



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

ПРЕМАТУРНА РЕТИНОПАТИЈА
- скрининг и современа терапија -

Кандидат:
Бежим Татеш

Ментор:
проф. д-р Весна Димовска-Јорданова

Скопје, 2016

Дисертацијата е работена:

- на Одделението за интензивна неонатална нега и терапија при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство,
- на Универзитетската клиника за детски болести и
- во Кабинетот за прематурна ретинопатија при Универзитетската клиника за очни болести во Скопје.

... Најголемото човеково право, е правото на вид.

Сер Џорџ Џон Вилсон – почесен претседател на Меѓународното здружение на слепите

Благодарност:

На менторот проф. д-р Весна Димовска-Јорданова
за довербата и многу важните сугестии
при подготовката на овој труд.

На мојот учител проф. д-р Ана Орос за големиот придонес
при мојата едукација и за воведувањето на скринингот
на РОП и третманот со ласерската фотокоагулација
во Македонија.

На стручните колегиуми и медицинските сестри
при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство,
при Универзитетската клиника за детски болести и
при Универзитетската клиника за очни болести во Скопје
за колегијалноста и помошта при изведувањето
на скринингот и третманот на прематурусите.

На проф. д-р Розалинда Исјановска
за помошта при статистичката
обработка на податоците.

На проф. д-р Магдалена Антова – Велевска,
проф. д-р Милица Ивановска, проф. д-р Катица Пиперкова
и проф. д-р Милка Здравковска за корисните совети.

На моето семејство за поддршката, разбирањето и трпението
за моите чести отсуства и патувања.

РЕЗИМЕ

Вовед: Прематурна ретинопатија (РОП) претставува вазопродлиферативно заболување на незрелата мрежница кај предвремено родени деца, која може да доведе до тешко оштетување на видот или до слепило кај мал, но значаен процент на предвремено родените деца.

Цели: Спроведувањето на скринингот има за цел да се дефинираат инклузионите критериуми за ризичната популација на прематуруси; да се евалуира развојот на крвните садови на ретината кај децата со прематурна ретинопатија; да се утврди процентуалната застапеност на децата со активен стадиум на РОП; да се процени соодносот на гестациската возраст (ГВ), односно родилната тежина (РТ) и процентуалната застапеност на РОП; да се евалуираат ефектите на ласерската фотокоагулацијата (ЛФК) во однос на развојот и прогресијата на РОП; во рамки на студијата да се изготви стандарден протокол со препораки за скринингот коишто ќе бидат применливи за испитуваната популација и да се испита бројот на прематуруси од оваа група третирани со ЛФК.

Материјал и методи: Во истражувањето, ретроспективно се анализирани податоците на прематуруси што се следени во период од мај 2009 до мај 2014 година и се вклучени сите прегледани прематуруси, и тоа во 3 групи. Во I група беа вклучени прематуруси со РТ од 1500 гр или помалку и/или родени во 30-тата ГН или порано, како и селектирани прематуруси со РТ помеѓу 1500 и 2000 гр и ГН поголема од 30 недели со нестабилна клиничка слика, кои имаат и дополнителни фактори на ризик во текот на развојот (по препораките на Американската академија за офталмологија – ААО), додека во II група беа вклучени прематуруси со параметри вон протоколот на ААО во тесна соработка со неонатолозите. Како посебна група е формирана група на ласерирани прематуруси кои развиле активна форма на РОП и биле третирани со ласерска фотокоагулација.

Резултати: Во текот на испитуваниот период од 5 години, регистрирани се 1036 предвремено родени деца. Од овој примерок, 764/1036 (72,37%) се вклучени во I група и 272/1036 (26,30%) во II група. Средната гестациска недела во I група изнесува $31,7 \pm 2,1$, додека средната родилна тежина изнесува $1555,9 \pm 280,61$ грам. Во II група средната гестациска недела изнесува $34,0 \pm 1,1$, а среднатата родилна тежина изнесува $2314,9 \pm 279,9$ грама. Со ласерската фотокоагулација се третирани 165/1036 прематуруси (група на ласерирани прематуруси), кои се со средна гестациска возраст

од $30,1 \pm 2,11$ недели и со средна родилна тежина од 1382,2 грама. Кај прематурусите од групата на ласерирани РОП5, се регистрира кај 10 деца на едното око и кај 6 деца на двете очи.

Заклучок: Прематурната ретинопатија претставува најважен заеднички проблем со кој се соочуваат педијатрите и офталмолозите и е главна причина за слепило кај децата. Скринингот се спроведува со цел да се детектира активната прематурна ретинопатија, која треба да се третира навреме со ласерска фотокоагулација. Јасно дефинирани упатства на скринингот и постојан мониторинг на општата состојба претставуваат основни правила за пристап на прематурната ретинопатија.

Клучни зборови: *прематурна ретинопатија, скрининг, индиректна офталмоскопија, ласерска фотокоагулација*

ABSTRACT

Introduction: Retinopathy of prematurity (ROP) is vasoproliferative disease of immature retina in premature infants, which can lead to severe visual impairment or blindness in a small but significant percentage of these children.

Objectives: The implementation of screening with a high risk is to define the inclusion criteria for risk population of premature infants; to evaluate the development of blood vessels in the retina in premature infants; to determine the percentage of children with active stage of ROP; to estimate the proportion of gestational age (GA) or birth weight (BW) and the percentage of ROP; to evaluate effects of laserphotocoagulation (LPC) in the development and progression of ROP; within the study to develop a standard protocol with recommendations for screening which will be applicable to the study population and to investigate the number of premature infants in this group who are treated with LPC.

Material and Methods: In this retrospective study data of premature babies which followed in period from May 2009 to May 2014 were analyzed. This study included all premature infants which are divided in three groups. In group I, premature babies with birth weight of ≤ 1500 g and/or born gestational age of 30 weeks or less, selected infants with a birth weight between 1500 and 2000 g or gestational age of >30 weeks with an unstable clinical course and who have additional risk factors in the development (the recommendations of the American Academy of Ophthalmology - AAO) will be involved and group II, in which premature children with parameters beyond protocol AAO in cooperation with neonatologists, who had other risk factors for ROP will be included. A group of premature infants who developed the active form of ROP and was treated by LPC were formed as a third group.

Results: During the test period of 5 years 1036 preterm infants were registered. From this cohort 764/1036 (72.37%) are included in group I and 272/1036 (26.30%) in II group. The average gestational age of group I was 31.7 ± 2.1 and the average birth weight was 1555.9 ± 280.61 g. In group II the average of gestational age was 34.0 ± 1.1 and average birth weight was 2314.9 ± 279.9 g. With laserfotocoagulation are treated 165 premature children with average gestational age 30.1 ± 2.11 weeks and with an average birth weight of 1382.2 g. The average number of laser spots in the group treated with laserfotocoagulation is 1919.5, a minimum of 400 and maximum of 4700. In this group, ROP5 was found in 10 premature babies in one eye and 6 in both eyes.

Conclusion: Retinopathy of prematurity is the most important common problem of pediatricians and ophthalmologists and is a major cause for blindness in children. Screening is performed in order to detect active premature retinopathy, which should be treated in time with laserphotocoagulation. Clearly defined guidelines on screening and monitoring are basic rules for treated of retinopathy of prematurity.

Keywords: *screening for retinopathy of prematurity, indirect ophthalmoscopy, laserfotocoagulation*

СОДРЖИНА:

1. ВОВЕД	11
1.1 Дефиниција	11
1.2 Историјат	12
1.3 Прематурната ретинопатија како јавноздравствен проблем	15
1.4 Епидемиологија	16
1.5 Хемодинамика на ретина	16
1.6 Нормален развој на крвните садови на ретината	23
1.7 Етиопатогенеза на РОП	28
1.8 Фактори на ризик за развој на РОП	35
1.9 Природен тек на болеста	41
1.10 Класификација на РОП	44
1.11 Скрининг-програма на РОП	56
1.12 Третман на РОП	61
1.13 Долгорочен мониторинг	68
1.14 Функционален исход	68
1.15 Доцен структурален исход	71
1.16 Познати личности кои се родени предвремено	71
2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА	73
3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ	74
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	75
5. РЕЗУЛТАТИ	80
6. ДИСКУСИЈА	117

7. ЗАКЛУЧОЦИ	123
8. ЛИСТА НА КРАТЕНКИ	126
9. ЛИТЕРАТУРА	127

1. ВОВЕД

1.1 Дефиниција

Прематурна ретинопатија или Териев синдром¹ (*lat. retinopathia praematurorum, eng. retinopathy of prematurity - скратено ROP [РОП]*), претставува вазопродлиферативно заболување на незрелата мрежница кај предвремено родените деца, кое може да доведе до тешко оштетување на видот или до слепило кај мал но значаен процент на предвремено родените деца (1).

Кај предвремено родените деца, оркестрираниот нормален развој на крвните садови на ретината може да биде прекинат, така што периферно поставените делови, во текот на својот развој остануваат без васкуларизација, поради што се јавува исхемија којашто стимулира неоваскуларна пролиферација и развој на ретинални васкуларни шантови. На ваков терен, развојот на витреоретинални пролиферации и тракционата аблација на мрежницата предизвикуваат трајно губење на функцијата на окото. Специфична карактеристика на ова болест е тоа што може да се појави само кај предвремено родените деца со иматурна и инкомплетна васкуларизација на мрежницата. Клинички може да биде манифестирана со благи промени и со спонтана регресија, без последици на видната функција кај повеќето прематуруси. Сепак, прогресијата на болеста во потешки форми, кај мал но значаен број деца може да предизвика сериозни оштетувања на видната функција, па дури и унилатерално или билатерално тотално слепило. Како причина за прематурна ретинопатија кај децата, кај кои се развива аблација на ретината веднаш по породувањето, обично се наведува механичката тракција или ексудација од ретиналните крвни садови во активната фаза на пролиферација. Од друга страна, пак, ако аблацијата на ретина се развие подоцна во животот, тогаш се работи за регматогена аблација, која може, но и не мора да е поврзана со цикатрициелните промени на прематурната ретинопатија.

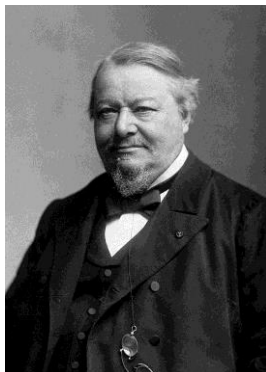
¹ Dr. Theodore Lasater Terry (1899-1946), американски офталмолог кој прв ја опиша патофизиологијата на прематурната ретинопатија.

Бројни **фактори на ризик** го спречуваат нормалниот развој на крвните садови на мрежницата и придонесуваат за развој на прематурна ретинопатија, а меѓу нив најзначајни се: *гестациската возраст (ГВ), родилната тежина (РТ), времетраењето на давање на дополнителната кислородна терапија (ДКП)* и многу други што меѓусебно се комбинираат и се дополнуваат.

Најновите технолошки достигнувања во неонатологијата ја зголемија стапката на преживување на неонатуси со многу ниска родилна тежина и продонесоа за зголемената инциденца на РОП. Од друга страна, ова подрачје претставува голем предизвик за сите лекари што се вклучени во лекувањето на децата со прематурна ретинопатија, како и во истражувањето на патогенезата, превенцијата и методите на лекување на РОП.

1.2 Историјат

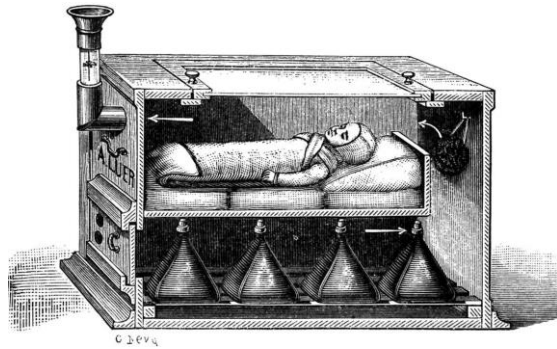
Ако погледнеме во минатото, прематурната ретинопатија и не е нова болест. Во 1789 година, Французите верувале дека дополнителната кислородна терапија ќе има позитивно влијаније во преживувањето на децата со прематурна ретинопатија. Во текот на следните 100 години имало неколку обиди за развивање топли бањи и инкубатори. Во 1896 година, кога е одржан првиот состанок на Американската академија за офталмологија, познатиот француски акушер Стефан Тарниер (слика 1) на Берлинскиот саем го презентирал првиот инкубатор. Тарниериовиот инкубатор за прв пат бил користен во Париското родилиште во 1881 година (слика 2). Првите клинички резултати од користењето дополнителната кислородна терапија ги објавил Французинот Бонер (Bonnaire) во 1891 година. Во триесеттите години од минатиот век, во Бостон, САД, била воведена континуирана терапија со кислород како рутински третман кај предвремено родените бебиња.



Слика 1. *Стефан Тарниер (1828-1897)*
(преземено од Википедија)

Слика 2. *Тарнериев инкубатор*

(*Kinderbrutenstalts* на германски или *Child Hatcher* на англиски јазик).
(преземено од <http://diyblogger.net>)



Оригиналниот опис на корелацијата на оваа болест со предвременото породување е забележан и презентираан од страна на американскиот офталмолог Теодор Ласатер Тери (слика 3) во 1942 и 1943 година (2,3). Почетните впечатоци се базирани на неговите опсервации на ретроленталната пролиферација на ембрионалниот хијалоиден систем, па според тоа оваа состојба е означена како „ретролентална фиброплазија“ (retrolental fibroplasia), а подоцна и како Териев синдром.



Слика 3. *Теодор Ласатер Тери (1899 - 1946)*
(преземено од Американската академија за офталмологија)

Терминот *прематурна ретинопатија* е воведен од Хит во 1951 година. Тој е попрецизен при опишувањето на проблематиката на патолошките промени при прематурна ретинопатија благодарјќи на хистопатолошките студии што во тоа време давале одлични можности за увид во процесот на болеста, кои биле многу важни за разбирање на патофизиологијата на прематурната ретинопатија. Истата година, Кампбел сугерирала на токсичниот ефект на немониторираниот кислород, кој бил одговорен за појава на епидемијата (4). Таа, исто така, сугерирала да се избегнува користењето на кислород, освен кај деца со цијанотични напади.

Инкриминацијата на кислородот како водечка причина за појава на РОП, била докажана во 1950 година (5,6,74). Последователните студии покажуваат дека високите вредности на кислород предизвикуваат облитерација на ретиналните крвни садови кај предвремено родените деца.

Во текот на десетгодишното набљудување, Тери и соработниците заклучиле дека РОП е епидемиолошки проблем и станува најчестата причина за слепило во детската возраст во Соединетите Американски Држави и главна причина за слепило во развиените држави во светот. Во САД, околу 7000 деца ослепеле од РОП (7). Во индустријализираните држави, опишани се две епидемии на прематурна ретинопатија. **Првата епидемија** се случила во петтата и шестата декада од минатиот век, кога повеќе биле засегнати прематурните новороденчиња во САД, а во помала мерка во Западна Европа. Во тоа време, немониторираната дополнителна кислородна терапија е главниот фактор на ризик. Во Велика Британија, средната родилна тежина (РТ) на засегнатите недоносени деца била 1370 гр (опсег 936 - 1843 гр), а во САД - 1354 гр (опсег 770 - 3421 гр) (8). Во нашите краишта во тоа време, старите жени знаеле дека предвремено родените деца потешко преживуваат, па затоа ги чувале во неиспрано, свежо исечено мерино овчо руно сè до времето кога требало детето да се роди.

Во доцните години на шестата декада и почетокот на седмата декада од минатиот век, дополнителната кислородна терапија била ограничена поради својата инкриминација како главен причинител за појава на РОП, а тоа довело до драматично намалување на инциденцата на РОП. Ова намалување, сепак, е поврзано со несаканите ефекти врз стапката на морбидитетот и морталитетот на децата со прематурна ретинопатија (9,10,11). Крос проценува дека за секое дете превенирано од слепило, починале други 16 деца со прематурна ретинопатија, како резултат на несоодветна оксигенација (12).

Во 70-тите години, новините од следењето на гасовите во артериската крв овозможуваат повнимателно документирање на потребите за кислород кај предвремено родените деца. Сепак, и покрај подобрувањето на мониторингот на притисокот на кислородот, **втората епидемија** на РОП резултирала со преживување на децата со пониска гестациска возраст и пониска родилна тежина, кои истовремено се окарактеризирани и како главни фактори на ризик.

Осумдесеттите и раните деведесетти години од претходното столетие се период на напредок од аспект на намалувањето на компликациите од РОП, кога се презентирани бројни клинички испитувања и резултати од третманот со витамин Е,

криотерапија, ласерска фотокоагулација, а во последните десет години - анти-ВЕРГФ терапија (анг. *Vascular Endothelial Growth Factor* --VEGF). Во 1989 година, Тасман и неговите соработници констатирале промени во периферната ретина кај пациент на 75-годишна возраст, кој во анамнезата дал податок дека родилната тежина му била 900 грама, и со тоа докажале дека прематурната ретинопатија претходела на Териевата стручна работа (124).

Во последните 15 години, сè повеќе и повеќе се покажува дека прематурците во економски средноразвиените земји, во коишто што стапката на смртност на новороденчињата е помеѓу 9 - 60 / 1000 живородени деца, се изложени на најголем ризик од слепило како последица од РОП. Се проценува дека секоја година околу 50000 деца го губат видот како последица на РОП. Ова се нарекува **трета епидемија** и ги зафаќа претежно земјите од Латинска Америка и европските земји од поранешниот источен блок, а во последно време, сè повеќе и повеќе стигнуваат извештаи од Индија и Кина (13). Постојат повеќе причини за третата епидемија на слепило како последица од РОП, и тоа: адолесцентната бременост, речиси сите жени се породуваат во болници, а нивните предвремено родени деца се сместуваат во единици за интензивна неонатолошка нега, што резултира со поголемо преживување на новородените деца со ниска родилна тежина и кратка гестациска возраст. Во некои земји, овие неонатолошки единици не се соодветно опремени и немаат соодветно образован кадар за континуирана нега на прематурчињата. Во овие земји нема добра програма за скрининг на РОП, расположиви терапевтски модалитети, ниту, пак, образован офталмолошки кадар (14).

Во Република Македонија, скринингот на РОП е воведен во мај 2009 година, кога се изведе и првата интервенција со ласерска фотокоагулација.

1.3 Прематурната ретинопатија како јавноздравствен проблем

Главната причина за тешка слабовидност и слепило кај децата во многу земји од светот претставува токму РОП. Постои значителна варијабилност во преваленцата на слепило предизвикано од РОП меѓу државите во зависност од нивниот социоекономски развој. Веројатно е значително поголема бројката на деца со слепило на едното око или на деца со тешка слабовидност во земјите со пониско социоекономско ниво (14), но не е познат точниот број бидејќи често не постојат

национални регистри на слепи и слабовидни лица. Немањето на овие податоци го оневозможува целосниот увид и согледувањето на јавноздравствената важност на последиците од РОП во едно општество.

Од друга страна, РОП е една од ретките причинители на слепило, но со добро смислени и стриктно спроведени мерки, кај повеќето случаи слепилото би можело да се спречи. Според податоците на Светската здравствена организација, кај целото население РОП е на трето место, затоа што постои можност за рана дијагностика и третман, и тоа веднаш по лузните на роговицата и катарактата. Имајќи предвид дека слепилото и слабовидоста поради РОП се случуваат на самиот почеток на животот, голема е веројатноста да се појави доживотен инвалидитет со сите свои последици. Досега не е објавено ниту едно истражување што би докажало дека очекуваниот животен век е пократок кај луѓето што се предвремено родени и ги преживеале перинаталните и раните постнатални можни компликации. Слепилото ретко е единствена пречка кај лица со тешки последици од РОП. Најчесто се работи за здружени потешкотии кои дополнително го отежнуваат животот на тие лица. Докажано е дека тешката ретинопатија во висок степен е поврзана со развојните, образовните и комуникациските потешкотии, особено кај децата со неповолен исход на болеста (15).

РОП претставува сериозен јавноздравствен проблем во светот. Во Македонија сè уште е недоволно анализиран и сфатен како таков. Со навремено преземање превентивни мерки може да се намали инциденцата и можат да се избегнат или да се намалат тешките компликации на оваа болест.

1.4 Епидемиологија

Во целиот свет, околу 10% од новородените се раѓаат предвремено (пред 37 полна гестациска недела) (16). Предвременото раѓање е најчеста причина за неонаталната смрт (17) и втора причина за смртност кај деца помали од 5 години (18).

Во Република Македонија бројот на предвреме родени деца расте. Тоа не случај само во земјава туку е и светски тренд. Причините за оваа појава сè уште се истражуваат, но пред сè се поврзуваат со современиот, динамичен начин на живеење. Стапката на предвремено породување во 2008 година била 17,3 проценти, додека во 2013 година изнесува 18,7 проценти.

Компарацијата на инциденцата на прематурна ретинопатија добиена од различни национални студии е тешка, пред сè поради значителните разлики во дизајнот на студиите, гестациската возраст на децата вклучени во студиите, стапката на преживување и терапијата што е користена. Во Шведска е направена проспективна студија (19) во која се вклучени прематуруси со гестациска возраст помала од 27 недели и објавените резултати покажуваат дека прематурна ретинопатија од каков било степен е дијагностицирана кај 73% (368/506) од испитаните деца, додека потешки форми се регистрирани кај 35% (176/506) прематуруси. Во друга студија, направена во Норвешка (20), во којашто биле вклучени прематуруси со гестациска возраст помала од 28 недели, прематурна ретинопатија од каков било степен била дијагностицирана кај 33% (95/290) од испитаниците. Група научници од Белгија, во нивната студија вклучиле 175 прематуруси со гестациска возраст помала од 27 недели - кај 26% (45/175) од нив било регистрирано присуство на тешки форми на РОП (21). Една друга студија направена во Австралија и Нов Зеланд, во којашто биле вклучени прематуруси со гестациска возраст помала од 29 недели, покажа дека тешки форми на РОП биле регистрирани кај 10% (203/2105) (22). Студијата направена во Австрија (23) покажа дека кај 16% (50/316) од предвремено родените деца со гестациска возраст помала од 27 недели се развиле тешки форми на РОП, додека во Финска (24) кај прематуруси со родилна тежина помала од 1000 гр, тешки форми на РОП се регистрирани кај 5-10% (не се наведени бројки).

Според горенаведеното, преваленцата на РОП добиена од популациско базирани студии се разликува дури и меѓу земјите со слични услови во единиците за неонатолошка интензивна нега. Оваа варијација може делумно да е резултат на разликите на процентуалност на преживување на прематуруси со мала гестациска возраст, кои имаат висок ризик за развој на тешки форми на РОП (во Шведска 11,5% од преживеаните прематуруси се родени во 22-23 ГН (19), во споредба со 0-6% преживеани прематуруси во други студии од други земји) (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Не постои униформен регистар за собирање податоци за РОП, но сепак, алтернативните неуниформни или повремени презентации на податоците во многу земји или региони ја пресликуваат комплексноста на оваа патологија во една географска регија во којашто неонатолошката нега е униформна (27, 28). Шведска сега има регистар на податоци (SWEDROP) за сите деца кои се опфатени со скринингот за РОП што се користи за да се мери инциденцата на РОП (29). Земено во целина, добиените податоци ни сугерираат дека инциденцата не е значително променета во

текот на времето (30, 31, 32, 33, 34, 35, 83, 84, 85, 86, 87). Зголемениот степен на преживување на прематурите со ниска родилна тежина, кои се со висок ризик за развој на РОП, поради подобрената неонатална интензивна нега, може да биде причина за добиените резултати. Инциденцата на РОП, исто така, може да се зголеми кога неонаталната нега е доволна за да се спаси животот на прематурите, но недоволна за да се спречи развојот на болеста, на пример, преку неконтролираната употреба на дополнителната кислородна терапија (36, 37).

1.5 Хемодинамика на ретина

Транспарентноста на очните медиуми овозможува крвните садови на ретината да бидат достапни за преглед *ин vivo*. Ретината се снабдува со кислород преку два извора на циркулација: ретинална и хороидална.

Изучувањето на базичните патофизиолошки механизми на ретиналната микроциркулација, е од основно клиничко значење. Имено, исхемичната микроангиопатија што се развива во внатрешниот дел на ретината претставува најчеста причина за слепило во развиените земји. Оштетувањето на ретиналната циркулација резултира со намалување на крвната циркулација, а тоа го попречува доставувањето на кислородот и метаболичките супстрати што се неопходни за одржување на енергетските процеси во ткивото на ретина (38).

1.5.1 Дистрибуција на кислородот во ретина

Потребната енергија за создавање аденозин-трифосфат, невралните клетки ја обезбедуваат преку основните метаболички патишта: гликолиза и оксидациона фосфорилација во рамки на циклусот на лимонска киселина, при што е потребна активноста на гликолитичките ензими и соодветна достава на кислородот и глукозата (39). Слично како кај мозокот, и ретината има голема потрошувачка на кислород, кој е неопходно потребен за процесите на активниот неврален транспорт и одржување на јонскиот градиент во процесите на електрична активност и спроведување на видниот импулс (40). Со порастот на интрацелуларниот калциум и ослободување на слободни оксигенирани радикали, се следи оштетувањето на енергетско зависните транспортни

процеси. Ова е важна меѓузависност на патофизиолошките процеси и исхемично невронското оштетување (41, 42).

Мерењата на парцијалниот притисок на кислородот (PO_2) во ретината потврдуваат дека внатрешните слоеви на ретината, од површината на витреусот па сè до внатрешниот нуклеарен слој со кислород се снабдуваат преку ретиналната микроциркулација, додека хороидалната циркулација го снабдува со кислород останатиот дел на ретината и пигментниот епител. Кон централните делови на ретината се формираат два флуksа на кислород, еден од витреоретиналната површина, а другиот од хороидејата. Потребите за кислород се разликуваат во одделните слоеви на ретината, а најголеми се на ниво на внатрешниот сегмент на фоторецепторите. Нееднаквата дистрибуција и различните потреби доведуваат до формирање градиент на парцијален притисок на кислородот во ретината.

За време на хипоксија на кој било пресек на слоевите на ретината, парцијалниот притисок на кислородот е поголем отколку при нормоксија. И покрај целокупното зголемување на вредноста на кислородот, перзистираат и двата градиента, едниот со правец од витреоретиналната површина кон ретиналната мрежа, и правецот кон хороидејата од ретиналната мрежа. Минимум на парцијалниот притисок на кислородот е пронајден во 30% на длабоките слоеви на ретина, хороидалниот флуks обезбедува оксигенизација до 70% на ретината. Теоретски, според пресметаното, за време на хипероксијата, хороидалниот флуks би требало да оксигенира 150-200% од ретиналното ткиво. При нормални услови на регулација, парцијалниот притисок на кислородот на внатрешните делови на ретината останува непроменет, иако потрошувачката на кислородот се зголемува во слоевите на ткивото на ретината помеѓу ретиналниот пигментен епител и средните слоеви на ретината. Како одговор на хипероксијата, вазомоторната активност на ретиналните артериоли со локализација на 30% од дебелината на слоевите на ретина, е независна од дифузијата на кислородот од хороидејата.

Потрошувачката на кислородот во митохондриите не зависи од парцијалниот притисок на кислородот сè до вредноста од 1 mmHg, и ова се нарекува *критичен парцијален притисок*. Кога парцијалниот притисок на кислородот ќе падне под оваа вредност, престанува и неговото преземање. Во интактните ткива, критичниот парцијален притисок на кислородот е повисок од притисокот во митохондриите. Парцијалниот притисок на кислородот измерен во слоевите на 50% дебелина на ретината за време на метаболичкото мирување изнесува 10 mmHg. Во текот на

хипероксија, порастот на парцијалниот притисок на кислородот во надворешните слоеви на ретината доведува до забавување на преземањето кислород. Тоа е причината за премин од аеробен на анаеробен метаболизам (43).

Паѓањето на парцијалниот притисок на кислородот во артериската крв под 65 mmHg се нарекува *хипоксија* и индуцира вазодилатација на ретиналните артериоли кај човекот и кај анестезираните животни.

Трансретиналниот профил на парцијалниот притисок на кислородот добиен преку мерењата за време на неговата варијација, покажува дека во внатрешните слоеви на ретината вредностите остануваат стабилни за време на разните степени на хипоксија. Во спротивно, вредностите на парцијалниот притисок на кислородот што беа мерени во близина на хороидејата и во надворешните слоеви на ретината паѓаат линеарно, во согласност со варијациите на системскиот парцијален притисок на кислородот. Регулацијата на ретиналниот проток на крвта овозможува парцијалниот притисок на кислородот да биде стабилен при различни степени на хипоксија и хипероксија (44).

Механизмите на исхемијата вазопродлиферативна ретинопатија како основа ја имаат хипоксијата (45). Ткивната хипоксија доведува до оштетување на невронските клетки. Зголемената пермеабилност на зафатените крвни садови доведува до екстрацелуларен едем и нарушување на внатрешните делови на ретината.

Во *ин vitro* услови, пролиферацијата на ретиналниот васкуларен ендотел и перицитите е зависна од парцијалниот притисок на кислородот. Капацитетот на пролиферација опаѓа кога во дадената средина парцијалниот притисок на кислородот ги поминува вредностите што се поголеми од 82 mmHg или помали од 14-17 mmHg. Ваквите вредности се забележани и *ин vivo* на анимален модел на прасе во исхемијни области со вазопродлиферативна микроангиопатија (44).

Во културите на ретинални или други микроваскуларни ендотелни клетки продукцијата на факторите на раст се зголемува во зависност од степенот на хипоксија (45). Хипоксијата индуцира продукција на факторите на раст за ендотелните клетки. Процесите на активација на ендотелни клетки започнуваат со зголемена регулација на рецепторите во нивните мембрани. Факторот на раст на ендотелот на крвните садови (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) индуциран со хипоксија јасно корелира со појавата на васкуларно подрачје и неоваскуларизација (46, 47, 48).

Во неоваскуларизираната ретина, регулацијата на факторите на раст оди во правец на нивно зголемено создавање. Синтезата на факторот на раст на ендотелните

крвни садови (VEGF) се регулира преку ефектот на кислород и на посебениот фактор индуциран преку хипоксијата, кои влијаат на стабилноста на информациската рибонуклеинска киселина (Messenger RNA) (49). Факторот индуциран со хипоксија претставува протеини опфатени во регулацијата на транскрипција на разни гени врзани за ангиогенезата. Хипоксијата стимулира зголемување на нивото на овие протеини. Протеините влегуваат во нуклеусот и се врзуваат за деоксирибонуклеинската киселина (ДНК) на местата на соодветните гени. Зголемувањето на активноста на индуцираниот фактор поради хипоксијата е причина за зголемено синтетизирање на ангиогениот фактор (50). Ангиогената реакција е одговорна за зголемувањето на ендотелниот фактор на раст на крвните садови во периферната ретина што не е васкуларизирана. Интезитетот на неоваскуларизацијата зависи од големината на исхемичното подрачје (51, 52).

За време на хипероксија или хипоксија парцијалниот притисок на кислородот на внатрешните слоеви на ретината се одржува на константно ниво со помош на регулаторни механизми, по пат на модификација на ретиналниот проток и преземање на кислородот од надворешните делови на ретина (53).

Најновите истражувања на ова проблематика водат кон формулација на општа хипотеза за регулацијата на крвотокот во ретината. Постои авторегулација со миоген механизам, при што факторите врзани за ретиналниот метаболизам (PO₂, PCO₂ на ретиналното ткиво, рН, продукти на метаболизам) влијаат на тонусот на артериолите. Циркулаторните фактори и автономните нерви динамички се приспособуваат на промените на парцијалниот притисок (54, 55, 56).

1.5.2 Регулација на крвотокот

Регулацијата на ретиналната васкуларизација е контролирана преку ефектот на дејството на *азотниот оксид* (nitric oxide – NO) и на *простагландините* (PG). Во оваа интеракција на сложени врски ефектот на простагландините е зависен од азотниот оксид, а простагландинот I₂ претставува NO-медијатор.

Азотниот оксид се синтетизира во клетките на многу ткива од L-аргининот при катализирачкото дејство на ензимот NOS (Nitric Oxide Synthase). Со активација на функцијата на рецепторите на перинуклеарните простагландини се овозможува активација на генска транскрипција што доведува до зголемена експресија на NOS (57).

При врзување на азотниот оксид за гуанилат циклаза (Guanilate Cyclase - GC) се активира гуанил монофосфат (Guanil Mono Phosphate - GMP). Дејството на азотниот оксид се манифестира преку активноста на *GMP*. При стимулирањето на активноста на *GC* во фоторецепторите на стапчињата, се зголемува спроводливоста на мембранските канали за калциум, што е значајно во функцијата на одговор на светлината. Освен како механизам на отворање на калциумските канали, има и улога во регулација на базалниот тонус на крвните садови на ретината, а тоа резултира со вазоконстрикција. Азотниот оксид е и медијатор за супстанции со вазодилатациско дејство на крвните садови на окото. За време на хипоксија или хипогликемија, дејството на азотниот оксид го зголемува крвотокот (58).

Азотниот оксид од ендотелот на ретиналните крвни садови може да го контролира брзиот артериоларен одговор на промените на крвниот притисок или оксигенацијата (59). Хороидалниот ганглиски плексус е важен во регулацијата на брзиот вазодилататорен одговор на хороидејата. Распоредот на овој плексус е сличен со деловите на ретината што се со најголеми варијации во метаболичката потреба. Во тек на хиперкапнијата, азотниот оксид учествува во процесот на дилатација на хороидалните крвни садови и претставува модулатор на авторегулацијата на притисокот во овие крвни садови. Има способност на дифундирање преку клеточната мембрана и меѓуклеточниот простор, па од хороидејата може да стигне до ретиналните артериоли и да го модифицира нивниот тонус (60, 61).

Простагландините се синтетизираат преку дејството на активноста на ензимот циклооксигеназа и арахидонска киселина. Заедно со азотниот оксид учествуваат во авторегулацијата на ретиналниот и хороидалниот крвоток.

Простагландините имаат комплексен ефект во ретиналната и хороидалната циркулација во зависност од тоа која функција преобладава - вазодилатација или вазоконстрикција (54, 62). Простагландинот *PGI₂* е вазодилататор на васкуларното корито, се синтетизира во клетките на васкуларниот ендотел при одговор на различни стимулуси, како што се пулсни бранови или стрес. Протокот варира во зависност од комплексот на функцијата на средниот крвен притисок. Претежно синтетизирањето на вазодилатациските простагландини (*PG*) го намалува отпорот на ретиналните и хороидалните крвни садови како одговор на зголемениот перфузионен притисок (63). Слободните радикали функционираат како интермедијатори во регулацијата на зголемената функција на циклооксигеназата (64).

Реактивните кислородни радикали, познати и како реактивни кислородни метаболити, опфаќаат супероксид, хидроген пероксид и нивните секундарни радикални деривати во присуство на трагови на метали. Метаболичките продукти на супероксид и хидроген пероксид се катаболизираат со различни антиоксидантни ензими вклучувајќи и супероксид димутаза (SOD) (65). Рамнотежата меѓу создавањето и разложувањето на метаболитите на кислородот има важна улога во одржувањето на нормалната физиолошка состојба. Во пределот околу хипероксијата, супероксидот може да се синтетизира преку електронска редукција на кислородот. Вишокот електрони потекнуваат од метаболизмот на митохондриите, од метаболизмот на несатурираните масни киселини во клеточната мембрана и од процесот на фотохемика реакција. Зголеменото ниво на супероксид во ретината во хипероксични услови значи дека е зголемена продукцијата на супероксид или дека нивото на супероксид димутаза е редуцирано. Ваквата состојба може да се забележи кај прематурите (66, 67, 68).

1.6 Нормален развој на крвните садови на ретината

Васкуларизацијата на мрежницата почнува во 16-тата гестациска недела. Ретиналните крвни садови растат од оптичкиот нерв кон периферија како бран од мезенхимални вретенести клетки. Како што овие мезенхимални вретенести клетки создаваат шантови, следуваат ендотелијална пролиферација и формирање капилари.

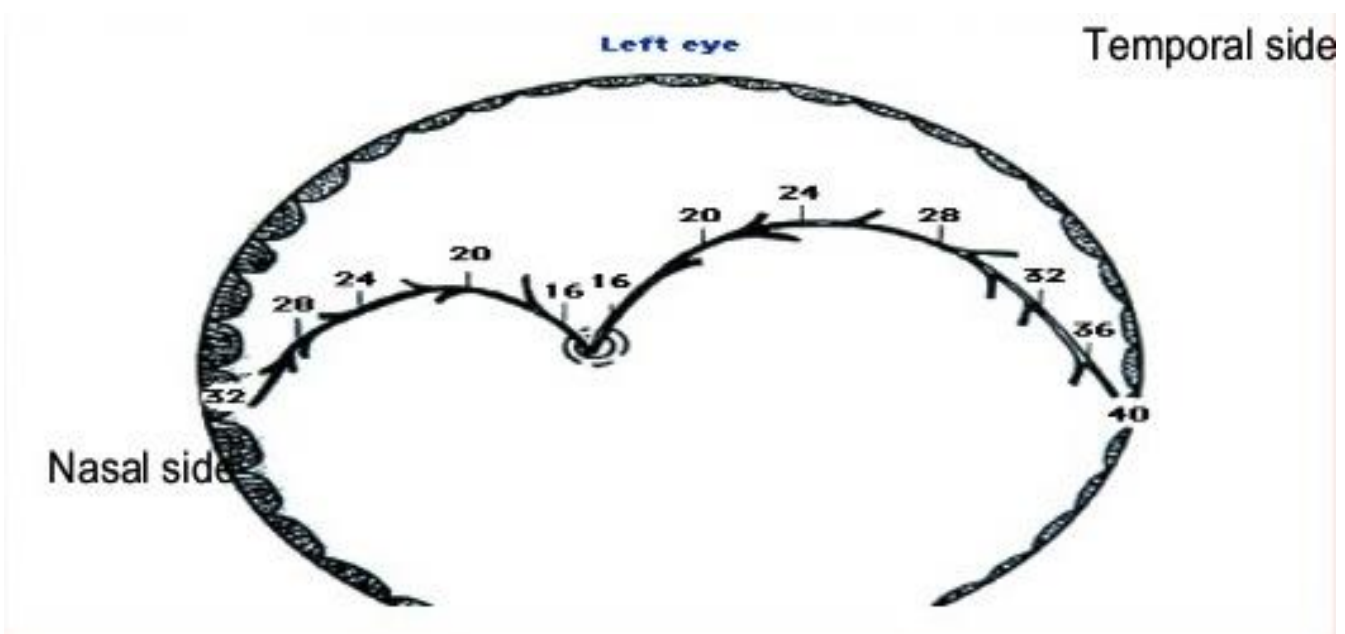
Овие нови капилари формираат зрели ретинални крвни садови. Хороидалните крвни садови го снабдуваат останатиот дел на аваскуларната ретина (хороидејата е васкуларизирана од 6-тата гестациска недела). Назалниот дел на мрежницата е комплетно васкуларизиран до ора серата во 32 гестациска недела. Васкуларизацијата на поголемата темпорална страна обично се комплетира во 40-42 гестациска недела.

Крвните садови на ретината се локализирани во внатрешните две третини на ретината, додека надворешната третина на ретината е сосема аваскуларна, кислород и хранливи материи добива од хороидеалниот систем на капилари – хориокапиларис, густа мрежа на фенестрирани капилари под ретината.

Крвните садови на ретината се распоредени во два слоја – внатрешниот и надворешниот, а поврзани се меѓу себе со густа мрежа од ситни капилари. Но пред

формирање на системот на крвните садови на ретината, во сосема раната фаза на развојот на ембрионот (околу петтата недела на гестација) од главата на очниот нерв се формира привремениот, хијалоидниот васкуларен систем.

Преку феталната фисура во окото влегува хијалоидната артерија, гранка на дорзалната офталмичка артерија и со своите гранки формира васкуларна обвивка околу леќата во развој (*лат. tunica vasculosa lentis*). Овој систем на крвни садови го храни корпус витреум, ретината и леќата. Хијалоидниот систем на крвни садови регредира во текот на четвртиот месец на гестација, што се совпаѓа со почетокот на развојот на системот на крвните садови на ретината.



Слика 4. Васкуларизација на ретина по недели

Легенда: Васкуларизацијата на ретината почнува околу 16 гестациска недела, од оптичкиот нерв и се шири кон периферијата. Крвните садови на ретина ја достигнуваат ора серата (периферијата на окото) на назалната страна во 32 гестациска недела и темпоралната страна во 36 до 40 гестациска недела. Броевите во сликата покажуваат недели на гестација.

(преземено од Американската академија по офталмологија)

Нормалниот развој на крвните садови проаѓа преку фази коишто се нарекуваат *васкулогенеза* и *ангиогенеза*, но вклучува и повлекување на веќе создадените крвни садови и нивната матурација. **Васкулогенезата** почнува околу 16-тата недела на постменструалната возраст (ПМВ), и со тоа се формираат првите крвни садови *де ново* преку диференцијација на прекурсорите на ендотелните клетки во ангиобластите. (слика 4). Вретенестите клетки од мезенхимално потекло растат од главта на оптичкиот нерв во површниот слој на ретината, помеѓу нервните нишки и мигрираат кон периферијата на ретината. Во текот на следната недела почнува диференцијацијата на ангиобластите во ендотелните клетки. Во задниот пол на ретината околу главата на очниот нерв се формираат ленти, кои потполно се развиваат во примитивни васкуларни канали во кои можат да се видат и крвни клетки.

Овие канали се распределуваат долж четирите гранки на идните артериовенски парови на зрелата ретина. Тоа зборува за фактот дека со процесот на васкулогенеза се формира внатрешниот слој на крвните садови на ретината (72). Во нормалниот развој, вретенестите клетки не се развиваат во подрачјето на ретината темпорално, од главата на очниот нерв - идната фовеја и темпоралното рафе, ниту пак во периферната ретина. Овој наод ни покажува дека крвните садови во тоа подрачје не се формираат со процесот на васкулогенеза. По 21 недела на ПМВ вретенестите клетки исчезнуваат. Во таа прва фаза на развојот на крвните садови на окоото, факторот на раст на васкуларниот ендотел - ВЕГФ (*анг. Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF*) нема улога, зашто васкулогенезата не зависи од експресијата на ВЕГФ поттикната од хипоксијата. Со 18 недели на гестација, внатрешниот слој на крвните садови ја покрива површината на околу 54% на ретината, но мРНА на ВЕГФ може да се најде во ретината во 20-тата недела на гестација (125). Диференцијацијата на мнозинството на невралните елементи на ретината, почнува значително подоцна.

Во втората фаза од развојот, која започнува околу 17-тата недела на ПМВ и која на почетокот се преклопува со првата фаза, примарно се случува **ангиогенеза** – формирање на нови крвни садови кои испупуваат од веќе постоечките крвни садови. Овој процес е многу важен во васкуларизацијата на централниот нервен систем и на бубрезите. Се формира мрежа од капилари странично, меѓу примитивните крвни садови, како и периферно на самиот раб на васкуларизираната ретина, каде што се формираат и бројни артериовенски премостувања. Ендотелните клетки формираат испакнатини на клеточната мембрана влегувајќи во зони во кои порано не биле присутни вретенестите клетки, што упатува дека периферната ретина и зоната на

жолтата дамка се васкуларизираат исклучиво преку процесот на ангиогенеза. Исто така, и во зоните во коиштокаде е формирана груба мрежа на примордијални крвни садови преку васкулогенезата, со странично пупење при процесот на ангиогенеза се формира густа мрежа од фини капилари во внатрешниот дел на ретината, процес што не е опишан кај другите видови. Во овој период се случуваат изразени динамични процеси на преградување, во кои важна улога имаат и потпорните глијални астроцити, кои мигрираат кон периферија на ретината од 18-тата до 25-тата недела од ПМВ. Клетки што на површината носат маркер ГФАП (од англ. *Glial Fibrillary Acidic Protein - GFAP*), мигрираат пред границата на васкуларизација и нивната пролиферација ја поттикнуваат фактори што се ослободуваат од ендотелните клетки (126). Астроцитите се многу чувствителни на хипоксија. Во формирањето на крвните садови учествуваат и многубројни други клетки, како што се: перицити и микроглија. Со ангиогенеза се формираат внатрешниот слој на крвните садови на периферниот дел на ретината, целокупната васкуларна мрежа во надворешниот слој на ретината, како и капиларната мрежа околу жолтата дамка. Се чини дека ангиогенезата на периферијата предизвикува релативна ткивна хипоксија. Јадрениот протеин – ХИВ-1 (од англ. *Hypoxia Inducible Factor-1 – HIF-1*), фактор кој е индуциран од хипоксијата, дејствува како транскрипциски фактор на ВЕГФ. Во нормални услови на оксигенација на ткивата, тој фактор многу брзо се разградува во ткивата, но доколку е присутна хипоксијата, времето на метаболизмот е значително продолжено, па присутни се поголеми концентрации на ВЕГФ во јадрото, кои претежно се излучуваат од астроцитите и Милеровите клетки, ја поттикнуваат миграцијата, пролиферацијата и диференцијацијата на ендотелните клетки. Тој фактор на раст и неговиот рецептор се присутни и на структурите на окото што не се поврзани со формирањето на крвните садови, како што се рожницата и невралната мрежница, дури и пред формирањето на системот на крвните садови на ретината, што упатува и на други функции на комплексот ВЕГФ/рецептор во развојот на окото (126).

Ангиогенезата на капиларната мрежа околу жолтата дамка е модифицирана. Идната фовеја е аваскуларна во 25-тата гестациска недела. Примитивните крвни садови што се формираат со процесот на васкулогенеза и астроцитите не растат во зоната што се развива подоцна во средна анатомска депресија во делот на макула лутеа, така што овие зони се васкуларизираат преку процесот на ангиогенеза, што коинцидира и со максимална појава на ганглиските клетки и нивната матурација. Во фовејата се наоѓаат

густо наредените чунчиња со бројни митохондрии во надворешните сегменти. Метаболичкото барање на тие клетки е многу високо, а со тоа и последичната физиолошка ткивна хипоксија. Најверојатно самиот факт дека астроцитите не растат во зоната на жолтата дамка е причина што на тоа место не доаѓа до ангиогенеза, бидејќи изостанува експресијата на ВЕГФ во астроцитите, што е главен поттик за ангиогенеза (125). Поставена е и хипотеза за постоење на молекуларни маркери кои ја инхибираат пролиферацијата и растот на крвните садови во таа зона, а веројатно и долж хоризонталниот меридијан на ретината (127).

Формирањето на надворешниот слој на крвните садови на ретината почнува во зоната на жолтата дамка, но подоцна се шири долж хоризонталниот меридијан. Надворешниот слој се формира со пупење капилари од внатрешниот слој на крвните садови на ретината помеѓу 25-тата и 26-та гестациска недела. Капиларните изданоци се спуштаат вертикално во внатрешниот плексиформен слој, со матурација и конфлуирање формираат заедничка надворешна мрежа. Тоа временски се поклопува со почетокот на отворањето на очите и најраната детекција на визуелно евоцираните потенцијали. Специфичниот просторен модел на формирање на надворешниот слој на крвните садови на ретината навреме – прво во зоната на фовејата, а подоцна долж хоризонталниот меридијан – за разлика од моделот на васкулогенеза, кога крвните садови почнуваат да се формираат околу оптичкиот нерв, исто така ја следи топографијата на матурација на фоторецепторите. Сето ова ја потврдува хипотезата дека метаболичкото барање на невроните и последичната физиолошка хипоксија стимулираат формирање на крвните садови преку процесот на ангиогенеза, при што главната посредничка функција ја има ВЕГФ.

Во завршниот дел на формирањето на крвните садови се случува ремоделирање и експанзија на нови крвни садови преку раст на колони интерстициско ткиво во луменот на веќе постоечките крвни садови – процес наречен *интусусцепција* (127). Ремоделирањето е особено нагласено во внатрешниот слој на крвните садови со затворањето на незрелата ретина, особено во зоните на висока ткивна оксигенација долж артеријата, што доведува до формирање на периартеријалната зона без капилари.

Во повеќето органи, крвните садови се формираат преку процесот на васкулогенеза, но во централниот нервен систем и бубрезите крвните садови се формираат преку процесот на ангиогенеза. Окото е единствен орган во којшто крвните садови на ретината се формираат со комбинација на овие два процеса (128). Со васкулогенеза се формира рудиментирана мрежа од крвни садови во зоните во коишто

претходно имало васкуларни прекурсорни клетки и таа мрежа последователно се надополнува со ангиогенезата за да се исполнат метаболичките потреби на ретината во развој.

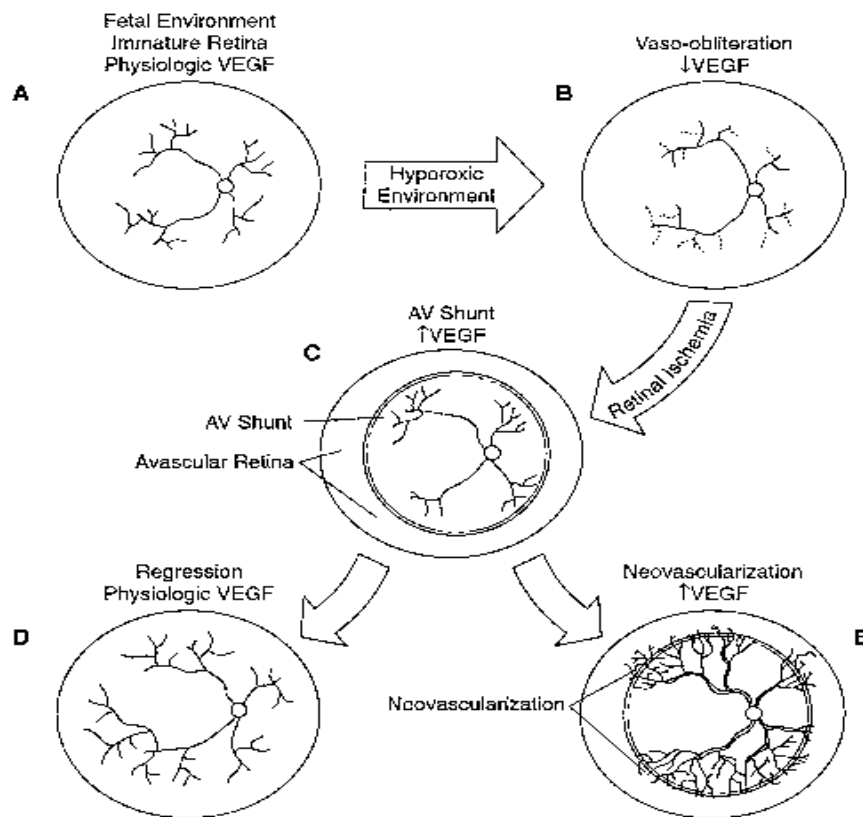
1.7 Етиопатогенеза на РОП

Прематурната ретинопатија може да се дефинира како прекин на нормалниот неврален и васкуларен развој на ретината кај предвремено родените деца, со последично патолошки компензаторен механизам што резултира со аберантна васкуларизација на ретината. Колку што е поголема незрелоста при раѓањето и колку што е подолго времетраењето на прекилот на развојот при експозиција на ретината на штетни фактори, заедно со дефицитот на нормалните интраутерини фактори за развој, толку е поагресивен подоцнежниот патолошки одговор.

Постојат две теории за патогенезата на РОП:

1. Теоријата на мезенхимални вретенести клетки изложени на хипероксични екстраутерини услови, кои развиваат меѓуклеточни пукнатини (*gap junctions*). Овие меѓуклеточни пукнатини интерферираат со нормалните васкуларни формации предизвикувајќи неоваскуларен одговор, соопштено е од Крецер и Хитнер (73).
2. Според теоријата на Ештон, постојат две фази (74). Првата фаза или хипероксична фаза предизвикува вазоконстрикција и ирверзибилна деструкција на ендотелните клетки на капиларите. Кога зоната станува исхемична, ангиогените фактори, како васкуларниот ендотелен фактор на раст - ВЕГФ се синтетизира од мезенхималните вретенести клетки и исхемичната ретина за формирање нови крвни садови, кои не се зрели и не одговараат на нормалниот физиолошки развој на крвните садови.

За да се разбере етиопатогенезата на прематурната ретинопатија, од фундаментално значење е да се знае дека фетусот во матката се развива во хипоксична состојба со стабилен PaO_2 од 22 до 24 mmHg, што е спротивно од бебињата родени навреме и кај здрави возрасни луѓе, кај коишто PaO_2 е со многу повисоки вредности што се движат од 70 до 90 mmHg. Развојот на ретиналните крвни садови започнува од оптичкиот нерв кон аваскуларната ретина.



Слика 5. А-Е: ВЕГФ- модел за патофизиологијата на РОП

Легенда:

(А) Цртеж на незрелите ретинални крвни садови кај прематурус, приближно родено во 25 до 28 гестациска недела. Треба да се забележи дека крвните садови имаат нормална разгранета архитектура. (Б) Прематурусите кои се изложени на високи концентрации на кислород предизвикуваат намалена продукција на ВЕГФ. Цртежите покажуваат констрикција и вазооблитерација на малите крвни садови. (Ц) Со текот на времето, периферијата на аваскуларната ретина станува исхемична поради намалената крвна циркулација. Периферијата на аваскуларната ретина предизвикува зголемување на локалната продукцијата на ВЕГФ, стимулирајќи формирање на артериовенски шантови на границата помеѓу аваскуларната и васкуларизираната ретина. Ова претставува РОП од прв до втор степен (РОП 1 до РОП 2). Треба да се обрне внимание на изгледот на периферните крвни садови, кои се исправени или може да изгледаат како метла, што укажува на васкуларен шант поврзан со РОП. (Д) Прикажан е цртеж каде што при физиолошки вредности на ВЕГФ се стимулира нормален развој на ретиналните крвни садови во зоната на аваскуларната ретина. Исто така може да се види и разгранет развој на крвните садови. (Е) Цртежот ги покажува ефектите на хроничната исхемија на периферијата на ретина предизвикани од абнормално високи вредности на локалниот ВЕГФ. Константните високи вредности на ВЕГФ резултираат со неоваскуларизација (трет степен на РОП) и дилатирани, тортуозни крвни садови на очното дно (плус болест).

(Преземено од “Handbook of retinal disease” - Kenneth Wright et. al.)

Во животинските модели, овој раст на иматурните ретинални крвни садови во аваскуларната зона на периферијата на ретината е стимулиран од *ВЕГФ* (слика 5). Физиолошките вредности на *ВЕГФ* се потребни за одржување на интегритетот на постоечките ретинални крвни садови и за стимулирање на растот на крвните садови (129). Количеството кислородот во ткивото на ретината го детерминира количеството на продукција на *ВЕГФ*. Ниското ниво на кислородот во ткивата, или исхемијата, стимулира продукција на *ВЕГФ*; а пак, високите вредности на кислород во ткивата ја регулираат инхибицијата на продукција на *ВЕГФ*, и со тоа се запира растот на крвните садови. Ако иматурната ретина е изложена на перзистентна хипероксија, незрелите крвни садови ќе престанат да растат. Колку што е понезрело новороденчето толку поголема ќе биде аваскуларната зона на ретината. Продолжената изложеност на високите вредности на кислород ќе резултира со вазоконстрикција и, евентуално, со вазооблитерација, затоа што крвните садови на нивните краеве се тортуозни поради недостаток на *ВЕГФ* (129). Овој недостаток на нормален развој на крвните садови ја остава периферијата на ретината без соодветна васкуларизација.

Со текот времето, обично по неколку недели, аваскуларната ретина станува исхемична и ја стимулира продукцијата на *ВЕГФ*. Ако зоната на аваскуларна ретина е релативно мала, се продуцираат физиолошките вредности на *ВЕГФ* што го стимулираат нормалниот раст на крвните садови на ретина. Од друга страна, ако зоната на аваскуларната ретина е голема и се продуцираат големи количини на *ВЕГФ*, тие индуцираат формирање на незрели крвни садови и артериовенски (А-В) шантови на границата меѓу васкуларната и аваскуларната ретина (прв и втор степен на прематурна ретинопатија). Регресијата се случува ако *ВЕГФ* ја стимулира нормалната васкуларизација по А-В шантовите во аваскуларната зона. Од друга страна, исклучително големите зони на аваскуларната ретина ја зголемуваат продукцијата на *ВЕГФ*, и така ја стимулираат неоваскуларизацијата на А-В шантовите (трет степен на прематурна ретинопатија – РОП 3). Долготрајните високи вредности на *ВЕГФ* може да предизвика вазодилатација и тортуоза на постоечките крвни садови на очното дно (плус болест), дилатација на крвните садови на ирисот и рубеоза на ирисот. Целта на третманот на РОП од трет степен (РОП 3) со криотерапија или ласерска терапија е да се постигне облитерација на аваскуларната периферија на ретината, и на тој начин да се намали количеството на *ВЕГФ* (129). Намалувањето на вредноста на *ВЕГФ* резултира со регресија на неоваскуларизацијата и ја намалува можноста за неповолен

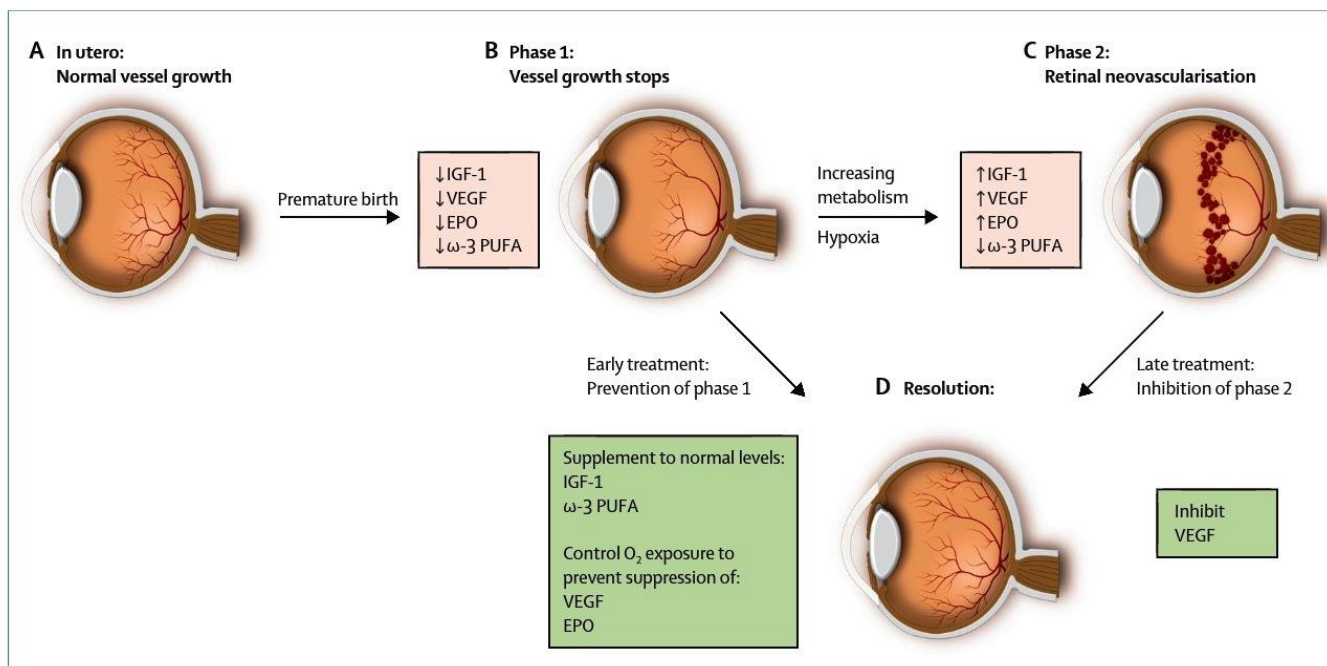
исход. Екстензивната неоваскуларизација на ретината може да предизвика ретинална фиброваскуларна пролиферација, фиброза и аблација на ретината (РОП степен 4 и 5).

И покрај факторите на ризик или генетските предиспозиции што влијаат за развојот на РОП, хипероксијата кај предвремено родените деца со многу ниска родилна тежина во почетокот на третманот во Единиците за интензивна неонатолошка нега и терапија (ЕИНТ), останува можен фактор на ризик за РОП (96, 97, 98, 99, 100, 102, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136). Тин и сор. (133) објавија резултати за РОП кај прематурни деца со гестациска недела помала од 28 недели и докажаа дека преку стриктна контрола на дозата на кислородот, инциденцата на праговната болест на РОП е намалена за четири пати. Хонг, Рајт и сор. (130) рапортираа за значајно намалување на тешките форми на РОП по воведувањето на протоколи за стриктно контролирано користење на кислородот кај прематурните со родилна тежина под 1500 гр. Кислородот е контролиран во вредности на сатурација помеѓу 83% до 90% O₂, а со контролираното давање на кислород е започнато уште од родилната сала. Во текот на последните три години на оваа студија, во ЕИНТ се испитани над 300 прематурни деца за РОП и ниеден прематурен третиран со кислород со новиот протокол не развил праговна болест на РОП.

Можеби со употребата на контролирани дози на кислород може да се редуцира развојот на тешки форми на РОП (130). Ова може да се утврди при клиничките испитувања, доколку е изводливо, со внимателна грижа за морталитетот и морбидитетот. Флукуирачкиот парцијален притисок на кислородот, исто така е поврзан со поголем ризик за равој на РОП (137).

Прематурната ретинопатија има две постнатални фази (слика 6) (138, 139, 140) на коишто можеби им претходи претфаза (141) на антенатална сензибилизација преку инфламација (слика 7). Ако се разберат овие фази и нивните причини, може да се овозможи идентификација на средината со оптимални услови за постнатален развој на прематурните новороденчиња.

Во потешките форми, фаза 2 започнува кога се зголемува метаболичката активност на сè уште слабо васкуларизираната ретина (предизвикана од супресијата на растот на крвните садови во фаза 1), која станува хипоксична. Фаза 2 се карактеризира со пролиферација на крвните садови, која може да биде во поголема мера како одговор на хипоксијата што предизвикува продукција на поголеми вредности на ВЕГФ и еритропоетин (142, 143).



Слика 6. Прогресија на прематурната ретинопатија

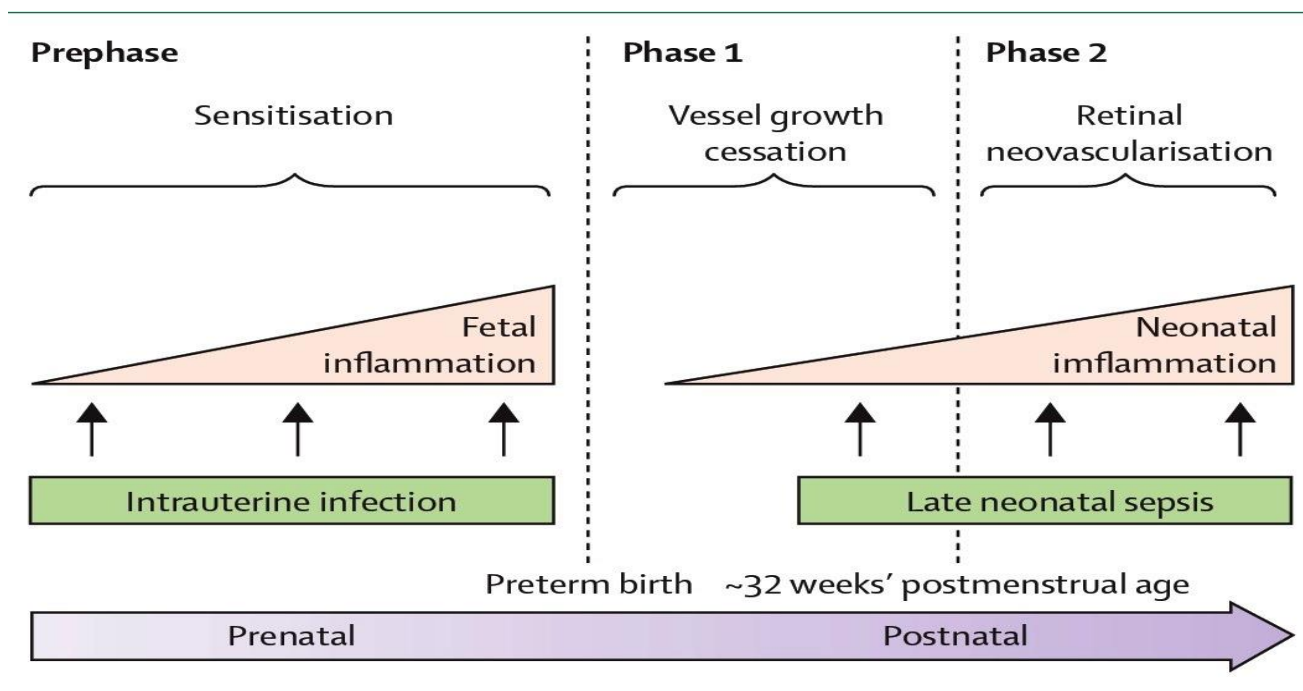
Легенда:

(А) Интраутериниот кислороден притисок е низок и развојот на крвните садови е нормален. (Б) Фаза 1: по раѓање до приближно 30 недела на ПМВ, васкуларизацијата на ретина е инхибирана поради хипероксидација и губиток на хранливи материи и фактори на раст нормални при интраутериниот развој. Растот на крвните садови запира иако ретината созрева и метаболизмот се зголемува, ова резултира со хипоксија. (Ц) Фаза 2: хипоксичната ретина стимулира експресија на кислород - регулациски фактори како што е еритропоетин (ЕПО) и васкуларен ендотелен фактор на раст (ВЕГФ), кои стимулираат неоваскуларизација на ретината. Концентрациите на факторот на раст сличен на инсулин 1 (*IGF-1*, англ. *Insuline like growth factor 1*) се зголемуваат полека - од ниски концентрации по предвременото раѓање до доволно високи концентрации за активација на патиштата за продукција на ВЕГФ. (Д) Резолуција на ретинопатијата може да се постигне преку спречување на развојот на фаза 1 со зголемување на концентрациите на IGF-1 интраутерино и со ограничување на кислородот за да се спречи супресијата на продукција на ВЕГФ; алтернативно, продукцијата на ВЕГФ може да биде спречен во фаза 2 по неоваскуларизацијата преку ласерска терапија или со користење антитела.

EPO=erythropoietin.

ω-3 PUFA=ω-3 polyunsaturated fatty acids.

(Преземено од Lancet – Retinopathy of Prematurity)



Слика 7. Инфекција, воспаление и прематурна ретинопатија

Легенда: Изложеноста на инфекција и воспаление се чини дека го модифицира ризикот за развој на прематурна ретинопатија, особено пред (претфаза) и неколку недели по раѓањето (фаза 2), кога концентрациите на кислород се релативно ниски во споредба со фаза 1 (веднаш по раѓањето). Се чини дека пренаталната инфламација врши сензибилизарчки ефект без директно зголемување на ризикот, додека постнаталната инфекција и инфламацијата се поврзани со зголемен ризик, можеби најзначаен во фаза 2.

(Преземено од Lancet – Retinopathy of Prematurity)

Новите крвни садови се со послаба циркулација и поради зголеменото пропуштање (leakage) на крвните садови може да се развие ексудација што води кон формирање на фиброваскуларни мембрани и аблација на ретината. Кај поголем број прематуриси, РОП регредира спонтано и васкуларизацијата на ретината се одвива доста нормално, иако невралниот дефицит (губење на функцијата на фоторецепторите) може да биде присутен и при благи форми на РОП (144).

Транзицијата меѓу фаза 1 и 2, се чини дека повеќе зависи од постменструациската возраст (ПМВ) отколку од постнаталната возраст (ПНВ) на прематурисот. Во една студија во којашто биле вклучени прематурчиња со родилна

тежина (РТ) помала од 1251 гр, почетокот на болеста е нотираан околу 30-тата недела од ПМВ и врвната точка беше постигната во 36 до 38 недела од ПМВ, без оглед на гестациската возраст при раѓањето.

Овој важен наод сугерира дека почетокот на прематурната ретинопатија повеќе кореспондира со ПМВ отколку со ПНВ (78), што укажува на асоцијација меѓу програмираното време на развојот и патогенезата на болеста. Сепак, ова поврзаност не може да биде евидентна кај екстремниот прематуритет. Во студијата во која биле вклучени прематуруси со ГВ од 22 до 26 недела и 6 дена, почетокот на ретиналните васкуларни процеси потесно кореспондираат со ПНВ (во просек 8,6-9,6 недели) отколку со ПМВ, што сугерира дека екстремниот прематуритет дава дополнителен ризик за развој на РОП, бидејќи процесите на васкуларизација на ретината се случуваат кај поголем број прематуруси (145).

Во патофизиологијата на РОП, непознатата причина за прогресија на РОП кај некои прематуруси и покрај навремената интервенција, сè уште претставува предизвик за понатамошно истражување. Кај други новороденчиња со слични клинички карактеристики, процесот регредира. Цак и сор. веруваат дека, можеби, генетските разлики меѓу новороденчињата можат да бидат објаснување за тоа (75). Иако многу предиспонирачки фактори, како ниската родилна тежина, ниската гестациска возраст и дополнителната кислородна терапија се поврзани со РОП, неколку индиректни докази сугерираат дека генетската компонента има улога во патогенезата на РОП. Инциденцата на РОП е почеста кај деца од белата раса, отколку кај оние од црната раса, како и кај машки во однос на женски новороденчиња. Генетскиот полиморфизам може да ја алтерира функцијата на гените коишто нормално ја контролираат ретиналната васкуларизација, како што е ВЕГФ, што исто така може да биде вклучен во патогенезата на РОП.

Во иднина, евалуацијата на генетскиот полиморфизам како фактор за влијанието врз резултатите на РОП може да обезбеди нови информации за патогенезата на болеста. Скринингот на генетскиот полиморфизам, исто така, може да помогне за идентификација и третман на оние новороденчиња што се со многу повисок ризик од децата родени во рамки на терминот.

1.8 Фактори на ризик за развој на РОП

За развој на прематурната ретинопатија, одговорни се бројни фактори на ризик што го спречуваат нормалниот развој на васкуларизацијата на ретината. Меѓу нив најзначајни се: гестациската возраст (ГВ), родилната тежина при породување (РТ), долготрајно давање на вишок кислород и многу други, кои меѓусебно се комбинираат и се дополнуваат.

Набљудувањата укажуваат на многу детерминантни фактори во етиологијата на РОП. Шохат и сор. (93) испитуваат 32 можни фактори на ризик кај 34 прематурчиња со РОП истакнувајќи ги следниве: апнеја со маска и вентилација со балон, продолжена парентерална исхрана, број на трансфузии на крв и епизоди на хипоксемија, хиперкапнија и хипокапнија. Ган и сор. (94) кај 27 прематурни новородени деца издвојуваат неколку значителни ризик-фактори поврзани со настанувањето на РОП, вклучувајќи реанимација со кислород преку балон и маска, септикемија, степенот на болеста, трансфузија на крв и механичка вентилација. Хамер и сор. разгледале 47 потенцијални ризик-фактори во проспективна студија со 328 високоризични новороденчиња. Само 4 ризик-фактори биле значајни: времетраење на вентилацијата, користењето ксантин, родилната тежина и митралното крвавење. Чарлс и сор. рапортираат инциденца на РОП од 72% кај прематурчиња под 1200 гр кај популација со низок стандард. Ниската родилна тежина, краток гестациски период, продолжена дополнителна кислородна терапија, интравентрикуларна хеморагија, синдром на респираторен дистрес и сепса се забележани како значајни фактори на ризик. Во истата студија е најдено дека ограничената пренатална нега и други мајчински фактори, како несоодветна исхрана, можат да придонесат за високата инциденца на РОП. Сајберт и Линдеркамп потврдија дека ниската родилна тежина, ниската гестациска возраст, вештачката вентилација подолга од 7 дена, честите трансфузии на крв и сурфактант го зголемуваат ризикот од РОП кај 402 прематурчиња со родилна тежина од 1500 гр или помалку (95). Прееклампсијата, антепарталната терапија со бетаметазон и витамин Е го намалуваат ризикот од појава на РОП.

Во *Cryo-ROP* студијата (анг. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity*) (79), зголемениот ризик за појавување на праговната болест беше во корелација со ниската родилна тежина, раната гестациска возраст, белата раса, мултипните раѓања и прематурчиња родени надвор од породилна установа користена како истражувачки центар. Ризикот од појава на неповолните патолошки макуларни промени бил поголем

со развојот на РОП во зона I, плус болеста, степенот на развој на РОП и зафатеноста на ретина од РОП. Зголемениот ризик е исто така поврзан со рапидната прогресија на РОП до претпраговна боест, но не според постконцепциската возраст при која РОП се забележува за првпат.

За светлината исто така беше дискутирано како за можен ризик-фактор за појава на РОП (96, 97, 98). Една проспективна студија (97) заклучува дека високото ниво на просторното осветлување, кое обично го има во болниците, може да биде еден од факторите што придонесува за појава на РОП. Сепак, мултицентричната, рандомизирана *Лајт-РОП* студија (Light-ROP) покажа дека нема никаква разлика во инциденцата или тежината на РОП помеѓу прематурусите кои веднаш по раѓање носеле заштитни очила за светлина и оние изложени на просторното осветлување во неонатолошката единица (99, 100). Покрај тоа, било забележано дека прематурусите со конгенитална катаракта, по направената катарактна хирургија, имаат праговна болест (101). Бидејќи малото количество светлина понекогаш допира до мрежницата на прематурусите, може да има блага улога на ризик-кофактор за појава на РОП. Некои автори открија поврзаност меѓу мутациите во генот на Нориевата болест, чија целосна експресија води кон вродена аблација на мрежницата и тежок РОП (102).

1.8.1 Кислородот како фактор на ризик

Прашањето за правилна рамнотежа помеѓу високите дози дополнителната кислородна терапија во раниот постнатален период, која е важна за спречување на смртта, од една страна, и користењето помали дози дополнителната кислородна терапија за превенција на губење на крвните садови во фаза 1 од РОП, од друга страна, останува неизвесно и е круцијално важна состојба во неонатологијата. По првиот бран на РОП, кога користењето на 100% кислород предизвикуваше слепило дури и кај зрели предвремено родени деца, направена е рестрикција на концентранцијата на кислородот за 50%, што резултирало со 16 смртни случаи за едно дете спасено од слепило (163). Она што претставува најдобра сатурација на кислород во различна гестациска возраст и во одредена фаза на болеста, е непознато, иако хипоксијата може да има различни ефекти во текот на фаза 2 (кога се случува процесот на васкуларна пролиферација), за разлика од фаза 1.

1.8.1.1 Кислородот во фаза 1 и во фаза 2

Неколку опсервационски студии (133, 161, 162) ја истражувале кислородната сатурација (која се мери со пулсна оксиметрија, SpO₂) за време на фаза 1 на РОП во однос на прогресијата кон тешките форми, наспроти морбидитетот и морталитетот, иако немале дефинитивен став во однос на оваа рамнотежа. Тин и колегите (133) објавија дека кај прематурусите со гестациска возраст (ГВ) помала од 28 недели, кај кои таргет на кислородната сатурација била меѓу 88-98% во текот на првите 8 недели од животот, четири пати почесто имале потреба за третман на РОП од оние што за таргет имале кислородна сатурација меѓу 70-90%. Не била забележана разлика во преживувањето или во инциденцата на церебрална парализа. При националното истражување во САД (161), прематурусите со родилна тежина (РТ) под 1500 гр, кои имале максимум на SpO₂ повисок од 98% во првите 2 постнатални недели, имале тешки форми на РОП во 5,5% од случаите, во споредба со 3,0% кај кои максимумот на SpO₂ е 98% или помалку ($p < 0,05$). По втората постнатална недела со цел SpO₂ повисок од 92%, 3,3% од прематурусите имале потреба за третман на РОП, во споредба со 1,3% од прематурусите кај кои таргет за SpO₂ била 92% или помалку ($p < 0,0001$). Трет или повисок степен на РОП бил регистриран кај 5,5% од случаите со висок таргет за сатурација, во споредба со 2,4% од случаите со ниска цел ($p < 0,0001$). Во една друга студија во која биле вклучени 1544 прематурчиња со родилна тежина помала од 1000 гр, Сан (162) објавил дека кај прематурусите кои имале таргет за SpO₂ поголем од 95%, во споредба со оние со таргет за 95% или помалку имале помалку случаи со трет степен на РОП (10% наспроти 29%), помалку витреоретинални хируршки интервенции (4% наспроти 12%), помалку белодробни хронични болести (27% наспроти 53%) и помал морталитет (17% наспроти 24%).

Одредениот таргет за SpO₂ на две испитани групи, кој се движел од 85-89% и 91-95%, бил компариран во две големи, мултицентрични, двојно-слепи и рандомизирани студии. Во *SUPPORT* студијата (163, 164) биле вклучени 1316 прематуруси родени со ГН од 24 до 28 недела. Во споредба со прематурусите во групата со таргет за високи дози кислород, групата со таргет за ниски вредности на кислород имала благо зголемен морталитет (20% наспроти 16%, $p = 0,04$) и значително помал процент на појава на тешки форми на РОП (9% наспроти 18%, $p < 0,001$). Заедничка анализа (164) на преживувањата во 36-тата недела од постменструалната возраст на 2315 прематуруси од студијата *BOOST-II* и 1316 прематуруси од студијата

SUPPORT покажала намалено преживување при таргет за понизок опсег на SpO₂ во споредба со таргетот за повисок опсег на SpO₂, со морталитет од 17% наспроти 14% (p=0,015).

Теоретски, кислородот во фаза 2 од прематурната ретинопатија може да ги супримира високите концентрации на фактори на раст кои се кислородно регулирани, како што е ВЕГФ, кој предизвикува пролиферативна болест. Неколку студии ја испитувале оваа претпоставка. Истражувачите на *STOP-ROP* студијата реферирале дека нема промени во прогресијата на препраговната форма на РОП во пролиферативна по зголемување на сатурацијата со кислород до 96-99% од конвенционалните 89-94% за најмалку две недели. Сепак, зголемениот таргет на кислородната сатурација била поврзан со зголемени пулмонални компликации.

Поединечно, овие студии преку добиените резултати не може да нè убедат за придобивките од високата сатурација на кислородот во фаза 2. Во метаанализата на 10 студии, Чен со колегите (165) докажаа дека потребата за кислород е различна во различни фази од развојот на РОП; ниското ниво на кислородна сатурација (70-96%) во првите постнаталните недели и високата кислородна сатурација (94-99%) во 32-та постменструална возраст или подоцна биле две поврзани состојби со намален ризик за прогресија на тешки форми на РОП.

Флукуациите на концентрациите на кислородот во текот на првите неколку недели од животот се исто така поврзани со ризикот од РОП (137, 166, 167, 168, 169, 170). Дополнително, високата инциденца на интермитентната хипоксија во текот на првите 8 недели од животот е поврзана со доцни и тешки форми на РОП (171, 172).

Иако ниту една индивидуална студија не може да го дефинира најдобриот и најбезбедното ниво на SpO₂, тој треба да биде различен во различни фази и различни степени на РОП. Строгото менаџирање на кислородот за да се минимизира наизменичната хипоксија и хипероксија и избегнување на несаканата висока кислородна сатурација во фаза 1, се чини дека е стратегијата што најмногу ветува спречување на РОП, иако ваквиот исход треба да биде балансиран спроти ефектот на причинителите за морбидитет, како што е церебралната парализа и смртта (173, 174).

Иако кислородната дополнителна терапија е потврдена како фактор на ризик за развој на РОП од 1950 година, оваа поврзаност е тешко да се дефинира во однос на времетраењето и концентрацијата на кислородот. Шохат и сор. (85) не покажале значајна поврзаност помеѓу новороденчињата со РОП и времетраењето на дополнителната кислородна терапија или средната вредност на потребната максимална

концентрација на кислород. Мултицентричната кооперативна студија (86) докажува поврзаност помеѓу РОП и кислородната дополнителна терапија, но не се однесува на инциденцата на РОП и вредностите на артериската концентрација на PO₂. Сепак, Флин и сор. (87, 88) ја докажуваат корелацијата помеѓу инциденцата и тежината на РОП со времетраењето на изложеноста на различни рангови на кислороден парцијален притисок, мерен со транскутан кислороден мониторинг (tcPO₂) кај 101 прематурус со родилна тежина 500 - 1300 гр. Постои значителна поврзаност помеѓу времетраењето на примена на tcPO₂ поголем или еднаков на 80 mmHg и инциденцата и тежината на РОП (88).

РОП се појавува и без употреба на дополнителна кислородна терапија (89, 90), но во корелација со цијанотичното срцево заболување (91) и кај новороденче со аненцефалија (92).

1.8.1.2 Гестациска возраст (ГВ) и родилна тежина (РТ)

Многу извештаи потврдуваат дека гестациската возраст и родилната тежина се клучните фактори на ризик за развој на прематурна ретинопатија (76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84).

Ниската гестациска возраст и ниската родилна тежина се главните фактори на ризик за РОП (22). Двата фактора се поврзани со степенот на незрелост на развојот на невралната и васкуларната ретина при раѓање, а со тоа и вулнерабилноста за ретинален инзулт. Исто така, пониската гестациска возраст и помалата родилна тежина го продлабочуваат губењето на нормалните фактори, кои се вообичаено присутни при интраутериниот развој, поради што незрелиот фетус не е во можност да се развие нормално. Згора на тоа, ниската гестациска возраст го зголемува времетраењето на изложеноста на прематурусот на неповолни постнатални ризик-фактори што придонесуваат за ризикот за развој на РОП.

Кога екстремно прематурните деца се раѓаат со тежина соодветна за гестациската возраст и родилната тежина, тогаш овие фактори ќе бидат мал и главен, а не независен ризик-фактор (175). Ако застојот на раст се случува интраутерино, новороденчето ќе биде мало за гестациската возраст. Резултатите од неколку

истражувања сугерираат дека колку што е помала гестациска возраст на раѓање толку поголем ќе биде ризикот за развој на РОП (22, 176, 177, 178, 179). Другите наоди (175, 180) сугерираат дека ако детето се роди во мала гестациска возраст, се зголемува ризикот за развој на РОП само кај прематуруси родени по 29-тата гестациска недела (181, 182), иако едно истражување (183) покажа зголемен ризик за развој на РОП само кај прематуруси со гестациска возраст помала од 30 недели, а не и меѓу оние што се родени во 31-32 недела. Потребни се дополнителни испитувања за да се разјасни дали застојот во раст ин утеро придонесува за поголем ризик за развој на РОП.

Гестациската возраст, родилната тежина и интраутерината изложеност на негативни фактори се фиксираат при раѓањето. Поради тоа, идентификацијата на модифицирачките постнатални фактори што влијаат на појава на РОП е круцијална, не само за да се процени континуируаниот ризик туку, исто така, и да им се овозможи нормализација на концентрацијата на важните фактори во однос на нивните концентрации ин утеро за да можат да ѝ овозможат васкуларизација на иматурната ретина. Престанокот на нормалната васкуларизација на ретината е процес што го забрзува развојот на РОП.

1.8.1.3 ИГФ-1 и постнаталното зголемување на телесната тежина

Кај прематурусите постои силна поврзаност помеѓу раните постнатални ниски концентрации на ИГФ-1 (*анг. Insulin like growth factor 1 - IGF-1*) во серумот и развојот на РОП, како и на другите болести врзани со прематуритетот (181). Ин утеро, серумските концентрации на ИГФ-1 се зголемуваат со гестациската возраст, особено во текот на третото тромесечје од бременоста, но се намалува по предвременото породување (184, 185) со губење на интеракцијата матка - фетус (186). Повеќето прематуруси родени пред 33 недела имаат многу бавно зголемување на продукцијата на ИГФ-1 по раѓањето, до околу 44 недели од постменструациската возраст, како што созрева прематурусот. За споредба, доенчињата родени на термин имаат рапиден раст на серумските концентрации на ИГФ-1 постнатално (186) коишто кај постарите прематуруси се зависни од исхраната и се редуцирани при глад, инфекции и стрес (187, 188).

Ниските концентрации на ИГФ-1 се поврзани со слабиот раст на ретиналните крвни садови кај глувци со дефицит на ИГФ-1, што укажува дека ниските концентрации на ИГФ-1 можат да придонесат за супресија на растот на крвните садови при РОП (189). Кај прематурусите, ниските серумски концентрации на ИГФ-1

директно кореспондираат со сериозноста на РОП и, исто така, се поврзани со намален раст на мозокот, што се оценува при мерење на обемот на главата (190, 191).

ИГФ-1 исто така силно се поврзува со зголемувањето на постнаталната телесна тежина кај прематурните деца (181). Важноста од зголемувањето на постнаталната телесна тежина во развојот на РОП е прикажана кај глувците во 1950 година (192), кога беше прикажана и кај хуманите прематуруси во клиничката студија (181) во 2003 година. Ниската серумска концентрација на ИГФ-1 по предвременото раѓање, поврзана со слабиот постнатален раст и РОП е исто така погодена од незрелоста, зголемениот метаболизам, недоволна исхрана и конкомитантни болести, што може да резултира со циркулус вицуозус, со што се влошува исхраната и се забавува растот на организмот и развојот на крвните садови, кои се оштетени во текот на првите неколку недели од животот.

1.8.1.4 Други фактори на ризик

Хипергликемијата, инсулинот, неонаталните инфекции се исто така фактори на ризик за развој на РОП. Неонаталната бактериемија е поврзана со развојот на тешките форми на РОП кај прематурите со екстремно ниска гестациска возраст. Трансфузијата на крв и крвните деривати се исто така сугерирани како можен ризик фактор за развој на РОП, но научниците немаат објавено докази за поврзаност меѓу трансфузијата и РОП.

Генетскиот фактор може исто така да има големо влијание врз ризикот за развој на РОП. Болеста се јавува почесто кај прематуруси од бела раса, отколку кај црната раса, како и почесто се јавува кај машкиот пол за разлика од женскиот пол.

1.9 Природен тек на болеста

Раните истражувања за природниот тек на болеста, пред прифаќањето на третманот на прематурната ретинопатија, овозможиле пристап до некои делови на патогенезата на болеста и создавање основа за креирање квалитетна програма за следење. Се покажало дека зоната на почеток на РОП зависи од гестациската возраст (ГВ) на детето. Кај екстремно незрелите прематуруси постои предилекција за почеток на болеста во назалниот дел на мрежницата (103). Ретинопатијата ретко ги зафаќа горните и долните делови на мрежницата (околу 6 и 12 часот). Тие делови, можно е да

бидат зафатени подоцна од деловите на мрежницата во хоризонталниот меридијан. Антеропостериорната локализација на РОП во окото, како и ширината на зафатената циркумференција се предиктори на понатамошното напредување на ретинопатијата. Колку е болеста локализирана поназад – во зона 1 или 2А, поголема е веројатноста за прогресија во потешки степени. Постериорната локализација на болеста е одраз на незрелата мрежница. Колку поголема циркумференција е зафатена на почетокот на болеста, поголема е веројатноста за последователна зафатеност на целата циркумференција на мрежницата. Прематурната ретинопатија најчесто се манифестира како симетрична болест, односно истовремено се погодени двете очи, со идентична прогресија, но со честа разлика во опсегот на појавата на патолошките промени на мрежницата (104).

Почетокот на ретинопатијата е повеќе врзан за постменструациската возраст (ПМВ) на детето, одошто со постнаталната возраст (ПНВ). Во *Cryo-ROP* и *ETROP* студијата (анг. *Early Treatment Retinopathy of Prematurity*), медијаната на појавување на РОП е речиси иста; болеста во двете истражувачки групи се јавува во 35-тата недела на ПМВ, а пред тоа границата на појава беше 36,1 недела (105). Ова укажува дека факторите на ризик што влијаат на времето на појавата на РОП и динамиката на нејзината прогресија не се значително променети во текот на 15 години, колку што изнесува и временската разликата помеѓу *ETROP* во однос на *Cryo-ROP* студијата. Се покажа дека кај незрелите деца, ретинопатијата сепак почнува нешто порано отколку кај зрелите деца. Исто така, незрелите деца имаат склоност кон побрз развој на ретинопатијата во зависност од степенот на РОП и достигнуваат трет степен на РОП во просек на 35,9 недели на ПМВ (104). Овој факт покажува дека самата незрелост не е единствена детерминанта за појава или брзина на развојот на РОП, туку се работи и за други фактори на ризик. Плус болеста е посебна карактеристика на РОП, на што во последно време се посветува особено значење. Оваа карактеристика се покажа како клучен фактор на ризик за РОП, втора на листата по важност, веднаш зад зоната во која се развива болеста (79). При тоа, најзначајни и најчесто присутни се промените во крвните садови на очното дно. Другите карактеристики на плус болеста (дилатација на крвните садови на шареницата, ригидноста на пупиларниот сфинктер), обично се придружни (105).

Најдобрата резолуција на ретинопатијата е нејзината спонтанa регресија, која вообичаено поминува со или без минимални промени на периферијата на ретината. Тоа е и најчестиот исход на РОП во *Cryo-ROP* студијата (само кај околу 6% од децата е

потребно лекување) (78). Во контролната група деца со нетретираны очи, патоанатомски промени се пронајдени само кај 3,1% од случаите, додека патофизиолошки промени биле присутни во 5,1%. Дури и за оние очи со промени од втор степен (на граница за третман или не – така дефинирани од *Cryo-ROP* студијата), спонтаната регресија на РОП води до поволни функционални исходи во 58,6% од случаите, а на ниедно око кога РОП е од трет степен. При зафатеност од 6 или помалку часови од циркумференцијата, немало поволен функционален исход. На контролниот преглед по 10 години, речиси 23,7% од нетретираните очи имале видна острина поголема или еднаква на 0,5 (106). Сите анатомски и физиолошки неповолни исходи биле последица на болеста во зона I или зона II, но само оние што биле зафатени повеќе од 6 часа од циркумференцијата со РОП од трет степен во присуство на плус болеста (108).

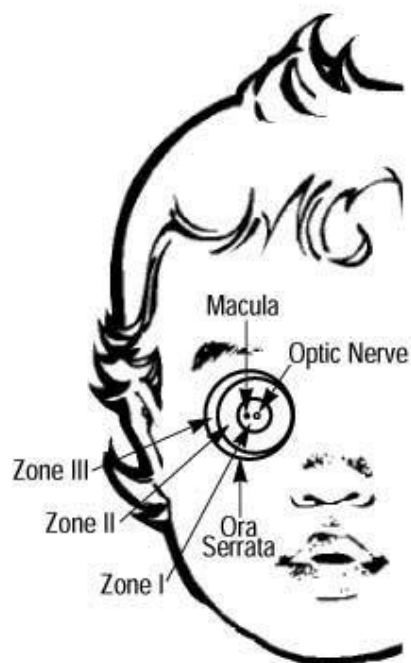
И почетокот на болеста и спонтаната регресија повеќе се врзани за ПМВ отколку за ПНВ на детето и најчесто почнуваат околу 38-39 недела на ПМВ. Слично на ова, кај незрелите деца регресијата исто така започнува една недела порано одошто кај децата со поголема гестациска возраст. Кај повеќето прематуруси, акутниот РОП регредира до 44-тата недела од ПМВ (109).

РОП може да биде прозорец за понатамошниот развој на прематурусот. РОП често се развива во корелација со други неонатални морбидитети, како што се: невролошка дисфункција, слаб развој на мозокот, некротизирачки ентероколит, интравентрикуларна хеморагија и бронхопулмонална дисплазија (145). Кај екстремно предвремено родените деца кои развиваат тешки форми на РОП може да се предвиди ризик од смрт или инвалидитет на 11-годишна возраст (146). Затоа, ако се елиминира можноста за развој на факторите на ризик, како слабиот постнатален развој, хипероксијата, инфекциите и инфламацијата, исто така може да се намали и можноста за развој на РОП и може да се намали можноста за развој на гореспоменатите коморбидитетни патолошки состојби. Бидејќи ретината е дел на мозокот, редукцијата на ризик-факторите може да има позитивен ефект врз развојот на мозокот.

1.10 Класификација на РОП

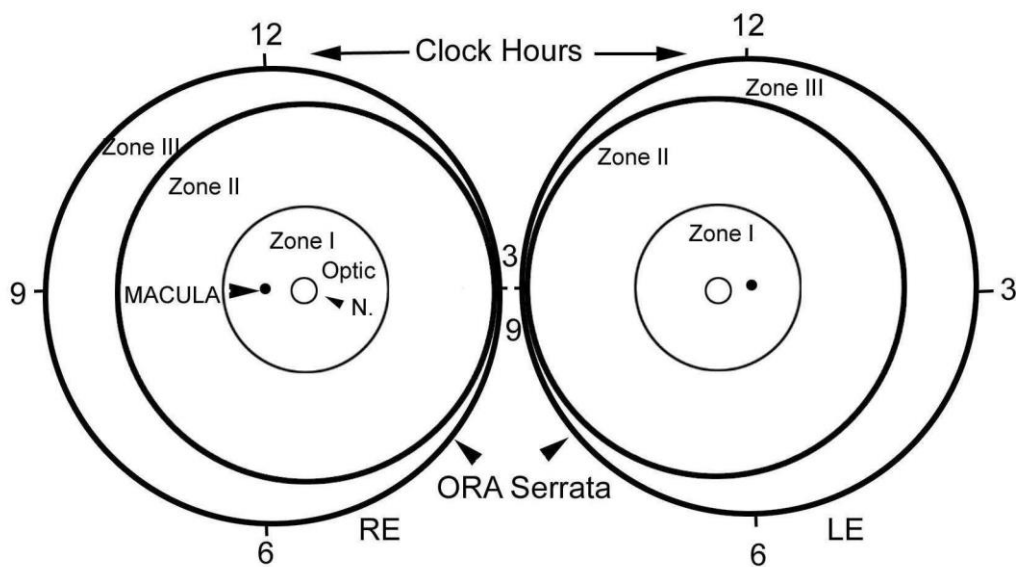
Во 1985 година, група офталмолози од повеќе земји формираат класификациски систем на активен РОП - Интернационална класификација за прематурна ретинопатија (анг. *International Classification for Retinopathy of Prematurity - ICROP*) (69). Ова е основа за контролирани, рандомизирани клинички студии и стандард за офталмолошки скрининг. Нешто подоцна, објавена е класификација за доцни, цикатрициелни промени при РОП (70). Подоцнежните истражувања покажале одредени недостатоци на првиот класификациски систем, поради што во 2005 година е објавено ново ревидирано издание (71).

Распространетоста на крвната мрежа, односно локализацијата на завршетоците на крвните садови, според ИЦРОП, се обележува со римските броеви I, II и III (слика 8 и слика 9).



Слика 8. Шема на границите на зоните на развој на крвните садови на ретина

(преземено од <http://www.abilitypath.org>)



Слика 9. Шема на ретината на десното око (RE) и левото око (LE)

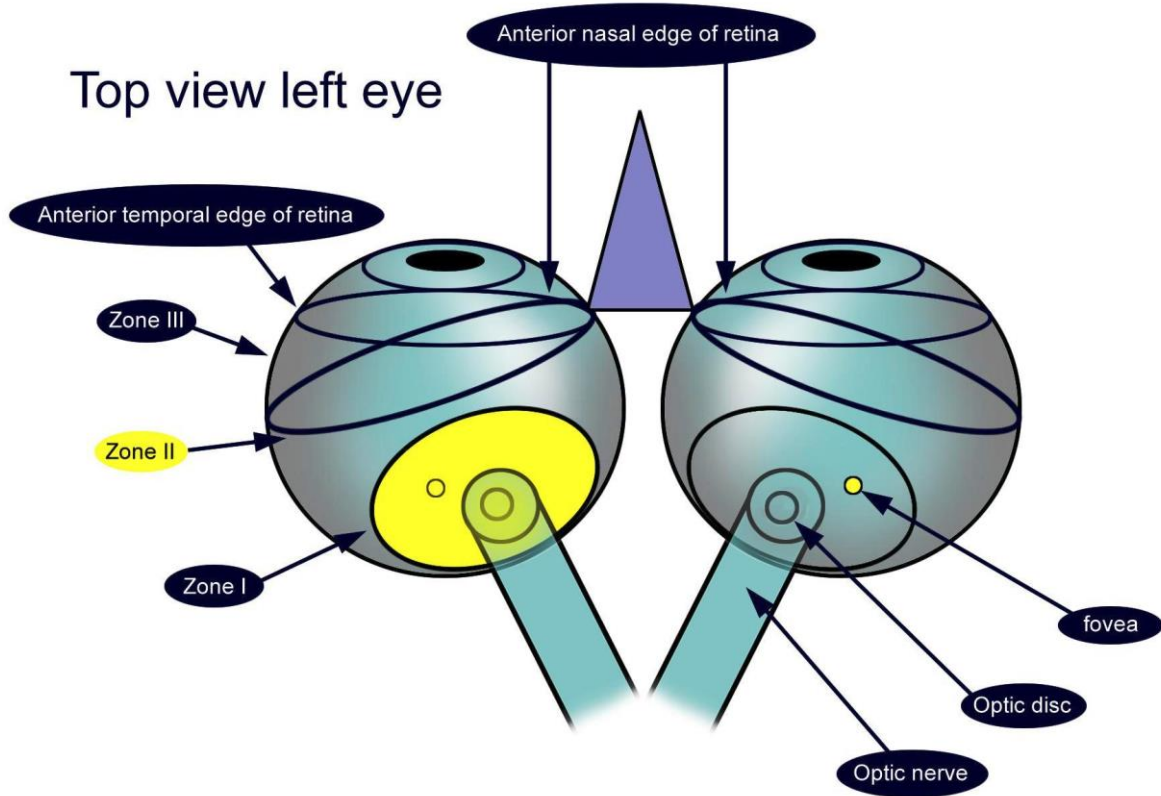
Легенда: ги покажува границите на зоните и бројките на часовникот, шема што се користи да се опише локацијата и степенот на ретинопатија кај предвремено родените деца.

(Преземено од Американската академија за офталмологија)

Според ИЦРОП-класификацијата, постојат четири параметри на болеста што треба да бидат проценети:

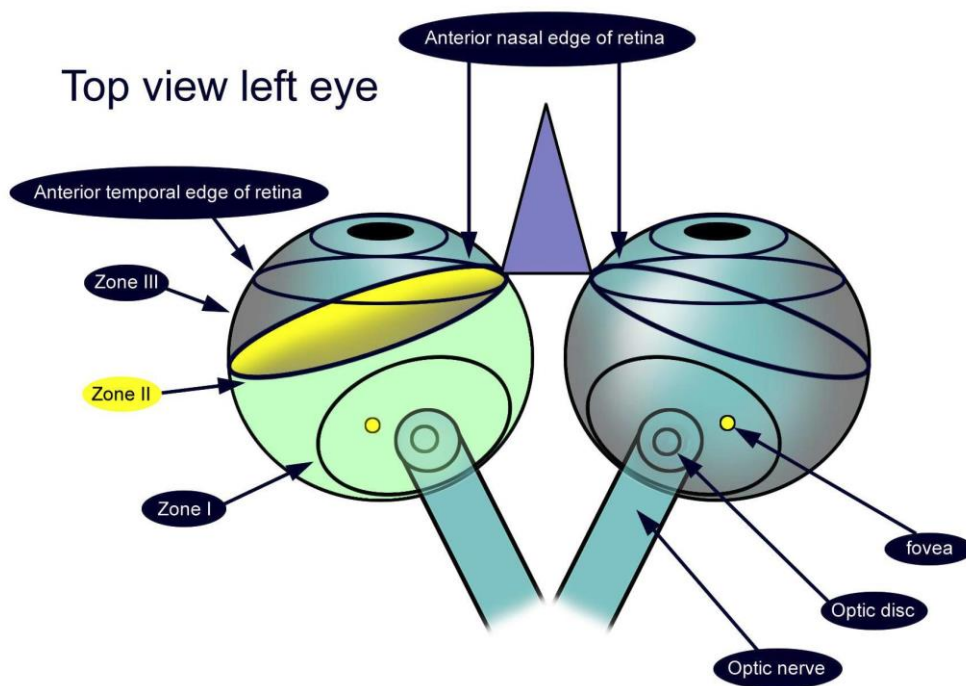
- локализацијата (зоната) каде што е присутна болеста на ретината,
- сериозноста (степенот) на патолошки изменетата васкуларизација,
- проширеноста (број на часови) на патолошки изменетата васкуларизација и
- присуство или отсуство на плус болест.

Во зона I (заден пол) (слика 10), крвните садови се шират од дискот на очниот нерв, со дијаметар помал од двојната далечина диск - макула. При прегледот, работ на видеокругот на лупа од 20 Д се наоѓа на оптичкиот диск, а завршетоците на крвните садови внатре во васкуларизираната ретина.



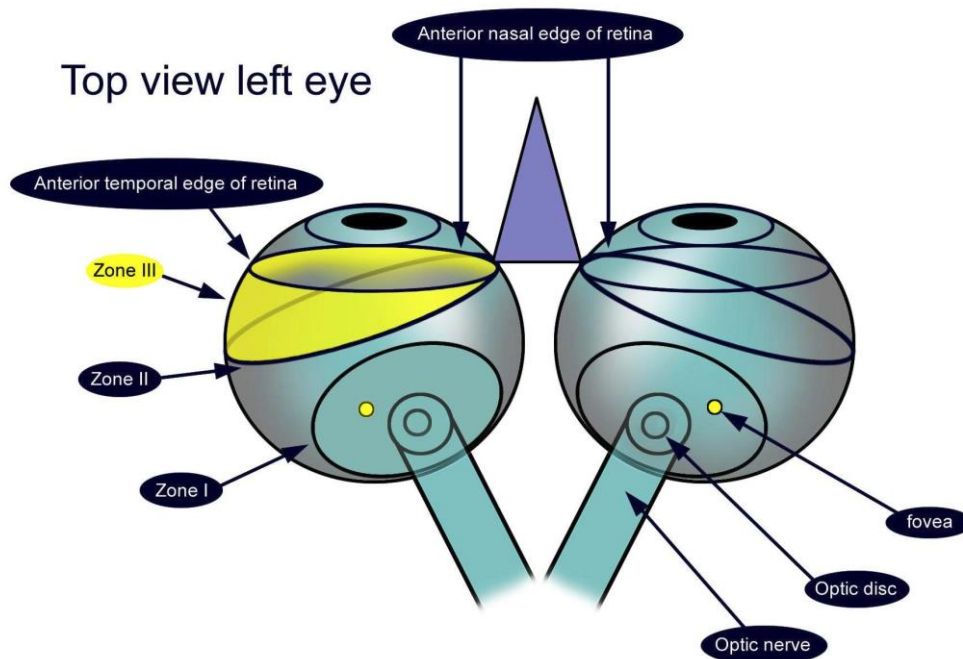
Слика 10. Приказ на зона I на левото око
(Преземено од <http://emedicine.medscape.com>)

Во зона II (слика 11), крвните садови се шират зад зоната I, но не подалеку од должината на дијаметарот до назалниот дел на запчестата линија (orra serata). Транзиционата зона е локализирана дел во зона I, а дел во зона II.



Слика 11. Приказ на зона 2 на левото око
(Преземено од <http://emedicine.medscape.com>)

Зона III (слика 12) претставува темпорален дел на периферијата на ретина, надвор од дијаметарот на оддалеченоста на назалниот дел на ора серата.

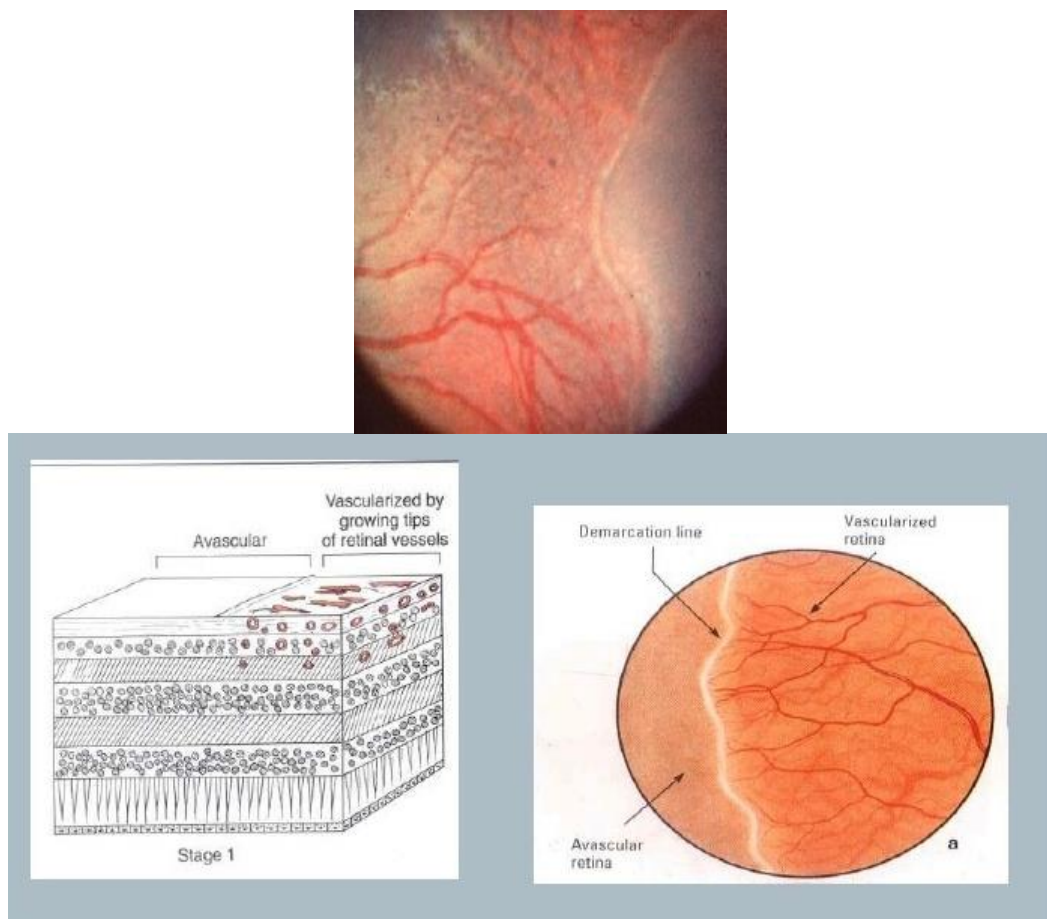


Слика 12. Приказ на зона 3 на левото око
(Преземено од <http://emedicine.medscape.com>)

Во тек на скринингот, потполно развиената крвна мрежа се обележува со број IV, заради можноста за статистичка обработка.

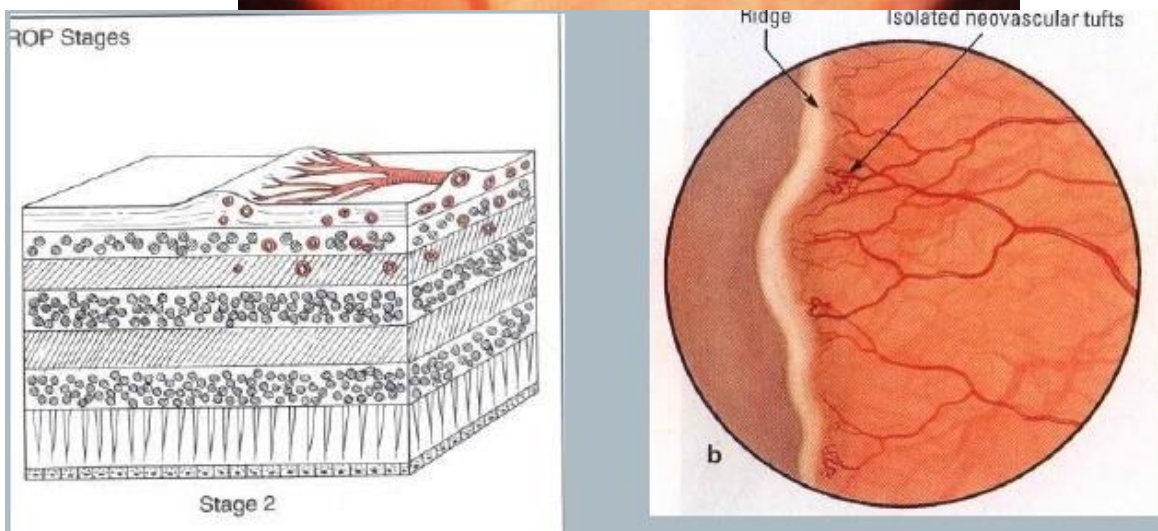
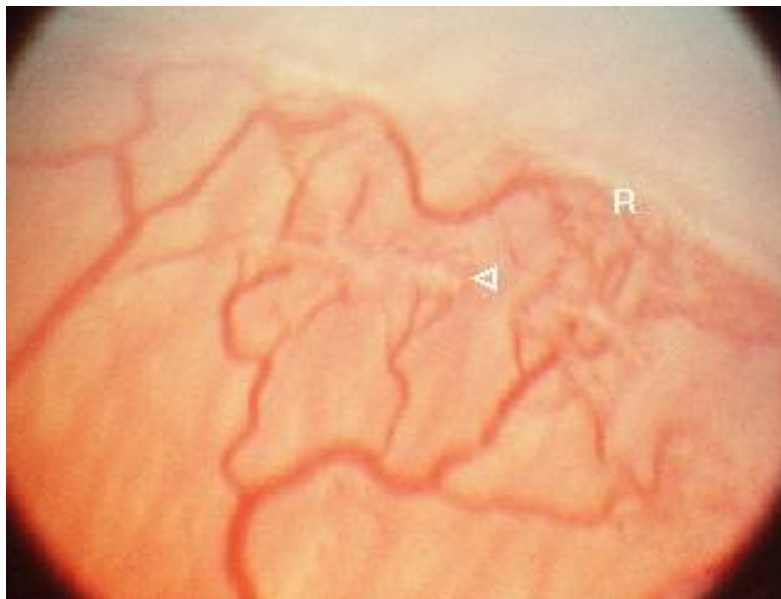
Степенот на развојот на крвните садови на нивните терминални делови е класифициран според стадиумот даден од ИЦРОП, стадиум 1 - 3, битни за скринингот. Стадиум 0 се однесува на присуство на невакуларизирана ретина на периферија и означува состојба на правилно развиени завршетоци на крвните садови, без знаци карактеристични за стадиумите 1 - 3.

Стадиум 1 (слика 13), демаркациска линија, претставува видлива граница на васкуларизираната од невакуларизираната ретина. Со ваков наод, скринингот продолжува.



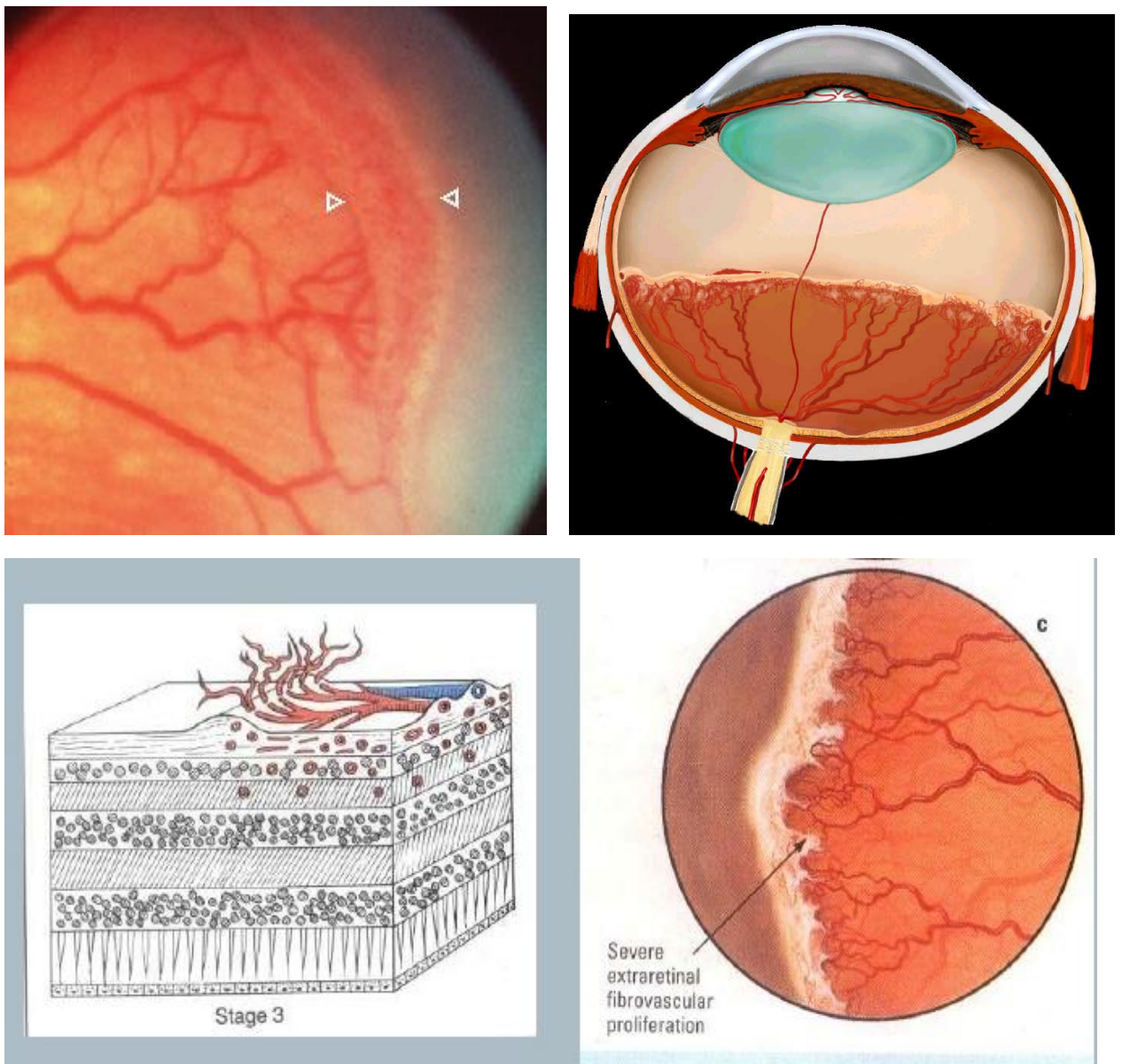
Слика 13. РОП I – демаркациска линија
(Преземено од Lancet)

Стадиум 2 (слика 14), бедем, каде што границата на васкуларизираната од неоваскуларизираната ретина почнува да се подигнува над нивото на ретината. Во задната страна на бедемот на некои места можат да се регистрираат и мали васкуларни гнезда, кои формираат артерисковенски врски, споеви (*анг. Shunt*). Зад гребенот можат да се најдат и изолирани клопчиња на неоваскуларно ткиво над површината на ретината, кои според изгледот личат на пуканки (*анг. pop-corn*). Овој наод бара будно следење на состојбата на ретината.



Слика 14. РОП 2 – бедем
(Преземено од Lancet)

Стадиум 3 (слика 15), бедем со пролиферација кон витреус, наложува претпазливо следење на развојот и ширењето на пролиферативниот процес, за да може навремено да се дејствува со ласерска фотокоагулација, која ја деструира исхемичната периферна ретина.



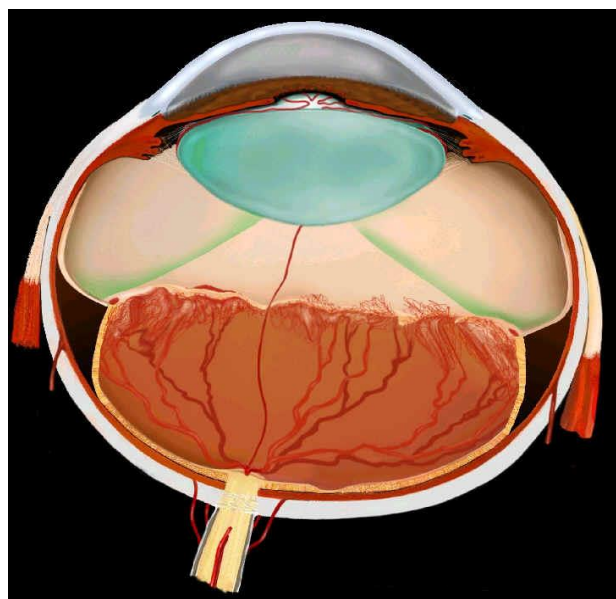
Слика 15. РОП 3 – ЕРФП (екстраретинална фиброплазија)
(Преземено од Lancet)

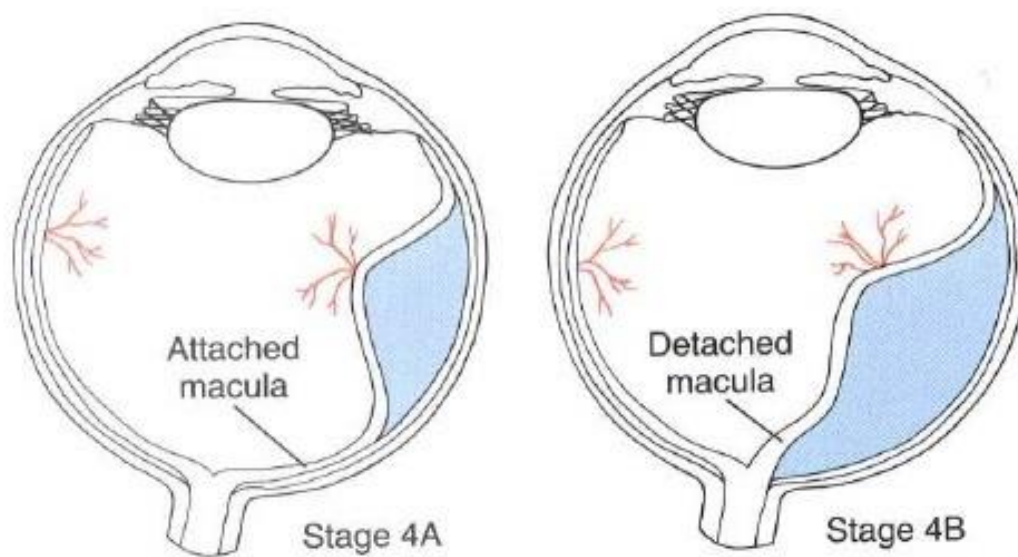
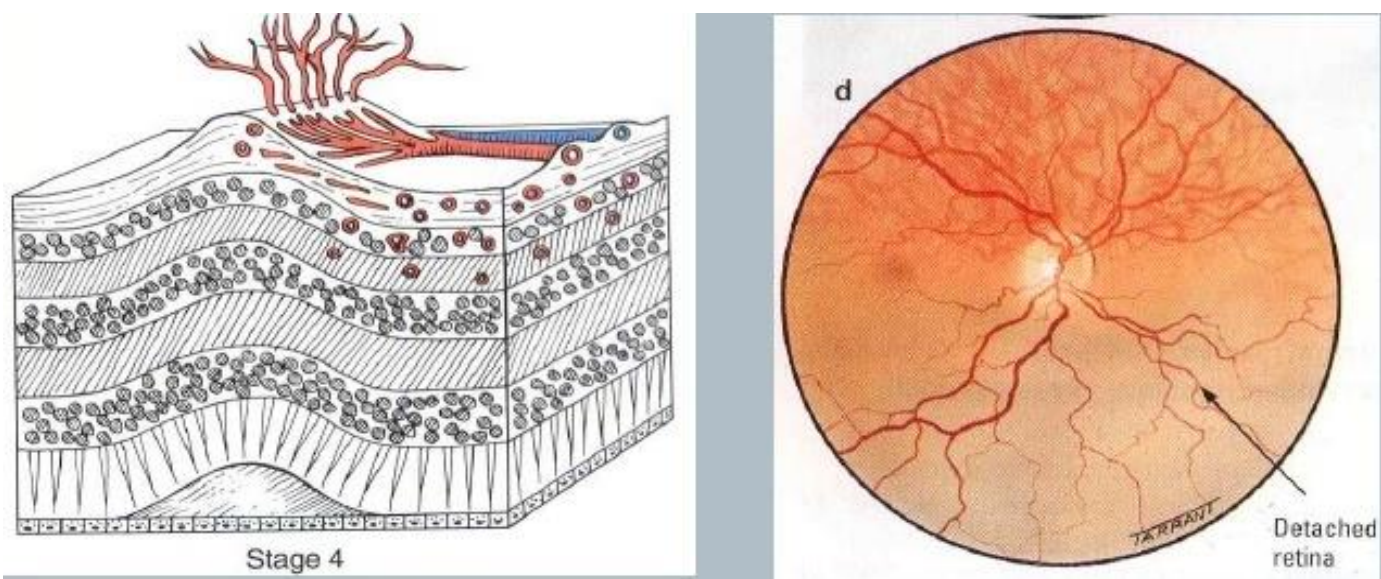
Потполно развиената крвна мрежа, кога крвните садови на ретината досегнуваат до нејзината крајна периферија, циркуларно до ора серата (слика 16) одговара на уреден наод и детето се исклучува од понатамошниот офталмолошки скрининг за РОП, со ознака *стадиум 0, зона IV*.



Слика 16. Потполно развиена крвна мрежа
(Преземено од Lancet)

Стадиум 4 (слика 17) претставува непотполно одлепување на мрежницата. Може да биде 4А, кога макулата не е зафатена (екстрафовеоларно) и 4Б, со зафатена макула.

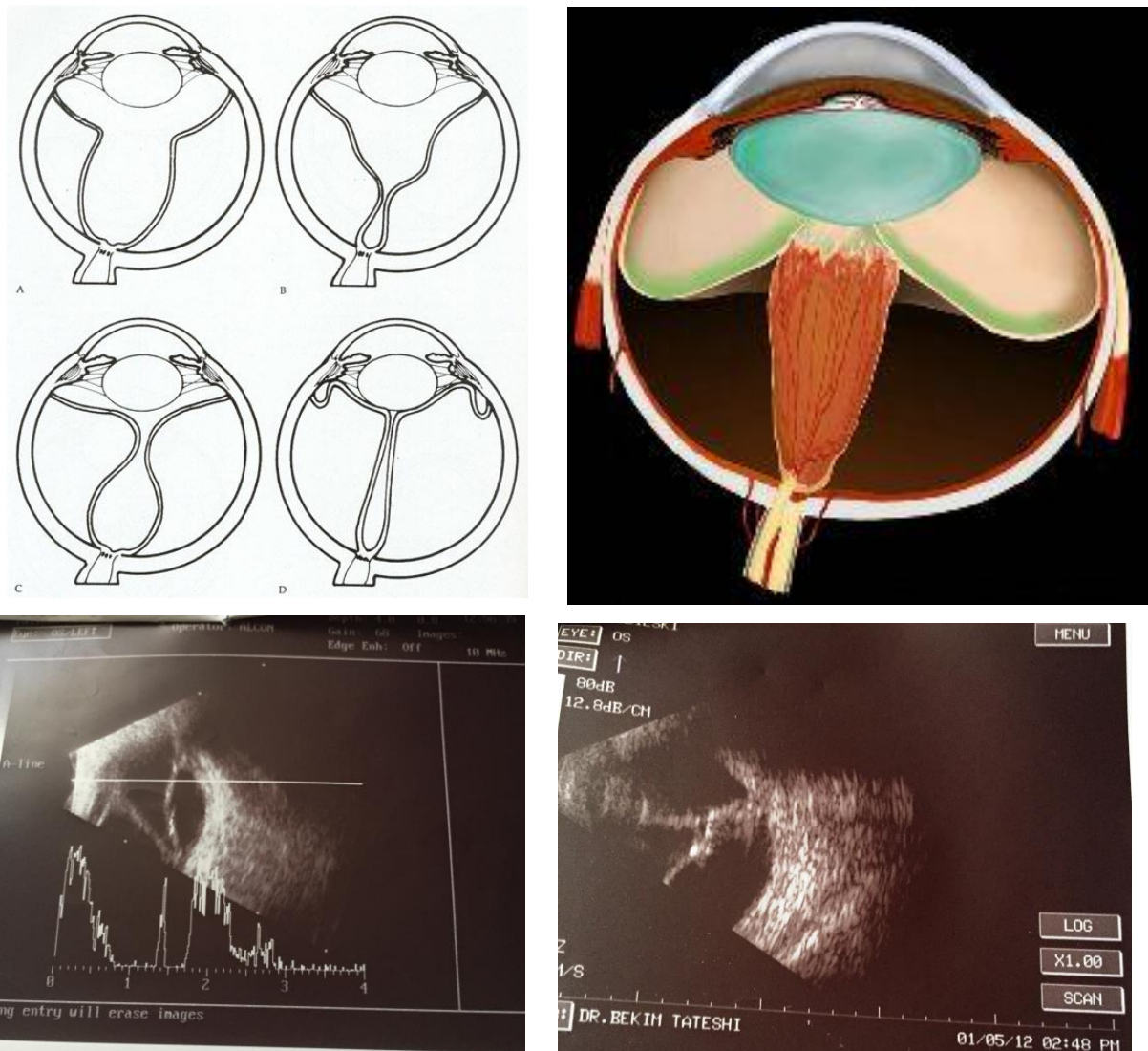




Слика 17. РОП 4 – непотполно одлепување на ретина
(Преземено од Lancet)

Стадиум 5 (слика 18) претставува потполно одлепување на мрежницата, која и понатаму може да биде поделена според формата на тунелот, односно левакот на мрежницата, и тоа (според зачестеноста на појавување):

- отворен напред и назад – конкавна форма,
- стеснет напред и назад – ретината е абладирана напред до самата леќа,
- отворен напред и стеснет назад и
- стеснет напред и отворен назад.

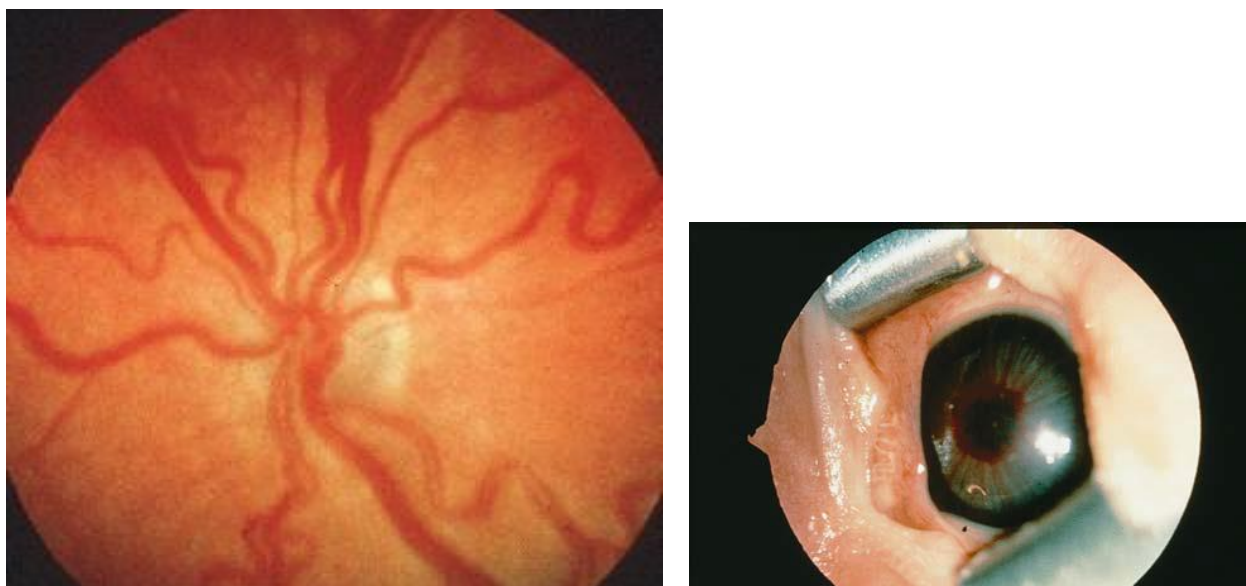


Слика 18. РОП 5 - потполно одлепување на ретина
(Преземено од Lancet)

Проширеноста на патолошки изменетата васкуларизација се изразува според бројките на часовникот или во 30° сектори, за секое око посебно во соодветната зона.

Знаците на плус болест (слика 19) упатуваат на постоење на плус знаци, наредени според тежината и редоследот на појавување: проширување (дилатација) на вените и тортуозитет на артериолите во очното дно (плус болест во потесна смисла), видливи во најмалку два квадранти на окото (72); проширување на крвните садови на шареницата; ригидитет на пупиларниот сфинктер (слаб ефикасност на мидријатици) и послаба транспарентност на стаклестото тело.

Претплус болеста се карактеризира со дилатација на вените и тортуозитет на артериолите во очното дно, но степенот на промени е помал одошто кај плус болеста.



Слика 19. Плус болест – дилатација на вените и тортуозитет на артериите (десно), дилатација на крвните садови на ирис (лево) (Преземено од Lancet)

Агресивната постериорна прематурна ретинопатија (анг. *Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity - APROP*) (слика 20) се карактеризира со задна локализација - најчесто во зона 1, ретко во постериорната зона 2; плус болеста е обично изразена во сите 4 квадранти, се јавува многу рано во развојот и многу брзо напредува.



Слика 20. Агресивен постериорен РОП (AP ROP)
(Преземено од Lancet)

Истражителите на студијата за ран третман на РОП (анг. *Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity - ETROP*) (193) предложија нова класификација на РОП, и тоа тип 2 (потребно е само следење) и тип 1 (потребен третман). Тип 1 сега вклучува вирулентни форми на РОП кај прематуриси со екстремно ниска родилна тежина (AP ROP), која вклучува изразена централна неоваскуларизација со плус болест (194).

1.11 Скрининг-програма за РОП

Со оглед на природата на прогресија на РОП и докажаните придобивки од ласерската терапијата (110, 111, 112, 113), стандардот за практичната работа бара внимателен ретинален преглед на одредено време кај ризични деца во неонатолошките единици за интензивна нега и терапија од страна на искусен офталмолог. Така би се намалил ризикот од слепило. Со ова се зацртуваат принципите врз кои се базира поставената скрининг-програма за детекција на РОП кај ризичните деца.

Целта на ефективната скрининг-програма мора да биде идентификација на релативно малиот број деца со апсолутна индикација за третман на РОП, наспроти

поголемиот број на родени секоја година, како и да се намали бројот на стресогените испитувања кај нив. Во Република Македонија, за скринингот на РОП се користат препораките од Американската академија за педијатрија - Секција за офталмологија, Американската асоцијација за педијатриска офталмологија и страбизам и Американската академија за офталмологија од 2001 година, последен пат ревидирана во 2013 година (1):

1. Децата со родилна тежина помала од 1500 гр или гестациска старост помала од 30 недели, како и селектирани деца помеѓу 1500-2000 гр со нестабилен клинички курс и неонатолошка проценка за висок ризик треба да имаат најмалку два прегледа на фундусот спроведени во широка зеница со бинокуларен индиректен офталмоскоп за да се детектира РОП. Еден преглед е доволен само ако наодот при прегледот недвосмислено покажува дека ретината во целост е васкуларизирана, и тоа билатерално.

2. Испитувањето на РОП треба да го спроведе искусен офталмолог со доволно знаење од областа на прематурни новороденчиња и РОП за да може да ги идентификува локациите и последователните можни ретинални промени и да ги обележи во согласност со Интернационалната класификација на РОП (71).

3. Првиот преглед треба да се направи помеѓу четврата и шестата постнатална недела или алтернативно, помеѓу 31-33 недела постконцепциски или постменструално (гестациска возраст при породување + хронолошка возраст), зависно од тоа што е подоцна (според неонатологот). Ако се употребува постконцепцискиот водич, испитувањата не се потребни во првите 4 недели по раѓањето. Времето на иницијалниот скрининг се базира и врз останатите сигурни податоци, како што се појавата на другите ризик-фактори на РОП. На иницијалниот скрининг преглед, како и во текот на последователните прегледи треба да се посвети доволно време, вклучувајќи и дополнително време неопходно за трансфер во друг оддел за лекување, доколку е тоа потребно. Лекувањето треба да се спроведе во рок од 72 часа по утврдување на присутната ретинопатија стадиум 3 за да се минимизира ризикот од ретинална аблација пред третманот.

4. Планирањето на контролите од страна на офталмологот, најдобро е да се определи врз основа на наодот од првото испитување, употребувајќи ја Меѓународната класификација за РОП. На пример: кај случаи со незрела ретинална васкулатура, што се протега во зона II, но притоа не е присутна ретинопатија, следната контрола би требало да се планира за приближно 2-3 недели, додека нормалната васкуларизација не

стигне до зона III (т.е. во назалната периферија нема ретинопатија и нормалните крвни садови се присутни во рамките на 1 диск дијаметар од ора серата).

5. Ако првиот преглед детерминира дете ризично за РОП, се сугерира следниот распоред:

А. Децата со РОП можат брзо да напредуваат со наодот, па треба да се испитуваат најмалку неделно. Ова подразбира:

1. Секое дете со праговна болест во зона I,
2. Деца со РОП во зона II вклучува:
 - а. оние со стадиум 3 на РОП без придружни заболувања (дефинирано како дилатација и тортуозитет на крвните садови на очното дно);
 - б. оние со стадиум 2 на РОП со дополнителни промени и
 - в. оние со стадиум 3 на РОП со дополнителни промени, но сè уште неекстензивни за оправдана ласерска фотокоагулација.

Б. Децата со помалку тежок РОП во зона II треба да бидат контролирани на 2 недели. Оние без РОП, но со инкомплетна васкуларизација во зона I треба да бидат прегледани на 1 до 2 недели, сè додека ретиналната васкуларизација не ја достигне зоната III или додека не се исполнат условите за преземање на ласерска фотокоагулација.

В. Ако ретиналната васкуларизација е инкомплетна во зона II, а притоа не се детектира РОП, следењето треба да е планирано за приближно 2-3 недели, додека васкуларизацијата не ја опскрби зоната III.

Г. Ретината со инкомплетна васкуларизација само во зона III обично комплетно созрева; РОП во зона III нормално регредира (инволуира) без неповолни последици. Ако во зона III наодот на крвните садови е необичен кај новородените деца со многу мала родилна тежина, прегледот треба да се повтори во рок од 2-3 недели.

б. Прематурусите со праговна болест (РОП со степен 3 во зона 1 или 2 во 5 или повеќе континуирани секторни саати од часовникот или 8 кумулативни саати од часовникот - сектор од 30°), со плус болести (дилатирани и тортуозни крвни садови на очното дно) треба да се третираат со ласерска фотокоагулација најмалку на едното око во рок од 72 часа од поставената дијагноза, обично пред појавување на аблација на ретината. Степен 3 на РОП со васкуларизација во зона I или на граница меѓу зона I и II може да изгледа различно од степен 3 на РОП, но без васкуларизација во зона II. Таа пролиферација може да изгледа рамна, а во потешки случаи, значајно елевирана. При

оваа патологија за разликување на степен 2 и 3 во задните регии, прематурусите со сомнителен степен 3 на РОП во зона I или во граница помеѓу зона I и II со плус болести, треба да бидат прегледани внимателно за да се утврди дали постојат знаци за праговна болест.

7. Родителите на децата со РОП треба да бидат информирани за природата и можните последици на оваа патолошка состојба во тек на престојот на прематурусот во болница, започнувајќи од времето на поставување на првата дијагноза, па сè до појавата на знаците и симптомите при прогресија на болеста во тек на хоспитализација.

8. Одговорноста за испитување и следење на прематурусот со ризик за прематурна ретинопатија мора внимателно да биде дефинирана од неонатална единица за интензивна нега. Унифицирани специфични критериуми за испитување на РОП треба да бидат воспоставени за секоја неонатална единица за интензивна нега во договор и консултација помеѓу неонатолошката и офталмолошката служба. Овие критериуми треба да бидат евидентирани и со тоа автоматски да се направат планирани редовни офталмолошки прегледи. Ако се планира испис или трансфер на прематурусот во друга неонатална единица или болница пред завршувањето на ретиналното созревање во зона III, потребно е да се обезбеди соодветен офталмолошки преглед за следење на состојбата. Терминот за таков преглед треба да биде закажан пред исписот или трансферот на прематурусот. При трансферот лекарот е одговорен за усмено или писмено пренесување за видот и распоредот на очните прегледи на лекарот во новата болница, кој ја утврдува актуелната состојба на очите од претходните извештаи и консултациите со офталмологот одговорен за прегледи на прематурчиња за РОП. Прегледот треба да се закаже веднаш по приемот на прематурусот. Ако за одговорноста за организирање на следењето на состојбата се овластуваат родителите, мора јасно да им се каже дека слепилото е можна компликација, дека постои критичен временски период и ако третманот е успешен, и дека периодичните иследувања за следење на состојбата се битни за успехот на третманот. Овие информации треба да бидат проследени на родителите усно или во пишана форма. Ако организацијата за следење на состојбата по трансферот не може да се направи, прематурусот не треба да се испише или трансферира.

Протоколите за скрининг варираат според карактеристиките на прематурната популација и протоколите за лекување при Единиците за интензивна нега и терапија (ЕИИТ). Според скрининг протоколите, прематурусите се прегледуваат во опсег од 30 до 35-та гестациска недела (ГН) и родилна тежина (РТ) од 1500 до 2000 гр, а

прегледите зависат од степенот и квалитетот на ЕИИТ. За жал, во некои делови на светот (на пр. некои неразвиени држави), протоколи за скрининг не постојат. Протоколите за скрининг треба да се приспособат на локалните предвремено родени деца кои се во ризик; иако порано скринингот на прематуруси во САД и Канада бил препорачан за прематуруси со ГВ со или помалку од 32 недела, но по направената студија (148) на 2000 прематурчиња, регистрирале тешки форми на РОП само кај деца родени пред 29-тата ГН. Протоколот за скрининг на САД бил променети и сега се препорачува скрининг за РОП да се направи само кај прематуруси со родилна тежина од 1500 гр или помалку или ГН 30 недели или помалку, како и позрели прематуруси со нестабилна клиничка слика (1). Во Шведска препораките беа прилагодени во 2012 година, со тоа што скринингот за РОП се препорачува да се направи во 31 ГН, место на 32 ГН (151).

За да се идентификуваат прематурчињата кои ќе имаат корист од третманот, треба да им се прошират зениците сè додека не се констатира целосна васкуларизација на ретината. Очните прегледи за скрининг за РОП може да бидат многу болни за прематурусите, дури и кога се вршат од страна на обучени офталмолози (149). Во контекст на високиот квалитет на неонаталната интензивна нега, со постојните критериуми само околу 5-10% од прематурусите (150) кои биле вклучени во скрининг-програмата за РОП имаат потреба од третман. Исто така, ќе биде од корист безбедното намалување на бројот на стресни и скапи очни прегледи во склоп на скринингот за РОП.

За да се одговори на ова прашање, Хелстром и сор. (151, 152) развија клинички алгоритам *WINROP* (анг. *Weight, Insulin like growth factor, Neonatal ROP*) за да се идентификуваат рано по раѓање прематурусите со висок и низок ризик за развој на тешки форми на РОП. Првично, промените во постнаталните вредности на ИГФ-1 факторот и зголемувањето на телесната тежина се користат за да се прогнозира ризикот за развој на тешки форми на РОП. Меѓутоа, само со периодично мерење на телесната тежина (еднаш неделно од раѓање до 32-та недела од ПМВ), со *WINROP* беа идентификувани сите 35 од 353 прематуруси во студијата (153) што подоцна развија пролиферативна прематурна ретинопатија и имаа потреба за третман и 76% (268/353) од оние што не развија пролиферативна прематурна ретинопатија.

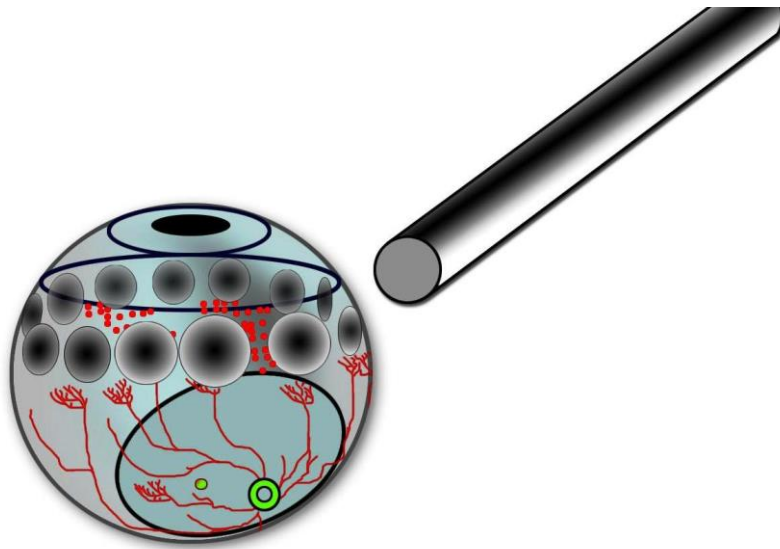
Телемедицината во иднина може да го подобри скринингот за РОП и да ја редуцира потребата за квалификувани офталмолози во секоја ЕИИТ и можноста за праќање слики и нивно читање во повисоки центри (154).

1.12 Третман на РОП

Првите изолирани случаи на обид за лекување на РОП со фотокоагулација на ретината со ксенонски ласер доаѓаат од Јапонија и се објавени во 70-тите години од минатиот век (155). Нешто подоцна е воведена и криотерапијата, при што била користена сонда што била разладена со течен азот и биле аплицирани криопечати трансслерарно, циркуларно на аваскуларниот дел на периферијата на ретината. Првите прелиминарни резултати на овој начин на лекување на РОП биле охрабрувачки (156), но поради недостаток на стандардизирана терминологија и класификација на болеста, како и недостаток на податоци на компаративни студии за поддршка на овие спорадични извештаи, овие резултати биле прифатени со скептицизам.

РОП се третира кога ќе достигне трет степен со присутен плус знак, а промените се јавуваат преку 5 последователни часа или 8 кумулативни часа во зона I и зона II.

1. Криотерапијата е првата метода на лекување (од 1970 год). Процедурата може да се изведе со општа или локална анестезија. Тоа подразбира замрзнување на периферната, аваскуларна зона, што доведува до девитализација - криоаблација. Се аплицираат 20 едноредни или 50 дворедни криопечати со сонда за ладење на аваскуларната зона до фиброваскуларната брана под директна визуелизација (слика 21). Со тоа се постигнува регресија на ретинопатијата од 1 и 2 степен, како и стабилизација на 3 степен со придружен плус знак. Несаканите ефекти на криотерапијата се болка и понекогаш воспаление на окото. Ако патологијата е локализирана во задните делови на ретината, оваа метода тешко се применува. Стресот предизвикан од криотерапијата може да бара асистирана вентилација по самата процедура. Студиите покажале дека кај третираните деца компликации се јавуваат кај 26% од случаите, додека кај нетретираните деца кај 47% од случаите (108). Најчестите компликации се аблација на ретина и набори на макула, хемофталмус, супконјунктивална суфузија, лацерација на конјунктива и брадикардија. Во споредба со децата третирани со ласерска терапија, тракцијата на ретина е седумпати почеста кај деца третирани со криотерапија.



Слика 21. Криотерапија

(Преземено од: <http://emedicine.medscape.com>)

2. Ласерската фотокоагулација (на пр. ксенон, аргон, диоден) се покажа поефективна од криотерапијата за третман на РОП. Првите прематуруси се третирани со ласерска фотокоагулација во 1980 година, кога технологијата овозможила емитирање на ласерски зраци преку индиректен офталмоскоп.

Со ласерски третманот се деструира исхемијата на ретината. Лузните формираны од ласерската фотокоагулација (ЛФК) го преориентираат текот на продукција на факторите за раст од ретината во хороидејата. Некрозата на надворешните слоеви на ретината доведува до исхемија на внатрешните делови на ретината поблиску до хориокапиларисот, кои се богати со кислород. По изумирањето на фоторецепторите - големите потрошувачи на кислород, во внатрешните слоеви на ретината останува сè повеќе кислород во внатрешните слоеви на ретината. Оштетениот ретинален пигментен епител (РПЕ) може да ослободи ангиоинхибиторни фактори (157).

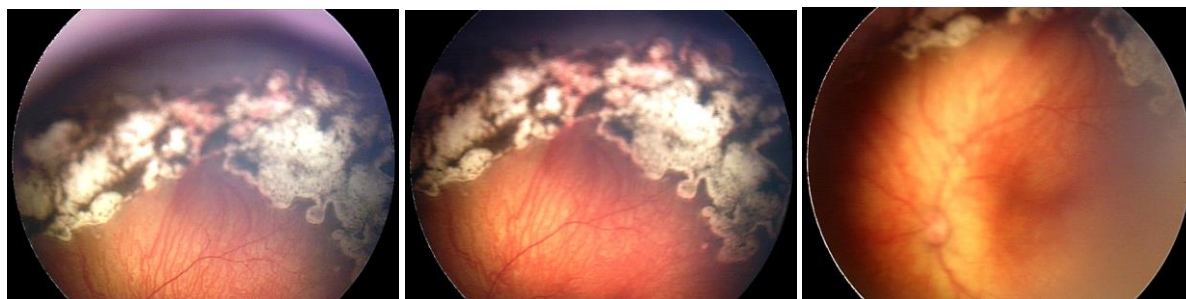
Рибонуклеинската киселина (РНК) за ВЕГФ примарно е локализирана во ганглиските клетки, а во помал обем и во внатрешниот нуклеарен слој. Ласерските печатите предизвикуваат деструкција на овие структури. Со намалување на количините на мРНК за ВЕГФ се намалува и продукцијата на ВЕГФ (158).

Зголемена продукција на мРНК за ВЕГФ се регистрира периферниот крај на ретиналната васкуларизација антериорно кон бедемот. Во окото кое е ласерирано

продукцијата на мРНК за ВЕГФ е значајно намалена во ганглиските клетки во деловите покрај ласерските печати (159).

Во аваскуларната зона се аплицираат поединечни ласерски печати или потполно конфлуентни. Деструкцијата на исхемијата на ретина се врши со ласерска енергија (висока температура), со употреба на диоден ласер со емисија на инфрацрвена светлост со овална должина од 810 нм. На ласерскиот систем му се придодава и системот на бинокуларен индиректен офталмоскоп, а визуелизацијата се постигнува со лупа од 20Д или 28Д. При максимално проширени зеници, преку индентација со склерален депресор (како и за време на прегледите при скринингот), освен снопот за светлина, додаден е и ласерскиот сноп, чија точна локализација се одредува со маркер, и така се постигнува добра можност за прецизно локализирање на печатот. Постериорните зони се исто така подеднакво достапни, што кај криометодот потешко се изведува, а понекогаш е невозможно. Енергијата на диодниот ласер има добра пенетрација и при намалена просирност на медиумите (крв, матнини при кондензација на стаклестото тело). Недостаток при примена на методот со диодниот ласер е употреба на поголемо ниво на енергија, што има последици на апсорпција на топлина во меланинот на ниво на пигментниот епител на хороидејата.

Печатите се гледаат како белузлави тркалезни полиња (слика 22), а се ставаат еднододруго со раздалеченост од пола широчина на сопствениот пречник. Енергијата со која се започнува поставувањето на печатите е 300 mW при траење од 0,3 с и по потреба може да се зголеми, но треба да се биде претпазлив за да се избегне пукање на Бруковата мембрана, што се манифестира со крвавење.



Слика 22. Ласеропечати и уреден наод на очното дно по ласерска фотокоагулација

Одговорот на лекувањето како резолуција на плус болеста и редуцирање на васкуларизацијата на бедемот е видлива седум дена по примената на ласерската фотокоагулација. Доколку останатите делови на неовакуларизираната ретина се активни места на неовакуларизација, потребно е процедурата да се повтори.

Предностите на ласерската фотокоагулација ги опиша и ги објави Ландерс и сор. (114). Третирани се 15 очи кај 9 прематуруси со РОП 3+, следени се 6 месеци. Поволни резултати биле регистрирани кај 73% од третираните очи, многу слични со резултатите добиени во *Cryo-ROP* студијата. Во проспективна, рандомизирана клиничка студија Мекнамара и сор. (110) ја компарираат ефикасноста на трансклералната криотерапија наспроти ласерската фотокоагулацијата кај 22 прематуруси со РОП 3+. Петнаесет од 16 очи рандомизирано биле третирани со ласерска фотокоагулација, а 9 од 12 очи по случаен избор биле третирани со криотерапија.

По следење од 3 месеци, кај 18 прематуруси била регистрирана регресија на екстраретиналната неовакуларизација. Овие резултати истовремено сугерираат за поголемата ефикасност на ласеротерапијата од криотерапијата за третман на РОП. Системските несакани дејства се значително поблаги, очните ткива се помалку трауматизирани, промените на РОП во зона I се третираат полесно, општата анестезија не е потребна и како што покажуваат многу студии инциденцата на доцните компликации е помала.

3. Анти-ВЕГФ третман - Во последните 10 години, актуелен е третманот на РОП со интравитреални анти-ВЕГФ препарати (115, 116, 117, 118, 119). Офталмолозите, особено детските офталмолози и витреоретиналните хирурзи покажуваат голем интерес за користење на интравитреални анти-ВЕГФ препарати. Важно прашање е безбедноста на окото и целиот организам по аплицираниот лек и нивната улога наспроти третманот со ласерска терапија.

Ласерската фотокоагулација во моментот е прифатена како најбезбедна и најефикасна терапија и претставува златен стандард за третманот на РОП. Нема проспективни студии со соодветни податоци за употребата на анти-ВЕГФ препаратите во РОП. Оттука, користењето на препаратите како примарна монотерапија или во комбинација со ласерската фотокоагулација е жешко прашање.

Неодамнешната публикација на *BEAT-ROP* (анг. *Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity*) од страна на Минц-Хитнер и сор. (120)

покажа дека кај некој прематурчиња бевацизумабот има дефинитивна улога како примарна терапија за РОП, наместо третманот со ласерска фотокоагулација, особено кај промените во зона I. Сепак, за да се прифатат добиените резултати на наведената публикација, потребно е да се анализираат и други резултати од научни трудови.

4. Поставување серклаж – ако и по третманот со криотерапија или ласерска терапија не дојде до регресија на активниот трет степен на прематурна ретинопатија, туку процесот напредува во РОП од 4 степен со тракциона аблација на ретината, се става серклаж. Напредувањето на фиброзната пролиферација во рамки на прематурната ретинопатија доведува до тракциона аблација на ретината со или без ексудативна компонента. Силата на тракцијата е долж целата циркумференција.

Крио- и ласерската метода не можат да помогнат во регресија на стадиум 4А (периферна аблација на ретина). Ако аблацијата напредува кон задниот пол, со закана од одлепување или зафаќање на фовејата (стадиум 4Б), тогаш се става серклаж. Исто така, при стадиум од 5 степен, со отворен левак, поставувањето серклаж може да резултира со налегнување на ретината и успешност од 50-75% (121).

Серклажот треба да се извади по 6-12 месеци. Доколку ретината не налегнува, тоа е знак за присуство на понатамошна витреоретинална тракција или нејзино напредување.

5. Витректомија – со овој оперативен зафат може да се постигне добар анатомски резултат, односно налегнување на ретината во 4Б и 5 степен на болеста. Меѓутоа, функционалните резултати се слаби во форма на перцепија на светлост. Главната цел на витректомијата во тешките стадиуми на РОП 4Б и 5, е механичко ослободување на витреоретиналната тракција. Се користат техниката *open-sky* и парс плана витректомија - ППВ. Голем придонес во развојот на витреоретиналните техники кај понапредните стадиуми на РОП и разбирањето на хируршката патолошка анатомија на овие состојби дале Мачемер (122), Чарлс (123) и други.

Кај цикатрицијалната РОП се јавува псевдогзотропија поради темпорална дислокација на фовејата. Зголемен е ризикот од висока миопија (лентикуларна), страбизам, амблиопија, катаракта и аблација дури и кај деца со спонтанa регресија на болеста.

1.12.1 Компликации при лекување

Двете методи - криотерапија и ласерска фотокоагулација, во суштина, повеќе или помалку се деструктивни методи, односно со уништување на периферната аваскуларна ретина се обидува да се спречи прогресијата на болеста и одлепување на ретината. Компликациите од лекување на окото – било да се рани (оштетување и комбустија на капците, рожницата и коњунктивата, интраокуларните крвавења, оклузија на централната ретинална артерија) или доцни (контракција на фиброваскуларните мембрани, крвавење во стаклестото тело, руптура или аблација на ретина, руптура на хороидејата, исхемија на предниот сегмент на окото и неоваскуларен глауком), како и иреверзибилни последици (стеснување на видното поле, промена на пигментниот епител) се бројни, но не и чести (195, 196). Општите компликации поврзани со зафатот, како што се апнеја, брадикардија или повторни интубации и зависност од механичка вентилација по зафатот, се јавуваат толку често колку што е незрело детето (196).

Затоа покрај постојните препораки и дефиниција на степенот во кој е индицирано лекувањето, кои произлегуваат од бројни студии, искуството на офталмологот што го следи детето со РОП е незаменлив, затоа што ситните детали од клиничката слика и брзината на прогресија ќе бидат фактори што ќе влијаат на одредувањето на времето за почеток на третманот.

1.12.2 Други модалитети на лекување

Другите модалитети на лекување најчесто се користат како секундарен третман, во случај на отсуство на поволен терапевтски ефект на ласерската фотокоагулација или криометодата. Поретко се работи за примарна терапија кај деца кај коишто ретинопатијата е доцна дијагностицирана, а болеста напредувала до степени кога не постои повеќе индикација за коагулациска терапија.

Оваа област е доста контроверзна во споредба со примарните модалитети на терапија – ласерска и криотерапија и има значително помалку истражувања се објавени на оваа тема. Конечниот исход на третманот тешко дека може да се измери во однос на функционалните резултати, затоа што првенствено се работи за тешка патологија на

окото во чувствителен период на развојот на детето за да се развие амблиопија и често тешко може да се докуметира позитивна промена.

Главната причина е недостатокот на стандардизирани мерки за одредување на функцијата на видот кај овие лица, бидејќи тие се од квалитативна природа – како ориентација во просторот, самостојно движење, вршење на секојдневните активности, груб контраст на видната острината или променет колорен вид за светли заситени бои.

Од другата страна, не постојат упатства за оптимално време за вториот оперативен зафат, но тоа зависи единствено од искуството и проценката на витреоретиналниот хирург.

Се покажа дека стаклестото тело ја игра централната улога во развојот на цикатрициелната фаза на РОП. Организацијата на стаклестото тело на местото на претходната неоваскуларна пролиферација и неговата последователна контракција може да доведе до тракциска аблација на ретината. Овој процес се случува полека и одложено во однос на акутната фаза на РОП, така што повеќето од ретиналните одлепувања се случуваат само по 4-тата недела од примарната терапија. Во 65% од очите со организирано стаклесто тело преку два соседни часа од очната циркумференција доаѓа до аблација на ретината (120).

При хируршки третман се користат различни методи – од серклаж, преку витректомија со зачувување на ланс кристалина, до витректомија комбинирана со лансектомија, серклаж, крио- или ласеропечати, што повторно зависи од самата клиничка слика и проценка на хирургот.

Значајна нова област во третманот на ретинопатијата што се отвори неодамна претставува користењето на биолошките лекови, што е предмет на значајни контроверзии и истражувања. Рандомизираното клиничко истражување *BEAT-ROP* покажа дека интравитреалната примена на бевацизумаб како монотерапија е подобра од третманот со ласерска фотокоагулација кај деца со РОП 3 во зона 1, но и не во зона 2 (120). По примената на бевацизумаб продолжува развојот на ретиналните крвни садови кон периферијата, додека ласерската фотокоагулација доведува до трајно уништување на периферната ретина.

1.13 Долгорочен мониторинг

Иако акутната ретинопатија е главна причина за значително намалување на видната функција кај прематурусите, со завршувањето на акутната фаза на ретинопатијата не престанува и ризикот од развојот на состојбите што имаат значително влијание врз дефинитивниот развој на видната острината.

Тие состојби се развиваат подоцна, како директен резултат на ретинопатијата, односно третманот, или како резултат на промените во централниот нервен систем. Така била откриена зголемената инциденца на рефрактивните аномалии, амблиопија, дефекти во стереовид, страбизам, нистагмус и церебрално оштетување на видот, без оглед на тоа дали ретинопатијата била присутна или не и дали е потребно да се третира (197, 198).

1.14 Функционален исход

Голем број проблеми се врзани преку проценката на функционалниот успех на третманот на ретинопатијата. Се работи за специфична популација на деца кај кои многу често се присутни и други патолошки состојби, што ја ограничува соработката и го отежнува изведувањето на ортоптичките тестови.

Видната острината, колорниот вид и видното поле покажуваат отстапувања од нормалните вредности кај прематурусите. За жал, нема адекватни тестови за овие функции што ќе бидат соодветни за малите деца или за децата со когнитивни оштетувања и кои истовремено ќе дадат исти резултати при повторување на испитувањата и ќе бидат веродостојни. Со еден збор, можностите за тестирање се ограничени.

1.14.1 Видна острината

Една од целите на *Cryo-ROP* студијата е одредувањето и проценката на функционалниот исход на третираните и нетретираните очи. Истражуваната популација е пратена лонгитудинално, со години, со цел да се утврди видната функција со тестови соодветни на возраста. Резултатите од овој дел на истражувањето покажаа дека анатомскиот успех на лекувањето, за жал, не го го следи во целост и функционалниот, односно одржувањето на анатомскиот интегритет на окото не значи дека е сочувана и видната функција. Дел од причината за ова дискрепанца сигурно

лежи и во патолошките промени на видниот нерв во мозокот, што е многу честа појава кај прематурите (199).

Неповолниот анатомски исход во најдобрите примери е тешка слабовидност, а може да завршат со слепило. Со испитување на видната остринa 10 години по рандомизација во *Cryo-ROP* студијата, се покажа дека 44,4% на третираните деца имале неповолен функционален исход - дефинирано како видна остринa $\leq 0,1$ во споредба со 62,1% на деца кои не биле третирани. Кај нетретираните деца, 27,7% имале неповолен анатомски исход (106).

И други големи истражувања подоцна го покажале позитивниот ефект на терапијата во случаите со индикација за третман на конечната видна остринa. Но, како и кај *Cryo-ROP* студијата, исто така и кај *ETROP* студијата поволниот функционален исход значително заостанува зад поволниот анатомски исход. Кај тип 1 на ретинопатија во оваа студија, неповолниот исход е регистриран кај 25,1% деца кои се третирани порано, за разлика од 32,8% деца кои се третирани конвенционално. Кај типот 2 на ретинопатија не се регистрирани значајни разлики. Структуралниот исход беше значително подобар и покажа речиси двапати повеќе подобрување кај очите што биле третирани порано во споредба со оние третирани конвенционално (8,9% наспроти 15,2%) (200).

1.14.2 Рефракциски аномалии

Забележано е дека кај популацијата на прематурите е значително зголемен процентот на рефракциски аномалии, без оглед на тоа дали постоел или не РОП. Кај децата кај коишто е следен природниот тек на болеста во склоп на *Cryo-ROP* студијата на возраст од 5,5 години, најчесто е регистрирана хиперметропијата (77,0%), и тоа претежно од понизок степен (63,4%), додека кратковидоста била многу поретка (16,2%), со еднаква застапеност од ниска, средна и висока миопија (107).

Резултатите од другите студии, сепак, откриле дека кратковидоста се развива уште од рана возраст, дискретно се зголемува сè до втората година од животот и обично перзистираат подоцна во животот (201). Причината за ова нарушување се должи на растот на окото, особено поради застојот на растот на предниот сегмент на окото.

Кај децата кои биле третирани поради тешките форми на РОП, инциденцата на миопијата е уште поголема, а забележена е разлика во однос не применетиот начин на

лекување – во групата на деца третирани со ласер, миопијата била нешто поретка во однос со групата на деца третирани со криотерапија (202).

Во евалуацијата на рефракциските грешки кај децата кои се предвремено родени, потребно е одделно да се анализираат индивидуалните оптички компоненти во вкупниот рефракциски систем на окото. Докажано е дека развојот на краковидоста е под влијание на компонентите на предниот сегмент на окото, додека хиперметропијата е поврзана со кратката аксијална должина на окото.

Астигматизмот е примарно врзан за рожницата. Комбинацијата на различни оптички компоненти доведува до сложени рефрактивни состојби. Кај деца со РОП често се регистрираат очи со кратка аксијална должина, подебели леќи и почести миопии и астигматизми (203). За корекција на рефрактивните аномалии кај прематурусите не се применуваат истите правила како и кај децата родени на термин. Тука треба да се земе предвид постоењето на послаба акомодација кај децата со невролошки нарушувања, како и аметропија од висок степен, а често и анизометропија.

Децата со висока миопија и истовремена органска амблиопија тешко ги поднесуваат очилата со диоптриски стакла поради значително намалување на големината на сликата. Корекцијата треба секогаш да биде приспособена на потребата за вид и неговата возраст.

1.14.3 Страбизам

Кај предвремено родените деца преваленцата на страбизмот е поголема отколку кај децата родени на термин, додека во однос на децата кои имале ретинопатија, процентот на деца со страбизам е уште поголем. Податоците од литературата варираат од 14,7% кај прематурусите на возраст од 1 година (204), дури до 44% на возраст од 36 месеци кај децата третирани со криотерапија (205). Според податоците добиени од бројни истражувања во кои се следени лонгитудинално, инциденцата на страбизмот се зголемува со возраста на детето (206).

Типовите на страбизми се разновидни и ја одразуваат мултиетиолошката заднина на страбизмот кај прематурусите. Факторите за причината за појавување на страбизам често се различни: невролошки, окуларни и комбинирани. Специфичноста на страбизмот кај прематуруси кои имале тешки форми на РОП со последична ектопија на макулата, е ексцентричната фиксација и псевдострабизмот. Тој облик на фиксација може да залажува при изведување на тестот на рефлекс на корнејата. Токму поради таа

разновидност на клиничката слика и високата преваленција на страбизмот, се препорачува редовно периодично следење на прематурусите, особено оние со РОП.

Во Македонија, предвремено родените деца се следат мултидисциплинарно, што вклучува и офталмолошки мониторинг. Според постоечките закони за здравствена заштита, не е дефинирана фреквенцијата на прегледи на таа ризична популација, така што може да се случи на некои деца, особено оние кои немале ретинопатија или не биле вклучени во програмата за скрининг за РОП бидејќи не ги исполнувале инклузионите критериуми, да им се изврши офталмолошки преглед во рана возраст, кога ефикасноста на лекувањето на амблиопија и/или страбизмот е најголема.

1.15 Доцен структурален исход

Тешките органски последици на ретинопатијата, како рана појава на катаракта, глауком или промени заради високата миопија не се невообичаени. Аблација на ретината може да се случи многу години по завршувањето на акутната фаза на болеста поради резидуалните цикатрициелни витреоретинални промени. Обично се работи за тракциска аблација, но подоцна во животот се појавуваат и руптури на ретината поради периферните дегенерации, а како последица на тоа може да се јави и регматогена аблација.

Резултатите од хируршкото лекување на таквите компликации со витректомија или серклаж се покажаа како поволни (207), но сè уште се поврзани со голем процент на неуспех, особено ако прематурусот е третиран само со серклаж (208). Според тоа, многу е важно да се следат сите пациенти кои се предвремено родени, особено оние кои имале прематурна ретинопатија, и тоа во текот на целиот живот и во асимптоматската фаза.

1.16 Познати личности кои се родени предвремено

Овде ќе споменеме некои познати личности кои се родени предвремено:

Стиви Вондер, роден во 34-тата ГН во 1950 година. Бил чудо од дете и многу успешен музичар. Тој има освоено 22 награди Греми и има повеќе од 30 топ-десет хитови. Стиви Вондер е слеп човек поради РОП.

Сер Исак Њутн, еден од најпознатите и највлијателните научници во светот. Роден е на 25 декември 1642 година. Тој се родил со РТ од 1400 гр и се очекувало дека

нема да преживее. Не само што преживеал туку успеал да ги опише законите на гравитацијата и движењето.

Сер Винстон Черчил, роден е на 30 ноември 1874 година, иако терминот бил во јануари следната година. Иако е предвремено родено дете, тој стана премиер на Обединетото Кралство, познат воен лидер и добитник на Нобеловата награда за литература.

Марк Твен, американскиот романиер, роден два месеца порано, во ноември 1835 година, со РТ од 2300 гр. Неговиот роман „Авантурите на Хаклбери Фин“ е *големиот американски роман*.

Ана Павлова, родена во 1885 година како предвремено родено дете. Таа стана еден од најпознатите балерини во светот. Нејзиниот мал раст и висина, веројатно како резултат на предвременото раѓање, ја издвојуваат од другите балерини во времето кога живеела.

Јоханес Кеплер, германски астроном и математичар. Тој е роден во 1574 година, имал IQ 160. Се родил во седмиот месец. Во тоа време за тие деца се мислело дека „се слаби во телото и умот“, но не било така. Тој стана главен математичар во царскиот двор и основач на модерната астрономија и физика. Исто така, тој го објасни и Коперниковиот концепт на Универзумот.

Алберт Ајнштајн, физичар и добитник на Нобеловата награда во 1921 година. Роден е предвремено во Улм, Германија, во март 1879 година. Неговите родители биле загрижени за интелектуалниот развој и пречки при говорот до деветтата година од животот, иако бил најдобар ученик во школото. Потоа напредувал многу брзо. Повеќе од секој научник дал придонес за визијата на реалноста во физиката.

Сер Сидни Поатје, бахамиско-американски глумец, режисер, автор и дипломат. Роден е два месеца предвреме во Мајами и никој не очекувал дека ќе преживее. Тој е првиот Афроамериканец што освоил Оскар за најдобар глумец.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Со подигнување на неонаталната нега, овозможено е преживување на прематурни новороденчиња со ниска гестациска старост и ниска телесна тежина, што ја зголемува инциденцата на прематурна ретинопатија и развивање тешки форми на болеста (112).

И покрај сите напори вложени во превенцијата и лекувањето на прематурната ретинопатија низ петгодишниот период (од 2009 година) на работа и соработка помеѓу Кабинетот за прематурна ретинопатија при Универзитетската клиника за очни болести, Одделението за интензивна неонатална нега и терапија при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Одделението за интензивна нега и терапија и Одделението за неонатологија при Универзитетската клиника за детски болести, ова заболување и понатаму претставува една од водечките причини на слепило кај детската популација на нашите простори, па затоа целта на овој труд е да се осветли проблемот на прематурната ретинопатија во Република Македонија и научно да се обработат и прикажат резултатите од долгогодишното следење на предвремено родените деца и лекувањето на оваа болест.

3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. Да се дефинираат инклузионите критериуми за ризичната популација на прематуриси, која треба да се вклучи во програмата на скрининг за РОП за навремено откривање на ретинопатијата;

2. Во тек на скринингот да се евалуира развојот на крвните садови на ретината кај прематурните деца;

2а. Да се утврди застапеноста на децата со активен стадиум на прематурна ретинопатија;

3. Да се процени соодносот на гестациската возраст (ГВ), односно родилната тежина (РТ) и инциденцата на РОП и да се дефинира ризичната популација за развој на РОП во однос на тие фактори на ризик кај предвремено родените деца;

4. Да се евалуираат ефектите на ласерската фотокоагулација во однос на развојот и прогресијата на прематурната ретинопатија.

5. Во рамки на студијата да се изготви стандарден протокол со препораки за скринингот кои ќе бидат применливи за испитуваната популација.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Во истражувањето ретроспективно се анализирани податоците на прематуруси кои се следени во период од мај 2009 до мај 2014 година и вклучени се сите прегледани прематуруси, и тоа во 3 групи.

Во I група беа вклучени прематуруси со родилна тежина од 1500 гр или помалку и/или родени во 30-тата гестациска недела или порано, како и селектирани прематуруси со родилна тежина помеѓу 1500 и 2000 гр, со нестабилна клиничка слика и кои имаат дополнителни ризик-фактори во текот на развојот (по препораките на Американската академија за офталмологија – ААО).

Во II група беа вклучени прематуруси вон протоколот на ААО со параметри над горенаведените вредности, кои имале и други ризик-фактори за појава на прематурна ретинопатија, во тесна соработка со неонатолозите.

Како посебна група е формирана група на ласерирани прематуруси, во која се вклучени предвремено родени деца од двете гореспоменати групи, кои развиле активна форма на РОП и биле третирани со ласерска фотокоагулација. Скринингот е спроведен за време на престојот на прематурусите на Одделението за интензивна неонатална нега и терапија при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, на Одделението за интензивна нега и терапија и на Одделението за неонатологија при Универзитетската клиника за детски болести или по отпуштањето од клиниката во Кабинетот за прематурна ретинопатија при Универзитетската клиника за очни болести во Скопје.

За опишување на возраста и степенот на зрелоста на прематурусот се користени следниве термини:

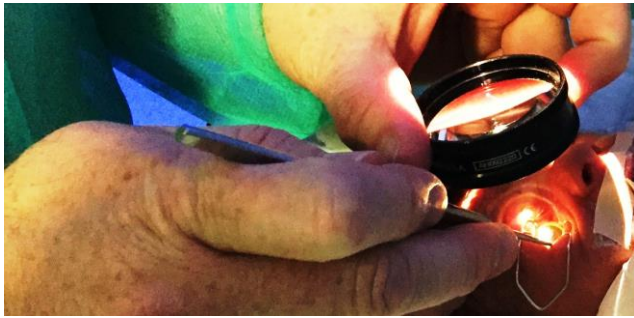
- гестациска возраст (ГВ) – се однесува на времето од првиот ден на последната менструација до денот на породување;
- постнатална возраст (ПНВ) – се однесува на времето од денот на раѓање, односно должината на животот на детето и
- родилна тежина (РТ) – регистрираната тежина на детето по раѓање.

Првиот офталмолошки преглед се спроведува во 4-6 недела по раѓањето. Уште на првиот офталмолошки преглед од понатамошното следење се исклучуваат децата

со правилно развиена крвна мрежа на ретината. Понатаму се прегледуваат прематуруси кај кои се следи развојот на крвните садови до самата периферија, обрнувајќи внимание при отстапувањето во развојот. Кога постои патолошко отстапување и знаци за прематурна ретинопатија, тогаш се именуваат со стадиум. Придржувајќи се на критериумите на Интернационалната класификација за прематурна ретинопатија (ICROP [ИЦРОП]), за секој преглед во документацијата се внесуваат податоци за локализација на завршетоците на крвните садови, т.н. зони, и нивниот изглед според сериозноста на стадиумот. Така со прегледите примерокот се намалува, а целта на детекцијата е активната форма на стадиум 3 на прематурна ретинопатија, чие понатамошно напредување со соодветно лекување во најголем број може да се спречи.

Од почетокот на скринингот за прематурна ретинопатија прегледот на очното дно е реализиран со бинокуларен индиректен офталмоскоп и рачна асферична лупа од 20 или 28 диоптрии (слика 23). Прегледот на очното дно е направен во широка зеница.

Максимална мидријаза се постигнува со капење на *sol. Phenyilephrine 2,5%* или *sol. Cyclopentolate 0,5%* два пати еден час пред прегледот. Интерпалпебралната рима се држи широко отворена со помош на блефаростат, додека асистентот ја фиксира главата на детето. За подобар преглед на периферните делови на ретината се користи индентатор. Прегледот треба да се изведе од страна на искусен офталмолог од областа на детската офталмологија. Соработката меѓу персоналот на неонатолошкиот тим и офталмологот овозможува сигурност при одржување на стабилноста на општата здравствена состојба на детето, добар пристап на окото и обезбедува услови за детален преглед на ретината. Медицинските сестри од неонатолошкиот оддел асистираа на прегледот и внимателно ги следеа параметрите на прематурчињата во текот на прегледот, како: мониторинг на сатурацијата на кислородот, а во некои случаи прегледот беше прекинат поради појава на знаци на стрес на детето до смирување на општата состојба, па дури и одложен за наредниот ден во некои случаи. За документирање на состојбата на очното дно, користен е меѓународно признатиот систем на класификација по ИЦРОП.



Слика 23. Бинокуларен индиректен офталмоскоп (*Beta Heine*), рачна асферична лупа-Волк од 20 или 28 диоптрии, индентатор и блефаростат

Кај испитуваните прематурчиња кај коишто не е регистрирана ретинопатија, офталмолошките прегледи беа повторени на секои 1-2 недели сè до завршување на васкуларизацијата на периферијата на ретината. На секој преглед е регистриран досегот на васкуларизација на зоните на очното дно.

При појава на ретинопатија, регистриран е степенот на РОП, зоната што е зафатена, циркуларната зафатеност во часови и присуство или отсуство на знакот плус. Динамиката на развојот на болеста е документирана и фреквенцијата на понатамошните прегледи зависеше од клиничката слика на очното дно, но минимално еднаш неделно. При појава на РОП од трет степен, децата беа третирани со ласерска фотокоагулација во рок од 72 часа. Ако немаше индикација за лекување, прегледите беа повторувани сè до спонтанa регресија на ретинопатијата и васкуларизација на периферната ретина.

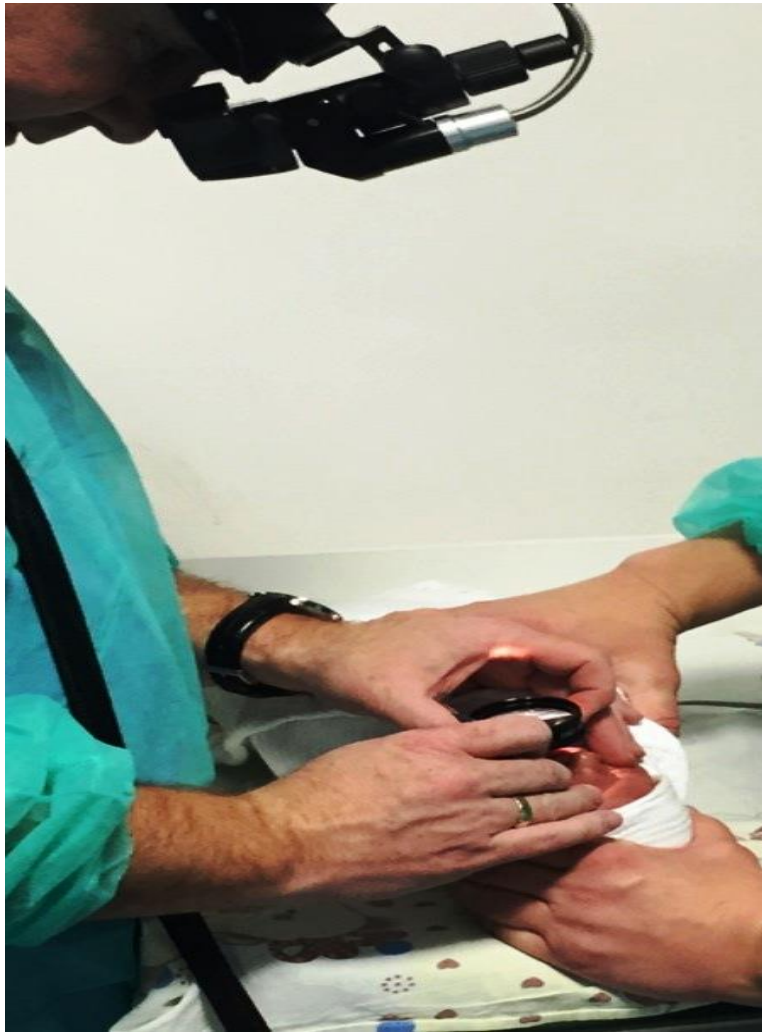
Во 2010 година, Универзитетската клиника за очни болести набави диоден ласер (810 nm) (*Iris Medical OcuLight SLx photocoagulator, Iridex Corporation*) (слика 24). Ласерските печати се аплицирани преку бинокуларен индиректен офталмоскоп на целиот аваскуларен дел на ретината пред гребенот (слика 25). Поставените ласерски печати се користена енергија од 300 mW и експозиција од 300 ms и фреквенција од 50 ms.

По изведениот зафат, првиот преглед се прави на седмиот ден од третманот, а со прегледите на детето се следи понатамошниот тек на ретинопатијата со фреквенција што е зависна од клиничкиот наод на очното дно на прематурусот. При следење на децата, се забележуваат случаи кога детето треба да се доласерира, особено кај ретинопатиите што се јавуваат во првата или ПА зоната.



Слика24. Диоден ласер (810 nm) - *Iris Medical OcuLight SLx photocoagulator, Iridex Corporation*

При повлекување на акутните знаци на РОП, децата се следат на секој три месеци сè до првата година од животот, а потоа секои 6 месеци, и тоа зависно од клиничката слика. Потоа децата се следат во кабинетот за ортоптика, каде што се вршат основните тестови и евентуални плеоптички вежби за подобрување на видната острина и стереовидот.



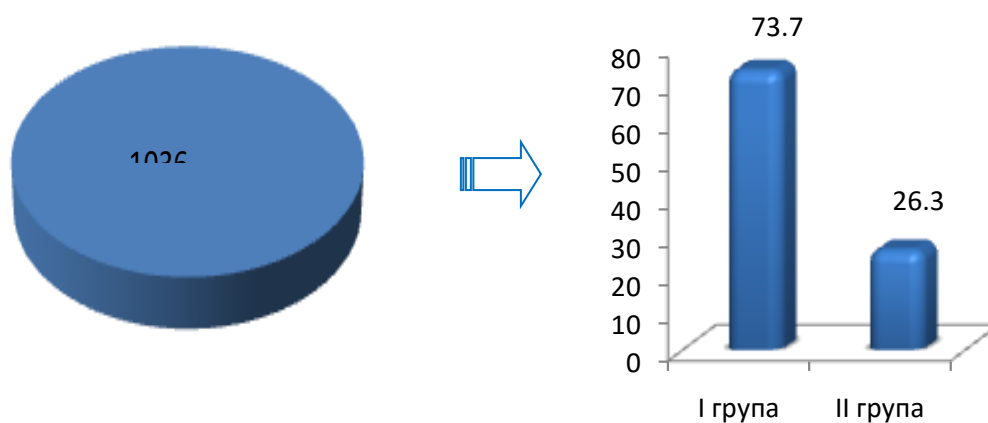
Слика 25. Изведување на ласерска фотокоагулација кај предвремено родено дете

5. РЕЗУЛТАТИ

Во текот на испитуваниот период од 5 години (2009 - 2014), регистрирани се 1036 предвремено родени деца, од овој примерок 73,7% се вклучени во истражувањето според критериумите на Американската академија за офталмологија (ААО) (I група) и 26,3% се деца кои се прегледани вон протоколот на ААО во соработка со неонатолозите (II група) (табела 1, графикон 1).

Табела 1. Дистрибуција на вкупниот број предвремено родени деца во периодот 2009 - 2014 г.

	број	%
I група	764	73.7
II група	272	26.3
Вкупно	1036	100.0



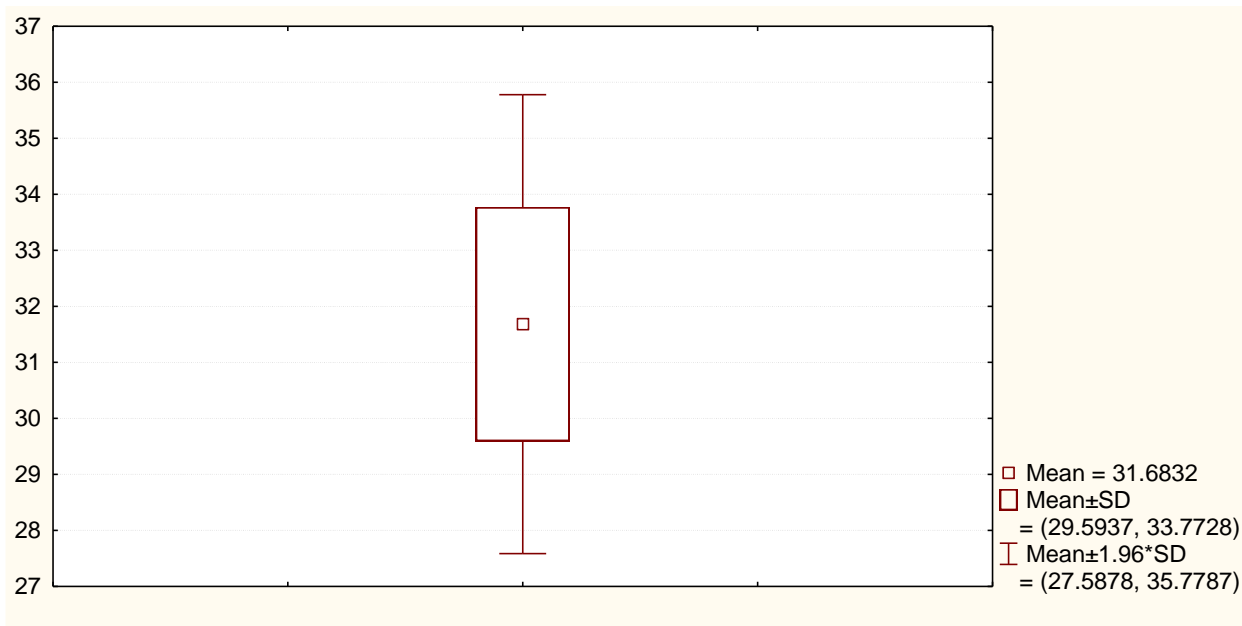
Графикон 1. Дистрибуција на вкупниот број предвремено родени деца во периодот 2009 - 2014 година

Во I група (табела 1, графикон 1) се вклучени 764 деца со параметри според Американската академија за офталмологија - сите прематуруси со родилна тежина помала од 1500 гр или гестациска старост помала од 30 недели, како и селектирани деца со родилна тежина 1500 - 2000 гр, со нестабилен клинички курс и неонатолошка проценка за висок ризик.

Во II група (табела 2а, графикон 2а) се вклучени 272 деца прегледани вон протоколот на ААО во соработка со неонатолозите.

Табела 2. Дистрибуција на средната гестациска недела кај предвремено родените деца - I група

I група	Број	просек	минимум	максимум	СД
Гестациска недела	764	31,7	24,0	36,0	2,106210

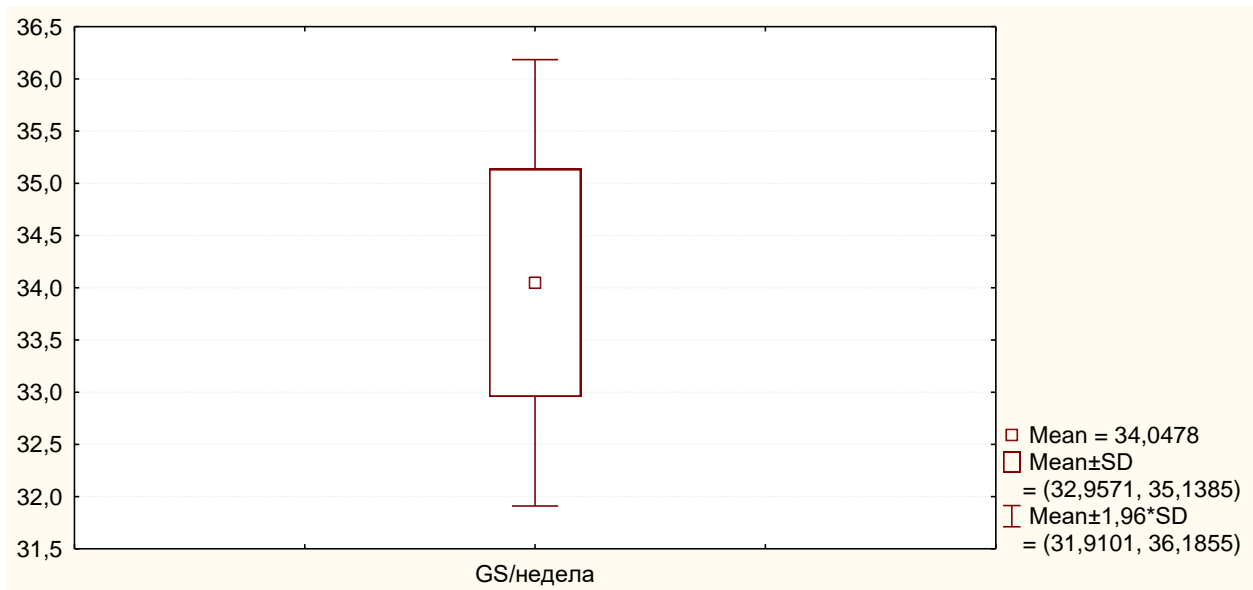


Графикон 2. Дистрибуција на средната гестациска недела кај предвремено родените деца - I група

Средната гестациска недела во I група изнесува $31,7 \pm 2,1$, минимум 24 недели, а максимум 36,0 недели.

Табела 2а. Дистрибуција на средната гестациска недела
кај предвремено родените деца - II група

II група	Број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев.
Гестациска недела	272	34,0	31,0	36,0	1,090683



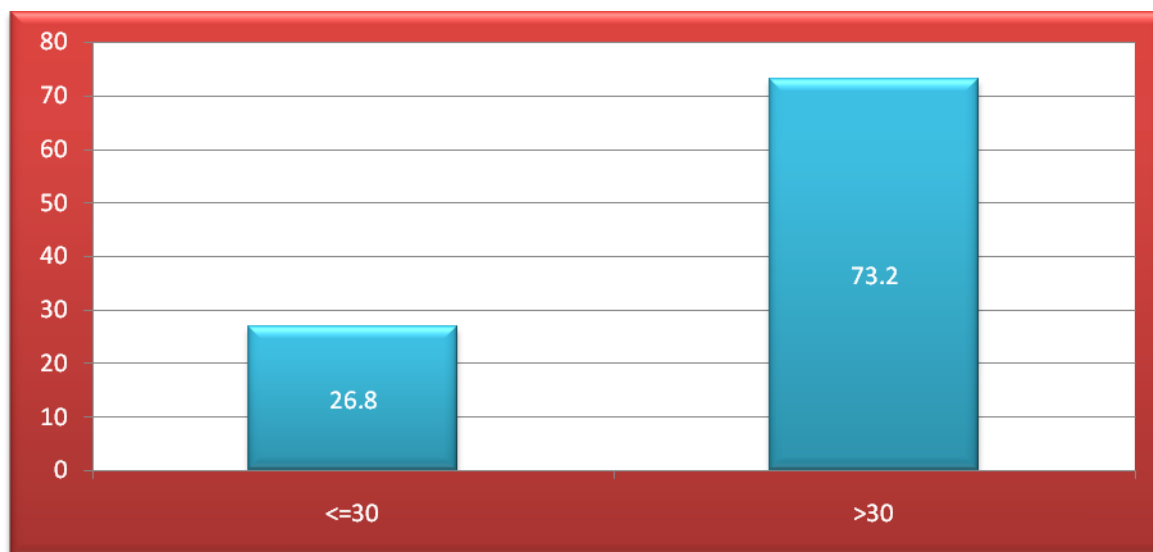
Графикон 2а. Дистрибуција на средната гестациска недела
кај предвремено родените деца II група

Средната гестациска недела во II група изнесува $34,0 \pm 1,1$, минимум 31 недели, а максимум 36 недели.

Од 764 деца кои се вклучени во I група, 205 (26,8%) деца се родени во или пред 30-тата гестациска недела, додека 559 деца (73,2%) над 30-тата гестациска недела (табела 3, графикон 3). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на гестациската недела под и над 30 недела е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$).

Табела 3. Дистрибуција според гестациска недела кај предвремено родените деца - I група

Гестациска недела	Број	%
≤ 30	205	26.8
> 30	559	73.2
Вкупно	764	100.0

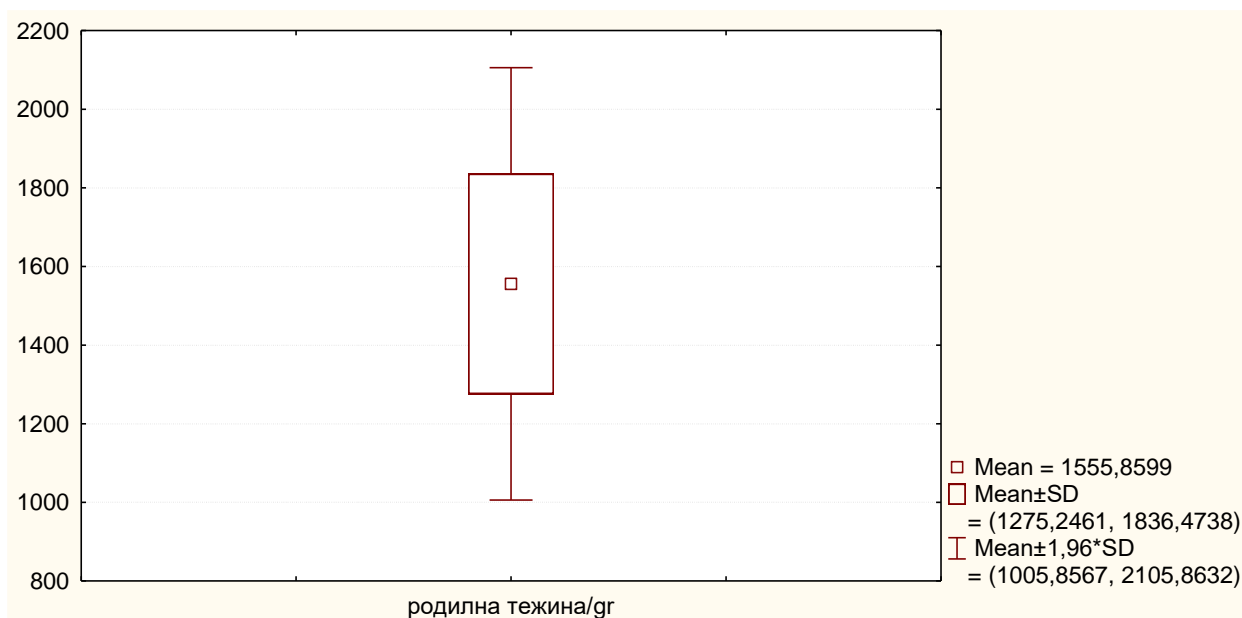


Графикон 3. Дистрибуција според гестациска недела кај предвремено родените деца - I група

Средната родилна тежина на децата од I група е прикажана во табела 4 и на графикон 4.

Табела 4. Дистрибуција на средната родилна тежина кај предвремено родените деца - I група

I група	број	просек	минимум	максимум	СД
Родилна тежина	764	1555,9	720,0	2000,0	280,6139



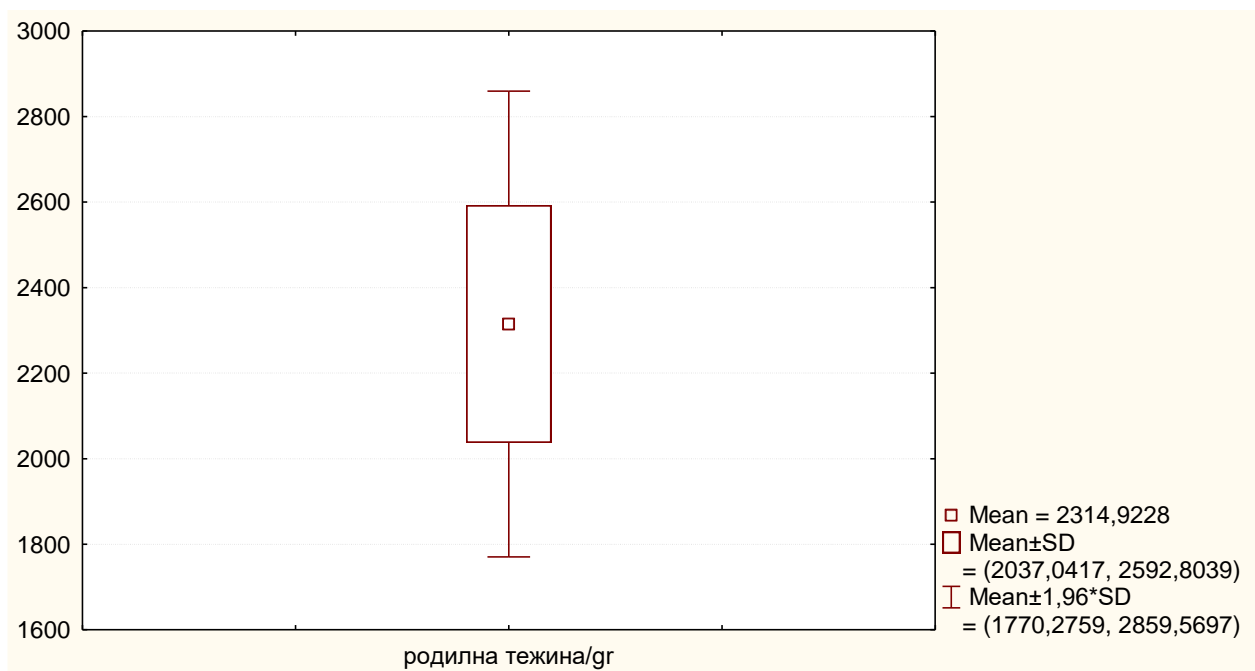
Графикон 4. Дистрибуција на средната родилна тежина кај предвремено родените деца - I група

Средната родилна тежина во I група изнесува $1555,9 \pm 280,6$ грама, минимум 720 грама, а максимум 2000 грама.

Во табела 4а и на графикон 4а се прикажани резултатите во однос на средната родилна тежина на децата од II група.

Табела 4а. Дистрибуција на средната родилна тежина кај предвремено родените деца - II група

II група	број	просек	минимум	максимум	СД
Родилна тежина	272	2314,9	2000,0	3720,0	277,8811



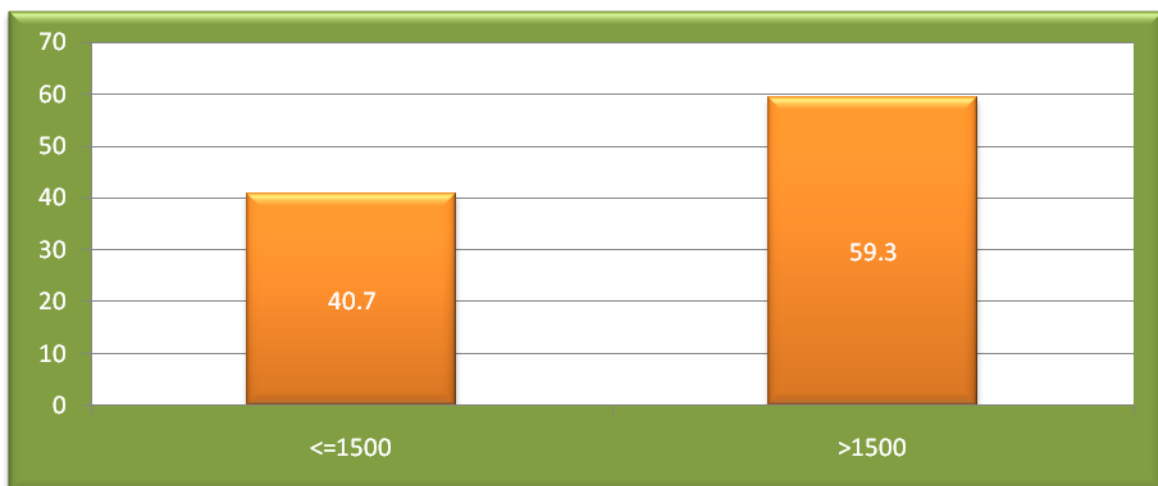
Графикон 4а. Дистрибуција на средната родилна тежина кај предвремено родените деца - II група

Средната родилна тежина во II група изнесува $2314,9 \pm 279,9$ грама, минимум 2000 грама, а максимум 3720 грама.

Од 764 деца, 311 (40,7%) се родени со ≤ 1500 гр, а 453/764 (59,3%) над 1500 грама родилна тежина (табела 5, графикон 5). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на родилната тежина под и над 1500 грама, е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$).

Табела 5. *Дистрибуција според родилната тежина кај предвремено родените деца - I група*

Родилна тежина / гр	Број	%
≤ 1500	311	40.7
> 1500	453	59.3
Вкупно	764	100.0

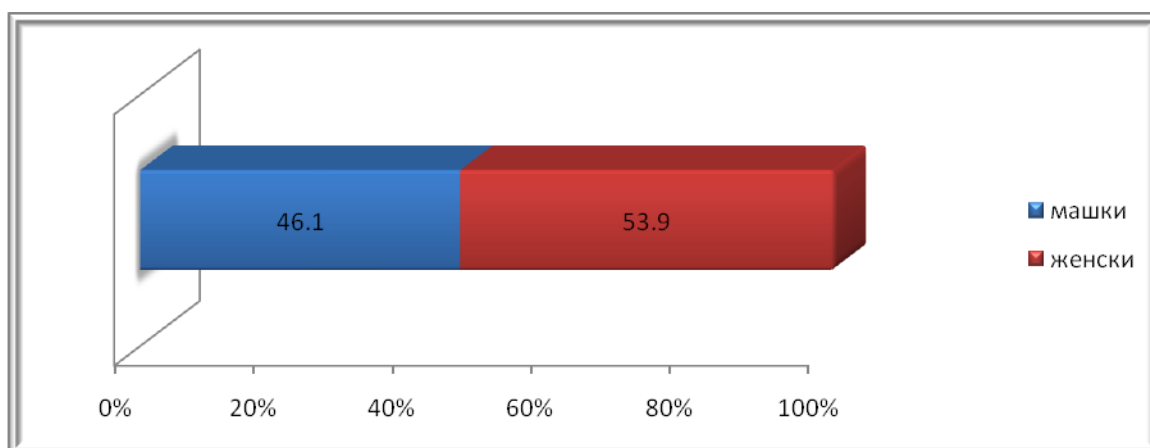


Графикон 5. *Дистрибуција според родилна тежина кај предвремено родените деца - I група*

Во I група, од машки пол се 46,1% од децата, а 53,9% се од женскиот пол (табела 6, графикон 6).

Табела 6. *Дистрибуција според полот на предвремено родените деца - I група*

Пол	Број	%
машки	352	46,1
женски	412	53,9
Вкупно	764	100.0



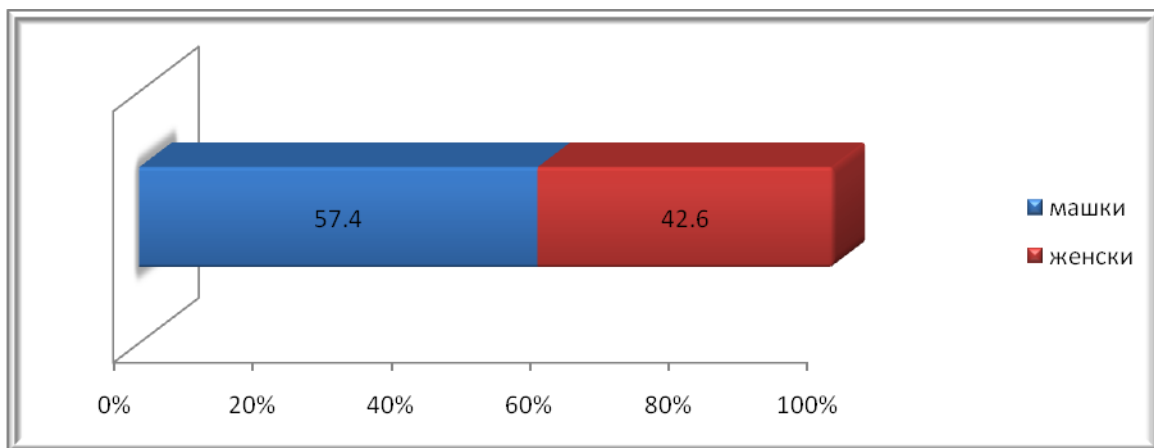
Графикон 6. *Дистрибуција според полот на предвремено родените деца - I група*

Процентуалната разлика која се регистрира во однос на полот е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0014$).

Во II група, 57,4% од децата се од машкиот пол, а 42,6% се од женскиот пол (табела ба, графикон ба).

Табела ба. *Дистрибуција според полот на предвремено родените деца II група*

Пол	Број	%
машки	156	57,4
женски	116	42,6
Вкупно	272	100.0



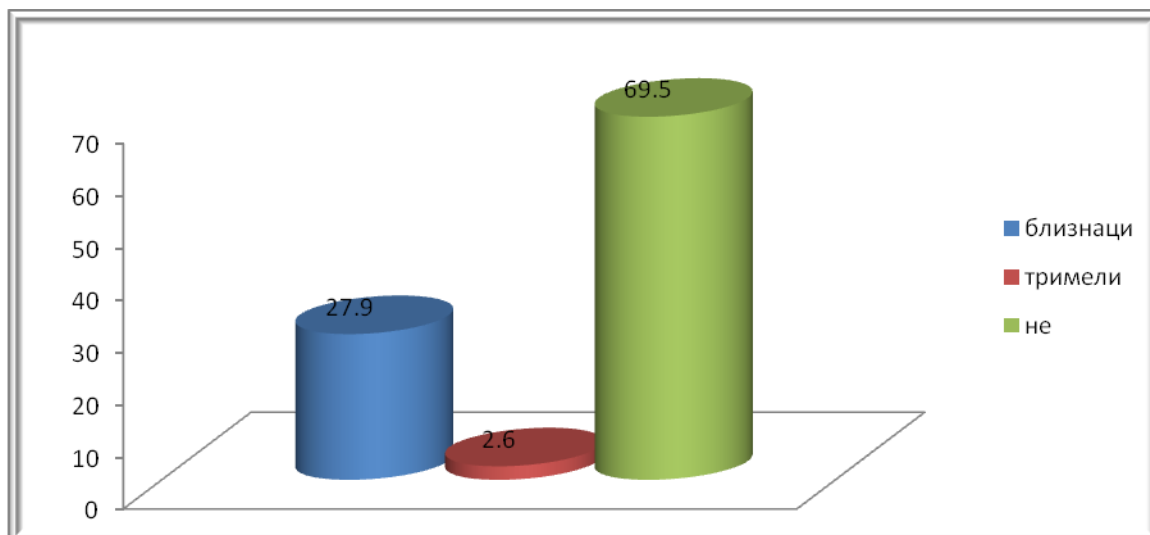
Графикон ба. *Дистрибуција според полот на предвремено родените деца - II група*

Процентуалната разлика која се регистрира во однос на полот е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0007$).

Кај предвремено родените деца од I група, 27,9% се близнаци и 2,6% се тримели (табела 7, графикон 7).

Табела 7. *Дистрибуција според регистрацијата на близнаци кај предвремено родените деца - I група*

	Број	%
Близнаци	213	27,9
Тримели	20	2,6
Не	531	69,5
Вкупно	764	100,0

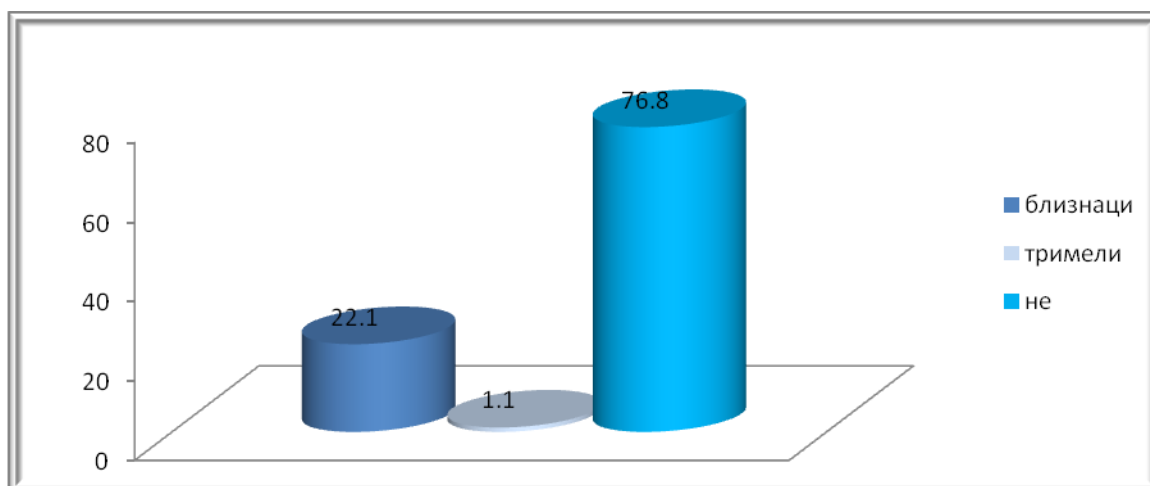


Графикон 7. *Дистрибуција според регистрацијата на близнаци кај предвремено родените деца - I група*

Кај предвременно родените деца од II група, 22,1% се близнаци и 1,1% се тримели (табела 7а, графикон 7а).

Табела 7а. Дистрибуција според регистрацијата на близнаци кај предвременно родените деца - II група

	Број	%
Близнаци	60	22,1
Тримели	3	1,1
Не	209	76,8
Вкупно	272	100.0

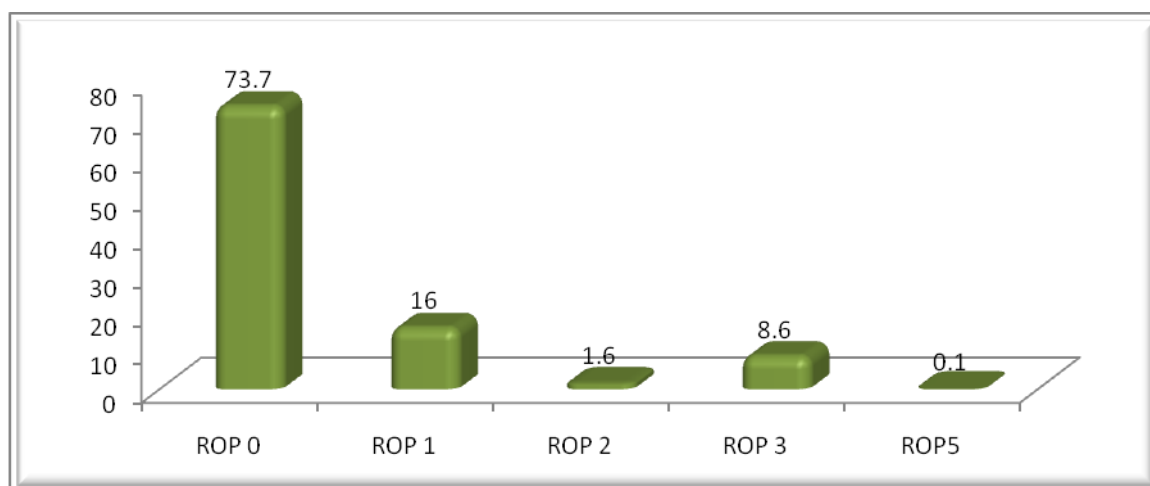


Графикон 7а. Дистрибуција според регистрацијата на близнаци кај предвременно родените деца - II група

Во најголем дел, наодот од првиот преглед во I група покажува дека со 73,7% е застапен **РОП 0**, потоа следува со 16,0% - **РОП 1**, со 8,6% - **РОП 3**, со 1,6% - **РОП 2**, со 0,1% - **РОП 5** (табела 8, графикон 8).

Табела 8. Дистрибуција според наодот при првиот преглед во I група

Наод	Број	%
РОП 0	563	73.7
РОП 1	122	16.0
РОП 2	12	1.6
РОП 3	66	8.6
РОП 5	1	0.1
Вкупно	764	100.0

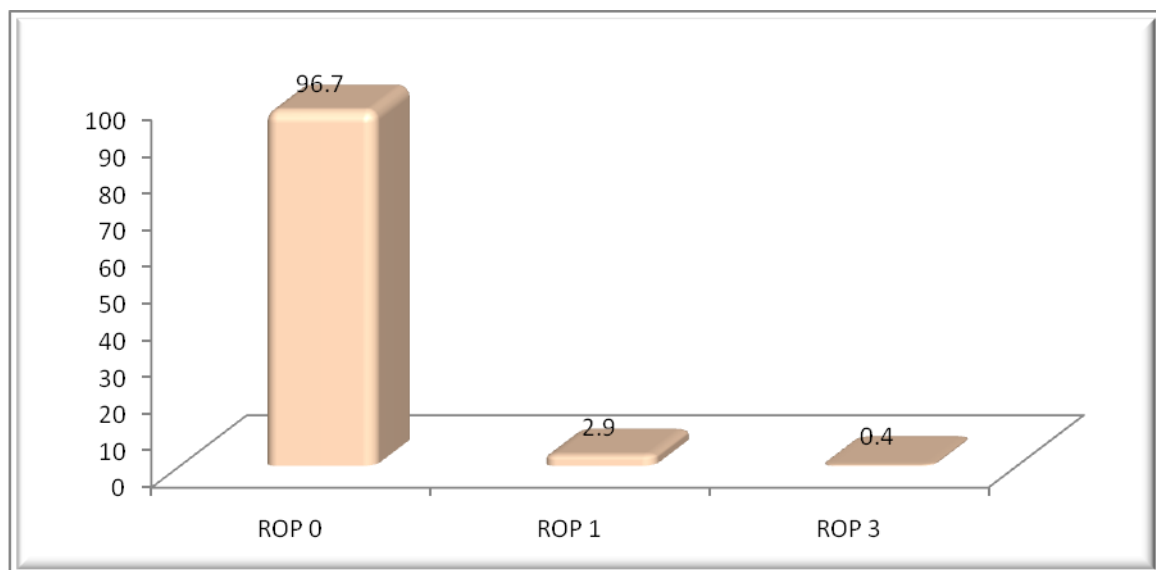


Графикон 8. Дистрибуција според наодот при првиот преглед во I група

Во најголем дел, наодот при првиот преглед во II група покажува дека со 96,7% е застапен **РОП 0**, потоа следува со 2,9% **РОП 1**, со 0,4% **РОП 3** (табела 8а, графикон 8а).

Табела 8а. Дистрибуција според наодот при првиот преглед во II група

Наод	Број	%
РОП 0	263	96.7
РОП 1	8	2.9
РОП 3	1	0.4
Вкупно	272	100.0

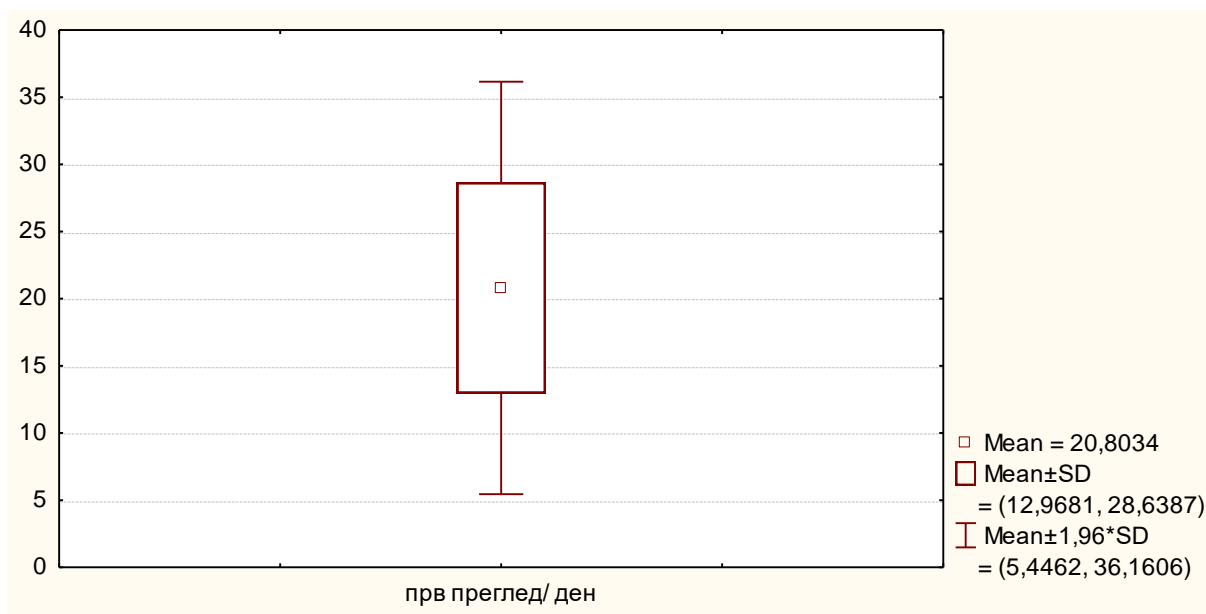


Графикон 8а. Дистрибуција според наодот при првиот преглед во II група

Просечниот ден на првиот преглед во I група изнесува $20,8 \pm 7,8$, минимум 6. ден, а максимум 73. ден (табела 9, графикон 9).

Табела 9. Дистрибуција на просечниот ден на првиот преглед во I група

I група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Ден/контрола	763	20,8	6,0	73,0	7,835289

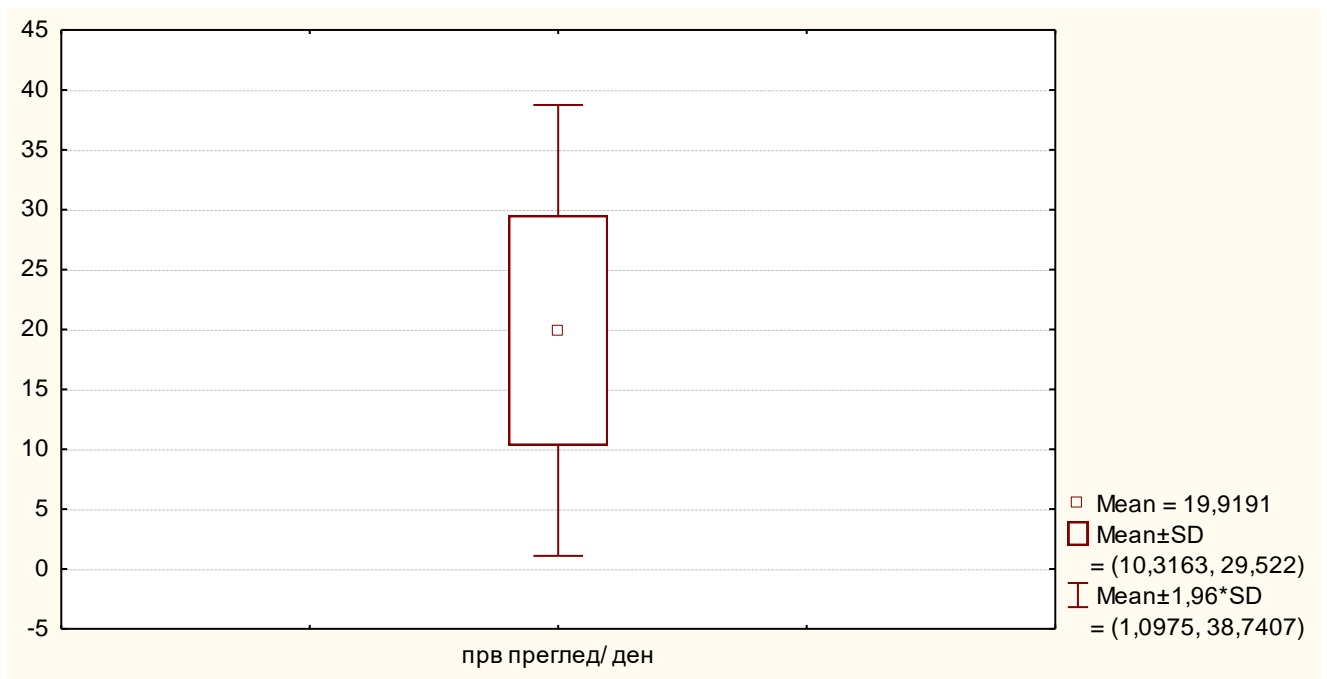


Графикон 9. Дистрибуција на просечниот ден на првиот преглед во I група

Просечниот ден на првиот преглед во II група изнесува $19,9 \pm 9,6$, минимум 6. ден, а максимум 63. ден (табела 9а, графикон 9а).

Табела 9а. Дистрибуција на просечниот ден на првиот преглед во II група

II група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Ден/контрола	272	19,9	6,0	63,0	9,602856

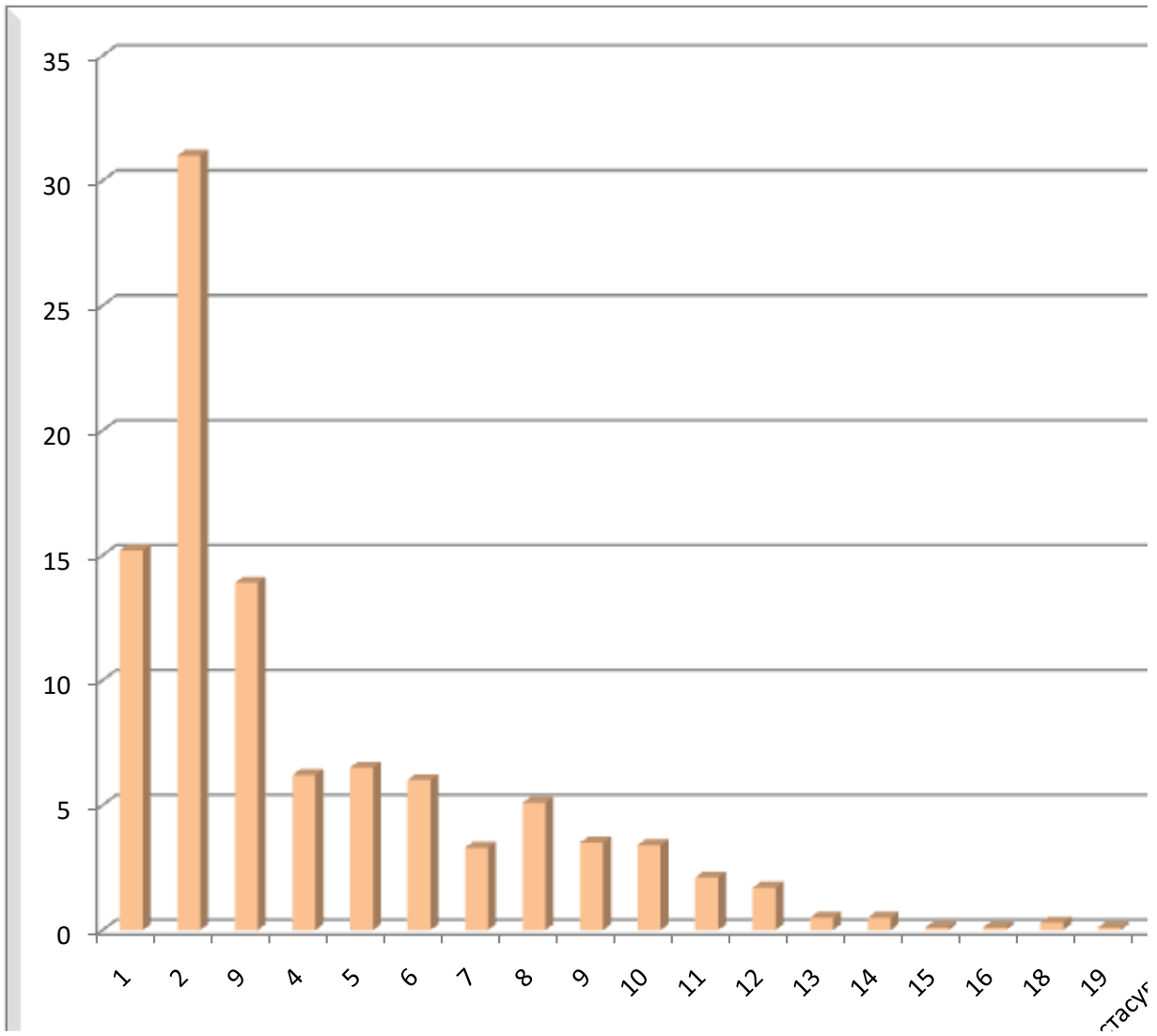


Графикон 9а. Дистрибуција на просечниот ден на првиот преглед во II група

Во најголем процент, односно 31,0% од пациентите имаат по две контроли, 14,2% по една контрола, 13,9% - 3 контроли и од 6,0 до 6,5% од 4 до 6 контроли, 5,1% имаат 8 контроли. Останатите, со поголем број контроли од 9 до 19, се под 3,0% (табела 10, графикон 10).

Табела 10. *Дистрибуција според вкупен број извршени контроли во I група*

Вкупен број на извршени контроли	број	%
1	116	15,2
2	237	31,0
3	106	13,9
4	47	6,2
5	50	6,5
6	46	6,0
7	25	3,3
8	39	5,1
9	27	3,5
10	26	3,4
11	16	2,1
12	13	1,7
13	4	0,5
14	4	0,5
15	1	0,1
16	1	0,1
18	2	0,3
19	1	0,1
недостасува	3	0,4

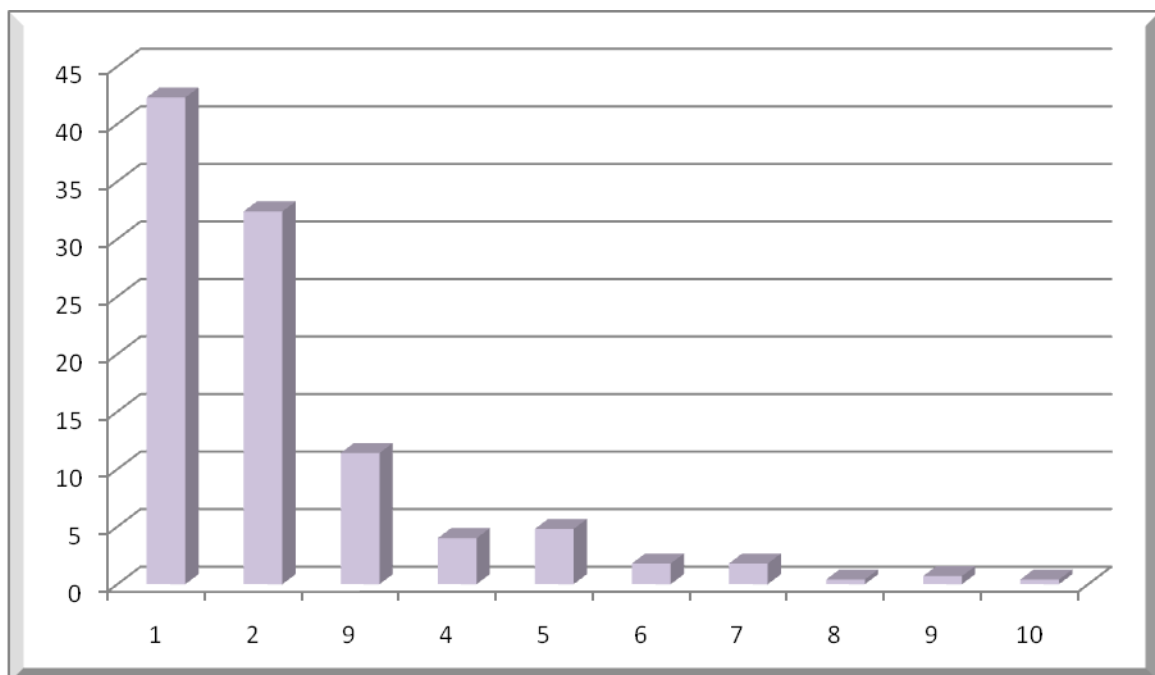


Графикон 10. Дистрибуција според вкупен број извршени контроли во I група

Во најголем процент, односно 42,3% од пациентите имаат по една контрола, 32,4% по две контроли, 11,4% - 3 контроли, 4 контроли имаат 4,0% и 4,8% имаат 5 контроли. Останатите, со поголем број контроли од 6 до 10, се под 1,8% (табела 10а, графикон 10а).

Табела 10а. Дистрибуција според вкупен број извршени контроли во II група

Вкупен број на извршени контроли	Број	%
1	115	42,3
2	88	32,4
3	31	11,4
4	11	4,0
5	13	4,8
6	5	1,8
7	5	1,8
8	1	0,4
9	2	0,7
10	1	0,4

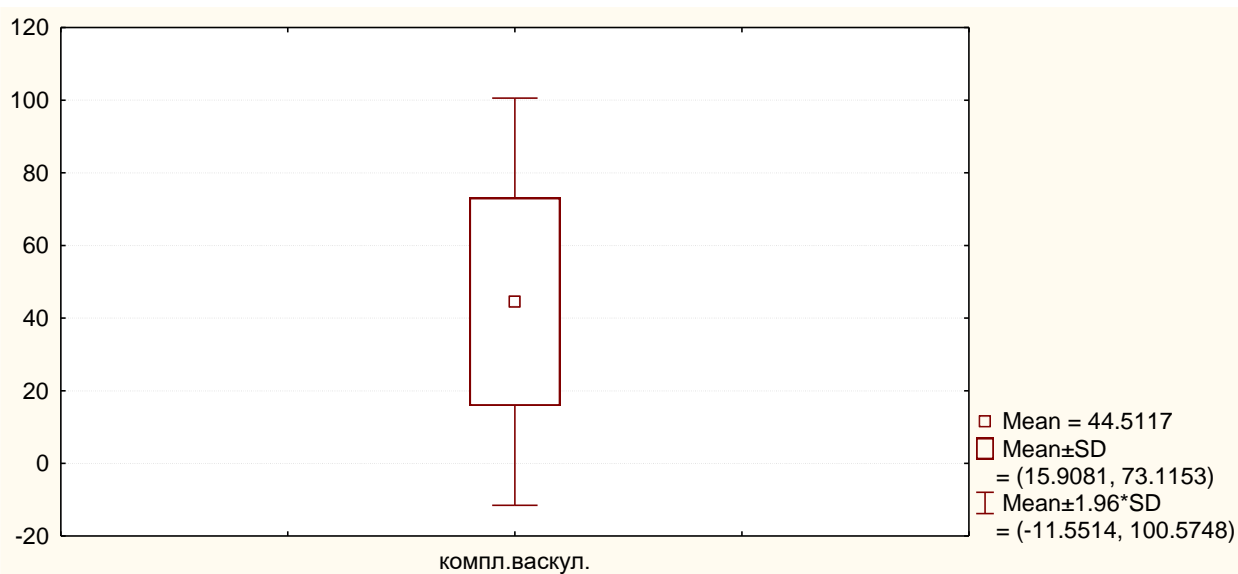


Графикон 10а. Дистрибуција според вкупен број извршени контроли во II група

Комплетна васкуларизација се регистрира кај 600 пациенти, во просек 44,5. ден, минимум 7. ден, а максимум 202. ден (табела 11, графикон 11).

Табела 11. Дистрибуција на просечниот ден на завршена васкуларизација во I група

I група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Компл.васкуларизација	600	44.5	7.0	202.0	28.60362

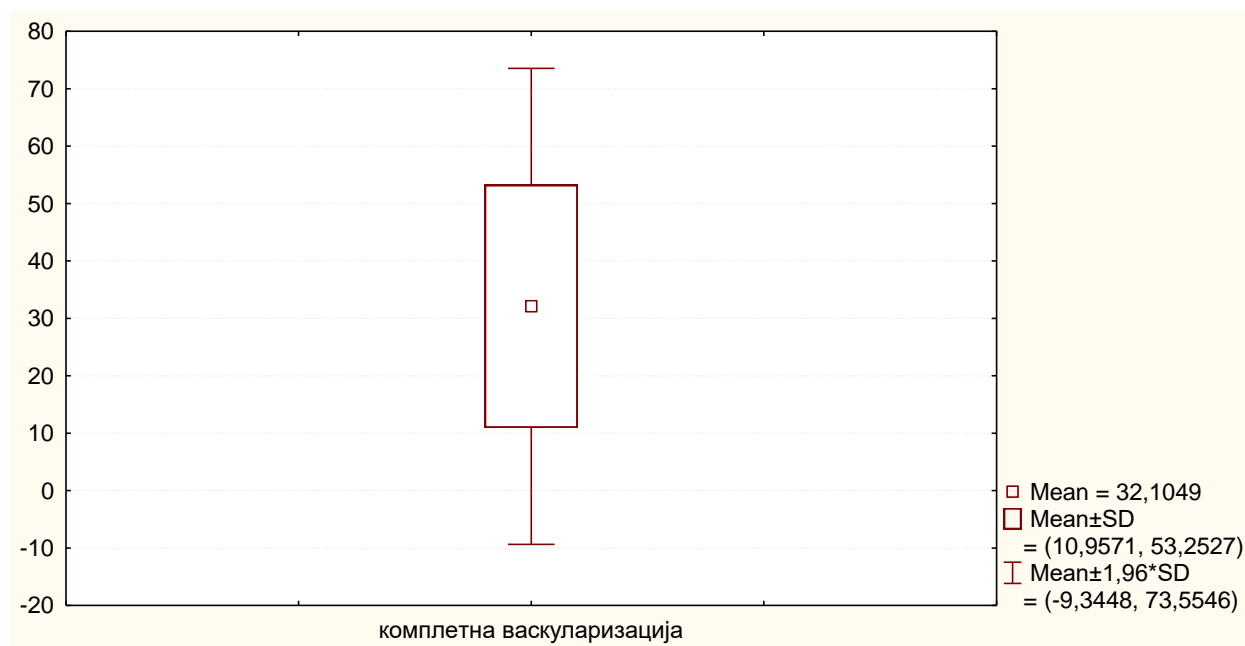


Графикон 11. Дистрибуција на просечниот ден на завршена васкуларизација во I група

Комплетна васкуларизација се регистрира кај 267 пациенти, во просек 32.1. ден, минимум 6. ден, а максимум 129. ден (табела 11а, графикон 11а).

Табела 11а. Дистрибуција на просечниот ден на завршена васкуларизација во II група

II група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Компл.васкуларизација	267	32,1	6,0	129,0	21,14780

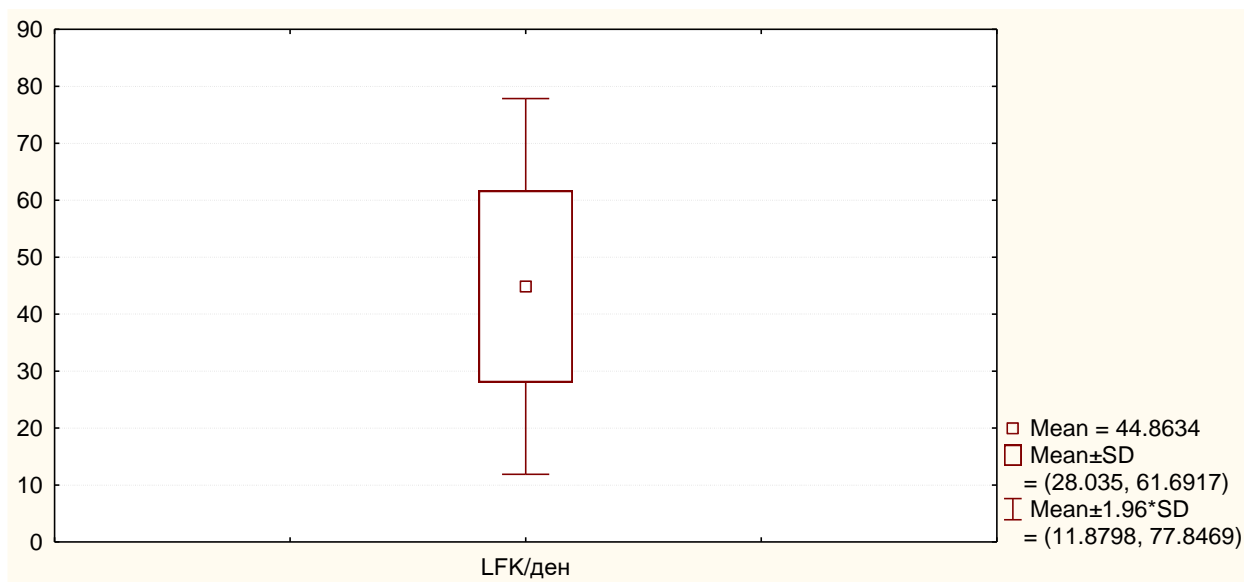


Графикон 11а. Дистрибуција на просечниот ден на завршена васкуларизација во II група

Од I група ласерирани се 161 пациент - 21,1% од вкупниот број. Просечниот ден кога пациентот е ласериран во I група изнесува 44,9 ден., минимум 12., а максимум 122. ден. Кај најголем број деца од оваа група (15 пациенти) ласеризацијата е направена на 43. ден (табела 12, графикон 12).

Табела 12. Дистрибуција на просечниот ден кога пациентот е ласериран во I група

I група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
LFK/ден	161	44.9	12.0	122.0	16.82836

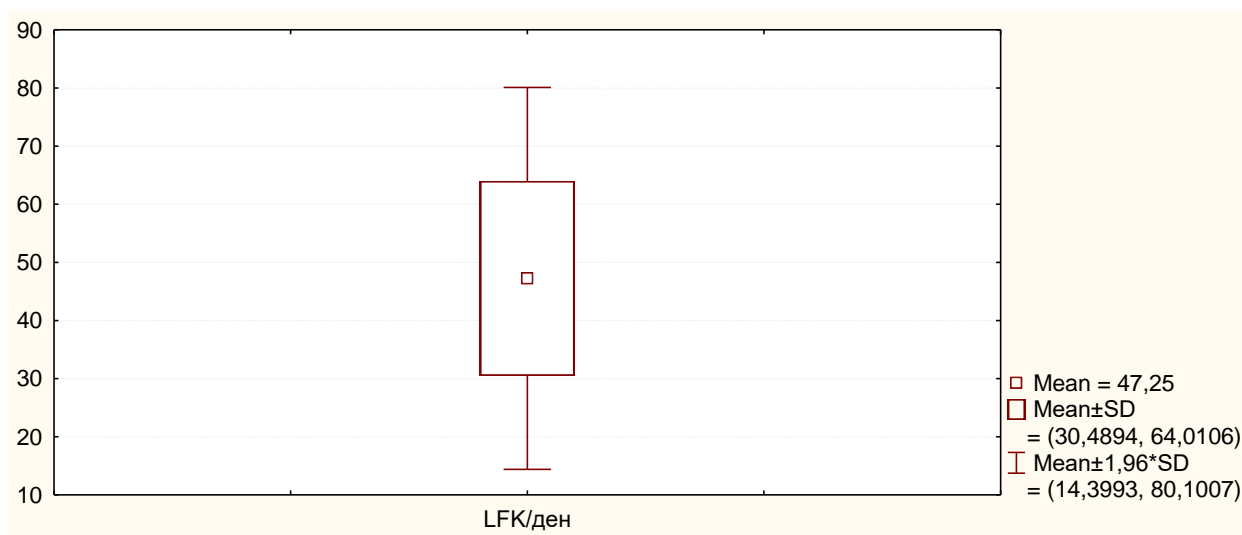


Графикон 12. Дистрибуција на просечниот ден кога пациентот е ласериран во I група

Од II група ласерирани се 4 пациенти - 1,5% од вкупниот број. Просечниот ден кога пациентот е ласериран во II подгрупа изнесува 47.3. ден, минимум 27., а максимум 62. ден (табела 12а, графикон 12а).

Табела 12а. Дистрибуција на просечниот ден кога пациентот е ласериран во II група

II група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
ЛФК/ден	4	47,3	27,0	62,0	16,76057

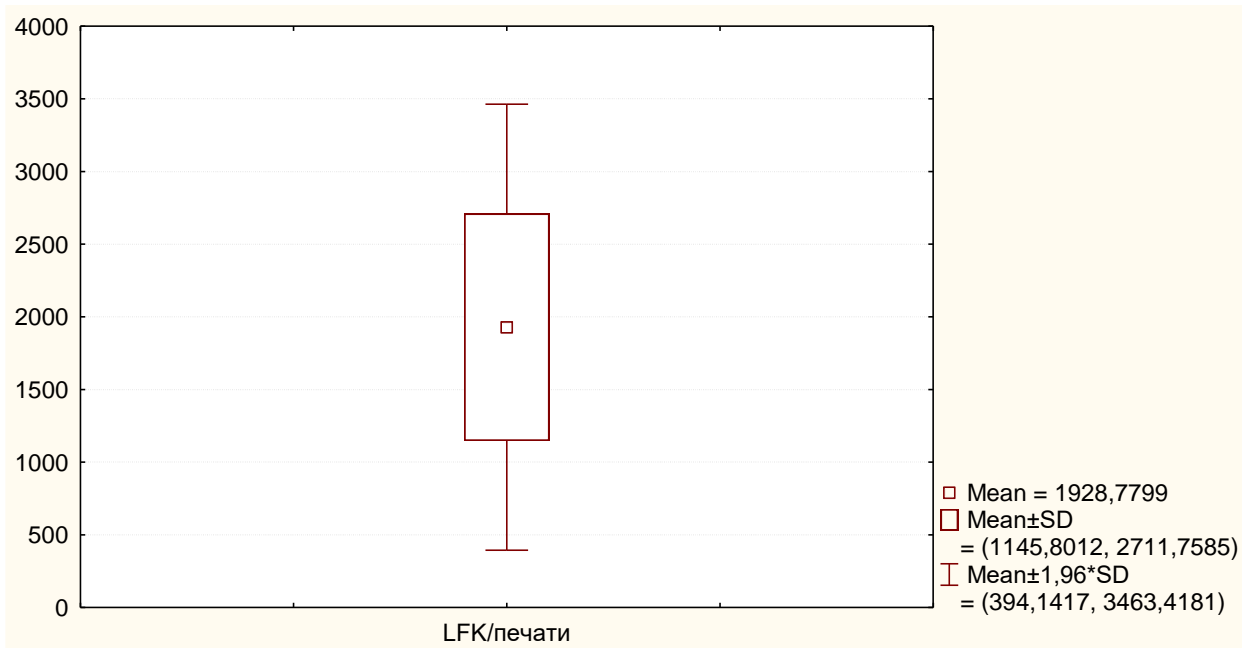


Графикон 12а. Дистрибуција на просечниот ден кога пациентот е ласериран во II група

Просечниот број на ласерски печати во I група изнесува 1928,8, минимум 400, а максимум 4700 (табела 13, графикон 13).

Табела 13. Дистрибуција на просечниот број на ласер печати во I група

I група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Ласерски печати	161	1928,8	400,0	4700,0	782,9787

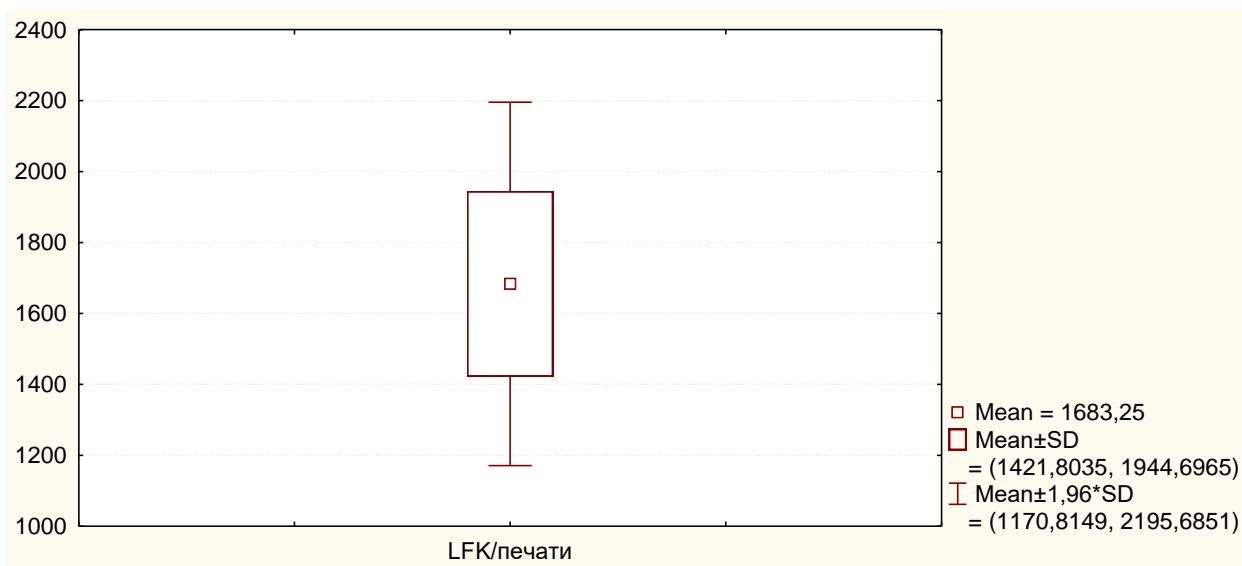


Графикон 13. Дистрибуција на просечниот број на ласер печати во I група

Просечниот број на ласерски печати во II група изнесува 1683,3, минимум 1437,0, а максимум 2046 (табела 13а, графикон 13а).

Табела 13а. Дистрибуција на просечниот број ласерски печати во II група

II група	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Ласерски печати	4	1683,3	1437,0	2046,0	261,4465

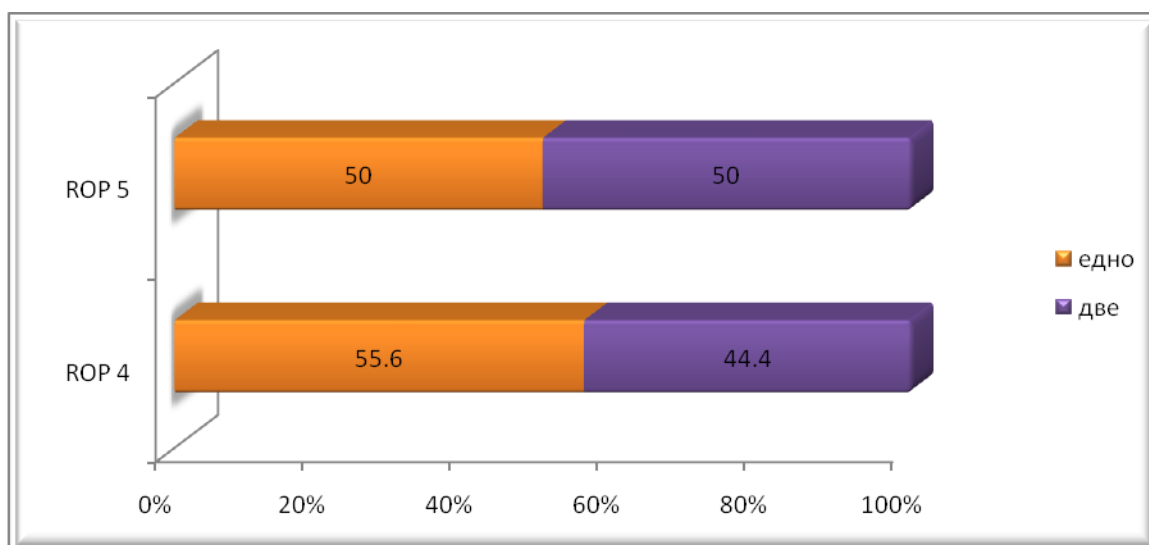


Графикон 13а. Дистрибуција на просечниот број ласерски печати во II група

Кај пациентите од I група, РОП4 се регистрира кај 9 деца (11,5%), кај кои во подеднаков процент се регистрира зафаќање на едното или на двете очи (едно - 55,6% и две - 44,4%) (табела 14, графикон 14).

Табела 14. Дистрибуција на пациентите со РОП4 и РОП5 во однос на зафатените очи во I група

РОП4/око	Број	%
едно	5	55.6
две	4	44.4
вкупно	9	100.0
РОП5/око		
едно	10	50.0
две	10	50.0
вкупно	20	100.0



Графикон 14. Дистрибуција на пациентите со РОП4 и РОП5 во однос на зафатените очи во I група

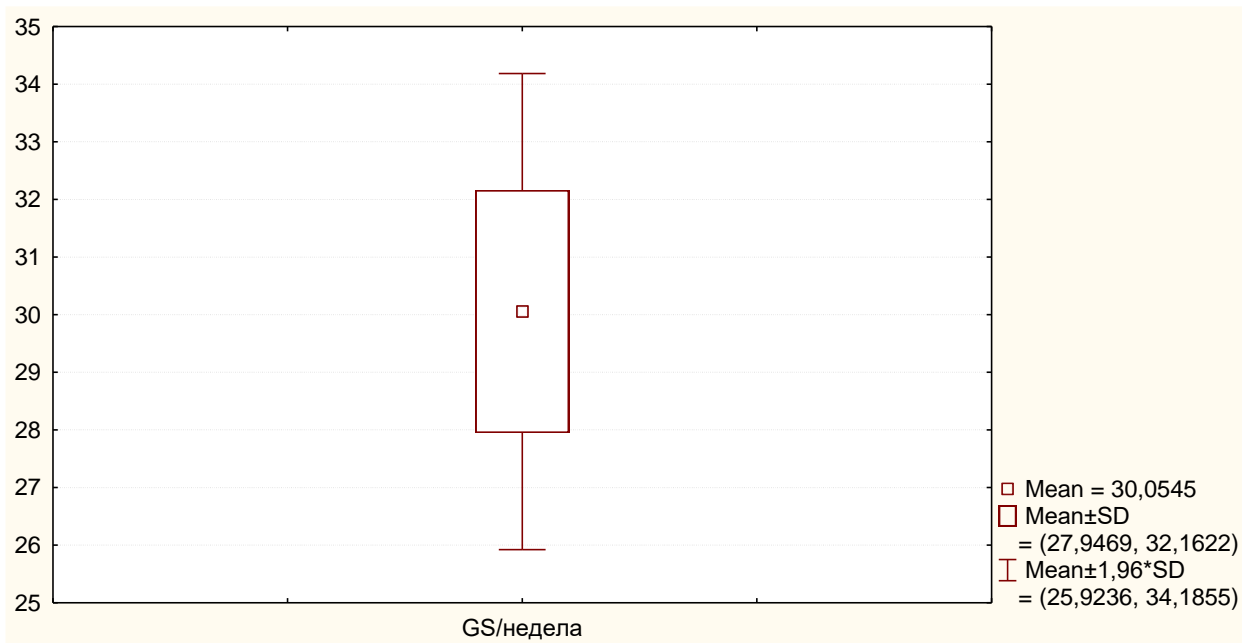
Кај пациентите од I група РОП5 се регистрира кај 10 деца (12,8%), кај кои во подеднаков процент се регистрира зафаќање на едното или двете очи (едно - 50,0% и две - 50,0%).

Кај пациентите од II група, РОП4 и РОП5 не се регистрира.

Во оваа студија 165/1036 прематуруси (15,93%) се третирани со ласерска фотокоагулација и ја формираат групата на ласерирани деца.

Табела 15. Дистрибуција на средната гестациска недела кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Група од ласерирани	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Гестациска недела	165	30,1	24,0	36,0	2,107636



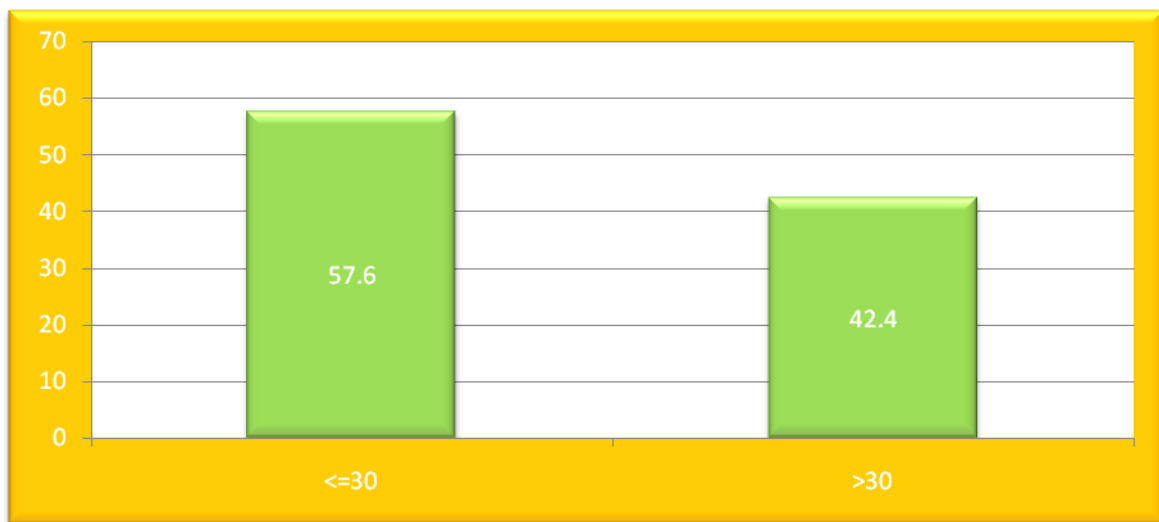
Графикон 15. Дистрибуција на средната гестациска недела кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Средната гестациска недела во групата ласерирани деца изнесува $30,1 \pm 2,1$, минимум 24 недели, а максимум 36,0 недели (табела 15, графикон 15).

Деведесет и пет деца (57,6%) се родени ≤ 30 гестациска недела, а 42,4% над 30 гестациска недела (табела 16, графикон 16). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на гестациската недела под и над 30-тата недела е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0091$).

Табела 16. Дистрибуција според гестациска недела
кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Гестациска недела	Број	%
≤ 30	95	57.6
> 30	70	42.4
Вкупно	165	100.0

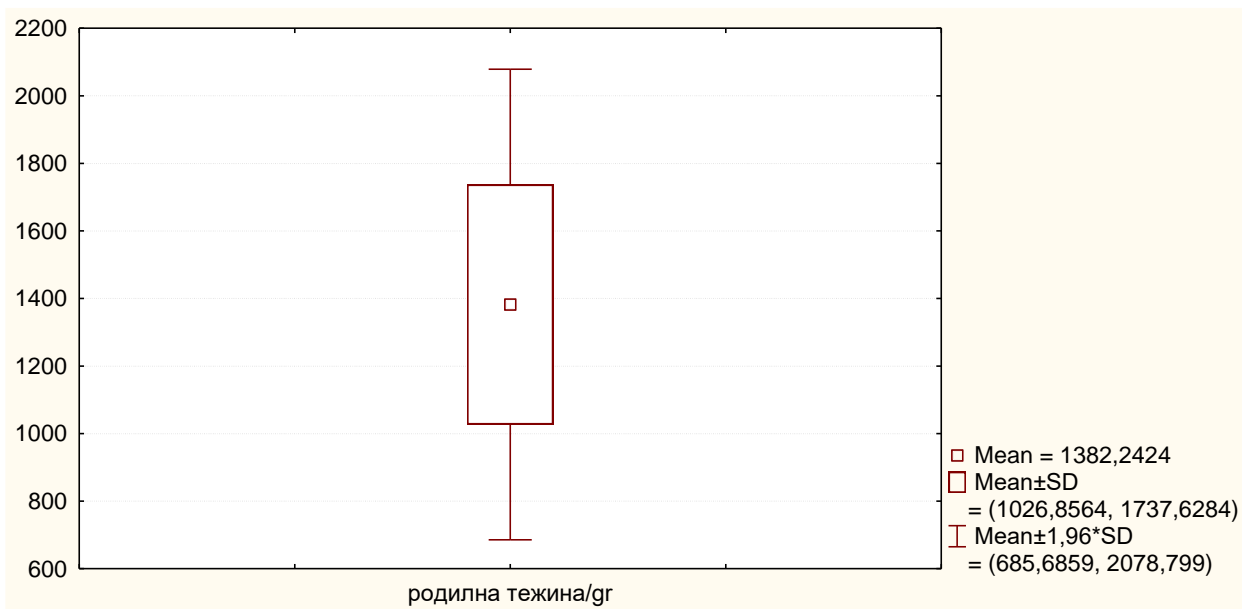


Графикон 16. Дистрибуција според гестациска недела
кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Средната родилна тежина во ласерираната група изнесува $1382,2 \pm 355,4$ грама, минимум 720 грама, а максимум 3720 грама (табела 17, графикон 17).

Табела 17. Дистрибуција на средната родилна тежина кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Група на ласерирани деца	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Родилна тежина	165	1382,2	720,0	3720,0	355,3860

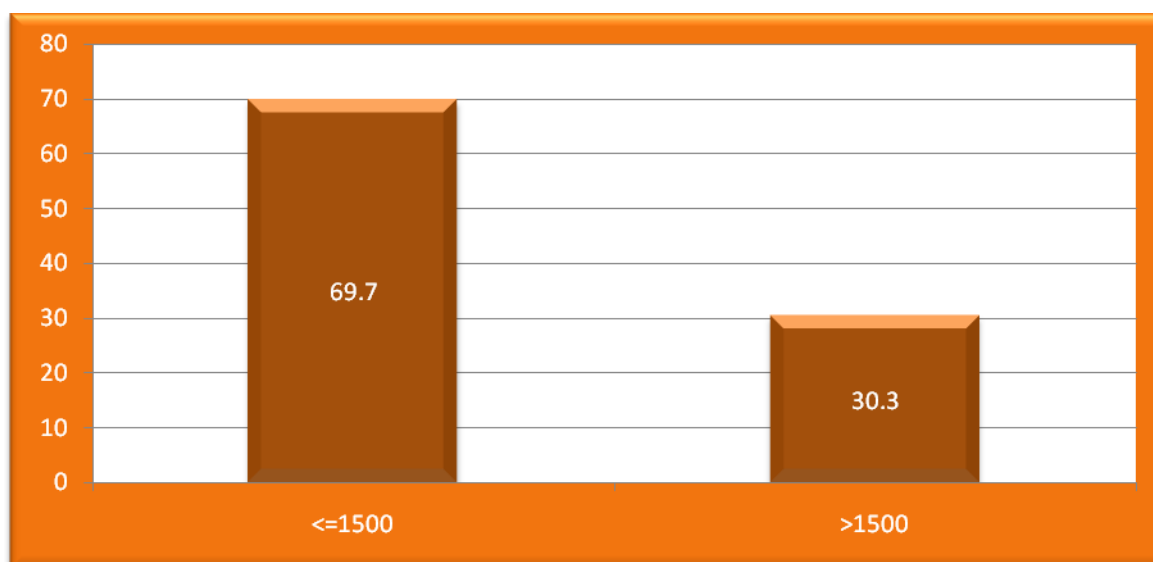


Графикон 17. Дистрибуција на средната родилна тежина кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Сто и петнаесет деца (69,7%) се родени ≤ 1500 грама родилна тежина, а 30,3% над 1500 грама родилна тежина (табела 18, графикон 18). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на родилната тежина под и над 1500 грама, е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$).

Табела 18. Дистрибуција според родилната тежина
кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Родилна тежина/гр.	Број	%
≤ 1500	115	69.7
> 1500	50	30.3
Вкупно	165	100.0



Графикон 18. Дистрибуција според родилната тежина
кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Во табела 19 е прикажан бројот на предвремено родените деца кои се ласерирани, во однос на полот.

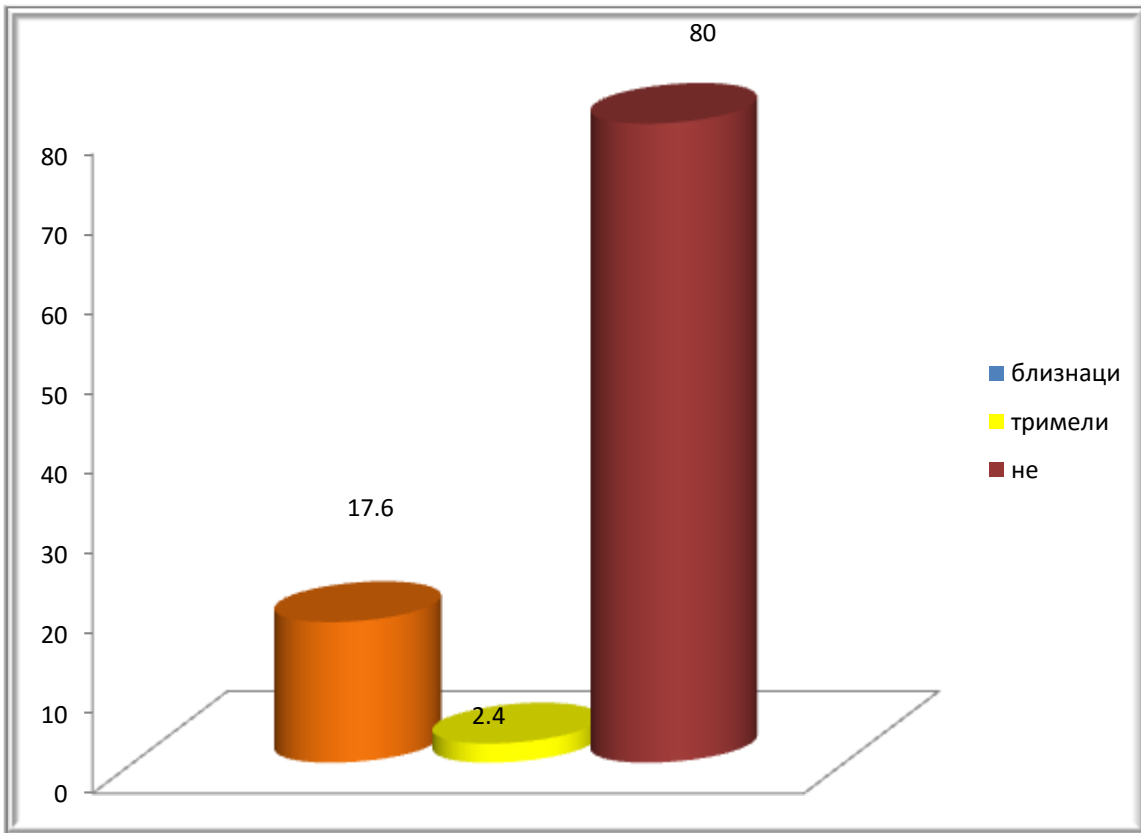
Табела 19. *Дистрибуција според полот на предвремено родените деца кои се ласерирани*

Пол	Број	%
машки	72	43,6
женски	93	56,4
Вкупно	165	100.0

Кај предвремено родените деца кои се ласерирани 17,6% се близнаци и 2,4% се тримели (табела 20, графикон 19).

Табела 20. *Дистрибуција според регистрацијата на близнаци кај предвремено родените деца кои се ласерирани*

Близнаци	29	17,6
Тримели	4	2,4
Не	132	80,0
Вкупно	165	100.0

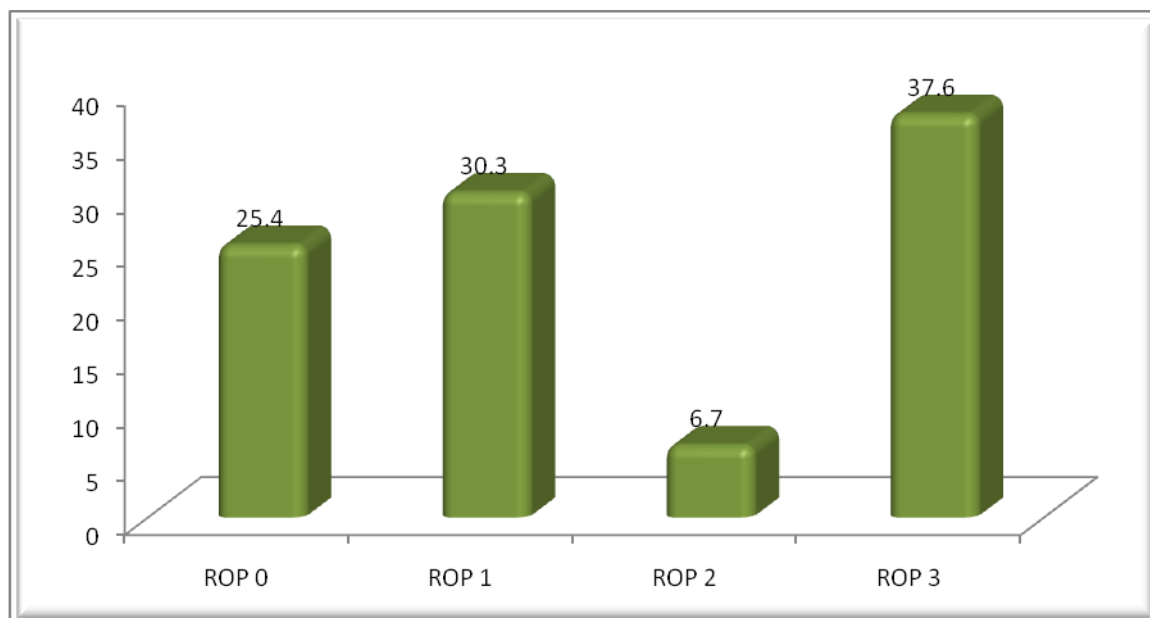


Графикон 19. *Дистрибуција според регистрацијата на близнаци кај предвремено родените деца кои се ласерирани*

Во најголем дел, наодот при првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани, со 37,6% е застапен **РОП 3**, потоа следува со 30,3% - **РОП 1**, со 25,4% **РОП 0** и со 6,7% - **РОП 2** (табела 21, графикон 20).

Табела 21. *Дистрибуција според наодот при првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани*

Наод	Број	%
РОП 0	42	25.4
РОП 1	50	30.3
РОП 2	11	6.7
РОП 3	62	37,6
Вкупно	165	100.0

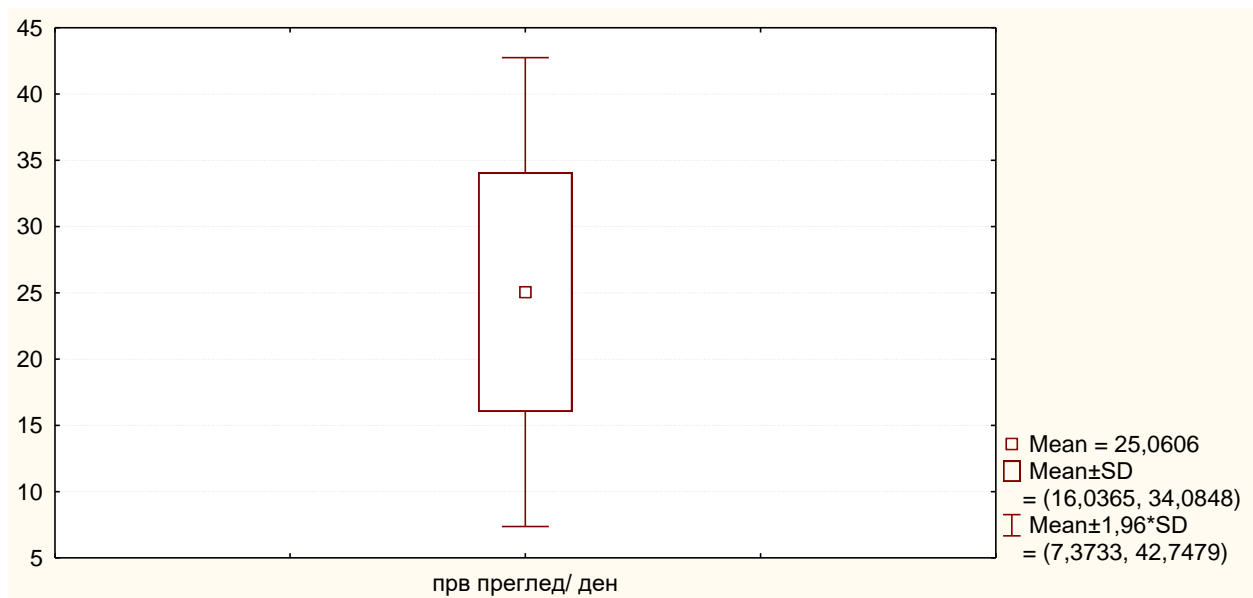


Графикон 20. *Дистрибуција според наодот при првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани*

Просечниот ден на првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани изнесува $25,3 \pm 9,3$, минимум 9. ден, а максимум 73. дена (табела 22, графикон 21).

Табела 22. Дистрибуција на просечниот ден на првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Група од ласерирани	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Ден/контрола	165	25,1	9,0	73,0	9,024153

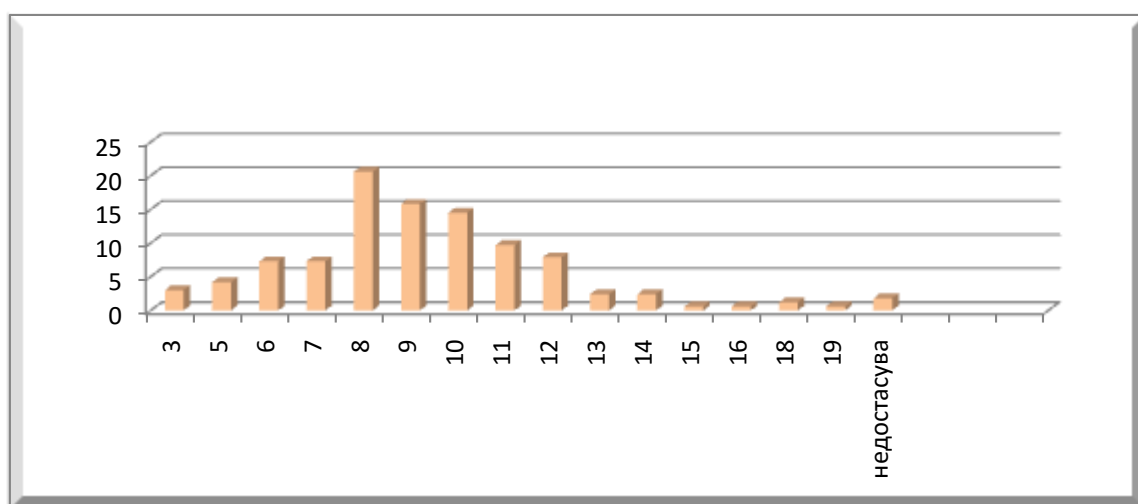


Графикон 21. Дистрибуција на просечниот ден на првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Во најголем процент, односно 20,6% од пациентите имаат по 8 контроли, 15,8% по 9 контрола, 14,5% имаат 10, а 9,7% имаат 11 контроли итн. (табела 23, графикон 22).

Табела 23. Дистрибуција според вкупниот број извршени контроли кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Вкупен број на извршени контроли	број	%
3	5	3,0
5	7	4,2
998	12	7,3
7	12	7,3
8	34	20,6
9	26	15,8
10	24	14,5
11	16	9,7
12	13	7,9
13	4	2,4
14	4	2,4
15	1	0,6
16	1	0,6
18	2	1,2
19	1	0,6
Недостасува	3	1,8

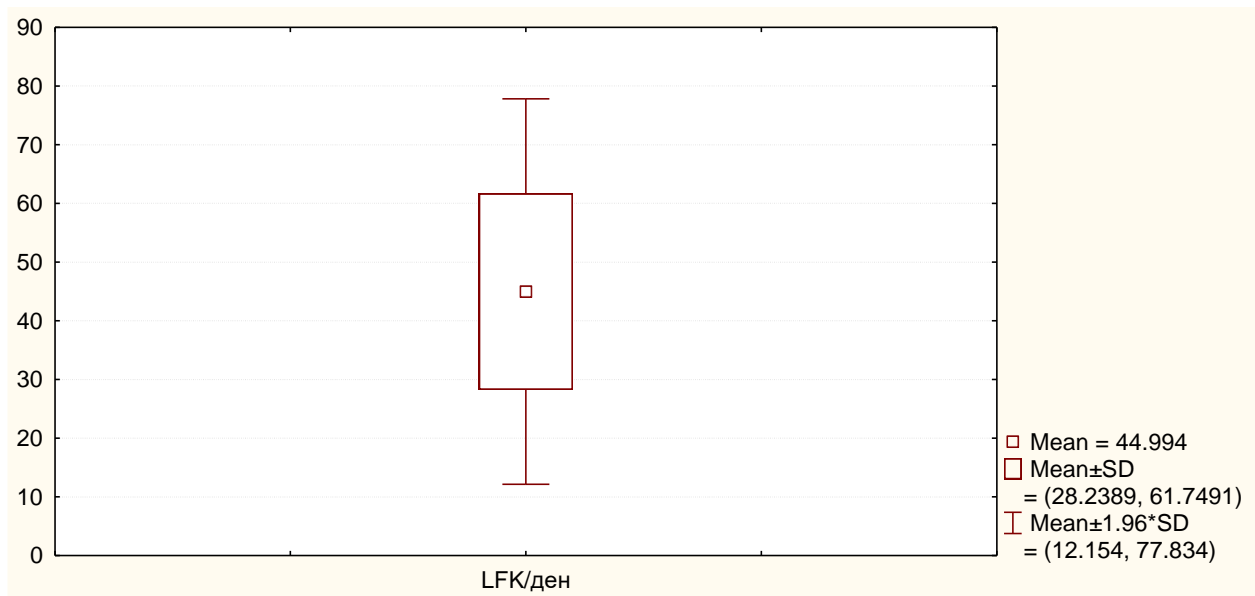


Графикон 22. Дистрибуција според вкупниот број извршени контроли кај предвремено родените деца кои се ласерирани

Просечниот ден кога пациентот е ласериран кај предвремено родените деца од групата ласерирани изнесува 44,9 дена, минимум 12., а максимум 122. ден (табела 24, графикон 23).

Табела 24. Дистрибуција на просечниот ден кога пациентот е ласериран кај предвремено родените деца од групата ласерирани

Група од ласерирани	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
ЛФК/ден	165	44,9	12,0	122,0	16,77977

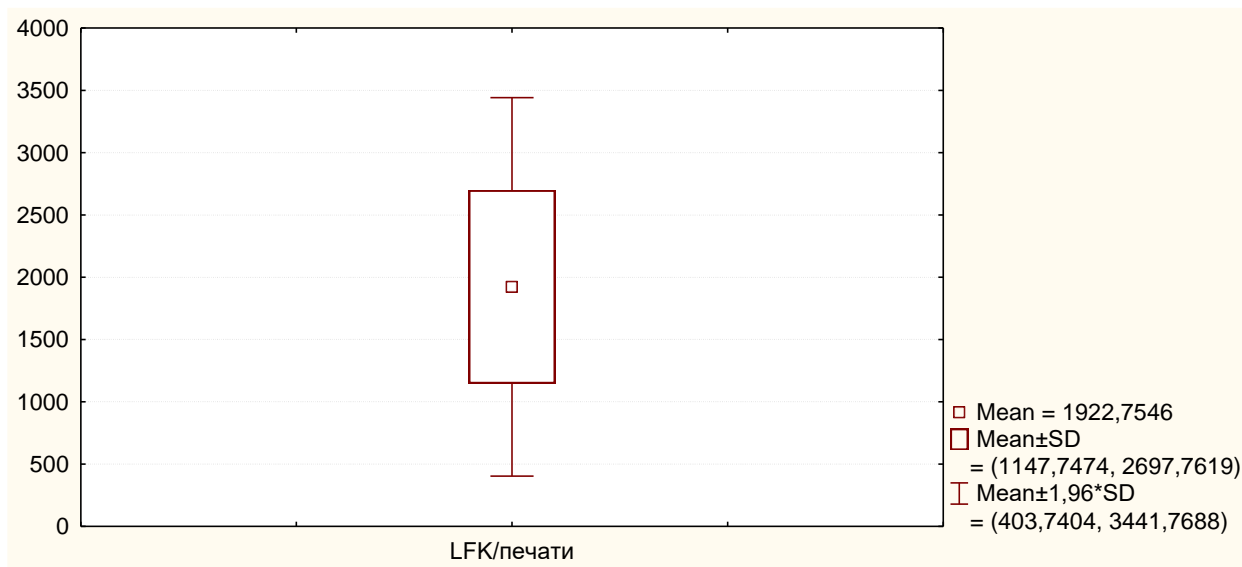


Графикон 23. Дистрибуција на просечниот ден кога пациентот е ласериран кај предвремено родените деца од групата ласерирани

Просечниот број на ласерски печати кај предвремено родените деца од групата ласерирани изнесува 1922,8, минимум 400, а максимум 4700 (табела 25, графикон 24).

Табела 25. Дистрибуција на просечниот број ласерски печати кај предвремено родените деца од групата ласерирани

Група од ласерирани	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Ласерски печати	163	1922,8	400,0	4700,0	775,0072



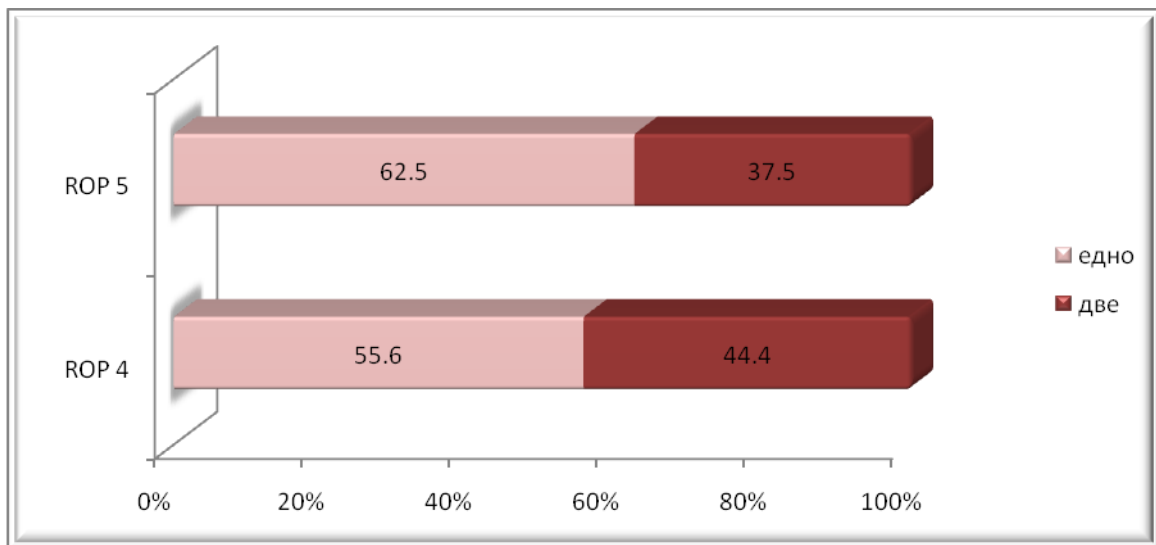
Графикон 24. Дистрибуција на просечниот број ласерски печати кај предвремено родените деца од групата ласерирани

Кај пациентите, т.е. предвремено родените деца од групата ласерирани, РОП5 се регистрира кај 10 (62,5%) на едното око и кај 37,5% на двете очи.

Кај пациентите, т.е. предвремено родените деца од групата ласерирани, РОП4 се регистрира кај 5 (55,6%), на едното око и кај 44,4% на двете очи (табела 26, графикон 25).

Табела 26. Дистрибуција на пациентите со РОП4 и РОП5 во однос на зафатените очи кај предвремено родените деца од групата ласерирани

РОП4/око	Број	%
Едно	5	55.6
Две	4	44.4
Вкупно	9	100.0
РОП5/око		
Едно	10	62.5
Две	6	37.5
Вкупно	16	100.0



Графикон 25. Дистрибуција на пациентите со РОП4 и РОП5 во однос на зафатените очи кај предвремено родените деца од групата ласерирани

6. ДИСКУСИЈА

Прематурна ретинопатија е главниот причинител на слепило кај детската популација, која во голем број случаи може да се спречи. Примарната превенција на РОП е да се спречи предвременото породување. Иако антенаталната акушерска нега во Македонија покажува тренд на подобрување, сепак заостанува зад онаа на развиените земји.

Со предвременото раѓање животните услови се реализираат во динамична средина со променливи параметри. Проблемот што овде се јавува е незрелоста во регулирање на односите со надворешната средина и специфичностите на потребите.

Согледувањето на сложеноста на проблемот на теоријата на генезата, развојот и напредувањето на прематурната ретинопатија и можноста за превенција, наметнуваат постојана динамика на прашања со кои се сретнуваат неонатолозите, офталмолозите и базичните научници.

Во клиничката работа се истакнува превенцијата, која се спроведува во рамките на неонатолошката нега на прематурите. Примената на кислород за време на лекувањето и негата бара постојано мониторирање. Кислородот се опсервира во двојна улога, како фактор за настанување прематурна ретинопатија и како фактор на нејзина превенција. Ниската гестациска возраст и ниската родилна тежина се главните фактори на ризик за РОП (22). Двата фактора се поврзани со степенот на незрелост на развојот на невралната и васкуларната ретина при раѓање, а со тоа и вулнерабилноста за ретинален инзулт. Кај прематурите постои силна поврзаност помеѓу раните постнатални ниски концентрации на ИГФ-1 во серумот и развојот на РОП, како и на други болести врзани со прематуритетот (181).

Хипергликемијата, инсулинот, неонаталните инфекции се исто така фактори на ризик за развој на РОП. Неонаталната бактериемија е поврзана со развојот на тешките форми на РОП кај прематурите со екстремно ниска гестациска возраст. Трансфузијата на крв и крвните деривати, исто така се сугерирани како можен фактор на ризик за развој на РОП, но научниците немаат објавено докази за поврзаност помеѓу трансфузијата и РОП.

Генетскиот фактор може исто така да има големо влијание врз ризикот за развој на РОП. Болеста се јавува почесто кај прематуруси од бела раса, отколку кај црната раса, како и почесто се јавува кај машкиот пол, за разлика од женскиот пол.

Преваленцата на РОП е редуцирана со рестрикцијата на примена на кислородот. Со подобрување на негата се овозможува преживување на децата со мала телесна тежина и ниска гестација, со недоволно развиени системи на органи. Со негата и одржувањето на предвременно родените деца со зголемен збир фактори на ризик во преживувањето, се зголемува инциденцата на РОП и се зголемува со поместување кон потешките стадиуми (209). Инциденцата на РОП расте со степенот на прематуритетот на детето, односно колку што е детето родено предвременно толку е поголема веројатноста да се развијат потешки форми на РОП (210).

Прематурната ретинопатија претставува процес што се манифестира со развојни неправилности на васкуларната мрежа кај предвременно родените деца. Со предвременото породување, дел од процесот на васкулогенезата продолжува во екстраутерини услови, што може да биде причина за развој на прематурна ретинопатија.

Офталмолошкиот скрининг е многу важна алатка за детектирање на прематуруси со ризик за развој на прематурна ретинопатија. Идеалната програма за скрининг треба да опфати детекција на сите случаи на прематурна ретинопатија и да ги следи, а истовремено треба да се избегнат непотребните прегледи. Програмата за скрининг се развива во тесна соработка со педијатар-неонатолог, и офталмолог.

Базично испитување во клиничкиот пристап на прематурна ретинопатија, е офталмолошкиот скрининг. Добрата селекција на децата со висок ризик за појава на прематурна ретинопатија и навремено започнување на прегледите овозможува ш правилно спроведување превенција и лекување.

Високоразвиените држави имаат упатства на национален скрининг. Покрај постојаната соработка на неонатолог кој го води мониторингот на општата состојба, критериумите за влез во скрининг-програмата може да се прошират. Така, со укажување на присуство и на други можни фактори на ризик, прематурусите со поголема гестација и поголема телесна тежина влегуваат во скрининг.

Стратегија на скринингот кај прематурна ретинопатија се состои во тоа да при прегледите на очното дно на прематурчињата да се најдат неправилности на развојот на крвната мрежа, со цел откривање на активен облик на прематурна ретинопатија и навремено лекување за да се спречи понатамошниот развој.

Технолошкиот исчекор со поставување на ласерот на индиректен офталмоскоп, овозможува примена на ласер во лекување на активниот стадиум на РОП.

Во нашето истражување се вклучени деца од неколку здравствени установи, и тоа: Единицата за интензивна неонатолошка нега и терапија при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Единицата за интензивна неонатолошка нега и терапија и Одделот за неонатологија при Универзитетската клиника за детски болести и Кабинетот за прематурна ретинопатија при Универзитетската клиника за очни болести во Скопје, во период од мај 2009 до мај 2014 година.

Во нашето истражување, кај популација од предвремено родени деца, РОП развиле 24,13% (250/1036). Од вкупниот број прематуриси со РОП, 66,0% (165/250) развиле трет степен и имале индикација за ласерска фотокоагулација, што претставува 15,93% (165/1036). Известувањата за процентуалната застапеност на РОП во различни држави покажуваат голема варијабилност. Причините за тоа се многубројни – од преживување на прематуриси со екстремна незрелост, кои во високоразвиените држави се под голем ризик за развој на РОП, до зголемена процентуалната застапеност во земјите во развој поради недостаток на неонатална грижа, но сепак доволна да преживуваат прематуриси со значаен морбидитет. Податоците за процентуалната застапеност на РОП за некои европски држави се изнесени во табелата 27 (211).

Табела 27. Дистрибуција на процентуалната застапеност на РОП и бројот на прематуриси со индикација за ЛФК во некои европски држави

	Вкупно РОП (%)	Ласерирани деца (%)	Популација	Број на следени деца	Период на следење
Холандија (212) (централна)	40.9	3.3	Регија	538	1991 - 1995
Унгарија (213)	6.3	4.6	Регија	570	1989 - 2009
Шкотска (214)	17	9	Регија	474	1990 - 2004
Шведска (175)	н.и.	34	Држава	497	2004 - 2007
Шпанија (215) (Мурсија)	32.1	15.6	Регија	115	2004
Франција (216)	15.0	3.0	Болница	161	2002 - 2004
Финска (217)	н.и.	5.0	Држава	511	1999 - 2000
Данска (218)	н.и.	3.5	Држава	4748	2001 - 2005
Велика Британија (219)	н.и.	11.9	Регија	302	1995 - 1999
Хрватска (220)	17.2	6.3	Болница	221	2001 - 2008
Србија (221)	38.07	16.59	Регија	205	1995 - 2000
Македонија	24.13	15.93	Држава	1036	2009 - 2014

Во I група средната вредност на гестациската возраст на прематурните деца е $31,7 \pm 2,1$ недели. Најмалото дете е со ГВ 24,0 недели, а најголемото со 36,0 недели. 205/764 (26,8%) деца се родени ≤ 30 гестациска недела, а 559/764 или 73,2% над 30-тата гестациска недела. Овој податок покажува дека поголем број од прематурите се родени над 30-тата гестациска недела и нестабилната клиничка слика, како и дополнителните ризик-фактори во текот на развојот биле причина за вклучување во скрининг-програмата. Процентуалната разлика што се регистрира во однос на гестациската недела под и над 30-тата недела е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$).

Средната родилна тежина во I група изнесува $1559,4 \pm 286,1$ грам, минимум 720 грама, а максимум 2000 грама. Процентуалната разлика што се регистрира во однос на родилната тежина под и над 1500 грама е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$). Според полот на прематурите во оваа група, 352 (46,1%) се деца од машкиот пол, а 412 (53,9%) се од женскиот пол. Процентуалната разлика што се регистрира во однос на полот е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0014$).

Средната гестациска недела во II група изнесува $34,0 \pm 1,1$, минимум 31 недели, а максимум 36,0 недели. 310 (40,6%) деца се родени со ≤ 1500 грама. Средната родилна тежина во II група изнесува $2314,9 \pm 279,9$ грама, минимум 2000 грама, а максимум 3720 грама. 164 (57,1%) од прегледаните прематуриси се од машкиот пол, додека во ова подгрупа 123 (42,9%) се од женскиот пол. Во првата група 213/764 (27,9%) прематуриси се близнаци, а во втората 60/272 (22,1%). Тримели се 20/764 (2,6%) во првата, а 3/272 (1,1%) во втората подгрупа.

На првиот преглед, кај првата подгрупа се регистрирани 563/764 (73,7%) без знаци за РОП, додека кај 201/764 (22,3%) се со кој било степен на РОП. Вреди да се потенцира дека 66/764 (8,6%) се со РОП 3 и имале индикација за ласерска фотокоагулација. Кај едно дете е констатирано РОП 5 и е изведена парс плана витректонија (ППВ). Во втората група, кај 96,7% (263/272), децата се без знаци за РОП, 8/272 (2,9%) се со РОП 1, додека 1/272 (0,4%) е со РОП 3. Со овие резултати уште еднаш се докажува дека гестациската возраст и родилната тежини се главни ризик-фактори за појава на РОП.

Според протоколот на ААО, точно е дефинирано кога треба да се направи првиот преглед на прематурите. Во оваа студија во првата група првиот преглед е направен во просек на 20,8. ден, додека во втората група на 19,9. ден.

Комплетна васкуларизација без појава на РОП во првата група е постигната кај 600/764 деца, и тоа во просек за 44,5 дена, додека во втората група кај 267/272 со просек за 32,1 ден.

Од I група, ласерирани се 161/764 пациенти - 21,0% од вкупниот број. Просечниот ден кога пациентот е ласериран во I група изнесува 44,9 дена, минимум 12., а максимум 122. ден. Од II група, ласерирани се 4/272 пациенти - 1,5% од вкупниот број. Просечниот ден кога пациентот е ласериран во II група изнесува 47,3 дена, минимум 27., а максимум 62. ден.

Кај пациентите од I група, РОП4 се регистрира кај 9 деца (11,5%), кај кои во подеднаков процент се регистрира зафаќање на едното или на двете очи (едно-55,6% и две - 44,4%) (табела, графикон 14), додека РОП5 се регистрира кај 20/764 (12,8%), кај кои во подеднаков процент се регистрира зафаќање на едното или на двете очи (едно - 50,0% и две - 50,0%). Кај пациентите од II подгрупа, РОП4 и РОП5 не се регистрира.

Вкупниот број деца третирани со ласерска фотокоагулација е 165. Средната гестациска недела во групата ласерирани деца изнесува $30,1 \pm 2,1$, минимум 24 недели, а максимум 36,0 недели. 95/165 (57,2%) деца се родени ≤ 30 гестациска недела, а 42,8% над 30 гестациска недела. Процентуалната разлика што се регистрира во однос на гестациската недела под и над 30 недела е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0091$). Средната родилна тежина во ласерираната подгрупа изнесува $1382,2 \pm 355,39$ грама, минимум 720 грама, а максимум 3720 грама. 115/165 (69,7%) деца се родени ≤ 1500 грама, а 50/165 (30,3%) над 1500 грама. Процентуалната разлика која се регистрира во однос на родилната тежина под и над 1500 грама е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$).

Средната родилна тежина на прематурусите кои имале индикација за тремтан во САД е 763 грама, со распон од 415 - 1255 грама, додека средната гестациската недела е 25,4 недели, со распон од 23 - 29 недели. Слично е и во другите развиени држави, од РОП се разболуваат најнезрелите деца, додека кај зрелите деца речиси и не се јавува. За разлика од ова, во слаборазвиените земји, како Индија, средната родилна тежина на децата со РОП е 1167, но со широк распон од 600 - 2060 грама. Во државите на Јужна Америка – Аргентина, Чиле и Бразил – средната родилна тежина е околу 1000 гр, со потесен распон, но со големи варијабилности во рамките на државите, но и во истиот град (211).

Резултатите кои се добиени во нашето истражување се слични со резултатите од слаборазвиените држави или средноразвиените држави. Потешкотиите кои директно

произлегуваат од широкиот распон на децата кои развиваат РОП во таквите земји, се причина за вклучување на голем број од популацијата на предвремено родени деца во скрининг-програмата за РОП. Затоа, бројот на децата кои треба да бидат офталмолошки следени во земји со побројно население, треба да биде поголем отколку во развиените земји, што дополнително ја оптоварува скрининг-програмата и дополнително го прави несоодветен и непотполен.

Според полот, во I група 46,1% (352/764) деца се од машкиот пол, а 53,9% (412/764) се од женскиот пол (табела и графикон 6). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на полот е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0014$). Во II група, 57,4% (156/272) се од машки пол, додека 42,6% (116/272) се од женски пол. Процентуалната разлика што се регистрира во однос на полот во II група е статистички значајна за $p < 0,05$ ($p = 0.0007$).

Кај предвремено родените деца од I група, 27,9% (213/764) прематуриси се регистрираат близнаци и 2,6% (20/764) се регистрираат тримели, додека во II група 22,1% (60/272) се близнаци, а 1,1% (3/272) се тримели. Овој висок процент на многуплодни бремености со сигурност е поврзан со воведувањето на инвитро-фертилизација во Република Македонија.

Според полот 72/165 (43,6%) од предвремено родените деца кои се третирани со ЛФК се од машки пол, додека 93/165 (56,4%) се од женскиот пол. Близнаци се 29/165 (17,6%), а тримели се 4/165 (2,4%).

Според наодот при првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани, 42/165 (25,4%) се со РОП 0, 50/165 (30,3%) со РОП1, со РОП 2 се 11/165 (6,7%) додека со РОП 3 се 62/165 (37,6%). Овде треба да се истакне дека просечниот ден на првиот преглед кај предвремено родените деца кои се ласерирани изнесува $25,3 \pm 9,3$, минимум 9. ден, а максимум 73. ден, додека просечниот ден кога пациентот е ласериран кај предвремено родените деца од групата ласерирани изнесува 44,9 дена, минимум 12., а максимум 122. ден. Просечниот број на ласерски печати кај предвремено родените деца од групата ласерирани изнесува 1922,8, минимум 400, а максимум 4700.

Кај пациентите, т.е. предвремено родените деца од групата ласерирани, РОП 4 се регистрира кај 5/165 (55,6%), на едно око и кај 4/165 (44,4%) на двете очи. Кај прематурисите од групата ласерирани, РОП5 се регистрира кај 10/165 (62,5%) на едно око и кај 6/165 (37,5%) на двете очи.

7. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Прематурната ретинопатија како главна причина за слепило кај децата, претставува исклучително важен заеднички проблем со кој се соочуваат педијатрите и офталмолозите во медицинската пракса.

2. Скринингот за РОП за прв пат е спроведен во Р. Македонија и е реализиран кај 1036 прематуруси.

Селекцијата е направена врз основа на усвоените критериуми за доктринарен пристап, како и, дополнително, според неонатолошката проценка за поставување индикација за скрининг.

3. Анализата на резултатите од скринингот утврди присуство на активна прематурна ретинопатија како индикација за активно лекување кај 165 (15.93%) испитаници што се третирани со ласерофотокоагулација, од кои 95 (57,2%) се прематуруси $\leq 30\text{ГН}$, а 70 (42,8%) над 30ГН ($p < 0,05$).

4. Гестациската старост и родилната тежина беа клучни критериуми во селекција на пациентите заради утврдување на нивното влијание врз развојот на прематурната ретинопатија.

Добиените резултати покажаа дека гестациската старост има забележителна значајност ($p < 0,05$) за развој на прематурната ретинопатија во однос на родилната тежина, како единечни параметри.

5. Врз анализа на наодите од скринингот, водечките критериуми за скрининг можат да се модифицираат кон повисоките вредности на родилната тежина и гестациската возраст според перинаталните околности и улогата на другите параметри како дополнителни ризик-фактори.

6. Резултатите од првиот преглед на скринингот го утврдија следново:

- потполно и правилно развиена крвна мрежа на ретината се регистрира кај 563/764 (73,7%) прематурни деца во I група, додека 263/272 (96,7%) во II група.
- непотполно развиена крвна мрежа или определен стадиум на РОП во I група се регистрира кај 201/764 (%) прематурчиња, додека во II група кај 9/263 (3,3%).

Во групата на ласерирани деца, наодот при првиот преглед покажува дека 42/165 прематуруси (25,4%) се со РОП 0, додека 50/165 (30,3%) РОП 1, 11/165 (6,7%) РОП 2 и РОП 3 се регистрира кај 62/165 (37,6%).

7. Третманот со ласерофотокоагулација кај активните форми на РОП претставува единствен ефикасен третман на избор за постигнување на посакуваните резултати.

8. Врз основа на горенаведените заклучоци, даваме препораки што претставуваат рационален пристап за детекција на РОП во РМ, базирајќи се, пред сè, на усвоените протоколи, но при тоа земајќи ја предвид и организациската поставеност и степенот на развој на перинатолошката служба во нашата земја.

Препорачан протокол за спроведување мерки за рана детекција на активните форми на РОП и намалување на нејзината инциденца:

1. Превенција на предвременото породување со усвојување на национална програма за селекција на ризични бремености и подобрување на антенаталната грижа, како што тоа се спроведува во развиените земји. Прематуритетот е скап и опасен.

2. Да се дефинираат пошироки критериуми за вклучување на прематурите во скрининг-програма за рано откривање на прематурна ретинопатија, со тоа што инклузионите критериуми да бидат РТ до 2000 гр и ГН до 34 нед. или да се (ре)дефинира неонаталниот критериум „нестабилна клинички слика“ со задржување на постоечките критериуми за вклучување со $РТ \leq 1500$ гр и/или $ГН \leq 32$ недела.

3. Временската рамка на првиот преглед врзан за ГН да се спроведува според предложениот план:

Гестациска недела (ГН)	Прв преглед (нед.)
24	7
25	6
26	5
27	4
28	4
29	4
30	4
Повозрасните деца со ризик-фактори	4

4. При секоја индикација за лекување на РОП, третманот да се спроведе колку што е можно побрзо (особено ако болеста се развива во зоната I, да нема одлагање за повеќе од 48 часа).

5. Да се формира национален регистар за недоносени деца со мала РТ со цел да се одредат и да се дефинираат клучните перинатални ризик-фактори кои дополнително партиципираат во развојот на РОП, посебно во преминот од понизок во повисок стадиум на РОП.

8. ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

РОП	прематурна ретинопатија	анг. Retinopathy of prematurity
ГВ	гестациска возраст	време од првиот ден на последната менструација до денот на породување
РТ	родилна тежина	
*ДКТ	дополнителна кислородна терапија	
SWEDROP	Шведски национален регистар за РОП	анг. Swedish national register for retinopathy of prematurity
VEGF	Фактори на раст на ендотелот на крвните садови	анг. Vascular Endothelial Growth Factor
mRNA	информациска RNA	анг. mRNA - messenger RNA
ПМВ	постменструален возраст	гестациска возраст + хронолошка возраст
PaO2	парцијален притисок на кислород	
ЕИНТ	единиците за интензивна неонатолошка нега и терапија	
ЕПО	еритропоетин	
IGF-1	фактор на раст сличен на инсулин	анг. Insulin like growth factor 1
Cryo-ROP	клиничко истражување	анг. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity
STOP- ROP	клиничко истражување	
ETROP	клиничко истражување	анг. Early Treatment Retinopathy of Prematurity
Light-ROP	клиничко истражување	
AP-ROP	агресивна постериорна прематурна ретинопатија	анг. <i>Aggressive posterior ROP</i>
ЛФК	ласерска фотокоагулација	
BEAT-ROP	клиничко истражување	(анг. Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity)
ППВ	парс плана витректомија	
ICROP	Интернационална класификација за прематурна ретинопатија	анг. International Classification for Retinopathy of Prematurity

9. ЛІТЕРАТУРА

1. 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):189-195.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1942; 25:203–204.
3. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. *Arch Ophthalmol*. 1943; 29:36–53.
4. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of neonatal fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust*. 1951; 2:48.
5. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observation. *Am J Ophthalmol*. 1952; 35(9):1248-53.
6. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasias. *Br J Ophthalmol*. 1954; 38:397-430.
7. Silverman WA, editors. *Retrolental fibroplasia: a modern parable*. New York: Grune & Stratton; 1980.
8. King M. Retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol*. 1950; 43:695–709.
9. Avery ME, Oppenheimer EH. Recent advances in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr*. 1960; 57:553–559.

10. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child*. 1963; 38:579–588.
11. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev*. 1972; 42:69-89.
12. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasias. *Lancet*. 1973; 2:954–956.
13. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O’Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997; 350:12-14.
14. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Human Development*. 2008; 84:77–82.
15. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ. Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics*. 2004; 113:790–799.
16. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
17. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 (suppl 1): S1.
18. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151–61.
19. Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmstrom GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1315–19.
20. Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, et al. 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, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, for the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990–96.
23. Weber C, Weninger M, Klebermass K, et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999–2001. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 740–46.
24. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007; 119: 29–36.
25. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 359–61.
26. Lundqvist P, Kallen K, Hallstrom I, Westas LH. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Acta Paediatr* 2009; 98: 648–53.
27. Haines L, Fielder AR, Scrivener R, Wilkinson AR, Pollock JI, for the Royal College of Paediatrics and Child Health, the Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity in the UK I: the organisation of services for screening and treatment. *Eye (Lond)* 2002; 16: 33–38.
28. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F240–44.

29. Holmstrom GE, Hellstrom A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1418–24.
30. Rivera JC, Sapienza P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011; 100: 343–53.
31. Tan SZ, Dhaliwal C, Becher JC, Fleck B. Trends in the incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, south-east Scotland, from 1990 to 2009. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F310–11.
32. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics* 2004; 113: 1653–57.
33. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 320–25.
34. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 451–58.
35. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 93–99.
36. Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics* 2010; 126: e410–17.
37. Darlow BA, Zin AA, Becroft G, Moreira ME, Gilbert CE. Capacity building of nurses providing neonatal care in Rio de Janeiro, Brazil: methods for the POINTS of care project to enhance nursing education and reduce adverse neonatal outcomes. *BMC Nurs* 2012; 11: 3.
38. Yu, D.Y. and S.J. Cringle, Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res*, 2001. 20(2): p. 175-208.

39. Buono RJ, Lang RK, Hypoxic repression of lactate dehydrogenase-B in retina. *Exp Eye Res*, 1999. 69(6): p. 685-93.
40. Napper G.A., Pianta M.J., Kalloniatis M. Localization of amino acid neurotransmitters following in vitro ischemia and anoxia in the rat retina. *Vis Neurosci.*, 2001. 18(3): p.413-27.
41. Marmor M.F., *Retinal and retinal pigment epithelial physiology in vitreoretinal disease.* Thieme Medical Publishers, Inc.,: New York. P. 25-38.
42. Ellis E.A.G, Somogyi-Mann M, Grant M.B. Increased H₂O₂, vascular endothelial growth factor and receptors in the retina of the BBZ/Wor diabetic rat. *Free Radic Biol Med*, 2000. 28(1): p.91-101.
43. Tripathi BJ, Tripathi RC, Cellular and subcellular events in retinopathy of oxygen toxicity with a preliminary report on the preventive rol of vitamin E and gamma-aminobutyric acid: a study in vitro. *Current Eye Research*, 1984. 3(1): p.193-208.
- 44.Pournaras CJ, *Retinal Oxygen Distribution. Its role in the physiology of the vasoproliferative microangiopathies.* *Retina*, 1995. 15: p.3322-47.
- 45.Setty BN, Ganley C, Stuart MJ. Effect of changes in oxygen tension on vascular and platelet hydroxyacid metabolites. *Pediatrics*, 1985. 75(5): p.911-5.
46. Taylor CM at al. Effect of oxygen tension on the quantities of procollagenase-activating angiogenic factor present in the developing kitten retina. *British Journal of Ophthalmology*, 1986. 70(3): p.162-5.
- 47.Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye. Past, present and future. *Archives of Ophtalmology*, 1996.114(10): p.1252-4.
48. Robbins SG et al. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in vascular and non-vascular cells of the normal and oxygen-injured rat retina. *Growth Factors*. 1997. 14(4): p.229-41.

49. Donahue ML et al. Retinal vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression is altered in relation to neovascularisation in oxygen induced retinopathy. *Current Eye Research*, 1996. 15(2): p. 175-84.
50. Giatromanolaki A et al. Relation of hypoxia inducible factor 1 alpha and 2 alpha in operable non-small cell lung cancer to angiogenic/molecular profile of tumours and survival. *Br J Cancer*, 2001. 85(6): p.881-90.
51. Alon T. et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nature Medicine*, 1995. 1(10): p. 1024-8.
52. Dorey CK et al. Correlation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor with extraretinal neovascularisation in the rat. *Archives of Ophthalmology*, 1996. 114(10): p. 1210-7.
53. Ernest JT, Goldstick TK. Retinal oxygen tension and oxygen reactivity in retinopathy of prematurity in kittens. *Investigative Ophthalmology and visual Science*, 1984. 25(10): p. 1129-34.
54. Stiris T. et al. Effect of cyclooxygenase inhibition on retinal and choroidal blood flow during hypercarbia in newborn piglets. *Pediatric Research*, 1992. 31(2): p. 127-30.
55. Brown SM, Jampol LM. New concepts of regulation of retinal vessel tone. *Arch Ophthalmol*, 1996. 114: p. 199-204.
56. Yu DY et al. Intraretinal oxygen distribution in the rat with graded systemic hyperoxia and hypercapnia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999. 40(9):p. 2082-7.
57. Brooks SE et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in NOS-deficient mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2001. 42(1): p. 222-8.
58. Roth S. Role of nitric oxide in retinal cell death. *Clinical Neuroscience*, 1997. 4(5): p.216-23.

59. Boo Y.C.S, Boyd G, Shiojima N, Walsh K, Du J, Jo H. Shear stress stimulates phosphorylation of NOS at SER1179 by Akt-independent mechanism – Role of protein kinase A. *J Biol Chem*, 2001. 29.
60. Koss M.C, Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow. *Eur J Pharmacol*, 1999. 374(2): p. 161-74.
61. Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 2001. 20(6): p. 823-47.
62. Chemtob S, et al. Peroxide-cyclooxygenase interactions in postasphyxial changes in retinal and choroidal hemodynamics. *Journal of Applied Physiology*, 1995. 78(6): p. 2039-46.
63. Stuart MJ, Phelps DL, Setty BN. Changes in oxygen tension and effects on cyclooxygenase metabolites: III. Decrease of retinal prostacyclin in kittens exposed to hyperoxia. *Pediatrics*, 1998. 82(3): p.367-72.
64. Hardy P et al. Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. *Cardiovascular Research*, 2000. 47(3): p. 489-509.
65. Klager C et al. An elevated level of copper zinc superoxide dismutase fails to prevent oxygen induced retinopathy in mice. *Br J Ophthalmol*, 1996. 80: p. 429-34.
66. Smith LE et al. Alterations in endothelial superoxide dismutase levels as a function of growth state in vitro. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1992. 33(1): p. 36-41.
67. Anderson RE, Kretzer FL, Rapp LM. Free radicals and ocular disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1994. 366: p. 73-86.
68. Caddell JL. Hypothesis: the possible role of magnesium and copper deficiency in retinopathy of prematurity. *Magnesium Research*, 1995. 8(3): p. 261-70.
69. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102(8):1130-1134.

70. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105:906-912.
71. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(7):991-999.
72. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest. Ophthalmol.* 2000; 41: 1217–1228.
73. Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child.* 1988; 63(10):1151-1167.
74. Ashton N. Oxygen and the retinal blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc.* 1980; 100(3):359-362.
75. Csak K, Szabo V, Szabo A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci.* 2006; 11:908-920.
76. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101:1686–1688.
77. Charles BJ, Ganthier R, Appiah AA. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology.* 1991; 98:14–17.
78. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1991; 98:1628–1640.
79. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol.* 1993; 100:230–237.
80. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN. Retinopathy of prematurity: Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology.* 1987; 94:620–629.

81. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102:1–6.
82. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol.* 1956; 56:481–543.
83. Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82–96.
84. Phelps DL, Brown DR, Tung B. 28-Day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. *Pediatrics.* 1991; 87:7–17.
85. Shohat M, Reisner SH, Krikler R. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983; 72:159–163.
86. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: co-operative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol.* 1956; 56:481–543.
87. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology.* 1987; 94:630–638.
88. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1992; 326:1050–1054.
89. Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics.* 1984; 73:82–96.
90. Shohat M, Reisner SH, Krikler R. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983; 72:159–163.
91. Kalina RE, Hodson WA, Morgan BC. Retrolental fibroplasia in acyanotic infant. *Pediatrics.* 1972; 50:765–768.

92. Addison DJ, Font RI, Manshot WA. Proliferative retinopathy in anencephalic babies. *Am J Ophthalmol.* 1972; 74:967–976.
93. Shohat M, Reisner SH, Krikler R. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983; 72:159–163.
94. Gunn TR, et al. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics.* 1980; 65(6):1096–1100.
95. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000; 214(2):131–135.
96. Avery GB, Glass P. Light and retinopathy of prematurity: what is prudent for 1986. *Pediatrics.* 1986; 78:519–520.
97. Glass P, Avery GB, Kolinjavadi N, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1985; 313:401–404.
98. Robinson J, Fielder AR. Light and the immature visual system. *Eye.* 1992; 6:166–172.
99. Drack AV. Preventing blindness in premature infants. *N Engl J Med.* 1998; 338(22):1620–1621.
100. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(22):1572–1576.
101. Reddy VM, Capone AJr, Drack AV. The role of light toxicity in retinopathy of prematurity and congenital cataract. *Am J Ophthalmol.* 1994; 117(2):262–264.
102. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzler MK, Liu X, Trese MT. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced ROP. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(5):651–655.

103. Austeng D, Källén KBM, Hellström A, Tornqvist K, Ho Imström GE. Natural History of Retinopathy of Prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128:1289-1294.
104. Fielder AR, Shaw DE, Robindon J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye*. 1992; 6:233-242.
105. 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.
106. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119:1110 -1118.
107. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams (Dobson V, Quinn GE, Repka MX, et al.: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Group). *Ophthalmology* 1992;99: 329–340.
108. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Natural history ROP: Ocular outcome at 5 1/2 years in premature infants with birth weights less than 1251g. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:595-599.
109. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Involution of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:645-649.
110. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991; 98:576–580.
111. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology*. 1993; 100:238–244.

- 112.Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112:154–56.
- 113.Iverson DA, Trese MT, Orgel IK, Williams GA. Laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109:1342–1343.
- 114.Landers MB, Sempile HC, Ruben JB, Serdahl C. Argon laser photocoagulation for advanced retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1990; 110:429–431.
- 115.Good WV, Palmer EA. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011; 364:2359.
- 116.Gilbert CE, Zin A, Darlow B. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011; 364:2359–2360.
- 117.Lim LS, Mitchell P, Wong TY. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011; 364:2360.
- 118.Gole GA, Camuglia JE, Ells AL. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011; 364:2360–2361.
- 119.Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity in the Time of Bevacizumab: Incorporating the BEAT-ROP Results into Clinical Practice. *Ophthalmology.* 2011; 118:1227–1228.
- 120.Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011; 364:603–615.
- 121.Chuang YC, Yang CM. Scleral buckling for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000; 31(5):374-379.
- 122.Machemer R. Description and pathogenesis of late stages of retinopathy of prematurity. *Birth Defects Original Article Series.* 1988; 24(1):275-280.

123. Charles S. Vitreoretinal surgery for retinopathy of prematurity. *Birth Defects Original Article Series*. 1988; 24(1):287-293.
124. Tasman WS, Brown GC. Progressive visual loss in adults with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Ophthalmol*. 1989; 237:309-311.
125. (D-27) Provis JM, Leech J, Diaz CM, Penfold PL, Stone J, Keshet E. Development of the human retinal vasculature: cellular relations and VEGF expression. *Exp Eye Res*. 1997;65:555–568.
126. Gogat K, Le Gat L, Van Den Berghe L, Marchant D, Kobetz A, Gadin S, Gasser B, Quéré I, Abitbol M, Menasche M. VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):7-14.
127. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:799–821.
128. McLeod DS, Luty GA, Wajer SD, Flower RW. Visualization of a developing vasculature. *Microvasc Res*. 1987;33:257–269.
129. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219–1228.
130. Hong PH, Wright KW, et al. Strict oxygen management is associated with decreased incidence of severe retinopathy of prematurity. *Association for Research in Vision and Ophthalmology Abstracts*. 2002 Abstract #4011.
131. Ehrenkranz RA. Vitamin E and retinopathy of prematurity: still controversial. *J Pediatr* 1989;114:801–803.
132. Flynn JT. The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye* 1992;6:161–165.

133. Tin W, Milligan DWA, 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–F110.
134. Law MR, Wijewardene K, Wald NJ. Is routine vitamin E administration justified in very low birth weight infants? *Dev Med Child Neurol* 1990;32:442–450.
135. Muller DPR. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye* 1992;6:221–225.
136. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without ROP. CRYO-ROP Cooperative Group. *Ophthalmology* 1998;105(7):1292–1300.
137. Saito V, Omoto T, Cho Y, et al. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231(3):151–156..
Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133–40.
139. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24: 77–81.
140. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012; 367: 2515–26.
141. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 26–29.
142. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10457–61.
143. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 782–92.

144. Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 452–82.
145. Austeng D, Kallen KB, Hellstrom A, et al. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 167–72.
146. Leviton A, Dammann O, Engelke S, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1795–800.
147. Farooqi 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.
148. Wu C, Lofqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellstrom A, for the WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 992–99.
149. Kleberg A, Warren I, Norman E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics* 2008; 121: e1267–78.
150. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572–76.
151. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1711–18.
152. Wu C, Vanderveen DK, Hellstrom A, Lofqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 443–47.

153. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123: e638–45.
154. Salcone EM, Johnston S, VanderVeen D. Review of the use of digital imaging in retinopathy of prematurity screening. *Semin Ophthalmol* 2010; 25: 214–17.
155. Nagata M, Kobayashi Y, Fukada H, Suekane K. Light -coagulation in the treatment of retinopathy of prematurity. *Rinsho Ganka* 1968; 22:419-427.
156. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, Hardy RJ, Phelps DL, Baker JD, Trese MT, Schaffer D, TungB, for the CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Groups. Evidence-Based Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity: Natural History Data From the CRYO-ROP and LIGHT-ROP Studies *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470-1476.
157. Jampol L.M.E, Goldbaum D.A., Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, Etiologies and management . *Surv of Ophthalmol*, 1994.38: p. 519-40.
158. Banach M.J., Ferrone P.J., Trese M.T., A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 2000. 107(2): p. 324-7.
159. Young T.L et al., Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. 1997. 1(2): p.105-10.
160. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1974; 303: 445–48.
161. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol* 2004; 24: 164–68.
162. Sun SC. Relation of target SpO₂ levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. *Pediatr Res* 2002; 51: 350A.

163. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959–69.
164. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2011; 364: 1680–82.
165. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010; 125: e1483–92.
166. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 576–85.
167. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995; 346: 1464–65.
168. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82–87.
169. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res* 1994; 36: 724–31.
170. 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.
171. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2010; 157: 69–73.
172. Coleman RJ, Beharry KD, Brock RS, Abad-Santos P, Abad-Santos M, Modanlou HD. Effects of brief, clustered versus dispersed hypoxic episodes on systemic and ocular growth factors in a rat model of oxygen-induced retinopathy. *Pediatr Res* 2008; 64: 50–55.

173. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111: 339–45.
174. Castillo A, Deulofeut R, Critz A, Sola A. Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO₂ technology. *Acta Paediatr* 2011; 100: 188–92.
175. 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.
176. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997; 100: E4.
177. 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.
178. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003; 7: 34–37.
179. 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: F193–95.
180. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MC, Silveira RC, Procianny RS. 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.
181. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016–20.

182. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628–40.
183. Qiu X, Lodha A, Shah PS, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol* 2012; 29: 87–94.
184. 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.
185. 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.
186. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, et al. Circulating insulinlike growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* 1986; 13: 37–46.
187. Larnkjar A, Molgaard 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.
188. Demendi C, Borzsonyi B, Nagy ZB, Rigo J Jr, Pajor A, Joo JG. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 40–44.
189. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. 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.

190. Lofqvist C, Engstrom E, Sigurdsson J, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006; 117: 1930–38.
191. Hansen-Pupp I, Hovel H, Hellstrom A, et al. 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.
192. Gyllenstein LJ, Hellstrom BE. Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia III: changes in the eye induced by exposure of newborn mice to general hypoxia. *Br J Ophthalmol* 1955; 39: 409–15.
193. 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.
194. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991–99.
195. McNamara JA, Tasman, W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity – preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1714-1716.
196. Hubbard GB. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:384-90.
197. O'Connor A, Fielder AR. Long term ophthalmic sequelae of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008 Feb;84(2):101-6.
198. Cooke RW, Foulder-Hughes L, Newsham D, Clarke D. Ophthalmic impairment at 7 years of age in children born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F249–53.

199. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Visual acuity at 10 years in cryotherapy for retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) study eyes. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:199-202.
200. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final visual acuity results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:663-671.
201. Cook A, White S, Batterbury M, and Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5199–5207.
202. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmology* 1992; 114:589-592.
203. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, Lin LL, Yang CM. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6140-8.
204. Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. *Arch Ophthalmol* 1998;116:329–33.
205. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005;89:154–9.
206. Schalij-Delfos NE, de Graaf MEL, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000;84:963–7.
207. Tufail A, Singh AJ, Haynes RJ, Dodd CR, McLeod D, Charteris DG. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2004;88:243-246.

208. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, Cox, MS. Adult ret inopathy of prematurity. Outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. *Ophthalmology* 2001;108:1647-1652.
209. Saito Y., et al., Macular coloboma-like lesions and pigment abnormalities as complication of cryotherapy for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *American Journal of Ophthalmology*, 1996. 122(3): p. 299-308
210. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from NICHD Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-456.
211. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. on behalf of the International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programmes. *Pediatr Electron Pages* 2005;115:518–25.
212. Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, van Schooneveld MJ, Termote JU. Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. *Neonatology*. 2010;98(2):137-42.
213. Kósa E, Grasselly M. Screening and treatment for ret inopathy of prematurity at the Markusovszky County Hospital, (experience of 20 years: 1989-2009). *Orv Hetil*. 2010 Feb 14;151(7):259-64.
214. Dhaliwal C, Fleck B, Wright E, Graham C, McIntosh N. Incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, Scotland, from 1990 to 2004. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6):F422 -6.
215. Hernández M, Orduña C, Bosch V, Salinas R, Alcaraz JL, Marín JM. Retinopathy of prematurity in the Murcia region of Spain. Incidence and severity. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Jul; 83(7):423-8.

216. Lala-Gitteau E, Majzoub S, Saliba E, Pisella PJ. Epidemiology for retinopathy of prematurity: risk factors in the Tours hospital (France). *J Fr Ophtalmol*. 2007 Apr;30(4):366-73.
217. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, Virtanen M, Fellman V. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996 -1997 and 1999-2000. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):29-36.
218. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK, Jensen H, Nissen KR, Greisen G, Rasmussen S, Fledelius HC, la Cour M. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996 2005): is the incidence increasing? *Pediatrics*. 2008 Jan; 121(1):97-105.
219. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, Field D. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10 -year period. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1653-7.
220. Petrinović – Dorešić J. Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu. <http://medlib.mef.hr/1006>. 2011.
221. Oros A. Otkrivanje, lečenje i prevencija razvoja prematurne retinopatije, doktorska disertacija. Novi Sad, 2002.