



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια : Καθηγήτρια Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου

Διδακτορική Διατριβή

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΟ ΡΥΘΜΟ
ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΙΟΜΕΤΡΙΚΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ»**

Υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΡΔΑΡΑ

Οφθαλμιάτρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΔΑΡΑΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπουσα)** **Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου**
Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας –Νευρο-οφθαλμολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Αντώνιος Γούναρης**
Ομότιμος Καθηγητής Νεογνολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Σοφία Ανδρούδη**
Αναπλ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Γεώργιος Συρογιαννόπουλος**
Καθηγητής Παιδιατρικής
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Νικόλαος Σκεντέρης**
Αναπλ. Καθηγητής Παιδιατρικής-Κοινωνικής & Αναπτυξ. Παιδιατρικής
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννα Γριβέα**
Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στην Οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωταρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου για την εμπιστοσύνη ανάθεσης της παρούσας εργασίας. Η επιστημονική καθοδήγηση και η αμέριστη υποστήριξή της αποτέλεσαν τον κύριο άξονα της πορείας μου. Χωρίς την πολύτιμη υποστήριξή της η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής δεν θα ήταν δυνατή.

Δευτερευόντως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Νεογνολογίας Αντώνιο Γούναρη που συμμετείχε εξ αρχής ενεργά στην διατριβή μου καθιστώντας τις οδηγίες του φωτεινούς σηματοδότες της εργασίας μου.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Αναπλ. Καθηγήτρια Σοφία Ανδρούδη, για την βοήθεια της όχι μόνο στο ερευνητικό κομμάτι, αλλά και για τις συμβουλές της στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, καθώς και στην συγγραφή του κειμένου.

Επιπρόσθετα, θα ήταν μεγάλη παράληψη να μην ευχαριστήσω την Επιμελήτρια Β' Έλενα Παπαγεωργίου, για την καταλυτική συμβολή σε κάθε σημείο της έρευνας και συγγραφής της παρούσας εργασίας καθώς επίσης και τον φίλο και διδάκτορα Στατιστικής και Επιχειρησιακής Έρευνας Βασίλη Δημητρίου για τις πολύτιμες συμβουλές του σχετικά με την διεξαγωγή της στατιστικής ανάλυσης της παρούσας εργασίας.

Τέλος θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω από καρδιάς τους Ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό της Νεογνολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την βοήθεια τους κατά τη διάρκεια λήψης των μετρήσεων της εργασίας αυτής.

Δημήτριος Καρδαράς

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Δημήτριος -Στυλιανός Καρδαράς MD, FEBOphth

Προσωπικά Στοιχεία

Ημερομηνία Γέννησης: 30 Οκτωβρίου 1982

Διεύθυνση Βαλαωρίτου 84, 42100, Τρίκαλα

Τηλ: +306948535342, +302431551538

email address:dskardaras@hotmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Απολυτήριο Λυκείου, Γενικό Λύκειο Πύλης - 2000 Άριστα (19,5) και εισαγωγή με Πανελλήνιες εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή
- Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Ιατρική Σχολη — 2000-2006 Λίαν Καλώς (7,28)
- Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος 03.08.2006
- Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τμήμα Οφθαλμολογίας — 06.05.2008-16.08.2010
- Εκπλήρωση Υπηρεσίας Υπαίθρου Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας 20.08.2010-27-08.2011
- Αναπληρωτής Καθηγητής Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης , διδασκαλία Φαρμακολογίας, Ιατρική Χημείας και Φυσιολογίας— 17.11.2011-30.06.2012
- Μετεκπαίδευση στον τομέα του καταρράκτη και του κερατοειδή στο Hanusch Hospital Vienna — 10.2011- 11.2011
- Ειδικευόμενος Οφθαλμολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Οφθαλμολογίας — 25.10.2012- 25.06.2015
- Απόκτηση Ευρωπαϊκού Διπλώματος στην Οφθαλμολογία κατόπιν εξετάσεων (European Board of Ophthalmology) Paris 09.05.2014
- Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στην Οφθαλμολογία κατόπιν εξετάσεων στις 12.01.2015
- Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Ιατρική Σχολή, Τμήμα Οφθαλμολογίας 01.07.2015-31.03.2016 και από 04.05.2016 έως σήμερα

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

Ξένες γλώσσες : Αγγλικά - **First Certificate** 1997 **IELTS** (επίπεδο Advanced) 2012

Πληροφορική : **Microsoft Office Specialist** 2008

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ :

1. **Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, Grivea I, Dimitriou VA, Androudi S, Gounaris A, Tsironi EE.** The Association Between Retinopathy of Prematurity and Ocular Growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Jan 2;60(1):98-106.
2. **Siokas V, Kardaras D, Aloizou AM, Asproudis I, Boboridis KG, Papageorgiou E, Hadjigeorgiou GM, Tsironi EE, Dardiotis E.** BDNF rs6265 (Val66Met) Polymorphism as a Risk Factor for Blepharospasm. *Neuromolecular Med.* 2019 Mar;21(1):68-74
3. **Siokas V, Kardaras D, Aloizou AM, Asproudis I, Boboridis KG, Papageorgiou E, Spandidos DA, Tsatsakis A, Tsironi EE, Dardiotis E.** Lack of Association of the rs11655081 ARSG Gene with Blepharospasm. *J Mol Neurosci.* 2019 Mar;67(3):472-476.

«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΟ ΡΥΘΜΟ
ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΙ ΤΑ ΒΙΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ»

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΔΑΡΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου** Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας – Νευρο-οφθαλμολογίας Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπουσα**)
2. **Αντώνιος Γούναρης** Ομότιμος Καθηγητής Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
3. **Σοφία Ανδρούδη** Αναπλ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Πίνακας Περιεχομένων

| | |
|---|----|
| Περίληψη | 12 |
| Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα | 13 |
| Κεφάλαιο 1 | |
| 1.1 Ιστορική διαδρομή | 14 |
| 1.2 Φυσιολογία | 15 |
| 1.3 Παθοφυσιολογία | 16 |
| Κεφάλαιο 2 | |
| 2.1 Παράγοντες κινδύνου | 19 |
| 2.2 Κριτήρια ελέγχου | 23 |
| 2.3 Χρόνος εξέτασης | 24 |
| Κεφάλαιο 3 | |
| 3.1 Σταδιοποίηση | 28 |
| 3.2 Βασική εξεταστική μέθοδος | 31 |
| 3.3 Ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης | 32 |
| 3.4 Θεραπεία | 33 |
| 3.5 Σύγχρονες προσεγγίσεις | 36 |
| Κεφάλαιο 4 | |
| 4.1 Αύξηση βάρους και αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας | 39 |
| 4.2 Βιομετρικοί παράγοντες στα πρόωρα νεογνά | 40 |
| Κεφάλαιο 5 | |
| 5.1 Εισαγωγή | 45 |
| 5.2 Σκοπός | 46 |
| Κεφάλαιο 6 | |
| 6.1 Μεθοδολογία της έρευνας και πληθυσμός της μελέτης | 47 |
| 6.2 Ασθενείς | 47 |
| 6.3 Μεθοδολογία | 48 |

| | | |
|-----|--|----|
| 6.4 | Σχεδιασμός της οφθαλμολογικής εξέτασης | 49 |
|-----|--|----|

Κεφάλαιο 7

| | | |
|-----|------------------------------|----|
| 7.1 | Περιγραφική Στατιστική | 50 |
|-----|------------------------------|----|

| | | |
|-----|------------------------------------|----|
| 7.2 | Στατιστική Συμπερασματολογία | 68 |
|-----|------------------------------------|----|

Κεφάλαιο 8

| | | |
|-----|----------------|----|
| 8.1 | Συζήτηση | 92 |
|-----|----------------|----|

| | | |
|-----|-----------------------------|----|
| 8.2 | Ρυθμός αύξησης βάρους | 93 |
|-----|-----------------------------|----|

| | | |
|-----|----------------------------------|----|
| 8.3 | Αξονικό μήκος του οφθαλμού | 94 |
|-----|----------------------------------|----|

| | | |
|-----|-----------------------------------|----|
| 8.4 | Κεντρικό πάχος κερατοειδούς | 95 |
|-----|-----------------------------------|----|

| | | |
|-----|--|----|
| 8.5 | Συσχετίσεις βιομετρικών παραμέτρων | 98 |
|-----|--|----|

| | | |
|-----|--------------------|----|
| 8.6 | Συμπεράσματα | 99 |
|-----|--------------------|----|

| | | |
|--|--------------------|-----|
| | Βιβλιογραφία | 100 |
|--|--------------------|-----|

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Περίληψη

Στόχος: Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να αξιολογήσει τη συσχέτιση των βιομετρικών χαρακτηριστικών του οφθαλμού των πρόωρων νεογνών και του ρυθμού αύξησης βάρους με την εμφάνιση της Αμφιβληστροειδοπάθεια της Προωρότητας (ΑτΠ).

Μεθοδολογία: Όλα τα πρόωρα νεογνά βάρους γέννησης <1500gr είτε διάρκειας κύησης <32 εβδομάδων, μεταξύ 30 και 38 εβδομάδων διορθωμένης ηλικίας κύησης, στρατολογήθηκαν στη μελέτη από τον Οκτώβριο 2013 έως τον Αύγουστο του 2015 και εξετάστηκαν κάθε 1 ή 2 εβδομάδες. Συνολικά, εκατό νεογνά ηλικίας γέννησης μεταξύ 34 και 35 εβδομάδων (30.04 ± 2.13), και βάρους γέννησης 550 και 2060 gr (1251 ± 317.19) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σε κάθε εξέταση έγινε έλεγχος της ΑτΠ σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και έγινε καταγραφή της παρουσίας ή μη της πάθησης, του σταδίου και της έκτασης αυτής, καθώς και της εβδομαδιαίας θερμιδικής πρόσληψης. Η καταγραφή των βιομετρικών χαρακτηριστικών του οφθαλμού (αξονικού μήκους και κεντρικού πάχους κερατοειδούς) έγινε με βιομετρία υπερήχων A-scan (Alcon RxP OcuScan). Παράμετροι της μελέτης αποτέλεσαν η ηλικία κύησης (GA), το βάρος γέννησης (BW), το αξονικό μήκος (AL), το κεντρικό πάχος κερατοειδούς (CCT), η αύξηση βάρους (weight gain), η σχετική αύξηση βάρους (RW), και οι εβδομαδιαίες διαφορές AL (dif_AL), CCT (dif_CCT), βάρους dif_weight που αντιστοιχούν στις διαφορές μεταξύ δυο διαδοχικών μετρήσεων.

Αποτελέσματα: Dif_AL, dif_CCT and RW αποτελούν τους πιο ευαίσθητους δείκτες για τον εντοπισμό σημείων ανάπτυξης ΑτΠ. Εβδομαδιαία αύξηση αξονικού μήκους $AL \leq 0.0095\text{mm}$, εβδομαδιαία μείωσης κεντρικού πάχους κερατοειδούς $CCT \leq 0,5\mu\text{m}$ ή εβδομαδιαία πρόσληψη βάρους weight gain $\leq 7\%$ σχετίζονται με ανάπτυξη της ΑτΠ.

Συμπεράσματα: Η ΑτΠ σχετίζεται με καθυστέρηση ανάπτυξη των βιομετρικών χαρακτηριστικών του οφθαλμού, καθώς πρόωρα νεογνά με ΑτΠ τείνουν να έχουν μικρότερο

αξονικό μήκος και μεγαλύτερο κεντρικό κερατοειδούς σε σχέση με πρόωρα νεογνά χωρίς ΑτΠ . Η συσχέτιση του AL, CCT και της αύξησης βάρους με την ΑτΠ θα μπορούσαν να αποτελέσουν δείκτες για ανάπτυξη προγνωστικού μοντέλου ανάπτυξης της ΑτΠ.

2 Abstract

Purpose: To prospectively investigate the association between retinopathy of prematurity (ROP) and ocular growth in premature infants during the earliest weeks of life, as well as the early caloric intake and ROP.

Methods: premature infants in the national ROP screening were recruited and examined 1- or 2-week intervals between 30 and 38 weeks' postmenstrual age. One hundred infants with GA between 24 and 35 weeks (30.04 ± 2.13), and BW between 550 and 2060 gr (1251 ± 317.19) were included in the study. At each examination, the presence, stage and zone of ROP were recorded along with axial length (AL), central corneal thickness (CCT), and weight gain. Biometric parameters were measured by A-scan biometry. Study variables included gestational age (GA), birth weight (BW), AL, CCT, weight gain, relative weight (RW), and dif_AL, dif_CCT and dif_weight which is the difference between two consecutive recordings of the same infant. Multiple regression analysis models were used to determine the association between the study variables and ROP.

Results: Dif_AL, dif_CCT and RW were the most appropriate variables to detect the optimal threshold points that discriminate ROP : Weekly increase of $AL \leq 0.0095\text{mm}$, weekly reduction of $CCT \leq 0,5\mu\text{m}$ or weekly gain $\leq 7\%$ are associated with ROP development.

Conclusions: ROP is associated with delayed ocular development, as eyes of premature infants with ROP have shorter axial lengths and thicker corneas than eyes of premature infants without ROP. The association of AL, CCT and weight gain with ROP could be of value for future development of predictive models of ROP.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ΑτΠ) είναι μια παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια που αναπτύσσεται σε πρόωρα νεογνά λόγω της ατελούς αγγειογένεσης του αμφιβληστροειδούς κατά τη γέννηση, προσβάλλοντας νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και μικρής διάρκειας κύησης. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία αναστρέψιμης τύφλωσης στην παιδική ηλικία παγκοσμίως. Η πάθηση μπορεί να προληφθεί με τακτικό βυθοσκοπικό έλεγχο.

Η αρχική αναφορά ανήκει στον Terry το 1942 που ονόμασε αρχικώς την πάθηση με τον όρο «οπισθοφακική ινοπλασία», καθώς την περιέγραψε ως μια προοδευτική διαταραχή που προσβάλλει νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ινώδους ιστού όπισθεν του φακού και επακόλουθη διαταραχή την όρασης^[1]. Αρχικώς θεωρήθηκε ότι η ανοξία των πρόωρων νεογνών ήταν το αίτιο της εμφάνισης της νόσου με αποτέλεσμα να ονομαστεί «αμφιβληστροειδοπάθεια της ανοξίας»^[2]. Ωστόσο ήταν αρχικά ο Campel που παρατήρησε την ανάπτυξη της νόσου σε νεογνά που εκτέθηκαν σε αυξημένο κορεσμό O_2 ^[3]. Η μετέπειτα κλινικοπαθολογική μελέτη του Ryan κατέδειξε αυτή τη συσχέτιση και βάσει αυτής έγινε σύσταση για τη μείωση του κορεσμού O_2 ενώ προτάθηκε η αυξημένη παροχή O_2 να περιοριστεί μόνο σε νεογνά με κυάνωση^[4]. Αποτέλεσμα αυτής της οδηγίας ήταν η πτώση της επίπτωσης της νόσου. Ωστόσο αυτό επέφερε αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα με παράλληλη αύξηση νευρολογικών συμπτωμάτων^[5].

Με την εξέλιξη στον τομέα της νεογνολογίας και την αυξημένη επιβίωση των πρόωρων νεογνών στις αναπτυγμένες χώρες, παρατηρήθηκε μετέπειτα ένα δεύτερο κύμα αύξησης της ΑτΠ, λόγω του αυξημένου ποσοστού και αριθμού επιβίωσης των πρόωρων νεογνών. Το 1984 με τη δημιουργία επιτροπής για την περιγραφή της νόσου, μετονομάστηκε σε *αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας*. Μια τρίτη έξαρση της νόσου καταγράφηκε ακολούθως στις αναπτυσσόμενες

χώρες εξαιτίας της ανεπαρκούς φροντίδας των νεογνών και του μη σωστού ελέγχου του κορεσμού O_2 ^[6]. Ωστόσο παρά την πρόοδο και τις νέες θεραπείες, εξακολουθεί να αποτελεί μια από τις πρωταρχικές αιτίες παιδικής τύφλωσης.

1.2 Φυσιολογία

Αρχικά, ο αμφιβληστροειδής τρέφεται από τον υποκείμενο χοριοειδή που αγγειούται ήδη από την 6^η εβδομάδα της κύησης^[7]. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης του αμφιβληστροειδούς, τη 16^η εβδομάδα της κύησης, τα αγγεία μεταναστεύουν και αναπτύσσονται από το οπτικό δίσκο προς την ora serrata. Η αγγειογέννηση είναι μια *de novo* διαδικασία σύνθεσης των αγγειακών καναλιών από τη μετατροπή των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων σε τριχοειδικό δίκτυο. Τα αγγεία φθάνουν φυσιολογικά στη ρινική ora serrata την 36^η εβδομάδα κύησης, και κροταφικά την 39-41^η εβδομάδα κύησης^[8]. Οι βασικοί ρυθμιστές της προόδου της αγγείωσης είναι οι αμφιβληστροειδικοί νευρώνες, που καθώς γίνονται μεταβολικά ενεργοί καταναλώνοντας οξυγόνο, δημιουργούνται συνθήκες υποξίας, με αποτέλεσμα την έκκριση αγγειογεννητικών παραγόντων (Vascular endothelial growth factors – VEGF). Οι VEGF παράγοντες προάγουν την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την ανάπτυξη αμφιβληστροειδικών αγγείων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αιμάτωση και παροχή οξυγόνου στην περιοχή με αποτέλεσμα την αναστροφή της υποξίας και την πτώση των επιπέδων των VEGF παραγόντων. Έτσι η ανάπτυξη των αγγείων σχετίζεται άμεσα και ισορροπεί αναλόγως με τις ανάγκες οξυγόνου του αμφιβληστροειδούς^[9].

Αυτή η ισορροπία και η συσχέτιση διαταράσσεται στην περίπτωση της ΑτΠ. Η θεμελιώδης αρχή της ανάπτυξης της ΑτΠ είναι η ατελής αγγείωση τη στιγμή της γέννησης. Ο αμφιβληστροειδής προσαρμόζεται σε καταστάσεις υπο- ή υπεροξίας, υποστρέφοντας ή προάγοντας την ανάπτυξη των αγγείων για να ανταποκριθεί στις μεταβολικές του ανάγκες^[10]. Η αμφιβληστροειδοπάθεια αντιπροσωπεύει παθολογική αγγειακή και αμφιβληστροειδική ανάπτυξη.

Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία παθολογικών νεοαγγείων. Το σημείο της διακοπής της φυσιολογικής αγγειογέννησης σχετίζεται άμεσα με το χρόνο του πρόωρου τοκετού.

1.3 Παθοφυσιολογία

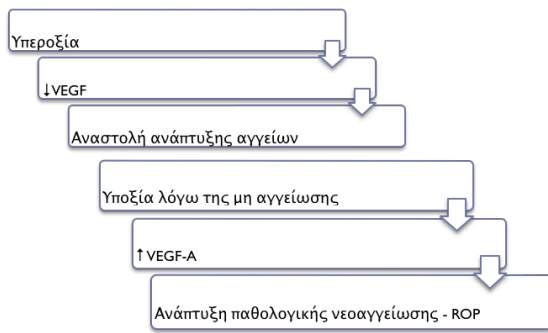
Η ΑτΠ ίσως αποτελεί την πιο κατανοητή από όλες τις αμφιβληστροειδοπάθειες όσο αφορά τρεις βασικές παραμέτρους :

- την παθογένεια
- την χρονική εμφάνιση της προόδου
- την θεραπευτική ανταπόκριση

Η πλέον «κλασική θεωρία» του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας αναδεικνύει και προτάσσει τον κορεσμό O_2 ως βασικό παράγοντα. Σύμφωνα με αυτή, ανάλογα με τη παροχή και τη συγκέντρωση O_2 , η ΑτΠ μπορεί και διακρίνεται σε δυο επιμέρους χρονικές φάσεις:

1. *Μια υπεροξική φάση* όπου η αυξημένη χορήγηση O_2 αμέσως μετά την γέννηση έχει ως αποτέλεσμα την υπεροξία. Αυτό συνεπάγεται την υποέκκριση του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) με επακόλουθο την αναστολή ανάπτυξης των αγγείων του αμφιβληστροειδούς.
2. *Μια υποξική φάση*, όπου η παρατεταμένη υποξία από το ανάγγειο τμήμα του αμφιβληστροειδούς οδηγεί στη μετέπειτα υπερέκκριση του VEGF. Αυτό δίνει το έναυσμα για την ανάπτυξη ανώμαλων αμφιβληστροειδικών νεοαγγείων (Εικόνα 1.1)^[11].

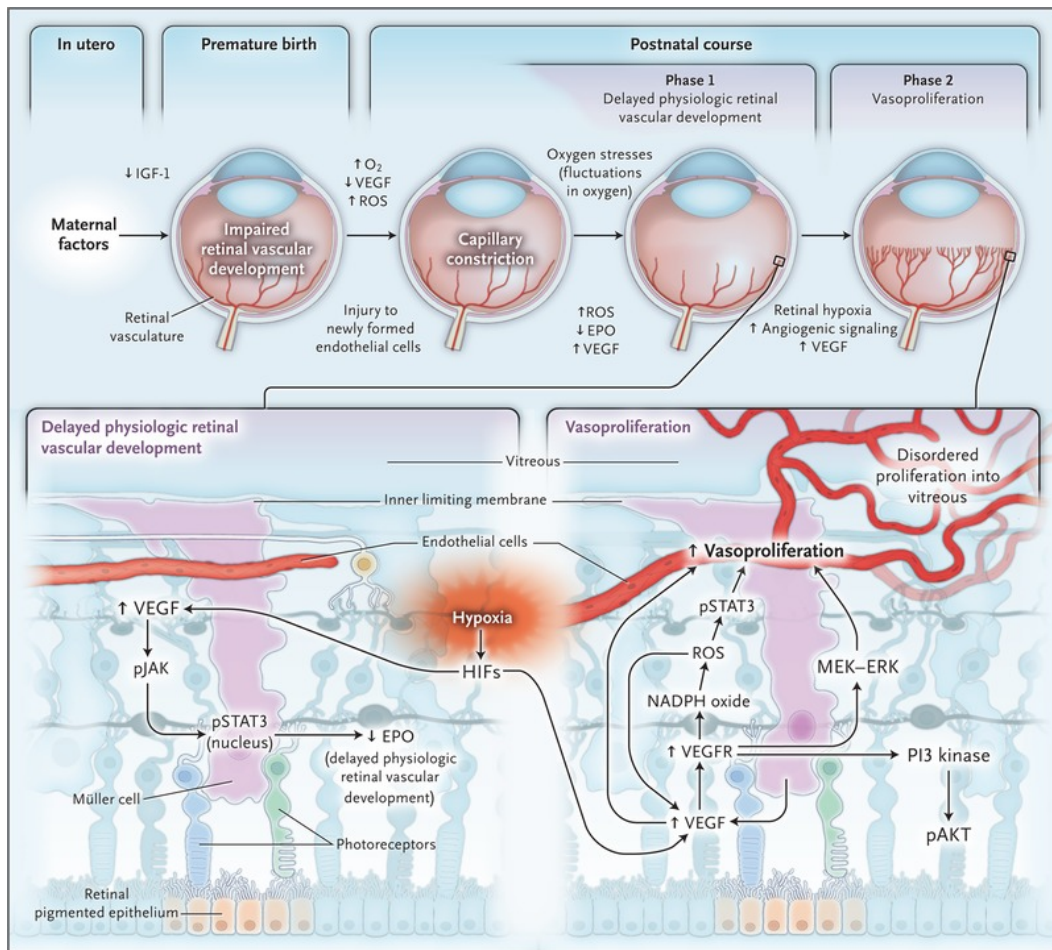
Στο παρακάτω γράφημα συνοψίζεται ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της «κλασικής θεωρίας» της ΑτΠ.



Μια δεύτερη θεωρία, η “gap junction”, βασίζεται στη δραστηριότητα των μεσεγγυματικών ατρακτοειδών κυττάρων, τα οποία «μεταναστεύουν» από το οπτικό νεύρο και δημιουργούν τα τριχοειδή. Σε συνθήκες εξωμήτριας υπεροξίας οι ανώμαλοι στενοί σύνδεσμοι που αναπτύσσονται μεταξύ των ατρακτοειδών κυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα την έκκριση αγγειογεννητικών παραγόντων και την επακόλουθη ανάπτυξη νεοαγγείων^[12].

Επιπλέον έχει αναδειχθεί ο ρόλος του IGF-1 (Insulin Growth Factor-1), ενός παράγοντα αύξησης που ρυθμίζει την ενεργότητα του VEGF. Για την σωστή δράση του VEGF είναι απαραίτητα τα φυσιολογικά επίπεδα του IGF-1. Στο ενδομήτριο περιβάλλον, τα επίπεδα του IGF-1 αυξάνουν σταδιακά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης, και μειώνονται μετά την γέννηση^[13]. Με τον πρόωρο τοκετό έχουμε πτώση των επιπέδων του IGF-1. Όταν ο IGF-1 είναι σε χαμηλά επίπεδα, υπάρχει υποστροφή ανάπτυξης των αγγείων, ενώ παράλληλα έχουμε συσσώρευση των επιπέδων VEGF. Με την πάροδο του χρόνου και καθώς υπάρχει αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα, τα συστηματικά επίπεδα του IGF-1 επανέρχονται σταδιακά, διεγείροντας τα ήδη αυξημένα επίπεδα του VEGF, με αποτέλεσμα την παθολογική νεοαγγείωση και εν τέλει την ανάπτυξη της ΑτΠ^[14].

Υπάρχουν πολλά πειραματικά και κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία^[15]. Ειδικότερα, φαίνεται πως τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 στο μεσοδιάστημα της 30^{ης} και 33^{ης} εβδομάδας είναι το πλέον καθοριστικό χρονικό πλαίσιο και αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη της νόσου^[16]. Μάλιστα έχει προταθεί η εξωγενής συμπληρωματική χορήγηση IGF-1 με στόχο της πρόληψης της πάθησης^{[17][18]}.



Εικόνα 1.1. Αναπαράσταση παθοφυσιολογικού μηχανισμού βάσης της «κλασσικής θεωρίας»^[14].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Παράγοντες Κινδύνου

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑτΠ σχετίζονται με τον βαθμό ανωριμότητας λόγω του πρόωρου τοκετού, και αυτό ορίζεται από δυο βασικούς παραμέτρους, τη διάρκεια κύησης αλλά και το βάρος γέννησης. Όσο μικρότερη η διάρκεια κύησης και το βάρος γέννησης τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης της ΑτΠ. Ανάμεσα στους δυο, το βάρος γέννησης φαίνεται να αποτελεί πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση της νόσου^[19].

Πιο συγκεκριμένα για το βάρος γέννησης, σε μελέτη των Darlow BA et al, βρέθηκε ότι νεογνά με ΒΓ που δεν αντιστοιχούσε στη διάρκεια κύησης και ήταν κάτω από την καμπύλη που ορίζει το 3^ο εκατοστημόριο, διέτρεχαν 4πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΑτΠ σε σύγκριση με νεογνά των οποίων το ΒΓ αντιστοιχούσε στο διάστημα που ορίζεται από τις καμπύλες του 25^{ου} και 75^{ου} εκατοστημορίου^[20]. Επίσης σε μελέτη των Pierce L. et al, που περιελάμβανε 212 πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης ≥ 30 εβδομάδων, το μέσο βάρος γέννησης των νεογνών χωρίς και με ΑτΠ ήταν 1287 ± 165 γρ. και 1188 ± 227 γρ. αντίστοιχα, αντανακλώντας τη σημασία του χαμηλού βάρους γέννησης στην ανάπτυξη της ΑτΠ^[21].

Αντίστοιχα όσον αφορά την ηλικία κύησης φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη η διάρκεια κύησης, τόσο μικρότερη η πιθανότητα ανάπτυξης της ΑτΠ. Πιο συγκεκριμένα νεογνά με ηλικία κύησης < 26 εβδομάδων έχουν 70% πιθανότητα ανάπτυξης ΑτΠ οποιουδήποτε σταδίου και 50% ανάπτυξης ΑτΠ \geq σταδίου II. Σε αντίθεση, μόνο 2% των νεογνών με ηλικία κύησης ≥ 32 εβδομάδων θα αναπτύξουν ΑτΠ οποιουδήποτε σταδίου^[22].

Επιπλέον, τις τελευταίες δυο δεκαετίες, έχει αναδειχθεί ο ρόλος της εβδομαδιαίας πρόσληψης βάρους τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση στην ανάπτυξη της νόσου. Σταθμό αποτέλεσε η πρωτοποριακή μελέτη των Wallace DK et al. όπου διαπιστώθηκε η συσχέτιση

μεταξύ της ανεπαρκούς πρόσληψης βάρους και της ΑτΠ^[23]. Στη συγκεκριμένη μελέτη η μικρή αύξηση βάρους συνδέθηκε με σοβαρή μορφή ΑτΠ (σταδίου ΙΙΙ και πιο προχωρημένου σταδίου) και ειδικότερα όσων νεογνών το βάρος δεν αυξανόταν κατά 50% του ΒΓ τις πρώτες 6 εβδομάδες. Σε επόμενο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά στη συσχέτιση αύξησης βάρους και της ΑτΠ (Κεφάλαιο 3).

Η συσχέτιση του κορεσμού του O₂ και της ΑτΠ ήταν από τις πρώτες συνδέσεις που παρατηρήθηκε και εδραιώθηκε ως η πλέον βασική παράμετρος που επηρεάζει την ανάπτυξη της ΑτΠ μετά τον πρόωρο τοκετό^{[3][4]}. Αρχικά πειραματικές μελέτες των Patz και Ashton κατέδειξαν την συσχέτιση της «Οπισθοφακικής Ινοπλασίας» και του κορεσμού οξυγόνου^{[24][25]}. Ακολούθησαν αρκετές κλινικές μελέτες, δίνοντας μάλιστα έμφαση στον κορεσμό O₂ των πρώτων εβδομάδων μετά την πρόωρη γέννηση, με τα ιδεατά επίπεδα να μην έχουν ακόμη βέβαια καθοριστεί^{[20][24]}. Σταθμό αποτελεί η μελέτη Surfactant, Positive Airway Pressure, Pulse Oximetry Randomized Trial (SUPPORT) from the Neonatal Research Network που συνέκρινε διαφορετικούς βαθμούς κορεσμού O₂, (85-89% έναντι 91-95%) σε 1361 πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης 24-28εβδομάδων^[26]. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως στην ομάδα με το χαμηλότερο κορεσμό O₂ η εμφάνιση σοβαρής μορφή ΑτΠ ήταν στατιστικά μικρότερη από ότι στην ομάδα με αυξημένο κορεσμό O₂. Ωστόσο η περαιτέρω ανάλυση έδειξε αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα με το χαμηλότερο κορεσμό O₂.

Σημαντικά δεδομένα προέκυψαν και από την ELGAN μελέτη που διεξήχθη το διάστημα 2002-2004 και συμπεριέλαβε 1042 πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης μικρότερη ή ίσης των 28 εβδομάδων^[27]. Έγινε λήψη αρτηριακού αίματος και μέτρηση PaCO₂, PaO₂ και pH. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο αυξημένος PaCO₂, το χαμηλό pH και ο αυξημένος PaO₂, συνδέονται με την ΑτΠ, αποτελώντας μάλιστα προγνωστικούς δείκτες για την ανάπτυξη της νόσου. Επιπλέον, σύμφωνα με την BOOST-II UK Trial, η πρόοδος της αγγείωσης κυρίως στο κροταφικό ημιμόριο του αμφιβληστροειδούς στα πρόωρα νεογνά όπως καταγράφηκε με τη RetCam, ήταν πιο προχωρημένη σε νεογνά που υποστηρίζονται με χαμηλότερο κορεσμό O₂ έναντι του υψηλότερο

κορεσμού^[28]. Αυτό αποδεικνύει την ανασταλτική δράση του αυξημένου κορεσμού O₂ στην διαδικασία της αγγείωσης.

Η μελέτη STOP-ROP έδειξε ότι ο αυξημένος κορεσμός O₂ δεν επέφερε μείωση στην επίπτωση της ΑτΠ, ενώ αντίθετα είχε επίπτωση στην πνευμονική λειτουργία, ενώ αντίθετα ο μειωμένος κορεσμός O₂ μπορεί να μειώσει την επίπτωση εμφάνισης της ΑτΠ σε βάρος όμως της θνητότητας και της θνησιμότητας^[29]. Πρόσφατη αναδρομική μελέτη απέδειξε ότι η σταδιακή εβδομαδιαία αύξηση του κορεσμού O₂ όπως εφαρμόζεται από το 2002 και έπειτα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της επίπτωσης σοβαρής μορφής ΑτΠ και ανάγκης θεραπευτικής παρέμβασης χωρίς την παράλληλη αύξηση της θνητότητας^[30].

Σύμφωνα με μελέτη των Mariani το 1999, η υπερκαπνία συμβάλει στην ανάπτυξη της ΑτΠ, ενώ το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για την υπεργλυκαιμία όπως προέκυψε από τις μελέτες των Ert et al, και των Kaempf et al.^{[31][32][33]}. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από την πρόσφατη μελέτη των Slidsborg C et al., και μάλιστα τόνισαν ότι η παρουσία υπεργλυκαιμίας σε συνδυασμό με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε ΑτΠ που χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης^[34].

Όσον αφορά την εθνικότητα, η μελέτη του 2010 των Aralikatti et al. σε 1690 πρόωρα νεογνά, υποστηρίζει πως νεογνά Ασιατικής και Αφροαμερικανικής καταγωγής διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της ΑτΠ από νεογνά της καυκάσιας φυλής^[35].

Όσον αφορά το φύλο, επικρατεί διχογνωμία. Η παλαιότερη και πιο διαδεδομένη άποψη υποστήριζε ότι το αρρεν φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑτΠ, όπως προκύπτει χαρακτηριστικά και από την μελέτη των Darlow et al. το 2005^[36]. Ωστόσο νεότερη μελέτη των Ludwig et al, υποστηρίζει ακριβώς το αντίθετο, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά^{[37][38]}.

Επιπλέον, η ΑτΠ έχει μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης σε πολύδυμες ή δίδυμες κυήσεις, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι σημαντικά στατιστική όσον αφορά το στάδιο της νόσου σε σχέση με μονήρεις κυήσεις^[39]. Ωστόσο σε δίδυμες κυήσεις, το νεογνό με το χαμηλότερο βάρος σε

άλλες μελέτες φέρεται να έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ΑτΠ. Αντιθέτως, σε άλλες μελέτες η διαφορά αυτή δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική^{[40][41]}.

Εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι πως οι κηήσεις αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συνδέονται με την ΑτΠ, παρουσιάζοντας ακόμη και υπερδιπλάσιο ποσοστό εμφάνιση της νόσου (7,53% vs 3,15%) σε σχέση με κηήσεις φυσιολογικής σύλληψης^[42]. Πρόσφατη μελέτη μετα-ανάλυσης, επιβεβαιώνει αυτή τη συσχέτιση, τονίζοντας πως τα νεογνά αποτέλεσμα υποβοηθούμενης σύλληψης, έχουν την τάση να γεννιούνται πρόωρα και με χαμηλότερο ΒΓ, συμβάλλοντας έτσι στην επικινδυνότητα ανάπτυξης ΑτΠ^[43].

Τα επίπεδα της Βιταμίνης Ε έχουν βρεθεί μειωμένα σε πρόωρα νεογνά με ΑτΠ, ωστόσο η εξωγενής χορήγησή της, για την πρόληψη της νόσου, παραμένει αμφίβολη λόγω των παρενεργειών της^[44].

Παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν πως οι μεταγγίσεις αίματος λόγω της αναιμίας, που απαιτείται συχνά στα πρόωρα νεογνά, δρουν ως καταλύτης για την ανάπτυξη της ΑτΠ^{[45][46]}. Το ίδιο αποτέλεσμα προκύπτει και από την πρόσφατη μετα-ανάλυση των Azami et al. στην οποία προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.001$) σε νεογνά που υποβλήθηκαν, και σε νεογνά που δεν υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος όσον αφορά την εμφάνιση της ΑτΠ^[47].

Η έκθεση στο φως θεωρήθηκε αρχικώς ως αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη της νόσου^{[1][2]}. Ωστόσο η LIGHT-ROP study δεν επιβεβαίωσε αυτόν τον ισχυρισμό, καταδεικνύοντας πως η μείωση της έντασης του φωτός στους θαλάμους των κλινών των νεογνών, δεν επέφερε μείωση στη επίπτωση της ΑτΠ^[48]. Ωστόσο η ίδια μετα-ανάλυση των Azami et al. δείχνει ότι η φωτοθεραπεία είναι παράγων κινδύνου για την ΑτΠ^[47].

Τέλος, σύμφωνα με την μελέτη των Chen ML et al. η ξεχωριστή παρουσία μόλυνσης ή φλεγμονής κατά την περι-νεογνική περίοδο δεν συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΑτΠ. Ωστόσο η ταυτόχρονη παρουσία μόλυνσης και φλεγμονής, είναι αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης της νόσου^[49].

Συγκεντρωτικά, οι παράγοντες κινδύνου της ΑτΠ που έχουν ενοχοποιηθεί και μελετηθεί μέχρι σήμερα είναι οι εξής :

1. Χαμηλό Βάρος γέννησης
2. Μικρή διάρκεια κύησης
3. Ρυθμός αύξησης βάρους
4. Οξυγόνο
5. Υπερκαπνία
6. Υπεργλυκαιμία
7. Εθνικότητα
8. Φύλο
9. Πολύδυμες κυήσεις
10. Κυήσεις αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
11. Επίπεδα Βιταμίνης Ε
12. Μετάγγιση Αίματος
13. Φωτοθεραπεία
14. Μόλυνση και φλεγμονή

2.2 Κριτήρια ελέγχου

Ως βασικοί παράμετροι που λαμβάνονται υπόψιν για την επιλογή των νεογνών που πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο για την ΑτΠ, είναι το βάρος γέννησης και η διάρκεια κύησης. Ωστόσο δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία σε παγκόσμιο επίπεδο, με τις οδηγίες να εμφανίζουν μικρές διαφοροποιήσεις σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου :

- American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus AAPOS (2013)
 - Νεογνά $\leq 1500\text{gr}$ ή <30 εβδομάδων κύησης καθώς και
 - Νεογνά $1500\text{-}2000\text{gr}$ ή >30 εβδομάδων κύησης, με ασταθή κλινική πορεία ή ανάγκη καρδιοαναπνευστικής υποστήριξης
- Canadian Pediatric Society (2010)
 - Νεογνά $\leq 1250\text{gr}$ ή $\leq 30^{6/7}$ εβδομάδων κύησης
- Ηνωμένο Βασίλειο (2009)
 - Νεογνά $\leq 1500\text{gr}$ ή ≤ 32 εβδομάδων κύησης
- Κίνα (2004)
 - Νεογνά $\leq 2000\text{gr}$ ή ≤ 34 εβδομάδων κύησης^{[50][51][52]}

Παρά ταύτα, κάθε νεογνολογική εταιρία βάση των δικών της δεδομένων και εμπειριών, μπορεί να προτείνει και να καθιερώσει τις δικές της οδηγίες εξέτασης. Όπως και έγινε στην Τουρκία όπου μετά από μια προοπτική μελέτη (TP-ROP) που διεξήχθη από 1/4/2016 έως και 30/4/2017 και συμπεριέλαβε 6115 πρόωρα νεογνά, προτάθηκε πως θα ήταν καλύτερο στον έλεγχο να συμπεριλαμβάνονται νεογνά $<1700\text{gr}$ ή ≤ 34 εβδομάδων κύησης^[53].

2.3 Χρόνος εξέτασης

Η πρώτη εξέταση ελέγχου του βυθού του οφθαλμού, εξαρτάται χρονικά από την ηλικία κύησης κατά τον πρόωρο τοκετό κάθε νεογνού, δηλαδή τις εβδομάδες κύησης κατά τη γέννηση. Η διορθωμένη ηλικία κύησης ισούται με το άθροισμα της ηλικίας κύησης κατά τη γέννηση και την χρονολογική ηλικία μετά τον πρόωρο τοκετό. Καθώς όσο πιο πρόωρο είναι το νεογνό, τόσο περισσότερος είναι αντίστοιχα ο χρόνος που χρειάζεται για να αναπτύξει σοβαρή νόσο, αρχικά προτάθηκε από την μελέτη των Hutchinson AK et al, να γίνεται ο πρώτος έλεγχος σε χρονολογική

ηλικία 7 εβδομάδων ή 34 εβδομάδων διορθωμένης ηλικίας κύησης (όποιο από το δυο προηγηθεί)^[54].

Ωστόσο μετά την ανάλυση των δεδομένων της πολυκεντρικής μελέτης της Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity natural history data που επιβεβαιώθηκε από τα δεδομένα της the Light Reduction in ROP Study προέκυψαν οι παρακάτω οδηγίες^[55]:

- Στα πρόωρα νεογνά κάτω των 27 εβδομάδων ηλικίας κύησης, η αρχική εξέταση θα πρέπει να γίνεται την 31^η εβδομάδα της διορθωμένης ηλικίας κύησης, ενώ
- σε νεογνά μεγαλύτερα των 27 εβδομάδων ηλικίας κύησης θα πρέπει να γίνεται 4 εβδομάδες μετά τη γέννηση.

| Εβδομάδα κύησης | Διορθωμένη ηλικία | Χρονολογική ηλικία |
|-----------------|-------------------|--------------------|
| 22 | 31 | 9 |
| 23 | 31 | 8 |
| 24 | 31 | 7 |
| 25 | 31 | 6 |
| 26 | 31 | 5 |
| 27 | 31 | 4 |
| 28 | 32 | 4 |
| 29 | 33 | 4 |
| ≥30 | 34 | 4 |

Πίνακας 2.1. Χρόνος πρώτης εξέτασης βάσει της χρονολογικής ηλικίας

Με αυτό τον αλγόριθμο επιτυγχάνεται η διάγνωση της νόσου σε αρχικά στάδια, ενώ παράλληλα αποφεύγονται περιττές οφθαλμολογικές εξετάσεις. Αναλυτικά ο χρόνος του πρώτου ελέγχου παρουσιάζεται στον πίνακα 2.1.

Στο σημείο αυτό να τονίσουμε πως με πρόσφατη οδηγία της AAOPOS, σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά ≤ 25 εβδομάδων ηλικίας κύησης, ο χρόνος πρώτης εξέτασης θα μπορούσε να είναι πριν την 31^η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης^[56].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και μελέτη των Kiyota et al, όπου σε αναδρομική μελέτη 10 ετών, επισημαίνεται πως η μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου ήταν 29 εβδομάδες και η μικρότερη ηλικία που χρειάστηκε θεραπευτική παρέμβαση ήταν οι 30 εβδομάδες^[57]. Κατόπιν τούτου, συνεστήθη πως ιδανικά ο πρώτος έλεγχος θα πρέπει να βρίσκεται στο διάστημα μεταξύ του δεύτερου μισού της 29^{ης} και της 30^{ης} εβδομάδας, για νεογνά διάρκεια κύησης < 27 εβδομάδων. Αντίστοιχα για νεογνά > 27 εβδομάδων η πρώτη εξέταση θα πρέπει να είναι 3 εβδομάδες μετά τη γέννηση.

Οι επόμενες εξετάσεις καθορίζονται βάση των ευρημάτων της βυθοσκόπησης σύμφωνα με την διεθνή σταδιοποίηση της ΑτΠ^[58]. Έτσι ο παρακάτω αλγόριθμος προτάθηκε από την AAOPOS^[59].

- Επανεξέταση σε ≤ 1 εβδομάδας
 - Σταδίου I ή II ΑτΠ ζώνης I χωρίς ΑτΠ
 - Σταδίου III ΑτΠ ζώνης II
- Επανεξέταση σε διάστημα 1-2 εβδομάδων
 - Ανώριμη αγγείωση στη ζώνη I χωρίς ΑτΠ
 - Σταδίου II ΑτΠ ζώνης II
 - ΑτΠ σε υποστροφή στη ζώνη I

- Επανεξέταση σε 2 εβδομάδες
 - Σταδίου I ΑτΠ ζώνης II
 - ΑτΠ σε υποστροφή ζώνης II

- Επανεξέταση σε 2-3 εβδομάδες
 - Ανώριμη αγγείωση ζώνης II χωρίς ΑτΠ
 - Σταδίου I ή II ΑτΠ ζώνης III
 - ΑτΠ σε υποστροφή στη ζώνη III

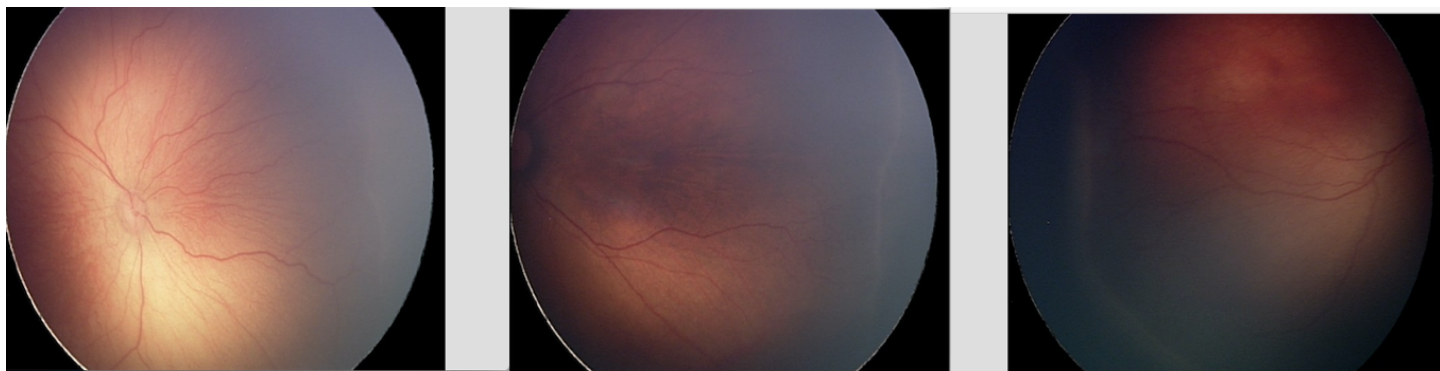
Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειώσουμε πως η παρουσία “plus disease” (που περιγράφεται παρακάτω) στη ζώνη I ή II, υποδεικνύει άμεση θεραπευτική παρέμβαση με φωτοπηξία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Σταδιοποίηση

Για να ορίσουμε την ενεργότητα της νόσου πρέπει να περιγράψουμε 5 παραμέτρους :

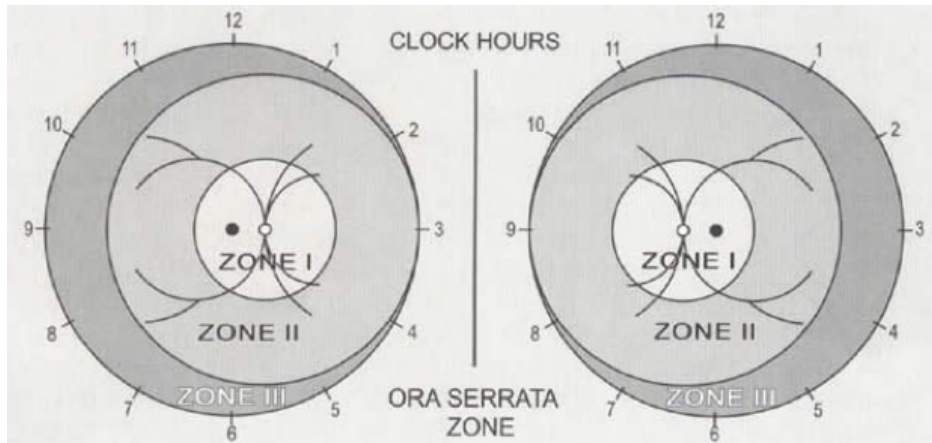
1. Στάδιο της νόσου (Εικ.3.1), που αναφέρεται στο βαθμό της πάθησης ανάμεσα στο αγγειωμένο και μη τμήμα του αμφιβληστροειδούς.
 - Στάδιο 1 : διαχωριστική γραμμή (demarcation line)
 - Στάδιο 2 : όχθος (ridge)
 - Στάδιο 3 : όχθος με νεοαγγείωση (ridge with extra-retinal vascular proliferation)
 - Στάδιο 4 : υφολική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
 - 4A : εξωχρική αποκόλληση
 - 4B : με αποκόλληση της ωχράς
 - Στάδιο 5 : ολική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς



Εικόνα 3.1: (Α) Στάδιο I, διαχωριστική γραμμή ΑτΠ, (Β) Στάδιο II, όχθος ΑτΠ (Γ) Στάδιο III νεοαγγείωση

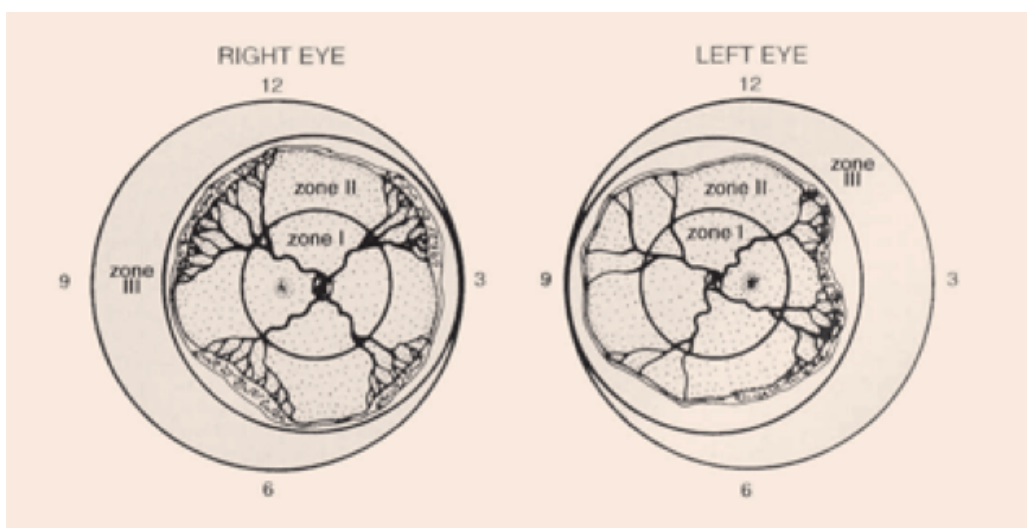
2. Ζώνη, που αναφέρεται στην έκταση του αμφιβληστροειδούς που έχει αγγειωθεί (Εικ.3.2).

- Ζώνη I : κυκλική περιοχή που έχει ως κέντρο το Οπτικό νεύρο και ακτίνα το διπλάσιο της απόστασης μεταξύ οπτικού νεύρου και ωχράς κηλίδας.
- Ζώνη II : περιοχή που περιβάλλει κυκλοτερώς την ζώνη και φθάνει ρινικά την ora serrata
- Ζώνη III : ημισεληνοειδής περιοχή πέριξ της ζώνης II μέχρι κροταφικά στην ora serrata



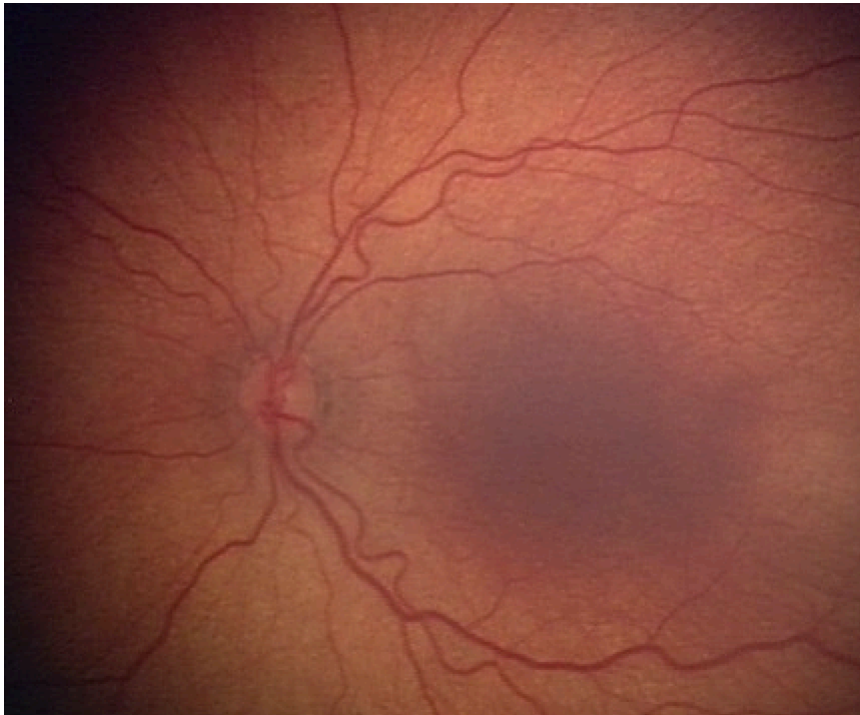
Εικόνα 3.2: Ζώνες στην περιοχή του αμφιβληστροειδούς

3. Έκτακτης νόσου (Εικ.3.3): που αναφέρεται σε ώρες που εμφανίζεται η πάθηση στο όριο της αγγείωσης. Για τον εξεταστή η 9^η ώρα είναι κροταφικά στον δεξιό οφθαλμό και ρινικά στον αριστερό οφθαλμό.



Εικόνα 3.3: Σχηματική αναπαράσταση της έκτακτης της νόσου

4. Plus disease (Εικ. 3.4), όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανώμαλη διάταση και ελίκωση των αγγείων του οπισθίου πόλου και αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου.



Εικόνα 3.4: Plus disease: είναι εμφανής η διάταση και ελίκωση των αγγείων

5. Pre-Plus disease, όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την διάταση και ελίκωση των αγγείων σε βαθμό μικρότερο από αυτό που να στοιχειοθετούν plus disease.

Αναφορά θα πρέπει να γίνει και στη Rush disease (Aggressive posterior ROP) μια επιθετική μορφή της νόσου με ελίκωση και διάταση αγγείων και στα 4 τεταρτημόρια, με μικρή πρόοδο της αγγείωσης μόλις στη ζώνη I, που δύναται να εξελιχθεί ταχύτατα σε στάδιο 4 ή 5.

Στον πίνακα 3.1 αναγράφονται λεπτομερώς τα στοιχεία για την κατάταξη και ταξινόμησης πάθησης, όπως αυτή καθιερώθηκε αναθεωρημένη από το 2005^[58].

| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| Severity | Stage of ROP Aggressive Posterior ROP | <ul style="list-style-type: none"> ▪Stage 1 : demarcation line ▪Stage 2 : ridge ▪Stage 3 : ridge with extraretinal vascular proliferation ▪Stage 4 : subtotal retinal detachment ▪4A : extrafoveal detachment ▪4B : subfovea detachment ▪Stage 5 : total retinal detachment ▪Severe dilation and tortuosity of posterior pole vasculature ▪Innocuous appearance of ROP at junction between vascularized and avascular retina ▪Zone I or Zone II |
| Anterior posterior location | | <ul style="list-style-type: none"> ▪Zone I : retina within a circle centered on the disk with a radius of twice the disk-fovea distance ▪Zone II : a doughnut-shaped area that extends from the edge of the zone I to a circle which has a radius of the distance from the disc to the nasal ora serrata ▪Zone III : crescent-shaped retina area peripheral to zone II |
| Extent of disease | | 30-degree sectors (clock hours) of ROP along the circumference of the vascularized retina |
| Posterior pole vessel abnormality | Pre-plus disease Plus disease | Abnormal vascular dilation and tortuosity insufficient for diagnosis of plus disease Dilated and tortuous vessels of the posterior (at least 2 quadrant involvement required) |

Πίνακας 3.1. – Διεθνής Κατάταξη της ΑτΠ - International classification of retinopathy of prematurity – revisited (2005)^[58]

3.2 Βασική Εξεταστική Μέθοδος

Ακρογωνιαίος λίθος της εξεταστικής μεθόδου είναι η δίοφθαλμη έμμεση οφθαλμοσκόπηση. Πριν την εξέταση, απαιτείται ενστάλλαξη μυδριατικών κολλυρίων και τοπική αναισθησία. Βλεφαροδιαστολέας συγκρατεί ανοικτά τα βλέφαρα. Βολβική πίεση ασκείται στην περιοχή ελέγχου με ειδικό πίεστρο ενώ παράλληλα χρησιμοποιείται και για τον χειρισμό του βολβού. Η εικόνα παρέχεται μέσω σφαιρικού συγκεντρωτικού φακού συνήθως 20 ή 28 διοπτριών.

Ωστόσο, μεγάλο έδαφος έχει κερδίσει η χρήσιμη RetCam, μιας έγχρωμης κάμερας βυθού^[60]. Παρέχει ευρύ πεδίο 130° με τις δυνατότητες αποθήκευσης και ελέγχου και μέσω τηλεϊατρικής. Επίσης, αδιαμφισβήτητο πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η φωτογραφική αποτύπωση με την παρεχόμενη ικανότητα ελέγχου της προόδου της νόσου με άμεση σύγκριση με τις προηγούμενες εξετάσεις.

Στην έγκαιρη και ακριβή διάγνωση μπορεί να συνεισφέρουν αγγειογραφικές εξετάσεις όπως η Widefield Fluorescein Angiography. Η αξία της είναι σημαντική στον εντοπισμό του νεοαγγειακού ιστού στην οπίσθια επιθετική μορφή της ΑτΠ (Rush disease), όπου είναι δύσκολο να διαγνωσθεί οφθαλμοσκοπικά, είτε λόγω ανεπαρκούς μυδρίασης είτε λόγω θολερότητας υαλοειδούς. Επίσης ακόμη και σε ήπιες μορφές προσφέρει τη δυνατότητα πρώιμου εντοπισμού αγγειακών μεταβολών που δεν εντοπίζονται με την έμμεση οφθαλμοσκόπηση ή την RetCam^{[61][62]}.

Τελευταίως, η εξέλιξη της τεχνολογίας στον τομέα της Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής με τη χρήση του hand-held OCT, μας προσφέρει νέα δεδομένα σε μικρομοριακό επίπεδο. Έτσι η χρήση της Spectral Domain OCT κατέδειξε διαταραχές στο επίπεδο του αμφιβληστροειδή, όπως η υποπλασία της ωχράς, το εμμένον κυστικό οίδημα, η υαλοειδο-ωχρική έλξη και η ρετινόςχιση^{[63][64][65]}. Αυτά τα νέα δεδομένα έχουν εμπλουτίσει τις γνώσεις πάνω στην παθογένεια της ΑτΠ^[66].

3.3 Ενδείξεις Θεραπευτικής Παρέμβασης

Μετά τη Early Treatment Retinopathy of Prematurity Study (ET-ROP) θεσπίστηκαν νέα κριτήρια για την θεραπευτική παρέμβαση της ΑτΠ^[67]. Σύμφωνα με αυτή, η οξεία σοβαρή φάση της ΑτΠ χρήζει άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης με φωτοπηξία (laser photocoagulation) εντός 48-72 ωρών σε μάτια με τύπου I ROP και στενή παρακολούθηση στα μάτια με τύπου II ROP. Ο αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης βάσει της ET-ROP εμφανίζεται στον πίνακα 3.2.

Πριν την ET-ROP, τα θεραπευτικά κριτήρια είχαν καταχωριστεί βάσει της CRYO-ROP study^[68]. Σύμφωνα με αυτή, τα πρόωρα νεογνά που εμφάνιζαν threshold disease είχαν ένδειξη θεραπευτικής αντιμετώπισης, και αυτό συνίσταται σε 5 συνεχόμενες ή 8 μη συνεχόμενες ώρες σταδίου 3 με plus στη ζώνη I ή II. Η κρυοθεραπεία θα έπρεπε να εφαρμοστεί εντός 72 ωρών.

| | Zone | Stage of ROP | Plus diseass |
|---|----------|----------------|--------------|
| Type 1 ROP : treatment indicated | Zone I | Any stage ROP | + |
| | Zone I | Stage 3 ROP | - |
| | Zone II | Stage 2 or 3 | + |
| Type 2 ROP: Observe closely for progression | Zone I | Stage 1 or 2 | - |
| | Zone II | Stage 1 | + |
| | Zone II | Stage 1,2 or 3 | - |
| Other ROP, observe for progression | Zone III | Any ROP | +/- |

Πίνακας 3.2. Αναθεωρημένες ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης^[58].

3.4 Θεραπεία

Θεραπευτικά, σκοπός της παρέμβασης είναι να απομακρύνει το ερέθισμα της παθολογικής ανάπτυξης των αγγείων. Μέχρι του παρόντος, η κρυοθεραπεία και η laser θεραπεία αποτελούν τις μόνες εγκεκριμένες επιλογές. Βασίζονται στην αρχή κατά τη οποία παρεμβαίνοντας στην ανάγγειο περιοχή, μειώνεται η παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων που προάγουν την παθολογική νεοαγγείωση, με αποτέλεσμα την υποστροφή αυτής.

Η CRYO-ROP Study, μια πολυκεντρική μελέτη σε 23 κέντρα των ΗΠΑ που συμπεριέλαβε 9751 πρόωρα νεογνά <1251gr, απέδειξε την αποτελεσματικότητα της χρήσης της κρυοπηξίας σε νεογνά με “threshold” disease, που ορίζεται, όπως προαναφέραμε, ως 5 συνεχόμενες ή 8 συνολικά ώρες σταδίου 3 ζώνης I ή II ROP^[68]. Επιπλοκές της κρυοπηξίας αποτελούν το οίδημα των βλεφάρων, ή ρήξη των ιστών, η αιμορραγία του επιπεφυκότα καθώς και η προ-αμφιβληστροειδική και ενδο-υαλοειδική αιμορραγία. Ωστόσο φαίνεται πως το laser αποτελεί την θεραπεία εκλογής και αναφοράς, καθώς είναι πιο εύχρηστο, πιο ακριβές και πιο αποτελεσματικό στη ζώνη I ενώ εμφανίζεται να έχει καλύτερο ανατομικό αποτέλεσμα αλλά και καλύτερη τελική οπτική οξύτητα^[69]. Το Diode laser (810 nm) προτιμάται από το Argon laser (514nm) καθώς είναι πιο εύχρηστο και χρησιμοποιεί λιγότερη ενέργεια^[70]. Οι επιπλοκές του laser περιλαμβάνουν έγκαυμα στον κερατοειδή, την ίριδα και τον κρυσταλλοειδή φακό ενώ έχει

αναφερθεί δημιουργία καταρράκτη κυρίως με τη χρήση Argon laser^[71]. Θα πρέπει να σημειωθεί πως και οι δυο προαναφερθείσες θεραπείες έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμη απώλεια οπτικού πεδίου που αντιστοιχεί στο τμήμα του αμφιβληστροειδούς που καταστρέφεται.

Η χρήση anti-VEGF παραγόντων φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με laser photocoagulation. Η δράση τους έγκειται στην απομάκρυνση των αγγειογεννητικών παραγόντων με απότοκο την υποστρόφη της παθολογικής αγγείωσης. Η BEAT-ROP (bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity) study ανέφερε αισιόδοξα αποτελέσματα από την χρήση anti-VEGF ως θεραπευτική επιλογή συγκριτικά με τη χρήση laser. Το ποσοστό υποτροπής της νόσου ήταν 22% (32/146) στην ομάδα του laser ενώ μόλις 4% (6/140) στη ομάδα του bevacizumab^[72].

Επίσης συγκρίνοντας δυο διαφορετικούς anti-VEGF παράγοντες μεταξύ τους, και συγκεκριμένα το ranibizumab με το bevacizumab, προέκυψε πως υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση εμφάνισης μυωπίας στα νεογνά που χρησιμοποιήθηκε bevacizumab, ενώ αντίθετα υπήρχε μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής σε νεογνά που χρησιμοποιήθηκε ranibizumab^[73]. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από μετέπειτα μελέτη των Erol MK et al, που διαπίστωσαν μεγαλύτερη ανταπόκριση και μικρότερο ποσοστό υποτροπής της ΑτΠ στην δική τους ομάδα νεογνών που έλαβαν bevacizumab^[74]. Σε παρόμοια μελέτη βρέθηκε πως μετά τη θεραπεία με τους δυο anti-VEGF παράγοντες, η αγγείωση ολοκληρώνεται με καθυστέρηση χωρίς σημαντικά χρονική διαφορά ανάμεσα στα δύο^[75]. Παράλληλα, σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε πως τα συστηματικά επίπεδα των VEGF του ορού ήταν μειωμένα σε νεογνά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bevacizumab 2 μήνες μετά την ένεση σε σύγκριση με νεογνά που έλαβαν ranibizumab^[76]. Αυτό αντανακλά το μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής του bevacizumab σε σχέση με το ranibizumab. Στο γεγονός αυτό αποδίδεται και το μεγαλύτερο αξονικό μήκος οφθαλμού αλλά και η μεγαλύτερη επίπτωση μυωπίας σε πρόωρα νεογνά ΑτΠ τύπου I ζώνης I που αντιμετωπίστηκαν με bevacizumab σε σχέση με τα πρόωρα νεογνά που χορηγήθηκε ranibizumab^[77].

Η CARE-ROP (Comparison Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and efficacy in ROP) study συνέκρινε δυο διαφορετικές δόσεις ranibizumab (0.12 mg vs 0.20 mg) για τη θεραπεία νεογνών με ΑτΠ^[78]. Και οι δύο δόσεις εμφάνισαν δραστηριότητα στην υποστρόφη της νόσου. Παραδόξως, εμφανίστηκε μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής στην ομάδα με 0.20 mg, ενώ παράλληλα καταγράφηκε μεγαλύτερη πρόοδος της αγγείωσης στην περιφέρεια στην ομάδα με τη μικρότερη δόση. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν το γεγονός ότι και με τις δύο δόσεις, τα επίπεδα των VEGF παραγόντων στη συστηματική κυκλοφορία παρέμειναν ανεπηρέαστα.

Παρομοίως, μια πρόσφατη μελέτη, η RAINBOW, που στρατολόγησε 224 νεογνά με ΑτΠ ζώνης I+ και Ζώνης II 3+ από 30/12/2015 έως 14/12/2017, προσπάθησε να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της ranibizumab σε διαφορετικές δόσεις 0,1 mg και 0,2 mg σε σχέση με το θεραπευτικό gold standard, την φωτοπηξία^[79]. Τα αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη παρουσιαστεί και αναμένονται με ενδιαφέρον.

Να τονιστεί ότι βασικό πλεονέκτημα της θεραπείας με anti-VEGF παράγοντες αποτελεί η πρόοδος της αγγείωσης στην ανάγγειο περιοχή και η μη μόνιμη απώλεια οπτικού πεδίου που προκαλούν το laser και η κρυοθεραπεία. Ωστόσο, παρόλο που εμφανίζεται ως μια ελκυστική εναλλακτική θεραπεία, θα πρέπει να τονιστεί πως αφενός η ιδανική δοσολογία δεν έχει ακόμη καθοριστεί, αφετέρου εγείρονται ερωτήματα σχετικά με το προφίλ ασφάλειας. Και αυτό γιατί η καταστολή των επιπέδων του VEGF στον ορό, μπορεί να παρεμποδίσει τις φυσιολογικές διαδικασίες στην ανάπτυξη των ιστών. Τέλος θα πρέπει να επισημανθεί πως οι βιβλιογραφικές αναφορές αφορούν μικρές σειρές ασθενών και πως η χρήση τους μέχρι στιγμής παραμένει off-label^[80].

Σε προχωρημένες περιπτώσεις της νόσου και στα στάδια 4A, 4B και 5 όπου η νόσος έχει εξελιχθεί σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, εφαρμόζεται είτε περιβρογχισμός με ένθεμα σιλκόνης (sceral buckle) είτε υαλοειδεκτομή με διατήρηση ή αφαίρεση του φακού (lens-sparing Vitrectomy or Combined Vitrectomy and Lensectomy) σε συνδυασμό ή χωρίς anti-VEGF ενδοϋαλοειδικής έγχυσης.

Ο περιβρογχισμός προσφέρει το πλεονέκτημα της ανατομικής αποκατάστασης μέσω closed globe επέμβασης, ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα ιατρογενούς δημιουργίας καταρράκτη^[81]. Ωστόσο προκαλεί αξονική διάταση και μυωπία, χρήζει δευτερογενούς επέμβασης για αφαίρεση του μοσχεύματος, ενώ μπορεί να προκαλέσει στραβισμό λόγω επηρεασμού των μυών^[82]. Τέλος, δεν αφαιρεί τους αγγειογενετικούς παράγοντες του υαλοειδούς, προκαλώντας παράλληλα τοπική ισχαιμία χοριοειδούς^[83].

Η υαλοειδεκτομή που έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια, κυρίως χωρίς την ταυτόχρονη αφαίρεση του κρυσταλλοειδούς φακού, επιφέρει ανατομική αποκατάσταση του αμφιβληστροειδούς με απομάκρυνση των αγγειογενετικών παραγόντων, απομάκρυνση της προσθιοπίσθιας έλξης, χωρίς να επηρεάζει τη διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού^[84]. Βασικά μειονεκτήματα σε αυτή την τεχνικά απαιτητική επέμβαση αποτελούν η αυξημένη πιθανότητα δημιουργίας ιατρογενών ρωγμών και μετεγχειρητικής εμφάνισης καταρράκτη^[85].

Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι φτωχά ειδικά για το στάδιο 5 τόσο για την τελική οπτική οξύτητα όσο και για την ανατομική αποκατάσταση. Σε μια μελέτη του Nudleman et al. το 2005 ανέφεραν ανατομική αποκατάσταση 82.1% σε στάδιο 4A, 69.5% σε στάσιο 4B, και μόλις 42.6% σε στάδιο 5^[86].

3.5 Σύγχρονες προσεγγίσεις

Σημαντικό έδαφος κερδίζουν τα τελευταία χρόνια τα προγνωστικά μοντέλα της ΑτΠ. Τα σημερινά κριτήρια ελέγχου λαμβάνουν υπόψιν μόνο 2 παραμέτρους, το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης. Χρησιμοποιώντας αυτά τα κριτήρια ελέγχουν, μόνο το 10% των πρόωρων νεογνών που υπόκεινται σε έλεγχο για ΑτΠ, θα χρειαστούν θεραπευτική παρέμβαση. Υπάρχει ανάγκη λοιπόν για νεότερα και καλύτερα προγνωστικά μοντέλα ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία και η

ειδικότητα. Αυτό θα έχει αντίκτυπο στον αριθμό των εξετάσεων στις οποίες υπόκεινται τα πρόωρα νεογνά.

Όπως προαναφέρθηκε η χαμηλή πρόσληψη θερμίδων και η συνακόλουθη μικρή αύξηση βάρους τις πρώτες εβδομάδες μετά τον πρόωρο τοκετό, θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑτΠ^[23]. Ποσοστό αύξησης βάρους <50% του βάρους γέννησης θεωρείται πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση της νόσου από ότι το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης^[87]. Αντίστοιχα, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, η μέτρηση της αύξησης του βάρους την 6^η εβδομάδα μετά τη γέννηση, αποτελεί προγνωστικό δείκτη για ανάπτυξη σοβαρής ΑτΠ σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά^[88]. Πρόσφατη μελέτη εφαρμόζοντας προγνωστικό μοντέλο με το ΒΓ, την ηλικία κύησης και το ρυθμό αύξησης βάρους, δημιούργησε προγνωστικό μοντέλο (OMA-ROP)^[89]. Σύμφωνα με αυτό, νεογνά με πρόσληψη βάρους <23 γρ/ημέρα βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξης ΑτΠ εμφανίζοντας 100% ευαισθησία και 62% ειδικότητα.

Το πιο διαδομένο ωστόσο μοντέλο πρόγνωσης είναι ο αλγόριθμος της WINROP^[90]. Αναπτύχθηκε από τον Lofqvist et al, για να εντοπίσει τα πρόωρα νεογνά που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής μορφής ΑτΠ, και αρχικά βασιζόταν στις εβδομαδιαίες μετρήσεις σωματικού βάρους και του παράγοντα αύξησης της ινσουλίνης στον ορό, του Insoulin Growth Gactor-1 (IGF-1) από την γέννηση μέχρι και την 36^η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης. Νεότερη έκδοση του αλγόριθμου, αφαίρεσε τον παράγοντα IGF-1 από τη συνάρτηση, απλοποιώντας το μοντέλο και αφαιρώντας την ανάγκη αιμοληψίας για τις μετρήσεις του IGF-1^[91]. Το μοντέλο είναι διαθέσιμο στο διαδίκτυο από το 2009 και έχει εφαρμοστεί ήδη σε πολλούς πληθυσμούς πρόωρων νεογνών^{[92][93][94][95]}.

Επίσης ο αλγόριθμός ROPScore φέρεται ως πολλά υποσχόμενο εργαλείο στον εντοπισμό εξαιρετικά πρόωρων νεογνών με κίνδυνο για ανάπτυξη ROP^[96]. Το πειραματικό μοντέλο που αναπτύχθηκε από τους Ecker et al, βασίζεται στο βάρος γέννησης, τη διάρκεια κύησης, την αύξηση βάρους, ενώ λαμβάνει επίσης υπόψιν τις μεταγγίσεις αίματος, και το παρεχόμενο οξυγόνο στη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της ζωής.

Ο παράγοντας αύξησης της ινσουλίνης, IGF-1, σύμφωνα με τη εργασία των Perez-Munuzuri et al, μπορεί και ως ανεξάρτητη μεταβλητή να δώσει προγνωστικά στοιχεία^[97]. Μελετώντας τα επίπεδα του παράγοντα την 3^η εβδομάδα της ζωής των πρόωρων νεογνών, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η καταγραφή των επιπέδων μπορεί να συνδράμει στον εντοπισμό των νεογνών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑτΠ.

Τέλος, η μέτρηση της soluble E-selectin στο πλάσμα αίματος των πρόωρων νεογνών μπορεί να φανεί χρήσιμη ως προγνωστικός δείκτης. Σε μελέτη των Pieh et al, βρέθηκε πως σε τιμή αυξημένη κατά 10ng/mL, ο κίνδυνος ανάπτυξης της ΑτΠ αυξάνεται κατά 1,6 φορές^[98]. Έτσι προτάθηκε η μέτρηση του plasma soluble E-selectin την 2^η-3^η εβδομάδα μετά τον τοκετό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Αύξηση βάρους και ΑτΠ

Όσον αφορά το ρυθμό αύξησης βάρους τις εβδομάδες μετά τον πρόωρο τοκετό, υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που ανέδειξαν την άμεση συσχέτιση με την ανάπτυξη της ΑτΠ. Πιο συγκεκριμένα, οι Binenbaum et al, κατέδειξαν αυτή τη σχέση και προσπάθησαν να δημιουργήσουν ένα μοντέλο πρόβλεψης^[99]. Στη δική τους μελέτη φάνηκε πως το ποσοστό εμφάνισης της ΑτΠ αυξάνεται κατά 1,15 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,06-1,24) για κάθε 10 γραμμάρια μείωσης της ημερήσιας αύξησης βάρους σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά <1000gr βάρους γέννησης. Σε παρόμοιο σκεπτικό και η μελέτη των E. Sjostrom et al, όπου αναφέρεται πως η αυξημένη πρόσληψη βάρους και θερμίδων τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες της ζωής των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών <27 εβδομάδων ηλικίας κύησης, συμβάλλει στη μείωση εμφάνισης ΑτΠ^[100]. Στο ίδιο μήκος κύματος και η μελέτη των Z Wang et al, όπου υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.003) στην ποσοστιαία αύξηση βάρους σε πρόωρα νεογνά (<1500gr βάρους γέννησης) που εμφάνισαν ΑτΠ (18,89%±13,58%) και σε αυτά που δεν εμφάνισαν (23,93%±12,53%), όπως καταγράφηκε την τέταρτη εβδομάδα μετά την πρόωρη γέννηση^[101].

Η πλέον πρόσφατη μελέτη των Bimiwale M et al, επιβεβαίωσε τη χρήση του μοντέλου πρόβλεψης WINROP με εβδομαδιαίες μετρήσεις βάρους μέχρι την 36^η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης^[102]. Το μοντέλο κατάφερε να προβλέψει την πλειοψηφία των νεογνών που ανέπτυξαν ΑτΠ τύπου I και χρειάστηκαν θεραπεία αρκετά νωρίτερα από την εμφάνιση της νόσου με ευαισθησία 90%. Η μελέτη των Kim J, Jin JY και Kim SS, εστιάζει στην πολύ πρώιμη περίοδο ζωής των νεογνών, υποστηρίζοντας πως η ανεπαρκής πρόσληψη βάρους ειδικά τις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΑτΠ^[103]. Η μελέτη των VanderVeen DK et al, επικεντρώνεται στην αύξηση βάρους μεταξύ της 7^{ης} και 28^{ης}

ημέρας της ζωής των πρόωρων νεογνών, και κυρίως στην πρόσληψη υδατανθράκων, λιπιδίων, πρωτεϊνών και θερμίδων ανά ημέρα^[104]. Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε πως η μειωμένη πρόσληψη λιπιδίων, υδατανθράκων και θερμίδων σχετίζεται με σοβαρής μορφής ανάπτυξη ΑτΠ και συνεπακόλουθη προβληματική όραση. Τέλος, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στη μελέτη των MacCouley et al, στο δικό τους προγνωστικό μοντέλο βασισμένο στην ημερήσια αύξηση βάρους(OMA-ROP), βρέθηκε πως ημερήσια πρόσληψη <23 γραμμαρίων, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑτΠ^[89].

4.2 Βιομετρικοί παράμετροι σε πρόωρα νεογνά

Στον αντίποδα σε σχέση με το βάρος, λιγότερα είναι γνωστά για τα βιομετρικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών και το ρυθμό μεταβολής αυτών. Η συντριπτική πλειοψηφία των προηγηθέντων εργασιών αφορά σε πρόωρα νεογνά χωρίς ΑτΠ, ενώ σε ορισμένες αναφορές που περιλαμβάνουν πρόωρα νεογνά με τη νόσο, δε γίνεται διαχωρισμός μεταξύ τους.

❖ Αξονικό μήκος πρόωρων νεογνών :

Το αξονικό μήκος φέρεται να εμφανίζει σταδιακή αύξηση με σταδιακά μειούμενο ρυθμό. Σύμφωνα με την πρώτη αναφορά των Harayama K et al, που πραγματοποιήθηκε σε έμβρυα από αποβολή και με μετρήσεις που λήφθηκαν με κανόνα μικρόμετρου, βρέθηκαν αυξημένες διαστάσεις του βολβού από την 12^η έως την 40^η εβδομάδα της κύησης^[105]. Παρομοίως η μελέτη των Tucker SM et al, έδειξε τη γραμμική αύξηση του αξονικού μήκους του βολβού σε πρόωρα νεογνά, ηλικίας 25-37 εβδομάδων, από 12,6 σε 16,2mm^[106].

Σταθμό αποτελεί η μελέτη των Fledelius HC et al, η οποία επιβεβαίωσε τη γραμμική αύξηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού και παράλληλα διαφώτισε σχετικά με το ρυθμό αύξησης^[107]. Σύμφωνα με αυτή, ο ρυθμός αύξησης από 0,66 mm/week την 20^η εβδομάδα μειώνεται σε 0,32mm/week την 30^η εβδομάδα. Στον πίνακα 4.1 αναγράφονται τα αριθμητικά δεδομένα που αφορούν το αξονικό μήκος και το ρυθμό αύξησης από την 20^η έως την 50^η

εβδομάδα. Να σημειώσουμε πως στη μελέτη αυτή οι μετρήσεις ήταν επαναλαμβανόμενες και ελήφθησαν με υπέρηχο, A-scan.

| Ηλικία (εβδομάδες) | Αξονικό Μήκος (χιλιοστά) | Ρυθμός αύξησης (χιλιοστά/εβδομάδα) |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 20 | 10,08 | 0,66 |
| 30 | 14,74 | 0,32 |
| 40 | 17,02 | 0,16 |
| 50 | 18,24 | 0,092 |

Πίνακας 4.1 Αριθμητικά δεδομένα για το ρυθμό αύξησης του αξονικού μήκους του οφθαλμού^[107].

Στις επόμενες μελέτες που ακολούθησαν, το αξονικό μήκος όπως μετρήθηκε υπερηχογραφικά, εμφανίζει μεγάλη διακύμανση όσον αφορά το ρυθμό αύξησης, με εβδομαδιαία αύξηση από 0,14mm/week έως 0,30mm/week^{[107][108][109]}. Επιπλέον από μελέτες που συμπεριέλαβαν πρόωρα νεογνά με ΑτΠ, αναφέρουν μικρότερο εύρος αύξησης του αξονικού μήκους μέχρι τις 40 εβδομάδες, κυμαινόμενο από 0,152mm/week μέχρι 0,19mm/week^{[110][111]}. Ωστόσο στις μελέτες αυτές δε γίνεται διαχωρισμός σε νεογνά με και χωρίς τη νόσο. Σε μελέτη των Fledelius HC και Fledelius C, που έγινε αποκλειστικά σε νεογνά με ΑτΠ, βρέθηκε σημαντικά μειωμένο αξονικό μήκος βολβού τόσο την 36^η εβδομάδα, όσο και την 40^η^[112].

Αξίζει να σημειωθεί μια διαφορετική προσέγγιση στη λήψη των μετρήσεων με μαγνητική τομογραφία, που παρουσιάστηκε σε εργασία των Munro RJ et al.^[113]. Σε αυτήν τη εργασία έγινε διαχωρισμός και σύγκριση τριών ομάδων, τελειόμηνων, πρόωρων νεογνών χωρίς ΑτΠ και πρόωρων νεογνών με ΑτΠ. Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικό μικρότερο αξονικό μήκος στα

πρόωρα νεογνά με ΑτΠ, υποδηλώνοντας καθυστερημένη ανάπτυξη του οφθαλμού λόγω της νόσου.

Να σημειώσουμε πως οι παραπάνω μελέτες συγκλίνουν πως σε αντίστοιχη τελειόμηνη ηλικία, το αξονικό μήκος κυμαίνεται από 16,7-17,0mm. Σε μία μελέτη σύγκρισης τελειόμηνων νεογνών και πρόωρων νεογνών στην αντίστοιχη τελειόμηνη ηλικία, βρέθηκε μικρή διαφορά στο αξονικό μήκος, ήτοι 17,03mm και 17,02mm αντίστοιχα^[107]. Και πάλι όμως μελέτες που συμπεριέλαβαν πρόωρα με και χωρίς ΑτΠ, το ολικό αξονικό μήκος εμφανίζεται μικρότερο της τάξης 16,40-16,80mm^[111]. Όλα τα παραπάνω αφήνουν υπαινιγμό πως η ανάπτυξη της ΑτΠ διαταράσσει την ανάπτυξη του αξονικού μήκους του οφθαλμού.

❖ Κεντρικό πάχος κερατοειδούς :

Σε ότι αφορά το κεντρικό πάχος κερατοειδούς, οι πληροφορίες από προηγούμενες μελέτες είναι ακόμη πιο περιορισμένες. Η πρώτη μελέτη πίσω στο 1991 που ανέδειξε την προοδευτική μείωση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς σε πρόωρα νεογνά ήταν των Portellinha W & Belfort R Jr^[114]. Σύμφωνα με αυτή, το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς παρουσίασε σταδιακή μείωση από την 33^η εβδομάδα έως την τελειόμηνη ηλικία. Πρόσφατα μια μελέτη των Jethaniet al, τεκμηρίωσε την αναμενόμενη σταδιακή μείωση του CCT^[115]. Προηγουμένως, η μελέτη Kirwan C et al, είχε αποδείξει με προοδευτικές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις την μείωση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς, από 691±87μm την 31^η εβδομάδα ΔΗ, σε 564±34μm στην 40^η εβδομάδα^[116]. Αντίστοιχα, σε μελέτη των Uva et al, αναφέρεται κεντρικό πάχος κερατοειδούς 599±36μm σε ομάδα πρόωρων νεογνών ηλικίας 33±3εβδομάδων σε σύγκριση με 576±26μm στην ομάδα των τελειόμηνων με αντίστοιχη ηλικία 39±1εβδομάδων^[117]. Στον πίνακα 4.2 αναφέρονται οι μετρήσεις ανά εβδομάδα σύμφωνα με τα δεδομένα Kirwan C et al.

Παλαιότερες μελέτες παρουσίαζαν παχύτερο CCT σε μικρότερη χρονολογική ηλικία χωρίς όμως επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και χωρίς διάκριση νεογνών με ή χωρίς ΑτΠ. Το μεγαλύτερο κεντρικό πάχος κερατοειδούς στην πρόωρη ηλικία θεωρητικά οφείλεται στο παρατεταμένο

κλείσιμο των βλεφάρων, ενώ η μείωσή του μετά τη γέννηση αποδίδεται στον καλύτερο έλεγχο της ενυδάτωσης^[118]. Επίσης δεν αναφέρεται βιβλιογραφικά εβδομαδιαίος ρυθμός μείωσης του CCT, ενώ δε γίνεται διαχωρισμός και συσχέτιση με την εμφάνιση της ΑτΠ.

| Ηλικία (εβδομάδες) | Κεντρικό Πάχος Κερατοειδούς (CCT) μm |
|--------------------|---|
| 30-32 | 691±87 |
| 34-35 | 648±72 |
| 37-38 | 605±59 |
| 39-41 | 564±34 |

Πίνακας 4.2 Αριθμητικά δεδομένα για κεντρικό πάχος του κερατοειδούς^[117].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Εισαγωγή

Η ΑτΠ αποτελεί πάθηση που προσβάλλει τα πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης και μικρής διάρκειας κύησης. Η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς είναι ατελής κατά τον πρόωρο τοκετό σε άλλοτε άλλον βαθμό. Η έκταση της ανάγγειας ζώνης εξαρτάται άμεσα από τις δύο παραπάνω παραμέτρους που συσχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου. Η φυσιολογική ολοκλήρωση της αγγείωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τον τοκετό εξαρτάται όχι μόνο από την έκταση της ανάγγειας περιοχής του αμφιβληστροειδούς αλλά και από έναν αριθμό άλλων επιβαρυντικών παραγόντων της πρώιμης νεογνικής ζωής. Παρά την αποκτηθείσα μέχρι σήμερα γνώση δε μπορούμε να προβλέψουμε με ακρίβεια ποια από τα πρόωρα νεογνά που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΑτΠ θα εμφανίσουν τη νόσο και η διαγνωστική προσέγγιση στηρίζεται στη βάση πρωτοκόλλου στενή παρακολούθηση αυτής της ομάδας νεογνών με τη βυθοσκόπηση ή τη φωτογράφιση του βυθού με ειδική κάμερα.

Μέχρι στιγμής, έχει αναδειχθεί η συσχέτιση της προωρότητας με την ανάπτυξη διαθλαστικών σφαλμάτων η οποία επιβαρύνεται περαιτέρω με την εμφάνιση της ΑτΠ, από αρκετούς συγγραφείς προηγουμένως^{[119][120][121]}. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία που οδηγεί στην ανάπτυξη των διαθλαστικών σφαλμάτων παραμένει ασαφής. Η μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού με τη μέθοδο της Α-υπερηχογραφίας έχει χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως για την αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με την πρώιμη ανάπτυξη του οφθαλμού τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά^{[106][107][109][110]}. Επιπλέον, υπάρχουν ελάχιστες μελέτες στις οποίες γίνεται διάκριση μεταξύ πρόωρων νεογνών με και χωρίς ΑτΠ, και ακόμη λιγότερες μελέτες παρέχουν επαναλαμβανόμενα προοπτικά δεδομένα^{[110][111][112]}. Υποστηρίζεται πως τα νεογνά που αναπτύσσουν ΑτΠ τείνουν να έχουν μικρότερους οφθαλμούς συγκριτικά με νεογνά

χωρίς ΑτΠ, και πως «το μικρότερο αξονικό μήκος σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου». Τέλος, αποτελεί κυριάρχη άποψη πως το αξονικό μήκος στα πρόωρα νεογνά με ΑτΠ που δε χρήζει θεραπείας, είναι συγκρίσιμο με το αξονικό μήκος των πρόωρων νεογνών χωρίς ΑτΠ^[122].

5.2 Σκοπός

Σκοπός αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ΑτΠ και των παραγόντων που εμπλέκονται στην οφθαλμική ανάπτυξη σε πρόωρα βρέφη κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής. Τα βιομετρικά χαρακτηριστικά AL και κεντρικό πάχος του κερατοειδούς (CCT) συγκρίνονται μεταξύ των πρόωρων βρεφών με ή χωρίς ΑτΠ καθώς αυτά συνεχίζουν να μεταβάλλονται κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την πρόωρη γέννηση. Εξετάζονται επίσης και άλλες μεταβλητές που σχετίζονται με την αξονική ανάπτυξη του οφθαλμού, όπως GA, BW, πρόσληψη βάρους καθώς αυτή φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα και δείκτη για την εμφάνιση της ΑτΠ. Επιπλέον, διερευνήθηκε και η πιθανή σχέση της πρώιμης αυξημένης θερμιδικής πρόσληψης και του βάρους των πρόωρων νεογνών με την επίπτωση της ΑτΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 Μεθοδολογία της έρευνας και πληθυσμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με τη συνεργασία δύο ομάδων της Οφθαλμολογικής και Νεογνολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Πραγματοποιήθηκε το χρονικό διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου 2013 και Αυγούστου 2015. Ο πληθυσμός - στόχος της έρευνας ήταν νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα και νοσηλεύτηκαν στην Νεογνολογική Κλινική του ΠΓΝΛ κατά την παραπάνω χρονική περίοδο. Η προοπτική αυτή μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η οφθαλμολογική εξέταση έγινε σύμφωνα με τα διεθνείς οδηγίες για τον έλεγχο της ΑτΠ.

6.2 Ασθενείς

Στη μελέτη μας συμπεριελήφθησαν 100 πρόωρα νεογνά. Τα κριτήρια ένταξης ήταν :

- Πρόωρα νεογνά, ηλικίας γέννησης <32 εβδομάδων κύησης ή/και
- Πρόωρα νεογνά, βάρους γέννησης <1500 γρ.
- Η ολοκλήρωση και καταγραφή όλων των απαραίτητων οφθαλμολογικών εξετάσεων και των μετρήσεων βάρους

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν πρόωρα νεογνά μεγαλύτερης ηλικίας κύησης και μεγαλύτερου βάρους γέννησης που παρουσίασαν ασταθή κλινική πορεία στις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους και τα οποία εξετάστηκαν επίσης για ΑτΠ σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες ελέγχου.

Επίσης πρόωρα νεογνά τα οποία δεν ολοκλήρωσαν ή παρέλειψαν κάποια εξέταση αποκλείστηκαν από την μελέτη.

6.3 Μεθοδολογία

Κατά την πρώτη εξέταση, σε κάθε πρόωρο νεογνό που εντασσόταν στη μελέτη, δημιουργούνταν ηλεκτρονικός φάκελος σύμφωνα με το πρωτόκολλο, στον οποίο καταγραφόταν το επίθετο, το γένος, η ημερομηνία γέννησης, η διάρκεια κύησης, το βάρος γέννησης, και πλήρες περιγεννητικό ιστορικό. Σε κάθε εξέταση καταγραφόταν η ημερομηνία εξέτασης, η διορθωμένη ηλικία κύησης, το βάρος, τα ευρήματα της βυθοσκόπησης για τον έλεγχο της ΑτΠ καθώς και τα δεδομένα από τον υπερηχογραφικό οφθαλμολογικό έλεγχο. Κάθε εξέταση οριζόταν βάση των διεθνών οδηγιών για τον επανέλεγχο και καταγραφή της ΑτΠ ανάλογα με τα βυθοσκοπικά ευρήματα. Η καταγραφή ολοκληρωνόταν για κάθε νεογνό όταν αυτό είχε ολοκληρώσει τον έλεγχο για την ΑτΠ, ήτοι όταν ολοκληρωνόταν η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς.

Στη ομάδα ελέγχου των τελειόμηνων νεογνών που δημιουργήθηκε, έγινε μια εξέταση στην οποία καταγράφηκε το επίθετο, το γένος, η ημερομηνία γέννησης, το βάρος γέννησης, η διάρκεια κύησης καθώς επίσης και τα οφθαλμολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα.

| Επώνυμο Γένος Ημερομηνία Γενν | Διάρκεια Κύησης Βάρος Γέννησης | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |
| Εξέταση | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Βάρος | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ρυθμός Αύξησης | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Εξέταση | 1η | 2η | 3η | 4η | 5η | 6η | 7η | 8η | 9η | 10η | | | | | | | | |
| Ημερομηνία | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Δ. Ηλικία | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Παρατηρήσεις | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Επανεξέταση | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Προσθωπίσιο μήκος οφθαλμού | ΔΟ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Προσθωπίσιο μήκος οφθαλμού | ΑΟ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CCT | ΔΟ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CCT | ΑΟ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Μετάγνωση | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Πομωξη | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Εικόνα 6.1 – Ηλεκτρονική καρτέλα κάθε πρόωρου νεογνού σε υπολογιστικό φύλλο Excel

6.4 Σχεδιασμός της οφθαλμολογικής εξέτασης

Κάθε πρόωρο νεογνό υποβλήθηκε σε κάθε επίσκεψη, αρχικώς σε βυθοσκοπικό έλεγχο για την ΑτΠ. Για τη μυδρίαση έγινε ενστάλλαξη 2 φορές με διαφορά 10 λεπτών σταγόνων φενυλεφρίνης και κυκλοπεντολάτης και έλεγχος μετά το πέρας 30 λεπτών από την τελευταία ενστάλλαξη. Πριν την έναρξη της εξέτασης, γινόταν ενστάλλαξη μιας σταγόνας αναισθητικού κολλυρίου υδροχλωρικής προξυμετακαΐνης, και τοποθέτηση βλεφαροδιαστολέα. Η βυθοσκόπηση έγινε με έμμεσο οφθαλμοσκόπιο (Heine Omega 500; Heine Optotechnik Germany) και χρήση συγκεντρικού φακού 20D. Επίσης για τους χειρισμούς κατά την εξέταση χρησιμοποιήθηκε βολβοπίεστρο.

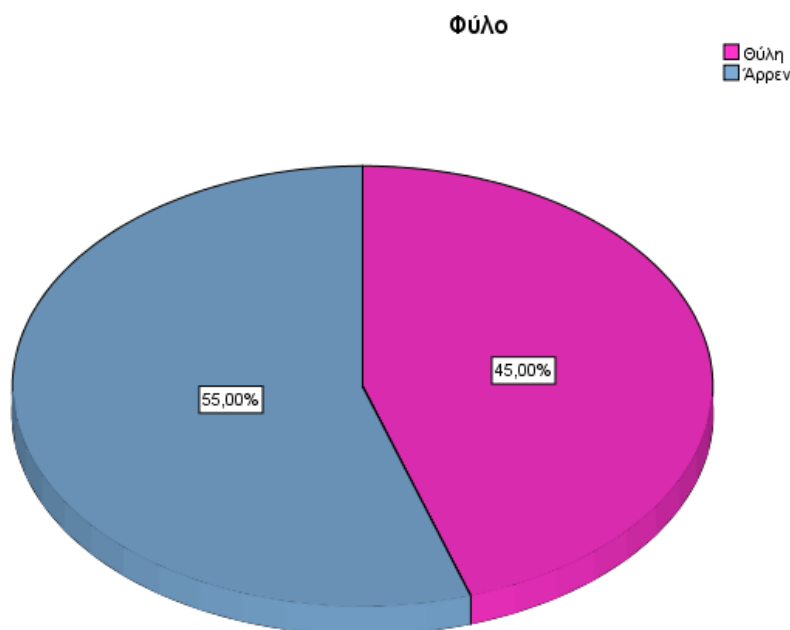
Μετά το πέρας της βυθοσκόπησης, κάθε πρόωρο νεογνό υποβλήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο, σε υπερηχογραφικές μετρήσεις του αξονικού μήκους του οφθαλμού και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς. Εδώ αφαιρέθηκε ο βλεφαροδιαστολέας ώστε να μην εφαρμόζεται πίεση στον βολβό, και έγινε προσεκτικό άνοιγμα των βλεφάρων χωρίς να εφαρμόζεται πίεση. Οι μετρήσεις του αξονικού μήκους του οφθαλμού και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς ελήφθησαν με Α-υπερηχογραφία (RxP OcuScan; Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA). Στις μετρήσεις του αξονικού μήκους, λαμβάνονταν 10 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, και καταχωρούνταν η πιο αξιόπιστη σύμφωνα με το γράφημα. Στις μετρήσεις του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς πραγματοποιούνταν 10 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, και καταχωριζόταν η μέση τιμή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

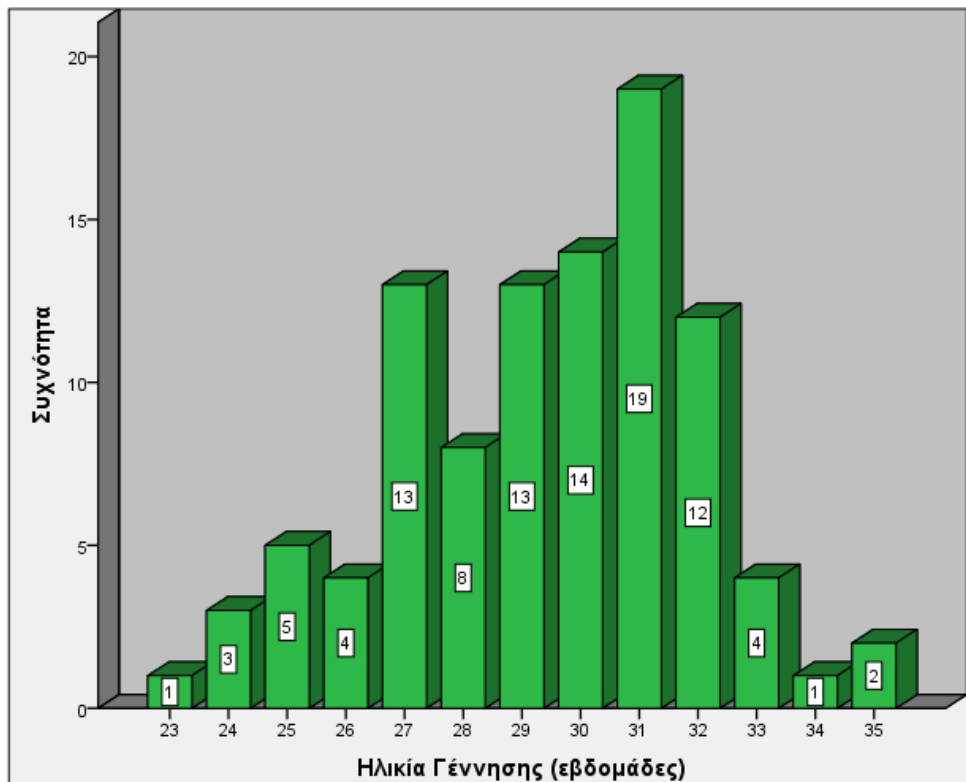
7.1 Περιγραφική στατιστική

Στην ενότητα αυτή παρατίθενται τα περιγραφικά μέτρα (μέση τιμή, διάμεσος, διακύμανση, τυπική απόκλιση κλπ) για κάθε μια από τις μεταβλητές του δείγματός μας, ώστε να δοθεί μια εποπτική εικόνα των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν. Προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση



Γράφημα 7.1: Κατανομή των αρσενικών και θηλυκών νεογνών στο δείγμα μας.

δυσνητικών παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση της ΑτΠ συλλέχθηκαν δεδομένα από ένα δείγμα 100 πρόωρων νεογνών από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας. Από αυτά, τα 55 ήταν άρρενα (ποσοστό 55%) και τα 45 θήλεα (ποσοστό 45%), δηλαδή στο πλαίσιο του δυνατού υπήρξε μια ισορροπημένη κατανομή μεταξύ αρρένων και θηλέων, όπως φαίνεται και στο Γράφημα 7.1. Η κατανομή της ηλικίας γέννησης (ΗΓ) των νεογνών



Γράφημα 7.2:Ραβδόγραμμα για την ηλικία γέννησης των νεογνών του δείγματός μας.

Περιγραφικά μέτρα

| | | Στατιστικά | Τυπικό Σφάλμα | |
|-----------------------------|-------------------------------|------------|---------------|------|
| Ηλικία Γέννησης (εβδομάδες) | Μέση Τιμή | 29,34 | ,256 | |
| | 95% Διάστημα | Κάτω όριο | 28,84 | |
| | Εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή | Πάνω όριο | 29,85 | |
| | 5% τετριμμένος μέσος | | 29,38 | |
| | Διάμεσος | | 30,00 | |
| | Διακύμανση | | 6,473 | |
| | Τυπική απόκλιση | | 2,544 | |
| | Ελάχιστη τιμή | | 23 | |
| | Μέγιστη τιμή | | 35 | |
| | Εύρος | | 12 | |
| | Ενδοτετατρομοριακό Εύρος | | 4 | |
| | Λοξότητα | | -,307 | ,243 |
| | Κυρτότητα | | -,313 | ,481 |

Πίνακας 7.1: Περιγραφικά στατιστικά μέτρα για την ηλικία γέννησης των νεογνών του δείγματός μας.

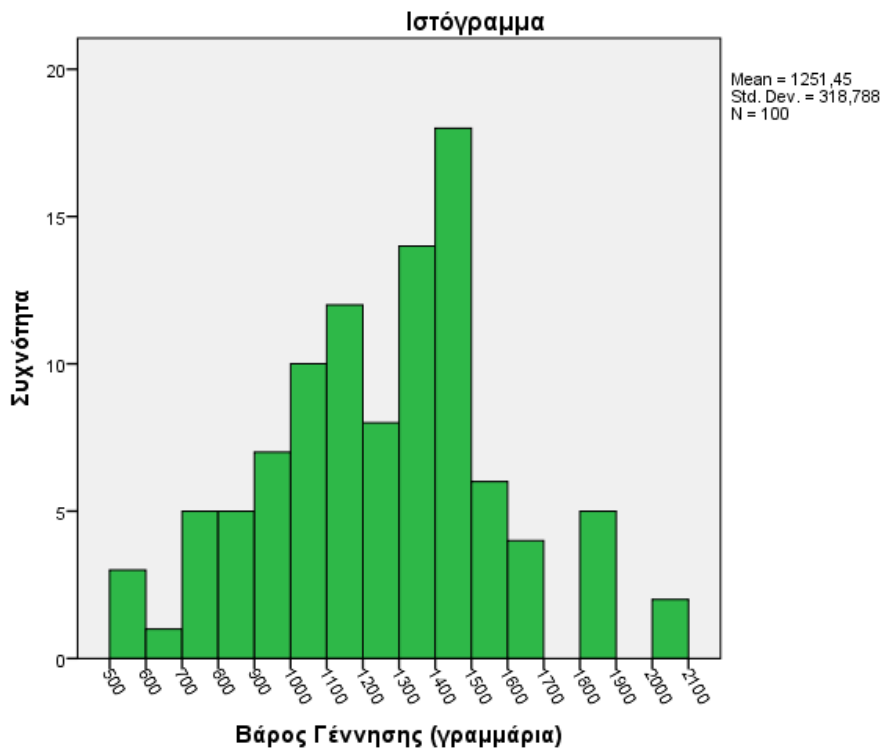
αυτών φαίνεται στο ραβδόγραμμα του Γραφήματος 7.2 ενώ τα αντίστοιχα μέτρα θέσης και διασποράς στον Πίνακα 6.1. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 7.1, η μέση ηλικία των νεογνών του δείγματός μας είναι 29,34 εβδομάδες με τυπική απόκλιση 2,544 εβδομάδες. Όσο αφορά το βάρος γέννησης (ΒΓ) των νεογνών του δείγματος αυτού, είχε μέση τιμή 1251,45 γραμμάρια με τυπική απόκλιση 318,788 γραμμάρια. Ο Πίνακας 7.2 περιέχει μια ολοκληρωμένη συλλογή των περιγραφικών μέτρων για το ΒΓ, ενώ στο Γράφημα 7.3 απεικονίζεται το ιστόγραμμα της κατανομής του ΒΓ των νεογνών. Από τα 100 νεογνά του δείγματός μας 36 (36%) ανέπτυξαν

Περιγραφικά μέτρα

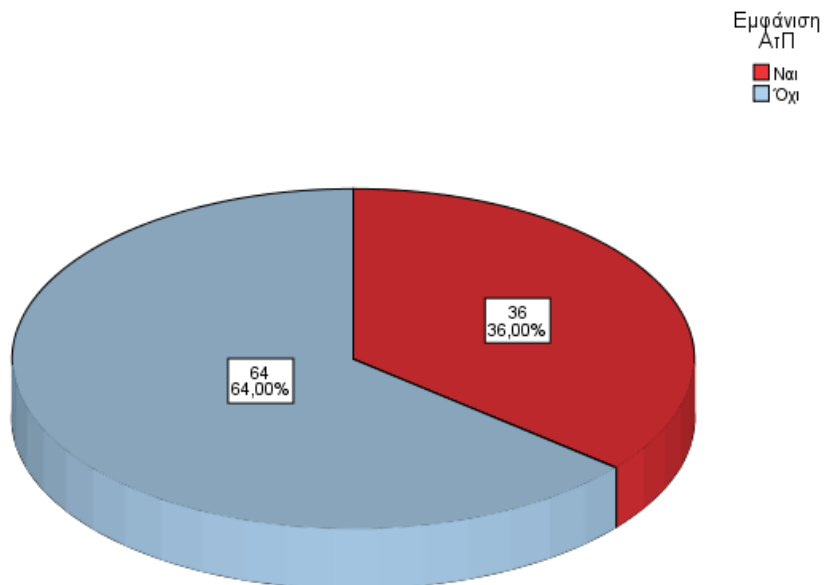
| | | Στατιστικά | Τυπικό Σφάλμα | |
|----------------|-------------------------------|------------|------------------|------|
| Βάρος Γέννησης | Μέση Τιμή | 1251,45 | 31,879 | |
| | 95% Διάστημα | Κάτω όριο | 1188,20 | |
| | Εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή | Πάνω όριο | 1314,70 | |
| | 5% τετριμμένος μέσος | | 1248,39 | |
| | Διάμεσος | | 1230,00 | |
| | Διακύμανση | | 101625,907 | |
| | Τυπική απόκλιση | | 318,788 | |
| | Ελάχιστη τιμή | | 550 | |
| | Μέγιστη τιμή | | 2060 | |
| | Εύρος | | 1510 | |
| | Ενδοτετατρομοριακό Εύρος | | 446 | |
| | Λοξότητα | | ,060 | ,241 |
| | Κυρτότητα | | -,059 | ,478 |

Πίνακας 7.2: Περιγραφικά στατιστικά μέτρα για το βάρος γέννησης των νεογνών του δείγματός μας.

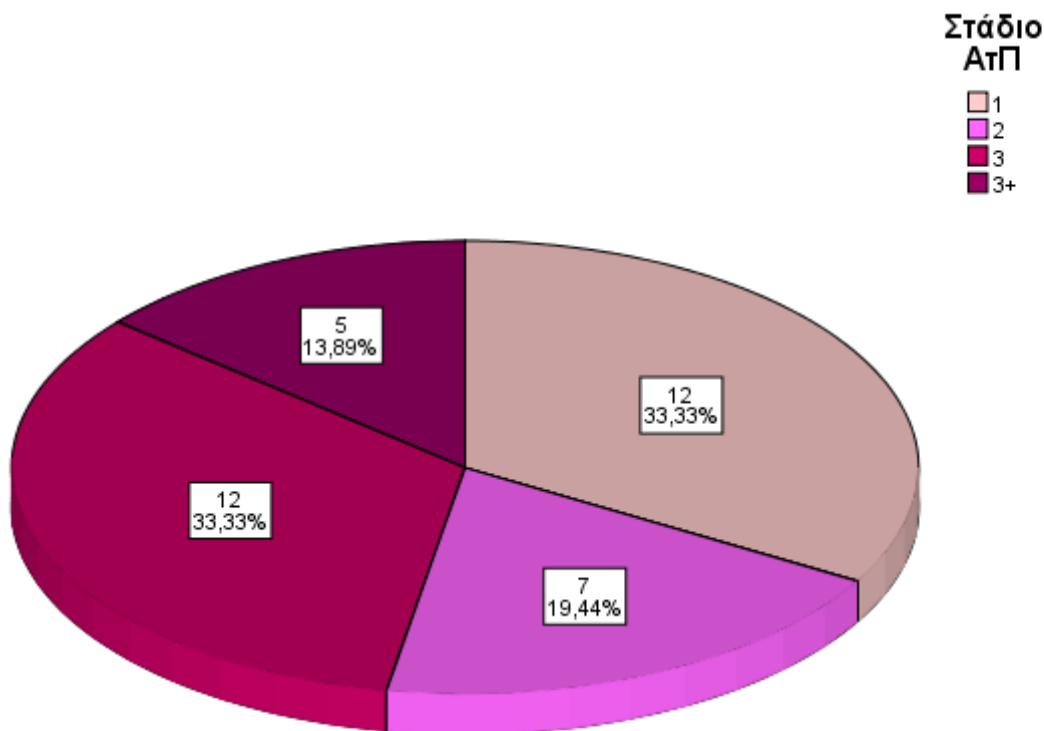
ΑτΠ (Γράφημα 7.4). Από αυτά που παρουσίασαν ΑτΠ, 12 (33,33%) ανέπτυξαν σταδίου 1 ΑτΠ, 7 (19,44%) σταδίου 2, 12 (33,33%) σταδίου 3 και 5 (13,98%) σταδίου 3+ που χρήζει θεραπείας και υποβλήθηκαν σε laser φωτοπηξία. Η κατανομή των σταδίων ΑτΠ που ανέπτυξαν τα νεογνά απεικονίζεται στο Γράφημα 7.4.



Γράφημα 7.3: Ιστόγραμμα για το βάρος γέννησης των νεογνών του δείγματός μας.



Γράφημα 7.4: Διάγραμμα πίτας για την εμφάνιση της ΑιΠ στο δείγμα μας.



Γράφημα 7.5: Κατανομή των νεογνών που ανέπτυξαν ΑτΠ στα αντίστοιχα στάδιά της.

Για τα εν λόγω νεογνά μετρήθηκαν επαναλαμβανόμενα, σε εβδομαδιαία βάση, από την 30^η εβδομάδα ζωής (Ηλικία) τους μέχρι και την 38^η (δεδομένου ότι δεν εξήλθαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας έως τότε) το αξονικό μήκος (ΑΜ) αριστερού και δεξιού οφθαλμού σε mm, το κεντρικό πάχος κερατοειδούς (ΚΠΚ) αριστερού και δεξιού οφθαλμού σε mm και το σωματικό τους βάρος (ΣΒ) σε γραμμάρια. Εκτός από τις τιμές του ΑΜ, ΚΠΚ και ΣΒ, θεωρήθηκε ότι και οι μεταβολές των τιμών αυτών από μέτρηση σε μέτρηση, σε εβδομαδιαία βάση, μπορεί να αποτελέσουν δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ. Με βάση αυτό το σκεπτικό, ορίστηκαν και υπολογίστηκαν οι τιμές των ακόλουθων μεταβλητών:

- **μεταβολή ΑΜ** = η μεταβολή στην τιμή του ΑΜ μεταξύ δυο διαδοχικών εβδομαδιαίων μετρήσεων.

Για παράδειγμα, η μεταβολή_ΑΜ στο διάστημα [30, 31], δηλαδή στο διάστημα μεταξύ της 30^{ης} και 31^{ης} εβδομάδας ζωής ενός νεογνού είναι ίση με:

$$AM \text{ του νεογνού την εβδομάδα } 31 - AM \text{ του νεογνού την εβδομάδα } 30$$

Με όμοιο τρόπο ορίστηκαν οι μεταβλητές:

- **μεταβολή ΚΠΚ** = η μεταβολή στην τιμή του ΚΠΚ μεταξύ δυο διαδοχικών εβδομαδιαίων μετρήσεων.
- **μεταβολή ΣΒ** = η μεταβολή στην τιμή του ΣΒ μεταξύ δυο διαδοχικών εβδομαδιαίων μετρήσεων.

Τέλος, ορίστηκε το ποσοστό μεταβολής του βάρους (ΠΜΒ) ενός νεογνού ως εξής:

- **ΠΜΒ στο διάστημα [i, i+1]**

$$= \frac{\text{ΣΒ την εβδομάδα } i + 1 - \text{ΣΒ την εβδομάδα } i}{\text{ΣΒ την εβδομάδα } i}$$

$$i = 30,31, \dots, 37$$

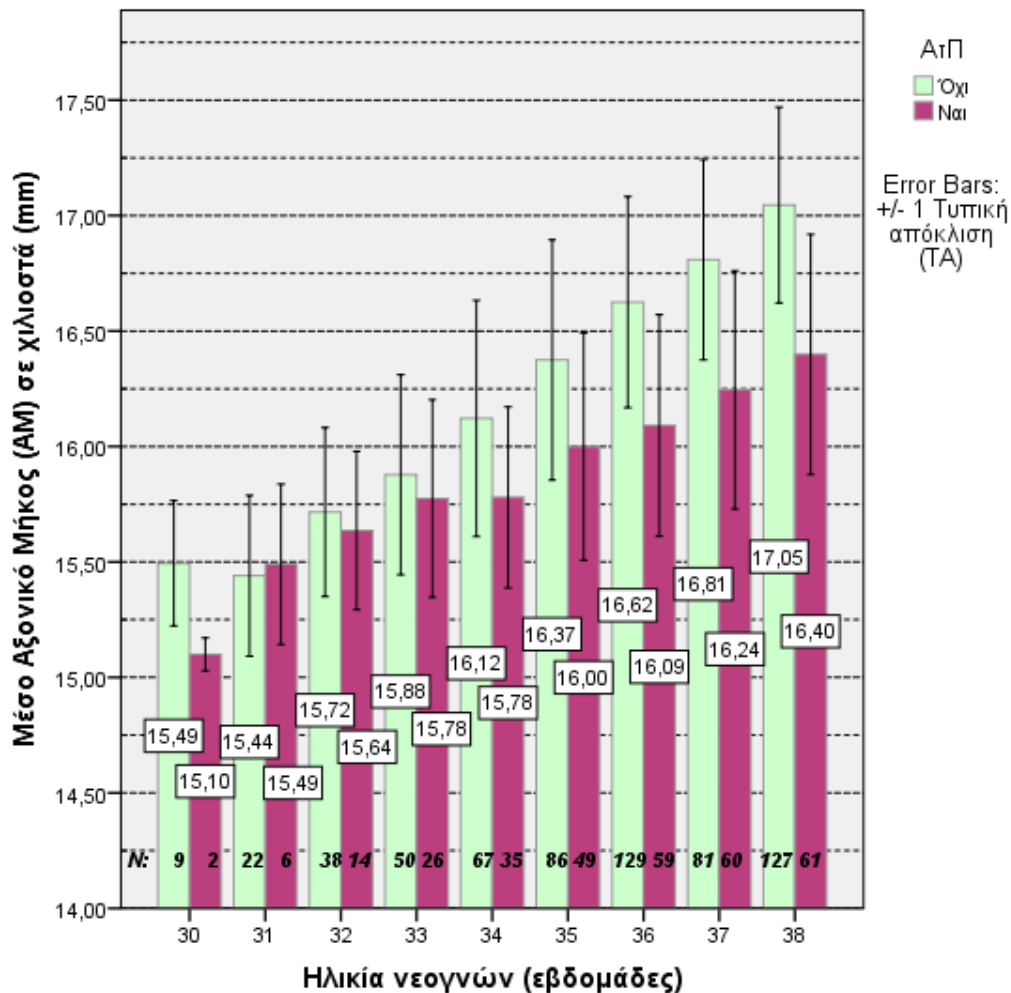
Για κάθε μια από τις παραπάνω μεταβλητές παρατίθενται τα αντίστοιχα περιγραφικά μέτρα για την ομάδα νεογνών που ανέπτυξαν ΑτΠ (ομάδα Α) καθώς επίσης και για την ομάδα των νεογνών που δεν παρουσίασαν τελικά ΑτΠ (ομάδα Β) για κάθε εβδομάδα μέτρησης όπου η ηλικία των νεογνών ήταν 30,31,...,38 εβδομάδες. Στόχος είναι η εύρεση ενδείξεων για πιθανές διαφορές στις μετρήσεις μεταξύ των παραπάνω ομάδων από τα αντίστοιχα γραφήματα και πίνακες.

- *Αξονικό μήκος (ΑΜ):*

Τα μέτρα θέσης και διασποράς του ΑΜ, καθώς και το πλήθος μετρήσεων (N) σε κάθε μια από τις προαναφερθείσες ομάδες παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7.3 και απεικονίζονται στο Γράφημα 7.6. Όπως γίνεται φανερό, κυρίως από το Γράφημα 7.6, στα νεογνά του δείγματός μας το μέσο ΑΜ είναι μεγαλύτερο για τα νεογνά που δεν παρουσίασαν ΑτΠ σε σχέση με το μέσο ΑΜ των νεογνών που εμφάνισαν ΑτΠ σε κάθε ηλικία. Εξαιρέση αποτελούν τα νεογνά 31ης εβδομάδας όπου το μέσο ΑΜ είναι περίπου ίσο στα νεογνά που εμφάνισαν ΑτΠ και σε αυτά που δεν εμφάνισαν ($15,44 \cong 15,49$).

| AM | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|---------|---------|---------|----------|-----------------|---------|---------|---------|
| | | ΑΤΠ | | | | | ΑΤΠ | | |
| Ηλικία | | Όχι | Ναι | Σύνολο | Ηλικία | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30 | N (πλήθος) | 9 | 2 | 11 | 35,00 | N (πλήθος) | 86 | 49 | 135 |
| | Μέση τιμή | 15,4944 | 15,1000 | 15,4227 | | Μέση τιμή | 16,3745 | 15,9994 | 16,2384 |
| | Τυπική απόκλιση | ,27121 | ,07071 | ,29121 | | Τυπική απόκλιση | ,52006 | ,49178 | ,53943 |
| | Διακύμανση | ,074 | ,005 | ,085 | | Διακύμανση | ,270 | ,242 | ,291 |
| | Διάμεσος | 15,6100 | 15,1000 | 15,5600 | | Διάμεσος | 16,4800 | 16,1000 | 16,3200 |
| | Ελάχιστη τιμή | 15,10 | 15,05 | 15,05 | | Ελάχιστη τιμή | 15,30 | 14,90 | 14,90 |
| | Μέγιστη τιμή | 15,76 | 15,15 | 15,76 | | Μέγιστη τιμή | 17,65 | 17,03 | 17,65 |
| 31 | N (πλήθος) | 22 | 6 | 28 | 36,00 | N (πλήθος) | 129 | 59 | 188 |
| | Μέση τιμή | 15,4405 | 15,4900 | 15,4511 | | Μέση τιμή | 16,6250 | 16,0912 | 16,4574 |
| | Τυπική απόκλιση | ,34803 | ,34728 | ,34201 | | Τυπική απόκλιση | ,45672 | ,48003 | ,52529 |
| | Διακύμανση | ,121 | ,121 | ,117 | | Διακύμανση | ,209 | ,230 | ,276 |
| | Διάμεσος | 15,3200 | 15,5450 | 15,3800 | | Διάμεσος | 16,7300 | 16,2300 | 16,5350 |
| | Ελάχιστη τιμή | 14,90 | 15,03 | 14,90 | | Ελάχιστη τιμή | 15,42 | 15,05 | 15,05 |
| | Μέγιστη τιμή | 16,05 | 15,85 | 16,05 | | Μέγιστη τιμή | 17,76 | 16,75 | 17,76 |
| 32 | N (πλήθος) | 38 | 14 | 52 | 37,00 | N (πλήθος) | 81 | 60 | 141 |
| | Μέση τιμή | 15,7158 | 15,6364 | 15,6944 | | Μέση τιμή | 16,8081 | 16,2450 | 16,5685 |
| | Τυπική απόκλιση | ,36617 | ,34294 | ,35849 | | Τυπική απόκλιση | ,43403 | ,51605 | ,54585 |
| | Διακύμανση | ,134 | ,118 | ,129 | | Διακύμανση | ,188 | ,266 | ,298 |
| | Διάμεσος | 15,8000 | 15,7300 | 15,8000 | | Διάμεσος | 16,8500 | 16,3550 | 16,6600 |
| | Ελάχιστη τιμή | 15,00 | 15,05 | 15,00 | | Ελάχιστη τιμή | 15,86 | 15,17 | 15,17 |
| | Μέγιστη τιμή | 16,35 | 16,01 | 16,35 | | Μέγιστη τιμή | 17,87 | 17,30 | 17,87 |
| 33 | N (πλήθος) | 50 | 26 | 76 | 38,00 | N (πλήθος) | 127 | 61 | 188 |
| | Μέση τιμή | 15,8778 | 15,7750 | 15,8426 | | Μέση τιμή | 17,0453 | 16,3987 | 16,8355 |
| | Τυπική απόκλιση | ,43278 | ,42806 | ,43111 | | Τυπική απόκλιση | ,42378 | ,51965 | ,54752 |
| | Διακύμανση | ,187 | ,183 | ,186 | | Διακύμανση | ,180 | ,270 | ,300 |
| | Διάμεσος | 15,9150 | 15,8950 | 15,9000 | | Διάμεσος | 17,1000 | 16,4500 | 16,9550 |
| | Ελάχιστη τιμή | 15,10 | 15,10 | 15,10 | | Ελάχιστη τιμή | 16,13 | 15,17 | 15,17 |
| | Μέγιστη τιμή | 16,77 | 16,65 | 16,77 | | Μέγιστη τιμή | 17,98 | 17,20 | 17,98 |
| 34 | N (πλήθος) | 67 | 35 | 102 | Συνολικά | N (πλήθος) | 609 | 312 | 921 |
| | Μέση τιμή | 16,1218 | 15,7797 | 16,0044 | | Μέση τιμή | 16,4687 | 16,0669 | 16,3326 |
| | Τυπική απόκλιση | ,51134 | ,39154 | ,49911 | | Τυπική απόκλιση | ,64920 | ,53572 | ,64168 |
| | Διακύμανση | ,261 | ,153 | ,249 | | Διακύμανση | ,421 | ,287 | ,412 |
| | Διάμεσος | 16,2900 | 15,9000 | 16,1400 | | Διάμεσος | 16,5200 | 16,1000 | 16,3500 |
| | Ελάχιστη τιμή | 14,62 | 15,15 | 14,62 | | Ελάχιστη τιμή | 14,62 | 14,90 | 14,62 |
| | Μέγιστη τιμή | 16,88 | 16,57 | 16,88 | | Μέγιστη τιμή | 17,98 | 17,30 | 17,98 |

Πίνακας 7.3 Περιγραφικά μέτρα του AM για τα νεογνά της Α' και Β' ομάδας σε ηλικία 30, 31, ..., 38 εβδομάδων



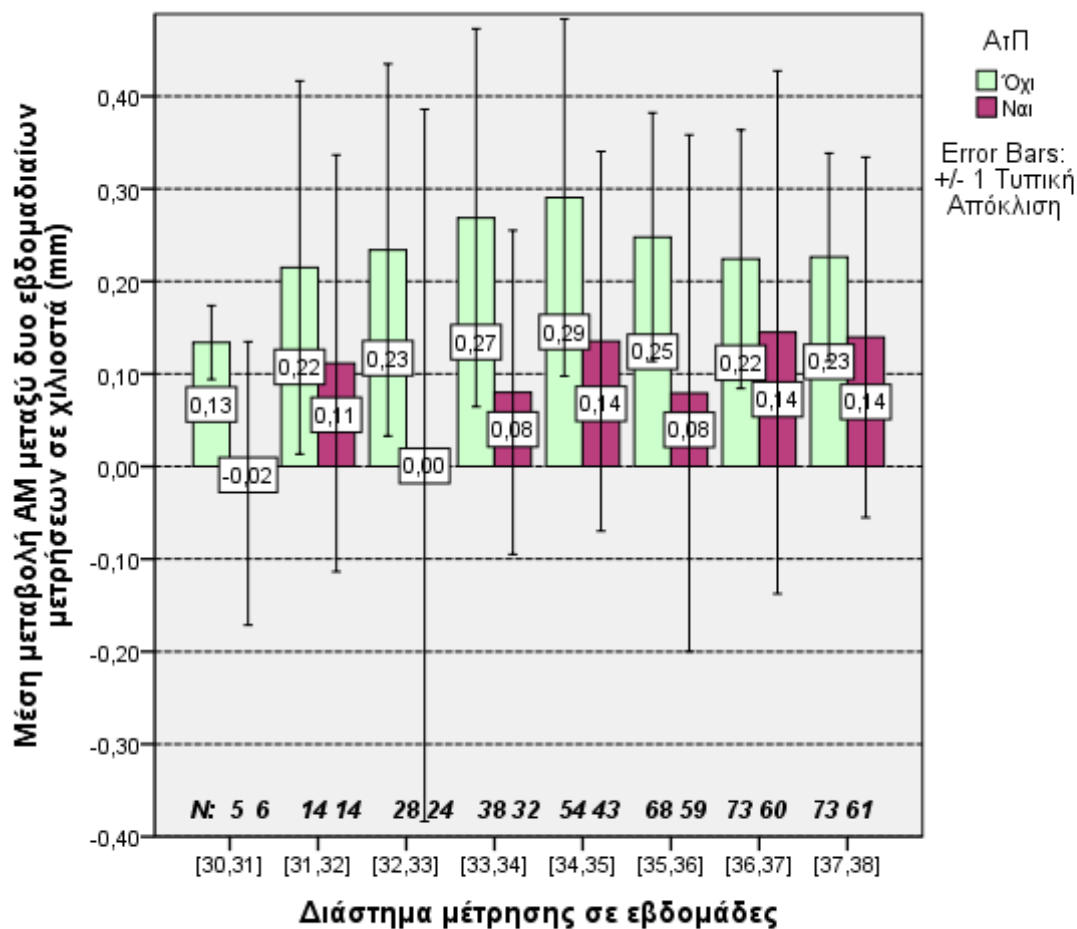
Γράφημα 7.6 Ραβδόγραμμα με τις μέσες τιμές του AM, την αντίστοιχη τυπική απόκλιση (errorbars) και το πλήθος μετρήσεων για τα νεογνά των δυο ομάδων σε ηλικία 30,31,...,38 εβδομάδων

▪ *Μεταβολή AM (MAM):*

Για τη MAM τα αντίστοιχα περιγραφικά στατιστικά καταγράφονται στον Πίνακα 7.4 και στο Γράφημα 7.7. Στην MAM έχουμε μια ξεκάθαρη διαφοροποίηση ανάμεσα στις δυο ομάδες νεογνών του δείγματός μας. Σε κάθε ηλικία μέτρησης, η μέση μεταβολή του AM στα νεογνά που δεν παρουσίασαν ΑτΠ είναι σαφώς μεγαλύτερη από την αντίστοιχη μέση μεταβολή του AM των νεογνών που εμφάνισαν ΑτΠ. Επιπλέον παρατηρούμε ότι η μέση MAM είναι μεγαλύτερη των 0,13mm σε όλες τις ηλικίες για νεογνά της Α' ομάδας, ενώ είναι μικρότερη των 0,14mm σε όλες τις ηλικίες για νεογνά της ομάδας Β'.

| Μεταβολή AM | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------|---------|---------|---------|----------------------|--|-----|-----|--------|
| Εβδομαδιαίο Διάστημα | | ΑΤΠ | | | | | ΑΤΠ | | |
| | | Όχι | Ναι | Σύνολο | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30-31 | N (πλήθος) | 5 | 6 | 11 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,134 | -0,0183 | 0,0509 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,03975 | 0,15303 | 0,13663 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,002 | 0,023 | 0,019 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,12 | 0,005 | 0,1 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,1 | -0,31 | -0,31 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,2 | 0,12 | 0,2 | | | | | |
| 31-32 | N (πλήθος) | 14 | 14 | 28 | 35-36 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,215 | 0,1114 | 0,1632 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,20152 | 0,22525 | 0,21625 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,041 | 0,051 | 0,047 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,155 | 0,05 | 0,125 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,05 | -0,3 | -0,3 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,7 | 0,51 | 0,7 | | | | | |
| 32-33 | N (πλήθος) | 28 | 24 | 52 | 36-37 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2339 | 0,0013 | 0,1265 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,20108 | 0,38472 | 0,31918 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,04 | 0,148 | 0,102 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,235 | 0,045 | 0,125 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -0,2 | -0,83 | -0,83 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,67 | 0,76 | 0,76 | | | | | |
| 33-34 | N (πλήθος) | 38 | 32 | 70 | 37-38 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2687 | 0,08 | 0,1824 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,20419 | 0,17509 | 0,21235 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,042 | 0,031 | 0,045 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,2 | 0,055 | 0,18 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,01 | -0,42 | -0,42 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,9 | 0,39 | 0,9 | | | | | |
| 34-35 | N (πλήθος) | 54 | 43 | 97 | Συνολικά | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2906 | 0,1353 | 0,2218 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,19285 | 0,20508 | 0,21199 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,037 | 0,042 | 0,045 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,24 | 0,08 | 0,17 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,05 | -0,25 | -0,25 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,8 | 0,69 | 0,8 | | | | | |
| 35-36 | N (πλήθος) | 68 | 59 | 127 | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2478 | 0,0792 | 0,1694 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,13428 | 0,27908 | 0,22928 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,018 | 0,078 | 0,053 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,215 | 0,08 | 0,18 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,1 | -0,48 | -0,48 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,68 | 0,85 | 0,85 | | | | | |
| 36-37 | N (πλήθος) | 73 | 60 | 133 | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2241 | 0,145 | 0,1884 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,13971 | 0,28252 | 0,21882 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,02 | 0,08 | 0,048 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,16 | 0,14 | 0,15 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,04 | -0,7 | -0,7 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,69 | 1,13 | 1,13 | | | | | |
| 37-38 | N (πλήθος) | 73 | 61 | 134 | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2263 | 0,1395 | 0,1868 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,11228 | 0,19466 | 0,16063 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,013 | 0,038 | 0,026 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,21 | 0,1 | 0,18 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,09 | -0,31 | -0,31 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,57 | 0,65 | 0,65 | | | | | |
| 38-39 | N (πλήθος) | 353 | 299 | 652 | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,2432 | 0,1062 | 0,1804 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,15927 | 0,2526 | 0,21817 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,025 | 0,064 | 0,048 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,2 | 0,1 | 0,16 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -0,2 | -0,83 | -0,83 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,9 | 1,13 | 1,13 | | | | | |

Πίνακας 7.4 Περιγραφικά μέτρα της εβδομαδιαίας μεταβολής του AM για τα νεογνά των δυο ομάδων.



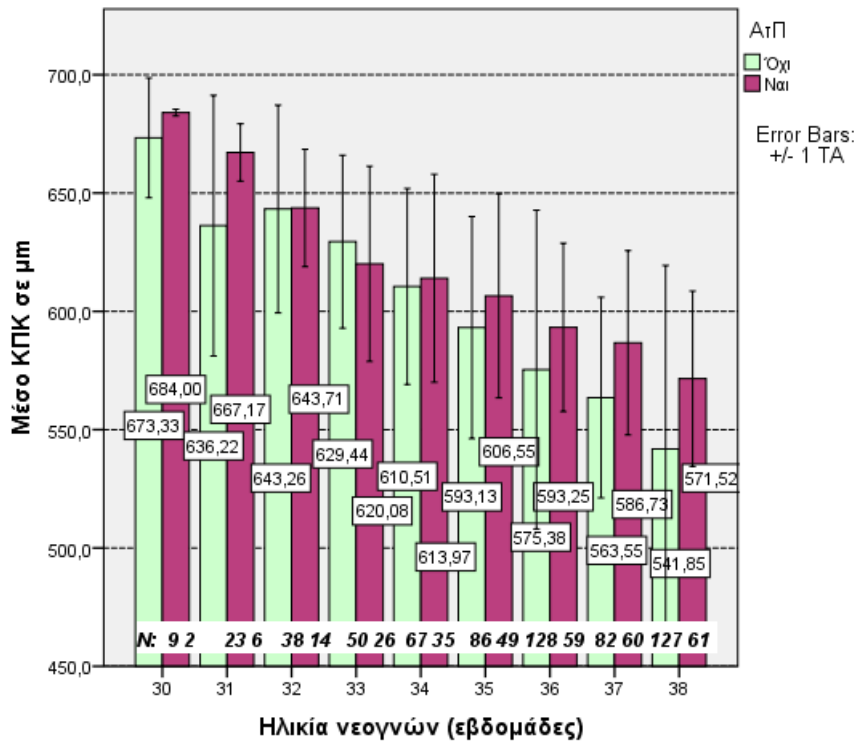
Γράφημα 7.7 Ραβδόγραμμα με τις μέσες τιμές της μεταβολής του AM σε μετρήσεις που έγιναν μεταξύ των εβδομάδων $[i, i + 1]$, $i = 30, \dots, 37$, την αντίστοιχη τυπική απόκλιση (errorbars) και το πλήθος μετρήσεων για τα νεογνά των δυο ομάδων.

▪ *ΚΠΚ και Μεταβολή ΚΠΚ:*

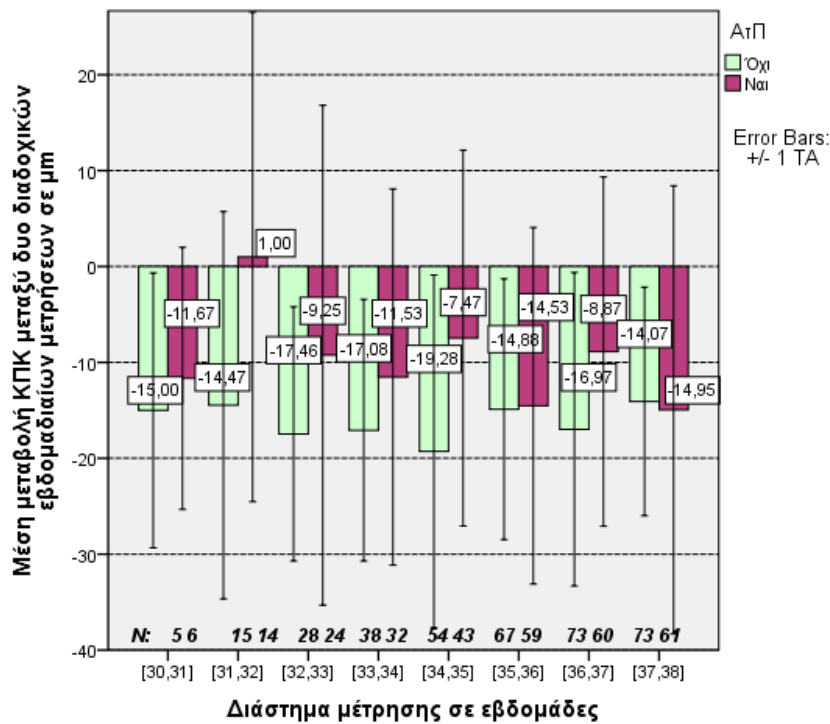
Ο Πίνακας 7.5 και το Γράφημα 7.8 αποδίδουν αναλυτικά τα περιγραφικά μέτρα για το ΚΠΚ. Είναι εύκολο να παρατηρήσει κανείς ότι στο δείγμα μας το μέσο ΚΠΚ των οφθαλμών των νεογνών που δεν εμφάνισαν ΑτΠ είναι μικρότερο από το αντίστοιχο μέσο ΚΠΚ των νεογνών που παρουσίασαν ΑτΠ, σε κάθε ηλικία μέτρησης. Όσο αφορά την εβδομαδιαία Μεταβολή του ΚΠΚ, τα αντίστοιχα περιγραφικά μέτρα για τα νεογνά του δείγματός μας συγκεντρώνονται στον Πίνακα 7.6 και το Γράφημα 7.9. Από το Γράφημα 7.9 γίνεται αντιληπτό ότι σε όλα τα εβδομαδιαία διαστήματα, εκτός του τελευταίου [37,38], η μεταβολή του ΚΠΚ είναι μικρότερη στα νεογνά που δεν παρουσίασαν ΑτΠ σε σχέση με αυτά που παρουσίασαν. Με άλλα λόγια, η μείωση του ΚΠΚ είναι πιο έντονη, κατ' απόλυτη τιμή, στα νεογνά που δεν εμφάνισαν ΑτΠ σε σχέση με αυτά που εμφάνισαν.

| ΚΠΚ | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|----------|----------|----------|----------|-----------------|----------|----------|----------|
| | | ΑΤΠ | | | | | ΑΤΠ | | |
| Ηλικία | | Όχι | Ναι | Σύνολο | Ηλικία | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30 | N (πλήθος) | 9 | 2 | 11 | 35 | N (πλήθος) | 86 | 49 | 135 |
| | Μέση τιμή | 673,333 | 684,000 | 675,273 | | Μέση τιμή | 593,128 | 606,551 | 598,000 |
| | Τυπική απόκλιση | 25,343 | 1,414 | 23,079 | | Τυπική απόκλιση | 46,925 | 43,129 | 45,881 |
| | Διακύμανση | 642,250 | 2,000 | 532,618 | | Διακύμανση | 2201,972 | 1860,086 | 2105,045 |
| | Διάμεσος | 665 | 684 | 683 | | Διάμεσος | 594,5 | 615 | 598 |
| | Ελάχιστη τιμή | 629 | 683 | 629 | | Ελάχιστη τιμή | 425 | 488 | 425 |
| | Μέγιστη τιμή | 701 | 685 | 701 | | Μέγιστη τιμή | 696 | 667 | 696 |
| 31 | N (πλήθος) | 23 | 6 | 29 | 36 | N (πλήθος) | 128 | 59 | 187 |
| | Μέση τιμή | 636,217 | 667,167 | 642,621 | | Μέση τιμή | 575,384 | 593,254 | 581,022 |
| | Τυπική απόκλιση | 55,080 | 12,123 | 50,722 | | Τυπική απόκλιση | 67,364 | 35,556 | 59,683 |
| | Διακύμανση | 3033,814 | 146,967 | 2572,744 | | Διακύμανση | 4537,924 | 1264,227 | 3562,037 |
| | Διάμεσος | 642 | 669 | 652 | | Διάμεσος | 582 | 599 | 587 |
| | Ελάχιστη τιμή | 493 | 653 | 493 | | Ελάχιστη τιμή | 16,1 | 486 | 16,1 |
| | Μέγιστη τιμή | 702 | 680 | 702 | | Μέγιστη τιμή | 696 | 657 | 696 |
| 32 | N (πλήθος) | 38 | 14 | 52 | 37 | N (πλήθος) | 82 | 60 | 142 |
| | Μέση τιμή | 643,263 | 643,714 | 643,385 | | Μέση τιμή | 563,549 | 586,733 | 573,345 |
| | Τυπική απόκλιση | 43,896 | 24,783 | 39,427 | | Τυπική απόκλιση | 42,386 | 38,925 | 42,405 |
| | Διακύμανση | 1926,848 | 614,220 | 1554,516 | | Διακύμανση | 1796,596 | 1515,148 | 1798,171 |
| | Διάμεσος | 659,5 | 642,5 | 654 | | Διάμεσος | 561 | 594 | 571,5 |
| | Ελάχιστη τιμή | 512 | 595 | 512 | | Ελάχιστη τιμή | 432 | 489 | 432 |
| | Μέγιστη τιμή | 698 | 675 | 698 | | Μέγιστη τιμή | 675 | 661 | 675 |
| 33 | N (πλήθος) | 50 | 26 | 76 | 38 | N (πλήθος) | 127 | 61 | 188 |
| | Μέση τιμή | 629,440 | 620,077 | 626,237 | | Μέση τιμή | 541,853 | 571,525 | 551,481 |
| | Τυπική απόκλιση | 36,544 | 41,269 | 38,213 | | Τυπική απόκλιση | 77,557 | 37,053 | 68,465 |
| | Διακύμανση | 1335,476 | 1703,114 | 1460,210 | | Διακύμανση | 6015,128 | 1372,920 | 4687,488 |
| | Διάμεσος | 632,5 | 619,5 | 629,5 | | Διάμεσος | 546 | 584 | 554 |
| | Ελάχιστη τιμή | 554 | 529 | 529 | | Ελάχιστη τιμή | 5 | 473 | 5 |
| | Μέγιστη τιμή | 683 | 688 | 688 | | Μέγιστη τιμή | 657 | 641 | 657 |
| 34 | N (πλήθος) | 67 | 35 | 102 | Συνολικά | N (πλήθος) | 610 | 312 | 922 |
| | Μέση τιμή | 610,507 | 613,971 | 611,696 | | Μέση τιμή | 585,570 | 598,667 | 590,002 |
| | Τυπική απόκλιση | 41,369 | 43,935 | 42,081 | | Τυπική απόκλιση | 66,360 | 43,953 | 60,022 |
| | Διακύμανση | 1711,375 | 1930,264 | 1770,847 | | Διακύμανση | 4403,700 | 1931,856 | 3602,680 |
| | Διάμεσος | 607 | 621 | 610,5 | | Διάμεσος | 586 | 600 | 590 |
| | Ελάχιστη τιμή | 476 | 532 | 476 | | Ελάχιστη τιμή | 5 | 473 | 5 |
| | Μέγιστη τιμή | 698 | 689 | 698 | | Μέγιστη τιμή | 702 | 689 | 702 |

Πίνακας 7.5 Μέτρα θέσης και διασποράς για το ΚΠΚ στις δυο ομάδες νεογνών και σε κάθε ηλικία μέτρησης.



Γράφημα 7.8 Ραβδόγραμμα μέσης τιμής του ΚΠΚ με τα errorbars των τυπικών αποκλίσεων (Τ.Α.) και το πλήθος μετρήσεων για τις δυο ομάδες νεογνών σε κάθε ηλικία μέτρησης.



Γράφημα 7.9 Ραβδόγραμμα μέσης εβδομαδιαίας μεταβολής του ΚΠΚ με τα errorbars των Τ.Α. και το πλήθος μετρήσεων για τις δυο ομάδες νεογνών.

| Μεταβολή ΚΠΚ | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------|---------|---------|---------|----------------------|--|-----|-----|--------|
| Εβδομαδιαίο Διάστημα | | ΑΤΠ | | | | | ΑΤΠ | | |
| | | Όχι | Ναι | Σύνολο | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30-31 | N (πλήθος) | 5 | 6 | 11 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | -15,000 | -11,667 | -13,182 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 14,335 | 13,663 | 13,363 | | | | | |
| | Διακύμανση | 205,500 | 186,667 | 178,564 | | | | | |
| | Διάμεσος | -14 | -9,5 | -10 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -38 | -32 | -38 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | -3 | 9 | 9 | | | | | |
| 31-32 | N (πλήθος) | 15 | 14 | 29 | 35-36 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | -14,467 | 1,000 | -7,000 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 20,202 | 25,525 | 23,842 | | | | | |
| | Διακύμανση | 408,124 | 651,538 | 568,429 | | | | | |
| | Διάμεσος | -15 | -6 | -10 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -55 | -36 | -55 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 19 | 66 | 66 | | | | | |
| 32-33 | N (πλήθος) | 28 | 24 | 52 | 36-37 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | -17,464 | -9,250 | -13,673 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 13,257 | 26,064 | 20,408 | | | | | |
| | Διακύμανση | 175,739 | 679,326 | 416,499 | | | | | |
| | Διάμεσος | -18,5 | -9 | -17,5 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -46 | -60 | -60 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 16 | 38 | 38 | | | | | |
| 33-34 | N (πλήθος) | 38 | 32 | 70 | 37-38 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | -17,079 | -11,531 | -14,543 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 13,643 | 19,624 | 16,750 | | | | | |
| | Διακύμανση | 186,129 | 385,096 | 280,571 | | | | | |
| | Διάμεσος | -14,5 | -14 | -14 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -57 | -52 | -57 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 22 | 36 | 36 | | | | | |
| 34-35 | N (πλήθος) | 54 | 43 | 97 | Συνολικά | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | -19,278 | -7,465 | -14,041 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 18,384 | 19,595 | 19,733 | | | | | |
| | Διακύμανση | 337,978 | 383,969 | 389,373 | | | | | |
| | Διάμεσος | -15 | -11 | -13 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -97 | -45 | -97 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | -2 | 40 | 40 | | | | | |
| | N (πλήθος) | 67 | 59 | 126 | | | | | |
| | Μέση τιμή | -14,881 | -14,525 | -14,714 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 13,596 | 18,596 | 16,065 | | | | | |
| | Διακύμανση | 184,864 | 345,805 | 258,094 | | | | | |
| | Διάμεσος | -12 | -11 | -12 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -57 | -78 | -78 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 11 | 16 | 16 | | | | | |
| | N (πλήθος) | 73 | 60 | 133 | | | | | |
| | Μέση τιμή | -16,973 | -8,867 | -13,316 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 16,343 | 18,205 | 17,613 | | | | | |
| | Διακύμανση | 267,083 | 331,440 | 310,218 | | | | | |
| | Διάμεσος | -13 | -8,5 | -11 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -80 | -60 | -80 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 19 | 20 | 20 | | | | | |
| | N (πλήθος) | 73 | 61 | 134 | | | | | |
| | Μέση τιμή | -14,068 | -14,951 | -14,470 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 11,920 | 23,377 | 17,990 | | | | | |
| | Διακύμανση | 142,092 | 546,481 | 323,649 | | | | | |
| | Διάμεσος | -11 | -12 | -11,5 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -53 | -73 | -73 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 11 | 87 | 87 | | | | | |
| | N (πλήθος) | 354 | 299 | 653 | | | | | |
| | Μέση τιμή | -16,110 | -10,933 | -13,740 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 15,157 | 20,894 | 18,182 | | | | | |
| | Διακύμανση | 229,736 | 436,539 | 330,567 | | | | | |
| | Διάμεσος | -13 | -11 | -12 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -97 | -78 | -97 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 31 | 87 | 87 | | | | | |

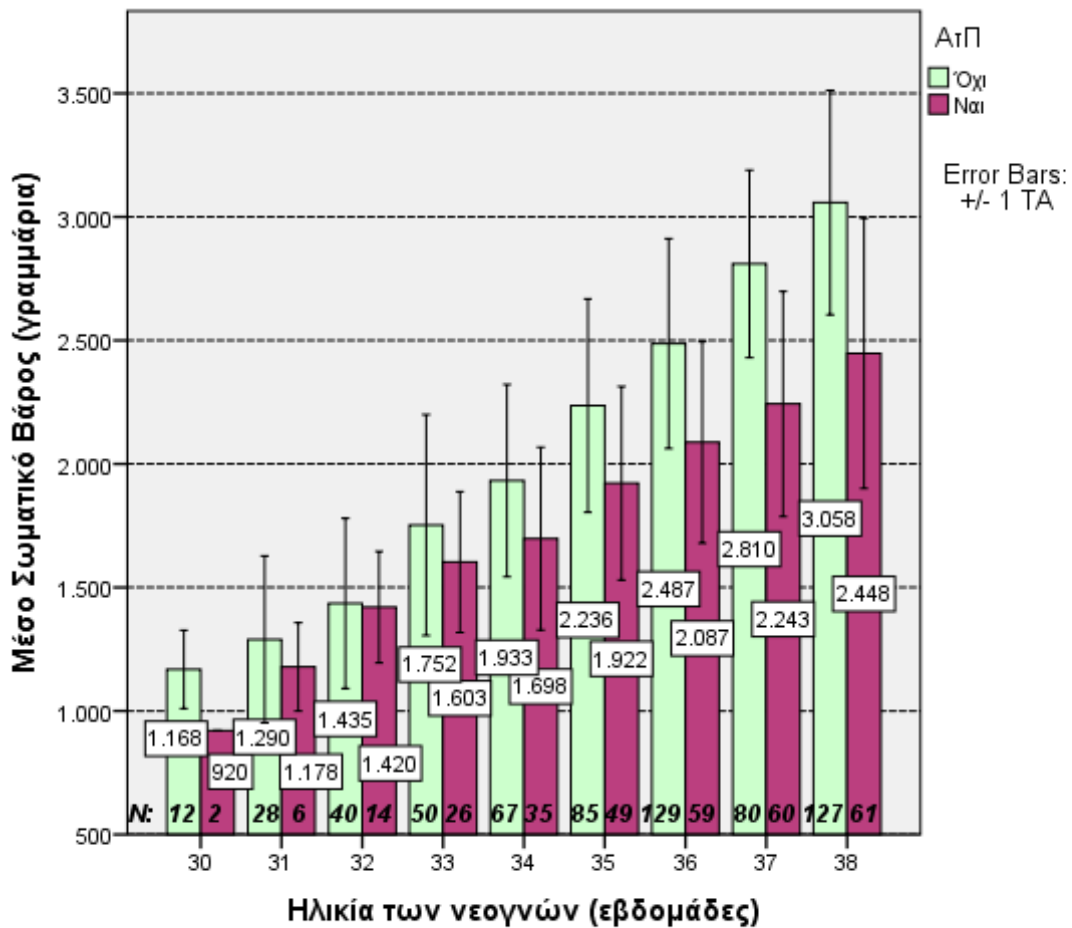
Πίνακας 7.6 Μέτρα θέσης και διασποράς για την εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ στις δυο ομάδες νεογνών.

| Βάρος νεογνού | | | | | | | | | |
|---------------|-----------------|------------|------------|------------|----------|-----------------|------------|------------|------------|
| Ηλικία | | ΑΤΠ | | | Ηλικία | | ΑΤΠ | | |
| | | Όχι | Ναι | Σύνολο | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30 | N (πλήθος) | 12 | 2 | 14 | 35 | N (πλήθος) | 85 | 49 | 134 |
| | Μέση τιμή | 1168,333 | 920,000 | 1132,857 | | Μέση τιμή | 2236,118 | 1922,041 | 2121,269 |
| | Τυπική απόκλιση | 158,248 | 0,000 | 171,237 | | Τυπική απόκλιση | 431,517 | 391,700 | 442,753 |
| | Διακύμανση | 25042,424 | 0,000 | 29321,978 | | Διακύμανση | 186206,772 | 153429,082 | 196030,333 |
| | Διάμεσος | 1177,5 | 920 | 1100 | | Διάμεσος | 2340 | 1980 | 2100 |
| | Ελάχιστη τιμή | 920 | 920 | 920 | | Ελάχιστη τιμή | 1320 | 1085 | 1085 |
| | Μέγιστη τιμή | 1345 | 920 | 1345 | | Μέγιστη τιμή | 3050 | 2590 | 3050 |
| 31 | N (πλήθος) | 28 | 6 | 34 | 36 | N (πλήθος) | 129 | 59 | 188 |
| | Μέση τιμή | 1289,643 | 1178,333 | 1270,000 | | Μέση τιμή | 2486,977 | 2087,458 | 2361,596 |
| | Τυπική απόκλιση | 337,811 | 178,568 | 316,314 | | Τυπική απόκλιση | 424,836 | 407,643 | 457,861 |
| | Διακύμανση | 114116,534 | 31886,667 | 100054,545 | | Διακύμανση | 180485,320 | 166172,735 | 209636,477 |
| | Διάμεσος | 1290 | 1265 | 1265 | | Διάμεσος | 2500 | 2120 | 2340 |
| | Ελάχιστη τιμή | 760 | 950 | 760 | | Ελάχιστη τιμή | 1645 | 1200 | 1200 |
| | Μέγιστη τιμή | 1870 | 1320 | 1870 | | Μέγιστη τιμή | 3850 | 2720 | 3850 |
| 32 | N (πλήθος) | 40 | 14 | 54 | 37 | N (πλήθος) | 80 | 60 | 140 |
| | Μέση τιμή | 1435,400 | 1420,000 | 1431,407 | | Μέση τιμή | 2809,750 | 2242,800 | 2566,771 |
| | Τυπική απόκλιση | 344,477 | 225,644 | 315,997 | | Τυπική απόκλιση | 379,245 | 455,851 | 499,230 |
| | Διακύμανση | 118664,656 | 50915,385 | 99854,359 | | Διακύμανση | 143826,519 | 207800,027 | 249230,451 |
| | Διάμεσος | 1370 | 1470 | 1410 | | Διάμεσος | 2890 | 2285 | 2605 |
| | Ελάχιστη τιμή | 780 | 970 | 780 | | Ελάχιστη τιμή | 1950 | 1175 | 1175 |
| | Μέγιστη τιμή | 2160 | 1715 | 2160 | | Μέγιστη τιμή | 3560 | 3020 | 3560 |
| 33 | N (πλήθος) | 50 | 26 | 76 | 38 | N (πλήθος) | 127 | 61 | 188 |
| | Μέση τιμή | 1752,400 | 1602,692 | 1701,184 | | Μέση τιμή | 3057,953 | 2447,705 | 2859,947 |
| | Τυπική απόκλιση | 447,116 | 285,283 | 403,547 | | Τυπική απόκλιση | 454,170 | 546,689 | 562,975 |
| | Διακύμανση | 199912,490 | 81386,462 | 162849,912 | | Διακύμανση | 206270,379 | 298868,811 | 316940,906 |
| | Διάμεσος | 1880 | 1590 | 1670 | | Διάμεσος | 3100 | 2530 | 2900 |
| | Ελάχιστη τιμή | 890 | 1000 | 890 | | Ελάχιστη τιμή | 2165 | 1300 | 1300 |
| | Μέγιστη τιμή | 2515 | 2215 | 2515 | | Μέγιστη τιμή | 4420 | 3500 | 4420 |
| 34 | N (πλήθος) | 67 | 35 | 102 | Συνολικά | N (πλήθος) | 618 | 312 | 930 |
| | Μέση τιμή | 1932,537 | 1697,714 | 1851,961 | | Μέση τιμή | 2344,136 | 2022,750 | 2236,316 |
| | Τυπική απόκλιση | 389,226 | 370,162 | 397,084 | | Τυπική απόκλιση | 696,330 | 536,323 | 664,363 |
| | Διακύμανση | 151497,252 | 137019,622 | 157675,325 | | Διακύμανση | 484876,088 | 287642,227 | 441377,900 |
| | Διάμεσος | 2000 | 1710 | 1855 | | Διάμεσος | 2365 | 2020 | 2260 |
| | Ελάχιστη τιμή | 1120 | 965 | 965 | | Ελάχιστη τιμή | 760 | 920 | 760 |
| | Μέγιστη τιμή | 2720 | 2520 | 2720 | | Μέγιστη τιμή | 4420 | 3500 | 4420 |

Πίνακας 7.7 Μέτρα θέσης και διασποράς για το σωματικό βάρος των νεογνών στις δυο ομάδες σε κάθε ηλικία μέτρησης.

| Μεταβολή Βάρους | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------|------------|------------|------------|----------------------|----------------------|-----|-----|--------|
| Εβδομαδιαίο Διάστημα | | ΑΤΠ | | | Εβδομαδιαίο Διάστημα | | ΑΤΠ | | |
| | | Όχι | Ναι | Σύνολο | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30-31 | N (πλήθος) | 6 | 6 | 12 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 148,333 | 148,333 | 148,333 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 76,070 | 92,340 | 80,660 | | | | | |
| | Διακύμανση | 5786,667 | 8526,667 | 6506,061 | | | | | |
| | Διάμεσος | 145 | 195 | 170 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 65 | 30 | 30 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 235 | 220 | 235 | | | | | |
| 31-32 | N (πλήθος) | 14 | 14 | 28 | 35-36 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 110,000 | 136,429 | 123,214 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 71,036 | 85,697 | 78,401 | | | | | |
| | Διακύμανση | 5.046,154 | 7.343,956 | 6.146,693 | | | | | |
| | Διάμεσος | 90 | 115 | 112,5 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 20 | 20 | 20 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 230 | 250 | 250 | | | | | |
| 32-33 | N (πλήθος) | 28 | 24 | 52 | 36-37 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 203,000 | 216,250 | 209,115 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 153,524 | 130,836 | 142,275 | | | | | |
| | Διακύμανση | 23.569,481 | 17.117,935 | 20.242,300 | | | | | |
| | Διάμεσος | 238,5 | 187,5 | 213,5 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -150 | 30 | -150 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 410 | 500 | 500 | | | | | |
| 33-34 | N (πλήθος) | 38 | 32 | 70 | 37-38 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 159,211 | 158,750 | 159,000 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 272,065 | 100,763 | 210,365 | | | | | |
| | Διακύμανση | 74.019,630 | 10.153,226 | 44.253,333 | | | | | |
| | Διάμεσος | 250 | 135 | 210 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | -650 | -10 | -650 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 350 | 340 | 350 | | | | | |
| 34-35 | N (πλήθος) | 53 | 43 | 96 | Συνολικά | Εβδομαδιαίο Διάστημα | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 334,340 | 209,302 | 278,333 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 289,975 | 127,572 | 239,014 | | | | | |
| | Διακύμανση | 84.085,613 | 16.274,502 | 57.127,719 | | | | | |
| | Διάμεσος | 270 | 220 | 242,5 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 80 | -150 | -150 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 1330 | 410 | 1330 | | | | | |

Πίνακας 7.8 Μέτρα θέσης και διασποράς για την εβδομαδιαία μεταβολή του σωματικού βάρους στις δυο ομάδες νεογνών.



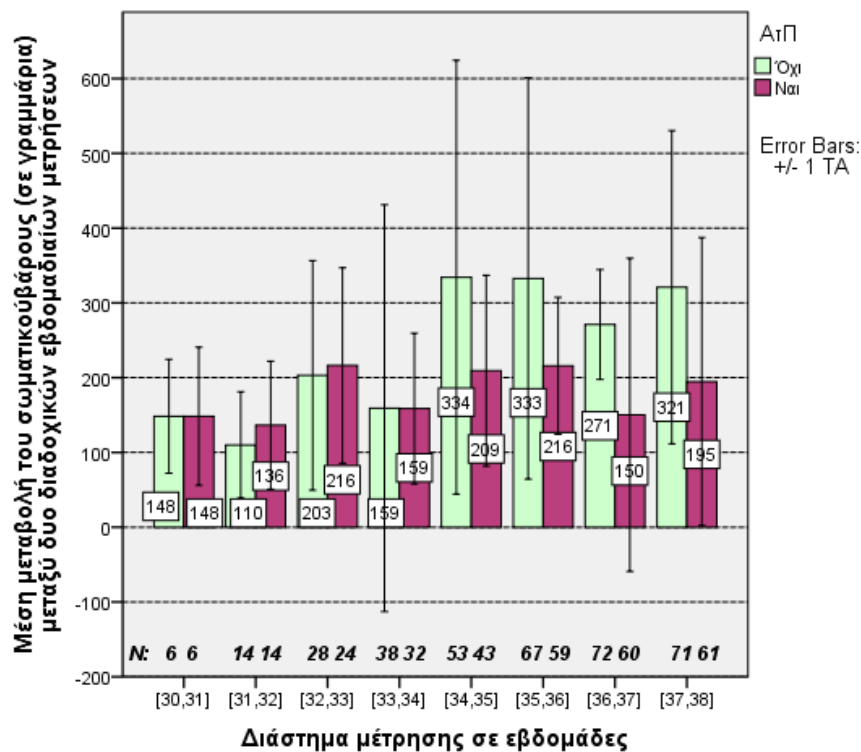
Γράφημα 7.10 Ραβδόγραμμα μέσης τιμής του ΣΒ με τα αντίστοιχα errorbars των Τ.Α. και το πλήθος μετρήσεων για τις δυο ομάδες νεογνών σε κάθε ηλικία μέτρησης.

- ΣΒ, μεταβολή ΣΒ και Ποσοστό μεταβολής ΣΒ

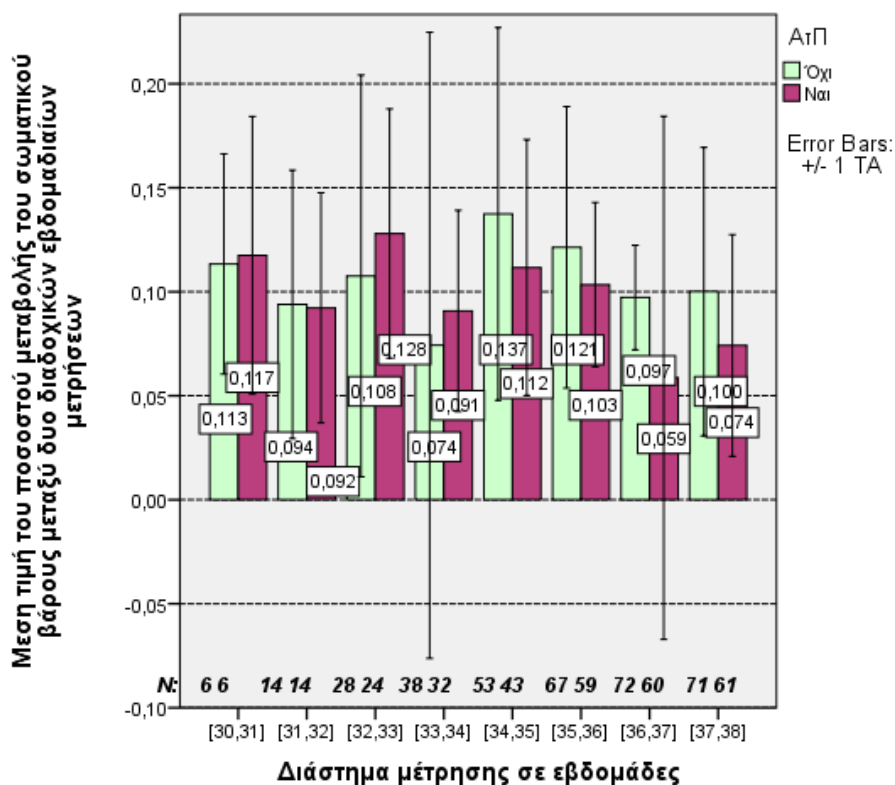
Ο Πίνακας 7.7 και το Γράφημα 7.10 παρουσιάζουν τα μέτρα θέσης και διασποράς για το ΣΒ των νεογνών του δείγματός μας. Είναι ξεκάθαρο ότι το μέσο ΣΒ των νεογνών που παρουσίασαν ΑτΠ είναι μικρότερο αυτού των νεογνών χωρίς ΑτΠ, σε κάθε ηλικία μέτρησης. Ο Πίνακας 7.8 και το Γράφημα 7.11 και ο Πίνακας 7.9 και το Γράφημα 7.12 αναφέρονται στα περιγραφικά μέτρα της μεταβολής του ΣΒ και του ποσοστού μεταβολής του ΣΒ αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσει κανείς ότι στο δείγμα μας, *μέχρι και την 34^η εβδομάδα* η αύξηση του ΣΒ (ποσοστιαία ή μη) είναι μεγαλύτερη στα νεογνά που εμφάνισαν ΑτΠ σε σχέση με αυτά που δεν εμφάνισαν. Αντίθετα, *μετά την 34^η εβδομάδα* η (ποσοστιαία ή μη) αύξηση του ΣΒ είναι μεγαλύτερη στα νεογνά που δεν παρουσίασαν ΑτΠ.

| Ποσοστό Μεταβολής Βάρους | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------|--------|--------|---------|----------------------|--|-----|-----|--------|
| | | ΑΤΠ | | | | | ΑΤΠ | | |
| Εβδομαδιαίο Διάστημα | | Όχι | Ναι | Σύνολο | | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| 30-31 | N (πλήθος) | 6 | 6 | 12 | Εβδομαδιαίο Διάστημα | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,1133 | 0,1175 | 0,1154 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,0530 | 0,0668 | 0,0575 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,0028 | 0,0045 | 0,0033 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,1362 | 0,1542 | 0,1452 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,0461 | 0,0316 | 0,0316 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,1577 | 0,1667 | 0,1667 | | | | | |
| 31-32 | N (πλήθος) | 14 | 14 | 28 | 35-36 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,0939 | 0,0922 | 0,0931 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,0645 | 0,0553 | 0,0590 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,0042 | 0,0031 | 0,0035 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,0779 | 0,0853 | 0,0816 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,0256 | 0,0206 | 0,0206 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,2212 | 0,1650 | 0,2212 | | | | | |
| 32-33 | N (πλήθος) | 28 | 24 | 52 | 36-37 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,1076 | 0,1280 | 0,1170 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,0966 | 0,0599 | 0,0816 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,0093 | 0,0036 | 0,0067 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,1358 | 0,1288 | 0,1358 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,1685 | 0,0300 | -0,1685 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,2081 | 0,2257 | 0,2257 | | | | | |
| 33-34 | N (πλήθος) | 38 | 32 | 70 | 37-38 | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,0743 | 0,0908 | 0,0818 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,1505 | 0,0484 | 0,1152 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,0227 | 0,0023 | 0,0133 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,1163 | 0,0853 | 0,1092 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,3779 | 0,0068 | -0,3779 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,1741 | 0,1619 | 0,1741 | | | | | |
| 34-35 | N (πλήθος) | 53 | 43 | 96 | Συνολικά | | Όχι | Ναι | Σύνολο |
| | Μέση τιμή | 0,1374 | 0,1116 | 0,1259 | | | | | |
| | Τυπική απόκλιση | 0,0896 | 0,0615 | 0,0789 | | | | | |
| | Διακύμανση | 0,0080 | 0,0038 | 0,0062 | | | | | |
| | Διάμεσος | 0,1204 | 0,1111 | 0,1162 | | | | | |
| | Ελάχιστη τιμή | 0,0552 | 0,0633 | -0,0633 | | | | | |
| | Μέγιστη τιμή | 0,4361 | 0,2060 | 0,4361 | | | | | |

Πίνακας 7.9 Μέτρα θέσης και διασποράς για την εβδομαδιαία ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους των νεογνών στις δυο ομάδες.



Γράφημα 7.11 Ραβδόγραμμα μέσης εβδομαδιαίας μεταβολής του ΣΒ με τα errorbars των Τ.Α. και το πλήθος μετρήσεων για τις δυο ομάδες νεογνών.



Γράφημα 7.12 Ραβδόγραμμα μέσης εβδομαδιαίας ποσοστιαίας μεταβολής του ΣΒ με τα errorbars των Τ.Α. και το πλήθος μετρήσεων για τις δυο ομάδες νεογνών.

7.2 Στατιστική Συμπερασματολογία

Στη συνέχεια παρατίθεται η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων του δείγματός μας, προκειμένου να εντοπιστούν αρχικά στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού λογισμικού SPSS, έκδοση 24.0 (IBMSPSSSoftware 2017)^[123]. Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι το δείγμα μας:

- i. αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των χαρακτηριστικών των οφθαλμών των ίδιων νεογνών (π.χ. ένα νεογνό μπορεί να μετρήθηκε σε εβδομαδιαία βάση από την 30^η μέχρι και την 38^η εβδομάδα ζωής του) και
- ii. περιέχει ελλείπουσες τιμές (missing values). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι:
 - a. τα πρόωρα νεογνά του δείγματός μας δεν γεννήθηκαν (εκ των πραγμάτων) όλα την ίδια εβδομάδα. Συνεπώς, η πρώτη μέτρηση ξεκινά για τα περισσότερα νεογνά σε διαφορετικές εβδομάδες.
 - b. Κάποια από τα νεογνά εξήλθαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας πριν από την 38^η εβδομάδα.

Λόγω του παραπάνω γεγονότος, οτιδηλαδή το δείγμα μας αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και περιέχει ελλείπουσες τιμές, επιλέχθηκε να υιοθετηθούν τα μοντέλα της λογιστικής παλινδρόμησης Γενικευμένων Εξισώσεων Εκτίμησης (GEElogisticregression) προκειμένου να εντοπιστούν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ. Τα μοντέλα της λογιστικής παλινδρόμησης Γενικευμένων Εξισώσεων Εκτίμησης (Γ.Ε.Ε.) επιτρέπουν τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και παρέχουν τη δυνατότητα ύπαρξης ελλειπουσών τιμών με το να λαμβάνονται υπόψη στην ανάλυση οι υπόλοιπες (μη ελλείπουσες) μετρήσεις του ίδιου υποκειμένου^{[124][125]} (νεογνού στην περίπτωσή μας). Συνεπώς, ήταν τα πλέον κατάλληλα για την περίπτωσή μας.

7.2.1 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων μας ξεκινά με τη χρήση μοντέλων απλή λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. προκειμένου να εντοπιστούν οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ. Οι πίνακες συσχέτισης (correlationmatrices) που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των συντελεστών της απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. επιλέχθηκαν να είναι *μη δομημένοι* (unstructured), καθώς η χρήση αυτών των πινάκων θεωρείται με βάση τη βιβλιογραφία^[124] ως η πιο αποδοτική. Για κάθε δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΑτΠ υπολογίστηκαν ο λόγος αναλογιών (OddsRatio) και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) για τον λόγο αναλογιών (Λ.Α.). Πιο αναλυτικά, το μοντέλο της απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. εφαρμόστηκε για κάθε μια από τις ακόλουθες μεταβλητές:

- Φύλο

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστής B=[b ₀ b ₁] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Έλεγχος Υποθέσεων | | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|---------------------|---|------------------|---------------|-------------|------------------------|----------------------|---------------|--------|------------------------------|--------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | Wald Χ ² | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | 2,348 | 1,0110 | ,366 | 4,329 | 5,393 | 1 | ,020 | 10,462 | 1,442 | 75,891 |
| [Φύλο=0 (θήλυ)] | -1,712 | 1,6493 | -4,944 | 1,521 | 1,077 | 1 | ,299 | ,181 | ,007 | 4,575 |
| [Φύλο=1 (άρρεν)] | 0 ^a | . | . | . | . | . | . | 1 | . | . |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Gender

a. Set to zero because this parameter is redundant.

Πίνακας 7.10 απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για το φύλο των νεογνών του δείγματος

Το μοντέλο της απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. που προσαρμόστηκε για το φύλο ήταν το ακόλουθο:

$$P(\text{εμφάνισης ΑτΠ}) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X)}} \quad (1)$$

όπου X είναι η ποιοτική μεταβλητή που παίρνει την τιμή 0 αν το νεογνό ήταν κορίτσι και 1 αν ήταν αγόρι. Όπως βλέπουμε από τον Πίνακα 7.10 οι συντελεστές του μοντέλου b_0, b_1 εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια του SPSS^[123] να είναι ίσοι με 2,348 και -1,712 αντίστοιχα. Στη στήλη «Σημαντικότητα» του Πίνακα 7.10 δίνεται η σημαντικότητα (p-value) που αντιστοιχεί στον έλεγχο υπόθεσης:

$$H_0: b_i = 0$$

$$H_1: b_i \neq 0 \quad i = 0,1$$

Μπορεί να παρατηρήσει κανείς ότι για τον συντελεστή b_1 (που αντιστοιχεί στην μεταβλητή του φύλου) η σημαντικότητα είναι ίση με $0,229 > 0,05$ και άρα δεν έχουμε ικανή πληροφορία για να απορρίψουμε την H_0 σε στάθμη σημαντικότητας 5%. Συνεπώς δεχόμαστε ότι σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ισχύει $b_1=0$, δηλαδή η μεταβλητή του φύλου **δεν** επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης της ΑτΠ.

- *Είδος οφθαλμού (δεξί-αριστερό)*

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b_0 b_1] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald X^2 | Έλεγχος Υποθέσεων | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|-------------|------------|----------------------|---------------|-------------|------------------------------|--------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω Όριο | | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | 2,112 | ,2047 | 1,710 | 2,513 | 106,382 | 1 | ,000 | 8,261 | 5,530 | 12,339 |
| [Μάτι=0 (δεξί)] | -,031 | ,0560 | -,141 | ,079 | ,303 | 1 | ,582 | ,970 | ,869 | 1,082 |
| [Μάτι=1 (αριστερό)] | 0 ^a | . | . | . | . | . | . | 1 | . | . |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Eye

a. Set to zero because this parameter is redundant.

Πίνακας 7.11 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για το είδος οφθαλμού των νεογνών του δείγματός μας

Σε αυτή την περίπτωση προσαρμόστηκε και πάλι το μοντέλο (1) με X να είναι η ποιοτική μεταβλητή με την τιμή 0 να αντιστοιχεί στο δεξιό μάτι και η τιμή 1 στο αριστερό. Όπως γίνεται αντιληπτό από τον Πίνακα 7.11 η σημαντικότητας συντελεστή b_1 (που αντιστοιχεί στην μεταβλητή του είδους ματιού) είναι ίση με $0,582 > 0,05$ και άρα δεχόμαστε ότι σε επίπεδο σημαντικότητας 5% η μεταβλητή του είδους ματιού **δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου** για την εκδήλωση της ΑτΠ.

- *Ηλικία νεογνού (σε εβδομάδες)*

Εκτίμηση παραμέτρων λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald Χ ² | Έλεγχος Υποθέσεων | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|-------------|------------------------|------------------------------|----------------|--------|------------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω Όριο | | Wald Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα. | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | ,769 | ,2129 | ,352 | 1,187 | 13,055 | 1 | ,000 | 2,158 | 1,422 | 3,276 |
| X ₃₀ | 2,787 | ,5181 | 1,771 | 3,802 | 28,928 | 1 | ,000 | 16,227 | 5,878 | 44,797 |
| X ₃₁ | 2,742 | ,6101 | 1,546 | 3,937 | 20,197 | 1 | ,000 | 15,513 | 4,693 | 51,284 |
| X ₃₂ | 1,838 | ,3678 | 1,117 | 2,559 | 24,960 | 1 | ,000 | 6,282 | 3,055 | 12,917 |
| X ₃₃ | 1,128 | ,2467 | ,645 | 1,612 | 20,912 | 1 | ,000 | 3,090 | 1,905 | 5,012 |
| X ₃₄ | ,672 | ,1949 | ,290 | 1,054 | 11,890 | 1 | ,001 | 1,959 | 1,337 | 2,870 |
| X ₃₅ | ,265 | ,1287 | ,012 | ,517 | 4,226 | 1 | ,040 | 1,303 | 1,012 | 1,677 |
| X ₃₆ | ,017 | ,0951 | -,170 | ,203 | ,031 | 1 | ,861 | 1,017 | ,844 | 1,225 |
| X ₃₇ | ,023 | ,0232 | -,022 | ,069 | 1,026 | 1 | ,311 | 1,024 | ,978 | 1,071 |
| [Week=38,00] | 0 ^a | . | . | . | . | . | . | 1 | . | . |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Week

a. Set to zero because this parameter is redundant.

Πίνακας 7.12 Λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για την ηλικία των νεογνών του δείγματός μας

Στην εν λόγω ανάλυση η ηλικία των νεογνών θεωρήθηκε ως μια ποιοτική μεταβλητή X που παίρνει 9 διαφορετικές τιμές {30,31,32,...,38}. Η χρήση ποιοτικών μεταβλητών σε μοντέλα παλινδρόμησης πραγματοποιείται με την βοήθεια βωβών μεταβλητών (dummyvariables)^[124]. Επειδή η μεταβλητή X παίρνει 9 διαφορετικές τιμές, ορίστηκαν από το SPSS οι ακόλουθες 8=9-1 βωβές (βοηθητικές) μεταβλητές προκειμένου να εκτελεστεί η λογιστική παλινδρόμηση:

$$X_i = \begin{cases} 1 & \text{αν ένα νεογνό γεννήθηκε την εβδομάδα } i, \quad i = 30,31, \dots, 37 \\ 0 & \text{σε κάθε άλλη περίπτωση} \end{cases}$$

Προφανώς όταν $X_{30} = X_{31} = \dots = X_{37} = 0$ τότε το νεογνό βρίσκεται στην 38^η εβδομάδα, που αποτελεί και την εβδομάδα αναφοράς για το σχηματισμό των Λ.Α. στον Πίνακα 7.12. Για τις παραπάνω βωβές μεταβλητές X_i πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. τα αποτελέσματα της οποίας συγκεντρώνονται στον Πίνακα 7.12. Όπως γίνεται φανερό από τον Πίνακα 7.12 οι σημαντικότητες των συντελεστών μεταβλητών $X_{30}, X_{31}, \dots, X_{35}$ είναι μικρότερες του 0,05 και άρα μπορούμε να δεχτούμε σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ότι η ηλικία του νεογνού όταν αυτή είναι 30,31,32,33,34 ή 35 εβδομάδες αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ. Πιο συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από τους αντίστοιχους Λ.Α., ένα νεογνό ηλικίας 30 εβδομάδων παρουσιάζει 16,227 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει ΑτΠ σε σχέση με ένα νεογνό 38 εβδομάδων (εβδομάδα αναφοράς). Ανάλογα, ένα νεογνό ηλικίας 31 εβδομάδων παρουσιάζει 15,513 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει ΑτΠ σε σχέση με ένα νεογνό 38 εβδομάδων κ.ο.κ. Αντίθετα, οι μεγαλύτερες ηλικίες (36,37 εβδομάδων) δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ΑτΠ (σημαντικότητες $> 0,05$).

- Αξονικό μήκος (AM)

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστής Β=[b ₀ b ₁] | 95% Wald Δ.Ε. Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald Χ ² | Έλεγχος Υποθέσεων | | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | | |
|------------|---|--------------------------------|---------------|----------|---------------------|-------------------|---------------|------------------------------|--------------|---------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | Κάτω όριο | Άνω όριο | |
| (Σταθερά) | -37,115 | 13,601 | - | - | 7,44 | 1 | ,006 | 7,610E | 2,013E | 2,877E |
| | | 4 | 63,77 | 10,45 | 6 | | | -17 | -28 | -5 |
| | | | 3 | 6 | | | | | | |
| AM | 2,303 | ,8440 | ,649 | 3,958 | 7,44 | 1 | ,006 | 10,008 | 1,914 | 52,330 |
| | | | | | 9 | | | | | |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), AL

Πίνακας 7.13 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για το AM του ματιού των νεογνών του δείγματός μας

Ο Πίνακας 7.13 συγκεντρώνει τα αποτελέσματα προσαρμογής του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. (1) με X να είναι η τιμή του AM. Καθώς η σημαντικότητα του συντελεστή

b_1 είναι ίση με $0,006 < 0,05$, δεχόμαστε σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ότι το η τιμή του AM επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης ΑτΠ και κατά συνέπεια **αποτελεί** παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΑτΠ.

- *Μεταβολή αξονικού μήκους*

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b_0 b_1] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald χ^2 | Έλεγχος Υποθέσεων | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|----------------|----------------------------------|------------------|---------------|-------------|------------------|----------------------|----------------|--------------|------------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα. | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | -,024 | ,2106 | -,437 | ,389 | ,013 | 1 | ,909 | ,976 | ,646 | 1,475 |
| Μεταβολή AM | 1,347 | ,4304 | ,503 | 2,190 | 9,791 | 1 | ,002 | 3,845 | 1,654 | 8,937 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), diff_AL

Πίνακας 7.14 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για τη εβδομαδιαία μεταβολή του AM του ματιού των νεογνών του δείγματός μας

Όπως είναι φανερό από τον Πίνακα 7.14 η σημαντικότητα (p-value) του συντελεστή της λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. που αντιστοιχεί στην μεταβλητή *μεταβολή AM* είναι $0,002 < 0,05$. Συνεπώς σε στάθμη σημαντικότητας (σ.σ.) 5% μπορούμε να δεχτούμε ότι η μεταβολή του AM αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ.

- *ΚΠΚ*

Παρατηρώντας τον Πίνακα 7.15, βλέπει κανείς ότι η σημαντικότητα του συντελεστή b_1 που αντιστοιχεί στο ΚΠΚ είναι ίση με $0,405 > 0,05$, και άρα **δεν** μπορούμε να δεχτούμε σε σ.σ. 5% ότι το ΚΠΚ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΑτΠ.

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b_0 b_1] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Έλεγχος Υποθέσεων | | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|------------|----------------------------------|------------------|---------------|-------------|-------------------|----------------------|---------------|-------------|------------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | Wald χ^2 | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | 1,481 | ,9492 | -,379 | 3,341 | 2,434 | 1 | ,119 | 4,397 | ,684 | 28,254 |
| ΚΠΚ | -,001 | ,0015 | -,004 | ,002 | ,685 | 1 | ,408 | ,999 | ,996 | 1,002 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), CCT

Πίνακας 7.15 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για το ΚΠΚ του ματιού των νεογνών του δείγματός μας

- *Μεταβολή ΚΠΚ*

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b_0 b_1] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Έλεγχος Υποθέσεων | | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|-----------------|----------------------------------|------------------|---------------|-------------|-------------------|----------------------|---------------|-------------|------------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | Wald χ^2 | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | ,029 | ,2470 | -,455 | ,513 | ,014 | 1 | ,906 | 1,029 | ,634 | 1,671 |
| Μεταβολή ΚΠΚ | -,018 | ,0074 | -,033 | -,004 | 6,155 | 1 | ,013 | ,982 | ,967 | ,996 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), difCCT

Πίνακας 7.16 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για τη εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ του ματιού των νεογνών του δείγματός μας

Αντίθετα, για την μεταβολή του ΚΠΚ η σημαντικότητα είναι $0,013 < 0,05$ (Πίνακας 7.16) και ως συνέπεια μπορούμε να δεχτούμε σε σ.σ. 5% ότι η εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΑτΠ.

- *ΣΒ, μεταβολή ΣΒ και ποσοστό μεταβολή ΣΒ*

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b ₀ b ₁] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald Χ ² | Έλεγχος Υποθέσεων | | Λ.Α. | 95% WaldΔ.Ε. για το Λ.Α. | |
|------------|---|------------------|---------------|-------------|------------------------|----------------------|----------------|--------------|-----------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα. | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | -,999 | ,4160 | -1,815 | -,184 | 5,771 | 1 | ,016 | ,368 | ,163 | ,832 |
| ΣΒ | ,001 | ,0002 | ,000 | ,001 | 13,969 | 1 | ,000 | 1,001 | 1,000 | 1,001 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), weight

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b ₀ b ₁] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald Χ ² | Έλεγχος Υποθέσεων | | Λ.Α. | 95% WaldΔ.Ε. για το Λ.Α. | |
|----------------|---|------------------|---------------|-------------|------------------------|----------------------|----------------|--------------|-----------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα. | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | -,669 | ,3861 | -1,426 | ,088 | 3,001 | 1 | ,083 | ,512 | ,240 | 1,092 |
| Μεταβολή ΣΒ | ,001 | ,0004 | 8,839E- 7 | ,001 | 3,851 | 1 | ,049 | 1,001 | 1,000 | 1,001 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), dif_weight

Εκτίμηση παραμέτρων απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστές B=[b ₀ b ₁] | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Wald Χ ² | Έλεγχος Υποθέσεων | | Λ.Α. | 95% WaldΔ.Ε. για το Λ.Α. | |
|---------------------------|---|------------------|---------------|-------------|------------------------|----------------------|----------------|--------------|-----------------------------|-------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα. | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | -,032 | ,2512 | -,525 | ,460 | ,017 | 1 | ,898 | ,968 | ,592 | 1,584 |
| Ποσοστιαία μεταβολή ΣΒ | 2,129 | 1,0360 | ,098 | 4,159 | 4,222 | 1 | ,040 | 8,404 | 1,103 | 64,021 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), relative weight

Πίνακες 7.17 Απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε. για το ΣΒ, τη εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ και την ποσοστιαία εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ των νεογνών του δείγματός μας

Από τα αποτελέσματα της απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. για το ΣΒ, την εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ και την ποσοστιαία εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ (Πίνακες 7.17)

μπορεί εύκολα να παρατηρήσει κανείς ότι οι σημαντικότητες των τριών αυτών μεταβλητών (0,0001, 0,049 και 0,04 αντίστοιχα) δεν ξεπερνούν το 5% και επομένως μπορούμε να συνάγουμε ότι σε σ.σ. 5% κάθε μια από τις τρεις προαναφερθείσες μεταβλητές ξεχωριστά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της ΑτΠ.

7.2.2 Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε.

Στη συνέχεια της στατιστικής μας ανάλυσης υιοθετήθηκαν μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. με στόχο να προσδιοριστεί ένα μοντέλο που θα εκτιμά την πιθανότητα εμφάνισης της ΑτΠ δεδομένων των τιμών των στατιστικά σημαντικών παραγόντων κινδύνου. Και πάλι (όπως και στην απλή λογιστική παλινδρόμηση Γ.Ε.Ε.) οι πίνακες συσχέτισης (correlationmatrices) που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των συντελεστών της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. επιλέχθηκαν να είναι *μη δομημένοι* (unstructured). Με βάση το παραπάνω λογικό πλαίσιο, όλοι οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου της προηγούμενης παραγράφου, συμπεριλήφθηκαν σε ένα αρχικό μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.. Στο εν λόγω μοντέλο κάποιοι από τους αρχικά στατιστικά σημαντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της ΑτΠ κατέστησαν μη σημαντικοί. Για το λόγο αυτό, αφού αφαιρέθηκαν στη συνέχεια αυτοί οι μη σημαντικοί παράγοντες, εκτιμήθηκε ένα δεύτερο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. το οποίο είχε σχεδόν την ίδια τιμή του κριτηρίου $QIC^{[124]}$ παρά το γεγονός ότι αφαιρέθηκαν μεταβλητές (και άρα πληροφορία). Η τιμή του QIC για το δεύτερο μοντέλο ήταν $733.107 \cong 733.067$ που ήταν η τιμή του QIC για το πρώτο μοντέλο. Υπενθυμίζουμε όσο μικρότερο το QIC , τόσο καλύτερο θεωρείται το μοντέλο.

- *Αρχικό μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.*

Όλοι οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που προέκυψαν από τα μοντέλα απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε., δηλαδή η Ηλικία, η τιμή του AM, η εβδομαδιαία

μεταβολή του AM, η εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ, το ΣΒ, η εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ και η ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ συμπεριελήφθησαν σε ένα πρώτο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.. Σε αυτό το μοντέλο η μεταβλητή Ηλικία θεωρήθηκε ως μια συνεχής ανεξάρτητη ποσοτική μεταβλητή, σε αντίθεση με το αντίστοιχο μοντέλο απλής λογιστικής παλινδρόμησης, όπου εκεί χρησιμοποιήθηκε ως ποιοτική-παράγοντας (factor). Αυτό έγινε γιατί η χρήση της Ηλικίας ως ποσοτικής μεταβλητής στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, σε σχέση με τη χρήση της ως ποιοτικής, οδήγησε σε μικρότερες τιμές των κριτηρίων QIC και QICC^[124] του μοντέλου (και άρα σε καλύτερο μοντέλο). Τα αποτελέσματα εκτέλεσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. φαίνονται στον Πίνακα 6.19 ενώ οι σχετικές τιμές των κριτηρίων QIC και QICC του πρώτου αυτού μοντέλου στον Πίνακα 6.18.

Goodness of Fit^a

| | Value |
|---|---------|
| Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC) ^b | 733,067 |
| Corrected Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QICC) ^b | 708,758 |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Week, AL, diff_AL, difCCT, weight, dif_weight, relative weight^a

a. Information criteria are in smaller-is-better form.

b. Computed using the full log quasi-likelihood function.

Πίνακας 7.18 Τιμές των κριτηρίων QIC και QICC για το αρχικό μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε..

Εκτίμηση παραμέτρων πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.

| Παράμετρος | Συντελεστής Β | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Έλεγχος Υποθέσεων | | | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | | |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|----------|---------------------|-------------------|---------------|---------------------------|-----------|---------------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | Wald Χ ² | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | Λ.Α. | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | 18,076 | 7,8009 | 2,786 | 33,366 | 5,369 | 1 | ,020 | 70846913,460 | 16,224 | 309376590100000,000 |
| Ηλικία | -,721 | ,1744 | -1,062 | -,379 | 17,073 | 1 | ,000 | ,486 | ,346 | ,685 |
| ΑΜ | ,138 | ,3841 | -,615 | ,890 | ,128 | 1 | ,720 | 1,147 | ,541 | 2,436 |
| Μεταβολή ΑΜ | 1,337 | ,4904 | ,375 | 2,298 | 7,429 | 1 | ,006 | 3,806 | 1,456 | 9,951 |
| Μεταβολή ΚΠΚ | -,010 | ,0031 | -,016 | -,004 | 10,910 | 1 | ,001 | ,990 | ,984 | ,996 |
| ΣΒ | ,002 | ,0007 | ,001 | ,004 | 11,835 | 1 | ,001 | 1,002 | 1,001 | 1,004 |
| Μεταβολή ΣΒ | ,001 | ,0027 | -,005 | ,006 | ,084 | 1 | ,773 | 1,001 | ,995 | 1,006 |
| Ποσοστιαία μεταβολή ΣΒ | -3,363 | 5,3025 | -13,755 | 7,030 | ,402 | 1 | ,526 | ,035 | 1,062E-6 | 1130,033 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Week, AL, diff_AL, difCCT, weight, dif_weight, relative weight

Πίνακας 7.19 Αποτελέσματα πρώτου μοντέλου πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. που περιλαμβάνει όλους τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που προέκυψαν από τα μοντέλα απλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε..

Όπως φαίνεται από τη στήλη «σημαντικότητα» στον Πίνακα 7.19, οιδυνητικοί παράγοντες κινδύνου ΑΜ, μεταβολή ΣΒ και ποσοστιαία μεταβολή ΣΒ δεν αποτελούν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, σε σ.σ. 5%, στο πρώτο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.. Το γεγονός αυτό ήταν μάλλον αναμενόμενο, καθώς οι μεταβλητές ΑΜ και μεταβολή ΑΜ περιέχουν την ίδια πληροφορία σχετικά με την εκδήλωση της ΑτΠ και άρα είναι λογικό μόνο η μια από τις δυο να αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.. Το ίδιο συμβαίνει και για τις μεταβλητές ΣΒ, εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ και ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ (περικλείουν την ίδια πληροφορία σχετικά με

την εμφάνιση της ΑτΠ) και άρα περιμέναμε να είναι μόνο μία από αυτές στατιστικά σημαντική στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε..

Στη συνέχεια, αφού αφαιρέσαμε τους στατιστικά μη σημαντικούς παράγοντες κινδύνου του πρώτου μοντέλου πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε., αναπτύξαμε ένα δεύτερο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε.. Πρέπει να σημειωθεί ότι το δεύτερο μοντέλο είχε ελάχιστα μεγαλύτερη τιμή του κριτηρίου QIC(733,107 σε σχέση με 733,067, βλέπε πίνακες 7.18 και 7.20) σε σχέση με το πρώτο, που σημαίνει ότι παρόλο που αφαιρέσαμε 3 μεταβλητές (ΑΜ, Μεταβολή ΣΒ και Ποσοστιαία μεταβολή ΣΒ) από το πρώτο μοντέλο, η πληροφορία που χάθηκε είναι ελάχιστη. Τα αποτελέσματα εκτέλεσης της δεύτερης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. φαίνονται στον Πίνακα 7.21. Σύμφωνα με το δεύτερο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η πιθανότητα εμφάνισης ΑτΠ σε ένα νεογνό δεδομένου ότι γνωρίζει κανείς την ηλικία του (σε εβδομάδες), την εβδομαδιαία μεταβολή στο ΑΜ, την εβδομαδιαία μεταβολή στο ΚΠΚ και την τιμή του ΣΒ. Πιο συγκεκριμένα ισχύει^[124]:

$$P(\text{ένα νεογνό να εμφανίσει ΑτΠ}) =$$

$$\frac{1}{1 + e^{-(18.692 - 0.682 \cdot \text{Ηλικία} + 1.35 \cdot \text{μεταβολή_ΑΜ} - 0.011 \cdot \text{μεταβολή_ΚΠΚ} + 0.002 \cdot \text{ΣΒ})}}$$

όπου $e \cong 2.71828$ είναι η βάση του φυσικού λογαρίθμου.

Goodness of Fit^a

| | Value |
|---|---------|
| Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC) ^b | 733,107 |
| Corrected Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QICC) ^b | 712,787 |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Week, diff_AL, difCCT, weight^a

a. Information criteria are in smaller-is-better form.

b. Computed using the full log quasi-likelihood function.

Πίνακας 7.20 Τιμές των κριτηρίων QIC και QICC για το δεύτερο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε..

Εκτίμηση παραμέτρων πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε

| Παράμετρος | Συντελεστής Β | Τυπικό Σφάλμα | 95% Wald Δ.Ε. | | Έλεγχος Υποθέσεων | | | Λ.Α. | 95% Wald Δ.Ε. για το Λ.Α. | |
|--------------|---------------|---------------|---------------|----------|---------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------------------|-------------------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο | Wald Χ ² | Βαθμοί ελευθερίας | Σημαντικότητα | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| (Σταθερά) | 18,692 | 4,7518 | 9,379 | 28,006 | 15,474 | 1 | ,000 | 131233454,200 | 11838,147 | 1454807045000,000 |
| Ηλικία | -,682 | ,1562 | -,988 | -,376 | 19,066 | 1 | ,000 | ,506 | ,372 | ,687 |
| Μεταβολή ΑΜ | 1,350 | ,5065 | ,357 | 2,343 | 7,102 | 1 | ,008 | 3,857 | 1,429 | 10,409 |
| Μεταβολή ΚΠΚ | -,011 | ,0032 | -,017 | -,005 | 12,302 | 1 | ,000 | ,989 | ,983 | ,995 |
| ΣΒ | ,002 | ,0005 | ,001 | ,003 | 24,269 | 1 | ,000 | 1,002 | 1,001 | 1,003 |
| (Scale) | 1 | | | | | | | | | |

Dependent Variable: Retinopathy

Model: (Intercept), Week, diff_AL, difCCT, weight

Πίνακας 7.21 Αποτελέσματα δεύτερου μοντέλου πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. που περιλαμβάνει όλους τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που προέκυψαν από το πρώτο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε..

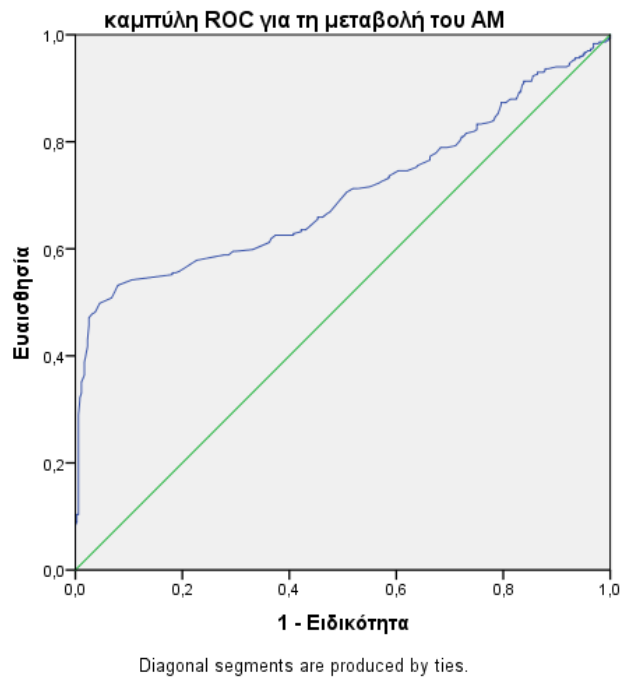
7.2.3 Προσαρμογή καμπύλων λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (καμπύλων ROC)

Σε αυτή την παράγραφο παρουσιάζεται η προσαρμογή καμπυλών χαρακτηριστικού δείκτη (καμπύλων ROC- Receiver Operating Characteristic) στα δεδομένα μας προκειμένου να προσδιοριστεί για κάθε έναν από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΑτΠ, το διαχωριστικό σημείο-κατώφλι (cut-off point) πέρα από το οποίο η πιθανότητα εκδήλωσης της ΑτΠ αυξάνεται δραματικά. Ως παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν ουστατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που προέκυψαν από το δεύτερο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης Γ.Ε.Ε. της προηγούμενης παραγράφου, δηλαδή η μεταβολή του ΑΜ, η μεταβολή του ΚΠΚ και η ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ. Το διαγνωστικό κριτήριο που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των εν λόγω διαχωριστικών σημείων ήταν η μεγιστοποίηση του δείκτη Youden (Youden Index).^[126] Ο δείκτης Youden ορίζεται ως^[126]:

$$\text{δείκτης Youden} = \text{ευαισθησία (sensitivity)} + \text{ειδικότητα (specificity)} - 1$$

Με βάση το διαγνωστικό κριτήριο του δείκτη Youden, ως διαχωριστικό σημείο ορίζεται η τιμή που μεγιστοποιεί την παραπάνω ποσότητα. Το διαγνωστικό αυτό κριτήριο αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο κριτήριο στην βιβλιογραφία^[125] καθώς αυτός ο δείκτης αντανακλά την τάση να μεγιστοποιηθεί ο σωστός ρυθμός διαχωρισμού (classification rate) και επιπλέον είναι εύκολο να υπολογισθεί^[126].

Για τη μεταβολή του ΑΜ, το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,704 (βλέπε Πίνακα 7.22 και Γράφημα 7.13) με το βέλτιστο διαχωριστικό σημείο να είναι η τιμή **0,095mm** που επιτυγχάνει να μεγιστοποιήσει τον δείκτη Youden στην τιμή 0,453 με την ευαισθησία και την ειδικότητα να έχουν τις τιμές 0,498 και 0,955 αντίστοιχα.



Γράφημα 7.13 Καμπύλη ROC για τη μεταβολή του AM.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): μεταβολήAM

| Εμβαδό | Τυπικό σφάλμα ^a | Σημαντικότητα. ^b | 95% ΔΕ | |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|-----------|----------|
| | | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| ,704 | ,022 | ,000 | ,661 | ,746 |

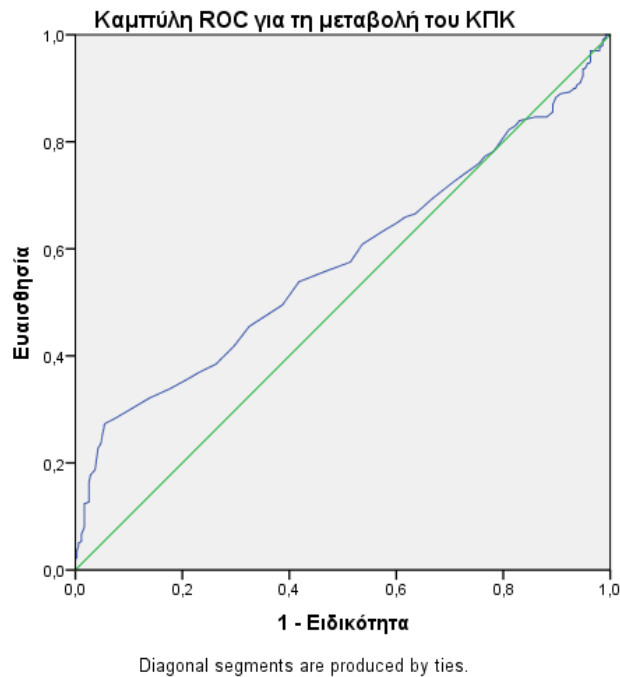
The test result variable(s): diff_AL has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Πίνακας 7.22 Εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC για τη μεταβολή του AM.

Αναφορικά με τη μεταβολή του ΚΠΚ, το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,577 (βλέπε Πίνακα 7.23 και Γράφημα 7.14) με το καλύτερο δυνατό διαχωριστικό σημείο να είναι **−0,5μm**. Το τελευταίο μεγιστοποιεί τον δείκτη Youden (0,218) με την ευαισθησία και την ειδικότητα να παίρνουν τότε τις τιμές 0,274 και 0,944 αντίστοιχα.



Γράφημα 7.14 Καμπύλη ROC για τη μεταβολή του ΚΠΚ

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): μεταβολήτουΚΠΚ

| Εμβαδό | Τυπικό | Σημαντικότητα. ^b | 95% ΔΕ | |
|-------------|---------------------|-----------------------------|-----------|----------|
| | σφάλμα ^a | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| ,577 | ,023 | ,001 | ,531 | ,622 |

The test result variable(s): difCCT has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

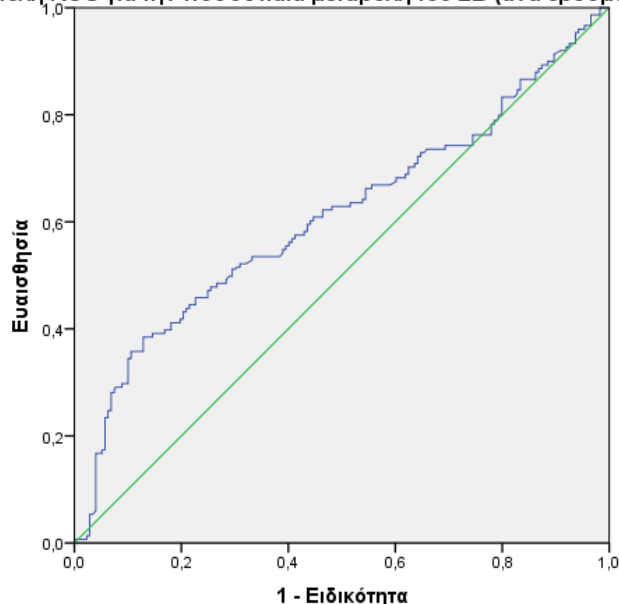
a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Πίνακας 7.23 Εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC για τη μεταβολή του ΚΠΚ.

Τέλος, για την ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ, το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,609 (βλέπε Πίνακα 7.24 και Γράφημα 7.15) με το βέλτιστο διαχωριστικό σημείο να είναι ίσο με **0.0713** ή **7,13%** που κατορθώνει να μεγιστοποιήσει τον δείκτη Youden στην τιμή 0,256. Τότε η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι ίσες με 0,385 και 0,871 αντίστοιχα.

Καμπύλη ROC για την ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ (ανά εβδομάδα)



Diagonal segments are produced by ties.

Γράφημα 7.15 Καμπύλη ROC για τη ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): ποσοστιαία μεταβολή ΣΒ

| Εμβαδό | Τυπικό | Σημαντικότητα. ^b | 95% ΔΕ | |
|-------------|---------------------|-----------------------------|-----------|----------|
| | σφάλμα ^a | | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| ,609 | ,023 | ,000 | ,565 | ,654 |

The test result variable(s): relative weight has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Πίνακας 7.24 Εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC για την ποσοστιαία μεταβολή του ΣΒ

7.2.4 Έλεγχος χ^2

Σε αυτήν την παράγραφο, χωρίσαμε κάθε φορά το δείγμα μας σε δυο ομάδες, με βάση το διαχωριστικό σημείο του κάθε παράγοντα κινδύνου που υπολογίσαμε στην προηγούμενη παράγραφο. Αυτό κατέστη δυνατό με την δημιουργία κατάλληλων ποιοτικών μεταβλητών (μεταβλητών κατηγοριοποίησης) οι οποίες παίρνουν δυο διαφορετικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, τα νεογνά του δείγματός μας κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής:

- (i.) Σε αυτά που η εβδομαδιαία μεταβολή του ΑΜ ήταν μεγαλύτερη του 0,095 (ομάδα Α) και σε εκείνα που η αντίστοιχη μεταβολή ήταν μικρότερη ή ίση του 0,095 (ομάδα Β-ευπαθής ομάδα εκδήλωσης ΑτΠ),
- (ii.) Στα νεογνά για τα οποία η εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ ήταν μικρότερη του -0,5 (ομάδα Α) και στα νεογνά για τα οποία η αντίστοιχη μεταβολή ήταν μεγαλύτερη ή ίση του -0,5 (ομάδα Β-ευπαθής ομάδα εκδήλωσης ΑτΠ), και
- (iii.) Σε εκείνα που το ποσοστό της εβδομαδιαίας μεταβολής του ΣΒ ήταν μεγαλύτερο του 0,0713 (ομάδα Α) και σε αυτά που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν μικρότερη ή ίσο του 0,0713 (ομάδα Β-ευπαθής ομάδα εκδήλωσης ΑτΠ).

Στην συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι X^2 προκειμένου να επαληθευτεί ότι η εμφάνιση της ΑτΠ εξαρτάται από το αν η τιμή του κάθε παράγοντα κινδύνου ξεπερνά ή όχι το αντίστοιχο διαχωριστικό του σημείο. Για να ποσοτικοποιηθεί αυτή η εξάρτηση παρουσιάζουμε και τα αντίστοιχα 100% συσσωρευμένα ραβδογράμματα, όπου απεικονίζεται η διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης της ΑτΠ μεταξύ των ομάδων Α και Β σε κάθε μια από τις κατηγορίες (i.), (ii) και (iii.)

✓ **Ομάδες κατηγοριοποίησης (i.) σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι της ΑτΠ**

| | | | Κατηγοριοποίηση νεογνών (i) | | Σύνολο |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|--------|
| | | | ΜετΑΜ>0.095 | ΜετΑΜ≤0.095 | |
| ΑτΠ | Όχι | Πλήθος | 337 | 16 | 353 |
| | | % επί της ΑτΠ | 95,5% | 4,5% | 100,0% |
| | | % της κατηγοριοποίησης (i.) | 69,2% | 9,7% | 54,1% |
| | | % του συνόλου | 51,7% | 2,5% | 54,1% |
| | Ναι | Πλήθος | 150 | 149 | 299 |
| | | % επί της ΑτΠ | 50,2% | 49,8% | 100,0% |
| | | % της κατηγοριοποίησης (i.) | 30,8% | 90,3% | 45,9% |
| | | % του συνόλου | 23,0% | 22,9% | 45,9% |
| Σύνολο | Πλήθος | 487 | 165 | 652 | |
| | % επί της ΑτΠ | 74,7% | 25,3% | 100,0% | |
| | % της κατηγοριοποίησης (i.) | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % του συνόλου | 74,7% | 25,3% | 100,0% | |

Πίνακας 7.25 Πίνακας συνάφειας για τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και *μεταβλητή κατηγοριοποίησης (i.)* (νεογνά με μεταβολή του $AM > 0,095$ - νεογνά με μεταβολή του $AM \leq 0,095$).

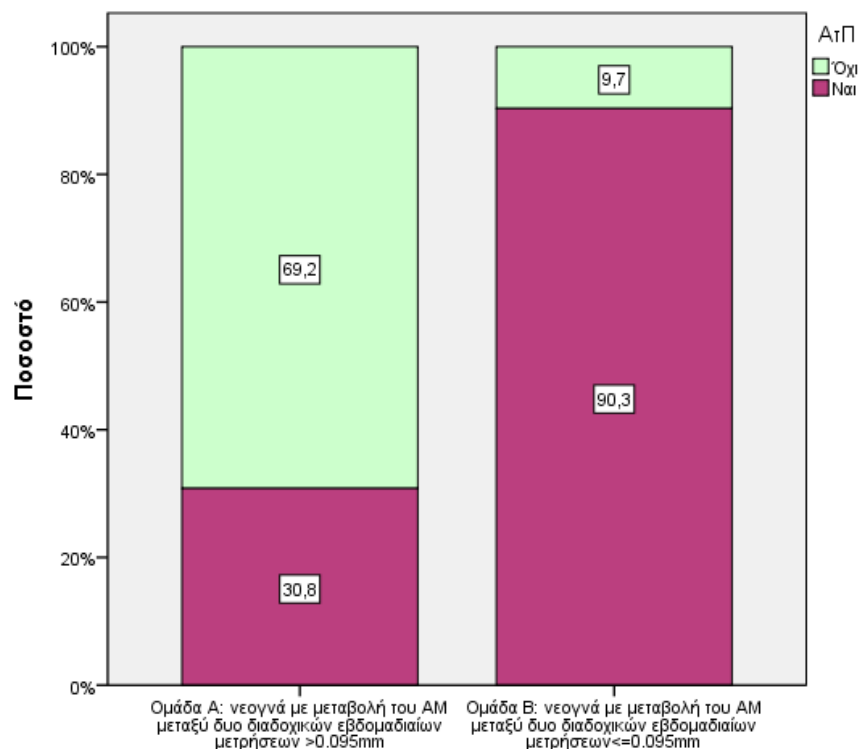
Στον Πίνακα 7.25 παρουσιάζεται ο πίνακας συνάφειας του σχετικού χ^2 ελέγχου, τα αποτελέσματα του οποίου δίνονται στον Πίνακα 7.26:

| Chi-Square Tests | | | | | |
|------------------------------------|----------------------|----|--|--------------------------|--------------------------|
| | Value | df | Asymptotic Significance (2- sided) | Exact Sig. (2- sided) | Exact Sig. (1- sided) |
| Pearson Chi-Square | 175,744 ^a | 1 | ,000 | | |
| Continuity Correction ^b | 173,356 | 1 | ,000 | | |
| Likelihood Ratio | 192,880 | 1 | ,000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,000 | ,000 |
| Linear-by-Linear Association | 175,475 | 1 | ,000 | | |
| N of Valid Cases | 652 | | | | |

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 75,67.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 7.26 χ^2 έλεγχος για τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή κατηγοριοποίησης (*i.*) (νεογνά με μεταβολή του $AM > 0,095$ - νεογνά με μεταβολή του $AM \leq 0,095$).



Γράφημα 7.16 100% συσσωρευμένο ραβδόγραμμα τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή κατηγοριοποίησης (*i.*)

Όπως βλέπουμε από τον Πίνακα 7.26, η σημαντικότητα του ελέγχου X^2 είναι μικρότερη του 0,05 και συνεπώς σε σ.σ. 5% **δεν** μπορούμε να δεχθούμε ότι εμφάνιση της ΑτΠ είναι ανεξάρτητη από το αν η εβδομαδιαία μεταβολή του ΑΜ είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη από το 0,095. Πιο αναλυτικά, όπως φαίνεται από το Γράφημα 7.16 αλλά και τον πίνακα συνάφειας 7.25, τα νεογνά για τα οποία η εβδομαδιαία μεταβολή του ΑΜ ήταν μικρότερη ή ίση του 0,095 (ομάδα Β) παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της ΑτΠ (90,3%) σε σχέση με τα νεογνά της ομάδας Α όπου η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν 30,8%.

✓ **Ομάδες κατηγοριοποίησης (ii.) σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι της ΑτΠ**

Έπεται ο Πίνακας 7.27, δηλαδή ο πίνακας συνάφειας του σχετιζόμενου X^2 ελέγχου, με τα αποτελέσματα του ελέγχου να αποτυπώνονται στον Πίνακα 7.28.

| | | Κατηγοριοποίηση νεογνών (ii.) | | Σύνολο | |
|--------|------------------------------|-------------------------------|--------------|--------|--------|
| | | μετΚΠΚ<-0.5 | μετΚΠΚ>=-0.5 | | |
| ΑτΠ | Όχι | Πλήθος | 334 | 20 | 354 |
| | | % επί της ΑτΠ | 94,4% | 5,6% | 100,0% |
| | | % της κατηγοριοποίησης (ii.) | 60,6% | 19,6% | 54,2% |
| | | % του συνόλου | 51,1% | 3,1% | 54,2% |
| | Ναι | Πλήθος | 217 | 82 | 299 |
| | | % επί της ΑτΠ | 72,6% | 27,4% | 100,0% |
| | | % της κατηγοριοποίησης (ii.) | 39,4% | 80,4% | 45,8% |
| | | % του συνόλου | 33,2% | 12,6% | 45,8% |
| Σύνολο | Πλήθος | 551 | 102 | 653 | |
| | % επί της ΑτΠ | 84,4% | 15,6% | 100,0% | |
| | % της κατηγοριοποίησης (ii.) | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % του συνόλου | 84,4% | 15,6% | 100,0% | |

Πίνακας 7.27 Πίνακας συνάφειας για τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή *κατηγοριοποίησης (ii.)* (νεογνά με μεταβολή του ΚΠΚ < -0,5 και νεογνά με μεταβολή του ΚΠΚ ≥ -0,5).

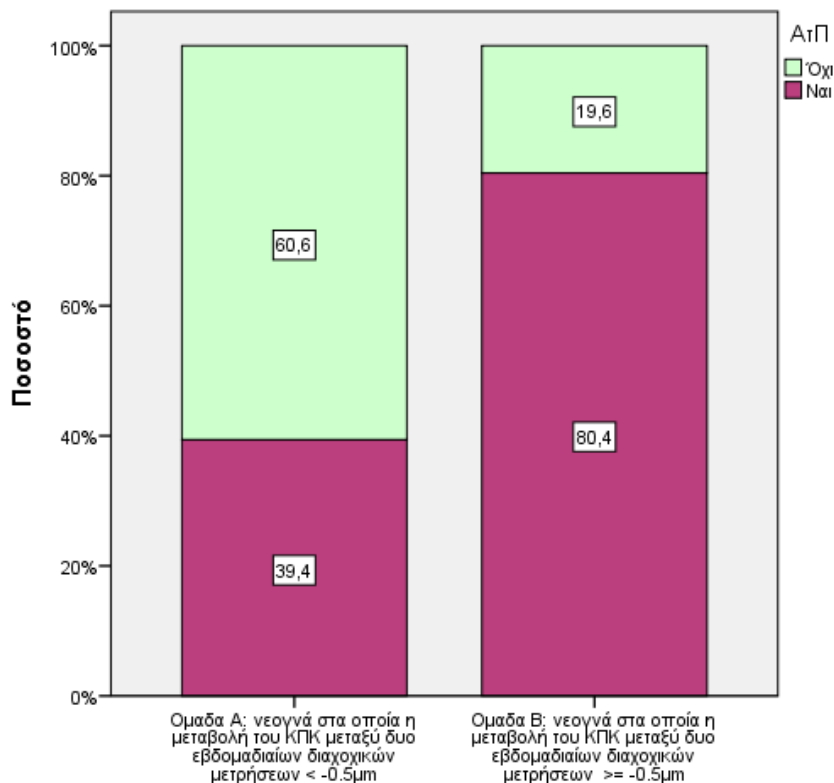
Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymptotic Significance (2- sided) | Exact Sig. (2- sided) | Exact Sig. (1- sided) |
|------------------------------------|---------------------------|----|--|--------------------------|--------------------------|
| Pearson Chi-Square | 58,311^a | 1 | ,000 | | |
| Continuity Correction ^b | 56,671 | 1 | ,000 | | |
| Likelihood Ratio | 60,835 | 1 | ,000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,000 | ,000 |
| Linear-by-Linear Association | 58,222 | 1 | ,000 | | |
| N of Valid Cases | 653 | | | | |

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 46,70.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 7.28 Έλεγχος χ^2 για τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή *κατηγοριοποίησης (ii.)* (νεογνά με μεταβολή του ΚΠΚ < -0,5 και νεογνά με μεταβολή του ΚΠΚ ≥ -0,5).



Γράφημα 7.17 100% συσσωρευμένο ραβδόγραμμα τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή *κατηγοριοποίησης (ii.)*

Από τον Πίνακα 7.28 βλέπουμε ότι η σημαντικότητα του ελέγχου X^2 είναι μικρότερη του 0,05. Επομένως, σε σ.σ. 5%, **δεν** μπορούμε να δεχθούμε ότι εμφάνιση της ΑτΠ είναι ανεξάρτητη από το αν η εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη από $-0,5$. Πιο συγκεκριμένα (βλέπε Γράφημα 7.17, Πίνακα 7.27), τα νεογνά για τα οποία η εβδομαδιαία μεταβολή του ΚΠΚ ήταν μεγαλύτερη ή ίση του $-0,5$ (ομάδα Β) παρουσίασαν περίπου διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης της ΑτΠ (80,4%) σε σχέση με τα νεογνά της ομάδας Α όπου η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν 39,4%.

✓ **Ομάδες κατηγοριοποίησης (iii.) σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι της ΑτΠ**

Ακολουθεί ο πίνακας συνάφειας (Πίνακας 7.29) του σχετικού X^2 ελέγχου, με τα αντίστοιχα αποτελέσματα να φαίνονται στον Πίνακα 7.30.

| | | Κατηγοριοποίηση νεογνών (iii.) | | Σύνολο | |
|--------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------|--------|
| | | Ποσοστό μεταβολής ΣΒ >0,0713 | Ποσοστό μεταβολής ΣΒ ≤ 0,0713 | | |
| ΑτΠ | Όχι | Πλήθος | 304 | 45 | 349 |
| | | % επί της ΑτΠ | 87,1% | 12,9% | 100,0% |
| | | % της κατηγοριοποίησης (iii.) | 62,3% | 28,1% | 53,9% |
| | | % του συνόλου | 46,9% | 6,9% | 53,9% |
| | Ναι | Πλήθος | 184 | 115 | 299 |
| | | % επί της ΑτΠ | 61,5% | 38,5% | 100,0% |
| | | % της κατηγοριοποίησης (iii.) | 37,7% | 71,9% | 46,1% |
| | | % του συνόλου | 28,4% | 17,7% | 46,1% |
| Σύνολο | Πλήθος | 488 | 160 | 648 | |
| | % επί της ΑτΠ | 75,3% | 24,7% | 100,0% | |
| | % της κατηγοριοποίησης (iii.) | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % του συνόλου | 75,3% | 24,7% | 100,0% | |

Πίνακας 7.29 Πίνακας συνάφειας για τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή *κατηγοριοποίησης (iii.)* (νεογνά με ποσοστό μεταβολής του ΣΒ > 0,0713 και νεογνά με ποσοστό μεταβολής του ΣΒ ≤ 0,0713).

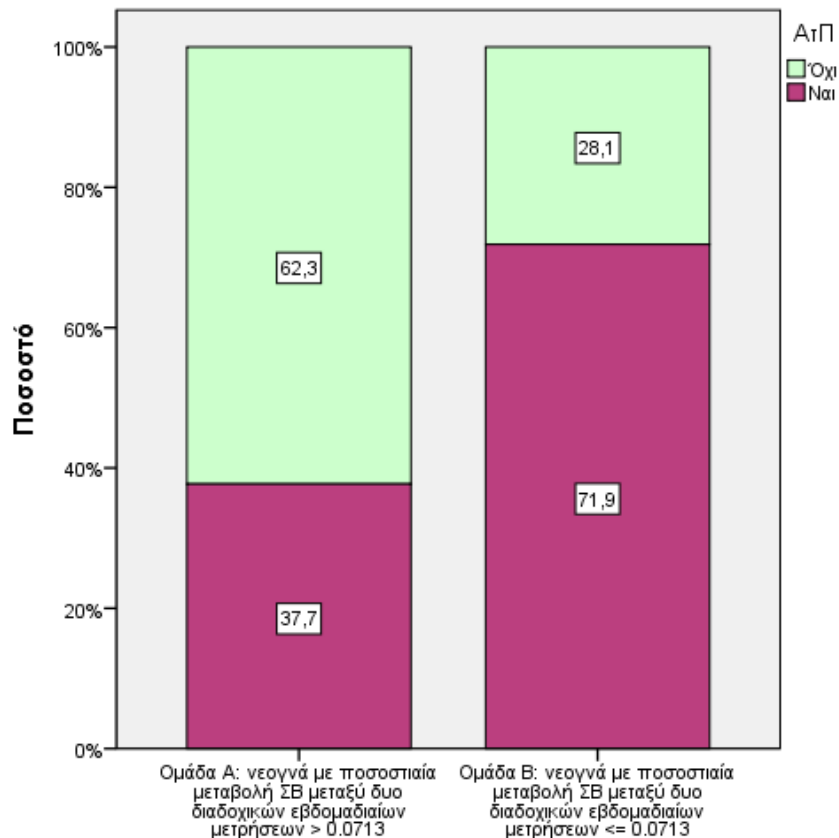
Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymptotic Significance (2- sided) | Exact Sig. (2- sided) | Exact Sig. (1- sided) |
|------------------------------------|---------------------------|----|--|--------------------------|--------------------------|
| Pearson Chi-Square | 56,612^a | 1 | ,000 | | |
| Continuity Correction ^b | 55,246 | 1 | ,000 | | |
| Likelihood Ratio | 57,637 | 1 | ,000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,000 | ,000 |
| Linear-by-Linear Association | 56,525 | 1 | ,000 | | |
| N of Valid Cases | 648 | | | | |

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 73,83.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 7.30 Έλεγχος X^2 για τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή *κατηγοριοποίησης (iii.)* (νεογνά με ποσοστό μεταβολής του ΣΒ $> 0,0713$ και νεογνά με ποσοστό μεταβολής του ΣΒ $\leq 0,0713$).



Γράφημα 7.18 100% συσσωρευμένο ραβδόγραμμα τις μεταβλητές *Εμφάνιση ΑτΠ (Ναι-Όχι)* και μεταβλητή *κατηγοριοποίησης (iii.)*

Όπως είναι φανερό από τον Πίνακα 7.30, η σημαντικότητα του σχετικού ελέγχου X^2 είναι μικρότερη του 0,05. Άρα, **δεν** μπορούμε να δεχθούμε σε σ.σ. 5% ότι εμφάνιση της ΑτΠ είναι ανεξάρτητη από το αν η ποσοστιαία εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ ενός νεογνού είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη από το 7,13%. Με τη βοήθεια του Γραφήματος 7.18 αλλά και του πίνακα συνάφειας 7.29, γίνεται ξεκάθαρο ότι για τα νεογνά για τα οποία η ποσοστιαία εβδομαδιαία μεταβολή του ΣΒ ήταν μικρότερη ή ίση του 7,13% (ομάδα Β) πιθανότητα εμφάνισης της ΑτΠ (71,9%) ήταν σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τα νεογνά της ομάδας Α (αντίστοιχη πιθανότητα 37,7%).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8.1 Συζήτηση

Παρόλο που η επίπτωση της ΑτΠ αυξάνεται συνεχώς λόγω της αυξημένης επιβίωσης των πρόωρων νεογνών χαμηλής ηλικίας κύησης, η παθογένεια δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Οι τρέχουσες βιομετρικές μελέτες στοχεύουν στο να αναγνωρίσουν τις μεταβολές στην ανάπτυξη των οφθαλμών, στις οποίες θα μπορούσαν να αποδοθούν διαθλαστικά σφάλματα στη μετέπειτα ζωή των πρόωρων νεογνών. Η μελέτη μας ανέδειξε διαφοροποίηση στον τρόπο ανάπτυξης του αξονικού μήκους και του κεντρικού πάχους κερατοειδούς σε πρόωρα νεογνά, και συσχέτισε αυτές τις παραμέτρους με την εμφάνιση της ΑτΠ. Πρόκειται για την πρώτη προοπτική μελέτη που παρέχει επαναλαμβανόμενα δεδομένα σε εβδομαδιαία βάση για την οφθαλμική ανάπτυξη σε πρόωρα νεογνά, ενώ παράλληλα ερευνά τη συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την παρουσία της ΑτΠ. Συγκεκριμένα για το αξονικό μήκος (AL), εβδομαδιαία αύξησης <0.095 mm σχετίζεται με ανάπτυξη ΑτΠ ($\text{diff_AL} < 0.095$ mm). Επιπρόσθετα, εβδομαδιαία μείωση του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς $\text{CCT} < 0,5$ μm ($\text{diff_CCT} < 0.5\mu\text{m}$) και αύξηση βάρους $< 7\%$ σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου. Προηγούμενα μοντέλα πρόβλεψης έχουν χρησιμοποιήσει ως δείκτες το βάρος γέννησης, την ηλικία κύησης και το αύξηση βάρους προκειμένου να εντοπίσουν την πιθανότητα ανάπτυξης της ΑτΠ π.χ. WNROP, PINT-ROP, CHOP-ROP. Στη δική μας περίπτωση, δημιουργήσαμε ένα μοντέλο πρόβλεψης που περικλείει στην εξίσωση τις βιομετρικές παραμέτρους των οφθαλμών. Το λογιστικό μας μοντέλο συμπεριλαμβάνει το βάρος, τη διορθωμένη ηλικία κύησης και τις μεταβολές στο AL και στο CCT. Λαμβάνοντας υπόψιν όλους τους προαναφερθέντες παράγοντες, το μοντέλο μας επιτρέπει να υπολογίσουμε την πιθανότητα ενός πρόωρου νεογνού να αναπτύξει ΑτΠ.

8.2 Ρυθμός Αύξησης Βάρους

Η ανάλυση της μεταβολής του βάρους των νεογνών στη μελέτη μας, επιβεβαιώνει προγενέστερες γνώσεις πάνω στο θέμα, καθιστώντας την αύξηση βάρους και τη θερμιδική πρόσληψη των πρόωρων νεογνών ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΑτΠ. Η εξήγηση πιθανότατα έγκειται στον Insulin Growth Factor-1 (IGF-1), βασικό παράγοντα για την αγγειογένεση του αμφιβληστροειδούς. Καθώς η συγκέντρωση του IGF-1 στον ορό των πρόωρων νεογνών βρίσκεται σε συνάρτηση με την θερμιδική πρόσληψη, και επιτελεί βασικό ρόλο στην ομαλή αγγειογένεση, είναι επόμενο νεογνά με χαμηλή πρόσληψη βάρους να κινδυνεύουν να αναπτύξουν παθολογική νεοαγγείωση^[127].

Η πρώτη αναφορά και συσχέτιση για τον ρυθμού αύξησης βάρους και ανάπτυξης της ΑΤΠ γίνεται στη μελέτη των Wallace et al, όπου η αύξηση του βάρους στις πρώτες 6 εβδομάδες εμφανίζεται ως ανεξάρτητος παράγον κινδύνου^[23]. Στη δική μας μελέτη, η εβδομαδιαία αύξηση βάρους ήταν 276.46 gr και 186.29 gr στις ομάδες νεογνών με και χωρίς ΑτΠ αντίστοιχα. Τα αριθμητικά αυτά δεδομένα είναι σχετικά συγκρίσιμα με τα δεδομένα της μελέτης των Forte Filho et al, που στις πρώτες 6 εβδομάδες των πρόωρων η εβδομαδιαία πρόσληψη είναι 292.31 gr και 219.86 gr για τις ίδιες ομάδες πρόωρων νεογνών^[88]. Αυτό αντιστοιχεί σε ημερήσια πρόσληψη 39,49 gr και 26,61 gr σε κάθε ομάδα, και συγκλίνει με το προγνωστικό όριο της OMA-ROP study των 23 gr/day για την ανάπτυξη της ΑτΠ^[89]. Σε μελέτη ωστόσο της e-ROP των Gui-shuang Ying et al, το όριο της ημερήσιας πρόσληψης είναι αρκετά πιο χαμηλό και προκύπτει πως αύξηση βάρους ≤ 12 gr/day σχετίζεται με τη νόσο^[128]. Να σημειώσουμε πως σε εργασία των Garcia-Serrano JL et al, νεογνά που ανέπτυξαν σοβαρής μορφής plus ΑτΠ, είχαν ημερήσια πρόσληψη βάρους 3.9 ± 3.1 gr/day σε πρόωρα νεογνά πολύδυμων κυήσεων^[129].

Σε σύμπτωση με προηγούμενες εργασίες, στη δική μας μελέτη, η σχετική αύξηση βάρους RW ήταν $11\% \pm 8\%$ και $9\% \pm 8\%$ για τις ομάδες νεογνών με και χωρίς ΑτΠ αντίστοιχα, έχοντας ως απότοκο τελικό βάρος κατά την 38^η εβδομάδα 3057 ± 454.17 gr και 2447.70 ± 546.69 gr

αντιστοίχως. Όπως προαναφέρθηκε, αύξηση βάρους <7%, που αντιστοιχεί σε 10gr/kg/day αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Το όριο αυτό συγκλίνει αρκετά με το όριο 9,1gr/kg/day των Aydemir O et al, καθώς στη δική τους μελέτη, τις πρώτες 4 εβδομάδες νεογνά με σοβαρής μορφή ΑτΠ παρουσίασαν αύξηση βάρους 6,7±4 gr/kg/day, σε σύγκριση με νεογνά που εμφάνισαν ήπια μορφής ή καθόλου ΑτΠ και είχαν αύξηση βάρους 9,3±4,5 gr/kg/day^[88]. Σε παρόμοια μελέτη των Jongmoon King et al, τις πρώτες 6 εβδομάδες η αύξηση βάρους ήταν 6,3 και 8,3 gr/kg/day σε παρόμοιες ομάδες πρόωρων νεογνών, ενώ ο ρυθμός αύξησης <4,5 gr/kg/day τις πρώτες 2 εβδομάδες αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑτΠ^[130]. Τέλος να σημειώσουμε πως στην αρχική μελέτη των Wallace et al, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 9,6 και 10,9 gr/kg/day που συγκλίνουν με το δικό μας όριο των 10 gr/kg/day^[23].

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω αποτελέσματα, η αύξηση του βάρους των πρόωρων νεογνών ειδικά τις πρώτες εβδομάδες της εξωμητρίου ζωής, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη της ΑτΠ. Τα περισσότερα σύγχρονα προγνωστικά μοντέλα (WINROP, ROPscore, OMA-ROP) λαμβάνουν υπόψιν την αύξηση βάρους για τον συνυπολογισμό της πιθανότητας ανάπτυξης ΑτΠ^{[89][96][102]}.

Στα παραπάνω πρέπει να προσθέσουμε και τις τρέχουσες οδηγίες για πρώιμη αυξημένη θερμιδική παροχή για την ομαλή αγγειογένεση των πρόωρων νεογνών^[131]. Αντιλαμβανόμενοι την σημασία της πρώιμης αύξησης βάρους, οι προσφάτως αναθεωρημένες διεθνείς οδηγίες συνιστούν θερμιδική πρόσληψη τις πρώτες ημέρες ζωής των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών της τάξης των 110-130 kcal/kg/day^[132].

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης αποκαλύπτουν πως η πιθανότητα ενός νεογνού να αναπτύξει ΑτΠ είναι πιο αυξημένη τις πρώτες εβδομάδες και πιο συγκεκριμένα το διάστημα μεταξύ 30^{ης} και 34^{ης} εβδομάδας. Ειδικότερα, χρησιμοποιώντας την διορθωμένη ηλικία ενός νεογνού ως ανεξάρτητο παράγοντα, βρέθηκε πως όσο μικρότερη η διορθωμένη ηλικία ενός νεογνού, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ανάπτυξης ΑτΠ, καθώς η πιθανότητα ανάπτυξης ΑτΠ

ενός πρόωρου νεογνού είναι ιδιαίτερα αυξημένη τις πρώτες εβδομάδες ελέγχου και δη στο διάστημα μεταξύ 30^{ης} και 31^{ης} εβδομάδος (16.227 και 15.513 υψηλότερη πιθανότητα από ένα νεογνό 38^{ης} εβδομάδας).

Ως εκ τούτου, η ανάλυση μας επιβεβαιώνει προηγηθείσες αναφορές πάνω στο θέμα. Το συγκεκριμένο εύρημα τονίζει την αναγκαιότητα και την σπουδαιότητα του χρόνου ελέγχου, καθώς η ΑτΠ εμφανίζεται σε ένα σχετικά μικρά χρονικό παράθυρο.

8.3 Αξονικό μήκος Οφθαλμού

Σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές, το αξονικό μήκος εμφανίζει μια γραμμική αύξηση και στις δυο ομάδες της παρούσας μελέτης^{[106][109]}. Ο ρυθμός αύξησης εμφανίζεται μικρότερος σε πρόωρα νεογνά που εμφάνισαν ΑτΠ (0,11 mm/week) σε σύγκριση με τα πρόωρα νεογνά χωρίς ΑτΠ (0,24 mm/week). Επιπρόσθετα, όπως φαίνεται και από το γράφημα 7.7 του 7^{ου} Κεφαλαίου η εβδομαδιαία μεταβολή του αξονικού μήκους είναι πάντοτε μεγαλύτερη του 0,13 mm σε νεογνά χωρίς ΑτΠ, ενώ δεν ξεπερνά σε καμία περίπτωση τα 0,14 mm σε νεογνά με ΑτΠ, αντανακλώντας το μικρότερο ρυθμό αύξησης.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά το αξονικό μήκος των πρόωρων, δείχνει πως παρόλο που αρκετοί συγγραφείς έχουν ασχοληθεί με το θέμα, υπάρχουν λίγα δεδομένα που να αναδεικνύουν μετρήσεις σε εβδομαδιαία βάση, ενώ υπάρχει έλλειψη ειδικά στον διαχωρισμό νεογνών με και χωρίς ΑτΠ. Μελέτες πάνω σε πρόωρα νεογνά χωρίς ΑτΠ καταδεικνύουν εβδομαδιαία αύξηση του AL που κυμαίνεται από 0,18 mm/week με 0,19 mm/week, με τα 0,30 mm/week να αποτελούν την ακραία τιμή σε μια μεμονωμένη σειρά^{[105][106][110]}. Σε άλλη μελέτη πάνω στην ανάπτυξη του οφθαλμού πρόωρων νεογνών χωρίς ΑτΠ, το αξονικό μήκος εμφανίζεται να αυξάνεται κατά 0,16 mm την εβδομάδα^[111]. Ωστόσο, σε αυτή τη σειρά τα νεογνά παρακολουθούνταν μέχρι και την 52^η εβδομάδα, και αναφέρεται ότι ο ρυθμός αύξησης του

βολβού μειώνεται μετά την 40^η εβδομάδα^{[108][109][110]}. Αυτό, ίσως εν μέρει, εξηγεί τον αυξημένο εβδομαδιαίο ρυθμό της παρούσας μελέτης (0,24 mm/week) καθώς καταγράψαμε τιμές μέχρι και την 38^η εβδομάδα. Σε μελέτη των O'Brien et al., που δεν συμπεριέλαβαν νεογνά με ΑτΠ, γίνεται αναφορά για αύξηση του AL μέχρι και 0,20 mm εβδομαδιαίως μέχρι και την 40^η εβδομάδα και 0,14 mm μετέπειτα^[109]. Σε μελέτη των Fledelius et al, που συμπεριέλαβαν πρόωρα νεογνά με ΑτΠ σταδίου 1 και 2, βρήκαν ρυθμό αύξησης 0,19 mm/week και 0,13 mm/week, πριν και μετά την 40^η εβδομάδα αντίστοιχα^[108]. Σε μελέτη του Laws et al., που επίσης συμπεριέλαβαν πρόωρα νεογνά με ΑτΠ σταδίου 1,2 και 3 ορισμένα εξ'αυτών χρειάστηκαν θεραπεία με κρυσταλλική ή diode laser, αναφέρουν εβδομαδιαίο ρυθμό αύξησης 0,18 mm/week με μικρότερο αξονικό μήκος σε νεογνά που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία^[110]. Σε μελέτη των Cook et al., στην οποία επίσης συμμετείχαν νεογνά με ΑτΠ μέχρι και σταδίου 3+, αναφέρεται εβδομαδιαία αύξηση της τάξης του 0.152 mm/week^[111]. Στη δική μας ομάδα νεογνών με ΑτΠ, εμφανίζεται μικρότερος ρυθμός αύξησης 0,11 mm/week. Ωστόσο, δεν μπορεί να επιχειρηθεί άμεση σύγκριση με τις προηγούμενες μελέτες καθώς δεν υπάρχει σε αυτές ο διαχωρισμός των νεογνών σε ομάδες με και χωρίς ΑτΠ. Η μόνη μελέτη που διακρίνει τα νεογνά με και χωρίς ΑτΠ, είναι των Ozdemir et al, χωρίς όμως προοπτικές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Στη δική τους μελέτη, επιβεβαιώνεται το μικρότερο AM σε νεογνά με ΑτΠ και μάλιστα η διαφορά αυτή αποδίδεται στο μεγαλύτερο βάθος του υαλοειδούς σώματος^[133].

Η διαφορά στο ρυθμό αύξησης που καταγράφηκε μεταξύ των δυο ομάδων της μελέτης μας όσον αφορά στο αξονικό μήκος του οφθαλμού, είχε αντίκτυπο όπως αναμενόταν και στην τελική μέτρηση αυτού. Έτσι στη 38^η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης, το αξονικό μήκος στα πρόωρα νεογνά με και χωρίς ΑτΠ, ήταν 16.40±0.52 mm και 17.05±0.42mm αντίστοιχα. Όσον αφορά σε τελειόμηνη ηλικία (40 εβδομάδων), οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν πως το αξονικό μήκος κυμαίνεται από 16,6-17 mm. Στη δική μας ομάδα νεογνών χωρίς ΑτΠ, το αξονικό μήκος (17,05 mm) εμφανίζεται ελαφρώς αυξημένο σε σχέση με προηγούμενες μελέτες που κυμαίνονταν από 16.60 και 16.84 mm. Τα αποτελέσματα είναι πιο κοντά σε αυτά της μελέτης

των Fledelius et al., που παρουσίασαν αξονικό μήκος στις 40 εβδομάδες 17.02 mm και 17.03 mm σε πρόωρα (ανάμεσά τους και νεογνά με ΑτΠ σταδίου 1 και 2) και τελειόμηνα νεογνά αντίστοιχα^[108]. Η δική μας τιμή του αξονικού μήκους σε πρόωρα νεογνά με ΑτΠ στις 38 εβδομάδες (16.40mm), είναι ελαφρώς μικρότερη από εκείνη που αναφέρεται στη μελέτη των Laws et al. (16.65mm)^[110]. Ωστόσο στην τελευταία μελέτη προσμετρήθηκαν νεογνά χωρίς ΑτΠ και οι τιμές καταγράφηκαν μέχρι την 41^η εβδομάδα. Στην 40^η εβδομάδα, η μελέτη των Cook et al., ανέφερε τιμές αξονικού μήκους μεταξύ 16.60-16.80 mm για νεογνά με ΑτΠ σταδίου 1-3 και 16.40 mm για σταδίου 3+^[111]. Τέλος σε μελέτη των Zha Y et al, στην 40^η εβδομάδα, νεογνά με ΑτΠ παρουσίασαν μικρότερο αξονικό μήκος, της τάξης των 17,08±0,67 mm, έναντι 17,34±0,55 mm των νεογνών χωρίς ΑτΠ. Παράλληλα οι συγγραφείς αναφέρουν πως το αξονικό μήκος των πρόωρων νεογνών ήταν σε συνάρτηση με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και την περίμετρο της κεφαλής, με τους δυο πρώτους παράγοντες να υποδηλώνουν πως ο βαθμός προωρότητας επηρεάζει την ανατομική αύξηση του οφθαλμού^[134].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η εμφάνιση της ΑτΠ σχετίζεται με μικρότερο αξονικό μήκος οφθαλμού κατά την τελειόμηνη ηλικία. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει πως τα μάτια που αναπτύσσουν ΑτΠ χαρακτηρίζονται από καθυστερημένη ανάπτυξη του οφθαλμού και πιθανώς αυτό οφείλεται σε παθολογική αγγείωση στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς^[112]. Πειραματικά δεδομένα από μάτια πιθήκων, υποδηλώνουν πως η περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς διαδραματίζει τον πλέον σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της εμμετροποίησης^[113]. Σημειώνεται πως η αγγείωση της περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς είναι ανώμαλη (ή ακόμη και απύσα) σε οφθαλμούς με ΑτΠ^[113]. Τα παραπάνω στοιχεία υποδεικνύουν καθυστερημένη ανάπτυξη του βολβού ίσως λόγω του βιολογικού stress που ασκείται από την αμφιβληστροειδοπάθεια^[135]. Έχει επίσης υποτεθεί πως η ΑτΠ, εντοπιζόμενη στο σημείο του οφθαλμού που υπόκειται στη μέγιστη ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής και πρώιμης νεογνικής ζωής, ίσως ασκεί επίδραση στο πρόσθιο μέρος του σκληρού χιτώνα αλλά και στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού^{[135][136]}. Στη δική μας μελέτη δε συμπεριλάβαμε μετρήσεις βάθους

προσθίου θαλάμου, ωστόσο ο καταγεγραμμένος μειωμένος ρυθμός αύξησης του αξονικού μήκους σε νεογνά με ΑτΠ υποστηρίζει την θεωρία του περιορισμού της επιμήκυνσης του βολβού λόγω της ΑτΠ.

8.4 Κεντρικό Πάχος Κερατοειδούς

Στον αντίποδα το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς CCT, όπως έχει προκύψει από προηγούμενες μελέτες, εμφανίζει σταδιακή μείωση στην εμβρυϊκή ζωή μέχρι την τελειόμηνη ηλικία^{[114][115][116]}. Ο γραμμικός ρυθμός μείωσης επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη. Ωστόσο, ο ρυθμός αυτός εμφανίζεται μειωμένος στα νεογνά με ΑτΠ, καθώς σε αυτά καταγράφηκε ελάχιστη ή καθόλου μείωση του πάχους του κερατοειδούς. Εβδομαδιαία μείωση του CCT < 0.5 μm είναι ενδεικτική ανάπτυξης ΑτΠ. Παραδόξως, σε κάποια νεογνά που ανέπτυξαν ΑτΠ, καταγράφηκε ακόμη και μικρή αύξηση του CCT. Επίσης, ο ρυθμός μείωσης εμφανίζεται χαμηλότερος σε πρόωρα νεογνά με ΑτΠ (10,93 μm/week) από ότι στα πρόωρα νεογνά χωρίς ΑτΠ (16,11 μm/week), έχοντας ως αποτέλεσμα διαφορετικό τελικό πάχος κερατοειδούς στην 38^η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης (571.52±37.05 μm πρόωρα νεογνά με ΑτΠ και 541.85±77.56 μm σε πρόωρα νεογνά χωρίς ΑτΠ). Σε μελέτη των Acar et al., αναφέρεται μέση τιμή CCT της τάξης των 590.67 μm σε σύνολο 470 νεογνών που υποβλήθηκαν σε έλεγχο για ΑτΠ^[137]. Στα νεογνά αυτά έγινε μόλις μία μέτρηση σε διορθωμένη ηλικία κύησης 35.94±4 εβδομάδων, και δεν έγινε συσχέτιση με την εμφάνιση της ΑτΠ. Ωστόσο, τα ευρήματα στη δική μας μελέτη, καταδεικνύουν μια δραματική μείωση του CCT από 653.99 μm στην ηλικιακή ομάδα νεογνών ≤32 εβδομάδων σε 554.27 μm στην ηλικιακή ομάδα 37-40 εβδομάδων. Σε μελέτη των Uva et al. και σε σύνολο 33 νεογνών, αναφέρονται τιμές CCT 599±36 μm σε ηλικία 34±3 εβδομάδων και 576±26 μm στις 40±1 εβδομάδες, τιμές που είναι σε σχετική συμφωνία με τις δικές μας μετρήσεις των 593 μm στις 35 εβδομάδες και 541 μm στις 38 εβδομάδες στην ομάδα νεογνών χωρίς ΑτΠ, και 606 μm στις 35 εβδομάδες και 571 στις 38 στην ομάδα νεογνών με

ΑτΠ^[117]. Παρόμοια δεδομένα κατέγραψαν και οι Kriwan et al στη δική τους μελέτη, που βρήκαν μέση τιμή CCT 691 μm σε σύνολο 35 νεογνών στις 31 εβδομάδες, τιμή συγκρίσιμη με τις δικές μας των 636 και 667μm στις ομάδες με και χωρίς ΑτΠ στις ίδια ηλικία^[138]. Η δική μας τελική μέση τιμή του CCT των 541,85 μm στις 38 εβδομάδες για την ομάδα νεογνών χωρίς ΑτΠ είναι ελαφρώς χαμηλότερη από τις βιβλιογραφικές αναφορές, καθώς στις προηγούμενες μελέτες έχουν συμπεριλάβει νεογνά με και χωρίς ΑτΠ. Οι προηγούμενες μελέτες έχουν καταδείξει την αρνητική συσχέτιση της ηλικίας κύησης και της χρονολογικής ηλικίας με το CCT^{[116][136]}. Στη δική μας μελέτη εμπλουτίσαμε αυτή τη γνώση, επιδεικνύοντας πως η αναμενόμενη μείωση του CCT σε νεογνά τις πρώτες εβδομάδες μετά την πρόωρη γέννηση επηρεάζεται από την παρουσία της αμφιβληστροειδοπάθειας. Αυξημένο CCT σε νεογνά μετά τη γέννηση σχετίζεται με αυξημένο κλείσιμο των ματιών ενδομητρίως, ενώ μειωμένο πάχος μετά την γέννηση αποδίδεται στον καλύτερο έλεγχο τη ενυδάτωσης του κερατοειδούς, εξάτμισης της δακρυϊκής στιβάδας και αναδόμησης του κερατοειδούς με διάταξη των κολλαγόνων ινιδίων, τα οποία πιθανόν να διαταράσσονται από την καθυστερημένη ανάπτυξη των οφθαλμών με ΑτΠ^{[116][118]}.

8.5 Συσχετίσεις βιομετρικών δεδομένων

Προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετίσει την ΑτΠ με διαθλαστικά σφάλματα σε πρόωρα νεογνά και ειδικά με την ανάπτυξη της μυωπίας στην προσχολική και στη πρώιμη σχολική ηλικία^{[139][140][141]}. Έχει καταγραφεί ως μυωπία της προωρότητας και έχει αποδοθεί στον ρηχό πρόσθιο θάλαμο, στην αυξημένη διαθλαστική δύναμη του κρυσταλλοειδούς φακού, στην πρόσθια μετατόπιση του φακού, στην αυξημένη κυρτότητα του κερατοειδούς και στο μικρότερο αξονικό μήκος για τη δεδομένη διαθλαστική δύναμη του ματιού^{[111][139][142]}. Οι δικές μας παράμετροι δεν μπορούν να συσχετιστούν άμεσα με τα διαθλαστικά σφάλματα που αναπτύσσουν τα πρόωρα νεογνά. Ωστόσο εμμέσως υποδηλώνουν διαταραχή της ομαλής ανατομικής ολοκλήρωσης του οφθαλμού που μπορεί να συνεπάγεται μετέπειτα ροπή προς την αμετροπία. Για καλύτερη

κατανόηση της ανάπτυξης των οφθαλμών των πρόωρων νεογνών και την επίδραση της ΑτΠ στην οφθαλμική ανάπτυξη, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στην καταγραφή των βιομετρικών παραμέτρων σε συνδυασμό με τη διαθλαστική κατάσταση από τις πρώτες εβδομάδες της ζωής μέχρι την εφηβεία.

8.6 Συμπεράσματα μελέτης

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι η ανάπτυξη της ΑτΠ σε πρόωρα νεογνά σχετίζεται με μειωμένο αξονικό μήκος του οφθαλμού και αυξημένο CCT σε σύγκριση με πρόωρα νεογνά χωρίς ανάπτυξη της ΑτΠ. Επίσης ο ρυθμός αύξησης του αξονικού μήκους καταγράφεται μειωμένος ενώ παράλληλα ο ρυθμός μείωσης του CCT καταγράφεται επίσης μειωμένος. Παράλληλα από την ανάλυση των δεδομένων των παραπάνω μεταβλητών, προέκυψαν όρια τιμών τα οποία υποδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΑτΠ. Η μελέτη μας παρουσιάζει προοδευτικά εβδομαδιαία δεδομένα για την αύξηση του ΑΜ στο διάστημα από την 30^η έως την 38^η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης. Τα δεδομένα μας αφορούν συγκεκριμένη ομάδα πρόωρων νεογνών που υποβάλλονται σε έλεγχο για ΑτΠ, και επομένως διαφέρουν σε σχέση με προηγούμενες μελέτες. Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν πως η ΑτΠ επηρεάζει την ανάπτυξη των βιομετρικών παραγόντων και της οφθαλμικής ανάπτυξης. Επιπρόσθετα η μη επεμβατική μέθοδος της υπερηχογραφίας για την καταγραφή του AL και του CCT στα πρόωρα νεογνά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της εξωμήτριας ζωής παρέχει σημαντικές πληροφορίες στην κατανόηση της ανάπτυξης του οφθαλμού παρουσία της ΑτΠ. Σε σύμπνοια με προηγούμενες μελέτες, στη δική μας μελέτη η τάση για μικρότερο AL, αυξημένο CCT και μειωμένο ρυθμό πρόσληψης βάρους χαρακτηρίζει τα πρόωρα νεογνά που αναπτύσσουν ΑτΠ. Συνεπώς η παρούσα μελέτη αποκαλύπτει τη συσχέτιση του αξονικού μήκους του οφθαλμού, του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς, και του ρυθμού αύξησης βάρους με την

αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας και θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό έναυσμα για περαιτέρω έρευνα και για την ανάπτυξη μελλοντικών μοντέλων πρόβλεψης της νόσου.

Βιβλιογραφία

- [1] **Terry TL.** Retrolental fibroplasia. *J Pediatr.* 1946; 29:770-3.
- [2] **Szewczyk TS.** Retrolental fibroplasia; etiology and prophylaxis. *Am J Ophthalmol* 1952; 35: 301-311.
- [3] **Campbell K.** Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
- [4] **Ryan H.** Retrolental fibroplasia; a clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol* 1952; 35: 329-342 .
- [5] **Cross CW.** Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet.* 1973; 2: 954-956.
- [6] **Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O’Sullivan J, Foster A.** Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997;350:12–14.
- [7] **Sellheyer K, Spitznas M.** Morphology of the developing choroidal vasculature in the human fetus. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988; 226:461-467.
- [8] **Provis JM.** Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retinal Eye Res.* 2001; 20:799-821.
- [9] **Stone J, Itin A, Alon T, Pe’er J, Gnessin H, Chan-Ling T, Keshet E.** Development of the retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*1995; 15:4738-4747.
- [10] **Keshet E.** Preventing pathological regression of blood vessels. *J Clin Invest.* 2003; 112:27-29.

- [11] **Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, Padrini L, Araimo G, Fumagalli M, Groppo M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F.** The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: 2-20.
- [12] **McColm JR, Fleck BW.** Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol.* 2001; 6:453-460.
- [13] **Langford K, Nicolaides K, Miell JP.** Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod.* 1998;13:1389–93.
- [14] **Hellstrom A1, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjodell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE.** Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 8; 98(10): 5804–5808.
- [15] **Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE.** Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92:905–9.
- [16] **Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G.** Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003;112:1016–20.
- [17] **Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, Smith LE.** IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease. *Early Hum Dev.* 2016;102:13-19.
- [18] **Hellstrom A, Ley D, Hallberg B, Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Ramenghi LA, Borg J, Smith LEH, Hard AL.** IGF-1 as a Drug for Preterm Infants: A Step-Wise Clinical Development. *Curr Pharm Des.* 2017;23(38):5964-5970.

- [19] **Brown DR, Milley JR, Ripepi UL, Biglan AW.** Retinopathy of prematurity: risk factors in a five year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child.* 1987; 141:154-160.
- [20] **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):990-6.
- [21] **Leslie M. Pierce#, Edward L. Raab, Ian R. Holzman, Robin N. Ginsburg, Scott E. Brodie, and Annemarie Stroustrup.** Importance of birth weight as a risk factor for severe retinopathy when gestational age is 30 or more weeks. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(6): 1227–1230.
- [22] **Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS.** Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992;6(1):62-80.
- [23] **Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG.** Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2000;4(6):343-7.
- [24] **Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T.** Oxygen studies in retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1953;36:1511–22.
- [25] **Ashton N, Ward B, Serpell G.** Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954;38:397–430.
- [26] **SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network** Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362:1959–69.
- [27] **Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, et al.** Blood gases and retinopathy of prematurity: The ELGAN Study. *Neonatology.* 2011;99:104–1.

- [28] **Moreton RB, Fleck BW, Fielder AR, Williams CA, Butler L, Wilson C, Cocker K, Juszcak E, King A, Stenson B, Brocklehurst P; BOOST-II UK Collaborative Group.** The effect of oxygen saturation targeting on retinal blood vessel growth using retinal image data from the BOOST-II UK Trial. *Eye*. 2016; 30:577-81.
- [29] **STOP-ROP Multicenter Study Group.** Supplemental therapeutic oxygen for pre-threshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 105:295-310 2000
- [30] **Cayabyab R, Arora V, Wertheimer F, Durand M, Ramanathan R.** Graded oxygen saturation targets and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants *Pediatr Res*. 2016;80(3):401-6.
- [31] **Mariani G, Cifuentes J, Waldemar A.** Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics*. 1999; 104: 1082-1088.
- [32] **Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I:** Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*.2006; 89:56-59.
- [33] **Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G.** Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011; 31:251-7
- [34] **Slidsborg C, Jensen LB, Rasmussen SC, Fledelius HC, Greisen G, Cour M.** Early postnatal hyperglycaemia is a risk factor for treatment-demanding retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102:14-18.
- [35] **Aralikatti AK, Mitra A, Denniston AK, Haque MS, Ewer AK, Butler L.** Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2010; 95: 174-176.
- [36] **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; 115:990-996 .

- [37] **Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM.** The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017; 48:553-562.
- [38] **Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S.** Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children *Med Arch*. 2015; 69: 409–413.
- [39] **Blumenfeld LC, Siatkowski RM, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT.** Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol*. 1998; 125:197-203.
- [40] **Fellows RR, McGregor ML, Bremer DL, Rogers GL, Miller D.** Retinopathy of prematurity in discordant twins. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995; 32: 86-88.
- [41] **Zong-Hua Wang, Yao-Yu Li, Zhi-Min Liu.** Birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity in discordant twins in China. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7: 663-667.
- [42] **Chan RP, Yonekawa Y, Morrison MA, Sun G, Wong RK, Perlman JM, Chiang MF, Lee TC, Hartnett ME, Deangelis MM.** Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 1385-1390.
- [43] **Trifonova K, Slaveykov K, Mumdzhev H, Dzhelebov D.** Artificial Reproductive Technology - A Risk Factor for Retinopathy of Prematurity. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(11):2245-2249.
- [44] **Muller DPR:** Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye*. 1992; 6:221-225.
- [45] **Aranda JV, Clark TE, Maniello R, et al.** Blood transfusions: a possible potentiating risk factor in retrolental fibroplasia. *Pediatr Res*. 1975; 9:362.

- [46] **Bard H, Cornet A, Orquin J, et al.:** Retrolental fibroplasia and exchange transfusions. *Pediatr Res.* 1975; 9:362.
- [47] **Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G.** Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2018; 2: 18(1):83.
- [48] **Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al.: for the Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group.** Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1988; 338:1572-1576.
- [49] **Chen ML, Allred EN, Hecht JL, et al.:** Placenta microbiology and histology, and the risk for severe retinopathy of prematurity. for the ELGAN Study *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(10): 7052–7058.
- [50] **American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology.** Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*2006;117(2):572-6.
- [51] **Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR.** UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum* 2008; 84: 71-74.
- [52] **Lee SK, Normand C, McMillan D, et al.: for the Canadian Neonatal Network.** Evidence for changing guidelines for routine screening for retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155: 387-395.
- [53] **Ahmet Yagmur Bas, Nihal Demirel, Esin Koc, Dilek Ulubas Isik, İbrahim Murat Hirfanoglu, Turan Tunc, on behalf of the TR-ROP Study Group** incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1711-1716.

- [54] **Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering A, Wilson ME.** Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):608-12.
- [55] **Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al.** Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1470–1476.
- [56] **Fierson WM; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology;** Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018;142(6).
- [57] **Kiyota M1, Hiraoka M, Watanabe T.** Optimum timing of initial examination for retinopathy of prematurity *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2010;114(4):356-61.
- [58] **The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited.** International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 991-999.
- [59] **Section on 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(2): 572–6.
- [60] **Wu C1, Petersen RA, VanderVeen DK.** RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS.* 2006;10(2):107-11.
- [61] **Azad R, Chandra P, Khan MA, Darswal A.** Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:36–39.

- [62] **Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, et al.** Influence of fluorescein angiography on the diagnosis and management of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122:1601–1608.
- [63] **Gursoy H, Bilgec MD, Erol N, et al.** The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol* 2016;36:591–600.
- [64] **Erol MK, Ozdemir O, Turgut Coban D, et al.** Macular findings obtained by spectral domain optical coherence tomography in retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol* 2014;6:468653–468657.
- [65] **Chavala SH, Farsiu S, Maldonado R, et al.** Insights into advanced retinopathy of prematurity using handheld spectral domain optical coherence tomography imaging. *Ophthalmology* 2009;116:2448–2456.
- [66] **Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr.** The Cutting Edge of Retinopathy of Prematurity: Expanding the Boundaries of Diagnosis and Treatment. *Retina*. 2017;37(12):2208-2225.
- [67] **Good WV.** Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102: 233-50.
- [68] **Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.** Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity : preliminary results. *Arch Ophthalmology* 1988; 106: 471-9.
- [69] **Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, et al.:** Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 1999; 3:234-240.
- [70] **Capone A, Diaz-Rohena R, Sternberg P, et al.:** Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116:444-450.

- [71] **Christiansen SP, Bradford JD**: Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 11995; 19: 175-180.
- [72] **Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group**: Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.*2011; 364: 603-615.
- [73] **Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, Chuang CC, Wu WC**.Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for Retinopathy of Prematurity; comparison between Ranibizumab and Bevacizumab ; *Retina* 2015 Apr 35(4) 667-74
- [74] **Erol MK, Coban DT, Sari ES, Bilgin AB, Dogan B, Ozdemir O, Tunay ZO**. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(6):340-3.
- [75] **Alyamaç Sukgen E, Çömez A, Koçluk Y, Cevher S**. The Process of Retinal Vascularization after Anti-VEGF Treatment in Retinopathy of Prematurity: A Comparison Studybetween Ranibizumab and Bevacizumab. *Ophthalmologica.* 2016;236(3):139-147.
- [76] **Wu WC, Shih CP, Lien R, Wang NK, Chen YP, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC**. Serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017;37(4):694-701.
- [77] **Kimyen S. Mete A**. Comparison of Bevacizumab and Ranibizumab in the Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity affecting zone I. *Ophthalmologica.* 2018;240(2):99-10.
- [78] **Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, Ehrh O, Aisenbrey S, Roeder J, Gerding H, Jandek C, Smith LEH, Walz JM**; Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of

- Prematurity (CARE-ROP) Study Group. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(3):278-286.
- [79] **RAINBOW Study:** RAnibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity (RAINBOW)
- [80] **Klufas MA, Chan RV.** Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2015;52(2):77-84.
- [81] **Beyrau K, Danis R.** Outcomes of primary scleral buckling for stage 4 retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol.* 2003;38(4):267-71.
- [82] **Choi MY, Yu YS.** Efficacy of removal of buckle after scleral buckling surgery for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2000;4(6):362-5.
- [83] **Chow DR, Ferrone PJ, Trese MT.** Refractive changes associated with scleral buckling and division in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(11):1446–1448.
- [84] **PK Shah, V Narendran, N Kalpanaand KA Tawansy.** Anatomical and visual outcome of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Eye* 2009; 23: 176–180.
- [85] **Ramak Roohipoor, Reza Karkhaneh, Mohammad Riazi-Esfahani, Fariba Ghasemi, Mehdi Nili-Ahmadabadi.** Surgical Management in Advanced Stages of Retinopathy of Prematurity; Our Experience. *J Ophthalmic Vis Res.* 2009; 4(3): 185–190.
- [86] **Nudleman E, Robinson J, Rao P, Drenser KA, Capone A, Trese MT.** Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2005; 122(4): 755–759.
- [87] **Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U.** Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye* 2011; 25: 725-729.

- [88] **Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS.** Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 831-836.
- [89] **McCauley K, Chundu A, Song H, High R, Suh D.** Implementation of a Clinical Prediction Model Using Daily Postnatal Weight Gain, Birth Weight, and Gestational Age to Risk Stratify ROP. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2018; 55(5): 326-334.
- [90] **Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, Smith LE, Hellström A.** Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1711–1718.
- [91] **Loqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, Hellström A.** Validation of a new retinopathy of prematurity 14 screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 622–627.
- [92] **Zepeda-Romero LC, Hård AL, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez- Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, Ramirez- Valdivia JM, Gonzalez-Bernal C, Valtierra-Santiago CI, Garnica- Garcia E, Löfqvist C, Hellström A.** Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 720-723.
- [93] **Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, Källen K, Holmström G, Hård AL, Smith LE, Löfqvist C, Hellström A.** WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS One* 2013; 8: 73256.
- [94] **Eriksson L, Lidén U, Löfqvist C, Hellström A.** WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sörmland and Västmanland. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 964-966.

- [95] **Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H, Hellstrom A, Löfqvist C, Stenson BJ, Fleck BW.** Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F29-F33.
- [96] **Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS.** A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye* 2012; 26: 400-406.
- [97] **Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM.** Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010; 99: 519-525.
- [98] **Pieh C, Krüger M, Lagrèze WA, Gimpel C, Buschbeck C, Zirrgiebel U, Agostini HT.** Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3709-3713.
- [99] **Binenbaum G1, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, Kirpalani H; Premature Infants in Need of Transfusion Study Group** A clinical prediction model to stratify the retinopathy of prematurity risk using postnatal weight. *Pediatrics*. 201;127(3):607-14.
- [100] **E Sjostrom, P Lundgren, I Ohlund, G Holmstrom, Hellstrom, M Domellof.** Low energy intake during thw first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of premaurity in extremely preterm infants *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 2016; 101(2): 108-13.
- [101] **Zong-Hua Wang, Peng-Fen Gao, Hua Bai, Yao-Yu Li.** Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of ROP *Int J Ophathalmol* 2015; 8: 1207–1210.
- [102] **Biniwale M, Weiner A, Sardesai S, Cayabyab R, Barton L, Ramanathan R.** Early postnatal weight gain as a predictor for the development of retinopathy of prematurity *J Matern Neonatal Med* 2019; 32 : 429-433.

- [103] **Kim J, Jin JY, Kim SS.** Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr.* 2015;58(2):52-9.
- [104] **Deborah K. VanderVeen, Camilia R. Martin, Reshma Mehendale, Elizabeth N. Allred, Olaf Dammann, Alan Leviton³, for the ELGAN Study Investigators** Early Nutrition and Weight Gain in Preterm Newborns and the Risk of Retinopathy of Prematurity *PLoS One.* 2013; ;8(5): 64325.
- [105] **Harayama K, Amemiya T, Nishimura H.** Development of the eyeball during fetal life. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1981; 18:37-40.
- [106] **Tucker SM Enzenauer RW Levin AV Morin JD Hellmann J.** Corneal diameter, axial length and intraocular pressure in premature infants. *Ophthalmology.* 1992;99:1296–1300.
- [107] **Fledelius HC, Christensen AC.** Reappraisal of the human ocular growth curve in fetal life, infancy and early childhood. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 918–21.
- [108] **Fledelius HC.** Preterm delivery and the growth of the eye. An oculometric study of eye size around term-time. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1992; 204:10-5.
- [109] **O'Brien C, Clark D.** Ocular biometry in preterm infants without retinopathy of prematurity. *Eye.* 1994; 8:662-5.
- [110] **Laws DE, Haslett R, Ashby D, O'Brien C, Clark D.** Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye.* 1994; 8: 427–430.
- [111] **Cook A, White S, Batterbury M, Clark D.** Ocular growth and refractive error development in premature infants without and without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 5199–5120.

- [112] **Fledelis CH, Fledelius C.** Eye Size in Threshold Retinopathy of Prematurity, Based on a Danish Preterm Infant Series: Early Axial Eye Growth, Pre- and Postnatal Aspects *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):4177-84.
- [113] **Munro RJ, Fulton AB, Chui TY, Moskowitz A, Ramamirtham R, Hansen RM, Prabhu SP, Akula JD** Eye growth in term- and preterm-born eyes modeled from magnetic resonance images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):3121-31.
- [114] **Portellinha W & Belfort R Jr.** Central and peripheral corneal thickness in newborns. *Acta Ophthalmol*1991; 69: 247–250.
- [115] **Jethani J, Shah K, Jethani M.** Evaluating the change in central corneal thickness in neonates (term and preterm) in Indian population and the factors affecting it. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63: 501–503.
- [116] **Kirwan C1, O'Keefe M, Fitzsimon S.** Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83(6):751-3.
- [117] **Uva MG, Reibaldi M, Longo A, Avitabile T, Gagliano C, Scollo D, Lionetti E, Reibaldi A.** Intraocular pressure and central corneal thickness in premature and full-term newborns. *J AAPOS.* 2011 Aug; 15(4):367-9.
- [118] **Al-Umran KU & Pandolfi MF.** Corneal diameter in premature infants. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76: 292–293.
- [119] **Page JM, Schneeweiss S, Whyte HEA, Harvey P.** Ocular sequelae in premature infants. *Pediatrics.* 1993; 92: 787–790.
- [120] **Laws D, Shaw DE, Robinson J, Jones HS, Ng YK, Fielder AR.** Retinopathy of prematurity: a prospective study. Review at six months. *Eye.* 1992; 6: 477–483.
- [121] **Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowski I, Sherf I, Ben-Sira I.** Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67: 170–173

- [122] **Fledelius HC.** Pre-term delivery and the growth of the eye. An ophthalmometric study of the size around term-time. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1992; 204: 10-15.
- [123] **IBM SPSS Software:** Ibm.com. Έκδοση 24.0. Διαθέσιμο σε [:https://www.ibm.com/analytics/data-science/predictive-analytics/spss-statistical-software;](https://www.ibm.com/analytics/data-science/predictive-analytics/spss-statistical-software) 2017.
- [124] **Field A.** Discovering Statistics Using Spss. 3η έκδοση. Sage; 2009.
- [125] **Wilson JR, Lorenz KA.** Modeling Binary Correlated Responses using SAS, SPSS and R. Springer; 2015.
- [126] **Kumar R, Indrayan A.** Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Medical Researchers. *Indian Pediatrics.* 2011; 48: 277-287.
- [127] **Hellstrom A, Smith LE, Dammann O.** Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013; 382: 1445–1457.
- [128] **Gui-shuang Ying, Deborah VanderVeen, Ebenezer Daniel, Graham E Quinn, Agnieszka Baumritter.** Risk Score for Predicting Treatment-Requiring Retinopathy of Prematurity in the e-ROP Study. *Ophthalmology.* 2016; 123(10): 2176–2182.
- [129] **García-Serrano JL, Ramírez-García MC, Piñar-Molina R.** Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(4):191-8.
- [130] **Kim J, Jin JY, Kim SS.** Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr.* 2015;58(2):52-9.
- [131] **Wu C, Lofqvist C, Smith LE, et al.** for the WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012;130:992–9.

- [132] **Koletzko B, Poindexter B, Uuay R.** Nutritional care of preterm infants. Scientific basis and practical guidelines. *Switzerland: Karger AG*, 2014:297–9.
- [133] **Özdemir Ö, Özen Tunay Z, Ergintürk Acar D.** Growth of biometric components and development of refractive errors in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Turk J Med Sci.* 2016;46(2):468-73.
- [134] **Zha Y, Zhu G, Zhuang J, Zheng H, Cai J, Feng W.** Axial Length and Ocular Development of Premature Infants without ROP. *J Ophthalmol.* 2017; 6823965.
- [135] **Fielder A, Quinn G.** Myopia of prematurity: nature, nurture or disease? *Br J Ophthalmol.* 1997; 81: 2–3.
- [136] **Kent D, Pennie F, Laws D, White S, Clark D.** The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. *Eye.* 2000; 14: 23–29.
- [137] **Acar DE, Acar U, Tunay ZO, Ozdemir O, Dolgun A, Erdurmus M.** The intraocular pressure and central corneal thickness in healthy premature infants. *J AAPOS.* 2015; 19: 108–111.
- [138] **Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S.** Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005; 83: 751–753.
- [139] **Gordon RA, Donzis PB.** Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1986; 93: 1593–1598.
- [140] **Wang J, Ren X, Shen L, Yanni SE, Leffler JN, Birch EE.** Development of refractive error in individual children with regressed retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 6018–6024.
- [141] **Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, et al.;** Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *J AAPOS.* 2013; 17: 124–128.

- [142] **Fledelius HC.** Pre-term delivery and subsequent ocular development: 7–10 year follow-up of children screened 1982–84 for ROP. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74: 301–305.