Postnatalni porast tjelesne mase kao prognostički čimbenik za razvoj retinopatije nedonoščadi

Behin Šarić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:483572

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Behin Šarić

Postnatalni porast tjelesne mase kao **prognostički čimbenik za razvoj retinopatije nedonoščadi**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Behin Šarić

Postnatalni porast tjelesne mase kao **prognostički čimbenik za razvoj retinopatije nedonoščadi**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena na Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb te Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nenad Vukojević

Everything you see has it roots in the unseen world.
The forces change, yet the essence remains the same. – Rumi
Thrive...

Od srca zahvaljujem dr. sc. Jeleni Petrinović-Dorešić što postoji jer bez nje ovoga rada ne bi ni bilo. Također, iskreno hvala prof. dr. sc. Nenadu Vukojeviću na podršci i strpljenju koje mi je darovao te neprocjenjivu trudu koji ulaže u dobrobit svakog bolesnika.
Hvala mojim predcima bez kojih danas ne bih bila ovdje.
I… hvala mojemu mužu – čvrstom sidru i mojim sinovima – najvećim učiteljima.
Svaki trenutak proveden s vama nova je prilika za rast i radost.

Sadržaj

1. Uvod 1
1.1. Definicija retinopatije nedonoščadi 1
1.2. Javnozdravstveni značaj 1
1.3. Povijesni pregled i epidemiologija 3
1.4. Patogeneza 5
1.5. Čimbenici rizika 5
1.5.1. Nedonošenost 6
1.5.2. Kisik 6
1.5.3. IGF-1 i postnatalni porast tjelesne mase 7
1.6. Dijagnostika i klasifikacija 10
1.6.1. Dijagnostika 10
1.6.2. Klasifikacijski sustav 11
1.7. Klinički tijek, liječenje i ishod 13
1.8. Programi probira na ROP 17
1.8.1. Uvriježeni kriteriji uključivanja u program probira 18
1.8.2. Porast tjelesne mase kao dodatni kriterij uključivanja u program probira 20
2. Hipoteza 21
3. Ciljevi rada 21
4. Ispitanici i metode 22
4.1. Ispitanici 22
4.2. Metode 22
4.3. Statistička analiza podataka 24
5. Rezultati 25
5.1. Osnovna obilježja istraživane skupine 25
5.2. Pojavnost retinopatije u odnosu na gestacijsku dob i porođajnu masu 27
5.3. Postnatalni porast tjelesne mase kao prognostički čimbenik za razvoj ROP-a 30
5.4. Liječenje 39
6. Rasprava 40
6.1. Pojavnost ROP-a 40
6.2. Kreiranje programa probira – definicija rizične populacije 43
6.3. Postnatalni porast tjelesne mase kao prognostički čimbenik za razvoj ROP-a 46
7. Zaključak 49
8. Sažetak 50
9. Summary 51
10. Popis literature 52
11. Životopis 64

Popis oznaka i kratica

AP-ROP engl. *Agressive posterior ROP* – agresivni posteriorni ROP
CHOP-ROP engl. *Children's Hospital of Philadelphia ROP* – klinički algoritam
Cryo-ROP engl. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity* – kliničko istraživanje
GD – gestacijska dob
EPO – eritropoetin
ETROP engl. *Early Treatment Retinopathy of Prematurity* – kliničko istraživanje
G-ROP engl. *Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study* – kliničko istraživanje
HDI engl. *Human Development Indeks* – mjera razvijenosti društva
hrEPO – humani rekombinantni eritropoetin
ICROP engl. *International Classification of Retinopathy of Prematurity* – međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi
IGF-1 engl. *Insulin-like growth factor-1* – čimbenik rasta poput inzulina-1
IGFBP-3 engl. *Insulin-like growth factor binding protein 3* – bjelančevina koja vezuje čimbenik rasta poput inzulina
PINT ROP engl. *Premature Infants in Need of transfusion ROP* – klinički algoritam
ROP score engl. *Retinopathy of prematurity score* – klinički algoritam
PM – porođajna masa
PMD – postmenstruacijska dob – vrijeme od prvog dana posljednje menstruacije do dana pregleda
PND – postnatalna dob – vrijeme od poroda do dana pregleda
ROP engl. *Retinopathy of prematurity* – retinopatija nedonoščadi
RAINBOW engl. *RAnibizumab Compared With Laser Therapy for theTreatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity* – klinička studija
TM – tjelesna masa
UNDP engl. *United Nations Development Programme* – Razvojni program Ujedinjenih nacija
VEGF engl. *Vascular Endothelial Growth Factor* – čimbenik rasta vaskularnog endotela
VLBW engl. *Very low birth weight* – vrlo niska rodna težina
WINROP engl. *Weight, Insulinlike growth factor, Neonatal ROP* – klinički algoritam

1. Uvod

1.1. Definicija retinopatije nedonoščadi

Retinopatija nedonoščadi (lat. retinopathia praematurorum, engl. retinopathy of prematurity, skraćeno ROP) vazoproliferativna je bolest nezrele mrežnice koja može dovesti do teškog oštećenja vida ili sljepoće. Očituje se širokom paletom kliničkih manifestacija, od posve blage bolesti koja prolazi spontano do vrlo teških oblika koji završavaju odvajanjem mrežnice i posljedičnom sljepoćom, ako se na vrijeme ne prepoznaju i ne liječe.

1.2. Javnozdravstveni značaj

Retinopatija nedonoščadi među vodećim je uzrocima teške slabovidnosti i sljepoće u djece diljem svijeta. Udio sljepoće djece zbog ROP-a značajno varira između pojedinih zemalja ovisno o socioekonomskom stupnju razvoja neke zemlje (1). U nerazvijenim zemljama prevalencija ROP-a izrazito je niska zbog visoke stope dojenačkog mortaliteta; u razvijenim zemljama kreće se od 3 % do 11 % dok je u zemljama srednjih primanja izrazito visoka, čak do 60 % (2). Procjenjuje se da je u svijetu više od 50 000 djece slijepo zbog ROP-a, a većina njih upravo je u zemljama srednjih primanja s rastućim razvojem ekonomije, kao što su zemlje Latinske Amerike, istočne Europe, Kina i Indija (3, 4). Vjerojatno je još i više djece slijepo na samo jedno oko ili ima teško oštećenje vida, no taj je podatak teško procijeniti s obzirom na manjkavost registra za slijepe i slabovidne osobe, osobito u zemljama nižih primanja (4).

Hrvatski savez slijepih, koji pod različitim nazivima u Hrvatskoj postoji od 1946. godine, neprofitabilna je udruga koja prikuplja podatke o slijepim i slabovidnim osobama. Nažalost, baza podataka ne može se pretraživati prema dobi i uzroku sljepoće da bi se dobio točan uvid u broj slijepih osoba zbog posljedica ROP-a i njihovoj raspodjeli po godištima. Prema istraživanju Csik i suradnika iz 2008., provedenom na četvrtini članstva Saveza u trima hrvatskim županijama (Grad Zagreb, Koprivničko-križevačka i Međimurska županija), vodeći uzrok sljepoće u djece u dobi do 16 godina starosti upravo je ROP s 38,8 %, odnosno 104 djece slijepo je zbog ROP-a (5). Također, prikazan je značajan porast sljepoće zbog posljedica ROP-a, osobito u razdoblju od 1985. do 2007. godine.

Podatci iz Registra osoba s invaliditetom, formiranoga 2002. godine pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), također su manjkavi jer upisivanje uzroka pojedinog invaliditeta ovisi o liječnicima/komisiji i nije uvijek popunjeno, stoga navedeni podatci ne odgovaraju stvarnom stanju. Trenutno je u Registru osoba s invaliditetom upisano 683 djece u dobi do 16 godina starosti sa sljepoćom i slabovidnošću čiji je razmjer oštećenja vida u skladu

sa Zakonom o registru osoba s invaliditetom (NN64/01). Od navedene djece, njih 73 (10,7 %) ima označeno da postoji retinopatija nedonoščadi. Zanimljivo je istaknuti da je u Registru ukupno 196 djece s ROP-om, od čega je njih 73 (37 %) razvilo teže oštećenje vida, dok preostalih 123 nema oštećenje vida u skladu s razmjerima oštećenja gore navedenoga zakona (HZJZ, Registar osoba s invaliditetom, izravan upit na bazu 12. listopada 2017. godine).

Centar za odgoj i obrazovanje „Vinko Bek“ u Zagrebu specijalizirana je ustanova koja se bavi rehabilitacijom i obrazovanjem slijepih i slabovidnih osoba od najranije dojenačke dobi do odraslosti. U sklopu svojih školskih programa u Zagrebu i stručne podrške djeci u vrtićima i školama u čitavoj Hrvatskoj obuhvaća 340 djece do 16 godina. Prema njihovim podatcima broj slijepe i slabovidne djece, kao posljedice retinopatije nedonoščadi je 38, tj. 11 % (prof. defektolog Ivana Rotim, v. d. ravnateljica Centra za odgoj i obrazovanje „Vinko Bek“ – osobna komunikacija). Naglašeno je da je taj broj zasigurno puno veći, budući da u rad Centra nisu uključena slabovidna djeca s udruženim poteškoćama u razvoju, što je vrlo često dodatni hendikep djece oboljele od ROP-a. Rehabilitacijom upravo takve djece bavi se Mali dom – Zagreb, ustanova za rehabilitaciju djece i mladeži s višestrukim teškoćama i oštećenjem vida, programom rane intervencije i dnevnim centrom. U desetak posto djece do 16 godina, koja su uključena u redoviti program, uzrok sljepoće je ROP. Još je veći broj slabovidne djece zbog ROP-a, ali i djece s ROP-om i oštećenjem središnjega živčanog sustava kod kojih je ponekad teško razlučiti uzrok sljepoće/slabovidnosti. (Mali dom – Zagreb, dnevni centar za rehabilitaciju djece i mladeži, mr. Tatjana Petrović Sladetić, socijalni pedagog – osobna komunikacija).

S obzirom na manjkavost naših registara za slijepe i slabovidne osobe te činjenicu da još uvijek dio takve djece nije registriran ni u jednu od navedenih ustanova, procjenjuje se da je broj slijepe i slabovidne djece zbog posljedica ROP-a u Hrvatskoj znatno veći od navedenoga.

S druge strane, ROP je jedan od rijetkih uzroka sljepoće koji se dobro osmišljenim i strogo provođenim mjerama u najvećem broju djece može spriječiti ili se barem mogu umanjiti njegove posljedice. Na trećem je mjestu preventabilnih uzroka sljepoće (vodeći uzroci su ožiljci rožnice i katarakta) u cjelokupnoj svjetskoj populaciji (1).

Budući da sljepoća i slabovidnost zbog ROP-a nastaju na samom početku životnog vijeka osoba, čije očekivano trajanje života nije kraće od onog u zdrave populacije, radi se o cjeloživotnom invaliditetu sa socijalnim i ekonomskim posljedicama, kako za pojedinca tako i za društvo u cjelini. Najčešće sljepoća nije jedini hendikep takvih osoba, nego je udružena s drugim poteškoćama koje im dodatno otežavaju život. Teški oblici ROP-a povezani su s

razvojnim, obrazovnim i komunikacijskim poteškoćama, pogotovo u djece kod koje je ishod bolesti nepovoljan (6).

Iz svega navedenog proizlazi zaključak da ROP predstavlja rastući globalni javnozdravstveni problem koji je „u Hrvatskoj još nedovoljno analiziran i osviješten“ (7). S obzirom na to da se preventivnim mjerama pojavnost retinopatije može smanjiti, a teške posljedice ove bolesti izbjeći ili barem umanjiti pravodobnim liječenjem, zajednička nastojanja cjelokupne hrvatske zdravstvene zajednice trebala bi težiti podizanju svijesti o važnosti ROP-a i unapređenju zbrinjavanja rizične populacije.

1.3. Povijesni pregled i epidemiologija

Retinopatiju nedonoščadi prvi je opisao Terry 1942. godine (8). Dvije godine kasnije dobiva i svoj prvi naziv: retrolentalna fibroplazija zbog pojave fibroblastičnog tkiva s perzistirajućim krvnim žilama iza prirodne leće u prerano rođene djece.

Spoznaje o uzročnim čimbenicima, karakteristikama nedonoščadi koja razvijaju ROP te mjerama prevencije, probira i liječenja, razvijala su se ukorak s trima velikim „epidemijama“ sljepoće uzrokovane ROP-om.

„Prva epidemija“ sljepoće uzrokovane ROP-om javila se krajem 40-ih i početkom 50-ih godina prošloga stoljeća u SAD-u i u manjoj mjeri u zemljama zapadne Europe (4). U to je vrijeme, uz nedonošenost, neograničena primjena kisika prepoznata kao glavni čimbenik rizika za razvoj ROP-a (9, 10). Važno je obilježje ove epidemije velik raspon porođajne mase i gestacijske dobi, tj. veća i zrelija djeca razvijala su retinopatiju. Srednja porođajna masa oboljele djece u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosila je 1370 g (934 – 1843 g), odnosno 1354 g (770 – 3421 g) u SAD-u (11).

„Druga epidemija“ ROP-a počinje 70-ih godina prošloga stoljeća u industrijaliziranim zemljama kao posljedica većeg preživljavanja izrazito rano rođene nedonoščadi (4). Bolje razumijevanje rizičnih čimbenika i patogeneze ROP-a dovelo je do poboljšanja neonatalne skrbi osobito u vidu konzervativnije primjene kisika, pažljiva praćenja razine kisika u krvi i agresivna liječenja kliničkih stanja vezanih uz nedonošenost, čime se bolest eliminirala u veće i zrelije nedonoščadi (2). Spoznalo se da je ROP etiološki multifaktorijalna bolest, a stupanj nedonošenosti, tj. gestacijska dob i porođajna masa glavni čimbenici rizika. Prema istraživanjima kasnih 90-ih godina prošloga stoljeća u trima visokorazvijenim zemljama (Kanada, UK, SAD) prosječna porođajna masa djece liječene zbog ROP-a iznosila je 759 g (440 – 1758 g), 763 g (415 – 1255 g), odnosno 737 g (450 – 1260 g), a prosječna gestacijska dob 25,6 (22 – 32), 25,4 (23 – 29), odnosno 25,3 (23 – 32) tjedna (2).

Prevalencija i uzroci sljepoće u djece značajno se razlikuju među pojedinim državama svijeta i ovise o stupnju socioekonomskog razvoja neke zemlje (2). Svjetska banka klasificira svaku ekonomiju u kategorije niskoga, srednjega i visokog primanja ovisno o bruto nacionalnom dohotku po glavi stanovnika. Vrijedan pokazatelj stupnja razvoja neke zemlje je i perinatalni mortalitet, tj. stopa mortaliteta dojenčadi. Koristeći taj podatak za analizu prevalencije sljepoće zbog posljedica ROP-a, uspostavilo se da je ona niska u zemljama vrlo visoke (> 60/1000 živorođene) i vrlo niske (< 9/1000 živorođene djece) stope mortaliteta dojenčadi (4). Većina ovih prvih države su supsaharske Afrike u kojima ne postoje neonatalne jedinice intenzivnog liječenja ili prerano rođena djeca ne požive dovoljno dugo da bi razvila teški oblik ROP-a. Zemlje niske stope dojenačkog mortaliteta, tj. visokorazvijene zemlje svijeta također imaju nisku pojavnost sljepoće uzrokovane ROP-om jer imaju nisku stopu prerano rođene djece, dobro razvijenu neonatalnu skrb te obvezne programe probira koji na vrijeme otkrivaju i liječe oboljelu djecu.

Najveću prevalenciju sljepoće uzrokovane ROP-om imaju zemlje srednjih primanja s naglo rastućim ekonomijama (zemlje Latinske Amerike i istočne Europe, Kina, Indija) kod kojih je stopa dojenačkog mortaliteta između 9 i 60/1000 živorođene djece (4). U njima se ROP pojavljuje kao važan uzrok sljepoće i uzima maha u posljednjih 15-ak godina, što je nazvano „trećom epidemijom“ ROP-a (3). Preživljava sve veći broj prerano rođene djece zbog poboljšane i dostupnije neonatalne skrbi koju, nažalost, zbog ograničenih sredstava ne prati i dovoljna kvaliteta skrbi. Pogođena djeca imaju širok raspon gestacijske dobi i porođajne mase, tj. veća i zrelija djeca razvijaju teški oblik bolesti koji zahtijeva liječenje u odnosu na visokorazvijene zemlje. Dok je srednja vrijednost gestacijske dobi nedonoščadi s teškim oblikom ROP-a u visoko razvijenim zemljama, kao što su SAD, Kanada i UK, manja od 26 tjedana, u zemljama srednjih primanja značajno je veća, u nekima veća čak od 30 tjedana (2). Za to postoji više objašnjenja: veća stopa prijevremenih poroda (osobito u Latinskoj Americi gdje su česte adolescentne trudnoće), veći udio poroda u bolnici nakon kojih se nedonoščad prima u neonatalne jedinice intenzivnog liječenja, čija kvaliteta skrbi značajno varira u vidu kontinuirana nadzora nedonoščadi i manjka educiranog osoblja, veći udio teških oblika retinopatije koji zahtijeva liječenje u odnosu na visokorazvijene zemlje (što sugerira da su djeca izložena rizičnim čimbenicima koji su sad u velikoj mjeri pod kontrolom u industrijaliziranim zemljama), nedostatak ili manjkavost programa probira i liječenja retinopatije te manjak (educiranih) oftalmologa (4, 12).

1.4. Patogeneza

Mrežnica je jedino tkivo u ljudskom organizmu koje je avaskularno do 4. mj. gestacije. Normalni razvoj krvnih žila mrežnice odvija se uglavnom u drugom i trećem trimestru trudnoće u dvjema fazama: vaskulogenezi i angiogenezi, a završava u postmenstruacijskoj dobi (PMD) od 36 do 40 tjedana. Vaskulogeneza počinje oko 12. tjedna PMD-a i njome se stvaraju prve krvne žile *de novo* od glave očnog živca prema periferiji mrežnice sve do otprilike 20 tjedana PMD-a (13). U toj prvoj fazi razvoja krvnih žila čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF, engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) nema uloge. Druga faza razvoja, angiogeneza, počinje oko 17. tjedna PMD-a i u svom početku preklapa se s prvom fazom. U ovoj fazi metabolički zahtjevi mrežnice nadmašuju kapacitet opskrbe mrežnice kisikom iz žilnice. Ta „fiziološka hipoksija“ uzrokuje sekreciju VEGF-a stimulirajući rast novih krvnih žila koje pupaju iz već postojećih sve do završetka vaskulogeneze netom prije poroda.

Prerano rođeno dijete izloženo je uvjetima okoline koji se značajno razlikuju od onih u maternici. Nagla hiperoksija (udisanje viših koncentracija kisika) dovodi do supresije fiziološke hipoksije i smanjenja sekrecije čimbenika rasta, što dovodi do degeneracije mrežnične mikrovaskularne mreže i zaustavljanja rasta krvnih žila prema periferiji (14). Tu fazu nazivamo i hiperoksičnom, vazoobliterativnom fazom ili ROP fazom 1. Također, preranim rođenjem gubi se i placentarna opskrba nutritivnim i drugim čimbenicima postnatalnog rasta, što dovodi do smanjenja čimbenika rasta poput inzulina 1 (IGF-1, engl. *Insulin-like growth factor-1*) i prekida rasta krvnih žila (15).

Obliterirana vaskulatura ne može zadovoljiti sve veće metaboličke potrebe periferne avaskularne mrežnice koja se i dalje razvija. To hipoksično stanje dovodi do povećana stvaranja VEGF-a koji potiče stvaranje pretjerane i patološke neovaskularizacije na granici vaskularne i avaskularne mrežnice (15). Ta druga faza naziva se hipoksična, vazoproliferativna faza i započinje 32. – 34. tjedna PMD-a. Čak i djeca koja se rode s navršena 32 tjedna gestacije, podložna su gubitku krvnih žila i posljedičnom razvoju teškoga, proliferativnog ROP-a ako su nakon rođenja izložena visokoj zasićenosti krvi kisikom (16).

1.5. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika za razvoj ROP-a pokušali su se definirati već od najranijih istraživanja te bolesti. Nedonošenost i hiperoksija rano su definirani kao glavni čimbenici rizika. Opisani su i drugi brojni čimbenici rizika poput višeplodne trudnoće, perinatalne asfiksije, tj. reanimacije pri porodu, intraventrikularnog krvarenja, bronhopulmonalne displazije, anemije, sepse, transfuzije krvi i primjene eritropoetina (17 – 20). Na temelju

istraživanja postnatalnog porasta tjelesne mase pretpostavlja se da većina tih rizičnih čimbenika djeluje zajednički putem snižavanja serumske koncentracije IGF-1 (21) i može biti „uhvaćena“ u prediktivnom modelu ROP-a samo na temelju jednostavnog mjerenja porasta tjelesne mase. Važna iznimka je uporaba kisika, osobito u zemljama u kojima je neonatalna skrb još u razvoju i gdje veća i zrelija djeca razvijaju teški oblik ROP-a putem patofizioloških mehanizama nevezanih uz nisku serumsku razinu IGF-1.

1.5.1. Nedonošenost

Nedonošče je svako dijete rođeno prije 37. tjedna gestacije, bez obzira na porođajnu masu. Osnovne mjere nedonošenosti, gestacijska dob i porođajna masa, pokazale su se kao najvažniji čimbenici rizika za razvoj ROP-a (22). Što se dijete nezrelije rodi, tj. što je manja gestacijska dob pri porodu, to je veća vjerojatnost razvoja ROP-a (23).

Nedostašče je svako novorođenče koje ima manju porođajnu masu od očekivane za gestacijsku dob, bez obzira je li rođeno na vrijeme, prije termina poroda ili nakon termina poroda. Najčešće je posljedica intrauterinog zaostajanja u rastu, rjeđe nasljednih činitelja – malih roditelja ili genetskih poremećaja. Samo po sebi predstavlja rizični čimbenik za ROP (24, 25).

I kod nedonoščadi i kod nedostaščadi nađena je smanjena serumska razina čimbenika rasta poput inzulina IGF-1 (23). Niska koncentracija IGF-1 u serumu, u ranom postnatalnom periodu nedonoščeta, snažno je povezana s razvojem kasnijeg ROP-a (26).

1.5.2. Kisik

Kisik je u početcima istraživanja ROP-a bio smatran glavnim uzročnim čimbenikom za razvoj ROP-a. Kasnija istraživanja pokazala su da nije važna samo visoka koncentracija kisika u udahnutom zraku, nego i dob djeteta u kojoj se kisik primjenjuje, kao i zasićenost i stabilnost zasićenosti krvi kisikom (27). Produžena potpora disanju, visoko podešene razine zasićenosti kisikom na pulsnom oksimetru, kao i varijabilnost transkutano mjerenoga parcijalnog tlaka kisika u krvi, povezane su s povećanim rizikom razvoja retinopatije (28). Novija metaanaliza pokazala je da niža zasićenost krvi kisikom (70 % – 94 %) u prvih nekoliko tjedana života smanjuje rizik razvoja teškog ROP-a, a nakon navršenoga 32. tjedna PMD-a visoka zasićenost kisikom (94 % – 99 %) smanjuje rizik napredovanja retinopatije u teške oblike (29). Rezultati ove analize govore u prilog hipotezi da visoka zasićenost kisikom ima različite efekte u različitoj postmenstruacijskoj dobi djeteta i da su oni vremenski podudarni s patogenetskim fazama razvoja retinopatije. Unatoč brojnim istraživanjima, još nije poznata

idealna zasićenost kisikom u nedonoščadi vrlo male tjelesne mase kojoj bi trebalo težiti u dobi > 32 tjedna PMD-a koja bi spriječila progresiju ROP-a u teže stupnjeve, a istovremeno ne bi povećala plućni morbiditet i mortalitet (30). Na temelju nekoliko nedavnih randomiziranih kontroliranih istraživanja, koja su pokazala smanjeni mortalitet nedonoščadi neovisno o gestacijskoj dobi prilikom uporabe više zasićenosti krvi kisikom (91 % – 95 %) u odnosu na niže (85 % – 89 %), u nekim je neonatalnim jedinicama uvedena u praksu viša zasićenost krvi kisikom (31 – 33). Autori naglašavaju da je optimalna oksigenacija nedonoščadi još uvijek nepoznata.

Intervencije koje dovode do povećane isporuke kisika ciljanim tkivima, kao što su transfuzije krvi i liječenje eritropoetinom, također su se pokazale kao značajni čimbenici rizika (34, 35). EPO je glikoprotein koji stvara jetru u fetusa. Regulira stvaranje krvnih stanica kao i stvaranje krvnih žila mrežnice. Nakon poroda, njegova koncentracija u serumu pada i dovodi do anemije nedonoščadi. Anemija se korigira humanim rekombinantnim eritropoetinom (hrEPO) da bi se smanjila potreba za transfuzijama krvi. No, s obzirom na to da u drugoj, hipoksičnoj fazi ROP-a, EPO stimulira razvoj retinopatije, preporučuje se njegovo izbjegavanje u toj fazi (35). Anemija ima dodatan nepovoljan utjecaj na hipoksiju mrežnice jer smanjuje dopremu kisika tkivu. S obzirom na to da korekcija anemije transfuzijom eritrocita može smanjiti lokalnu produkciju EPO-a u oku, to bi bio preferirani način korekcije anemija u djece s težim oblikom ROP-a (34).

Uloga različitih oksidansa radi smanjenja utjecaja kisika na tkivo i nastanka retinopatije, poput bilirubina, vitamina A i E te omega-3 masnih kiselina, još uvijek nije dovoljno istražena.

1.5.3. IGF-1 i postnatalni porast tjelesne mase

IGF-1 polipeptidni je proteinski hormon važan za fetalni razvoj. Njegova razina u fetusa raste s gestacijskom dobi, osobito u zadnjem trimestru (36, 37). Kod prijevremenog poroda razina IGF-1 pada zbog gubitka veze s posteljicom i plodovom vodom (izvorima tog hormona) te nedostatne endogene proizvodnje (38). Istraživanja su pokazala da je IGF-1 permisivni čimbenik rasta u VEGF posredovanom razvoju krvnih žila mrežnice, a inhibiraju ga niske razine IGF-a u serumu (37). Niska razina IGF-1 i s njim povezani usporeni postnatalni porast tjelesne mase, pokazali su se jednako rizičnima kao i gestacijska djetetova dob, odnosno da su u izravnoj korelaciji s težinom ROP-a (39, 40). Kako se dijete razvija tako se IGF-1 počinje stvarati u jetri i brojnim drugim organima, povećava se njegova koncentracija u krvi, što dovodi do stvaranja nepravilne neovaskularizacije mrežnice u avaskularnim područjima

(41). U uvjetima loše prehrane ili patološkim stanjima poput sepse, razina IGF-1 je snižena. Svježa smrznuta plazma i majčino mlijeko izvori su egzogenog IGF-1.

IGFBP-3 (engl. *IGF – binding protein 3*) je protein u plazmi koji vezuje VEGF-1 i produžava njegovo djelovanje. Nakon što se pokazalo da su koncentracije IGF-1 i IGFBP-3 u plazmi nedonoščadi s ROP-om u dobi od 30 do 35 tjedana PMD-a značajno niže od kontrolne skupine bez retinopatije, otvorena je mogućnost terapeutske primjene IGF-a (40). Nedavno provedena randomizirana klinička studija „IGF-1/IGFBP3 Prevention of Retinopathy of Prematurity“ nije pokazala značajan utjecaj primjene kontinuirane infuzije rhIGF-1/IGFBP-3 u nedonoščadi do 30. tjedna PMD-a na pojavnost ROP-a (31). Međutim, pokazala je 53 % smanjenje teške bronhopulmonalne displazije i 44 % smanjenje teških intrakranijalnih krvarenja. Kisik se pokazao glavnim rizičnim čimbenikom, ali zasićenost kisikom u studiji bila je varijabilna. Uz strože kriterije zasićenosti kisikom, možda će se u budućnosti, ipak, pokazati preventabilna uloga IGF-1 u nastanku retinopatije. Na tom tragu korisnom se pokazala i agresivna parenteralna prehrana nedonoščadi u prvim tjednima života u kombinaciji s ranom enteralnom prehranom majčinim mlijekom (42, 43).

Niže razine IGF-1 u serumu i usporeni postnatalni porast tjelesne mase u prvim tjednima života nedonoščadi pokazali su se značajnim čimbenicima rizika za razvoj teškog oblika ROP-a (17, 39). Na temelju tih spoznaja u Švedskoj je razvijen algoritam WINROP (engl. *weight, insulinlike growth factor [IGF], neonatal ROP*) koji je sa 100-postotnom sigurnošću predviđao razvoj teškog oblika ROP-a, i to tjednima prije nego što je retinopatija bila klinički uočljiva (39, 44). Oba parametra, i niža razina IGF-a i usporeni porast tjelesne mase, postnatalno značajno koreliraju. Budući da je mjerenje tjelesne mase manje invazivna, jednostavnija i jeftinija metoda, daljnji razvoj algoritma za predikciju teškog oblika ROP-a oslanjao se, uz GD i PM, samo na porast tjelesne mase (45). WINROP algoritam je kompjutorski baziran program praćenja nedonoščadi pod rizikom za ROP temeljen na oglašavanju alarma u slučaju odstupanja tjednog porasta tjelesne mase od predviđenog za određenu gestacijsku dob. Osjetljivost algoritma testirana na različitim populacijama nedonoščadi, iako visoka, pokazala je značajnu varijabilnost od 100-postotne osjetljivosti u Švedskoj i SAD-u (46) do osjetljivosti od 90,5 % u Brazilu, 84,7 % u Meksiku te 87 % u UK-u (47 – 49). Glavni razlog tomu mogla bi biti veća gestacijska dob nedonoščadi koja razvija ROP u zemljama u kojima je neonatalna skrb još u razvoju zbog razlike u patofiziologiji ROP-a (21). Naime, u kasnijoj postmenstrualnoj dobi već postoji povećana endogena proizvodnja IGF-1 pa je vjerojatniji uzrok ROP-a povećana izloženost kisiku. Ostali navedeni razlozi smanjene osjetljivosti algoritma su aproksimacija gestacijske dobi u tjednima (za razliku od

točne vrijednosti izražene u tjednima i danima (47) te varijabilnost i nedostatnost podataka o tjednom porastu tjelesne mase (49). U svakom slučaju, primjena algoritma WINROP značajno bi (~75 %) smanjila broj pregleda nedonoščadi koja nisu razvila ROP (45, 46). Također, naglašeno je da model nije alternativa kliničkom pregledu oka već samo dodatak u poboljšanju efikasnosti programa probira na ROP (50). Najnovije istraživanje iz švedske bolnice, u kojoj je razvijen algoritam WINROP, ukazuje na značajno smanjenje predikcije teškog ROP-a na temelju postnatalnog porasta mase, otkako je zasićenost kisikom povećana s 88 % – 92 % na 91 % –95 % 2015. godine (51). Istaknuto je da se rizični čimbenici mijenjaju s razvojem neonatalne skrbi.

Primjenom različitih statističkih pristupa postnatalnom porastu tjelesne mase i s njim povezanim rizikom teškoga ROP-a, razvijeni su i brojni drugi modeli: PINT ROP (engl. *Premature Infants in Need of transfusion ROP*), CHOP-ROP (engl. *Children's Hospital of Philadelphia ROP*) te ROP score (52 – 54).

Dosad je najjednostavniji novoobjavljeni model CO-ROP (engl. *The Colorado-retinopathy of prematurity model*) koji se temelji na porastu tjelesne mase u dobi od mjesec dana (točnije 28 dana) djetetove starosti (55). Model preporučuje probir djece na ROP ako je GD $\leq$ 30 tjedana i PM $\leq$ 1500 g i porast tjelesne mase u prvih mjesec dana manji od 650 g. Alarm za razvoj teškog oblika ROP-a je porast manji od 400 g. Model je točno predvidio 100 % djece koja su razvila teški oblik ROP-a i 96,5 % djece koja su razvila ROP bilo kojeg stupnja. Da se primijenio u praksi, broj pregledane djece bio bi smanjen za 23,7 % u odnosu na postojeće američke smjernice. U validacijskoj studiji osjetljivost CO-ROP modela bila je 98,8 % za ROP tip I, 95,7 % za ROP tip II te 95 % za bilo koji stupanj ROP-a (56). U istraživanju Huang i sur. CO-ROP model imao je osjetljivost 93,1 % za ROP tip I odnosno 92,7 % za ROP tip II, no propušteno je dvoje djece s ROP-om tipa I (57).

I dok su navedeni modeli bazirani na porastu tjelesne mase pokazali visoku osjetljivost u predviđanju razvoja teškog ROP-a, ograničeni su nedostatnom veličinom uzorka. Upravo najnovija studija o postnatalnom rastu i njegovu utjecaju na ROP, G-ROP (engl. *Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study*) studija istražit će statistički najbolji model predikcije ROP-a na velikoj, rasno i geografski raznovrsnoj skupini nedonoščadi provedenoj u multiplim centrima u SAD-u i u Kanadi (58).

1.6. Dijagnostika i klasifikacija

S obzirom na to da je klinička slika u početku asimptomatska, jedino redovito periodično praćenje nedonoščeta pod rizikom za razvoj retinopatije u vidu pregleda očne pozadine omogućuje pravovremeno prepoznavanje bolesti i postavljanje indikacije za liječenje.

Prvi pregled treba napraviti u 31. tjednu PMD-a ili 4. tjednu PND-a, što god od toga dvoga dođe kasnije jer se 3° ROP-a ne pojavljuje prije 31. tjedna PMD-a, a indikacija za liječenje ne dosegne se prije 32. tjedna (59). Pregledi se nastavljaju periodično svakih tjedan-dva, a ako to klinička slika nalaže, i češće, sve do završetka vaskularizacije (36 – 40 tjedana PMD-a) ili potpune regresije bolesti. S obzirom na veliku učestalost refrakcijskih pogrešaka, strabizma, ambliopije, ali i teških organskih posljedica, poput prijevremeno nastale katarakte, glaukoma ili promjena vezanih uz visoku kratkovidnost (trakcijska ablacija retine), potrebno je cjeloživotno praćenje i u asimptomatskoj fazi.

I dok je vrijeme inicijalnog pregleda dobro definirano, predmet su stalnog istraživanja i korigiranja kriteriji uključivanja nedonoščadi u probir na retinopatiju. Vidi poglavlje 1.8. Programi probira na ROP.

1.6.1. Dijagnostika

Dijagnoza ROP-a postavlja se pregledom očne pozadine izravnim oftalmoskopom ili binokularnim neizravnim oftalmoskopom i ručnim asferičnim povećalom jakosti 20, 25 ili 28 dioptrija. Za uspjeh pregleda nužna je dobra vizualizacija očne pozadine koju omogućuju tri postupka: opetovano ukapavanje midrijatika u oko, postavljanje metalnog držača vjeđa i korištenje metalne kuke za strabizam da bi se bulbus rotirao u željenom smjeru. Analgezija se postiže ukapavanjem lokalnog anestetika u oko. Dijete leži na ravnoj podlozi, na leđima, asistent mu (najčešće neonatološka sestra) fiksira glavu i pažljivo ga promatra dok oftalmolog gleda očnu pozadinu. Prati se zasićenost krvi kisikom s pomoću pulsnog oksimetra i ako se pojave znakovi stresa, pregled se prekida do oporavka ili se odgađa. Duljina pregleda ovisi o iskustvu oftalmologa, mogućnosti vizualizacije i samom nalazu na stražnjem segmentu oka. Pregled prosječno traje oko 20 minuta.

Pregled očne pozadine samo je jedan od potencijalno više bolnih i stresnih dijagnostičkih i terapijskih procedura s kojima se nedonošče susreće na samom početku svojeg života, koji je ionako opterećen brojnim rizičnim čimbenicima. Ovisno o gestacijskoj dobi i nalazu na očnoj pozadini pregledi se periodično ponavljaju iz tjedna u tjedan do završetka vaskularizacije ili do regresije bolesti.

Stres novorođenčeta pri pregledu očituje se u obliku neutješna plača, ali i sustavnih smetnji: povišenja krvnog tlaka, bradikardije i tahikardije te pada zasićenosti krvi kisikom (60 – 62). Bradikardija u okviru okulokardijalnog refleksa nastaje prilikom ukapavanja kapljica u oko, umetanja držača vjeđa i manipulacije kukom za strabizam i oporavlja se 15 sekundi nakon prestanka podražaja (60).

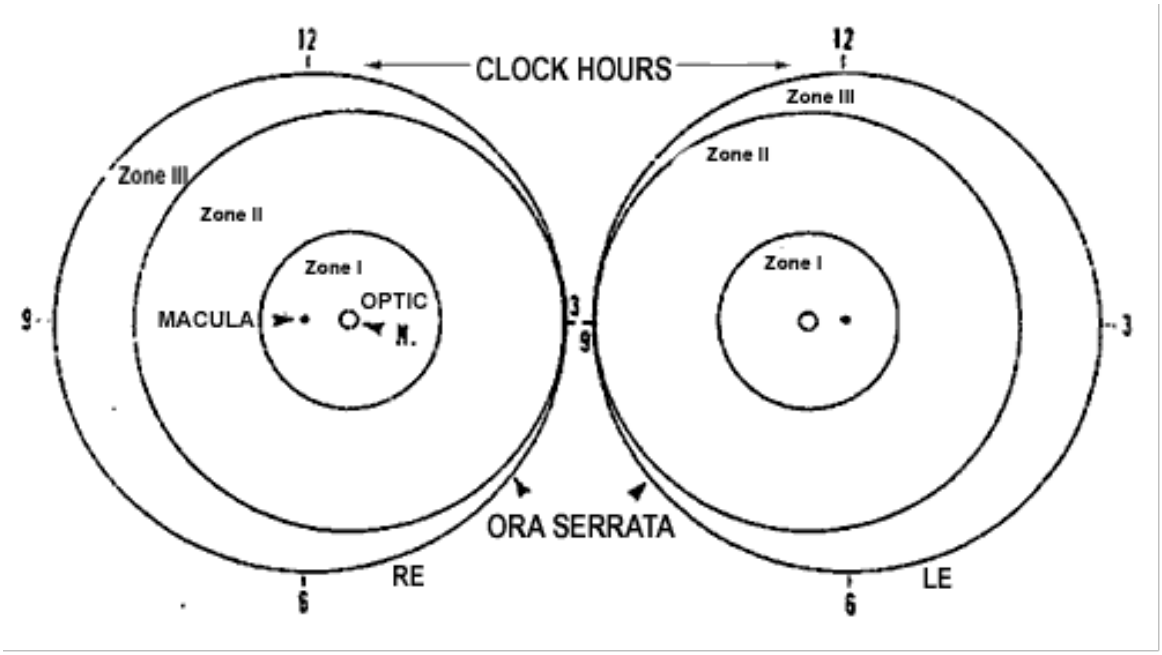
Istražuju se oblici analgezije koji bi pridonijeli smanjenju boli i stresa pri oftalmološkom pregledu, ali i drugim invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima u neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi (oralna primjena saharoze, dude varalice, glazbe…) (63-65).

1.6.2. Klasifikacijski sustav

Međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi (ICROP, engl. *International Classification for Retinopathy of Prematurity*) objavljena 1984. i 1987. godine (66, 67) te nadopunjena 2005. godine (68) omogućuje uniformni pristup dokumentiranju proširenosti i težine bolesti, praćenje njezina prirodnog tijeka i liječenja te usporedivost kliničkih istraživanja.

Prema ICROP-u četiri su ključna opažanja u opisu retinopatije: zona mrežnice u kojoj je prisutna bolest, opseg i stupanj težine retinopatije te prisutnost ili odsutnost „plus“ bolesti.

Lokalizacija bolesti određuje se prema zonama čija podjela odražava prirodni rast krvnih žila iz glave vidnog živca (Slika 1.).



Slika 1. Originalna shema podjele oka u zone za lokalizaciju i stupnjevanje ROP-a prema ICROP klasifikaciji (66).

Tri su koncentrične zone, svaka s centrom na glavi vidnog živca. Zona 1 zamišljena je kružnica sa središtem na glavi vidnog živca, a polumjer joj je dvostruka udaljenost od glave vidnog živca do makule. Zona 2 širi se centrifugalno od ruba zone 1 do nazalne nazubljene linije (lat. *ora serrata*), a zona 3 preostali je polumjesečasti dio temporalne mrežnice. Dogovorno, ROP je u zoni 2 dokle se god sa sigurnošću ne može reći da je vaskularizacija dosegnula nazubljenu liniju u dva najnazalnije položena sata (od 2 do 4 na desnome oku, odnosno od 8 do 10 sati na lijevome oku). Praktična pomoć pri određivanju opsega vaskularizacije mrežnice, odnosno zone, korištenje je leće jakosti 25 ili 28 dioptrija. Ako se nazalni rub vidnog živca postavi na jedan kraj vidnog polja leće, granica između zone 1 i 2 na suprotnom je kraju vidnog polja.

Opseg bolesti bilježi se brojčano u satima zamišljenog brojčanika sata ili u sektorima od 30°, za svako oko u odgovarajućoj zoni.

Stupanj bolesti označava težinu promjena koje nastaju na granici vaskularizirane i još avaskularne mrežnice. Razlikujemo pet stupnjeva u opisu abnormalne vaskulature na granici vaskularizirane i nevaskularizirane mrežnice.

- Stupanj 1: Demarkacijska linija – tanka bijela linija u razini okolne mrežnice koja razdvaja centralno vaskulariziranu mrežnicu od još nevaskularizirane periferne mrežnice.
- Stupanj 2: Greben – nastaje na području demarkacijske linije, proširivanjem i uzdizanjem iznad razine okolne mrežnice. Ružičaste je boje s pojavom vaskularnih petlji i pupoljaka na stražnjoj strani grebena (arteriovenski shantovi). Iza grebena se mogu vidjeti i mala izolirana klupka neovaskularnog tkiva koja izgledom podsjećaju na kokice (engl. *popcorn*).
- Stupanj 3: Ekstraretinalne fibrovaskularne proliferacije – pružaju se s grebena u staklasto tijelo. Ovisno o opsegu fibrovaskularnog tkiva 3. stupanj možemo podijeliti u blagi, umjereni i teški oblik.
- Stupanj 4: Nepotpuna ablacija mrežnice koja može biti ekstrafovealna – područje makule (lat. *fovea*) nije odignuto (stupanj 4A) ili fovealna – odignuta je i makula (stupanj 4B).
- Stupanj 5: Potpuna ablacija mrežnice – najčešće je trakcijska i oblika tunela.

„Plus“ bolest označava dodatne znakove abnormalnosti vaskulature koji upućuju na težinu aktivne bolesti, a prema redoslijedu pojavljivanja i stupnju težine to su: proširenje

(dilatacija) vena i tortuozitet arteriola, proširenje krvnih žila šarenice, slabo širenje zjenice na primjenu midrijatika (pupilarni rigiditet) te slabija prozirnost staklovine. Dijagnoza „plus“ bolesti postavlja se prema „standardnoj“ fotografiji koja definira minimalnu količinu vaskularne dilatacije i tortuoziteta prisutnu u najmanje dvama kvadrantima oka (66).

„Pre-plus“ bolest označava vaskularne abnormalnosti stražnjeg pola (dilataciju vena i tortuozitet arteriola) koji je manji od onog na „standardnoj“ fotografiji.

Agresivni posteriorni ROP (AP-ROP), isprva nazvan *rush disease* zbog brza razvoja kliničke slike predstavlja rijedak i težak oblik ROP-a koji zahtijeva hitno liječenje. Lokaliziran je straga, najčešće u zoni 1 uz izraženu „plus“ bolest koja se javlja rano i brzo napreduje. Ne razvija se klasično od 1. do 3. stupnja, može se javiti samo u obliku intraretinalne mreže neovaskularizacije na slabo vidljivoj granici vaskularizirane i nevaskularizirane mrežnice i lako može promaknuti ispitivaču. Tipično se širi cirkumferentno i često ga prati i cirkumferentna krvna žila.

1.7. Klinički tijek, liječenje i ishod

Nakon inicijalno asimptomatske faze, aktivna faza bolesti počinje se razvijati oko 31. tjedna PMD-a na granici vaskularizirane mrežnice centralno i perifernijeg avaskularnog dijela. Obilježena je patološkom vaskularizacijom koja s mrežnice urasta u staklovinu i dovodi do trakcijske ablacije mrežnice. Bolest napreduje klasičnim stupnjevima opisanima u prethodnom poglavlju ili se prezentira kliničkom slikom AP-ROP-a. I dok je najčešći ishod bolesti spontana regresija, u 20 % nedonoščadi involucijom aktivne faze bolesti zaostat će fibrozne, ožiljne komplikacije, koje uključuju periferne degeneracije i rupture mrežnice (s posljedičnom regmatogenom ablacijom retine) te snažne vitreoretinalne fibroze koje dovode do izravnanja vaskularnih arkada, povlačenja (engl. *dragging*) i ektopije makule (69). U malome, ali značajnu postotku djece, neliječena bolest može napredovati do potpuna odignuća mrežnice zbog kontrakcija fibroznog tkiva. Odignuće mrežnice oblikuje lijevak retrolentalno (odatle i stari naziv retrolentalna fibroplazija), pomiče iridolentalni sustav (dijafragmu) prema naprijed, uzrokujući sekundarni glaukom zatvorenog kuta te naposljetku i ftizu očne jabučice (69). Cikatricijalni stadij bolesti najčešće se razvije do trećeg mjeseca djetetova života.

Krioterapija

Da postoji terapija ROP-a koja može poboljšati konačni ishod bolesti, pokazala je 80-ih godina prošlog stoljeća prva veća prospektivna multicentrična studija Cryo-ROP (engl. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity*). Nešto prije objavljen je i međunarodno prihvaćen

sustav klasifikacije ICROP (engl. *Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity*) s detaljnom definicijom pojedinog stadija bolesti (66, 67). Definiran je i granični stadij ROP-a (engl. threshold) koji predstavlja indikaciju za liječenje: 3. stupanj ROP-a u zoni 1 ili 2 koji zahvaća više od pet sati cirkumferencije u kontinuitetu ili osam kumulativnih sati uz prisutnost „plus“ bolesti. Pravovremenom kriokoagulacijom periferne avaskularne mrežnice postiglo se smanjenje nepovoljna ishoda granične retinopatije u 49,3 % slučaja tri mjeseca nakon terapije i taj se postotak vrlo malo mijenjao u daljnjem praćenju (48,5 % nakon 12 mjeseci, odnosno 42,5 % nakon 3,5 godine) (71 – 73). Preporuke su široko prihvaćene u kliničkoj praksi, a uvedeni su i sustavni programi probira na ROP.

Daljnji napredak tehnologije doveo je do uvođenja diodnog lasera u terapiju retinopatije. Već su prvi izvještaji pokazali da je liječenje fotokoagulacijom mrežnice barem jednako učinkovito kao i krioterapija (74, 75), odnosno da je i bolje ako se bolest liječi u ranijem stadiju od graničnog (76). To je potvrdila i velika prospektivna studija ETROP (engl. *Early Treatment of Retinopathy of Prematurity*) i stvorila novu osnovu za indikaciju terapije u takozvanom predgraničnom stadiju (engl. *pre-threshold*) (77). Tip I ROP označuje retinopatiju bilo kojeg stupnja u zoni 1 uz „plus“ bolest ili 3. stupanj bez „plus“ bolesti te retinopatiju 2. ili 3. stupnja u zoni 2 uz „plus“ bolest. Predstavlja indikaciju za terapiju. Tip II ROP uključuje retinopatiju 1. ili 2. stupnja u zoni 1 bez „plus“ bolesti i retinopatiju 3. stupnja u zoni 2 bez „plus“ bolesti. Za te oblike preporučuje se praćenje i odgoda liječenja do progresije u predgranični tip I ili pravi granični stadij. Iako je u odnosu na Cryo-ROP studiju postignuto poboljšanje ishoda, ipak je u 9,1 % strukturalni, odnosno u 14,5 % funkcionalni ishod liječenja bio loš.

Laserska terapija

Laserska terapija pokazala se vrlo uspješnom i posljedice klasičnog ROP-a bile su znatno umanjene. Bolje preživljavanje ekstremno rano rođene nedonoščadi, zahvaljujući sve boljoj neonatalnoj skrbi, dovelo je i do pojave novoga, agresivnijeg oblika bolesti u tako nezrele djece, s lošijim odgovorom na klasičnu terapiju (78). Zbog brza napredovanja u predgranični stadij isprva je nazvan „rush disease“, kasnije agresivni stražnji ROP (engl. *Agressive Posterior ROP, AP-ROP*) da bi se naglasilo da zahvaća stražnji dio mrežnice, ima drukčiji tijek i nepovoljniji odgovor na terapiju za razliku od klasičnog ROP-a u zrelije djece. Budući da preporuke iz ranijih studija nisu vrijedile za ovaj oblik ROP-a, revidiran je klasifikacijski sustav, uvršten je i taj novi klinički entitet te su revidirane indikacije za liječenje (68). Prepoznavanje ovog oblika ROP-a i optimalno vrijeme za liječenje uvelike ovise o iskustvu

oftalmologa zbog teško uočljivih morfoloških karakteristika koje se brzo mijenjaju, a ključnu važnost u postavljanju indikacije za liječenje ima „plus“ bolest.

Primarno liječenje retinopatije u indiciranim slučajevima mora se provesti što prije, unutar 48 do 72 sata od postavljanja indikacije, zbog brzine razvoja kliničke slike i potencijalnog napredovanja u više stadije (77, 79).

Način i dinamiku povlačenja bolesti nakon liječenja laserom opisao je Coats i sur. Otprilike, u polovice liječenih očiju bolest se povukla unutar dva tjedna od terapije, u ostalih u 3. tjednu ili kasnije (80). Najprije se povlači „plus“ bolest, a tek potom neovaskularne promjene. Krvarenje u staklastom tijelu, koje onemogućuje vizualizaciju fundusa, bio je loš prognostički znak koji je u velikoj većini slučajeva doveo do odvajanja mrežnice. Ablacija se javljala kasno, uglavnom od trećega do devetog tjedna, čak i nakon potpuna povlačenja neovaskularizacija, što govori u prilog već ranije opisanoj aktivnoj ulozi staklovine u procesu razvoja ablacije (81). Preporučeno je praćenje liječene djece najmanje deset tjedana nakon laserskog liječenja.

Komplikacije terapije laserom i krioterapijom

Obje opisane metode, krioterapija i laserska fotokoagulacija mrežnice, zapravo su destruktivne jer se progresija bolesti pokušava zaustaviti uništavanjem periferne avaskularne mrežnice. Komplikacije na oku su brojne, ali nisu česte (77, 82). Mogu biti izravne (oštećenja i kombustije vjeđa, rožnice i spojnice, intraokularna krvarenja, okluzija središnje mrežnične arterije) ili kasne (kontrakcija fibrovaskularnih membrana, krvarenje u staklasto tijelo, rupture i ablacije mrežnice, rupture žilnice, ishemija prednjeg segmenta i posljedični glaukom, suženje vidnog polja). Opće komplikacije vezane uz zahvat (apneja, bradikardija ili reintubacija radi mehaničke ventilacije) javljaju se češće što je dijete nezrelije (77).

Anti-VEGF terapija

Iako laserska terapija još uvijek predstavlja zlatni standard u liječenju ROP-a, u posljednjih desetak godina sve su brojnija istraživanja koja pokazuju da je intravitrealna primjena inhibitora VEGF-a dobra alternativa (83, 84). Randomizirano kliničko istraživanje BEAT-ROP provedeno na 150 djece pokazalo je bolji učinak monoterapije bevacizumabom u odnosu na lasersku terapiju za ROP u zoni 1 (85), što su potvrdile i brojne druge, ali nerandomizirane studije. Rast krvnih žila prema periferiji nastavlja se, za razliku od laserske terapije koja dovodi do trajne destrukcije periferne mrežnice i posljedičnog smanjenja vidnog polja. Također, smanjena je učestalost visoke kratkovidnosti.

Osim kao inicijalna monoterapija, koristi se prije laserske terapije ako je vizualizacija očne pozadine nemoguća, nakon laserske terapije ako nije došlo do regresije bolesti ili nakon vitrektomije (84, 83).

Inicijalna regresija retinopatije 3. stupnja i „plus“ bolesti u većini slučajeva nastaje tri do četiri tjedna nakon primjene bevacizumaba. Budući da se nakon inicijalne regresije bolest ponovno može javiti, savjetuje se produženo vrijeme praćenja do potpune vaskularizacije mrežnice (84, 86).

Iako postoje brojni dokazi o učinkovitosti i sigurnosti primjene anti-VEGF terapije, do sada nije napravljena dovoljno velika randomizirana studija koja bi značila presedan u terapiji ROP-a. Stoga, željno se iščekuju rezultati velike multicentrične, prospektivne, randomizirane studije o učinkovitosti i sigurnosti primjene ranibizumaba u usporedbi s laserskom terapijom, akronima RAINBOW (engl. *RAnibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity*) (87).

Komplikacije anti-VEGF terapije

Očne komplikacije koje mogu nastati nakon primjene anti-VEGF terapije su brojne, ali rijetke. Najznačajnija su ponovna javljanja neovaskularizacija i odvajanja mrežnice, ali u manjoj mjeri u usporedbi s laserskom terapijom (84). Ostale komplikacije uključuju krvarenje mrežnice, kontrakciju proliferativnih membrana, ishemiju žilnice, rupture mrežnice i žilnice, optičku atrofiju, kataraktu i povlačenje makule (83).

Sustavne komplikacije, kao i dugoročne posljedice na druge organe i dalje su predmet istraživanja i diskusije. U jedinoj randomiziranoj studiji umrlo je petero djece u skupini liječenoj bevacizumabom i dvoje djece liječene laserom (85). U studijama s ranibizumabom i afliberceptom nije bilo sustavnih komplikacija (83).

Kirurško liječenje

U slučaju progresije bolesti do ablacije mrežnice, bilo zbog nepravovremena dijagnosticiranja bilo neuspjeha opisanih terapija, preostaje nam samo kirurško liječenje. U usporedbi s ranije opisanim oblicima terapije, znatno je manje istraživanja objavljeno o tome, tako da vrijeme i vrsta operacije znatno ovise o operateru, a konačan uspjeh značajno varira. Najčešće se radi vitrektomija (s očuvanjem leće ili bez očuvanja leće) u kombinaciji s laserskom i/ili anti-VEGF terapijom (88).

Kasni funkcionalni i strukturalni ishod

Akutna retinopatija predstavlja glavni uzrok značajnog smanjenja vidne funkcije u nedonoščadi, no završetkom akutne faze bolesti ne prestaje i rizik nastanka stanja koja mogu umanjiti konačan vid. Nastaju kao izravna posljedica retinopatije i/ili liječenja te promjena središnjega živčanog sustava. Česta je pojavnost refrakcijskih anomalija (miopije, astigmatizma, anizometropije), ambliopije, smanjenje stereopsije, strabizma, nistagmusa i cerebralnog oštećenja vida (89, 90).

Teške organske posljedice retinopatije poput prijevremenog nastanka mrene, glaukoma i promjena vezanih uz visoku kratkovidnost nisu rijetke. Čak i nakon mnogo godina, rezidualne cikatricijske vitreoretinalne promjene mogu dovesti do trakcijske ablacije mrežnice, a periferne rupture mrežnice do regmatogene ablacije. Kirurško liječenje takvih komplikacija povezano je s većim postotkom neuspjeha (91, 92).

Iz navedenog proizlazi da sva nedonoščad, a osobito ona koja su razvila ROP, zahtijeva cjeloživotno praćenje, i u asimptomatskoj fazi (7).

1.8. Programi probira na ROP

Uspješan model primarne prevencije ROP-a, unatoč brojnim nastojanjima stručne i znanstvene zajednice, još uvijek ne postoji. Stoga je praćenje rizične populacije radi ranog otkrivanja i liječenja bolesti logično i opravdano.

Godine 1968. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je kriterije koje određena bolest mora zadovoljiti da bi provođenje programa probira bilo i medicinski i ekonomski opravdano:

- stanje, odnosno bolest, predstavlja značajan zdravstveni problem pojedincu ili društvu u cjelini
- poznat je prirodni tijek stanja/bolesti
- postoji latentna ili pretklinička faza
- postoji uspješna i raspoloživa terapija
- testovi moraju biti jednostavni, jeftini, neinvazivni i prihvatljivi, s prihvatljivom razinom osjetljivosti i specifičnosti
- rana intervencija ima povoljan utjecaj na ishod
- dobar omjer troškova i koristi
- program mora biti kontinuiran (93).

ROP zadovoljava sve gore navedene kriterije. Godine 1990. Cryo-ROP studija pokazala je da pravodobna krioterapija periferne avaskularne mrežnice dovodi do smanjenja nepovoljna strukturalnog ishoda gotovo u polovice tretirane djece (71, 72). Time su sustavni programi probira nedonoščadi postali opravdani i obvezni u visokorazvijenim zemljama.

1.8.1. Uvriježeni kriteriji uključivanja u program probira

Kriteriji uključivanja djece u program probira na osnovi pojavnosti ROP-a u različitim dobnim i težinskim skupinama mijenjali su se tijekom povijesti. Neprijeporno, gestacijska dob i porođajna masa najznačajniji su čimbenici rizika za razvoj ROP-a, no granične vrijednosti koje osiguravaju 100-postotnu osjetljivost s jedne strane i prihvatljivu specifičnost s druge strane, predmet su stalnog istraživanja.

U visokorazvijenim zemljama, zahvaljujući dobroj neonatalnoj skrbi, ROP je postao bolest sasvim nezrele djece. Prema nedavno objavljenim podatcima u SAD-u, skupina nedonoščadi kod koje je bilo potrebno liječenje retinopatije, imala je prosječnu GD 25,4 tjedna (raspon 23 –29 tjedana) i prosječnu PM 763 g (raspon 415 – 1255 g) (2). Važeće smjernice u SAD-u za probir na ROP su: PM ≤ 1500 g ili GD ≤ 30 tjedana ili djeca s PM-om između 1550 i 2000 g ili GD ≥ 30 tjedana ako su „nestabilna kliničkog tijeka“ i prema procjeni neonatologa pod povećanim rizikom za razvoj retinopatije (95). Uz ove kriterije osjetljivost programa probira na ROP vrlo je visoka, ali manje od 10 % pregledane djece zahtijeva liječenje (53, 96).

S druge strane, u zemljama srednjih prihoda s naglo rastućim ekonomijama ROP ima obilježja i prve i druge epidemije, tj. obolijevaju i zrelija i teža djeca jer je neonatalna skrb dostupnija, ali ne i dovoljno kvalitetna. Usto, u mnogoljudnim zemljama poput Kine i Indije, s porastom broja prerano rođene djece raste i pojavnost ROP-a, a time i teret oftalmologa koji provode probir na ROP (97). Kriteriji za uključivanje u probir na ROP u Kini su: PM ≤ 2000 g i/ili GD ≤ 34 tjedna ili veća i zrelija nedonoščad koja su bila izložena mehaničkoj ventilaciji dulje od tjedan dana ili kontinuiranoj terapiji kisikom duljoj od dva tjedna (97). Autori napominju da su takvi kriteriji preširoko postavljeni za visokorazvijenu bolnicu glavnoga grada dok su vjerojatno opravdani za druge, slabije razvijene kineske regije. Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije u sklopu projekta Vision 2020 za zemlje Latinske Amerike su: PM ≤ 1750 g i/ili GD ≤ 32 tjedna te djeca > 1750 g prema preporuci neonatologa (98). Naglašeno je da bi svaka neonatalna jedinica intenzivnog liječenja trebala postaviti svoje kriterije za probir na osnovi longitudinalnog praćenja svoje populacije tijekom minimalno godine dana s dokumentiranjem PM-a, GD-a i nalaza na očnoj pozadini.

Opisanoj „trećoj epidemiji“ ROP-a svjedočimo već 15-ak godina i u Hrvatskoj, kao zemlji s naglim rastom ekonomije, ali i srednjim primanjima. Bruto domaći proizvod Republike Hrvatske od 1995. do 2015. godine gotovo se utrostručio te je 2015. godine iznosio 10 478 eura po stanovniku (99). Potaknuti velikim brojem djece koja su oslijepila zbog ROP-a, 2004. godine na godišnjem sastanku Hrvatskoga oftalmološkog i optometrijskog društva izložen je prijedlog Nacionalnih smjernica za program probira na ROP. Preporučeni su inkluzijski kriteriji: PM ≤ 1500 g i/ili GD ≤ 32 tjedna. Iznimno se uključuju i djeca porođajne mase do 2000 g i/ili gestacijske dobi > 32 tjedna ako neonatolog procijeni da je to potrebno zbog nestabilna kliničkog tijeka. Iako su granične vrijednosti postavljene u skladu s rezultatima istraživanja zemalja sličnog stupnja gospodarskog razvoja i bliskih geografskih područja, ne mogu jamčiti primjenjivost na našu populaciju. U izmijenjenom prijedlogu 2007. godine preporučeni kriteriji nisu se mijenjali.

U Hrvatskoj postoji tek nekoliko istraživanja o pojavnosti ROP-a. Prvo je provedeno na populaciji nedonoščadi praćenoj u Dječjem očnom centru Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu u razdoblju od siječnja 2001. do listopada 2005. godine (100). Pojavnost teških oblika retinopatije bila je 9,4 % (15/159 djece), od čega je troje bilo porođajne mase veće od 1250 g, a dvoje gestacijske dobi dulje od 32 tjedna. U istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od samo jedne godine (2007. – 2008.) čak 24,3 % (98/404 djece) praćene djece razvilo je ROP tip 1 koji je zahtijevao liječenje (prof. N. Vukojević, osobna komunikacija). Istraživanje provedeno u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u sklopu doktorske disertacije dr. sc. J. Petrinović-Dorešić u razdoblju od prosinca 2000. do kraja veljače 2009. pokazalo je pojavnost retinopatije od 17,2 % dok je liječenje zahtijevalo 5 % praćene nedonoščadi (7). Kriteriji gestacijske dobi ≤ 32,9 tjedana i porođajne mase ≤ 1880 g u analiziranoj skupini obuhvatili bi svu djecu s teškim oblikom ROP-a koji je zahtijevao liječenje te je na temelju toga predložena modifikacija inkluzijskih kriterija postojećih smjernica probira ili (re)definicija „nestabilnog kliničkog tijeka“.

Na osnovi svega navedenog proizlazi da se kriteriji visokorazvijenih zemalja ne mogu primijeniti na našu populaciju nedonoščadi kod koje teški oblik retinopatije, koji zahtijeva liječenje, razvijaju i veća i zrelija djeca, s velikim rasponom porođajne mase i gestacijske dobi. Stoga, istraživanja treba usmjeriti na otkrivanje regionalno specifičnih rizičnih čimbenika koji utječu na pojavnost ROP-a. Organizacija opstetričke skrbi, regionalne razlike u stupnju neonatalne skrbi, opremljenost i educiranost zdravstvenih djelatnika uključenih u programe probira, samo su neki od njih.

1.8.2. Porast tjelesne mase kao dodatni kriterij uključivanja u program probira

Programi probira koji su na snazi baziraju se uglavnom na dvama nepromjenjivim kriterijima nastalim u trenutku djetetova rođenja: gestacijskoj dobi i porođajnoj masi. Postnatalni kriterij „nestabilni klinički tijek“, ostavljen na procjenu neonatologa, slabo je definiran i uključuje brojna stanja povezana s višim rizikom od ROP-a: trajanje mehaničke ventilacije, broj dana na terapiji kisikom, bronhopulmonalnu displaziju, sepsu, nekrotizirajući enterokolitis i slično.

Upravo postnatalni porast tjelesne mase (kao surogat IGF-1) mogao bi pojednostavniti ili preciznije definirati koja su to djeca pod povećanim rizikom za razvoj teškog oblika ROP-a. Veliki napori ulažu se u otkrivanje i testiranje modela predikcije razvoja teškog oblika retinopatije koji zahtijeva liječenje na temelju postnatalnog porasta tjelesne mase (21). Na taj bi se način i prije inicijalnog pregleda detektirala visokorizična nedonoščad kojoj su pregledi prijeko potrebni, a niskorizična nedonoščad, koje je najviše, poštedjela bi se stresa opetovanih oftalmoloških pregleda. Globalno gledajući, smanjilo bi se i opterećenje oftalmologa, što je u zemljama umjerenog stupnja razvoja i naglo rastućih ekonomija te mnogoljudnim zemljama sve veći problem.

2. Hipoteza

Nedonoščad s manjim postnatalnim porastom tjelesne mase ima veći rizik razvoja retinopatije, bez obzira na gestacijsku dob i porođajnu masu.

3. Ciljevi rada

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Na temelju jednostavnog biomarkera, postnatalnog porasta tjelesne mase ispitati mogućnost primjene ovog kriterija u programu probira na rano otkrivanje retinopatije nedonoščadi s obzirom na specifičnosti naše populacije.
2. Utvrditi incidenciju retinopatije tijekom ispitivanog razdoblja.
3. Utvrditi postoji li razlika u odstupanju od normograma postnatalnog porasta tjelesne mase i s time povezana rizika od retinopatije među podskupinama ispitanika razvrstanima prema porođajnoj masi i gestacijskoj dobi.

4. Ispitanici i metode

Retrospektivno istraživanje provedeno je u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb te Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

4.1. Ispitanici

U istraživanje je bila uključena nedonošča̧d praćena na gore navedenim zavodima Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u razdoblju od siječnja 2009. godine do kraja prosinca 2010. godine u sklopu programa probira za rano otkrivanje retinopatije nedonošča̧di.

Kriteriji za uključivanje u program probira za rano otkrivanje retinopatije nedonošča̧di, prema prijedlogu nacionalnih smjernica Hrvatskoga oftalmološkog društva, su: gestacijska dob $\leq$ 32 tjedna i/ili porođajna masa $\leq$ 1500 g te nedonošča̧d s višim vrijednostima navedenih parametara za koju su neonatolozi procijenili da su pod povećanim rizikom za razvoj ROP-a.

U studiju su uključeni svi ispitanici koji su zadovoljavali gore navedene kriterije.

Iz studije su isključeni ispitanici koji nisu imali jedan od traženih podataka (porođajna masa, gestacijska dob, tjelesna masa 28 dana života, izgubljeni iz praćenja prije navršenih 28 dana života (umrli ili premješteni iz ustanove) te ispitanici s nefiziološkim porastom tjelesne mase (hidrocefalus, anasarka).

4.2. Metode

Iz dostupnih se zapisa (novorođenačke liste i otpusna pisma s navedenih Zavoda, povijesti bolesti konzilijarnih pregleda) bilježila porođajna masa u gramima, gestacijska dob u tjednima i danima, tjelesna masa u gramima svakih sedam dana, počevši od sedmoga dana djetetova života, spol, broj plodova iz jednoplodne/višeplodne trudnoće te nalaz na očnoj pozadini prilikom svakog pregleda.

Preglede očne pozadine u midrijazi izvodila su dva iskusna oftalmologa (supspecijalista za bolesti stražnjeg segmenta oka) uporabom binokularnoga neizravnog oftalmoskopa i ručnog asferičnog povećala od 20 dioptrija. Midrijaza se postizala ukapavanjem 0,5-postotne otopine tropikamida i 2-postotne otopine fenilefrina. S kapanjem se započinjalo 45 minuta prije pregleda. Nakon ukapavanja lokalnog anestetika (0,5-postotna otopina

tetrakaina) postavio se sterilni blefarostat za nedonoščad, a za rotaciju i indentaciju bulbusa prilikom pregleda korištena je mala sterilna kuka za strabizam prema Greenu. Medicinske sestre navedenih zavoda asistirale su prilikom pregleda fiksirajući djetetovu glavu te pažljivo promatrajući dijete. Monitorirala se saturacija kisikom te se pregled prekidao u slučaju znakova stresa nedonoščeta do oporavka, a ponekad se morao odgoditi i do sljedećeg dana. Za dokumentiranje stanja na očnoj pozadini korišten je međunarodno prihvaćeni sustav klasifikacije retinopatije nedonoščadi ICROP (66 – 68).

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

U ispitanika kod kojih je nađena retinopatija bilježeno je vrijeme njezine pojave izraženo u tjednima i danima PMD-a, stupanj retinopatije, zona u kojoj je primijećena bolest te prisustvo „plus“ bolesti. Daljnji pregledi nastavljani su minimalno svakih sedam do 14 dana ili češće ako je to nalagala klinička slika, uz bilježenje dinamike razvoja bolesti. Dokumentirana je PMD kada je retinopatija dosegnula svoj maksimum te ako je to bila indikacija za liječenje, djeca su bila liječena fotokoagulacijom mrežnice. Praćenje se nastavljalo u redovitim intervalima do potpune regresije znakova bolesti. Ako liječenje nije bilo potrebno, pregledi su ponavljani do potpune regresije retinopatije i vaskularizacije periferne mrežnice.

Na osnovi nalaza na očnoj pozadini djeca su razvrstana u četiri skupine:

1. skupina: bez retinopatije
2. skupina: blaga retinopatija
3. skupina: ROP tip II
4. skupina: ROP tip I

Skupina 4., tj. ROP tip I prema ETROP studiji, predstavlja indikaciju za liječenje, a uključuje retinopatiju u:

- zoni I, bilo koji stupanj ROP-a s „plus“ bolesti
- zoni I, stupanj 3 bez „plus“ bolesti
- zoni II, stupanj 2 ili 3 s „plus“ bolesti (101).

Skupina 3., tj. ROP tip II prema ETROP studiji, indikacija je za pomno praćenje, a uključuje retinopatiju u:

- zoni I, stupanj 1 ili 2 bez „plus“ bolesti
- zoni II, stupanj 2 bez „plus“ bolesti (101).

Skupina „blaga retinopatija“ podrazumijeva sve blaže oblike ROP-a koji ne pripadaju tipu I i tipu II ROP-a.

Budući da je u gotovo svih bolesnika s ROP-om tip II bolest napredovala u tip I ROP ili regresirala u blaži oblik ROP-a, skupina 3. i 4. (tj. ROP tip II i ROP tip I) objedinjene su u skupinu teški ROP (engl. *severe ROP*) radi smislenije statističke obrade i kliničke interpretacije podataka. Skupini 2. dodijeljen je naziv blagi ROP (engl. *mild ROP*).

Ispitanici u kojih je nađen ROP tip I liječeni su transpupilarnom laserskom fotokoagulacijom s pomoću diodnog lasera valne duljine 810 nm (Quantel medical). Zahvati su rađeni u općoj anesteziji u operacijskoj dvorani. Laser je apliciran preko binokularnoga neizravnog oftalmoskopa na cijeli avaskularni dio mrežnice ispred grebena. Nakon učinjenog zahvata, daljnjim pregledima djeteta pratilo se povlačenje bolesti, a ako do njega nije došlo, ponavljala se laserska fotokoagulacija mrežnice.

U nekoliko slučajeva AP-ROP-a u kojih nije došlo do regresije bolesti nakon laserske terapije, intravitrealno je apliciran bevacizumab (Avastin®) u dozi od 0,625 mg/0,025 ml. Zahvati su rađeni u lokalnoj anesteziji u operacijskoj dvorani.

Ako je bolest progredirala u 4. stupanj, tj. ablaciju mrežnice, učinjen je operacijski zahvat u općoj anesteziji (pars plana vitrektomija).

4.3. Statistička analiza podataka

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti analizirale su se Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su se u daljnjoj analizi primijenili odgovarajući parametrijski statistički testovi i načini prikaza podataka. Kvantitativne vrijednosti prikazane su aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama dok su se kategorijske vrijednosti prikazivale apsolutnim brojevima i odgovarajućim udjelima. Jednosmjerna analiza varijance (One Way ANOVA) načinjena je da bi se ustanovile značajne razlike među ispitivanim skupinama ROP-a. Nakon provedene analize varijance dodatno je načinjena post-hoc analiza prema Bonferroniju da bi se prikazala značajnost pojedinih međuodnosa između svake od ispitivanih skupina. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su X2 testom. ROC analizom određena je granična vrijednost postnatalnog porasta tjelesne mase u 28 dana koja je imala 100-postotnu osjetljivost u detekciji bilo kakva ROP-a, kao i u detekciji teškog ROP-a. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima, a u analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 23.

5. Rezultati

Od ukupno 286 nedonoščadi, uključenih u program probira na rano otkrivanje retinopatije nedonoščadi na KBC-u Zagreb u razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2010. godine, njih 19 (6,6 %) isključeno je iz ovog istraživanja zbog razvoja hidrocefalusa, gubitka iz praćenja (smrt ili premještaj u drugu ustanovu) te nedostatka traženih podataka. Od osmero isključenih bolesnika s hidrocefalusom, pola ih je razvilo ROP tip I koji je zahtijevao liječenje.

5.1. Osnovna obilježja istraživane skupine

Sveukupno je analizirano 267 nedonoščadi, od čega 146 (54,7 %) ženskog spola, 57 (21,3 %) blizanaca te 16 (6 %) trojaka.

Prosječna gestacijska dob (GD) istraživane skupine iznosila je 30,4±2,7 tjedana (raspon 23,4 – 37,4 tjedna). Prosječna porođajna masa (PM) iznosila je 1375,8±394,1 g (raspon 620,0 g – 2400,0 g).

Od 267 djece retinopatiju nedonoščadi bilo kojeg stupnja razvilo je njih 166 ili 62,2 %. Prosječna GD djece koja su razvila ROP iznosila je 29,4±2,6 tjedana dok je prosječna PM iznosila 1243,2±341,9 g. Prosječna GD kao i prosječna PM djece koja su razvila ROP bila je statistički značajno niža u odnosu na djecu koja nisu razvila ROP ($p < 0,001$). Za oba analizirana parametra postojao je širok raspon nađenih vrijednosti u objema podskupinama. Tako je raspon GD-a djece koja su razvila ROP od 23,4 do 35,0 tjedana, a raspon PM-a od 620 g do 2360 g.

Od 166 djece koja su razvila ROP, njih 75 (45,2 %) imalo je teški oblik ROP-a (ROP tip I i II) dok je 91 dijete (54,8 %) imalo blagi oblik ROP-a (blaži od ROP-a tip I i II). U odnosu na cijelu istraživanu skupinu, 101 dijete (37,8 %) nije razvilo retinopatiju, 91 dijete (34,1 %) razvilo je blagi oblik ROP-a dok je njih 75 (28,1 %) razvilo teški oblik ROP-a.

Opisna statistika ispitanika (djece), koji su zadovoljili uključne kriterije na probir ROP-a, prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Opisna statistika ispitanika (djece) koji su zadovoljili uključne kriterije probira na ROP: X^2 test.

Karakteristike	**Bez ROP-a n=101**	**Blagi ROP n=91**	**Teški ROP n=75**	**P vrijednost**
Gestacijska dob (GD) u tjednima, aritmetička sredina ± SD (min-max)	32,1±1,8 (27,4 – 37,4)	30,4±2,3 (25,3 – 35,0)	28,3±2,5 (23,4 – 33,3)	< 0,001*
Porođajna masa (PM), g, aritmetička sredina ±SD (min-max)	1593,6±378,5 (680 – 2400)	1357,8±334,9 (750 – 2360)	1104,3±397,4 (620 – 2000)	< 0,001*
Postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana, g, aritmetička sredina ± SD (min-max)	532,7±192,4 (80,0 – 096,2)	431,6±185,8 (64,0 –932,0)	296,5±135,3 (8,0 –660,0)	< 0,001*
Ženski spol, n (%)	45 (44,6)	51 (56,0)	50 (66,7)	0,014
ROP stupanj, n (%)				
1	-	32 (35,2)	3 (3,0)	
2	-	57 (62,6)	10 (13,3)	< 0,001
3	-	2 (2,2)	62 (82,7)	
ROP zona, n (%)				
I	-	0 (0,0)	25 (33,3)	
II	-	73 (80,2)	50 (66,6)	< 0,001
III	-	18 (19,7)	0 (0,0)	
„Plus“ bolest, n (%)				
Ne	-	91 (100,0)	9 (12,0)	< 0,001
Da	-	0 (0,0)	66 (88,0)	

*Razlike analizirane jednosmjernom analizom varijance (One-Way ANOVA)

Aritmetička sredina (± SD) gestacijske dobi djece bez ROP-a bila je 32,1±1,8 tjedana, što je značajno veća vrijednost u odnosu na djecu s blagim ROP-om (30,4±2,3 tjedana) i teškim ROP-om (28,3±2,5), P<0,001. Također, aritmetička sredina (± SD) porođajne mase djece bez ROP-a (1593,6±378,5 g) bila je značajno veća od djece s blagim ROP-om (1357,8±334,9 g) i od djece s teškim ROP-om (1104,3±397,4 g); P<0,001. Stoga, možemo reći – što se dijete nezrelije rodi, veći je rizik razvoja retinopatije, odnosno teškog oblika retinopatije.

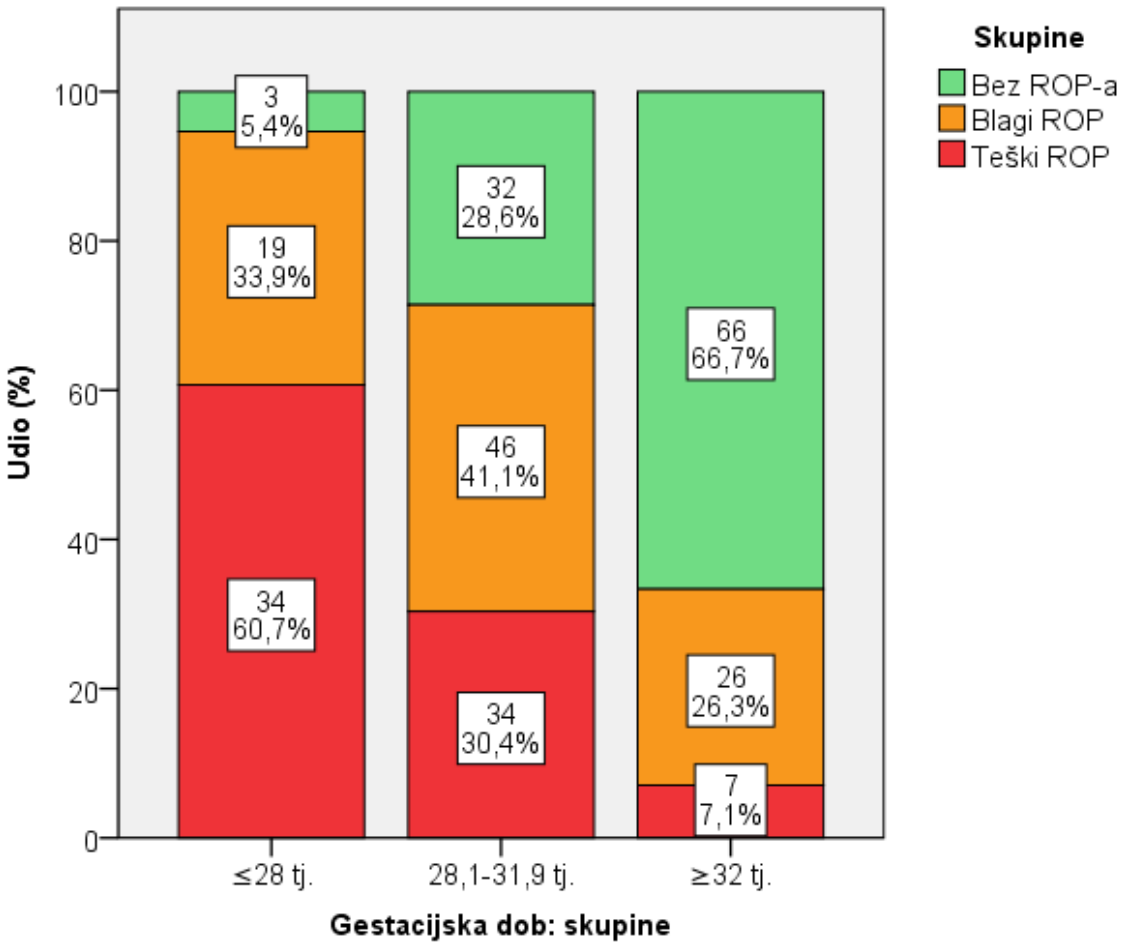
Prosječan postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana kod djece bez ROP-a iznosio je 532,7±192,4 g te je bio značajno veći u odnosu na djecu s blagim ROP-om (prosječni porast od 431,6±185,8 g) te od djece s teškim ROP-om (prosječni porast od 296,5±135,3 g), P<0,001.

U skupini djece s blagim ROP-om prevladava ROP stupanj 2 (u 62,6 % slučajeva), dok u djece s teškim ROP-om prevladava ROP stupanj 3 (82,7 % slučajeva) i „plus“ bolest (88,0 % slučajeva). Od 75 djece s teškim ROP-om, 71 je bilo na laserskoj fotokoagulaciji mrežnice.

5.2. Pojavnost retinopatije u odnosu na gestacijsku dob i porođajnu masu

Promatrajući pojavnost ROP-a s obzirom na osnovne mjere nedonošenosti djeteta – gestacijsku dob i porođajnu masu, nađena je statistički značajna razlika tih parametara u skupini djece s ROP-om i onoj bez bolesti, a razlika je ostala značajna i kada su se djeca, koja su razvila retinopatiju, podijelila u kategorije blagoga i teškog oblika ROP-a.

Udio djece bez ROP-a, s blagim i teškim ROP-om s obzirom na skupine prema gestacijskoj dobi, prikazan je na slici 2. U dobnoj skupini ≤ 28 tjedana imamo 34 (60,7 %) slučaja teškog ROP-a, što je značajno više u odnosu na ostale dvije dobne podskupine.



Slika 2. Udio djece bez ROP-a, s blagim i teškim ROP-om, s obzirom na skupine prema gestacijskoj dobi: X^2 test, P<0,001.

Gledano prema dobnim skupinama ROP se najčešće javljao u skupini najnezrelije djece (GD ≤ 28 tjedana). ROP je razvilo čak 53 od 56 djece, odnosno 94,6 % djece iz te skupine. Teški oblik ROP-a razvilo je 34/56, tj. 60,7 % djece te skupine.

U skupini gestacijske dobi od 28,1 do 31,9 tjedna ROP je razvila većina djece, njih 80 od 112, tj. 71,4 %, od čega teški oblik ROP-a njih 30,4 %.

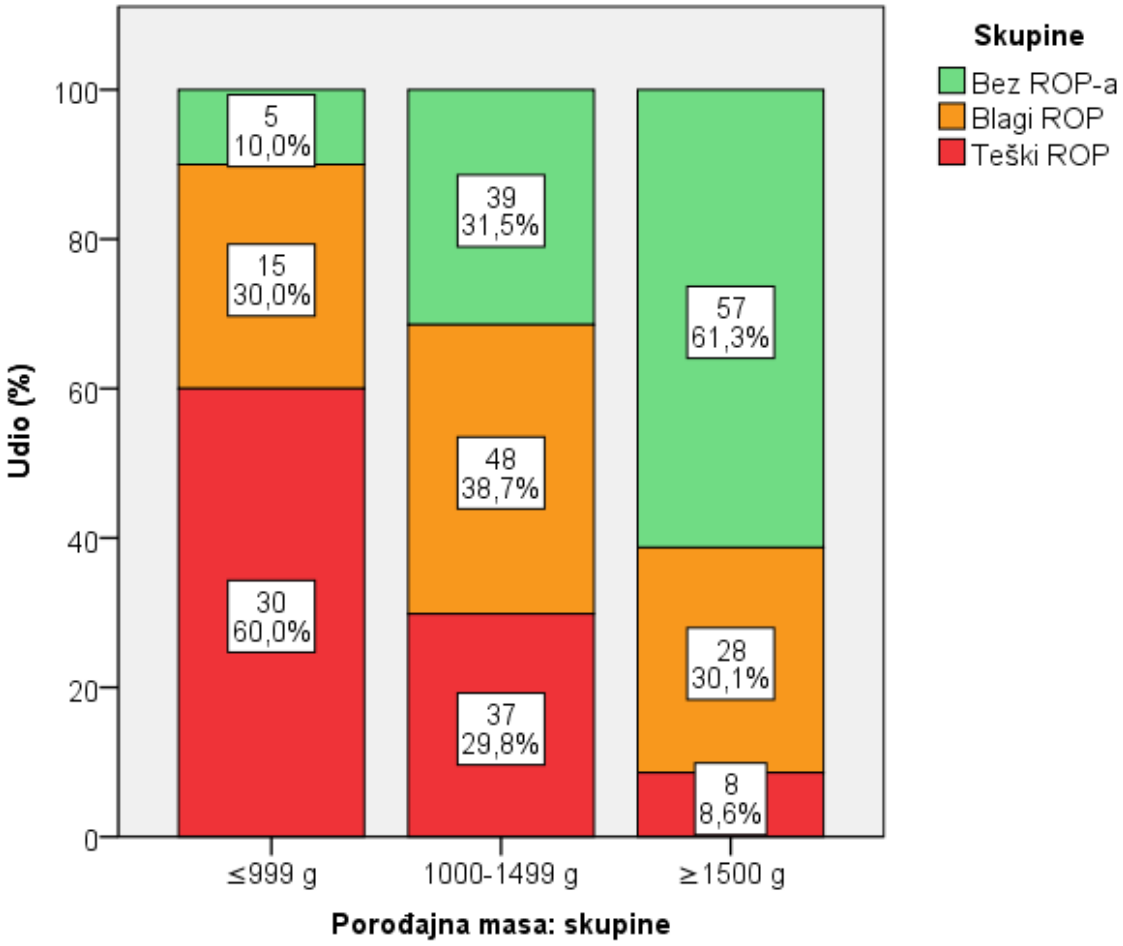
U skupini gestacijske dobi ≥ 32 tjedna većina djece (njih 66/99, tj. 66,7 %) nije razvila ROP, ali je sedmero djece razvilo teški oblik ROP-a.

Od ukupnog broja djece koja su razvila ROP gotovo polovica (48,2 %) ih je bilo u skupini gestacijske dobi od 28,1 do 31,9 tjedana. U najnezrelijoj skupini djece (≤ 28 tjedana) ROP je razvilo 31,9 % djece, dok je u skupini najstarije djece (GD ≥ 32 tjedna) čak 19,9 % (33/166) razvilo retinopatiju.

Ako dodatno analiziramo samo teški oblik retinopatije, jednak je broj djece 34/166, tj. 45,3 % u dobnoj skupini ≤ 28 tjedana i skupini od 28,1 do 31,9 tjedana gestacijske dobi.

Polovicu (50,5 %) blagoga oblika ROP-a čine djeca gestacijske dobi od 28,1 do 31,9 tjedana. Većina djece, njih 66/101 (65,3 %) koja nisu razvila ROP, bila su starija od 32 tjedna.

Udio djece bez ROP-a, s blagim i teškim ROP-om, s obzirom na skupine prema porođajnoj masi, prikazan je na slici 3. U skupini ≤ 999 g imamo 30 (60,0 %) slučaja teškog ROP-a, što je značajno više u odnosu na ostale dvije podskupine.



Slika 3. Udio djece bez ROP-a, s blagim i teškim ROP-om, s obzirom na skupine prema porođajnoj masi: X^2 test, P<0,001.

Gledano prema porođajnoj masi ROP se najčešće javljao u skupini najlakše nedonoščadi (≤ 999 g) gdje je ROP razvilo 45 od 50 djece (90 %), odnosno teški oblik ROP-a njih 30, tj. 60 %. U skupini porođajne mase 1000 – 1499 g ROP je razvilo 85/124, tj. 68,5 % djece, a teški oblik ROP-a 37 djece. U skupini djece teže od 1500 g većina ih nije razvila ROP (57/93, tj. 61,3 %), ali je osmero djece razvilo teški oblik ROP-a.

Od ukupnog broja djece koja su razvila ROP, polovica (51,2 %) ih je bila porođajne mase od 1000 do 1499 g. Također, gotovo polovica djece s teškim oblikom ROP-a (49,3 %) i nešto više od polovice djece s blagim oblikom ROP-a (52,7 %) upravo je u toj težinskoj skupini. Teški oblik ROP-a razvilo je osmero djece (10,7 % svih retinopatija) porođajne mase ≥ 1500 g. Nešto više od polovice djece koja nisu razvila ROP (56,4 %) bilo je porođajne mase ≥ 1500 g.

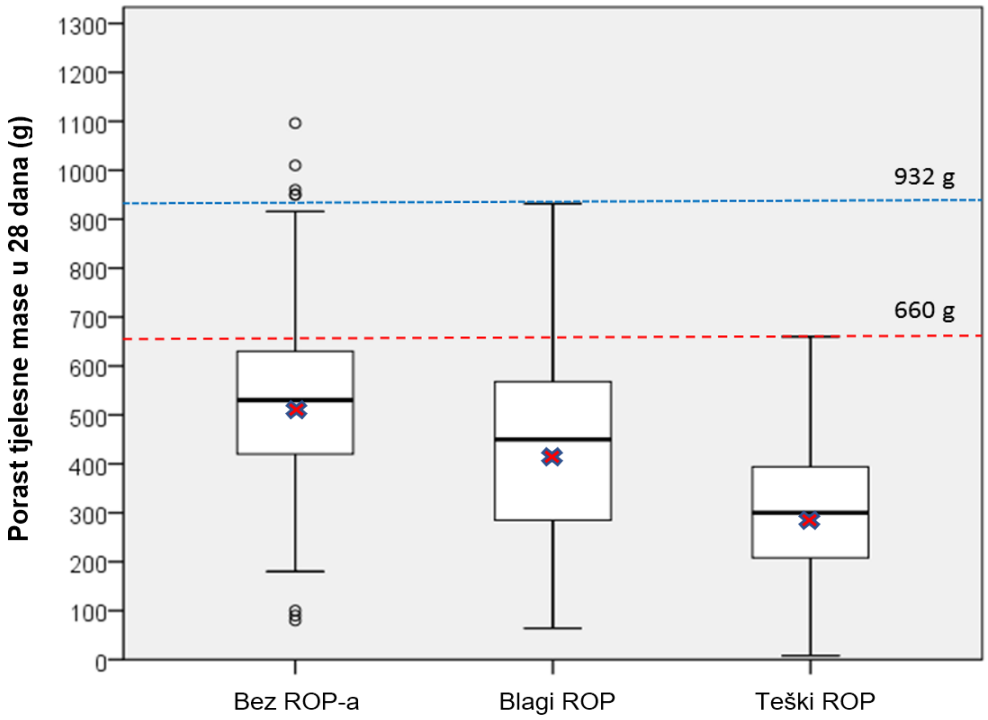
Neki oblik ROP-a istraživane skupine razvilo je 33/267 (12,4 %) djece GD ≥ 32 tjedna i 36/267 (13,5 %) djece PM ≥ 1500 g. Teški oblik ROP-a razvilo je 7/267 (2,6 %) djece GD ≥ 32 tjedna i 8/267 (3 %) djece PM ≥ 1500 g. Ovi podatci govore u prilog tome da se ROP, odnosno teški oblik ROP-a, u našoj populaciji javlja kako u najzrelijoj tako i u najtežoj skupini djece.

5.3. Postnatalni porast tjelesne mase kao prognostički čimbenik za razvoj ROP-a

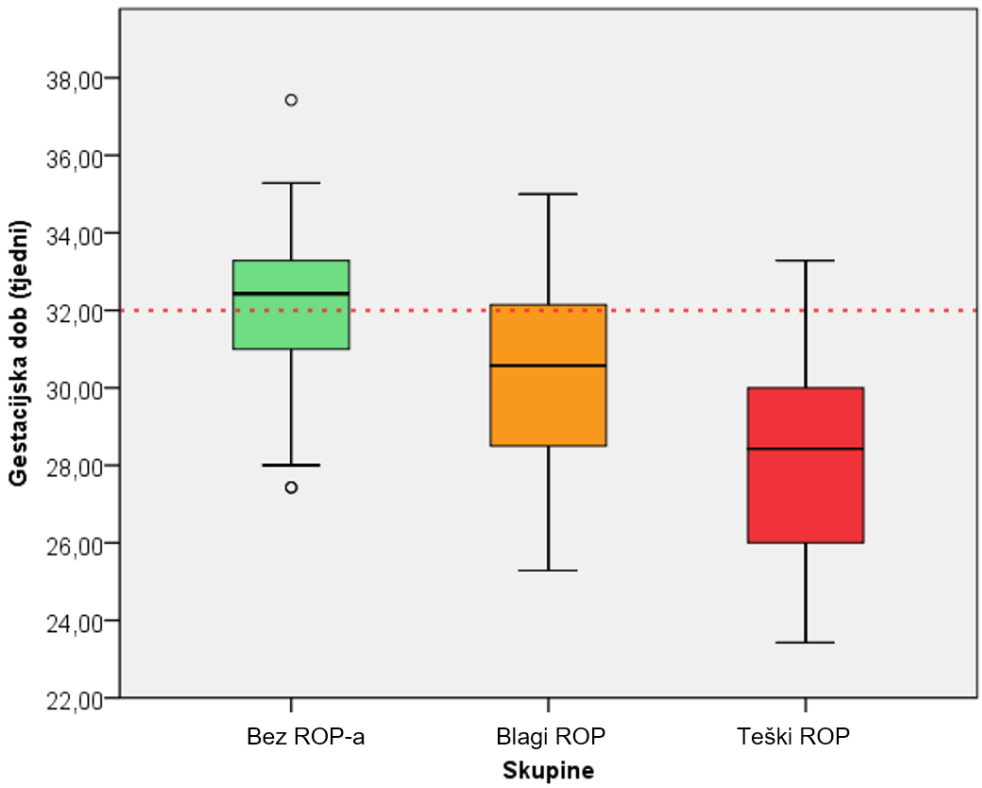
Postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana s označenim vrijednostima porasta tjelesne mase u detekciji bilo kakve pojavnosti ROP-a (≤ 932 g) te teškog ROP-a (≤ 660 g) prikazan je na slici 4. Iz grafičkog prikaza razvidno je da su svi ispitanici koji su razvili blagi ROP u kategoriji ≤ 932 g i zato je ova vrijednost uzeta kao presječna (engl. *cut-off*) za detekciju pojavnosti bilo kakva ROP-a unutar 28 dana.

Za teški ROP značajna vrijednost porasta je manja (≤ 660 g) i ispod te vrijednosti obuhvaćena su sva djeca koja su razvila teški ROP.

Vrijednosti gestacijske dobi s obzirom na prisutnost ROP-a prikazane su na slici 5. Razvidno je da u skupini s blagim i teškim ROP-om imamo niže vrijednosti gestacijske dobi. Dodatno je označena gestacijska dob od 32 tjedna koja se koristi u standardnom probiru iz koje je vidljivo da ova vrijednost ne obuhvaća svu djecu koja su razvila ROP i kao takva nemaju 100-postotnu osjetljivost.

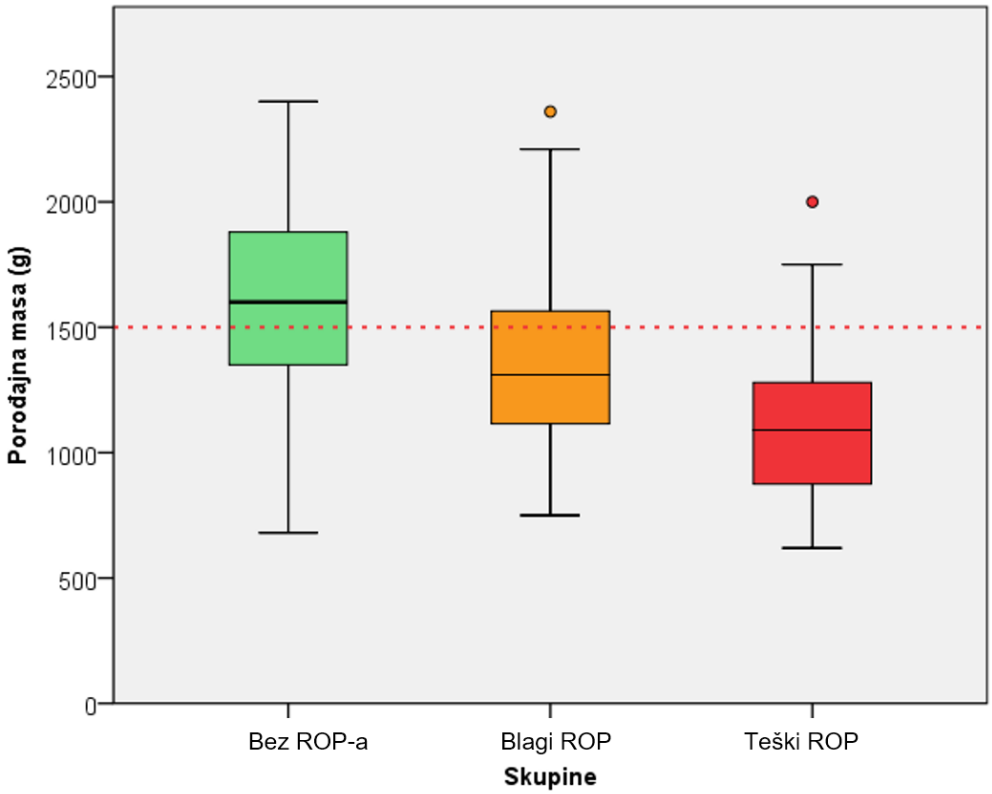


Slika 4. Box i Whiskerov prikaz postnatalnog porasta tjelesne mase u 28 dana s označenim vrijednostima prirasta tjelesne mase u detekciji bilo kakve pojavnosti ROP-a (≤ 932 g) te teškog ROP-a (≤ 660 g): s oznakom x označene su aritmetičke sredine dok ostale oznake označavaju medijane, interkvartilne raspone, minimalne i maksimalne vrijednosti te *outliere*.



Slika 5. Vrijednosti gestacijske dobi s obzirom na prisutnost ROP-a. Dodatno je označena gestacijska dob od 32 tjedna koja se koristi u standardnom probiru.

Vrijednosti porođajne mase s obzirom na prisutnost ROP-a prikazane su na slici 6. Kao i na slici 5, razvidno je da u skupini s blagim i teškim ROP-om imamo niže vrijednosti porođajne mase. Dodatno je označena porođajna masa od 1500 g koja se koristi u standardnom probiru iz koje je vidljivo da ova vrijednost ne obuhvaća svu djecu koja su razvila ROP i kao takva nemaju 100-postotnu osjetljivost.



Slika 6. Vrijednosti porođajne mase s obzirom na prisutnost ROP-a. Dodatno je označena porođajna masa od 1500 g koja se koristi u standardnom probiru.

Osjetljivost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) te površina ispod ROC krivulje (AUC) glavnih i sporednih dijagnostičkih kriterija i njihovih kombinacija u probiru djece s bilo kojim stadijem ROP-a prikazana je u tablici 2. Razvidno je da postnatalni porast tjelesne mase (TM) u 28 dana ≤ 932 g kao neovisan prediktor ima 100-postotnu osjetljivost dok je specifičnost oko 5 %, što govori da bismo s tim kriterijem otkrili sve slučajeve ROP-a među kojima bi bilo i dosta lažno pozitivnih rezultata. Najspecifičnija je kombinacija svih triju kriterija – 76,24 %.

Tablica 2. Osjetljivost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) te površina ispod ROC krivulje (AUC) glavnih i sporednih dijagnostičkih kriterija i njihovih kombinacija u probiru djece **s bilo kojim oblikom ROP-a.**

		Bez ROP-a N=101		ROP N=166		Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	AUC
		N	%	N	%	(95 % CI)	(95 % CI)	(95 % CI)	(95 % CI)	(95 % CI)
GD ≤ 32 tjedna	Ne	66	65,3 %	33	19,9%	80,12 %	65,00 %	79,17 %	66,33 %	0,73
	Da	35	34,7 %	133	80,1%	(73,23 % - 85,90 %)	(54,82 % - 74,27 %)	(72,24 % - 85,04 %)	(56,07 % - 75,56 %)	(0,67 - 0,78)
PM ≤ 1500 g	Ne	57	56,4 %	36	21,7%	78,31 %	56,44 %	74,71%	61,29 %	0,67
	Da	44	43,6 %	130	78,3%	(71,26 % - 84,32 %)	(46,20% - 66,28 %)	(67,58 % - 80,99 %	(50,62 % - 71,22 %)	(0,61 - 0,73)
Postnatalni porast TM u 28 dana ≤ 932 g	**Ne**	**5**	**5,0 %**	**0**	**0,0 %**	**100,00 %**	**4,95 %**	**63,36 %**	**100,00 %**	**0,52**
	Da	**96**	**95,0 %**	**166**	**100,0%**	**(97,80 % - 100,00%)**	**(1,63 % - 11,18 %)**	**(57,21 % - 69,20 %)**	**(47,82 % - 100,00 %)**	**(0,46 - 0,59)**
GD ≤ 32 tjedna i PM < 1500 g	Ne	76	75,2 %	52	31,3 %	68,67 %	75,25 %	82,01%	59,38 %	0,72
	Da	25	24,8 %	114	68,7 %	(61,03 % - 75,64 %)	(65,67% - 83,30 %)	(74,61% - 88,01%)	(50,34 % - 67,96 %)	(0,66 - 0,77)
GD ≤ 32 tjedna i/ili PM < 1500 g	Ne	47	46,5 %	17	10,2 %	89,76 %	46,53 %	73,40 %	73,44 %	0,68
	Da	54	53,5 %	149	89,8 %	(84,11 % - 93,92 %)	(36,55% - 56,73%)	(66,76% - 79,34%	(60,91 % - 83,70 %)	(0,62 - 0,74)
GD ≤ 32 tjedna i PM < 1500 g i postnatalni porast TM u 28 dana ≤ 932 g	Ne	77	76,2 %	56	33,7 %	66,27 %	76,24 %	82,09 %	57,89 %	0,71
	Da	24	23,8 %	110	66,3 %	(58,53 % - 73,41 %)	(66,74% - 84,14 %)	(74,53 % - 88,17 %)	(49,03 % - 66,40 %)	(0,65 - 0,77)
GD ≤ 32 tjedna i/ili PM <1500 g i/ili postnatalni porast TM u 28 dana ≤ 932 g	Ne	7	6,9 %	0	0,0 %	100,00 %	6,93%	63,85 %	100,00 %	0,53
	Da	94	93,1 %	166	100,0%	(97,80 % - 100,00 %)	(2,83% - 13,76%)	(57,68 % - 69,69 %)	(59,04 % - 100,00 %)	(0,47 - 0,60)

GD – gestacijska dob; PM – porođajna masa; TM – tjelesna masa

Osjetljivost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) te površina ispod ROC krivulje (AUC) glavnih i sporednih dijagnostičkih kriterija i njihovih kombinacija u probiru djece s teškim stadijem ROP-a prikazana je u tablici 3. Razvidno je da postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 660 g kao neovisan prediktor ima 100-postotnu osjetljivost dok je specifičnost oko 21 %, što govori da bismo s tim kriterijem otkrili sve slučajeve teškog ROP-a među kojima bi bilo i dosta lažno pozitivnih rezultata. Najspecifičnija je kombinacija svih triju kriterija – 78,22 %.

Tablica 3. Osjetljivost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) te površina ispod ROC krivulje (AUC) glavnih i sporednih dijagnostičkih kriterija i njihovih kombinacija u probiru djece s **teškim oblikom ROP-a.**

		Bez ROP-a N=101		**Teški ROP N=75**		**Osjetljivost**	**Specifičnost**	**PPV**	**NPV**	**AUC**
		N	**%**	**N**	**%**	**(95% CI)**	**(95% CI)**	**(95% CI)**	**(95% CI)**	**(95% CI)**
GD ≤ 32 tjedna	Ne	66	65,3 %	7	9,3 %	90,67 %	65,35 %	66,02 %	90,41 %	0,78
	Da	35	34,7 %	68	90,7 %	81,71 % - 96,16 %	55,23 % - 74,54 %	56,03 % - 75,06 %	81,24 % - 96,06 %	0,71 - 0,84
PM ≤ 1500 g	Ne	57	56,4 %	8	10,7 %	89,33 %	56,44 %	60,36 %	87,69 %	0,73
	Da	44	43,6 %	67	89,3 %	80,06 % - 95,28 %	46,20 % - 66,28 %	50,63 % - 69,52 %	77,18 % - 94,53 %	0,66 - 0,79
Postnatalni porast TM u 28 dana ≤660 g	**Ne**	**21**	**20,8 %**	**0**	**0,0 %**	**100 %**	**20,79 %**	**48,39 %**	**100 %**	**0,6**
	Da	**80**	**79,2 %**	**75**	**100,0 %**	**(95,2 % - 100 %)**	**(13,36 % - 30,01 %)**	**(40,3 % - 56,54 %)**	**(83,89 % - 100 %)**	**0,53 - 0,68**
GD ≤ 32 tjedna i PM <1500 g	Ne	76	75,2 %	12	16,0 %	84,00 %	75,25 %	71,59 %	86,36 %	0,8
	Da	25	24,8 %	63	84,0 %	73,72 % - 91,45 %	65,67 % - 83,30 %	60,98 % - 80,70 %	77,39 % - 92,75 %	0,73 - 0,85
GD ≤ 32 tjedna i/ili PM < 1500 g	Ne	47	46,5%	3	4,0 %	96,00 %	46,53 %	57,14 %	94,00 %	0,71
	Da	54	53,5 %	72	96,0 %	88,75 % - 99,17 %	36,55 % - 56,73 %	48,02 % - 65,92 %	83,45 % - 98,75 %	0,64 - 0,78
GD ≤ 32 tjedna i PM <1500 g i postnatalni porast TM u 28 dana ≤ 660 g	Ne	79	78,2 %	13	17,3 %	82,67 %	78,22 %	73,81 %	85,87 %	0,8
	Da	22	21,8 %	62	82,7 %	(72,19 % - 90,43 %)	(68,9 % - 85,82 %)	(63,07 % - 82,80 %)	(77,05 % - 92,26 %)	0,74 - 0,86
GD ≤ 32 tjedna i/ili PM <1500 g i/ili postnatalni porast TM u 28 dana ≤ 660 g	Ne	11	10,9 %	0	0,0 %	100 %	10,89 %	45,45 %	100 %	0,55
	Da	90	89,1 %	75	100,0 %	(95,2 % - 100 %)	(5,56 % - 18,65 %)	(37,7 % - 53,38 %)	(71,51 % - 100 %)	0,48 - 0,63

GD – gestacijska dob; PM – porođajna masa; TM – tjelesna masa

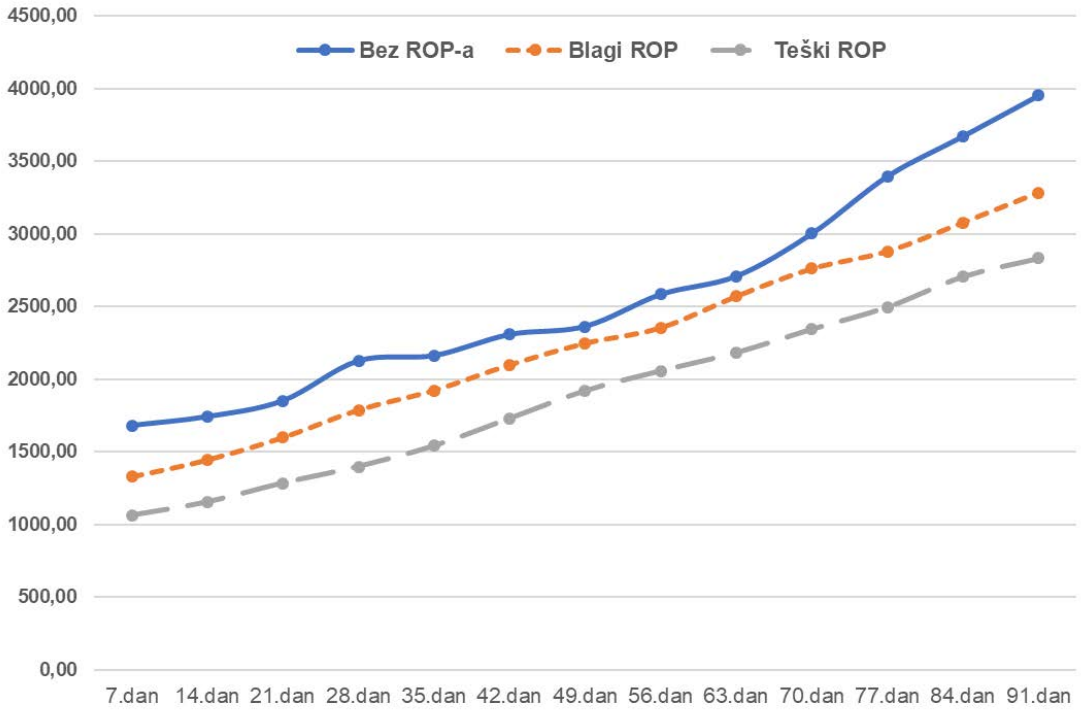
Dinamika postnatalnog porasta tjelesne mase s obzirom na stadije ROP-a prikazana je u tablici 4. Prosječni postnatalni porast tjelesne mase značajno je veći u djece koja nisu razvila retinopatiju u odnosu na djecu koja su razvila blagi, odnosno teški oblik ROP-a sve do 84. dana djetetove starosti.

Tablica 4. Dinamika porasta tjelesne mase u promatranome vremenskom razdoblju od 91 dan nakon poroda s obzirom na stadije ROP-a.

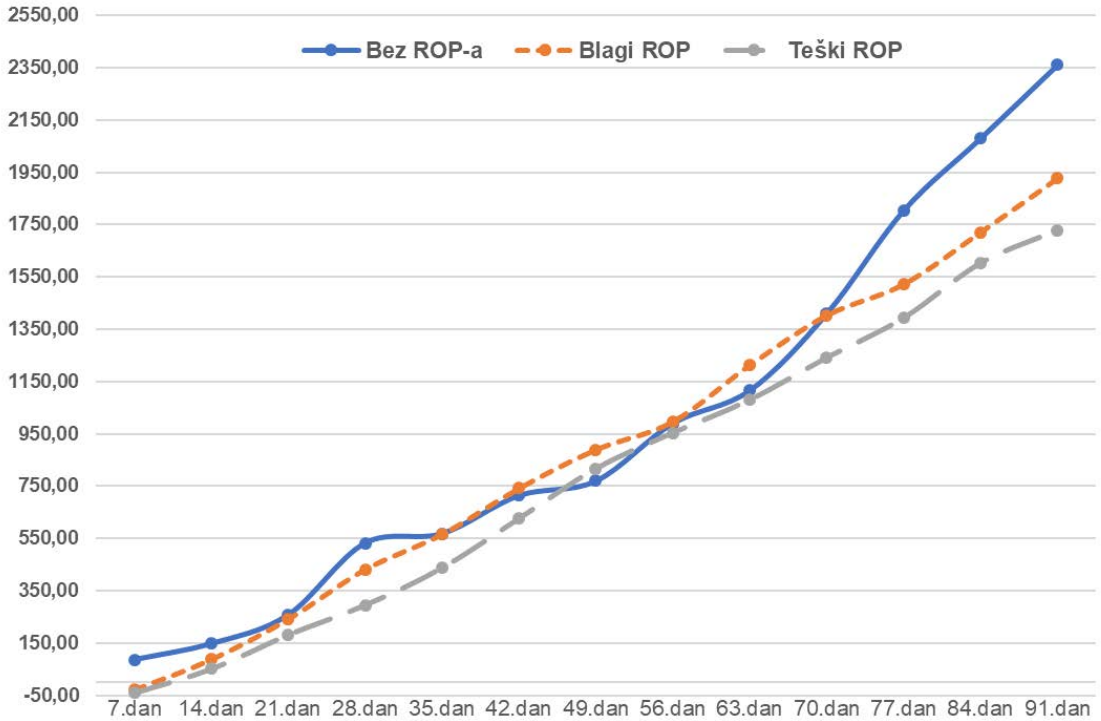
		N	Aritmetička sredina	SD	95 % CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
7. dan	Bez ROP-a	94	1680,4	1041,6	1467,0	1893,7	710,0	11040,0	< 0,001
	Blagi ROP	85	1329,2	340,8	1255,7	1402,7	720,0	2220,0	
	Teški ROP	53	1063,6	274,9	987,8	1139,4	590,0	1653,0	
14. dan	Bez ROP-a	95	1741,7	393,5	1661,5	1821,9	770,0	2670,0	< 0,001
	Blagi ROP	87	1445,1	358,9	1368,6	1521,6	768,0	2510,0	
	Teški ROP	54	1155,4	278,9	1079,2	1231,5	660,0	1750,0	
21. dan	Bez ROP-a	87	1851,5	401,1	1766,0	1937,0	800,0	2750,0	< 0,001
	Blagi ROP	87	1599,4	386,7	1516,9	1681,8	840,0	2820,0	
	Teški ROP	57	1286,1	312,0	1203,3	1368,8	642,0	2079,0	
28. dan	Bez ROP-a	101	2126,3	444,1	2038,6	2214,0	860,0	2976,0	< 0,001
	Blagi ROP	91	1789,3	415,8	1702,7	1875,9	920,0	2960,0	
	Teški ROP	75	1399,7	345,5	1320,2	1479,2	660,0	2439,8	
35. dan	Bez ROP-a	58	2162,5	466,5	2039,8	2285,2	1020,0	3360,0	< 0,001
	Blagi ROP	74	1923,8	434,6	1823,2	2024,5	986,0	3290,0	
	Teški ROP	57	1542,2	371,7	1443,6	1640,9	790,0	2540,0	
42. dan	Bez ROP-a	43	2308,0	487,8	2157,8	2458,1	1120,0	3420,0	< 0,001
	Blagi ROP	62	2099,7	463,4	1982,0	2217,4	1100,0	3360,0	
	Teški ROP	56	1731,2	390,5	1626,6	1835,8	1030,0	2770,0	

49. dan	Bez ROP-a	24	2363,8	627,3	2098,9	2628,7	1084,0	3800,0	< 0,001
	Blagi ROP	49	2247,8	488,2	2107,6	2388,1	1180,0	3110,0	
	Teški ROP	54	1921,8	436,5	1802,6	2040,9	1138,0	3020,0	
56. dan	Bez ROP-a	21	2584,3	540,9	2338,1	2830,5	1500,0	3780,0	< 0,001
	Blagi ROP	39	2354,9	471,0	2202,2	2507,6	1400,0	3360,0	
	Teški ROP	47	2058,7	458,9	1924,0	2193,4	1030,0	3300,0	
63. dan	Bez ROP-a	18	2710,0	492,7	2465,0	2955,0	1720,0	3800,0	< 0,001
	Blagi ROP	33	2571,2	522,2	2386,0	2756,3	1530,0	3390,0	
	Teški ROP	39	2184,6	356,2	2069,1	2300,0	1350,0	3240,0	
70. dan	Bez ROP-a	14	3003,6	622,2	2644,3	3362,8	1860,0	4120,0	< 0,001
	Blagi ROP	25	2761,5	541,8	2537,9	2985,2	1730,0	3610,0	
	Teški ROP	32	2345,8	432,0	2190,1	2501,6	1540,0	3500,0	
77. dan	Bez ROP-a	7	3398,4	533,4	2905,1	3891,8	2619,0	4310,0	< 0,001
	Blagi ROP	20	2880,9	524,9	2635,2	3126,6	1880,0	3720,0	
	Teški ROP	23	2498,2	443,6	2306,4	2690,0	1610,0	3140,0	
84. dan	Bez ROP-a	6	3674,3	573,8	3072,2	4276,5	2896,0	4600,0	< 0,001
	Blagi ROP	14	3079,4	528,4	2774,2	3384,5	2090,0	3840,0	
	Teški ROP	22	2707,5	483,0	2493,3	2921,7	1801,0	3400,0	
91. dan	Bez ROP-a	2	3955,0	1124,3	-6146,4	14056,4	3160,0	4750,0	0,047
	Blagi ROP	10	3285,5	485,1	2938,5	3632,5	2520,0	4090,0	
	Teški ROP	14	2833,4	667,1	2448,3	3218,6	1377,0	3700,0	

Grafički prikaz postnatalnog porasta tjelesne mase djece koja nisu razvila retinopatiju u odnosu na djecu koja su razvila blagi i teški oblik ROP-a u promatranome vremenskom razdoblju, dan je na slici 7 i 8. Djeca bez ROP-a u svim vremenima mjerenja imaju veću postnatalnu masu od djece s blagim, odnosno teškim ROP-om. Najveće povećanje tjelesne mase događalo se između 21. i 28. dana. To je jedan od razloga zašto je kao kriterij za razvoj ROP-a uzet porast tjelesne mase 28 dana djetetova života.



Slika 7. Usporedba normalne vrijednosti prosječnog porasta tjelesne mase u gramima (djeca bez ROP-a) u odnosu na djecu s blagim i teškim ROP-om**.**



Slika 8. Usporedba normalne vrijednosti **razlike porasta tjelesne mase** (u odnosu na porođajnu masu) u gramima (djeca bez ROP-a) u odnosu na djecu s blagim i teškim ROP-om**.**

Tablica 5 prikazuje broj djece detektiran inicijalnim probirom te s probirom koji je uključivao samo kriterije porasta tjelesne mase 932 g za prisutnost bilo kakva ROP-a te 660 g za prisutnost teškog oblika ROP-a. Korištenjem samo ovih kriterija ukupno bismo smanjili broj pregledane djece koja nisu razvila retinopatiju za 26/267 = 9,7 %, odnosno djece koja nisu razvila teški oblik ROP-a za 29/267 = 10,9 %.

Tablica 5. Djeca detektirana inicijalnim probirom te s probirom koji je uključivao kriterije porasta tjelesne mase 932 g za prisutnost bilo kakva ROP-a te 660 g za prisutnost teškog oblika ROP-a.

	Inicijalni probir		**Probir na bilo kakav ROP (≤ 932 g)**		**Probir na teški ROP (≤ 660 g)**	
	Alarmirano	Bez alarma	Alarmirano	Bez alarma	Alarmirano	Bez alarma
Bez ROP-a	101	0	96	5	80	21
Blagi ROP	91	0	91	0	83	8
Teški ROP	75	0	75	0	75	0
Ukupno	267	0	262	5	238	29

5.4. Liječenje

Od 267 djece uključene u istraživanje njih 71 (26,6 %) razvilo je stadij ROP-a koji je zahtijevao liječenje laserskom fotokoagulacijom mrežnice. U većine njih, točnije u 88,7 % liječene djece (63/71), došlo je do potpune regresije bolesti.

U osmero djece s AP-ROP-om, u koje nakon laserske fotokoagulacije nije došlo do regresije bolesti, intravitrealno je apliciran Avastin. Petero djece dobilo je lijek u oba oka, a dvoje samo u jedno oko. Do regresije bolesti došlo je u njih sedmero. Samo u jednog djeteta, koje je dobilo Avastin u oba oka, bolest je napredovala do ablacije mrežnice (stupanj 5) te je učinjena pars plana vitrektomija na oba oka.

6. Rasprava

Retinopatija nedonoščadi jedan je od vodećih uzroka sljepoće u djece diljem svijeta koji se u najvećeg broja može spriječiti ili se pravodobnim liječenjem mogu umanjiti njezine posljedice. Primarna i ujedno najisplativija mjera je smanjenje broja prijevremenih poroda poboljšanjem antenatalne i opstetričke skrbi (4, 102). Sekundarna prevencija podrazumijeva pravodobno otkrivanje i liječenje retinopatije nedonoščadi i predstavlja jedan od najisplativijih postupaka u medicini uopće (103). S obzirom na to da prevencija sljepoće u djeteta na samom početku života predstavlja cjeloživotnu dobrobit, kako za pojedinca tako i za društvo u cjelini, programi prevencije ROP-a trebali bi biti prioritet svakog društva.

Prema podatcima Registra za osobe s invaliditetom pri Zavodu za javno zdravstvo i ustanovama koje se bave rehabilitacijom slijepe i slabovidne djece, ROP je uzrok sljepoće u otprilike 10 % djece u Hrvatskoj (vidi poglavlje 1.2. Javnozdravstveni značaj). U izvješću Razvojnog programa Ujedinjenih nacija (engl. *United Nations Development Programme*, skraćeno UNDP) Hrvatska se ubraja u visokorazvijene zemlje, nalazi se na 45. mjestu s indeksom razvoja (HDI, engl. *Human Development Index*) od 0,827 (104). U zemljama s takvim stupnjem razvoja ROP je uzrok sljepoće 3 % – 11 % djece. Samo prije desetak godina postotak slijepe djece zbog ROP-a u Hrvatskoj bio je značajno veći, iznosio je čak 38,8 % (5). Razlog takvu značajnu padu broja slijepe djece od posljedica ROP-a uvođenje je probira na ROP i pravovremeno liječenje oboljele djece, koji dugujemo ogromnu kliničkom angažmanu i entuzijazmu nekolicine hrvatskih oftalmologa. Mogućnost liječenja ROP-a laserom u Hrvatskoj postoji tek od 2007. godine; prije toga djeca oboljela od ROP-a liječila su se krioterapijom ili su bila upućivana na liječenje u inozemstvo.

6.1. Pojavnost ROP-a

U našem istraživanju na populaciji djece rođene i praćene u jednoj tercijarnoj ustanovi u gradu Zagrebu, od 267 djece uključene u program probira, njih 166, odnosno 62,2 % razvilo je ROP. Od ukupnog broja djece s ROP-om, njih 45,2 % (75/166) imalo je teški oblik ROP-a, što je istovremeno predstavljalo 28,1 % (75/267) ukupno praćenih. Od ukupnog broja praćene djece, 26,6 % (71/267) razvilo je oblik ROP-a kod kojeg je bilo potrebno liječenje laserskom fotokoagulacijom mrežnice.

Pojavnost ROP-a i teškog oblika ROP-a, prema izvješćima iz različitih zemalja, značajno se razlikuju. Razlozi tomu su mnogostruki (2). U visokorazvijenim zemljama

poboljšano je preživljavanje ekstremno nezrele nedonoščadi koja je pod najvećim rizikom za razvoj ROP-a. U zemljama u razvoju dostupnija, ali nedostatna, neonatalna skrb omogućuje preživljavanje nedonoščadi uz značajan morbiditet. Većina autora ne smatra pojavnost bilo kojeg oblika ROP-a korisnim mjerilom u smislu prevencije sljepoće jer blagi oblik ROP-a, koji je relativno čest i uklopljen u ukupnu pojavnost ROP-a, najčešće uvijek završava bez posljedica za vid (105). S druge strane, teški oblik ROP-a, koji može dovesti do sljepoće ako se ne liječi pravovremeno, puno je korisnija mjera u procjeni javnozdravstvenog značaja ROP-a i postavljanju graničnih vrijednosti programa probira na ROP. Međutim, izravna usporedba pojavnosti izazovna je zbog različitih definicija teškog oblika ROP-a i ROP-a koji zahtijeva liječenje, kao i uporabe različitih kriterija u programima probira i istraživanjima.

U tablici 6 navedeni su podatci o pojavnosti ROP-a i teškog oblika ROP-a (stupanj 3 ili viši) koji zahtijevaju liječenje. Teški oblik ROP-a različito je definiran, različite su i gestacijske dobi i porođajne mase ispitivanih populacija, kao i periodi praćenja. Zbog svega navedenoga, potreban je oprez u interpretaciji navedenih podataka.

Tablica 6. Prikaz ukupne pojavnosti ROP-a i ROP-a trećega ili višeg stupnja u različitim državama.

Država	ROP ukupno (%)	ROP ≥ 3° (%)	GD i/ili PM	Populacija	Broj praćene djece (N)	Razdoblje praćenja (godine)
Hrvatska (7)	17,2	6,3	GD ≤ 32 tjedna i/ili PM < 1500 g	bolnica	221	2001. – 2008.
Hrvatska (106)	58,3 31,0	30,6 14,0	PM < 1500 g	bolnica	136	1998. – 2002. 2003. – 2007.
Srbija (19)	39,1	21,5	GD < 36 tjedana i/ili PM < 2000 g	bolnica	317	2006. – 2008.
Mađarska (107)	6,3	4,6		bolnica	543	1989. – 2009.
Austrija (108)		16,0	GD 22 – 26 tjedana	država	316	1999. – 2001.
Njemačka (109)	44.8 31.5	19,5 14,8	PM < 1000 g	bolnica	1473	1978. – 1992. 1993. – 2007.

UK (49)	23,2	12,3	GD < 32 tjedna i/ili PM < 1500 g	bolnica	410	1999. – 2009.
Turska (110)	30	5	GD ≤ 32 tjedna i/ili PM ≤ 1500 g	država	15745	2011. – 2013.
Iran (20)	17.4	5,1	PM ≤1500 g	bolnica	414	2007. – 2010.
Egipat (111)	19.2	3,4	GD ≤ 32 tjedna i/ili PM < 1500 g	bolnica	172	2009. – 2010.
Indija (112)	26.8 22.4	20,7 16	GD ≤ 34 tjedna i/ili PM < 2000 g	ruralna regija	4167	2011. – 2012. 2013. – 2015.
Brazil (18)	25,8	5,9	GD ≤ 32 tjedna ili PM ≤ 1500 g	bolnica	352	2002. – 2006.
Naše istraživanje	62,2	24	GD ≤ 32 tjedna ili PM ≤ 1500 g	bolnica	267	2009. – 2010.

Pojavnost bilo kojeg oblika ROP-a u našem istraživanju visoka je u odnosu na druge zemlje umjerenog stupnja razvoja dok je pojavnost teškog oblika ROP-a, koji je zahtijevao liječenje, u skladu s drugim umjereno razvijenim zemljama.

U istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka teški oblik ROP-a definiran je kao ROP stupanj III, a populacija je podijeljena u skupine gestacijske dobi ≤ 32 tjedna i porođajne mase < 1500 g i dva razdoblja ispitivanja (106). Koliko je djece dosegnulo predgranični stadij bolesti u kojemu je potrebno liječenje prema ETROP studiji (uz stupanj bolesti potrebno je odrediti zonu u kojoj je bolest kao i prisustvo „plus“ bolesti prema ICROP klasifikaciji), je li zabilježena retinopatija u djece dulje gestacijske dobi i veće porođajne mase te koje su osnovne mjere nedonošenosti (prosječna GD i PM) ispitivane skupine, nepoznato je. Autori izvješćuju o smanjenju ukupne pojavnosti ROP-a u dvama ispitivanim razdobljima (1998. – 2002. i 2003. – 2007.) s 58,3 % na 31,0 % u skupini djece < 1500 g, odnosno s 47,8 % na 23,3 % u skupini djece ≤ 32 tjedna. Pojavnost ROP-a u našem istraživanju usporediva je s prvim razdobljem ispitivanja navedene studije. Pojavnost teškog oblika ROP-a (ROP stupanj III) u navedenom istraživanju između dvaju vremenskih razdoblja smanjila se s 30,6 % na 14,0 % u skupini djece porođajne mase < 1500 g, odnosno s 22,4 % na 8,8 % u djece gestacijske dobi ≤ 32 tjedna. U našem istraživanju pojavnost teškog oblika ROP-a usporediva je s prvim razdobljem ispitivanja navedene studije.

U istraživanju provedenom u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu pojavnost bilo kojeg oblika ROP-a iznosila je 17,2 % dok je pojavnost teškog oblika ROP-a, koji zahtijeva liječenje, iznosila 5 % u devetogodišnjem razdoblju (2000. – 2009.) (7). Kriteriji uključivanja djece u probir na ROP, kao i definicija teškog oblika ROP-a, istovjetni su s našim kriterijima, no sva djeca rođena su u navedenoj kliničkoj bolnici. U našem istraživanju pojavnost bilo kojeg oblika, kao i teškog oblika ROP-a, značajno je viša. Osnovne mjere nedonošenosti (porođajna masa i gestacijska dob) nešto su niže u odnosu na naše istraživanje (vidi poglavlje 5.2.).

U prilog većoj ukupnoj pojavnosti ROP-a, kao i teškog oblika ROP-a u našem istraživanju, u usporedbi s dvama gore navedenim istraživanjima u Hrvatskoj, govori više podataka. Klinički bolnički centar Zagreb krovna je tercijarna ustanova koja zbrinjava najveći udio žena s patološkim trudnoćama, kao i velik dio najbolesnije prerano rođene djece u Hrvatskoj. Broj nedonoščadi uključene u program probira, u samo dvjema istraživanim godinama, premašuje broj pregledane djece u devetogodišnjem razdoblju navedenih studija (7, 106). Ugrožena nedonoščad transportirana je u našu ustanovu iz svih regija države. Kvaliteta primarne neonatološke skrbi neposredno nakon poroda i sam transport uvelike određuju daljnji ishod nedonoščeta (113). Transport rođenoga ugroženog nedonoščeta neusporedivo je lošiji način zbrinjavanja od transporta „in utero“ i rođenja djeteta u ustanovi koja ima sve potrebne uvjete za zbrinjavanje takve djece. Drugi čimbenici koji nisu obuhvaćeni istraživanjima, a bili bi vrijedni pokazatelji rizika razvoja ROP-a, su: primjena mehaničke ventilacije i kisika, druga oboljenja vezana uz nedonošenost (respiratorni distres sindrom, bronhopulmonalna displazija, nekrotizirajući enterokolitis, intraventrikularno krvarenje, sepsa) te parenteralna prehrana i uporaba pojačivača prehrane.

Djeca koja razvijaju teški oblik ROP-a u različitim jedinicama neonatalne skrbi umjereno razvijenih zemalja, čak i unutar jednoga grada, pokazuju značajnu varijabilnost gestacijske dobi i porođajne mase (114). To dodatno govori o razlikama u poboljšanju neonatalne skrbi i potrebi otkrivanja rizičnih čimbenika specifičnih za pojedinu populaciju.

6.2. Kreiranje programa probira – definicija rizične populacije

Temelj je učinkovitoga programa prevencije probir populacije pod rizikom za određenu bolest koja se pravodobnom intervencijom može spriječiti ili se barem mogu umanjiti njezine posljedice. U tu svrhu potrebno je definirati populaciju pod rizikom u kojoj bi provođenje takvih mjera bilo učinkovito.

ROP je bolest koja se javlja isključivo u populaciji prijevremeno rođene djece, no zahvaća samo dio te populacije, one najmanje i najnezrelije. Osnovne mjere nedonošenosti

djeteta, gestacijska dob i porođajna masa, ujedno su i glavni čimbenici rizika za razvoj ROP-a. S druge strane, granice GD-a, odnosno PM-a ispod koje se u određenoj populaciji počinje javljati ROP, značajno se razlikuju jer to ovisi o brojnim čimbenicima specifičnima upravo za tu populaciju. Iz navedenog proizlazi potreba istraživanja vlastite populacije pod rizikom jer je nemoguće primijeniti podatke dobivene na temelju analize jedne populacije na drugu populaciju. Na populaciji nedonoščadi u Hrvatskoj vrlo je malo objavljenih istraživanja o ROP-u, a ni jedno nije provedeno na nacionalnoj razini.

U našem istraživanju srednja PM djece koja su razvila ROP bila je 29,4±2,6 tjedana dok je prosječna PM iznosila 1243,2±341,9 g uz širok raspon vrijednosti obaju parametara. Raspon GD-a djece koja su razvila ROP iznosio je od 23,4 do 35,0 tjedana, a raspon PM-a od 620 do 2360 g. Raspon vrijednosti GD-a i PM-a djece koja su razvila teški oblik ROP-a, bio je minimalno uži: 23,4 – 33,3 tjedna, odnosno 620 – 2000 g.

U visokorazvijenim zemljama ROP se javlja gotovo samo u najnezrelije nedonoščadi. U SAD-u je srednja GD djece koja razvijaju ROP 25,4 tjedna (raspon 23 – 29 tjedana), a srednja PM 763 g s rasponom od 415 do 1255 g (2). Slično je i u drugim razvijenim zemljama poput Švedske i Švicarske koje imaju nacionalne registre oboljelih od ROP-a na temelju kojih se raspravlja o snižavanju gornje granice GD-a probira na ROP na 30 tjedana (115, 116). Za razliku od toga, u umjereno razvijenim zemljama, kao što su zemlje Latinske Amerike, prosječna PM je između 1000 do 1300 g sa širokim rasponom, dok prosječna GD značajno varira, od 26,3 do 33,5 tjedana sa širokim rasponom (2). U Kini je prosječna PM 1454 g (raspon 760 – 2500 g) dok je prosječna GD 29,8 tjedana (raspon 26 – 34 tjedna) (117). Izvješća pokazuju vrlo veliku varijabilnost unutar pojedine zemlje pa čak i unutar jednoga grada (114). U prilog tome govori i izvješće istraživanja provedenoga na KB „Sveti Duh“ u Zagrebu, gdje je prosječna GD iznosila 28,9±2,1 tjedan sa širokim rasponom od 24,4 do 34,6 tjedana, dok je prosječna PM iznosila 1165,5±267,6 g sa širokim rasponom vrijednosti od 600 do 1880 g (7).

Vrijednosti mjera nedonošenosti za populaciju djece koja su razvila ROP u našem istraživanju slična su vrijednostima zemalja s umjerenim stupnjem razvoja. Osnovni problem, koji proizlazi iz tako velikog raspona nedonoščadi koja razvijaju ROP, jest obuhvaćanje velikog dijela ukupne populacije nedonoščadi u program probira. Time broj djece koju treba oftalmološki pratiti biva relativno, a u mnogoljudnim zemljama poput Indije i Kine i apsolutno veći od onoga u razvijenim zemljama. To dodatno opterećuje program probira, a u nedostatku educiranih oftalmologa i sredstava čini ga nedostatnim i manjkavim. Također, velik broj nedonoščadi koja neće razviti ROP podvrgava se opetovanim, nepotrebnim, stresnim pregledima.

U Hrvatskoj je 2004. godine donesen prijedlog Nacionalnih smjernica za program probira i liječenja retinopatije nedonoščadi. Kriteriji za uključivanje nedonoščadi u probir na ROP su: porođajna masa manja ili jednaka 1500 g i/ili gestacijska dob manja ili jednaka 32 tjedna. Iznimno se uključuju zrelija i veća djeca ako neonatolog procijeni da je to potrebno zbog nestabilna kliničkog tijeka. U izmijenjenom Prijedlogu iz 2007. godine preporučeni inkluzijski kriteriji nisu se mijenjali.

U našem istraživanju 33 djece GD ≥ 32 tjedna imalo je ROP (19,9 % sve djece s ROP-om), od čega je njih sedmero razvilo teški oblik ROP-a. Također, 36 djece PM ≥ 1500 g imalo je ROP (21,7 % sve djece s ROP-om), od čega je njih osmero razvilo teški oblik ROP-a. Tek iznad granice PM-a od 2360 g, odnosno GD-a od 35,0 tjedana, ROP-a nije bilo. Slično je i u izvješću s KB-a „Sveti Duh“ gdje su gornje granice iznad kojih se ROP više nije javljao PM 1880 g, a GD 34,6 tjedana (7). Slično je i u drugim umjereno razvijenim zemljama gdje se teški oblik ROP-a javlja u djece starije od 32 tjedna i teže od 1500 g (110, 117).

Od ukupnog broja praćene djece 99 (37,1 %) ih je bilo GD ≥ 32 tjedna, a 95 PM ≥ 1500 g (35,6 %). Ovi podatci potkrepljuju gore navedenu tvrdnju da u populaciji nedonoščadi s velikim rasponom GD-a i PM-a koja razvijaju ROP, broj djece uključen u probir značajno raste. S obzirom na to da je pojavnost ROP-a manja u tim najzrelijim skupinama nedonoščadi, potrebno je pregledati veliki broj zdrave djece ne bi li se našlo jedno dijete s ROP-om.

S druge strane, potrebno je istaknuti ključnu i vrlo odgovornu ulogu neonatologa u procjeni djece GD ≥ 32 tjedna i PM ≥ 1500 g koju treba uključiti u probir. Kriteriji koje u tu svrhu koriste neonatolozi vrlo su različiti i neprecizno definirani pa samim time i subjektivni. Neki od kriterija koji se navode su: paritet, trajanje mehaničke ventilacije, dužina davanja kisika, dužina boravka u inkubatoru, infekcije, komorbiditet (bronhopulmonalna displazija, nekrotizirajući enteokolitis, intraventrikularno krvarenje) te loše napredovanje na tjelesnoj masi. Samo kontinuirano praćenje i analiza utjecaja pojedinih čimbenika rizika na razvoj ROP-a u određenoj populaciji moglo bi smanjiti subjektivnost u ocjeni neonatologa, a time i broj nepotrebnih pregleda. U Hrvatskoj je od ukupnog broja rođene djece 2016. godine bilo 1,02 % niske, 0,59 % vrlo niske i 0,46 % izrazito niske porođajne mase (118). Budući da je Hrvatska zemlja srednjih primanja s rastućom ekonomijom, očekivati je da će se u narednim godinama povećavati i populacija nedonoščadi koja preživljava. To će pak dovesti do povećanja broja djece koju treba uključiti u program probira na ROP. Stoga je potrebno što prije (re)definirati neonatološke inkluzijske kriterije za djecu GD ≥ 32 tjedna i PM ≥ 1500 g. Jedan je od važnih dodatnih kriterija postnatalni porast tjelesne mase.

6.3. Postnatalni porast tjelesne mase kao prognostički čimbenik za razvoj ROP-a

Nedonošenost i hiperoksija rano su definirani kao glavni rizični čimbenici. Opisani su i brojni drugi rizični čimbenici poput nekrotizirajućeg enterokolitisa, intraventrikularnog krvarenja, anemije, sepse i transfuzije krvi (16 – 18). Na temelju istraživanja postnatalnog porasta tjelesne mase pretpostavlja se da većina tih rizičnih čimbenika djeluje zajedničkim putem snižavanja serumske koncentracije IGF-1 (21) i može biti „uhvaćena“ u prediktivnom modelu ROP-a samo na temelju mjerenja postnatalnog porasta tjelesne mase.

Velik raspon metoda za procjenu postnatalnog porasta u dosadašnjim studijama otežava usporedbu rezultata među studijama (119). Različitost je izražena i u vrsti ROP-a koji se opisuje od bilo kojeg oblika ROP-a do različitih klasifikacija teškog oblika ROP-a. Postnatalni porast najčešće je analiziran u prvih šest tjedana nakon poroda.

Wallace i suradnici regresijskom analizom pokazali su da je teški oblik ROP-a (stupanj 3 ili viši) povezan s gestacijskom dobi, postnatalnim porastom tjelesne mase u prvih šest tjedana života, volumenom transfuzije eritrocita i sepsom (17). Wang i sur. istražili su povezanost postnatalnog porasta tjelesne mase i bilo kojeg oblika ROP-a (120). Proporcija porasta tjelesne mase definirana je kao tjelesna masa mjerena u 4. i 6. tjednu života umanjena za porođajnu masu i podijeljena s porođajnom masom. Značajnom se pokazala samo proporcija tjelesne mase u četvrtom tjednu postnatalne dobi. Anuk İnce i sur. dokazali su da je niži postnatalni porast tjelesne mase i proporcija porasta u 4. i 6. tjednu života prediktor razvoja stupnja 3+ ROP-a (121). U istraživanju Jongmoon i sur. uspoređivan je relativni porast postnatalne tjelesne mase (tjelesna masa umanjena za porođajnu masu i podijeljena s porođajnom masom i postnatalnom dobi – g/kg/dan) u 2., 4. i 6. tjednu s razvojem ROP-a koji je zahtijevao liječenje (ROP tip I) (122). Značajnim se pokazao samo relativni porast tjelesne mase u drugom tjednu života. Lundgren i sur. pokazali su da samo tjelesna masa (odnosno odstupanje od normograma postnatalnog porasta tjelesne mase) pri prvom nalazu retinopatije može predvidjeti nastajanje teškog oblika ROP-a koji zahtijeva liječenje (123).

U našem istraživanju smanjeni postnatalni porast tjelesne mase u djece koja su razvila blagi, odnosno teški oblik ROP-a, u odnosu na djecu bez ROP-a, pokazao se značajnim čak do 84. dana života. No, budući da je smisao prediktivnog modela predvidjeti razvoj ROP-a prije nego što je on klinički uočljiv, odlučili smo koristiti postnatalni porast u prvih 28 dana po uzoru na nedavno objavljen algoritam CO-ROP (55).

CO-ROP ujedno je i najjednostavniji opisani algoritam probira na ROP koji se temelji na postnatalnom porastu tjelesne mase. Za razliku od prijašnjih algoritama, koji su opetovano iz tjedna u tjedan procjenjivali rizik razvoja ROP-a i na osnovi toga oglašavali alarm za djecu

pod povećanim rizikom, ovaj algoritam je jednokratan, jednostavan i brz postupak primjenjiv 28 dan djetetova života. To je njegova najveća prednost u prezaposlenom okruženju neonatološke jedinice intenzivnog liječenja. Model preporučuje probir djece na ROP ako je GD ≤ 30 tjedna i PM ≤ 1500 g i porast tjelesne mase u prvih mjesec dana ≤ 650 g. Alarm za razvoj teškog oblika ROP-a je porast ≤ 400 g. Model je točno predvidio 100 % djece koja su razvila teški oblik ROP-a i 96,5 % djece koja su razvila ROP bilo kojeg stupnja. Da se primijenio u praksi, broj pregledane djece bio bi smanjen za 23,7 % u odnosu na postojeće američke smjernice, odnosno za 45,9 % ako bismo gledali samo teški oblik ROP-a. U drugoj studiji osjetljivost CO-ROP modela bila je 98,8 % za ROP tip I, 95,7 % za ROP tip II te 95 % za bilo koji stupanj ROP-a (56).

Primijeniti iste granične vrijednosti GD-a, PM-a te postnatalnog porasta u 28 dana na našu populaciju, koja uključuje i veću i zreliju nedonoščad, bilo bi neopravdano. Stoga smo u našem istraživanju analizirali koje su to granične vrijednosti postnatalnog porasta tjelesne mase u prvih 28 dana koje bi obuhvatile svu djecu koja su razvila blagi, odnosno teški oblik ROP-a. Granična vrijednost iznad koje ni jedno dijete nije razvilo blagi ROP iznosila je 932 g dok je za teški oblik ROP-a iznosila 660 g. I jedna i druga vrijednost značajno su više od onih u navedenim studijama, no to je i očekivano s obzirom na specifičnost naše populacije.

Dodatno smo analizirali granične vrijednosti GD-a, PM-a i postnatalnog porasta tjelesne mase u prvih 28 dana kao kriterije za uključivanje u program probira na ROP. Kao samostalni kriterij jedino je porast tjelesne mase u prvih 28 dana ≤ 932 g sa 100-postotnom osjetljivošću predvidio sve oblike ROP-a, odnosno porast ≤ 660 g predvidio sve oblike teškog ROP-a. Također, jedino je kombinacija kriterija GD ≤ 32 tjedna i/ili PM1500 g i/ili postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 932 g pokazala 100-postotnu osjetljivost u predikciji bilo kojeg oblika ROP-a. Isto tako, samo je kombinacija kriterija GD ≤ 32 tjedna i/ili PM ≤ 1500 g i/ili postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 660 g pokazala 100-postotnu osjetljivost u predikciji bilo kojeg oblika ROP-a. Iz svega dosad navedenoga proizlazi da bi se ove kombinacije kriterija mogle primijeniti kao dodatno pomagalo u postojećem programu probira koji ima neadekvatno definiran „nestabilni klinički tijek“ u djece GD ≥ 32 tjedna i/ili PM ≥ 1500 g.

Dvije značajne iznimke, koje nikako ne mogu biti obuhvaćene samo postnatalnim porastom tjelesne mase, uporaba su mehaničke ventilacije i kisika kao jednog od glavnih čimbenika rizika te nefiziološki porast tjelesne mase (hidrocefalusa, anasarka) (21, 56). Uloga neonatologa stoga i dalje ostaje ključna u procjeni rizika za razvoj ROP-a u djece GD ≥ 32 tjedna i PM ≥ 1500 g.

Jedna od opisanih dobrobiti dosadašnjih algoritama je smanjenje broja nepotrebnih pregleda djece koja nisu razvila ROP. U našem istraživanju, ako bismo se za probir na ROP koristili samo kriterijima postnatalnog porasta tjelesne mase u 28 dana, broj pregledane djece smanjio bi se za otprilike 10 %, što je značajno manje u odnosu na izvješća s uporabom CO-ROP algoritma (~23 %), odnosno WINROP algoritma (~75 %) (55, 56, 45, 46). Razlog tomu je viša incidencija bilo kojeg oblika ROP-a u našoj populaciji u odnosu na navedena istraživanja.

7. Zaključak

Analizom podataka, dobivenih u ovom retrospektivnom istraživanju, potvrđena je hipoteza da nedonoščad s manjim postnatalnim porastom tjelesne mase u prvih 28 dana života, ima veći rizik razvoja retinopatije nedonoščadi bez obzira na gestacijsku dob i porođajnu masu.

Postnatalni porast tjelesne mase u prvih 28 dana, kao jednostavan biomarker, može poslužiti u programu probira na ROP sljedećim načinom: za predikciju bilo kojeg oblika ROP-a, uz postojeće kriterije gestacijske dobi (GD) ≤ 32 tjedna i/ili porođajne mase (PM) ≤ 1500 g, dodati kriterij i/ili postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 932 g, a za predikciju teškog oblika ROP-a uz postojeće kriterije GD ≤ 32 tjedna i/ili PM ≤ 1500 g, dodati kriterij i/ili postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 660 g. Važna iznimka od ovog pravila uporaba je mehaničke ventilacije i kisika za koju rizik od posljedičnog razvoja ROP-a mora procijeniti neonatolog u djece GD ≥ 32 tjedna i PM ≥ 1500 g. Također, navedene kriterije nije moguće primijeniti u nedonoščadi s nefiziološkim porastom tjelesne mase.

Pojavnost ROP-a iznosila je 62,2 % (166/267). Prosječna GD djece koja su razvila ROP iznosila je 29,4±2,6 tjedana, a PM 1243,2±341,9 g uz široki raspon vrijednosti GD-a od 23,4 do 35,0 tjedana, odnosno PM-a od 620 do 2360 g. Najveći udio teškog ROP-a bio je u najnezrelije djece GD ≤ 28 tjedana (60,7 %) i PM ≤ 999 g (60,0 %). S druge strane, čak 33 djece GD ≥ 32 tjedna imalo je ROP (19,9 % sve djece s ROP-om), od čega je njih sedmero razvilo teški oblik ROP-a. Također, 36 djece PM ≥ 1500 g imalo je ROP (21,7 % sve djece s ROP-om), od čega je njih osmero razvilo teški oblik ROP-a. Od ukupnog broja praćene djece, 26,6 % (71/267) razvilo je oblik ROP-a kod kojeg je bilo potrebno liječenje laserskom fotokoagulacijom mrežnice.

8. Sažetak

Postojeći kriteriji probira na retinopatiju nedonoščadi (ROP) u našoj državi definirani su graničnim vrijednostima gestacijske dobi (GD) 32 tjedna i/ili porođajne mase (PM) 1500 g. Iznimno se uključuju i djeca iznad tih graničnih vrijednosti ako su „nestabilna kliničkog tijeka“ i prema procjeni neonatologa pod povećanim rizikom za razvoj ROP-a.

Cilj ovog rada bio je, na temelju jednostavnog biomarkera – postnatalnog porasta tjelesne mase, ispitati mogućnost primjene ovog kriterija u programu probira na ROP.

Retrospektivno su analizirani podatci 267 nedonoščadi praćene u sklopu programa probira na ROP u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2010.

Postnatalni porast tjelesne mase u prvih 28 dana u nedonoščadi koja su razvila blagi, odnosno teški oblik ROP-a, značajno je manji u odnosu na djecu bez ROP-a. Granična vrijednost porasta tjelesne mase u 28 dana iznad koje ni jedno dijete nije razvilo ROP, odnosno teški oblik ROP-a, iznosi 932 g, odnosno 660 g. Uključivanje navedenih kriterija, uz postojeće kriterije GD ≤ 32 tjedna i/ili PM ≤ 1500 g, imalo bi 100-postotnu osjetljivost. Pojavnost ROP-a iznosila je 62,2 % (166/267). Prosječna GD djece koja su razvila ROP iznosila je 29,4±2,6 tjedana, a PM 1243,2±341,9 g uz širok raspon vrijednosti GD-a od 23,4 do 35,0 tjedana, odnosno PM-a od 620 do 2360 g. Najveći udio teškog ROP-a bio je u najnezrelije djece GD ≤ 28 tjedana (60,7 %) i PM ≤ 999 g (60,0 %). S druge strane, čak 33 djece GD ≥ 32 tjedna imalo je ROP (19,9 % sve djece s ROP-om), od čega je njih sedmero razvilo teški oblik ROP-a. Također, 36 djece PM ≥ 1500 g imalo je ROP (21,7 % sve djece s ROP-om), od čega je njih osmero razvilo teški oblik ROP-a. Od ukupnog broja praćene djece, 26,6 % (71/267) razvilo je oblik ROP-a kod kojeg je bilo potrebno liječenje laserskom fotokoagulacijom mrežnice.

Postnatalni porast tjelesne mase u prvih 28 dana, kao jednostavan biomarker, može poslužiti u programu probira na ROP sljedećim načinom: za predikciju bilo kojeg oblika ROP-a, uz postojeće kriterije GD ≤ 32 tjedna i/ili PM ≤ 1500 g dodati kriterij i/ili postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 932 g, a za predikciju teškog oblika ROP-a, uz postojeće kriterije GD ≤ 32 tjedna i/ili PM ≤ 1500 g dodati kriterij i/ili postnatalni porast tjelesne mase u 28 dana ≤ 660 g. Važna iznimka od ovog pravila uporaba je mehaničke ventilacije i kisika za koju rizik od posljedičnog razvoja ROP-a mora procijeniti neonatolog u djece GD ≥ 32 tjedna i PM ≥ 1500 g. Također, navedene kriterije nije moguće primijeniti u nedonoščadi s nefiziološkim porastom tjelesne mase.

9. Summary

Existing screening criteria for neonatal retinopathy (ROP) in our state are defined by two cut-off values: gestational age (GA) ≤ 32 weeks and/or birth weight (BW) ≤ 1500 g. Infants above these limit values with an "unstable clinical course" and at increased risk for ROP development according to neonatologists are exceptionally included.

The aim of this study was to examine the possibility of application of a simple biomarker – a postnatal weight gain as an additional criterion in ROP screening.

Medical records of 267 premature infants followed and screened for ROP at the Clinical hospital Zagreb from January 2009 to December 2010 were retrospectively reviewed.

Postnatal weight gain in the first 28 days in premature infants with a mild or severe ROP was significantly lower in comparison with premature infants without ROP. The cut-off value of postnatal weight gain in first 28 days above which not a single child developed mild or severe ROP was 932 g and 660 g respectively. If these criteria would have been applied with the current criteria (GA ≤ 32 and/or BW ≤ 1500 g) sensitivity would have been 100 %. ROP incidence was 62,2 % (166/267). Mean GA of infants who developed ROP was 29,4±2,6 weeks, mean BW 1243,2±341,9 g with wide range of GA (23,4 - 35,0 weeks) and BW (620 – 2360 g. The highest share of severe ROP was shown in the most immature infants with GA ≤ 28 weeks (60,7 %) and BW ≤ 999 g (60,0 %). On the other hand, 33 infants with GA ≥ 32 weeks had ROP (19,9 % of all infants with ROP) of whom seven developed severe ROP. Likewise, 36 infants with BW ≥ 1500 g had ROP (21,7 % of all infants with ROP) of whom eight developed severe ROP. Of all infants screened for ROP, 26,6 % (71/267) developed severe ROP which required laser photocoagulation.

Postnatal weight gain in the first 28 days as a simple biomarker can be applied in ROP screening as follows: for the prediction of any form of ROP in addition to the existing criteria GA ≤ 32 weeks and/or BW ≤ 1500 g a criteria and/or postnatal weight gain in 28 days ≤ 932 g, needs to be included, for the prediction of a severe ROP in addition to the existing criteria GA ≤ 32 weeks and/or BW ≤ 1500 g a criteria and/or postnatal weight gain in 28 days ≤ 660 g needs to be included. An important exception to this rule is the use of mechanical ventilation and oxygen for which the risk of consequent ROP development has to be evaluated by a neonatologist in children of GA ≥ 32 weeks and BW ≥ 1500 g. The aforementioned criteria cannot be applied in premature infants with nonphysiological weight gain.

10. Popis literature

1. Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - the right to sight. Bull World Health Organ. 2001;79(3):227-32.

2. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, i sur.; 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.

3. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle -income countries. Lancet. 1997;350:12-14.

4. 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.

5. Csik T, Šimek T, Pavičić Astaloš J, Merc I, Slugan I, Jambrek B. Retinopathy of prematurity as a cause of blindness in Croatia. Acta Clin Croat. 2008;47(Suppl 1):11-14.

6. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ i sur. 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.

7. Petrinović-Dorešić, J. Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011.

8. Terry TL. Extreme prematurity and Fibroblastic Overgrowth. Preliminary Report. Am J ophthalmol. 1942;25:203.

9. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. Med J Aust. 1951;2:48-50.

10. Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Arch Ophthalmol. 1956;56:481-543.

11. King M. Retrolental fibroplasia. Arch Ophthalmol. 1950;43:695-709.

12. Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. Chin Med J (Engl). 2010 Oct;123(20):2929-37.

13. 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.

14. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The Biology of Retinopathy of Prematurity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. Clinics in perinatology. 2013 Jun;40(2):201-214.

15. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(12):5177-82.

16. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(5):F371–5.

17. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2000 Dec;4(6):343-7.

18. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. Eye (Lond). 2009 Jan;23(1):25-30.

19. Knežević S, Stojanović N, Oros A, Savić D, Simović A, Knežević J. Analysis of risk factors in the development of retinopathy of prematurity. Srp Arh Celok Lek 2011;139(7-8):433-8.

20. Sabzehei MK, Afjeh SA, Dastjani Farahani A, Shamshiri AR, Esmaili F. Retinopathy of Prematurity: Incidence, Risk Factors, and Outcome. Archives of Iranian medicine. 2013;16:507-12.

21. Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. Clin Perinatol. 2013 Jun;40(2):261-70.

22. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. Early Human Development. 2008;84:83–88.

23. Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of prematurity and associated factors. Int Ophthalmol Clin. 1999;39(2):29–48.

24. 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.

25. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94:193-195.

26. Hellstrom A, Engstöm E, Hard AL i sur. 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.

27. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. Lancet. 1995;346:1464–5.

28. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2006;10:445-448.

29. 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: e1483–e1492.

30. Raghuveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. Neonatology. 2011;100(2):116-29.

31. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I i sur. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. Growth Horm IGF Res. 2016 Oct-Dec;30-31: 75–80.

32. Stenson BJ. Oxygen saturation targets for extremely preterm infants after the NeOProM trials. Neoplasma. 2016;109:352–358.

33. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 2015;169:332–340.

34. 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.

35. Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erithropoietin and risk for retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2006;10:143-149.

36. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W i sur. Esential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. Science.1997 Jun 13;276(5319):1706–1709.

37. Smith LE, Shen W, Perruzzi C i sur. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. Nat Med. 1999;5(12):1390–1395.

38. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW i sur. Circulating insulinlike growth factor I levels in newborn premature and fullterm infants followed longitudinally. Early Hum Dev.1986;13:37–46.

39. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J i sur. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2006;124:1711–1718.

40. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL i sur. 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.

41. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M i sur. Low IGF-I suppresses VEGFsurvival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(10):5804–5808.

42. Fang JL, Sorita A, Carey WA i sur. Interventions to Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-Analysis. Pediatrics. 2016 Apr;137(4). Epub 2016 Mar 9.

43. Lenhartova N, Matasova K, Lasabova Z, Javorka K, Calkovska A. Impact of early aggressive nutrition on retinal development in premature infants. Physiol Res. 2017 Sep 22;66(Suppl 2):S215-S226.

44. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E i sur. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. Arch Ophthalmol. 2009 May;127(5):622-7.

45. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E i sur. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. Pediatrics. 2009;123:e638–e645.

46. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal Postnatal Weight Measurements for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2010;128(4):443-447.

47. Hard AL, Lofqvist C, Fortes Filho JB i sur. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. Arch Ophthalmol. 2010;128:1432–6.

48. Zepeda-Romero LC, Hård AL, Gomez-Ruiz LM i sur. Prediction of Retinopathy of Prematurity Using the Screening Algorithm WINROP in a Mexican Population of Preterm Infants. Arch Ophthalmol. 2012;130(6):720–723.

49. Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H i sur. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:F29–F33.

50. Wu C, Lofqvist C, Smith LE i sur. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2012;130:992–9.

51. Lundgren P, Hård AL, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LE, Hellström A. Implementing higher oxygen saturation targets reduced the impact of poor weight gain as a predictor for retinopathy of prematurity. Acta Paediatr. 2017 Sep 5. doi:10.1111/apa.14049. [Epub ahead of print]

52. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE i sur. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. Pediatrics. 2011;127(3):e607–14.

53. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE i sur. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. Arch Ophthalmol. 2012 Dec;130(12):1560-5.

54. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. Eye (Lond). 2012 Mar;26(3):400-6.

55. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA i sur. The Colorado-retinopathy of prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. J AAPOS. 2016 Feb;20(1):19-24.

56. Cao JH, Wagner BD, Cerda A i sur. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. J AAPOS. 2016 Jun;20(3):220-5.

57. Huang JM, Lin X, He YG, Cao JH. Colorado Retinopathy of Prematurity Screening Algorithm (CO-ROP): a validation study at a tertiary care center. J AAPOS. 2017 Apr;21(2):152-155.

58. Binenbaum G, Tomlinson LA. Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study: Rationale, Design, and Subject Characteristics. Ophthalmic Epidemiology. 2017:24(1):36-47.

59. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE i sur; 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.

60. Clarke WN, Hodges E, Noel LP, Roberts D, Coneys M. The oculocardiac reflex during ophthalmoscopy in premature infants. Am J Ophthalmol. 1985;99(6):649-651.

61. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. 1996;80(5):425-428.

62. Kleberg A, Warren I, Norman E i sur. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. Pediatrics. 2008;121(5):e1267-e1278.

63. Grabska J, Walden P, Lerer T i sur. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? J Perinatol. 2005 Jan;25(1):33-5.

64. Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. Pain Management Nursing. 2004;5(4):160-168.

65. Van der Heijden MJE, Oliai Araghi S, Jeekel J, Reiss IKM, Hunink MGM, van Dijk M. Do Hospitalized Premature Infants Benefit from Music Interventions? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016;11(9):e0161848.

66. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1984;102:1130-1134.

67. 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.

68. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-999.

69. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D, ur. Seminaria ophthalmologica: Udžbenik oftalmologije. 3. izd. Osijek: Cerovski d.o.o.; 2014.str. 230.

71. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. Arch Ophthalmol. 1990;108:195-204.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematuriy. Am J Ophthalmology. 1992;114:589-592.

77. 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.

78. Fielder AR, Shaw DE, Robindon J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. Eye. 1992; 6:233-242.

79. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988; 106:471-479.

80. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. Ophthalmology. 2004; 111(10): 1894-1898.

81. Hikichi T, Nomiyama G, Ikeda H, Yoshida A. Vitreous changes after treatment of retinopathy of prematurity. Jpn J Ophthalmol. 1999;43:543–5.

82. McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 1993;4:76-80.

83. Pertl L, Steinwender G, Mayer C i sur. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. PLoS One. 2015 Jun 17;10(6):e0129383

84. Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. Eye (Lond). 2016 Mar;30(3):333-41.

85. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuag AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:603–615.

86. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. Am J Ophthalmol. 2013; 155(1):150–8 e1.

87. RAINBOW Study: RAnibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity (RAINBOW). ClinicalTrials.gov. [Internet]. 2017 [pristupljeno 27.10.2017.]. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02375971

88. Hubbard GB. Surgical Management of Retinopathy of Prematurity. Curr Opinion Ophthalmol. 2008;19(5):384-390.

89. O'Connor A, Fielder AR. Long term ophthalmic sequelae of prematurity. Early Hum Dev. 2008 Feb;84(2):101-6.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening. Public health papers No. 34. Geneva: World Health Organization, 1968.

95. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):189-95.

96. Braverman RS, Enzenauer RW. Socioeconomics of retinopathy of prematurity in-hospital care. Arch Ophthalmol. 2010 Aug;128(8):1055-8.

97. Li Q, Wang Z, Wang R i sur. A Prospective Study of the Incidence of Retinopathy of Prematurity in China: Evaluation of Different Screening Criteria. J Ophthalmol. 2016;2016:5918736.

98. VISION 2020. Guidelines for ROP Screening and Treatment in Latin American Countries [Internet]. Pan-American Association of Ophthalmology [pristupljeno 31.10.2017]. Dostupno na: http://www.paao.org/images/Downloads/english/pdf/2010_ROPGuidelines.pdf.

99. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Godišnji obračun bruto domaćeg proizvoda za 2015. ESA (2010). Priopćenje 2017. (godina 54.);12.1.4.; Zagreb, 24. svibnja 2017.

100. Petrinović-Dorešić J, Dorn Lj, 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.

101. Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc. 2004;102:233-48;discussion 248-50.

102. Lumley J. The epidemiology of preterm birth. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1993 Sep;7(3):477-98.

103. 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.

104. United Nations Development Programme. Human Development Report 2016 - Human Development for everyone [Internet]. United Nations Development Programme [pristupljeno 2.11.2017.]. Dostupno na: http://hdr.undp.org/sites/default/files/2016_human_development_report.pdf

105. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. Clin Perinatol. 2013 Jun;40(2):185-200.

106. Prpić I, Mahulja-Stamenković V, Kovačević D, Škarpa-Prpić I. Prevalence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population in Croatia. Coll Antropol. 2011;35(Suppl 2):69–72.

107. 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.

108. Weber C, Weninger M, Klebermass K i sur. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. Wien Klin Wochenschr. 2005;117(21–22):740–6.

109. Schwarz EC, Grauel EL, Wauer RR. Kein Anstieg von Inzidenz, Therapie- und Erblindungsrate der Retinopathia praematurorum in einem universitaren Perinatalzentrum Level 1-eine prospektive Beobachtungsstudie von 1978-2007. Klin Monbl Augenheilkd. 2011; 228(3):208–19.

110. Bas AY, Koc E, Dilmen U i sur. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. British Journal of Ophthalmology. 2015; 99:1311-1314.

111. Hakeem Abdel HAA, Mohamed Gamal B, Othman Mohamed F. Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2012;19(3):289-294.

112. Vinekar A, Jayadev C, Kumar S i sur. Impact of improved neonatal care on the profile of retinopathy of prematurity in rural neonatal centers in India over a 4-year period. Eye Brain. 2016 May 20;8:45-53.

113. Stanojević M. Prijevremeni porod. Paediatr Croat. 2016;60 (Supl 1):137-145.

114. Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. Pediatrics. 2010 Aug; 126(2):e410-7.

115. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP – a national quality register. Acta Ophthalmol. 2015 May;93(3):265-8.

116. Gerull R, Brauer V, Bassler D i sur; Swiss Neonatal Network & Follow-up Group. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006–2015: a population-based analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;September 15 [Epub ahead of print]

117. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? British Journal of Ophthalmology. 2006;90:268-271.

118. Đelmiš J, Juras J, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2016. godini. Gynecol Perinatol. 2017;26:Suppl.1;3-18

119. Klevebro S, Lundgren P, Hammar U i sur. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. BMJ Open. 2016;6:e012872.

120. Wang Z-H, Gao P-F, Bai H, Li Y-Y. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. International Journal of Ophthalmology. 2015;8(6):1207-1210.

121. Anuk İnce D, Gülcan H, Hanta D i sur. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Turk J Pediatr. 2013 May-Jun; 55(3):304-8.

122. Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. Korean Journal of Pediatrics. 2015; 58(2):52-59.

123. Lundgren P, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LE, Hård AL, Hellström A. Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. Br J Ophthalmol. 2014 Nov; 98(11):1565-9.

11. Životopis

Ivana Behin Šarić rođena je 9. prosinca 1982. u Koprivnici, gdje je provela djetinjstvo i završila Osnovnu školu „Braća Radić“, a potom i Prirodoslovno-matematičku gimnaziju „Fran Galović“. Najsunčaniji zimski semestar svojeg školovanja (1999./2000.) uživala je na Havajima, u Sjedinjenim Američkim Državama, kao stipendist Instituta Otvoreno društvo Hrvatska u okviru razmjene učenika srednjih škola.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2001. godine, a završava 2007. godine kada se zapošljava u Općoj bolnici „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici kao liječnik pripravnik. Nakon uspješno položenoga državnog stručnog ispita nastavlja raditi u koprivničkoj bolnici na Odjelu za samostalnu djelatnost oftalmologije. U siječnju 2009. započinje sa specijalizacijom iz oftalmologije u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ pod mentorstvom dr. sc. Jelene Petrinović-Dorešić i zahvaljujući njezinoj ljubavi prema djeci i sama se zaljubljuje u dječju oftalmologiju. Godine 2010. upisuje poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, dobiva stipendiju Američko-austrijske fondacije: Weill Cornell Seminar *Ophthalmology* u Salzburgu te nagradu Hrvatskoga oftalmološkog i optometrijskog društva za najbolji uradak o glaukomu: Tečaj za specijalizante Europskoga glaukomskog društva u Ženevi. Godinu dana kasnije sudjeluje na projektu „Ambliopija u četverogodišnje djece Grada Zagreba“ i stvaranju udžbenika oftalmologije i optometrije „Seminaria ophthalmologica“. Nakon položenoga specijalističkog ispita 2014. godine vraća se u rodni kraj i radi u Dječjoj očnoj ambulanti Jedinice za samostalnu djelatnost oftalmologije Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“, a od veljače 2018. ponovno je u Zagrebu, u Poliklinici Ghetaldus.

Članica je Hrvatskoga liječničkog zbora i Sekcije za dječju oftalmologiju i strabizam Hrvatskoga oftalmološkog i optometrijskog društva.

Kontakt: e-adresa – ivana_behin@yahoo.com