

# Povezanost ubrzanja prirasta tjelesne mase i druge faze retinopatije nedonoščadi

---

Čolić, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:002205>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Čolić

**Povezanost  
ubrzanja prirasta tjelesne mase  
i druge faze retinopatije nedonoščadi**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Čolić

**Povezanost  
ubrzanja prirasta tjelesne mase  
i druge faze retinopatije nedonoščadi**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2023.**

Disertacija je izrađena na Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nenad Vukojević, dr. med.

Zahvaljujem svim dobrim ljudima koji su mi podrška i motivacija u privatnom i poslovnom  
životu a time i izradi ove disertacije.

Hvala mom mentoru prof. dr. sc. Nenadu Vukojeviću, dr. med. na strpljenju i razumijevanju,  
a nadasve inspiraciji i uzoru znanja, stručnosti i posvećenosti radu i pacijentima.

Hvala prof. dr. sc. Slavku Oreškoviću, dr. med. na trajnom povjerenju i neizmjerne podršci.

Hvala mojim prijateljicama i kolegicama, prim. dr. sc. Sonji Anić Jurica, dr. med. na  
nesebičnosti i postojanom osloncu, i Nataši Buljan, dr. med. na nepresušnom izvoru poticaja i  
ohrabrenja.

Hvala bratiću dr. techn. Vedranu Sabolu, dipl. ing. na produktivnim raspravama.

Hvala mag. med. techn. Maji Benc na stabilnom uporištu u radu i napretku.

Hvala svim medicinskim sestrama i primaljama koje predano skrbe o nedonoščadi, a osobito  
Odjela poluintenzivnog liječenja novorođenčadi uz čiju suradnju opstajem.

Hvala Mami prof. dr. sc. Vesni Čolić Cvrle, dr. med. i Tati akademiku Petru-Krešimiru  
Čoliću na bezuvjetnoj ljubavi, odgoju i naslijeđu. Hvala Baki i Didi.

Hvala mom Elji, mom utočištu, što me voli, trpi i uzdiže!

## Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Definicija retinopatije nedonoščadi	1
1.2. Javnozdravstveni značaj	1
1.3. Povijest	2
1.4. Epidemiologija	2
1.5. Razvoj krvnog žilja retine i neovaskularizacija	4
1.5.1. Normalan razvoj krvnog žilja retine	4
1.5.2. Nastanak retinopatije nedonoščadi	5
1.6. Čimbenici rizika	6
1.6.1. Nedonošenost	6
1.6.2. Oksigenoterapija i oksigeniziranost tkiva	6
1.6.3. Anemija, transfuzija i eritropoetin	8
1.6.4. Korioamnionitis, infekcija i inflamacija	9
1.6.5. Genetska predispozicija	10
1.6.6. IGF-1, tjelesna masa i prehrana	10
1.6.7. Ostali čimbenici	11
1.7. Dijagnostika	12
1.8. Klasifikacija	13
1.9. Klinički tijek bolesti	16
1.10. Liječenje i komplikacije	17
1.10.1. Indikacije za liječenje	17
1.10.2. Liječenje laserskom fotokoagulacijom i krioterapijom	17
1.10.3. Anti-VEGF terapija	18
1.10.4. Kirurško liječenje	19

1.10.5. Druge metode liječenja	19
1.11. Ishod	20
1.12. Prirast tjelesne mase nedonoščadi	20
1.13. Proceduralna bol i stres	22
1.13.1. Posljedice boli i stresa u izrazito nezrele nedonoščadi	22
1.13.2. Metode kontrole proceduralne boli	23
1.13.3. Stres i bol pri oftalmološkom pregledu probira za retinopatiju nedonoščadi	23
1.14. Probir za retinopatiju nedonoščadi	23
1.15. Svrha rada	26
2. Hipoteza	27
3. Ciljevi rada	28
3.1. Opći cilj	28
3.2. Specifični ciljevi	28
4. Materijali, ispitanici i metodologija	29
4.1. Etičnost istraživanja	29
4.2. Materijali	30
4.3. Ispitanici	30
4.4. Metodologija	31
4.4.1. Ubrzanje prirasta tjelesne mase	31
4.4.2. Oftalmološki nalazi probira za retinopatiju nedonoščadi	32
4.4.3. Prekid potpore disanju	33
4.4.4. Analiza podataka	34
4.4.5. Statistička analiza podataka	34
5. Rezultati	35

6. Rasprava	.....	50
7. Zaključak	.....	61
8. Sažetak	.....	62
9. Summary	.....	63
10. Popis literature	.....	64
11. Životopis	.....	83



## **Popis oznaka i kratica**

ALEX-ROP	engl. Alexandria Retinopathy of Prematurity - klinički algoritam
APROP	engl. aggressive posterior ROP - agresivni posteriorni ROP
BEAT-ROP	engl. Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity, kliničko istraživanje
BOOST	engl. Benefits of Oxygen Saturation Targeting - kliničko istraživanje
BW	engl. birth weight, rodna masa
CI	engl. confidence interval, interval pouzdanosti
COX-2	ciklooksigenaza-2
Co-ROP	engl. Colorado ROP - klinički algoritam
CHOP-ROP	engl. Children's Hospital of Philadelphia ROP - klinički algoritam
Cryo-ROP	engl. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity - kliničko istraživanje
GA	engl. gestational age, gestacijska dob
GD	gestacijska dob
EPO	eritropoetin
ETROP	engl. Early Treatment Retinopathy of Prematurity - kliničko istraživanje
g	gram/i, jedinica tjelesne mase
G-ROP	engl. Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study - klinički algoritam
hrEPO	humani rekombinantni eritropoetin
ICROP	engl. International Classification of Retinopathy of Prematurity - međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi
IGF-1	engl. insulin-like growth factor-1 - inzulinu-nalik čimbenik rasta-1
IGFBP-3	engl. insulin-like growth factor binding protein 3 - bjelančevina koja vezuje inzulinu nalik čimbenik rasta-1

kg	kilogram, jedinica tjelesne mase
ln	engl. natural algoritam, prirodni algoritam
log	logaritam
m	masa
Min	minimum, najmanja vrijednost
Max	maksimum, najveća vrijednost
N	oznaka za broj ispitanika odnosno određenog nalazom ili karakteristika
NO	engl. nitric oxide - dušični oksid
PINT ROP	engl. Premature Infants in Need of transfusion ROP - klinički algoritam
ROP Score	engl. Retinopathy of Prematurity Score - klinički algoritam
PMA	engl. postmenstrual age, postmenstruacijska dob
PMD	postmenstruacijska dob
PND	postnatalna dob
RAINBOW	engl. RAnibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity - kliničko istraživanje
RM	rodna masa
ROP	engl. retinopathy of prematurity - retinopatija nedonoščadi
ROS	engl. reactive oxygen species - slobodne reaktivne tvari kisika
STOP ROP	engl. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity - kliničko istraživanje
SUPPORT	engl. Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial - kliničko istraživanje
TM	tjelesna masa
VEGF	engl. Vascular Endothelial Growth Factor - čimbenik rasta vaskularnog endotela
WINROP	engl. Weight, Insulin-like growth factor, Neonatal ROP - klinički algoritam

## **1. UVOD**

Novorođenčad rođena prije termina, posebno vrlo nezrela nedonoščad s  $\leq 28$  tjedana gestacijske dobi, vitalno je ugrožena i zahtjeva intenzivno i dugotrajno liječenje i skrb. Unutarmaternični milje trećeg trimestra savršen je za razvojnu fazu u tijeku. Normalan razvoj prekinut je prijevremenim porodom s promijenjenim razvojem organa dodatno poremećenim nužnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima te dolazi do razvitka kroničnih bolesti: retinopatije nedonoščadi, bronhopulmonalne displazije te oštećenja mozga s pratećim neurorazvojnim odstupanjima. Unatoč napretku medicinske skrbi razumijevanje, prevencija, dijagnostika i liječenje kroničnih komplikacija, te dostizanje uvjeta za optimalan razvoj, trajan su izazov suvremene neonatologije. (1-5)

### **1.1. Definicija retinopatije nedonoščadi**

Retinopatija nedonoščadi (engl. retinopathy of prematurity - skraćeno ROP) je vazoproliferativna bolest retine odnosno mrežnice. Može biti blaga bez oštećenja vida ili postati agresivna s formacijom novog krvnog žilja i progredirati do odvajanja retine i sljepoće. (6,7)

### **1.2. Javnozdravstveni značaj**

Retinopatija nedonoščadi pogađa samo prijevremeno rođenu djecu, nedonoščad, no s porastom broja prijevremenih poroda kao i preživljavanjem sve nezrelije novorođenčadi učestalost ROP-a raste i ROP postaje jedan od vodećih uzroka slabovidnosti i sljepoće dječje dobi u svijetu. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji od svih preventabilnih uzroka sljepoće ROP je na trećem mjestu. Slabovidnost i sljepoća uslijed ROP-a nastaju na početku života a invaliditet je doživotan. Zbog posljedica prijevremenog rođenja ROP često prate neurorazvojna odstupanja te druge kronične komplikacije. Za naglasiti je da je sljepoća uslijed ROP-a preventabilna provođenjem probira na ROP i pravovremenim terapijskim intervencijama. (1,7-9)

### **1.3. Povijest**

1941. godine u Sjedinjenim Američkim Državama pedijatar Clifford i oftalmolog Chandler uočili su kod jednog djeteta nistagmus, zamućenje očiju i fibro-vaskularni pokriv na leći. Već nakon tjedan dana zajedno s dr. Terry uočavaju istu patologiju kod još jednog djeteta. Terry je prvi opisao ROP 1942. godine. 1944. oftalmolog Messenger skovao je naziv retrolentalna fibroplazija zbog pojave fibroblastičnog tkiva iza prirodne leće u prijevremeno rođene djece. Naziva se još i Terry-jevim sindromom. (10,11,12)

Deset godina kasnije Campbell opisuje uzročno-posljedičnu vezu korištenja kisika u inkubatorima s pojavom bolesti. (13) Kraj 40-ih i početak 50-ih godina prošloga stoljeća je vrijeme nekontroliranog korištenja oksigenoterapije u Sjevernoj Americi i Europi kada je oslijepilo oko 10 000 djece i to se vrijeme naziva prvom epidemijom sljepoće uslijed ROP-a. (13-16) Druga epidemija ROP-a počinje 70-ih godina prošloga stoljeća u visokorazvijenim zemljama kao posljedica napretka neonatologije i sve većeg preživljavanja nedonoščadi sve manje gestacijske dobi. (14)

Treća epidemija ROP-a je vrijeme posljednjih 15-ak godina u srednjerazvijenim zemljama Latinske amerike, tranzicijskim zemljama nekadašnje istočne Europe te zemljama brzorastuće ekonomije kao što su Indija i Kina. (17,18)

### **1.4. Epidemiologija**

Za mnoge zemlje svijeta nepoznata je realna incidencija samog ROP-a. Za adekvatnu statistiku i usporedbu važna je provedba probira na ROP i incidencija prijavljena kao broj djece s ROP-om u odnosu na broj pregledavane djece određene gestacijske dobi. (10) S obzirom na manjkavosti registara za slijepe i slabovidne osobe, osobito u zemljama nižih i srednjih primanja teško je procijeniti stvarni broj djece s oštećenjem vida i sljepoćom uslijed ROP-a. Također blaže do umjerene posljedice koje utječu na kvalitetu života rijetko se sustavno bilježe. (4,10)

U visokorazvijenim zemljama sa suvremenom neonatalnom skrbi incidencija se značajno ne mijenja posljednjih godina. S poboljšanjem skrbi povećava se preživljenje sve nižih gestacijskih skupina a prevaga incidencije pomiče prema istima. Incidencija ROP-a tako varira ovisno o pojedinoj zemlji i referiranoj gestacijskoj skupini, s < 32 odnosno < 27

tjedana, i iznosi 10-40 %. Incidencija oštećenja vida i sljepoće je niska uz obavezne programe probira kojima se na vrijeme otkrivaju i liječe djeca zahvaćena ROP-om. (10,14,17,19,20) U nerazvijenim zemljama pak incidencija je izrazito niska zbog visoke stope smrtnosti novorođenčadi, posebno nedonoščadi, koja ne požive dovoljno dugo za razvoj ROP-a. Procjenjuje se da je u svijetu više od 50 000 djece slijepo zbog ROP-a, većinom u zemljama srednjih primanja s rastućim razvojem ekonomije u kojih je visoka pojavnost ROP-a i  $s \geq 32$  tjedna gestacije. (19,21-24)

U Republici Hrvatskoj nema ujedinenog registra. Prema studiji iz 2008. godine, na području tri hrvatske županije (Grad Zagreb, Koprivničko-križevačka i Međimurska županija), vodeći uzrok sljepoće u djece u dobi do 16 godina je ROP sa tadašnjih 104 (38.8 %) slijepa djeteta uslijed ROP-a. Značajan je porast sljepoće zbog posljedica ROP-a zabilježen u razdoblju od 1985. do 2007. godine. (25) U Registru osoba s invaliditetom upisano je 493 osobe s oštećenjem vida uslijed ROP-a. Prema podacima iz 2017. godine 10 % djece dobi do 16 godina je slijepo ili slabovidno uslijed ROP-a. (upit na Registar, listopad 2022. godine). Djeca s oštećenjem vida i pridruženim, poglavito neurorazvojnim oštećenjem, čestim komorbiditetom uslijed nedonošenosti, uključena su u program ustanove za rehabilitaciju djece i mladeži s višestrukim teškoćama i oštećenjem vida Mali dom - Zagreb. U periodu od 1. siječnja 2015. do listopada 2022. godine u program rane intervencije uključeno je 195 djece od kojih 70 (36 %) ima oštećenje vida uslijed ROP-a 3. ili 4. stupnja. U posljednje tri godine u programu nije bilo djece slijepo uslijed ROP-a. (upit na bazu podataka Malog Doma, listopad 2022. godine) S obzirom na nepostojanje ujedinenog registra i nedostatnosti postojećih podataka, moguće je da je broj slijepo i slabovidne djece uslijed ROP-a u Hrvatskoj i veći.

Posljednji ujedineni izračun Zavoda za neonatologiju Klinike za pedijatriju i Zavoda za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb je za period od siječnja 2009. do prosinca 2010. godine. U tom periodu je u Zavode zaprimljeno 286 djece gestacijske dobi 23.4-37.4 tjedna. 166 (oko 62.2 %) je razvilo ROP, od toga 75 (28.1 %) teški oblik. Očekivano je incidencija samog ROP-a i teških oblika bila najveća u niskim gestacijskim skupinama. Srednja gestacijska dob djece s ROP-om bila je  $29.4 \pm 2.6$  tjedana. No također se u 7.1 % djece  $GD \geq 32$  tjedna razvio teški oblik ROP-a. (26)

Usporedba podataka u razmaku od 10 godina (2008. i 2018. godina) za niske gestacijske skupine u Klinici za ženske bolesti i porode pokazala je smanjenje mortaliteta, ne i pojavnosti teškog ROP-a s potrebom za terapijskom intervencijom. (iz vlastitog izlaganja: Oftalmološki pregled probira na retinopatiju nedonoščadi: Neizbježan stres? Simpozij intenzivne medicine, Brijuni 2018. godine) (Tablica 1)

Tablica 1. Broj djece niske gestacijske dobi (GD) rođene u Klinici za ženske bolesti i porode u 2008. i 2018. godini, rani neonatalni mortalitet (RNM) i udio teških oblika ROP-a liječenih fotokoagulacijskom metodom (FKG)

	2018. godina		2008. godina	
	22-27 tj	28-31 tj	22-27 tj	28-31 tj
<b>GD</b>				
<b>Preživjeli</b>	n=13	n=49	n=21	n=88
<b>RNM</b>	280‰	58‰	400‰	54‰
<b>FKG</b>	n=6	n=2	n=18	n=8
<b>Udio FKGa</b>	46%	4%	86%	9%

## 1.5. Razvoj krvnog žilja retine i neovaskularizacija

### 1.5.1. Normalan razvoj krvnog žilja retine

Vaskularizacija retine počinje oko 16. tjedna gestacije u intrauterinom okolišu s nižim razinama kisika od postnatalnih. Normalni razvoj započinje vaskulogenezom - *de novo* formacijom krvnog žilja koji uključuje proliferaciju, diferencijaciju i organizaciju krvnog žilja iz endotelijalnih progenitora angioblasta. Angioblasti se razvijaju rano u području oko optičkog živca. (27)

Vaskulogenezu slijedi angiogeneza - razvoj novog krvnog žilja pupanjem iz postojećeg, od optičkog diska prema periferiji, a potiče se relativnom tkivnom hipoksijom. Astrociti, glijalne stanice, migriraju pred mrežom krvnih žilja u razvoju. Astrociti, pružaju

biokemijsku podršku stanicama endotela prepoznavajući fiziološku hipoksiju te izlučuju vaskularni endotelijalni faktor rasta (eng. vascular endothelial growth factor - VEGF) koji potiče angiogenezu. Transkripcijski faktor za VEGF je hipoksijom induciran faktor-1 (eng. hypoxia inducible factor-1 - HIF-1) koji se inače brzo razgrađuje no visokih je vrijednosti u hipoksičnim uvjetima. Inzulinu-nalik faktor rasta 1 (eng. insulin-like growth factor-1 - IGF-1) nužan je za rast retinalnog žilja potaknutog VEGF-om. Vaskularizacija nazalne retine je potpuna do 36. tjedna gestacije, temporalne do 40. no kod nedonoščadi može biti odgođena i do 52. tjedna. Krvne žile u razvoju dosežu samo 70 % udaljenosti od optičkog živca do 27. tjedna gestacije. (27,28)

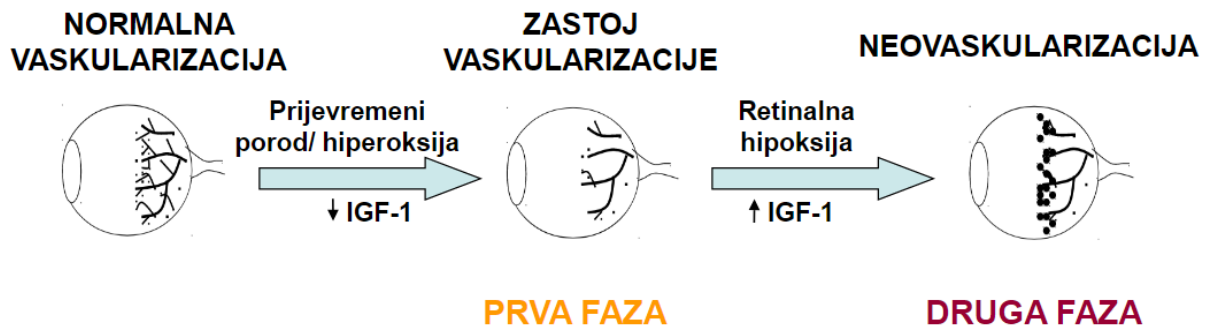
Razvoj žilja retine idealno se odvija u uterusu u relativno hipoksičnim uvjetima.

### **1.5.2. Nastanak retinopatije nedonoščadi**

Patogeneza ROP-a nije potpuno razjašnjena a smatra se da ima dvije faze. (Slika 1.) Prijevremeni porod prekida normalne procese vaskularizacije retine. Postnatalna retina u razvoju je izložena manje stabilnom i relativno hiperoksičnom okolišu pa je poticaj hipoksije za razvoj smanjen a proces vaskularizacije odgođen - prva faza ROP-a. Retinalno žilje na hiperoksiju reagira vazokonstrikcijom, obliteriraju kapilare. HIF-1 je kratkog vijeka. Bilo koji postnatalni faktor koji snižava vrijednosti angiogenih faktora i faktora rasta, među kojim prvenstveno VEGF i IGF-1 dovodi do smanjenog, a time i odgođenog, angiogenezom posredovanog razvoja žilja. (29,30)

Programirani razvoj retinalnih neuralnih stanica nastavlja s proliferacijom, diferencijacijom i povećanom metaboličkom aktivnošću pa (periferna) avaskularna retina postaje kritično hipoksična te dolazi do povećane produkcije VEGF koja uz dovoljan paralelan porast IGF-1 nastavlja vaskularizaciju. Naglašeni odgovor porasta VEGF i IGF-1 vodi do abnormalne vaskularizacije odnosno neovaskularizacije - druge faze ROP-a. (31-33) VEGF i IGF-1 su osnovni ali ne i jedini faktori s ulogom u nastanku ROP-a. (7)

Moguć je oporavak normalnog procesa vaskularizacije ili se nastavlja abnormalni rast te ekstraretinalna neovaskularizacija može dovesti i do trakcijskog odvajanja retine. (32)



Slika 1. Nastanak ROP-a (vlastito autorstvo)

## 1.6. Čimbenici rizika

### 1.6.1. Nedonošenost

Nedonošenost je osnovni i najznačajniji čimbenik rizika za razvoj ROP-a. S manjom gestacijskom dobi povećava se rizik za razvoj ROP-a. Što je dijete ranije rođeno nezreliji je stadij razvoja žilja retine, a veća je i potreba za strojnom ventilacijom i oksigenoterapijom, drugim osnovnim rizikom za pojavnost ROP-a. S nezrelošću se povećava i mogućnost uloge ostalih čimbenika rizika. (10,34)

### 1.6.2. Oksigenoterapija i oksigeniziranost tkiva

Unutarmaternični relativno hipoksični milje idealan je za razvoj žilja retine. Prijevremenim rođenjem retina se izlaže hiperoksičnom okolišu. Prijevremeno rođeno dijete ovisno o gestacijskoj dobi i nezrelosti pluća najčešće zahtjeva neki oblik potpore disanju. Disanje se pomaže strojnom invazivnom ili neinvazivnom ventilacijom uz često povećan udio kisika u udahnutom zraku. Potpora disanju se često pruža i samostalnom oksigenoterapijom.

Razine kisika imaju veliku ulogu u razvoju žilja. Promjene primjerenih razina kisika u smislu hiperoksije ili hipoksije dovode do vazoobliteracije odnosno neovaskularizacije žilja retine u razvoju. (10,33)

Pri hiperoksiji dolazi do vazokonstrikcije postojećeg žilja retine. Također nestaje poticaj za razvoj žilja. Snižava se razina HIF-1 a posljedično i VEGF-a. Hiperoksija inducira



apoptozu endotelijalnih stanica i inhibira njihovu migraciju, te inhibira diferencijaciju i proliferaciju angioblasta. (35-37)

Saturacija kisikom kod novorođenčadi mjeri se pulsним oksimetrom ili transkutanim mjerenjem. Optimalna saturacija nedonoščeta kisikom još nije u potpunosti utvrđena no postoje preporuke temeljene na dosadašnjim istraživanjima. U studiji koja je uspoređivala pojavnost ROP-a u djece s različitim ciljanim saturacijama kisikom; 85-89 % u usporedbi s 91-95 %. (engl. The Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial - SUPPORT) u grupi djece s nižim saturacijama pojavnost ROP-a je bila znatno manja no mortalitet je bio veći. Tijekom druge studije koja je istraživala ishod djece s različitim ciljanim saturacijama (engl. Benefits of Oxygen Saturation Targeting - BOOST) također je utvrđeno veće preživljavanje u grupi s višim saturacijama. Obje studije su suočene s etičkim odborima radi ukidanja. Iz zapaženog je zaključeno da ciljane saturacije nikako ne smiju biti niže od 91 %. (38-42)

Međutim treba imati na umu da promjene u srčanoj akciji i protok krvi, pH, temperatura i anemija utječu na dotok kisika i ekstrakciju u tkiva mijenjajući disocijacijsku krivulju hemoglobina, te je nemoguće realno predvidjeti oksigenaciju tkiva za svako pojedino nedonošče. (43)

Multicentrična studija proučavala je djelovanje oksigenoterapije tijekom predgraničnog stadija ROP-a (engl. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity - STOP ROP). U djece s predgraničnim nalazom ROP-a izložena terapijskom kisiku s ciljanim visokim saturacijama 96-99 % u usporedbi s onima ciljanih saturacija 89-94 % nije se značajno smanjio broj djece koja su zahtijevala terapijski zahvat. Ipak u značajnog broja djece bez prisustva plus bolesti nije došlo do pogoršanja do tzv. graničnog nalaza i terapijske intervencije. No terapijski kisik pogoršao je respiratorni status izložene djece. U novijim pak studijama oksigenoterapija je značajno smanjila progresiju ROP-a stupnja 2 u stupanj 3 bez pratećeg povećanja plućnog morbiditeta. (44-48)

Osim direktnog utjecaja hiperoksije na zastoj vaskularizacije i nastanak ROP-a, toksičnost kisika i oksidativni stres uslijed stvaranja slobodnih reaktivnih tvari kisika odnosno kisikovih radikala (engl. oxygen reactive species - ROS) također ima ulogu u nastanku ROP-a. (49-52) Hiperoksija smanjuje produkciju dušičnog oksida (engl. nitric oxide - NO) koji ima signalnu ulogu u djelovanju VEGF-a pa i time djeluje na zastoj vaskularizacije u prvoj fazi

ROP-a. Hipoksija pak osim direktnog utjecaja na vazoproliferaciju dovodi do povećane NO a time i hipoksijom induciranoj vaskularizaciji tijekom druge faze ROP-a. Nedonoščad je deprivirana antioksidantima uslijed nezrelosti i nedostatka potrebe za istim u zaštićenom unutarmaterničnom miljeu. (53-55)

Intermitentne hipoksične epizode su tipična posljedica nezrele respiratorne kontrole. Takve epizode hipoksije i reoksigenizacije potencijalno pokreću proinflamatornu kaskadu s rezultirajućim multisistemskim morbiditetom, uključujući ROP, odstupanja u rastu i neurorazvoju. Uz poznat dominantan faktor hiperoksije u nastanku ROP-a, oscilacije saturacijom kisika su značajan pridruženi čimbenik. Hipoksije se uz one spontanog oporavka često tretiraju dodatnom oksigenoterapijom. Učestale intermitentne hipoksije povećavaju proizvodnju slobodnih reaktivnih tvari kisika bez kompenzatornog povećanja antioksidanta. (56-57)

Indirektna je povezanost hiperoksijom odnosno hipoksijom respiratornog distres sindroma, strojne ventilacije i bronhopulmonalne displazije s pojavom ROP-a. Moguća je i uloga otvorenog arterijskog duktusa koji neovisno o smjeru pretoka krvi smanjenom zasićenošću kisikom odnosno smanjenim sistemskim protokom krvi može uzrokovati hipoksiju retine. (34)

### **1.6.3. Anemija, transfuzija i eritropoetin**

Uloge anemije, transfuzije koncentrata i eritropoetina u patogenezi ROP-a međusobno su povezane, prvenstveno utjecajem na oksigenaciju ali i drugim faktorima.

Anemija je česta u nedonoščadi uslijed kratkog vijeka eritrocita, nezrele hematopoeze, te jatrogenog uzroka uslijed uzimanja uzoraka krvi radi dijagnostičke laboratorijske analize. Transfuzije koncentrata eritrocita su stoga često nužne. Postnatalna hiperoksija i insuficijentna produkcija uzrokuju smanjenu produkciju endogenog eritropetina nužnog za hematopoezu. Radi smanjenja primjene transfuzijskog liječenja moguća je primjena rekombinantnog eritropoetina. (58-60)

Dokazano je da produžena anemija u prvom tjednu života nosi povećanu incidenciju ROP-a. i preporuča se korekcija, iako bi lokalna hipoksija po porodu pogodovala nastavku razvoja retinalnog žilja. (61) Anemično dijete pak može imati veće potrebe za

oksigenoterapijom. Anemija po nastavku razvoja žilja retine ima dodatan nepovoljan utjecaj na hipoksiju retine jer smanjuje dopremu kisika tkivu i time pogoduje nastanku ROP-a. (62)

I dok je jedna studija povezala povećan broj transfuzija s povećanom incidencijom ROP-a, druga nije utvrdila razliku incidencija uspoređujući liberalni s restriktivnim pristupom transfuziji. Transfuzija koncentrata eritrocita poboljšava oksigenaciju pa i vrijeme primjene može imati ulogu kod ROP-a. Adultni hemoglobin iz transfuzijskog pripravka oslobađa više kisika koju retina u razvoju može percipirati kao hiperoksiju. Transfuzije koncentrata eritrocita također povlače za sobom porast slobodnih radikala slijedom slobodnog željeza. (63-67)

Uloga eritropoetina je prvenstveno u hematopoezi no ima i neuroprotektivnu, antiapoptotičku i angiogeničnu ulogu. Produkciju eritropoetina stimulira hipoksija. Manjak EPO sudjeluje u zaustavljanju vaskulogeneze retine po porodu a višak EPO-a stimulira vaskulogenezu i pogoduje pogoršanju ROP-a. No studije su pokazale da tretman rekombinantnim eritropoetinom (rhEPO) radi stimulacije hematopoeze pogoduje nastanku ROP-a bez obzira na vrijeme supstitucije. Primjenu rhEPO svakako treba izbjegavati u fazi neovaskularizacije. (68-73)

Transfuzija pak suprimira EPO pa time ima i posredan učinak na daljnji razvoj ROP-a. (69)

#### **1.6.4. Korioamnionitis, infekcija i inflamacija**

Dokazana je povezanost korioamnionitisa i povećanog rizika za razvoj teškog ROP-a. Smatra se da već intrauterina izloženost upali povećava rizik. Neonatalna sepsa odnosno bakterijemija također je povezana s većom pojavnosti ROP-a. U oba slučaja smatra se da izloženost proinflamatornim citokinima i oksidativnom stresu pogoduje razvoju neovaskularizacije. Za napomenuti je da su prijevremeno rođena djeca uslijed korioamnionitisa težeg kliničkog tijeka i često većim potrebama za strojnom ventilacijskom potporom i drugim suportivnim mjerama a i lošijeg ishoda s brojnim posljedičnim morbiditetima. Ali i izrazito nezrela djeca iz prijevremenog poroda drugog uzroka izložena su hospitalnim infekcijama uslijed dugog intenzivnog tijeka s nerijetkim kasnim sepsama i udruženim komplikacijama. (74-80)

### **1.6.5. Genetska predispozicija**

Vjeruje se da genetski faktori imaju ulogu u razvoju ROP-a i dokazi o genetskoj predispoziciji za ROP su jaki. Identificirani su neki geni i putevi koji bi mogli imati ulogu u pojavnosti ove bolesti. (81-84)

### **1.6.6. IGF-1, tjelesna masa i prehrana**

IGF-1 je peptid, važan fetalni faktor rasta i vrijednosti mu rastu tijekom trudnoće. Tijekom trećeg trimestra intrauterine vrijednosti IGF-1 narastu dva do tri puta. U fetusa ga izlučuje većina tkiva. Po porodu izlučuju ga svi organi no uglavnom jetra. IGF-1 je važan i za prenatalni i postnatalni rast kao i za razvoj retinalnog žilja. (85) IGF-1 ima ulogu u rastu, razvoju, diferencijaciji stanica i metabolizmu. IGF-1 povećava preuzimanje aminokiselina i glukoze endotelnih retinalnih stanica koje su metabolički aktivne. IGF-1 djeluje i kao vazodilatator. IGF-1 potiče sintezu VEGF preko HIF-1 i neovisno o HIF-1. IGF-1 s VEGF-om promovira opstanak stanica. (86) Najvažniji vezni protein IGF-1 je vezni protein 3 inzulinu-nalik faktora rasta (eng. Insulin like growth factor binding protein - IGFBP-3). IGFB-3 regulira dostupnost IGF-1 u tkivima a ujedno neovisno o IGF-1 utječe na rast žilja. IGFB-3 je glavni nosioc IGF-1 tijekom kasnog fetalnog života. (87)

U vrlo nezrele nedonošćadi po porodu se naglo snizuju vrijednosti IGF-1 uslijed prekida dotoka nutrijenata, metaboličke insuficijencije te drugih komplikacija nedonošenošenosti. U prijevremeno rođenog djeteta serumske vrijednosti su proporcionalne gestacijskoj dobi. U terminskog djeteta i prijevremeno rođenih bliže terminu dolazi do brzog porasta IGF-1 dok kod onih vrlo i izrazito nezrelih taj brzi porast izostane. (85) Niske vrijednosti IGF-1 i IGFBP-3 u prijevremeno rođenog djeteta mogu potrajati nekoliko tjedana uslijed niske endogene produkcije te smanjenog unosa i utilizacije hranjivih tvari. (87)

Slabi prirast tjelesne mase je uobičajen kod prijevremeno rođenog djeteta uslijed mnogih faktora, prvenstveno smanjenog unosa i povećanog metabolizma. (88). Prirast tjelesne mase povezan je s vrijednostima IGF-1. IGF-1 utječe na iskorištavanje hranjivih tvari. Spori prirast tjelesne mase po porodu povećava rizik za teški ROP. (89-91)

IGF-1 je potreban za VEGF-om aktiviranu proliferaciju endotelnih stanica žilja i njihov opstanak. Niske razine IGF-1 po prijevremenom rođenju povećavaju rizik gubitka

retinalnog žilja i nastanak ROP-a. Manji pad u koncentracijama IGF-1 i manji zaostatak rasta po porodu smanjuju učestalost i ozbiljnost ROP-a. Produženi period niskog IGF-1 po porodu povezan je s težim oblicima ROP-a. Rani pak povrat vrijednosti IGF-1 mogao bi spriječiti nastanak bolesti. (88,89,92) Neovaskularizacija nastaje kad vrijednosti IGF-1 dostignu prag nakon produženog vremena niskih vrijednosti. (86)

Vrijednosti IGF-1 primarno su regulirane unosom energije i dostupnosti aminokiselina (93) Unos proteina pozitivnog je djelovanja i na prirast tjelesne mase i na vrijednosti IGF-1. Unos proteina djeluje i na vrijednosti IGFBP-3. Rana agresivna parenteralna prehrana visokim dozama proteina može utjecati na povišenje vrijednosti oba s pratećom redukcijom ROP-a (94)

Nedostatak priljeva lipida povezan je s pojavom ROP-a. Pokazalo se da nadoknada  $\omega$ 3-polinezasićene masne kiseline dokozaheksaenske kiseline (engl. docosahexaenoic acid - skraćeno DHA), sa ili bez  $\omega$ 6-polinezasićene masne kiseline arahidonske kiseline (engl. arachidonic acid - skraćeno AA) smanjuje pojavnost teških oblika ROP-a. (88,95-97)

### **1.6.7. Ostali čimbenici**

Među ostalim čimbenicima s ulogom u nastanku ROP-a je primjerice hiperkarbija koja potiče sintezu NO. Ulogu u nastanku ROP-a ima i deficit mnogih trofičkih faktora u nedonoščeta. (10) Hiperglikemija je u nekim studijama povezana s većom incidencijom ROP-a. Pretpostavljeni mehanizam je smanjenjem protoka kroz retinu. Kod produžene hiperglikemije moguća je povećana produkcija VEGF. Rezultati istraživanja utjecaja inzulina na pojavu ROP-a se razlikuju. Odnos inzulina i IGF-1 je kompleksan. (98,99) Istraživani su i mnogi drugi potencijalni čimbenici, primjerice ciklooksigenaza-2 (COX-2), neuropeptid Y. (10) Navodi se i trombocitopenija kao jedan od rizičnih čimbenika s obzirom na ulogu trombocita u otpuštanju angiogenih faktora kao što je VEGF. (34)

## 1.7. Dijagnostika

Pregled očne pozadine pri probiru na ROP obavlja usko specijalizirani oftalmolog. Pregled se vrši izravnim oftalmoskopom ili binokularnim neizravnim oftalmoskopom i ručnim asferičnim povećalom jakosti 20, 25 ili 28 dioptrija.



Slika 2. Binokularni neizravni oftalmoskop



Slika 3.  
Povećalo



Slika 4. Primjena kapi u oči

Prije pregleda ukapava se midrijatik i anestetik. Od midrijatika koristi se kombinacija 0.5 % ciklopentolata ili 0.5 % tropikamida i 2.5 % fenilefrina 60 i 30 minuta prije pregleda. Odustalo se od upotrebe atropina zbog mogućih sistemskih nuspojava. Od topičkih anestetika u upotrebi su proparakain, proksimetakain, oksibuprokain ili tetrakain. (100-102)

(Slike 2-4; fotografirala osobno tijekom redovnog probira za ROP u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb uz dozvolu sudionika odnosno skrbnika)

Za uspjeh pregleda nužna je dobra vizualizacija očne pozadine postavljanjem metalnog držača vjeđa i korištenjem metalne kuke za strabizam da bi se bulbus rotirao u željenom smjeru. Instrumenti moraju biti sterilni. Dijete leži na ravnoj podlozi, na leđima, pridržavano od strane medicinske sestre. Ovisno o kliničkom stanju dijete se pregledava u inkubatoru ili na stoliću za pregled. Duljina pregleda ovisi o iskustvu oftalmologa, mogućnosti vizualizacije i samom nalazu na stražnjem segmentu oka, 5-20 minuta. (100-102)



Slika 5. Pregled na stoliću



Slika 6. Držać  
vjeđa



Slika 7. Kuka za  
strabizam



Slika 8. Pregled / upotreba  
držaća vjeđa i kuke

(Slike 5-8; fotografirala osobno tijekom redovnog probira za ROP u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb uz dozvolu sudionika odnosno skrbnika)

Ovisno o postmenstruacijskoj dobi (PMD) i nalazu pregledi se periodično ponavljaju svakih 1-2 tjedna ili češće, dok ne završi vaskularizacija odnosno do regresije bolesti.

U svrhu odterećenja oftalmologa a prvenstveno dostupnosti dijagnostike, u probir za ROP uvodi se i telemedicina te pregled obavlja educirana osoba, pedijatar ili tehničar, specijalnim kamerama šaljući nalaz iskusnom oftalmologu na očitavanje. (103,104)

## 1.8. Klasifikacija

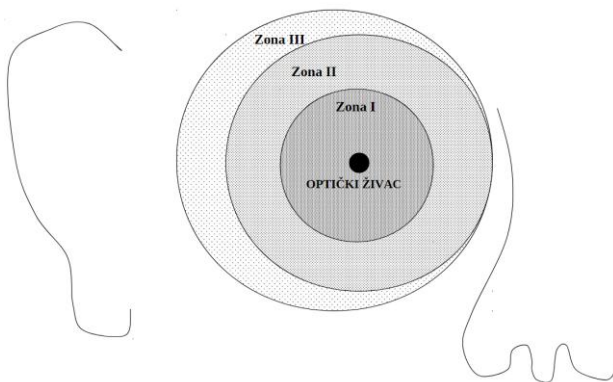
ROP se klasificira prema lokaciji, težini bolesti u stupnjevima i raširenosti, uz dodatnu oznaku zahvaćenosti posteriornih žila retine.

Prema međunarodnoj klasifikaciji (engl. International classification of retinopathy of prematurity - ICROP), ROP se klasificira prema lokaciji, težini bolesti, raširenosti, te dodatnoj oznaci bolesti prema izgledu žilja tj. prisutnosti ili odsutnosti „plus“ bolesti. (105-107)

Područje koje zahvaća ROP od centralne zone uz optički živac prema vanjskom rubu retine označuju se zonama:

1. Zona I je uski dio retine oko optičkog živca
2. Zona II je srednja trećina retine koja nazalno doseže do ruba retine odnosno ore serrate nazalno te polovice udaljenosti do ore serrate temporalno
3. Zona III je najperiferniji dio retine na temporalnoj strani, od zone II do nazalne nazubljene linije (lat. ora serrata) temporalno

ROP je u zoni II dok se sa sigurnošću ne može reći da je vaskularizacija dosegla nazubljenu liniju u dva najnazalnije položena sata (od 2 do 4 na desnome oku, odnosno od 8 do 10 sati na lijevome oku). Zona I je s obzirom na blizinu optičkog živca najkritičnija za abnormalni rast žilja i ugrozu centralnog vida.



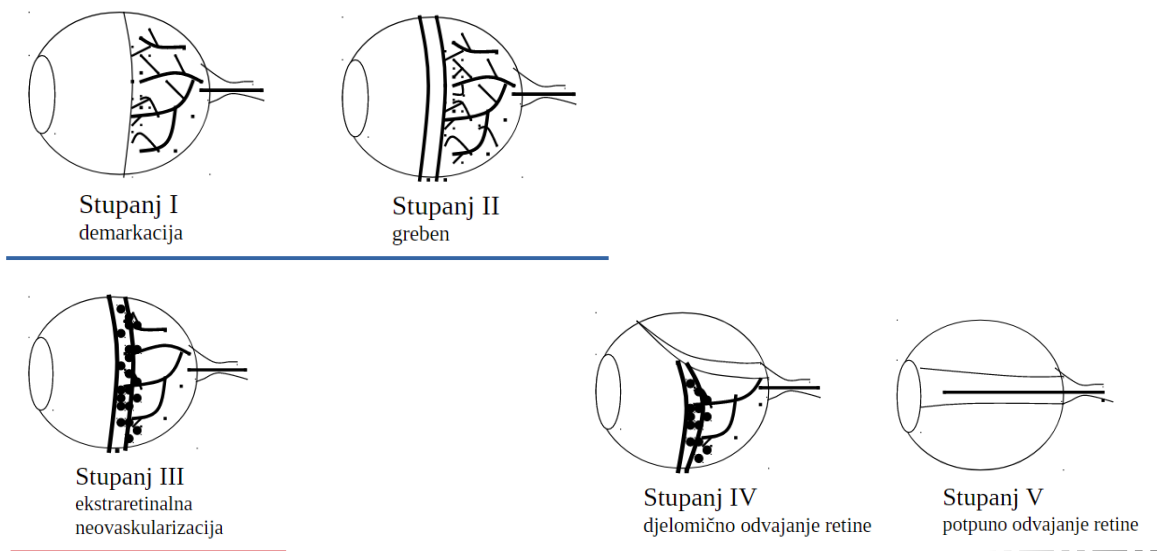
Slika 9. Zone retine (vlastito autorstvo)

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



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

- Stupanj 1 karakterizira linija demarkacije koja odvaja prednji dio avaskularne retine od vaskulariziranog dijela
- Stupanj 2 karakterizira povišeni greben sa mogućom neovaskularizacijom sa stražnje strane grebena
- Stupanj 3 označava ekstraretinalnu neovaskularizaciju s grebena u staklasto tijelo
  - ovisno o opsegu fibrovaskularnog tkiva 3. stupanj možemo podijeliti u blagi, umjereni i teški oblik
- Stupanj 4 označava djelomično odvajanje retine
  - može biti ekstrafovealna – područje makule (lat. fovea) nije odignuto (stupanj 4A) ili fovealna – odignuta je i makula (stupanj 4B).
- Stupanj 5 označava potpuno odvajanje retine



Slika 10. Stupnjevi ROP-a (vlastito autorstvo)

- Plus bolest označava naznačenu tortuotičnost i dilataciju posteriornih žila retine u barem 2 kvadranta i znak je teškog oblika ROP-a
- Preplus bolest je definirana kao abnormalnost posteriornog žilja karakterizirana s više tortuotičnosti arterija i više dilatacije vena od normale ali nedovoljno za klasifikaciju kao plus bolest
- Izrazito je teški oblik agresivni posteriorni ROP (APROP - eng. aggressive posterior retinopathy of prematurity) koji se javlja naglo bez progresije kroz stupnjeve

ROP se dalje klasificira prema studiji ranog liječenja ROP-a (engl. Early treatment of retinopathy of prematurity - ETROP) u 2 tipa koja označavaju indikaciju za liječenje odnosno daljnje intenzivno praćenje. (108,109)

ROP tip 1 zahtjeva liječenje

- u zoni I bilo koji stupanj ROP-a s „plus bolesti“
- u zoni I stupanj 3 bez „plus bolesti“
- u zoni II stupnjevi 2 i 3 s „plus bolesti“

ROP tip 2 zahtjeva praćenje

- u zoni I stupnjevi 1 i 2 bez „plus“
- u zoni II stupanj 3 bez „plus“

	Zone			
	I	I sa plus	II	II sa plus
Stupnjevi				
1				
2				
3				

ROP tip 1 / liječenje
  ROP tip 2 / praćenje bolesti

Slika 11. Klasifikacija prema ETROP studiji (vlastito autorstvo)

## 1.9. Klinički tijek bolesti

Neovaskularizacija se javlja na granici vaskularizirane mrežnice i perifernijeg avaskularnog dijela. Bolest napreduje klasifikacijskim stupnjevima ili rapidno APROP-om.

Najčešći ishod je potpuna spontana regresija bolesti.

U oko 20 % nedonoščadi po regresiji zaostaju fibrozne ožiljne promjene, s mogućom perifernom degeneracijom i rupturom retine te snažne vitreoretinalne fibroze koje mogu dovesti do ektopije makule.

U malom postotku neliječene djece bolest može napredovati do potpuna odignuća retine zbog kontrakcije fibroznog tkiva. Odignuće mrežnice oblikuje retrolentalni lijevak uz pomak iridolentalnog sustava uzrokujući sekundarni glaukom zatvorenog kuta te ftizu očne jabučice. (110)

## **1.10. Liječenje i komplikacije**

### **1.10.1. Indikacije za liječenje**

Po uvođenju krioterapije u liječenje ROP-a definiran je i stadij bolesti s indikacijom za postupak s optimizacijom ishoda. Liječenje se provodilo pri tzv. graničnom nalazu (engl. threshold): 3. stupanj ROP-a u zoni 1 ili 2 koji zahvaća više od pet sati cirkumferencije u kontinuitetu ili osam kumulativnih sati uz prisutnost „plus“ bolesti. Tada su uvedeni i sustavni programi probira na ROP radi pravovremene dijagnoze i liječenja. (112-114)

Studija ranog liječenja ROP-a (engl. Early Treatment of Retinopathy of Prematurity - ETROP) pokazala je da su rezultati bolji u stadiju koji prethodi prijašnje definiranom graničnom te se liječenje počinje provoditi u tzv. predgraničnom (engl. prethreshold). Smjernice ETROP-a su se pokazale učinkovitima i smanjile posljedice ROP-a. (108,109,111)

U slučajevima agresivnog stražnjeg ROP-a (engl. Aggressive Posterior ROP - APROP) liječenje se mora provesti unutar 48 do 72 sata od postavljanja indikacije. (23,108,109)

### **1.10.2. Liječenje laserskom fotokoagulacijom i krioterapija**

Nakon revolucionarne studije 80-ih godina prošlog stoljeća o ulozi krioterapije kod ROP-a (engl. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity - Cryo-ROP) pokazalo se da postoji mogućnost pravovremenog liječenja i poboljšanja ishoda ROP-a s poboljšanjem rezultata nakon uvođenja indikacija za liječenje prema ETROP studiji. (108,109,111-114) Krioterapija je napuštena metoda kada je napretkom tehnologije zamjenjena diodnim laserom. Fotokoagulacija laserom uzrokuje manje inflamacije. Obje metode zasnivaju se na destrukciji tkiva. (116,117)

Efekt laserske fotokoagulacije postiže se termalnim efektom pri čemu dolazi do koagulacije. Kod retinopatije nedonoščadi time se izaziva regresija novog žilja. Smatra se da

uništavanje tkiva fotokoagulacijom smanjuje potrebu tkiva za kisikom te se smanjuje produkcija angiogenih faktora. Fotokoagulacija također uništava fotoreceptore, velike potrošače kisika, koji postaje dostupniji vitalnim stanicama. Po koagulaciji se stvara veza s koroidnim kapilarama povećavajući dotok kisika u retinu. Iz uništenih pak pigmentnih stanica otpuštaju se inhibitori angiogeneze. (117)

Komplikacije na oku po krioterapiji i laserskoj fotokoagulaciji nisu česte. Mogu biti izravne (oštećenja i kombustije vjeđa, rožnice i spojnice, intraokularna krvarenja, okluzija središnje mrežnične arterije) ili kasne (kontrakcija fibrovaskularnih membrana, krvarenje u staklasto tijelo, rupturi i ablacije mrežnice, rupturi žilnice, ishemija prednjeg segmenta i posljedični glaukom, suženje vidnog polja). (118,119)

Po liječenju laserom u oko 50 % očiju bolest se povlači unutar dva tjedna a u ostalih u 3. tjednu ili kasnije (118). Najprije se povlači „plus“ bolest a potom neovaskularne promjene. Krvarenje u staklastom tijelu, smatra se lošim prognostičkim znakom. Čak i nakon potpunog povlačenja neovaskularizacije može doći do ablacije, i do devetog postoperativnog tjedna. Stoga se preporučuje praćenje najmanje deset tjedana po zahvatu. (118-121)

### **1.10.3. Anti-VEGF terapija**

S obzirom na destruktivno djelovanje lasera pri liječenju ROP-a istražuju se alternativne metode, prvenstveno anti-VEGF terapijom s intravitrealnom primjenom. (122).

Istraživanje naziva BEAT-ROP (engl. Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity, kliničko istraživanje) pokazalo je bolji učinak terapije bevacizumabom u odnosu na lasersku terapiju, što su potvrdile i brojne druge studije. (123-125) Studija RAINBOW (engl. RANibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity) dokazala je isto za ranibizumab. (126,127)

Za razliku od terapije laserom s trajnom destrukcijom periferne retine i smanjenjem vidnog polja po intravitrealnoj primjeni anti-VEGF lijekova nastavlja se rast krvnih žila prema periferiji. Smanjena je i učestalost visoke kratkovidnosti. (123,127)

Anti-VEGF se koristi kao inicijalna monoterapija, ali i prije laserske terapije ako je vizualizacija očne pozadine nemoguća, te nakon terapije laserom ukoliko ne nastupi regresija bolesti. (124)

Nakon anti-VEGF terapije i nastupa regresije bolesti moguća je ponovna pojava neovaskularizacije stoga je obavezno praćenje do potpune vaskularizacije retine (124,128).

Lokalne komplikacije po primjeni anti-VEGF terapije su uglavnom vrlo rijetke. To su krvarenje retine, kontrakcija proliferativnih membrana, ishemija žilnice, ruptura retine i žilnice, optička atrofija, katarakta te povlačenje makule. Moguće djelovanje na druge organe je još uvijek nedovoljno istraženo. (124,128)

#### **1.10.4 Kirurško liječenje**

Kirurškom liječenju se rijetko pribjegava u slučaju progresije ROP-a do ablacije retine. Do ablacije može doći uslijed zakašnjele dijagnoze ili neuspjeha standardnih metoda liječenja. Vitrektomija se radi s fotokoagulacijom laserom ili anti-VEGF terapijom (129).

#### **1.10.5. Druge metode liječenja**

Istražuju se i druge moguće metode liječenja ROP-a. Beta blokator propranolol pokazao je pri oralnoj primjeni smanjenje progresije ROP-a no zapažene su ozbiljne sistemske nuspojave. Lokalnom primjekom propranolola u oko smanjila se progresija ROP-a bez značajnijih nuspojava. Upotreba propranolola u liječenju ROP-a zahtjeva dodatnih istraživanja da bi se potvrdila učinkovitost i eventualne ozbiljne nuspojave. Kafein, lijek u širokoj upotrebi u prijevremeno rođene djece radi spriječavanja apneje nedonošenosti smanjuje angiogene faktore kao što je VEGF. No njegova se široka upotreba podudara upravo s prvom avaskularnom fazom ROP-a. Antioksidansi svakako imaju ulogu u smanjenju progresije bolesti. Istražuju se još i kortikosteroidi i nesteroidni antiupalni lijekovi. Kortikosteroidi mogu i pogoršati bolest pri dugotrajnom davanju, a rezultati liječenja ibuprofenom i indometacinom su kontradiktorna uz moguće ozbiljne nuspojave. Pokušaji liječenja nadomjesnom terapijom IGF-1 i IGFB-3 još su u tijeku no dosadašnji rezultati nisu se pokazali djelotvornima kao što je očekivano s obzirom na izrazito značajnu ulogu ova dva

čimbenika u patogenezi ROP-a. Polazu se nade i u gensku terapiju te terapiju matičnim stanicama. (128)

### **1.11. Ishod**

Po završetku same bolesti može doći do smanjenja vidne funkcije uslijed izravnih posljedica retinopatije ili pak liječenja iste. Česte su refrakcijske anomalije kao što su miopija, astigmatizam i anizotropije, zatim ambliopija, strabizam, nistagmus, te centralno oštećenja vida. Moguće su posljedice i rano nastajanje mrežne, glaukom i visoka kratkovidnost. Ožiljne vitreoretinalne promjene mogu dovesti do trakcijske ablacije retine, a periferne rupture do regmatogene ablacije. S obzirom na kasne komplikacije nedonoščad s ROP-om nužno je trajno pratiti (130-133).

### **1.12. Prirast tjelesne mase nedonoščadi**

Kod vrlo nezrele nedonoščadi neizbježan je rani zaostatak u rastu u odnosu na brzinu fetalnoga rasta. Po porodu dolazi do gubitka tjelesne mase, dijelom i zbog gubitka ekstracelularne tekućine. (134) Nakon gubitka slijedi spori prirast ovisan o težini stanja djeteta. Spori prirast tjelesne mase je nedostatan a može potrajati tjednima. Sa stabilizacijom stanja dolazi do ubrzanja prirasta tjelesne mase i nadoknade rasta (eng. catch-up growth). (135-140) Dokazano je da zaostajanje u brzini prirasta mase kao posljedicu ima odstupanja u psihomotornom razvoju te utječe i na razvoj drugih organa. (89-91,141) Korištenje antropometrijskih mjerila ne daje nužno uvid u stvarnu problematiku. Rast opsega glave ne mora biti i odraz rasta mozga. U izrazito nezrele nedonoščadi slikovnim metodama često se prikazuje smanjeni volumen mozga. (135,142,143)

Prirast tjelesne mase može biti dominantno adipoznim tkivom. Intrauterini rast tijekom trećeg trimestra karakteriziran je nakupljanjem i masnog i nemasnog tkiva. Smatra se da pokušaji ubrzanja prirasta tjelesne mase udruženog s izmjenjenim nakupljanjem masnog tkiva rezultiraju promjenama na molekularnoj razini i osobitostima tkiva koji mijenjaju metaboličke puteve s mogućim dugotrajnim posljedicama. (135) Dugoročna ispitivanja o utjecaju ubrzane nadoknade rasta (eng. catch-up growth) na ishod ukazuju na povećanje abdominalne masti u nedonoščadi s mogućim rizikom za pojavu metaboličkog sindroma u kasnijoj dobi, no smatra se da dodatni čimbenici ipak imaju ulogu u razvoju oboljenja. (143-145)

Povećanje unosa hranjivih tvari neposredno po porodu pak ima ograničen utjecaj na smanjenje gubitka i povećanje brzina prirasta zbog brzog metabolizma u nedonoščeta i komplikacija nedonošenosti s velikom potrošnjom kalorija, posebice respiratornom insuficijencijom. Agresivna rana parenteralna prehrana posebice bogata proteinima, a i lipidima, ima stanovitog utjecaja na prirast tjelesne mase. (94,139,140) Pri znatnom unosu proteina treba imati na umu i nadomještanje elektrolita koji se dodatno gube za iskorištavanje nutrijenata s posljedičnim komplikacijama. Tzv. sindrom prihranjivanja (engl. refeeding sindrom) tako sa sobom nosi slijed komplikacija kao što su hipovolemija, hipofosfatemiju i sepsa uslijed disfunkcije fagocita, porast slobodnih radikala i druge. (146)

Dugotrajna očekivanja nastavka rasta prijevremeno rođenog djeteta istovjetnog uterinom rastu fetusa nisu dostignuta a i sve se više propituju. (137) Modificiraju se krivulje rasta i očekivanja brzine prirasta tjelesne mase. Takve krivulje smjernice su za pristup unosu kalorija kao i identifikaciju djece slabijega prirasta od većinskog. (134,136,138) Također se formiraju smjernice pravovremenog kalorijskog unosa s ciljem izbjegavanja dugoročnih posljedica. Današnje preporuke naglašavaju da unos energije i hranjivih tvari treba spriječiti zaostajanje u rastu, no optimalan rast s optimalnim ishodom još je nedovoljno poznat i nedostignut cilj (143).



Slika 12. Krivulja rasta nedonoščeta i odnos s fetalnim rastom

(preuzeto i prilagođeno prema ref. 136)

### **1.13. Proceduralna bol i stres**

Dugo vremena smatralo se da nedonošad nije sposobna osjetiti bol. Nužne brojne terapijske intervencije, pregledi i pretrage stresne su i bolne za nedonošče. S prepoznavanjem posljedica kontrola boli i popratnog stresa postaju obavezan dio napora za očuvanjem i poboljšanjem života i zdravlja izrazito nezrele nedonoščadi. Prvenstveno redukcija broja procedura, a potom predikcija i detekcija boli te njezina prevencija i liječenje sustavan su dio suvremene neonatalne prakse u svrhu poboljšanja ishoda ove osjetljive populacije. (150-152)

#### **1.13.1 Posljedice boli i stresa u izrazito nezrele nedonoščadi**

Stres i bol kod nedonoščadi imaju neposredne i dugotrajne posljedice pa se mnogo truda ulaže u smanjivanje izloženosti stresu i boli, i njihovom ublažavanju.

Funkcionalno izrazito nezreli nociceptivni sustav teško razlikuje bolne od nebolnih utjecaja, silazna modulacija i inhibitorni procesi su još nedostatni, a ponavljani dodiri i bol vode k senzibilizaciji. Reakcije na proceduralnu bol i prateći stres mogu biti akutne i očitovati se u fiziološkim reakcijama i promjenama ponašanja. Stres i bol kod nedonoščadi mogu izazvati akutnu tahikardiju i pad oksigenacije ali i voditi do poremećaja spavanja i hranjenja te poremećenih reakcija na bol i stres kasnije u djetinjstvu i odrasloj dobi. (153-155) Ponavljana izloženost proceduralnoj boli i stresu povezana je s poremećajem razvoja mozga, neovisno o komorbiditetima i drugim ozljedama. Proliferacija neurona i diferencijacija stanica te formiranje sinapsi zbivaju se tijekom trećeg tromjesečja, vremena koje izrazito nezrela nedonošćad provodi u jedinicama intenzivnog liječenja izložena brojnim i ponavljanim dijagnostičkim i terapijskim intervencijama. Promijenjeni razvoj mozga, s posljedičnim odstupanjem u neurološkom razvoju, može biti povezan s povećanjem proupalnih citokina, oksidativnim stresom, izravnim utjecajem hemodinamskih promjena u vrijeme nezrele autoregulacije cerebralnog protoka, pretjeranom stimulacijom nezrelih neurona te akutnom hipoksičnom ozljedom. Hipoksična epizoda ima i druge višestruke posljedice. Također, promjene stanja spavanja i budnosti mogu utjecati na razvoj mozga.

U vrijeme brzog razvoja prijelazne neuronske strukture posebno su osjetljive. Posebno su štetne ozljede preoligodendrocita i "sublate" zone. Dvije proliferativne zone subventrikularna zona i germinativni epitel također su ranjivi, kao i GABA neuroni i



mikroglija. Preoligodendrociti prevladavaju u bijeloj tvari mozga od 24. do 40. tjedna gestacije oblažući aksone. Ozljeda preoligodendrocita vodi ka hipomijelinizaciji, oznaci periventrikularne leukomalacije u nedonoščadi, sa slijedom poremećenog razvoja aksona a time i migracije neurona i posljedično smanjenim volumenom kore mozga i talamusa. "Sublate" zona služi kao čekaonica talamokortikalnih i kortikokortikalnih aferenata s maksimalnim razvojnim potencijalom između 24. i 32. tjedna gestacije. Ozljeda "sublate" zone vodi k poremećajima sazrijevanja i volumetrijskim deficitom. (154-162)

### **1.13.2 Metode kontrole proceduralne boli**

U kontroli boli koriste se nefarmakološke i farmakološke metode te sladila. Nefarmakološke metode kao što su nenutritivo sisanje, pomognuti utješni središnji položaj odnosno umatanje djeteta, i druge, pokazale su se djelotvornima u ublaživanju boli tijekom mnogih postupaka praćenima blažom boli a u kombinaciji s lokalnim anestetima i sladilima i u onih umjerena intenziteta. (163-165) Nefarmakološke metode utječu na prijenos bolnog podražaja te kao i sladila smanjuju odgovor na bolni podražaj. (165-168) Među farmacima opioidi su daleko najučinkovitiji tijekom intervencija izrazito bolnog učinka te nuspojave boli i stresa treba uravnotežiti s nuspojavama istih. (165,167,170)

### **1.13.3. Stres i bol pri oftalmološkom pregledu probira za retinopatiju nedonoščadi**

Pri pregledu probira na ROP nefarmakološke metode i sladila kao ni lokalni anestetici nisu se pokazali djelotvornima u prevenciji boli. Pregled indirektnom oftalmoskopijom se obavlja po dilataciji zjenica kapima. Tijekom pregleda služi se spekulima za vjeđe a ponekad je potrebna indentacija sklere. Osim posljedica stresa manipulacija tijekom pregleda može izazvati okulokardijalni refleks s bradikardijom. Sama primjena midrijatskih kapi dokazala se bolnom. Kod strojno ventilirane i hemodinamski nestabilne djece preporučuje se primjena opioida. U stabilne djece preporučuje se kombinacija ostalih metoda u svrhu ublaživanja bihevioralnog odgovora i utjehe. Anestetske kapi su obavezne. (171-183)

## **1.14. Probir za retinopatiju nedonoščadi**

Nedonošad se uključuje u probir za ROP radi prevencije sljepoće pravovremenom dijagnozom teških oblika koji zahtjevaju liječenje.

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

Kriteriji su slijedeći:

- stanje, odnosno bolest, predstavlja značajan zdravstveni problem pojedincu ili društvu u cjelini
- poznat je prirodni tijek stanja / bolesti
- postoji latentna ili pretklinička faza
- postoji uspješna i raspoloživa terapija
- testovi moraju biti jednostavni, jeftini, neinvazivni i prihvatljivi, s prihvatljivom razinom osjetljivosti i specifičnosti
- rana intervencija ima povoljan utjecaj na ishod
- dobar omjer troškova i koristi
- program mora biti kontinuiran (184)

ROP zadovoljava navedene kriterije. Cryo-ROP studijom pokazalo se da pravodobno liječenje smanjuje nepovoljan ishod te se od 1990. godine počinju uvoditi obavezni programi probira u neonatalne jedinice. (112,114)

Preglede obavljaju visoko specijalizirani oftalmolozi. Uz sve veće preživljavanje djece niskih gestacijskih skupina raste problem dostupnosti visoko specijaliziranih oftalmologa te se upotrebom specijalnih kamera i telemedicinom pokušava nadvladati ovaj nesrazmjer. (103,104)

Probir za ROP provodi se prema usvojenim protokolima.

Probir za ROP za nedonošćad gestacijske dobi (GD)  $\leq$  28 tjedana uobičajeno započinje u 31. tjednu PMD, očekivanom vremenu nastavka vaskularizacije odnosno mogućem početku druge faze ROP-a odnosno neovaskularizacije. Za nedonošćad GD  $>$  28 tjedana probir započinje s s navršena četiri postnatalna tjedna. (100,185-187)

Pregledi se ponavljaju svakih jedan do dva tjedna. Kontrolni pregledi nakon jednog tjedna ili manje preporučuju se kada vaskularizacija završava u zoni I ili posteriornoj zoni II,

ako postoji „plus” ili „preplus” bolest, pri nalazu APROP-a, stupanj 1 ili 2 u zoni I, te u slučaju stupnja 3 u bilo kojoj zoni. Pregledi se ponavljaju svaka tjedna kod ostalih nalaza dok ne nastupe kriteriji za završetak probira. Kod djece koja nikad nisu razvila ROP a retinalno žilje je ušlo u zonu III minimalan je rizik od pojave ROP-a. Ovaj stupanj vaskularizacije ne dostiže se prije postmenstruacijske dobi (PMD) od 37 tjedana te se ne preporučuje prekinuti praćenje prije te dobi. U djece u koja su razvila ROP bez indikacije za terapijski zahvat praćenje se može završiti s jasnim znacima regresije ROP-a. Ukoliko u dva uzastopna pregleda nije došlo do progresije bolesti, greben je promijenio boju iz ružičaste u bijelu, žilje je prešlo demarkacijsku liniju te ukoliko je ožiljkasto kivo zamijenilo područje ROP-a može se razmotriti prekid probira. No vaskularizacija u izrazito nezrelog nedonoščeta može trajati i do 52. tjedna PMD pa većina zemalja preporučuje praćenje do završetka vaskularizacije. Pet do sedam dana nakon terapijske intervencije treba pregledati dijete te nastaviti pregledima svakih tjedan dana do znakova smanjene aktivnosti bolesti i regresije nalaza. Ukoliko se dijete otpušta iz bolničke institucije potrebno je organizirati nastavak praćenja. S obzirom na veliku učestalost refrakcijskih pogrešaka, strabizma, ambliopije, organskih posljedica poput prijevremeno nastale katarakte te glaukoma, kao i promjena vezanih uz visoku kratkovidnost mnogi autori preporučuju cjeloživotno praćenje i u asimptomatskoj fazi. (100,186)

Gestacijska dob i rodna masa (RM) osnovni su kriteriji za uključivanje djeteta u probir za ROP. Djeca više gestacije i rodne mase uključuju se u probir na indikaciju neonatologa prema procjeni tijekom liječenja s rizicima za pojavu ROP-a. U većini zemalja svijeta u probir za ROP uključena su djeca s  $GD \leq 32$  tjedna odnosno  $RM \leq 1500$  grama. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju granice za probir su granice više. U visoko razvijenim zemljama snižava se granica gestacijske dobi za probir jer se kvalitetnom skrbi pojava ROP-a ograničava na izrazito nezrelu nedonoščad. (18,22,186-195)

Na godišnjem sastanku Hrvatskoga oftalmološkog i optometrijskog društva 2004. godine izložen je prijedlog Nacionalnih smjernica za program probira za ROP. Preporučeni su inkluzijski kriteriji:  $GD \leq 32$  tjedna i/ili  $RM \leq 1500$  grama. Iznimno se uključuju i djeca  $GD > 32$  tjedna i/ili  $RM$  do 2000 grama ovisno o tijeku liječenja i procjeni neonatologa. U izmijenjenom prijedlogu 2007. godine preporučeni kriteriji nisu se mijenjali.

U nastojanjima da se što više smanji broj djece izložene stresu pregleda mnoge studije pokušavale su izraditi kriterije probira temeljene na rizičnim čimbenicima.

## **1.15. Svrha rada**

Smatrajući da ubrzanjem prirasta tjelesne mase dolazi do abnormalnog nastavka razvoja retinalnog žilja u drugoj fazi ROP-a odlučili smo se na ovo istraživanje.

Utvrđivanjem slijeda ubrzanja prirasta tjelesne mase i pojave druge faze retinopatije nedonoščadi, do sada neistraživanoj poveznici, željeli smo pridonijeti znanstvenim saznanjima o patogenezi ove bolesti s primjenom u kliničkoj praksi. Korištenjem ubrzanja prirasta tjelesne kao indikatora pojave druge faze ROP-a i potrebe za praćenjem razvoja bolesti moglo bi se postići smanjenje broja potrebnih oftalmoloških pregleda i ponavljana izloženost nedonoščeta stresu i mogućim posljedičnim komplikacijama.

## **2. Hipoteza**

Ubrzanje prirasta tjelesne mase u prijevremeno rođene djece praćeno je pojavom druge proliferativne faze razvoja retinopatije nedonošćadi.

### **3. Ciljevi**

**3.1 Opći cilj:** Istražiti povezanost ubrzanja prirasta na tjelesnoj masi i pojave druge faze razvoja retinopatije nedonoščadi

#### **3.2. Specifični ciljevi:**

- Utvrditi ubrzanje prirasta tjelesne mase
- Klasificirati nalaze ROP-a
- Utvrditi prvu fazu razvoja ROP-a
- Utvrditi pojavu druge faze razvoja ROP-a
- Utvrditi pojavu teških oblika ROP-a u analiziranom periodu
- Utvrditi mogući prekid potpore oksigenaciji terapijskim kisikom

## **4. Materijali, ispitanici i metodologija**

Provedeno je planirano retrospektivno istraživanje. Retrospektivni oblik istraživanja odabran je zbog neupitne objektivnosti istraživanja analizom prethodno zabilježenih prirasta tjelesne mase i nalaza oftalmoloških pregleda u probiru za ROP.

Ispitivanu skupinu čini 52 nedonoščeta gestacijske dobi  $\geq 24$  i  $\leq 28$  tjedana i rodne mase  $\leq 1250$  grama, rođene i liječene u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Zabilježena je tjelesna masa svakog ispitanika od poroda, odnosno njezin pad i prirast, na tjednoj osnovi te prema razlikama u brzini prirasta tjelesne mase utvrđeno vrijeme ubrzanja prirasta tjelesne mase.

Analizirani su oftalmološki nalazi pri redovitim periodičnim pregledima pred ubrzanje te po ubrzanju prirasta tjelesne mase. Prema nalazima utvrđen je početak druge faze razvoja ROP-a, teški oblici - te utvrđen njihov odnos s ubrzanjem prirasta tjelesne mase.

Analizirano je da li mogući prekid terapije kisikom po ubrzanju prirasta tjelesne mase utječe na pojavu druge faze ROP-a kao mogući dodatni čimbenik.

### **4.1. Etičnost istraživanja**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb te Etičkog povjerenstva Klinike za ženske bolesti i porode.

Svi podaci potrebni za istraživanje dio su obaveznog liječenja, praćenja i skrbi ove populacije novorođenčadi. Stoga, a i obzirom na retrospektivni karakter istraživanja nema informiranog pristanka. Zaštita osobnosti/identiteta i povjerljivost podataka su zadovoljavajuće definirani bez etičkih nedoumica.

Metode i protokoli oftalmoloških pregleda čiji su nalazi korišteni u istraživanju su opravdani obzirom na česti razvoj teških oblika bolesti i rizika sljepoće s mogućnošću intervencije, dio su obaveznog nadzora rizične nedonoščadi prema uvriježenoj praksi svjetske suvremene medicine. Pregledi se izvode provjerenim uređajima i uobičajenim medicinskim

postupcima kod nas i u svijetu, u terminima prema međunarodno prihvaćenim protokolima, i etički su opravdani. Sam pregled vitalno ne ugrožava dijete no kao i sve druge nužne procedure koje se provode u liječenju i skrbi nedonoščadi može biti stresan. Istraživanje nema štetnih posljedica na ispitanike a može doprinijeti smanjenju broja dijagnostičkih procedura i mogućeg popratnog stresa kod budućih generacija ove osjetljive populacije čemu teži suvremena neonatologija.

## **4.2. Materijali**

Svi podatci potrebni za istraživanje dio su obaveznog liječenja, praćenja i skrbi ispitanika i sadržani su u povijestima bolesti ispitanika.

U povijestima bolesti zabilježene su gestacijske dobi i rodne mase djece kod poroda, podatci potrebni za izbor ispitanika prema uključnim i isključnim kriterijima, tjelesna masa na tjednoj osnovi tijekom boravka u Klinici, te nalazi oftalmoloških pregleda probira na ROP.

Povijesti bolesti ispitanika prikupljene su iz Arhiva Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

## **4.3. Ispitanici**

Ispitivanu skupinu čini 52 nedonoščeta gestacijske dobi  $\geq 24$  i  $\leq 28$  tjedana i rodne mase  $\leq 1250$  grama, rođene i liječene u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U istraživanje su uključena djeca prema uključnim i isključnim kriterijima.

Uključni kriteriji:

- strojno prodisavanje barem 10 dana
- izloženost terapijskom kisiku barem 15 dana

Sa uključnim kriterijima se dobila homogena skupina za komorbiditete s mogućim osnovnim utjecajima na retinopatiju nedonoščadi.

Isključni kriteriji:

- intrauterini zastoj rasta



- major malformacije
- hidrops
- teška asfiksija
- teži komoborditeti koji mogu značajnije utjecati na prirast tjelesne mase (hidrocefalus, anasarka, dugotrajna oligurija i poliurija (>20 dana), perforacija crijeva u sklopu teških oblika nekrotizirajućeg enterokolitisa)
- ne ispunjavanje kriterija uključivanja vezano uz strojnu ventilaciju i izloženost terapijskom kisiku

Eventualni kirurški zahvati i druge komplikacije nakon analiziranog perioda (pet tjedana po ubrzanju prirasta tjelesna mase) nisu smatrani isključnim kriterijem.

Djeca su rođena u Klinici u razdoblju od siječnja 2014. godine do prosinca 2019. godine. Za velik broj djece rođene u ovom periodu nedostatni su podatci uslijed nedostupnosti povijesti bolesti u arhivu, te premještaja na daljnju skrb u druge ustanove prije završetka perioda promatranja predviđenog istraživanjem. Iz istraživanja su isključena djeca s neusklađenošću ginekološke i neonatološke procjene trajanja trudnoće odnosno gestacijske dobi. Uz isključivanje prema isključnim kriterijima dodatno su isključena još dva djeteta; jedno s ektropijem vjeđe, te jedno koje je tijekom perioda promatranja primalo sistemsku terapiju propranololom s mogućim utjecajem na razvoj ROP-a. Također dvoje djece nije razvilo nikakav oblik ROP-a čime nisu shodna svrsi istraživanja.

Prema analizi snage testa za binarnu logističku regresiju u kojoj je pretpostavljeno da ubrzanje prirasta na tjelesnoj masi povećava šansu pojave druge proliferativne faze retinopatije za najmanje 3 puta, u istraživanje je bilo potrebno uključiti najmanje 42 ispitanika (snaga testa za binarnu logističku regresiju od 80%, razina značajnosti  $\alpha=0,05$ ).

## **4.4. Metodologija**

### **4.4.1. Ubrzanje prirasta tjelesne mase**

Zabilježena je tjelesna masa svakog ispitanika od poroda, odnosno njezin pad i prirast, po postmenstruacijskim odnosno kronološkim tjednima. Nedonoščad gestacijske dobi  $\geq 24$  i

≤ 28 tjedana i rodne mase ≤ 1250 grama tijekom liječenja u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb vagana je svakog dana.

Za svako pojedino dijete smo izračunali tjedne brzine prirasta tjelesne mase, usporedili brzine prirasta te definirali vrijeme ubrzanja.

Brzine prirasta tjelesne mase izračunali smo usvojenom formulom:

$$\ln(m_2/m_1)$$

gdje je  $m_2$  tjelesna masa na kraju pojedinog tjedna a  $m_1$  masa na početku istog tjedna, u jedinicama g/kg/tjedan.

Izračunali smo postotke porasta brzine prirasta prema formuli:

$$[(\text{prirast}_2 - \text{prirast}_1) / \text{prirast}_1] \times 100$$

gdje je  $\text{prirast}_2$  brzina prirasta tjelesne mase u jednom tjednu a  $\text{prirast}_1$  u prethodnom tjednu.

Utvdili smo vrijeme početka ubrzanja tjelesne mase analizom razlika porasta brzine prirasta u pojedinog djeteta, sa slijedom barem dva uzastopna tjedna kontinuirano eksponencijalnog prirasta tjelesne mase.

Daljnjom analizom na ukupnoj populaciji ispitanika odredili smo promjene brzine prirasta u g/tjedan i odredili porast prirasta.

#### **4.4.2. Oftalmološki nalazi probira za ROP**

Analizirani su oftalmološki nalazi pri redovitim periodičnim pregledima od strane visoko specijaliziranih oftalmologa za ovu bolest. Oftalmološki pregledi probira za ROP obavljani su prema protokolima po dilataciji zjenica i primjeni topičkog anestetika. Oftalmološki pregledi obavljani su indirektnom oftalmoskopijom uz upotrebu spekula za vjeđe te kuke za indentaciju sklere po potrebi. (100-102) Preglede obavljaju visoko specijalizirani oftalmolozi u periodima predviđenim protokolom. 99,9 % (311 od 314)

pregleda s nalazima analiziranim u istraživanju obavio je jedan oftalmolog što poboljšava kvalitetu analize.

Nalazi ROP-a su klasificirani prema međunarodnoj klasifikaciji (ICROP - eng. International classification of retinopathy of prematurity); prema lokaciji, težini bolesti, raširenosti te dodatnoj oznaci bolesti prema izgledu žilja. (107)

ROP je potom klasificiran prema studiji ranog liječenja ROP-a (ETROP – eng. Early treatment of retinopathy of prematurity) u 2 tipa koja označavaju indikaciju za liječenje odnosno daljnje intenzivno praćenje. ROP tip 1: u zoni 1 bilo koji stupanj ROP-a s plus bolesti, u zoni 1 stupanj 3 bez plus bolesti, i u zoni 2 stupnjevi 2 i 3 s plus bolesti. ROP tip 2: u zoni 1 stupnjevi 1 i 2 bez plus, u zoni 2 stupanj 3 bez plus bolesti. (109)

Nalazi za analizu su kategorizirani. ROP tip 1 i ROP tip 2 definirani su prema ETROP studiji.

- APROP
- ROP 1 - ROP tip 1
- ROP 2 - ROP tip 2
- ROP 3 - bilo koji blaži ROP koji ne pripada tipu 1 i 2
- stanje nakon liječenja ROPa

Prva pojava ROP-a odnosno prvi registrirani nalazi ROP-a predstavljaju nastup druge faze ROP-a.

Pratili smo napredovanje regularne vaskularizacije te kategorizirali nalaze:

- Nalaz nevaskularizirane retine u zoni I
- Nalaz regularne vaskularizacije do ruba zone I te nalaze napredovanja regularne vaskularizacije u zoni II

#### **4.4.3. Prekid potpore disanju**

Utvrđeno je vrijeme prekida potpore disanju u smislu oksigenoterapije nakon invazivne i/ili neinvazivne strojne ventilacije.

#### **4.4.4. Analiza podataka**

Analizirani su oftalmološki nalazi pred ubrzanje te 5-6 tjedana nakon ubrzanja prirasta tjelesne mase, ovisno o vremenu pojave ROP-a. Kao jedna skupina dodatno su analizirani nalazi ROP tip 2 i ROP tip 3, koji zahtjevaju daljnje praćenje. Svaki oblik prve zabilježene pojave ROP-a smatran je početkom druge faze ROP-a. Analizirana je povezanost ubrzanja prirasta tjelesne mase i druge faze ROP-a. Analiziran je mogući utjecaj ukidanja oksigenoterapije po ubrzanju na pojavu druge faze ROP-a.

#### **4.4.5. Statističke metode**

Podatci su prikazani tablično i grafički. Analizom normalnosti raspodjele podataka (Kolmogorov-Smirnovljevi test) u statističkoj analizi su se koristili neparametrijski testovi i načini prikaza podataka. Kategorijske varijable prikazane su kroz apsolutne vrijednosti, pripadajuće udjele te 95% interval pouzdanosti. Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz medijane i interkvartilne raspone. Razlike između skupina prema gestacijskoj dobi analizirane su Mann-Whitney U testom kod usporedbe kvantitativnih vrijednosti, odnosno Fisher-Freeman-Haltonovim testom kod usporedbe kategorijskih vrijednosti. Linije trenda korištene kod prikaza prvih ROP-ova kroz tjedne ubrzanja načinjene su uz logaritamske jednadžbe pravca a trendovi analizirani Friedmanovim testom. Načinjene su centilne krivulje rodne mase u gramima za pojedine tjedne praćenja koristeći Box i Cox transformaciju. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc® Statistical Software version 20.116 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

## 5. Rezultati

Tablica 2. Raspodjela spola djece s ROP-om te uzroka prijevremenog poroda

		N	%	95% CI	
Spol	Muški	22	42,3%	29,6%	55,8%
	Ženski	30	57,7%	44,2%	70,4%
Uzrok prijevremenog poroda	Korioamnionitis	29	55,8%	42,3%	68,7%
	Preeklampsija	7	13,5%	6,2%	24,6%
	Drugo	16	30,8%	19,5%	44,1%

U ispitivanoj skupini prevladavao je ženski spol djece s 30 djevojčica (57,7 %) dok je najčešći uzrok prijevremenog poroda bila dijagnoza korioamnionitisa, pozitivna u 29 (55,8 %) djece.

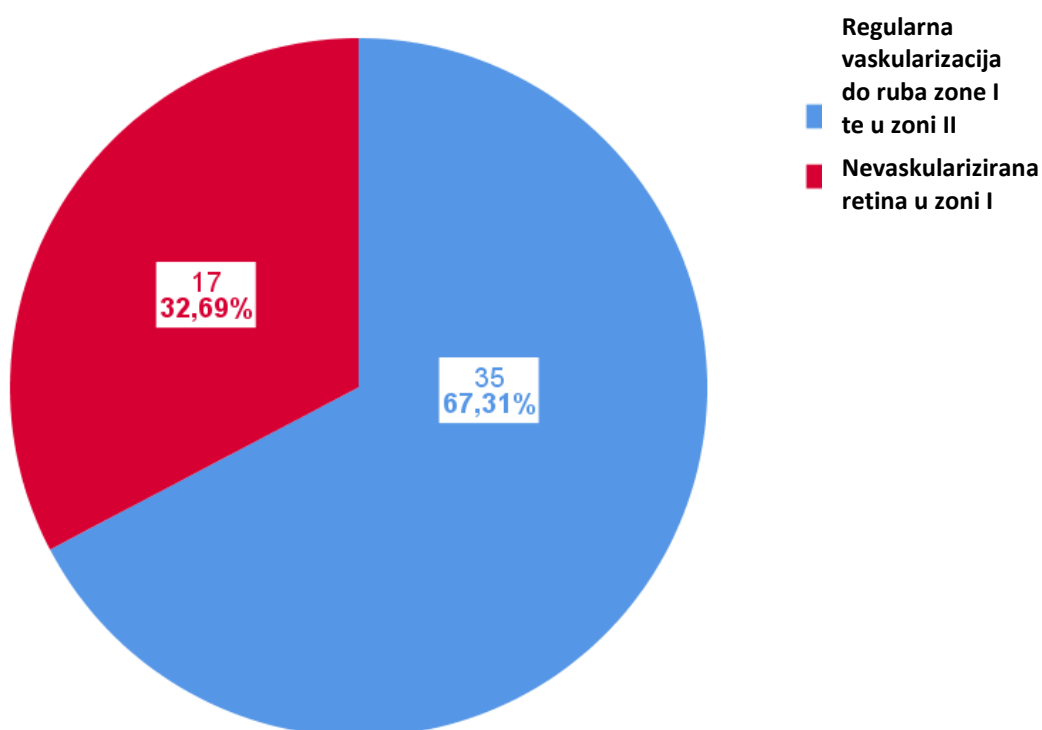
Tablica 3. Učestalost i kategorizacija pojedinih dijagnoza ROP-a pri prvoj pojavi ROP-a, ROP-ova s indikacijom za liječenje te oblika liječenja

		N	%	95% CI	
Prva pojava ROP-a	APROP	2	3,8%	0,8%	11,8%
	ROP 1	2	3,8%	0,8%	11,8%
	ROP 2	4	7,7%	2,7%	17,3%
	ROP 3	44	84,6%	73,1%	92,4%
ROP s indikacijom za liječenje	APROP	2	15,4%	3,3%	40,9%
	ROP 1	11	84,6%	59,1%	96,7%
Oblik liječenja	Fotokoagulacija	10	76,9%	50,3%	93,0%
	Fotokoagulacija i anti-VEGF	3	23,1%	7,0%	49,7%

Prvi registrirani ROP-ovi odnosno nastup druge faze ROP-a najčešće su bili blaži oblici tj. ROP 3 (84,6 %) dok su teži ROP-ovi (APROP i ROP 1) koji zahtijevaju liječenje kao prvi registrirani ROP-ovi bili zastupljeni u 4 djeteta (7,6%).

Tablica 4. Napredovanje regularne vaskularizacije retine do ubrzanja prirasta tjelesne mase kod promatranih ispitanika

	N	%	95% CI	
Regularna vaskularizacija do ruba zone I +Regularna vaskularizacija u zoni II	35	67,3%	53,9%	78,9%
Nevaskularizirana retina u zoni I	17	32,7%	21,1%	46,1%



Slika 13. Učestalost nalaza nevaskularizirane retine u zoni I kod promatranih ispitanika

Pred ubrzanje u 17 (32,7 %) promatranih ispitanika registriran je nalaz nevaskularizirane retine u zoni I. U 35 (67,3 %) ispitanika registrirani su nalazi regularne vaskularizacije do ruba zone I, te nalazi napredovanja regularne vaskularizacije u zonu II. (Tablica 4 i Slika 13).

Tablica 5. Prikaz opisne statistike gestacijske dobi, rodne mase, broja dana strojne ventilacije, suplementacije kisika, parenteralne prehrane te broja transfuzija koncentrata eritrocita

	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Gestacijska dob (tjedni)	52	24	28	26,00	27,00	28,00
Rodna masa (g)	52	615	1240	822,50	895,00	1014,00
Broj dana strojne ventilacije	52	11	73	20,25	31,50	46,75
Broj dana kisika	52	21	106	44,00	60,00	76,00
Broj dana parenteralne prehrane	52	10	54	18,00	22,50	28,75
Broj transfuzija eritrocita	52	0	8	2,00	3,00	5,00

Tablica 6. Prikaz opisne statistike postmenstruacijske dobi prve pojave ROP-a (početka druge faze ROP-a) i početka ubrzanja te kronološke dobi početka ubrzanja prirasta tjelesne mase u tjednima

	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Postmenstruacijska dob (tjedni) prve pojave ROP-a	52	32	39	33,00	34,00	35,00
Postmenstruacijska dob (tjedni) pojave ROP-a s indikacijom za liječenje	13	33	38	34,00	34,00	37,00
Postmenstruacijska dob početka ubrzanja (tjedni)	52	30	36	31,00	32,00	33,00
Kronološka dob početka ubrzanja (tjedni)	52	3	9	5,00	5,00	6,00

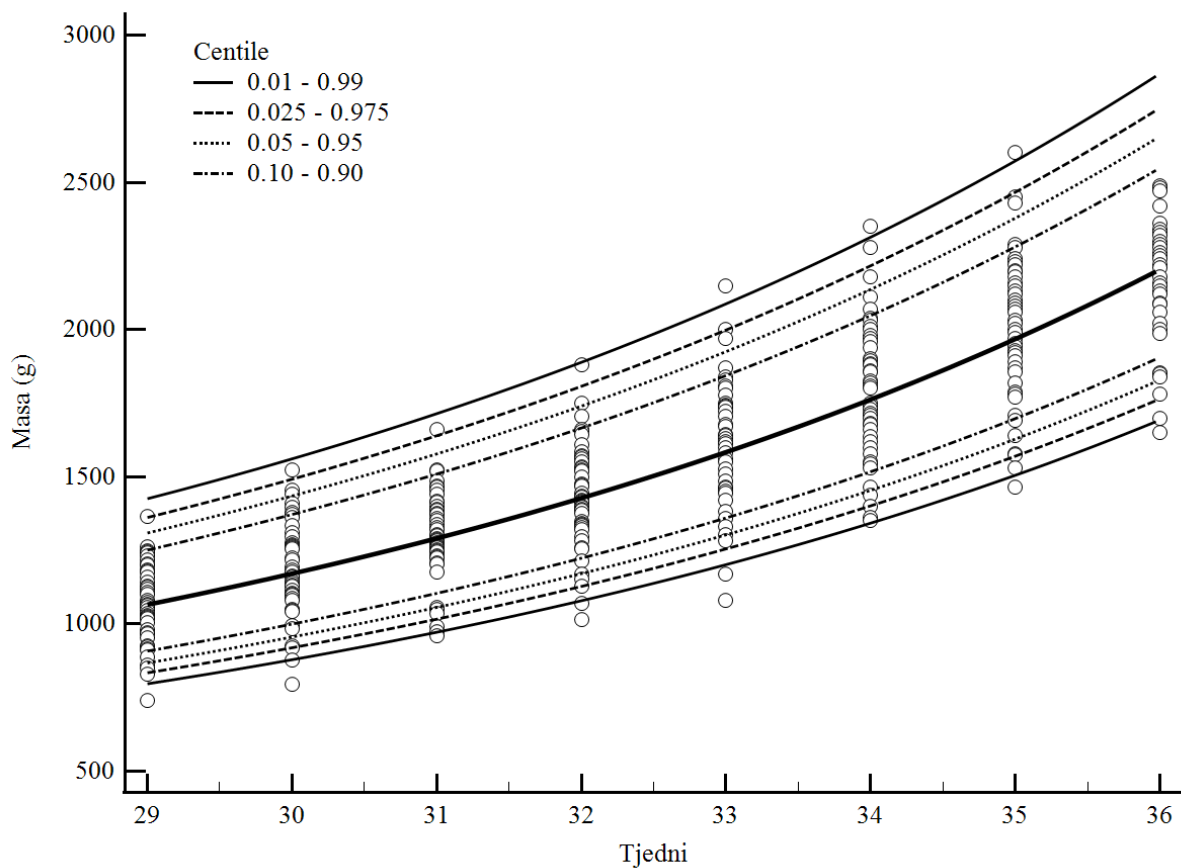
Opisna statistika gestacijske dobi, rodne mase, broja dana strojne ventilacije, primljenog kisika, parenteralne prehrane i transfuzija eritrocita prikazana je u Tablici 5, dok je opisna statistika postmenstruacijske dobi prve pojave ROP-a, postmenstruacijske dobi početka ubrzanja te kronološke dobi početka ubrzanja u tjednima prikazana u Tablici 6.

Medijan (IQR) vrijednosti početka pojave druge faze ROP-a iznosio je 34,0 (33,0-35,0) tjedna, kao i pojava teških oblika ROP-a koji zahtijevaju liječenje ali s odmakom u rasponu; medijan 34,0 (34,0-37,0) tjedna postmenstruacijske dobi. Medijan postmenstruacijske dobi početka ubrzanja iznosio je 32,0 (31,0-33,0) tjedna dok je medijan kronološke dobi početka ubrzanja iznosio 5,0 (5,0-6,0) tjedana.

Tablica 7. Prikaz kretanja mase u odnosu na postmenstruacijske tjedne

	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Masa 29. tjedan (g)	52	740	1367	986,00	1065,00	1178,75
Masa 30. tjedan (g)	52	795	1524	1097,25	1169,00	1290,25
Masa 31. tjedan (g)	52	961	1660	1229,50	1284,00	1389,75
Masa 32. tjedan (g)	52	1014	1880	1336,00	1421,00	1545,50
Masa 33. tjedan (g)	52	1079	2150	1463,00	1613,00	1741,50
Masa 34. tjedan (g)	52	1350	2350	1659,75	1823,50	1967,50
Masa 35. tjedan (g)	51	1465	2600	1858,00	2030,00	2180,00
Masa 36. tjedan (g)	43	1651	2490	2060,00	2210,00	2320,00

Prikaz kretanja mase u odnosu na tjedne prikazan je u Tablici 7, dok su centilne krivulje mase svih ispitanika oboljelih od ROP-a kroz promatrano razdoblje prikazane na Slici 14. Najveći prirasti u masi zabilježeni su između 32. i 34. tjedna.



Slika 14. Centilne krivulje mase svih ispitanika oboljelih od ROP-a kroz promatrano razdoblje



Tablica 8. Opisna statistika ubrzanja prirasta tjelesne mase

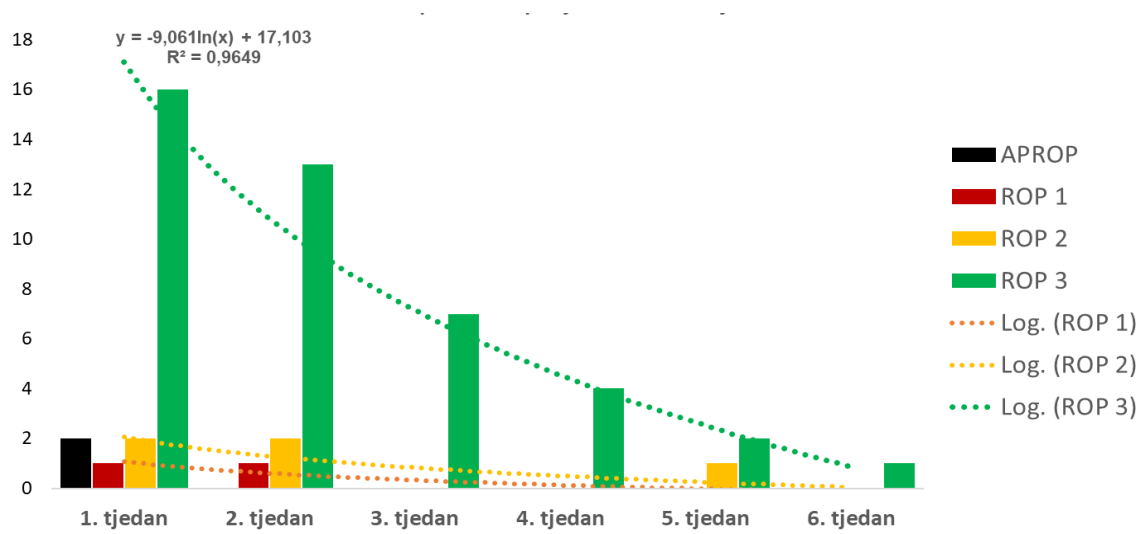
	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Masa prije ubrzanja (g)	52	971	1709	1116,00	1265,50	1399,75
Masa kod početka ubrzanja (g)	52	1042	1781	1234,25	1337,50	1464,50
Masa tijekom ubrzanja (g)	52	1213	2010	1425,25	1525,00	1654,75
Promjena mase u odnosu na tjedan prije ubrzanja (g)	52	10	152	62,75	97,00	120,75
Promjena mase tijekom ubrzanja (g)	52	95	284	160,75	188,50	223,00
Povećanje mase tijekom ubrzanja (%)	52	42,19%	1250,00%	62,58%	87,73%	195,12%

Opisna statistika ubrzanje prirasta tjelesne mase prikazana je u Tablici 8. Kao kriterij ubrzanja prirasta tjelesne mase uzeta je razlika od najmanje 40 % te je povećanje mase tijekom ubrzanja rasta variralo u rasponu od 42,2 % pa sve do 1250,0 %.

Tablica 9. Kategorizacija pojedinih nalaza nastupa druge faze ROP-a kroz tjedne po početku ubrzanja prirasta tjelesne mase

		N	%	95% CI	
Prva pojava ROP-a tjedan 1	APROP	2	9,5%	2,0%	27,2%
	ROP 1	1	4,8%	0,5%	20,2%
	ROP 2	2	9,5%	2,0%	27,2%
	ROP 3	16	76,2%	55,4%	90,3%
Prva pojava ROP-a tjedan 2	APROP	0	0,0%		
	ROP 1	1	6,3%	0,7%	25,7%
	ROP 2	2	12,5%	2,7%	34,4%
	ROP 3	13	81,3%	57,9%	94,4%
Prva pojava ROP-a tjedan 3	APROP	0	0,0%		
	ROP 1	0	0,0%		
	ROP 2	0	0,0%		
	ROP 3	7	100,0%		
Prva pojava ROP-a tjedan 4	APROP	0	0,0%		
	ROP 1	0	0,0%		
	ROP 2	0	0,0%		
	ROP 3	4	100,0%		
Prva pojava ROP-a tjedan 5	APROP	0	0,0%		
	ROP 1	0	0,0%		
	ROP 2	1	33,3%	3,9%	82,3%
	ROP 3	2	66,7%	17,7%	96,1%
Prva pojava ROP-a tjedan 6	APROP	0	0,0%		
	ROP 1	0	0,0%		
	ROP 2	0	0,0%		
	ROP 3	1	100,0%		

Kategorizacija pojedinih nalaza nastupa druge faze ROP-a kroz tjedne ubrzanja prikazana je u Tablici 9. Ni jedan ROP druge faze nije zabilježen prije početka ubrzanja tjelesnog rasta. Potvrđena je hipoteza da je ubrzanje prirasta tjelesne mase u prijevremeno rođene djece praćeno pojavom druge proliferativne faze razvoja retinopatije nedonoščadi. Najteži oblici ROP-a (APROP i ROP 1) kao prvi registrirani nalazi ROP-a zabilježeni su samo u prva dva tjedna ubrzanog rasta tjelesne mase. Najčešći registrirani nalaz prve pojave ROP-a bio je ROP 3 čija se incidencija prve pojave značajno smanjila tijekom 6 tjedana praćenja ubrzanog rasta ( $P < 0,001$ ; Slika 15). Značajnih promjena u trendu teških oblika kao prve pojave ROP-a nije bilo obzirom da su registrirani kao nastup druge faze ROP-a isključivo u prva dva tjedna (ROP 1), odnosno prvom tjednu (dva slučaja APROP-a).

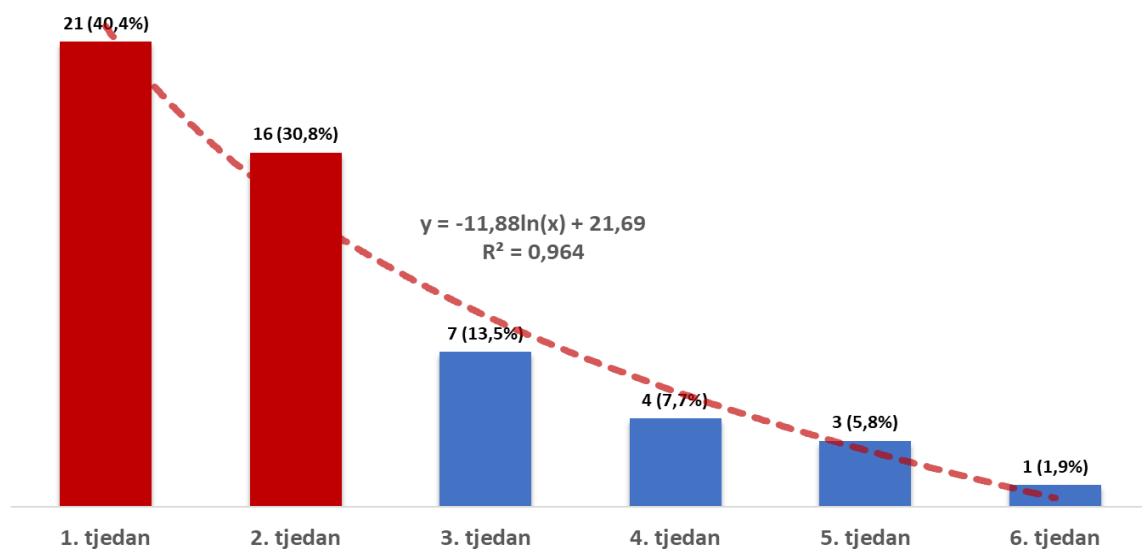


Slika 15. Vrsta ROP-a prvi prvoj pojavi po tjednima od početka ubrzanja prirasta tjelesne mase

Tablica 10. Nastup druge faze ROP-a (svi nalazi objedinjeni) kroz pojedine tjedne po početku ubrzanja prirasta tjelesne mase

		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>95% CI</b>	
Prva pojava ROP-a nakon 1 tjedan	Ne	31	59,6%	46,1%	72,1%
	Da	21	40,4%	27,9%	53,9%
Prva pojava ROP-a nakon 2 tjedna	Ne	36	69,2%	55,9%	80,5%
	Da	16	30,8%	19,5%	44,1%
Prva pojava ROP-a nakon 3 tjedna	Ne	45	86,5%	75,4%	93,8%
	Da	7	13,5%	6,2%	24,6%
Prva pojava ROP-a nakon 4 tjedna	Ne	48	92,3%	82,7%	97,3%
	Da	4	7,7%	2,7%	17,3%
Prva pojava ROP-a nakon 5 tjedana	Ne	49	94,2%	85,4%	98,3%
	Da	3	5,8%	1,7%	14,6%
Prva pojava ROP-a nakon 6 tjedana	Ne	51	98,1%	91,4%	99,8%
	Da	1	1,9%	0,2%	8,6%

Nastup druge faze ROP-a (svi nalazi objedinjeni) kroz pojedine tjedne po početku ubrzanja prikazana je u Tablici 10. Vidljivo je značajno smanjenje u incidenciji prve pojave ROP-a tijekom promatranog razdoblja (Slika 4,  $P < 0,001$ ).



Slika 16. Broj prve pojave ROP-a po tjeđnima od početka ubrzanja (svi nalazi ROP-a objedinjeni: APROP, ROP 1, 2 i 3)

Tablica 11. Broj ROP-ova s indikacijom za liječenje po postmenstruacijskoj dobi

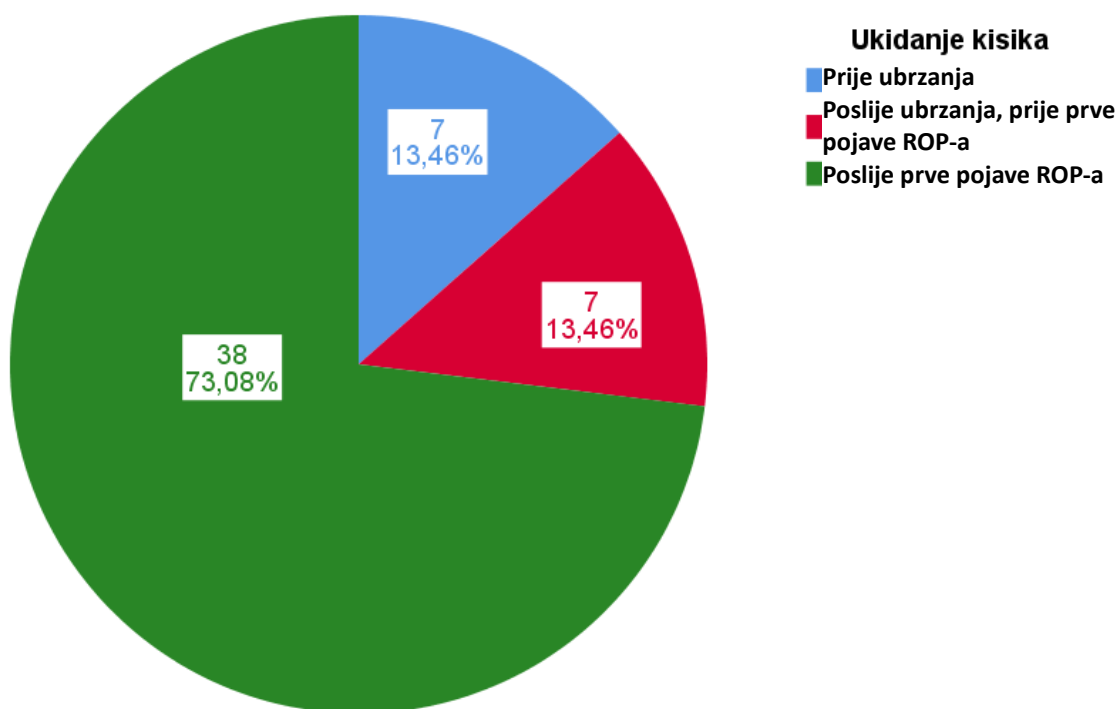
PMD	Broj ROP-ova s indikacijom za liječenje
33	2
34	5
35	2
36	0
37	3
38	1

Tablica 12. Perzistiranje nevaskularizirane retine u zoni I kroz pojedine tjedne po ubrzanju prirasta tjelesne mase

Nalaz nevaskularizirane retine u zoni I	N
tjedan 1	6
tjedan 2	1
tjedan 3	0
tjedan 4	0
tjedan 5	0
tjedan 6	0

Tablica 13. Terapija kisikom u odnosu na ubrzanje i pojavu ROP-a

		N	%	95% CI	
Ukidanje terapije kisikom	Prije ubrzanja	7	13,5%	6,2%	24,6%
	Poslije ubrzanja, prije prvog ROP-a	7	13,5%	6,2%	24,6%
	Poslije prvog ROP-a	38	73,1%	60,0%	83,7%



Slika 17. Terapija kisikom u odnosu na ubrzanje i pojavu ROP-a

Opisna statistika prekida potpore oksigenaciji terapijskim kisikom prikazana je u Tablici 13 i Slici 17. Skoro tri četvrtine ispitanika (73,1 %) imalo je prekid opskrbe kisikom nakon pojave druge faze ROP-a. Uz ispitanike u kojih je kisik ukinut pred ubrzanje s ukupnih 86,54 %, preostalih 7 ispitanika upućuje na nepovezanost s prvom pojavom ROP-a

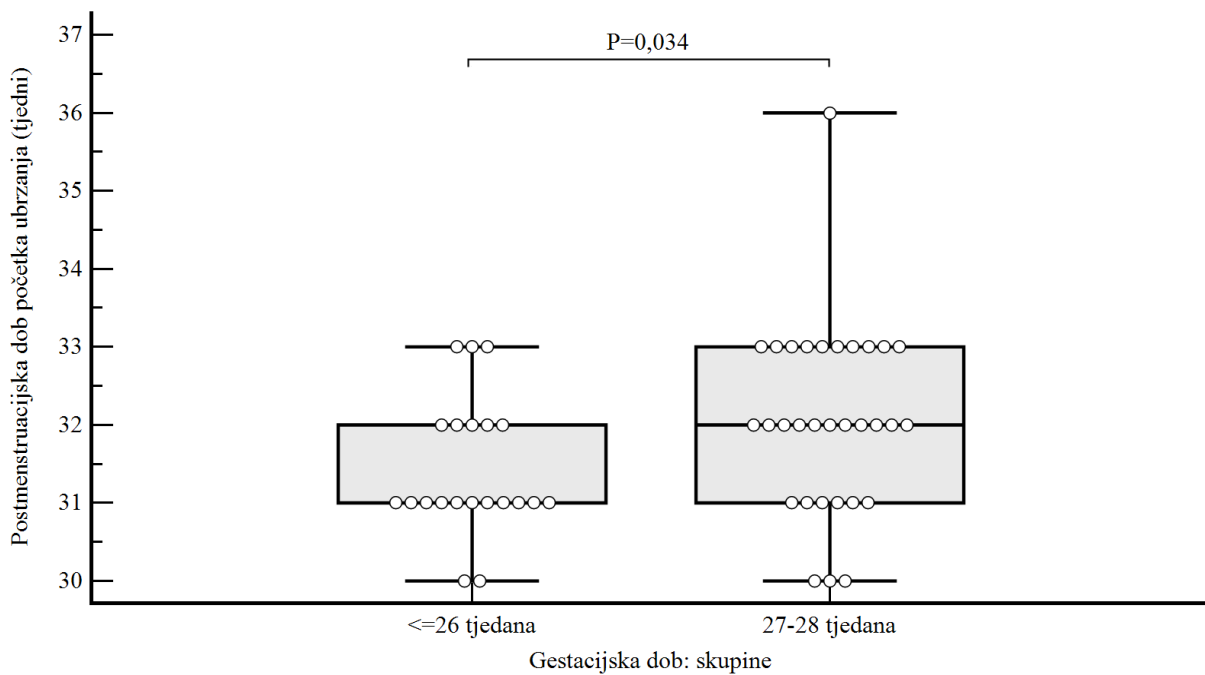
Tablica 14. Razlike u postmenstruacijskoj dobi početka ubrzanja prirasta i kronološkoj dobi početka ubrzanja prirasta tjelesne mase obzirom na gestacijsku dob djece: Mann-Whitney U test

Gestacijska dob: skupine		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Postmenstruacijska dob početka ubrzanja (tjedni)	<=26 tjedana	21	30	33	31,00	31,00	32,00
	27-28 tjedana	31	30	36	31,00	32,00	33,00
Postmenstruacijska dob (tjedni) pojave ROP-a s indikacijom za liječenje	<=26 tjedana	9	33	37	33,50	35,00	37,00
	27-28 tjedana	4	34	38	34,00	34,00	37,00
Kronološka dob početka ubrzanja	<=26 tjedana	21	5	9	5,00	6,00	7,00
	27-28 tjedana	31	3	9	4,00	5,00	5,00

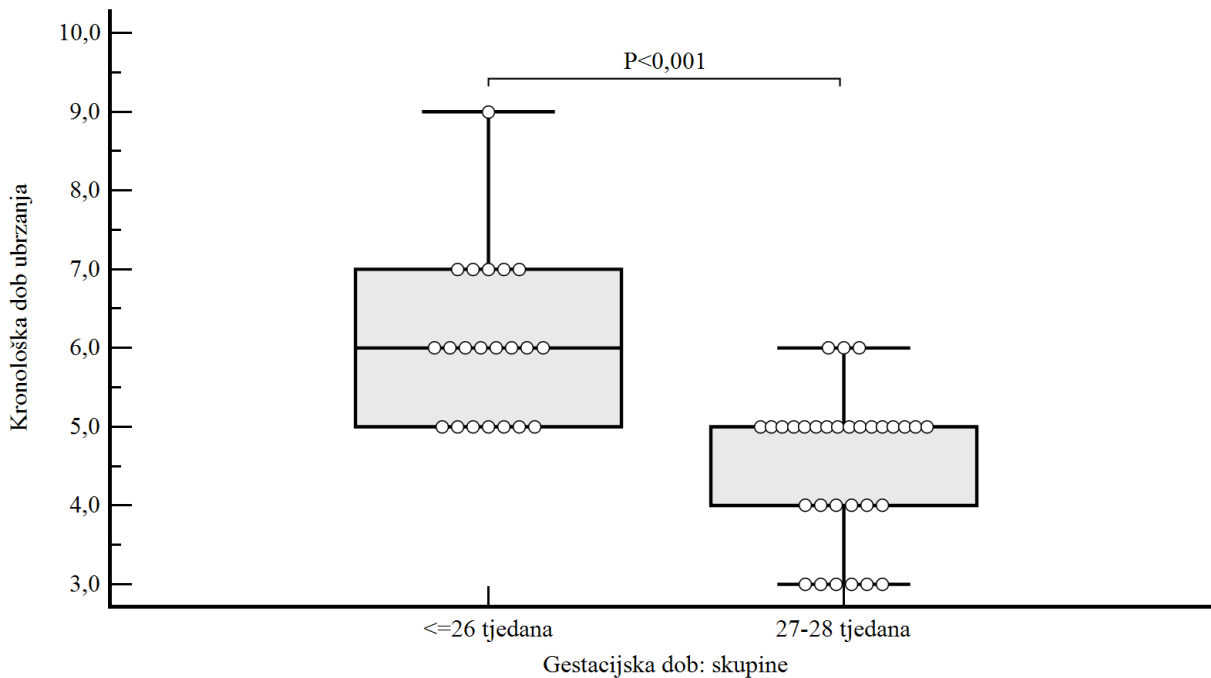
	Mann-Whitney U	Z	P
Postmenstruacijska dob početka ubrzanja (tjedni)	216,500	-2,120	<b>0,034</b>
Postmenstruacijska dob (tjedni) pojave ROP-a s indikacijom za liječenje	18,000	0,000	1,000
Kronološka dob početka ubrzanja	98,500	-4,456	<b>&lt;0,001</b>

Razlike u postmenstruacijskoj dobi početka ubrzanja i kronološkoj dobi početka ubrzanja prirasta tjelesne mase obzirom na gestacijsku dob djece prikazane su u Tablici 14 te na Slikama 18 i 19. Kod djece manje gestacijske dobi zabilježene su značajno niža postmenstruacijska dob početka ubrzanja ( $P=0,034$ , Slika 6), te veća kronološka dob početka ubrzanja ( $P<0,001$ , Slika 7).





Slika 18. Razlike u postmenstruacijskoj dobi početka ubrzanja prirasta obzirom na gestacijsku dob djece



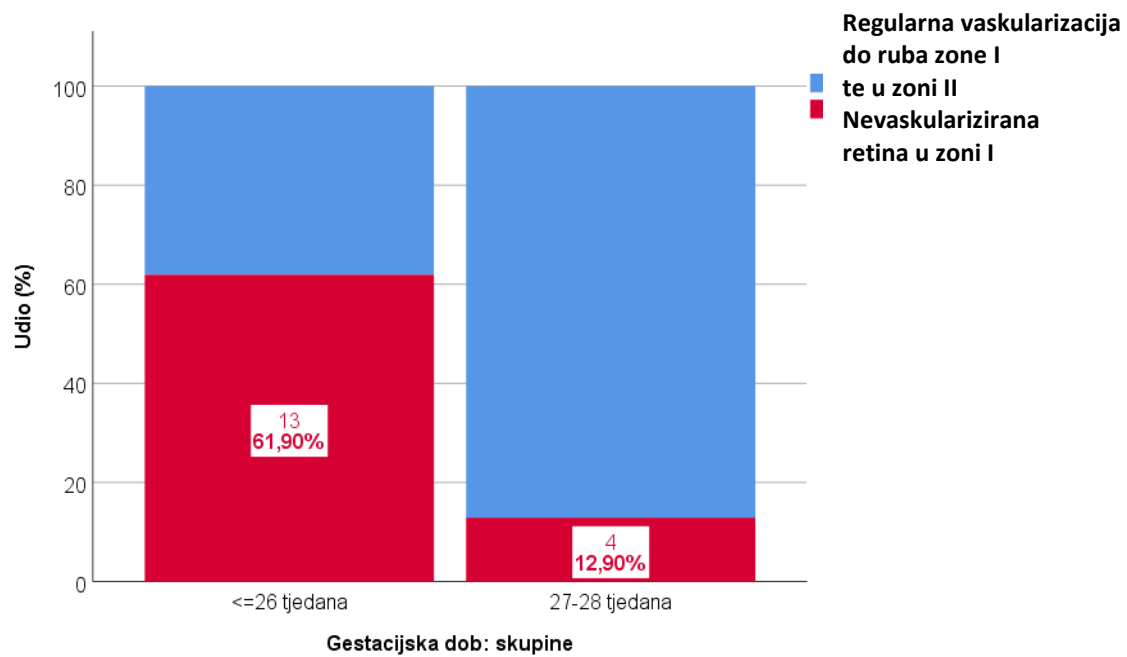
Slika 19. Razlike u kronološkoj dobi početka ubrzanja prirasta obzirom na gestacijsku dob djece

Tablica 15. Razlike u vrsti prvog registriranog ROP-a te napredovanje regularne vaskularizacije u odnosu na gestacijsku dob djece

		Gestacijska dob: skupine				P
		<=26 tjedana		27-28 tjedana		
		N	%	N	%	
Prva pojava ROP-a	APROP	1	4,8%	1	3,2%	0,486
	ROP 1	1	4,8%	1	3,2%	
	ROP 2	3	14,3%	1	3,2%	
	ROP 3	16	76,2%	28	90,3%	
ROP s indikacijom za liječenje	APROP+ROP 1	9	42,9%	4	12,9%	<b>0,034</b>
	ROP 2+3	12	57,1%	27	87,1%	
Odnos ROP-ova s indikacijom za liječenje	APROP	1	11,1%	1	25,0%	0,522
	ROP 1	8	88,9%	3	75,0%	
Status vaskularizacije	Regularna vaskularizacija do ruba zone I + Regularna vaskularizacija u zoni II	8	38,1%	27	87,1%	<b>&lt;0,001</b>
	Nevaskularizirana retina u zoni I	13	61,9%	4	12,9%	

Djeca gestacijske dobi  $\leq 26$  tjedana imala su značajnije više teških oblika ROP-a s indikacijom za liječenje APROP+ROP 1 ( $P=0,034$ )

Razlike u vrsti prvog registriranog ROP-a te napredovanju regularne vaskularizacije pred ubrzanje prirasta tjelesne mase u odnosu na gestacijsku dob djece prikazane su u Tablici 15 te na Slici 20. Djeca gestacijske dobi  $\leq 26$  tjedana imala su 4,79 puta veći relativni rizik perzistiranja nevaskularizirane retine zoni I u odnosu na djecu gestacijske dobi  $> 26$  tjedana ( $P<0,001$ , Slika 20).



Slika 20. Razlike u udjelu nalaza nevaskularizirane retine u zoni I obzirom na gestacijsku dob djece

## 6. Rasprava

Retinopatija nedonoščadi bolest je koja pogađa samo prijevremeno rođenu djecu. Napretkom neonatalne skrbi preživljavanje prijevremeno rođene djece sve je veće a time i udio ove problematike. Bolest može biti blaga ili progredirati do sljepoće. Pravovremenom dijagnozom i liječenjem teških oblika može se spriječiti sljepoća i rani a doživotni invaliditet. Prioritet je izbjeći sljepoću i u jednog djeteta. No provođenje probira na ROP i ponavljani oftalmološki pregledi imaju svoju cijenu.

Unutarmaternični milje trećeg trimestra izrazito prijevremeno rođenog djeteta zamijenjen je vanmaterničnim za koje nije primjereno pripremljen. To je doba kada je centralni živčani sustav kao i retina u tijeku intenzivnog neurovaskularnog razvoja i tzv. remodelinga. (27,28,160-162,196)

Bol i stres brojnih procedura kojima su izložena nedonoščad tijekom svog liječenja ima neposredne i dugotrajne posljedice. Dokazano je da ponavljane bolne intervencije mogu utjecati na razvoj mozga s posljedičnim odstupanjima u neurološkom ishodu. Bolne procedure mogu dovesti do poremećaja spavanja i hranjenja te promjenjenih reakcija na bol i stres u kasnijoj dobi. Pri bolnim intervencijskim i dijagnostičkim postupcima može doći do tahikardije, smanjene oksigenacije, apneje. (152-154,158-160) I kod oftalmoloških pregleda probira na ROP dokazane su ovakve akutne reakcije. Moguće je i izazivanje okulokardijalnog refleksa i bradikardije sa slijedom pratećih komplikacija. Pri pregledu probira na ROP nefarmakološke metode i sladila kao ni lokalni anestetici nisu se pokazali apsolutno djelotvornima u prevenciji boli. (171-183) Stoga su mnoga istraživanja posvećena selekciji nedonoščadi rizičnih za razvoj teških oblika ROP-a da bi se smanjio broj izlaganja ovom stresnom postupku. Kroz traganja za rizičnim čimbenicima odgovornim za razvoj ROP-a a time i mogućim dodatnim selekcijskim kriterijima za probir došlo je do novih otkrića u patogenezi ROP-a.

Revolucionarno otkriće Smith, Hellström, Löfqvist i suradnika pružilo nam je današnje razumijevanje patofiziologije ROP-a povezano sa karakteristikama rasta vrlo nezrele nedonoščadi. (28,196,197)

Slabi rast nakon prijevremenog poroda velik je i univerzalan problem. Kod vrlo nezrele nedonoščadi neizbježan je rani zaostatak u rastu u odnosu na brzinu fetalnoga rasta. Po porodu dolazi do gubitka tjelesne mase kojeg slijedi spori prirast. Spori prirast tjelesne mase može potrajati tjednima i nutritivne strategije još nisu optimalizirane. Potom slijedi ubrzanje prirasta tjelesne mase i nadoknada rasta (engl. catch-up growth). (135-140) Populacija naših ispitanika slijedi opisivane karakteristike rasta nedonoščadi što je i temelj ovog istraživanja.

Različite metode mjerenja brzine prirasta tjelesne mase otežavaju usporedbu među studijama. Uglavnom se brzina prirasta izračunava na tjednoj bazi a potom izražava u g/kg/tjedan ili po djeljenju sa 7 u g/kg/dan. Iako je jedinica izražavanja ista izračuni se razlikuju. (198) Neka istraživanja baziraju se samo na ukupnom tjednom prirastu u gramima. S obzirom da je rani spori prirast tjelesne mase više linearan a ubrzanje i nadoknada rasta eksponencijalnog karaktera upotrijebili smo formulu izračuna koja najbolja odgovara takvoj prirodi rasta. Brzinu rasta izračunavali smo na tjednoj osnovi. S obzirom na moguće varijacije i kratkotrajna, često jatrogena ili patološka, povećanja prirasta i tijekom ranog postnatalnog sporog prirasta da bismo osigurali adekvatno utvrđivanje ubrzanja pratili smo daljnji slijed prirasta te definirali vrijeme početka ubrzanja tjelesne mase sa slijedom barem dva uzastopna tjedna kontinuirano eksponencijalnog prirasta tjelesne mase. Daljnjom analizom na ukupnoj populaciji ispitanika promjena brzine prirasta, bez determinatora odnosno u jedinicama g/tjedan, za više od 40 % odgovara našem izračunu što bi olakšalo eventualnu primjenu u kliničkoj praksi. (Tablica 8)

Nije utvrđena optimalna brzina prirasta a čini se da su dostignute brzine rasta još uvijek niske. Etiologija postnatalne restrikcije rasta je multifaktorijalna i tek djelomično poznata. Postnatalni metabolizam znatno je veći od onoga unutar materničnog te stoga prijevremeno rođeno dijete, da bi zadovoljilo potrebe, ima veće nutritivne zahtjeve od fetusa. Nedonošče prolazi kroz produženo vrijeme prilagodbe na vanmaternični metabolizam. (196)

Amniotska tekućina koju fetus guta bogata je nutrijentima i IGF-1. Sinteza IGF-1 putem jetre većinom je regulirana dostupnošću energije i aminokiselina pa su niske vrijednosti i posljedica slabog unosa. Rana agresivna parenteralna prehrana visokim dozama aminokiselina i lipida povezana je s višim vrijednostima IGF-1 i IGFB-3 s PMD od 40

tjedana. (94) No u istraživanju djece GD < 31 tjedan nutritivni unos hranjivih tvari tijekom prve postnatalne faze sporog rasta nije utjecao ni na serumski IGF-1 niti sami rast. U slijedećoj fazi nadoknade rasta za koju je procijenjeno da počinje oko PMD 30 tjedana i serumski i cirkulirajući IGF-1 su modificirani unosom nutrijenata. (90) Tijekom cijelog postnatalnog perioda vrijednosti IGF-1 su povezane s rastom. U onih najnezrelijih više je naglašen postnatalni gubitak mase a retardacija rasta je produžena što nije povezano s unosom. Smatra se da najnezrelija djeca nisu u mogućnosti adekvatno koristiti dostupne hranjive tvari. Pokazalo se da povećanje unosa kod njih dovodi do hiperglikemije i upotrebe inzulina koji su u nekim istraživanjima povezivani s više ROP-a iako je patofiziološka veza komplicirana. Inzulin pozitivno djeluje na prirast tjelesne mase. (90,93) Nadoknada rasta nastupa bliskoj PMD u djece svih GD te se pretpostavlja da je ta promjena na neki način programirana; da dolazi do preokreta u koncentracijama endogenih faktora nužnih za rast ili do poboljšanja iskorištavanja hranjivih tvari oko ove PMD. Postnatalne koncentracije IGF-1 su znatno niže od onih unutar materničnih odgovarajuće PMD. Intrauterino koncentracije IGF-1 rastu linearno. Odnos nutritivnog unosa i koncentracije IGF-1 jasniji je tijekom faze nadoknade raste iza 30. tjedna PMD (90) Parenteralna prehrana s kontinuiranim i apsolutno dostupnim i iskoristivim unosom kalorija i proteina kod naših je ispitanika ukinuta prije ubrzanja. (Tablica 5) Vrijeme ispitivanja pokriva periode prakse konvencionalne i agresivne rane parenteralne prehrane što nije promijenilo slijed sporog prirasta praćenog nadoknadom rasta.

Slabi postnatalni rast nedonošeta povezan je s povećanim rizikom za retinopatiju. Prekid materno-fetalne veze nije samo gubitak hranjivih tvari već i drugih faktora, posebice IGF-1 s važnom ulogom u razvoju žilja retina. Prema Smith, Hellstrom, Lofquist i suradnicima ROP se razvija u dvije faze. Prva faza je predklinička faza koju slijedi druga proliferativna klinička faza. Faze ROP-a slijed su hiperoksično/hipoksičnih lokalnih promjena u retini te promjena vrijednosti IGF-1 i VEGF nužnih za normalni razvoj retinalnog krvnog žilja. Vrijednosti IGF-1 snižavaju se po prijevremenom porodu uslijed gubitka izvora majke te slabe endogene produkcije. IGF-1 ima važnu ulogu u VEGF-om induciranom razvoju retinalnog žilja. Postnatalna hiperoksija i niske vrijednosti IGF-1 ometaju razvoj žilja. Metabolički zahtjevi retine u razvoju rastu uz lokalnu hipoksiju. S većom dobi i rastom endogena produkcija IGF-1 se povisuje dozvoljavajući aktivnost VEGF-a te nastupa proliferativna faza retinopatije. Mnoga istraživanja su pokazala da su produženi rani deficit

IGF-1 i slabi postnatalni prirast tjelesne mase povezani s posljedičnim teškim ROP-om. Serumski IGF-1 korelira s fetalnim i postnatalnim rastom. Mjerenje tjelesne mase je jednostavno, brzo, jeftino i rutinsko, dok su laboratorijski IGF-1 eseji skupi i zahtijevaju krv, laboratorij i procesuiranje. Uzorkovanje krvi za određivanje vrijednosti IGF-1 je također bolan postupak za nedonošče. Dokaz da je spori postnatalni prirast tjelesne mase surogat za niski serumski IGF-1 omogućio je mnoga istraživanja bazirana na sporom postnatalnom prirastu tjelesne mase u predikciji teških oblika ROP-a. (28,33,90,93,196,199-205)

I u našem istraživanju bazirali smo se na prirastu tjelesne mase kao odrazu vrijednosti IGF-1. S mogućim potencijalom primjene rezultata istraživanja u kliničkoj praksi radi smanjenja broja pregleda pojedinog djeteta u smislu odgode probira na ROP ponavljano uzorkovanje boli i stresa uzorkovanjem krvi da bi se smanjio drugi izvor stresa bilo bi etički kontradiktorno.

U našem istraživanju odredili smo početak ubrzanja prirasta tjelesne mase a time i početak nadoknade rasta. I dok su prijašnja navedena istraživanja predložila približnu dob mi smo je jasnije definirali i pokazali da je moguće točno određivanje za svako dijete. Početak ubrzanja prirasta tjelesne mase u naših ispitanika u većine se poklapa s prijašnjim navodima od otprilike 30 odnosno 31 tjedan PMD. Medijan PMD početka ubrzanja u naših ispitanika je 32 tjedna (minimum 30, a maksimum s 36 tjedana u jednog djeteta). (Tablica 6) Zbrojni prikaz prirasta tjelesne mase po PMD za cijelu skupinu ispitanika odražava najčešću PMD početka ubrzanja. (Tablica 7, Slika 14)

Ovim istraživanjem pokazali smo da ubrzanje prirasta tjelesne mase inicira proliferativnu drugu fazu ROP-a. Promjena brzine prirasta indikator je buduće pojave ROP-a. Time smo dokazali hipotezu istraživanja o povezanosti ubrzanja prirasta tjelesne mase i druge faze ROP-a.

Prema našem istraživanju ROP se ne pojavljuje dok ne počne ubrzanje prirasta, slijedom prijašnje pretpostavke da je za razvoj ROP-a potrebna kritična razina IGF-1. (86) U našem istraživanju ROP se pojavljuje 1-6 tjedana nakon ubrzanja. U velikog dijela djece, njih 37 (71.2 %) prva pojava ROP-a zabilježena je u prva dva tjedna po početku ubrzanja. Najveća prva pojavnost ROP-a po ubrzanju je jedan tjedan po ubrzanju odnosno u 40.4 % ispitanika.

Slijedi drugi tjedan s 30.8 %. U 3. tjednu udio prve pojave ROP-a je znatno manji s 13.5 %, s opadanjem pojavnosti u slijedećim tjednima po ubrzanju. (Tablice 8,9,10, Slike 15,16)

Slijedom analize bilježenjem povećanja tjednog prirasta većeg od 40 % s  $PMD \geq 30$  tjedana detektiramo ubrzanje prirasta tjelesne mase povezano s pojavom druge faze ROP-a. (Tablica 7)

Smatra se da što je nezrelija retina u trenutku poroda veća je podložnost nastanku ROP-a tj. što je manja GD veća je mogućnost nastanka ROP-a odnosno teškog ROP-a. (28,206) Pokazalo se da je u sve nezrelije djece duži period sporog rasta koji nije objašnjiv unosom hranjivih tvari kako je i ranije navedeno. Nastup nadoknade rasta vezan je uz PMD a ne kronološku postnatalnu dob. (90,93) Prijašnja istraživanja i objašnjenja da se uz što duži period zastoja rasta žilja retine očekuje teži ROP poklapaju se s većim udjelom težih oblika ROP-a u sve nezrelije djece. (28,30) Među populacijom naših ispitanika zabilježeno je napredovanje regularne vaskularizacije i prije ubrzanja tj. pri sporom prirastu što može ukazivati da manji porast razine IGF-1 potencira regularnu vaskularizaciju a da naglo povišenje u smislu pretjerane koncentracije IGF-1 uzrokuje nekontrolirano bujanje žilja i nastanak ROP-a. (Tablica 4, Slika 13) No iz perspektive GD perzistiranje nalaza nevaskularizirane retine u zoni I pred ubrzanje pokazao se statistički značajnim u onih nezreljih s  $\leq 26$  tjedana GD. (Tablica 15, Slika 20) Moguće je da se zastoj vaskularizacije onih veće GD 27-28 tjedana dogodio u naprednijem stupnju vaskularizacije održanim adekvatnijom ranim postnatalnim prirastom u odnosu na očekivanu značajniju restrikciju u onih manje GD i povećanim metaboličkim zahtjevima s obzirom na kompliciraniji tijek. U našem istraživanju veća je učestalost teških oblika ROP-a s indikacijom za liječenje u djece sve nezrelije GD. Značajno veći udio teškog ROP-a i potrebe za liječenjem unutar populacije ispitanika ovog istraživanja zabilježen je u djece GD  $\leq 26$  tjedana u odnosu na GD 27-28 tjedana. Trajanje sporog prirasta, tj. kronološka postnatalna dob do ubrzanja i nadoknade rasta koja je značajno duža u skupini GD  $\leq 26$  tjedana te nalaza značajnije retardacije razvoja žilja retine pred ubrzanje prirasta tjelesne mase u toj GD, uz veći udio teških oblika ROP-a, dokazali su prijašnje navode očekivanog razvoja bolesti. (Tablica 14, Slike 18,19)

Smatra se da održavanje adekvatnog prirasta smanjuje rizik za ROP pogotovo teški ROP i osnova je mnogih istraživanja mogućnosti predikcije i probira. Mnogi modeli baziraju



se na prirastu tjelesne mase i mogućom primjenom u uključivanju u probir za ROP sa smanjenjem broja djece izloženih bolu i stresu pregleda. To su primjerice WINROP (engl. Weight, Insulin-like growth factor, Neonatal ROP), PINT ROP (engl. Premature Infants in Need of transfusion ROP), CHOP ROP (engl. Children's Hospital of Philadelphia ROP), ROP Score (engl. Retinopathy of Prematurity Score), Co-ROP (engl. Colorado ROP), G-ROP (engl. Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study) i drugi. (89,196,199-206)

PINT ROP i CHOP ROP modeli izračunavaju na tjednoj osnovi rizik za razvoj ROP-a tip 1 i prema ETROP podjeli. PINT ROP prema izračunu rizika indicira pregled u djece RM < 1000 g, a CHOP ROP je prilagođena verzija PINT modela za nedonošćad RM < 1501 g. Baziraju se na rodnoj masi, gestacijskoj dobi te dnevnom prirastu tjelesne mase u odnosu na prethodni tjedan te ako je rizik za ROP veći od granične razine (eng. cut-off level) indicira se oftalmološki pregled probira za ROP. Uključeni su i drugi rizični čimbenici kao mogući prediktori no mnogi smatraju da nisu značajni u modelu prirasta tjelesne mase kao prediktoru. Pretpostavlja se da je njihova povezanost s ROP-om posredovana utjecajem na vrijednosti IGF-1. Primjerice sepsa snižava vrijednosti IGF-1. Iako se navodi moguća uloga inflamacije u patogenezi ROP-a smatra se da niski IGF-1 leži u podlozi povezanosti sepse i ROP-a. (196,203) No također tijekom sepse često je moguće smanjenje diureze s odrazom na prirast tjelesne mase koji nije realan. Iz tog razloga je jedan od isključivih kriterija u našem istraživanju dugotrajna oligurija. Direktnim mjerenjem serumskog IGF-1 ovo isključivanje ne bi bilo potrebno. No promatranjem samog prirasta kao odraza razine IGF-1 svakako jest. G-ROP model također ponavljano izračunava povezanost ROP-a i prirasta tjelesne mase. Izražava se također i s PMD kada je izračun tjednog prirasta učinjen kao i u našoj studiji što olakšava orijentaciju u kliničkom radu a indirektno pomaže i razumijevanju patogeneze ROP-a. ROPScore upotrebom tablice te drugih rizičnih faktora uz prirast tjelesne mase primjenom u dobi od 6 tjedana razlučuje koja su djeca manjeg a koja većeg rizika za ROP te preporuča smanjenje broj pregleda u onih niskog rizika. (207) Co-ROP model u predikciji ROP-a uz gestacijsku dob i rodnu masu identificira kumulativne devijacije od očekivanog prirasta tjelesne mase s identifikacijom u dobi od 28 dana. (205) WINROP studijom na osnovi tjednih mjerenja tjelesne mase i vrijednosti IGF-1 predviđen je vrlo rano razvoj teškog ROP-a s indikacijom za liječenje. (199) WINROP algoritam na osnovi samo tjednih mjerenja tjelesne mase bez uzorkovanja krvi u dobi od 28 dana identificira nedonošćad koja će u daljnjem tijeku razviti ROP koji zahtijeva liječenje, razlučuje koja su djeca manjeg a koja većeg rizika

za ROP te preporuča smanjenje broja pregleda u onih niskog rizika. U WINROP modelu uspoređuje se prirast tjelesne mase pojedinog djeteta s očekivanim prirastom u djece koja nisu razvila ROP. Uspoređuje kumulativna tjedna mjerenja s očekivanim rastom i bilježi odstupanja na osnovu kojih alarmira rizik za razvoj ROP-a i potrebu za probirom. (89,207). Za grupu naših ispitanika izradili smo centilnu krivulju od PMD 29 do 36 tjedana koja obuhvaća period pred ubrzanje prirasta tjelesne mase i period nadoknade rasta svih ispitanika. S obzirom da su svi naši ispitanici razvili neki oblik ROP-a prirast tjelesne mase prijevremeno rođenog djeteta u okviru tih centila upućivao bi na vjerojatnost razvoja ROP-a u tog djeteta. (Tablica 7, Slika 14). Dokazano je da je tjelesna masa pri prvoj detekciji ROP-a prediktivna za razvoj teškog ROP-a (197)

S obzirom na mogućnost da djeca koja nisu predviđena probirom u modelu promatranja prirasta tjelesne mase razviju teški oblik ROP-a traga se za mogućim rizičnim čimbenicima, kao što je primjerice nefiziološki prirast tjelesne mase, primjerice ekcesivni generalizirani edem, pri postojanju kojih bi se takva djeca isključila iz prediktorskog modela i uključila u probir na ROP. Posebno se naglašava mogućnost neprimjenjivosti ovih modela u zemljama neonatalne skrbi u razvoju upravo zbog mogućeg upliva drugih rizičnih čimbenika kao i manjih ograničenja oksigenoterapije. Hipoteza je da mnogi opisivani postnatalni rizični čimbenici kao primjerice anemija, sepsa, transfuzija i drugi djeluju putem zajedničkog puta snižavanjem vrijednosti IGF-1 te da njihov utjecaj može biti uhvaćen jednostavnim razmatranjem prirasta tjelesne mase. Nadomjesni kisik je važna iznimka, pogotovo u zemljama s neonatalnom skrbi u razvoju. (29,30) G-ROP ne preporučuje upotrebu u zemljama s ekscesivnom upotrebom kisika a time i primarnim razlogom razvoja ROP-a. (35-37,202) Također se naglašava da u zemljama slabije razvijene neonatalne skrbi niski IGF-1 može imati manju ulogu u razvoju ROP-a. U zemljama gdje djeca veće GD i RM razvijaju teške oblike ROP-a napominje se mogućnost i drugih patofizioloških mehanizama nepovezanih s niskim vrijednostima IGF-1. (201). Validiraju se postojeći modeli u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju s različitim rezultatima primjenjivosti. (208-210) Razvijaju se i prilagođeni modeli zemalja u razvoju kao što je primjerice ALEX-ROP (engl. Alexandria Retinopathy of Prematurity). (211) Visoka suplementacija kisikom, kao i kompleksnost respiratornih i nutritivnih mjera u retrospektivnom modelu također mogu imati ulogu u primjenjivosti pojedinih modela. Podatci moraju biti visokokvalitetni da bi bila osnova za buduće kliničke odluke visokog rizika. (196)

Kako opisani modeli naglašavaju oprez i neprimjenjivost u djece kompliciranog tijeka i baziraju se na ispitanicima smanjene mogućnosti utjecaja drugih čimbenika na razvoj ROP-a isključni kriteriji i izabrana skupina ispitanika u našem istraživanju je primjerena provedenoj analizi. Iako u studiji retrospektivnog karaktera potencijalne promjene u neonatalnoj skrbi mogu smanjiti mogućnost generalizacije kriterija, kriteriji su dobro odigrali unatoč tome.

Navedena istraživanja bave se postnatalnim sporim prirastom i utjecajem na pojavu i ozbiljnost ROP-a te se osvrću na moguće dodatne čimbenike koji mogu utjecati na isti. S obzirom da se naše istraživanje bavi periodom nadoknade raste i drugom fazom ROP-a kada je hipoksija lokalni pokretač proliferacije žilja uključili smo prekid potpore disanju u vidu obustave suplementacije kisikom kao mogućeg dodatnog čimbenika u razvoju druge faze ROP-a. Nismo dokazali povezanost. (Tablica 13, Slika 17)

U mnogim visokorazvijenim zemljama uključni kriterij za probir je  $GD \leq 30$  ili 31 tjedan te  $RM \leq 1250$  ili 1500 grama. (185-190) Smatra se da su to visoko postavljene kriteriji no na taj način se osigurava uključivanje sve djece zahtjevaju liječenje u probir. Prema tim kriterijama računa se da samo 7-10 % pregledane djece ima ROP tip 1 koji zahtjeva liječenje (199,202) U manje razvijenim zemljama preporučeni kriteriji sežu i do  $GD \leq 35$  tjedna i  $RM \leq 2000$  g. (191,192,195) No i u razvijenim zemljama neka djeca iznad granica  $GD$  i  $RM$  za uključivanje u probir za ROP razviju ROP. Stoga je i treći slabo definiran kriterij lošeg postnatalnog tijeka u upotrebi. (20,196) Prema posljednjem istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na 267 nedonoščadi  $GD$  23,4-37,4 tjedna najveći udio teškog ROP-a bio je u najnezrelije djece  $GD \leq 28$  tjedana (60,7 %). No 19,9 % od sve djece s ROP-om bilo je  $GD \geq 32$  tjedna, od kojih je sedam razvilo teški oblik ROP-a. (26) Prema Nacionalnim smjernicama za program probira na ROP u Republici Hrvatskoj preporučeni kriteriji za probir su  $RM \leq 1500$  g i/ili  $GD \leq 32$  tjedna. Iznimno se uključuju i djeca porođajne mase do 2000 g i/ili gestacijske dobi  $> 32$  tjedna prema procjeni neonatologa u slučajevima kompliciranog kliničkog tijeka. G-ROP model primjerice uključuje svu djecu  $GD \leq 28$  tjedana bez daljnjeg mjerenja prirasta što upućuje da se u toj gestacijskoj skupini očekuje ROP i u visoko razvijenim zemljama pa u tom smislu ne odstupamo. I G-ROP preporučuje dodatne subjektivne uključne kriterije prema procjeni neonatologa. U G-ROP studiji djeca s više od 33 tjedna nisu razvila ni ROP tip 1 niti tip 2. (200,202)

Probir za ROP za nedonošča gestacijske dobi  $\leq 28$  tjedana uobičajeno započinje s 31 tjedan PMD. Pokazalo se da PMD ima veću ulogu u početku ROP-a od kronološke postnatalne dobi. Većina zemalja provodi ovakav protokol. To je vrijeme kada se očekuje nastavak vaskularizacije odnosno pojava ROP-a. (100,185-187) U nekim visokorazvijenim zemljama u djece gestacijske dobi 26-28 tjedana početak probira odgađa se za tjedan dana. Uvidjelo se da u toj gestacijskoj skupini te PMD nije bilo slučajeva teškog ROP-a s indikacijom za liječenje te se na taj način djeca štede stresa barem jednog pregleda. Neke zemlje preporučuju u djece GD  $< 31$  tjedan započinjanje pregleda između  $31^{+0}$  i  $31^{+6}$  tjedana PMD ili s navršena 4 tjedna kronološke postnatalne dobi odnosno s 28-34 postnatalna dana što god od tih smjernica nastupa kasnije. Zapčinjanje probira na ROP u toj gestacijskoj skupini bazirano je isključivo na analizi podataka pojavnosti ROP-a u postojećim registrima a neovisno o rizičnim čimbenicima te prema visokom stupnju razine dokaza. U zemljama slabijeg ekonomskog statusa i razvijenosti neonatalne skrbi preporuke za zapčinjanje pregleda u 31. tjednu PMD ostaju iste. Pojavnost ROP-a ovisna o PMD nije nužno odraz razine skrbi već i nepostojanja registara i mogućnosti adekvatnog dokaza pojavnosti ROPa ovisno o dobi. Prijašnje bojazni od ranije pojave APROP-a i razmatranja ranijih pregleda od 31. tjedna se napuštaju širom svijeta. S obzirom na nagli razvoj APROP-a preventivni raniji probir zapravo nema smisla. (20,185,189,191)

U skupini naših ispitanika GD 24-28 tjedana nije zabilježeno teških oblika ROP-a i potrebe za liječenjem prije 33. tjedna PMD. Zabilježena su 2 slučaja APROP-a kojeg treba tretirati unutar 72 sata i koji se pojavljuje naglo, najčešće bez razvoja kroz stupnjeve što je slučaj i u naših ispitanika. APROP je zabilježen u PMD dobi od 34 tjedna u oba djeteta; jednog GD 24 tjedna a jednog GD 27 tjedana. Teški oblici ROP-a odnosno ROP tip 1 prema ETROP klasifikaciji koji zahtjevaju liječenje pojavljuju se najranije s PMD 33 tjedna. No teški ROP s indikacijom za liječenje ROP tip 1 zabilježen je i u 37. i 38. tjednu PMD što naglašava potrebu za dugotrajnim praćenjem u izrazito nezrele nedonoščadi. (Tablica 11) Teških oblika ROP-a s indikacijom za liječenje u našoj populaciji zabilježeno je u 13 odnosno 25 % djece; APROP u 3.8 % (n=2) te ROP tip 1 u 21.2 % (n=11). (Tablica 6) Za naglasiti je da je s obzirom na isključne kriterije moguće da je teških oblika u djece GD  $\leq 28$  tjedana u našoj Klinici bilo i više. Navodi se da incidencija svake forme ROP-a u djece GD  $\leq 28$  tjedana seže i do 70 %. A ROP tip 1 i potreba za intervencijom u 5-35% djece u skupini tih GD. (212).

U većine djece kao prva pojava ROP-a zabilježeni su blaži stupnjevi ROP-a s mogućom daljnjom progresijom. Na pojavu ROP tip 1 kao prvog registriranog ROP-a u dva djeteta moguć je i utjecaj periodičnosti protokola pregleda tj. odgode uslijed stanja djece. (Tablica 9)

U odnosu na ubrzanje prirasta tjelesne mase APROP se pojavljuje tjedan dana nakon početka ubrzanja. ROP tip 1 pojavljuje se već 1 tjedan nakon ubrzanja no učestalost ovog teškog oblika je najveća dva tjedna po ubrzanju da bi s vremenom od ubrzanja učestalost bila sve manja. S vremenom se prati sve veći broj blažih oblika od ubrzanja prirasta. Očekivano se po ubrzanju i pojavama ROP-a smanjuje udio regularne vaskularizacije. Regularnu vaskularizaciju bilježimo još u petom tjednu po ubrzanju u jednog djeteta a potom ju zamjenjuje neovaskularizacija ROP-a. Nevaskulariziranu retinu u zoni I bilježimo u većine djece samo u prvom tjednu po ubrzanju što je vjerojatno odraz porasta vrijednosti IGF-1 i napredovanja regularne vaskularizacije odnosno neovaskularizacije. U samo jednog djeteta perzistira nalaz neovaskularizirane retine u zoni I i u drugom tjednu po ubrzanju. (Tablice 3,9,12, Slika 15)

Istraživanja vezana uz prirast tjelesne mase i predikciju ROP-a većinom su posvećena selekciji djece rizične za teške oblike ROP-a a time i potrebe za probirom. Osim malih vremenskih pomaka temeljenih na podacima i iskustvu, istraživanja u smislu same odgode probira za sada je malo. WINROP primjerice nudi samo dvije mogućnosti; uključivanje u probir ili ne. (89) Co-ROP je također opcija uključivanja u probir ili ne. (205) G-ROP model se bazira na intervalima i naknadnoj mogućnosti uključivanja u probir odnosno prestanku daljnjeg probira. Identificira slabi prirast između 10. i 19. dana života, 20. i 29. dana te 30. i 39. dana. Slabi prirast u ovim tjednima reflektira se ovisno o PMD na slijed ubrzanja i pojave ROP-a kao u našem istraživanju. Također se kod djece niskog rizika može napraviti manje pregleda tako što se s pregledima može početi kasnije, interval između pregleda može se povećati. G-ROP omogućuje da se ranije završi s pregledima, primjerice u specifičnoj PMD ili kod otpusta te daljnje praćenje po otpustu nije neophodno. (202) Protokol DIGIROP Screen, prošireni protokol modela prethodnika DIGIROP Birth posvećen je prestanku nastavka probira u djece smanjenjog rizika te time smanjenju izlaganja stresa pregleda pojedinog djeteta. (213)

WINROP i DIGIROP pružaju online mogućnost primjene modela izračunom rizika po upisivanju podataka. Sama formula izračuna nije dostupna. (89,213) Co-ROP je primjerice jednostavnija i dostupnija metoda u kliničkom radu bazirana na ukupnom prirastu s 28 dana života. (205) U istraživanju provedenom na dva Neonatološka Zavoda Kliničkog bolničkog centra Zagreb pokazala se primjenjivom na ispitivanoj populaciji uz prilagodbu granične vrijednosti za uključivanje u probir. (26)

Naše istraživanje nudi potencijal primjene u kliničkoj praksi. Korištenjem ubrzanja prirasta tjelesne mase kao indikatora za početak probira na ROP djeca iz istraživane populacije bila bi pošteđena barem jednog a neka i više pregleda; 2-6 pregleda. No za uvođenje pojedinog modela selekcije djece za probir potreban je velik broj ispitanika da bi se osigurala adekvatna senzitivnost i osiguralo da djeca koja zahtijevaju liječenje ne budu propuštena probirom.

## **7. Zaključak**

Analizom podataka dobivenih ovim retrospektivnim istraživanjem potvrdili smo hipotezu da je ubrzanje prirasta tjelesne mase povezano s drugom fazom retinopatije nedonoščadi.

S obzirom na surogatsvo prirasta tjelesne mase i vrijednosti faktora rasta IGF-1 ubrzanje prirasta tjelesne mase po fazi sporog postnatalnog rasta reflektira nagli porast IGF-1 i početak proliferativne druge faze ROP-a. U ovom istraživanju po ubrzanju prirasta tjelesne mase slijedi druga faza ROP-a.

U djece niže gestacijske dobi značajnija je retardacija razvoja žilja retine pred ubrzanjem od onih više gestacijske dobi.

Istraživanjem pridonosimo znanju o patogenezi ove bolesti. Iz kliničke perspektive rezultati upućuju da nagla nadoknada rasta nosi posljedice. Rezultati istraživanja imaju potencijal implementacije u kliničkoj praksi u smislu detekcije ubrzanja prirasta tjelesne mase kao markera za početak probira na ROP i izbjegavanja nepotrebnog stresa oftalmološkog pregleda u ranijoj dobi.

## 8. Sažetak

Prijevremeni porod odgađa normalnu vaskularizaciju retine koja se nastavlja abnormalnim rastom krvnog žilja u drugoj fazi retinopatije nedonoščadi. U nedonoščeta karakterističan je spori postnatalni prirast tjelesne mase sa slijedom nadoknade rasta.

Cilj ovog istraživanja bilo je dokazati da je ubrzanje prirasta tjelesne mase praćeno pojavom druge faze ROP-a.

Ispitivanu skupinu čini 52 nedonoščeta  $GD \leq 28$  tjedana i  $RM \leq 1250$  grama odabranih prema čimbenicima rizika za razvoj ROPa te isključnih utjecaja na prirast tjelesne mase. Retrospektivnom studijom utvrđeno je ubrzanje prirasta tjelesne mase te analizirana povezanost s pojavom druge faze ROP-a.

Medijan PMD početka ubrzanja prirasta tjelesne mase je 32 tjedna. Nije zabilježena pojava ROP-a prije ubrzanja a prva pojava ROP-a zabilježena je tjedan dana po početku ubrzanja prirasta tjelesne mase u 40.4 % ispitanika. U ukupno 44.3 % slučajeva ROP se pojavljuje u drugom i trećem tjednu po ubrzanju sa smanjenjem pojavnosti u slijedećim tjednima.

Dokazali smo povezanost ubrzanja prirasta tjelesne mase i druge proliferativne faze ROP-a čime smo pridonijeli saznanjima o patogenezi ove bolesti s mogućnošću primjene u kliničkoj praksi. Započinjanjem probira za ROP po utvrđivanju ubrzanja smanjio bi se broj izlaganja nedonoščadi proceduralnom stresu oftalmološkog pregleda.



## 9. Summary

### **The association between the weight gain acceleration and the retinopathy of prematurity phase two**

**Ana Čolić, 2023**

Premature birth delays normal vascularization that continues with abnormal blood vessels growth in ROP phase two. In premature infants slow postnatal weight gain is followed by catch-up growth.

The aim of this research was to prove that weight gain acceleration is associated with emergence of ROP phase two.

52 premature infants  $GA \leq 28$  weeks and  $BW \leq 1250$  grams were selected according to risk factors for the ROP development and exclusive effects on weight gain. By retrospective study the acceleration of weight gain is determined and the association with occurrence of the second phase of ROP was analyzed.

The median PMA of the onset of weight gain acceleration is 32 weeks. No ROP was recorded before the acceleration, and ROP occurred a week after the start of the acceleration in 40.4 % of subjects. Sum of occurrence for second and third week was 44.3 % with decrease of incidence in the following weeks.

We proved the connection between the weight gain acceleration and the second phase of ROP, contributing to the knowledge on ROP pathogenesis with possible clinical application. Initiating screening for ROP after acceleration might reduce exposures of premature infants to the procedural stress of the ophthalmic examination.

## 10. Literatura

1. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes of extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337-1351.
2. Patel RM. Short and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):318-328.
3. Morgan AS, Mendonça M, Thiele N. Management and outcome of extreme preterm birth. *BMJ* 2022;376:e055924.
4. Isayama T. The clinical management and outcomes of extremely premature infants in Japan: past, present, and future. *Transl Pediatr* 2019;8(3):199-211.
5. Čolić A. Chronic diseases of premature newborn - uvodno predavanje. XXXV. Alpe Adria meeting of Perinatal Medicine, XXVII. Alpe Adria Perinatal Congress; 2013; Bled, Slovenija. Knjiga sažetaka; 2013.
6. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2015;122(1):200-210.
7. Bashour M. Retinopathy of prematurity. *Medscape (Internet);* 2016 Mar 21. Dostupno na: <http://www.emedicine.medscape.com/article/1225022-overview>
8. Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):227-232.
9. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, i sur. Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics.* 2004;113:790-799.
10. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of prematurity and oxygen therapy: A changing relationship. *An Pediatr.* 2005;62(1):48-61.
11. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth. Preliminary Report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203.
12. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants: II. Studies on the prophylaxis of the disease; The use of alpha tocopheryl[sic]acetate. *Am J Ophthalmol.* 1949;32:1631-1637.
13. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a

- clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2:48-50.
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. Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol.* 1956;56:481-543.
  16. Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(20):2929-37.
  17. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, i sur. International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programmes. *Pediatr Electron Pages.* 2005;115:518-525.
  18. Dogra MR, Katoch D. Retinopathy of Prematurity: An emerging and evolving challenge. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(9):782-784.
  19. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye and Brain.* 2016;8:31-36.
  20. Holmström G, Hellström A, Granse L, Saric M, Sunnqvist, Wallin A, i sur. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol.* 2019;0:1-7.
  21. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997;350:12-14.
  22. Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;39(6):322-329.
  23. Dogra MR, Katoch D. Clinical features and characteristics of retinopathy of prematurity in developing countries. *Ann Eye Sci.* 2018;3:4
  24. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49.
  25. Csik T, Šimek T, Pavičić-Astaloš J, Merc I, Slugan I, Jambreč B. Retinopathy of prematurity as a cause of blindness in Croatia. *Acta Clin Croat.* 2008;47(1):11-14.

26. Šarić Behin I, Šarić M-J, Vukojević N. Poor postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Clin Croat.* 2020;59:407-415.
27. Gariano RF. Special features of human retinal angiogenesis. *Eye.* 2010;24:401-407.
28. Hellström A, Smith LEH, Diammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382:1445-1457.
29. Friddle K. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *NAINR.* 2013;13(4):161-165.
30. Cavalaro G, Fillipi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, i sur. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:2-20.
31. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Human Develop.* 2008;84:83-88.
32. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2515-2526.
33. Raghuvver TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011;100:116-129.
34. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: Review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(5):618-637.
35. Uno K, Merges CA, Grebe R, Luty GA, Prow TW. Hyperoxia inhibits several aspects of vascular development. *Dev Dyn.* 2007;236(4):981-990.
36. Koichi U, Merges CA, Grebe R, Luty GA, Prow TW. Hyperoxia inhibits several critical aspects of vascular development. *Dev Dyn.* 2007;236(4):981-990.
37. Saugstad OD, Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systemic review ad meta-analysis. *Neonatology.* 2011;100(1):1-8.
38. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959–1969.
39. The BOOST II United Kingdom, Australia, and New Zealand Collaborative Groups. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013; 368:2094-2104.
40. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and

- outcomes in extremely preterm infants. *NEJM*. 2003;349(10):959-967.
41. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2006;26(Suppl 1):S46-S50.
  42. Higgins RD. Oxygen saturation and retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2019;46(3):593-599.
  43. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17(6):229-234.
  44. The STOP-ROP multicenter study group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
  45. Gaynon MW. Rethinking STOP-ROP: Is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic interventions. *Retina*. 2006;26(7):18-23.
  46. Gaynon MW, Wong RJ, Stevenson DK, Sunshine P. Prethreshold retinopathy of prematurity: VEGF inhibition without VEGF inhibitors. *J Perinatol*. 2018;38(10):1295-1300.
  47. Owen LA. Current concepts of oxygen management in retinopathy of prematurity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):94-100.
  48. Colaizy TT, Longmuir S, Gertsch K, Abramoff MD, Klein JM. Use of supplemental oxygen protocols to suppress progression of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:887-891.
  49. Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling pathways triggered by oxidative stress that mediate features of severe retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):80-85.
  50. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev*. 2010;86(4):241-244.
  51. Perrone S, Bracciali C, Di Virgilio N, Buonocore G. Oxygen use in neonatal care: A two-edged sword. *Front Pediatr*. 2017 Jan 9;4:143. doi: 10.3389/fped.2016.00143. ECollection 2016.
  52. Gverić-Ahmetašević S, Čolić A, Anić Jurica S. Toksičnost kisika. U: Zbornik radova,

Neonatologija 2013. - poslijediplomski tečaj I. kategorije. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str.19-26.

53. Fujinaga H, Baker CD, Ryan SL, Markham NE, Seedorf GJ, Blalassubramaniam V, i sur. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(6):L1160-L1169.
54. Li SJ. Hypoxia induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:426769.
55. Sapiha P, Joyla J-S, Rivera JC, Kermovant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, i sur. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest.* 2010; 120(9): 3022-3032.
56. Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, Sattar A, Schluchter M, Foglyano R, i sur. Relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr Res.* 2012;72(6):606-612.
57. Martin RJ, Wang K, Köroğlu Ö, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: Do they matter? *Neonatology.* 2011;100:303-310.
58. Mousa SO. Red blood cell transfusion in preterm neonates: a huge debate on tiny patients. *Ann Neonatol J.* 2020; 2(1):5-13.
59. Banerjee HJ, Aladangady A. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies Claire. *Neonatology.* 2018;114:7-16.
60. Juul SE, Vu PT, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, i sur. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):933-943.
61. Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Smith LEH, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2018;107:759-766.
62. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2001;21(1);21-26.
63. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood

- transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999;104(3):514-518.
64. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Human Develop*. 2001;62(1):57-63.
65. Hesse L, Schlaud EW, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J. Pediatr*. 1997;156(6):465-470.
66. Mikaniki E, Mikaniki M. Effects of blood transfusion on retinopathy of prematurity. 2012 Mar 16. Dostupno na: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com).
67. Podraza W. A new approach to neonatal medical management that could transform the prevention of retinopathy of prematurity: Theoretical consideration. *Med Hypotheses*. 2020;137:109541.
68. Chen J, Smith LEH. A double-edged sword: Erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity *J AAPOS*. 2008;12(3):221-222.
69. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Sävman K, Smith LEH, Hellstrom A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2019;86(2):276-282.
70. Kandasamy Y, Kumar P, Hartley I. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye*. 2014;28:814-818.
71. Prasad Shah, Li J, Juan QL, Nan HJ, Bimb S. Recent understanding of erythropoietin and retinopathy of prematurity. *Biomed Letters*. 2016;2(1):18-23.
72. Chen J, Liu N, Kachara Z, Aderman CM, Connor KM, Smith LEH, i sur. Early administration of erythropoietin prevents Oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3219.
73. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2020;2020(2):CD004865.
74. Chem ML, Allred EN, Hecht JL, Onderdonk A, VanderVeen D, Wallace DK, i sur. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. *Retina*. 2011;52(10):7052-7058.

75. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, Kim S, Choe G, Ahn J, i sur. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:915-923.
76. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: A systemic review and Meta-analysis. *Neonatology.* 2014;105:189-199.
77. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):26-29.
78. Dammann O, Brinkhaus M-J, Bartels DB, Dördelmann M, Dressler F, Kerk J, i sur. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. *Early Human Dev.* 2009;85:325-329.
79. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. *J Pregnancy.* 2013;2013:412831.
80. Washburn Tolsma K, Allred EN, Chem ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1555-1563.
81. Hartnett E, Morrison MA, Smith S. Genetic variants associated with severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants, IOVS j October 2014;55(10):6194-6203.
82. Swan R, Kim SJ, Campbell P. The genetics of retinopathy of prematurity: a model for neovascular retinal disease. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(9):949-962.
83. Kim SJ, Sonmez K, Swan R. Identification of candidate genes and pathways in retinopathy of prematurity by whole exome sequencing of preterm infants enriched in phenotypic extremes. *Sci Rep.* 2021;11:4966.
84. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, i sur. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Ped Res.* 2009;65:193-197.
85. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Smith LEH, Löfqvist C, i sur. New insights into the development of retinopathy of prematurity - importance of early weight gain. *Acta Paediatr.* 2010;99(4):502-508.



86. Bach LA. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(1):R1-13.
87. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, Hellström-Westas L, Löfqvist C, Larsson EM, i sur. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very premature infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1129-1135.
88. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *Plos ONE (Internet)*. 2013;8(5):e64325.
89. Wu C, Lofquist C, Smith LEH, VanderVeen DK, Hellström A. U ime: 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(8):992-999.
90. Hansen-Pupp I, Lofqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, i sur. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatric research*. 2011;69(5):448-453.
91. Stahl A, Chen J, Sapienza P, Seaward MR, Krah NM, Dennison RJ, i sur. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. *AJP*. 2010;177(6):2715-2723.
92. Hellström A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, i sur. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016-1020.
93. Hard AL, Smith LEH, Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Jun;18(3):136-142.
94. Can E, Bulbul A, Uslu S, Bolat F, Cömrt S, Nuhoglu A. Early aggressive parenteral nutrition induced high insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) levels can prevent risk of retinopathy of prematurity. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):403-410.
95. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics*. 2011;127(2):223-228.
96. Stahl A, Krohne TU, Sapienza P, Chen J, Hellström A, Chew E, i sur. Lipid metabolites in the pathogenesis and treatment of neovascular eye disease. *Br J Ophthalmol*.

2011;95(11):1496-1501.

97. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, Vanpee M, Sjobom U, i sur. Effect of enteral lipid supplement on severe retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):359-367.
98. Lee JH, Hornik CP, Testoni D. Insulin, hyperglycemia, and severe retinopathy of prematurity in extremely-low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(4):393-400.
99. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemias a risk factor for the development od retinopathy of prematurity. *BMC Pediatrics.* 2013 May 16;13:78.
100. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2019 Mar;143(3):e20183810.
101. Sears J. Retinopathy of prematurity. U: Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi E. (ur.) *Retinal imaging.* Mosby; 2006. str. 271-275. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02346-7.50031-4>
102. Hartnett C, O'Keefe M, Grasczew G. Screening for retinopathy of prematurity. U: Grasczew G, Rakowsky S. *Telemedicine Techniques and Applications [Internet].* London: IntechOpen; 2011. str. 516. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/199>
103. Weaver DT. Use of telemedicine in retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin.* 2014;54(3):9-20.
104. Fierson WM, Capone A. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. 2015 Jan;135(1):e238-54.
105. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-1134.
106. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:906-912.
107. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-999.
108. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised

- indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-1694.
109. Good WV. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am J Ophthalmol.* 2004;102:233-250.
110. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. (ur.) *Seminaria ophthalmologica: Udžbenik oftalmologije.* 3. izd. Osijek: Cerovski d.o.o.; 2014.
111. 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(6):663-671.
112. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:195-204.
113. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: One-year outcome - structure and function. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1408-1416.
114. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 3 1/2-year outcome - structure and function. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:339-344.
115. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1998;105:1628-1631.
116. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation vs cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:76-80.
117. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmology.* 1992;114:589-592.
118. Hikichi T, Nomiya G, Ikeda H, Yoshida A. Vitreous changes after treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43:543-545.
119. McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 1993;4:76-80.

120. Fielder AR, Shaw DE, Robindon J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye*. 1992;6:233-242.
121. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology*. 2004;111(10):1894-1898.
122. Conrady CD, Hartnett ME. The role of anti-vascular endothelial growth factor agents in the management of retinopathy of prematurity. *US Ophthalmic review*. 2017;10(1):57-63.
123. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuag AZ. U ime: BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603-615.
124. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, Pöschl EM, Wackernagel W, i sur. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0129383.
125. Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye (Lond)*. 2016;30(3):333-341.
126. Fleck BW, Reynolds JM, Zhu Q, Lepore D, Marlow N, Stahl A, i sur. U ime: RAINBOW Investigator Group. Time Course of Retinopathy of Prematurity Regression and Reactivation After Treatment with Ranibizumab or Laser in the RAINBOW Trial. *Ophthalmol Retina*. July 2022;6(7):628-637.
127. Fidler M, Fleck BW, Stahl A, Marlow N, Chastain JE, Li J. i sur. Ranibizumab population pharmacokinetics and free VEGF pharmacodynamics in preterm infants with retinopathy of prematurity in the RAINBOW trial. *Trans Vis Sci Tech*. 2020;9(8):43.
128. Ryu J. New aspects on the treatment for retinopathy of prematurity: Currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2011;23:8529. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/ijms23158529>
129. Hubbard GB. Surgical Management of Retinopathy of Prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(5):384-390.
130. O'Connor A, Fielder AR. Long term ophthalmic sequelae of prematurity. *Early Hum*

- Dev. 2008;84(2):101-6.
131. Boot FH, Pel JJ, van der Steen J, Evenhuis HM. Cerebral visual impairment: which perceptible visual dysfunctions can be expected in children with brain damage? A systematic review. *Res Dev Disabil.* 2010;31:1149-1159.
  132. Tufail A, Singh AJ, Haynes RJ, Dodd CR, i sur. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:243-246.
  133. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, Cox MS. Adult retinopathy of prematurity. Outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. *Ophthalmology.* 2001;108:1647-1652.
  134. Silveira RC, Soibelman Procianoy R. Preterm newborn's postnatal growth patterns: how to evaluate them. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95:S42-S48.
  135. Steward DK. Growth outcomes of premature infants in the neonatal intensive care unit. *NAINR.* 2012;12(4):214-220.
  136. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2013 Apr 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
  137. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics.* 2013 Jun;13:92.
  138. Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24<sup>th</sup> week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatrics* 2008;8:8.
  139. Bartholomew J, Martin CR, Allred E, Chen ML, Ehrenkrantz RA, Dammann O, i sur. Risk factors and correlates of neonatal growth velocity in extremely low gestational age newborns. The ELGAN Study. *Neonatology.* 2013;104(4):298-304.
  140. Martin CR, Brown YF, Ehrenkrantz RA. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely low gestational age newborns. *Pediatrics.* 2009;124(2):649-657.
  141. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, i sur. Infant Growth Before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics.* 2011 Jun 21;128(4):e899-e906.

142. Klevebro S, Lundgren P, Hammar U. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open* 2016;6. Dostupno na: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/11/e012872>
143. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants - what are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):S152-S154.
144. Greer F. Long-term adverse outcomes of low birth weight, increased somatic growth rates, and alterations of body composition in the premature infant: review of the evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):S147-S151.
145. Breij LM, Kerkhof. GF, Hokken-Koelega ACS. Accelerated infant weight gain and risk for nonalcoholic fatty liver disease in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1189-1195.
146. Cormack, BE, Jiang Y, Harding YE, Crowther CA, Bloomfield FH. U ime: ProVIDe Trial Group. Neonatal Refeeding Syndrome and Clinical Outcome in Extremely Low-Birth-Weight Babies: Secondary Cohort Analysis From the ProVIDe Trial. *J Parenteral Enteral Nutr.* 2021;45(1):65-78.
147. Giuliani F, Cheikh Ismail L, Bertino E, Bhutta ZA, Ohuma EO, Rovelli I, i sur. Monitoring postnatal growth of preterm infants: present and future. *Am J Clin Nutr* 2016;103(Suppl):635S–647S.
148. Villar J, Giuliani F, qar A Bhutta Z, Bertino E, Ohuma EO, Cheikh Ismail L. i sur. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21 st Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e681-691.
149. Samarani M, Restom G, Mardini J, Fares GA, Hallit S, Fadous Khalife MC. i sur. Comparative study between Fenton and intergrowth 21 charts in a sample of Lebanese premature babies. *BMC Pediatrics.* 2020;20:74.
150. Anand K, Brown M, Causon R, Christofides ND, Bloom SR, Aynsley-Green A. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Ped Surg.* 1985;20(1):41-48.
151. Marchant A. Neonates do not feel pain: a critical review of the evidence. *Biosci Horiz.* 2014;7:hzu006. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzu006>
152. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born

- very preterm. *Pediatr Res*. 2014;75(5):584-587.
153. Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):e0025.
154. Slater R, Cantarella A, Gallels S, Worley A, Boyd S, Meek J, i sur. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci*. 2006;26(14):3662-3666.
155. Fabrizi L, Slater R, Worley A, Meek J, Boyd S, Olhede S, i sur. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol*. 2011;21:1552.
156. Bartocci M, Berquist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*. 2006;122:109-117. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.015
157. Slater L, Asmerom Y, Boskovic DS, Bahjri K, Plank MS, Angeles KR, i sur. Procedural pain and oxydative stress in premature neonates. *J Pain*. 2012;13(6):590-597.
158. Ranger M, Chau CMY, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, i sur. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLOS ONE*. 2013;8(10):e76702.
159. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, i sur. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385-396.
160. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity - Brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(4):167-178.
161. Kostović I, Judaš M. Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec*. 2002;267:1-6.
162. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):153-161.
163. American academy of pediatrics. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2016;137(2):1-13.
164. Hsieh KH, Chen SJ, Tsao PC, Wang CC, Huang CF, Lin CM, i sur. The analgesic effect of non-pharmacological interventions to reduce procedural pain in preterm neonates. *Pediatr Neonatal*. 2018;59(1):71-76.
165. Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):895-924.

166. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, i sur. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr.* 2009;98:932-939.
167. Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Bellieni CV, Levet PS, i sur. Sucrose for procedural pain control in infants: should we change our practice? *Acta Paediatr.* 2014;103:88-90.
168. Stevens B, Jamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. The Cochrane Collaboration. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Library.* Jul 15 2016. Dostupno na: <http://www.cochrane.org>
169. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):239-254.
170. Hall RW, Shbarou RM. Drugs of choice for sedation and analgesia in the NICU. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):15-26.
171. Sullivan A, O'Connor M, Brosnahan D, McCreery K, Dempsey EM. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:419-422.
172. Rush R, Rush S. The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2005;25(1):59-62.
173. Kleberg A, Warren I, Norman E, Mörelius E, Berg AC, Mat-Ali E, i sur. Lower stress responses after newborn individualized care and assesment program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics.* 2008;121(5):1267-1278.
174. Coehlo da Costa M, Unchalo Eckert GU, Gastal Borges Fortes B, Borges Fortes Filho J, Silveira RC, Procianoy RS. Oral glucose for painrelief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial. *Clinics.* 2013;68(2):199-203.
175. Olsson E, Eriksson M. Oral glucose for pain relief during eye examination for retinopathy of prematurity. *JCN.* 2011;20:1054-1059.
176. Moral-Pumarega MT, Caserio-Carbonero S, De-La-Cruz-Bertelo J, Tejada-Palacios P, Lora Pablos D, Pallas-Alonso CR. Pain and stress assesment after retinopathy of prematurity screening examination: Indirect ophthalmoscopy versus digital retinal imaging. *BMC Pediatrics.* 2012;12:133-139.



177. Padhi TR, Sareen D, Pradhan L, Jalali S, Sutar S, Das T, i sur. Evaluation of retinopathy of prematurity screening in reverse kangaroo mother care: a pilot study. *Eye*. 2015;29:505-508.
178. Cogen MS, Pareker JS, Sleep TE, Elsas FJ, Metz TH Jr, McGwin G Jr. Masked trial of topical anesthesia for retinopathy of prematurity eye examinations. *J AAPOS*. 2011;15(1):45-48.
179. Marsh VA, Young WO, Dunaway KK, Kissling GE, Carlos RQ, Jones SM, i sur. Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):829-833.
180. Wade KC, Pistilli M, Baumriter A. Safety of ROP examination and imaging in premature infants. *J Pediatr*. 2015; 167(5): 994-1000.
181. Dhaliwal CA, Wright E, McIntosh N, Dhaliwal K, Fleck BW. Pain in neonates during screening for retinopathy of prematurity using binocular indirect ophthalmoscopy and wide-field digital retinal imaging: a randomised comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2010;95:146-148.
182. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(4):291-297.
183. Cohen AM, Cook N, Harris MC, Ying GS, Binenbaum G. The pain response to mydriatic eyedrops in preterm infants. *J Perinatol*. 2013;33:462-465.
184. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening. Public health papers No. 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
185. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye*. 2009;23:2137-2139.
186. Fierson WM. American Academy of Pediatrics, Section of ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20183061.
187. The Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists. Retinopathy of Prematurity (ROP) Screening and Treatment Guidelines - 2021. Dostupno na: [https://ranzco.edu/wp-content/uploads/2022/01/RANZCO-Guidelines-for-Retinopathy-of-Prematurity-ROP\\_Dec-2021.pdf](https://ranzco.edu/wp-content/uploads/2022/01/RANZCO-Guidelines-for-Retinopathy-of-Prematurity-ROP_Dec-2021.pdf)

188. Royal College of Paediatrics and Child Health in collaboration with Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. UK screening of retinopathy of prematurity guideline: Summary of recommendations. March 2022. Dostupno na: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/screening-retinopathy-prematurity-rop-clinical-guideline#downloadBox>
189. Jefferies AL. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatr Child Health*. 2010;15(10):667-670.
190. Sabri K, Shivananda S, Farrokhyar F, Selvitella A, Easterbrook B, Kin B, Seidlitz W, i sur. U ime: Canadian Neonatal Network and the Canadian Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Refining evidence-based retinopathy of prematurity screening guidelines: The SCREENROP study. *Paediatr Child Health*. 2020;25(7):455–466.
191. Shukla R, Murthy GV, Gilbert C, Vidyadhar B, Mukpalkar S. Operational guidelines for ROP in India: A summary. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:S108-14.
192. Ministry of Health (2018). National guidelines for Screening and Management of Retinopathy of Prematurity in Kenya. Nairobi. Dostupno na: <https://www.health.go.ke/wp-content/uploads/2021/02/National-Guidelines-for-Screening-and-Management-of-Retinopathy-of-Prematurity.2018.pdf>
193. Visser L, Singh R, Young M, McKerrow N. Guideline for the prevention, screening and treatment. *S Afr Med J*. 2012 Nov 29;103(2):116-25.
194. Stahl A, Göpel W. Screening and treatment in retinopathy of prematurity. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:730-735.
195. Philippine Academy of Ophthalmology, Retinopathy of Prematurity Working Group, Philippine Society of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Vitreoretina Society of the Philippines. Proposed Philippine Guidelines for Screening and Referral of Retinopathy of Prematurity (ROP). *Philipp J Ophthalmol*. 2013;38:64-71.
196. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, i sur. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011;127(3):607-614.
197. Lundgren P, Wilde A, Löfqvist C, Smith LEH, Hard A, Hellstrom A. Weight at first

- detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. *Br J Optalmol.* 2014;98(11):565-1569.
198. Fenton TR, Griffin IJ, Hoyos A, Groh-Wargo S, Anderson D, Ehrenkranz RA, i sur. Accuracy of preterm infant weight gain velocity calculations vary depending on method used and infant age at time of measurement. *Ped Res.* 2019;85:650-654.
199. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, i sur. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophtalmol.* 2006;124(12):1711-1718.
200. Binenbaum G, Tomlinson LA. Postnatal growth and retinopathy of prematurity study: Rationale, design, and subject characteristics. *Ophthalmic Epidemiol.* 2017;1:36-47.
201. Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. *Clin Perinatol.* 2013;40(2):261-70.
202. Binenbaum G, Tomlinson LA, de Alba Campomanes AG, Bell EF, Donohue P, Morrison D, i sur. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria. *JAMA Ophtalmol.* 2020;38(1):31-37.
203. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE. The CHOP postnatal weight gain, birth weight and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophtalmol.* 2012;130(2):1560-1565.
204. Hellström A, Ley D, Hansen Pupp I, Niklasson A, Smith LEH, Löfqvist C, i sur. New insights into the development of retinopathy of prematurity - importance of early weight gain. *Acta Paediatr.* 2010;(99):502-508.
205. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, McCourt EA, Palestine A, Enzenauer RW, i sur. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. *J AAPOS.* 2016;20(3):220-225.
206. Ricard CA, Dammann CEL, Dammann O. Screening tool for early postnatal prediction of retinopathy of prematurity in preterm newborns (STEP-ROP). *Neonatology.* 2017;112:130-136.
207. Eckert GU, Filho Fortes JB, Maia M. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye.* 2012;26:400-406.
208. Shiraki A, Fukushima Y, Kawasaki R, Sakaguchi H, Mitsuhashi M, Hiromi I, i sur.

- Retrospective validation of the postnatal growth and retinopathy of prematurity (G-ROP) criteria in Japanese cohort. *Am J Ophthalmol.* 2019;205:50-53.
209. Desai S, Athikarisamy SE, Lundgren P, Simmer K, Lam KC. Validation of WINROP (online prediction model) to identify severe retinopathy of prematurity (ROP) in Australian preterm population: a retrospective study. *Eye.* 2021;35(5):1334-1339.
210. Kadir NA, Ahmad SS, Ghani SA, Bastion MLC. Validation of the WINROP screening algorithms among preterm infants in East Malaysia. *Asian J Ophthalmol.* 2019;16:250-259.
211. Ahmed ISH, Badeeh AAO. The Alexandria retinopathy of prematurity model (Alex-ROP): postnatal weight gain screening algorithm application in a developing country. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(2):296-301.
212. Piermarocchi S, Bini S, Martini F. Predictive algorithms for early detection of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95: 158-164.
213. Pivodic A, Smith LEH, Hard AL, Löfqvist C, Almeida AC, Al-Hawasi A. Validation of DIGIROP models and decision support tool for prediction of treatment for retinopathy of prematurity on a contemporary Swedish cohort. *Br J Ophthalmol.* 2022;0:1-7.

## 11. Životopis

Ana Čolić rođena je 1975. u Zagrebu gdje pohađa osnovnu školu u Draškovićevoj ulici te 3 godine srednje MIOC-a, a završni razred u SAD. Završila je osmogodišnju Školu za ritmiku i ples.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 1994. a diplomira 2000. Po pripravničkom stažu volontira na pedijatrijskom Zavodu za metabolizam i genetiku KBC Zagreb. Od 2002. do 2004. terenski je liječnik na razminiranju diljem Hrvatske. 2004. zapošljava se u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, završava specijalizaciju iz pedijatrije te užu specijalizaciju iz neonatologije. Stručno se usavršavala kroz rad, tečajeve, studijske boravke u inozemstvu. Autor/koautor je poglavlja u knjizi, udžbeniku, znanstvenih i stručnih radova, uz pozvana predavanja i izdanja sa domaćih i međunarodnih skupova.

Shvativši značaj skrbi o nedonoščadi po intenzivnom liječenju i mogućnostima prevencije, pravovremenog liječenja i smanjenja kroničnih komplikacija usavršavala se u neonatalnoj neurologiji, mjerama neuroprotekcije i neurorazvoja, utjecaju oksigenacije i prehrane na razvoj kroničnih bolesti, očuvanju vida, te ostalim mjerama za optimalizaciju ishoda nedonoščadi koje promiče i uvodi.

2018. stječe naziv primarijus. 2020. imenovana je voditeljicom Odjela za poluintenzivno liječenje novorođenčadi.

U slobodno vrijeme bavi se kreativnim „uradi sam” projektima, i opušta uz televizijske serije te glazbene uratke svog životnog partnera.