



Središnja medicinska knjižnica

Petrinović-Dorešić, Jelena (2011) *Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1006>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Petrinović - Dorešić

**Retinopatija nedonoščadi – pojavnost,
rizični čimbenici, liječenje i ishod**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Petrinović-Dorešić

**Retinopatija nedonoščadi – pojavnost,
rizični čimbenici, liječenje i ishod**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Klinici za očne bolesti Kliničke bolnice «Sveti Duh» u Zagrebu, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Vjekoslav Dorn

Karl R. Popper:

... If we respect truth, we must search for it by persistently searching for our errors, by indefatigable rational criticism and self-criticism.

Alistar R. Fielder:

...Guidelines are a safety net and have to attempt to foresee the unforeseen, without increasing the workload disproportionately.

Zahvala...

*... voditelju prof. dr. sc. Vjekoslavu Dorn
za poticaj i pomoć u izradbi ovog rada,*

*... mojoj majci, doc. dr. sc. Ljerki Henč Petrinović,
koja mi je u svemu trajni uzor i pomoć,*

*...kolegama i sestrama Kliničke Bolnice Sveti Duh u Zagrebu,
uvijek spremnim za suradnju u brizi za najmanje bolesnike što postoje,*

...i mojoj obitelji, bez čije podrške, pomoći i razumijevanja ovog rada ne bi bilo.

Sadržaj

1	Uvod	. 1
1.1	Definicija ROP-a	. 1
1.2	Javnozdravstveni značaj ROP-a	. 1
1.3	Retinopatija nedonoščadi kroz povijest
2		
1.4	Klasifikacija ROP-a	. 5
1.4.1	Podjela prema lokalizaciji bolesti u zone	. 6
1.4.2	Izražavanje zahvaćenosti u satima	. 7
1.4.3	Stupnjevi bolesti	. 7
1.4.4	«Plus» bolest	. 8
1.4.5	„Prije-plus“ bolest	. 8
1.4.6	Agresivni posteriorni ROP (AP-ROP)	. 8
1.5	Normalni razvoj krvnih žila mrežnice	. 9
1.6	Patogeneza ROP-a	. 12
1.7	Klinički rizični čimbenici razvoja ROP-a	. 14
1.7.1	Kisik	. 14
1.7.2	Rizični čimbenici neovisni o kisiku	. 17
1.7.3	Drugi mogući rizični čimbenici	. 18
1.7.3.1	Surfaktant	. 18
1.7.3.2	Ugljični dioksid	. 18
1.7.3.3	Ostali mogući rizični čimbenici	. 19
1.7.4	Čimbenici koji nemaju utjecaja na ROP	. 19
1.8	Prirodni tijek bolesti	. 19
1.9	Programi probira za ROP	. 22
1.9.1	Kriteriji uključivanja u program probira	. 22
1.9.2	Početak oftalmoloških pregleda	. 25
1.9.3	Pravodobna terapijska intervencija	. 26
1.10	Liječenje	. 27
1.10.1	Krioterapija	. 27
1.10.2	Laser	. 28
1.10.3	Komplikacije liječenja	. 30
1.10.4	Drugi modaliteti liječenja	. 31
1.11	Dugoročno praćenje	. 33
1.11.1	Funkcionalni ishod	. 33
1.11.1.1	Vidna oštrina	. 33
1.11.1.2	Refrakcijske pogreške	. 35
1.11.1.3	Strabizam	. 36
1.11.2	Strukturalni ishod	. 37

2	Hipoteze, ciljevi i svrha istraživanja.	.38
3	Ispitanici i metode	.40
3.1	Vrsta istraživanja	.40
3.2	Ispitanici	.40
3.3	Metode	.41
3.3.1	Daljnje praćenje.	.43
3.3.2	Strukturalni ishod	.43
3.3.3	Funkcionalni ishod	.44
3.4	Statistička analiza podataka	.47
4	Rezultati.	.49
4.1	Pojavnost retinopatije	.49
4.2	Vrijeme pojave ROP-a	.53
4.3	Pojavnost ROP-a s obzirom na GD i PM	.54
4.4	Retinopatija kroz vrijeme – epidemiološki značaj	.58
4.5	Liječenje	.62
4.5.1	Modalitet liječenja	.62
4.5.2	Dob kada je liječenje učinjeno	.62
4.6	Ishod	.64
4.6.1	Strukturalni ishod	.64
4.6.1.1	Utjecaj modaliteta na ishod	.64
4.6.1.2	Utjecaj stupnja retinopatije u kojem je liječenje provedeno	.65
4.6.1.3	Utjecaj zone u kojoj je bila retinopatija kada je liječenje provedeno	.65
4.6.2	Funkcionalni ishod	.66
4.6.2.1	Vidna oštrina	.66
4.6.2.2	Refrakcijska anomalija	.69
4.6.2.3	Ostalo	.70
5	Rasprava	.71
5.1	Pojavnost ROP-a	.71
5.2	Kreiranje programa probira - definicija rizične populacije	.72
5.3	ROP kroz vrijeme – epidemiološki značaj	.75
5.4	Liječenje	.76
5.5	Ishod	.78
5.5.1	Strukturalni ishod	.78
5.5.2	Funkcionalni ishod	.79
5.5.2.1	Vidna oštrina	.79
5.5.2.2	Refrakcijska anomalija	.79

1 Uvod

1.1 Definicija ROP-a

Retinopatija nedonoščadi (lat. *retinopathia praematurorum*, eng. *retinopathy of prematurity*, skraćeno ROP) je vazoproliferativna bolest nezrele mrežnice koja može dovesti do teškog oštećenja vida ili sljepoće u malom, ali značajnom postotku te djece. Ona uključuje lepezu kliničkih prezentacija, od posve blage bolesti koja spontano prolazi do vrlo teških oblika s odvajanjem mrežnice.

1.2 Javnozdravstveni značaj ROP-a

Glavni razlog teške slabovidnosti i sljepoće djece u mnogim zemljama svijeta predstavlja upravo ROP. Postoji značajna varijabilnost prevalencije sljepoće uzrokovane ROP-om između država i vrlo je podudarna sa stupnjem socio-ekonomskog razvoja. Procjenjuje se da je u svijetu između 50 i 60 tisuća djece slijepo zbog posljedica ROP-a i većina njih ne živi u industrijaliziranim zemljama^{1, 2}. Vjerojatno ih je još značajno više slijepo samo na jedno oko ili su teško slabovidni³. Upravo zbog toga pravi broj nije poznat, jer u zemljama nižih primanja često ne postoje nacionalni registri slijepih i slabovidnih osoba. U Hrvatskoj od 1946. godine postoji udruženje slijepih i slabovidnih osoba, koje danas djeluje kao „Hrvatski savez slijepih“. Unutar Saveza postoji registar članova s podacima o uzroku sljepoće. Istraživanje Csik i suradnika provedeno na 1497 članova iz tri županije, što predstavlja četvrtinu članstva, je pokazalo da je ROP bio uzrok sljepoće kod 55 članova, no ako se promatrala samo skupina djece u dobi od 0-16 godina, ROP je bio glavni uzrok sljepoće i čak 22 djece je slijepo zbog ROP-a⁴. Nažalost, iskustva iz prakse kazuju da se djeca predškolske dobi rijetko upisuju u Savez, tek ulaskom u sustav školovanja neki budu upisani, no ima i onih koji se nikada ne učlane, tako da se pravi broj slijepih zbog ROP-a ne zna. To je osobito slučaj za osobe koje nisu posve slijepi, već su slabovidne ili su slijepi samo na jedno oko. Nepoznavanje tih podataka onemogućuje potpuni uvid i spoznaju javnozdravstvenog značaja posljedica ROP-a u našem društvu.

S druge strane, ROP je jedan od rijetkih uzroka sljepoće koji se dobro osmišljenim i striktno provedenim mjerama u vrlo velikom broju slučajeva može spriječiti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije ROP je na trećem mjestu preventabilnih uzroka sljepoće, odmah nakon ožiljaka rožnice i mrežnice i to u cjelokupnoj populaciji. Imajući na umu da sljepoća i slabovidnost zbog ROP-a nastaje na samom početku života,

a do sada nije objavljeno niti jedno istraživanje koje bi pokazalo da bi očekivano trajanje života osoba koje se rode prijevremeno i prežive perinatalna i rana postnatalna zbiljanja bilo smanjeno, radi se o doživotnom invaliditetu sa svim svojim posljedicama. Uz to sljepoća je rijetko jedini hendikep kojeg imaju osobe s teškim posljedicama ROP-a, već se znatno češće radi o udruženim poteškoćama koje dodatno otežavaju život tih osoba. Pokazano je da je teška retinopatija u visokom stupnju povezana s razvojnim, obrazovnim i komunikacijskim poteškoćama, osobito u one djece kod koje je ishod bolesti nepovoljan⁵.

Dakle, ROP predstavlja teški javno-zdravstveni problem u svijetu, no u Hrvatskoj još nedovoljno analiziran i osviješten. Preventivnim mjerama se pojavnost retinopatije može smanjiti, a teške posljedice ove bolesti u vrlo velikom postotku mogu izbjeći ili barem umanjiti.

1.3 Retinopatija nedonoščadi kroz povijest

Već davne 1899. godine Tarnier je predložio udisanje kisika u liječenju prijevremeno rođene djece, a prvo kliničko izvješće je objavio Bonnaire 1891. godine. Tridesetih godina prošlog stoljeća u Bostonu, SAD, kontinuirana terapija kisikom je bila uvedena u rutinski tretman prematurusa, no prvi opis retinopatije prematuriteta nalazimo tek u radu Terry-ja iz 1942. Zanimljivo je da je u tom prvom objavljenom radu postavljena jedna pretpostavka koja i danas vrijedi: »...U svjetlu ovih nalaza (svih 5 slučajeva se desilo u djece koja su se prijevremeno rodila) možda bi se ova komplikacija trebala očekivati u određenom postotku nedonoščadi. Ako je to istina, onda se pojavio neki novi čimbenik koji dovodi do takvog stanja u ekstremnoj nedonošenosti»⁶.

Pojava sloja fibroblastičnog tkiva s perzistirajućim krvnim žilama iza leće kod djece koja su prijevremeno rođena je 1944. godine nazvana retrolentalna fibroplazija. Prva terapijska intervencija kod ROP-a bila je davanje vitamina E koju su sa značajnim uspjehom počeli davati oftalmolozi iz Bostona Owens i Owens⁷. No, trebalo je proći deset godina prije nego što je postavljena sumnja uzročno-posljedične povezanosti korištenja visokih koncentracija kisika u udahnutom zraku i pojave ove bolesti⁸.

Druga istraživanja koja su uslijedila ukazivala su da je neograničena primjena kisika prvih tjedana života najznačajniji rizični čimbenik za razvoj retinopatije^{9,10,11}. Prospektivna randomizirana studija neosporno je potvrdila ovu sumnju¹². Upravo je

neograničena postnatalna primjena kisika, udružena s uvođenjem boljih inkubatora u kojima se koncentracija kisika mogla održavati na višem nivou krajem 40-tih godina i u 50-tim godinama prošlog stoljeća dovela do naglog porasta incidencije retinopatije¹³. Do 1953. godine, oko 10.000 djece je oslijepilo zbog ove bolesti, od toga oko 7.000 rođene u SAD-u, a retrolentalna fibroplazija se smatrala glavnim uzrokom sljepoće u dojenčadi. To se se naziva i prvom epidemijom ROP-a, a hiperoksija i nedonošenost su definirani kao glavni rizični čimbenici. Srednja porodna težina djece koja su razvijala ROP je u SAD-u bila 1345g, s velikim rasponom od 770-3421 g, odnosno i veća i zrelija djeca su to vrijeme bila pod rizikom razvoja bolesti¹⁴. Potaknuto tim naglo rastućim problemom, nastavljena su daljnja klinička istraživanja. Uočeno je da su djeca liječena minimalnim koncentracijama kisika, tek iznad praga da se izbjegne teška klinička cijanoza, imala značajno manju pojavnost retinopatije nego ona kod koje su korištene neograničeno visoke koncentracije⁹. Rezultati ove i sličnih manjih studija promijenili su dotadašnju kliničku praksu, što je dovelo do dramatičnog pada incidencije retinopatije. No, istovremeno je zabilježen porast mortaliteta nedonoščadi vrlo male porodne težine zbog poremećaja plućne funkcije nazvanog respiratorni distress sindrom, jer je granica preporučene koncentracije kisika od 40% bila preniska da omogući preživljavanje¹⁵. Stoga su se ipak počele koristiti više koncentracije kisika, no praćena je saturacija krvi kisikom, kako bi se mogle individualno prilagoditi koncentracije kisika u udahnutom zraku djetetovim potrebama. Daljnji značajan napredak je predstavljalo uvođenje transkutanih oksimetara 70-tih godina prošlog stoljeća, kojima se kontinuirano pratila zasićenost krvi kisikom (TcPO₂ od eng. *Transcutaneous Partial Pressure of Oxygen*). Pokazalo se da ROP češće nastaje kada je TcPO₂ ≥ 80 mm Hg u prvih 4 tjedana života i da značajne oscilacije u TcPO₂ u krvi predstavljaju čimbenik rizika¹⁶. Nešto kasnije, 1974. godine, su u primjenu ušli pulsni oksimetri, koji su omogućavali kontinuirano i pouzdano neinvazivno praćenje. Iako se mislilo da će se rješavanjem pitanja kisika kao etiološkog čimbenika riješiti i sam problem retinopatije nedonoščadi, ubrzo se pokazalo da ta predviđanja nisu bila točna. Štoviše, još niti danas nije točno definirano koje su to optimalne koncentracije kisika koje će omogućiti čim pravilniji razvoj svih organa i sustava s jedne strane i smanjiti pojavnost jatrogeno uzrokovanih bolesti s druge strane^{17,18}.

Poboljšanjem neonatalne skrbi, te modifikacijom i monitoriranjem administracije kisika u 70-tim godinama prošlog stoljeća, incidencija težih oblika retinopatije se u skupini zrelije i veće djece značajno smanjila, no nažalost bolest nije i posve nestala. Sve je više nedonoščadi male i veoma male porodne mase preživljavalo, a kod njih se unatoč pažljivoj primjeni kisika retinopatija pojavljivala češće i u težim oblicima. To je u 70-tim dovelo do druge epidemije ROP-a koja se više nije mogla pripisivati samo primjeni kisika, već se spoznalo da je to etiološki multifaktorijalna bolest, pri čemu je najznačajniji rizični čimbenik upravo stupanj nedonošenosti, odnosno gestacijska dob i porodna težina. Tako je prema nedavno objavljenim podacima u SAD-u skupina nedonoščadi kod koje je bilo potrebno liječenje retinopatije bila prosječne gestacijske dobi 25,4 tj (raspon od 23-29 tj.) i porodne težine 763g (raspon 415-1255g)¹⁹.

Vrijedan parametar stupnja razvoja neke zemlje je stopa mortaliteta novorođenčadi. Kada se uspoređi taj parametar sa sljepoćom zbog ROP-a dolazi se do zanimljivih podataka da je sljepoća niska u zemljama vrlo visoke (>60/1000 živorođene djece), ali i vrlo niske (< 9/1000 živorođene djece) stope mortaliteta novorođenčadi. U ove prve spadaju zemlje koje ili nemaju jedinica intenzivne skrbi za nedonoščad ili ona ne prežive dovoljno dugo da bi razvila retinopatiju, dok ove druge imaju vrlo visoku razinu skrbi, dobro osmišljene programe probira i raspoloživo liječenje u slučaju indikacije, pa je zbog toga prevalencija sljepoće zbog ROP-a vrlo niska – u 3% slučajeva u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) te u 13% u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD)³. U visoko razvijenim zemljama ROP je sada bolest upravo posve male i nezrele nedonoščadi, dok se u veće i zrelije djece gotovo više i ne javlja¹⁹. U izvještaju iz Novog Zelanda i Australije u skupini djece sa gestacijskom dobi manjom od 29 tjedana njih oko 10% je razvilo 3 ili 4 stupanj ROP-a. Gestacijska dob manja od 25 tjedana je predstavljala najznačajniji rizični čimbenik, dok su uspoređeni rast djeteta i muški spol također okarakterizirani kao dodatni, no manje značajni čimbenici rizika²⁰.

Posljednjih 10-tak godina se sve više pokazuje da su upravo nedonoščad u zemljama srednjih primanja gdje je stopa mortaliteta novorođenčadi između 9-60/1000 živorođene djece pod najvećim rizikom sljepoće kao posljedice ROP-a. Procjenjuje se da svake godine 50 000 djece oslijepi zbog posljedica ROP-a. To se naziva trećom epidemijom i obuhvaća pretežno zemlje Latinske Amerike i europske zemlje bivšeg istočnog bloka, a u

posljednje vrijeme sve više izvještaja dolazi i iz Indije i Kine². U Meksiku je čak 62% djece slijepo zbog ROP-a, što predstavlja značajan javnozdravstveni problem^{1,21}. Uzroci ponovnog velikog porasta pojavnosti retinopatije leže u kombinaciji činjenica da poboljšanom i dostupnijom neonatalnom skrbi više djece preživljava, no to ne prati i kvaliteta skrbi zbog ograničenih ekonomskih resursa. Jedna od glavnih karakteristika retinopatije u tim zemljama je da postoji vrlo veliki raspon gestacijske dobi i porodne težine nedonoščadi koja razvijaju tešku retinopatiju, po čemu je slična prvoj epidemiji. U zemljama niskih i srednjih primanja i veća i zrelija djeca – čak i iznad 30 tjedana gestacije - dosežu stupanj bolesti u kojem je indicirano liječenje, za razliku od razvijenih zemalja gdje je medijan gestacijske dobi djece koja razvijaju retinopatiju oko 25 tjedana¹⁹.

Razlozi koji uzrokuju treću epidemiju sljepoće uzrokovane ROP-om su mnogostruki. U zemljama srednjih primanja stopa prijevremenog poroda je veća, osobito u Latinskoj Americi gdje je prisutan problem adolescentnih trudnoća. Žene ipak većinom rađaju u bolnicama, pa se nedonoščad po porodu smještava u jedinice intenzivne skrbi, čime se poboljšava preživljavanje, no skrb u tim jedinicama nije dovoljno dobra da bi spriječila pojavu ROP-a. Incidencija teške retinopatije pokazuje izraženu varijabilnost unutar jedne zemlje i to većinom zbog razlika u kvaliteti skrbi u jedinicama intenzivnog liječenja. Mnoge ustanove nisu adekvatno opremljene i nemaju dovoljno educiranog osoblja za kontinuirani nadzor nedonoščadi. Stoga treća epidemija ima karakteristike obje prethodne epidemije – i nepravilnog i nedovoljnog monitoriranja primjene kisika, ali i poboljšanog preživljavanja nedonoščadi. Važni dodatni razlozi visoke prevalencije sljepoće uzrokovane ROP-om su nedostatak dobrih programa probira, specifičnih upravo za tu populaciju, neraspoloživost terapijskih modaliteta, kao nedostatak educiranog oftalmološkog kadra³.

1.4 Klasifikacija ROP-a

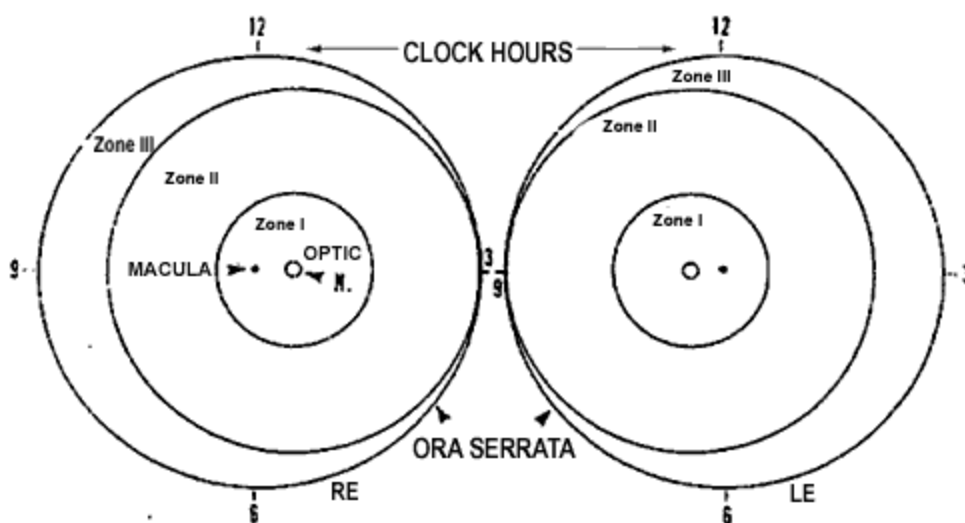
Vrlo brzo je uočeno da se bez pravilne klasifikacije bolesti ne mogu provoditi studije koje bi pratile i prirodni tijek bolesti, a još manje utjecaj određenih intervencija ili usporedbe intervencija. Kako se ROP isprva nije liječio, prvo su bili objavljeni klasifikacijski sustavi za terminalne oblike retinopatije, odnosno za ožiljnu fazu bolesti²². Početkom primjene različitih modaliteta liječenja i pojavom prvih izvješća o rezultatima nametnula

se potreba detaljne klasifikacije i akutne faze bolesti. Stoga je 1981. godine napravljena prva gruba skica sustava klasifikacije, koji je uz određene izmjene i nadopune objavljen 1984. godine pod nazivom Međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi (ICROP, od eng. International Classification of Retinopathy of Prematurity)²³. Nešto kasnije je objavljena klasifikacija za kasne, cikatricijalne promjene u ROP-u²⁴. Kako su kasnija istraživanja pokazala određene nedostatnosti prvotnog klasifikacijskog sustava, 2005. godine objavljeno je novo dopunjeno izdanje²⁵.

Prema ICROP klasifikaciji postoje četiri karakteristike bolesti koje je potrebno procjenjivati: zona u kojoj je prisutna bolest, stupanj, zahvaćenost i prisustvo ili odsustvo «plus» bolesti.

1.4.1 Podjela prema lokalizaciji bolesti u zone

Krvne žile retine razvojno potječu iz glave očnog živca, a podjela retine u zone odražava taj način rasta. Kako je glava očnog živca smještena ekscentrično nazalno na očnoj jabučici, tako se zona 3 nalazi samo u temporalnom najudaljenijem polumjesečastom dijelu retine (Slika 1).



Slika 1. Originalna shema podjele oka u zone za lokalizaciju ROP-a prema ICROP klasifikaciji²⁴.

Zona 1 je zamišljena kružnica čije je središte na glavi očnog živca, a polumjer je dvostruka udaljenost od papile do makule, zona 2 nazalno seže do nazubljene linije (ora serrata), a središte je ponovno na glavi očnoga živca, dok zona 3 obuhvaća preostali

polumjesečasti dio retine u temporalnom dijelu. Da bi se normalna vaskularizacija ili ROP označili da su u zoni 3, ispitivač mora biti siguran da je vaskularizacija dosegla nazubljenu liniju kroz dva naj-nazalnije položena sata (od 2-4 sata na desnome oku, odnosno od 8 do 10 sati na lijevome oku).

Praktična pomoć u određivanju opsega vaskularizacije retine, odnosno zone, je opservacija kroz leću jakosti 25 ili 28 dpt., koja se postavi tako da je nazalni rub optičkog diska na jednom rubu vidnog polja. U tom položaju, nasuprotni, temporalni rub vidnog polja je upravo granica zone 1 i 2.

1.4.2 Izražavanje zahvaćenosti u satima

Zahvaćenost mrežnice bolešću izražava se broičano u satima zamišljenog satnog broičanika ili u 30° sektorima, za svako oko u odgovarajućoj zoni. Granice između sektora leže na položaju punog sata – na primjer, sektor 12 sati se pruža između 12 i 1 sat.

1.4.3 Stupnjevi bolesti

1. stupanj: demarkacijska crta - tanka bijela linija, u razini retine, koja razdvaja vaskulariziranu od još avaskularne periferne retine.

2. stupanj: greben - proširivanjem demarkacijske crte i izdizanjem iznad razine retine nastaje greben. Na stražnjoj strani grebena se mjestimično mogu vidjeti i mala vaskularna gnijezda, koja tvore arterijsko-venski spojevi (eng. *shunt*). Iza grebena se mogu naći i izolirana klupka neovaskularnog tkiva iznad površine retine, koji izgledom podsjećaju na kokice (eng. *pop-corn*).

3. stupanj: ekstra-retinalne fibrovaskularne proliferacije – pružaju se sa grebena u staklasto tijelo. Prema stupnju razvoja tih proliferacija, 3. stupanj možemo podijeliti u:

I. blaži

II. srednji

III. teški

4. stupanj: odvajanje mrežnice - nepotpuno

A ne uključuje područje žute pjege - ekstrafovealno

B uključuje područje žute pjege (foveju)

5. stupanj: odvajanje mrežnice - potpuno

Ovaj stupanj se dalje može podijeliti prema obliku koji formira tunel retine, navedeno redom prema učestalosti pojavljivanja:

- otvoren sprijeda i straga – konkavni oblik
- sužen sprijeda i straga – odvojena retina je sprijeda, tik iza leće
- otvoren sprijeda, sužen straga
- sužen sprijeda, otvoren straga

1.4.4 «Plus» bolest

Znaci koji upućuju na postojanje znakovite aktivnosti bolesti ili «plus» znaci, poredani po težini i redoslijedu pojavljivanja uključuju:

- proširenje (dilatacija) vena i tortuozičnost arteriola na stražnjem polu («plus» bolest u užem smislu). Za dijagnozu «plus» bolesti, promjene trebaju biti vidljive u najmanje dva kvadranta oka. Stupanj dilatacije i tortuozičnosti se određuje prema „standardnoj“ fotografiji²⁶
- proširenje krvnih žila šarenice
- rigiditet pupilarnog sfinktera (slaba djelotvornost midrijatika)
- slabija prozirnost staklovine

1.4.5. „Prije-plus“ bolest

Dilatacija vena i tortuozičnost arteriola na stražnjem polu, u stupnju koji je manji od onoga na „standardnoj“ fotografiji, no ipak veći od normalnog nalaza, se označava kao „prije-plus“ bolest.

1.4.6. Agresivni posteriorni ROP (AP-ROP)

Karakteristike ovog oblika uključuju:

- stražnja lokalizacija – najčešće u zoni 1, rjeđe u posteriornoj zoni 2
- izražena «plus» bolest – obično u sva četiri kvadranta, pojavljuje se vrlo rano u razvoju bolesti i vrlo brzo napreduje
- ne razvija se kroz klasične stupnjeve – može biti prisutna samo intraretinalna mreža neovaskularizacija na relativno slabo vidljivoj granici između vaskularizirane i avaskularne retine. Cirkumferencijalno se širi i obično je prisutna i cirkumferentna krvna žila na samoj granici. Radi bolje vizualizacije finih promjena na retini, preporučuje se koristiti lupu od 20 dpt, umjesto 28 ili 30 dpt.

1.5 Normalni razvoj krvnih žila mrežnice

Krvne žile se u mrežnici nalaze isključivo u unutrašnje dvije trećine, dok je vanjska trećina mrežnice posve avaskularna i prima kisik i hranjive tvari iz žilničnog sustava kapilara – koriokapilarisa, guste mreže fenstriranih kapilara ispod mrežnice. Krvne žile mrežnice su raspoređene u dva sloja – unutrašnjem i vanjskom, a povezani su gustom mrežom sitnih kapilara.

No prije stvaranja mrežničnog sustava krvnih žila, u posve ranoj fazi razvoja embrija (oko 5. tjedna gestacije) iz glave očnog živca nastaje privremeni, hijaloidni krvožilni sustav. Kroz fetalnu fisuru u oko ulazi hijaloidna arterija, grana dorzalne oftalmičke arterije, te svojim granama formira krvožilni omotač oko leće u razvoju – *lat. tunica vasculosa lentis*. Taj sustav krvnih žila hrani staklasto tijelo, mrežnicu i leću. Hijaloidni sustav krvnih žila regredira tijekom četvrtog mjeseca gestacije, što koincidira s početkom razvoja mrežničnog sustava krvnih žila.

Normalni razvoj krvnih žila prolazi kroz faze koje nazivamo vaskulogeneza i angiogeneza, no uključuje i povlačenje već nastalih krvnih žila kao i njihovu maturaciju. Vaskulogeneza počinje oko 14. tjedna postmenstruacijske dobi (PMD) i njome se stvaraju prve krvne žile *de novo* diferencijacijom prekursorskih endotelnih stanica angioblasta. Vretenaste stanice mezenhimalnog porijekla urastaju iz glave očnog živca u površni sloj mrežnice, između živčanih niti i migriraju prema periferiji mrežnice. Tijekom slijedećeg tjedna počinje diferencijacija angioblasta u endotelne stanice. Na stražnjem polu mrežnice oko glave očnog živca formiraju se tračci, koji se postupno razvijaju u primitivne vaskularne kanale unutar kojih se mogu vidjeti i krvne stanice. Ti se kanali raspodjeljuju uzduž četiri grane budućih arterio-venskih parova zrele retine. To govori u prilog činjenici da procesom vaskulogeneze nastaje unutrašnji sloj krvnih žila mrežnice²⁶. U normalnom razvoju vretenaste stanice ne urastaju u područje mrežnice temporalno od glave očnog živca – buduću foveju i temporalne raphe, a niti u perifernu mrežnicu. Taj nalaz upućuje da krvne žile u tim područjima ne nastaju procesom vaskulogeneze. Nakon 21. tjedna PMD vretenaste stanice nestaju. U toj prvoj fazi razvoja krvnih žila oka čimbenik rasta vaskularnog endotela *VEGF* (*od eng. Vascular Endothelial Growth Factor*) nema uloge, jer vaskulogeneza ne ovisi o ekspresiji VEGF-a koju potiče hipoksija. S 18 tjedana gestacije unutrašnji sloja krvnih žila prekriva oko 54% površine

mrežnice, no mRNA VEGF-a se može naći u mrežnici tek od 20 tjedna gestacije²⁷. Diferencijacija većine neuronalnih elemenata retine počinje znatno kasnije. U drugoj fazi razvoja, koja počinje oko 17. tjedna PMD i u svojem početku se preklapa s prvom fazom, primarno se zbiva angiogeneza – nastanak novih krvnih žila koje pupaju iz već postojećih krvnih žila. Taj je proces vrlo važan u vaskularizaciji središnjeg živčanog sustava i bubrega. Stvara se mreža kapilara bočno između primitivnih krvnih žila te periferno na samom rubu vaskularizirane mrežnice, gdje se stvaraju i brojna arteriovenska premoštenja. Endotelne stanice formiraju izbočenja stanične membrane ulazeći u područja na kojima ranije nisu bile vretenaste stanice, što upućuje da se periferna mrežnica i područje žute pjege vaskulariziraju isključivo procesom angiogeneze. I na područjima gdje je vaskulogenezom nastala grublja mreža primordijalnih krvnih žila, bočnim pupanjem u procesu angiogeneze nastaje gusta mreža finih kapilara u unutrašnjem sloju mrežnice, što nije opisano u drugim vrsta. Zbiva se vrlo dinamičan proces pregradnje, u kojem važnu ulogu imaju i potporni glijalni astrociti, koji migriraju prema periferiji mrežnice od 18. do 25. tjedna PMD. Te stanice koje na površini nose marker GFAP (*od eng. Glial Fibrillary Acidic Protein*), migriraju ispred granice vaskularizacije i njihovu proliferaciju potiču čimbenici koje otpuštaju endotelne stanice²⁸. Astrociti su vrlo osjetljivi na hipoksiju. U stvaranju krvnih žila sudjeluju i brojne druge stanice, kao što su periciti i mikroglija. Angiogenezom nastaje unutrašnji sloj krvnih žila mrežnice na periferiji, cjelokupna krvožilna mreža u vanjskom sloju mrežnice, kao i kapilarna mreža oko žute pjege. Čini se da angiogenezu na periferiji uzrokuje relativna tkivna hipoksija. Jezgri protein – čimbenik kojeg inducira hipoksija HIF-1 (*od eng. Hypoxia Inducible Factor-1*) djeluje kao transkripcijski čimbenik VEGF-a. U normalnim uvjetima oksigenacije tkiva taj se čimbenik vrlo brzo razgrađuje u tkivu, no ukoliko je prisutna hipoksija, vrijeme metaboliziranja je znatno produženo, pa su prisutne veće koncentracije u jezgri. VEGF, kojeg pretežno izlučuju astrociti i Mullerove stanice, potiče migraciju, proliferaciju i diferencijaciju endotelnih stanica. Taj čimbenik rasta i njegov receptor su prisutni i na strukturama oka koje nisu povezane sa stvaranjem krvnih žila kao što su rožnica i neuralna mrežnica čak i prije stvaranja sustava krvnih žila mrežnice, što upućuje i na druge funkcije VEGF/receptor kompleksa u razvoju oka²⁸.

Angiogeneza kapilarne mreže oko žute pjege mrežnice je modificirana. Buduća fovea je avaskularna u 25 tjednu gestacije. Primitivne krvne žile koje nastaju procesom vaskulogeneze i astrociti ne urastaju u područje koje se kasnije razvija u središnju anatomsku depresiju žute pjege, tako da ta područja bivaju vaskularizirana samo procesom angiogeneze, što koincidira i s maksimalnom pojavom ganglijskih stanica i njihovom maturacijom. U foveji se nalaze gusto posloženi čunjići s brojnim mitohondrijima u vanjskim segmentima. Metabolički zahtjev takvih stanica je vrlo visok, pa s time i posljedična fiziološka tkivna hipoksija. Vjerojatno upravo činjenica da astrociti ne urastaju u područje žute pjege je razlog da na tom mjestu ne dolazi do angiogeneze, jer izostaje ekspresija VEGF-a astrocitima, što je glavni poticaj angiogeneze²⁷. Postavljena je i hipoteza vjerojatnog postojanja molekularnih markera koji inhibiraju proliferaciju i rast krvnih žila u tom području, a vjerojatno i uzduž horizontalnog meridijana mrežnice²⁹.

Stvaranje vanjskog sloja krvnih žila mrežnice započinje prvo u području žute pjege, a kasnije se širi uzduž horizontalnog meridijana. On nastaje pupanjem kapilara iz unutrašnjeg sloja krvnih žila između 25. i 26. tjedna gestacije. Izdanci kapilara se spuštaju okomito u unutrašnji nuklearni i vanjski pleksiformni sloj, te maturacijom i konfluiranjem stvaraju zajedničku vanjsku mrežu. To se vremenski poklapa s početkom otvaranja očiju i najranijom detekcijom vizualno evociranih potencijala. Specifičan prostorni uzorak nastajanja vanjskog sloja krvnih žila mrežnice u vremenu – prvo u području foveje, a kasnije uzduž horizontalnog meridijana – za razliku od uzorka vaskulogeneze kada krvne žile počinju nastajati oko očnog živca, također prati topografiju maturacije fotoreceptora. Sve to potvrđuje hipotezu da metabolički zahtjev neurona i posljedična fiziološka hipoksija stimuliraju nastanak krvnih žila procesom angiogeneze, pri čemu glavnu posredničku funkciju ima VEGF.

U završnom dijelu stvaranja krvnih žila zbiva se remodeliranje i ekspanzija novih krvnih žila urastanjem stupaca intersticijskog tkiva unutar lumena već postojećih krvnih žila – proces koji se naziva intususcepcija²⁹. Remodeliranje je osobito naglašeno u unutrašnjem sloju krvnih žila zatvaranjem nezrele mreže, osobito u područjima visoke tkivne oksigenacije uzduž arterija, što dovodi do stvaranja peri-arterijalnog područja bez kapilara.

U većini organa krvne žile nastaju procesom vaskulogeneze, no u središnjem živčanom sustavu i bubrezima krvne žile nastaju procesom angiogeneze. Oko je jedinstveno po tome što krvne žile mrežnice nastaju kombinacijom ova dva procesa³⁰. Vaskulogenezom nastaje rudimentarna krvožilna mreža u područjima na kojima su prethodno bile vaskularne prekursorske stanice i ta mreža se naknadno nadopunjuje angiogenezom kako bi zadovoljila metaboličke potrebe mrežnice u razvoju.

1.6. Patogeneza ROP-a

Retinopatija nedonoščadi se, kako joj samo ime kaže, javlja isključivo u populaciji prijevremeno rođene djece. Stoga sam uzrok, odnosno vjerojatnije uzroci ove bolesti sigurno leže u poremećaju razvoja kao posljedici izlaganja nedonoščadi uvjetima okoline koji se značajno razlikuju od onih u maternici. Jedan od njih – postotak kisika u udahnutom zraku - je do sada bio najviše istraživani i rezultati su nedvojbeno pokazali da on predstavlja značajan rizični čimbenik^{31,32}. Potvrda etiološke povezanosti dolazi i iz istraživanja koja opetovano dokazuju da ograničavanje saturacije hemoglobina kisikom smanjivanjem postotka kisika u udahnutom zraku smanjuje pojavnost retinopatije^{33,34}. Mala porodna masa i gestacijska dob kao primarni pokazatelji nezrelosti pri porodu, su se uz terapiju dodavanjem kisika pokazali kao dominantni čimbenici rizika³⁵. Sam nagli prijelaz iz fizioloških hipoksičnih uvjeta in utero na više ekstrauterine tlakove kisika, a dodatno i suplementacija kisika u terapiji prijevremeno rođene djece dovodi do izlaganja nezrelih tkiva visokim razinama kisika. To dovodi do smrti endotelnih stanica i posljedične obliteracije krvnih žila, jer su prijevremeno rođena djeca sklona oksidativnom stresu. Mrežnica je tkivo bogato mitohondrijama s jakim oksidativnim metabolizmom i stvaranjem slobodnih kisikovih radikala, koji kod nezrelog organizma nisu adekvatno neutralizirani antioksidansima, jer ih ima u značajno manjim količinama nego u odraslih osoba. Uz to, oksidativni stres dovodi do pojačane sinteze prostagladina, koji stimuliraju stvaranje dušikovog oksida čime se pojačava protok kroz krvne žile i ponovno pojačava oksidativni stres. Reaktivni kisikovi spojevi mogu reagirati s dušikovim oksidom stvarajući visoko reaktivne dušikove spojeve koji uzrokuju mikrovaskularnu degeneraciju mrežničnih krvnih žila. Peroksidacija lipida staničnih membrana je vrlo važna u patogenezi ROP-a i zajedno s nitrativnim stresom je jedna od najtoksičnijih posljedica povišenih reaktivnih kisikovih spojeva. Višestruko-nezasićene

masne kiseline membranskih fosfolipida bivaju oštećene peroksidacijom, dovodeći do oštećenja funkcije stanične membrane i strukturalnog integriteta uzrokujući vazoobliteraciju. Stoga tu prvu fazu razvoja retinopatije nazivamo hiperoksičnom, vazoobliterativnom fazom. Potiskuje se ekspresija VEGF-a, dolazi do degeneracije mrežnične mikrovaskularne mreže i zaustavljanja progresije rasta krvnih žila prema periferiji mrežnice.

No kako se drugi dijelovi mrežnice i dalje razvijaju i posljedično imaju velike metaboličke zahtjeve, periferna avaskularna mrežnica postaje progresivno hipoksična. To dovodi do povećanog stvaranja VEGF-a, koji potiče nepravilan kompenzatorni rast krvnih žila. Ta druga faza se naziva hipoksična, vazo-proliferativna faza i ona počinje oko 32-34 tjedna PMD. Iz do sada nepoznatnog razloga, u ovoj fazi može doći do rasta krvnih žila iznad razine same mrežnice prema staklastom tijelu, koje naknadno fibrozno degeneriraju i svojom kontrakcijom u kasnijim fazama uzrokuju traksijsko odvajanje mrežnice.

Čini se da je ključni patogenetski mehanizam nastanka ROP-a odgođena vaskulogeneza u prvim postnatalnim tjednima, dok je poremećena angiogeneza i njene kasne posljedice samo daljnji patološki tijek razvoja. U tome, kao i u normalnom razvoju, sudjeluju različite stanice – astrociti, glatke mišićne stanice, periciti - čiji udio u patogenezi konačne kliničke slike razvijenog ROP-a još nije razjašnjen. Radi poteškoća vezanih uz prikupljanje embrionalnih i fetalnih tkiva za histopatološku analizu zbog etičkih razloga i striktnih propisa, objavljeno je relativno malo radova koji istražuju normalni, ali i patološki razvoj krvnih žila humane mrežnice²⁹.

Histopatološkom analizom se vidi zaustavljanje normalnog razvoja krvnih žila mrežnice i mikrovaskularna degeneracija. Jedna od značajnih kliničkih karakteristika ROP-a – greben koji se formira na samoj granici vaskularizirane i avaskularne retine - je većinom građen od nakupine vretenastih stanica u sloju živčanih niti. To se područje, koristeći vojni riječnik naziva «prethodnicom», dok je uz njega posteriorno zona varijabilno vaskulariziranog područja – «zaštitnica». Imunohistokemijskim postupcima pokazano je da su vretenaste stanice grebena gotovo isključivo stanice prekursori astrocita s pozitivnim PAX2 markerom na svojoj površini, uz vrlo malo zrelih GFAP pozitivnih astrocita. U području «prethodnice» nema endotelnih stanica, tek vrlo rijetke stanice

mikroglije. Hipercelularnost na području grebena se tumači dvama mehanizmima - lokalnom proliferacijom i zaustavljenom radijalnom migracijom prekursora astrocita. Oba mehanizma stimulira hipoksija tkiva. Posteriorno od formiranog grebena nađene su izrazito dilatirane krvne žile, no s vrlo malo proliferativne aktivnosti, što bi ukazivalo da krvne žile na vazoaktivne citokine koje secerniraju astrociti u ovoj fazi retinopatije više reagiraju dilatacijom nego pravom neovaskularizacijom³⁶. Miofibroblasti na području grebena migriraju iznad ravnine mrežnice prema staklastom tijelu i njihova kontrakcija u kasnijim fazama doводи do njenog trakcijskog odvajanja.

1.7 Klinički rizični čimbenici razvoja ROP-a

Već od najranijih istraživanja ROP-a pokušavali su se definirati rizični čimbenici koji utječu na razvoj ove bolesti. Postojanje korelacije između osnovnih mjera nedonošenosti kao što su gestacijska dob i porodna masa i pojavnosti i težine ROP-a je bila zajednička gotovo svima. Stoga je nedonošenost osnovni predisponirajući čimbenik, a uzroci ove bolesti leže u poremećaju razvoja kao posljedici izlaganja nedonoščadi uvjetima okoline koji se značajno razlikuju od onih u maternici. Hiperoksija, broj dana na terapiji kisikom, usporeni rast, muški spol i sepsa su se kroz različite studije uz nedonošenost pokazali kao najznačajniji čimbenici rizika^{13,37}.

1.7.1 Kisik

Od analiziranih rizičnih čimbenika, postotak kisika u udahnutom zraku je isprva bio smatran ne samo kao rizični već i izravno uzročni čimbenik razvoja ROP-a^{9,10}. Daljnja istraživanja postajala su sve rafiniranija i pokazala su da u patogenezi ROP-a nije važna samo visoka koncentracija u udahnutom zraku, nego i dob djeteta kada se kisik primjenjuje, te zasićenost i stabilnost zasićenosti krvi kisikom³⁸. Studije su pokazale da su produžena potpora disanja, korištenje relativno visoko podešenih razina saturacije kisikom na pulsnom oksimetru, kao i varijabilnost transkutano mjerenoj parcijalnoj tlaka kisika u krvi povezane s povećanim rizikom razvoja retinopatije³⁹. Kako je praksa primjene neograničeno visokih koncentracija kisika u jedinicama neonatalnog liječenja prekinuta, a retinopatija se i dalje javljala, iako u značajno manjoj mjeri, istraživanja su se koncentrirala na određivanje poželjne razine kisika. Nedavno randomizirano istraživanje SUPPORT je pokazalo da je u skupini djece s nižom saturacijom kisikom

(85-89%) smanjen rizik razvoja teškog ROP-a, no povećan je bio rizik smrti - na dva prevenirana slučaja teškog ROP-a desila se smrt jednog nedonoščeta⁴⁰. Kliničkim je ispitivanjima pokazano da sami ekstremi razine primijenjenog kisika (bilo minimalne ili maksimalne koncentracije) i nisu toliko važni koliko varijacije u zasićenosti krvi kisikom u prva dva tjedna života³⁹. Recentna meta-analiza kliničkih istraživanja povezanosti saturacije krvi kisikom i pojavnost retinopatije je pokazala da niža saturacija kisikom (70-96%) u prvih nekoliko tjedana života smanjuje rizik razvoja teškog ROP-a, a nakon navršenih 32 tjedna PMD visoka saturacija kisikom (94-99%) smanjuje rizik napredovanja retinopatije u teške oblike⁴¹. Rezultati ove analize govore u korist hipotezi da visoka saturacija kisikom ima različite efekte u različitoj PMD djeteta i oni su vremenski podudarni s patogenetskim fazama razvoja retinopatije.

Dvije su studije pokušavale provjeriti hipotezu da davanje kisika u drugoj, hipoksičnoj fazi ROP-a s ciljem smanjenja ekspresije VEGF-a smanjuje i progresiju ROP-a u teške, proliferativne stadije. U STOP-ROP istraživanju nije dokazano da bi održavanje saturacije kisika u višim vrijednostima (96-99%) od prosječno 35-36. tjedna PMD dovelo do smanjenja progresije ROP-a do graničnog stupnja, ali je došlo do povećanog plućnog morbiditeta⁴². Slično tome, BOOST istraživanje je pokazalo da nema razlike u broju liječenih laserom zbog ROP-a u grupi djece kojoj je u 32. tjednu PMD dodavan kisik da bi se postigla saturacija od 95-98%, od onog gdje je saturacija bila od 91-94%. Također je zamijećena veća učestalost respiratornih komplikacija i incidencije smrti zbog plućnih uzroka u grupi s većom saturacijom kisika⁴³. Zanimljivo je da kada su se ta dva istraživanja objedinila u meta-analizi, nađeno je značajno smanjenje rizika progresije do teškog ROP-a⁴².

Unatoč brojnim kvalitetnim istraživanjima, još nije poznata idealna saturacija kisikom u nedonoščadi vrlo male tjelesne težine kojoj bi trebalo težiti u dobi >32 tjedna PMD, koja bi prevenirala progresiju ROP-a u teže stupnjeve, a istovremeno ne bi povećavala plućni morbiditet i mortalitet⁴⁴.

Intervencije koje dovode do povećane isporuke kisika ciljnim tkivima, kao što su transfuzije krvi⁴⁵ i liječenje eritropoetinom (EPO)⁴⁶ su se također pokazale kao značajni rizični čimbenici. EPO je glikoprotein kojeg stvara fetalna jetra i regulira stvaranje krvnih stanica, ali je uključen i u stvaranje mrežničnih krvnih žila. Nađene su njegove povišene

koncentracije u uzorcima staklastog tijela djece s proliferativnim ROP-om i to 10 puta više nego u serumu⁴⁷. Pad u serumskoj koncentraciji eritropoetina nakon poroda odgovoran je za anemiju u nedonošene djece. Stoga se koristi humani rekombinantni eritropoetin (hrEPO) kako bi se smanjila potreba za transfuzijama krvi. Utjecaj njegove primjene na pojavnost retinopatije je u različitim studijama različit. To se može objasniti razlikom u kojoj dobi djeteta se on daje – u ranoj hiperoksičnoj fazi on smanjuje pojavnost ROP-a, dok u njegovoj drugoj, hipoksičnoj fazi stimulira njegov razvoj. Stoga se savjetuje izbjegavanje davanja hrEPO-a u drugoj, hipoksičnoj fazi ROP-a. Anemija u nedonoščadi ima dodatni nepovoljni utjecaj na hipoksiju mrežnice, jer smanjuje dopremu kisika tkivu. Stoga korekcija anemije transfuzijom eritrocita može smanjiti lokalnu produkciju EPO u oku, pa bi to bio preferirani način korekcije anemije u djece sa težim stupnjevima ROP-a⁴⁵.

Rezultati ovih studija koji su definirali kisik kao jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika su potakli ideju korištenja antioksidansa s ciljem smanjivanja utjecaja kisika na tkiva. Najviše su bili istraživani bilirubin, vitamin E i omega-3 masne kiseline. Upravo je vitamin E bio prva intervencija korištena još 1940. godine s ciljem prevencije ROP-a⁷. U nekim je istraživanjima pokazano da su bilirubin⁴⁸ i vitamin E⁴⁹ povezani s manjim rizikom razvoja teške retinopatije. Nasuprot tome, drugi nisu uspjeli potvrditi «zaštitnu» ulogu tih antioksidansa⁵⁰, a kako je kod djece kojima su bile davane intravenski visoke doze vitamina E zamijećena povećana učestalost pojave sepse i nekrotizirajućeg enterokolitisa, sama primjena je još uvijek kontroverzna⁵¹. Osim toga, vitamin E djeluje suprotno od vitamina K i može povećati sklonost krvarenju u nedonoščadi.

1.7.2 Rizični čimbenici neovisni o kisiku

Ograničavanje saturacije hemoglobina kisikom u kliničkim uvjetima je dovelo do značajnog pada pojavnosti retinopatije, no ne i do njezinog nestanka. Zapravo je manipulacija kisikom godinama bila osnovna mjera sekundarne prevencije ROP-a. Vjerojatno u tome i leži razlog neuspjeha potpune prevencije ROP-a, jer se jednom intervencijom pokušalo utjecati na etiološki multifaktorijalnu bolest⁴⁴. Stoga su se istraživanja proširila na druge moguće rizične čimbenike u razvoju retinopatije osim kisika. Kako su se u tom smislu kao najvažniji pokazali gestacijska dob i porodna masa⁵², u fokus istraživanja su došli čimbenici vezani uz rast i razvoj djeteta. Što se dijete nezrelije rodi, odnosno što je manja gestacijska dob pri porodu, to je veća vjerojatnost razvoja retinopatije⁵³.

Intrauterini zastoj rasta (eng. *Intrauterine Growth Restriction*, IUGR) koji rezultira porodom djeteta manje mase no što bi bilo za pretpostaviti prema gestacijskoj dobi – što se naziva nedostašće, sam po sebi predstavlja rizični čimbenik za ROP⁵⁴. Nađena je zanimljiva zajednička karakteristika u ova dva klinička scenarija – i kod nedonoščeta i nedostaščeta je serumska razina čimbenika rasta poput inzulina (IGF-1, od eng. *Insulin-like growth factor-1*) smanjena⁵³.

IGF-1 je polipeptidni proteinski hormon važan za fetalni razvoj u svim stadijima trudnoće. Razina IGF-1 u plazmi fetusa raste s gestacijskom dobi, osobito u posljednjem trimestru^{55,56}. U slučaju prijevremenog poroda razina IGF-1 pada zbog gubitka veze s posteljicom i plodovom vodom, izvorima tog hormona⁵⁷. Pokazano je da su usporeni postnatalni rast i niska razina IGF-1 jednako rizični kao i gestacijska dob djeteta i da su u izravnoj korelaciji s težinom ROP-a^{58,59}. Kako se dijete razvija, IGF se počinje stvarati u jetri i razina u krvi se normalizira i omogućuje stvaranje nepravilne neovaskularizacije mrežnice u avaskularnim područjima⁶⁰. U uvjetima loše prehrane ili patološkim stanjima kao što je sepsa, razina IGF-a je snižena. Svježa smrznuta plazma i majčino mlijeko su izvori egzogenog IGF-1. U tijeku je randomizirana klinička studija utjecaja kontinuirane infuzije humanog rekombinantnog IGF-1 od rođenja do 31. tjedna PMD na prevenciju razvoja ROP-a (ClinicalTrials.gov, broj NCT01096784).

Ta zapažanja potaknula su daljnja eksperimentalna istraživanja. Tako je pokazano da je normalni razvoj retinalnih krvnih žila usporen u soja miševa bez IGF-1 na sličan

način kao kod prematurne retinopatije kod djece⁶¹. Ako se za vrijeme proliferativne faze primjeni antagonist IGF receptora, koji djeluje blokirajuće na IGF-1, dolazi do supresije neovaskularizacije mrežnice i to neovisno o razinama VEGF-a. Ova dva čimbenika rasta su blisko povezana i kompleksno međudjeluju kako u prvoj, tako i u drugoj fazi retinopatije. Istraživanja upućuju da je IGF-1 permisivni čimbenik rasta i preživljavanja endotelnih stanica posredovanog VEGF-om u tom smislu da bi sam VEGF bio nedovoljan da dovede do pretjerane angiogeneze u ROP-u i ostalim proliferativnim retinopatijama⁶¹.

Protein u plazmi koji vezuje IGF i prolongira njegovo djelovanje, a prisutan je u najvećim količinama je IGFBP-3 (eng. *IGF-binding protein 3*). U kliničkim istraživanjima u dobi od 30. do 35. tjedna PMD nađene su značajno niže koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 u plazmi prematurusa s retinopatijom u usporedbi sa skupinom koja nije imala retinopatije⁵⁹. Rezultati ovih istraživanja otvaraju mogućnost terapijske primjene IGF-a. Održavanjem tog čimbenika u plazmi na razini koja je bila prisutna *in-utero*, možda bi se mogla spriječiti rana degeneracija krvnih žila vidljiva u prvoj fazi retinopatije⁶².

Na osnovi ovih spoznaja, razvijen je biomarker koji može pomoći u identifikaciji one nedonoščadi kod koje je povišen rizik za razvoj proliferativnog ROP-a i to tjednima prije no što se učini oftalmološki pregled fundusa. Naime, pokazalo se da je loše napredovanje na tjelesnoj težini i smanjen trend porasta IGF-a u usporedbi s referentnom krivuljom značajan prediktor razvoja ROP-a u kasnijoj dobi⁵⁹. Kako su te dvije karakteristike u vrlo visokoj korelaciji, razvijen je WINROP (od eng. *Weight, Insulin-like growth factor, Neonatal ROP*) algoritam, koji je pojednostavljen i koristi samo monitoring prirasta na tjelesnoj težini. Testirana osjetljivost ovog algoritma u dvama provedenim studijama je bila 100%, a specifičnost između 54%⁶³ i 84,5%⁶⁴.

1.7.3 Drugi mogući rizični čimbenici

1.7.3.1 Surfaktant

Do sada provedene studije nisu uspjele pokazati utjecaj primjene surfaktanta na smanjenje incidencije ROP-a ili je efekt bio vrlo slab⁶⁵, no u njima su kao kontrole iz etičkih razloga korišteni pacijenti iz ranijih studija, pa se stoga nije mogao izolirati samo utjecaj surfaktanta⁶⁶.

1.7.3.2 Ugljični dioksid

Bilo bi za očekivati da povišeni parcijalni tlak ugljičnog dioksida u krvi dovede do vazodilatacije i pojačane dopreme kisika u tkiva, što bi posljedično povećalo rizik razvoja retinopatije. Neka eksperimentalna istraživanja provedena sa ciljem provjere ove hipoteze su pokazala izraženije nepravilnosti krvnih žila⁶⁷, no klinička istraživanja nisu našla povezanost povišene srednje razine CO₂ u krvi i razvoja teške retinopatije⁵³.

1.7.3.3 Ostali mogući rizični čimbenici

Prenatalno ili postnatalno davanje glukokortikoida, višeploidne trudnoće, trudnoće nakon in-vitro fertilizacije, genetski čimbenici (mutacija gena za Norrie-ovu bolesti) su svi bili istraživani kao mogući rizični čimbenici za razvoj ROP-a, no njihov je utjecaj u odnosu na ranije spomenute čimbenike značajno manji⁵³.

1.7.4 Čimbenici koji nemaju utjecaja na ROP

Izlaganje nedonoščadi visokim koncentracijama kisika u udahnutom zraku dovodi do stvaranja slobodnih radikala u mrežnici. Izlaganje svjetlosti pojačava metaboličku aktivnost neuronalnih elemenata mrežnice i također ima za posljedicu stvaranje slobodnih radikala. Stoga je postavljena hipoteza da bi uvjeti stalnog jakog osvjetljenja u jedinicama intenzivnog liječenja mogli utjecati na razvoj ROP-a. Velika multicentrična LIGHT-ROP studija to nije uspjela pokazati. Smanjenje izlaganja ambijetalnom svjetlu nošenjem zaštitnih naočala nije smanjilo pojavnost ROP-a u populaciji rizične nedonoščadi⁶⁸. Unatoč tome, istraživanja i klinička praksa modifikacije jačine svjetla u jedinicama intenzivnog liječenja nisu stala. Sve dublje upoznavanje patogeneze ROP-a sugerira da bi smanjenje osvjetljenja do 31. tjedna PMD djeteta, te izlaganje svjetlu djece kod je je prisutan proliferativan oblik ROP-a moglo imati povoljan učinak⁴⁴.

1.8. Prirodni tijek bolesti

Rana istraživanja, koja su proučavala prirodni tijek bolesti prije nego što je liječenje retinopatije postalo opće prihvaćeno, omogućila su uvid u neke dijelove patogeneze bolesti i stvorile osnovu za kreiranje kvalitetnog programa praćenja. Pokazalo se da mjesto gdje ROP počinje ovisi o gestacijskoj dobi (GD) djeteta, odnosno u najnezrelije djece postoji predilekcija početka bolesti na nazalnom dijelu mrežnice⁶⁹. Također,

retinopatija rijetko zahvaća gornje i donje dijelove mrežnice (oko 6 i 12 sati), a kada oni budu zahvaćeni, to se obično dešava odgođeno u odnosu na horizontalni meridijan. Prisustvo retinopatije s obzirom na antero-posteriornu lokalizaciju u oku, kao i širina zahvaćene cirkumferencije su prediktori daljnjeg napredovanja retinopatije. Što je bolest locirana više straga – u zoni 1 ili posteriornoj zoni 2, to je veća vjerojatnost progresije u teže stupnjeve. Posteriorna lokalizacija bolesti odraz je nezrelosti mrežnice. Također, što je više cirkumferencije zahvaćeno odmah na početku bolesti, veća je vjerojatnost naknadnog zahvaćanja cijele cirkumferencije. Retinopatija je u svojoj pojavnosti najčešće simetrična bolest, odnosno najčešće su simultano zahvaćena oba oka i tijek progresije je obično podudaran, no često se primijećuje razlika u opsegu cirkumferentne zahvaćenosti⁷⁰.

Početak retinopatije je više vezan uz postmenstruacijsku dob (PMD) djeteta, nego uz njegovu postnatalnu dob (PND). U Cryo-ROP i ETROP studiji medijan pojave retinopatije je bio gotovo isti, bolest se u obje istraživane skupine javljala u 35. tjednu PMD, a dosezala je prije-granični stupanj sa 36,1 tjedana⁷¹. To ukazuje da se čimbenici koji utječu na vrijeme pojave retinopatije i dinamiku njene progresije nisu značajnije mijenjali tijekom 15-tak godina, koliko je bio vremenski odmak ETROP u odnosu na Cryo-ROP studiju. Pokazalo se da kod nezrelije djece, retinopatija ipak počinje nešto ranije nego kod zrelije djece. Također, nezrelija djeca imaju sklonost bržem razvoju retinopatije prema težim stupnjevima, i postižu 3^o retinopatije prosječno s 35,9 tjedana PMD⁷⁰. To ukazuje da sama nezrelost nije jedina determinanta pojave ili brzine razvoja retinopatije, već da se radi i o drugim čimbenicima rizika.

««Plus»» bolest je posebna karakteristika ROP-a kojoj se osobito u posljednje vrijeme sve više pridaje na važnosti. Ta karakteristika se pokazala kao ključni rizični čimbenik za ROP, drugi na listi po važnosti, odmah iza zone u kojoj se bolest razvija³⁷. Pri tome, najvažnijim i najčešće prisutnim su se pokazale promjene na krvnim žilama stražnjeg pola oka, dok su druge karakteristike «plus» bolesti (proširenje krvnih žila šarenice, rigiditet pupilarnog sfinktera) obično bile prateće⁷¹.

Dugoročno najbolja rezolucija retinopatije je njena spontana regresija, koja obično prolazi bez ili s minimalnim promjenama periferne mrežnice. To je i najčešći ishod retinopatije – u Cryo-ROP studiji kod samo oko 6% djece je bila potrebna terapija⁷². U

kontrolnoj skupini očiju koja nisu bila liječena, loš strukturalni ishod je nađen u samo 3,1% slučajeva, dok je loš funkcionalni ishod bio prisutan u nešto većem postotku – 5,1%. Čak i za one oči koje su bile u graničnom stupnju bolesti kako ga Cryo-ROP definira, spontana regresija retinopatije je dovela do povoljnog funkcionalnog ishoda u 58,6% slučajeva i niti jedno oko kod kojeg je 3° retinopatije zahvaćao 6 ili manje sati cirkumferencije nije imalo nepovoljan funkcionalni ishod. Na kontrolnom pregledu nakon 10 godina čak 23,7% neliječenih očiju je imalo vidnu oštrinu veću ili jednaku 0,5⁷³. Svi strukturalno nepovoljni ishodi i gotovo svi funkcionalno nepovoljni ishodi bili su posljedica bolesti u zoni 1 ili bolesti u zoni 2, ali samo one koja je zahvaćala više od 6 sati cirkumferencije u stupnju 3 uz prisustvo «plus» bolesti⁷⁴.

Kako početak bolesti, tako i spontana regresija je više vezana uz PMD nego uz PND djeteta i najčešće počinje oko 38-39 tjedana PMD. Slično, u nezrelije djece regresija također počne za oko 1 tjedan ranije nego u djece veće gestacijske dobi. Kod većine djece akutni ROP regredira do 44 tj. PMD⁷⁵.

1.9 Programi probira za ROP

Kako unatoč brojnim istraživanjima još nije nađen uspješni model prevencije pojave retinopatije, jedino što preostaje je praćenje rizične populacije s ciljem pravodobnog otkrivanja bolesti. U tu svrhu je potrebno kreirati programe probira kako bi praćenje bilo i efikasno. Prema definiciji, programi probira uključuju preglede koji koriste jednostavne, neinvazivne i dostupne testove kako bi se rano otkrili slučajevi sa subkliničkom bolesti, a kod kojih bi specifične intervencije mogle imati koristi⁷⁶. Preduvjeti koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, a koje bi trebali ispunjavati efikasni programi probira su sljedeći:

- traženo stanje / bolest mora predstavljati značajan zdravstveni problem pojedincu ili društvu u cjelini;
- mora biti poznat prirodni tijek tog stanja / bolesti;
- mora postojati latentna ili pretklinička faza;
- efikasna terapija mora biti raspoloživa;
- testovi moraju biti jednostavni, jeftini, neinvazivni i prihvatljivi;
- testovi moraju biti vrijedni, s prihvatljivom razinom specifičnosti i osjetljivosti;
- cjelokupni dijagnostički i terapijski postupak mora biti raspoloživ;
- rana intervencija mora imati povoljan utjecaj na ishod;
- program mora imati dobar omjer troškova i efikasnosti;
- program mora biti kontinuiran⁷⁷.

ROP je bolest gotovo jedinstvena po tome što ispunjava sve ove zadane kriterije. Nakon što je Cryo-ROP studija pokazala smanjenje teških strukturalnih posljedica ROP-a u skupini liječene djece na gotovo polovinu⁷⁸, programi probira s ciljem detekcije stupnja ROP-a u kojem je indicirano liječenje su u razvijenim zemljama postali obvezni.

1.9.1 Kriteriji uključivanja u program probira

Prema definiciji, svako dijete rođeno prije navršenih 37 tjedana gestacije, bez obzira na porodnu masu se smatra nedonošenim. No, neće svako dijete koje se rodi prije planiranog termina razviti ROP, pa samim tim nije potrebno svu nedonoščad izlagati stresu ponavljanih pregleda s ciljem ranog otkrivanja retinopatije. Kako su se osnovne mjere nedonošenosti – gestacijska dob (GD) i porodna masa (PM) – pokazale kao najvažniji rizični čimbenici za razvoj ROP-a, one predstavljaju i ključne kriterije uključivanja prijevremeno rođene djece u programe probira. Zbog povremene diskrepance između GD

i PM (kod nedostašćadi, blizanačkih trudnoća i sl.), preporučuje se koristiti oba kriterija⁷¹.

Granične vrijednosti GD i PM koje su odlučivale hoće li dijete biti uključeno u program probira neke zemlje ili ne, su se u skladu sa pojavnošću ROP-a u različitim dobnim i/ili težinskim skupinama kroz povijest mijenjali. Samo je kontinuirano praćenje određene populacije moglo osigurati da se programima probira ne pregledava previše djece ili još gore, da se propušta uključiti djecu koja bi ipak razvila teže oblike retinopatije.

Takvo striktno i kontinuirano praćenje i objavljivanje rezultata istraživanja, koje u visokorazvijenim zemljama postoji već preko 50 godina je stvorilo bazu za redefiniranje rizične skupine djece i rezultiralo višestrukim ponovljenim i modificiranim izdanjima nacionalnih smjernica za programe probira s ciljem ranog otkrivanja ROP-a. Polovicom prošlog stoljeća, u prvim izvješćima o ROP-u, srednja porodna težina djece koja su razvijala bolest je u SAD-u bila 1345g, s velikim rasponom od 770 do 3421 g, odnosno i veća i zrelija djeca u su to vrijeme bila pod rizikom razvoja bolesti¹⁴. Poboľšanjem neonatalne skrbi, te modifikacijom i monitoriranjem administracije kisika u 70-tim godinama prošlog stoljeća, incidencija težih oblika retinopatije se u skupini zrelije i veće djece značajno smanjila. Tako je prema nedavno objavljenim podacima u SAD-u skupina nedonošćadi kod koje je bilo potrebno liječenje retinopatije bila prosječne gestacijske dobi 25,4 tj (raspon 23-29 tj.) i porodne mase 763g (raspon 415-1255g)¹⁹. Trenutačno važeće smjernice u SAD-u kao inkluzijske kriterije navode PM < 1500g ili GD ≤ 28 tjedana, kao i PM od 1500-2000g, smatraju li neonatolozi da je takvo dijete pod povećanim rizikom za razvoj retinopatije⁷⁹. Smjernice iz UK navode da bi se trebalo uključiti djecu GD<32 tj. ili PM<1501g, a svakako moralo onu GD<31 tj. i PM< 1251g⁸⁰. No, u posljednje vrijeme, sve je više izvješća koja ukazuju da je kod nedonošćadi s jednakim ili sličnim mjerama nedonošenosti iz geografski različitih populacija pojava retinopatije bila različita. Nedavni porast pojavnosti retinopatije u zemljama u kojima se relativno nedavno bilježi ekonomski napredak ima neke karakteristike koje su se navodile i u ranim izvješćima objavljenim prije 50-tak godina, odnosno ponovno se nalaze slučajevi teške retinopatije i u zrelije djece. U takve zemlje s naglim rastom ekonomije, ali i srednjim primanjima spada i Hrvatska. Bruto domaći proizvod Republike Hrvatske se od 1995. do 2007. godine gotovo utrostručio i 2007. godine je po stanovniku iznosio

9.181 Eura⁸¹. Postoji vrlo malo objavljenih istraživanja o pojavnosti ROP-a u Hrvatskoj. Istraživanjem provedenim na populaciji djece praćene u Dječjem očnom centru Opće bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu tijekom razdoblja od siječnja 2001. do listopada 2005. godine nađena je pojavnost teških oblika retinopatije u 9,4% (15/159 djece). Od 15-oro djece s teškim oblicima retinopatije, njih čak troje je pri porodu bio teže od 1250 g, a dvoje je bilo GD duže do 30 tjedana⁸². No, tijekom samo jedne godine, od 2007. do 2008. godine, u KBC Zagreb su u čak 24,3% praćenih (98/404 očiju) nađeni teški oblici retinopatije koji su zahtijevali liječenje (N. Vukojević, osobna komunikacija). Navedeno pokazuje da i u Hrvatskoj incidencija teških oblika retinopatije posljednjih godina značajno raste. Stoga treba usmjeriti istraživanja na otkrivanje regionalno specifičnih rizičnih čimbenika koji utječu na pojavnost ROP-a. Organizacija obstetričke skrbi, regionalne razlike u stupnju neonatalne skrbi, opremljenost i educiranost zdravstvenih djelatnika uključenih u programe probira, su samo neki od njih. Stoga primjena inkluzijskih kriterija za programe praćenja nedonoščadi ekonomski visokorazvijenih zemalja koji takve programe već godinama imaju, na zemlje manjih primanja nije opravdana, upravo zbog evidentnih razlika u osnovnim epidemiološkim karakteristikama populacije pod rizikom za razvoj retinopatije u različitim zemljama. Tako na primjer, inkluzijski kriteriji za zemlje Latinske Amerike u smjernicama izdanog u sklopu projekta Vision2020 su $PM \leq 1750g$ i/ili $GD \leq 32$ tjedna, uz napomenu uključivanja i djece $PM > 1750g$, prema odluci neonatologa. Istaknuto je da bi svaka Jedinica intenzivnog liječenja trebala postaviti svoje kriterije, na osnovi longitudinalnog praćenja svoje populacije kroz minimalno jednu godinu s dokumentiranjem PM, GD i nalaza na očima⁸³. U svibnju 2004. godine na godišnjem sastanku Hrvatskog oftalmološkog društva izložen je prijedlog Nacionalnih smjernica za programe probira i liječenja retinopatije nedonoščadi. Smjernice uključuju definiciju rizične populacije za uključivanje u programe, nivo stručnog obrazovanja medicinskog osoblja uključenog u provođenje programa probira, tehniku pregleda, određivanje vremena početka praćenja, frekvenciju ponavljanja pregleda, trajanje praćenja, međunarodnu klasifikaciju ROP-a, preporuke za liječenje ROP-a, prognozu, pisani dokument s informacijama za roditelje i preporuku o načinu vođenja dokumentacije. Preporučeni inkluzijski kriteriji prema Smjernicama su PM manja ili jednaka 1500g i/ili GD manja ili jednaka 32 tjedna. Iznimno u program se

uključuju i djeca do 2000 g PM i/ili GD duže od 32 tjedna, procijeni li neonatolog da je to potrebno zbog nestabilnog kliničkog tijeka. Te granične vrijednosti su postavljene u skladu s rezultatima istraživanja iz zemalja sličnog stupnja ekonomskog razvoja i bliskih geografskih prostora, no ni to ne može garantirati primjenljivost na našu populaciju. U Izmijenjenom prijedlogu Nacionalnih smjernica programa probira i liječenja retinopatije nedonoščadi nastalom u skladu s rezultatima novih istraživanja u svijetu, a predstavljenom ponovno na godišnjem sastanku Hrvatskog oftalmološkog društva 2007. godine, preporučeni inkluzijski kriteriji se nisu mijenjali. Do sada u Hrvatskoj nije objavljeno niti jedno istraživanje koje bi potvrdilo ili opovrgnulo vrijednost preporučenih kriterija.

Jedino kontinuiranim longitudinalnim praćenjem populacije nedonoščadi i to u svim centrima gdje postoje jedinice za skrb nedonoščadi mogu se postaviti kriteriji koji su zadovoljavajući upravo za tu populaciju i oni moraju biti predmetom stalne provjere, te su podložni promjenama ukoliko rezultati praćenja to indiciraju.

1.9.2. Početak oftalmoloških pregleda

Programom probira potrebno je identificirati djecu s retinopatijom i to osobito onu kod koje postoji velika vjerojatnost progresije ROP-a u teže stupnjeve koji zahtijevaju liječenje. Identifikacija takve djece treba biti pravodobna, kako bi terapijska intervencija bila efikasna.

Opsežno istraživanje koje je uključivalo 4099 djece praćene u sklopu Cryo-ROP i 361 djece iz LIGHT-ROP studije je pokazalo da je pojava pred-graničnog, graničnog ili ROP-a bilo kojeg stupnja uz «plus» bolest u 99% slučajeva bila u djece u 31. ili nakon navršenih 31 tjedana PMD, te nakon 4 tjedana PND. Stoga je dana preporuka za započinjanje oftalmoloških pregleda sa 31. tjednom PMD ili u 4. tjednu PND, što god od toga dvoga dođe kasnije⁸⁴. Ta preporuka je uvrštena u trenutačno važeće smjernice za praćenje ROP-a u SAD-u⁷⁹. Smjernice u UK iz 2007. godine preporučuju započeti preglede u različitoj dobi, ovisno o GD djeteta i PM. Tako za djecu rođenu prije navršenih 27. tjedana GD, prvi bi pregled trebao biti između 30. i 31. tj. PMD, dok bi za onu koja su rođena između 27. i 32. tjedna GD prvi pregled bio između 4. i 5. tj. PND. Za djecu rođenu > 32 tj. gestacije ali sa PM <1500g, prvi pregled bi trebao biti također

između 4. i 5. tj. PND, dok za onu sa GD<32. tj i PM<1501g bi prvi pregled bio prije otpusta kući⁸⁰.

1.9.3 Pravodobna terapijska intervencija

Kako trenutačno općeprihvaćeni modaliteti liječenja retinopatije imaju vrlo uski terapijski prozor, stupanj ROP-a koji predstavlja indikaciju za liječenje treba promatrati kao hitno stanje. Već su protokoli ranih studija poput Cryo-ROP ili ET-ROP ograničili razdoblje od postavljanja indikacije do liječenja na 72⁸⁵, odnosno 48 sati⁷¹, a praćenje prirodnog tijeka bolesti kod neliječenih očiju djece iz Cryo-ROP studije je pokazalo da se liječenje nikako ne bi smjelo odgađati više od 2 do 3 tjedna⁷². Kod nezrelije djece s GD < 27 tjedana, retinopatija ipak počinje nešto ranije nego kod zrelije djece, no ipak prvi pregled ne treba biti prije 31. tjedna PMD, jer se 3° ROP-a ne pojavljuje prije te dobi, a indikacija za liječenje se ne doseže prije 32. tjedna PMD⁸⁶.

1.10 Liječenje

Prva izolirana izvješća o pokušaju liječenja ROP-a fotokoagulacijom retine ksenonskim lukom su došla iz Japana i bila su objavljena još krajem 1960-ih godina⁸⁷. Nešto kasnije je u sporadičnu primjenu ušla krioterapija, pri čemu se aplicirala sonda hladena tekućim dušikom transkleralnim putem cirkularno na avaskularni periferni dio retine. Prvi preliminarni rezultati tog modaliteta terapije su bili ohrabrujući⁸⁸, no zbog nedostatka standardizirane terminologije i stupnjevanja bolesti, kao i nepostojanja podataka iz komparativnih studija koji bi poduprli ta sporadična izvješća, ti rezultati su bili prihvaćani sa skepsom.

1.10.1 Krioterapija

80-tih godina prošlog stoljeća pokrenuta je prva veća prospektivna multicentrična studija u kojoj je istraživana terapijska efikasnost primjene krioterapije - Cryo-ROP studija (eng. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity*). Neodvojiv od te inicijative je bio i pokušaj standardizacije nalaza s detaljnom definicijom i opisom onih očiju koje zaista zahtijevaju liječenje, kako bi se u studiji mogao odvojiti pravi odgovor na liječenje od prirodnog tijeka bolesti. To je rezultiralo objavom ICROP sustava klasifikacije²³. U CryoROP studiji, indikaciju za liječenje je predstavljao granični stupanj, definiran kao 3. stupanj ROP-a u zoni 1 ili 2 koji zahvaća više od 5 sati cirkumferencije u kontinuitetu ili osam kumulativnih sati (sektora od 30° ukupne cirkumferencije), uz prisutnost «plus» bolesti (dilatacija i tortuozitet krvnih žila na stražnjem polu oka). Ta faza u razvoju ROP-a izabrana je upravo stoga što se pretpostavilo da je tada rizik od teških posljedica koje bi dovele do sljepoće dosegno 50%. Rezultati studije su tu pretpostavku i potvrdile, naime 53% neliječenih, kontrolnih očiju je završilo s nepovoljnim anatomskim ishodom na kontrolnom pregledu 3 mjeseca nakon randomizacije⁸⁹. Već su prvi rezultati Cryo-ROP studije pokazali da se pravodobnom kriokoagulacijom periferne avaskularne retine postiže smanjenje nepovoljnog ishoda granične retinopatije u 49,3% slučajeva tri mjeseca nakon terapije i taj se postotak u praćenju vrlo malo mijenjao (48,5% sa 12 mjeseci, 42,5% sa 3,5 godine)^{90,91}. To je bio prvi znanstveni dokaz da postoji terapija ROP-a koja može poboljšati konačni ishod bolesti i da je rezultat liječenja značajno bolji nego prirodni tijek bolesti. Time su sustavni programi probira nedonošene djece postali opravdani i obvezni, a definiran je i klinički stupanj bolesti u kojem je terapijska

intervencija indicirana. Kako su rezultati studije bili i iznad očekivanja primarnih istraživača, vrlo brzo su bili pretočeni u preporuke koje su bile široko prihvaćene u kliničkoj praksi.

1.10.2 Laser

Unatoč evidentnom poboljšanju ishoda u liječene djece, ipak je i dalje u značajnom postotku konačni anatomski ishod liječenja bio nepovoljan. U 21,8% očiju krioterapija nije spriječila nastanak grubog nabora preko makularnog područja ili odvajanje mrežnice, što je u Cryo-ROP studiji bilo označeno kao nepovoljan anatomski ishod⁸⁶. Stoga se tragalo za drugim terapijskim modalitetima koji bi bili još uspješniji u liječenju. Tehnološkim razvojem poboljšavali su se laseri, a uvođenjem prijenosnog diodnog lasera koji je bio manji i pouzdaniji od do tada korištenog argon lasera⁹², sve je više izvješća o liječenju retinopatije upravo fototerapijom. Već su prvi rezultati pokazali da je liječenje laserom barem jednako dobro kao i krioterapija^{93,94,95}. Kako je primjena novih lasera bila još jednostavnija, a zabilježeno je i manje neposrednih lokalnih i sustavnih komplikacija liječenja, dosta brzo su se pojavila prva izolirana izvješća o boljem uspjehu liječenja započne li se sa liječenjem u nešto ranijem stupnju bolesti nego u graničnom stupnju kako ga definira Cryo-ROP studija⁹⁶. I sama Cryo-ROP studija je pokazala da je konačni ishod najlošiji za ROP u zoni 1 i za liječene i za neliječene oči. To je stvorilo osnovu za slijedeću veliku prospektivnu studiju, ETROP (prema eng. *Early Treatment Retinopathy of Prematurity*), koja je istraživala bi li liječenje nekih očiju s težinom ROP-a manjom od granične kako je definira Cryo-Rop studija, imale koristi od ranijeg liječenja. Rezultati ove studije su značajno modificirali indikaciju za liječenje u odnosu na Cryo-ROP studiju. Pokazalo se da se uspjeh liječenja može poboljšati ako se liječe oči s retinopatijom bilo kojeg stupnja u zoni 1 uz «plus» bolest ili 3° bez «plus» bolesti, te retinopatijom 2° ili 3° u zoni 2 uz «plus» bolest. Te kliničke slike su nazvane ROP tip 1 i kod tih kliničkih oblika bolesti potrebno je započeti liječenje. Tip 2 ROP-a je uključivao ROP 1° ili 2° u zoni 1 bez «plus» bolesti i ROP 3° u zoni 2 bez «plus» bolesti. Za te oblike bolesti preporučuje se praćenje, te se liječenje odgađa do progresije bolesti u predgranični tip 1 stupanj ili ukoliko dosegnu pravi granični stupanj⁹⁷. No, iako je u odnosu na Cryo-ROP studiju, u ETROP studiji postignuto poboljšanje ishoda ako se

visoko-rizične oči liječe u predgraničnom stupnju, ipak je u 9,1% slučajeva strukturalni, a u 14,5% slučajeva funkcionalni ishod liječenja bio loš.

Zahvaljujući vrlo dobrom uspjehu terapije laserom, klasični ROP u zoni 2 i njegove posljedice su svedene na minimalnu mjeru, no istovremeno poboljšavanjem neonatalne skrbi preživljavalo je sve više ekstremno nezrele nedonoščadi. U toj skupini se ROP upravo najčešće javlja, veći je rizik napredovanja do stupnja u kojem je terapija indicirana, a i dostizanje tog stupnja je ranije nego u zrelije djece⁷¹. Klinička slika retinopatije u toj skupni djece je značajno drugačija, a i odgovor na terapiju je značajno lošiji. Oblik bolesti je isprva nazvan engleski «*rush disease*» zbog brzine razvoja kliničke slike, a kasnije je naziv promijenjen u agresivni stražnji ROP, (AP-ROP od eng. *Aggressive posterior ROP*), čime se željelo naglasiti da se radi o obliku bolesti koji se razvija na stražnjem dijelu mrežnice i u svom tijeku je drugačiji, a u odgovoru na terapiju je značajno nepovoljniji od klasičnog ROP-a u zrelije djece. Vrlo brzo se uočilo da za AP-ROP ne vrijede preporuke iz ranijih studija i došlo je do drugog izdanja međunarodnog klasifikacijskog sustava, koji je sada uključivao i taj novi klinički entitet²⁵, te su se redefinirala i područja indikacije za terapiju. Kako su kliničke karakteristike AP-ROP-a specifične po tome da su morfološki teško uočljive i vrlo se brzo mijenjaju, određivanje optimalne faze bolesti u kojoj je indicirano liječenje je još teže i još više određeno iskustvom oftalmologa koji dijete prati.

Prema postojećim preporukama ključnu važnost u postavljanju indikacije za liječenje predstavlja «plus» bolest, no prepoznavanje i njena kvantifikacija pokazuju značajnu interindividualnu varijabilnost. Stoga se u posljednje vrijeme pokušavaju razviti računarski sustavi koji bi objektivizirali «plus» bolest kvantifikacijom fotografija mrežničnih krvnih žila na stražnjem polu oka⁹⁸.

Tek nedavno su objavljena istraživanja koja analiziraju način i dinamiku regresije retinopatije nakon laserskog liječenja. Dva tjedna nakon liječenja u oko polovine liječenih očiju retinopatija se povukla, s time da je prvo «plus» bolest pokazivala znakove regresije, a tek naknadno su se povlačile i neovaskularne promjene. Drugoj polovini je trebalo više od 3 tjedna za povlačenje znakova bolesti. Krvarenje u staklastom tijelu koje je onemogućavalo inspekciju fundusa je bio loš prognostički znak, koji je u čak 75% očiju imao za posljedicu odvajanje mrežnice. Ablacija se javljala relativno

kasno, u nekih očiju tek nakon potpunog povlačenja neovaskularizacije i «plus» bolesti, što je ukazivalo na aktivnu ulogu staklastog tijela u razvoju ablacije. Stoga se preporučuje praćenje liječene djece najmanje 10 tjedana nakon aplikacije lasera⁹⁹.

Primarno liječenje retinopatije se u indiciranim slučajevima mora provesti čim prije od postavljanja dijagnoze graničnog stupnja, upravo zbog brzine razvoja kliničke slike i mogućnosti progresije u više stupnjeve retinopatije, kada je ishod liječenja značajno nepovoljniji. Tako su djeca uključena u Cryo-ROP studiju bila podvrgnuta liječenju unutar 72 sata od postavljanja indikacije⁸⁵, a u ETROP studiji unutar 48 sati⁷¹. Stoga se ta vremenska odrednica o primjeni terapije unutar 48-72 sata nalazi u gotovo svim preporukama i nacionalnim smjernicama o liječenju ROP-a koja izdaju strukovne organizacije različitih zemalja.

No iskustva iz prakse govore da u određenom postotku slučajeva zbog organizacijskih poteškoća vezanih uz provođenje liječenja, vremenski odmak od trena postavljanja indikacije do samog liječenja bude i duži, što sigurno ima utjecaja na konačni ishod liječenja, u ovisnosti o brzini napredovanja ROP-a. Iskustvo liječnika nije samo nužno u određivanju da li i kada treba dijete liječiti, već i u samoj provedbi terapije, kako bi se izbjegla nepotrebna ponavljanja određenog terapijskog modaliteta⁶⁹.

1.10.3 Komplikacije liječenja

Obje su metode - i krio- i foto-terapija laserom - u svojoj biti, više ili manje, ali neizostavno destruktivne, odnosno uništavanjem periferne avaskularne mrežnice se pokušava zaustaviti progresija bolesti i odvajanje mrežnice. Komplikacije liječenja na oku – bilo neposredne (oštećenja i kombustije vjeđa, rožnice i spojnice, intraokularna krvarenja, okluzija središnje mrežnične arterije) ili kasne (kontrakcija fibrovaskularnih membrana, krvarenje u staklasto tijelo, rupturi i ablacije mrežnice, rupturi žilnice, ishemija prednjeg segmenta i posljedični neovaskularni glaukom), kao i ireverzibilne posljedice (suženje vidnog polja, promjene pigmentnog epitela) su brojne, ali ne i česte^{93,98}. Opće komplikacije vezane uz zahvat, poput apneje, bradikardije ili ponovna intubacija i ovisnost o mehaničkoj ventilaciji nakon zahvata se javljaju to češće što je dijete nezrelije⁹⁸.

Stoga je i uz postojeće preporuke i definicije stupnja u kojem je indicirano liječenje proizašlim iz velikih studija, iskustvo liječnika oftalmologa koji prati dijete sa ROP-om nezamjenljivo, jer će fini detalji kliničke slike i brzina progresije biti upravo oni koji će utjecati na određivanje pravog trenutka za početak liječenja.

1.10.4 Drugi modaliteti liječenja

Drugi modaliteti liječenja se najčešće primjenjuju kao sekundarna terapija, u slučaju izostanka povoljnog terapijskog učinka lasera ili krio metode. Rjeđe se radi o primarnoj terapiji u djece kod koje je retinopatija prekasno prepoznata, pa je napredovala u stupnjeve u kojima više nema indikacije za koagulacijsku terapiju. To područje je dosta kontroverzno i u usporedbi s primarnim modalitetima terapije – laserom i kriom - značajno manje istraživanja je objavljeno na tu temu. Kako je konačni ishod liječenja teško mjerljiv u smislu funkcionalnog ishoda, jer se radi i primarno o teškoj patologiji oka u osjetljivom razdoblju djeteta za razvoj ambliopije, često se pozitivna promjena može teško dokumentirati. Osnovni uzrok je nepostojanje standardiziranih mjera za određivanje funkcije (ostatka) vida u takvih osoba, jer su one kvalitativne naravi – poput orijentacije u prostoru, samostalnog kretanja, izvršavanja dnevnih aktivnosti, grube kontrastne vidne oštine ili kolornog vida za jarke zasićene boje.

S druge strane, ne postoje niti smjernice za optimalno vrijeme drugog zahvata, već to ovisi isključivo o iskustvu i procjeni vitreoretinalnog kirurga.

Pokazalo se da staklasto tijelo igra središnju ulogu u razvoju cikatricijalne faze retinopatije prematuriteta. Organizacija staklovine na mjestu ranijih neovaskularnih proliferacija i njena posljedična kontrakcija može dovesti do trakcijskog odvajanja mrežnice. Taj se proces događa polagano i odgođeno u odnosu na akutnu fazu retinopatije, tako da većina ablacija mrežnice nastaje tek nakon 4 tjedna od primarne terapije. U 65% očiju s organizacijom staklovine kroz dva susjedna sata cirkumferencije je došlo do ablacije mrežnice¹⁰⁰.

Metode koje se koriste u kirurškom liječenju retinopatije su različite – od serklaže, preko vitrektomije s očuvanjem leće, do vitrektomije kombinirane sa lensektomijom, serklažom, krio ili laserskom terapijom, što ponovno ovisi o samoj kliničkoj slici i procjeni operatera.

Značajno novo područje u liječenju retinopatije koje je otvoreno tek nedavno predstavlja korištenje bioloških lijekova i predmet je značajnih kontroverzi i istraživanja. Randomizirano kliničko istraživanje BEAT-ROP je pokazalo da je intravitrealna primjena bevacizumaba kao monoterapija bolja nego liječenje laserom kod djece sa ROP-om 3° u zoni 1 ali ne i u zoni 2¹⁰⁰. Nakon primjene bevacizumaba nastavio se razvoj mrežičnih krvnih žila prema periferiji, dok je laser doveo do permanentne destrukcije perifernje mrežnice. Kako se radilo o relativno malom istraživanju (150 djece, od toga je samo četvero bilo liječeno bevacizumab-om), a i period praćenja je prekratak (u studiju su bila uključena djeca između ožujka 2008. i kolovoza 2010.), nije bilo moguće donijeti zaključke o sigurnosti primjene lijeka.

1.11 Dugoročno praćenje

Iako akutna retinopatija predstavlja glavni uzrok značajnog smanjenja vidne funkcije u nedonoščadi, završetkom akutne faze retinopatije ne prestaje i rizik od razvoja stanja koja imaju značajan utjecaj na konačan vid. Ona nastaju kasnije bilo kao izravna posljedica retinopatije ili liječenja, bilo kao posljedica promjena središnjeg živčanog sustava. Tako je zabilježena povećana pojavnost refrakcijskih anomalija, ambliopije, defektne ili smanjene stereopsije, strabizma, nistagmusa i cerebralnog oštećenja vida, bez obzira na to da li je bila prisutna retinopatija ili ne, te da li je bilo potrebno liječenje^{101,102}.

1.11.1 Funkcionalni ishod

Brojne su poteškoće vezane uz procjenu funkcionalnog uspjeha liječenja retinopatije. Radi se o specifičnoj populaciji djece kod koje su vrlo često prisutne druge udružene poteškoće, što ograničava suradnju i otežava izvođenje testa. Test za određivanje vidne oštine treba biti valjan za procjenu vrlo velikog raspona vrijednosti, od normalne vidne oštine do duboke slabovidnosti. S druge strane, test mora biti i prilagođen dobi ispitanika i stupnju razvoja vida. Čak i dobro provedeno ispitivanje i vrijedan rezultat je ponekad teško interpretirati, jer nije moguće razlikovati posljedice usporenog razvoja od pravog ispada funkcije. Stoga je za pravu procjenu vidne funkcije populacije nedonošene djece potrebno dugoročno praćenje, čak i duže od 10 godina¹⁰³.

Osim visoko-kontrastne centralne vidne oštine i druge funkcije vida poput kontrastnog vida, kolornog vida i vidnog polja pokazuju odstupanja kod nedonoščadi. Nažalost, pravih testova za te funkcije koji bi bili primjereni maloj djeci ili djeci s kognitivnim oštećenjima, a koji bi istovremeno dali ponovljive i vjerodostojne rezultate nema, odnosno mogućnosti testiranja su ograničene.

1.11.1.1 Vidna oštrina

Već je Cryo-ROP studija kao jedan od svojih ciljeva odredila i procjenu funkcionalnog ishoda liječenih i neliječenih očiju. Istraživana populacija je praćena longitudinalno, godinama, kako bi se funkcija vida odredila testom primjerenim dobi. Rezultati tog dijela istraživanja pokazali su da anatomske uspjeh liječenja nažalost ne prati u cijelosti i funkcionalni, odnosno da očuvanje strukturalnog integriteta oka ne implicira i očuvanu

funkciju vida. Dio uzroka za ovu diskrepancu sigurno leži i u cerebralnom oštećenju vida, koje je vrlo često u prijevremeno rođene djece ¹⁰⁴.

Suprotno obično vrijedi, odnosno nepovoljan anatomski ishod za posljedicu ima u najboljem slučaju tešku slabovidnost, pa sve do potpune sljepoće. Ispitivanjem vidne oštine 10 godina nakon randomizacije u Cryo-ROP studiji, pokazano je da 44,4% liječene djece ima nepovoljan funkcionalni ishod definiran kao vidna oština $\leq 0,1$, u usporedbi sa 62,1% djece koja nisu bila liječena, dok je značajno manje liječene djece - 27,7% - imalo nepovoljan anatomski ishod. Pri tome je zamijećeno da iz strukturalnog izgleda nije moguće pretpostaviti funkcionalni ishod, odnosno oči sa sličnim nalazom na mrežnici su imale veliku varijabilnost vidnih oština od gotovo normalnih do potpune sljepoće¹⁰⁵. Slijedeće ispitivanje 15 godina nakon randomizacije nije pokazalo značajne promjene nepovoljnog funkcionalnog ishoda (44,7% u liječenih očiju naspram 64,3% u neliječenoj, kontrolnoj skupini)¹⁰⁶.

I druga su kasnija velika istraživanja pokazala povoljan učinak terapije u indiciranim slučajevima na konačnu vidnu oštinu. No, kao i kod Cryo-ROP studije i u ETROP studiji povoljni funkcionalni ishod je značajno zaostajao za povoljnim strukturalnim ishodom. Uspoređivana je i razlika funkcionalnog ishoda u djece liječene u graničnom stupnju i one liječene ranije, u prije-graničnom stupnju. Ispitivanjem vidne oštine djece u dobi od 6 godina u ETROP studiji, nepovoljan ishod, odnosno vidna oština jednaka ili manja od 0,1 je nađena u 24,7% djece liječene u prije-graničnom stupnju, dok je u djece liječeno konvencionalnim načinom nepovoljan ishod bio prisutan u 29%. No, kada se ispitivana skupina liječena ranije, u prije-graničnom stupnju podijelila na tip 1 i 2 kako ih ETROP studija definira, razlika je postala značajno veća: za tip 1 retinopatije – nepovoljan ishod nađen je u 25,1% ranije liječene djece, za razliku od 32,8% u konvencionalno liječene. Za tip 2 retinopatije nije nađeno značajne razlike. Strukturalni ishod je bio značajno bolji, te je pokazao gotovo dvostruko poboljšanje za oči liječene ranije, u odnosu na one liječene konvencionalno (8,9% naspram 15,2%)¹⁰⁷.

I manja istraživanja su pokazala povoljan funkcionalni ishod nakon terapije laserom. U studiji koja je pratila skupinu prijevremeno rođene djece kroz razdoblje od 11 godina, centralna vidna oština je u 73% liječenih očiju bila 0,5 ili bolja. Povoljan strukturalni ishod je postignut u 93% djece. U istoj studiji su praćena i djeca koja su imala teži oblik

ROP-a, ali nisu trebala liječenje – samo je vidna oštrina na daleko bila statistički značajno bolja u neliječene nego u liječene djece, dok u vidnoj oštrini na blizu nije bilo razlike¹⁰⁸.

Ispitivanjem kontrastne osjetljivosti u kasnijoj dobi pokazano je da je ova funkcija smanjena u osoba rođenih prijevremeno, čak i za one koje u neonatalnom periodu nisu imale ROP i nemaju neuroloških oštećenja^{103,109}. Prema podacima Cryo-ROP studije, 96,9% očiju u skupini djece koja nisu imala ROP je imalo kontrastnu osjetljivost u normalnom rasponu, za razliku od 48,1% onih liječenih zbog ROP-a i 34,6% onih iz kontrolne skupine, odnosno onih očiju koje nisu bile liječene¹¹⁰. Druga manja studija je pokazala da je kontrastna osjetljivost testirana Pelli-Robson testom u djece koja su imala ROP u korelaciji sa visokokontrastnom vidnom oštrinom i to osobito za oči sa vidnom oštrinom manjom od 0,3¹⁰⁹.

Točno određivanje širine vidnog polja u male djece nije moguće. Ispitivanja u kasnijoj dobi su pokazala da nakon liječenja retinopatije postoji samo blago suženje perifernog vidnog polja – nakon krioterapije do 13%¹¹¹, a nakon fototerapije diodnim laserom do 10%¹¹². Malo je vjerojatno da bi takvo periferno suženje imalo funkcionalnu važnost¹¹³. Značajno veću funkcionalnu važnost imaju ispadi u vidnom polju zbog teških neuroloških oštećenja kao posljedica ranih peripartalnih zbivanja u središnjem živčanom sustavu¹¹⁴.

1.11.1.2 Refrakcijske pogreške

Zamijećeno je da su u populaciji nedonoščadi u značajno većem postotku zastupljene refrakcijske pogreške, bez obzira je li postojao ROP ili ne. U djece kod koje je praćen prirodan tijek bolesti unutar Cryo-ROP studije u dobi od 5,5 godina, najčešće je nađena dalekovidnost (77,0%) i to pretežno nižeg stupnja (63,4%), dok je kratkovidnost bila znatno rjeđa (16,2%), s podjednakom zastupljenošću nižih, srednjih i viših miopija¹¹⁵.

Rezultati drugih studija su pak našli da je najčešća kratkovidnost od najranije dobi, diskretno se povećava do druge godine života i obično perzistira u kasnijem životu¹¹⁶. Kao uzrok tome pripisuju se poremećaju rasta oka, osobito zastoj u rastu prednjeg segmenta oka. Kod djece koja su bila liječena zbog težih oblika ROP-a pojavnost miopije je još viša, a zamijećena je razlika s obzirom na primjenjeni modalitet – u skupini djece

liječene laserom miopija je bila nešto manja nego u skupini gdje je učinjena krioterapija⁹⁴.

U procjeni refrakcijske pogreške djece koja su se rodila prijevremeno potrebno je zasebno analizirati pojedinačne optičke komponente u ukupnom lomnom sustavu oka. Pokazano je da je razvoj kratkovidnosti pod najvećim utjecajem komponenti prednjeg segmenta oka, dok je dalekovidnost povezana s kratkom aksijalnom dužinom oka. Astigmatizam je primarno vezan uz rožnicu. Kombinacija različitih optičkih komponenti dovodi do složenih refraktivnih ishoda. U djece sa ROP-om se češće nalaze kraće aksijalne dužine, deblje leće kao i više miopije i astigmatizmi¹¹⁷. Za korekciju refrakcijske anomalije u populaciji nedonošene djece ne vrijede u potpunosti uobičajena pravila kao u populaciji djece rođene na termin. Ovdje treba uzeti u obzir vrlo često postojanje slabosti akomodacije u neurološki oštećene djece, kao i ametropija visokog stupnja, često i anizotropija. Djeca s visokom miopijom i udruženom organskom ambliopijom vrlo teško podnose naočalnu korekciju zbog značajnog smanjenja veličine slike. Korekcija treba uvijek biti prilagođena vidnim potrebama djeteta i njegovoj dobi.

1.11.1.3 Strabizam

U prijevremeno rođene djece prevalencija strabizma je veća nego u djece rođene na termin, a u djece koja su imala retinopatiju je udio djece sa strabizmom još i veći. No podaci u literaturi variraju od 14,7% u nedonoščadi u dobi od 1 godine¹¹⁸, do čak 44% u dobi od 36 mjeseci djece liječene krioterapijom zbog graničnog ROP-a¹¹⁹. Prema podacima istraživanja u kojima se nedonoščad prati longitudinalno, pojavnost strabizma raste s dobi djeteta¹²⁰.

Tipovi strabizma su vrlo raznoliki i odražavaju multietiološku pozadinu strabizma u nedonoščadi. Često se različiti uzročni čimbenici – i neurološki i okularni - kombiniraju u jednog djeteta. Specifičnost strabizma u one nedonoščadi koja su imala teške oblike retinopatije s posljedičnom ektopijom makule je ekscentrična fiksacija i pseudostrabizam. Taj oblik fiksacije može zavarati u procjeni testom refleksa na rožnici. Upravo zbog te raznolikosti kliničkih slika i visoke prevalencije strabizma, preporučuje se redovito periodičko praćenje nedonošene djece, a osobito one sa ROP-om.

U Hrvatskoj se djeca rođena prijevremeno prate multidisciplinarno, što uključuje i oftalmološko praćenje. Važeći Zakon o zaštiti zdravlja ne nalaže različitu frekvenciju pregleda u toj rizičnoj populaciji, tako da se može desiti da neka djeca, osobito ona koja nisu imala retinopatije ili nisu bila uključena u program probira za retinopatiju, jer nisu ispunjavala inkluzijske kriterije ne budu oftalmološki pregledana u ranoj životnoj dobi kada je efikasnost liječenja ambliopije i/ili strabizma najbolja.

1.11.2 Kasni strukturalni ishod

Teške organske posljedice retinopatije poput prijevremenog nastanka mrežnice, glaukomske bolesti ili promjena vezanih uz visoku kratkovidnost nisu rijetke. Odvajanje mrežnice može nastati mnogo godina nakon završetka akutne faze bolesti zbog rezidualnih cikatricijalnih vitreoretinalnih promjena. Najčešće se radi o trakcijskom mehanizmu nastanka ablacije, no u kasnijoj dobi često nastaju i rupturi mrežnice zbog perifernih degeneracija i posljedične regmatogene ablacije. Ishod kirurškog liječenja takvih komplikacija vitrektomijom ili serklažom se pokazao povoljnim¹²¹, no ipak je povezan sa većim postotkom neuspjeha, osobito ako je učinjena samo serklaža¹²². Stoga je neophodno potrebno pratiti sve osobe koje su rođene prijevremeno, a osobito one koje su imale retinopatiju, čitav njihov život i u asimptomatskoj fazi.

2 Hipoteze, ciljevi i svrha istraživanja

Glavna hipoteza:

Kriteriji za uključivanje nedonoščadi u program probira za pravodobno otkrivanje retinopatije – porodna masa (PM) manja ili jednaka 1500g i/ili gestacijska dob (GD) manja ili jednaka 32 tjedna – su zadovoljavajući za našu populaciju. **Statistička hipoteza:** U ispitivanoj populaciji nedonoščadi nema niti jednog slučaja retinopatije (osobito retinopatije težeg stupnja) kod djeteta PM veće od 1500g i GD veće od 32 tjedna.

Ostale hipoteze:

1. Pojavnost retinopatije je to češća što je manja GD i PM. **Statistička hipoteza:** Postoji statistički značajna razlika pojavnosti retinopatije u podskupinama ispitanika razvrstanih prema GD i PM.
2. Pojavnost ROP-a se tijekom analiziranog razdoblja u skupini djece iz KBSD smanjila. **Statistička hipoteza:** Postoji statistički značajna razlika u pojavnosti ROP-a u skupini djece iz KBSD po godinama.
3. Obilježja nedonošenosti - PM i GD djece sa ROP-om su se tijekom analiziranog razdoblja promijenile, odnosno smanjio se udio zrelije nedonoščadi sa ROP-om. **Statistička hipoteza:** Postoji statistički značajna razlika u PM i GD u djece sa ROP-om u dvogodišnjim intervalima.
4. Strukturalni ishod liječenja ROP-a je bolji u očju s manjim stupnjem ROP-a u trenu liječenja. **Statistička hipoteza:** Postoji statistički značajna razlika u strukturalnom ishodu liječenja ROP-a što je stupanj ROP-a u trenu liječenja bio manji.

Ciljevi istraživanja:

1. Odrediti pojavnost ROP-a;
2. ispitati odnos GD odnosno PM i pojavnosti ROP-a i definirati rizičnu populaciju za razvoj ROP-a s obzirom na te mjere nedonošenosti djeteta;
3. analizirati dinamiku incidencije ROP-a i obilježja nedonošenosti djece sa ROP-om u vremenskom razdoblju u kojem je provedeno istraživanje;
4. ocijeniti konačni ishod liječenja procjenom anatomskeg i funkcionalnog ishoda u liječene djece;

5. odrediti inkluzijske kriterije za rizičnu populaciju nedonoščadi koja ulazi u programe probira za pravodobno otkrivanje retinopatije.

Svrha istraživanja:

1. Definiranjem inkluzijskih kriterija za rizičnu populaciju nedonoščadi stvoriti osnovu za kreiranje programa probira za pravodobno otkrivanje retinopatije upravo za našu populaciju.
2. Ukazati na posljedice koji proizlaze iz nepoštivanja preporuka smjernica za program probira i liječenje ROP-a.
3. Analizom dinamike ROP-a u istraživanoj skupini pretpostaviti trendove kretanja incidencije i obilježja rizične skupine u budućnosti.

3. Ispitanici i metode

3.1. Vrsta istraživanja

Retrospektivno (povijesno kohortno) istraživanje.

U istraživanju su poštovana etička načela Helsinške deklaracije Svjetskog medicinskog udruženja, Belmont izvješća i UNESCO-ve Univerzalne deklaracije o bioetici i ljudskim pravima. Pridržavalo se Osnove dobre kliničke prakse, Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

3.2. Ispitanici

U istraživanje su bila uključena nedonoščad praćena od početka prosinca 2000. godine do kraja veljače 2009. godine na Neonatološkom odjelu Klinike za ginekologiju i porodništvo i u Dječjem očnom centru Klinike za očne bolesti Kliničke bolnice "Sveti Duh" u Zagrebu (KBSD), i to samo ona koja početkom prosinca 2000. godine nisu imala više od 4 tjedna postnatalne dobi, do zaključno ona djeca koja su s krajem veljače 2009. godine minimalno dosegla svoj planirani termin poroda, odnosno navršila su 40. tjedana PMD.

Pregledima su bila obuhvaćena nedonoščad iz KBSD upućena na oftalmološki pregled u okviru programa praćenja s ciljem otkrivanja retinopatije. Ova grupa je ispunjavala prihvaćene kriterije u KBSD za uključivanje u program probira (gestacijska dob (GD) \leq 32 tjedna i/ili porodna masa (PM) \leq 1500 g). Nedonoščad koja su imala navedene parametre iznad ovih vrijednosti, a za koju su neonatolozi procijenili da su pod povećanim rizikom za razvoj retinopatije, su također bila uključena u program probira. Istraživanje je uključivalo i djecu upućivanu iz drugih centara u Dječji očni centar KBSD zbog nastavka praćenja već dijagnosticirane bolesti.

Za procjenu funkcionalnog ishoda retinopatije djeca su kasnije bila praćena u Dječjem očnom centru Klinike za očne bolesti KBSD. Dob djeteta pri pregledu je bila korigirana za prematuritet.

Iz istraživanja su bili isključeni ispitanici kod kojih se u dokumentaciji nije našao podatak o GD ili PM i oni kod kojih praćenje do navršenih 40. tjedana PMD, odnosno planiranog termina poroda nije bilo dovršeno zbog gubitka iz daljnjeg praćenja ili smrti djeteta.

3.3. Metode

Slijedeći termini su korišteni za opis dobi i stupnja zrelosti djeteta u ovoj studiji: gestacijska dob (GD) se odnosi na vrijeme od prvog dana posljednje menstruacije do dana poroda, postmenstruacijska dob (PMD) je vrijeme proteklo od prvog dana posljednje menstruacije do dana pregleda / intervencije, postnatalna dob (PND) vrijeme od poroda, odnosno duljina života djeteta, a korigirana dob (KD) predstavlja vrijeme od planiranog termina poroda (izračunatog prema prvom danu posljednje menstruacije «plus» 40 tjedana) do dana pregleda.

Iz dostupnih zapisa (otpusna pisma s Neonatološkog odjela, povijesti bolesti konzilijarnih ili polikliničkih oftalmoloških pregleda) bilježila se porodna masa (PM) i GD na osnovi obstetričkih podataka o procjeni GD djeteta prema prenatalnom ultrazvučnom nalazu, datumu posljednje menstruacije i/ili na osnovi pregleda djeteta po porodu i procjene zrelosti prema Farr-ovoj ili novom Ballardu.

Do početka 2003. godine za preglede fundusa nedonoščadi korišten je direktni oftalmoskop, a od 2003. godine započeti su pregledi binokularnim indirektnim oftalmoskopom i ručnom asferičkom lupom od 20 dioptrija. Prema izvješćima u literaturi, obje metode su po osjetljivosti otkrivanja ROP-a slične, no sa indirektnim oftalmoskopom pregled je brži i jednostavniji¹²². Nužno je pregled učiniti u dobroj midrijazi. Midrijaza se postizala ukapavanjem 0,5%-tne otopine tropikamida i 2%-tne otopine fenilefrina. Midrijatik se ukapavao 45 minuta prije pregleda. Nakon ukapavanja lokalnog anestetika (tetracain 0,5%-tna otopina), postavio se sterilni blefarostat za nedonoščad (Fronhauser); asistent je fiksirao glavu djeteta, a za rotaciju i indentaciju bulbusa prilikom pregleda korištena je mala sterilna kuka za strabizam prema Green-u. Sve preglede su izvodila dva iskusna oftalmologa, vična pregledima male djece. Medicinske sestre Neonatološkog odjela su asistirale pri pregledu i pažljivo su promatrale djecu za to vrijeme, monitorirana je saturacija kisikom, te se pregled prekidao u slučaju znakova stresa novorođenčeta do oporavka, a u nekim slučajevima se i odgađao do slijedećeg dana. Za dokumentiranje stanja na očnoj pozadini korišten je međunarodno prihvaćen sustav klasifikacije ICROP^{23,24,25}.

Kod ispitanika kod kojih nije bilo retinopatije, oftalmološki pregledi su bili ponavljani svakih 1-2 tjedna do završetka vaskularizacije periferne mrežnice. Na svakom pregledu je bilježen doseg vaskularizacije retine u zonama.

Ako se pojavila retinopatija, bilježeno je vrijeme njene pojave u PND i PMD. Bilježen je stupanj retinopatije, zona u kojoj je zamijećena bolest, cirkularna zahvaćenost u satima i prisustvo «plus» bolesti, koja je bila stupnjevana kao blaga, umjerena i jaka. Daljnjim praćenjem, frekvencijom koju je nalagala klinička slika, ali minimalno jedan put tjedno, dokumentirana je dinamika razvoja bolesti. Dokumentirana je PMD i PND kada je retinopatija dosegla svoj maksimum, a ako je to bila indikacija za liječenje, djeca su bila upućivana na zahvat. Ako liječenje nije bilo potrebno, pregledi su ponavljani do potpune spontane regresije retinopatije i vaskularizacije periferne mrežnice. Za djecu upućenu iz drugih centara s već dijagnosticiranom retinopatijom, ovi podaci su bili prikupljeni iz dokumentacije do tadašnjih oftalmoloških pregleda.

Na osnovi ovih podataka, djeca su svrstana u jednu od slijedećih skupina:

1. skupina - bez retinopatije
2. skupina - blaga retinopatija
3. skupina - teža retinopatija
4. skupina - teška retinopatija

Karakteristike skupina s retinopatijom prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Karakteristike skupina s retinopatijom s obzirom na lokalizaciju i stupanj bolesti i stupanj «plus» bolesti.

Skupina	Retinopatija	Zona	Stupanj	«Plus» bolest
2	Blaga	2	1° - 2°	Nema
		3	1° - 3°	Nema
3	Teža	Post. 2	2°	Nema
		2	2°	Blaga i umjerena
		2	3°	Blaga i umjerena
4	Teška	1	1° - 3°	Izražena
		Post. 2	1° - 3°	Izražena
		2	3°	Izražena
			4° - 5°	

Iz podatka o datumu liječenja iz otpusnih pisama ustanove u kojoj je liječenje provedeno izračunato je vrijeme proteklo od postavljanja indikacije do liječenja, PMD i PND djeteta u trenu liječenja, te je bilježen tada dosegnuti stupanj retinopatije za svako liječeno oko i modalitet liječenja.

2007. godine u KBSD nabavljen je diodni laser (810nm) (*Iris Medical OcuLight SLx photocoagulator, Iridex Corporation, Mountain View, CA, USA*), tako da je kod dvoje djece 2008. godine učinjena laserska koagulacija u KBSD. Zahvat je bio učinjen u općoj anesteziji, u oftalmološkoj operacijskoj sali, uz prisustvo neonatologa koji je uz anesteziologa nadzirao stanje djeteta. Laser je apliciran preko binokularnog indirektnog oftalmoskopa na cijeli avaskularni dio mrežnice ispred grebena. Postavljani su pečati s razmakom od polovine širine pečata, ekspozicijom od 0,1-0,2 s, do pojave nježne bjeličaste lezije. Korištene su energije od 120-200 mW. Nakon zahvata djeca su vraćana na Neonatološki odjel, davana je sustavna analgezija prema procjeni neonatologa, a lokalno u oko je aplicirana antibiotska mast, dva puta na dan, kroz 4-5 dana.

Po učinjenom zahvatu, pregledima djeteta praćen je daljnji tijek retinopatije, frekvencijom koju je nalagala klinička slika. Kod djece kod koje je praćenjem ustanovljeno da je potrebno nadopunjavati liječenje, ponovno su bilježeni svi podaci kao pri prvom liječenju.

3.3.1 Daljnje praćenje

Djeca su po povlačenju akutnih znakova retinopatije bila praćena u prvoj polovini prve godine života minimalno svaka 3 mjeseca, a nakon navršenih godinu dana minimalno svakih 6 mjeseci, ovisno o kliničkoj slici. Za potrebe ovog istraživanja, uzimani su podaci praćenja s posljednjeg učinjenog oftalmološkog pregleda, bilježena je KD djeteta na tom pregledu.

3.3.2 Strukturalni ishod

Stanje na očnoj pozadini praćeno je binokularnom indirektnom oftalmoskopijom, a ako je zamućenje optičkih medija priječilo vizualizaciju stražnjeg segmenta oka pregled je uključivao i ehografiju oka. Nalaz na očnoj pozadini klasificiran je prema Cryo-ROP i ETROP studiji; (1) nabor mrežnice stražnjeg pola oka koji uključuje i makulu, (2)

odvajanje mrežnice, djelomično ili potpuno, (3) retrolentalno tkivo ili «masa» koja onemogućuje inspekciju stražnjeg pola i (4) ftiza oka označeni su kao nepovoljan ishod. Povoljni ishod uključivao je uredan nalaz stražnjeg pola, no i slučajeve s povlačenjem mrežnice i/ili heterotopijom makule. Stupanj temporalnog povlačenja mrežnice je bio klasificiran kao blago, umjereno i jako, prema radu Ng i suradnika¹⁵⁸. Bilježena su i druga patološka stanja oka – keratopatija i makulopatija.

3.3.3 Funkcionalni ishod

Funkcionalna procjena uključivala je određivanje vidne oštine, procjenu postojanja ambliopije, strabizma i nistagmusa, kao i određivanje refrakcijske pogreške lomne jakosti oka.

Vidna oština je u preverbalne djece procjenjivana prema monokularnom i binokularnom načinu fiksacije, praćenju i održavanju fiksacije, te induciranju OKN refleksa (samo kvalitativno), u skladu sa ranijim sličnim istraživanjima^{102,103}. Ako je fiksacija bila jednaka, centralna i mirna, te se u Cover testu mogla održavati, pretpostavljeno je da bi linearna vidna oština bila vjerojatno bolja od 0,1. Ako je postojala jaka preferencija fiksacije jednim okom i opiranje pri njegovoj okluziji, no kada se to oko ipak zatvorilo, dijete je fiksiralo drugim okom centralno, pretpostavljena vidna oština je bila između 0,01 i 0,1. Ako na okluziju otkriveno oko nije moglo uspostaviti fiksaciju objekta ili lica ispitivača, već je bila prisutna lutajuća fiksacija, vidna oština je procijenjena na $\leq 0,01$. Za slučajeve kada je klinički pregled ukazivao na postojanje teške slabovidnosti ili sljepoće, formirana je arbitrarna gradacijska skala oštećenja vida, za potrebe statističke analize, kako bi se omogućilo stupnjevanje teških oštećenja vida, od onih koji još omogućavaju korištenje ostatka vida u dnevim vještinama, orijentaciji i kretanju, pa do posve slijepih očiju, bez osjeta svjetla, što predstavlja najteži stupanj funkcionalnog oštećenja.

Djeci koja su centralno, mirno fiksirala, glatko pratila i održavala fiksaciju u Cover testu dodijeljena je vrijednost 4.

Kod starije djece s težim kognitivnim oštećenjem, kod kojih ispitivanje vidne oštine nije bilo moguće učiniti s optotipima, na sličan način je procjenjivana vidna oština. Ako se dijete prema kliničkom pregledu i prema iskazu roditelja dobro koristilo svojim vidom

dodijeljena mu je vrijednost 3 u arbitrarno formiranoj ljestvici za potrebe statističke analize.

Ako je dijete zamjećivalo samo mahanje ruke pred okom, dodijeljena mu je vrijednost 2, a ako je samo reagiralo na svjetlo dobivalo je vrijednost 1. Djeci koja nisu vidjela svjetlost, dodijeljena je vrijednost 0. Ako na kliničkom pregledu u preverbalne djece nije viđena reakcija djeteta na svjetlo (barem umirivanje opće motorike djeteta), a prema iskazu roditelja niti kod kuće ne reagira na svjetlost, također je dodijeljena vrijednost 0.

Vrijednost u arbitrarnoj skali jednaka 4 označena je kao povoljan funkcionalni ishod, dok vrijednosti manje od 3 označene kao nepovoljan ishod. Arbitrarna skala prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Arbitrarna gradacijska skala za stupnjevanje kvalitativnih kategorija vidne oštrine u neverbalne djece.

Ishod	Vidna oštrina	Vrijednost u arbitrarnoj skali
Nepovoljan	Bez osjeta svjetla	0
	Osjet svjetla	1
	Mahanje ruke pred okom	2
	Ograničena fiksacija, ograničeno praćenje	3
Povoljan	Centralna, mirna fikacija, glatko praćenje, održavanje fiksacije	4

U sve verbalne djece, čiji je nivo razvoja omogućio izvođenje testa, monokularna vidna oštrina određivana je rekognicijskim linearnim testom s LH optotipima na ploči u EDTRS formatu (od engl. *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) (LeaSymbols Visual Acuity Chart 250150, Good-Lite Co., Illinois, SAD). EDTRS se odnosi na format optotipa poslaganih u obliku obrnute piramide. Prednosti testa su u standardiziranoj veličini optotipa, regularnoj geometrijskoj progresiji veličine i razmaka između optotipa, korištenju logaritamske skale u koracima po 0,1 log jedinica za preciznije određivanje vidne oštrine i jednakom broju optotipa u svakom redu.

Vidna oštrina određivana je u mirnoj, dobro osvijetljenoj prostoriji. Ako je kod djeteta bila prisutna miopija veća od -3,0 dsph, hipermetropija jednaka ili veća od +4,0 dsph ili astigmatizam veći od 1,50 dcyl, kao i anizometropija od 1,50 d ili više u sfernom ekvivalentu ili cilindru, ordinirane su naočale, a vidna oštrina je bila određivana s korekcijom. Postupak određivanja vidne oštrine sastojao se od tri koraka – vježbanja, provjere i određivanja. Vježbanje i provjera su provedeni binokularno, dok je određivanje provedeno monokularno.

Vježbanje je uključivalo upoznavanje djeteta sa LH znakovima, koje su roditelji dobili na kontrolnom pregledu, kada je procijenjeno da bi se djetetu na slijedećem pregledu mogla odrediti vidna oštrina. Prije testiranja ispitivač je, pokazujući pojedinačne LH optotipe na udaljenosti od oko 1 m, provjerio je li dijete dosljedno imenuje LH optotipe ili pokazuje istovjetni optotip na predlošku.

Vidna oštrina određivana je na 3m, monokularno – jedno oko je bilo pokriveno - uz korekciju refrakcijske anomalije naočalama, ako je bila potrebna. Ako je reakcija djeteta bila nedostatna, udaljenost ploče je smanjena na 1 m ili 0,5 m. Prema preporuci proizvođača testa da bi bilo valjano, ispitivanje se mora provesti u kognitivnoj vizualnoj sferi djeteta, u prostoru unutar kojeg dijete može koristiti svoj vid. Kako su na ploči navedene M vrijednosti optotipa svrstanih u redove od po 5 optotipa, bilo je moguće izračunati vidnu oštrinu bez obzira na kojoj udaljenosti je ispitivanje bilo učinjeno. Dijete je čitalo red po red od većih prema manjim optotipima, sve dok nije pogrešno pročitao 3 od 5 optotipa u redu. Udaljenost izražena u metrima podijeljena s M vrijednošću optotipa reda iznad odgovarala je vidnoj oštrini. Postupak je bio ponovljen za drugo oko.

Dobivena vrijednost vidne oštrine (VO) je bila kategorizirana kao normalna ($VO \geq 0,5$), subnormalna ($0,1 < VO < 0,5$), loša ($0,01 < VO \leq 0,1$), te duboka slabovidnost ili sljepoća ($VO \leq 0,01$).

Normalna i subnormalna vidna oštrina označene su kao povoljni funkcionalni ishod, dok su loša vidna oštrina, duboka slabovidnost ili sljepoća označene kao nepovoljan ishod.

Postojanje ambliopije procjenjivano je prema uzorku fiksacije, zadržavanju/prebacivanju fiksacije u cover testu i reakciji djeteta na okluziju. Ako je pregled ukazivao na postojanje ambliopije, a strukturalni izgled stražnjeg pola nije bio u proturiječnosti s

očekivanjem poboljšanja vidne oštine liječenjem ambliopije, započet je tretman okluzijom boljeg oka flasterom.

Postojanje strabizma je određivano testom po Hirschbergu i *Cover* testom. Bilježena je vrsta strabizma – ezotropija, egzotropija ili vertikalne devijacije.

Refrakcijski status oka određivan je skijaskopijom u cikloplegiji (1% tropikamid, ukapan 3x tijekom 30-40 minuta), držeći pojedinačna probna stakalca ispred oka djeteta u zamračenoj prostoriji. Bilježena je sferna i cilindrična komponenta refrakcijske pogreške, kao i osovina cilindra. Za analizu, refrakcijska pogreška je pretvorena u sferni ekvivalent koristeći formulu sferni ekvivalent = (\pm sfera) + (0,5x cilindar). Prikazana je posljednja izmjerena vrijednost kontrolnim pregledima u Dječjem očnom centru KBSD i bilježena je korigirana dob djeteta na tom pregledu.

Dokumentirano je prisustvo nistagmusa.

3.4 Statistička analiza podataka

Istraživanja su pokazala visoki stupanj korelacije između dva oka istog bolesnika u razvoju retinopatije nedonoščadi, što upućuje na činjenicu da na razvoj retinopatije jači utjecaj imaju sustavni nego lokalni čimbenici⁷⁰. Stoga su s ciljem izbjegavanja sustavne pogreške¹⁵⁹ podaci u ovom istraživanju analizirani i rezultati prezentirani za desno i lijevo oko zasebno.

Apsolutnim i relativnim frekvencijama pruženi su podaci o učestalosti pojavljivanja, vremenu pojavljivanja, dosegnutim stupnjevima i konačnom ishodu retinopatije u ispitivanoj skupini i podskupinama definiranim prema PM i GD.

Sve usporedbe kategorijskih varijabli provedene su uz pomoć hi-kvadrat testa.

Kolmogorov Smirnovljevim testom ispitana je normalnost raspodjela kontinuiranih varijabli te su za opis normalno raspodjeljenih korištene aritmetičke sredine i standardne devijacije te t-test pri usporedbama u kojima su se ispitivale te varijable. Za varijable čija je raspodjela statistički značajno odstupala od normalne korišteni su medijan, interkvartilni i totalni raspon za opis te Mann-Whitneyev test pri usporedbama skupina.

Koeficijenti varijabilnosti za PMD i PND izračunati su na temelju aritmetičkih sredina i standardnih devijacija kao $SD/|M|$, a uz njih vezani 95%CI dobiveni su na temelju

raspona pouzdanosti aritmetičkih sredina i standardnih devijacija dobivenih "bootstrapping" metodom na simulaciji s 1000 slučajnih uzoraka.

Parcijalni koeficijent korelacije korišten je za ispitivanje povezanosti pojave ROP-a i GD uz kontrolu PM i ROP-a i PM uz kontrolu GD.

T-test je korišten za usporedbe pojavnosti ROP-a u podskupinama prema GD; pojavnosti ROP-a s obzirom na PND; vremena pojavljivanja ROP-a i kasnije pojave stupnja ROP-a koji je indicirao liječenje; vremena pojavljivanja ROP-a i brzine njegove progresije; te GD, odnosno PM i pojavnosti ROP-a.

Hi-kvadrat test korišten je za usporedbu pojavnosti ROP-a u djece razvrstane u skupine prema GD i PM; pojavnosti ROP-a u godišnjim razdobljima; vrijednostima GD i PM u godišnjim razdobljima, stupnja ROP-a i ishoda liječenja; zone u kojoj je bio ROP i ishoda liječenja; te krioterapije i lasera i ishoda liječenja.

Mann-Whitney test je korišten za usporedbu pojavnosti ROP-a u skupini djece iz KBSD i one iz vanjskih ustanova; refrakcijske anomalije u kratkovidnih očiju za liječene i neliječene oči; te refrakcijske anomalije u kratkovidnih očiju za krioterapiju i laser.

Logističkom regresijskom analizom ispitana je povezanost između pojave ROP-a kao kriterija i GD i PM kao prediktorskih varijabli.

Razina statističke značajnosti bila je postavljena na $p < 0.05$, a obrada podataka provedena je uz pomoć sttističkog paketa IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Somers, NY).

4 Rezultati

Ukupno je praćeno 268 nedonošćadi, od toga rođenih u KBSD 224, a upućeno iz drugih ustanova 44. Distribucija djece prema ustanovama prikazana je u Tablici 3. Osnovna obilježja analizirane skupine prikazane su u Tablici 4.

U skupini djece rođene u KBSD, u ranoj fazi praćenja s ciljem ranog otkrivanja retinopatije, umrlo je troje djece, od toga je jedno dijete razvilo 1° retinopatije, te je uključeno u analizu odnosa GD, odnosno PM i pojavnosti retinopatije. Za jedno dijete nije bila poznata PM, te je isključeno iz istraživanja.

Tablica 4. Osnovna obilježja istraživane skupine.

Varijabla	
PM (g) (sr. vrij. (SD))	1445,6 (395,2)
GD (tj.) (srij. vrij. (SD))	31,21 (2,7)
Praćenje (mj.) (medijan (25% perc.; 75% perc.))	57 (29; 74)
Spol, n (%)	
- muški	152 (57,4)
- ženski	113 (42,6)
Blizanaca n (%)	63 (23,8)

4.1 Pojavnost retinopatije

Pojavnost retinopatije analizirana je samo na skupini djece rođene i praćene u KBSD, jer su djeca upućivana iz drugih ustanova već imala dijagnosticiranu retinopatiju (Tablica 3). Od 221 djeteta rođenog i praćenog u KBSD, ROP bilo kojeg stupnja razvilo je njih 38 ili 17,2%. Pojavnost ROP-a po stupnjevima bolesti prikazana je u Tablici 5. Stupanj ROP-a kod djeteta određivan je prema onom oku koje je bilo u težem stupnju retinopatije.

Blagi oblik ROP-a nađen je u dvadesetoro djece (20/221, 9,1% ukupnog broja praćene djece, odn. 20/38 52,6% svih retinopatija). Kod njih petoro je bolest nađena samo na jednom oku, tako da je u toj grupi očiju s retinopatijom bilo 35. Od toga retinopatija 1° nađena je u njih 15, 2° u četvero, a samo kod jednog djeteta oka notiran je 3° retinopatije kroz 1 sat u zoni 3 temporalno. U 12-oro djece, bolest je bila u zoni 2 (60,0%), dok je u ostalih 8 bila u zoni 3 (40,0%).

Teži oblik ROP-a nađen je u sedmero djece (7/221, 3,2% ukupnog broja praćene djece, odn. 7/38 18,4% svih retinopatija) i u svih sedam je bolest bila u zoni 2. U troje djece radilo se o 2°, a u četvero o 3° ROP-a.

Teški ROP, koji je zahtijevao lijećenje je nastao u 11-oro djece (11/221, 5,0% ukupnog broja praćene djece, odn. 11/38 28,9% svih retinopatija). U dvoje djece bolest je bila 2° u zoni 1 (5,3% svih retinopatija), u 8 3° u zoni 2, a u jednog djeteta je došlo do 4a° bolesti, odnosno djelomičnog odvajanja mrežnice uz još prilegnutu makulu. U sve djece s teškim ROP-om je bila prisutna plus bolest.

Tablica 5. Prikaz pojavnosti ROP-a u skupini djece rođene i praćene u KBSD po stupnjevima bolesti.

	Broj djece	%
Bez ROP-a	183	82,8
ROP – stupnjevi		
1,0	15	6,8
2,0	9	4,1
3,0	13	5,9
4a	1	0,5
Ukupno	221	100,0

U skupini djece upućene iz drugih centara (44 djece), svi su imali retinopatiju. Blaga retinopatija (2° u zoni 3) je nađena u njih troje (6,8%), teža u 10-oro (22,7%), od toga četvero je imalo bolest 2°, a šestoro 3° u zoni 2, bez plus bolesti. Teška retinopatija bila je prisutna u 31 djeteta (70,5%) - u 20-oro djece ROP je bio 3°, jedno dijete je imalo 2° bolesti, ali u zoni 1, a za jedno dijete stupanj retinopatije nije bio poznat, već je samo bilo notirano da se radi o bolesti u zoni 1. Kod sve djece je bila prisutna plus bolest. Kod 9-oro djece (29%) je već pri prvom pregledu notiran stupanj ROP-a >3. Kod troje je bio prisutan 4a°, kod 2 4b°, a čak četvero djece je imalo 5° ROP-a. U ovoj ispitivanoj grupi sedmero djece (15,9%) je imalo retinopatiju u zoni 1, a dvoje u posteriornoj zoni 2 (4,5%).

Zbirni prikaz sve praćene djece s obzirom na postojanje ROP-a, njegov oblik, stupanj i zonu u kojoj je bila bolest dat je u Tablici 6.

Tablica 3. Zbirni prikaz distribucije ROP-a po težini s obzirom na ustanovu u kojoj je dijete bilo smješteno u Jedinici intenzivnog liječenja prije upućivanja u našu ustanovu.

	Grupe				Ukupno
	Bez ROP-a	Blagi ROP	Teži ROP	Teški ROP	
KB Osijek	0	0	2	5	7
KBC Zagreb	0	3	5	18	26
KBC Rijeka	0	0	2	6	8
Ustanova KBC Split	0	0	0	2	2
KB Sr.Milosrd.	0	0	1	0	1
KB Sv.Duh	183	20	7	11	221
Ukupno	183	23	17	42	265

Tablica 6. Zbirni prikaz sve praćene djece s obzirom na postojanje ROP-a, njegov oblik, stupanj i zonu u kojoj je bila bolest

grupe				zona						
				nepoznato	1	post. 2	2	3	ukupno	
blagi ROP	stupanj	1	N				10	5	15	
			%				66,7	33,3	100,0	
		2	N				2	5	7	
			%				28,6	71,4	100,0	
		3	N					1	1	
			%					100,0	100,0	
	ukupno		N				12	11	23	
			%				52,2	47,8	100,0	
teži ROP	stupanj	2	N				7		7	
			%				100,0		100,0	
		3	N				10		10	
			%				100,0		100,0	
	ukupno		N				17		17	
			%				100,0		100,0	
teški ROP	stupanj	nepozn.	N		1				1	
			%		100,0				100,0	
		2	N		3					3
			%		100,0					100,0
		3	N		4	2	22			28
			%		14,3	7,1	78,6			100,0
		4a	N	3			1			4
			%	75,0			25,0			100,0
		4b	N	1	1					2
			%	50,0	50,0					100,0
		5	N	1			3			4
			%	25,0			75,0			100,0
	ukupno		N	5	9	2	26		42	
			%	11,9	21,4	4,8	61,9		100,0	
Ukupno ROP	stupanj	nepozn.	N		1				1	
			%		100,0				100,0	
		1	N				10	5		15
			%				66,7	33,3		100,0
		2	N		3		9	5		17
			%		17,6		52,9	29,4		100,0
		3	N		4	2	32	1		39
			%		10,3	5,1	82,1	2,6		100,0
		4a	N	3			1			4
			%	75,0			25,0			100,0
		4b	N	1	1					2
			%	50,0	50,0					100,0
	5	N	1			3			4	
		%	25,0			75,0			100,0	
ukupno		N	5	9	2	55		82		

4.2. Vrijeme pojave ROP-a

Za analizu vremena kada se retinopatija pojavljuje promatrali smo djetetovu dob izraženu i u PMD i PND, kako bi vidjeli uz koji od ta dva načina prika za dobi djeteta je pojava ROP-a više vezana. Analizirana je samo skupina djece s ROP-om iz KBSD (38 djece, 36 desnih i 35 lijevih očiju), jer su za njih podaci ranog praćenja bili dostupni.

ROP se prvi puta pojavio s prosječno 36,1 tjedan (raspon 32,3-39,6) PMD za desne i 36,2 tjedna (raspon 32,6-39,6) PMD za lijeve oči, odnosno s prosječno 6,8 tjedana (raspon 3,7-13,3) za desne oči i 6,9 tjedana (raspon 3,0-13,6) za lijeve oči PND. Nađena je statistički značajna razlika varijabilnosti PMD i PND; varijabilnost PMD je bila oko 6%, dok je varijabilnost PND bila nešto viša od 30% (Tablica 7). To upućuje da je vrijeme pojave ROP-a više vezano uz PMD nego uz PND djeteta. Koeficijenti varijabilnosti su bili gotovo isti za lijeve i desne oči, što ukazuje da je pojava retinopatije simetričan događaj, odnosno nastaje gotovo simultano u oba oka.

Tablica 7. Pojava retinopatije (u tjednima (tj.)) s obzirom na postmenstruacijsku (PMD) i postnatalnu dob (PND) djeteta u 36 desnih i 35 lijevih očiju. Koeficijent varijabilnosti (CV) i 95% interval pouzdanosti za CV.

Dob djeteta	Oko	Broj očiju	Srednja vrijednost PMD (tj.)	St. devijacija (tj.)	CV	95%CI za CV
PMD	Desno	36	36,1	2,0	0,057	0,046-0,069
	Lijevo	35	36,2	2,0	0,055	0,044-0,066
PND	Desno	36	6,8	2,3	0,336	0,203-0,445
	Lijevo	35	6,9	2,4	0,343	0,267-0,461

Kada smo podijelili ispitivanu djecu na onu s $GD < 28$ tjedana i onu s $GD \geq 28$ tjedana, nije bilo statistički značajne razlike u vremenu pojave ROP-a s obzirom na prosječnu PMD djeteta u grupi nezrelije i zrelije djece niti za lijevo ($P=0.079$, t-test za nezavisne uzorke) niti za desno oko ($P=0.158$, t-test za nezavisne uzorke). Nasuprot tome, zamijećena je statistički značajna razlika s obzirom na PND djeteta: kod nezrelije djece ROP se pojavio kasnije, prosječno s 8,7 tj ($\pm 2,6$), a u skupini zrelije djece sa 6,1 tjedna ($\pm 1,7$), ($P_{\text{desno oko}}=0.004$ i $P_{\text{lijevo oko}}=0.001$, t-test za nezavisne uzorke). I ovaj rezultat

upućuje da se, bez obzira na zrelost djeteta pri porodu, ROP javlja u određenoj PMD, u našoj studiji prosječno u 35.-36. tjednu.

Analiziran je odnos vremena pojavljivanja retinopatije i kasnije progresije retinopatije u stadij koji je indicirao liječenje, odnosno da li se kod onih očiju koja su dosegla taj stadij retinopatija javila ranije. Kako se pokazalo da je pojava ROP-a više vezana uz PMD, u ovoj analizi smo koristili tu mjeru dobi djeteta. Nije bilo statistički značajne razlike između ove dvije skupine očiju ($P_{\text{desno oko}}=0,594$ i $P_{\text{lijevo oko}}=0,567$, t-test za nezavisne uzorke), odnosno ROP se nije ranije javljao u onih očiju koje su kasnije dosegle stupanj u kojem je bilo indicirano liječenje.

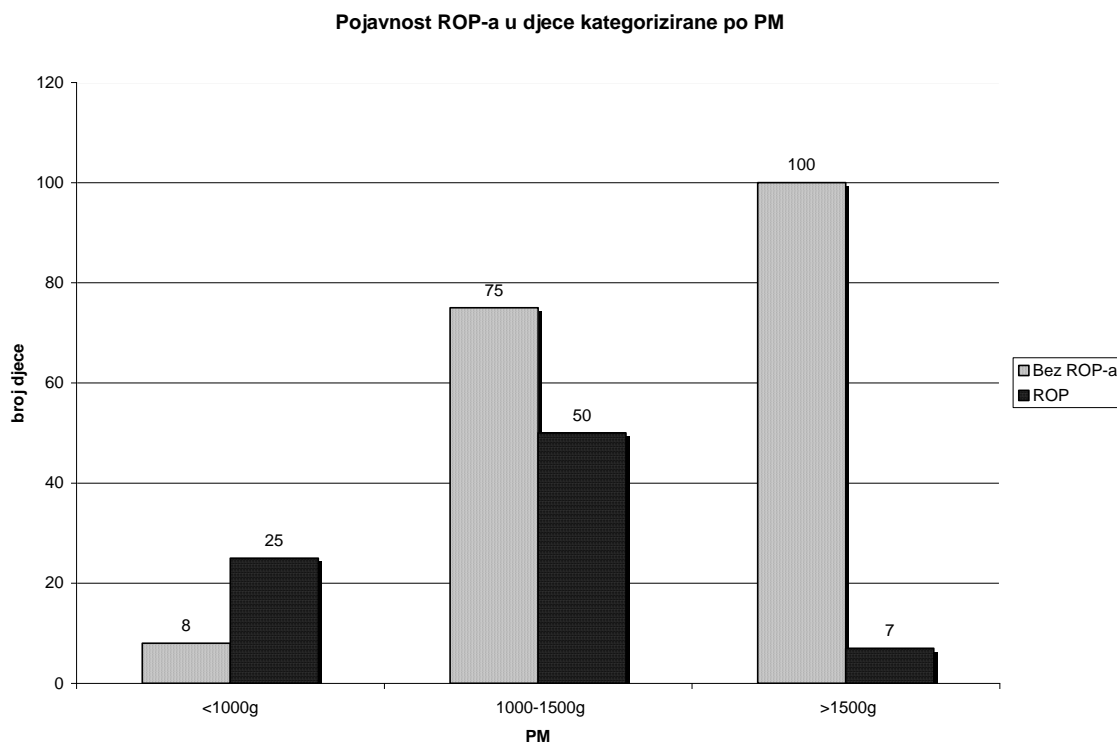
Također smo željeli provjeriti da li je ROP progredirao brže u onih očiju koje su bile liječene od onih očiju koje nisu. U tu svrhu analizirano je vrijeme proteklo od početka retinopatije do stupnja u kojem je liječenje bilo indicirano u prvoj skupini, odnosno do maksimalnog dosegnutog stupnja u drugoj. Nije bilo statistički značajne razlike između liječenih i neliječenih u brzini progresije ($P_{\text{desno oko}}=0,579$ i $P_{\text{lijevo oko}}=0,807$, t-test za nezavisne uzorke). Iz prosječnih vrijednosti vidimo da je mala razlika postojala, ali ona nije dosegla statističku značajnost. Oči koje su bile liječene su dosezale stupanj indikacije prosječno za oko 9,5-11 tjedana, dok su oči koje nisu bile liječene dosegle maksimalni stupanj za oko 11-12 tjedana. Ne možemo znati je li to zato što razlike doista nema ili se nije pokazala zbog premalog uzorka.

4.3 Pojavnost ROP-a s obzirom na GD i PM

Promatrajući pojavnost ROP-a s obzirom na osnovne mjere nedonošenosti djeteta – GD i PM - nađena je statistički značajna razlika tih parametara u skupini djece s ROP-om i onoj bez bolesti. Prosječna PM djece bez retinopatije je bila $1571,1 \pm 378,9$ g, dok je skupina s ROP-om imala prosječnu težinu od $1165,5 \pm 267,6$ g, ($p < 0,001$). Također je prosječna GD djece bez ROP-a bila statistički značajno veća, $32,2 \pm 2,2$ tjedna od one s ROP-om koja je bila $28,9 \pm 2,1$ tjedan ($p < 0,001$). Stoga možemo reći da što se dijete nezrelije rodi, veći je rizik razvoja retinopatije.

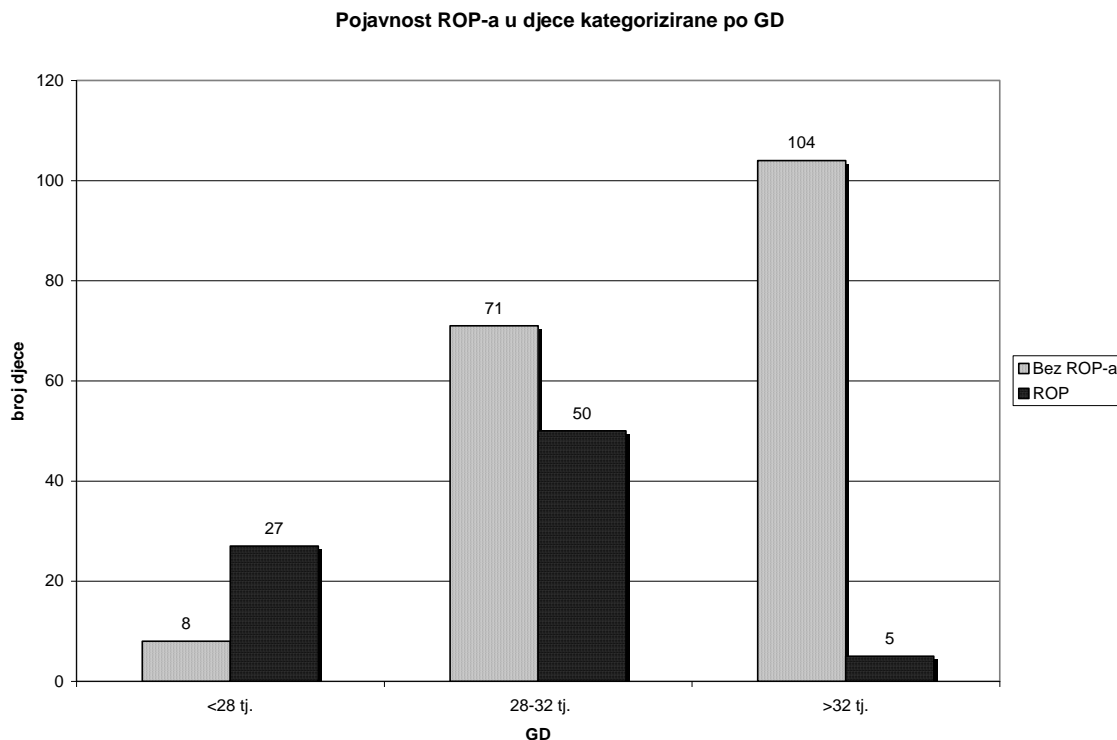
Za oba analizirana parametra postojao je široki raspon nađenih vrijednosti - za PM on je iznosio od 600 -1880g, a za GD od 24,4 - 34,6 tjedana. Raspon vrijednosti PM djece koja su imala teški ROP je bio jednak onome za ROP bilo kojeg stupnja, dok je raspon za GD za tu skupinu bio tek minimalno uži – od 24,4 - 32,9 tjedana

Analizirana je pojavnost retinopatije djece razvrstane u skupine prema PM i GD. Najviše ROP-a bilo je u skupini najlakše djece (<1000g) - 25 od 33 djece (75,8%) u toj težinskoj skupini je imalo ROP (Slika 2).



Slika 2. Pojavnost ROP-a s obzirom na PM.

Slično je dobiveno i za razdiobu po dobi, najviše ROP-a je bilo u skupini najnezrelije nedonoščadi (<28 tjedana) – 27 od 35 djece (77,1%) je imalo ROP (Slika 3).



Slika 3. Pojavnost ROP-a s obzirom na GD.

Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti pojavljivanja ROP-a u ovim trima skupinama razvrstanim po težini, odnosno po dobi, s razinom značajnosti $p < 0,001$ (*hi-kvadrat test*). Čak sedmero djece s $PM > 1500g$ i petoro djece $GD > 32$ tjedna je imalo ROP. Oba kriterija istovremeno je imalo dva djeteta – jedno s blagim oblikom retinopatije, a jedno s teškim.

Kako bismo provjerili koji je od dva pokazatelja nedonošenosti važniji u smislu procjene rizika za razvoj ROP-a – PM ili GD, izračunali smo parcijalne korelacije između pojave ROP-a i GD uz kontrolu PM, te ROP-a i PM uz kontrolu GD. Koeficijent parcijalne korelacije između pojave ROP-a i GD iznosio je $r_{RPO, GD*PM} = -0.401$ ($P < 0.001$), a između pojave ROP-a i PM $r_{RPO, PM*GD} = -0.184$ ($P < 0,001$). Veći koeficijenti korelacije za GD nego za PM ukazuje da je GD bolji prediktor pojave ROP-a.

Tablica 8. Prikaz pojavnosti ROP-a i njegovog oblika u djece kategorizirane po GD

GD		< 28		28-32		>32		Ukupno	
ROP		No	%	No	%	No	%	No	%
Nema		8	22,9	71	58,7	104	95,4	183	69,1
Ima	Blagi	2	5,7	17	14,0	4	3,7	23	8,7
	Teži	7	20,0	10	8,3	0	0,0	17	6,4
	Teški	18	51,4	23	19,0	1	0,9	42	15,8
Ukupno		27	77,1	50	41,3	5	4,6	82	30,9
Ukupno		35	100,0	121	100,0	109	100,0	265	100,0

U ispitivanoj skupini većina (183/265, 69,1%) nije imala ROP-a. Najviše ROP-a je bilo u djece GD<28 tj – 27/35 (77,1%) djece u toj dobnoj skupini imalo je ROP, a 18-oro je imalo teški ROP, što predstavlja 66,7% sve djece s ROP-om u ovoj dobnoj skupini. U skupini GD od 28-32 tjedna, manje je bilo ROP-a: 50-oro od 121 djeteta je imalo ROP (41,3%), a i udio teškog ROP-a je bio manji – 46% svih ROP-ova ove skupine bilo je teško. U skupini djece s GD >32 tjedna velika većina je bila bez ROP-a – 95,4%. To je bila i skupina u kojoj je praćeno najviše djece -109. Važno je primijetiti da je čak petoro djece GD >32 tj imalo ROP, a od njih jedno dijete je imalo teški oblik bolesti. Prikaz pojavnosti ROP-a u skupinama razvrstanim prema GD dat je u Tablici 8.

Tablica 9. Prikaz pojavnosti ROP-a i njegovog oblika u djece kategorizirane po PM

PM		< 1000		1000-1500		>1500		Ukupno	
ROP		No	%	No	%	No	%	No	%
Nema		8	24,2	75	60,0	100	93,5	183	69,1
Ima	Blagi	3	9,1	19	15,2	1	0,9	23	8,7
	Teži	4	12,1	13	10,4	0	0,0	17	6,4
	Teški	18	54,5	18	14,4	6	5,6	42	15,8
Ukupno		25	75,8	50	40,0	7	6,5	82	30,9
Ukupno		33	100,0	125	100,0	107	100,0	265	100,0

Kada smo analizirali pojavnost ROP-a u djece svrstane u skupine prema PM, najviše djece s ROP-om je bilo s PM <1000g – 25/33 (75,8%) djece u toj težinskoj skupini imalo je ROP, a 18-oro je imalo teški ROP, što predstavlja 72,0% svih ROP-ova u ovoj skupini. U skupini PM od 1000-1500 g., manje je bilo ROP-a: 50-oro od 125 djeteta je imalo ROP (40,0%), a i udio teškog ROP-a je bio manji – 36% svih ROP-ova ove skupine bilo je teško. U skupini djece s PM>1500g ponovno je velika većina bila bez ROP-a – 93,5% i ponovno je to bila skupina u kojoj je praćeno najviše djece -107. No i

ovdje smo imali djece s ROP-om, ali, što je zanimljivo, značajno više ih je bilo s teškim oblikom bolesti – kod 6 od 7 ROP je bio težak. Prikaz pojavnosti ROP-a u skupinama razvrstanim prema PM dat je u Tablici 9.

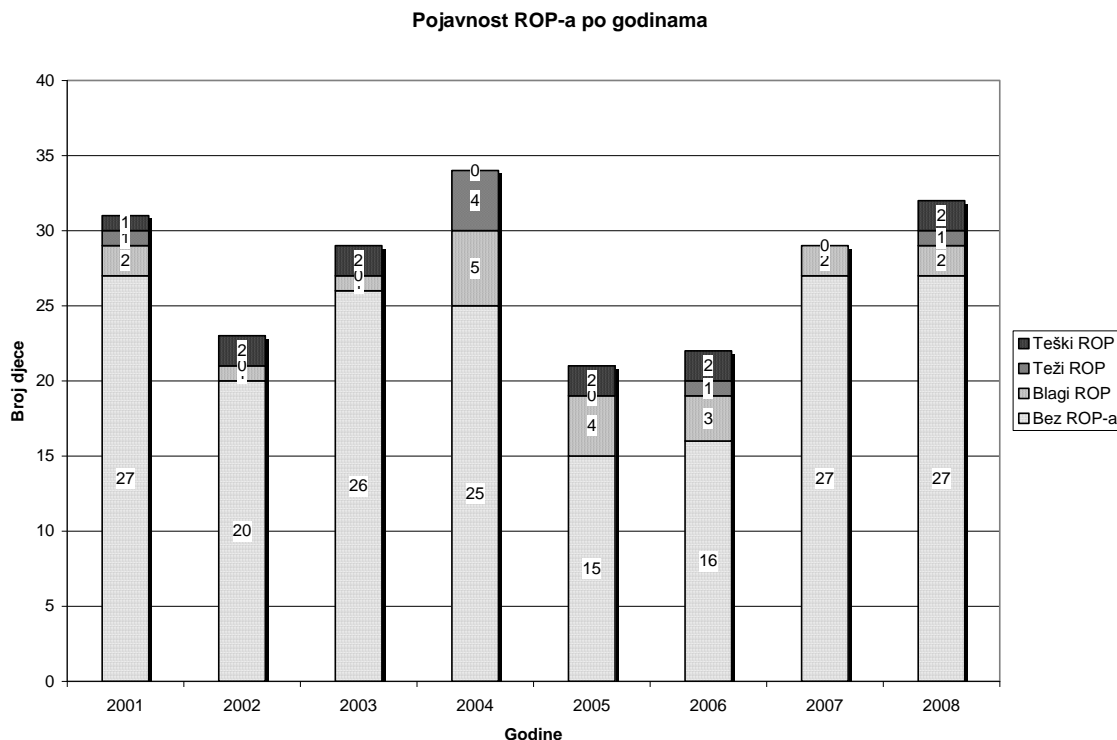
Nadalje, kako bismo provjerili u kojoj mjeri gestacijska dob i porođajna masa mogu poslužiti kao prediktori za pojavu ROP-a, proveli smo logističku regresijsku analizu. Pojava ROP-a uvrštena je u model kao kriterijska varijabla, a GD i PM (u dekaogramima) kao prediktori. Model je bio statistički značajan i objasnio je oko 48% varijance u kriteriju (Nagelkerke $R^2=0.48$). Oba prediktora pokazala su se statistički značajnima. Omjer izgleda (odds ratio) za GD bio je $OR=0.623$, $95\%CI=0.522-0.743$, a za PM $OR=0.815$, $95\%CI=0.717-0.927$.

Na temelju rezultata ovog regresijskog modela možemo procijeniti da su, kod djece jednake porođajne mase, šanse za pojavu retinopatije bile za oko 40% manje sa svakim dodatnim tjednom gestacijske dobi. Također, za djecu jednake gestacijske dobi šanse za pojavu retinopatije bile su oko 20% manje sa svakih dodatnih 100 grama porođajne mase.

4.4 Retinopatija kroz vrijeme – epidemiološki značaj

Želeći prikazati trend pojavnosti ROP-a kroz razdoblje od 8 godina, analizirali smo njenu pojavnost po godinama, i to samo u skupini djece u KBSD, kako bi izbjegli otklon (engl. *bias*) upućivanja djece iz drugih ustanova, koje je bilo najveće tijekom razdoblja 2004.-2005. godine (24/44 (54.5%) djece je bilo upućeno u KBSD tijekom tog razdoblja), jer smo tada, zbog toga što nije bilo mogućnosti laserskog liječenja ROP-a u RH, djecu upućivali na liječenje u inozemstvo.

Tijekom razdoblja od 2001.-2008. godine, prosječno smo godišnje pratili oko 28 djece (najmanje tijekom 2005. godine – 21 dijete, a najviše godinu ranije, 2004. godine – 34 djece). Relativno je najviše bilo ROP-a tijekom 2005. godine (6/21 ili 28,6%), a najmanje 2007. godine (2/29 ili 6,9%). U cjelokupnom analiziranom razdoblju teškog ROP-a je bilo 0-2 djece godišnje. Pojavnost ROP-a se u skupini djece iz KBSD tijekom ispitivanog razdoblja nije statistički značajno mijenjala ($P=0.244$, hi-kvadrat test) (Slika 4).



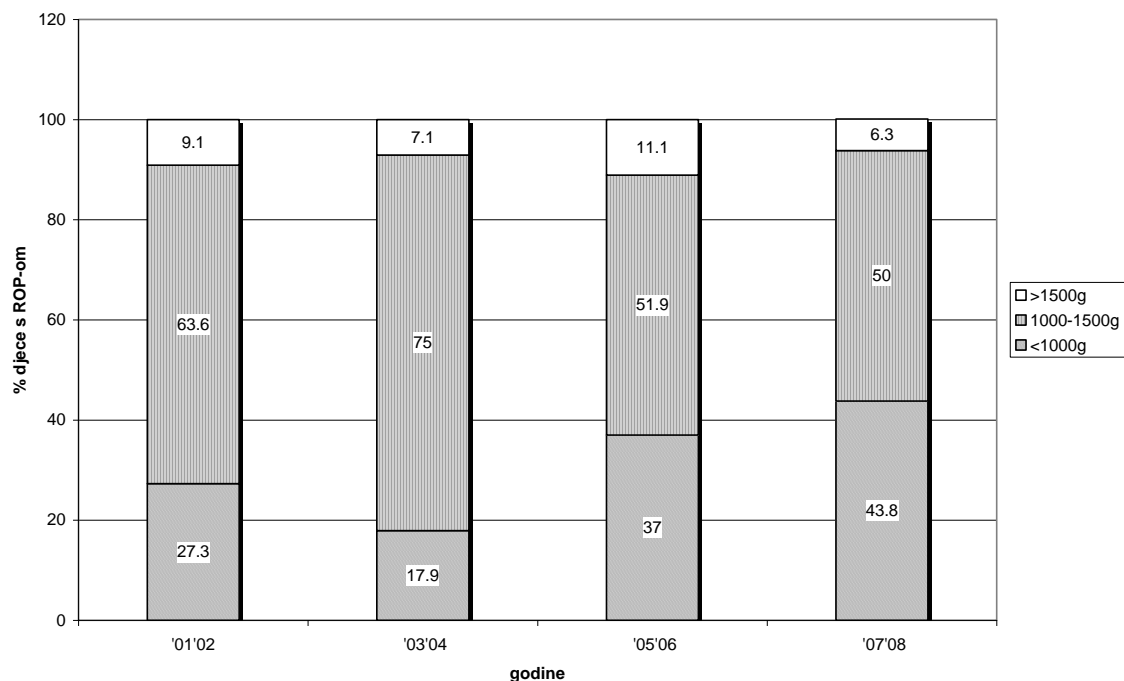
Slika 4. Pojavnost ROP-a u skupini djece iz KBSD tijekom osam godina

Željeli smo analizirati postoji li promjena u mjerama nedonošenosti – GD i PM - praćene djece tijekom analiziranog razdoblja. Analizu smo učinili posebno za skupinu djece iz KBSD, a posebno za djecu koja su bila upućivana iz vanjskih ustanova. Kako se radi o malom broju djece s ROP-om godišnje, analizirali smo pojavnost retinopatije u dvogodišnjim intervalima, a frekvenciju ROP-a smo promatrali unutar težinskih odnosno dobnih kategorija.

Za skupinu djece s ROP-om iz KBSD nije nađena statistički značajna razlika između dvogodišnjih razdoblja u broju djece s ROP-om razvrstanih u kategorije niti prema PM ($P=0.259$, hi-kvadrat test) niti prema GD ($P=0.069$, hi-kvadrat test). Možemo zaključiti da se djeca koja razvijaju ROP praćena tijekom analiziranog razdoblja od osam godina unutar jedne bolnice (KBSD) po karakteristikama nedonošenosti nisu promijenila, odnosno da i dalje imamo i zreliju djecu koja razvijaju ROP.

Istu smo analizu učinili za djecu koja su bila upućivana iz drugih ustanova. Niti u toj skupini djece nismo našli statistički značajne razlike u karakteristikama nedonošenosti u dvogodišnjim razdobljima (za PM $P=0.569$, a za GD $P=0.246$, hi-kvadrat test).

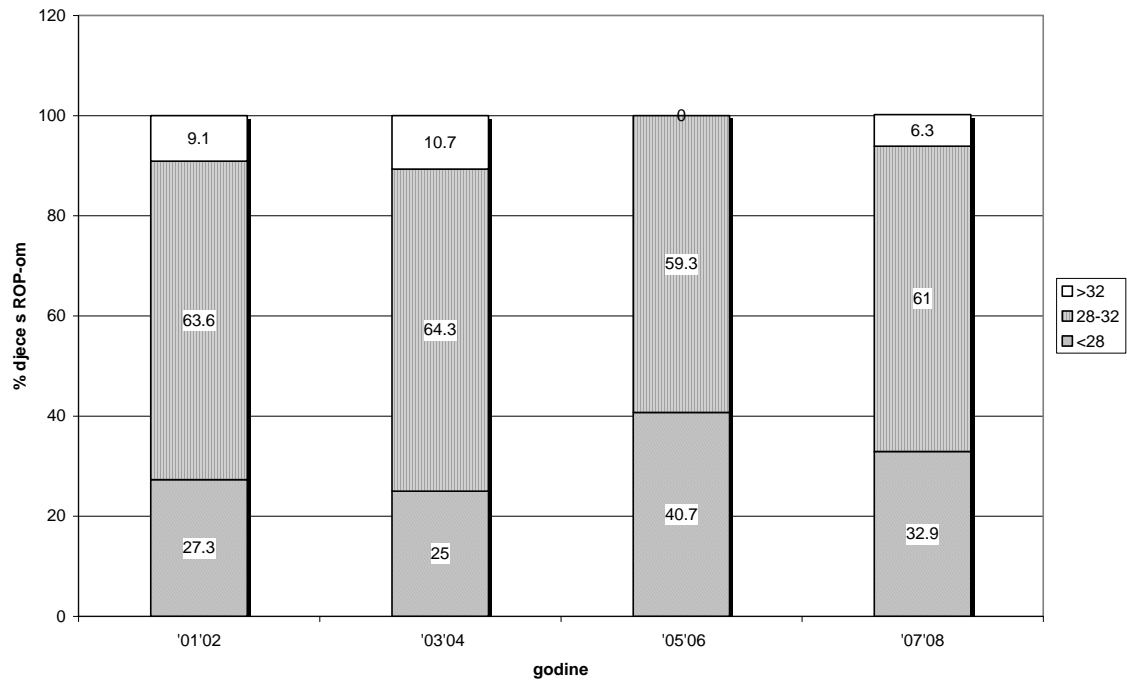
Udio djece kategorizirane po PM u ukupnom broju retinopatija po godinama



Slika 5. Prikaz udjela djece kategorizirane po PM u ukupnom broju ROP-a po dvogodišnjim intervalima.

Analizirani su i zbirni podaci za svu praćenu djecu koja su imala ROP i ponovno nije nađena statistička značajnost (za PM $P=0.572$, a za GD $P=0.654$, hi-kvadrat test) (Slike 5 i 6). Iz toga zaključujemo da se i na razini Hrvatske karakteristike djece koja razvijaju ROP glede GD i PM tijekom osmogodišnjeg razdoblja nisu promijenile, odnosno i dalje imamo vrlo miješanu populaciju – i zrelija i nezrelija djeca razvijaju ROP.

Udio djece kategorizirane po GD u ukupnom broju retinopatija po godinama



Slika 6. Prikaz udjela djece kategorizirane po GD u ukupnom broju ROP-a po dvogodišnjim intervalima.

4.5 Liječenje

Od ukupno 82 djece s ROP-om, liječeno je njih 38 (46,3%), od toga kod šestero djece je bilo liječeno samo jedno oko, tako da je ukupan broj liječenih očiju bio 70. U skupini djece s KBSD od 38 djece s ROP-om liječeno je 11 djece (28,9%).

4.5.1 Način liječenja

Akutna retinopatija je liječena laserskom fotokoagulacijom u 44 očiju (62,3%), a kriokoagulacija je bila učinjena kod 18 očiju (25,7%). Zbog prekasno prepoznate uznapredovale retinopatije, kao primarno liječenje učinjena je serklaža kod jednog oka. Samo vitrektomija, kao primarno liječenje, je bila učinjena kod 3 oka, u dva je vitrektomija kombinirana s lensektomijom, a u dva s kriokoagulacijom. Kao drugi način terapije, vitrektomija je kod jednog oka učinjena nakon serklaže, kod dva oka nakon lasera (tu je bila i kombinirana s lensektomijom) i kod tri oka nakon ponavljanog lasera.

Od 70 liječenih očiju, kod 4 je terapija bila ponavljana zbog izostanka povoljnog ishoda nakon prvog liječenja – 3 oka su dva puta bila liječena (serklaža pa vitrektomija kod jednog, laser pa vitrektomija s lensektomijom kod dva), jedno oko 3 puta (laser, ponovljeni laser, vitrektomija), a jedno oko 4 puta (laser, ponovljeni laser i zatim vitrektomija u dva navrata).

Za bolest u zoni 1, u šestero djece (12 očiju) je bilo učinjen laser, u dvoje krioterapija (4 oka), dok je u jednog djeteta bolest prekasno otkrivena, te je uznapredovala u stupanj kada više nije bilo indikacije za liječenje. U dvoje djece (4 očiju) bolest je bila u posteriornoj zoni 2 i u sva četiri oka je učinjena krioterapija.

4.5.2 Dob kada je liječenje učinjeno

Medijan PMD kada je su djeca liječena je u skupini djece iz KBSD bio 38,6 tjedana (Tablica 10), a za djecu iz vanjskih ustanova 39 tjedana PMD (Tablica 11). Nije bilo statističke razlike između ove dvije praćene skupine (Mann-Whitney test, $p > 0,01$). Od sve liječene djece, niti jedno dijete nije liječeno prije 34,7 tjedana PMD.

Tablica 10. Prikaz dobi djece u trenu liječenja u PMD, te odmaka terapije od postavljanja indikacije (Indikacija – terapija) u danima u skupini djece s ROP-om iz KBSD.

KBSD	Median	Percentila 25	Percentila 75
PMD liječenja (tj) OD	38,57	38,29	40,57
PMD liječenja (tj) OS	38,57	38,29	41,14
Indikacija – terapija (dani) OD	7,00	4,00	10,00
Indikacija – terapija (dani) OS	8,00	4,00	10,00

Tablica 11. Prikaz dobi djeteta u trenu liječenja u PMD, te odmaka terapije od postavljanja indikacije (Indikacija – terapija) u danima u skupini djece s ROP-om upućene na daljnje praćenje u KBSD.

Vanjski	Medijan	Percentila 25	Percentila 75
PMD liječenja (tj) OD	39,00	36,00	41,43
PMD liječenja (tj) OS	39,21	36,29	41,57
Indikacija – terapija (dani) OD	7,00	3,00	10,00
Indikacija – terapija (dani) OS	7,00	3,00	10,00

18 očiju liječeno je prekasno, od toga je u 10 očiju bolest pravodobno otkrivena, ali je do trenutka liječenja bolest progredirala (Tablica 12). Prosječno vrijeme prošlo od postavljanja indikacije do liječenja u tih 10 očiju iznosilo je 7,7 dana, s rasponom od 2 do 15 dana. U jednog djeteta je na oba oka u vrijeme postavljanja indikacije za liječenje bolest bila 3 stupnja u zoni 1, da bi za 2 dana, do trena liječenja u PMD od 38,3 tj obostrano progredirala do 4b stupnja. Kod tog djeteta je bila učinjena krioterapija.

Od preostalih 8 očiju, koja su bila prekasno otkrivena i liječena, njih 4 je bilo operirano u 4°, a četiri u 5° bolesti.

Tablica 12. Prikaz broja očiju kod kojih je ROP napredovao u stupnjeve > 3°.

Otkriveno		Stupanj ROP-a		Ukupno (No očiju)
		4° (No očiju)	5° (No očiju)	
Pravodobno	Liječeno prekasno	10	0	10
Prekasno	Liječeno prekasno	4	4	8
	Nije liječeno	7	2	9
Ukupno		21	6	27

4.6 Ishod

Median duljine praćenja cjelokupne prikazane skupine djece za procjenu konačnog ishoda iznosio je 4,8 g (2,4 g 25. percentila; 6,2 godine 75. percentila).

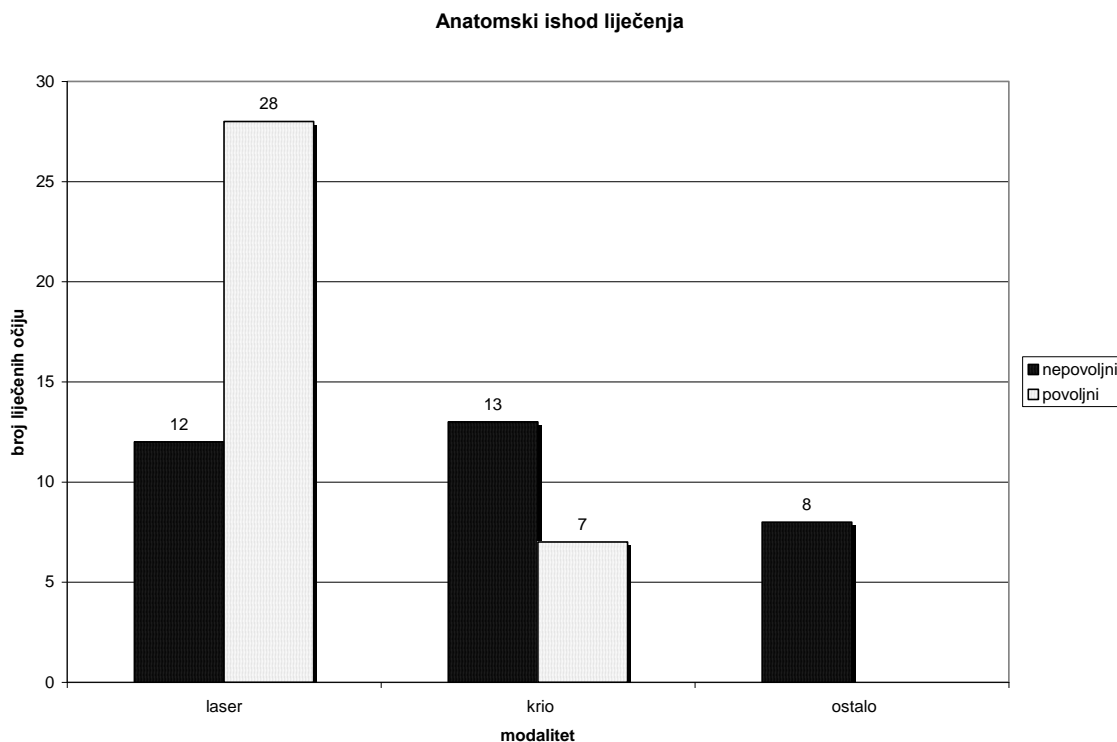
4.6.1 Strukturalni ishod

Analiza strukturalnog ishoda provedena je na 68 liječenih očiju, jer je jedno dijete bilo izgubljeno iz daljnjeg praćenja nakon učinjene laserske koagulacije.

4.6.1.1 Utjecaj načina liječenja na ishod

Povoljan strukturalni ishod za sve primijenjene načine liječenja postignut je u 35 (51,5% (35/68)) očiju.

Laserskom terapijom postignut je povoljni ishod u 28 očiju, odnosno u 63,6% (28/44) svih očiju liječenih laserom. (41,2% (28/68) ukupno liječenih očiju). Krioterapija je dovela do povoljnog ishoda u 7 očiju ili 38,9% liječenih (7/18) (Slika 7). Niti jedan od drugih primijenjenih načina liječenja nije doveo do povoljnog strukturalnog ishoda retinopatije.



Slika 7. Strukturalni ishod u odnosu na primijenjeni način liječenja.

4.6.1.2 Utjecaj stupnja retinopatije u kojem je liječenje provedeno

Od 70 liječenih očiju, kod jednog djeteta u dokumentaciji nije nađen podatak u kojem je stupnju bila retinopatija u trenu liječenja, a kod jednog djeteta nema kasnijeg praćenja, tako da je u ovu analizu bilo uključeno 66 liječenih očiju.

U trenu liječenja, 6 očiju je imalo 2° retinopatije uz prisustvo plus bolesti. Svih šest je bilo liječeno laserom i za sve oči je ishod liječenja bio povoljan.

Kod 41 oka je retinopatija bila 3° uz plus bolesti. Povoljan ishod je postignut u 29 očiju (70,7%). Liječenje laserom je bilo uspješno u 21 od 27 liječenih u ovom stupnju tim načinom (77,8%), dok je krioterapija to isto postigla u 7 od 14 liječenih (50%).

Liječeno je 14 očiju sa 4° retinopatije i 4 oka s 5° retinopatije. Niti u jednog oka, nije postignut povoljni ishod, bez obzira na primijenjeni način liječenja.

Ishod liječenja je statistički značajno bio bolji, što je bio manji stupanj ROP-a u trenu liječenja (za desne oči $p=0,005$, za lijeve $p=0,002$; hi-kvadrat test).

4.6.1.3 Utjecaj zone u kojoj je bila retinopatija kada je liječenje provedeno

Od 70 liječenih očiju, kod jednog djeteta u dokumentaciji nije nađen podatak u koje je stupnju bila retinopatija u trenu liječenja, a kod jednog djeteta nema kasnijeg praćenja, tako da je u ovu analizu bilo uključeno 66 liječenih očiju.

Kod 14 očiju bolest je bila u zoni 1. Povoljan ishod je postignut samo u 6 liječenih očiju. Krioterapija je učinjena u 4 očiju, od toga su dva oka bila u 4°, a 2 u 3° bolesti. Niti kod jednog oka nije postignut povoljan ishod. Terapija laserom je kod 6 od 10 očiju liječenih tim načinom dovela do povoljnog strukturalnog ishoda, s time da niti jedno oko liječeno laserom nije bilo u stupnju većem od trećeg.

Kod 52 od 66 liječenih očiju (78,8%), bolest je bila u zoni 2. Povoljan uspjeh liječenja postignut je u 34 očiju (65,4%, 34/52). U trenu liječenja 11 očiju je bilo u 4° bolesti i niti jedan način liječenja (7 liječeno laserom, 4 krioterapijom) nije doveo do povoljnog rezultata. Ako izuzmemo tih 11 očiju, uspjeh liječenja retinopatije u zoni 2 postignut je u 34/41, odnosno u 82,9% liječenih – laser je bio uspješan u čak 27/29 liječenih tom metodom, a krioterapija u 7/12.

Pokazao se statistički bolji ishod liječenja očiju koje su imale ROP u u zoni 2, u usporedbi s očima gdje je ROP bio u zoni 1 (za desne oči $p=0,015$, za lijeve $p=0,037$; hi-kvadrat test).

4.7 Funkcionalni ishod

Od 62 djece s težim i teškim ROP-om, njih šestero se izgubilo iz daljnjeg praćenja, tako da smo funkcionalni ishod mogli analizirati u skupini od 56 djeteta, odnosno na 112 očiju.

4.7.1 Vidna oštrina

Kod 45 očiju smo mogli kvantificirati vidnu oštrinu. Povoljan funkcionalni ishod smo našli u 40 očiju (88,9%, 40/45). Vidna oštrina je samo u pet očiju bila manja ili jednaka 0,1 (Tablica 13).

Tablica 13. Funkcionalni ishod i vidna oštrina kvantificirana linearnim testom vidne oštrine.

Ishod	Vidna oštrina	N	%
Nepovoljan	$VO \leq 0,01$	2	4,4
	$0,01 < VO \leq 0,1$	3	6,7
Povoljan	$0,1 < VO < 0,5$	11	24,4
	$VO \geq 0,5$	29	64,4
Ukupno		45	100,0

Kod 67 očiju vidnu oštrinu smo mogli samo odrediti kvalitativno, pri tome povoljan ishod - centralnu, mirnu fiksaciju, praćenje i održavanje fiksacije - je imalo njih samo 12. 27 očiju je bilo posve slijepo, u 14 je bio prisutan samo osjet svjetla, mahanje ruke pred okom je primijetilo jedno oko, dok se kratkotrajna fiksacija i ograničeno praćenje moglo izazvati u 13 očiju (Tablica 14).

Tablica 14. Funkcionalni ishod i kvalitativno određena vidna oštrina (L-: nema osjeta svjetla; L+:osjet svjetla; MRPO: mahanje ruke pred okom; Fiks./prati: kratkotrajna fiksacija i praćenje; CPO: centralna fiksacija, praćenje, održavanje fiksacije).

Ishod	Vidna oštrina	N	%
Nepovoljan	L-	27	40,3
	L+	14	20,9
	MRPO	1	1,5
	Fiks./prati	13	19,4
Povoljan	CPO	12	17,9
Ukupno		67	100,0

Ukupno zbrojivši broj očiju kod kojih je vidna oštrina određivana kvantitativno i onih kod koje su vrijednosti bile kvalitativne, dobivamo rezultat da je u ukupnom broju od 112 očiju s težim i teškim ROP-om konačni funkcionalni ishod mjeren stupnjem vidne oštrine bio u 52 (46,4%) oka povoljan, dok je u njih 60 (53,6%) bio nepovoljan.

Tablica 15. Funkcionalni ishod u neliječenih i liječenih očiju, uz razdiobu prema načinu terapije.

Liječenje		Funkcionalni ishod				Ukupno	
		Povoljan		Nepovoljan		N	%
		N	%	N	%		
Liječeno	Laser	16	30,8	24	40,0	40	35,7
	Krio	4	7,7	13	21,7	17	15,2
	Ostalo	0	0	8	13,3	8	7,1
Neliječeno		32	61,5	15	25,0	47	41,9
Ukupno		52	100	60	100	112	100,0

Analizirali smo ishod kod liječenih i neliječenih očiju. Od 47 neliječenih očiju, u 32 ili 68,1% je funkcionalni ishod bio povoljan. Ako iz skupine neliječenih očiju izdvojimo onih 9 koje nisu bile liječene jer je ROP prekasno otkriven i sve su završile s nepovoljnim ishodom, dolazimo do podatka da je povoljan funkcionalni ishod u spontano regrediranog ROP-a bio u 32/38 očiju, odnosno u čak 84,2%. Od 65 liječenih očiju, funkcionalni ishod je bio povoljan u 20 (30,8%). S obzirom na primijenjeni način liječenja, s laserom je postignut povoljan ishod u 16/40 (40%), s kriom u 4/17 (23,5%), dok ostali načini nisu imali povoljnog funkcionalnog ishoda (Tablica 15).

Analizirali samo utjecaj primijenjenog načina terapije na konačni funkcionalni ishod. Usporedbom skupina djece koja su liječena krioterapijom i laserom nismo našli statistički značajne razlike u ishodu (desne oči $p=0,488$, lijeve oči $p=,189$; hi-kvadrat test).

U Tablici 16 su prikazani funkcionalni ishodi, odnosno rezultati vidne oštrine istovremeno za desno i lijevo oko jednog djeteta. Povoljan funkcionalni ishod na oba oka imalo je 22 djece (38,6%), a nepovoljan na oba oka 29 (59,9%). Ukupno šestoro (10,5%)

Tablica 16. Funkcionalni ishod, odnosno rezultati vidne oštine (VO) za pojedinačno dijete (prikazano je istovremeno za desno i lijevo oko jednog djeteta)

		Lijevo oko		Nepovoljan funkcionalni ishod				Povoljan funkcionalni ishod			
		Kategorija vidne oštine		Sljepoća	Duboka slabovidnost			Loša vidna oština	Subnormalna vidna oština	Normalna vidna oština	
			Arbitrarna skala	Vidna oština	0	1	2	3		4	
			VO<0,01			0,01<VO≤0,1	0,1<VO<0,5	VO≥0,5			
Desno oko	Nepovoljan funkcionalni ishod	Sljepoća	0	VO<0,01	6	8		2			
		Duboka slabovidnost	1		2	1					
			2					1			
			3		1	1		5			
	Loša vidna oština		0,01<VO≤0,1	1			1		1	1	
	Povoljan funkcionalni ishod	Subnormalna vidna oština	4	0,1<VO<0,5	1	1				8	1
		Normalna vidna oština		VO≥0,5	1	1				1	12

djece je bilo posve slijepo, a 10 je imalo osjet svjetla samo na jednom oku (17,5%). Potpuna sljepoća na jednom oku uz duboku slabovidnost na drugom oku je bila prisutna u troje djece (5,2%). Dvanaestoro djece je imalo normalnu vidnu oštrinu na oba oka (21,1%).

4.7.2 Refrakcijska anomalija

Refrakcijsku anomaliju smo mogli odrediti u 65 očiju. Kratkovidnost je nađena u 55 očiju (84,6%), emetropija u jednog (1,5%), dok je dalekovidnost nađena u njih 9 (13,9%) . Medijan sfernih ekvivalenata refrakcijskih pogrešaka prikazan je u Tablici 17.

Tablica 17. Prikaz medijana, percentila i raspona refrakcijskih anomalija u praćenih očiju.

Refrakcijske anomalije		Medijan	Percentila 25	Percentila 75	Minimum	Maksimum
Desne oči	kratkovidnost	-5,00	-6,50	-2,50	-23,38	-1,00
	emetropija
	dalekovidnost	1,00	,50	1,25	,50	2,00
Lijeve oči	kratkovidnost	-4,25	-7,00	-1,63	-10,25	-1,00
	emetropija	,00	,00	,00	,00	,00
	dalekovidnost	1,00	,50	1,88	,50	2,25

Uspoređivali smo refrakcijsku anomaliju (SE) u kratkovidnih očiju - za liječene i neliječene oči; nije nađena statistički značajna razlika u refrakcijskoj pogrešci između te dvije skupine (desno oko $p=0,813$, lijevo oko $p=0,538$ Mann-Whitney). U Tablici 18 su prikazani medijani refrakcijskih anomalija liječenih i neliječenih očiju, uz broj očiju kod kojih se mogla odrediti lomna jakost oka. Zbog premalog uzorka analiza za dalekovidne oči nije mogla biti učinjena.

Tablica. 18. Prikaz medijana, percentila i raspona refrakcijskih anomalija liječenih i neliječenih očiju, te broja praćenih kratkovidnih očiju kod kojih se mogla odrediti lomna jakost.

		Median	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum	N
Desne oči	nisu liječeni	-5,00	-6,38	-2,50	-7,25	-1,00	13
	liječeni	-4,50	-7,38	-2,25	-23,38	-1,25	14
Lijeve oči	nisu liječeni	-3,50	-5,63	-1,19	-7,13	,50	13
	liječeni	-3,13	-6,50	-1,50	-9,25	2,25	15

Učinjena je i usporedba refrakcijske anomalije u grupi kratkovidnih očiju liječenih laserom i onih kod kojih je učinjena krioterapija (Tablica 19). Statistička analiza nije pokazala značajnu razliku u tim grupama (desno oko $p=0,206$, lijevo oko $p=0,217$; Mann-Whitney test). I u ovom slučaju, za dalekovidne oči analiza zbog premalog uzorka nije mogla biti učinjena.

Tablica. 19. Prikaz medijana, percentila i raspona refrakcijskih anomalija kratkovidnih očiju razvrstanih prema načinu liječenja, te broja liječenih i praćenih očiju kod kojih se mogla odrediti lomna jakost.

Način liječenja		Median	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum	N
Desne oči	laser	-3,75	-7,00	-1,50	-8,00	-1,25	10
	krio	-5,75	-11,00	-4,50	-23,38	-2,25	5
Lijeve oči	laser	-3,32	-7,63	-2,50	-9,25	-1,50	11
	krio	-1,00	-6,50	2,25	-6,50	2,25	5

4.7.3 Ostalo

Od ukupnog broja dugoročno praćene djece, kod njih 14 nađena je heterotropija – od tog broja bilo je 8 ezotropija i 6 egzotropija. Nistagmus je imalo 14 djece. Slabovidnost manjeg stupnja je nađena u 13 očiju, te je proveden pleoptički tretman.

5 Rasprava

Retinopatija je najvažniji uzrok sljepoće djece koji se u vrlo velikom broju slučajeva može spriječiti. U Hrvatskoj je ROP glavni uzrok sljepoće u populaciji djece do 16 godina⁴. Primarna prevencija retinopatije je spriječiti prijevremeni porod. Iako antenatalna obstetrička skrb pokazuje trend poboljšanja, još uvijek zaostaje za onom u razvijenim zemljama¹²³. Pojavnost ROP-a raste sa stupnjem nedonošenosti djeteta, odnosno što se dijete ranije rodi veća je vjerojatnost da će razviti retinopatiju i to osobito onu težeg stupnja¹²⁴. Rezultati naše studije su pokazali da su šanse za pojavu retinopatije za oko 40% manje sa svakim dodatnim tjednom gestacijske dobi, odnosno za oko 20% manje sa svakih dodatnih 100 grama porođajne mase.

Pravodobno otkrivanje i liječenje retinopatije predstavlja jedan od najisplativijih postupaka u medicini uopće¹²⁵. Kako se prevencijom sljepoće u malog djeteta stvara dobrobit koja traje godinama, medicinske intervencije u ROP-u mogu pružiti veliku vrijednost osobi, ali i društvu u cjelini. Stoga bi programi prevencije trebali biti prioritet svakom društvu. U izvješću Ujedinjenih nacija, prema indeksu razvoja (HDI, od engl. *Human Development Indeks*) Republika Hrvatska je svrstana na 51. mjesto s indeksom 0,767, te po tome spada u umjereno razvijene zemlje¹²⁶. U zemljama s takvim stupnjem razvoja, ROP je uzrok sljepoće u 3-11% djece. Prema izvješću Csik i suradnika dobivenih na osnovi podataka Saveza slijepih Hrvatske, u Hrvatskoj je čak 104 djece slijepo zbog ROP-a⁴ (38,8% svih uzroka sljepoće djece). Takav postotak sljepoće zbog ROP-a postoji samo u slabo razvijenim zemljama, koje su rangirane u izvješću UN od 100. mjesta na niže. U Švedskoj, koja ima oko dva puta veću populaciju od Hrvatske, slijepo djece zbog ROP-a je bilo ukupno 29¹²⁷. To je još jedan od pokazatelja da je ROP u Hrvatskoj nedovoljno istaknut problem koji zahtijeva veliku, sveobuhvatnu pažnju i brigu cijele zajednice.

5.1 Pojavnost ROP-a

U našem istraživanju na populaciji djece rođene i praćene u jednoj ustanovi, njih 17,2% (38/221) je razvilo ROP. Od ukupnog broja djece sa ROP-om, njih 36,8% (14/38) je imalo ROP trećeg ili višeg stupnja, što je istovremeno predstavljalo 6,3% (14/221) ukupno praćenih. U 5,0% (11/221) djece ROP je dosegao stupanj koji predstavlja indikaciju za liječenje. Izvješća o pojavnosti ROP-a iz različitih država pokazuju značajnu varijabilnost. Uzroci tome su mnogostruki – od poboljšanja preživljavanja nedonoščadi ekstremne nezrelosti, koja su pod najvećim rizikom za razvoj ROP-a u visokorazvijenim zemljama, do povećanja pojavnosti u zemljama u razvoju, zbog nedostatne neonatalne skrbi, ali ipak dovoljne da

nedonošena djeca prežive uz značajan morbiditet¹⁹. Podaci o pojavnosti ROP-a za neke od Europskih država navedeni su u Tablici 20.

Tablica 20. Prikaz ukupne pojavnosti ROP-a i ROP-a trećeg ili višeg stupnja u nekim Europskim državama.

	ROP ukupno (%)	ROP ≥ 3° (%)	Populacija	Broj praćene djece	Razdoblje praćenja
Nizozemska ¹²⁸ (centralna)	40,9 23,3	3,3 1,2	regija regija	538 570	1991.-1995. 2001.-2005.
Mađarska ¹²⁹	6,3	4,6	bolnica	543	1989.-2009.
Škotska ¹³⁰	17	9	regija	474	1990.-2004.
Švedska ¹³¹	n.i.	34	država	497	2004.-2007.
Švedska (južna) ¹³²	3,2	n.i.	regija	787	2000.-2004.
Španjolska (Murcia) ¹³³	32,1	15,6	regija	115	2004.
Francuska ¹³⁴	15	3	bolnica	161	2002.-2004.
Finska ¹³⁵	n.i.	5	država	511	1999.-2000.
Danska ¹³⁶	n.i.	3,5	država	4748	2001.-2005.
UK Leicestershire County ¹³⁷	n.i.	11,9	regija	302	1995.-1999.
Prikazano istraživanje	17,2	6,3	bolnica	221	2001.-2008.

n.i. nije izviješteno

5.2 Kreiranje programa probira - definicija rizične populacije

Temelj efikasnog programa prevencije su probiri populacije pod rizikom za određenu bolest, koja se pravodobnom intervencijom može spriječiti ili barem njezine posljedice ublažiti. No u tu svrhu potrebno je definirati populaciju u kojoj bi programi probira bili efikasni. ROP je bolest koja se javlja isključivo u populaciji prijevremeno rođene djece, ali bolest zahvaća samo jedan dio te populacije i to one najmanje i najnezrelije. Gestacijska dob (GD) i porodna masa (PM) su osnovne mjere nedonošenosti djece. Ti su parametri dokazano i glavni čimbenici rizika za razvoj ROP-a. No, koje su to granice GD i PM ispod kojih se u određenoj populaciji počinje javljati ROP, to je vrlo varijabilno. To ovisi o brojnim čimbenicima specifičnim upravo za tu populaciju, pa nije moguće primijeniti podatke dobivene na temelju analize jedne populacije na drugu. Vrlo je malo objavljenih istraživanja o ROP-u na populaciji nedonoščadi iz Hrvatske, a niti jedno nije učinjeno na nacionalnoj razini.

U prikazanom istraživanju srednja PM djece koja su razvila ROP je bila $1165,5 \pm 267,6$ g, a GD $28,9 \pm 2,1$ tjedan, no za oba parametra postojao je široki raspon vrijednosti od 600 do 1880g, odnosno od 24,4 do 34,6 tjedana. Raspon vrijednosti PM djece koja su imala teški ROP je bio jednak onome za ROP bilo kojeg stupnja, dok je raspon za GD bio tek minimalno uži – od 24,4 do 32 tjedna. Srednja PM djece koja razvijaju teški ROP u SAD je 763g, s

rasponom od 415-1255g, a srednja GD iznosi 25,4 tjedna, s rasponom od 23-29 tjedana. Slično je i u drugim visokorazvijenim zemljama - od ROP-a oboljevaju najnezrelija djeca, dok se u zrelije djece on gotovo više ne javlja. Za razliku od toga, u slabo razvijenim zemljama, poput Indije, srednja PM djece s ROP-om iznosi 1167 g, ali uz vrlo široki raspon od 600-2060g. U zemljama Južne Amerike – Argentini, Čileu, Brazilu – srednja PM je oko 1000 g, a i rasponi su nešto uži, no izvješća ukazuju na vrlo veliku varijabilnost unutar jedne zemlje, pa čak i unutar jednog grada¹⁹. Vrijednosti mjera nedonošenosti za djecu koja imaju ROP dobivene u našem istraživanju su podudarne s onima iz zemalja s lošim do umjerenim stupnjem razvoja. Poteškoća koja izravno proizlazi iz velikog raspona djece koja razvijaju ROP u takvim zemljama je zahtjev za obuhvaćanjem velikog dijela ukupne populacije nedonošene djece u program probira. Zbog toga je broj djece koju treba oftalmološki pratiti relativno, pa čak i apsolutno u mnogoljudnim zemljama veći od onog u razvijenim zemljama, što dodatno opterećuje program probira i čini ga dodatno nedostatnim i manjkavim.

Potaknuto velikim brojem djece koja su postala slijepa zbog ROP-a, 2004. godine donesen je prijedlog Nacionalnih smjernica za programe probira i liječenja retinopatije nedonoščadi u Hrvatskoj. Prema Smjernicama, kriteriji za uključivanje nedonoščadi su PM manja ili jednaka 1500g i/ili GD manja ili jednaka 32 tjedna. Iznimno u program se uključuju i djeca do 2000 g PM i/ili GD duže od 32 tjedna, ako neonatolog procijeni da je to potrebno zbog nestabilnog kliničkog tijeka. U izmijenjenom Prijedlogu iz 2007. godine, preporučeni inkluzijski kriteriji se nisu mijenjali. U našem istraživanju, sedmero djece s PM>1500g je imalo ROP (8,5% sve djece s ROP-om), od toga čak šestero teški, te petero djece s GD>32 tjedna (6,1% sve djece s ROP-om), od toga jedno dijete teški oblik. U izvješću iz dvije regije Australije, analizirajući 2292 djeteta, niti jedno dijete s GD>32 tjedna i s PM>1250g nije imalo ROP 3° i niti jedno dijete u toj skupini nije trebalo liječiti¹³⁸. Slično su našli i autori u SAD, koji na populaciji od 2528 djeteta nisu našli niti jednog slučaja ROP-a u djeteta s GD>32 tj ili s PM>1500g¹³⁹. U našem istraživanju, tek iznad granice PM od 1880 g, odnosno 34,6 tjedana ROP-a više nije bilo.

Oftalmološki je ukupno praćeno 113 djece s PM>1500g (42,7% sve praćene djece), odnosno 106 djece s GD>32 tj (40,0% sve praćene djece). To ilustrira gore navedenu tvrdnju da u društvima s velikim rasponom GD i PM djece koja razvijaju ROP, broj djece koja su uključena u program probira značajno raste. Kako je frekvencija pojave ROP-a u veće i zrelije djece mala, potrebno je pregledati veliki broj djece da se nađe dijete s ROP-om. U našem istraživanju to je iznosilo 16-toro djece PM>1500g, odnosno čak 21 dijete GD>32 da bi se našlo jedno dijete s ROP-om.

S druge strane, ovi rezultati ukazuju na ključnu i vrlo odgovornu ulogu neonatologa u procjeni koju djecu treba uključiti u program probira. Kriteriji koje u tu svrhu neonatolozi koriste su vrlo različiti, nisu definirani, pa su samim time i subjektivni. Oni uključuju paritet, trajanje mehaničke ventilacije, dužinu davanja kisika, dužinu boravka u inkubatoru, infekcije, loše napredovanje na težini, postnatalno davanje steroida, težinu bolesti zbog koje je dijete liječeno i slično. Samo kontinuirano praćenje i analiza utjecaja pojedinačnih rizičnih čimbenika na razvoj ROP-a u određenoj populaciji bi mogla smanjiti subjektivnost u ocjeni neonatologa, a time bi se smanjio i broj nepotrebnih pregleda djece. U Hrvatskoj je od ukupnog broja rođene djece 4-5% niske, oko 0,6% vrlo niske i oko 0,4% izrazito niske porodne težine¹²³. S obzirom da je Hrvatska zemlja srednjih primanja s rastućom ekonomijom za očekivati je da će se uvođenjem regionalne organizacije perinatalne zaštite i poboljšanjem neonatalne skrbi, tijekom sljedećih godina povećavati i populacija nedonošene djece koja preživljava. Time će se povećati i broj djece koja se uključuju u programe probira, pa bi trebalo čim prije (re)definirati neonatološke kriterije uključivanja za onu djecu koja izlaze izvan kriterija kako ih nalažu oftalmološke Smjernice, odnosno za djecu u PM > 1500g i GD > 32 tjedna. U tom smislu obećavajući se pokazuje nedavno predstavljen WINROP algoritam, koji prati biomarker postnatalnog napredovanja na tjelesnoj težini prema kojem bi se s visokom osjetljivošću mogao predvidjeti razvoj ROP-a u rizičnoj populaciji nedonoščadi⁶⁴. Druga vrlo važna odrednica kvalitetnih programa probira je pravodobno otkriti traženo stanje u populaciji kako bi rana intervencija mogla imati povoljan utjecaj na ishod. Raniji podaci s kraja 80-tih godina prošlog stoljeća dobiveni praćenjem prirodnog tijeka bolesti ukazivali su da se ROP u 65% slučajeva pojavljuje između 30 i 35 tj. PMD⁷⁰. U Cryo-ROP i ETROP studiji medijan pojave retinopatije je bio gotovo isti, bolest se u obje istraživane skupine javljala u 35 tjednu PMD^{71,72}. U našem istraživanju vrijeme pojave ROP-a smo analizirali na onom dijelu populacije koja se rodila u našoj ustanovi, jer smo za njih imali podatke o ranom praćenju. ROP se pojavljivao s prosječno 36,1 tjedan PMD, s rasponom od 32,3-39 tjedana. Naša je populacija djece s ROP-om imala prosječnu GD od 28,9 tjedana, pa je po karakteristikama nedonošenosti bila sličnija onoj iz Cryo-ROP (prosječna GD 26,3 tjedna) ili iz ETROP studije (26,4 tjedna), nego onima iz recentnih studija iz razvijenih zemalja u kojima velika većina djece s ROP-om ima GD<27 tjedana. U tim populacijama djeca prosječno s 35.9 tj. PMD dosežu već 3° ROP-a⁶⁹, dok ga mi na našoj populaciji tek otkrivamo. Iz toga proizlazi da i ova odrednica u preporukama koje daju programi probira mora biti strogo specifična za populaciju na kojoj se primjenjuje. Mi na našem uzorku nismo mogli dokazati povezanost između nezrelosti djeteta i početka pojave ROP-a, no promatrajući

odnos GD ispitivane populacije i vremena kada se pojavljivao ROP u našem istraživanju s izvješćima iz drugih istraživanja, mogli bi to zaključiti.

Poput ranijih istraživanja¹⁴⁰ i naše je pokazalo da je početak retinopatije je više vezan uz PMD djeteta, nego uz njegovu PND. Ta činjenica ima značajne implikacije na stvaranje preporuka za početak praćenja, kako se ne bi korištenjem samo PND kao mjere dobi djeteta, prekasno otkrio ROP u zrelije djece¹⁴⁸. Kako u našoj populaciji i zrelija djeca razvijaju ROP, bilo bi poželjno vezati početak oftalmološkog praćenja uz PMD, a ne PND.

Pravodobnost u programima probira mora postojati i u otkrivanju stupnja ROP-a koji predstavlja indikaciju za liječenje. Optimalni ritam pregleda kod djece koja su razvila ROP se mijenja s promjenama karakteristika ove bolesti koja je uočena u posljednjih 10-tak godina²⁵, ali i kao posljedica našeg sve boljeg poznavanja i razumijevanja njene patogeneze¹⁴¹. U našem istraživanju nismo zamijetili da bi ROP progredirao brže u onih očiju koje su dosegle stupanj za liječenje, no to je vjerojatno odraz toga što smo imali malo djece s bolešću u zoni 1 (9/82, 10,9%), za koju se pokazalo da može progredirati brže nego klasični ROP u zoni 2²⁶. Neophodno je pratiti promjene karakteristika ROP-a kroz vrijeme na vlastitoj populaciji i u skladu s time usklađivati preporuke u programu probira, kako bi se izbjegli slučajevi progresije bolesti u teški stupanj u kojem više nije moguće efikasno liječenje¹⁴².

Veliku važnost pravodobnog početka i optimalnog ritma praćenja kod djece s ROP-om vrlo dobro ilustrira činjenica da je u našem istraživanju kod čak desetoro djece ROP dijagnosticiran prekasno, od toga u sedmero djece na oba oka, a u troje na jednom oku. Kod svih desetoro je konačni strukturalni i funkcionalni ishod bio nepovoljan. Gotovo u svakog trećeg djeteta upućenog iz druge ustanove je ROP bio prekasno dijagnosticiran. To ukazuje na potrebu edukacije svih zdravstvenih djelatnika uključenih u proces detekcije ROP-a.

5.3. ROP kroz vrijeme – epidemiološki značaj

U državama gdje se pojavnost ROP-a kontinuirano prati, može se pratiti dinamika pojavnosti kroz godine. Tako se u nekim izvješćima navodi da pojavnost ROP-a značajno pada¹³³, u nekima stagnira¹³⁰, dok opet u nekima da se povećava (Danska)¹³⁶. Razlozi tome su vjerojatno istovjetni kao za postojanje razlika u pojavnosti između država – broj prijevremeno rođene djece, stupanj nedonošenosti, perinatalni mortalitet djece i nivo neonatalne skrbi. U ovom istraživanju provedena je dinamička analiza pojavnosti ROP-a tijekom analiziranog razdoblja od 8 godina. U skupini djece rođene i praćene u našoj ustanovi nije se pokazalo da bi se broj djece uključene u program probira, niti pojavnost ROP-a, bez obzira na težinu, mijenjala. Prosječno je praćeno oko 28 djece godišnje, a njih 0-2 je godišnje razvijalo teški ROP koji je

zahtijevao liječenje. Znači, na našem uzorku tijekom godina niti se povećavala rizična skupina, niti se smanjila pojavnost ROP-a.

Poboljšanjem neonatalne skrbi različitim intervencijama, dolazi do smanjenja GD i PM populacije djece koja razvija ROP³. Suvremeni pristup sekundarnoj prevenciji ROP-a uključuje brojne postupke, koji se primjenjuju u različitoj dobi djeteta, a osnivaju na poznavanju patofiziologije razvoja bolesti. Kako je ROP bolest koja nastaje prvenstveno radi nezrelosti organizma zbog prijevremenog poroda, vjerojatno se njena pojava nikada neće moći u potpunosti spriječiti, ali joj se pojavnost u nešto zrelije nedonoščadi može značajno smanjiti.

No, u ovom istraživanju, niti na populaciji djece iz naše ustanove, a niti na populaciji djece koja je bila upućivana na praćenje i liječenje iz ostalih centara u Hrvatskoj, nismo našli razlike u mjerama nedonošenosti tijekom navedenog razdoblja. U prosjeku se svake dvije godine pojavilo jedno dijete iz skupine zrelije nedonoščadi (GD>32 tjedna ili PM>1500 g), s teškom retinopatijom koja je zahtijevala liječenje. To se možda može objasniti činjenicom da u Hrvatskoj rani neonatalni mortalitet (smrtnost na 1000 sve živorođene djece u prvih sedam dana života) raste te je za 2009. godinu je iznosio 3,3‰¹⁴³, a preživljavanje novorođenčadi vrlo niske (<1500g) i izrazito niske (<1000 g) porodne težine tek postupno raste¹⁴⁴. Zbog te dvije činjenice, populacija s najvećim rizikom za razvoj retinopatije se ne povećava značajno. S druge strane, izraziti manjak neonatološke opreme i subspecijalista neonatologa, posebice u 6 postojećih jedinica intenzivnog neonatalnog liječenja u Hrvatskoj¹²³, uzrokuje nedostatnosti u neonatalnoj skrbi. Tako čak i zrelija djeca u malom, ali značajnom broju razvijaju teški ROP.

5.4 Liječenje

U Hrvatskoj tek od 2007. godine postoji mogućnost liječenja ROP-a laserom. Do tada su se djeca liječila krioterapijom ili u slučaju progresije u stupnjeve veće od trećeg i kirurški. Od 2002. godine isprva sporadično, a kasnije, osobito nakon 2004. godine, značajno češće su djeca bila upućivana i u inozemstvo na liječenje. U našem je istraživanju sveukupno 46,3% djece s ROP-om trebalo liječenje. Ako se odvojeno promatrala skupina iz KBSD, postotak liječene djece je bio znatno manji – 28,9% (11/38) djece s ROP-om je trebalo liječenje, što je istovremeno predstavljalo 5% (11/221) od ukupno praćenih iz KBSD. To objašnjavamo činjenicom da su djeca upućivana iz drugih centara već imala dijagnosticirani ROP i to većinom težeg ili teškog oblika. Incidencije ROP-a koji zahtijeva liječenje u izvještajima

variraju - 3,2%¹⁴⁵, 8,2%¹⁴⁶, 9,8%¹³⁰, 11,8%¹⁴⁷ - i obično su u visokoj korelaciji s pojavnosću ROP-a općenito.

Kada ROP dosegne stupanj u kojem je indicirano liječenje, potrebno je dijete liječiti čim prije jer je terapijski prozor u kojem je liječenje efikasno vrlo uzak – dva do tri tjedna maksimalno¹⁴⁸. U našem istraživanju, kod deset očiju je unatoč pravodobno prepoznatom ROP-u, u periodu od postavljanja indikacije do liječenja (raspon je bio od 2-15 dana) bolest progredirala u 4°. Liječenje bez odgađanja je osobito važno za posteriorne oblike bolesti, koji vrlo brzo napreduju i po morfologiji su značajno drugačiji od klasičnog ROP-a u zoni 2, pa je ponekad teško odrediti indikacijski stupanj za liječenje¹⁴⁹. Od navedenih 10 prekasno liječenih očiju, u dva oka jednog djeteta bolest je bila u zoni 1.

Djeca iz našeg istraživanja bila su liječena s oko 38,5-39 tjedana PMD, a najčešće između 38 – 40,5 tjedana u populaciji djece iz KBSD, te između 36 – 41,5 tjedana za djecu iz vanjskih ustanova. Ova razlika vjerojatno proizlazi iz činjenice da su pregledi i pravodobno planiranje liječenja bili dostupniji djeci iz KBSD čim je primijećeno pogoršanje bolesti i prije dosezanja stupnja indikacije. Slično kao i za pojavu ROP-a i liječenje izraženo u PMD djeteta je u našoj ispitivanoj populaciji bilo nešto kasnije nego u drugim izviješćima. Tako se obično u ranijim izviješćima, u kojima se koristio krioterapijski modalitet, navodi srednja PMD djeteta u trenu liječenja od $37,7 \pm 2,8$ tjedana⁸⁹, dok kasnije, promjenom modaliteta na laser, PMD je nešto niža – $36,6 \pm 2,7$ tjedana¹⁵⁰. To se objašnjava time što se i populacija djece promijenila, sve je više nezrelije djece, pa se prosječno nešto ranije doseže stupanj indikacije za liječenje.

Važno je istaknuti da je medijan vremena proteklog od postavljanja indikacije do liječenja u sve liječene djece bio oko 7-8 dana, a najčešće između 4 i 10 dana. To je značajno odstupanje od vremenskog perioda preporučenog smjernicama različitih zemalja. Najčešće se spominje period od 48-72 sata, kako je još bilo specificirano i u Cryo-ROP studiji⁸⁵, no u novijim izdanjima smjernica posebno se izdvaja ROP u zoni 1, te se naglašava da se taj oblik bolesti mora tretirati čim prije, a nikako kasnije od 48 sati od postavljanja indikacije¹⁵¹. Kako sada postoji mogućnost liječenja ROP-a laserom u tri centra u Hrvatskoj, za pretpostaviti je da će se vremenski odmak liječenja od postavljanja indikacije u budućnosti značajno smanjiti.

5.5 Ishod

5.5.1 Strukturalni ishod

Već s prvim objavljenim izvješćem Cryo-ROP studije postalo je jasno da počinje novo razdoblje u odnosu oftalmološke zajednice prema tom problemu. Smanjenje nepovoljnog strukturalnog ishoda s 43% u neliječenih očiju na 21,8% u liječenih dokazalo je da postoji efikasno liječenje⁸⁵. U našem istraživanju na vrlo malom uzorku od 18 liječenih očiju krioterapijom, konačni strukturalni ishod je bio nepovoljan u čak 13 očiju (72,2%). U istraživanju provedenom na malom uzorku djece iz OB Koprivnica, u 8 od 10 očiju kod kojih je učinjena krioterapija ishod je bio povoljan¹⁵². Početkom uvođenja lasera u liječenje ROP-a prva istraživanja na manjem broju djece pokazala su da je laser barem toliko dobar kao i krioterapija. Tako se u usporednoj analizi ova dva modaliteta izvještava o 16,6% nepovoljnih ishoda nakon krioterapije i 10,7% nakon diodnog lasera⁹². U našoj studiji, strukturalni ishod očiju liječenih laserom je bio nepovoljan u 36,4% slučajeva.

U slijedećoj velikoj multicentričnoj ETROP studiji za liječenje u najvećem broju slučajeva korišten je laser. U visoko-rizičnih očiju liječenih konvencionalno, u graničnom stupnju kako ga definira Cryo-ROP studija, nepovoljnih ishoda nakon liječenja je bilo 15,6%, a u onih liječenih u predgraničnom stupnju 9,1%⁹⁷. U našoj studiji, zbog toga što velika većina djece nije bila liječena u našoj ustanovi, a u dokumentaciji nije bilo naznačeno je li oko u trenu liječenja bilo u graničnom ili predgraničnom stupnju, takvu analizu nismo mogli učiniti.

Ako u rezultatima našeg istraživanja analiziramo samo one oči koje su prema dokumentaciji bile liječene pravodobno, u 3^o bolesti, nepovoljnih ishoda liječenja je bilo ipak manje – 50,0% nakon krioterapije i 22,2% nakon lasera. To ponovno naglašava već ranije istaknutu potrebu pravodobnosti liječenja.

Također, ako se analiziraju zone u kojoj je bio ROP, statistički značajno lošiji ishod je bio u očiju liječenih zbog ROP-a u zoni 1 u usporedbi sa zonom 2. Jedna od najznačajnijih prednosti koju su naglašavali zagovornici lasera u počecima njegove primjene je upravo bilo liječenje ROP-a u zoni 1, gdje se laser u odnosu na krioterapiju pokazao značajno bolji u prevenciji daljnjeg napredovanja bolesti⁹². U našem istraživanju, u sva četiri oka koja su imala bolest u zoni 1, strukturalni ishod nakon krioterapije je bio nepovoljan. Slično, ako iz analize ishoda nakon lasera isključimo one oči kod kojih je bolest bila u zoni 1, nepovoljan ishod se dalje smanjuje na 6,9% (2/29), odnosno samo su dva oka s ROP-om u zoni 2 imala nepovoljan ishod.

Ako ROP progredira u stupnjeve $> 3^\circ$, liječenje laserom ili krioterapijom više nije indicirano. Postoje brojni kirurški modaliteti liječenja ROP-a 4° ili višeg, no ishodi takvih liječenja, osobito funkcionalni, su obeshrabrujući¹⁵³. U našem istraživanju, kod svih 8 očiju liječenih kirurškim modalitetima, strukturalni ishod je bio nepovoljan.

5.5.2 Funkcionalni ishod

5.5.2.1 Vidna oštrina

Većina istraživanja koja prate kasniji razvoj nedonoščadi, a s time i razvoj vida su pokazala da i bez obzira na ranije prisustvo ROP-a, u usporedbi s djecom rođenom na termin, u nedonoščadi je u većoj mjeri prisutna subnormalna vidna oštrina¹⁵⁴. Ako je bio prisutan i ROP, posljedično oštećenje vida može varirati od potpune sljepoće do posve diskretnih ispada nekih funkcija vida, koje se mogu otkriti tek kasnije dugoročnim praćenjem djece kroz razdoblja veća i od 10 godina¹⁰¹. Medijan duljine praćenja naše populacije djece iznosio je 4,8 godina.

Slično strukturalnom ishodu, već su prve velike studije pokazale poboljšanje funkcionalnog ishoda u liječene djece. Tijekom praćenja koje je za djecu Cryo-ROP studije trajalo 15 godina, nepovoljan funkcionalni ishod u liječene djece je postojao u 44.7% za razliku od neliječene djece gdje udio nepovoljnog ishoda bio značajno viši - 64.3%¹⁵⁵. U našoj studiji nepovoljan funkcionalni ishod bio je u 69,2% liječenih očiju. Nešto je bolji bio ishod nakon lasera (nepovoljan ishod u 60%) nego nakon krioterapije (nepovoljan ishod u 76,5%). Komparativna studija lasera i krioterapije pokazala je statistički značajno bolji funkcionalni ishod u očiju liječenih laserom⁹⁵.

Zajedničko gotovo svim izvješćima koje analiziraju funkcionalni ishod djece s retinopatijom je činjenica da funkcionalni ishod značajno zaostaje za strukturalnim¹⁰¹. Rezultati našeg istraživanja su u skladu s tim nalazom – povoljan strukturalni ishod smo našli u 35% liječenih očiju, dok je funkcionalni ishod bio povoljan u samo 20%.

Iako je akutna retinopatija bolest koja se dosta simetrično razvija u oba oka, kasnije sekvele češće pokazuju asimetriju¹²². Promatrajući dijete kao jedinku, u našem je istraživanju uočljivo da su funkcionalni ishodi većinom bili simetrični, osobito za ekstreme vidne funkcije - ako je vid bio jako dobar ili se radilo o potpunoj sljepoći ili pak samo o osjetu svjetla (Tablica 16).

5.5.2.2 Refrakcijska anomalija

Jedno od najdužih longitudinalnih praćenja određene geografski definirane populacije nedonoščadi učinjena je u Danskoj¹⁵⁶. Uočeno je da se u prijevremeno rođene djece najčešće

javlja kratkovidnost. U našem istraživanju je miopija s udjelom od 84% također bila najčešća refrakcijska anomalija. Medijan kratkovidnosti u SE je bio -5,0 d za desne i -4,25 d za lijeve oči. Na našem uzorku od 29 liječenih i 26 neliječenih kratkovidnih očiju, nismo našli statistički značajnu razliku u SE. U izviješću o refrakcijskoj pogrešci djece iz Cryo-ROP studije, 58,2% liječenih i 42,7% neliječenih, kontrolnih očiju je imalo kratkovidnost $\geq -2,0$ d SE. Usporedno istraživanje liječenja laserom i krioterapijom je pokazalo da oči liječene laserom imaju prosječnu refrakcijsku pogrešku od -4,48 d u SE, za razliku od onih nakon krioterapije gdje je prosječna refrakcijska pogreška iznosila -7,65d SE¹⁵⁷.

6 Zaključci

6. Pojavnost ROP-a u skupini od 221 djeteta iz Kliničke bolnice «Sveti Duh» u Zagrebu, u periodu praćenja od početka prosinca 2000. godine do kraja veljače 2009. godine bila je 17,2% (38/221).
7. Što dijete ima manju gestacijsku dob, odnosno porodnu masu, veća je vjerojatnost da će razviti ROP. Šanse za pojavu ROP-a su za oko 40% manje sa svakim dodatnim tjednom gestacijske dobi, odnosno za oko 20% manje sa svakih dodatnih 100 grama porođajne mase.
8. Srednja PM djece koja su razvila ROP je bila $1165,5 \pm 267,6$ g, a GD $28,9 \pm 2,1$ tjedan uz široki raspon vrijednosti PM od 600 do 1880g, odnosno GD od 24,4 do 34,6 tjedana.
9. Sedmero djece PM>1500g je imalo ROP (8,5% sve djece s ROP-om), od toga šestero teški, te petero djece GD >32 tjedna (6,1% sve djece s ROP-om), od toga jedno dijete teški oblik.
10. Gornja granica mjera nedonošenosti za djecu koja su razvila teški ROP koji je zahtijevao liječenje je za PM bila 1880g, a za GD 32,9 tjedana, odnosno u našem istraživanju i zrelija nedonoščad su razvila teški oblik ROP-a.
11. GD se pokazala kao bolji prediktor pojave ROP-a od PM.
12. Početak ROP-a je više vezan uz postmenstruacijsku dob (PMD) djeteta, nego uz njegovu postnatalnu (PND) dob.
13. ROP se prosječno pojavljivao s 36,1 tjedan PMD, s rasponom od 32,3-39,0 tjedana
14. Kod desetoro djece ROP je dijagnosticiran prekasno, od toga u sedmero djece na oba oka, a u troje na jednom oku.
15. U ispitivanom razdoblju
 - a. nije se niti povećavala rizična skupina djece, niti se smanjila pojava ROP-a;
 - b. nisu se mijenjale karakteristike rizične populacije s obzirom na PM i GD.
16. Ukupno je 46,3% djece imalo stupanj ROP-a koji je zahtijevao liječenje, a izdvojeno na skupini djece iz KBSD 5%.

17. Vremenski period od postavljanja indikacije do liječenja bio je u prosjeku 7-8 dana.
18. Prosječna dob djeteta u trenu liječenja bila je 38,5-39 tjedana PMD.
19. Kod deset očiju je unatoč pravodobno prepoznatom ROP-u u vremenskom periodu od 2-15 dana, zbog odgađanja liječenja, bolest progredirala u 4°.
20. Nepovoljni strukturalni ishod očiju s krioterapijom bio je 72,2%, a s laserom 36,4%.
21. Statistički značajno lošiji ishod je bio u očiju liječenih zbog ROP-a u zoni 1 u usporedbi s onima u zoni 2.
22. Funkcionalni ishod je bio lošiji nego strukturalni. Nepovoljan funkcionalni ishod bio je u 69,2% liječenih očiju – u 76,5% nakon krioterapije, a u 60% nakon lasera.
23. 84% očiju s ROP-om je bilo kratkovidno, s medijanom sfernog ekvivalenta -5,0 d za desne oči i -4,25 d za lijeve.

Glavnu hipotezu da su kriteriji za uključivanje nedonoščadi u program probira za pravodobno otkrivanje retinopatije – porodna masa manja ili jednaka 1500g i/ili gestacijska dob manja ili jednaka 32 tjedna – zadovoljavajući za našu populaciju, se ne može prihvatiti.

Ostale hipoteze:

1. Hipotezu da je pojavnost retinopatije je to češća što je manja GD i PM se može prihvatiti.
2. Hipotezu da se pojavnost ROP-a tijekom analiziranog razdoblja u skupini djece iz KBSD smanjila se ne može prihvatiti.
3. Hipotezu da su se obilježja nedonošenosti - PM i GD djece s ROP-om tijekom analiziranog razdoblja promijenile, odnosno da se smanjio udio zrelije nedonoščadi s ROP-om se ne može prihvatiti.
4. Hipotezu da je strukturalni ishod liječenja ROP-a bolji u očiju s manjim stupnjem ROP-a u trenu liječenja se može prihvatiti.

Temeljem gornjih zaključaka mogu se predložiti slijedeće intervencije:

1. poboljšavanjem antenatalne obstetričke skrbi smanjiti broj prijevremenih poroda;
2. modificirati sadašnje kriterije za uključivanje nedonoščadi u program probira za pravodobno otkrivanje retinopatije tako da uključuju djecu s PM do 2000g. i GD do 33 tjedna, ili (re)definirati neonatološke kriterije «nestabilnog kliničkog tijeka» uz zadržavanje postojećih kriterija za uključivanje od $PM \leq 1500g$ i/ili $GD \leq 32$ tjedna;
3. vrijeme prvog oftalmološkog pregleda djeteta vezati uz PMD djeteta, a ne uz njegovu PND, a to ne treba biti prije navršenog 31. tjedna PMD;
4. U slučaju indikacije za liječenja ROP-a, liječenje učiniti čim prije – ako je bolest u zoni 1 liječenje ne odgađati duže od 48 sati.
5. Formirati nacionalni registar za nedonoščad male i vrlo male PM, kako bi se longitudinalno pratila i druga obilježja osim PM i GD i uočio ujecaj pojedinih čimbenika rizika na razvoj ROP-a.

7 Sažetak

Ciljevi: (1) Odrediti pojavnost retinopatije nedonoščadi (ROP-a) u skupini djece rođene i praćene u tercijarnoj bolnici u Zagrebu; (2) istražiti utjecaj gestacijske dobi (GD) i porodne mase (PM) na pojavnost ROP-a; (3) ocijeniti strukturalni i funkcionalni ishod lijećenja ROP-a; (4) odrediti kriterije za uključivanje u programe probira za ROP.

Ispitanici i metode: Retrospektivno su analizirani podaci djece praćene zbog ROP-a u razdoblju od prosinca 2000. do veljače 2009. godine. Istraživanje je uključilo 221 dijete rođeno i praćeno u našoj bolnici, kao i 44 djece upućene iz drugih bolnica zbog daljnjeg praćenja. Bilježila se GD, PM i nalazi oftalmoloških pregleda.

Rezultati: Pojavnost ROP-a je bila 38 (17,2%) od 221 djeteta iz naše bolnice; 11 je imalo teški ROP (5%). Srednja GD bolesnika s ROP-om je bila $28,9 \pm 2,1$ tjedana, a PM $1165,5 \pm 267,6$ g. Postojao je veliki raspon vrijednosti za oba obilježja; za GD 24,4-34,6 tjedana, a za PM 600 do 1880g. Petero djece s GD >32 tjedna (6,1% sve djece s ROP-om) je imalo ROP, od toga jedno dijete teški oblik, te sedmero djece s PM >1500 g (8,5% sve djece s ROP-om), od toga šestero teški. Gestacijska dob je bila bolji prediktor ROP-a nego PM. Šanse za pojavu ROP-a su bile za oko 40% manje s svakim dodatnim tjednom gestacijske dobi, odnosno za oko 20% manje sa svakih dodatnih 100 grama porođajne mase. ROP se prosječno pojavljivao s 36,1 tjedan PMD, s rasponom od 32,3-39,0 tjedana i njegova pojava je bila više vezana uz postmenstruacijsku (PMD) nego uz postnatalnu dob djeteta. Kod desetoro djece je teški ROP dijagnosticiran prekasno, od toga u sedmero djece na oba oka, a u troje na jednom oku. Vremenski period od postavljanja indikacije do lijećenja bio je u prosjeku 7-8 dana. Kod deset očiju je unatoč pravodobno prepoznatom ROP-u zbog odgađanja lijećenja (u rasponu od 2-15 dana), bolest progredirala u 4 stupanj. U ispitivanom razdoblju nije se niti povećavala rizična skupina djece, niti se smanjila pojavnost ROP-a. Također, nisu se mijenjale niti PM i GD. Prosječna dob djeteta u trenu lijećenja bila je 38,5-39 tjedana PMD. Nepovoljni strukturalni ishod očiju s krioterapijom bio je 72,2%, a s diodnim laserom 36,4% i ishod je bio lošiji u očiju s

ROP-om u zoni 1 (40% , odn. 4/10 očiju liječenih laserom). Nepovoljan funkcionalni ishod bio je u u 76,5% nakon krioterapije i u 60% nakon lasera. 84% očiju s ROP-om je bilo kratkovidno, s medijanom sfernog ekvivalenta -5,0 d za desne oči i -4,25 d za lijeve.

Zaključak: Pojavnost ROP-a u našem istraživanju je u skladu s onom iz razvijenih zemalja, ali zahvaćeno je više zrelije djece. Kriteriji GD od manje ili jednako 32,9 tjedana i PM od manje ili jednako 1880g bi u analiziranoj skupini djece obuhvatili svu djecu s ROP-om kojeg je trebalo liječiti. Trenutačno važeći inkluzijski kriteriji od $PM \leq 1500g$ i/ili $GD \leq 32$ tjedna bi se trebali modificirati ili bi se kriteriji «nestabilnog kliničkog tijeka» morali (re)definirati. Vremenski period od 48-72 sata od otkrivanja stadija koji zahtijeva liječenje do liječenja se treba poštovati. Trebao bi se formirati nacionalni registar za nedonoščad male PM, kako bi se uočio ujecaj pojedinih čimbenika rizika na razvoj ROP-a.

8 Summary

Objectives: (1) To determine the incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in premature infants born and followed a tertiary hospital in Zagreb; (2) to study the influence of gestational age (GA) and birth weight (BW) on the incidence of ROP; (3) to assess the structural and functional outcome of ROP treatment; (4) to define the inclusion criteria for ROP screening.

Patients and methods: Data of infants screened for ROP from December 2000 to February 2009 were retrospectively reviewed. The study included 221 infants born and followed in our hospital and 44 referred from other hospitals for further follow-up. GA, BW and eye examinations' findings were recorded.

Results: ROP incidence was 38 (17,2%) of the 221 infants from our hospital; 11 had severe ROP (5%). The mean gestational age and birth weight of patients with ROP were $28,9 \pm 2,1$ weeks and $1165,5 \pm 267,6$ g, respectively. There was a broad range for both parameters, for GA 24,4-34,6 weeks, and for BW 600 to 1880g. Five infants with ROP (6,1% of all children with ROP) had a gestational age greater than 32 g, one of them required therapy, and seven (8,5% of all children with ROP) had a birth weight greater than 1,500 g, six of them required therapy. GA was better predictor for ROP than BW. The chances for ROP development were about 40% less with every additional week of GA, and about 20% less with every 100g of birth weight. ROP was first noticed on average with 36,1 weeks of postmenstrual age (PMA) (range 32,3-39,0) and was more related to PMA than postnatal age. Severe ROP was detected in 10 children to late, in 7 in both and in 3 in one eye. The time between detection of stage requiring therapy and treatment was 7-8 days on average. In spite of timely detection of ROP in ten eyes due to delayed treatment (range 2-15 days) ROP progressed to stage 4. In the period of the study, neither the number of at risk children for developing ROP increased, nor the incidence of ROP decreased. There was no change in GA or BW either. Treatment was performed in most cases between 38,5-39 weeks of PMA. Unfavorable structural outcome with cryotherapy was 72,2%, and with diode laser 36,4%, and was worse in eyes

with ROP in zone 1 (40% , i.e. 4/10 laser treated eyes).. Unfavorable functional outcome was found in 76,5% of cryotherapy eyes, and in 60% of laser eyes. In 84% of eyes with ROP myopia developed, with median of spherical equivalent of -5,0 d and -4,25 d for right and left eyes, respectively.

Conclusion: The incidence of ROP observed in this study is in accordance with that in developed countries, but relatively more mature infants were affected. Inclusion criteria for $GA \leq 32,9$ weeks and for $BW \leq 1880$ g would have identified all infants who developed ROP requiring therapy in our cohort of patients.

The current inclusion criteria of $BW \leq 1500$ g and/or $GA \leq 32$ weeks should be modified, or criteria of «unstable clinical course» (re)defined. The time period of 48-72 hours between detection of stage requiring therapy and treatment should be respected. The creation of national registry for low-birth weight children should be instituted in order to detect the impact of individual risk factors on development of ROP.

9 Kratice

AP-ROP	Agresivni, stražnji oblik retinopatije	engl. <i>Aggressive posterior ROP</i>
Cryo-ROP	Kliničko istraživanje	engl. <i>Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity</i>
EPO	eritropoetin	
EDTRS	Kliničko istraživanje	engl. <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>)
ETROP	Kliničko istraživanje	engl. <i>Early Treatment Retinopathy of Prematurity</i>
hrEPO	humani rekombinantni eritropoetin	
GD	Gestacijska dob	vrijeme od prvog dana posljednje menstruacije do dana poroda
GFAP	Glijalna fibrilarna kiselina bjelancevina	engl. <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
HDI	Mjera razvijenosti društva	engl. <i>Human Development Indeks</i>
HIF1	čimbenik kojeg inducira hipoksija	engl. <i>Hypoxia Inducible Factor 1</i>
ICROP	Međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi	od engl. <i>International Classification of Retinopathy of Prematurity</i>
IGFBP-3	Bjelančevina koja vezuje čimbenik rasta poput inzulina	engl. <i>IGF- binding protein 3</i>
IGF1	čimbenik rasta poput inzulina	engl. <i>Insulin like growth factor1</i>
KBSD	Klinička bolnica «Sveti Duh» u Zagrebu	
KD	korigirana dob	vrijeme od planiranog termina poroda do dana pregleda
LH	Tip optotipa za ispitivanje vidne oštine	Lea Hyvarinen
mRNA	Glasnička ribonukleinska kiselina	engl. <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
PM	Porodna masa	
PMD	postmenstruacijska dob	vrijeme od prvog dana posljednje menstruacije do dana pregleda

PND	Postnatalna dob	vrijeme od poroda do dana pregleda
ROP	retinopatija nedonoščadi	engl. <i>Retinopathy of Prematurity</i>
TcPO₂	transkutani parcijalni tlak kisika	engl. <i>Transcutaneous Partial Pressure of Oxygen</i>
VEGF	čimbenik rasta vaskularnog endotela	engl. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WINROP	Klinički algoritam	engl. <i>Weight, Insulin like growth factor, Neonatal ROP</i>

11 Životopis

Mr. sc. Jelena Petrinović-Dorešić, dr. med.
Zavod za očne bolesti
Opća bolnica "Sveti Duh",
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb
Tel. 01/3712 129

Datum i mjesto rođenja:
7. svibnja 1967., Zagreb, Hrvatska
Kućna adresa:
Podgoračka 4, 10040 Zagreb
E-mail: jelena.doresic@post.htnet.hr

Obrazovanje:

1985.-1991. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, srednja ocjena 4,73;
1991.-1992. Liječnički staž u Općoj bolnici «Sveti Duh» u Zagrebu;
1992. : Položen državni stručni ispit;
1991.-1993. Poslijediplomski studij na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, smjer Biologija / Biomedicina, srednja ocjena 5,0;
1994.-1999. Specijalistički staž iz oftalmologije
1999.: Položen specijalistički ispit iz oftalmologije

Stipendije i studijski boravci u inozemstvu:

2000.: stipendija Njemačkog oftalmološkog društva – desetodnevni boravak na Očnoj klinici u Münchenu, Njemačka;
2002.: jednomjesečni boravak na Očnoj klinici Sveučilišne bolnice u Grazu u Austriji;
2003.: stipendija Europskog oftalmološkog društva – jednomjesečni boravak u Kraljevskoj očnoj bolnici u Manchesteru u Ujedinjenom kraljevstvu;
2006.: stipendija Američko – Austrijske fondacije – Weill Cornell Seminar «Ophthalmology» u Salzburgu, Austrija;
2006.: stipendija za odlazak na Svjetski kongres ROP-a East meets West u Vilnius, Litva

Akademski naslovi:

1991. doktor medicine
1997. magistar znanosti, magistarski rad pod naslovom «Interleukin 6 i solubilni receptor za interleukin 6 u očnoj vodici bolesnika s uveitisom».

Članstvo i aktivnosti u znanstvenim i strukovnim udrugama

Hrvatski liječnički zbor, od 1991.;
Hrvatska liječnička komora, od 1994.;
Hrvatsko oftalmološko društvo (HOD), od 1999.;
Sekcija za pedijatrijsku oftalmologiju i strabizam HOD-a – član i tajnik sekcije od 2003.;
SIDUO – Međunarodno društvo za ultrazvuk u oftalmologiji, od 2005.;

Ostale aktivnosti:

1988.-1989. demonstrator na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju Medicinskog Fakulteta;
1991. mladi istraživač na projektu «Pohranjivanje transplantata rožnice kod kunića – očna banka» (šifra projekta 3-01-197).

Poznavanje stranih jezika:

Engleski i njemački (aktivno)

Adrese za preporuke:

Univ. Prof. Andreas Wedrich, Augenklinik, LKH, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Austria
Prim. Univ. Prof. Dr. Yosuf El-Shabrawi, LKH Klagenfurt, St. Veiter Strasse 47, A - 9020 Klagenfurt
Mr Susmito Biswas Manchester Royal Eye Hospital, Oxford Road, Manchester M13 9WH, UK

10 Literaturna vrela

-
- ¹ Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull WHO* 2001b;79:227-32.
- ² Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350:12-14.
- ³ Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Human Development* 2008;84:77–82.
- ⁴ Csik T, Šimek T, Pavičić Astaloš J, Merc I, Sluga I, Jambreč B. Retinopathy of prematurity as a cause of blindness in Croatia. *Acta Clin Croat* 2008; 47 (Suppl 1): 11-14.
- ⁵ Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, et al: Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics* 2004; 113: 790–799.
- ⁶ Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth. Preliminary Report. *Am J Ophthalmol* 1942;25: 203.
- ⁷ Owens WC and Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants: II. Studies on the prophylaxis of the disease; The use of alpha tocopheryl [sic] acetate. *Am J Ophth* 1949; 32:1631-1637.
- ⁸ Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48–50.
- ⁹ Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952;35(9):1248 –1253.
- ¹⁰ Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: a preliminary report. *Br J Ophthalmol*. 1953; 37(9):513–520.
- ¹¹ 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(7):397– 432.
- ¹² Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481–543.
- ¹³ Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2006;26 (Supl):S46-S50.
- ¹⁴ King M. Retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 1950;43:695–709.
- ¹⁵ Avery ME and Oppenheimer EH: Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatrics* 1960;57:553-559.
- ¹⁶ Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, *et al*. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992;326:1050–4.
- ¹⁷ Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, Raju TN. Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. *Pediatrics*. 2007;119(4):790 –796.
- ¹⁸ Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics*. 2002;110(3):615– 616.

-
- ¹⁹ Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. on behalf of the International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programmes. *Pediatr Electron Pages* 2005;115:518–25.
- ²⁰ Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. 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.
- ²¹ Zepeda Romero LC, Gutierrez Padilla JA, De la Fuente-Torres MA, Angulo Castellanos E, Ramos Padilla E, Quinn GE. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: need for effective programs. *J AAPOS*. 2008;12(3):225-6.
- ²² Reese AB, King MJ, Owens WC. A classification of retrolental fibroplasias. *Am J Ophthalmol* 1953.36: 1333-1335.
- ²³ Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134.
- ²⁴ Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-912.
- ²⁵ Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123 (7): 991–999.
- ²⁶ Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41, 1217–1228.
- ²⁷ Provis JM, Leech J, Diaz CM, Penfold PL, Stone J, Keshet E. Development of the human retinal vasculature: cellular relations and VEGF expression. *Exp Eye Res.* 1997;65:555–568.
- ²⁸ Gogat K, Le Gat L, Van Den Berghe L, Marchant D, Kobetz A, Gadin S, Gasser B, Quéré I, Abitbol M, Menasche M. VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(1):7-14.
- ²⁹ Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:799–821.
- ³⁰ McLeod DS, Luty GA, Wajer SD, Flower RW. Visualization of a developing vasculature. *Microvasc Res.* 1987;33:257–269.
- ³¹ Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956;56(4):481–453.
- ³² Kinsey VE, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics.* 1977;60(5):655–668.
- ³³ Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res.* 1998;17(6):608–616.
- ³⁴ Ajayi OA, Raval D, Luchese N, Pildes RS. Ophthalmological morbidity in very-low-birthweight infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Natl Med Assoc.* 1997;89(10):679–683.
- ³⁵ Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, Lachapelle P, Chemtob S. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3022-32.

-
- ³⁶ Sun Y, Dalal R, Gariano RF. Cellular composition of the ridge in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):638-41.
- ³⁷ Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B et al. for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1993; 100: 230–237.
- ³⁸ Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346:1464–5.
- ³⁹ Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10:445-448.
- ⁴⁰ SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 363: 1959–1969.
- ⁴¹ Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta- analysis. *Pediatrics*. 2010; 125(6):e1483-92.
- ⁴² Hay WW, Bell EF: Oxygen therapy, oxygen toxicity and STOP-ROP trial. *Pediatrics* 2000; 105: 424–425.
- ⁴³ Askie LM, Henderson-Smart D, Irwig L, Margaret-Simpson J: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349: 959–967.
- ⁴⁴ Raghuvver TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;100:116-129.
- ⁴⁵ Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001;62:57-63.
- ⁴⁶ Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10:143-149.
- ⁴⁷ Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T: Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116: 1599–1603.
- ⁴⁸ Kao JS, Dawson JD, Murray JC, Dagle JM, Berends SK, Gillen SB, Bell EF. Possible roles of bilirubin and breast milk in protection against retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2011; 100:347-51.
- ⁴⁹ Raju TNK, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: A reappraisal of published trials. *J Pediatrics* 1997;131:884-850.
- ⁵⁰ Gatton DD, Gold J, Axer-Siegel R, Wielunsky E, Naor N, Nissenkorn I. Evaluation of bilirubin as possible protective factor in the prevention of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1991;75:532-534.
- ⁵¹ Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Otis C, Goldstein D, Sacks L, Porat R, Fong E, Delivoria-Papadopoulos M, Peckham G, Schaffer DB, Bowen FWJ. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: A controlled clinical trial. *J Pediatrics* 1989;114: 827-838.
- ⁵² Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Human Development*. 2008;84:83–88.
- ⁵³ Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of prematurity and associated factors. *Int Ophthalmol Clin*. 1999;39(2):29–48.

-
- ⁵⁴ Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003;111:1273-1277.
- ⁵⁵ Smith LE, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*.1997;276(5319):1706–1709.
- ⁵⁶ Smith LE, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. 1999;5(12):1390–1395.
- ⁵⁷ Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, Faull L. Circulating insulinlike growth factor I levels in newborn premature and fullterm infants followed longitudinally. *Early Hum Dev*.1986;13:37–46.
- ⁵⁸ Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, Smith LE, Hellstrom A. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1711–1718.
- ⁵⁹ Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. 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.
- ⁶⁰ Hellstrom A, et al. Low IGF-I suppresses VEGFsurvival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5804–5808.
- ⁶¹ Kondo T, Vicent D, Suzuma K, Yanagisawa M, King GL, Holzenberger M, Kahn CR. Knockout of insulin and IGF-1 receptors on vascular endothelial cells protects against retinal neovascularization. *J Clin Invest* 2003; 111: 1835–1842.
- ⁶² Smith LEH. Through the eyes of a child: Understanding retinopathy through ROP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:5177-5182.
- ⁶³ Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, Hellstrom A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal weight gain and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 622–627.
- ⁶⁴ Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123:e638–e645.
- ⁶⁵ Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15:CD007836.
- ⁶⁶ Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(5):618-620.
- ⁶⁷ Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res*. 1998;17(6):608–616.
- ⁶⁸ Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT - ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338:1572–6.
- ⁶⁹ Austeng D, Källén KBM, Hellström A, Tornqvist K, Holmström GE. Natural History of Retinopathy of Prematurity in Infants Born Before 27 Weeks' Gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1289-1294.

-
- ⁷⁰ Fielder AR, Shaw DE, Robindon J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6:233-242.
- ⁷¹ Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005; 116:15-23.
- ⁷² Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al, for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98:1628-1640.
- ⁷³ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-1118.
- ⁷⁴ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Natural history ROP: Ocular outcome at 5 1/2 years in premature infants with birth weights less than 1251g. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:595-599.
- ⁷⁵ Repka MX, Palmer EA, Tung B for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Involution of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:645-649.
- ⁷⁶ Wald NJ. The definition of screening. *J. Med. Screen*. 2001; 8:1.
- ⁷⁷ Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening. Public health papers No. 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
- ⁷⁸ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: One-year outcome – structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416.
- ⁷⁹ American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001; 108: 809-811.
- ⁸⁰ Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR; Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health; Royal College of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)* 2009;23:2137-9.
- ⁸¹ Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Revizija godišnjeg obračuna bruto domaćeg proizvoda od 1995. do 2007. Priopćenje 2010 (godina 47.); 12.1.5.; Zagreb, 23. prosinca 2010.
- ⁸² Petrinović-Dorešić J, Dorn L, Kuzmanović B, Bušić M. Retinopathy of prematurity-functional and structural outcome in children treated with diode laser photocoagulation. *Acta Med Croatica*. 2006;60(2):153-8.
- ⁸³ <http://www.v2020la.org/english/pdf/publications/GuidelinesROP.pdf>
- ⁸⁴ Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, Hardy RJ, Phelps DL, Baker JD, Trese MT, Schaffer D, Tung B, for the CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Groups. Evidence-Based Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity: Natural History Data From the CRYO-ROP and LIGHT-ROP Studies *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470-1476.
- ⁸⁵ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-479.
- ⁸⁶ Austeng D, Källén KB, Hellström A, Jakobsson PG, Johansson K, Tomqvist K, Wallin A, Holmström GE. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2011 Feb;129(2):167-72.

-
- ⁸⁷ Nagata M, Kobayashi Y, Fukada H, Suekane K. Light-coagulation in the treatment of retinopathy of prematurity. *Rinsho Ganka* 1968; 22:419-427.
- ⁸⁸ Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:758-762.
- ⁸⁹ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
- ⁹⁰ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: One-year outcome – structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416.
- ⁹¹ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 3 ½-year outcome – structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:339-344.
- ⁹² McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4:76–80.
- ⁹³ McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity – preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1714-1716.
- ⁹⁴ Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1628-31.
- ⁹⁵ Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation vs cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132:76-80.
- ⁹⁶ Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmology* 1992; 114:589-592.
- ⁹⁷ Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1694.
- ⁹⁸ Hubbard GB. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:384-90.
- ⁹⁹ Coats DK, Miller AA, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation 2004; 111:1894-1898.
- ¹⁰⁰ Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuag 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.
- ¹⁰¹ O'Connor A, Fielder AR. Long term ophthalmic sequelae of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008 Feb;84(2):101-6.
- ¹⁰² Cooke RW, Foulder-Hughes L, Newsham D, Clarke D. Ophthalmic impairment at 7 years of age in children born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F249–53.
- ¹⁰³ O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, et al. Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1149–53.
- ¹⁰⁴ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Visual acuity at 10 years in cryotherapy for retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) study eyes. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:199-202.
- ¹⁰⁵ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-1118.

-
- ¹⁰⁶ Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, et al; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-Year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:311-318.
- ¹⁰⁷ The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final visual acuity results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:663-671.
- ¹⁰⁸ McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, Lanigan B. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2006;90:754-759.
- ¹⁰⁹ Larsson E, Rydberg A, Holmstrom G. Contrast sensitivity in 10 year old preterm and full term children: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:87-90.
- ¹¹⁰ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1129-1133.
- ¹¹¹ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity: results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1120-1125.
- ¹¹² McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, Lanigan B. Effect of diode laser retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity on visual field: results of Goldmann perimetry at a mean age of 11 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44:170-173.
- ¹¹³ Kremer I, Nissenkorn I, Lusky M. Late visual field changes following cryotherapy for retinopathy of prematurity stage 3. *Br J Ophthalmol* 1995;79:267-269.
- ¹¹⁴ Boot FH, Pel JJ, van der Steen J, Evenhuis HM. Cerebral visual impairment: which perceptive visual dysfunctions can be expected in children with brain damage? A systematic review. *Res Dev Disabil* 2010;31:1149-1159.
- ¹¹⁵ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Natural history ROP: Ocular outcome at 5 1/2 years in premature infants with birth weights less than 1251g. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:595-599.
- ¹¹⁶ Cook A, White S, Batterbury M, and Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5199-5207.
- ¹¹⁷ Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, Lin LL, Yang CM. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6140-8.
- ¹¹⁸ Bremer DL, Palmer EA, Felloes RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. *Arch Ophthalmol* 1998;116:329-33.
- ¹¹⁹ Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005;89:154-9.
- ¹²⁰ Schalij-Delfos NE, de Graaf MEL, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000;84:963-7.
- ¹²¹ Tufail A, Singh AJ, Haynes RJ, Dodd CR, McLeod D, Charteris DG. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2004;88:243-246.
- ¹²² Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, Cox, MS. Adult retinopathy of prematurity. Outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. *Ophthalmology* 2001;108:1647-1652.

-
- ¹²³ Dražančić A, Rodin U, Filipović-Grčić B. Perinatalna zaštita u Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 2007; 129:87–99.
- ¹²⁴ Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from NICHD Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-456.
- ¹²⁵ Dunbar JA, Hsu V, Christensen M, Black B, Williams P, Beauchamp G. Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009; 13:186-190.
- ¹²⁶ United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Report 2010 —20th Anniversary Edition The Real Wealth of Nations: Pathways to Human Development, <http://hdrstats.undp.org/en/countries/profiles/HRV.html>
- ¹²⁷ Jacobson L, Fernell E, Broberger U, Ek U, Gillberg C. Children with blindness due to retinopathy of prematurity: a population-based study. Perinatal data, neurological and ophthalmological outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1998 Mar;40(3):155-9.
- ¹²⁸ Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, van Schooneveld MJ, Termote JU. Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. *Neonatology*. 2010;98(2):137-42.
- ¹²⁹ Kósa E, Grasselly M. Screening and treatment for retinopathy of prematurity at the Markusovszky County Hospital, (experience of 20 years: 1989-2009). *Orv Hetil*. 2010 Feb 14; 151(7):259-64.
- ¹³⁰ Dhaliwal C, Fleck B, Wright E, Graham C, McIntosh N. Incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, Scotland, from 1990 to 2004. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6):F422-6.
- ¹³¹ EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010 Jul;99(7):978-92.
- ¹³² Lundqvist P, Källén K, Hallström I, Westas LH. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Acta Paediatr*. 2009 Apr;98(4):648-53.
- ¹³³ Hernández M, Orduña C, Bosch V, Salinas R, Alcaraz JL, Marín JM. Retinopathy of prematurity in the Murcia region of Spain. Incidence and severity. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Jul;83(7):423-8.
- ¹³⁴ Lala-Gitteau E, Majzoub S, Saliba E, Pisella PJ. Epidemiology for retinopathy of prematurity: risk factors in the Tours hospital (France). *J Fr Ophtalmol*. 2007 Apr;30(4):366-73.
- ¹³⁵ Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, Virtanen M, Fellman V. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):29-36.
- ¹³⁶ Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK, Jensen H, Nissen KR, Greisen G, Rasmussen S, Fledelius HC, la Cour M. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996-2005): is the incidence increasing? *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):97-105.
- ¹³⁷ Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, Field D. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1653-7.
- ¹³⁸ Ahmed MAT, Duncan M, Alison K, for the NICUS Group. Incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks' gestation and with a birth weight greater than 1250g from 1988 to 2002: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2006;42:337-340.

-
- ¹³⁹ Hussain N, Clive J, Bandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:e26.
- ¹⁴⁰ Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering A, Wilson ME. Timing of Initial Screening Examinations for Retinopathy of Prematurity *Arch Ophthalmol*. 1998; 116:608-612.
- ¹⁴¹ Palmer EA. The factor of time in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10:500-506.
- ¹⁴² Buksh MJ, Dai S, Kuschel CA. AP-ROP in an infant with minimal oxygen exposure. *Journal of Paediatrics and Child Health* 44 (2008) 228–230.
- ¹⁴³ Filipović-Grčić B, Kniewald H, Rodin U et al. Kretanje smrti novorođenčadi do otpusta iz bolnice u Republici Hrvatskoj u 2009. godini. *Gynecol Perinatol* 2010;19:224-237.
- ¹⁴⁴ Filipović-Grčić B, Kniewald H, Rodin U et al. Mortalitet novorođenčadi u Republici Hrvatskoj u 2008. godini. *Gynecol Perinatol* 2009; 18:249-259.
- ¹⁴⁵ Smith J, Spurrier N, Goggin M. Retinopathy of prematurity in South Australian neonatal intensive care unit. *Austral N Zeal J Ophthalmol* 1995;23 49-54.
- ¹⁴⁶ Giannantonio C, Papacci P, Molle F, Lepore D, Gallini F, Romagnoli C. An epidemiological analysis of retinopathy of prematurity over 10 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:162-167.
- ¹⁴⁷ Eliason KJ, Osborn JD, Amsel E, Richards SC. Incidence, progression, and duration of retinopathy of prematurity in Hispanic and white non-Hispanic infants. *J AAPOS* 2007;11:447-451.
- ¹⁴⁸ Fielder AR, Levene MI. Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1992;67:860-867.
- ¹⁴⁹ W E Schulenburg, G Tsanaktsidis. Variations in the morphology of retinopathy of prematurity in extremely low birthweight infants. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1500–1503.
- ¹⁵⁰ Jandek C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie* 2005;102:33-38.
- ¹⁵¹ Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev*. 2008;84:71-74.
- ¹⁵² Csik T, Stanojević M. Cryotherapy for retinopathy of prematurity – our initial experience. *Ophthalmol Croat* 1998;7:1-7.
- ¹⁵³ Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008 Feb;84(2):95-9.
- ¹⁵⁴ Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol* 2001;6:487–97.
- ¹⁵⁵ Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, Krom CP, Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 5-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005 Mar;123(3):311-8.
- ¹⁵⁶ Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 3) Refraction. Myopia of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Jun;74(3):297-300.
- ¹⁵⁷ Connolly BP, Ng EYJ, McNamara A, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002; 109:936-941.

¹⁵⁸ Ng EYJ, Connolly BP, McNamara A, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109:928-935.

¹⁵⁹ Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1186-1188.