Incidencija i rizični čimbenici retinopatije u rizičnoj skupini nedonoščadi na Odjelu za neonatologiju KBC-a Split

Bandić, Julijana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:459278

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Julijana Bandić

INCIDENCIJA I RIZIČNI ČIMBENICI RETINOPATIJE U RIZIČNOJ SKUPINI NEDONOŠČADI NA ODJELU ZA NEONATOLOGIJU KBC-a SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mirjana Vučinović

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Julijana Bandić

INCIDENCIJA I RIZIČNI ČIMBENICI RETINOPATIJE U RIZIČNOJ SKUPINI NEDONOŠČADI NA ODJELU ZA NEONATOLOGIJU KBC-a SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mirjana Vučinović

Split, srpanj 2017.

Zahvalila bih svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Vučinović na nesebičnoj pomoći, toplim savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška tijekom ovoga akademskog putovanja. Hvala mojim roditeljima na žrtvama, savjetima i nesebičnoj ljubavi. Hvala sestrama i bratu koji su mi dane ispunjavali smijehom i učinili ovaj put mnogo lakšim.

Hvala prijateljima i kolegama na svim sretnim trenutcima tijekom studentskog života.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1. DEFINICIJA RETINOPATIJE NEDONOŠČADI 2

1.2. JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ RETINOPATIJE NEDONOŠČADI 2

1.3. POVIJEST RETINOPATIJE NEDONOŠČADI 3

1.4. INCIDENCIJA 5

1.5. PATOFIZIOLOGIJA ROP-a 7

1.5.1. Razvoj fetalnih krvnih žila u oku 7

1.5.2. Patogeneza ROP-a 7

1.6. KLINIČKI RIZIČNI ČIMBENICI RAZVOJA ROP-a 10

1.6.1. Dob trudnoće i porodna masa 10

1.6.2. Utjecaj IGF-1 i postnatalne uhranjenosti 11

1.6.3. Utjecaj kisika 11

1.6.4. Infekcija i sistemski upalni odgovor 12

1.6.5. Majčina preeklampsija 13

1.6.6. Transfuzije eritrocita 13

1.6.7. Hiperglikemija 13

1.6.8. Trombocitopenija 14

1.6.9. Ugljikov dioksid i acidoza 14

1.6.10. Manjak vitamina E 14

1.6.11. Višeplodne trudnoće 14

1.6.12. *Ductus arteriosus persistens* 15

1.7. KOMORBIDITETI 15

1.8. OBLICI I KLASIFIKACIJA BOLESTI 16

1.9. DIJAGNOZA 22

1.9.1. Program probira na ROP 22
1.10. LIJEČENJE 26
1.10.1. Krioterapija 26
1.10.2. Laser 26
1.10.3. Ishod liječenja 28
1.10.4. Drugi oblici liječenja 28
1.11. PROGNOZA I BUDUĆNOST 29
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 30
3. MATERIJALI I METODE 32
3.1. PACIJENTI 33
3.2. KRITERIJI ZA PREGLED OČIJU 33
3.3. NAČIN PREGLEDA OČIJU 33
3.4. VREMENSKI RASPORED PREGLEDA OČIJU 34
3.5. RIZIČNI ČIMBENICI ZA ROP 35
3.6. DEFINICIJA RIZIČNIH ČIMBENIKA 35
3.7. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA 35
4. REZULTATI 37
4.1.1. Pojavnost retinopatije prema dobi trudnoće 41
4.1.2. Pojavnost retinopatije prema porodnoj masi 42
5. RASPRAVA 50
6. ZAKLJUČAK 56
7. LITERATURA 58
8. SAŽETAK 68
9. SUMMARY 70
10. ŽIVOTOPIS 73

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 u malom, ali značajnom postotku te djece (1). Što je dijete ranije rođeno, postoji veći rizik za razvoj ovog poremećaja, a posebno je ugrožena skupina nedonoščadi rođene prije 32. tjedna dobi trudnoće (DT) i porodne mase (PM) manje od 1500 grama (1,2). Retinopatija nedonoščadi je multifaktorijalna bolest koja se pojavljuje u različitim oblicima, od blagih i srednje teških koji se spontano zaustavljaju, do vrlo teških i progredirajućih oblika koji u konačnici vode djelomičnom ili potpunom gubitku vida (1). Danas se procjenjuje da je 50 000 djece u svijetu slijepo zbog retinopatije, a vjerojatno je znatno veći broj onih koji imaju jednostranu slabovidnost ili različite oblike oštećenja vida (3).

1.2. JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ RETINOPATIJE NEDONOŠČADI

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, ROP je na trećem mjestu svih preventibilnih uzroka sljepoće u cjelokupnoj populaciji. Sljepoća i slabovidnost kao posljedice ROP-a nastaju na samom početku života, a izazivaju trajni doživotni invaliditet. Štoviše, sljepoća kao posljedica ROP-a često je praćena udruženim neurorazvojnim odstupanjima koja su posljedica nedonošenosti, a koja dodatno otežavaju život. Istraživanja pokazuju kako je teška retinopatija s nepovoljnim ishodom značajno povezana s neurokognitivnim deficitom, poteškoćama učenja i komunikacije (4).

Unatoč činjenici da ROP predstavlja teški javnozdravstveni problem, on je jedan od rijetkih uzroka sljepoće čija se pojavnost preventivnim mjerama može spriječiti, a teške posljedice ove bolesti u vrlo velikom postotku mogu izbjeći.

1.3. POVIJEST RETINOPATIJE NEDONOŠČADI

Prvi opis retinopatije nedonoščadi nalazi se u radu Terryja iz 1942. godine. Zanimljivo je da je autor već tada uočio kako se radi o bolesti progresivnog karaktera koja je karakterizirana nastajanjem fibroznog tkiva u pozadini leće. Iako je prvi puta bolest opisana na svega 7 pacijenata, autor je uočio da se javlja isključivo u veoma nezrele novorođenčadi niske porodne mase i nazvao ju retrolentalnom fibroplazijom (RLF) (5). Sljedećih desetljeća RLF postaje jedan od vodećih problema svih pedijatara i oftalmologa.

Campbell je, deset godina kasnije, prvi opisao uzročno - posljedičnu povezanost korištenja visokih koncentracija kisika u udahnutom zraku i pojave bolesti (6). Glavni uzrok bolesti karakterizirane potpunom ablacijom (lat. *ablatio*) mrežnice bilo je nekontrolirano korištenje kisika u inkubatorima s ciljem spašavanja života nedonoščadi (7). Kasnija istraživanja samo su potvrdila razornu ulogu neograničene primjene kisika u razvoju retinopatije (8-10).

Kliničko – patološko istraživanje Ryana i suradnika provedeno između 1948. i 1950. g. u Bolnici za žene u Melbournu u Australiji opisuje 23 slučaja RLF nastala isključivo u one djece koja su bila smještena u inkubatoru i prepuštena nadzoru medicinskih sestara koje su u ono vrijeme bile ovlaštene neograničeno koristiti kisik (11). Ovo je istraživanje pomoglo razumjeti da se normalan ljudski fetus nalazi u „stanju cijanoze" te da čak i normalne koncentracije kisika mogu biti toksične za njegova nezrela tkiva. Temeljem ove i sličnih studija promijenila se dotadašnja klinička praksa te se već krajem 1950. g. primjena kisika ograničava isključivo na novorođenčad s cijanozom što konačno rezultira dramatičnim padom incidencije retinopatije.

Vremensko razdoblje između 1940. i 1950. godine, tijekom kojega je oslijepilo oko 10000 djece, naziva se prvom epidemijom ROP-a. Pojavila se u Europi i Sjevernoj Americi u vrijeme nekontrolirane oksigenoterapije nedonoščadi u inkubatorima, a karakterizirana je širokim rasponom dobi trudnoće i porodne mase zahvaćene nedonoščadi. Medijan porodne mase novorođenčadi s ROP-om, tada nazivanim retrolentalnom fibroplazijom ili Terry-jevim sindromom, u Velikoj Britaniji je iznosio 1370 g (raspon: 936–1843 g), a u Sjedinjenim Američkim Državama 1354 g (raspon: 770–3421 g) (2,12,13).

Druga epidemija ROP-a nastupila je u 70-im godinama prošlog stoljeća, a podudarala se s naglim razvojem neonatalne skrbi u visokorazvijenim zemljama zapadnog svijeta i

porastom preživljavanja nedonoščadi veoma niske porodne mase. Naime, usporedno s razvojem naprednih oblika ventilacije, a posebno uvođenjem trajnog nadzora zasićenja krvi kisikom putem pulsnih oksimetara, incidencija težih oblika retinopatije se u skupini zrelije nedonoščadi značajno smanjila. Bolest, međutim, nije nestala, već je postala sve zastupljenija u skupini novorođenčadi veoma niske i ekstremno niske porodne mase i veoma niske dobi trudnoće koja u prethodnome razdoblju najčešće nisu preživljavala u znatnom broju. Upravo se kod te djece razvijao ROP, unatoč pažljivom doziranju kisika u udahnutom zraku i održavanju zasićenosti krvi kisikom unutar pouzdanih granica. Postalo je, stoga, očigledno da u patogenezi ROP-a, osim kisika, postoje i drugi čimbenici rizika koji doprinose nastanku bolesti koja ima multifatorsku etiologiju. Nedonošenost, odnosno njezine opisne odrednice – dob trudnoće i porodna masa, najvažniji su čimbenici rizika koji su označili drugu epidemiju ROP-a. U visokorazvijenim zemljama poput SAD-a, Ujedinjenog Kraljevstva i skandinavskih zemalja, ROP se danas najčešće javlja u ekstremno nezrele nedonoščadi rođene prije 26 tjedana dobi trudnoće i porodne mase manje od 1000 grama (2,14,15).

Tijekom posljednjih 10 – 15 godina incidencija ROP-a raste u umjereno razvijenim zemljama Latinske Amerike, tranzicijskim zemljama nekadašnje istočne Europe i zemljama rastućih ekonomija kao što su Indija i Kina pa se naziva trećom epidemijom ROP-a. U navedenim zemljama ROP postaje glavni uzrok sljepoće u djece. Pretpostavlja se da dvije trećine od 50 000 djece diljem svijeta koja su slijepa zbog ROP-a živi u Latinskoj Americi (13). Postoji nekoliko razloga za treću epidemiju ROP-a: visoka stopa nataliteta i prijevremenih porođaja koju ne prati dostatna kvaliteta neonatalne skrbi, nedostatak financijskih sredstava za kvalitetnu opremljenost jedinica za intenzivno liječenje novorođenačadi i općenito nedovoljna osviještenost o potrebi provođenja programa probira na ROP (13,16). Jedna od glavnih karakteristika retinopatije u tim zemljama je postojanje vrlo velikog raspona dobi trudnoće i porodne mase nedonoščadi koja razvijaju tešku retinopatiju, po čemu je slična prvoj epidemiji. Stoga treća epidemija ima karakteristike obje prethodne epidemije – i nepravilnog i nedovoljnog monitoriranja primjene kisika, ali i poboljšanog preživljavanja nedonoščadi (13).

Konačno, u najnerazvijenim zemljama svijeta, kao što su područja subsaharske Afrike i veći dijelovi Azije, ne postoje točni podaci o incidenciji ROP-a i posljedično mogućoj sljepoći. Razlog je nerazvijenost neonatalne skrbi, pa nedonoščad ne požive dovoljno dugo da bi razvila teške oblike ROP-a (13).

1.4. INCIDENCIJA

Pojavnost ROP-a široko varira između zemalja, ovisno o njihovom stupnju razvoja, dostupnosti i kvaliteti neonatalne skrbi, te o provođenju učinkovitih programa probira i liječenja ROP-a (3,14).

U visokorazvijenim zemljama (prema ljestvici Programa razvoja Ujedinjenih naroda - United Nations Development Programme, UNDP, temeljem njihova Indeksa humanog razvoja - Human Development Index, HDI), populacija nedonoščadi koja je trenutno pod rizikom za razvoj uznapredovalih oblika ROP-a koji zahtijevaju liječenje su ekstremno nezrela nedonoščad s porodnom masom gotovo uvijek manjom od 1000 grama (1,15).

Vrijedan parametar stupnja razvoja neke zemlje je stopa mortaliteta novorođenčadi. Kada se usporedi taj parametar sa sljepoćom zbog ROP-a, dolazi se do podataka da je sljepoća niska u zemljama vrlo visoke (> 60/1000 živorođene djece), ali i vrlo niske (< 9/1000 živorođene djece) stope mortaliteta novorođenčadi. U ove prve spadaju zemlje koje ili nemaju jedinica intenzivne skrbi za nedonoščad ili ona ne prežive dovoljno dugo da bi razvila retinopatiju, dok ove druge imaju vrlo visoku razinu skrbi, dobro osmišljene programe probira i raspoloživo liječenje u slučaju indikacije, pa je zbog toga prevalencija sljepoće zbog ROP-a vrlo niska – u 3% slučajeva u Ujedinjenom Kraljevstvu te u 13% u Sjedinjenim Američkim Državama. U visokorazvijenim zemljama ROP je sada bolest upravo posve male i nezrele nedonoščadi, dok se u veće i zrelije djece gotovo više i ne javlja (3,17).

Procjenjuje se da je oko 10% porođaja širom svijeta prijevremeno (18). Što je dijete nezrelije pri rođenju, postoji veći rizik za razvoj ROP-a (1,2). Učestalost ove bolesti usko je povezana s težinom i dobi trudnoće pri rođenju; ROP je teži i češći u ekstremno nezrele nedonoščadi i one s veoma niskom porodnom masom. U nedonoščadi porodne mase manje od 501 gram i dobi trudnoće manje od 24 tjedna, incidencija ROP-a neovisno o stadiju raste do 85%, a incidencija teških oblika ROP-a (stadij >2) do 40,7% (19).

U zemljama gdje je dostupna napredna njega u neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi, u većini se slučajeva ROP javlja u nedonoščadi ekstremno niske dobi trudnoće, odnosno u djece rođene prije 28. tjedna trudnoće. Međutim, procjena prevalencije temeljena na populacijskim studijama razlikuje se čak i među zemljama sa sličnim neonatalnim odjelima intenzivnog liječenja. Prema norveškoj studiji koja je uključivala novorođenčad s dobi trudnoće manjom od 28. tjedna pri rođenju, ROP u bilo kojem stadiju zabilježen je u 33% (95/290) djece (20). Rezultati belgijskog istraživanja u koje su uključena novorođenčad

dobi trudnoće manje od 27 tjedana upućuju na razvoj teških oblika ROP-a u 26% (45/175) slučajeva (21). Prema studiji iz Australije i Novog Zelanda koja je uključivala djecu dobi trudnoće manje od 29 tjedana, teški oblici ROP su zabilježeni u 10% (203/2150) slučajeva (22). U austrijskoj studiji, 16% (50/316) djece s DT < 27 tjedana pri rođenju imalo je teški ROP (23). Prema finskoj studiji, među novorođenčadi s porodnom masom manjom od 1000 grama, teški oblici ROP zabilježeni su u samo 5 – 10 % slučajeva (24).

U 2010. je godini oko 184 700 (raspon: 169 600 – 214 500) nedonoščadi diljem svijeta razvilo ROP (svi stadiji). Od toga je 20 000 djece (raspon: 15 500 – 27 200) ostalo s teškim poremećajem vida ili sljepoćom. Osim toga, 12 300 nedonoščadi (8 300 – 18 400) imalo je blago do umjereno oštećenje vida. 65% pacijenata koji imaju oštećenje vida povezano s ROP-om rođeno je u regijama sa srednjim dohotkom; 6,2% (4,3 – 8,9) sve slabovidne djece s ROP-om rođeno je nakon 32. tjedna DT (2).

U posljednjih dvadeset godina u Republici Hrvatskoj ROP je bio uzrok sljepoće u 3,6% slijepih mladih osoba. Prevalencija retinopatije nedonoščadi u novorođenčadi porodne mase manje od 1500 grama bila je 56,5%, a u onih dobi trudnoće manje od 32 tjedna 28,9% (25,26). Međutim, probir i liječenje ROP-a su još uvijek insuficijentni te se ne provode rutinski u mnogim jedinicama intenzivne skrbi (20).

1.5. PATOFIZIOLOGIJA ROP-a

1.5.1. Razvoj fetalnih krvnih žila u oku

Razvoj fetalnih krvnih žila oka odvija se u dvije faze: vaskulogeneza i angiogeneza. Vaskulogeneza počinje oko 14. tjedna postmenstruacijske dobi (PMD) i njome se ispočetka diferencijacijom prekursora endotelnih stanica u području središnje mrežnice stvaraju prve krvne žile. Na stražnjem polu mrežnice oko glave očnog živca formiraju se tračci koji se postupno razvijaju u primitivne vaskularne kanale unutar kojih se mogu vidjeti i krvne stanice (27). U toj prvoj fazi razvoja krvnih žila oka, čimbenik rasta vaskularnog endotela, VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) nema ulogu jer vaskulogeneza ne ovisi o ekspresiji VEGF-a koju potiče hipoksija (28). U drugoj se fazi razvoja, koja počinje oko 17. tjedna PMD i u svojem se početku preklapa s prvom fazom, primarno zbiva angiogeneza – nastanak novih krvnih žila koje pupaju iz već postojećih krvnih žila. Angiogenezom nastaje unutrašnji sloj krvnih žila mrežnice na periferiji, cjelokupna krvožilna mreža u vanjskom sloju mrežnice, kao i kapilarna mreža oko žute pjege (29).

Fetalna hipoksija potiče retinalni razvoj. Hipoksija stimulira proizvodnju HIF–1 (engl. *hypoxia – inducible factor*), jezgrinog transkripcijskog čimbenika koji regulira VEGF. HIF–1 se razgrađuje tijekom normoksije, dok se u hipoksičnim uvjetima, poput onih u maternici, produljuje njegov poluživot čime se i potiče njegovo nakupljanje u jezgri. HIF–1 potiče izlučivanje VEGF-a iz retinalnih astrocita i Mullerovih stanica, posljedično inducirajući angiogenezu (28,30). Krvne žile postupno rastu prema rubovima mrežnice u razvoju, opskrbljujući je kisikom i hranjivim tvarima. Nazalni dio mrežnice je u potpunosti vaskulariziran sve do *ore serrate* do kraja 32. tjedna trudnoće. Temporalni dio mrežnice je potpuno vaskulariziran između 40. i 42. tjedna trudnoće (28).

1.5.2. Patogeneza ROP-a

Retinopatija najčešće istovremeno zahvaća oba oka koja pokazuju sličan tijek razvoja bolesti. Bolest se nakon poroda odvija u dvije faze, a vjerojatno joj prethodi i prefaza koja se sastoji od djelovanja upalnih čimbenika u vrijeme prije poroda (7).

Retinopatija znači prestanak normalnoga retinalnog neuronskog i krvožilnog razvoja u prijevremeno rođenog novorođenčeta. To znači da se retinopatija nedonoščadi javlja isključivo u populaciji prijevremeno rođene djece. Uzroci ove bolesti leže u poremećaju razvoja kao posljedici izlaganja nedonoščadi uvjetima okoline koji se značajno razlikuju od

onih u maternici. Kompenzatorni mehanizmi koji se tom prilikom javljaju u svojoj su osnovi patološki i vode nepravilnom razvoju krvnih žila retine (30).

Temeljni rizični čimbenik za razvoj retinopatije nedonoščadi jest nezrelost, odnosno rađanje djeteta u vrijeme dok se svi njegovi organi, pa tako i mrežnica, nalaze u različitim fazama razvoja. Što je niža dob trudnoće u kojoj se dijete rodi, veći je razvojni nedostatak mrežnice, a izraženija je izloženost djelovanju drugih rizičnih čimbenika, od kojih posebno važno mjesto pripada toksičnom djelovanju kisika, odnosno oksidativnome stresu. Novorođenčad su općenito sklona oksidativnom stresu; njihova je mrežnica bogata mitohondrijima s jakim oksidativnim metabolizmom i stvaranjem slobodnih kisikovih radikala za koje ne postoji učinkoviti antioksidativni odgovor. Razlog je u činjenici što je organizam fetusa tijekom unutarmateričnog života izložen dubokoj hipoksiji (fetalni PaO_2 je između 2,5 i 3,5 kPa) koja se može jedino usporediti s hipoksijom odraslog čovjeka na ekstremnim visinama (*„Mount Everest in utero“*) pa stoga ne poznaje potrebu za antioksidativnom obranom (31,32).

Za razumijevanje važnosti učinka kisika na nastanak ROP-a važno je poznavati regulaciju protoka krvi kroz mrežnicu. Naime, kod novorođenčadi ne postoji učinkovita autoregulacija protoka krvi kroz mrežnicu (održavanje protoka krvi konstantnim unutar određenog raspona perfuzijskog tlaka i parcijalnog tlaka kisika). Autoregulacija je potpuno odsutna u sloju koroidnih krvnih žila koje su glavni opskrbljivač kisikom vanjskog sloja mrežnice. Upravo zbog toga u stanju hiperoksije ne dolazi do njihove konstrikcije. Tijekom akutnog porasta parcijalnog tlaka kisika, retinalni protok krvi ne može ostati konstantan što dovodi do pojačanog otpuštanja potencijalno toksičnog kisika u nezrelu mrežnicu. Slijedi cijeli niz kaskadnih biokemijskih reakcija u kojima se potiče sinteza dušikovog oksida koji s reaktivnim kisikovim spojevima stvara visokoreaktivne dušikove spojeve koji uzrokuju mikrovaskularnu degeneraciju mrežničnih krvnih žila, uništenje membranskih fosfolipida i smrt endotelnih stanica (28).

Kod prijevremenoga poroda dolazi do naglog izlaganja novorođenčeta sobnome zraku koji, u odnosu na unutarmateričnо okruženje, djeluje poput relativne hiperoksije (7). Hiperoksija potiskuje izlučivanje kisikom reguliranih angiogenetskih čimbenika rasta, a konačne posljedice opisanih patogenetskih mehanizama su vazokonstrikcija, prestanak rasta krvnih žila prema periferiji mrežnice, vazoobliteracija i gubitak dijela već stvorenih krvnih žila. Ova, prva faza ROP-a, naziva se hiperoksična ili vazoobliterativna (33). Ona počinje

prekidom normalnog razvoja mrežnice u trenutku prijevremenog poroñaja te je označena iznenadnim padom izlučivanja vaskularnih čimbenika rasta: IGF-1 (engl. *insulin – like growth factor*, IGF-1) i VEGF-a (28,34). Istraživanja pokazuju da u novorođenčadi koja su rođena prije napunjenog trećeg tromjesečja trudnoće nedostaju čimbenici poput IGF-1 koji je neophodan za rast mozga i retinalnih krvnih žila (7,34).

Druga faza ROP-a počinje između 32. i 34. tjedna postmenstruacijske dobi i obilježava je neovaskularizacija (28). Ova se faza bolesti naziva hipoksična ili vazoproliferativna. Progresija iz avaskularne u proliferativnu fazu pripisuje se razlici između rastućih metaboličkih potreba razvijajuće mrežnice i nedovoljne kapilarne opskrbe krvlju periferne avaskualrne mrežnice. Naime, kako se pojedini dijelovi mrežnice i dalje razvijaju, oni imaju sve veće metaboličke zahtjeve, a periferna avaskularna mrežnica postaje progresivno hipoksična. Hipoksija vodi povećanome stvaranju VEGF-a i nepravilnome kompenzatornom bujanju i rastu krvnih žila (35). Nove krvne žile su abnormalne, lomljive i krhke, sklone propuštanju i krvarenjima, a urastaju u staklovinu zajedno s miofibroblastima. Kao posljedica nastaju ožiljci koji povlače i odljuštuju mrežnicu od pozadine oka (28).

Prijelaz iz jedne u drugu fazu bolesti nije uvijek jasno određen, a jače je ovisan o postmenstruacijskoj nego o dobi trudnoće. Istraživanje provedeno na novorođenčadi porodne mase manje od 1251 g pokazalo je da je bolest započela u 30. tjednu PMD, a vrhunac je imala između 36. i 38. tjedna PMD bez obzira na dob trudnoće u kojoj su djeca rođena (36). Navedeni rezultati upućuju na vezu koja postoji između biološki programiranog rasporeda razvoja i patogeneze bolesti. Međutim, istraživanja su pokazala da se ova veza gubi kod ekstremno nezrele novorođenčadi (37).

Posljednja istraživanja upućena su na rasvjetljavanje uloge naslijeđa u nastanku i razvoju bolesti. Zanimljivo je da ROP u neke djece ima brzi progredirajući tijek unatoč pravodobno započetom liječenju, za razliku od spontanog zaustavljanja bolesti u drugih. Unatoč dokazanoj povezanosti bolesti s dobro poznatim rizičnim čimbenicima, kao što su nezrelost, niska porodna masa, terapija kisikom, postoji sve više indirektnih dokaza o mogućem utjecaju genskih polimorfizama na funkciju onih gena koji putem VEGF-a kontroliraju normalnu retinalnu vaskularizaciju (38).

1.6. KLINIČKI RIZIČNI ČIMBENICI RAZVOJA ROP-a

Brojna istraživanja povezanosti raznovrsnih čimbenika na razvoj ROP-a upućuju da među njima posebno mjesto pripada utjecaju kisika, dobi trudnoće, porodnoj masi, postnatalnoj uhranjenosti, infekciji i sistemnom upalnom odgovoru, transfuzijama, ugljikovom dioksidu i acidozi, hiperglikemiji, majčinoj preeklampsiji, trombocitopeniji, manjku vitamina E te postojanju otvorenog arterijskog duktusa (lat. *ductus arteriosus persistens*, PDA).

1.6.1. Dob trudnoće i porodna masa

Temeljni predliježući rizični čimbenik za razvoj retinopatije nedonoščadi jest prijevremeni porod, odnosno njegove odrednice: dob trudnoće i porodna masa. Navedeni čimbenici rizika izravno su povezani ne samo sa stupnjem krvožilne i stanične retinalne nezrelosti kod poroda već i retinalne osjetljivosti na buduća oštećenja (22).

Što je dob trudnoće niža, odnosno nezrelost veća, a porodna masa manja, veći je nedostatak nenadoknadivih unutarmateričnih čimbenika neophodnih za fiziološki razvoj retine. Nadalje, niska dob trudnoće dodatno povećava trajanje i izloženost nepovoljnim čimbenicima okoline koji povećavaju rizik retinopatije (39).

Kada je porodna masa ekstremno nezrelog novorođenčeta prikladna za dob trudnoće, ona sama po sebi ne predstavlja neovisan rizik za razvoj ROP-a (39). Ukoliko tijekom unutarmateričnog života nastupi fetalni zastoj rasta (engl. *intrauterine growth restriction*, IUGR), novorođenče se rađa s niskom porodnom masom za dob trudnoće (engl. *small for gestational age*, SGA). Istraživanja koja ispituju povezanost niske porodne mase za dob i povećanog rizika za razvoj ROP-a nisu ostvarila suglasne rezultate. Pojedina od njih nedvojbeno upućuju na nisku porodnu masu za dob trudnoće kao na neovisan rizični čimbenik (40-42). Druga istraživanja pokazuju upravo suprotno, sugerirajući da niska porodna masa za dob trudnoće povećava rizik nastupanja ROP-a samo u novorođenčadi rođene nakon 29. tjedna trudnoće (43,44).

Ipak, zanimljivo je da su i kod nedonoščeta i novorođenčeta niske porodne mase za dob trudnoće nađene snižene serumske razine čimbenika rasta poput inzulina, IGF-1 (45). Pokazano je da su usporeni postnatalni rast i niska razina IGF-1 jednako rizični kao i dob trudnoće djeteta i da su u izravnoj korelaciji s težinom ROP-a (44,46).

1.6.2. Utjecaj IGF-1 i postnatalne uhranjenosti

IGF-1 je polipeptidni proteinski hormon, važan čimbenik fetalnoga rasta koji se sintetizira u posteljici i u jetri fetusa. Razina IGF-1 u plazmi fetusa raste s dobi trudnoće, osobito u posljednjem tromjesečju trudnoće, a pada nakon prijevremenog poroda (47,48). Za razliku od donešene novorođenčadi kod koje nakon poroda dolazi do brzog porasta serumskog IGF-1, kod nedonoščadi, osobito one rođene prije 33. tjedna trudnoće, taj je porast veoma spor (49).

IGF-1 djeluje kao čimbenik koji olakšava djelovanja VEGF-a na rast krvožilnih endotelnih stanica (50). Istraživanja na životinjskim modelima pokazuju da su niske koncetracije IGF-1 povezane s nedostatnim razvojem retinalnog krvožilja što upućuje i da niske razine IGF-1 mogu doprinijeti potiskivanju vaskularnog rasta i u retinopatiji nedonoščeta (50). U nedonoščadi su niske serumske koncetracije IGF-1 izravno povezane s težinom retinopatije, ali i sa slabijim razvojem mozga (51).

Postnatalne koncetracije IGF-1 ovisne su o stanju uhranjenosti, a snižene su u gladovanju, infekciji i stresu (52). No postoje i vanjski izvori IGF-1, kao što su svježe smrznuta plazma i majčino mlijeko, što je važno zbog toga što je postnatalni prirast težine važan neovisni predskazatelj razvoja ROP-a. Temeljem prethodnih spoznaja kako su loše napredovanje na tjelesnoj težini i snižena krivulja porasta IGF-1 prediktori razvoja ROP-a, razvijen je WINROP (od engl. *Weight, Insulin-like growth factor, Neonatal ROP*) algoritam s ciljem prepoznavanja one nedonoščadi kod koje je povišen rizik za razvoj proliferativnog ROP-a (53). Cilj je smanjivanje rizika nastanka teškog ROP-a obraćanjem pozornosti na stanje postnatalne uhranjenosti i koncetraciju serumskog IGF-a (53).

1.6.3. Utjecaj kisika

Dugo je kisik smatran izravnim uzročnim čimbenikom retinopatije (9). Istraživanja posljednjih desetljeća pokazuju da je za nastanak bolesti osim visoke koncentracije kisika u udahnutom zraku važna i dob djeteta u kojoj se kisik primjenjuje, duljina trajanja oksigenoterapije te zasićenost i stabilnost zasićenosti krvi kisikom (54,55).

Nekoliko opservacijskih istraživanja proučavalo je utjecaj zasićenosti krvi kisikom (mjerene pulsnim oksimetrom) na razvoj bolesti tijekom prve faze ROP-a. Većina autora upućuje da izlaganje nižim koncetracijama kisika (< 95%) u novorođenčadi ispod 28. tjedna trudnoće i porodne mase manje od 1500 g usporava razvoj ROP-a, a istovremeno ne povećava smrtnost niti plućne komplikacije nedonošenosti (56-58). Međutim, klinička istraživanja ipak

jasno ne određuju najpoželjnije ciljne vrijednosti zasićenosti krvi kisikom. Jedan od razloga su različite potrebe za kisikom u ovisnosti o stadiju bolesti, postmenstruacijskoj dobi i dobi trudnoće. Rezultati nedavnog SUPPORT (od engl. *Surfactant, Positive Pressure, and Pulse Oximetry Randomized Trial*) istraživanja provedenog na 1316 novorođenčadi rođene između 24 i 27 tjedana trudnoće pokazali su da je statistički značajno manji udio novorođenčadi izložene nižim koncetracijama kisika u udahnutom zraku (85% do 89%) imao teški oblik retinopatije u odnosu na novorođenčad izloženu 91 - 95% kisiku. Međutim, u skupini novorođenčadi s nižim koncetracijama udahnutog kisika utvrđena je veća smrtnost u odnosu na skupinu novorođenčadi izložene 91 – 95% kisiku (20% nasuprot 16%, p=0,04) (59).

Istraživanja koja su provedena s ciljem ispitivanja hipotetski pozitivnog utjecaja kisika na drugu fazu retinopatije (putem potisnuća VEGF-a) nisu dokazala da bi povećanje saturacije kisikom dovelo do smanjenja progresije ROP-a. Naprotiv, izlaganje novorođenčadi višim koncetracijama kisika doprinijelo je povećanju plućnih komplikacija nedonošenosti (60,61).

U metaanalizi 10 istraživanja, Chen i suradnici su pokazali kako se razlikuje utjecaj zasićenosti kisikom na razvoj bolesti u različitoj razvojnoj dobi i stadijima bolesti: niža zasićenost kisikom (70 – 96%) u prvih nekoliko tjedana života smanjuje rizik razvoja teškog ROP-a, a visoka zasićenost kisikom smanjuje rizik razvoja teškog ROP-a nakon 32. tjedna PMD (62).

Istraživanja raznih autora suglasno upućuju da su varijacije u zasićenosti krvi kisikom u prva dva tjedna života povezane s nepovoljnim razvojem bolesti (55,63). Slično, učestale intermitentne hipoksije koje se protežu tijekom prvih 8 tjedana života također su se pokazale povezanima s kasnijim teškim razvojem ROP-a (64).

1.6.4. Infekcija i sistemski upalni odgovor

Nedonoščad niske porođajne mase posebno su osjetljiva na infekciju koja je povezana sa značajnim morbiditetom i neonatalnim komplikacijama, produljenom hospitalizacijom i smrću. Istraživanja upućuju da su prenatalna, perinatalna i postnatalna infekcija i posljedična izloženost nedonoščadi upalnim medijatorima rizični čimbenik za nastanak teškog ROP-a (65). Proupalni citokini, kao što su IL-6 (interleukin 6), IL-8 (interleukin 8) i TNF-α (engl. *tumor necrosis factor α*) utječu na sniženje razine IGF-1 koja je u obrnuto proporcionalnom odnosu s težinom retinopatije (65).

Kao značajan čimbenik za razvoj ROP-a navodi se i fungalna infekcija, prvenstveno gljivicama iz roda *Candida*. One stupaju u interakciju sa vaskularnim endotelnim stanicama

na više načina, rezultirajući oslobađanjem proupalnih citokina koji oštećuju krvne žile mrežnice u razvoju. Sistemna gljivična infekcija opisana je kao neovisan faktor za nastanak teškog oblika ROP-a i potrebe za operacijom uznapredovale bolesti (65).

1.6.5. Majčina preeklampsija

Iako je patogeneza još uvijek nepoznata, smatra se da majčin sistemni upalni odgovor na trudnoću ima veliku ulogu u razvoju preeklampsije i kasnijih fetalnih i neonatalnih komplikacija, kao što je ROP. Tijekom placentacije, invazija stanica trofoblasta obilježena je masivnom infiltracijom leukocita koja rezultira povećanom proizvodnjom TNF-a i IL-12 (interleukin 12) te slobodnih kisikovih radikala. Osim toga, hipoksija posteljice također inducira oslobađanje mnogih bioaktivnih faktora, kao što su VEGF, citokini i metaloproteinaze koji, svi zajedno, doprinose razvoju upale. Svi oni mogu mijenjati razvoj krvožilja i tako poticati i razvoj ROP-a, što vodi mišljenju da sam proces moguće počinje i puno prije samoga rođenja (65).

1.6.6. Transfuzije eritrocita

Transfuzije eritrocita tijekom prvog tjedna, odnosno prvih 60 dana života nose povećan rizik za razvoj ROP-a (66). Kao mogući patogenetski mehanizam navode se oksidativni stres uzrokovan slobodnim kisikovim radikalima i povećanom koncentracijom željeza, kao i utjecaj upalnih medijatora prisutnih u krvnim pripravcima (66).

1.6.7. Hiperglikemija

Hiperglikemija u odraslih ima značajan učinak na razvoj proliferativne dijabetičke retinopatije. Vodeći se time, ispitivan je i njezin učinak na razvoj ROP-a.

Povećana koncentracija glukoze u krvi novorođenčadi također povećava rizik za razvoj ROP-a (67). U studiji provedenoj na 372 novorođenčadi s DT < 30 tjedana, sama povećana ishrana (bez dodatka IGF-1) uzrokovala je hiperglikemiju, što je zahtijevalo veće korištenje inzulina. I hiperglikemija i primjena inzulina bile su povezane s povećanjem broja i težih (4 - 9%) i srednje teških oblika retinopatije nedonoščadi (68).

Hiperglikemija potiče povećano stvaranje diacilglicerola, koji povećava aktivnost protein kinaze C. Ona ima učinak na mnoge čimbenike rasta, pa tako i na VEGF koji onda djeluje na angiogenezu i vaskularnu propusnost (69). Osim toga, u hipoksičnoj animalnoj staničnoj kulturi potiče stvaranje VEGF-a u retinalnim Muellerovim stanicama (70).

Dok čimbenici koji vode progresiji ROP-a još uvijek nisu u potpunosti jasni, moguće je da je trajanje hiperglikemije jedan od čimbenika koji može dovesti do početka bolesti (71). Još uvijek nije poznato je li hiperglikemija po sebi rizični faktor za pojavu ROP-a ili je pokazatelj težine bolesti, ali zajedničko djelovanje komplikacija hiperglikemije, kao što su osmotska diureza, dehidracija i intraventrikularna krvarenja mogu potaknuti razvoj retinopatije nedonoščadi (72).

1.6.8. Trombocitopenija

Unutar svojih alfa granula trombociti skladište i prenose mnoge proangiogene i antiangiogene čimbenike koji mogu biti otpušteni ili sekvestrirani selektivno u različitom lokalnom okolišu, uključujući VEGF. Trenutni patogenetski model predlaže da se proliferativna retinopatija javlja kada poraste proizvodnja endogenog IGF-a, koji aktivira akumulirani retinalni VEGF. Posljedično, smanjen broj trombocita u plazmi može doprinijeti insuficijenciji sekvestracije VEGF-a unutar nezrelog retinalnog tkiva te konačno i razvoju ili progresiji proliferativne retinopatije (73).

1.6.9. Ugljikov dioksid i acidoza

Istraživanja na životinjskim modelima upućuju na povezanost povišenih koncentracija CO_2 i acidoze s nastankom ROP-a. Drži se da acidoza oštećuje endotelne stanice i pericite krvnih žila u razvoju i time utječe i na razvoj retinopatije (74). Klinička istraživanja nisu našla povezanost povišene srednje razine CO_2 u krvi i razvoja teške retinopatije (75).

1.6.10. Manjak vitamina E

Vitamin E dobro je poznat kao moćan antioksidans. Prekida lanac lipidne peroksidacije i kao takav djeluje na smanjenje područja vazoobliteracije, očuvanje retinalne funkcije te smanjuje rizik od teške retinopatije i razvoja sljepoće u nedonoščadi veoma niske porodne mase (76).

1.6.11. Višeplodne trudnoće

Osim što višeplodne trudnoće imaju veći perinatalni mortalitet, također nose i veći rizik za nezrelost, poremećaje posteljice, anoksiju tijekom porođaja drugog blizanca, usporenje rasta, strukturne anomalije te teži oblik ROP-a (77).

1.6.12. *Ductus arteriosus persistens*

Opisana je značajno veća pojavnost retinopatije nedonoščadi, odnosno plus – bolesti u djece s otvorenim arterijskim duktusom, iako za sada nije poznat točan patogenetski mehanizam (77).

1.7. KOMORBIDITETI

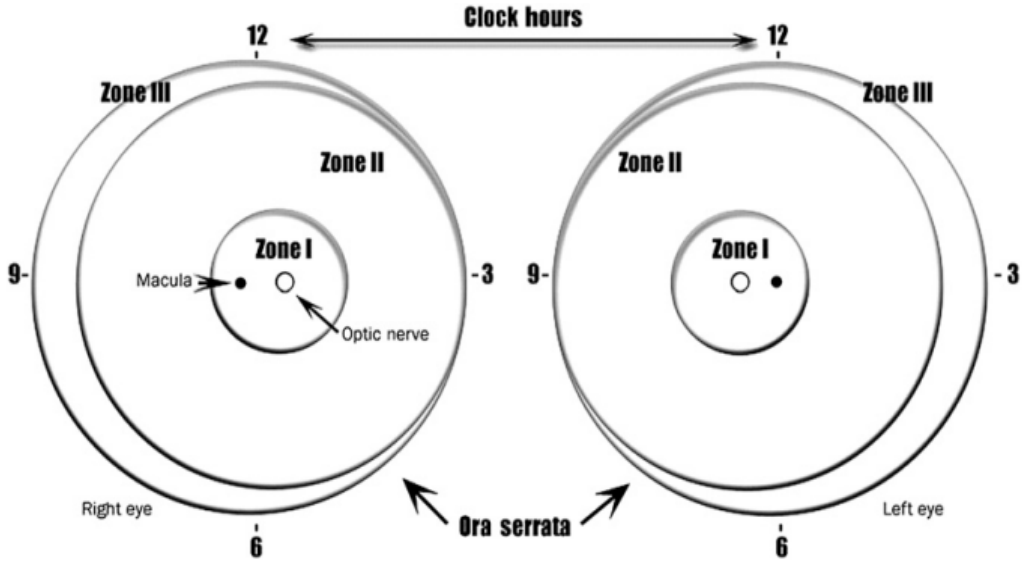
Retinopatija nedonoščadi može biti prozor u stanje postnatalnog razvoja u nedonoščeta. Često se javlja zajedno s drugim neonatalnim morbiditetima, kao što su neurološka disfunkcija, slab rast mozga, nekrotizirajući enterokolitis, intraventrikularno krvarenje te bronhopulmonalna displazija (78).

U ekstremno nezrele nedonoščadi, teški oblici ROP-a predviđaju rizik od smrti ili veće invalidnosti u dobi od 11 godina (79). Stoga rješavanje lošeg postnatalnog rasta, hiperoksije, infekcija i upala u smanjivanju rizika od retinopatije nedonoščadi također može smanjiti rizik od tih patoloških stanja. Budući da je mrežnica dio središnjeg živčanog sustava, smanjenje rizičnih čimbenika koji utječu na njezin postnatalni razvoj također može imati pozitivan učinak i na razvoj mozga (7).

1.8. OBLICI I KLASIFIKACIJA BOLESTI

Revidirana Međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi iz 2005. godine koja opisuje ROP prema lokalizaciji bolesti po zonama, cirkumferencijalnim granicama bolesti temeljenim na satima (1 – 12), težini bolesti, te prisutnošću ili odsutnošću "plus bolesti" koristi se za klasificiranje i bilježenje oftalmološkog nalaza temeljenog na pregledu mrežnice (12,80-82). Pojmovi 'tip 1' i 'tip 2' ROP-a danas se koriste za razlikovanje značajnih promjena na očima koje zahtijevaju liječenje (tip 1) i promjena na očima koje su značajne, ali ne zahtijevaju liječenje i moraju biti pomno praćene (tip 2) (1).

U svrhu definiranja anteroposteriorne lokalizacije retinopatije opisuju se tri koncentrične zone zahvaćenosti mrežnice (82). *Zona 1* obuhvaća stražnju zonu mrežnice sa središtem u optičkom živcu i radijusom koji obuhvaća dvostruku udaljenost između optičkog živca i makule. *Zona 2* se odnosi na prsten koji se nalazi oko zone 1, s vanjskom granicom na udaljenosti od optičkog živca do nazalne ore serate. U *zoni 3* se nalazi preostali temporalni dio mrežnice (12). Zone mrežnice prikazane su na Slici 1.



Slika 1. Prikaz zona mrežnice. Shema mrežnice lijevog i desnog oka pokazuje granice zona i sate koji se koriste za opisivanje lokalizacije i opsega retinopatije nedonoščadi. Grafički prikaz moguće ukupne površine nezrele mrežnice sa zonom 1 (najviše posteriorno) simetrično oko glave vidnog živca (najranije se razvija). Veće područje mrežnice prezentirano je više temporalno (lateralno) nego nazalno (medijalno) (zona 3). Nazalno su prisutne samo zone 1 i 2 (82).

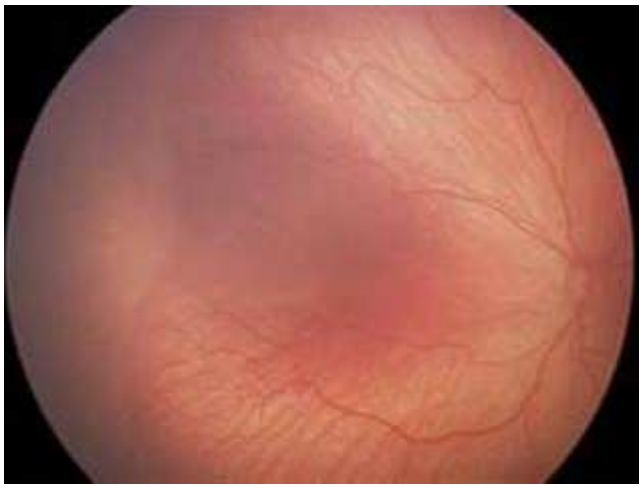
Prema težini bolesti razlikuje se 5 stadija bolesti (12,13,80). *Stadij I* karakterizira slaba razgraničavajuća linija između vaskularizirane i avaskularne mrežnice uz blago nepravilan rast krvnih žila. U *stadiju II* postoji blago uzdignuta spojnica koja ima oblik brazde i iza koje se mogu vidjeti umjereno nepravilne krvne žile "poput kokica". *Stadij III* obilježava pojava novog fibrovaskularnog tkiva izvan mrežnice koje proizlazi od brazde prema staklovini. *Stadij IV* se odnosi na parcijalnu ablaciju retine koja može biti eksudativna i trakcijska; razlikujemo 2 podtipa: *IVa* ako parcijalna ablacija retine ne zahvaća foveu i *IVb* ako zahvaća foveu. Konačni, *peti stadij* bolesti karakterizira potpuna ablacija retine koja se u djeteta obično prezentira leukokorijom. Kao poseban pokazatelj težine bolesti, klasifikacija definira i pojam "plus bolest" koji označava vensku dilataciju i tortuoznost arterija stražnjeg pola oka u najmanje dva kvadranta oka (83).

U Tablici 1. prikazani su i opisani stadiji ROP-a, a isti su prikazani i na slikama ispod (Slike 2-9).

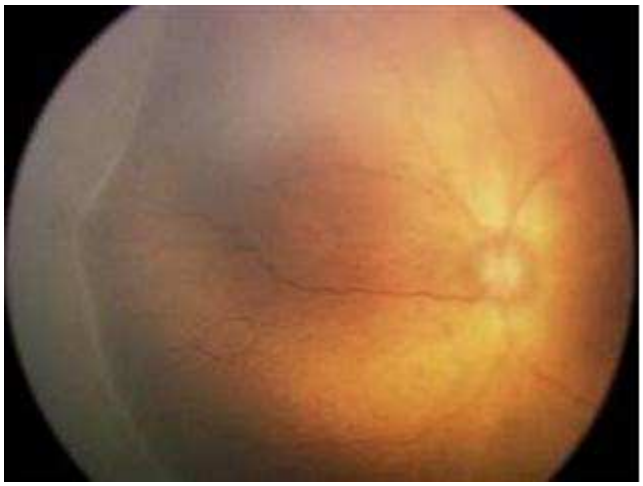
Tablica 1. Stadiji (1 - 5) i opis retinopatije nedonoščadi (1)

Stadij 1	Demarkacijska linija koja odvaja avaskularnu i vaskulariziranu mrežnicu
Stadij 2	Brazda koja se uzdiže u području demarkacijske linije
Stadij 3	Ekstraretinalna fibrovaskularna proliferacija / neovaskularizacija koja se proteže prema staklovini
Stadij 4	Parcijalna ablacija retine
Stadij 5	Potpuna ablacija retine
Plus bolest	Povećana dilatacija i tortuoznost stražnjih retinalnih arterija u najmanje dva kvadranta mrežnice
Pre – plus bolest	Veća vaskularna dilatacija i tortuoznost nego normalno, ali ipak nedovoljno za postavljanje dijagnoze plus bolesti
Tip 1 ROP	• Zona 1: bilo koji stadij ROP-a uz plus bolest ili stadij 3 bez plus bolesti • Zona 2: stadij 2 ili 3 ROP-a uz prisutnu plus bolest
Tip 2 ROP	• Zona 1: stadij 1 ili 2 bez plus bolesti • Zona 2: stadij 3 bez plus bolesti

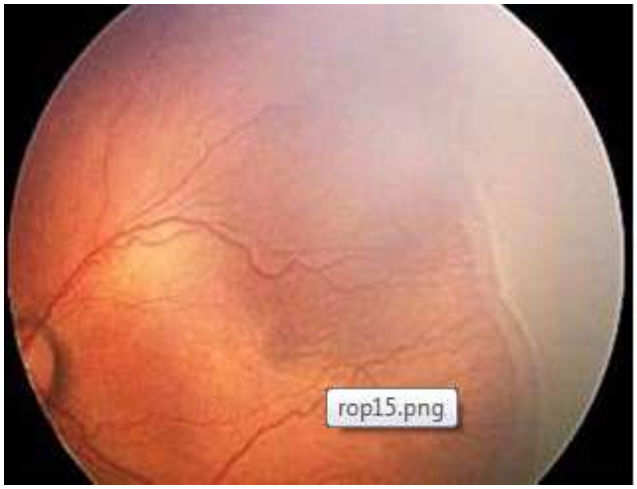
ROP: retinopatija prematuriteta.



Slika 2. Stadij 1 ROP-a (84)



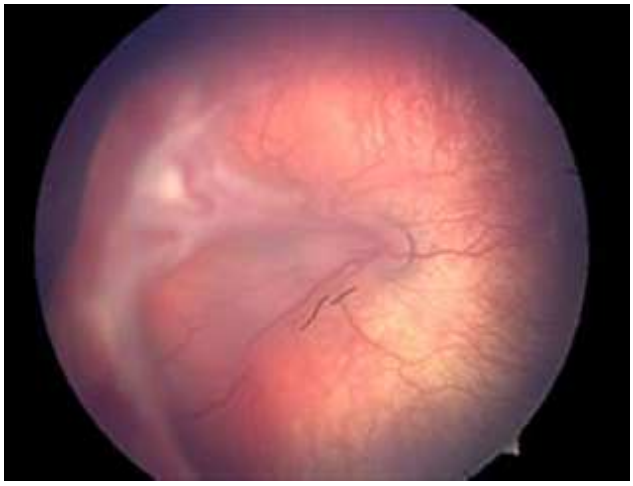
Slika 3. Stadij 2 ROP-a (84)



Slika 4. Stadij 3 ROP-a (84)



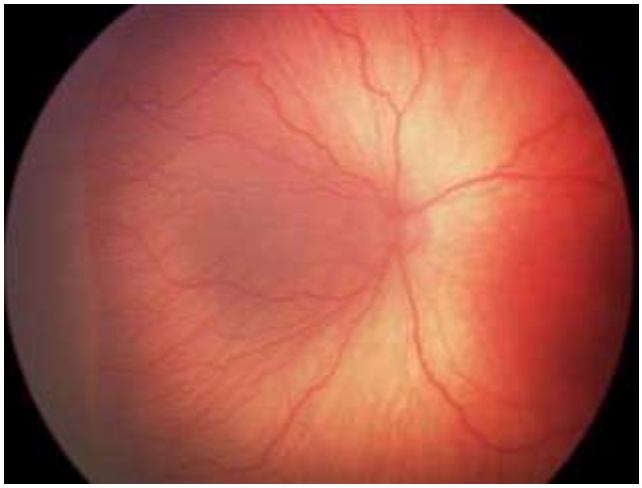
Slika 5. Stadij 4a ROP-a (84)



Slika 6. Stadij 4b ROP-a (84)



Slika 7. Stadij 5 ROP-a (84)



Slika 8. Pre - plus bolest (84)



Slika 9. Plus bolest (84)

1.9. DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom koji se sastoji od dilatacije zjenice i indirektne oftalmoskopije (12,13,83).

1.9.1. Program probira na ROP

Cilj učinkovitog programa probira je identificiranje novorođenčadi koja bi mogla imati koristi od liječenja i dati odgovarajuće preporuke o vremenu budućeg praćenja i liječničkih intervencija. Veoma je važno da sva rizična novorođenčad na vrijeme budu obuhvaćena programom probira, iako se zna da sva ne zahtijevaju liječenje, jer neotkrivena retinopatija nedonoščadi može dovesti do trajne sljepoće (82). Osim toga, važno je prepoznati kako različiti svjetski centri imaju različite programe probira (1). Međutim, bitno je napomenuti da, unatoč pravovremenim pregledima i liječenju, bolest u malog broja rizične nedonoščadi ipak progredira i u konačnici završava lošim ishodom (13,80).

Prema Američkoj akademiji za pedijatriju, probir za ROP se preporučuje kod sve novorođenčadi porođajne mase manje od 1500 g i dobi trudnoće manje od 30 tjedana, te kod odabrane novorođenčadi porodne mase 1500 – 2000 g i dobi trudnoće veće od 30 tjedana s nestabilnim kliničkim tijekom, ukoliko je primijenjena kardiorespiracijska potpora ili su, prema mišljenju pedijatra, pod visokim rizikom za razvoj ROP-a (82). Početak probira akutne faze ROP-a trebao bi se temeljiti na postmenstruacijskoj dobi djeteta. Početak težih oblika ROP-a bolje korelira s postmenstruacijskom dobi (gestacijska dob pri rođenju plus kronološka

dob) nego s postnatalnom dobi (36). To znači da, što je dijete rođeno ranije, odnosno više prijevremeno, to je više vremena potrebno da se razvije teški stupanj ROP-a (15). U Tablici 1.2 prikazan je predloženi vremenski početak pregleda oka temeljen na postmenstrualnoj i kronološkoj (postnatalnoj) dobi za otkrivanje ROP-a prije nego postane dovoljno težak da rezultira odvajanjem mrežnice, a čime se želi umanjiti broj potencijalno traumatskih pregleda (15).

Tablica 2. Vrijeme prvog pregleda oka temeljeno na dobi trudnoće pri rođenju (82)

Dob trudnoće pri rođenju (tjedni)	Dob pri prvom pregledu oka (tjedni)	
	Postmenstrualna dob	Kronološka dob
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
Veća dob trudnoće pri rođenju, rizični faktori	Razmotriti vrijeme pregleda prema težini komorbiditeta	

Daljnji bi pregledi trebali biti preporučeni od strane oftalmologa koji prati dijete na temelju nalaza mrežnice opisanog prema međunarodnoj klasifikaciji (82).

U svibnju 2004. godine na godišnjem sastanku Hrvatskog oftalmološkog društva izložen je prijedlog Nacionalnih smjernica za programe probira i liječenja retinopatije nedonoščadi. Smjernice uključuju definiciju rizične populacije za uključivanje u programe, razinu stručnog obrazovanja medicinskog osoblja uključenog u provođenje programa probira, tehniku pregleda, određivanje vremena početka praćenja, frekvenciju ponavljanja pregleda, trajanje praćenja, međunarodnu klasifikaciju ROP-a, preporuke za liječenje ROP-a, prognozu, pisani dokument s informacijama za roditelje i preporuku o načinu vođenja dokumentacije.

Preporučeni inkluzijski kriteriji prema Smjernicama su PM ≤ 1500 g i/ili DT ≤ 32 tjedna. Iznimno se u program uključuju i djeca do 2000 g PM i/ili DT > 32 tjedna, procijeni li neonatolog da je to potrebno zbog nestabilnog kliničkog tijeka. Te granične vrijednosti su postavljene u skladu s rezultatima istraživanja iz zemalja sličnog stupnja ekonomskog razvoja i bliskih geografskih prostora, no ni to ne može jamčiti primjenjivost na našu populaciju. U Izmijenjenom prijedlogu Nacionalnih smjernica programa probira i liječenja retinopatije nedonoščadi nastalom u skladu s rezultatima novih istraživanja u svijetu, a predstavljenom ponovno na godišnjem sastanku Hrvatskog oftalmološkog društva 2007. godine, preporučeni inkluzijski kriteriji nisu se mijenjali (17).

U Republici Hrvatskoj zadnjih desetljeća dolazi do pada incidencije razvoja težih oblika ROP-a, što je rezultat uporabe surfaktanta, kontinuirane pulsne oksimetrije, poboljšanja nutritivne potpore, antenatalne primjene kortikosteroida i poboljšanja opće neonatalne skrbi (85).

U novije vrijeme razvoj telemedicine i fotografska dokumentacija bolesti uz pomoć RetCam digitalne kamere omogućuju interpretaciju nalaza i komunikaciju između geografski udaljenih stručnjaka. Međutim, savjetuje se da se takav pristup primjenjuje samo na mjestima gdje oftalmolog nije dostupan za pregled „uz krevet“ pacijenta, jer su nova istraživanja pokazala da probir pomoću digitalne kamere ne može zamijeniti pravu indirektnu oftalmoskopiju (12,83).

1.10. LIJEČENJE

Prva izolirana izvješća o pokušaju liječenja ROP-a fotokoagulacijom retine ksenonskim lukom su došla iz Japana i bila su objavljena još krajem 1960-ih godina (86).

1.10.1. Krioterapija

Prva velika prospektivna multicentrična studija, Cryo – ROP studija (engl. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity*) u kojoj je istraživana terapijska učinkovitost primjene krioterapije (krioablacije nezrele, avaskularne periferne mrežnice) pokrenuta je 80-tih godina prošlog stoljeća. Važan dio studije bila je prethodna standardizacija nalaza s ciljem točne procjene terapijskog odgovora, što je rezultiralo objavom ICROP sustava klasifikacije bolesti. U Cryo – ROP studiji, indikaciju za liječenje predstavljao je granični stupanj, definiran kao 3. stupanj ROP-a u zoni 1 ili 2 koji zahvaća više od 5 sati cirkumferencije u kontinuitetu ili 8 kumulativnih sati (sektora od 30° ukupne cirkumferencije), uz prisutnost „plus“ bolesti (dilatacija i tortuozitet krvnih žila na stražnjem polu oka). Pretpostavka je bila da je tada rizik od teških posljedica koje bi dovele do sljepoće dosegnuo 50%. Rezultati studije su potvrdili da je nepovoljan ishod ostvaren kod 53% neliječenih kontrolnih očiju s navedenim morfološkim promjenama (87). Već su prvi rezultati Cryo – ROP studije pokazali da se pravodobnom kriokoagulacijom periferne avaskularne retine postiže smanjenje nepovoljnog ishoda granične retinopatije u 49,3% slučajeva tri mjeseca nakon terapije i taj se postotak u praćenju vrlo malo mijenjao (48,5% sa 12 mjeseci, 42,5% sa 3,5 godine) (88). To je bio prvi znanstveni dokaz da postoji terapija ROP-a koja može poboljšati konačni ishod bolesti i da je rezultat liječenja značajno bolji nego prirodni tijek bolesti. Time su sustavni programi probira nedonošene djece postali opravdani i obavezni, a definiran je i klinički stupanj bolesti u kojem je indicirana terapijska intervencija (17).

1.10.2. Laser

Unatoč nedvojbeno pozitivnim postignućima liječenja krioterapijom, u Cryo – ROP je studiji nepovoljan ishod utvrđen u 22% očiju pa je nastavljeno traganje za boljim i učinkovitijim mogućnostima liječenja (89). Već su prvi rezultati pokazali kako je liječenje laserom barem jednako dobro kao i krioterapija (90).

Općenito, primjena novih lasera je jednostavnija, s manjom pojavnošću lokalnih i sustavnih komplikacija, a bolji se terapijski uspjeh postiže ukoliko je liječenje započeto u nešto ranijem stupnju bolesti od graničnoga koji je određen Cryo – ROP studijom (91). To je stvorilo osnovu za sljedeću veliku prospektivnu studiju, ETROP (engl. *Early Treatment*

Retinopathy of Prematurity), čiji su rezultati znatno utjecali na izmjenu dotadašnjih indikacija za liječenje određenih Cryo – ROP studijom. Pokazalo se da se uspjeh liječenja može poboljšati ako se liječe oči s retinopatijom bilo kojeg stupnja u zoni 1 uz "plus" bolest ili 3° bez "plus" bolesti, te retinopatijom 2° ili 3° u zoni 2 uz "plus" bolest. Navedene kliničke slike bolesti jedinstveno su nazvane ROP-om tip 1. Klinička slika ROP-a tip 2 uključivala je ROP 1° ili 2° u zoni 1 bez "plus" bolesti i ROP 3° u zoni 2 bez "plus" bolesti. Kod navedenih oblika bolesti preporučuje se praćenje; liječenje se odgađa do progresije bolesti u predgranični tip 1 stupanj (engl. *pretreshold* ROP) ili pravi granični stupanj (engl. *threshold* ROP) (14).

Primarno liječenje retinopatije se u indiciranim slučajevima mora provesti čim prije od postavljanja dijagnoze graničnog stupnja, upravo zbog brzine razvoja kliničke slike i mogućnosti progresije u više stupnjeve retinopatije, kada je ishod liječenja značajno nepovoljniji (17). Djeca uključena u Cryo – ROP studiju bila su podvrgnuta liječenju unutar 72 sata od postavljanja indikacije, a u ETROP studiji unutar 48 sati (87,92). Stoga se ta vremenska odrednica o primjeni terapije unutar 48 – 72 sata nalazi u gotovo svim preporukama i nacionalnim smjernicama o liječenju ROP-a koje izdaju strukovne organizacije različitih zemalja (13-15,82,92).

Poseban izazov u liječenju predstavlja skupina ekstremno nezrele novorođenčadi (< 28 tjedana DT) u kojoj se bilježi najveća pojavnost ROP-a koji u toj skupini djece progredira brže nego u skupini zrelije nedonoščadi (92). Klinička je slika retinopatije u toj skupini djece značajno drugačija, a i odgovor na terapiju značajno je lošiji. Oblik bolesti je isprva nazvan engleski "rush disease" zbog brzine razvoja kliničke slike, a kasnije je naziv promijenjen u agresivni stražnji ROP (AP – ROP od eng. aggressive posterior ROP), čime se željelo naglasiti da se radi o obliku bolesti koji se razvija na stražnjem dijelu mrežnice i u svom tijeku je drugačiji, a u odgovoru na terapiju značajno nepovoljniji od klasičnog ROP-a u zrelije djece. Vrlo brzo se uočilo da za AP – ROP ne vrijede preporuke iz ranijih studija i došlo je do drugog izdanja međunarodnog klasifikacijskog sustava, koji je sada uključivao i taj novi klinički entitet, te se redefiniralo i područje indikacija za terapiju (77).

Kako su kliničke karakteristike AP – ROP-a specifične po tome da su morfološki teško uočljive i vrlo se brzo mijenjaju, određivanje optimalne faze bolesti u kojoj je indicirano liječenje još je teže i još je više određeno iskustvom oftalmologa koji dijete prati. Prema postojećim preporukama, ključnu važnost u postavljanju indikacije za liječenje predstavlja "plus" bolest, no prepoznavanje i njena kvantifikacija pokazuju značajnu interindividualnu varijabilnost. Stoga se u posljednje vrijeme pokušavaju razviti računalni sustavi koji bi

objektivizirali “plus” bolest kvantifikacijom fotografija mrežničnih krvnih žila na stražnjem polu oka (17,93).

1.10.3. Ishod liječenja

Tek su nedavno objavljena istraživanja koja analiziraju način i dinamiku regresije retinopatije nakon laserskog liječenja. Dva tjedna nakon liječenja u oko polovine liječenih očiju retinopatija se povukla, s time da je prvo “plus” bolest pokazivala znakove regresije, a tek su se naknadno povlačile i neovaskularne promjene. Drugoj polovini je trebalo više od 3 tjedna za povlačenje znakova bolesti. Krvarenje u staklastom tijelu koje je onemogućavalo inspekciju fundusa bilo je loš prognostički znak koji je u čak 75% očiju imao za posljedicu odvajanje mrežnice. Ablacija se javljala relativno kasno, u nekih očiju tek nakon potpunog povlačenja neovaskularizacije i “plus” bolesti, što je ukazivalo na aktivnu ulogu staklastog tijela u razvoju ablacije. Stoga se preporučuje praćenje liječene djece najmanje 10 tjedana nakon aplikacije lasera, a poželjno je praćenje djeteta 4 – 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice jer postoji mogućnost razvoja strabizma, ambliopije, miopije i katarakte kao posljedice retinopatije (17,83,94).

1.10.4. Drugi oblici liječenja

Značajno novo područje u liječenju retinopatije predstavlja korištenje bioloških lijekova. Randomizirano kliničko istraživanje BEAT – ROP (od engl. *Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity*) pokazalo je kako je intravitrealna primjena bevacizumaba, rekombinantnog humanog monoklonskog protutijela (anti–VEGF-a; protutijela protiv vaskularnog endotelnog čimbenik rasta) učinkovitije od konvencionalne laserske terapije u smanjenju recidiva u zoni 1, ali ne i u stražnjoj zoni 2 ROP-a (95). Nakon primjene bevacizumaba nastavio se razvoj mrežničnih krvnih žila prema periferiji, dok je laser doveo do permanentne destrukcije periferne mrežnice. Kako se radilo o relativno malom istraživanju (150 djece, od toga je samo četvero bilo liječeno bevacizumabom), a i razdoblje praćenja je prekratko (u studiju su bila uključena djeca između ožujka 2008. i kolovoza 2010.), nije bilo moguće donijeti zaključke o sigurnosti primjene lijeka (95). Osim toga, postoji zabrinutost zbog izvještaja da rezultati mogu biti prolazni s kasnijom ponovnom pojavom ROP-a, a malo spoznaja postoji o utjecaju terapije bevacizumabom na normalnu angiogenezu organa u razvoju nedonoščeta i mogućih štetnih učinaka na neuralnu mrežnicu (96).

1.11. PROGNOZA I BUDUĆNOST

Iako svi postupci liječenja ovoga poremećaja smanjuju mogućnost gubitka vida, ne preveniraju ga sa stopostotnom sigurnošću jer sva djeca ne odgovore na liječenje te se kod nekih bolest može i pogoršati (13,80). Prognoza je najbolja kod stadija I i II te kod određenog broja djece sa stadijem III bolesti kod kojih ona prolazi sama od sebe bez daljnje progresije i uz razvoj normalnog vida (80). Kod ostalih stadija, ukoliko se pravovremeno ne primijeni odgovarajuće liječenje, može doći do teškog pogoršanja vida, pa čak i sljepoće. Među drugim komplikacijama navode se ablacija retine, miopija, strabizam, ambliopija i glaukom (12,13).

Kao novije preventivne i terapeutske strategije navode se anti–VEGF lijekovi, nadomjestak IGF-1, sistemna primjena propranolola, G–CSF (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*), inhibitori Jun–kinaze, omega-3-polinezasićene masne kiseline te genska terapija (12). Međutim, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdio njihov stvarni učinak u prevenciji i liječenju retinopatije nedonoščadi.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog retrospektivnog (povijesnog kohortnog) istraživanja su:

1. odrediti pojavnost ROP-a u rizičnoj skupinu nedonoščadi na Odjelu za neonatologiju Kliničkog bolničkog centra Split tijekom razdoblja od siječnja 2012. do prosinca 2016. godine;

2. odrediti rizične čimbenike za ROP i ispitati njihovu povezanost s pojavnosti ROP-a.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. PACIJENTI

U svrhu prikupljanja podataka, u ovom je radu retrospektivno pregledana medicinska dokumentacija nedonoščadi rođene u razdoblju od 01.01.2012. do 31.12.2016. godine na Klinici za ženske bolesti i porode i liječene na Odjelu za neonatologiju KBC-a Split.

Za potrebe istraživanja izdvojene su povijesti bolesti one nedonoščadi koja je uključena u program praćenja s ciljem otkrivanja retinopatije prema Nacionalnim smjernicama za programe probira i liječenja retinopatije nedonoščadi (17). Iz dostupnih zapisa (otpusna pisma s Odjela za neonatologiju, povijesti bolesti, konzilijarni oftalmološki pregledi) izdvojeni su podaci za potrebe istraživanja. Iz istraživanja su isključena novorođenčad s kromosomskim abnormalnostima, velikim kongenitalnim anomalijama i ona koja su umrla prije nego je pregled očiju mogao biti dovršen.

3.2. KRITERIJI ZA PREGLED OČIJU

1. porodna masa ≤ 1500 g i/ili dob trudnoće ≤ 32 tjedna

2. porodna masa između 1500 i 2000 grama i dob trudnoće > 32 tjedna ukoliko je klinički tijek bolesti nestabilan i/ili su prisutni udruženi rizični čimbenici za ROP.

Promatrani su udruženi rizični čimbenici za pojavu ROP-a te je analizirana njihova povezanost i utjecaj na pojavnost ovoga poremećaja: terapija kisikom dulja od 7 dana, invazivna i neinvazivna mehanička ventilacija, primjena surfaktanta, kronična plućna bolest, transfuzije krvnih pripravaka, sepsa, intrakranijalno krvarenje ≥ II stupnja.

3.3. NAČIN PREGLEDA OČIJU

Pregled fundusa obavljan je binokularnim indirektnim oftalmoskopom i ručnom asferičkom lupom, a nakon prethodne midrijaze. Midrijaza se postizala ukapavanjem 0,5%-tne otopine tropikamida i 2%-tne otopine fenilefrina 45 minuta prije pregleda. Sve preglede su izvodila dva vješta oftalmologa s iskustvom pregleda male djece. Medicinske sestre Odjela za neonatologiju asistirale su pri pregledu i pažljivo su promatrale djecu za to vrijeme, monitorirana je saturacija kisikom, te se pregled prekidao u slučaju znakova stresa novorođenčeta do oporavka, a u nekim slučajevima se i odgađao do sljedećeg dana. Za dokumentiranje stanja na očnoj pozadini korišten je međunarnodno prihvaćen sustav

klasifikacije ICROP (od engl. *International Classification of Retinopathy of Prematurity*) (81).

3.4. VREMENSKI RASPORED PREGLEDA OČIJU

Za djecu rođenu prije navršenih 28 tjedana dobi trudnoće prvi je pregled obavljan u 31. tjednu PMD, dok je za onu koja su rođena između 28. i 32. tjedna DT prvi pregled bio 4 tjedna nakon poroda (83).

Kod ispitanika kod kojih nije bilo retinopatije, oftalmološki pregledi su bili ponavljani svakih 1 – 2 tjedna do završetka vaskularizacije periferne mrežnice. Na svakom je pregledu bilježen doseg vaskularizacije retine u zonama. Ako se pojavila retinopatija, bilježeno je vrijeme njene pojave u PND (postnatalna dob) i PMD (postmenstrualna dob). Za dokumentiranje stanja na očnoj pozadini korišten je međunarnodno prihvaćen sustav klasifikacije ICROP (81). Bilježen je stupanj retinopatije, zona u kojoj je zamijećena bolest, cirkularna zahvaćenost u satima i prisustvo "plus" bolesti koja je bila stupnjevana kao blaga, umjerena i jaka. Daljnjim praćenjem, učestalošću koju je nalagala klinička slika, ali minimalno jedanput tjedno, izdvojena je novorođenčad kod kojih je postojala potreba za operativnim liječenjem. Ako liječenje nije bilo potrebno, pregledi su ponavljani do potpune spontane regresije retinopatije i vaskularizacije periferne mrežnice. Na osnovi ovih podataka, djeca su svrstana u jednu od sljedećih skupina:

1. skupina bez retinopatije
2. skupina s ROP-om tip 1
3. skupina s ROP-om tip 2

ROP tip 1 (zahtijeva operativno liječenje unutar 48 – 72 sata) definiran je kao:

1. zona I – bilo koji stupanj bolesti uz "plus" bolest
2. zona I – treći stupanj bez "plus" bolesti
3. zona II – drugi ili treći stupanj uz "plus" bolest.

ROP tip 2 (zahtijeva oftalmološki nadzor) definiran je kao:

1. zona I – prvi ili drugi stupanj bolesti bez "plus" bolesti

2. zona II – treći stupanj bolesti bez "plus" bolesti.

3.5. RIZIČNI ČIMBENICI ZA ROP

S ciljem utvrđivanja povezanosti s pojavom ROP-a, ispitani su sljedeći rizični čimbenici koji se odnose na novorođenče: dob trudnoće (DT), porodna masa (PM), malen za dob trudnoće (MDT), spol, Apgar zbroj, intraventrikularno krvarenje (IVK) ≥ II, perzistirajući *ductus arteriosus* (PDA), sepsa, apneja, transfuzija krvi, kronična plućna bolest (KPB), izloženost u broju dana sinkroniziranoj intermitentnoj ventilaciji pozitivnim tlakom (engl. *synchronised intermittent positive pressure mechanical ventilation*, SIPPV) i kontinuiranoj ventilaciji pozitivnim tlakom (engl. *continuous positive airway pressure ventilation*, CPAP), ukupno trajanje terapije kisikom (SIPPV, CPAP, ordiniranje dodatnog kisika u inkubatoru u koncetraciji višom od običnog zraka).

3.6. DEFINICIJA RIZIČNIH ČIMBENIKA

Dob trudnoće se odnosi na broj tjedana proteklih od prvog dana posljednje menstruacije do dana poroda. Intraventrikularno krvarenje drugog stupnja (IVH ≥ II) definirano je podjelom prema Papileu (97). Novorođenče maleno za dob trudnoće (MDT) definirano je porodnom masom ispod 10. centile za dob trudnoće, određenom prema vlastitim standardnim krivuljama rasta (98). Kronična bolest pluća (KPB) definirana je ovisnošću o kisiku iza 36. tjedna PMD uz pozitivan radiografski nalaz na plućima (99). Apneja je definirana prekidom disanja duljim od 20 sekundi praćenim padom saturacije krvi kisikom i bradikardijom (12). Sepsa je definirana postojanjem pozitivne kulture krvi. Perzistentni *ductus arteriosus* definiran je ultrazvukom. Korioamnionitis je utvrđen patohistološkim pregledom posteljice.

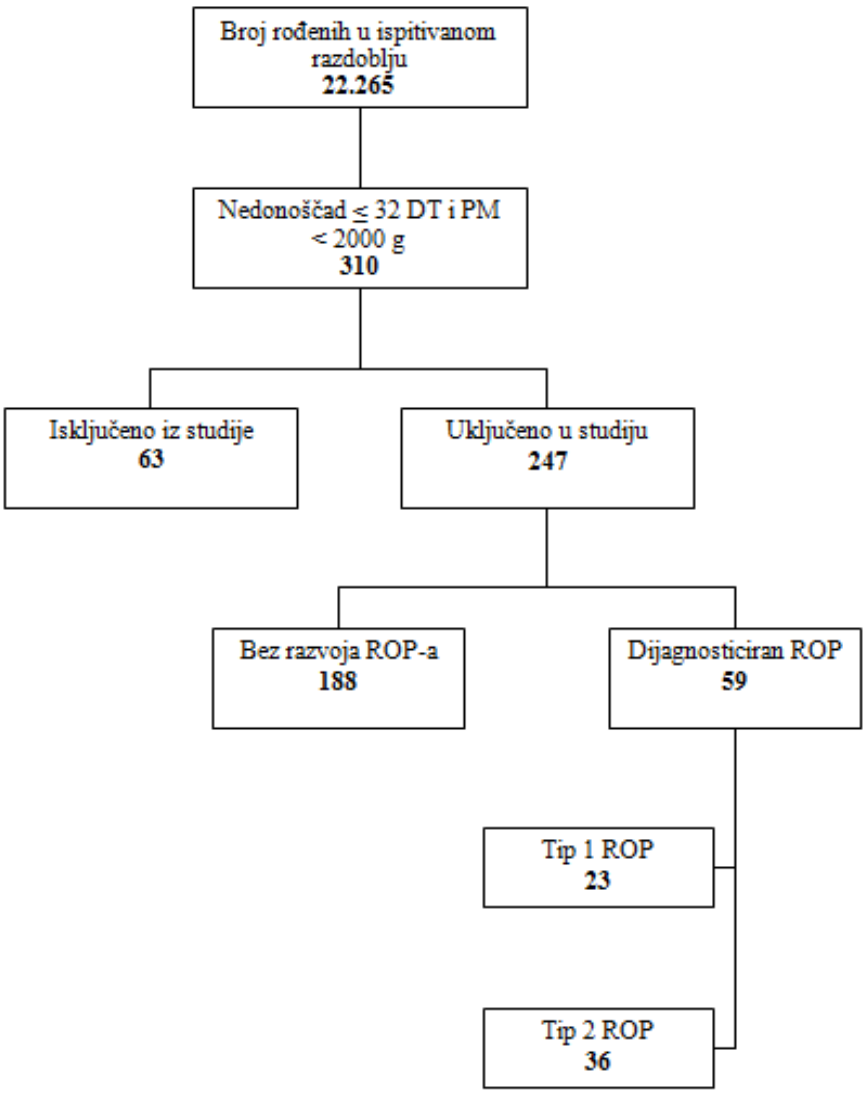
3.7. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Svi podaci su statistički obrađeni te su prikazani pomoću tablica. U analizi su korištene metode opisne i inferencijalne statistike. Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postoci. Za opis numeričkih podataka korišteni su medijan i interkvartilni raspon (IKR) zbog raspodjele podataka koja je odstupala od normalne. U analizi razlika između promatranih skupina korišten je hi-kvadrat test i logistička regresija za kategorijske

varijable, a za numeričke varijable korišten je Mann – Whitney U test. Za testiranje korelacije između dobi djeteta i dužine liječenja na Klinici za ženske bolesti i porode korišten je Spearmanov test. Razina statističke značajnosti bila je postavljena na $p < 0,05$. Statistička analiza podataka provedena je uz pomoć statističkog paketa SPSS (verzija 17, StatSoft, Tulsa, SAD).

4. REZULTATI

Ispitane su povijesti bolesti 310 novorođenčadi rođene u razdoblju od 01. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu i liječene na Odjelu za neonatologiju. Iz istraživanja je isključeno 63 novorođenčadi od kojih 3 s kromosomskim abnormalnostima, 7 s velikim kongenitalnim anomalijama, 8 zbog nastavljanja liječenja u drugim centrima te 45 novorođenčadi koja su umrla prije nego je pregled očiju mogao biti dovršen. Preostalo je ukupno 247 novorođenčadi koja su zadovoljila kriterije za istraživanje. Ispitani su i statistički obrađeni podaci iz povijesti bolesti 141 dječaka (57%) i 106 djevojčica (42,9%). Na Slici 10. shematski je prikazana distribucija novorođenčadi u studiji.



Slika 10. Shematski prikaz distribucije novorođenčadi u studiji

Kliničke katakteristike novorođenčadi koja su zadovoljila kriterije za ispitivanje na ROP prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Kliničke karakteristike novorođenčadi koja su zadovoljila kriterije za ispitivanje na ROP

Varijabla		
Uk. br. djece, n		247
Dob trudnoće (tj) (prosjek; medijan; raspon)	30,2; 31; 23-34	
Porodna masa (g) (prosjek; medijan; raspon)	1424; 1460; 590-2170	
Spol, n (%)		
	Muški	141 (57)
	Ženski	106 (43)
Apneja, n (%)		94 (38)
MDT, n(%)		62 (25)
Apgar 1' (prosjek; medijan;raspon)	5,9; 6; 1-9	
IVH/PVH , n (%)		52 (21)
KBP, n (%)		27 (11)
PDA, n (%)		27 (11)
Surfaktant, n (%)		183 (74)
Transfuzija, n(%)		223 (90)
Sepsa, n (%)		110 (44)

ROP: retinopatija prematuriteta; MDT: malen za dob trudnoće; IVH/PVH: intraventrikularna / periventrikularna hemoragija; KBP: kronična bolest pluća; PDA: *ductus arteriosus persistens.*

Nakon što su ispitani podaci iz povijesti bolesti majki, u Tablici 4. su prikazane demografske karakteristike i karakteristike žena čija su djeca zadovoljila kriterije za probir na ROP.

Tablica 4. Karakteristike majki i trudnoća

Varijabla, n (%)	
Ukupan broj majki, n	205
Kortikosteroidi u trudnoći: da	117 (47)
Korioamnionitis: da	116 (47)
Preeklampsija: da	52 (21)
Višeplodna trudnoća: da	84 (34)

Podaci su prikazani brojem (%) majki u odnosu na ROP.

4.1. POJAVNOST ROP-a

Svi zabilježeni oblici retinopatije zahvaćali su oba oka. Obostrana retinopatija različito teških oblika pojavila se kod 59 (23,9%) novorođenčadi. Kod 36 (61%) novorođenčadi došlo je do spontanog povlačenja bolesti, a kod 23 (39%) novorođenčadi bolest je uznapredovala i liječena je operativno. Kod 188 (76,1%) novorođenčadi nije se pojavio ROP. Za analizu vremena kada se retinopatija pojavljivala promatrali smo djetetovu dob izraženu u postmenstruacijskoj dobi (PMD, postmenstruacijska dob: zbroj dobi trudnoće i kronološke dobi izražen u tjednima). Medijan dobi u kojoj se ROP prvi puta pojavio je 34. tjedan PMD (raspon: 32-37 tjedana).

4.1.1. Pojavnost retinopatije prema dobi trudnoće

Medijan dobi trudnoće (DT) ispitivane skupine novorođenčadi izražen je u tjednima, a iznosio je 31 tjedan (raspon: 23-34 tjedna). Medijan dobi trudnoće u kojoj su rođena djeca kod kojih se razvio ROP općenito bio je 29 tjedana, (raspon: 23-34). Medijan DT za djecu s tip 1 ROP-om bio je 27 tjedana (raspon 23-34), za tip 2 ROP-om, 30 tjedana (raspon 25-34). Najveća pojavnost ROP-a utvrđena je kod novorođenčadi najniže dobi trudnoće: kod 64% (14/22) novorođenčadi rođene prije 26. tjedna ustanovljen je ROP općenito, a kod 71% (10/14) te novorođenčadi ustanovljen je tip 1 ROP. Pojavnost ROP-a smanjivala se s porastom dobi trudnoće. Pojavnost ROP-a općenito nakon 31. tjedna trudnoće pala je na 39% (19/59).

U Tablici 5. prikazana je pojavnost ROP-a prema dobi trudnoće**.**

Tablica 5. Prikaz pojavnosti ROP-a prema dobi trudnoće

Dob trudnoće (tjedni)	<26	27-28	29-30	31-32	33-34	Svi
ROP općenito	14 (64%)	11 (27%)	15 (24%)	14 (17%)	5 (12%)	59 (23%)
Tip 2 ROP	4	5	13	10	4	36 (15%)
Tip 1 ROP	10	6	2	4	1	23 (9%)
Bez ROPa	8	29	44	70	37	188 (76%)
Svi pacijenti	22	40	59	84	42	247

ROP: retinopatija prematuriteta; tip 2 ROP: ne zahtijeva kirurški zahvat; tip 1 ROP: zahtijeva kirurški zahvat.

4.1.2. Pojavnost retinopatije prema porodnoj masi

Medijan porodne mase ispitivane populacije izražen u gramima bio je 1460 g (raspon: 590-2000); za novorođenčad s ROP-om bio je 1180 g (raspon: 630-2000); za novorođenčad kod koje se nije razvio ROP 1485 g (raspon: 590-2000). Medijan PM novorođenčadi s tip 1 ROP-om iznosio je 1020 g (raspon: 630-2000), a kod djece s tip 2 ROP-om 1395 g (700-1920).

U skupini nedonoščadi veoma niske porodne mase (PM < 1500 g) 29,1% djece (42/144) imalo je ROP. U skupini nedonoščadi ekstremno niske porodne mase (PM < 1000 g), bilo je 15,7% (39/247) novorođenčadi, od kojih je 46,1% (18/39) imalo ROP. Ukupno 14 (5,7%) novorođenčadi bilo je lakše od 750 g na porodu, a 64% (9/14) imalo je ROP. U Tablici 4.4 prikazana je razdioba ROP-a prema porodnoj masi.

Tablica 6. Prikaz pojavnosti ROP-a prema porodnoj masi

Porodna masa (g)	≤750	751-1000	1001-1250	1251-1500	1501-2000	Ukupno
ROP općenito	9 (64%)	9 (36%)	14 (33%)	10 (16%)	17 (16%)	59 (24%)
Tip 2 ROP	5	3	7	8	13	36 (15%)
Tip 1 ROP	4	6	7	2	4	23 (9%)
Bez ROP-a	5	16	28	53	86	188 (76%)
Ukupno	14	25	42	63	103	247

ROP: retinopatija prematuriteta; tip 2 ROP: ne zahtijeva kirurški zahvat; tip 1 ROP: zahtijeva kirurški zahvat.

U Tablici 7. prikazana je povezanost kliničkih karakteristika ispitivane skupine novorođenčadi s pojavom ROP-a.

Tablica 7. Povezanost istraživanih kliničkih karakteristika djece u odnosu na ROP (ne, da)

		ROP					
		Ukupno (N=247)	Ne (N=188)	Da (N=59)	P	OR (95% CI)	p†
Spol							
	Muški	141 (57)	103 (55)	38 (64)	0,249*		
	Ženski	106 (43)	85 (45)	21 (36)			
Masa (g)		1460 (590-2000)	1485 (590-2000)	1180 (630-2000)	<0,001‡		
Masa	<1000	37 (15)	19 (10,1)	18 (30,5)	<0,001*	1,7 (1,3-2,2)	<0,001
	1001-1250	43 (17,4)	30 (16)	13 (22)			
	1251-1500	60 (24,3)	49 (26,1)	11 (18,6)			
	≥1500**	107 (43,3)	90 (47,9)	17 (28,8)			
Dob trudnoće		31 (23-34)	31 (23-34)	29 (23-34)	<0,001‡		
Dob trudnoće:	<31	121 (49)	81 (43)	40 (68)	0,002*	2,8 (1,5-5,1)	0,001
	≥31**	126 (51)	107 (57)	19 (32)			
MDT:	Da	62 (25)	49 (26)	13 (22)	0,652*		
Apgar 1'		6 (1-9)	6 (1-9)	5 (1-9)	0,006‡		
Apgar 1':	<6	106 (43)	72 (38)	34 (58)	0,014*	2,2 (1,2-4)	0,010
	≥6**	141 (57)	116 (62)	25 (42)			
Apneja:	Da	94 (38)	61 (32)	33 (56)	0,002*	2,6 (1,4-4,8)	0,001
KBP:	Da	27 (11)	16 (8,5)	11 (18,6)	0,053*	2,5 (1,1-5,6)	0,034
IVH ≥ II:	Da	52 (21)	39 (21)	13 (22)	0,977*		
PDA:	Da	27 (11)	16 (8,5)	11 (18,6)	0,053*	2,5 (1,1-5,6)	0,034

*χ2 test; †logistička regresija; ‡Mann - Whitney U test; **referentni nivo.

ROP: retinopatija prematuriteta; MDT: malen za dob trudnoće; KBP: kronična bolest pluća;

IVH: intraventrikularna hemoragija; PDA: *ductus arteriosus persistens*.

Numerički podaci su prikazani medijanom (min-max), a kategorijski brojem djece (%) u odnosu na ROP. Razina statističke značajnosti bila je postavljena na $p < 0,05$, a prikazan je i 95%-tni raspon pouzdanosti.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između muške i ženske novorođenčadi u pojavnosti ROP-a ($\chi2=1,3$; $p=0,249$). Kod 25% ispitanika utvrđen je zastoj rasta. Novorođenčad s unutarmaterničnim zastojem rasta / niskom porodnom masom za dob trudnoće nije se razlikovala u pojavnosti ROP-a u odnosu na novorođenčad normalne mase za dob ($\chi2=0,203$; $p=0,652$). Novorođenčad kod koje je utvrđeno intraventrikularno krvarenje ≥ gr II nije se razlikovala prema pojavnosti ROP-a u odnosu na novorođenčad bez krvarenja u moždane komore ($\chi2=0,001$; $p=0,977$).

U skupini djece s ROP-om medijan porodne mase za 305 grama je manji nego u skupini bez ROP-a ($Z=4,3$; $r=0,274$; $p<0,001$). Udio djece s PM < 1000 g u skupini s ROP-om za tri puta je veći nego u skupini bez ROP-a. Udio djece s PM > 1500 g za 1,7 puta je veći u skupini bez ROP-a nego u skupini s ROP-om. Izgled za nastanak ROP za 1,7 puta je veći u nižoj (PM < 1000 g) u odnosu na višu (PM > 1500 g) težinsku skupinu.

U skupini djece s ROP-om medijan dobi trudnoće za 2 tjedna je manji nego u skupini djece bez ROP ($Z=3,8$; $r=0,245$; $p<0,001$). Udio djece rođene ranije od 31. tjedna dobi trudnoće za 1,6 puta je veći u skupini s ROP-om nego u skupini bez ROP-a ($\chi2=10,0$; $p<0,002$). Izgled za nastanak ROP za 2,8 puta je veći u skupini djece DT < 31 tjedan nego u skupini djece s DT ≥ 31 tjedan.

U skupini djece s ROP medijan Apgar zbroja za 1 je manji nego u skupini djece bez ROP ($Z=2,77$; $r=0,176$; $p<0,006$). Udio djece s Apgar < 6 za 1,5 put je veći u skupini s ROP-om nego u skupini bez ROP-a ($\chi2=6,1$; $p<0,014$). Izgled za nastanak ROP za 2,2 puta je veći u skupini djece s Apgar < 6 nego u skupini djece s Apgar ≥ 6.

Novorođenčad s KBP statistički značajno češće je imala ROP u odnosu na novorođenčad bez KBP. U skupini djece s ROP za 2,2 puta je više djece s KBP-om nego u skupini bez ROP-a ($\chi2=3,75$; $p=0,053$). Izgled za nastanak ROP je za 2,5 puta veći u skupini djece s KPB u odnosu na skupinu bez KPB.

Novorođenčad s recidivirajućim apnejama statistički je značajno češće imala ROP u odnosu na novorođenčad bez apneje. U skupini djece s ROP-om za 1,75 puta je veći udio

djece s apnejom nego u skupini bez ROP-a ($\chi 2$= 9,5; p=0,002). Izgled za nastanak ROP za 2,6 puta je veći u skupini djece s apnejom u odnosu na skupinu djece bez apneje.

Novorođenčad s perzistentnim *ductusom arteriosusom* statistički značajno češće je imala ROP u odnosu na novorođenčad bez perzistentnog duktusa. U skupini djece s ROP za 2,2 puta je više djece s perzistentnim *ductusom arteriosusom* (PDA) nego u skupini bez ROP-a ($\chi 2$=3,75; p=0,053). Izgled za nastanak ROP-a je 2,5 puta veći u skupini djece s PDA u odnosu na skupinu bez PDA.

Multivarijantnom logističkom regresijskom analizom u kojoj je ROP (ne,da) zavisna varijabla, a nezavisne sve one koje su u Tablici 4.3. prikazane kao prediktori razvoja ROP-a kod djece, dobili smo sljedeće rezultate koji su prikazani u Tablici 8.

Tablica 8. Multipla logistička regresija rizičnih čimbenika ROP-a povezanih s djetetom

		OR (95% CI)	P*
Spol:	Muško**	0,74 (0,39-1,4)	0,360
Masa (g):			
	<1000	1,7 (1,07-2,6)	0,024
	≥1000<1250		
	≥1250<1500		
	≥1500**		
Dob trudnoće (tj):		0,92 (0,38-2,3)	0,861
	<31		
	≥31**		
MDT:	Da**	2,4 (1,02-5,6)	0,045
Apgar 1':			
	<6	0,76 (0,37-1,5)	0,455
	≥6**		
Apneja	Ne**	1,5 (0,70-3,1)	0,309
KBP:	Ne**	1,0 (0,36-2,8)	0,990
IVH	Da**	0,59 (0,27-1,3)	0,196
PDA:	Ne**	1,3 (0,5-3,5)	0,569

*Logistička regresija; **Referentni nivo.

MDT: malen za dob trudnoće; KBP: kronična bolest pluća; IVH: intraventrikularna hemoragija; PDA: *ductus arteriosus persistens.*

U ovom skupu prediktorskih varijabli posebno statistički značajan doprinos razvoju ROP-a dala je jedino porodna masa (p=0,024).

Rezultati analize povezanosti pojedinih oblika terapije s pojavnošću ROP-a prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Povezanost neonatalnih terapijskih intervencija i ROP-a

	ROP					
	Ukupno	Ne (N=188)	Da (N=59)	P	OR (95% CI)	p†
Transfuzija: da	223 (90)	169 (90)	54 (91)	0,907*		
Trajanje neinvazivne ventilacije (dan)	2 (0-53)	1 (0-29)	3 (0-53)	<0,001‡		
Trajanje neinvazivne ventilacije:						
≤2**	156 (63)	131 (70)	25 (43)	<0,001*	3 (1,6-5,6)	<0,001
>2	90 (37)	57 (30)	33 (57)			
Trajanje invazivne ventilacije (dan)	1,5 (0-75)	1 (0-50)	3 (0-75)	<0,001‡		
Trajanje invazivne ventilacije:						
≤1,5**	124 (50)	104 (56)	20 (34)	0,006*	2,4 (1,3-4,5)	0,004
>1,5	122 (50)	83 (44)	39 (66)			
Ukupno trajanje ventilacije (dan)	14 (0-105)	13 (0-105)	29 (5-102)	<0,001‡		
Ukupno trajanje ventilacije:						
≤14**	129 (52)	111 (59)	18 (31)	<0,001*	3,2 (1,7-6)	<0,001
>14	117 (48)	77 (41)	40 (69)			

*χ2 test; ‡Mann – Whitney test; † logistička regresija

Numerički podaci su prikazani medijanom (min-max), a kategorijski brojem djece (%) u odnosu na ROP.

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost transfuzije s ROP-om (p=0,907).

Medijan trajanja neinvazivne ventilacije za 2 dana je veći kod djece s ROP nego u djece bez ROP (Z=3,9; r=0,25; p<0,001). Unutar skupine djece kod koje se nije razvio ROP za 2,3 puta više je djece kod koje je trajanje neinvazivne ventilacije bilo kraće od dva dana. Unutar skupine djece kod koje se razvio ROP za 1,3 puta više je djece kod koje je trajanje neinvazivne ventilacije bilo duže od dva dana ($\chi 2$=12,4; p<0,001). Izgled za nastanak ROP-a za 3 puta je veći u skupini djece kod koje je neinvazivna ventilacija trajala dulje od 2 dana nego u djece čija je neinvazivna ventilacija trajala kraće od 2 dana.

Medijan trajanja invazivne ventilacije za 2 dana je dulji u skupini djece s ROP-om nego u skupini djece bez ROP-a (Z=3,5; r=0,22; p<0,001). Unutar skupine djece bez ROP-a za 1,3 puta je više onih kod kojih je invazivna ventilacija trajala kraće od 1,5 dan. Unutar skupine s ROP-om za 1,9 puta je više djece koja su na invazivnoj ventilaciji bila dulje od 1,5 dana ($\chi 2$=7,6; p=0,006). Izgled za nastanak ROP je za 2,4 puta veći u skupini djece čija je invazivna ventilacija trajala > 1,5 dan u odnosu na djecu kod kojih je trajala ≤ 1,5 dan.

Medijan ukupne ventilacije za 16 dana je dulji u skupini djece s ROP-om nego u skupini djece bez ROP-a (Z=4,1; r=0,26; p<0,001). Unutar skupine djece bez ROP-a za 1,4 puta je više djece koja su imala kraće ukupno trajanje oksigenoterapije za razliku od skupine djece s ROP-om. U toj je skupini bilo za 2,2 puta više djece s ukupnim vremenom trajanja oksigenoterapije duljim od 14 dana ($\chi 2$=12,8; p<0,001). Izgled za nastanak ROP-a je za 3,2 puta veći u skupini djece čija je ukupna ventilacija trajala dulje od 14 dana u odnosu na djecu čija je ventilacija trajala kraće od 14 dana.

5. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je incidencija retinopatije u rizičnoj skupini novorođenčadi koje je obuhvatilo ukupno 247 nedonoščadi (141 (57%) dječaka i 106 (43%) djevojčica) rođenih na Klinici za ženske bolesti i porode i liječenih na Odjelu za neonatologiju KBC Split, u promatranom petogodišnjem razdoblju iznosila 23,9%. Sva su nedonoščad imala obostranu retinopatiju. Bolest se spontano povukla u 36 (61%) nedonoščadi, dok je u 23 (39%) uznapredovala te je operativno liječena.

U našem istraživanju, medijan dobi u kojoj se ROP prvi puta pojavio je 34. tjedan PMD (raspon: 32-37 tjedana). Raniji podaci s kraja 80-tih godina prošlog stoljeća, dobiveni praćenjem prirodnog tijeka bolesti, ukazivali su da se ROP u 65% slučajeva pojavljuje između 30. i 35. tj. PMD (13). U Cryo – ROP i ETROP studiji medijan je pojave retinopatije bio gotovo isti; bolest se u obje istraživane skupine javljala u 35. tjednu PMD (88,92).

Izvješća o pojavnosti ROP-a iz različitih država pokazuju značajnu varijabilnost. Uzroci tome su mnogostruki – od poboljšanja preživljavanja nedonoščadi ekstremne nezrelosti, koja su pod najvećim rizikom za razvoj ROP-a u visokorazvijenim zemljama, do povećanja pojavnosti u zemljama u razvoju zbog nedostatne neonatalne skrbi, ali ipak dovoljne da nedonošena djeca prežive uz značajan morbiditet (3). U visokorazvijenim zemljama ROP je sada bolest upravo posve male i nezrele nedonoščadi, dok se u veće i zrelije djece gotovo više i ne javlja. U izvještaju iz Novog Zelanda i Australije u skupini djece sa gestacijskom dobi manjom od 29 tjedana njih oko 10% je razvilo 3. ili 4. stupanj ROP-a (21). Gestacijska dob manja od 25 tjedana predstavljala je najznačajniji rizični čimbenik, dok su usporeni rast djeteta i muški spol također okarakterizirani kao dodatni, no manje značajni čimbenici rizika (22).

U usporedbi s rezultatima studija iz europskih zemalja, primjerice Norveškom koja bilježi pojavnost ROP-a od 33%, Belgijom čija je pojavnost 26%, te Australijom i Novim Zelandom od 10%, naše je istraživanje pokazalo sličnosti, s pojavnošću bolesti od 23,9% (19,20,21). Međutim, mnoga su istraživanja pokazala različite rezultate u pojavnosti bolesti, čak i među geografski i populacijski sličnim područjima s gotovo jednakim ekonomskim razvojem. Istraživanje provedeno na Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Zagrebu u razdoblju od prosinca 2000. do kraja veljače 2009. godine upućuje da je pojavnost ROP-a bila 17,2% (17). Istraživanje Prpića i suradnika provedenona geografski definiranom području grada Rijeke i okolice u razdoblju od 1998. do 2007. godine pokazalo je da je prevalencija ROP-a u nedonoščadi DT $\leq$ 32 tjedna bila 30,5% (85).

Populacija novorođenčadi kod koje se razvio ROP razlikuje se od populacije novorođenčadi s ROP-om u visokorazvijenim zemljama. U našem istraživanju, medijan PM djece koja su razvila ROP bio je 1180 g (raspon: 630-2000), a medijan DT je bio 29 tjedana (raspon: 23-34). Za oba parametra postojao je široki raspon vrijednosti. Srednja PM djece koja razvijaju teški ROP u SAD je 763 g (raspon: 415-1255g), a srednja DT iznosi 25,4 tjedna (raspon: 23-29 tjedana). Slično je i u drugim visokorazvijenim zemljama - od ROP-a obolijevaju najnezrelija djeca, dok se u zrelije djece on gotovo više ne javlja. Za razliku od toga, u slabo razvijenim zemljama, poput Indije, srednja PM djece s ROP-om iznosi 1167 g, ali uz vrlo široki raspon od 600 – 2060 g. U zemljama Južne Amerike – Argentini, Čileu, Brazilu – srednja PM je oko 1000 g, a i rasponi su nešto uži, no izvješća ukazuju na vrlo veliku varijabilnost unutar jedne zemlje, pa čak i unutar jednog grada (13). Granice DT i PM ispod kojih se u određenoj populaciji počinje javljati ROP razlikuju se u ovisnosti o stupnju razvoja neonatalne skrbi i načinu provođenja programa probira, ali i u ovisnosti o posebnostima svake populacije. Naši rezultati pokazuju da je 42% novorođenčadi kod koje se razvio ROP rođeno prije 28 tjedana DT, što znači da pripadaju skupini ekstremno nezrele nedonoščadi. Ipak, bolest se razvila i kod zrelije nedonoščadi. Utvrdili smo da je 32% (19 od 59) novorođenčadi s ROP-om rođeno nakon 31. tjedna DT. Podaci o raspodjeli ROP-a prema porodnoj masi pokazuju da 46% novorođenčadi s ROP-om pripada skupini ekstremno niske porodne mase (< 1000 g). Međutim, kod 29% je novorođenčadi s ROP-om porodna masa bila veća od 1500 g. Vrlo je malo objavljenih istraživanja o ROP-u na populaciji nedonoščadi iz Hrvatske, a nijedno nije ostvareno na nacionalnoj razini. Vrijednosti mjera nedonošenosti za djecu koja imaju ROP dobivene u našem istraživanju podudaraju se s onima iz zemalja u razvoju i naglorastućim svjetskim ekonomijama (13,16). Navedeni rezultati upućuju na ključnu i vrlo odgovornu ulogu neonatologa u procjeni novorođenčadi za uključenje u programe probira.

Rezultati univarijantne analize su pokazali da su porodna masa, dob trudnoće, niži Apgar zbroj pri rođenju, kronična bolest pluća, recidivirajuće apneje, perzistentni *ductus arteriosus*, trajanje invazivne i neinvazivne ventilacije te ukupno trajanje oksigenoterapije čimbenici rizika za razvoj ROP-a. Rezultati multivarijantne analize su pokazali da je samo porodna masa statistički značajno povezana s pojavnošću ROP-a. Dob trudnoće (DT) i porodna masa (PM) osnovne su mjere nedonošenosti djece. Oba čimbenika povezana su s razinom nezrelosti retinalnog neuralnog i vaskularnog razvoja pri rođenju, a time i retinalne osjetljivosti na oštećenja (53).

Naše istraživanje nije potvrdilo povezanost spola i pojavnosti ROP-a. Iako neka istraživanja upućuju na češću pojavu ROP-a kod muške novorođenčadi, mi nismo pronašli statistički značajnu razliku u pojavnosti ROP-a između spolova (p=0,249), što bismo mogli pojasniti nedovoljno velikim uzorkom nedonoščadi uključenih u istraživanje (101).

Iako je fetalni zastoj rasta utvrđen kod 25% ispitanika, on nije bio statistički značajno povezan s pojavnošću ROP-a (p=0,652).

Novorođenčad u našem istraživanju koja su u 1. minuti nakon poroda imala slabiju ocjenu vitalnosti (Apgar zbroj < 6) , imala su dvostruko veći rizik za razvoj ROP-a u odnosu na novorođenčad s Apgarom ≥ 6 (p<0,014). Slabija ocjena vitalnosti po porodu rezultat je djelovanja mnogobrojnih čimbenika, a među njima važna uloga pripada nezrelosti i perinatalnoj hipoksiji. Nezrela i hipoksična novorođenčad često zahtijeva manje ili više dugotrajnu potporu disanju koja se ostvaruje putem neinvazivne (engl. CPAP, *continous positive pressure ventilation*), invazivne mehaničke ventilacije (engl. SIPPV, *simultaneous positive pressure ventilation*) i dodavanja dodatnog kisika u atmosferu inkubatora. Cilj ovih mjera je održavanje kardiorespiratorne stabilnosti i vitalnih funkcija te zaštita mozga. Ekstremno nezrela novorođenčad ponekad zahtijevaju dugotrajnu potporu nekim od oblika oksigenoterapije koja može potrajati danima i mjesecima, poglavito ako se razvije kronična bolest pluća kao posljedica nezrelosti, kisikom uzrokovane toksičnosti i barotraume pluća uslijed dugotrajne mehaničke ventilacije. Takva su djeca sklona ponavljanju apneja prilikom svakog pokušaja odvajanja od kisika. Naše istraživanje pokazalo je da su upravo recidivirajuće apneje (p=0,001), kronična plućna bolest (p=0,034), duljina trajanja oksigenoterapije (p<0,001), duljina trajanja neinvazivne (p<0,001) i duljina trajanja invazivne ventilacije (p=0,04) značajno povezani s pojavnošću ROP-a.

Novorođenčad smo podijelili u skupine na temelju medijana trajanja neinvazivne ventilacije (2 dana), invazivne ventilacije (1,5 dan) i medijana trajanja ukupne oksigenoterapije (14 dana). Rezultati pokazuju da je ROP statistički značajno češći u one novorođenčadi kod koje je terapija kisikom trajala dulje u odnosu na djecu kod koje je ista trajala kraće, bez obzira je li se radilo o neinvazivnoj ili invazivnoj ventilaciji ili o ukupnom trajanju izloženosti kisiku. Naši su rezultati u suglasju sa zaključcima drugih istraživanja prema kojima su za nastanak bolesti važni dob djeteta u kojoj se kisik primjenjuje te duljina trajanja oksigenoterapije bez obzira na koncetraciju u udahnutom zraku (56-59). Vanderveen i suradnici su pokazali da su produžena potpora disanja, korištenje relativno visokopodešenih

razina saturacije kisikom na pulsnom oksimetru, kao i varijabilnost transkutano mjerenog parcijalnog tlaka kisika u krvi povezane s povećanim rizikom razvoja retinopatije (55).

Unatoč brojnim istraživanjima, još nije poznata idealna razina saturacije krvi kisikom u nedonoščadi vrlo niske tjelesne težine kojoj bi trebalo težiti u različitim dobnim skupinama i u različitim fazama bolesti (vazoobliterativna, vazoproliferativna), a koja bi prevenirala progresiju ROP-a u teže stupnjeve i istovremeno ne bi povećavala plućni morbiditet i mortalitet (7). Rezultati analize povezanosti KBP i ROP-a su pokazali da je izgled za nastanak ROP-a za 2,5 puta veći u skupini djece s KBP u odnosu na skupinu bez KBP. Obzirom da su nezrelost i toksično djelovanje kisika zajednički patofiziološki mehanizmi nastanka kronične bolesti pluća i retinopatije, naši rezultati potvrđuju da su retinopatija kao i kronična bolest pluća dijelovi začaranog kruga patofizioloških događaja koji započinju s prijevremenim porodom, a pri čijem razvoju važna uloga pripada toksičnom djelovanju kisika (10).

Patogeneza ROP-a još uvijek nije u potpunosti rasvijetljena. Uzroci retinopatije su mnogobrojni, a kisik je samo jedan od njih (41). Bassiouny i suradnici utvrdili su da su porodna masa, dob trudnoće, apneja, transfuzija krvi, duljina trajanja mehaničke ventilacije, intraventrikularno krvarenje i sepsa usko povezani s retinopatijom (100). Shohat i suradnici su utvrdili kako su recidivirajuće apneje, ventilacija maskom i kisikom, transfuzije krvi i epizode hipoksije / hiperkarbije rizični čimbenici za razvoj ROP-a (101). Hussain i suradnici su utvrdili povezanost dobi trudnoće i duljine trajanja oksigenoterapije kao rizične čimebnike za nastanak ROP-a (102). Rezultati našeg istraživanja upućuju da je novorođenčad s apnejama imala za 2,6 puta veći izgled za nastanak ROP u odnosu na skupinu djece bez apneje. U recidivirajućim apnoičkim krizama dolazi do pada zasićenosti krvi kisikom i acidoze koja putem oštećenja endotela nezrele retinalne vaskulature može, uz toksičnost kisika, utjecati na razvoj retinopatije (74,103). Primjena transfuzije krvnih pripravaka uzrokuje povećanje koncentracije slobodnih kisikovih radikala, upalnih medijatora i željeza što može poremetiti normalan razvoj krvožilja mrežnice i uzrokovati nastanak ROP-a (67). U ovom istraživanju nismo dokazali statistički značajnu povezanost transfuzije i pojavnosti ROP-a, što bi se moglo pojasniti činjenicom da je 90% ukupno ispitivane nedonoščadi primilo krvne pripravke.

Novorođenčad s perzistentnim duktusom statistički značajno češće je imala ROP u odnosu na novorođenčad bez perzistentnog duktusa (p=0,053), a izgled za nastanak ROP-a u skupini djece s PDA za 2,5 puta je veći u odnosu na skupinu bez PDA. Rezultati nisu pokazali statistički značajnu povezanost intraventrikularnog krvarenja ≥ gr II i ROP-a (p=0,977).

Naše istraživanje incidencije i povezanosti rizičnih čimbenika s nastankom ROP-a pokazalo je da retinopatija u istraživanoj populaciji ima karakteristike "treće epidemije". Jedna od glavnih karakteristika treće epidemije koja se javlja u zamljama u razvoju i bivšim zemljama socijalizma, postojanje je vrlo velikog raspona dobi trudnoće i porodne mase nedonoščadi koja razvijaju tešku retinopatiju, po čemu je slična prvoj epidemiji. Stoga treća epidemija ima karakteristike obje prethodne epidemije – i nepravilnog i nedovoljnog monitoriranja primjene kisika, ali i poboljšanog preživljavanja nedonoščadi. Naši rezultati ukazuju da što dijete ima manju dob trudnoće pri rođenju, odnosno porodnu masu, veća je vjerojatnost da će razviti ROP. Porodna masa se u našem istraživanju pokazala boljim prediktorom razvoja ROP-a od dobi trudnoće.

U javnozdravstvenom smislu, ROP je bolest koja se, ukoliko postoje prikladni programi probira, može spriječiti, čime se izbjegavaju i njezine razorne posljedice, prvenstveno poremećaji vida različitog stupnja sve do doživotne sljepoće (3,14). Suvremeni pristup ROP-u uz liječenje uključuje rad na njegovoj prevenciji, odnosno poboljšanju antenatalne i neonatalne skrbi. Poboljšanjem antenatalne obstetričke skrbi dijelom se može smanjiti broj prijevremenih poroda, a poboljšanjem kvalitete neonatalne skrbi (opremljenost odjela, edukacija i dovoljan broj liječnika) može se utjecati na smanjenje incidencije bolesti u zrelije nedonoščadi (2,13,16,17,22,39).

Temelj učinkovitog programa prevencije ROP-a probiri su ugrožene novorođenčadi dobi trudnoće $\leq$ 32 tjedna i/ili porodne mase $\leq$ 1500 g. Rezultati ovoga istraživanja pokazuju kako postoji potreba da i zrelija nedonočad s rizičnim čimbenicima koje definira neonatolog (mehanička ventilacija, sepsa, nestabilan klinički tijek) svakako trebaju biti uključena u program probira. Za uspješno provođenje programa probira neophodna je suradnja neonatologa i iskusnog oftalmologa koji suvereno vlada tehnikom indirektne oftalmoskopije. Ovakav program probira rutinski se provodi na Odjelu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split, a liječenje retinopatije laser fotokoagulacijom se u indiciranim slučajevima provodi unutar 48 sati od postavljanja dijagnoze graničnog stupnja na Klinici za očne bolesti KBC-a Split.

6. ZAKLJUČAK

Analizom rizične skupine nedonoščadi, na temelju podataka prikupljenih na Odjelu neonatologije Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od siječnja 2012. do prosinca 2016. godine, mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Najznačajniji rizični čimbenici za razvoj retinopatije nedonoščadi su porodna masa i dob trudnoće. Porodna se masa u našem istraživanju pokazala boljim prediktorom razvoja ROP-a od dobi trudnoće.
2. Medijan dobi u kojoj se ROP javlja je 34. tjedan PMD, uz vrlo široki raspon (32-37 tjedana) što naše istraživanje svrstava među one iz zemalja u razvoju i brzorastućih ekonomija, odnosno u treću epidemiju pojave ROP-a. Bitna je uloga neonatologa u procjeni koju djecu treba uključiti u programe probira kako bi se na vrijeme bolest liječila i spriječile njezine teške komplikacije.
3. Nismo dokazali statistički značajnu povezanost spola i intrauterinog zastoja u rastu s pojavnošću ROP-a.
4. Slabija ocjena vitalnosti u prvoj minuti nakon poroda (Apgar indeks < 6) značajno je povezana s nastankom i progresijom ROP-a.
5. Recidivirajuće apneje, kronična bolest pluća i ukupna duljina trajanja oksigenoterapije značajno su povezani s pojavnošću ROP-a. Kako je danas omogućeno preživljavanje sve nezrelije novorođenčadi, potrebno je osigurati prikladnu potporu vitalnim funkcijama, ali uz što manji broj komplikacija koje nose neke od metoda za održavanje kardiorespiratorne stabilnosti.
6. Produljena terapija kisikom, bilo putem invazivne ili neinvazivne ventilacije, značajno je povezana s pojavom težih oblika ROP-a.
7. Nismo dokazali statistički značajnu povezanost ROP-a s transfuzijom krvnih pripravaka niti s intraventrikularnim krvarenjem.
8. Precizno definiranje rizične skupine nedonoščadi i uključenje u prikladne programe probira doprinose smanjenju pojavnosti težih oblika ROP-a i kasnijih razornih posljedica, kao što je doživotna sljepoća.
9. Za provođenje programa probira bitna je kvalitetna suradnja pedijatara neonatologa i oftalmologa.

7. LITERATURA

1. Jefferies AL. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. Paediatr Child Health. 2016;21(2):101–8.

2. Blencowe H, Lawn JE, Vasquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm – associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. Pediatr Res. 2013;74 Suppl 1:35–49.

3. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev. 2008;84(2):77–82.

4. 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;113:790–99.

5. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. Trans Am Ophthalmol Soc. 1942;40:262–84.

6. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. Med J Aust. 1951;2(2):48–50.

7. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013;382:1445–57.

8. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. Am J Ophthalmol. 1952;35(9):1248–53.

9. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: a preliminary report. Br J Ophthalmol. 1953;37(9):513–520.

10. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Br J Ophthalmol. 1954;38(7):397–432.

11. Ryan H. Retrolental fibroplasia; a clinicopathologic study. Am J Ophthalmol. 1952;35:329–42.

12. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):35–46.

13. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, I sur. For the International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: Implications for screening programmes. Pediatrics. 2005;115:e518–28.
14. 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;121:1684–94.
15. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, i sur. CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. Arch Ophthalmol. 2002;120:1470–6.
16. World Health Organization. Preventing Blindness in Children: Report of WHO/IAPB Scientific Meeting (WHO/PBL/00.77). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
17. Petrinović – Dorešić, J. Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2011. 107 str.
18. Goldenberg RI, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371:75–84.
19. Koo KY, Kim JE, Lee SM, i sur. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. Korean J Pediatr. 2010;53:694–700.
20. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, I sur. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics 2005;115:1289–98.
21. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, for the EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. Br J Ophthalmol. 2004;88:239–42.
22. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, i sur. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics. 2005;115:990–6.

23. 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;117:740–6.
24. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, i sur. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. Pediatrics. 2007;119:29–36.
25. Csik T, Šimek T, Pavičić Astaloš J, i sur. Retinopathy of prematurity as a cause of blindness in Croatia. Acta Clin Croat. 2008;47:11–4.
26. Stanojević M. Equipment of maternity wards in Croatia in 2003. Gynaecol Perinatol. 2004;13:36–44.
27. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:1217–28.
28. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, i sur. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. Acta Ophthalmol. 2014;92:2–20.
29. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. Prog Retin Eye Res. 2001;20:799–821.
30. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis. 2007;10(2):133–40.
31. Martin DS, Khosravi M, Grocott MPW, Mythen MG. Concepts in hypoxia reborn. Crit Care. 2010;14(4):315.
32. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, i sur. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest. 2010;120(9):3022–32.
33. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1996;114:1219–28.
34. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Growth Horm IGF Res. 2004;14:S140–4.
35. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: evidence that ‘‘physiological hypoxia’’ is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:1201–14.

36. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, i sur. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1991;98(11):1628–40.
37. Austeng D, Källen KB, Hellström A, i sur. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. Arch Ophthalmol. 2011;129:167–72.
38. Csak K, Szabo V, Szabo A, i sur. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. Front Biosci. 2006;11:908–20 .
39. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). Acta Paediatr. 2010;99:978–92.
40. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. J Pediatr. 2003;143:186–91.
41. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, i sur. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2003;7:34–7.
42. 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:F193–5.
43. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, i sur. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. J Pediatr (Rio J). 2009;85:48–54.
44. Hellström A, Engström E, Hård 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.
45. Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of prematurity and associated factors. Int Ophthalmol Clin. 1999;39(2):29–48.
46. 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;124:1711–8.
47. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the

human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. Pediatr Res. 1991;29:219–25.

48. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, Homko CJ, Behrman H, Spencer EM. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. Obstet Gynecol. 1994;84:88–95.
49. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, i sur. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. Early Hum Dev. 1986;13:37–46.
50. Hellström A, Perruzzi C, Ju M, i sur. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:5804–08.
51. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, i sur. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1129–35.
52. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15:285–92.
53. 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:e638–45.
54. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. Lancet. 1995;346:1464–5.
55. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2006;10:445–8 .
56. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;84: F106–10.
57. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. J Perinatol. 2004;24:164–8.
58. Sun SC. Relation of target SpO2 levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. Pediatr Res. 2002;51:350A.
59. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, i sur. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;363:1959–69.

60. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes. Pediatrics. 2000;105:295–310.
61. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2003;349:959–67.
62. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;125(6):e1483-92.
63. Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO2 variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:2063–70.
64. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, i sur. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. J Pediatr. 2010;157:69–73.
65. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):26-9.
66. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, i sur. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. Pediatr Neonatol. 2016 Jul 5. pii: S1875-9572(16)30079-1.
67. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNFα) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. Hum Mol Genet. 1992;1:353.
68. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. J Perinatol. 2011;31:251–7.
69. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes. 1998;47(6):859–66.
70. Brooks SE, Gu X, Kaufmann PM, Marcus DM, Caldwell RB. Modulation of VEGF production by pH and glucose in retinal Müller cells. Curr Eye Res. 1998;17(9):875–82.
71. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. BMC Pediatr. 2013;13:78.
72. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. J Perinatol. 2003;23(3):186–94.

73. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Trombocytopenia and retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2011;15(1):e3–4.
74. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Metabolic acidosis – induced retinopathy in the neonatal rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40(3):804–9.
75. Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of prematurity and associated factors. Int Ophthalmol Clin. 1999;39(2):29–48.
76. Li SY, Fu ZJ, Lo AC. Hypoxia – induced oxidative stress in ischemic retinopathy. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:426769.
77. Rasoulinejad SA, Montazeri M. Retinopathy of Prematurity in Neonates and its Risk Factors: A Seven Year Study in Northern Iran. Open Ophthalmol J. 2016;10:17–21.
78. Leviton A, Dammann O, Engelke S, i sur. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. Acta Paediatr. 2010;99:1795–800.
79. Frooqi A, Hagglof B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. Pediatrics. 2011;127:e1247–57.
80. Facts About Retinopathy of Prematurity (ROP) [Internet]. National Eye Institute. 2017 [pristupljeno 5. veljače 2017]. Dostupno na: https://nei.nih.gov/health/rop/rop
81. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991–9.
82. 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;131(1):189–95.
83. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2001;108:809–811.
84. Retinopathy of Prematurity - Latin America [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2017 [pristupljeno: 5. veljače 2017]. Dostupno na: https://www.aao.org/topic-detail/retinopathy-of-prematurity--latin-america
85. 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;35Suppl 2:69–72.

86. Nagata M, Kobayashi Y, Fukada H, Suekane K. Light – coagulation in the treatment of retinopathy of prematurity. Rinsho Ganka 1968;22:419–27.
87. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988;106(4):471–9.
88. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 3 1⁄2-year outcome – structure and function. Arch Ophthalmol. 1993;111:339–44.
89. Austeng D, Källen KB, Hellström A, i sur. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. Arch Ophthalmol. 2011;129(2):167–72.
90. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation vscryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. Am J Ophthalmol. 2001;132:76–80.
91. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematuriy. Am J Ophthalmology. 1992;114:589–92.
92. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Pediatrics. 2005;116:15–23.
93. Hubbard GB. Surgical management of retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 2008;19:384–90.
94. Coats DK, Miller AA, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. Ophthalmology. 2004;111:1894–8.
95. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Co-operative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. New Engl J Med. 2011;364(7):603–15.
96. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevazicumab injection. Arch Ophthalmol. 2012;130(8):1000–6.
97. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular haemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92:529–34.

98. Roje D, Tadin I, Marušić J, i sur. Birth weights and birth lengths of newborns from the town of Split – the importance of developing own standards. Gynaecol Perinatol. 2005;14:66–74.
99. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. Pediatrics. 1988;82:527–32.
100. Bassiouny MR. Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman. J Trop Pediatr. 1996;42:355–8.
101. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. Pediatrics. 1983;72:159–63.
102. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. Pediatrics. 1999;104:26–41.
103. Kesavan K, Frank P, Cordero DM, Benharash P, Harper RM. Neuromodulation of limb proprioceptive afferents decreases apnea od prematurity and accompanying intermittent hypoxia and bradycardia. PLoS One. 2016;11(6):e0157349.

8. SAŽETAK

Cilj: ispitati i prikazati pojavnost retinopatije nedonoščadi na Odjelu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split u razdoblju od siječnja 2012. do prosinca 2016. godine te odrediti rizične čimbenike i njihovu pojavnost s nastankom ROP-a (engl. *retinopathy of prematurity*).

Pacijenti i metode: u studiju je uključeno 247 nedonoščadi liječene na Odjelu za neonatologiju u razdoblju od 2012. – 2016. godine. Uključni kriteriji su bili porodna masa ≤ 1500 g i/ili dob trudnoće ≤ 32 tjedna te porodna masa između 1500 i 2000 grama i dob trudnoće > 32 tjedna ukoliko je klinički tijek bolesti nestabilan i/ili su prisutni udruženi rizični čimbenici za ROP. Na temelju podataka dobivenih iz povijesti bolesti Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split analizirane su sljedeće varijable: dob trudnoće i porodna masa, terapija kisikom, trajanje invazivne i neinvazivne mehaničke ventilacije, primjena surfaktanta, postojanje KBP, intraventrikularnog krvarenja ≥ gradus II i apneja, transfuzija krvnih pripravaka te sepsa.

Rezultati: incidencija retinopatije u rizičnoj skupini nedonoščadi u promatranom petogodišnjem razdoblju bila je 23,9%. Glavni rizični čimbenici za nastanak ROP-a bili su niska porodna masa i dob trudnoće, oba uz postojanje širokog raspona među vrijednostima. Najveću pojavnost ROP-a zabilježili smo u skupini ekstremno nezrele nedonoščadi. Nije pronađena statistički značajna povezanost pojave ROP-a sa spolom, intrauterinim zastojem u rastu, transfuzijom krvnih pripravaka te intraventrikularnim krvarenjem ≥ gradus II. Nedonoščad sa slabijom ocjenom vitalnosti pri porodu (Apgar zbroj < 6) statistički su značajno češće imala ROP. Recidivirajuće apneje, kronična plućna bolest, duljina trajanja oksigenoterapije, duljina trajanja neinvazivne i duljina trajanja invazivne ventilacije značajno su bili povezani s pojavnošću ROP-a.

Zaključak: najznačajniji rizični čimbenici za nastanak i razvoj retinopatije nedonoščadi su niska porodna masa i dob trudnoće pri porodu. Zbog postojanja širokog raspona vrijednosti PM i DT, naše je istraživanje svrstano u takozvanu treću epidemiju ROP-a. Slabija ocjena vitalnosti u prvoj minuti nakon poroda (Apgar < 6) značajno je povezana s nastankom i progresijom ROP-a, kao i prisutnost recidivirajućih apneja, kronične bolesti pluća i ukupne duljine trajanja oksigenoterapije. Produljena terapija kisikom bila je značajno povezana s pojavom težih oblika ROP-a. Precizno definiranje rizične skupine nedonoščadi i uključenje u prikladne programe probira doprinose smanjenju pojavnosti težih oblika ROP-a i kasnijih razornih posljedica, kao što je doživotna sljepoća.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in the risk group of preterm infants at the Department of Neonatology, University Hospital Center Split.

Objective: in this research we analysed and showed the incidence of ROP (retinopathy of prematurity) at the Department of Neonatology, Clinic of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Center Split in the period from January 2012 to December 2016 and determined the risk factors and their association with occurence of ROP.

Patients and methods: the study included 247 premature infants treated at the Department of Neonatology in the period 2012 - 2016 year. Inclusion criteria were birth weight ≤ 1500 g and/or gestational age ≤ 32 weeks and birth weight between 1500 and 2000 grams and gestational age > 32 weeks if the clinical course of the disease is unstable and/or risk factors associated with the ROP were present. Based on the data obtained from the medical history of the Clinic of Gynecology and Obstetrics of Split, the following variables were analysed: gestational age and birth weight, oxygen therapy, duration of invasive and noninvasive mechanical ventilation, the use of surfactant, the existence of chronic lung disease, intraventricular haemorrhage ≥ gr II and apnea, blood products transfusion and sepsis.

Results: the incidence of retinopathy in a risk group of preterm infants in the five year period was 23.9%. Major risk factors for ROP were low birth weight and gestational age, both with the existence of a wide range of values. The highest incidence of ROP was recorded in a group of extremely immature preterm infants. There was no statistically significant correlation between the appearance of the ROP to sex, intrauterine growth restriction (IUGR), blood products transfusion and intraventricular haemorrhage ≥ gradus II. Premature infants with lower grade of vitality at birth (Apgar score < 6) significantly more often developed ROP. Recurrent apnea, chronic lung disease, duration of oxygen therapy, duration of noninvasive and invasive ventilation duration were significantly associated with the occurrence of ROP.

Conclusion: the most important risk factors for the onset and development of retinopathy of prematurity are low birth weight and gestational age at birth. Due to the existence of a wide range of value birth weight and gestational age, our research is classified in so-called third epidemic of ROP. Lower grade of vitality in the first minute after birth (Apgar < 6) was significantly associated with the development and progression of ROP, as

well as the presence of recurrent apnea, chronic lung disease and the total duration of oxygen therapy. Prolonged oxygen therapy was significantly associated with the occurrence of severe forms of ROP. The precise definition of risk groups of premature infants and engaging in appropriate screening programs contribute to reducing the incidence of severe forms of ROP and subsequent devastating effects, such as lifelong blindness.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

IME I PREZIME: Julijana Bandić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 13. prosinca 1992. godine, Požega, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA: Podgrađe bb, Gornji Vakuf – Uskoplje, Bosna i Hercegovina

BROJ TELEFONA: +385 92 1479037

E-ADRESA: juli_bandic@hotmail.com

OBRAZOVANJE:

1999. – 2007. Osnovna škola „Uskoplje“, Gornji Vakuf – Uskoplje

2007. – 2011. Srednja škola „Uskoplje“, smjer opća gimnazija

2011. Medicinski fakultet u Splitu, smjer doktor medicine

2017. godine izradila diplomski rad na temu „Incidencija i rizični čimbenici retinopatije u rizičnoj skupini nedonoščadi na Odjelu za neonatologiju KBC-a Split“ pod mentorstvom doc.dr.sc. Mirjane Vučinović.

VJEŠTINE:

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.

OSTALE AKTIVNOSTI:

Članica CROMSIC-a

Srpanj/ kolovoz 2012. godine: volontirala na Odjelu za pedijatriju bolnice Klinikum Wels – Grieskirchen u Welsu, Austrija.