГАР скорот во КГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) во петта минута е застапен во ранг од 6 до 9. АПГАР скорот под 6 е

застапен со 13.0%, а АПГАР во петта минута скорот над 7 е застапен со 87.0%. (таб и граф 57).

АПГАР скорот во КГ подгрупа без РОП во петта минута е застапен во ранг од 5 до 9. АПГАР скорот под 6 е застапен со 5.4%, а АПГАР скорот над 7 во петта минута е застапен со 94.6%. (таб и граф 57).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во петта минута во двете подгрупи во КГ(13.0% vs 5.4%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во прва минута (под 6 и над 7) и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: .007112,  $p = .932793$ ).

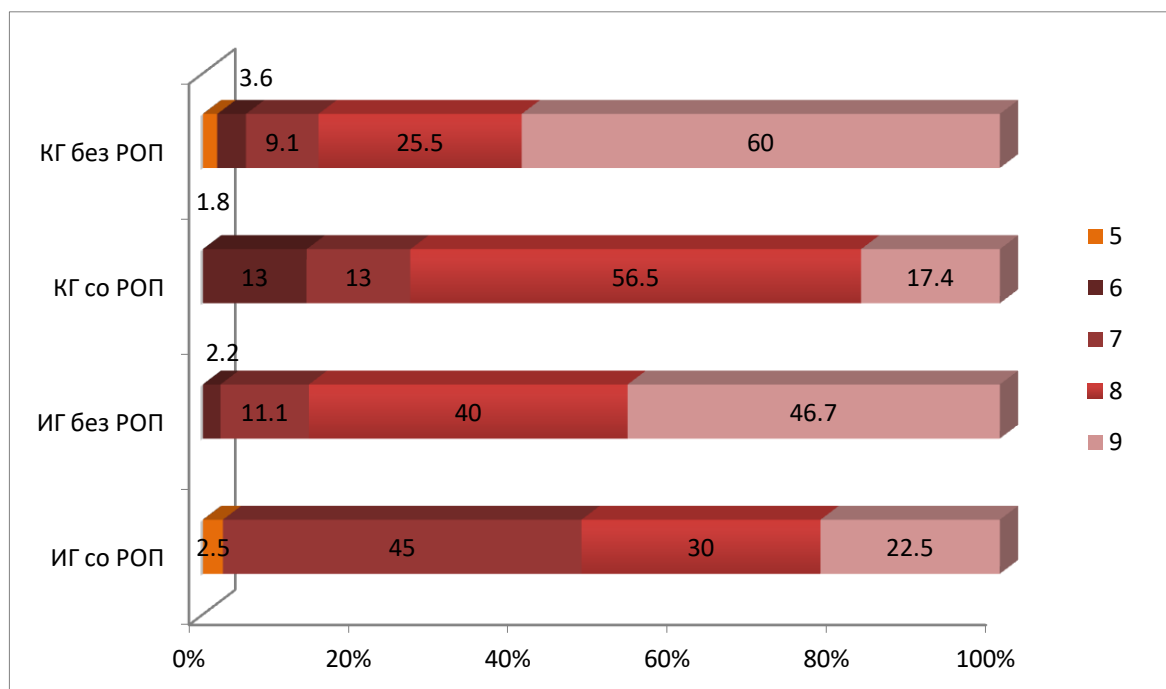
Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во двете групи (ИГ и КГ) со РОП во петта минута кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$  недела) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот (под 6 и над 7) и манифестацијата на РОП во КГ во петта минута кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$  недела) за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: 1.31542,  $p = .251417$ ).

Табела бр 57 Приказ на АПГАР скорот во четирите подгрупи во петта минута кај предвремено родени деца ( $>1500$ гр. и  $>30$  недела)

APGAR scor/ 5мин.	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		без РОП		со РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
5	1	2.5			1	1.8		
6			1	2.2	2	3.6	3	13.0
7	18	45.0	5	11.1	5	9.1	3	13.0
8	12	30.0	18	40.0	14	25.5	13	56.5
9	9	22.5	21	46.7	33	60.0	4	17.4
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 57 Приказ на АПГАР скорот во четирите подгрупи во петта минута кај предвремено родени деца(>1500гр. и >30недела)



Не се регистрираше статистички сигнификантна корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минута и родилната тежина во ИГ подгрупа со и без РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) (таб.58).

Табела бр 58 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минута во ИГ во двете подгрупи и тежината кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела)

	APGAR_1мин. со РОП	APGAR_1мин. без РОП
BW/r	.2300	.0829
	p=.153	p=.588
	APGAR_5 мин. со РОП	APGAR_5 мин. без РОП
BW/r	.3043	-.0236
	p=.056	p=.878

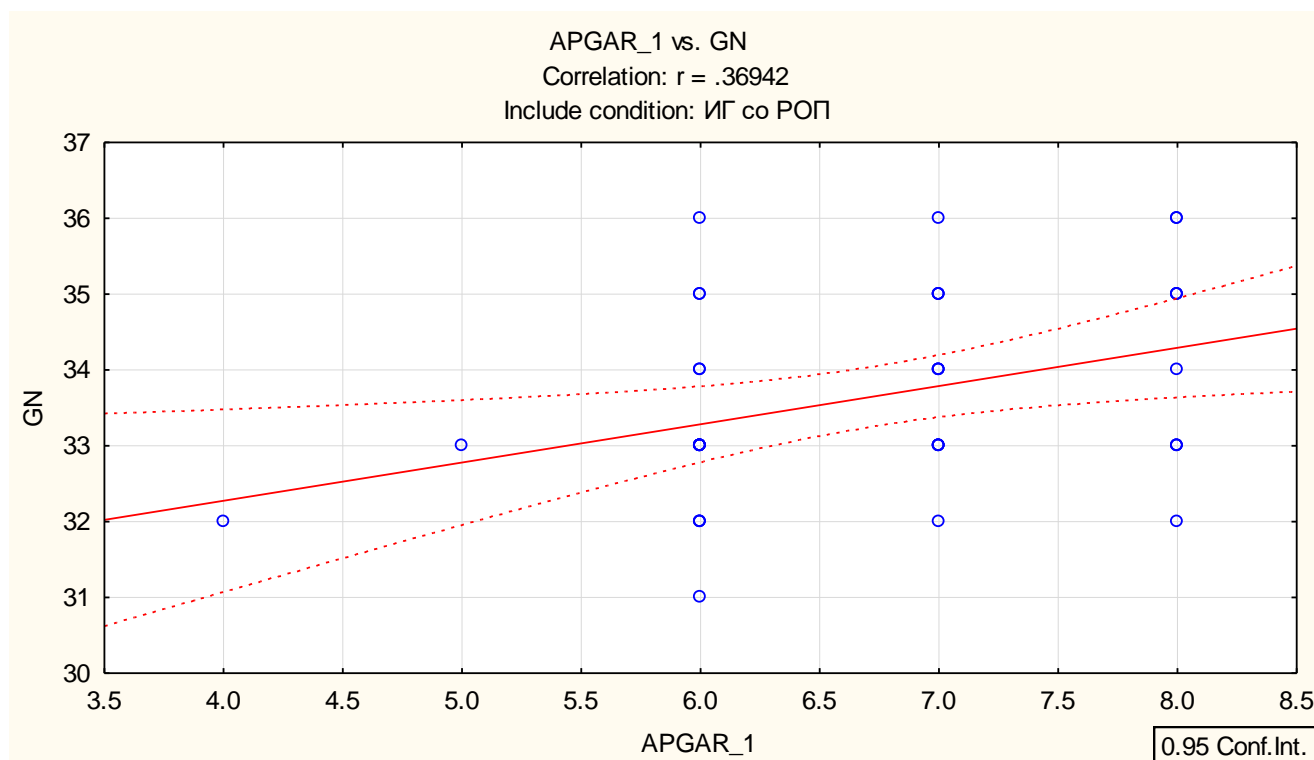
Се регистрираше статистички сигнификантна корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минути и гестациската возраст во ИГ подгрупа со и без РОП кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) (таб.59 и граф.59а,б,в,г.).

Табела бр 59 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минути во ИГ во двете подгрупи и гестациската недела кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела)

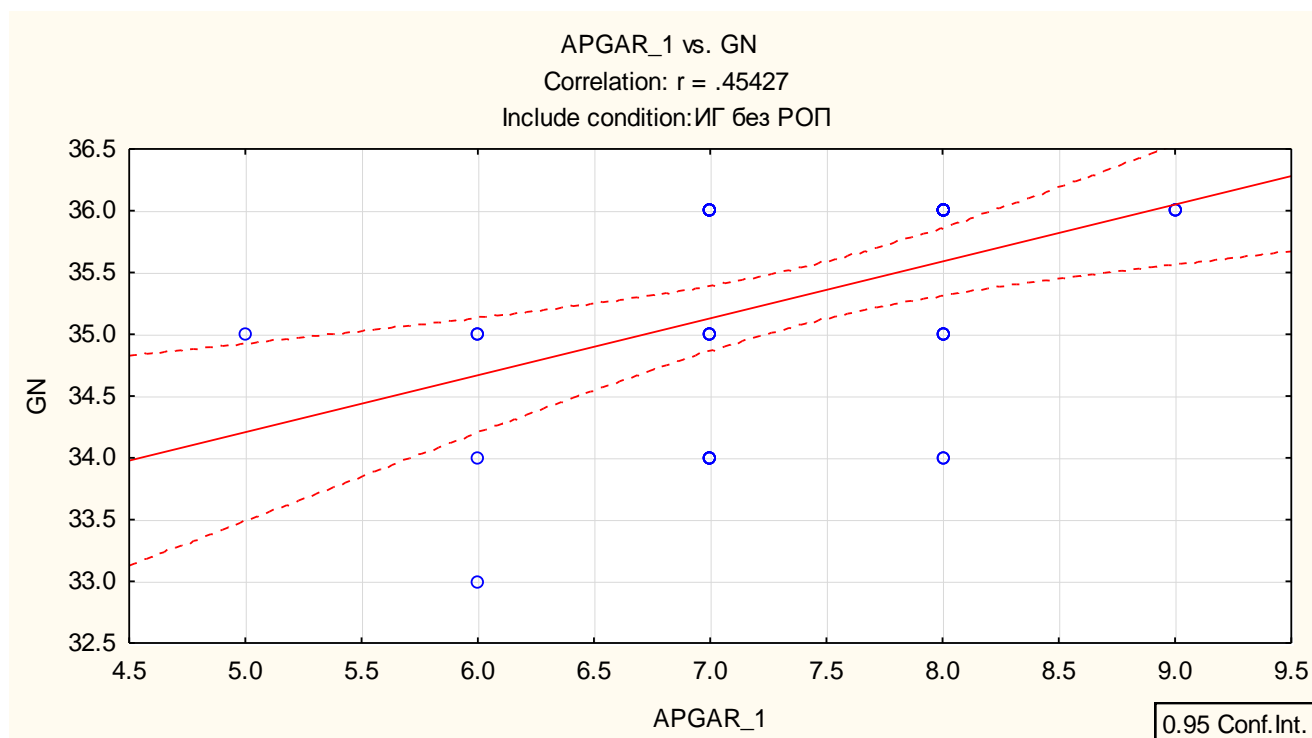
	APGAR_1мин. со РОП	APGAR_1мин. без РОП
ГН/r	.3694	.4543
	p=.019	p=.002
	APGAR_5 мин. со РОП	APGAR_5 мин. без РОП
ГН/r	.3603	.3258
	p=.022	p=.029

Графикон бр 59 Приказ на корелација помеѓу АПГАР скорот во 1 и 5 минути во ИГ во двете подгрупи и гестациската недела

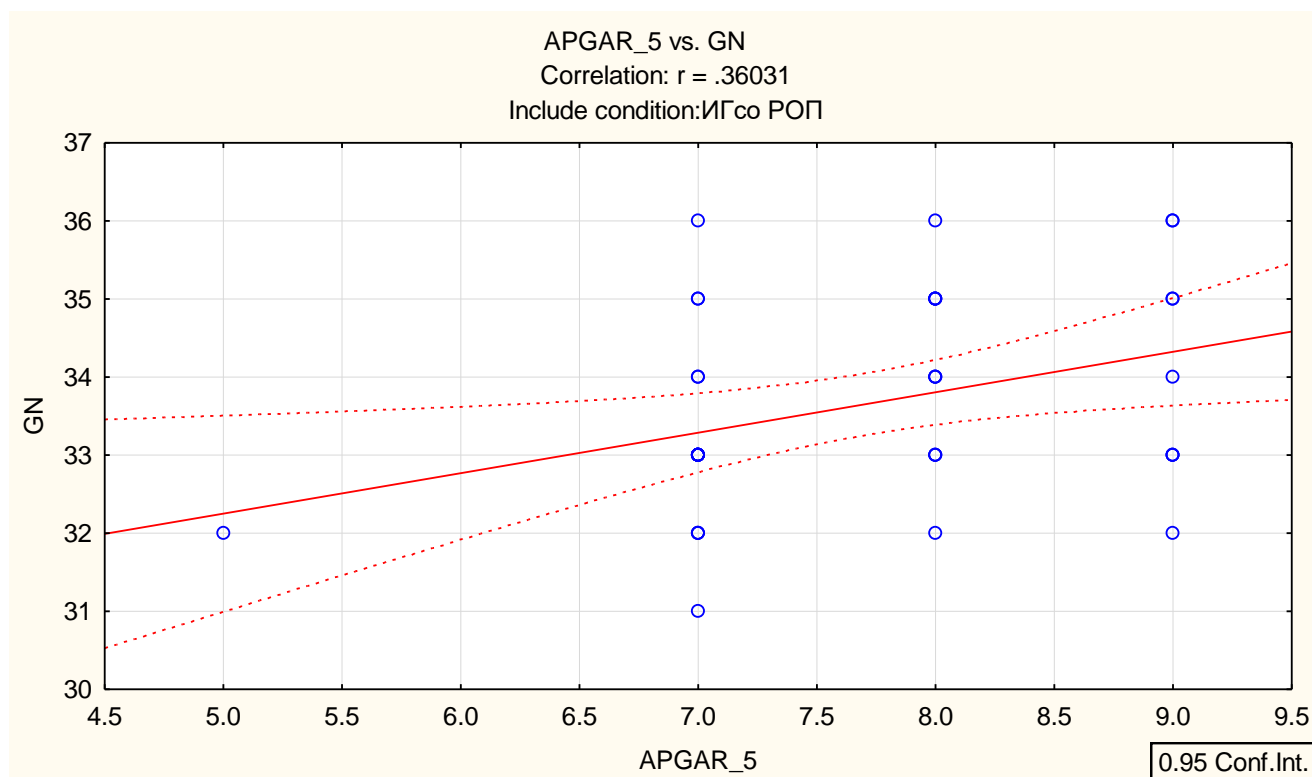
А



Б.

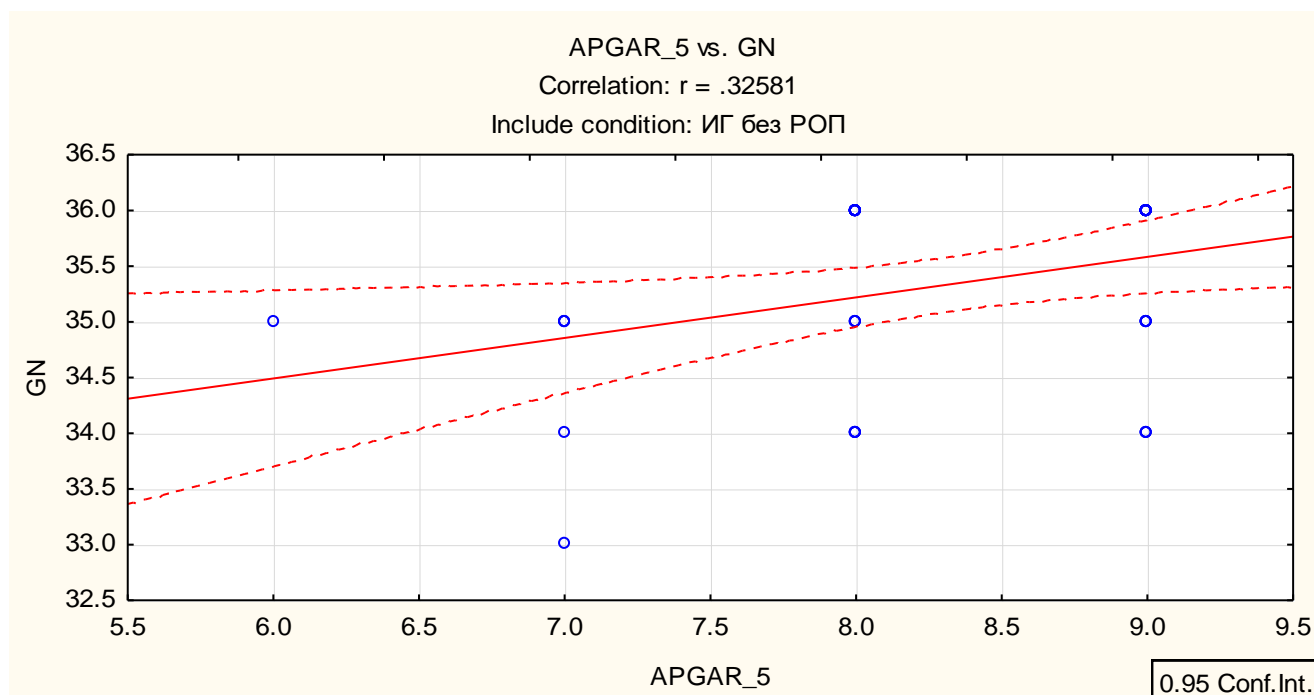


В.





Г.



Во ИГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) изложени на влијание на високи дози на кислород биле 55.0%, а не биле 45.0%. Во ИГ подгрупа без РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) изложени на високи дози на кислород биле под влијание 22.2%, а не биле 77.8%. (таб и граф 60).

Во КГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) изложени на високи дози на кислород биле 40.4%, а не биле 69.6%. Во КГ групата подгрупа без РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) изложени на високи дози на кислород биле 9.9%, а не биле 89.1%. (таб и граф 60).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на висока изложеност на кислород во двете групи подгрупа со РОП (55.0% vs 40.4%) е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород и манифестацијата на РОП ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 9.6922,  $p = .001850$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород преставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за четири пати  $OR = 4.2778$  (1.6725-10.9415) во ИГ кај

предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела).

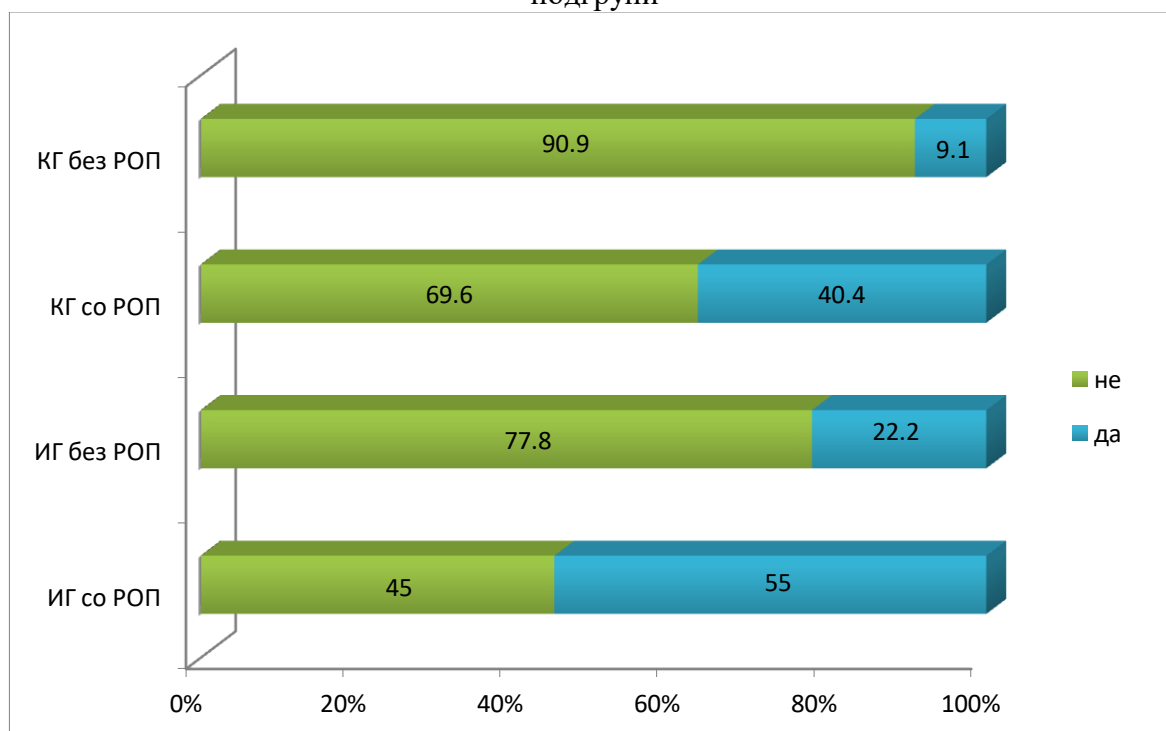
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород и манифестацијата на РОП во КГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.4519,  $p = 0.0348643$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород претставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за три и пол пати  $OR = 3.5729$  (1.046-12.1973) во КГ кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела).

Табела бр 60 Приказ на влијание на висока изложеност на кислород во четирите подгрупи кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела)

кислород	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	18	45.0	35	77.8	16	69.6	49	89.1
да	22	55.0	10	22.2	7	40.4	6	9.9
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 60 Приказ на влијание на висока изложеност на кислород во четирите подгрупи



Во ИГ подгрупа со РОП изложени на високи дози на кислород биле повеќе од 24ч. 52.5%, а не 47.5% (таб и граф 61).

Во ИГ подгрупа без РОП изложени на високи дози на кислород биле повеќе од 24ч биле 31.1%, а не биле 68.9%. (таб и граф 61).

Во КГ подгрупа со РОП изложени на високи дози на кислород биле повеќе од 24ч биле 34.8%, а не биле 65.2%. (таб и граф 61).

Во КГ подгрупа без РОП изложени на високи дози на кислород повеќе од 24ч биле 12.7%, а не биле 87.3%. (таб и граф 61).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа во двете групи подгрупи со РОП кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) (52.5% vs 34.8%) е статистички несигнификантна за  $p>0.05(p=0.3052)$ .

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 3.99972,  $p=.045508$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати  $OR=2.4474$  (1.0099-5.9307) во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела).

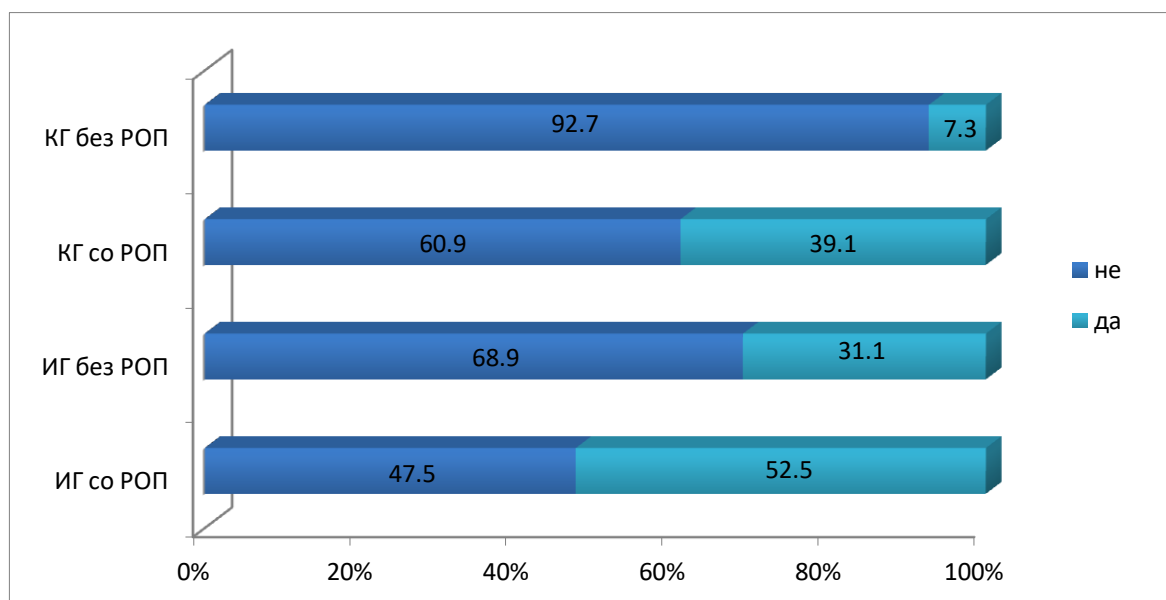
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа и манифестацијата на РОП во контролната група за  $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 5.0790,  $df=1$ ,  $p=.024216$ ).

Според вкрстениот однос висока изложеност на кислород повеќе од 24 часа е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за скоро три и пол пати  $OR=3.6571$  (1.1369-11.7644) во КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела).

Табела бр 61 Приказ на висока изложеност на кислород во четирите подгрупи повеќе од 24 часа кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела)

кислород >24ч.	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	19	47.5	31	68.9	15	65.2	48	87.3
да	21	52.5	14	31.1	8	34.8	7	12.7
вкупно	40	100.0	45	100.0	23	100.0	55	100.0

Графикон бр 61 Приказ на висока изложеност на кислород во четирите подгрупи повеќе од 24 часа



Во ИГ подгрупа со РОП кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) се регистрира кај 30.0% анемија, а не кај 70.0% (таб и граф 62).

88.9% кај новородените прематуруси од ИГ подгрупа без РОП не се регистрира анемија, а кај 11.1% се регистрира (таб и граф 62).

Во КГ подгрупа со РОП анемијата се регистрира кај 30.4%, а не кај 69.6%, (таб и граф 62).

Во КГ подгрупа без РОП анемијата се регистрира кај 10.9%, а не кај 89.1% од прематурусите (таб и граф 62).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу анемијата и манифестацијата на РОП во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.7222,  $p = 0.029775$ ).

Според вкрстениот однос анемијата е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за три пати  $OR = 3.4286$  (1.0860-108243) во ИГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела).

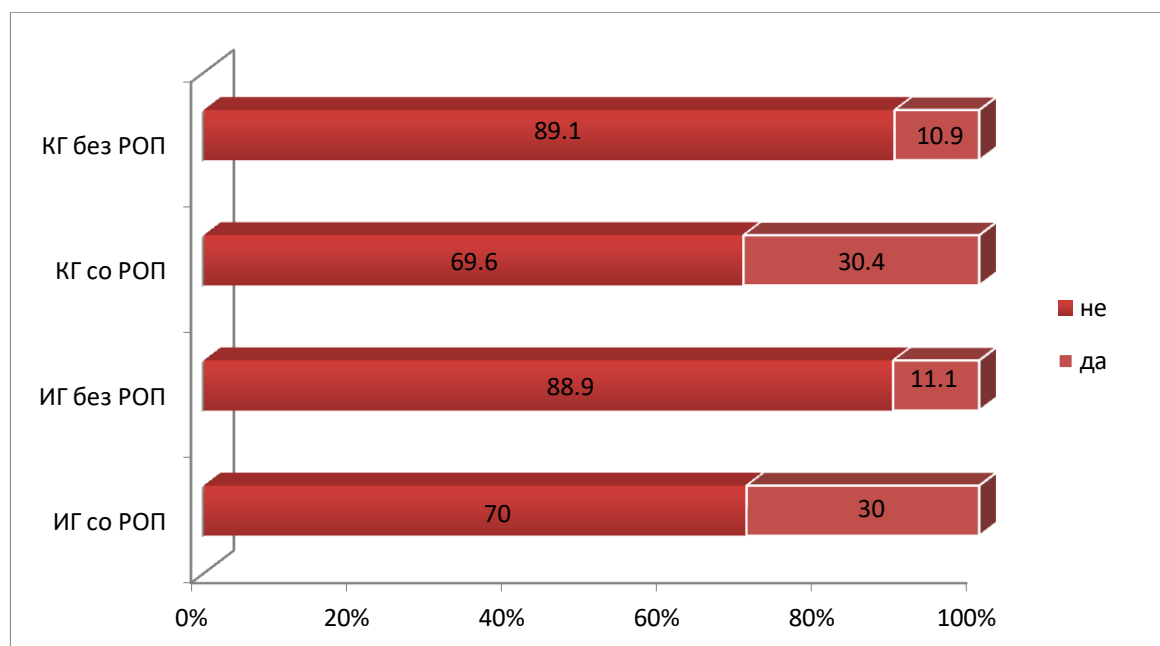
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу анемијата и манифестацијата на РОП во контролната група кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.4519,  $p = .034863$ ).

Според вкрстениот однос анемијата престатвува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за три пати  $OR = 3.5729$  (1.0466-12.973) во КГ кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела).

Табела бр 62 Приказ на регистрација на анемијата во четирите подгрупи кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела)

анемија/ група	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	28	70.0	40	88.9	16	69.6	49	89.1
да	12	30.0	5	11.1	7	30.4	6	10.9
вкупно	40	100.0	45	100.0	23	100.0	55	100.0

Графикон бр 62 Приказ на регистрација на анемијата во четирите подгрупи



Во поголем процент во сите четири подгрупи кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) не се регистрира трансфузијата и тоа во ИГ со РОП кај 67.5%, во ИГ без РОП кај 86.7%, во КГ со РОП кај 78.3% и во КГ без РОП кај 100.0% (таб и граф 63).

32.5% кај новородените прематуриси од ИГ подгрупа со РОП се регистрира трансфузијата, во подгрупата без РОП трансфузијата се регистрира кај 13.3% и 21.7% во КГ со РОП (таб и граф 63).

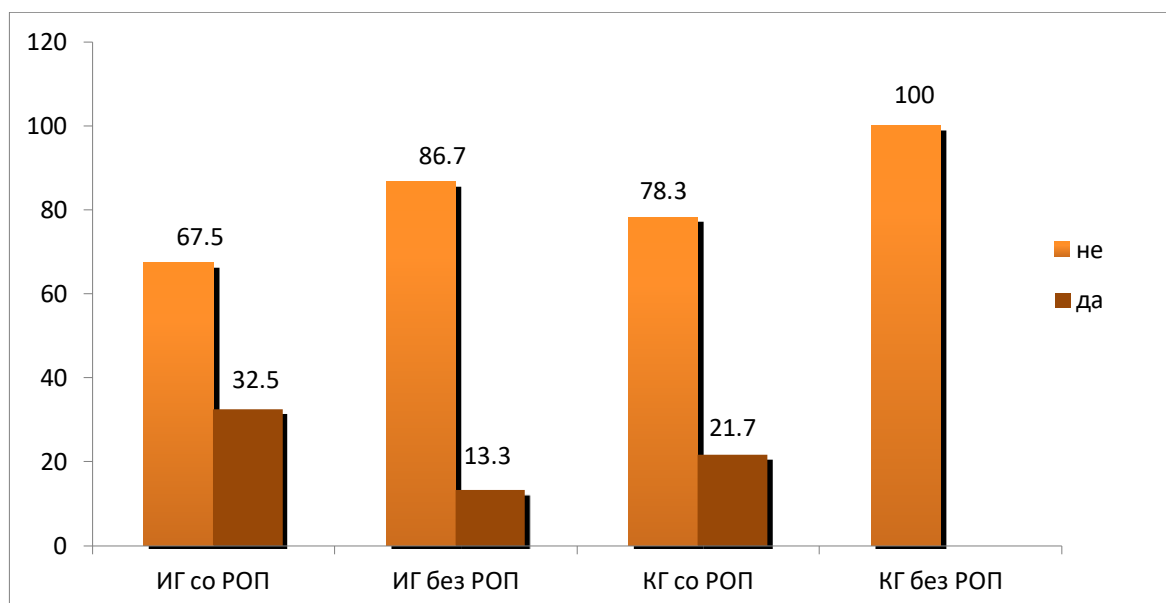
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу трансфузијата и манифестацијата на РОП во ИГ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 4.4822,  $p = 0.034250$ ).

Според вкрстениот однос трансфузијата е ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за пет пати  $OR = 3.1296$  (1.0578-9.2591) во ИГ кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела).

Табела бр 63 Приказ на регистрација на трансфузија во четирите подгрупи кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела)

трансфузија	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	27	67.5	39	86.7	18	78.3	55	100.0
да	13	32.5	6	13.3	5	21.7		
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

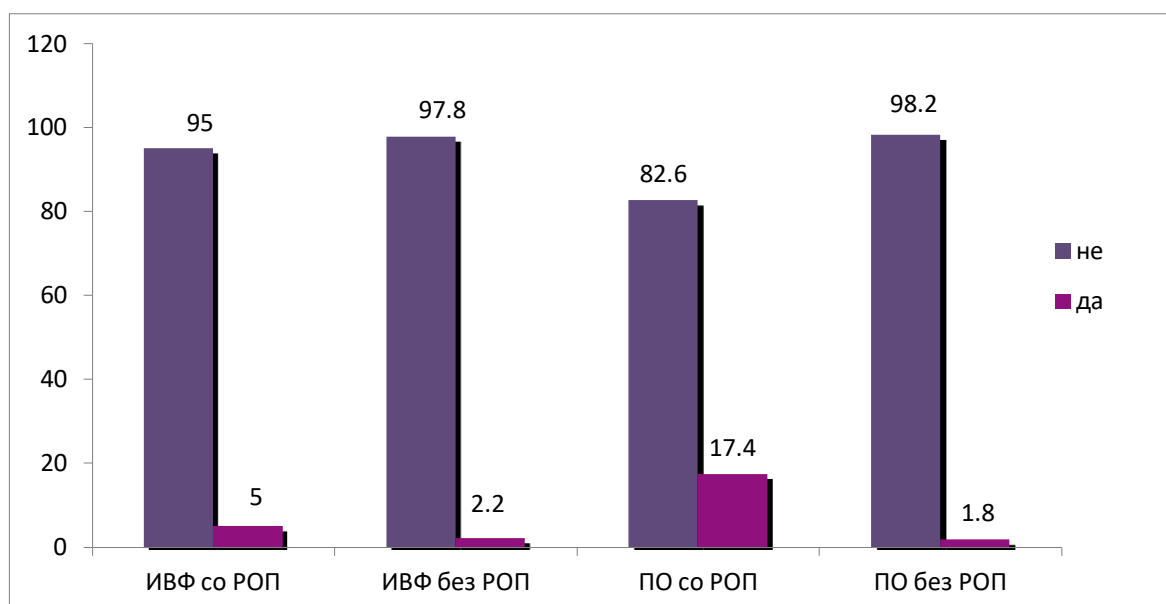
Графикон бр 63 Приказ на регистрација на трансфузија во четирите подгрупи



Табела бр 64 Приказ на регистрација на респираторен дистрес синдром (RDS) во четирите подгрупи кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела)

RDS	ИГ				КГ			
	со РОП		без РОП		со РОП		без РОП	
	број	%	број	%	број	%	број	%
не	38	95.0	44	97.8	19	82.6	54	98.2
да	2	5.0	1	2.2	4	17.4	1	1.8
<b>вкупно</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>	<b>23</b>	<b>100.0</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр 64 Приказ на регистрација на на респираторен дистрес синдром (RDS) во четирите подгрупи



Во ИГ подгрупата со РОП кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) се регистрира кај 5.0%, а во подгрупата без РОП кај 2.2%. Во КГ се регистрира кај 17.4% прематуриси од подгрупата со РОП и кај 1.8% кај прематуриси без РОП(таб и граф 64).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу РДС и РОП во ИГ кај предвремено родени деца ( >1500гр. и >30 недела) за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .479901,  $p = .488467$ ).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу РДС и манифестацијата на РОП во контролната група кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 6.55607,  $p = 0.010453$ ).

Срцеви дефекти (ductus arteriosus) во ИГ и КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) не се регистрираат

Апнеа во ИГ и КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) не се регистрираат.

Инфекции во ИГ и КГ кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела) не се регистрираат.

Табела бр.65 Приказ на Униваријантна логистичка анализа на некои натални ризик фактори во испитуваната група кај предвремено родени деца (>1500гр. и >30 недела)

пол	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> Пол/машки	.042	.323	.017	1	.897	1.042	.554	1.963
Constant	.439	.238	3.404	1	.065	1.552		

a. во однос на : пол/женски.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> тежина	.005	.001	41.832	1	.000	1.005	1.004	1.007
Constant	-10.626	1.671	40.424	1	.000	.000		

a. Variable(s) entered on step 1: тежина

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> гестациска возраст	.712	.133	28.816	1	.000	2.038	1.572	2.644
Constant	-24.008	4.555	27.782	1	.000	.000		

a. Variable(s) entered on step 1: гестациска возраст.



ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА (РОП)

Variables in the Equation

АПГАР/1 мин.	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> agar1<6	1.439	.404	12.691	1	.000	4.217	1.910	9.307
Constant	-.651	.356	3.338	1	.068	.522		

а. во однос на 1: agar 1>=7.

Variables in the Equation

АПГАР	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> аргар 5мин <6	.487	.726	.449	1	.503	1.627	.392	6.754
Constant	.000	.707	.000	1	1.000	1.000		

а. . во однос на: аргар 5мин >=7.

Variables in the Equation

висока изложеност	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> O <sub>2</sub>	.996	.452	4.842	1	.028	2.706	1.115	6.569
Constant	-.452	.342	1.748	1	.186	.636		

а. во однос на 1: не- O<sub>2</sub>

Variables in the Equation

висока изложеност над 24 саати	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> O <sub>2</sub>	.895	.452	3.928	1	.047	2.447	1.010	5.931
Constant	-.405	.345	1.381	1	.240	.667		

а. . во однос на 1 не- O<sub>2</sub>

Variables in the Equation

трансфузија	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> трансфуз. да	1.682	.824	4.162	1	.041	5.375	1.068	27.042
Constant	-1.386	.791	3.075	1	.080	.250		

а. . во однос на 1: трансфуз.не

Variables in the Equation

RDS	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> rds(да)	.840	1.245	.455	1	.500	2.316	.202	26.553
Constant	-.693	1.225	.320	1	.571	.500		

а. во однос на 1: rds(не).

Variables in the Equation

анемија	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> анемија(да)	1.792	.690	6.742	1	.009	6.000	1.552	23.203
Constant	-1.386	.645	4.612	1	.032	.250		

а. . во однос на 1: анемија(не)

Со униваријантна анализа како поединечни се регистрираа статистички ризик фактори кои во испитуваната група (ин витро фертилизација) ја проценуваат шансата (се предиктори) за РОП: тежина, гестациска недела, АПГАР1 мин., висока изоженост на кислород, висока изоженост на кислород повеќе од 24 часа, трансфузија, анемија ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.041$ ,  $p=0.047$  и  $p=0.009$ ) (таб 65)

Во Мултиваријантна логистичка анализа се внесени ризик фактори кои се сигнификантни со униваријантната метода и со кои правиме проценка (се предиктори) за во испитуваната група (ин витро фертилизацијата) во настанувањето на прематурната ретинопатија.

Со мултипната анализа се потврди гестациската возраст, мултипната бременост и изложеноста на високи дози на кислород повеќе од 24 часа за статистички ризик фактори кои во испитуваната група (ин витро фертилизација) ја проценуваат шансата (се предиктори) за РОП ( $p=0.004$ ,  $p=0.007$  и  $p=0.018$ ) (таб 66)

Табела бр.66 Приказ на Мултиваријантна логистичка анализа на ризик фактори во испитуваната група

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
пreekлампсија	-1.756	.989	3.151	1	.076	.173	.025	1.201
мултипна	2.072	.762	7.392	1	.007	7.941	1.783	35.369
тежина	3.954	4.205	.884	1	.347	52.125	.014	197703.997
гестац.неде	2.282	.802	8.092	1	.004	9.793	2.033	47.170
agar1 мин <6	-.172	4.216	.002	1	.967	.842	.000	3267.864
Step 1 <sup>a</sup>								
O <sub>2</sub>	-3.577	2.497	2.053	1	.152	.028	.000	3.730
O <sub>2</sub> /24	4.862	2.048	5.637	1	.018	19.324	2.336	160.240
трансфузија	2.086	1.383	2.273	1	.132	8.052	.535	121.192
анемија	1.249	1.080	1.337	1	.247	3.487	.420	28.956
Constant	-6.169	4.758	1.681	1	.195	.002		

а. во однос на 1: не

Во текот на истражувањето направивме и диференцијација помеѓу групата која ги

исполнува условите на Американската академија за офталмологија (ААО) т.е. имаат неонатална тежина  $\leq 1500$ гр и гестациска возраст  $\leq 30$  недела и предвремено родени деца кои имаат поголема неонатална тежина од 1500гр и гестациска возраст над 30 недела, кои беа прегледани вон протоколот на ААО, а во соработка со неонатолозите , а воедно го исполнуваат третиот критериум..

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу тежината  $\leq 1500$ гр и  $>1500$  гр и манифестацијата на РОП во ИГ со ИВФ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 10.7678,  $p = .00667$ ).

Според вкрстениот однос тежината  $\leq 1500$ гр преставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за 14 пати  $OR = 14.3523$  (2.0704-120.1026) во ИГ со ИВФ.

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу тежината на новородените  $\leq 1500$ gr и  $>1500$  гр и манифестацијата на РОП во КГ со ПО за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .341918,  $p = .558724$ ).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу гестациската возраст  $\leq 30$  недела и  $> 31$ недела и манифестацијата на РОП во ИГ со ИВФ за  $p < 0.05$  (Pearson Chi-square: 6.31320,  $p = .005323$ ).

Според вкрстениот однос гестациската возраст  $\leq 30$  преставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за 9 пати  $OR = 9.0$  (1.2516-76.6842) во ИГ со ИВФ.

Според вкрстениот однос гестациската возраст над 31недела не преставува ризик фактор т.е. ја намалува шансата за РОП  $OR = 0.0887$  (0.0112- 0.6447) во ИГ со ИВФ.

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу гестациската возраст под и над 30 недела и манифестацијата на РОП во КГ со ПО за  $p > 0.05$  (Pearson Chi-square: .001001,  $p = .974756$ ).

Табела бр.67 Приказ на Униваријантна логистичка анализа на некои натални ризик фактори во испитуваната група

		Variables in the Equation						95% C.I. for EXP(B)	
тежина		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	тежина <1500gr	(2,801)	1,055	7,048	1	.008	,061	,008	,480
	Constant	,093	,216	,186	1	,666	1,098		

а. . во однос на 1: тежина  $>1500$ gr

ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈАТА ВО НАСТАНУВАЊЕТО НА ПРЕМАТУРНАТА РЕТИНОПАТИЈА ( РОП )

Variables in the Equation

гестацискаа недела	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> <=30 недела	2.398	1.066	5.064	1	.024	11.000	1.363	88.792
Constant	-2.398	1.044	5.271	1	.022	.091		

a. . во однос на: >31 недела

Со униваријантна анализа како поединечни се регистрираа статистички ризик фактори кои во ИГ со ИВФ ја проценуваат шансата(се предиктори) за РОП: тежина <=1500gr, гестациска недела-<=30(таб 67)

## 6.0 ДИСКУСИЈА

Животните услови на предвреме родените деца се спроведуваат во динамичка средина со променливи параметри.

Ретинопатијата кај предвреме родените деца е процес кој се манифестира со абнормалности на васкуларната мрежа кај недоносените. Со предвременото раѓање дел од процесот на васкулогенезата се одвива во екстарутерини услови што остава можност за настанување на прематурна ретинопатија.

Ретинопатијата е најважната причина за слепило кај деца, која во многу голем број може да се спречи. Иако е посигнат голем напредок и во дијагнозата и третманот на РОП-от таа е една од главните болести што предизвикуваат слепило кај децата (116).

РОП е мултифакторијално заболување кое инволвира многу ризик фактори. Дефинирањето на ризик факторите, нивната комплексност, развојот и прогресијата на прематурната ретинопатија и нејзината превенција се само еден дел од прашањата со кој се соочуваат офталмолозите и неонатолозите.

Инциденцата на предвремената ретинопатија се зголемува со степенот на незрелоста на бебето односно што порано се роди детето толку е поголема веројатноста да развие ретинопатија и тоа со потежок степен (49,117).

Проценката на Ин Витро Фертилизацијата во настанувањето на прематурната ретинопатија е дискутабилно, т.е. различни автори дошле до различни заклучоци. Berg и соработниците(118) дошле до заклучок дека ИВФ е во тесна врска со појавувањето на РОП кај предвреме родените деца. Наспроти тоа Friling и соработниците(58) не нашле значајни разлики во појавата и сериозноста на прематурната ретинопатија помеѓу природното зачнување и ИВФ-то . Watts и Adams (119) доаѓаат до заклучок во својата студија дека ИФВ почесто во однос на другите техники на вештачко оплодување е главен ризик фактор за развивање на тешка форма на РОП.

Во нашата студија дојдовме до заклучок дека Ин Витро Фертилизацијата ја зголемува шансата за РОП повеќе од два и пол пати  $OR=2.7140(1.2238-6.8620)$  во групата на прематуриси кои ги задоволуваат критериумите на ААО.

Во групата на предвреме родените деца ( > 1500гр и над 30-та недела ) ин витро фертилизацијата во однос на природното оплодување ја зголемува шансата за РОП за два пати(OR=2.2).

Chan и колегите за прв пат регистрираат сигнификантна асоцијација помеѓу вештачкото оплодување и РОП во САД(OR =2.74, 1.07- 7.02,p=0.02 ) ( 120). Ji Yeon Choi со колегите во својата студија спроведена во Кореја не регистрираа сигнификантна зависност помеѓу РОП и ИВФ(83). Gordon S. K. Yau и колегите во спроведената популациона судија во Кина го регистрираат ИВФ како независен ризик фактор кој ја зголемува шансата за шест пати (OR =6.17, 1.15- 45.83,p=0.04 )(82). Atilla Alpay и колегите во спроведената студија во Западниот регион на Црното море во Турција регистрираат дека ИВФ ја зголемува шансата за РОП за девет пати(In vitro fertilization , OR =9.247, 2.833-30.187)(79). Наодите се потврдени и од страна на истражувањето спроведено од Chan и колегите, кои регистрираат зголемување на РОП за скоро пет пати(OR =4.70, 1.52-14.57, p=0.007)(88).

Иако ИВФ е доста ефективна во случаји на намалена плодност или неполодност таа претставува голем ризик фактор за мултипна бременост(121-122) .Повисока стапка на перинатална смртност и морбидитет кај бебиња од мултипна бременост се покажа дека е во тесна врска со ниската телесна тежина и малата гестациска недела. Бебињата родени по ИФВ зачнување се со поголема веројатност да се родат предвреме и со мала гестациска тежина (93). Ова се чини дека е резултат на зголемениот број на мултипли бремености зачнати со помош ин витро фертилизација (23% во спредба со 1% од оние зачнати по природен пат, како резултат на враќање на повеќе од два оплодени ембриони) и малата гестациска недела и малата родилна тежина се во директна врска со мултипната бременост. Сепак и единечните породувања од ин витро фертилизацијата се со поголема веројатност да се родат предвреме и со ниска родилна тежина во однос на оние што се зачнати по природен пат (123).

Од друга старана Blumenfeld и неговите соработници дошле до заклучок дека непостои разлика во инциденцата и тежината на прематурната ретинопатија кај бебињата зачнати со ин витро фертилизација (124)

Во нашата студија мултипната бременост се регистрира во поголем процент во испитуваната група со ИВФ наспроти контролната групата со ПО во двете групи.

Прематурната ретинопатија се јавува во поголем процент кај мултипната бременост во однос на единечната бременост кај мајките зачнати со ИВФ т.е во испитуваната група наспроти тоа во групата на природно оплодени мајки. Сопред вкрстениот однос мултипната бременост кај во групата со ИВФ(ИГ) I група ја зголемува шансата за РОП за два и пол пати, но регистриравме и дека мултипната бременост и во контролната група исто така ја зголемува шансата за РОП за еден и пол пати . Во групата на предвреме родените деца ( > 1500гр и над 30-та недела ) мултипната бременост представува ризик фактор и во испитуваната и во контролната група.

Blumenfeld и колегите(124) во голема серија, објави дека нема разлика во инциденцата или тежината на ROP помеѓу единечни или мултипна бременост.

Анализата на антенаталните ризик фактори во студијата на Kumar и колегите покажа дека мултипната бременост е сигнификантна во РОП групата( $p=0.00$ )(125).

Жените во денешно време имаат високо образовни квалификации и поактивно учествуваат во работната сила што доведува до постара мајчинска возраст за време на својата прва бременост. Во нашата студија добивме дека постои значајна сигнификатна разлика помеѓу возраста на мајката во контролната и испитуваната група, но непостои поврзаност на возраста на мајката со појавата на прематурна ретинопатија кај двете групи ( групата според критериумите на ААО и групата на предвреме родените деца над 1500гр и над 30-та недела ). Тоа се совпадна со резултатите добиени од страна на Gordon Yau и неговите соработници ( 122 ).

Во студијата на Seiberth и Lindarkomp, (126) се регистрираше незначителен однос помеѓу начинот на породувањето и појава на ROP. Но, тоа е во несогласување со Shah et al., (127) кои сметаа дека царски рез е значително поврзан со појавата на ROP.

Не се доби значајна сигнификатна поврзаност помеѓу начинот на породување (царски рез и спонтано) и појавата на РОП кај ИВФ и природното оплодување во нашата студија кај двете групи, иако и во двете групи во поголем процент се регистрира царскиот рез како начин на породување(79.5 до 77.8% во I испитувана група; и од 82.2% до 70.0% II испитувана група).

Во студијата кај испитуваната група со ИВФ од двете групи не се доби поврзаност помеѓу бројот на раѓања и регистрација на прематурна ретинопатија, истот така не се најде поврзаност на бројот на раѓања и кај контролната група со регистрацијата на РОП.

Резултатите се совпаднаа со резултатите добиени од повеќе други автори. Во групата на предвреме родените деца ( над 1500гр и над 30-та недела ) не се регистрираше поврзаност помеѓу бројот на раѓања и регистрацијата на РОП.

Повеќе автори недобиваат поврзаност помеѓу бројот на бремености и настанувањето на прематурна ретинопатија кај ИВФ и кај нормално оплодените. Тие резултати се совпаднаа со резултатите во нашата студија кај сите испитаници.

Неодамнешните студии покажаа дека пушењето го нарушува развојот на нервниот систем на фетусот и е поврзан со ризиците за појава на когнитивен дефицит и дефицит во аудитивната обработка (73,128-130). Н Hirabayashi во своето истражување пронашол дека пушењето е протективен фактор за појава на РОП. Тој “шпекулира” дека штом пушењето влијае на развојот на нервниот систем на фетусот тогаш можно е да влијае на развојот на неуроретината на фетусот и ја лимитира побарувачката на кислород. Ова го намалува стресот од хипоксија и ја намалува продукцијата на ангиогени фактори кои учествуваат во настанувањето на РОП. ( 73 )

Некои испитувања покажуваа изразена хемо-оксигеназа 1 и 2 во плацентата на мајката што пуши и доведува до зголемување на церплазмин во плазмата на новороденото и мајките кои пушат. Овие молекули се познати како анти оксиданси и можат да го намалат оксидативниот стрес во исхемичната ретина кај предвреме родените деца и да го инхибираат прекумерното создавање на ангиогени фактори(73,131-132 ). Генерално е познато дека пушењето влијае на функциите на плацентата, се меша со развојот на фетусот, што е доведува до мала родилна тежина.

Гордана Станкович Бабиц(44) во својата студија дошла до заклучок дека пушењето пред бременоста, за време на бременоста, колку цигари на ден се пуши, степенот на едукација на мајката и социоекономскиот фактор се ризик фактори за настанување на РОП .

Сепак пушењето на мајката не е препорачливо поради големиот број на системски несакани ефекти кои може да ги предизвика врз мајката и новороденото. Во нашата студија ниту се потврди ниту се негираше пушењето дека е ризик фактор за појава на РОП и не се негираше и не се потврди дека делува протективно за настанување на прематурна ретинопатија. Тие резултати ги добивме на основа на малиот број на мајки кои пушат во двете групи. Според нас треба да се направат многу други истражувања



со кои ќе се види како пушењето влијае на развојот на ретината на фетусот и го намалува ризикот за РОП. Тие студии може да сугерираат и други нови третмани на РОП за во иднина.

Не се регистрира статистичка сигнификантна поврзаност помеѓу конзумирањето на алкохол и манифестацијата на РОП во двете групи. Исто така не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу конзумирањето на наркотични супстанции и манифестацијата на РОП во двете групи. Наспроти нашите добиени резултати Бабиш и соработниците дошле до спротивен заклучок дека конзумирањето на алкохол и наркотични супстанции претставуваат ризик фактор за настанување на РОП (44).

Прееклампсијата е голем акушерски проблем и значаен извор за мајчински и неонатолошки морбидитет и морталитет(133). Некои студии покажуваат дека инциденцата на прееклампсијата е зголемена за 40% во последните неколку години (81, 134). Сепак многу малку студии се објавени за поврзаноста на прееклампсијата и прематурната ретинпатија и тие се контрадикторни ( 81, 135-138).

Filho и соработниците во своето истражување дошле до заклучок дека прееклампсијата го намалува-редуцира ризикот за настанување на прематурна ретинопатија за 60% и претставува протективен фактор (135). До исти заклучоци дошол и Seibrth во своето истражување (126).

Наодите на Filho и Seibrth се слични како и нашите. Во нашата студија прееклампсијата не претставува ризик фактор туку напротив делува протективно т.е. ја намалува-редуцира шансата за настанување на прематурна ретинопатија кај двете групи (I група според критериумите на ААО и II група на предвреме родените деца над 1500гр и над 30-та недела ) [OR=0.1908(0.0571-0.6378) во првата ИГ/ ИВФ и OR=0.1969(0.0538-0.7208) КГ/ПО; во втората ИГ/ИВФ OR=0.01626(0.0336-0.7876) ] .

Истражувањата во Турција добиваат дека токму прееклампсијата е ризик фактор, студијата на Gebese и колегите(139) регистрираат дека odds ratio=OR за мајчинската прееклампсија со униваријантната логистичка регресија изнесува OR= 3.2 (1.002–11.535), а се потврдува и со студијата на Özkan и колегите (140).

Причината за предвремено раѓање најчесто неможе да се идентификува. Сепак се знаат одредени фактори кои го зголемуваат ризикот за предвремено раѓање. Бремена жена со било која од следниве состојби и е зголемена веројатноста за предвремено

раѓање: дијабет, срцеви заболувања, заболувања на бубрезите, висок крвен притисок, лоша исхрана пред и за време на бременоста, инфекции на уринарниот тракт, абнормален утерус, предвременно раѓање на претходната бременост(141).

Кога мајката е бремена глюкозата во крвта преку плацентата патува до бебето, тоа потребната енергија ја добива од глюкозата. Сепак бебето е изложено на ризик на дефекти ако нивото на глюкоза на мајката е многу високо. Пренесувањето на висок шеќер во крвта на нероденото бебе го става на ризик за когнитивни нарушувања, висок крвен притисок и развојни нарушувања(142).

Тунау и соработници во своето истражување дошле до заклучок дека дијабетот кај мајката е ризик фатор за настанување на РОП (143), дијабетот кај мајката се регистрирал како независен ризик фактор за РОП -OR = 25.040 (12.728-49.264.311)

Во нашето истражување се регистрираа 4 случаи на мајки дијабетичарки во првата група (ИГ и КГ) подгрупи со РОП и без РОП, а во втората група кај предвреме родените деца ( над 1500гр и над 30-та недела ) се регистрира 1 случај на дијабет кај мајка од КГ-природно оплодена.

Paul Chan и неговите соработници(88)ги испитувале можните неонатални ризик фактори за РОП при што дошле до заклучок и дека полот претставува ризик фактор за настанување на прематурна ретинопатија. Hirabayashi (73)во својата студија дошол до резултат дека машкиот пол е ризик фактор за настанување на РОП . Наодите не се совпаднаа со резултатите добиени во нашата студија, не се регистрираше статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и регистрацијата на РОП во двете групи . Woo (14)во својата студија не регистрира сигнификантна разлика помеѓу половите во групите со РОП и без РОП.

Во истражувањето на Darlow et al., (142) машкиот пол е значаен фактор на ризик за РОП.

Многу автори во своите испитувања како главни ризик фактори ги посочуваат ниската родилна тежина и ниската гестациска недела(97,136,138,139,143) Колку што е помала родилната тежина толку е поголема инциденцата за РОП ( 116 ). Chan(88) во своето истражување докажал дека бебињата зачнати со ин витро фертилизација се раѓаат со помала родилна тежина одколку нормално оплодените, до ист таков заклучок дошле и Watts и Adams(87). Во истражувањето тежината на предвременно родените деца

сигнификантно е помала во двете групи кај ин витро оплодувањето подгрупи со РОП (првата група  $1113.7 \pm 199.8$  гр. и во втората група  $1874.0 \pm 205.9$  гр.) во однос на двете подгрупи без РОП. Тоа значи дека постои тесна поврзаност помеѓу ИВФ и прематурната ретинопатија.

Karna P. и колегите (56) во своето истражување акцент стават на недоносеност, рана гестација, родени под 32 гестациска недела. Ниската гестациска возраст го продолжува времетраењето на изложеноста на прематурусот на неповолни ризик фактори кои придонесуваат за развој на прематурна ретинопатија. Во нашата студија добивме дека просечната гестациска возраст е значително пониска во двете групи кај ин витро оплодувањето со РОП (I-та група  $28.2 \pm 1.5$  и во II-та група  $33.7 \pm 1.3$  недели) во однос на останатите подгрупи.

Во истражувањето на Karkhaneh и колегите(144) спроведено во Техеран на 953 прематурни новородени, униваријантната анализа покажува сигнификантна реалција со родилната тежина и гестациската недела, кое го потврдува и со мултиваријантна анализа. Просечната тежина во примерокот изнесувала  $1256 \pm 389$  гр и просечна гестациска недела од  $28.8 \pm 2.4$ . при тоа сугерира дека гестациската недела е подобар предиктор за РОП од родилната тежина.

Atila Alpay и колегите во спроведената студија во Западното регион на Црното море во Турција регистрираат дека гестациската недела над 32 недела го намалува ризикот за РОП (делува на некој начин “протективно”  $OR = 0.545(0.410-0.723)$ (79).

Yau et al (122) во популационото истражување кое го спроведуваат во Кина регистрира дека родилната тежина представува ризик фактор за појава на РОП и ја зголемува шансата за нејзино појавување, како независен фактор  $OR=1.99(1.00-18.22)$ ,  $p < 0.0009$ ., а гестациската возраст над 32 недела го намалува ризикот за РОП (делува на некој начин “протективно”  $OR = 0.43(0.30-0.58)$   $p < 0.0001$ .

Во текот на истражувањето направивме и диференцијација помеѓу двете групи: I група која ги исполнува условите на Американската академија за офталмологија (AAO) т.е. имаат неонатална тежина  $\leq 1500$  гр и гестациска возраст  $< 30$  недела и II група на предвремено родени деца кои имаат поголема неонатална тежина од 1500 гр и гестациска возраст над 30 недела. Добивме дека тежината  $\leq 1500$  гр претставува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за 14 пати  $OR=14.3523(2.0704-120.1026)$  во ИГ/ИВФ.

Се регистрираше статистички сигнификантна поврзаност помеѓу гестациската возраст  $\leq 30$  недела и  $> 31$  недела и регистрацијата на РОП во ИГ/ИВФ за  $p < 0.05$ , гестациската недела  $\leq 30$  престатвува ризик фактор т.е. ја зголемува шансата за РОП за 9 пати  $OR = 9.0$  (1.2516-76.6842), гестациската возраст (во двете групи) над 31-та недела не престатвува ризик фактор т.е. ја намалува шансата за РОП  $OR = 0.0887$  (0.0112- 0.6447) во ИГ/ИВФ.

Friling и колегите(58) во својата студија потврдуваат дека гестациската старост и родилната тежина се најсигнификантните фактори кои асоцираат со РОП.

АПГАР скорот непретставува директен ризик фактор туку претставува збир на оценки на 5 параметри: боја на кожа, срцеви отчукувања, дишење ( ритам и напор), мускулен тонус и одговор на стимулација. Оцената од 8 до 10 се смета за одличен скор, ако новороденчето добие АПГАР скор помал од 7 односно од 4 (0-3) тогаш потребни се некои мерки на реанимација како што се ослободување на дишни патишта, примена на кислородна терапија, па се до масажа на срце и примена на некои лекови. Многу често состојбата на бебето се подобрува уште после првите 5 минути и скорот е одличен. Но ако и после 5-те минути АПГАР скорот остане под 7 тогаш на бебето му е потребно додатна медицинска нега во вид на загревање во инкубатор, инфузиона терапија и кислородна. Низок АПГАР скор може да се очекува посебно ако се работи за предвремено раѓање, предвреме родените деца имаат низок тонус и може да имаат недоразвиени бели дробови при што им е отежнато дишењето.

Регистриравме сигнификантна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во првата минута ( под 6 и над 7) и регистрацијата на РОП во првата испитувана група со ИВФ. Според вкрстениот однос АПГАР скорот во првата минута под 6 ја предвидува шансата за РОП за 3 пати кај ИВФ.

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во првата минута во втората група ( ИГ и КГ со РОП) е статистички сигнификантна. АПГАР скорот во првата минута ( под 6 ) ја предвидува шансата за РОП за три пати во втората група кај ин витро оплодените мајки. Не се регистрира поврзаност помеѓу АПГАР скорот во првата минута ( под 6) и регистрација на РОП во втората група КГ. Разликата која се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во петата минута во двете испитувани групи подгрупи со и без РОП е статистички

несигнификатна. Во двете групи и нивните подгрупи не се регистрира поврзаност помеѓу АПГАР скорот под 6 и регистрацијата на РОП во петата минута.

Се регистрираше умерено јака позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во првата и петата минута наспроти тежината на новороденото од првата испитувана група со РОП, не се регистрираше сигнификатна корелација помеѓу АПГАР скорот во петата и првата минута во првата испитувана група без РОП. Во втората ИГ подгрупа со и без РОП кај предвреме родени деца над 1500 гр и над 30-та недела не се регистрираше поврзаност помеѓу АПГАР скорот и родилната тежина.

Во првата испитувана група со РОП регистриравме умерена поврзаност помеѓу АПГАР скорот во првата и петата минута и гестациската недела, регистриравме и сигнификатна поврзаност помеѓу АПГАР скорот во првата и петата минута и гестациската возраст во втората ИГ под група со и без РОП

Резултатите од студијата се совпаднаа со резултатите за АПГАР скорот во истражувањето Ashok Kumar и неговите соработници(125) кои во својата студија добиле дека АПГАР скорот <6 претставува сигнификантен неонатален ризик фактор во групата со РОП( $p=0.00$ )

Клинички ризик фактор како АПГАР скор, под 6 е независен ризик фактор за РОП во повеќе студии(81,136,145-146)

Експерименталните истражувања на Ashtona(8) и Petz (86) во комбинација со клиничките студии на Kinsey(65) покажуваат поврзаност помеѓу употребата на високи дози на кислород и развојот на ретролентална фиброплазија (17)

Високиот парцијален притисок може да предизвика прематурна ретинопатија. Меѓутоа и со добар мониторинг на оксигенацијата се јавува прематурна ретинопатија (17,147,148) Флукутацијата на нивото на кислород во ткивата може исто така да игра важна улога во процесот на пролиферација (17)

Не постои специфично ниво на кислород врзан за појава на прематурна ретинопатија, ниту кога може да се избегне(17)

Експресивно ниво на концентрација на кислород игра парцијална улога во развојот на прематурна ретинопатија и неговите импликации се пренагласени (17,149-151).

Во нашето истражување постои значајна поврзаност на висока изложеност на кислород и регистрација на РОП во првата испитувана група со ИВФ т.е. изложеноста

на кислород ја зголемува шансата за појава на РОП за 5 пати (OR=5.3) и представува ризик фактор, но и во контролната група представува ризик фактор и ја зголемува шансата за РОП за два пати.

Во втората група исто така регистриравме поврзаност помеѓу високата изложеност на кислород и регистрацијата на РОП во ИГ и КГ кај предвреме родените деца над 1500 гр и над 30-та недела. Високата изложеност на кислород ја зголемува шансата за РОП за 4 пати и во КГ за 3.5 пати.

Во создавањето на РОП невлијае само зголемената концентрација на кислород туки и времетраењето на изложеност на таа зголемена концентрација на кислород.

Во студијата според вкрстениот однос високата изложеност на кислород повеќе од 24 часа ја зголемува шанста за појава на РОП за четири и пол пати (OR=4.5) во првата испитувана со ИВФ и три и пол пати (OR=3.7) во контролната група. Високата изложеност на кислород повеќе од 24 часа исто така представува ризик фактор и во втората група и ја зголемува шансата за РОП за повеќе од 2 пати (OR=2.4) во испитуваната со ИВФ и три и пол пати (OR=3.5) во контролната група кај предвреме родени деца над 1500 гр и над 30-та недела.

Во истражувањето на Karkhaneh и колегите(144) на голем примерок од 953 прематурни новородени, оксигенската терапија е независен предиктор за РОП за  $p < 0.001$ .

Abdel H и колегите(152) регистрираат дека оксигенската терапија е независен предиктор за РОП OR=1.005 (1.001–1.009)  $p < 0.003$ .

Од друга страна Palmer et al., (153) регистрира дека оксигенската терапија е не сигнификантен фактор за појава на РОП, поради тоа што РОП може да се развие и во случаи кои не примаат оксигенска терапија.

Во нашата студија се регистрираше поврзаност помеѓу анемијата и појавата на РОП во двете групи ( ИГ и КГ). Анемијата представува ризик фактор за појава на РОП и ја зголемува шансата за РОП за три и пол (OR=3.4) во првата испитувана со ИВФ и за три пати (OR=3.0) во контролната група. Во втората ИГ со ИВФ (OR=3.1) и контролна група (OR=4.5) кај предвреме родените деца над 1500 гр и над 30-та недела анемијата се препознава како ризик фактор.

Во истражувањето се докажа дека и трансфузијата на крв представува ризик фактор за

појава на РОП и ја зголемува шансата за нејзино појавување за 3 пати (OR=3.3) во првата испитувана со ИВФ и 3 пати (OR=3.1) во контролната група. Ваквиот наод не треба да не зачудува поради тоа што и во двете групи се регистрираат прематуруси. Во втората група трансфузијата како ризик фактор ја регистриравме само во испитуваната група т.е. кај предвреме родените деца ( над 1500 гр и 30-та недела ) после ин витро фертилизацијата (OR=3.1).

Yau et al (122) во популационото истражување кое го спроведуваат во Кина регистрира дека трансфузијата на крв представува ризик фактор за појава на РОП и ја зголемува шансата за нејзино појавување за 6 пати , како независен фактор OR=5.94 (2.14 18.22 ),  $p < 0.0009$ .

Abdel H и колегите(152) регистрираат дека трансфузијата на крв е независен предиктор за РОП OR=2.483 (1.182–5.222)  $p < 0.016$ , и се совпаѓа со истражувањата на Deerak et al(154), при што го објаснуваат со фактот дека крвните зрнца од возрасни се богати со 2, 3 DPG, и хемоглобинот од возрасните се врзува помалку цврсто со кислород, при што доаѓа до ослободување на вишокот на кислород во ретиналното ткиво, но истовремено зависи и од бројот на трансфузии. Додека Hirano et al(155) го објаснува со тоа да преоптовареноста со железо придонесува за развој на ROP.

Респиратораторниот дистрес синдром (РДС) се регистрираше во првата група на прематуруси кај 10 новородени а во втората група кај 8 прематуруси. Не се регистрираше поврзаност на појавата на РОП и РДС во првата и втората група. Ashok Kumar и неговите соработници (125) во својата студија добиле дека РДС претставува сигнификантен неонатален ризик фактор во групата со РОП ( $p=0.00$ )

Од другите ризик фактори во првата група како што се срцеви дефекти се регистрира само кај еден прематурус во испитуваната група под група без РОП. Апнеа се регистрираше кај 1 прематурус ( близнак ) во контролната група без РОП. Инфекции не беа регистрирани.

Во втората група срцеви дефекти, апнеа и инфекции не се регистрираат во ИГ и КГ кај предвреме родените деца над 1500 гр и над 30-та недела.

Со униваријантна анализа на некои антенатални-мајчински ризик фактори во првата група за независни ризик фактори на РОП се регистрираше начинот на оплодување со ИВФ, возраст на мајката и мултипната бременост ( $p=0.000$ ,  $p=0.018$   $p=0.006$ ), а како

протективен фактор прееклампсијата која ја намалува шансата за РОП ( $p=0.007$ )

Со униваријантна анализа на некои антенатални-мајчински ризик фактори во втората група за независни ризик фактори на РОП се регистрираше начинот на оплодување со ИВФ, и мултипната бременост( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ), а како протективен фактор прееклампсијата која ја намалува шансата за РОП ( $p=0.024$ ).

Со униваријантна анализа како поединечни се регистрираат статистички ризик фактори кои во првата испитуваната група (ин витро фертилизација) кај предвреме родените деца <1500 гр и <30-та недела, кои ја проценуваат шансата (се предиктори) за РОП се: АПГАР 1 минута, висока изоженост на кислород, висока изоженост на кислород повеќе од 24 часа, трансфузија, анемија.

Со униваријантна анализа како поединечни се регистрираат статистички ризик фактори кои во втората испитуваната група (ин витро фертилизација) кај предвреме родените деца над1500 гр и над 30-та недела, ја проценуваат шансата (се предиктори) за РОП: тежина, гестациска недела, АПГАР 1 минута, висока изоженост на кислород, висока изоженост на кислород повеќе од 24 часа, трансфузија, анемија( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.041$ ,  $p=0.047$  и  $p=0.009$ )

Со униваријантната логистичка анализа помеѓу двете групи се докажа дека тежината под 1500 гр и гестациската недела под 30-та недела се статистички ризик фактори за РОП.

Според нашите сознанија ова е прва студија во Р. Македонија за проценката на улогата на Ин витро фертилизацијата во настанувањето на прематурната ретинопатија.

Нашите податоци се совпаѓаат со податоците од различни студии од целиот свет дека бебињата родени по инвитро фертилизација имаат повисока инциденца за настанување на прематурна ретинопатија.

Како да се намали стапката на РОП и да се подобри квалитетот на преживување на бебето станаа едни од најтешките и ургентни проблеми што треба да се решат од страна на лекарите во неонатологијата и детската офталмологија во целиот свет.

Врз основа на анализа од студијата препорачуваме протоколите за критериумите за скрининг на РОП да се модифицираат, така што покрај инклузионите критериуми на ААО да се вклучат и пред време родените деца во скринингот на РОП според проценката на неонатолозите за зголемен ризик за развој на прематурна ретинопатија, а се со родилна тежина над 1500 гр и над 30-та гестациска недела



## 7.0 ЗАКЛУЧОЦИ

- Ин витро ферилизацијата е ризик фактор и ја зголемува шансата за настанување на прематурната ретинопатија во групата кај деца што ги исполнуваат условите на ААО и во групата кај пред време родени деца кои се вон протоколот на ААО.
- Мултипната бременост претставува ризик фактор за настанување на прематурната ретинопатија во групата кој ги исполнува критериумите на ААО со ИВФ.
- Во групата кој не ги исполнува критериумите на ААО мултипната бременост ја зголемува шансата за РОП и кај ИВФ и кај природно оплодените. Спред добиените резултати мултипната бременост кај предвреме родените деца над 1500 гр и над 30-та гестациска недела добивме дека е поризична во однос на мултипната бременост кај предвреме родените деца кои ги исполнуваат критериумите на ААО.
- Прееклампсијата не само што непретставува ризик фактор за РОП туку таа има протективно дејство кај групата ИВФ и ПО кај предвреме родените деца кои ги исполнуваат критериумите на ААО и во групата кај предвремено родени деца вон протоколот на ААО со ИФВ, кај предвреме родените деца со ПО не се регистрираше поврзаност.
- Просечната родилна тежина на предвреме родените бебиња со ИВФ е помала од просечната тежина на предвреме родените бебиња со природно оплодување , наодот е статистички сигнификантен.
- Разликата е статистички сигнификатна помеѓу просечната гестациска возраст на предвреме родените бебиња кои ги исполнуваат условите на ААО со ИВФ и

РОП во однос предвреме родените бебиња со ПО и манифестацијата на РОП. Во групата на предвреме родени бебиња вон протоколот на ААО разликата помеѓу просечната гестациска возраст со ИВФ и ПО е статистички несигнификатна.

- Процентуалната разлика кој се регистрира помеѓу застапеноста на АПГАР скорот под 6 во првата минута е статистички сигнификантна во групата на предвреме родените бебиња кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИФ и ПО со РОП и групата на предвреме родени бебиња кои се вон протоколот на ААО со ИВФ и ПО со РОП.
- АПГАР скорот во првата минута и манифестацијата на РОП кај предвреме родените кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ и групата на предвреме родените деца кои не ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ ја зголемува шансата за настанување на РОП.
- Регистрирана е јака позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во првата и петата минута и родилната тежина кај новородените кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ подгрупа со РОП.
- Регистрирана е јака позитивна корелација помеѓу АПГАР скорот во првата и петата минута во однос на гестациската возраст кај новороденото во групата која ги исполнува критериумите на ААО со ИВФ подгрупа со РОП и групата на новородени вон протоколот на ААО со ИВФ подгрупа со РОП и без РОП.
- Високата изложеност на кислород претставува ризик фактор и е поголема шансата за манифестација на РОП кај пред време родените деца кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ во однос со ПО и кај предвреме родените деца со ИВФ во однос со ПО во групата на новородени вон протоколот на ААО.
- Високата изложеност на кислород повеќе од 24 часа е ризик фатор за прематурна ретинопатија и ја зголемува шанста за нејзина манифестација кај

пред време родените деца кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ во однос со ПО, и кај предвреме родените деца со ИВФ и ПО во групата на новородени вон протоколот на ААО.

- Анемијата представува ризик фатор за настанување на РОП и ја зголемува шансата за нејзино појавување кај пред време родените деца кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ и со ПО, и кај предвреме родените деца со ИВФ и ПО во групата на новородени вон протоколот на ААО.
- Трансфузијата на крв представува ризик фатор за настанување на РОП и ја зголемува шансата за нејзино појавување кај пред време родените деца кои ги исполнуваат критериумите на ААО со ИВФ и со ПО, и кај предвреме родените деца со ИВФ во групата на новородени вон протоколот на ААО
- Во текот на истражувањето утврдено е дека групата која ги исполнува условите на ААО поради помалата гестациска возраст и помалата тежина на новородените во однос на групата вон протоколот на ААО кај кои се регистрира ин витро оплодување, има зголемена шанса т.е. е под поголем ризик за РОП
- Во студијата не претставува ризик фатор за настанување на прематурна ретинопатија :
  - ✓ Начинот на породување (царски рез и спонтано)
  - ✓ Возраста на мајката
  - ✓ број на бремености
  - ✓ број на раѓања
  - ✓ консумирање на алкохол
  - ✓ пушење
  - ✓ наркотици
  - ✓ полот на предвремено роденото дете
  - ✓ АПГАР скорот во петата минута
  - ✓ респираторниот дистрес синдром

- Просечната тежина на предвреме родените бебиња во групата над 1500 гр и над 30-та гестациска недела (во сите 4 погрупи ) е статистички несигнификатна.

## **8. 0 ЛИТЕРАТУРА**

1. Jovanović S., Keros P., Cvetković D., Jeličić N., Vinter I. Očna šupljina i organ vida. Naučna knjiga Beograd 1986, Školska knjiga Zagreb 1986, <http://www.e-sunbear.com/images/huretina.jpg>
2. Olujić M., Morfometrijska analiza razvoja krvnih sudova mrežnjače kod prevremeno rođene dece, doktorska disertacija, Novi Sad, 2012
3. Das A. and McGuire P.G. Retinal and Choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. Progress in Retinal and Eye Research 2003; 22(6):721-48.
4. Zhao S. et al. Regulation of choroid development by retinal pigment epithelium. Molecular Vision 2001; 7:277-82.
5. Saint-Geniez M. , D'Amore P. A. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. Int. J. Dev. Biol. 2004; 48:1045-58.
6. Anand-Apte B., Hollyfield J.G. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA 2010 Elsevier Ltd.
7. Jakobiec, F. A. Ocular anatomy, embryology and teratology. Philadelphia, PA: Harper and Row 1982.
8. Hughes S., Yang H., Ling Ch. Vascularisation of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. 2000; 41(5):1217-28.
9. Nikolić I., Rančić G., Radenković G., Lačković V., Todorović V., Mitić D. Embriologija čoveka: udžbenik i atlas. Medicinski fakultet Niš 2004.
10. Fruttiger M. Development of the mouse retinal vasculature. Angiogenesis 2007; 10:77-88
11. Penn J.S. Retinal and Choroidal Angiogenesis. Springer 2008; 6:119-38.
12. Chan-Ling T., McLeod D.S., Hughes S., Baxter L. et al. Astrocyte/endothelial cell relationships during human retinal vascular development. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2004; 45(6):2020-32.
13. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am. J.Ophthalmol. 1942; 25: 203-4.

14. Woo SJ., Park KH, Ahn J., Oh KJ, Lee SY., Jeong EH ., A co-twin study of the relative effect of birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity Eye (2011) 25, 1478–1483
15. Filipović T., Problematika retinopatije prematorum. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 227-230
16. Татеша Б., Прематурна ретинопатија-скрининг и современа терапија, докторска дисертација, Скопје, 2016.
17. Oros A., Otkrivanje, lecenje i prevencija razvoja Premature Retinopatije, doktorska disertacija, Novi Sad, 2002
18. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Early Human Development, 1996. 46(3): p. 239-58.
19. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology, 1997. 104(5): p. 888-9.
20. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Archives of Ophthalmology, 1993. 111(3): p. 339-44.
21. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Archives of Ophthalmology, 1996. 114(4): p. 417-24.
22. Gibson, D.L., et al., Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. Pediatrics, 1990. 86(3): p. 405-12.
23. Phelps, D.L., Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States--1979. Pediatrics, 1981. 67(6): p. 924-5.
24. Akesson, N. and B. Bonapart, What is the current incidence of RLF. Pediatrics, 1976. 58(4): p. 627.
25. Silverman, William A. (November 1980). [Retrolental fibroplasia: a modern parable.](#)

- Grune & Stratton. Retrieved 21 September 2013
26. Silverman, William A. (November 1980). [Retrolental fibroplasia: a modern parable](#). Grune & Stratton. Retrieved 21 September 2013. "Chapter 8: "The Consequences of Oxygen Restriction".
27. Cross KW., Cost of preventing retrolental fibroplasias, Lancet, 1973,2:954-956.
28. Gilbert C.,Rahi J.,Eckstein M., O`Sullivan J., Foster A., Retinopathy of prematurity in middle-income countries, Lancet, 1997, 350:954-956
29. Gilbert C., Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control, Early Human Development, 2008, 84:77-82.
30. Gergely, K.; Gerinec, A. (2010). "Retinopathy of prematurity--epidemics, incidence, prevalence, blindness". Bratislavske lekarske listy 111 (9): 514–517.
31. Gilbert, C.; Fielder, A.; Gordillo, L.; Quinn, G.; Semiglia, R.; Visintin, P.; Zin, A.; International No-Rop, G. (2005) Pediatrics 115 (5): e518–e525.
32. Limburg, H.; Gilbert, C.; Hon, D. N.; Dung, N. C.; Hoang, T. H. (2012). "Prevalence and Causes of Blindness in Children in Vietnam". Ophthalmology 119 (2): 355–361.
33. Varughese S, Gilbert C, Pieper C, et al. Retinopathy of prematurity in South Africa: an assessment of needs, resources and requirements for screening programmes. Br J Ophthalmol. Jul 2008;92(7):879-82.[Medline].
34. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study.Eye. 1992;6 (Pt 3):233-42. [Medline].
35. [Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth](#)", World Health Organization. 2012. Retrieved 9 June 2013.
36. Yu, D.Y. and S.J. Cringle, Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. Prog Retin Eye Res, 2001. 20(2): p. 175-208.
37. Campabell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. Med. J Aust. 1951; 2: 48-50.
38. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. Trans Am Ophthalmol Soc 1968; 66: 940-85.

39. Shastry BS; Pendergast, SD; Hartzler, MK; Liu, X; Trese, MT (May 1997). Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity.. Archives of ophthalmology 115 (5): 651–5.
40. Dickinson, JL; Sale, MM; Passmore, A; FitzGerald, LM; Wheatley, CM; Burdon, KP; Craig, JE; Tengtrisor, S; Carden, SM; Maclean, H; Mackey, DA (Sep–Oct 2006). Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity.. Clinical & experimental ophthalmology 34 (7): 682–8.
41. Shastry BS (1 January 2010). [Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity \(ROP\)](#)", Journal of Biomedical Science 17 (1): 69.
42. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. Pediatr. Res. 1994; 36: 724-31.
43. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vascular\\_endothelial\\_growth\\_factor](https://en.wikipedia.org/wiki/Vascular_endothelial_growth_factor)
44. Stanković BG., Oros A., Vujanović M., Cekić S., Jonović M., Some of the risk factors for retinopathy of prematurity, Acta Medica Medianae 2014, Vol.53(3),p.5-10.
45. Chen J, Smith LE., Retinopathy of prematurity. Angio genesis 2007;10(2):133-40.
46. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest 2010;120(9):3022–32.
47. Kretzer Fl, Hittner HM. Retinopathy of prematurity. Clinical implication of retinal development. Arch. Dis. Child 1988; 63: 1151-67.
48. Ashton N, Pedler C. Studies on developing retinal vessels, IX. reaction of endothelial cells to oxygen. Br. J. Ophthalmol. 1962; 46: 257-76.
49. Dorešić PJ., Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod, doktorska disertacija, Zagreb 2011.
50. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. Am J Ophthalmol. 1952;35(9):1248 – 1253.
51. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: a preliminary report. Br J Ophthalmol. 1953; 37(9):513–520.



52. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346:1464–5.
53. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 363: 1959–1969.
54. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, Driscoll JM Jr, Elliott JH, Payne J, Patz A (1977) PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 60:655–668 8.
55. Flynn JT (1983) Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 81:549– 591
56. Karna, P.; Muttineni, J.; Angell, L.; Karmaus, W. Retinopathy of prematurity and risk factors: A prospective cohort study, 2005, *BMC Pediatrics* 5: 18.
57. Binkhathlan AA, Almahmoud LA, Saleh MJ, Srungeri S., Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: incidence, risk factors, and the applicability of current screening criteria. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(2): 167–169.
58. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births, *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):321-4.
59. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10(5): 449–453.
60. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115(4): 990–996.
61. Smith LE (2003) Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 8:469–473 15.
62. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT., Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease, 2006, *Am J Ophthalmol* 141:167–174
63. Penn JS, Thum LA, Naash MI. Oxygen induced retinopathy in the rat: Vitamine C and E as potential therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1836-45.

64. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Gerdes J, Bowen FW, Bhutani V (1995) Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 127:632–639 10.
65. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey FJ (1987) Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 79:489–500
66. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR (1998) Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) cooperative group. *N Engl J Med* 338:1572–1576
67. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK (2006) Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 26:737–741 .
68. Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I (2006) Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate* 89:56–59
69. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU (2003) Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 23:186–194
70. Glass P, Avery GB, Subramanian KN, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS: Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985, 313:401-4. PubMed Abstract
71. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J: The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999, 104:514-8.
72. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH: Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004, 18:130-4.
73. Hirabayashi H., Honda S., Morioka I., Yokoyama N., Sugiyama D., Nishimura K, Matsuo M., Negi A., Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity, *Eye* (2010) 24, 1024–1027
74. Halliday HL, Ehrenkranz RA: Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD001145.

75. Halliday HL, Ehrenkranz RA: Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD001146
76. Halliday HL, Ehrenkranz RA: Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Data base Syst Rev* 2001, CD001144.
77. Ryan CA, Finer NN: Antenatal corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995, 126:317-9.
78. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM., Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding, *Br J Ophthalmol.* 2002 Jun;86(6):696-700
79. Alpay A., Uğurbaş SH., Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey, *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012; 54: 113-118
80. Kavurt C., Özcan B., Aydemir O., Yagmur Bas A., Demirel H., Risk of Retinopathy of Prematurity in Small for Gestational Age Premature Infants, *Indian Pediatr* 2014;51: 804-806
81. Xiao Dan Yu, Ware Branch D., Karumanchi A., Jun Zhang, Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Preterm Births, *PEDIATRICS* Volume 130, Number 1, July 2012
82. Yau SKG, Jacky W., Lee Y., Tam TYV., Yip S., Cheng E., Liu CLC., Chu CYB., Yuen YFC., Differences in Risk Factors for Retinopathy of Prematurity Development in Paired Twins: A Chinese Population Study, *Hindawi Publishing Corporation the Scientific World Journal* Volume 2014, Article ID 212183, 7 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/212183>
83. Ji Yeon Choi, Young Ik Han, Ji Hee Kim, Eun Sun Kim, Jihyun Jeon, The Most Important Factors for Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants, *Korean J Perinatol* Vol.25, No.3, Sep., 2014
84. Barr S, Poggi S, Keszler M. Triplet morbidity and mortality in a large case series. *J Perinatol.* 2003;23:368–371.
85. Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB, et al. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998;91:342–348.
86. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol.*1994;84:101–161.

87. Watts P, Adams GGW., In vitro fertilisation and stage retinopathy, *Eye* 1996; 10:476–8.
88. Chan RV, Yonekawa Y., Morrison MA. , Sun G., Wong KR. , Perlman MJ., Chiang FM. , Lee CT., Hartnett MB., DeAngelis MM., Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity, *Clin Ophthalmol* 2010, 4:1385-1390.
89. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2005. *MMWR Surveill Summ.* 2008;57(5):1–23.
90. Funnell CL, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity: 8-year follow-up study. *Eye (Lond)* 2007;21(3):383–386.
91. Minasian M, Fielder A. IVF babies with severe retinopathy of prematurity at higher gestational age and birth weight: Implications of changing screening criteria. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(8):1066.
92. Watts P, Adams GG. In vitro fertilization and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2000;14(3):330–333.
93. McKibbin M, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 1996;10(4):476–478.
94. [Http/www/ Embryo transfer procedure for in vitro fertilization – IVF Advanced Fertility Center of Chicago IVF embryo transfer technique and video](http://www/Embryo-transfer-procedure-for-in-vitro-fertilization-IVF-Advanced-Fertility-Center-of-Chicago-IVF-embryo-transfer-technique-and-video), Page author Richard Sherbahn MD
95. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline CG156 - Issued: February 2013
96. Mullin CM; Fino ME; Talebian S; Krey LC; Licciardi F; Grifo JA (April 2010). "Comparison of pregnancy outcomes in elective single blastocyst transfer versus double blastocyst transfer stratified by age". *Fertil. Steril.* **93** (6): 1837-43.
97. Hellström A., Smith EHL., Dammann O., Retinopathy of prematurity, *Lancet* 2013; 382: 1445–57.
98. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101: 654–57.
99. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J*

- Perinatol 2006; **26**: 23–30.
100. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. Arch Ophthalmol 2011; **129**: 1555–63.
101. Section of Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity, Pediatrics 2006, 117:572-576.
102. Kleberg A., Warren I., Norman et al. Lower stress response after Newborn Individualized Development Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. Pediatrics 2008, 121:1267-78.
103. Fierson et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics, 2001; 108 (3): 809-11.
104. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (Aug 1984). "An international classification of retinopathy of prematurity". Arch Ophthalmol. 102 (8): 1130–1134
105. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (Jul 2005). "The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited". Arch Ophthalmol. 123(7): 991–999.
106. Phelps, D.L. (2001). "Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology". Neo Reviews 2 (7): e153–e166.
107. Larsson E, Holmstrom G: Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. Brit. J. of Ophthalm. 2002; 86 (12): 1399-1402.
108. Anonymous: Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of perinatal Medicine. Early Human Development 1996; 46 (3): 239-58.
109. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 years after randomization. Arch. Ophthalmol. 1996; 114: 417-24.

110. Dobson, V.; Quinn, G. E.; Summers, C. G.; Hardy, R. J.; Tung, B.; Good, W. V.; Good, W. V. (2011). Grating Visual Acuity Results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study, *Archives of Ophthalmology* 129 (7): 840–846.
111. Mintz-Hittner, HA; Kennedy, KA; Chuang, AZ; Beat-Rop Cooperative Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity, 2011., *The New England Journal of Medicine* 364 (7): 603–15.
112. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al, for the BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial, *JAMA Ophthalmol.* Aug 7 2014;
113. Boggs W. Lower risk of very high myopia with bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Reuters Health Information* August 14, 2014;
114. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Natural history ROP: Ocular outcome at 52/2 years in premature infants with birth weights less than 1251g.. *Arch.Ophthalmol.* 2002; 120: 595-599.
115. Mounir Bashour , *Retinopathy of Prematurity Ophthalmologic Approach Follow-up*, Medscape,
116. Wen Lin Li, Li He , Xi-Hua Liu, Yu-Mei Wang, Jian-Quing Liu, Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity, *Int J Ophthalmol*, Vol 4, No6,2011,p.631-633
117. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from NICHD Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-456.
118. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579–1585.
119. Watts P, Adams GGW., In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity, *Eye* (2000) 14, 330-333.
120. RV Paul Chan, Yoshihiro Yonekawa, Margaux A Morrison, Grace Sun, et al, Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity, *Clinical Ophthalmology* 2010;4, 1385–1390

121. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684–1694.
122. Yau SKG, Jacky W., Lee Y., Tam TYV., Yip S., Cheng E., Liu CLC., Chu CYB., Yuen YFC., Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Multiple Gestations A Chinese Population Study, *Medicine*, Volume 94, Number 18, 2015, p.1-6
123. MRC, Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. Birth in Great Britain resulting from assisted conception, 1978–87. *BMJ* 1990;300:1229–33
124. Blumenfeld LC, Siatowski RM, Feuer WJ, et al. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol* 1998;125:197–203.
125. Kumar MA., Rajalakshmi AR, Gunasekaran D, Sreeraaganidhi, A Study of Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in A Medical College Hospital in South India to Evaluate The Criteria for Screening for Retinopathy of Prematurity, *Journal of Current Trends in Clinical Medicine & Laboratory Biochemistry*, Volume 2, Issue 2, April-June 2014, p.31-36
126. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000; 214(2):131–135
127. Shah VA, Yeo CL, Ling YL. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.
128. Triche EW, Hossain N. Environmental factors implicated in the causation of adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 2007; 31: 240–242.
129. Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(2): 267–278.
130. Leonardi-Bee JA, Smyth AR, Britton J, Coleman T., Environmental tobacco smoke on fetal health: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(5): F351–F361.
131. Sidle EH, Casselman R, Smith GN. Effect of cigarette smoke on placental antioxidant enzyme expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(2):R754–R758.
132. Fayol L, Gulian JM, Dalmaso C, Calaf R, Simeoni U, Millet V. Antioxidant status of neonates exposed in utero to tobacco smoke. *Biol Neonate* 2005; 87(2): 121–126.

133. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre- eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785–799
134. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M; NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003;41(3):437–445
135. Zayed MA, Uppal A, Hartnett ME. New-onset maternal gestational hypertension and risk of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):4983–4988
136. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PG, Silveira RC, Procianny RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2011;158(3):372–376
137. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(3):F193–F195
138. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al; The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628–1640
139. Gebesce Arzu et al, Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria, *Turk J Med Sci*(2016) 46: 315-320
140. Özkan H, Çetinkaya M, Koksall N, Özmen A, Yıldız M. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Perinat Med* 2011; 39: 523–527.
141. <http://www.healthline.com/health/pregnancy/premature-infant#overview1>
142. Darlow A, Hutchinson JL, Henderson S. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005;115:990-6.
143. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, Öztuna D<sup>3</sup>, Uraş N., Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:201-6
144. Karkhaneh P., et al., Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary eye hospital in Tehran., *Br J Ophthalmol*, 2008.
145. Choo MM, Martin FJ, Theam LC, U-Teng C. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Malaysia. *J AAPOS*. 2009;13(5):446–449



146. Huo DM, Dong FT, Dai RP, Chu J, Yu WH. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2006;28(4):567-569
147. Flynn, J.T., et al., Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. Ophthalmology, 1987. 94(6): p. 630-8.
148. Flynn, J.T., et al., A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1991. 89: p. 77-92; discussion 92-5.
149. Southall, D.P., et al., Pulse oximeter and transcutaneous arterial oxygen measurements in neonatal and paediatric intensive care. Archives of Disease in Childhood, 1987. 62(9): p. 882-8.
150. Cunningham, S., et al., A novel model of retinopathy of prematurity simulating preterm oxygen variability in the rat. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2000. 41(13): p. 4275-80.
151. Askie, L.M. and D.J. Henderson\_Smart, Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. 2000(2): p. CD001077.
152. Abdel H. A. A. Hakeem, Gamal B. Mohamed, Mohamed F. Othman, Retinopathy of Prematurity: A Study of Prevalence and Risk Factors, African Journal of Ophthalmology, Volume 19, Number 3, July - September 2012, 289-294
153. Palmer AE, Hardy RJ, Dobson V; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Outcomes following Threshold Retinopathy of Prematurity. Final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005;123:311-8.
154. Deepak C, Ramesh A, Ashok KD. Retinopathy of prematurity, Indian J Pediatr 2008;75:73-6.
155. Hirano K, Morinobu T, Kirn H. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:188-93.

## 9.0 АНЕКС

### ПРАШАЛНИК

РЕДЕН БРОЈ:

Информациите од прашалникот ќе се користат само за цели на истражувањето.  
Прашалникот е анонимен и се одговара со заокружување на понудениот одговор и со допишување.

Мајката го пополнува прашалникот до 10-то и 10-то прашање.

1. **Возраст на мајката:**

2. **Начин на оплодување:** *по природен пат* *INVITRO*  
*оплодување*

3. **Вид на бременост:** *едно дете;* *близнаци;* *триплети;*

4. **Бројна бременост и раѓања:** *бремености:* *раѓања:*

5. **Начин на породување:** *спонтано;* *со царски рез:*

6. **Мултипли пренатални мајчински фактори:**

*Пушење*

*Алкохол*

*Наркотика*

7. **Дијабетес:** *ДА* *НЕ*

8. **Прееклампсија:** *ДА* *НЕ*

**Прашања само за ДОКТОРОТ:**

1. ПОЛ:                    *Машки*                    *Женски*

2. број на гестациска недела:

3. Родилна тежина:

4. Високо изложување на кислород                    *РАО2:*

5. Апгар скор:

6. Различни типови на инфекции:

7. Срцеви дефекти:            *ДА*                    *НЕ*

8. Респираторен дистрес:            *ДА*                    *НЕ*

9. Анемија:            *ДА*                    *НЕ*

10. Апнеа:            *ДА*                    *НЕ*

12. Трансфузија:            *ДА*                    *НЕ*