

# Učestalost i čimbenici rizika u retinopatiji nedonoščeta

---

Međimorec, Perica

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:011197>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Perica Međimorec**

**Učestalost i čimbenici rizika u retinopatiji  
nedonoščeta**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Nade Sindičić Dessardo i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

<b>AP- ROP</b>	engl. <i>aggressive posterior ROP</i> , hrv. agresivni stražnji ROP
<b>BIO</b>	binokularni indirektni oftalmoskop
<b>BPD</b>	engl. <i>bronchopulmonary dysplasia</i> , hrv. bronhopulmonalna displazija
<b>CRIB</b>	engl. <i>Clinical Risk Index for Babies</i>
<b>D</b>	dioptrija
<b>ET</b>	engl. <i>embryo transfer</i> , hrv. prijenos embrija
<b>GDM</b>	engl. <i>gestational diabetes mellitus</i> , hrv. gestacijski dijabetes melitus
<b>HbF</b>	fetalni hemoglobin
<b>ICROP</b>	engl. <i>The international classification of retinopathy of prematurity</i> , hrv. Međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščeta
<b>IGF-1</b>	engl. <i>insulin-like growth factor-1</i> , hrv. inzulinu sličan faktor rasta-1
<b>IVB</b>	engl. <i>intravitreal bevacizumab</i> , hrv. intravitrealni bevacizumab
<b>IVF</b>	engl. <i>in vitro fertilization</i> , hrv. in vitro oplodnja
<b>IVH</b>	engl. <i>intraventricular haemorrhage</i> , hrv. intraventrikularno krvarenje
<b>NEC</b>	engl. <i>necrotizing enterocolitis</i> , hrv. nekrotizirajući enterokolitis
<b>PaO<sub>2</sub></b>	parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
<b>PDA</b>	engl. <i>persistent ductus arteriosus</i> , hrv. otvoreni duktus arteriosus
<b>PMD</b>	postmenstrualna dob
<b>PPROM</b>	engl. <i>preterm premature rupture of membranes</i> , hrv. prijevremeno prsnuće plodovih ovoja
<b>PVL</b>	engl. <i>periventricular leukomalacia</i> , hrv. periventrikularna leukomalacija
<b>RLF</b>	engl. <i>retrolental fibroplasia</i> , hrv. retrolentalna fibroplazija
<b>ROP</b>	engl. <i>retinopathy of prematurity</i> , hrv. retinopatija nedonoščeta
<b>ROS</b>	engl. <i>reactive oxygen species</i> , hrv. slobodni radikali kisika
<b>VEGF</b>	engl. <i>vascular endothelial growth factor</i> , hrv. vaskularni endotelni č. rasta
<b>WINROP</b>	engl. <i>Weight, Insulin-like growth factor-1, Neonatal, ROP</i>

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY .....	II
1. UVOD.....	1
1.1. Retinopatija nedonoščeta (ROP) .....	1
1.1.1. Definicija ROP-a .....	1
1.1.2. ROP kroz povijest .....	1
1.1.3. Epidemiologija ROP-a .....	2
1.1.4. Patofiziologija ROP-a.....	3
1.1.4.1. Normalan razvoj krvnih žila mrežnice .....	3
1.1.4.2. Patogeneza ROP-a .....	4
1.1.5. Klasifikacija ROP-a .....	5
1.1.6. Čimbenici rizika.....	9
1.1.7. Probir i dijagnostika .....	10
1.1.8. Liječenje.....	12
1.1.9. Dugoročne posljedice bolesti .....	14
2. CILJEVI RADA .....	15
3. ISPITANICI I METODE .....	16
4. REZULTATI.....	18
4.1. Incidencija ROP-a .....	18
4.2. Čimbenici rizika.....	18
4.3. Prediktori.....	30
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČAK .....	39
7. ZAHVALE .....	40
8. LITERATURA.....	41
9. ŽIVOTOPIS .....	51

## SAŽETAK

### Učestalost i čimbenici rizika u retinopatiji nedonoščeta

Perica Međimorec

Retinopatija nedonoščeta (ROP) je poremećaj razvoja krvnih žila mrežnice koji zahvaća nedonoščad te je u mnogim zemljama, pa tako i u Republici Hrvatskoj, najčešći uzrok sljepoće u dječjoj dobi. Među brojnim čimbenicima rizika koji se povezuju s razvojem bolesti najvažniji su niska gestacijska dob i niska rodna masa te s njima u vezi čimbenici kao što su postotak kisika u udahnutom zraku, sepsa, slabiji prirast na tjelesnoj masi, transfuzije eritrocita i drugi.

Glavni cilj rada je odrediti učestalost pojavljivanja ROP-a kod nedonoščadi gestacijske dobi  $\leq 32$  tjedna liječenih u razdoblju od svibnja 2018. do svibnja 2021. godine u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb te utvrditi rizične čimbenike koji doprinose njenom razvoju.

Podaci koji su prikupljeni iz povijesti bolesti i potom analizirani obuhvaćaju čimbenike vezane uz majku, uz porođaj i uz nedonošče. WINROP algoritam i CRIB II zbroj korišteni su u predviđanju retinopatije koja ugrožava vid.

Ovaj rad uključuje 77 nedonoščadi rođene u trogodišnjem razdoblju. Rezultati su pokazali da je incidencija svih oblika retinopatije nedonoščeta 37,66% a teškog oblika 9,09% . Spol, gestacijska dob, terapija kisikom, bronhopulmonalna displazija i duljina hospitalizacije identificirani su kao rizični čimbenici. WINROP algoritam je točno predvidio 55,17% nedonoščadi koja je kasnije razvila ROP. Viši CRIB II zbroj povezan je s težim oblicima bolesti.

U većini slučajeva retinopatija nedonoščadi javlja se u blagom obliku koji ne zahtjeva liječenje. Kako je u malom postotku bolest teškog oblika koji može uznapredovati do ablacije mrežnice koja je povezana sa teškim oštećenjem vida važno je provoditi programe probira kako bi se liječenje započelo pravovremeno i prevenirao daljnji razvoj bolesti.

**Ključne riječi:** nedonošenost, retinopatija nedonoščeta, kisik, WINROP, CRIB II

## SUMMARY

### Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity

Perica Međimorec

Retinopathy of prematurity is a disorder of the development of retinal blood vessels that affects premature infants and is in many countries, including the Republic of Croatia, the most common cause of blindness in childhood. Among the many risk factors associated with the development of the disease, the most important are low gestational age and low birth weight and related factors such as the percentage of oxygen in the inhaled air, sepsis, poor weight gain, erythrocyte transfusions and others.

The main goal of this study is to determine the incidence of ROP in preterm infants of gestational age  $\leq 32$  weeks treated in the period from May 2018 to May 2021 in University Hospital Centre Zagreb, Department of pediatrics, Neonatal intensive care unit, and define the risk factors that contribute to its development.

The data that were collected from medical history and then analyzed include factors related to mother, childbirth, and prematurity. The WINROP algorithm and CRIB II score were used to predict vision-threatening retinopathy.

The study includes 77 preterm infants born over a three-year period. The results showed that the incidence of all forms of retinopathy of prematurity was 37.66% and of severe form 9.09%. Gender, gestational age, oxygen therapy, bronchopulmonary dysplasia, and length of hospitalization were identified as risk factors. The WINROP algorithm accurately predicted 55.17% of preterm infants who later developed ROP. Higher CRIB II score is associated with more severe forms of the disease.

In most cases, retinopathy of prematurity occurs in a mild form that does not require treatment. As a small percentage of the disease is severe and can progress to retinal detachment associated with severe visual impairment, it is important to conduct screening programs to begin treatment in a timely manner and prevent further disease development.

**Keywords:** prematurity, retinopathy of prematurity, oxygen, WINROP, CRIB II

## 1. UVOD

### 1.1. Retinopatija nedonoščeta (ROP)

#### 1.1.1. Definicija ROP-a

Kao rezultat kontinuiranog napretka perinatalne i neonatalne skrbi preživljava sve nezrelija nedonoščad, a granica preživljenja sve se više pomiče. Prag preživljavanja se u razvijenim zemljama pomaknuo prema teoretski zacrtanoj granici od 22. tjedna i 500 grama (1). Veća stopa preživljenja najnezrelije nedonoščadi za posljedicu nosi i veći rizik razvoja kratkoročnih i dugoročnih komplikacija poput sepse i nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC), respiratornog distres sindroma i bronhopulmonalne displazije (BPD), intravertikalnog krvarenja (IVH) i periventrikularne leukomalacije (PVL) koje mogu dovesti do značajnih odstupanja u psihomotornom razvoju te retinopatije nedonoščeta (engl. ROP, *retinopathy of prematurity*) (2, 3).

ROP je poremećaj razvoja krvnih žila mrežnice. Stariji je naziv retrolentalna fibroplazija, a potječe iz vremena kad se bolest uočavala tek u kasnim, završnim fazama (4). To je bolest u čijem su nastanku sigurno prisutna dva odlučujuća, ali ne i jedina čimbenika, stupanj nezrelosti i visok parcijalni tlak kisika u retinalnim arterijama. U ranim fazama razvoja proces je reverzibilan, a u završnoj fazi može dovesti do potpunog gubitka vida (5).

#### 1.1.2. ROP kroz povijest

ROP je prvi put opisao Terry 1942. godine imenujući je retrolentalna fibroplazija (RLF) obzirom na opaženo formiranje fibroznog tkiva u pozadini leće u završnoj fazi bolesti isključivo kod prijevremeno rođene djece (6). ROP danas podrazumijeva spektar patoloških promjena koje se odvijaju u tijeku razvoja krvnih žila (7).

Desetljeće kasnije, Campbell je prvi uočio povezanost terapije kisikom u visokim koncentracijama i pojavnosti bolesti (8). Istraživanja koja su uslijedila potvrdila su važnu ulogu nekontrolirane primjene kisika kao rizičnog čimbenika za razvoj retinopatije. Pretpostavlja se da hiperoksija ( $\text{PaO}_2 > 13\text{kPa}$ ) u arterijskoj krvi



mrežnice nedonoščeta izaziva vazokonstrukciju s ishemijom na koju se nadovezuje bujanje novih krvnih žilica i njihov prodor u staklasto tijelo. Proces je praćen edemom i krvarenjima u mrežnici te konačno fibrozom staklastog tijela i stvaranjem ožiljka koji u najtežim slučajevima dovodi do ablacije mrežnice i gubitka vida (8, 9).

Kao posljedica nekontrolirane primjene kisika 1940-ih i 1950-ih godina javila se tzv. prva epidemija ROP-a među visoko razvijenim zemljama, u kojima su bili zabilježeni i viši postoci preživljenja nedonoščadi. 70-ih godina prošlog stoljeća nastupila je druga epidemija ROP-a, nastala kao posljedica velikog stručnog i tehnološkog napretka u jedinicama za intenzivno liječenje novorođenčadi i pomicanja granice preživljenja nedonoščadi na < 28 tjedana gestacije (5). Treća epidemija ROP-a, koja je uslijedila 1990-ih godina zahvatila je zemlje u razvoju s nižom razinom neonatalne skrbi i još uvijek nedostatnom svijesti o racionalnoj primjeni kisika u terapiji nedonoščadi (5, 8).

### **1.1.3. Epidemiologija ROP-a**

Pojavnost ROP-a varira značajno među zemljama svijeta, ovisno o stupnju razvoja pojedine zemlje, kvaliteti i dostupnosti neonatalne skrbi te kvaliteti smjernica i programa ranog probira te liječenja (10). Vodeći je uzrok sljepoće u dječjoj dobi širom svijeta. Procjenjuje se da je u svijetu preko 50 000 djece u dobi do 15 godina slijepo zbog ROP-a, dok je broj onih koji imaju određen stupanj oštećenja vida daleko veći (11). Refrakcijske greške, anizometrija, subnormalna oštrina vida i strabizam češće se javljaju u djece koja su imala ROP, a napose u one djece čiji je stupanj ROP-a zahtijevao liječenje. Ukoliko postoje i druge neurološke komplikacije, poput cerebralne paralize ili mentalne retardacije postoji dodatni povećani rizik za razvoj oftalmoloških komplikacija (12).

Incidencija rađanja nedonoščadi u svijetu kreće se između 5 i 13% (13). Već duži niz godina u RH se rađa oko 5% djece prije termina, što čini oko 2000 prijevremeno rođene djece godišnje, među kojima je njih 350 do 400 rođeno s gestacijskom zrelošću  $\leq 32$  tjedna (14). Na nivou RH nema objedinjenih rezultata o incidenciji ROP-a. Prema istraživanju iz 2008. godine provedenom na 25% članova Hrvatskog saveza slijepih, u Republici Hrvatskoj ROP je kao uzrok sljepoće bio na

10. mjestu s 3,83%. Gledajući samo populaciju djece do 16 godina ROP je uzrokovao sljepoću u 38,80% slučajeva (15).

Ovisno o nivou zdravstvene skrbi, zemlje s niskim stopama prijevremenih porođaja, u kojima se nadzire primjena kisika te se sustavno provodi rani probir i liječenje je dostupno onima kojima je potrebno imaju niske stope sljepoće zbog ROP-a. U zemljama sa srednje visokim dohotkom, kao što su Južna Amerika, južna i jugoistočna Azija, istočna Europa i centralna Azija, ROP je važan uzrok sljepoće te se može reći da u njima treća epidemija ROP-a još uvijek traje (16).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije ROP se nalazi na trećem mjestu uzroka sljepoće u djece koji se mogu prevenirati (17). Oštećenja vida zbog ROP-a često su udružena s poteškoćama u razvoju, učenju i socijalnom funkcioniranju te time predstavljaju veliki javnozdravstveni problem (18). Budući da ROP uzrokuje teške posljedice, a jedan je od malobrojnih uzroka oštećenja vida u djece koji se može spriječiti, rana detekcija i pravovremeno liječenje su ključni (15).

#### **1.1.4. Patofiziologija ROP-a**

##### **1.1.4.1. Normalan razvoj krvnih žila mrežnice**

Mrežnicu kisikom i hranjivim tvarima opskrbljuju dva vaskularna sustava. Retinalne žile prehranjuju unutarnji dio, a žilnica vanjski dio mrežnice. Razvoj žilnice je dovršen tijekom trećeg mjeseca gestacije, a krvne žile mrežnice razvijaju se pretežno u drugom i trećem tromjesečju te zrelost dostižu od 36. do 40. tjedna gestacije (19). Krvne žile mrežnice razvijaju se u 2 stadija, vaskulogeneze (od 12. do 21. tjedna gestacijske dobi) i angiogeneze (od 17. tjedna gestacijske dobi). Tijekom prve faze nastaju *de novo* krvne žile u području optičkog diska, dok u drugoj fazi krvne žile nastaju pupanjem iz postojećih krvnih žila prema nazubljenoj pruzi (lat. *ora serrata*) te dolazi do periferne vaskularizacije mrežnice. Primitivne krvne žile raspoređene su u četiri smjera od optičkog diska prema periferiji mrežnice te odgovaraju budućim granama središnje arterije mrežnice. Angiogeneza je kontrolirana ravnotežom između aktivacije i inhibicije regulatornih čimbenika. Uvjeti relativne hipoksije tijekom fetalnog razvoja potiču pojačano lučenje čimbenika rasta vaskularnog endotela (VEGF, engl. *vascular endothelial growth factor*) što inducira angiogenezu i potiče razvoj mrežnice (19, 20). Ukoliko dođe do prijevremenog

porođaja, vaskularizacija mrežnice nedonoščeta je nezrela te se periferno uočava avaskularna zona, čija veličina ovisi o gestacijskoj dobi (21).

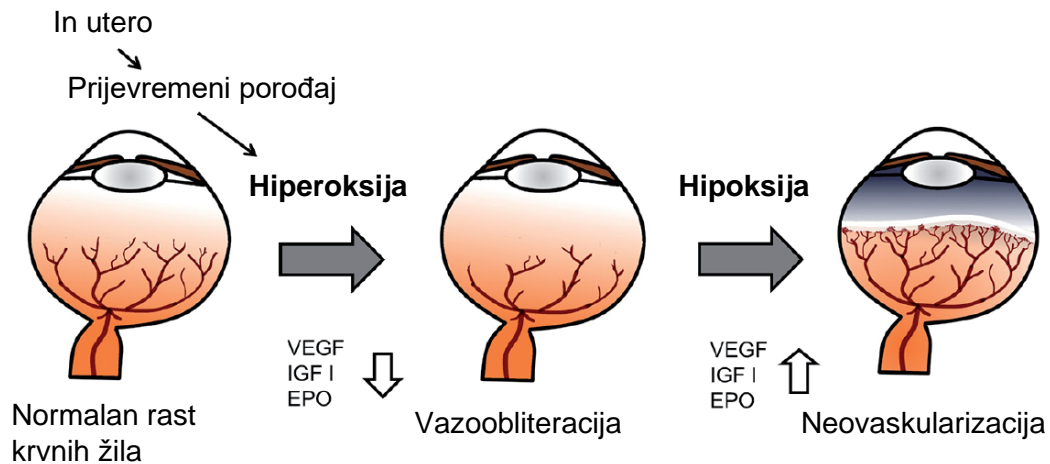
#### 1.1.4.2. Patogeneza ROP-a

Kod ROP-a dolazi do zaustavljanja normalnog razvoja krvnih žila mrežnice i do uspostavljanja kompenzacijskih mehanizama koji vode do patoloških promjena u vaskularizaciji. Iako patogeneza ROP-a nije posve razjašnjena, smatra se da je čine dvije postnatalne faze, prva ishemijska i druga proliferativna. Prva faza počinje sa zakašnjelim razvojem krvnih žila retine nakon rođenja i parcijalnom regresijom postojećih krvnih žila, nakon čega slijedi druga faza – novi rast krvnih žila indiciranih hipoksijom (9, 22).

Rođenjem nedonošče prelazi iz okruženja relativnog manjka kisika u uvjete u kojima je zasićenje kisikom znatno više (19). Kao rezultat postnatalnog opterećenja kisikom u prvoj fazi ROP-a dolazi do prestanka napredovanja rasta krvnih žila i stvaranja slobodnih radikala kisika (ROS), koji mogu dovesti do oštećenja već razvijenih žila i okolnih stanica mrežnice (22, 23). Prva faza odvija se od rođenja do otprilike 30. do 32. tjedna gestacije. Kako nedonošče sazrijeva nakon rođenja, metaboličke potrebe mrežnice rastu, a budući da nema dostatno razvijene vaskularne strukture, povećava se razina hipoksije (24). U drugoj fazi ROP-a hipoksija dovodi do aktivacije čimbenika rasta poput VEGF-a i inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-1, engl. *insulin-like growth factor-1*) koji potiču neovaskularizaciju dosad avaskularnog i hipoksičnog dijela mrežnice (19, 23). Taj proces započinje oko 32. do 34. tjedna gestacije. Patološki rast krvnih žila dovodi do formiranja fibroznog tkiva i stvaranja ožiljka koji za posljedicu može imati ablaciju mrežnice i sljepoću.

Važan čimbenik koji doprinosi razvoju ROP-a je VEGF koji je reguliran putem koncentracije kisika. U prvoj fazi bolesti dolazi do supresije VEGF-a zbog prekomjerne količine kisika, dok u drugoj fazi zbog hipoksije dolazi do njegovog povišenja. Nakon rođenja gubitak posteljice, kao dominantnog izvora sinteze IGF-1-a, rezultira niskim razinama ovog peptida u serumu nedonoščeta, a razina je to niža što je nedonošče ranije rođeno. Nedostatak IGF-1-a u prvoj fazi bolesti onemogućuje normalan razvoj krvnih žila mrežnice unatoč prisustvu VEGF-a, dok njegov porast u drugoj fazi pospješuje neovaskularizaciju potaknutu VEGF-om, čija je uloga ključna.

Visoke koncentracije IGF-1 u serumu bolesnika te VEGF-a u uzorku očne vodice u drugoj fazi u korelaciji su s težinom bolesti (24). Na slici 1 prikazane su faze razvoja ROP-a i čimbenici rasta koji imaju ulogu u patogenezi.



**Slika 1.** Faze razvoja ROP-a. Preuzeto i modificirano: Lundgren P. (2015) (12)

### 1.1.5. Klasifikacija ROP-a

Međunarodna klasifikacija ROP-a (ICROP, engl. *The international classification of retinopathy of prematurity*) prvi puta je objavljena 1984. godine. Njena revizija objavljena je 2005. godine te kategorizira ROP prema: lokaciji po zonama, opsegu zahvaćenosti mrežnice, stadijima te prisutnosti dodatnih rizičnih čimbenika napredovanja ROP-a, proširenih i vijugavih žila stražnjeg pola koje označava kao „plus bolest“ i „pre-plus bolest“ te agresivni stražnji ROP-a (AP-ROP, engl. *aggressive posterior ROP*) (25).

#### Zone i proširenost bolesti

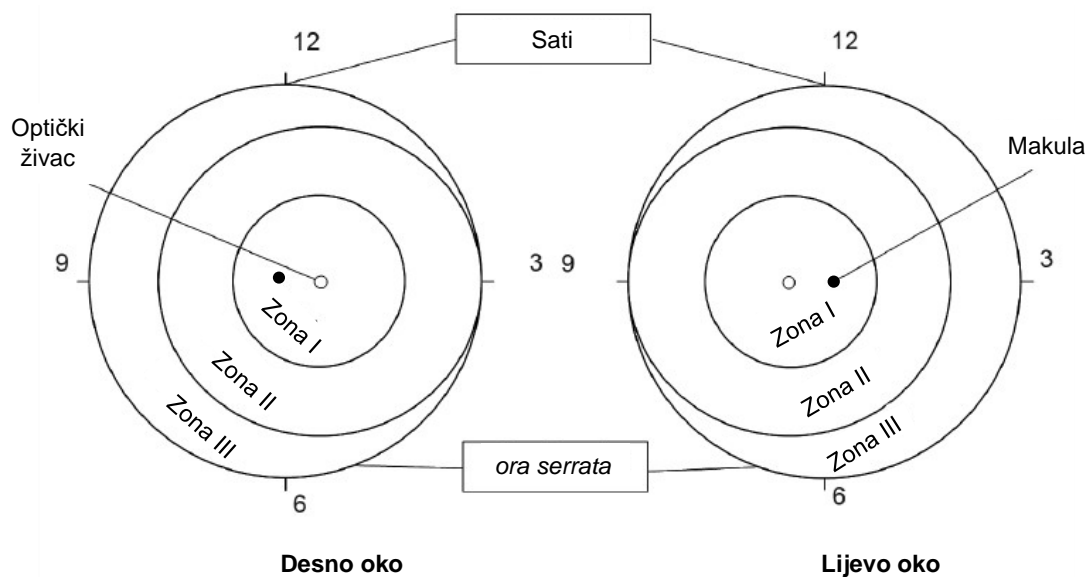
Kako bi se odredila lokacija ROP-a, mrežnica je podijeljena na 3 zone koje imaju središte u optičkom disku.

Zona I predstavlja zamišljen krug na mrežnici sa središtem u optičkom disku te polumjerom koji je dvostruko veći od središta optičkog diska do središta žute pjege (lat. *macula lutea*).

Zona II je središnja zona koja se prostire centrifugalno od zone I do nazalnog ruba nazubljene pruge.

Zona III predstavlja preostali najperiferniji dio mrežnice, od zone II do temporalnog ruba nazubljene pruge.

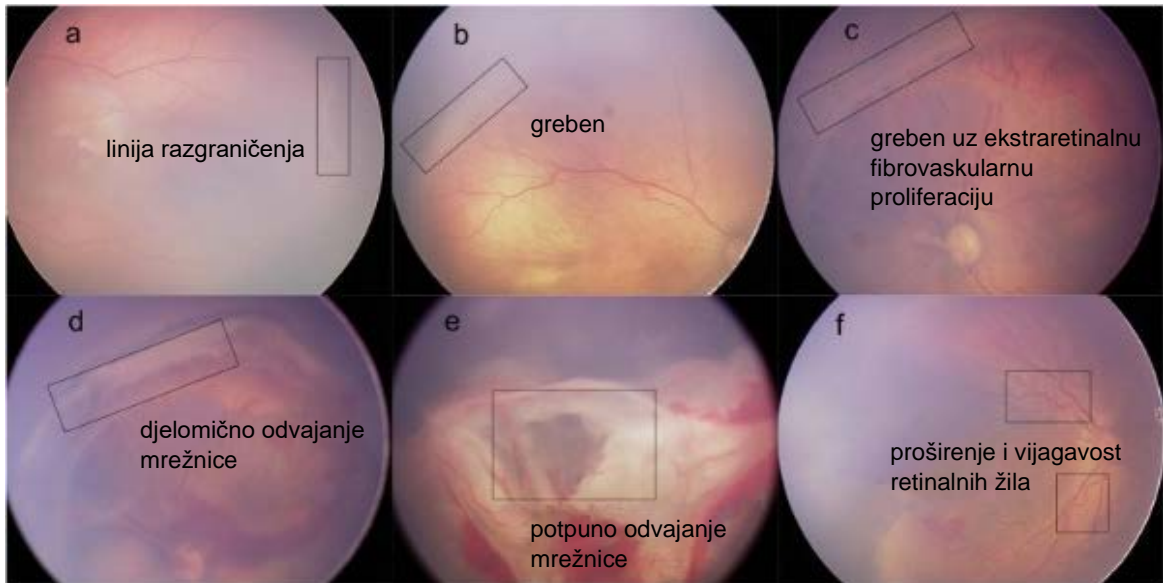
Proširenost bolesti na očnoj pozadini opisujemo prema zahvaćenosti mrežnice prema satima (1-12 sati), odnosno sektorima od 30° kruga. Promatrajući desno oko pozicija 3 sata nalazi se desno i nazalno, a pozicija 9 sati lijevo i temporalno. Na lijevom oku pozicija 3 sata nalazi se desno i temporalno, a pozicija 9 sati lijevo i nazalno (25). Na slici 2 nalazi se shematski prikaz mrežnice po zonama i satima.



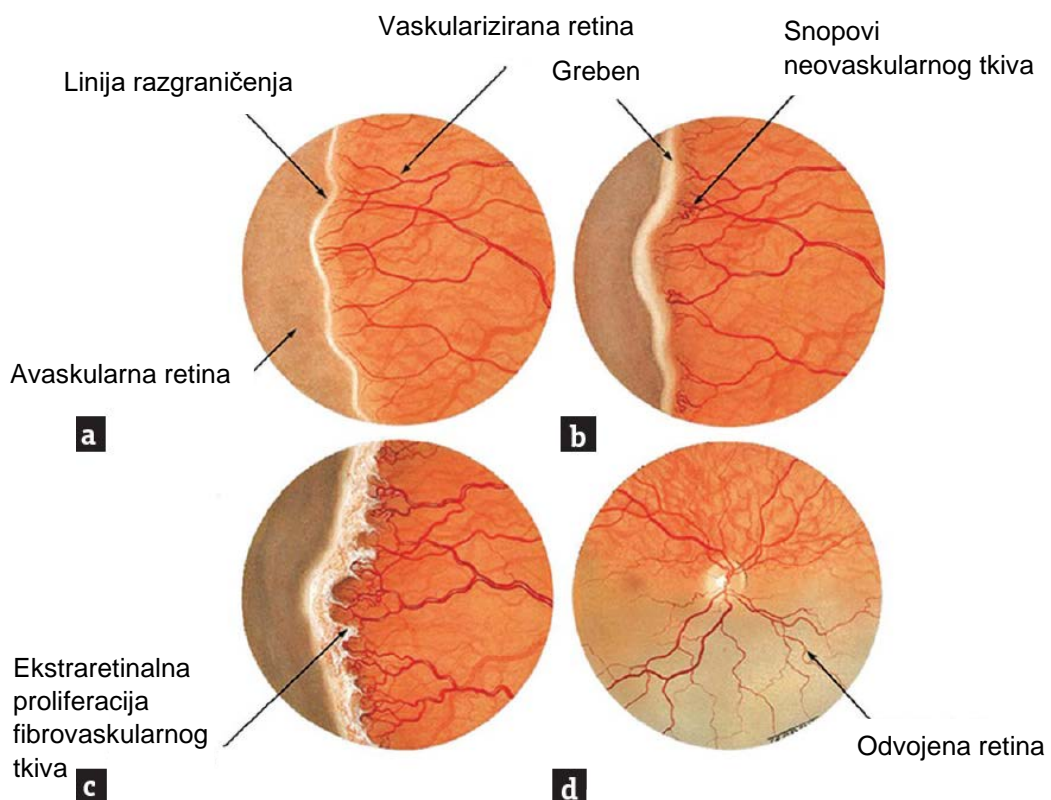
**Slika 2.** Shematski prikaz mrežnice po zonama i satima koji se koriste za opis lokacije i opsega bolesti. Pruzeto i modificirano: Jalali S, Azad R, Trehan HS, Dogra MR, Gopal L, Narendran V. (2010) (26)

### Stadiji retinopatije nedonoščadi

Kako bi se opisala abnormalna vaskularizacija na prijelazu između vaskularizirane i avaskularne mrežnice koristi se podjela na pet stadija koji su prikazani na slici 3 (25). Shematski prikaz stadija nalazi se na slici 4.



**Slika 3.** ROP po stadijima i plus bolest. a: Stadij I. b: Stadij II. c: Stadij III. d: Stadij IV. e: Stadij V. f: Plus bolest. Preuzeto i modificirano: Tong Y, Lu W, Deng QQ, Chen C, Shen Y. (2020) (27)



**Slika 4.** Shematski prikaz ROP-a po stadijima. a: Stadij I. b: Stadij II. c: Stadij III. d: Stadij IV. Preuzeto i modificirano: Parappil H, Pai A, Mahmoud NA, AlKhateeb MA, Al Rifai H, El Shafei MM (2019) (28)

Stadij I podrazumijeva demarkacijsku liniju koja razdvaja vaskulariziranu i avaskularnu zonu mrežnice. Postoji i abnormalno grananje krvnih žila koje može biti vidljivo i prije stvaranja demarkacijske linije, međutim te promjene nisu dovoljne za postavljanje dijagnoze ROP-a.

Stadij II obilježava stvaranje grebena koji se uzdiže iz demarkacijske linije iznad razine mrežnice. Mali, izolirani snopovi neovaskularnog tkiva u obliku vaskularnih petlji i pupoljaka, koji se često nazivaju „kokice“ (engl. *popcorn*) mogu se naći na površini mrežnice.

U stadiju III dolazi do ekstraretinalne proliferacije fibrovaskularnog tkiva od grebena u staklasto tijelo te uzrokuje hrapav izgled što više proliferacija napreduje. Ozbiljnost III stupnja opisuje se kao blagi, umjereni i teški, ovisno o infiltraciji ekstraretinalnog fibrovaskularnog tkiva u staklasto tijelo.

Stadij IV obilježava djelomičnu ablaciju mrežnice. Podijeljen je na stadij IVa (ekstrafovealni) i IVb (fovealni) ovisno o tome zahvaća li foveu ili ne. Opseg ablacije opisuje se brojem odjeljaka na satu koji je zahvaćen i stupnjem kontrakcije.

Stadij V označava potpunu ablaciju mrežnice. Ablacije su najčešće u obliku lijevka, a lijevak se može podijeliti na svoj anteriorni i posteriorni dio (25)

#### Prisutnost dodatnih rizičnih čimbenika za napredovanje bolesti

„Plus bolest „ označava povećanu dilataciju vena i tortuozitete stražnjih retinalnih žila koji su pokazatelji ozbiljnosti ROP-a. Ove promjene mogu progredirati do kongestije žila šarenice, otežavati dilataciju zjenice te uzrokovati neprozirnost staklastog tijela.

„Pre-plus bolest“ označava zamjetnu dilataciju i tortuozitet žila, no u blažem stupnju koji ne zadovoljava kriterije za dijagnozu „plus bolesti“ u koju, međutim, može progredirati (25).

#### AP-ROP

AP-ROP je rijedak, brzo progresivni oblik ROP-a koji u vrlo kratkom periodu prelazi u više stadije retinopatije. Karakterizira ga posteriorna lokalizacija, istaknuta

„plus bolest“ te nepredvidljiva priroda retinopatije. AP-ROP je najčešće lokaliziran u zoni I i tipično se širi cirkumferentno (12, 25).

Pojmovi tip 1 i tip 2 koriste se kako bi se razlikovale promjene koje zahtijevaju liječenje (tip 1) od onih kojima liječenje nije potrebno (tip 2). Tip 1 uključuje bilo koji stadij uz „plus bolest“ ili stadij III bez „plus bolesti“ u zoni I te stadij II i III uz „plus bolest“ u zoni II (29).

Klinički, ROP se često opisuje kao: bez ROP-a, blagi ROP (stadiji 1 i 2) i teški ROP (stadiji 3 do 5) (12).

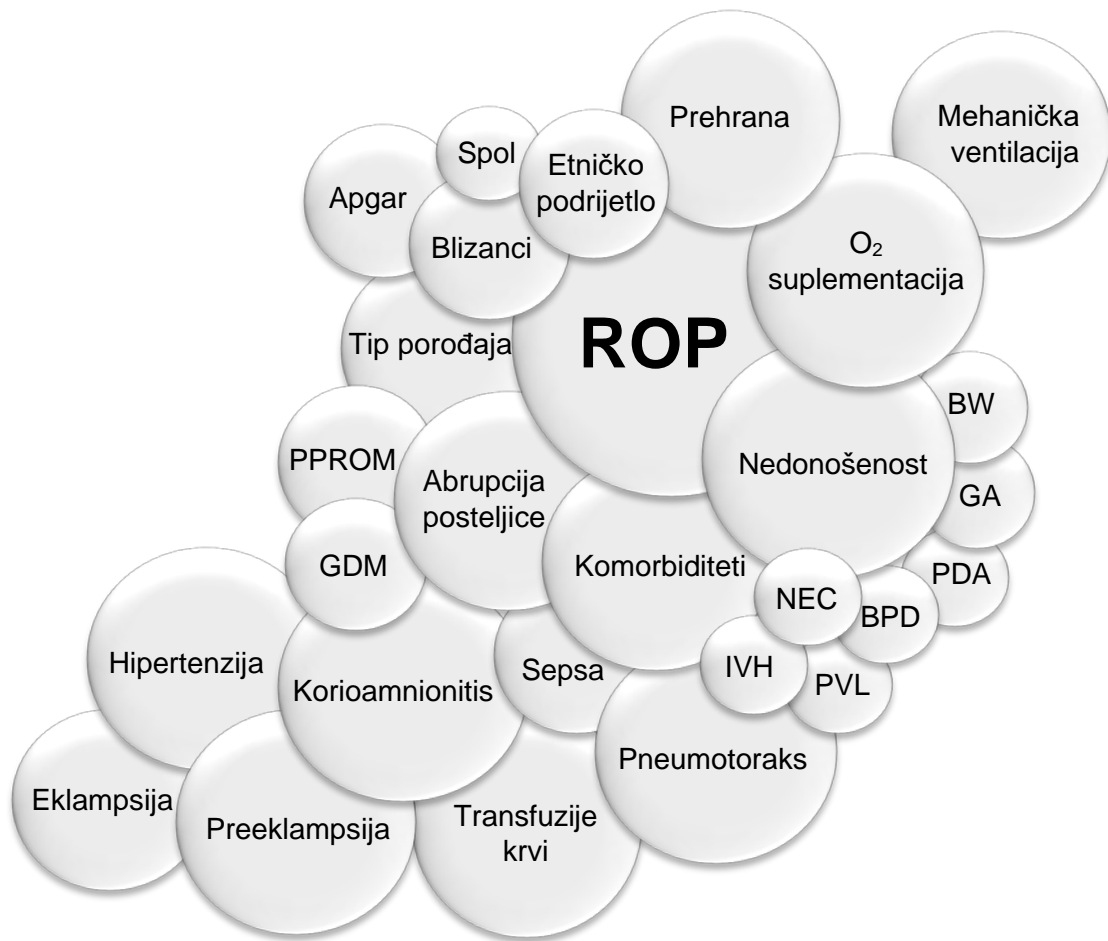
### **1.1.6. Čimbenici rizika**

Identificirano je više od 50 zasebnih rizičnih čimbenika koji mogu utjecati na pojavnost ROP-a, među kojima je najvažniji nedonošenost (6, 12). Etiopatogeneza ROP-a je kao i kod većine drugih komorbiditeta koji zahvaćaju prematurnu populaciju multifaktorijalna. Čimbenici rizika koji se povezuju s razvojem bolesti mogu se podijeliti na:

- Čimbenike vezane uz majku
  - IVF/ET, višeploidna trudnoća, GDM, abrupcija posteljice, PPRM, korioamnionitis, preeklampsija, eklampsija, hipertenzija, primjena steroida prije porođaja
- Čimbenike vezane uz porođaj
  - tip porođaja, Apgar zbroj u 5. minuti
- Čimbenike vezane uz nedonošče
  - spol, etničko podrijetlo, duljina hospitalizacije
  - terapijske intervencije (primjena surfaktanta, mehanička ventilacija, kisik, primjena inotropnih lijekova, kortikosteroidi, transfuzija krvi, primjena eritropoetina i inzulina)
  - komorbiditeti (sepsa, PDA, pneumotoraks, NEC, BPD, IVH, PVL, hiperglikemija)
  - prehrana (vrsta ishrane (majčino mlijeko/formula), niski unos kalorija)



Multifaktorijalna etiologija ROP-a prikazana je na slici 5.



**Slika 5.** Čimbenici rizika za razvoj ROP-a. Preuzeto i modificirano: Lundgren P. (2015) (12)

### 1.1.7. Probir i dijagnostika

Budući da je ROP bolest progresivnog tijeka, a pravovremeno liječenje smanjuje rizik od gubitka vida, važno je provoditi adekvatan program probira. Cilj takvog programa je izdvojiti nedonoščad kojoj liječenje nije potrebno od nedonoščadi koja bi mogla imati koristi od liječenja te za njih dati preporuke o vremenskom rasporedu budućih pregleda i terapijskih intervencija. Zbog velikih razlika u prezentaciji ROP-a u svijetu, važno je da svaka zemlja prilagodi program probira svojim potrebama (30). Učinkovito provođenje probira sa pravovremenim

otkrivanjem i optimalnim liječenjem vodi ka smanjenju incidencije ROP-a i sljepoće kao najteže posljedice (27).

Američka akademija za pedijatriju 2013. godine izdala je preporuke za probir na ROP sve nedonoščadi rodne mase < 1500 grama i gestacijske dobi < 30 tjedana te nedonoščadi rodne mase između 1500 i 2000 grama i gestacijske dobi > 30 tjedana koja su zbog težine kliničkog tijeka rizična za razvoj ROP-a. Prvi pregled trebao bi se temeljiti na postmenstrualnoj dobi (gestacijska dob pri rođenju plus kronološka dob). Kontrolni pregled trebao bi preporučiti oftalmolog na temelju nalaza (30).

Hrvatsko oftalmološko društvo je na godišnjem sastanku u svibnju 2004. predložilo Nacionalne smjernice za program probira i liječenja retinopatije nedonoščadi. Preporučeni uključujući kriteriji su rodna masa  $\leq$  1500 grama i/ili gestacijska dob  $\leq$  32 tjedna. Iznimno se uključuju i djeca rodne mase do 2000 grama i/ili gestacijske dobi > 32 tjedna ako tako procijeni neonatolog (31).

Dijagnostika se odvija u dva koraka. Prvo se izvodi dilatacija zjenice, a zatim indirektna oftalmoskopija. Poželjno je dilataciju izvesti 45 minuta prije početka pregleda. Kao dilatacijske kapi koriste se kapi 0,5% ciklopentolata i kapi 2,5% fenilefrina koje se ukapavaju dva do tri puta u razmaku od oko 10 do 15 minuta (8).

Pregled se izvodi pomoću binokularnog indirektnog oftalmoskopa (BIO) te se češće koristi 28-D leća jer omogućava bolje uočavanje patologije u blizini *ore serrate* i pruža širi kut gledanja. Primjena skleralne depresije omogućava dinamički pregled retine i vizualizaciju njenog perifernog dijela (32). Na slici 6 prikazan je oftalmoskopski pregled koji se koristi prilikom dijagnostike bolesti.



**Slika 6.** Probir na ROP. Pregled indirektnim oftalmoskopom leće 28-D. Preuzeto i modificirano: IAPBVISION 2020, pod licencom CC BY-NC-SA 2.0 (33)

Dostupnost obučениh oftalmologa može predstavljati izazov u nekim zemljama. Kako bi se probir učinio pristupačnijim, počela se koristiti specijalizirana digitalna fotografija (*RetCam*), koja snima slike koje se mogu prenositi elektroničkim putem. Digitalna fotografija ima visoku točnost u otkrivanju klinički značajnog ROP-a, dok je osjetljivost za otkrivanje blagog ROP-a manje sigurna. Preporuča se da nedonoščad koja se pregledava digitalnom fotografijom obavi barem jedan indirektni oftalmoskopski pregled prije završetka probira (29).

### 1.1.8. Liječenje

Metoda liječenje ROP-a transskleralnom krioterapijom avaskularnog dijela periferne mrežnice po prvi puta korištena je u Japanu 1960-tih. Nakon objavljenih rezultata CRYO-ROP studije iz 1988. godine, koja je uspoređivala ishode bolesti liječenjem ROP-a krioterapijom i bez liječenja, polako se počela prihvaćati i u ostatku svijeta (34). Indikacija za liječenje bila je prisutnost bolesti koja prema opsegu uključuje najmanje 5 kontinuiranih sati ili ukupno 8 sati stadija III u zonama I i II (33, 35). Kliničko iskustvo pokazalo je potrebu ranijeg početka liječenja u cilju smanjenja štetnih posljedica te je nakon objavljenih rezultata ETROP studije došlo do promjene u preporukama i liječenje je započeto u ranijim stadijima (29). Postupak terapije

uključuje primjenu krioprobe na avaskularnu zonu mrežnice kako bi se zaustavilo napredovanje bolesti i spriječilo potpuno odvajanje mrežnice. Krioterapija zahtijeva opću anesteziju, predstavlja stres novorođenčadi te potiče upalu pa danas više nije metoda izbora (8).

Laserska fotokoagulacija periferne mrežnice uspješna je metoda koja se koristi već dugi niz godina i predstavlja zlatni standard. Izvodi se pomoću infracrvenog diodnog lasera. Najveća prednost je što se može izvesti u lokalnoj anesteziji, međutim neke ustanove preferiraju opću anesteziju radi udobnosti pacijenta. Učinak laserske terapije je da pretvara relativno hipoksičnu mrežnicu u anoksičnu i time smanjuje poticaj za stvaranje novih krvnih žila i napredak bolesti (8).

Anti-VEGF lijekovi izravno blokiraju učinke VEGF-a. Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s laserskom fotokoagulacijom. Ovi lijekovi blokiraju vezanje VEGF-a za svoj receptor i tako sprječavaju njegovo djelovanje. Monoklonska se protutijela injiciraju intravitrealno, samo u lokalnoj anesteziji (8). Prema studiji iz 2013. godine intravitrealna primjena bevacizumaba (IVB) kao početna monoterapija uzrokovala je regresiju ROP-a tipa 1 u 88% slučajeva. Zaključeno je da je IVB efektivan i dobro se tolerira, a da je terapija laserom potrebna kod pacijenata koji ne reagiraju ili im se stanje nakon injekcija pogorša (8, 36). BEAT-ROP studija uspoređivala je konvencionalnu terapiju laserom i monoterapiju bevacizumabom. Rezultati su pokazali superiornost anti-VEGF terapije iznad 3. stadija u zoni I. Značajna prednost anti-VEGF terapije je i nastavak razvoja perifernih krvnih žila nakon terapije u usporedbi s trajnim uništenjem nakon terapije laserom (37). Ranibizumab se također koristi za liječenje ROP-a sa sličnim rezultatima (38).

Kiruško liječenje primjenjuje se u uznapredovalim fazama bolesti (4 i 5 ROP), odnosno djelomične ili potpune ablacije mrežnice, kako bi se mrežnica pokušala ponovno spojiti s podležecim tkivom i pokušao sačuvati vid. Postupci koji se najčešće koriste su konvencionalna operacija ablacije mrežnice te *pars plana* vitrektomija (8).

### **1.1.9. Dugoročne posljedice bolesti**

Uobičajena posljedica ROP-a ili njegovog liječenje je kratkovidnost (posebno visoka kratkovidnost,  $\geq -8$  D), astigmatizam, anizometropije, strabizam, glaukom i katarakta. Kao posljedica laserske terapije nastaje oštećenje perifernog vidnog polja. Djeca koja su imala dijagnozu težih oblika ROP-a zahtijevaju redovite oftalmološke preglede kako bi se dugoročno pratio razvoj oka i vida, kao i razvoj navedenih komplikacija (39).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada su:

1. Odrediti učestalost pojavljivanja ROP-a kod nedonoščadi liječenih u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1. svibnja 2018. godine do 1. svibnja 2021. godine.
2. Odrediti utjecaj sljedećih čimbenika rizika za razvoj ROP-a:
  - čimbenici vezani uz majku: IVF/ET, višepodna trudnoća, GDM, abrupcija posteljice, PPRM, korioamnionitis, preeklampsija, eklampsija, hipertenzija, primjena steroida prije porođaja
  - čimbenici vezani uz porođaj: tip porođaja, Apgar zbroj u 5. minuti
  - čimbenici vezani uz nedonošče: opće demografske karakteristike, terapijske intervencije, komorbiditeti, prehrana
3. Ispitati učinkovitost WINROP algoritma (engl. *Weight, Insulin-like growth factor-1, Neonatal, ROP*) i CRIB II zbroja (engl. *Clinical Risk Index for Babies*) u predviđanju razvoja ROP-a.

### 3. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je nedonoščad gestacijske dobi  $\leq$  32 tjedna liječene u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb u periodu od svibnja 2018. godine do svibnja 2021. godine, a koja su hospitalizirana unutar prvih 72 sata života. Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju je regionalni i nacionalni centar četvrte razine u kojem se liječi većina novorođenčadi s kongenitalnim malformacijama rođena u Republici Hrvatskoj, nedonoščad rođena u rodilištima II razine (Zagreb, Zapadna Slavonija, Sjeverna i Središnja Hrvatska, Bilogora i Podravina) te sva vitalno ugrožena novorođenčad i nedonoščad koja zahtijevaju terapijske intervencije koje im centri niže razine ne mogu osigurati. Specifičnost naše populacije temelji se na činjenici da se radi isključivo o nedonoščadi rođenoj u svojim matičnim rodilištima te naknadno transportiranoj u naš Zavod što čini selektiranu i visokorizičnu populaciju.

Iz istraživanja je isključena nedonoščad koja su bolovala od težih razvojnih anomalija te nedonoščad koja je umrla prije prvog oftalmološkog pregleda.

Iz medicinske dokumentacije izdvojili smo osnovne perinatalne i demografske podatke te kliničke karakteristike bolesnika (IVF/ET, višepodna trudnoća, GDM, abrupcija posteljice, PPRM, korioamnionitis, preeklampsija, eklampsija, hipertenzija, primjena steroida prije porođaja, tip porođaja, Apgar zbroj u 5. minuti, gestacijska dob, rodna masa, zastoj fetalnog rasta na temelju rodne mase  $< 10.p$  za gestaciju, vrijednost fetalnog hemoglobina kod primitka, terapijske intervencije (primjena surfaktanta, mehanička ventilacija, oksigenoterapija, primjena inotropnih lijekova, primjena kortikosteroida, transfuzije koncentrata eritrocita), komorbiditeti (sepsa, NEC, PDA, IVH, PVL, pneumotoraks, BPD) te podaci o ishrani (dan u kojem je započeta enteralna ishrana te dan u kojem je postignut potpuni enteralni unos, vrsta ishrane (majčino mlijeko, pojačivač majčinog mlijeka, mliječna formula)).

U sve je nedonoščadi proveden probir na ROP prema uobičajenom protokolu. Kod nedonoščadi gestacijske dobi 22 do 27 tjedana, prvi pregled učinjen je u 31. tjednu PMD, kod gestacijske dobi 28 tjedana u 32. tjednu PMD, kod gestacijske dobi 29 tjedana u 33. tjednu PMD te kod gestacijske dobi 30 tjedana u 34. tjednu PMD.

Kao prediktori razvoja ROP-a korišteni su i WINROP algoritam i CRIB II zbroj. WINROP na temelju rodne mase, gestacijske dobi i tjednog porasta mase signalizira nedonoščad koja je rizična za razvoj teškog ROP-a. Nezadovoljavajuće povećanje tjelesne mase služi kao marker IGF-1 vrijednosti. Cilj WINROP algoritma je da reducira broj pregleda kod nedonoščadi niskog rizika za razvoj ROP-a (40). CRIB II na temelju rodne mase, gestacijske dobi, spola, tjelesne temperature i deficita baza u acidobaznom statusu kod primitka nedonoščeta predviđa rizik za smrtni ishod.

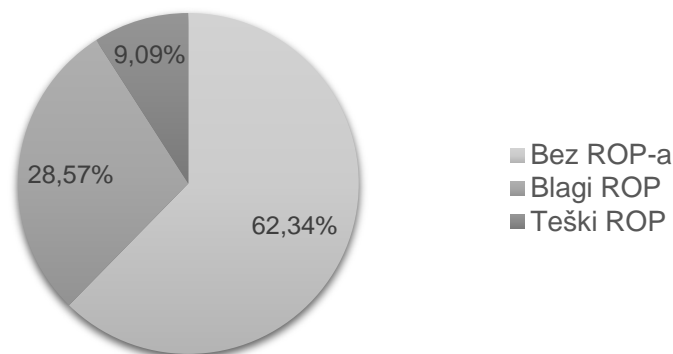
Za statističku obradu podataka korišten je program IBM SPSS Statistics. Obradeni podaci prikazani su u obliku tablica ili grafički u obliku dijagrama. Kategorijske varijable prikazane su u obliku apsolutnih vrijednosti i postotaka. Kontinuirane varijable prikazane su u obliku aritmetičkih sredina i standardnih devijacija. U analizi podataka korištene su metode deskriptivne statistike. Kako bi se prikazala razlika između promatranih skupina podataka korišten je  $\chi^2$  test i logistička regresija. ROC analiza korištena je kako bi se utvrdila diskriminacijska snaga WINROP algoritma. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .



## 4. REZULTATI

### 4.1. Incidencija ROP-a

Od 77 nedonoščadi primljenih u Zavod u trogodišnjem razdoblju koji su zadovoljili ulazne kriterije ovog istraživanja, 29 (37,66%) razvilo je neki oblik ROP-a. 22 nedonoščadi (28,57%) oboljelo je od blagog oblika ROP-a, dok je njih 7 (9,09%) razvilo teški oblik ROP-a. Od ROP-a nije oboljelo 48 nedonoščadi (62,34%).



Dijagram 1. Podjela prema učestalosti oblika ROP-a

### 4.2. Čimbenici rizika

#### Čimbenici vezani uz majku

Tablica 1. Povezanost čimbenika vezanih uz majku i ROP-a

	Bez ROP-a		ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
IVF/ET	6	12,50	4	13,79	10	12,99
Višeploidna trudnoća	12	25,00	7	24,14	19	24,68
GDM	8	16,67	2	6,89	10	12,99
Abrupcija posteljice	9	18,75	4	13,79	13	16,88
PPROM	11	22,91	11	37,93	22	28,57
Korioamnionitis	22	45,83	15	51,72	37	48,05
Preeklampsija, eklampsija, hipertenzija	7	14,58	4	13,79	11	14,29
Primjena steroida prije porođaja	17	35,42	6	20,69	23	29,87

Statistički značajna razlika u učestalosti ROP-a nije pronađena kod promatranih varijabli.

## Čimbenici vezani uz porođaj

Tablica 2. Povezanost čimbenika vezanih uz porođaj i ROP-a

	Bez ROP-a		ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Tip porođaja</b>						
Spontani vaginalni	8	17,02	4	13,79	12	15,79
Elektivni carski rez	0	0,00	4	13,79	4	5,26
Hitni carski rez	32	68,09	13	44,83	45	59,21
Hitni vaginalni	7	14,89	8	27,59	15	19,74
<b>Apgar zbroj u 5. minuti</b>						
≤ 6	14	29,17	14	51,85	28	37,33
> 6	34	70,83	13	48,15	47	62,67

Granična razlika pronađena je kod Apgar zbroja u 5. minuti,  $\chi^2 (1, N = 77) = 3,80, p = 0,051$

## Čimbenici vezani uz nedonošće

### Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Statistički značajna razlika uočena je u učestalosti ROP-a prema spolu,  $OR = 0,148$  (95% *CI* [0,03, 0,87]),  $B = -1,91, p = 0,034$ , što ukazuje na to da je muški spol povezan s 85,20 % manjom šansom za razvoj ROP-a.

Prema gestacijskoj dobi pronađena je značajna razlika u učestalosti ROP-a,  $\chi^2 (1, N = 77) = 20,58, p < 0,001$ . Nedonoščad rođena prije 28. tjedna gestacije povezana je sa značajno većom šansom za razvoj ROP-a,  $OR = 33,679$  (95% *CI* [3,51, 323,08]),  $B = 3,52, p = 0,002$ .

Značajna razlika pronađena je i u učestalosti ROP-a prema rodnoj masi ( $p = 0,012$ ) te kod opsega glave  $< 28$  cm i  $\geq 28$  cm,  $\chi^2 (1, N = 77) = 6,24, p = 0,012$ . Značajna razlika također je pronađena u učestalosti ROP-a prema broju dana hospitalizacije ( $p < 0,001$ ). Nedonoščad koja je u bolnici provela  $\geq 50$  dana povezana

je s većim rizikom za razvoj ROP-a,  $OR = 9,37$  (95%  $CI$  [1,75, 50,32]),  $B = 2,24$ ,  $p = 0,009$ .

Kod ostalih promatranih varijabli statistički značajna razlika nije utvrđena.

**Tablica 3.** Povezanost općih demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika i ROP-a

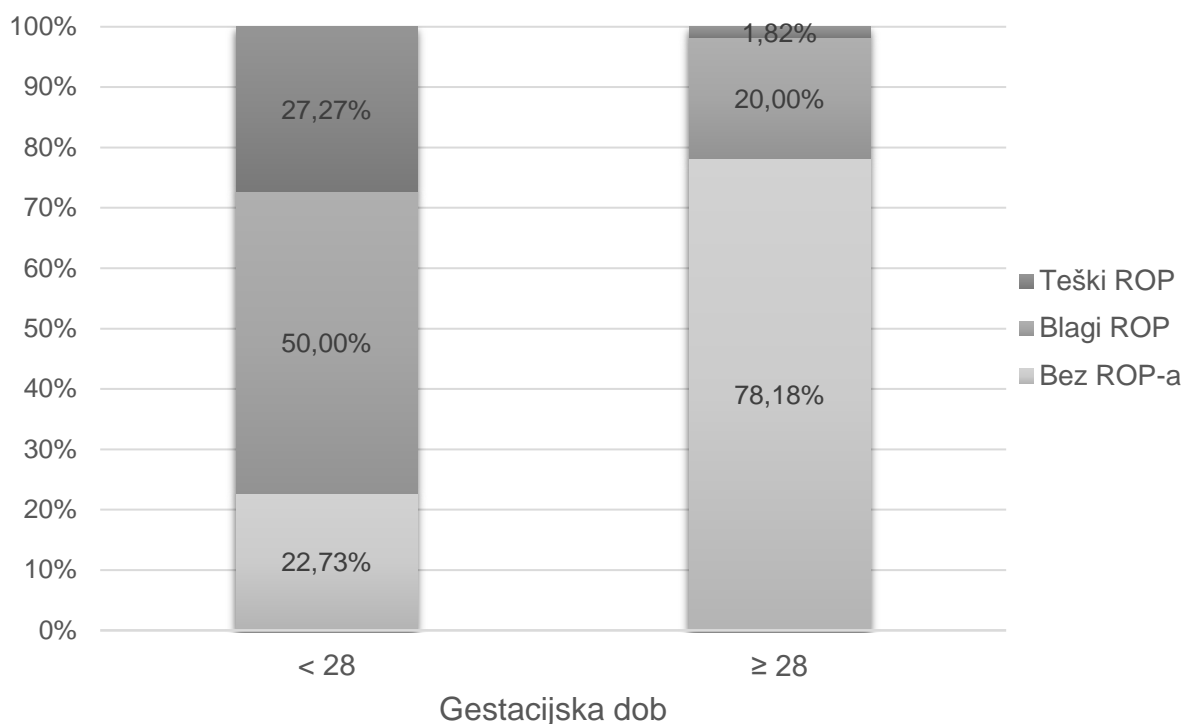
	Ukupno ( $N = 77$ )	Bez ROP-a ( $n = 48$ )	ROP ( $n = 29$ )	$p$	$OR$	$p$
<b>Spol</b>						
Muški	42 (54,55)	28 (58,33)	14 (48,28)	0,390	0,15 (0,03-0,87)	<b>0,034</b>
Ženski	35 (45,45)	20 (41,67)	15 (51,72)			
<b>Etničko podrijetlo</b>						
Bijela rasa	69 (89,61)	42 (87,50)	27 (93,10)	0,703		0,834
Romi	8 (10,39)	6 (12,50)	2 (6,90)			
<b>Gestacijska dob</b>						
< 28 tjedana	22 (28,57)	5 (10,42)	17 (58,62)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	33,68 (3,51-323,08)	<b>0,002</b>
≥ 28 tjedana	55 (71,43)	43 (89,58)	12 (41,38)			
<b>Rodna masa</b>						
< 1500 g	53 (68,83)	28 (58,33)	25 (86,21)	<b>0,012<sup>b</sup></b>		0,720
≥ 1500 g	24 (31,17)	20 (41,67)	4 (13,79)			
<b>SGA (Fenton)</b>	7 (9,09)	5 (10,42)	2 (6,90)	0,704		0,185
<b>Opseg glave</b>						
< 28 cm	39 (50,65)	19 (39,58)	20 (68,97)	<b>0,012<sup>c</sup></b>		0,492
≥ 28 cm	38 (49,35)	29 (60,42)	9 (31,03)			
<b>Duljina hospitalizacije</b>						
< 50	36 (46,75)	32 (66,67)	4 (13,79)	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>	9,37 (1,75-50,32)	<b>0,009</b>
≥ 50	41 (53,25)	16 (33,33)	25 (86,21)			

a –  $\chi^2$  test ,  $\chi = 20,58$ ,  $df = 1$ , b – Fisherov egzaktni test, c –  $\chi^2$  test,  $\chi = 6,24$ ,  $df = 1$ , d – Fisherov egzaktni test

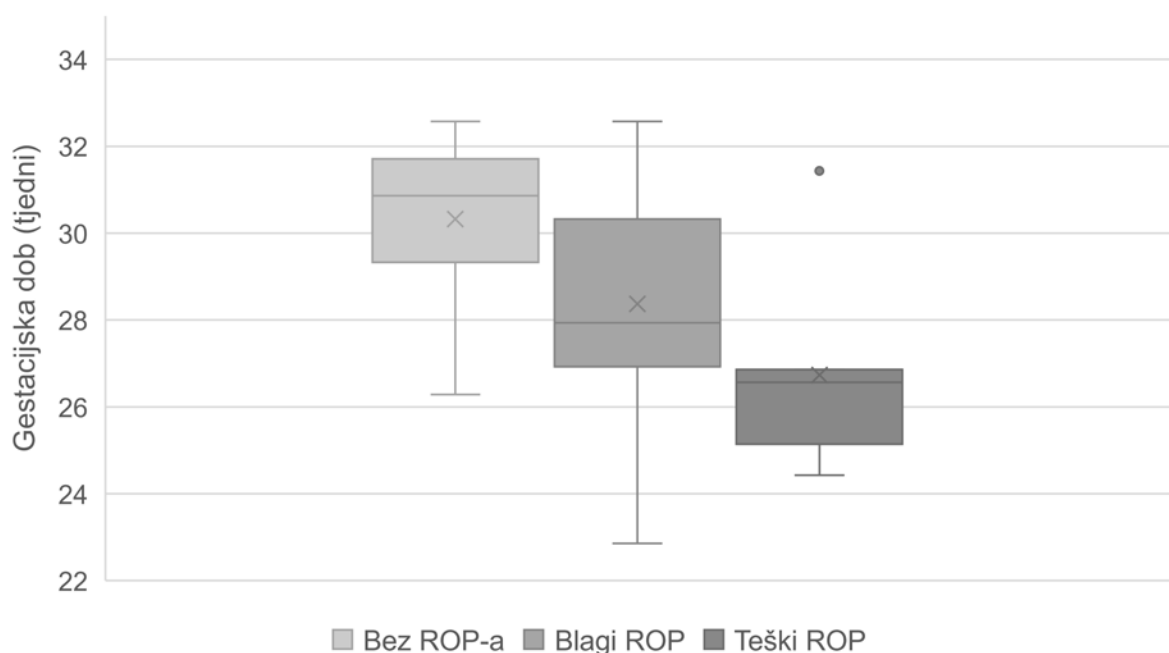
## Gestacijska dob

**Tablica 4.** Incidencija ROP-a prema gestacijskoj dobi

GA	Bez ROP-a		Blagi ROP		Teški ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< 24	0	0,00	1	4,55	0	0,00	1	1,30
24	0	0,00	0	0,00	1	14,29	1	1,30
25	0	0,00	2	9,09	1	14,29	3	3,90
26	2	4,17	2	9,09	4	57,14	8	10,39
27	3	6,25	6	27,27	0	0,00	9	11,69
28	6	12,50	2	9,09	0	0,00	8	10,39
29	6	12,50	3	13,64	0	0,00	9	11,69
30	9	18,75	2	9,09	0	0,00	11	14,29
31	16	33,33	3	13,64	1	14,29	20	25,97
32	6	12,50	1	4,55	0	0,00	7	9,09
<b>Ukupno</b>	<b>48</b>	<b>100,00</b>	<b>22</b>	<b>100,00</b>	<b>7</b>	<b>100,00</b>	<b>77</b>	<b>100,00</b>



**Dijagram 2.** Incidencija ROP-a prema gestacijskoj dobi < 28 tjedana i ≥ 28 tjedana



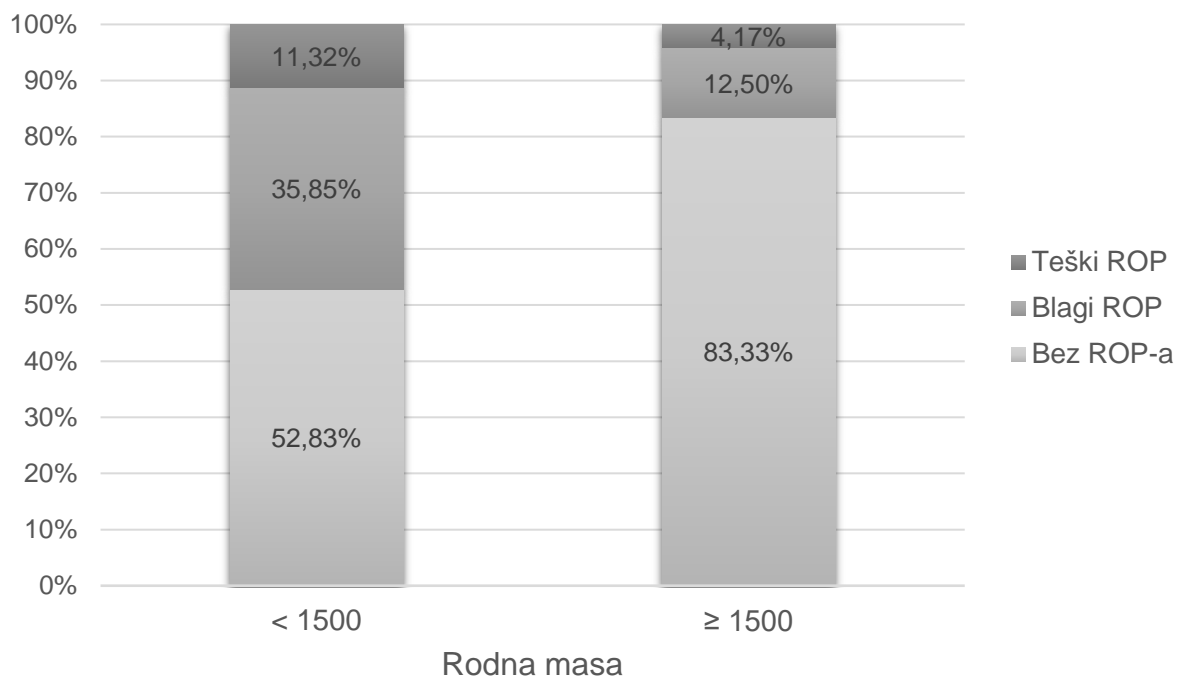
**Dijagram 3.** Povezanost gestacijske dobi i incidencije ROP-a

Prema gestacijskoj dobi pronađena je razlika između skupina nedonoščadi bez ROP-a ( $M = 30,32$  (95%  $CI$  [29,85, 30,79]),  $Mdn = 30,86$ ,  $SD = 1,63$ ), s blagim oblikom ROP-a ( $M = 28,37$  (95%  $CI$  [27,32, 29,42]),  $Mdn = 27,93$ ,  $SD = 2,36$ ) i s teškim oblikom ROP-a ( $M = 26,73$  (95%  $CI$  [24,65, 28,82]),  $Mdn = 26,57$ ,  $SD = 2,25$ ).

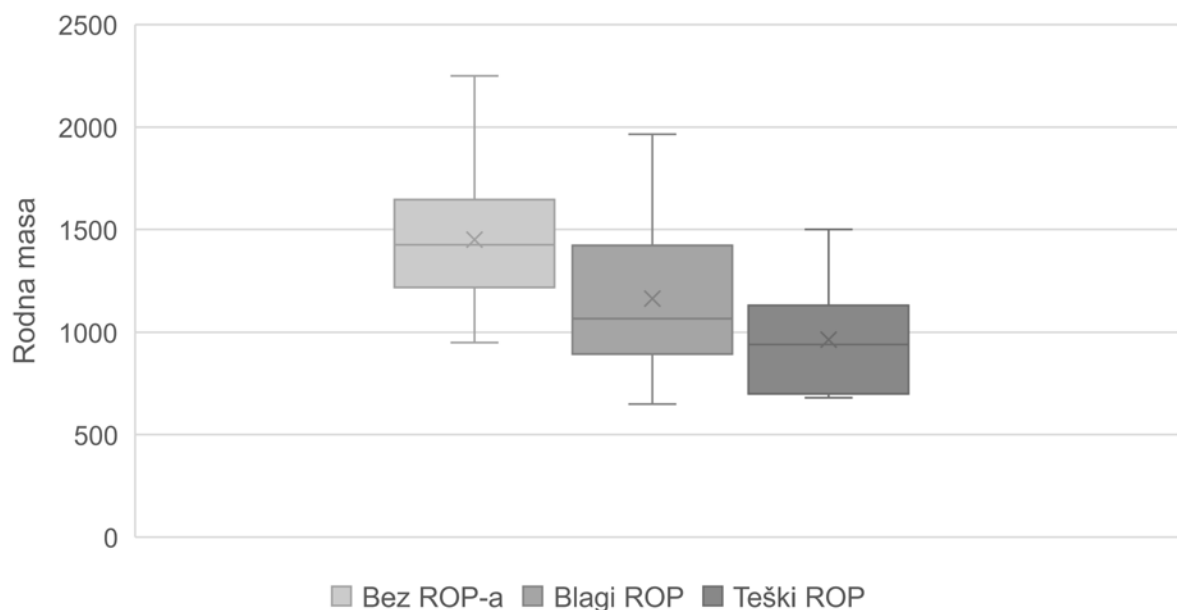
## Rodna masa

**Tablica 5.** Incidencija ROP-a prema rodnoj masi

BW	Bez ROP-a		Blagi ROP		Teški ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>500 - 749</b>	0	0,00	1	4,55	2	28,57	3	3,90
<b>750 - 999</b>	3	6,25	9	40,91	3	42,86	15	19,48
<b>1000 - 1249</b>	10	20,83	4	18,18	1	14,29	15	19,48
<b>1250 - 1499</b>	15	31,25	5	22,73	0	0,00	20	25,97
<b>1500 - 1749</b>	12	25,00	3	13,64	1	14,29	16	20,78
<b>1750 - 1999</b>	6	12,50	0	0,00	0	0,00	6	7,79
<b>≥ 2000</b>	2	4,17	0	0,00	0	0,00	2	2,60
<b>Ukupno</b>	48	100,00	22	100,00	7	100,00	77	100,00



**Dijagram 4.** Incidencija ROP-a prema rodnoj masi < 1500 grama i ≥ 1500 grama



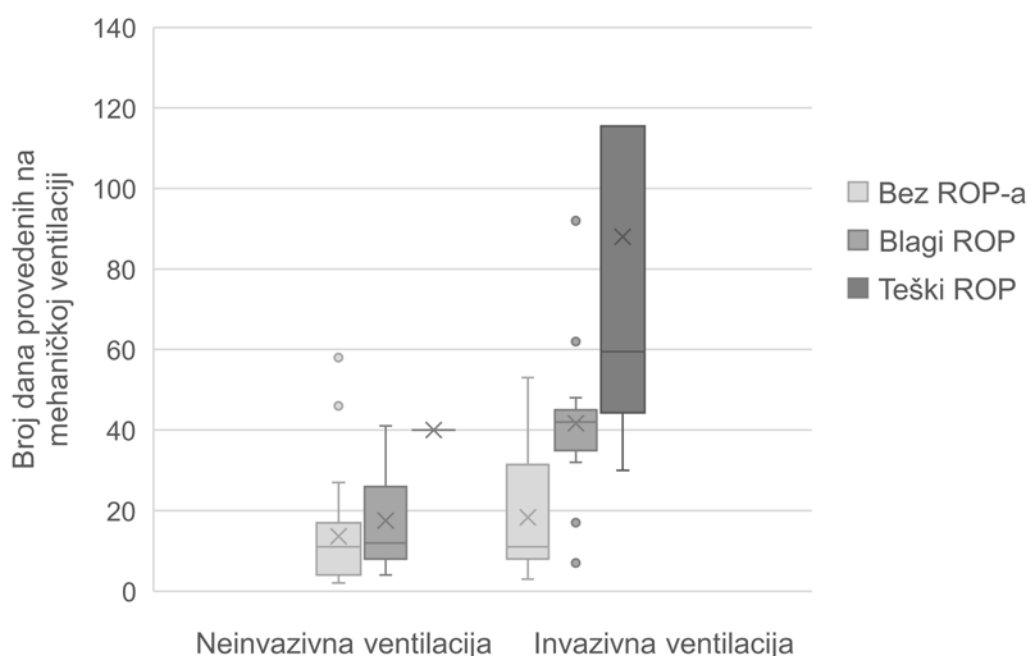
**Dijagram 5.** Povezanost rodne mase i incidencije ROP-a

Prema rodnoj masi pronađena je razlika između skupina nedonoščadi bez ROP-a ( $M = 1450,31$  (95%  $CI$  [1362,76, 1537,87]),  $Mdn = 1425,00$ ,  $SD = 301,52$ ), s blagim oblikom ROP-a ( $M = 1162,50$  (95%  $CI$  [1006,00, 1319,00]),  $Mdn = 1065,00$ ,  $SD = 352,98$ ) i s teškim oblikom ROP-a ( $M = 963,57$  (95%  $CI$  [699,75, 1227,39]),  $Mdn = 940,00$ ,  $SD = 285,26$ )

## Terapijske intervencije

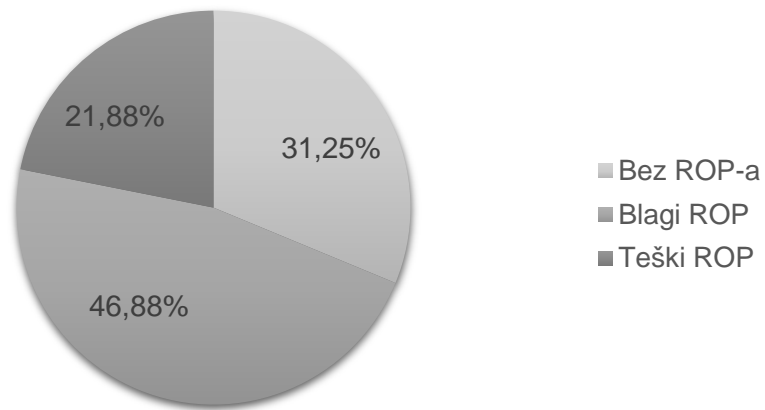
**Tablica 6.** Povezanost vrste ventilacije i incidencije ROP-a

	Bez ROP-a		Blagi ROP		Teški ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Bez ventilacije</b>	1	2,08	0	0,00	0	0,00	1	1,30
<b>Neinvazivna</b>	26	54,17	7	31,82	1	14,29	34	44,16
<b>Invazivna</b>	21	43,75	15	68,18	6	85,71	42	54,55
<b>Ukupno</b>	48	100,00	22	100,00	7	100,00	77	100,00



**Dijagram 6.** Usporedba incidencije ROP-a prema broju dana provedenih na invazivnoj i neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji

Značajna razlika među skupinama pronađena je kod nedonoščadi s blagim oblikom ROP-a na neinvazivnoj ( $Mdn = 12,00$ ) i invazivnoj ventilaciji ( $Mdn = 42,00$ ) te kod nedonoščadi s teškim oblikom ROP-a na neinvazivnoj ( $Mdn = 40,00$ ) i invazivnoj ventilaciji ( $Mdn = 59,50$ ).



**Dijagram 7.** Povezanost oksigenoterapije prvih 28 dana života i incidencije ROP-a

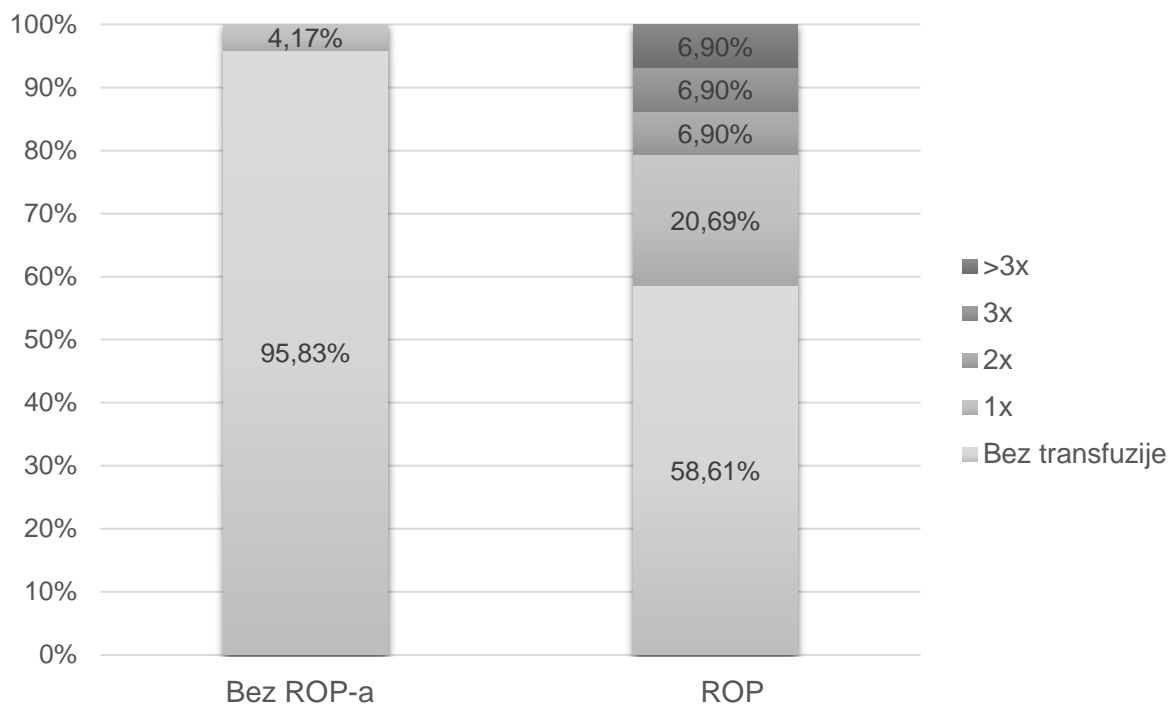
Pronađena je značajna razlika kod korištenja kisika > 21%,  $\chi^2 (1, N = 77) = 22,54$ ,  $p < 0,001$ .

**Tablica 7.** Povezanost primjene lijekova i incidencije ROP-a

	Bez ROP-a		ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Surfaktant	22	45,83	21	75,00	43	56,57
Inotropni lijekovi	8	16,67	13	44,83	21	27,27
Postnatalni steroidi	1	2,08	3	10,34	4	5,19

Značajna razlika u učestalosti ROP-a uočena je kod primjene surfaktanta,  $\chi^2 (1, N = 77) = 6,12$ ,  $p = 0,013$  te kod primjene inotropnih lijekova,  $\chi^2 (1, N = 77) = 7,23$ ,  $p = 0,007$ .





**Dijagram 8.** Povezanost broja transfuzija i ROP-a

Samo 4,17% nedonoščadi bez ROP-a primilo je jednu transfuziju, dok je nedonoščad s ROP-om primila i više od 3 transfuzije u 6,90% slučajeva.

Skupine nedonoščadi razlikuju se prema vrijednostima fetalnog hemoglobina kod primitka: nedonoščad bez ROP-a ima više vrijednosti fHb ( $M = 87,21$  (95%  $CI$  [85,21, 89,20]),  $Mdn = 87,00$ ,  $SD = 6,88$ ) od nedonoščadi s blagim oblikom ROP-a ( $M = 86,09$  (95%  $CI$  [81,90, 90,28]),  $Mdn = 86,50$ ,  $SD = 9,45$ ) te nedonoščadi s teškim oblikom ROP-a ( $M = 78,00$  (95%  $CI$  [52,89, 103,11]),  $Mdn = 89,00$ ,  $SD = 27,15$ ).

## Komorbiditeti

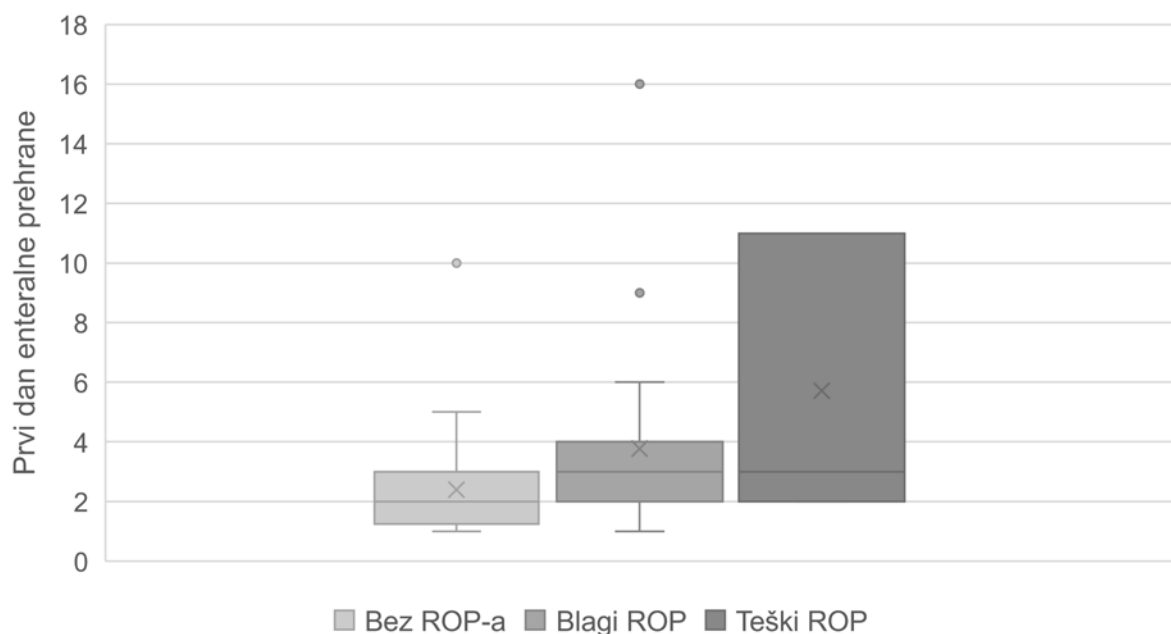
Tablica 8. Povezanost komorbiditeta i ROP-a

	Bez ROP-a		ROP		Ukupno	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Sepsa	11	22,91	13	48,83	24	31,17
PDA	9	18,75	9	31,03	18	23,38
Pneumotoraks	5	10,41	5	17,24	10	12,99
NEC	4	8,33	4	13,79	8	10,39
BPD	9	18,75	22	75,86	31	40,26
IVH	24	50,00	16	55,17	40	51,95
PVL	16	33,33	15	53,57	31	40,79

Kod nedonoščadi koja je bolovala od sepse uočena je značajna razlika u učestalosti ROP-a,  $\chi^2 (1, N = 77) = 4,05$ ,  $p = 0,044$ . Značajna razlika pronađena je i kod nedonoščadi koja je bolovala od bronhopulmonalne displazije,  $\chi^2 (1, N = 77) = 24,52$ ,  $p < 0,001$ . Ta nedonoščad povezana je s većom šansom za razvoj ROP-a,  $OR = 2,76$  (95%  $CI [1,68, 4,54]$ ),  $B = 1,02$ ,  $p < 0,001$ . Kod ostalih promatranih varijabli značajna razlika nije utvrđena.

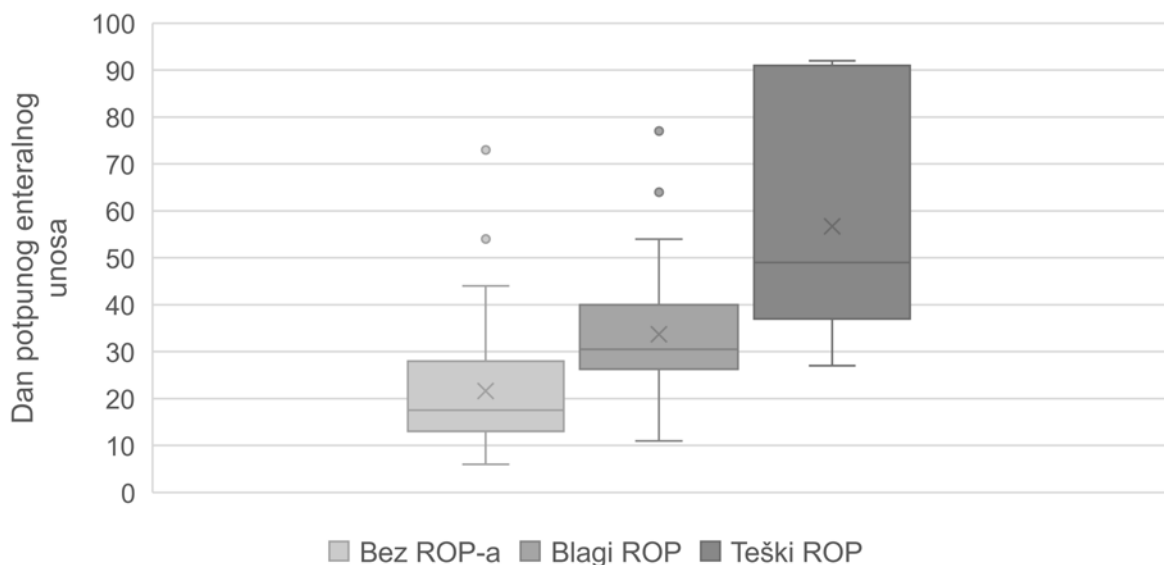
## Prehrana

Isključivo majčinim mlijekom hranjeno je 19 nedonoščadi. Njih 57,89% nije razvilo ROP, dok je 42,11% razvilo neki oblik ROP-a, međutim statistički značajna razlika nije utvrđena.



**Dijagram 9.** Povezanost prvog dana enteralne prehrane i incidencije ROP-a

Kod sve nedonoščadi enteralna prehrana započeta je između 1. i 16. dana života, najčešće 2. dana života ( $M = 3,09$ ,  $Mdn = 2,00$ ,  $SD = 2,62$ ). Utvrđena je razlika između skupina nedonoščadi. Nedonoščad bez ROP-a započela je enteralnu prehranu ranije ( $M = 2,40$  (95%  $CI$  [1,96, 2,83]),  $Mdn = 2,00$ ,  $SD = 1,50$ ) od nedonoščadi s blagim oblikom ROP-a ( $M = 3,77$  (95%  $CI$  [2,30, 5,25]),  $Mdn = 3,00$ ,  $SD = 3,32$ ) i nedonoščadi s teškim oblikom ROP-a ( $M = 5,71$  (95%  $CI$  [1,87, 9,55]),  $Mdn = 3,00$ ,  $SD = 4,15$ ).



**Dijagram 10.** Povezanost dana postignutog potpunog enteralnog unosa i incidencije ROP-a

Kod sve nedonoščadi potpuni enteralni unos ostvaren je između 6. i 92. dana života, najčešće 13. dana života ( $M = 28,27$ ,  $Mdn = 27,00$ ,  $SD = 18,38$ ). Utvrđena je razlika između skupina nedonoščadi. Nedonoščad bez ROP-a postigla je enteralnu prehranu ranije ( $M = 21,63$  (95%  $CI$  [17,80, 25,45]),  $Mdn = 17,50$ ,  $SD = 13,19$ ) od nedonoščadi s blagim oblikom ROP-a ( $M = 33,73$  (95%  $CI$  [26,75, 40,70]),  $Mdn = 30,50$ ,  $SD = 15,73$ ) te nedonoščadi s teškim oblikom ROP-a ( $M = 56,71$  (95%  $CI$  [33,28, 80,15]),  $Mdn = 49,00$ ,  $SD = 25,34$ ).

### 4.3. Prediktori

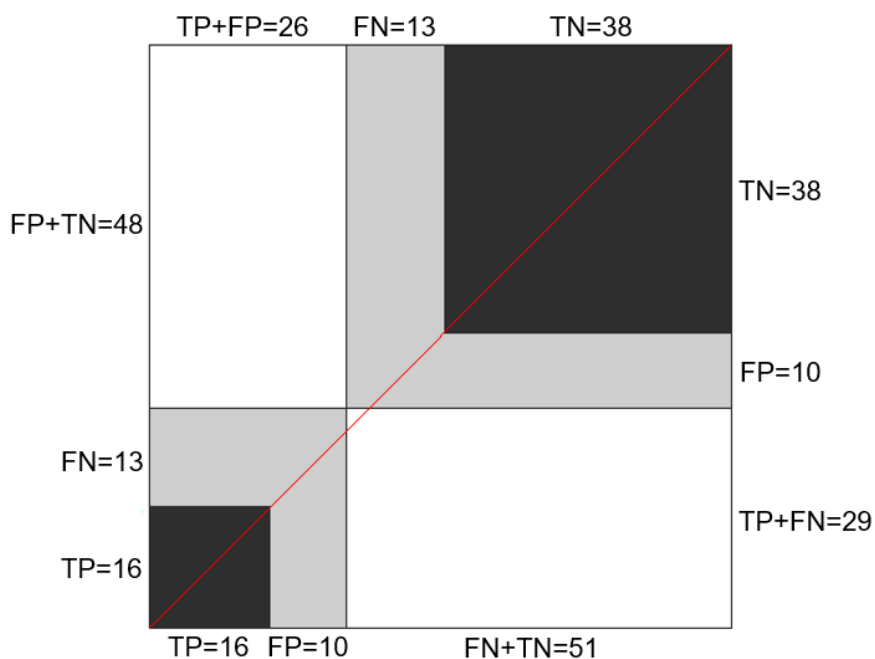
#### WINROP algoritam

Uočena je značajna razlika u učestalosti ROP-a prema WINROP algoritmu\*,  
 $\chi^2(1, N = 77) = 9,53, p = 0,002$ .

**Tablica 9.** Povezanost WINROP algoritma i ROP-a

		ROP		Ukupno
		da	ne	
WINROP	visoki rizik	TP 16	FP 10	26
	niski rizik	FN 13	TN 38	51
Ukupno		29	48	77

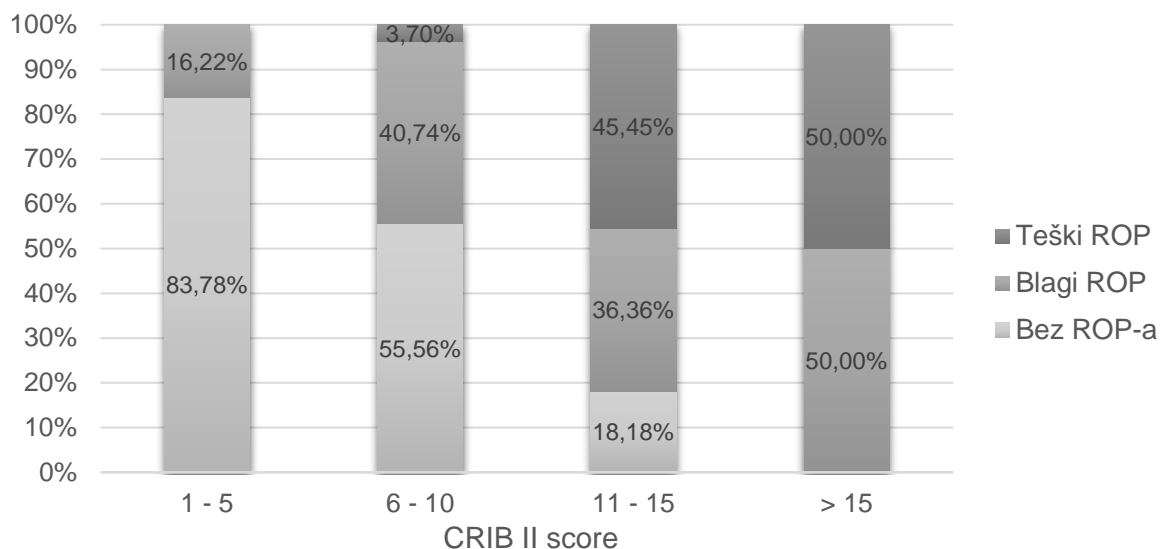
TP - true positive (stvarno pozitivan), FP - false positive (lažno pozitivan), FN - false negative (lažno negativan), TN - true negative (stvarno negativan)



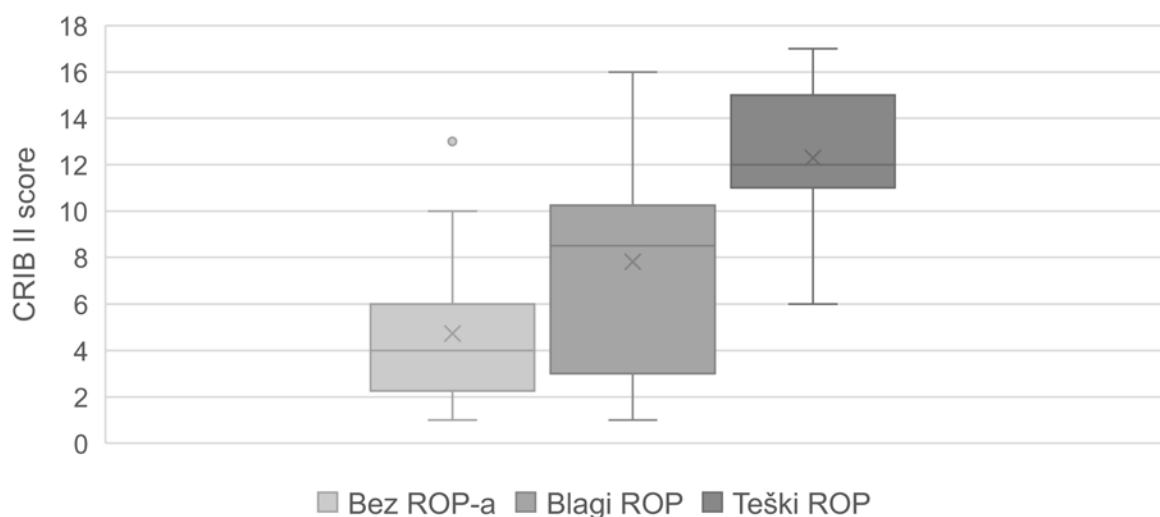
**Dijagram 11.** Povezanost WINROP algoritma i ROP-a

Osjetljivost WINROP algoritma iznosi 55,17% (95% CI [35,69, 73,55]), specifičnost 79,17% (95% CI [65,01, 89,53]), pozitivna prediktivna vrijednost 61,54% (95% CI [45,72, 75,24]), negativna prediktivna vrijednost 74,51% (95% CI [65,56, 81,78]). Točnost iznosi 70,13% (95% CI [58,62, 80,03]). Površina ispod ROC krivulje (AUC) iznosi 0,67.

### CRIB II score



**Dijagram 12.** Incidencija ROP-a prema CRIB II zbroju



**Dijagram 13.** Povezanost CRIB II zbroja i ROP-a

Kod nedonoščadi s CRIB II zbrojem < 10 u odnosu na nedonoščad s CRIB II zbrojem > 15 uočena je značajna razlika u učestalosti ROP-a,  $p < 0,001$ .

## 5. RASPRAVA

Incidencija ROP-a na nivou Republike Hrvatske nije poznata. U populaciji nedonoščadi liječenih u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb u trogodišnjem razdoblju 37,66% razvilo je ROP, a teški oblik ROP-a 9,09%. Incidencija ROP-a značajno se razlikuje među zemljama u svijetu, npr. SAD i Kanada (43,1%, 12,5% teški oblik), Švedska (36,4%, 18,2% teški oblik), Turska (27%, 6,7% teški oblik) (41, 42, 43). Razlika u incidenciji ne postoji samo između zemalja, već i unutar iste zemlje ili područja. U Rijeci je u desetogodišnjem razdoblju od 1998. do 2007. godine incidencija ROP-a u nedonoščadi < 1500 grama iznosila 38,2%, a teškog ROP-a 18,4% (44). U Zagrebu, u KB Sveti Duh u razdoblju od prosinca 2000. do veljače 2009. godine, 17,2% nedonoščadi razvilo je ROP (31).

Na razvoj ROP-a kod nedonoščadi značajan utjecaj mogu imati osobitosti vezane uz majku, njene bolesti te provedeni postupci i terapijske intervencije. Na našoj populaciji nedonoščadi od majčinih čimbenika ispitivani su IVF/ET, višeploidna trudnoća, GDM, abrupcija posteljice, PPRM, korioamnionitis, preeklampsija, eklampsija, hipertenzija te primjena steroida prije porođaja. Postojeći rezultati dostupni u literaturi pokazuju izrazitu heterogenost.

Metode potpomognute oplodnje opisuju se kao moguć rizičan čimbenik, što u našem radu nije dokazano. IVF i ET povezuju se s većom učestalošću višeploidne trudnoće, niskom rodnom masom, nižom gestacijskom dobi te postoji mogućnost neizravne povezanosti potpomognute oplodnje i razvoja ROP-a (4).

Višeploidna trudnoća u našem istraživanju nije se pokazala kao rizičan čimbenik, dok je većina studija utvrdila da blizanci imaju veći rizik za razvoj ROP-a (45). Uzevši u obzir da djeca iz blizanačkih trudnoća u prosjeku imaju nižu rodnu masu, moguće je da je i taj utjecaj na razvoj ROP-a također neizravan.

Važnost gestacijskog dijabetesa melitusa u etiopatogenezi ROP-a prema različitim studijama pokazuje suprotne rezultate. GDM bi mogao imati izravan učinak na razvoj ROP-a putem povećanja nivoa VEGF-a potaknutog hiperglikemijom, međutim u našoj studiji njegov utjecaj na razvoj ROP-a nije dokazan (4).

Novorođenčad rođena nakon abrupcije posteljice često je asfiktična, što bi moglo imati štetan utjecaj na razvoj ROP-a, međutim u našoj studiji nismo dokazali tu povezanost.

Ispitali smo i utjecaj PPRM-a, koji prema našim rezultatima nije rizičan čimbenik, za razliku od drugih studija u kojima se opisuje njegova uloga u patogenezi ROP-a zbog povezanosti s nižom rodnom masom i plućnom hipertenzijom i mogućim promjena na krvnim žilama retine (4).

U našoj ispitivanoj populaciji korioamnionitis bio je prisutan u 37 slučajeva, među njima 15 je razvilo ROP. Korioamnionitis putem sustavne upale i povišenja cirkulirajućih upalnih citokina može nepovoljno djelovati na retinalnu angiogenezu te doprinijeti razvoju ROP-a (12). U meta-analizi provedenoj 2014. godine pronađena je značajna povezanost korioamnionitisa i ROP-a, međutim kada je provedena multivarijatna analiza sa korekcijom gestacijske dobi, ta povezanost nije potvrđena (46).

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći, kao što su hipertenzija, preeklampsija i eklampsija u našoj skupini bolesnika nisu pokazali statističku značajnost, međutim prema drugim autorima smatraju se rizičnim čimbenicima zbog svoje povezanosti s razvojem perinatalnih komplikacija te visokom razinom antiangiogenih čimbenika, poput antagonista VEGF-a (47).

Profilaksa respiratornog distres sindroma prenatalnom primjenom kortikosteroida provedena je u 23 trudnice iz naše analizirane skupine, iz tih trudnoća šestero nedonoščadi razvilo je ROP. Osim nedvosmisleno povoljnog učinka kortikosteroida na sveukupni ishod prematurne novorođenčadi, njihova primjena pokazala je zaštitni učinak za razvoj teškog ROPa putem inhibicije preretinalne i subretinalne neovaskularizacije, manje podložnosti retinalnih žila ozljedi smanjivanjem reaktivnog odgovora na ozljedu izazvanu ROS-om, a moguć je i povoljan učinak na sazrijevanje retinalne vaskulature (48).

Bitnu ulogu u razvoju ROP-a mogli bi imati i čimbenici vezani uz porođaj. Rezultati drugih autora koji su se bavili utjecajem vrste porođaja na incidenciju ROP-a pokazali su velike varijacije te je zaključeno da nema značajne razlike između



vaginalnog porođaja i sekcije (49). Naši rezultati također nisu pokazali statistički značajnu razliku.

Niski Apgar zbroj u 5. minuti može biti povezan s višim stopama ROP-a zbog sveukupnog lošijeg ishoda takve novorođenčadi (4). Naši bolesnici s Apgar zbrojem  $\leq 6$  također su češće razvili ROP ( $p = 0,051$ ).

Gestacijska dob i rodna masa su među najpoznatijim čimbenicima rizika za razvoj ROP-a, što potvrđuju i naši rezultati (4). Nedonoščad gestacijske dobi  $< 28$  tjedana ima oko 34 puta veći rizik za razvoj ROP-a ( $p = 0,002$ ). Nadalje, u našoj ispitivanoj populaciji nedonoščad rodne mase  $< 1500$  grama nosi značajno viši rizik za razvoj ROP-a ( $p = 0,012$ ). Mnoga istraživanja pokazala su da što je nedonošče nezrelije, to ima veći rizik za razvoj bolesti. Primjerice, u multicentričnoj studiji CRYO-ROP, koja je pratila 4099 nedonoščadi rodne mase  $< 1251$  gram, rezultati su pokazali snažnu povezanost niže rodne mase i manje gestacijske dobi s razvojem teškog ROP-a. Svako povećanje rodne mase od 100 grama smanjilo je izgleda za razvoj ROP-a za 27%, a tjedni porast gestacijske dobi smanjio je izgleda za 19% (45). Najugroženija nedonoščad je ona rođena prije 32. tjedna gestacijske dobi i rodne mase manje od 1500 grama (43). U našoj studiji nedonoščad vrlo niske rodne mase ( $< 1500$  grama) razvila je ROP u 47,17% slučajeva. Međutim, ROP se javio i u 16,67% nedonoščadi  $\geq 1500$  grama što ukazuje na vrlo važnu ulogu neonatologa u odabiru nedonoščadi za probir na ROP. Srednja vrijednost gestacijske dobi kod nedonoščadi koja je razvila ROP iznosi 28 tjedana (95% CI [27 tj. - 28 tj. i 6 dana]), a rodne mase 1114,48 grama (95% CI [983,60 - 1245,36]). Vrijednosti su ponovno vrlo slične vrijednostima drugih razvijenih zemalja. U SAD-u i Kanadi srednje vrijednosti iznose 28 tjedana i 1110 grama, u Švedskoj 28,5 tjedana i 1118 grama, a u Turskoj 28,9 tjedana i 1457 grama (41, 42, 43). Uspoređujući s podacima iz drugih radova iz RH, srednje vrijednosti također su slične, s nešto većom razlikom u gestacijskoj dobi. Prema rezultatima iz KB Sveti Duh srednje vrijednosti iznose 28,9 tjedana i 1165,5 grama, a prema rezultatima iz KBC Zagreb od početka 2009. do kraja 2010. godine srednje vrijednosti iznose 29,4 tjedna i 1243,2 grama (31, 50). U našoj studiji razlika je pronađena i kod opsega glave, nedonoščad s manjim opsegom glave ima veći rizik za ROP ( $p = 0,012$ ) što je u izravnoj vezi s nižom gestacijskom dobi i manjom rodnom masom.

Uloga spola kao rizičnog čimbenika za razvoj ROP-a predmet je mnogih istraživanja, obzirom da je muški spol fetusa povezan s višim vrijednostima proupalnih citokina i angiogenih čimbenika, uključujući VEGF, što bi potencijalno moglo imati utjecaj na češći razvoj ROP-a u muške novorođenčadi (51). U našoj populaciji rezultat je suprotan te je muški spol povezan s 85% manjom šansom za razvoj ROP-a ( $p = 0,034$ ), moguće zbog sveukupno većeg broja ženske nedonoščadi rodne mase  $< 1500$  grama.

Povezanost ROP-a i etničkog podrijetla razlikuje se među zemljama. Takva razlika može se objasniti varijacijama u socioekonomskom statusu među rasama, a koje su povezane s prijevremenim porođajem i posljedično manjom gestacijskom dobi i nižom rodnom masom (52). U našoj ispitivanoj populaciji bilo je 8 nedonoščadi romskog podrijetla te, unatoč njihovoj prosječno nižoj rodnoj masi, razlika u incidenciji ROP-a nije pronađena.

U našoj studiji povezanost je pronađena kod duljine hospitalizacije i razvoja ROP-a, oko 9 puta veću šansu za ROP imala je nedonoščad koja je u bolnici provela  $\geq 50$  dana ( $p < 0,001$ ). Moguć razlog tome je što je nedonoščad koja dulje boravi u bolnici obično i manje gestacijske dobi i rodne mase te češće boluje od niza komorbiditeta.

Mehanička ventilacija, njeno trajanje te terapija visokim koncentracijama kisika smatraju se jednim od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj ROP-a (4). Prema našim rezultatima uočena je veća učestalost razvoja ROP-a s porastom broja dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji, veća kod nedonoščadi na invazivnoj nego kod onih na neinvazivnoj ventilaciji.

Primjena surfaktanta pokazala se kao neovisni čimbenik rizika za razvoj ROP-a (53), što potvrđuju i naši rezultati ( $p = 0,013$ ).

U našoj ispitivanoj grupi bolesnika učestalost i težina ROP-a bila je veća u onih koji su zahtijevali primjenu inotropnih lijekova ( $p = 0,007$ ).

Uloga postnatalne primjene kortikosteroida kao rizičnog čimbenika u etiopatogenezi ROP-a posredovana je izravnim djelovanjem na ekspresiju VEGF-a i IGF-1 (54, 55). Svi naši pacijenti liječeni kortikosteroidima ujedno su imali kroničnu

plućnu bolest težeg oblika, što je neizravno povezano s razvojem ROP-a, međutim naši rezultati nisu potvrdili izravnu povezanost terapije steroidima i ROP-a.

U našoj studiji univarijatnom analizom pronađena je povezanost između korištenja viših koncentracija kisika i razvoja ROP-a ( $p < 0,001$ ). Nedonoščad koja je bila na potpornoj terapiji kisikom tijekom prvih 28 dana života razvila je ROP u 68,76% slučajeva. Takvi rezultati slažu se s davno prepoznatom štetnom ulogom kisika u patogenezi ROP-a (6). Fokus niza istraživanja bio je utvrditi optimalne ciljne vrijednosti oksigenacije tijekom oksigenoterapije (9). Randomizirana klinička studija SUPPORT pokazala je da su niže vrijednosti oksigenacije (85 do 89%) blago smanjile rizik razvoja teškog ROP-a, ali povećale rizik smrti u odnosu na više vrijednosti oksigenacije (91 do 95%) (56). Promatrana je i različita uloga kisika u fazama 1 i 2 razvoja ROP-a. U rezultatima objedinjenima u meta-analizi iz 2010. godine pokazalo se da niža saturacija kisikom u prvoj fazi uz višu saturaciju u drugoj fazi ROP-a može pružiti bolju zaštitu nego isključivo niska saturacija kisikom kroz cijelo vrijeme kako se prije smatralo (57).

U našoj populaciji nedonoščadi vrijednosti fetalnog hemoglobina u prvom mjerenju bile su značajno niže u nedonoščadi s težim oblikom ROP-a od onih u nedonoščadi s blagim oblikom ROP-a ili bez ROP-a. Održavanje viših vrijednosti HbF moglo bi doprinijeti zaštiti od razvoja ROP-a, budući da su niže vrijednosti povezane s abnormalnim retinalnim neurovaskularnim razvojem (58).

Nedonoščad bez ROP-a gotovo da nije primala transfuzije krvi, dok je nedonoščad koja je razvila ROP u 41,39% slučajeva primila jednu i više transfuzija. Prilikom transfuzije dolazi do zamjene fetalnog hemoglobina adultnim što može dovesti do razvoja ROP-a zbog pomaka disocijacijske krivulje kisika te povećane dostupnosti kisika mrežnici (59). Transfuzije krvi suprimiraju koštanu srž i izazivaju proupalni i oksidativni stres te mogu doprinijeti razvoju ROP-a i neizravno putem razvoja komplikacija poput BPD-a, NEC-a ili sepse (60).

Sve komorbiditete koji utječu na razvoj ROP-a u patofiziološkoj osnovi povezuje proupalno zbivanje i oksidativni stres te svi imaju iste rizične čimbenike. Neonatalna sepsa jedan je od najčešće identificiranih komorbiditeta koji su povezani s razvojem bilo kojeg stadija ROP-a. Prema rezultatima ELGAN studije otkriveno je da je kasna bakterijemija neovisni čimbenik rizika za razvoj ROP-a (61). U našoj

studiji također je uočena značajna razlika u incidenciji ROP-a ( $p = 0,044$ ) kod djece koja su pretrpjela jednu ili više epizoda sepse.

U novorođenčadi s PDA smanjena perfuzija može dovesti do hipoksije mrežnice i time potaknuti razvoj ili napredovanje ROP-a. Liječenje PDA također je povezano s razvojem ROP-a, naime primjena indometacina u visokim dozama u svrhu liječenja PDA povećava rizik za ROP-a (62). Naše ispitivanje tu povezanost nije potvrdilo, s napomenom da ni u jednog pacijenta liječenje indometacinom nije provedeno.

Povezanost pneumotoraksa i nekrotizirajućeg enterokolitisa sa ROP-om u našoj studiji nije pokazala statističku značajnost.

Budući da je bronhopulmonalna displazija povezana s produljenom izloženošću kisiku, vrlo je jasna povezanost BPD-a i ROP-a (63). To potvrđuje i naša studija u kojoj nedonoščad koja je bolovala od BPD-a ima skoro 3 puta veću šansu za razvoj ROP-a ( $p < 0,001$ ).

Intraventrikularno krvarenje (IVH) javlja se u 25 do 30 % nedonoščadi < 1500 grama te je povezano s neurorazvojnim oštećenjem, a prema mnogim studijama i s razvojem ROP-a (4). U naše ispitivane populacije povezanost IVH i ROP-a nije bila statistički značajna.

Etiopatogeneza periventrikularne leukomalacije (PVL) karakterizirana je povećanom osjetljivošću nezrelih oligodendrocita na hipoksiju i hiperoksiju što rezultira njihovom apoptozom i nedovoljnom mijelinizacijom živčanih vlakana (64, 65). Povezanost PVL i ROP-a u dosadašnjim istraživanjima nije utvrđena, što je potvrđeno i našim rezultatima.

Za razliku od studija o drugim rizičnim čimbenicima, studije o utjecaju majčinog mlijeka na razvoj ROP-a su jednoznačne i pokazale su da hranjenje majčinim mlijekom smanjuje učestalost razvoja bilo kojeg stadija ROP-a. Dvije velike meta-analize proučavale su utjecaj vrste ishrane na razvoj ROP-a, jedna uspoređujući rizik razvoja retinopatije kod novorođenčadi hranjene majčinim mlijekom u odnosu na novorođenčad hranjenu formulom i pokazujući zaštitni učinak majčinog mlijeka, a druga utvrđujući da je hranjenje bilo kojom količinom majčinog

mlijeka povezano sa značajno manjim rizikom razvoja bilo kojeg oblika ROP-a (66, 67). U našoj studiji nedonoščad gestacijske dobi  $\leq 28$  tjedana hranjena je isključivo majčinim i/ili donorskim majčinim mlijekom, dok je samo zrelija nedonoščad hranjena i formulom pa izvjesno iz tog razloga zaštitna uloga majčinog mlijeka našim istraživanjem nije potvrđena.

Osim vrste ishrane, vrlo je važan i sveukupni energetska unos. Švedska grupa autora pokazala je da osiguravanje dovoljnog energetska unosa iz parenteralnih i enteralnih izvora tijekom prvih 4 tjedna života dovodi do smanjenja rizika razvoja teškog ROP-a (68). U našoj studiji teži oblik ROP-a imala je nedonoščad u kojih je zbog njihovog kliničkog stanja odgođeno započinjanje enteralne ishrane i kod koje je kasnije postignut potpuni enteralni unos, što može ukazivati na neadekvatno napredovanje u rastu.

Upravo je dinamika rasta važan čimbenik koju prati WINROP algoritam (40). Razlika u učestalosti ROP-a pronađena je kod WINROP algoritma ( $p = 0,002$ ). Uspoređujući naše rezultate (osjetljivost 55%, specifičnost 79%, PPV 62%, NPV 75%) s rezultatima drugih autora (osjetljivost 62%, specifičnost 74%, PPV 59%, NPV 77%), podaci su u velikoj mjeri slični (69). Algoritam je pokazao ipak umjerenu osjetljivost obzirom da nije predvidio ROP u 13 nedonoščadi koja su razvila bilo koji oblik ROP-a.

CRIB II zbroj predviđa rizik za smrtni ishod. Pri vrijednostima CRIB II zbroja iznad 15, ROP je u našoj studiji bio prisutan u 100% slučajeva, dok je pri vrijednostima od 1 - 5 prisutan u tek nešto više od 15% bolesnika. Univarijatnom analizom pronađena je značajna razlika između viših i nižih vrijednosti CRIB II zbroja i pojave ROP-a ( $p < 0,001$ ). Takvi podaci u skladu su s rezultatima studije u kojoj je viši CRIB II zbroj identificiran kao rizičan čimbenik u razvoju teškog ROP-a (70).

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata dobivenih analizom podataka prikupljenih u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb može se zaključiti sljedeće:

1. Incidencija bilo kojeg stupnja ROP-a iznosi 37,66%, a teškog oblika ROP-a 9,09%
2. Niska gestacijska dob i rodna masa glavni su rizični čimbenici za razvoj ROP-a. Gestacijska dob manja od 28 tjedana nosi čak 34 puta viši rizik za razvoj ROP-a.
3. Nedonoščad rodne mase > 1500 grama razvija ROP u znatno manjem, ali ne i zanemarivom postotku, stoga je vrlo važna odluka neonatologa u odabiru nedonoščadi kojoj je potreban probir.
4. Bitnu ulogu u razvoju ROP-a imaju invazivna i neinvazivna mehanička ventilacija te terapija kisikom dulja od 28 dana.
5. Ženski spol, duljina hospitalizacije i bronhopulmonalna displazija (BPD) multivarijatnom analizom identificirani su kao neovisni čimbenici rizika za razvoj ROP-a.
6. Nedonoščad kod koje je primijenjen surfaktant i inotropni lijekovi češće su razvila ROP-a.
7. Sepsa je rizični čimbenik za razvoj ROP-a.
8. WINROP algoritam pokazao je umjerenu osjetljivost za detektiranje bilo kojeg oblika ROP-a
9. Viši CRIB II zbroj povezan je s težim oblikom ROP-a. Kod vrijednosti iznad 15 ROP se pojavio u 100% slučajeva.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Nadi Sindičić Dessardo na pomoći, savjetima i usmjeravanju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Željela bih se zahvaliti i svim prijateljima i kolegama na savjetima i potpori.

Hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju tijekom cijelog mog školovanja.

## 8. LITERATURA

1. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 2010 Jul;99(7):978-92. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20456261.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID: 18177778; PMCID: PMC7134569.
3. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D i sur. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Jan;7(1):e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389451; PMCID: PMC6293055.
4. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018 Sep-Oct;63(5):618-637. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29679617; PMCID: PMC6089661.
5. 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. doi: 10.1038/pr.2013.205. PMID: 24366462; PMCID: PMC3873709.
6. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:262-84. PMID: 16693285; PMCID: PMC1315050.
7. 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 Sep;104(3 Pt 1):514-8. doi: 10.1542/peds.104.3.514. PMID: 10469778.



8. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016 Feb 8;5(1):35-46. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.35. PMID: 26862500; PMCID: PMC4737691.
9. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23782686; PMCID: PMC4389630.
10. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P i sur.; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):e518-25. doi: 10.1542/peds.2004-1180. Epub 2005 Apr 1. PMID: 15805336.
11. Wood EH, Chang EY, Beck K, Hadfield BR, Quinn AR, Harper CA 3rd. 80 Years of vision: preventing blindness from retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2021 Jun;41(6):1216-1224. doi: 10.1038/s41372-021-01015-8. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33674712.
12. Lundgren P. Growth pattern and nutritional intake as predictors of retinopathy of prematurity [disertacija]. Göteborg: University in Göteborg, Sahlgrenska Academy; 2015.
13. Mardešić D. i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2019. godine*. Rodin U., Cerovečki I., Jezdić D. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [pristupljeno 19.05.2021.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/07/Porodi\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/07/Porodi_2019.pdf)
15. Csik T, Šimek T, Pavičić-Astaloš J, Merc I, Slugan I, Jambrek B. Retinopathy of prematurity as a cause of blindness in Croatia. *Acta Clin Croat* 2008;47 (Suppl.1):11-14.
16. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008

- Feb;84(2):77-82. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18234457.
17. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020--the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):227-32. Epub 2003 Jul 7. PMID: 11285667; PMCID: PMC2566382.
  18. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, et al: Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics* 2004; 113: 790–799.
  19. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol.* 2013 Jun;40(2):201-14. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.002. PMID: 23719305; PMCID: PMC3673697.
  20. Cavallaro G, Filippi 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 Feb;92(1):2-20. doi: 10.1111/aos.12049. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23617889.
  21. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14 Suppl A:S140-4. doi: 10.1016/j.ghir.2004.03.030. PMID: 15135797.
  22. Sapienza P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P i sur. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest.* 2010 Sep;120(9):3022-32. doi: 10.1172/JCI42142. Epub 2010 Sep 1. PMID: 20811158; PMCID: PMC2929716.
  23. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci.* 2006 Jan 1;11:908-20. doi: 10.2741/1847. PMID: 16146781.
  24. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133-40. doi: 10.1007/s10456-007-9066-0. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17332988.

25. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):991-9. doi: 10.1001/archophth.123.7.991. PMID: 16009843.
26. Jalali S, Azad R, Trehan HS, Dogra MR, Gopal L, Narendran V. Technical aspects of laser treatment for acute retinopathy of prematurity under topical anesthesia. Indian J Ophthalmol. 2010 Nov-Dec;58(6):509-15. doi: 10.4103/0301-4738.71689. PMID: 20952835; PMCID: PMC2993981.
27. Tong Y, Lu W, Deng QQ, Chen C, Shen Y. Automated identification of retinopathy of prematurity by image-based deep learning. Eye Vis (Lond). 2020 Aug 1;7:40. doi: 10.1186/s40662-020-00206-2. PMID: 32766357; PMCID: PMC7395360.
28. Parappil H, Pai A, Mahmoud NA, AlKhateeb MA, Al Rifai H, El Shafei MM. Management of retinopathy of prematurity in a neonatal unit: Current approach. J Clin Neonatol. 2019;8:203-11.
29. Jefferies AL; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. Paediatr Child Health. 2016 Mar;21(2):101-8. doi: 10.1093/pch/21.2.101. PMID: 27095887; PMCID: PMC4807789.
30. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):189-95. doi: 10.1542/peds.2012-2996. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23277315.
31. Petrinović – Dorešić, J. Retinopatija nedonoščadi – pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2011.
32. Roybal CN. American Academy of Ophthalmology [Internet]. New Mexico: Christopher Nathaniel Roybal; 2017 - . Indirect Ophthalmoscopy 101; 2017 May 15 [pristupljeno 31.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.aao.org/young-ophthalmologists/yo-info/article/indirect-ophthalmoscopy-101>

33. Pham H, IAPBVISION 2020. [slika s interneta]. 2000 Jan 1 [pristupljeno 31.05.2021.]. Dostupno na:  
<https://www.flickr.com/photos/iapb/37201555885/in/album-72157685241314875/>
34. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1988 Apr;106(4):471-9. doi: 10.1001/archopht.1988.01060130517027. PMID: 2895630.
35. O'Keefe M, Kirwan C. Diode laser versus cryotherapy in treatment of ROP. Br J Ophthalmol. 2006 Apr;90(4):402-3. doi: 10.1136/bjo.2005.086330. PMID: 16547312; PMCID: PMC1856993.
36. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. Am J Ophthalmol. 2013 Jan;155(1):150-158.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.010. Epub 2012 Sep 8. PMID: 22967867.
37. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011 Feb 17;364(7):603-15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374. PMID: 21323540; PMCID: PMC3119530.
38. Castellanos MAM, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. 2013;97(7):816-9.
39. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. N C Med J. 2017 Mar-Apr;78(2):124-128. doi: 10.18043/ncm.78.2.124. PMID: 28420777.
40. Desai S, Athikarisamy SE, Lundgren P, Simmer K, Lam GC. Validation of WINROP (online prediction model) to identify severe retinopathy of prematurity (ROP) in an Australian preterm population: a retrospective study. Eye (Lond). 2021 May;35(5):1334-1339. doi: 10.1038/s41433-020-1094-7. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681095; PMCID: PMC8182793.

41. Quinn GE, Ying GS, Bell EF, Donohue PK, Morrison D, Tomlinson LA i sur.; G-ROP Study Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Dec 1;136(12):1383-1389. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.4290. PMID: 30326046; PMCID: PMC6583045.
42. Larsson E, Carle-Petreljus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol.* 2002 Oct;86(10):1122-6. doi: 10.1136/bjo.86.10.1122. PMID: 12234891; PMCID: PMC1771335.
43. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018 Dec;102(12):1711-1716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29519879; PMCID: PMC6287567.
44. Prpić I, Mahulja-Stamenković V, Kovačević D, Škarpa-Prpić I. Prevalence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population in Croatia. *Coll Antropol.* 2011 Sep;35 Suppl 2:69-72. PMID: 22220407.
45. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B i sur. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1993 Feb;100(2):230-7. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31665-9. PMID: 8437832
46. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2014;105(3):189-99. doi: 10.1159/000357556. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24481268.
47. Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo Di sur. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res.*

- 2013 Jun;73(6):794-801. doi: 10.1038/pr.2013.52. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23493168.
48. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal Dexamethasone and Decreased Severity of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):601–605. doi:10.1001/archopht.116.5.601.
  49. Abdel HA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of Prematurity: A Study of Incidence and Risk Factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol*. 2012 Apr;1(2):76-81. doi: 10.4103/2249-4847.96755. PMID: 24027695; PMCID: PMC3743140.
  50. Behin Šarić I, Šarić MJ, Vukojević N. Poor postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Clin Croat* 2020; 59:407-415. doi: 10.20471/acc.2020.59.03.03
  51. Enninga EA, Nevala WK, Creedon DJ, Markovic SN, Holtan SG. Fetal sex-based differences in maternal hormones, angiogenic factors, and immune mediators during pregnancy and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Mar;73(3):251-62. doi: 10.1111/aji.12303. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25091957; PMCID: PMC4317383.
  52. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol*. 1994 Jul;4(4):271-8. doi: 10.1016/1047-2797(94)90082-5. PMID: 7921316.
  53. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1993 May;111(5):618-20. doi: 10.1001/archopht.1993.01090050052027. PMID: 8489440.
  54. Smolkin T, Steinberg M, Sujov P, Mezer E, Tamir A, Makhoul IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta Paediatr*. 2008 Mar;97(3):322-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00629.x. PMID: 18298780.

55. Batton DG, Roberts C, Trese M, Maisels MJ. Severe retinopathy of prematurity and steroid exposure. *Pediatrics*. 1992 Oct;90(4):534-6. PMID: 1408505.
56. 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 May 27;362(21):1959-69. doi: 10.1056/NEJMoa0911781. Epub 2010 May 16. PMID: 20472937; PMCID: PMC2891970
57. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1483-92. doi: 10.1542/peds.2009-2218. Epub 2010 May 24. PMID: 20498174; PMCID: PMC4016714
58. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)*. 2017 Oct;31(10):1451-1455. doi: 10.1038/eye.2017.76. Epub 2017 May 26. PMID: 28548651; PMCID: PMC5639193.
59. Hellström W, Martinsson T, Morsing E, Gränse L, Ley D, Hellström A. Low fraction of fetal haemoglobin is associated with retinopathy of prematurity in the very preterm infant. *Br J Ophthalmol*. 2021 Feb 5:bjophthalmol-2020-318293. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318293. Epub ahead of print. PMID: 33547036.
60. Kim DH. Transfusion practice in neonates. *Korean J Pediatr*. 2018 Sep;61(9):265-270. doi: 10.3345/kjp.2018.06849. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30185018; PMCID: PMC6172519.
61. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Dec;129(12):1555-63. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.319. PMID: 22159674.
62. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, Yoon G, Chorne N, Ewig A i sur. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants:

- a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2008 Aug;153(2):183-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.01.031. Epub 2008 Mar 19. PMID: 18534218.
63. Gebeşçe A, Uslu H, Keleş E, Yildirim A, Gürler B, Yazgan H, Baştürk B, Demirdöven M, Tonbul A. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turk J Med Sci.* 2016 Feb 17;46(2):315-20. doi: 10.3906/sag-1407-127. PMID: 27511491.
64. Steck J, Blueml C, Kampmann S, Greene B, Maier RF, Arnhold S. Retinal vessel pathologies in a rat model of periventricular leukomalacia: a new model for retinopathy of prematurity? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Feb 19;56(3):1830-41. doi: 10.1167/iovs.14-15262. PMID: 25698709.
65. Huang HM, Lin SA, Chang YC, Kuo HK. Correlation between periventricular leukomalacia and retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Nov-Dec;22(6):980-4. doi: 10.5301/ejo.5000129. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22388777.
66. Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015 Dec;136(6):e1576-86. doi: 10.1542/peds.2015-2372. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26574589.
67. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016 Nov;36(11):913-920. doi: 10.1038/jp.2016.98. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27416321.
68. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Mar;101(2):F108-13. doi: 10.1136/archdischild-2014-306816. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25678632; PMCID: PMC4789715.
69. Chaves-Samaniego MJ, Gómez Cabrera C, Chaves-Samaniego MC, Escudero Gómez J, García Campos JM, Muñoz Hoyos A i sur. Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting



retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr;33(8):1302-1306. doi: 10.1080/14767058.2018.1517325. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30153763.

70. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006 Jun;10(3):253-61. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.01.004. PMID: 16814180.

## 9. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Perica Međimorec

Datum rođenja: 02.09.1997.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### ŠKOLOVANJE

2015. - 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2011. - 2015. V. gimnazija, Zagreb

2003. - 2011. OŠ Tina Ujevića, Zagreb

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim (B2) i njemačkim (C1) jezikom u govoru i pismu

Rad na računalu: MS Office, Internet

Vozačka dozvola: B kategorija

Sportska aktivnost: Sinkronizirano plivanje 2003. - 2018.