

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CAROL DAVILA**

TEZĂ DE DOCTORAT

**IDENTIFICAREA UNOR FACTORI
PRE ȘI POSTNATALI CU VALOARE PREDICTIVĂ
PENTRU
RETINOPATIA DE PREMATURITATE
REZUMAT**

**Coordonator științific:
prof. Dr. Valeriu Horhoianu**

Doctorand: Dr. Adriana Mihaela Dan
medic primar neonatolog
Spitalul Universitar de Urgență București

București

2018

CUPRINS

A. PARTEA GENERALĂ

I. INTRODUCERE.....	3
II. PREMATURITATEA.....	3
III. ANATOMIA SI EMBRIOLOGIA RETINEI.....	4
IV. NOȚIUNI DE OFTALMOLOGIE PEDIATRICĂ.....	4
V. RETINOPATIA DE PREMATURITATE.....	5
V.1. DEFINIȚIE.....	5
V.2. INCIDENȚĂ.....	5
V.3. FIZIOPATOLOGIE.....	5
V.4. FACTORI DE RISC	6
V.5. CLASIFICARE/STADIALIZARE.....	10
V.6. EVOLUȚIE CLINICĂ ȘI PROGNOSTIC.....	10
V.7. TRATAMENT.....	11
V.8. PROGRAME DE SCREENING VIZUAL.....	11

B. PARTEA SPECIALĂ – CERCETAREA MEDICALĂ

I. OBIECTIVE.....	12
II. METODOLOGIE.....	12
III. REZULTATE.....	13
IV. DISCUȚII.....	30
V. CONCLUZII.....	35

Bibliografie.....	38
--------------------------	-----------

A. PARTEA GENERALĂ

1. INTRODUCERE

Prematuritatea este o problemă importantă de sănătate globală, care generează la nivel mondial un număr mare de decese și dizabilități supraviețuitorilor. Principala problemă a prematurului este imaturitatea globală a tuturor organelor și sistemelor sale care fac dificilă adaptarea la mediul extrauterin. Rata prematurității în lume variază, de la 5-7% în țările dezvoltate, la valori mult mai mari în țările sărace sau în curs de dezvoltare și se dovedește a fi în continuă creștere. Rata prematurității în România este estimată la 10%.

Între multiplele complicații ale prematurității, cu impact major asupra calității vieții pacientului, retinopatia de prematuritate (ROP) este o patologie mai puțin studiată comparativ cu afectările celorlalte organe și, deși descrisă pentru prima oară în urmă cu aproape 60 de ani, este încă insuficient de bine controlată chiar și în țările cu sisteme medicale foarte dezvoltate. Incidența retinopatiei de prematuritate diferă mult de la o țară la alta, formele severe cunoscând o explozie a numărului de cazuri în țările cu venituri mai reduse, unde se estimează că anual 50.000 de nou născuți orbec datorită acestei boli (1)

Deoarece nu se cunosc cu exactitate cauzele și mecanismele fiziopatologice ale ROP, o atenție deosebită trebuie acordată identificării și combaterii factorilor de risc pre sau postnatali, pentru a reuși să reducem cât mai mult incidența și gravitatea acestei complicații.

2. PREMATURITATEA

Prematuritatea este definită ca o durată a sarcinii mai mică de 37 de săptămâni sau 259 de zile calendaristice de la prima zi a ultimei menstruații (2). Etiologia prematurității este complexă și multifactorială; aproximativ 45-50% dintre nașterile premature sunt idiopatice, 30% sunt legate de ruperea prematură a membranelor, iar alte 15-20% sunt atribuite unor cauze medicale. Sunt incriminați factori materni, fetalii, influențe genetice, de mediu, tratamentele de infertilitate, factori de mediu și comportamentali (3).

Complicațiile prematurității interesează majoritatea organelor și sistemelor organismului: respiratorii (hipoxia la naștere, sindromul de detresă respiratorie, crize de apnee, boala pulmonară cronică), neurologice (depresia perinatală hipotonia prematurului, hemoragia intracraniană, hidrocefalia posthemoragică, leucomalacia periventriculară), cardiovasculare (hipotensiune și persistența canalului arterial, care poate conduce la insuficiență cardiacă), hematologice (anemie și hiperbilirubinemie), digestive (enterocolita ulceronecrotică), metabolice (hipoglicemie și hipocalcemie), complicații oftalmologice (retinopatia de prematuritate ROP) și auditive (surditatea). Alte probleme ale prematurității se referă la hipotermie (nu poate realiza termoreglarea) și susceptibilitate crescută la infecții prin imunitate scăzută.

Mortalitatea prematurilor este invers proporțională cu greutatea și vârsta de gestație; și diferită de la o țară la alta sau de la un centru la altul. În SUA 50% dintre nou născuții cu greutatea sub 800 g și 80 - 90 % din copiii cu greutatea de 1000 – 1500 g supraviețuiesc. (2) În România mortalitatea infantilă ne situează pe primul loc în țările Uniunii Europene (4).

Prematurii care supraviețuiesc pot dezvolta handicapuri majore (paralizie cerebrală, retard mental), deficite de auz, chiar surditate și deficite vizuale, mergând până la orbire, întârzierea vorbirii, dificultăți de învățare, hiperactivitate, deficit de atenție, tulburări comportamentale, îmbolnăviri frecvente, creștere și dezvoltare întârziate.

3. EMBRIOLOGIA ȘI ANATOMIA RETINEI

Dezvoltarea embriologică a retinei începe de la 4 săptămâni de gestație și continuă până la vârsta de 2-3 ani postnatal (5), fapt ce o face extrem de vulnerabilă la acțiunea unui număr foarte mare de factori interni și externi. Cel mai important eveniment al acestei perioade este formarea vaselor retiniene. Maturizarea retiniană precedă dezvoltarea vasculară retiniană.

La nou născutul la termen, dezvoltarea ochiului la naștere este completă, cu excepția maculei, care se realizează în paralel cu dezvoltarea SNC până la vârsta de 2 ani, într-un ritm mai lent (6,7). La prematur, în funcție de vârsta de gestație, retina poate fi complet avasculară sau prezintă vascularizație deficitară, deoarece circulația retiniană începe să se formeze în jurul vârstei de 14-15 săptămâni de gestație și progresează dinspre discul optic către periferie, proces care nu se finalizează decât în ultima lună de gestație (8, 9, 10).

Din punct de vedere structural, retina este un țesut cu o arhitectură complexă, formată din 10 straturi celulare, în care corpii neuronali sunt conectați între ei prin procese sinaptice (11). Din punct de vedere funcțional, celulele senzoriale, cu conuri și bastonașe, sunt conectate prin sinapse cu neuronii bipolari ai căii optice, care se anastomozează cu neuronii multipolari ai căror axoni formează nervul optic; acesta părăsește bulbul ocular, traversează gaura optică și pătrunde în cutia craniană spre cortexul occipital, unde se integrează informațiile vizuale.

4. NOȚIUNI DE OFTALMOLOGIE PEDIATRICĂ

Diagnosticul retinopatiei de prematuritate se realizează prin examenul fundului de ochi, după dilatare medicamentoasă a pupilei; acesta se efectuează numai de către specialistul oftalmolog prin retinoscopie indirectă, cu oftalmoscopul.

La examinarea polului posterior ocular, cea mai importantă și vizibilă imagine care se distinge la o primă observație este discul optic, sau papila nervului optic, ca o pată rotund ovalară, clară, circulară, funcțional oarbă (pata oarbă), situată medial de polul posterior al globului ocular (12). Chiar central, la polul posterior al ochiului se află macula luteea sau pata galbenă, o regiune eliptică de 1-2 mm, situată la o distanță egală cu de 1-1,5 ori diametrul discului optic față de acesta.; ea conține numai celule cu conuri și este responsabilă de vederea precisă și colorată. În interior macula prezintă o depresiune centrală – *fovea centralis*, o zonă mică avasculară, de aproximativ 0,5 mm, restul maculei fiind colorată în brun-roșcat. Examinarea retinei se efectuează dinspre maculă înspre periferie; se urmărește colorația și omogenitatea culorii (roz-portocaliu), dimensiunile vaselor, simetria, colorația și pulsațiile acestora. Orice neomogenitate, pată sau agregare pigmentară maculară trebuie considerată anormală. La prematur colorația acesteia este mai ștearsă, iar reflexul foveal este absent până la vârsta de 4 luni (12). Dacă vascularizația este absentă sau incompletă, aspectul retinei este gri-cenușiu.

Atunci când examinarea oftalmologică depistează o anomalie, este important ca în descrierea ei să fie precizată localizarea exactă. În acest sens retina este împărțită din punct de vedere topografic prin două axe perpendiculare ce trec prin maculă în 4 cadrane. Pentru precizia localizării se folosește denumirea cadranelor, axa aproximativă, exprimată ca ore de ceas, iar distanțele se exprimă raportat la diametrul discului optic (ca fracțiuni sau multipli ai acestuia).

De cele mai multe ori este nevoie de examinări seriate ale aceluiași pacient sau de înregistrarea fotografică a fundului de ochi, pentru a putea surprinde eventuala progresie a bolii, care poate fi mai lentă sau extrem de rapidă. Este de preferat ca pacienții să fie văzuți periodic de același examinator pentru a evita riscul de subiectivitate la examinare.

5. RETINOPATIA DE PREMATURITATE

5.1 Definiție Retinopatia de prematuritate (ROP) este o afecțiune vasculară proliferativă, multifactorială, rezultatul unei tulburări complexe de dezvoltare ce apare la nivelul retinei prematurului; ea constă într-o perturbare a dezvoltării vasculare retiniene, incompletă la naștere și care se realizează postnatal. Acest proces suferă interferența unor factori interni și externi, mai mult sau mai puțin cunoscuți, rezultând grade diferite de boală, de la prezența unor modificări retiniene periferice tranzitorii (absența vascularizației sau existența de vase de neoformație tortuoase), până la proliferări vasculare progresive ce dezorganizează structura retinei, mergând până la detașarea ei și orbire.

5.2 Incidență În prezent ROP se întâlnește în întreaga lume; analizele epidemiologice arată o corelație între indicii de mortalitate infantilă al unei țări și incidența ROP. În țările subdezvoltate, cu indici de mortalitate infantilă foarte mari, unde nou născuții prematuri nu supraviețuiesc (ex. Africa subsahariană) incidența ROP este mică. În țările foarte dezvoltate incidența bolii este de asemenea mică, și afectează numai prematurii cu greutate extrem de mică la naștere. În țările cu venituri medii unde numărul de prematuri este în continuă creștere, ROP se întâlnește în proporții de epidemie; ea afectează copiii cu vârste de gestație și greutate mai mari decât în țările dezvoltate, probabil datorită unor deficiențe de standardizare a unor practici medicale ce favorizează apariția acestei complicații.

5.3 Fiziopatologie Există două teorii fiziopatologice care explică apariția ROP. Clasic se consideră că ROP se datorează variațiilor de oxigenare perinatală și că evoluează în două faze postnatale: prima, în care vasele retiniene sunt absente sau oprite din dezvoltare printr-o hiperoxie relativă produsă de trecerea din mediul intrauterin hipoxic (presiunea parțială a oxigenului în vasele uterine fiind sub 50mmHg) la mediul extrauterin unde prematurul este supus oxigenoterapiei (13) și a doua, în care vasele își reiau creșterea, într-un mod patologic, ambele procese fiind sub influența factorului de creștere vasculoendotelial (VEGF) și al eritropoetinei.

Trecerea de la faza I la faza II are loc independent de vârsta de gestație în jurul vârstei postmenstruale de 32-37 săptămâni, printr-o perioadă de tranziție, în care probabil alternează hipoxia cu hiperoxia, modificări care pot fi semnificative în evoluția ROP. Cu cât nou născutul este mai bolnav cu atât mai greu de delimitat sunt cele două faze și oxigenarea mai variabilă (14).

În afara oxigenului, un alt factor implicat în procesul de vascularizație retiniană este considerat a fi deficiența factorului de creștere insulin-like, IGF1, care scade de la valoarea

optimă din uter, unde este secretat de placentă, la o valoare mai mică din cauza producției enogene insuficiente la prematur. IGF1 este un factor de creștere esențial pentru toate țesuturile, inclusiv pentru sistemul vascular retinian, ceea ce explică implicarea sa în determinismul ROP.

5.4. Factori de risc asociați incidenței crescute a ROP sunt multipli, cei mai cunoscuți fiind cei postnatați, dar sunt suspectați a fi implicați și factori constituționali sau antenatați.

Dintre factorii constituționali s-a demonstrat că incidența ROP crește invers proporțional cu vârsta de gestație (VG) și greutatea la naștere (GN).

În determinismul proceselor patologice care conduc la apariția ROP, vârsta de gestație reprezintă fundamentul, terenul (nefast) peste care se suprapune intervenția altor factori de risc generați de nașterea prematură. Schimbarea mediului intrauterin cu cel extrauterin expune nou născutul prematur la agresiunea unor factori externi ce induc anumite modificări metabolice și biochimice față de care posibilitățile sale adaptative sunt insuficiente. Însăși definiția de retinopatie de prematuritate leagă inexorabil această afecțiune de vârsta mică de gestație.

Și greutatea mică la naștere este un factor de risc pentru ROP, acționând și independent de vârsta de gestație. Un procent de aproximativ 65% dintre nou născuții sub 1250 g și 80% din nou născuții cu greutate sub 1000 g dezvoltă ROP (15). Explicația este că la nou născuții cu greutate mică la naștere există un nivel mai scăzut de factor de creștere insulin like (IGF1), care contribuie la imaturitatea structurală și funcțională a retinei și la perturbările dezvoltării vasculare locale. Acest deficit se înâlnește la naștere atât la prematur, cât și la nou născuții cu restricție de creștere intrauterină (RCIU) (13).

Rasa, sexul – nu sunt documentate a influența incidența ROP. Factorii genetici și epigenetici reprezintă un potențial răspuns la variabilitatea clinică și anatomopatologică a bolii la prematuri cu vârste de gestație și greutatea similare, în condițiile unui standard de îngrijire postnatală.

Factorii de risc prenatali nu au fost considerați până de curând importanți pentru apariția ROP; studii retrospective mai recente, însă izolate, de mică anvergură, au investigat și patologiile de sarcină în cazul nou născuților care au dezvoltat ROP atrăgând atenția asupra unor potențiale riscuri. Între acestea, un interes special a fost acordat infecției și inflamației antepartum (corioamniotita); se pare că examenele microbiologice și histopatologice ale placentei se corelează cu severitatea ROP (16).

Un studiu anterior efectuat în clinica Spitalului Universitar de Urgență București în anul 2015, a identificat ca potențiali factori de risc prenatali: preeclampsia/eclampsia, corioamniotita, diabetul zaharat matern, obezitatea, fertilizarea in vitro (FIV), restricția de creștere intrauterină (RCIU), sarcina multiplă (17). Noile descoperiri privind intervenția dovedită a factorului de creștere insulin like (IGF1) în fiziopatologia ROP pledează pentru posibilitatea ca, dintre toți factorii antenatați menționați, restricția de creștere intrauterină (RCIU) să influențeze cel mai mult creșterea și dezvoltarea postnatală, inclusiv a retinei.

Factorii postnatați care cresc incidența ROP au fost mai bine studiați, unii cu implicare certă, alții sunt numai suspectați a influența incidența sau gravitatea bolii.

Oxygenoterapia a fost primul factor de risc incriminat în apariția ROP. Prima corelație între administrarea de oxigen și riscul crescut de a dezvolta retinopatie a fost demonstrată de un studiu multicentric randomizat desfășurat în SUA, care a semnalat că pacienții cu ROP erau prematuri la care s-a administrat oxigen, în concentrații crescute și pe perioade lungi de timp

(14). Ca urmare, protocoalele medicale ulterioare au restricționat major administrarea de oxigen, obținându-se o reducere importantă a cazurilor de ROP, confirmând astfel relația de cauzalitate directă dintre oxigenoterapie și retinopatie. Nu este clar dacă hipoxia sau hiperoxia asociate administrării de oxigen sunt mai nocive pentru retina în dezvoltare a prematurului; se știe că hiperoxia este cauza inhibiției dezvoltării vasculare, iar hipoxia stimulează proliferarea vasculară. Unii autori au avansat chiar teoria că alternanța hipo-hiperoxie ar fi mai dăunătoare decât fiecare dintre acestea luate separat (13, 15). În privința oxigenoterapiei există însă și controverse, cauzate de menținerea relativ staționară în ultimii ani a incidenței ROP, în pofida faptului că protocoalele medicale actuale au standardizat reanimarea cu aer atmosferic și folosirea unor concentrații de oxigen cât mai mici, precum și de evoluția inconstant favorabilă a bolii după administrare de oxigen; un studiu efectuat în SUA a demonstrat că administrarea de oxigen suplimentar prematurilor cu ROP stadiul 2 a fost benefică, însoțindu-se de reducerea numărului de cazuri ce au evoluat spre stadiul 3 (18).

Transfuziile de sânge la prematur sunt relativ frecvente, iar studiile indică o asociere semnificativă între acestea și incidența crescută a ROP. Mecanismul prin care transfuziile cresc riscul de ROP se datorează faptului că hemoglobina de tip adult transfuzată (HbA) are o afinitate pentru oxigen și o curbă de disociere a oxigenului diferită de cea fetală (HbF), favorizând hiperoxia (19, 20). O altă ipoteză controversată este că transfuziile de sânge conduc la o supraîncărcare cu fier, datorită deficienței la prematur a unor proteine care leagă fierul, ceea ce generează formarea de radicali liberi, nocivi pentru retină (19).

Administrarea de plasmă proaspătă congelată (PPC) este indicată la prematur pentru tratamentul complicațiilor hemoragice. Se speculează că, prin conținutul său în IGF1, PPC este posibil să aibă un rol protector, de reducere a frecvenței de apariție a ROP. Investigatorii au demonstrat că administrarea a două sau mai multe transfuzii în prima săptămână de viață pot reduce incidența ROP la prematurii sub 29 de săptămâni de gestație (risc relativ RR 0,46, 95%, intervalul de încredere 0,23-0,93) (21).

Administrarea de corticoizi – antenatal are rolul de a induce maturizarea pulmonară, ceea ce scade nevoia de oxigenoterapie și astfel dispar evenimentele hipo sau hiperoxice produse prin controlul inadecvat al respirației asistate. Ca urmare, scade producția de radicali liberi și alți metaboliți ai proceselor oxidative celulare, ceea ce are un efect pozitiv asupra incidenței ROP. Administrarea postnatală de cortizon (dexametazonă, hemisuccinat de hidrocortizon, metilprednisolon), în special dozele cumulate prescrise după vârsta de 3 săptămâni postnatal, pentru tratamentul bolii pulmonare cronice, este asociată mai frecvent cu cazuri de ROP severă (22). Analize multivariate au demonstrat că nou născuții tratați cu steroizi au un risc de 16 ori mai mare de a face orice formă de ROP și de 17 ori mai mare de a dezvolta forme severe de boală (23). Alți autori au relevat că tratamentul cu steroizi la nou născut se însoțește frecvent de apariția sepsisului, a cărui influență negativă asupra ROP se sumează cu cea a efectelor directe ale cortizonului (24). Există totuși teorii conform cărora tratamentul precoce (în prima săptămână) cu steroizi nu influențează vascularizația retiniană. (25).

Tratamentul cu dopamină la prematuri poate fi un factor de risc pentru apariția formelor severe de ROP; există studii care susțin că un procent de 67% din pacienții tratați cu dopamină au dezvoltat ROP boala pre-prag, în timp ce 39% au fost diagnosticați cu boală prag și au necesitat laserterapie, comparativ cu numai 13% dintre pacienții fără dopamină. (26). Uni

autorii consideră dopamina un factor de risc pentru ROP, independent de hipotensiune, care este indicația sa principală ca tratament (26). Alți autori consideră că dopamina influențează ROP numai împreună cu alți factori de risc (oxigenoterapia, alte comorbidități), reprezentând doar un indicator al evoluției ROP spre agravare, în contextul unei instabilități cardiovasculare și a unei afectări generale a organismului (27).

Expunerea la lumină / Fototerapia au fost propuse ca factori de risc pentru ROP, dar nu s-a demonstrat o relație de cauzalitate directă între acestea și incidența ROP. Reducerea expunerii la lumină realizată de mai multe echipe de investigatori nu a condus la o scădere a incidenței ROP (28), iar, în ceea ce privește icterul de prematuritate, s-a speculat că bilirubina cunoscută ca un potent antioxidant in vitro, poate fi un factor protector împotriva retinopatiei indusă de oxigen la prematurul cu greutate foarte mică la naștere. Studiul a demonstrat însă că toți subiecții incluși care au dezvoltat ROP severă (stadiul 3 sau 4) au avut nivele crescute de bilirubină serică (29, 30) și au beneficiat de fototerapie.

Comorbidități care cresc riscul de ROP

Hemoragia intraventriculară (HIV) la prematur are o incidență mare, de până la 30% dintre pacienți (31). Asocierea frecventă între HIV și ROP a fost demonstrată prin multiple studii, mai ales în cazul stadiilor avansate de boală, stadiul 3, boala prag (31) sau formele cicatriceale (32). Ca o posibilă explicație pentru riscul comun crescut de HIV și ROP cercetătorii au emis ipoteza că stressul oxidativ (prezența radicalilor liberi), cauzat de terapia cu oxigen poate fi incriminat în fiziopatologia ambelor afecțiuni (33). Excesul radicalilor liberi de oxigen la prematurii cu vârste de gestație mici se datorează alternanței perioadelor de hipoxie cu cele de hiperoxie și inabilității mecanismelor antioxidante de a interveni adecvat (34).

Sepsisul neonatal este asociat frecvent cu ROP (14, 15, 17) corelația între acestea fiind datorată mai multor mecanisme, de la creșterea necesarului de ventilație în sepsis, ce cauzează variații ale oxigenării și deci expune retina imatură la stressul oxidativ, până la influența directă a citokinelor eliberate în sepsis asupra vaselor retiniene. Acțiunea mediatorilor inflamatori generează alterări structurale endoteliale și modificări funcționale ale permeabilității vasculare, tromboze, coagulare vasculară diseminată (35).

Dacă sepsisul neonatal precoce este un indicator de risc crescut pentru stadiile 3-5 de ROP, inclusiv cu factor plus prezent, sepsisul tardiv se asociază frecvent cu ROP boala prag sau pre-prag, cu factor plus prezent; mai mult, infecția sistemică neonatală este un factor de risc independent pentru apariția și gravitatea ROP (36). O importanță deosebită par să aibă infecțiile sistemice fungice, cu *Candida albicans*, la prematurii cu greutate foarte mică la naștere, care reprezintă un factor de risc independent pentru ROP stadiul 3 sau forme mai severe, care au necesitat laserterapie. (37, 38).

Enterocolita Ulceronecrotică (EUN) a fost de curând introdusă în categoria de boli în care stressul oxidativ joacă un rol important (39). Studii recente au relevat că oxigenodependența la 60 de zile și prezența EUN la prematur sunt indicatori de risc crescut pentru ROP (40). Posibil printr-un mecanism comun, în amândouă afecțiunile (EUN și ROP) s-a remarcat un efect negativ al transfuziilor cu concentrat eritrocitar (41). S-a demonstrat deasemenea că și în EUN există o deficiență relativă de factori de creștere (42).

Persistența canalului/ductului arterial (PCA/ PDA) poate determina consecințe hemodinamice atât de importante care îl situează în centrul celor mai grave complicații ale

prematurității. Un studiu efectuat în Spania, pe o perioadă de trei ani a demonstrat o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între prezența PDA și frecvența ROP (43). Când privește tratamentul farmacologic de închidere a ductului arterial cu indometacin injectabil, dacă într-un studiu (44) este demonstrat că utilizarea antitinflamatoarelor nesteroidiene pentru închiderea PDA nu influențează apariția ROP, există și studii care au relevat că atât PDA cât și tratamentul său au fost asociate într-o proporție semnificativ statistică cu apariția ROP cu factor plus prezent (45).

Trombocitopenia poate influența apariția ROP deoarece trombocitele pot să acționeze ca liganzi (captatori) pentru factorul de creștere vasculo-endotelial (VEGF), care intervine în procesul de neovascularizație din retinopatia de prematuritate. Riscul de a dezvolta tipul 1 de ROP, în special în zona 1 este mai crescut în caz de trombocitopenie. Modificările hematologice au fost identificate în special la pacienții care necesită laserterapie (46). Există studii care au demonstrat o legătură între volumul mediu trombocitar (MPV) și ROP și anume creșterea volumului mediu placheter (MPV), cu o săptămână înainte de intervenția laser pentru ROP (47). Cercetătorii au concluzionat că această modificare hematologică ar putea prezice riscul de agravare al ROP (48). Numărul de trombocite și MPV variază invers proporțional la pacienții care au măduva osoasă intactă, funcțională.

Boala pulmonară cronică (BPC) are ca substrat deficiența factorilor de creștere, fenomene de apoptoză și alterări profunde ale matricei extracelulare; procesul inflamator este considerat crucial în apariția BPC (49). Mecanismul prin care BPC poate să favorizeze apariția ROP este legat pe de o parte de necesarul crescut de oxigen pe o perioadă îndelungată, ceea ce s-a dovedit a fi toxic pentru retina imatură a prematurului, pe de altă parte prin substratul inflamator care acompaniază BPC și care este demonstrat a fi patogen și pentru vascularizația retiniană. În SUA este în desfășurare în prezent un studiu care investighează o susceptibilitate genetică comună pentru ROP și BPC (50).

Alimentația prematurului reprezintă substratul creșterii, iar studii recente arată o corelație între sporul ponderal postnatal și riscul de a dezvolta ROP. Nou născuții prematuri și/sau cu restricție de creștere intrauterină (RCIU) au un nivel seric scăzut de factor de creștere insulin like (IGF1), care are un rol definitoriu în procesele de creștere pre și postnatale (51,52). În Suedia a luat naștere un algoritm de diagnostic precoce al ROP pornind de la rata creșterii ponderale postnatale, denumit WINROP (weight – insulin like growth factor – retinopatie), care semnaleză riscul de ROP cu sensibilitate de 95% și a permis reducerea numărului de examinări oftalmologice (modalitatea standard de diagnosticare) cu 35% (53).

Dacă o creștere adecvată este asigurată de un aport caloric suficient, un aspect suplimentar îl constituie și compoziția calitativă a aportului alimentar, acizii grași polinesaturați omega 3 și vitamina E fiind considerați factori protectori împotriva apariției ROP (15, 51, 54). Alimentația enterală pare să joace un rol determinant în reducerea riscului de retinopatie fiind demonstrat în numeroase studii că nutriția parenterală totală (NPT) prelungită crește frecvența de apariție a bolii (51). Laptele de mamă, prin conținutul lui bogat în nutrienți de valoare, între care și factori de creștere, reprezintă un potențial mijloc de protecție împotriva ROP.

Tulburările metabolice

Factorul de creștere insulin-like (IGF1) este un hormon anabolizant, implicat în stimularea proliferării celulare, protecția mitocondrială, creșterea și diferențierea tisulară, cu

rol important în procesul creșterii fetale și placentare, dar și a nou născutului (52). Am menționat anterior implicarea sa în fiziopatologia ROP, iar studiile au confirmat că nivelul seric al IGF1 și IGF1BP3 la nou născuții care dezvoltă ROP sunt semnificativ scăzute; administrarea de IGF1 și nivelul crescut de proteine serice care leagă IGF1 (IGF1BP3) au îmbunătățit vascularizația retiniană în cazuri de retinopatie indusă de oxigen (13).

Hiperglicemia la prematur poate fi frecventă datorită toleranței la glucoză limitată (secreție redusă de insulină sau insulino-rezistență) (55), sau anumitor tratamente administrate nou născutului (cortizonul, cofeina, teofilina, fenitoinul sau diazoxidul, diuretice), sepsisului neonatal (56), sau stressului endogen indus de diferite manevre invazive efectuate fără sedare. Atât hiperglicemia cât și administrarea de insulină pentru controlul hiperglicemiei au fost asociate cu incidență crescută a ROP. Un studiu retrospectiv cu o durată de 4 ani efectuat în SUA a evidențiat că o valoare a glicemiei mai mare de 150 mg/dl reprezintă un factor de risc pentru apariția ROP; cu fiecare zi în plus de hiperglicemie, riscul de a face ROP crește cu aproximativ 7%. (57). Mecanismul sugerat este că hiperglicemia generează o reducere a fluxului sangvin retinian și activează protein-kinaza C, care stimulează producerea mai multor factori de creștere, între care și factorul de creștere endotelial - VEGF, implicat în procese de angiogeneză și modificare a permeabilității vasculare (58).

5.5. Clasificare / stadializare ROP

Clasificarea Internațională a ROP (ICROP - International Classification of ROP), revizuită în 2005 (13) are ca trăsătură novatoare faptul că descrie detaliat boala urmărind 4 puncte de vedere: 1) **localizarea** bolii definind dinspre anterior spre posterior 3 zone; 2) **extensia** bolii este descrisă prin numărul de ore de ceas (maximum 12) implicate; 3) **severitatea** bolii (sunt gradate 3 stadii de gravitate) și 4) prezența sau nu a **modificărilor** accelerate **inflamatorii** care apar în boala extrem de agresivă, identificate prin denumirea de boală plus.

Din punct de vedere al localizării, retina este împărțită în 3 cercuri concentrice sau zone, dinspre posterior spre anterior: **zona 1** – centrală, un cerc cu raza egală cu dublul distanței dintre nervul optic și maculă, **zona 2** – circumscrie zona 1, până la ecuator în regiunea nazală și de la marginea zonei 1 până la jumătatea distanței până la ora serrata în zona temporală, iar **zona 3** semilunară, completează spațiul de la marginea zonei 2 până la ora serrata în zona temporală.

Sveritatea bolii se exprimă prin 5 stadii: **stadiul 1** -o linie de demarcație fină între retina vascularizată și cea nevascularizată, **stadiul 2** –creastă vasculară ce proemină față de planul retinei, **stadiul 3** –proliferare fibrovasculară ce pătrunde în corpul vitros, **stadiul 4** –dezlipire de retină parțială, (2 substadii: 4a – când nu implică macula și 4b – cu interesarea maculei), **stadiul 5** – dezlipirea totală de retină.

Extensia bolii – se referă la localizarea circumferențială a bolii și se exprimă ca ore pe ceas, în zona respectivă (13). **Boala plus** – reprezintă un factor adițional de gravitate și se exprimă prin prezența de tortuozități și dilatații vasculare ale vaselor posterioare retiniene; se asociază frecvent cu angorjări vasculare și la nivelul irisului, rigiditate pupilară, tulburarea vitrosului. Ca substrat, prezența bolii plus semnifică inflamație locală.

5.6. Evoluție clinică și prognostic

Din totalul de ROP diagnosticate, un procent de aproximativ 90% se vindecă, numai 10% dintre pacienți având nevoie de tratament (laserterapie sau injectare intraoculară de agenți

anti-VEGF). Progresia bolii este variabilă, în funcție de momentul apariției și zona retiniană afectată, cel mai prost prognostic fiind asociat cu debutul precoce (5-9 săptămâni) în zona I (cea mai imatură), care evoluează rapid prin stadiile 1-2-3 și boală plus conducând la detașare retiniană.(59).

5.7. Tratament

Profilaxia ROP înseamnă optimizarea îngrijirilor postnatale (între care un rol important îl are reducerea oxigenoterapiei și transfuziilor de sânge, alimentația enterală precoce, cu lapte de mamă sau formule speciale adaptate pentru prematuri, precum și utilizarea suplimentelor nutritive (vitamina E, acizi grași polinesaturați omega 3). Acolo unde a fost posibilă administrarea exogenă de IGF 1 (insulin like growth factor 1) la nou născuții prematuri, s-a observat o scădere a incidenței ROP.

Tratamentul curativ al ROP moderat-severă (definită ca boală în zona 1, stadiul 2 sau 3, cu factor plus) constă în crioterapie sau laserterapie, ambele producând ablația retinei periferice avasculare, situată anterior de creasta fibrovasculară (țesutul de neovascularizație) care se presupune că ar produce substanțe angiogenice (VEGF, citokine), ce fac ca vasele sangvine să prolifereze necontrolat (59). O altă modalitate terapeutică modernă, este injecția intravitreană de inhibitori ai VEGF (factorul de creștere vasculoendotelial), o procedură nu lipsită de riscuri. Pentru formele cicatriceale se tentează reatașarea retinei (printr-o procedură de ancore sclerală, nu întotdeauna cu succes) și vitrectomia – asociată cu scoaterea cristalinului (lensexectomia). Tratamente în curs de experimentare sunt reprezentate de administrarea de oxigen la pacienții cu boală pre-prag (reduce progresia spre forma de boală prag a ROP) (18), administrarea de propranolol (13), inositol - pentru pacienți cu stadiul 3 sau alte forme grave de boală (13), cofeină sau metilxantine, ca inhibitori ai adenozeinei, și ea implicată în procesul de angiogeneză patologică din ROP, alături de VEGF (60). Sechelele post-ROP: miopia, ambliopia, strabismul, cataracta, glaucomul, beneficiază de intervenții specifice.

5.8. Programele de screening vizual pentru ROP adresate prematurilor au o importanță critică și răspund unei necesități absolute deoarece nu există semne clinice sau simptome care să reflecte evoluția ROP. Pentru diagnosticul și stadializarea bolii este obligatorie examinarea oftalmologică repetată a prematurilor, cu o periodicitate impusă de vârsta de gestație, vârsta postnatală și recomandarea medicului specialist. Întrucât ROP este o boală evolutivă, detectarea bolii trebuie făcută într-un interval de timp care să poată fi tratată, nici prea devreme, căci nu există tratament pentru formele incipiente, dar nici prea târziu pentru a putea interveni terapeutic.

Programele de screening din țările dezvoltate includ nou născuții cu vârste de gestație sub 32 de săptămâni de gestație și sub 1500 g, întrucât în condițiile existenței unor tehnologii medicale avansate și a unor protocoale medicale bine puse la punct, numai cei mai mici pacienți dezvoltă această complicație. Programul Național de Depistare și Tratament al ROP în România se adresează tuturor copiilor cu vârsta de gestație mai mică sau egală cu 34 de săptămâni și/sau cu greutate sub 2000 g. Dacă prematurii au primit oxigen mai mult de 6 ore sau asociază și alți factori de risc, examinarea oftalmologică poate fi recomandată și celor născuți la 36 de săptămâni de gestație.

Urmărirea prematurilor trebuie să continue și după ce etapa de ROP acută s-a rezolvat, pentru a decela ulterioare defecte de refracție semnificative, prescrierea la nevoie de ochelari sau alte tratamente pentru a preveni ambliopia, chiar din primul an de viață.

B. PARTEA SPECIALĂ - CERCETAREA MEDICALĂ

I. OBIECTIVE

1. Identificarea a unor factori pre- sau post-natali frecvent asociați cu ROP, care să semnaleze apariția sau gravitatea acestei complicații, înaintea diagnosticului oftalmologic efectuat la 34-36 de săptămâni postconcepțional (aproximativ 3-6 săptămâni postnatal).

2. Modificarea unora dintre practicile medicale actuale, în concordanță cu datele obținute, în sensul evitării factorilor favorizanți, a aplicării intervențiilor cu efect protector, pentru a reduce incidența și gravitatea acestei complicații a prematurității.

3. Identificarea unei alternative la examinarea oftalmologică pentru diagnosticul ROP, cum ar fi monitorizarea creșterii ponderale postnatale și/sau depistarea precoce a nivelului seric al factorului de creștere insulin-like IGF1

II. METODOLOGIE

Am efectuat o analiză retrospectivă pe o perioadă de 30 de luni (ianuarie 2015 - august 2017) a foilor de observație ale prematurilor cu vârsta de gestație mai mică sau egală cu 34 de săptămâni internați în clinica de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Lotul acesta, denumit arbitrar lot A, a cuprins 470 de prematuri, subîmpărțiți pe vârste de gestație și pe greutate astfel: 32-34 săptămâni de gestație (SG), 29-31 SG, 26-28 SG, sub 26 SG, respectiv 2000-2500 g, 1500-1999 g, 1000-1499 g, sub 1000 g. Loturile au fost apoi împărțite în prematuri cu ROP și prematuri fără ROP și s-au analizat comparativ cele mai frecvente afecțiuni materne preexistente sau legate de sarcină, modalitatea nașterii, scorul Apgar, sexul, grupul sangvin, precum și mulți factori postnatali care au intervenit în tratamentul și evoluția cazurilor, separat pentru cele două sub-loturi, cu și fără ROP.

În paralel, am realizat un studiu secundar, prospectiv, pe 6 luni, în perioada februarie - august 2017, care a cuprins un număr de 50 de pacienți cu aceleași caracteristici (denumit lotul B), cărora în plus, li s-au recoltat în plus analize de laborator pentru dozarea factorului de creștere insulin-like 1 (IGF1) la naștere și apoi săptămânal, până la momentul primului consult oftalmologic cu valoare diagnostică (4 săptămâni consecutiv).

În lotul B un criteriu de includere suplimentar față de vârsta de gestație a fost durata de spitalizare estimată de 3-4 săptămâni, pentru a putea participa la toate etapele de diagnostic prevăzute de studiul nostru, precum și acordul parental pozitiv. Probele de sânge au fost prelevate în aceleași condiții, transportate și lucrate la același laborator. Examinările oftalmologice au fost făcute de către același medic specialist oftalmolog, care nu a cunoscut rezultatele investigațiilor de laborator anterioare.

Rezultatele au fost supuse unei analize statistice descriptive, cuprinzând tabele și grafice executate cu ajutorul programului EXCELL 2013 și unor calcule analitice cu scopul de a diferenția diferitele loturi (testul Student, testul X^2 sau chi pătrat); identificarea factorilor de risc s-a făcut prin calculul șanselor (odds ratio OR), iar sensibilitatea și specificitatea unora dintre variabile s-a calculat folosind curba ROC (Receiver Operative Characteristic Curve).

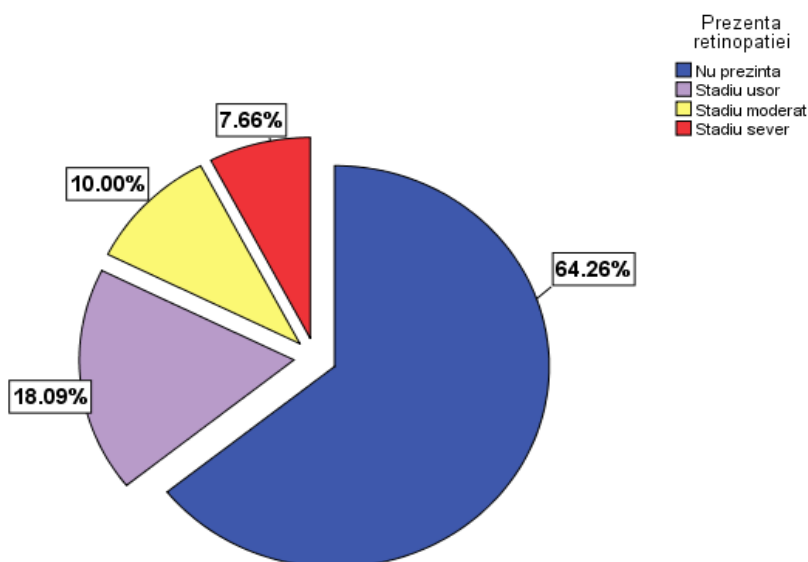
III. REZULTATE

Incidența ROP în lotul studiat a fost calculată inițial pentru întreg lotul, apoi pe stadii de boală, pe vârste de gestație și greutatea la naștere. Fiind un studiu multianual, am apreciat și evoluția în timp a incidenței ROP, pe durata studiului.

An raportare	Fără ROP	ROP 1	ROP 2	ROP 3
2015	129 (67.5%)	28 (14.7%)	18 (9.4%)	16 (8.4%)
2016	107 (61.1%)	35 (20%)	21 (12%)	12 (6.9%)
2017 (6luni)	66 (63.5%)	22 (21.2%)	8 (7.7%)	8 (7.7%)

Tabel nr. 1 Variația incidenței ROP pe perioada studiului

Raportat la întreaga perioadă, dintre cei 470 prematuri ≤ 34 săptămâni, 168 prematuri (35.7%) au avut ROP și 302 prematuri (64.3%) nu au avut ROP; distribuția pe stadii a pacienților cu ROP a fost următoarea: 85 (18.1%) ROP stadiul 1, 1,47 (10%) ROP stadiul 2 și 36 (7.7%) ROP stadiul 3.

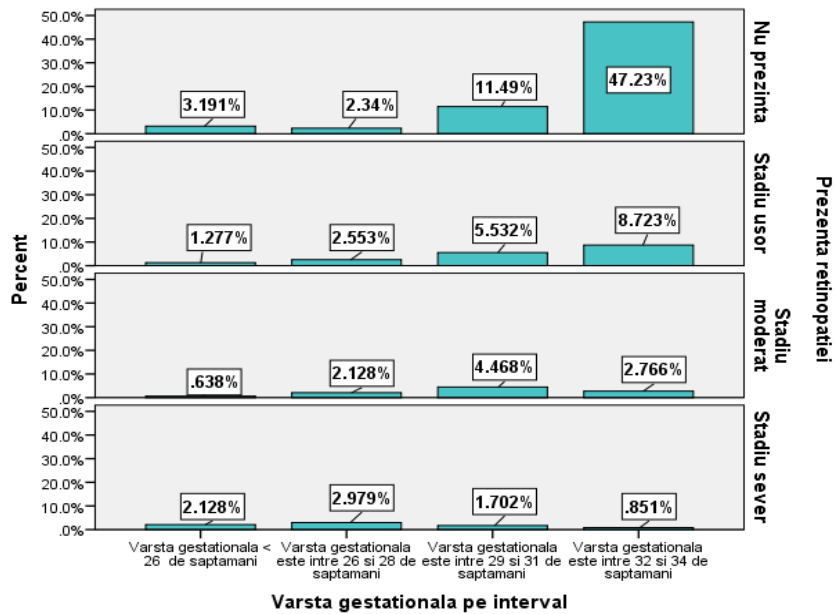


Grafic nr. 1 – Incidența ROP pe stadii de gravitate

Distribuția pacienților în funcție de vârsta de gestație și stadiul ROP a fost următoarea:

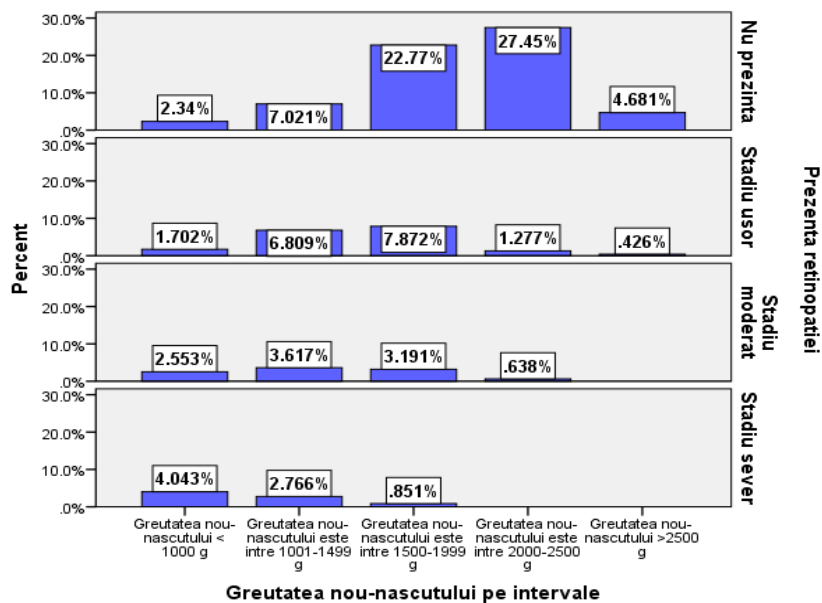
VG	ROP1	ROP2	ROP3	ROP TOTAL	FĂRĂ ROP
32-34 săpt	41 (14.6%)	13 (4.6%)	4 (1.4%)	58 (20.7%)	222 (79.3%)
29-31 săpt	26 (23.9%)	21 (19.3%)	8 (7.3%)	55 (50.5%)	54 (49.5%)
26-28 săpt	12 (25.5%)	10 (21.3%)	14 (29.8%)	36 (76.6%)	11 (23.4%)
sub 26 săpt	6 (17.6%)	3 (8.8%)	10 (29.4%)	19 (55.9%)	15 (44.1%)

Tabel nr.2 Distribuția pacienților în funcție de vârsta de gestație și stadiul ROP



Grafic nr. 2 Repartiția pacienților din lot în funcție de vârsta de gestație

Raportat la greutatea la naștere și stadiul ROP, distribuția pacienților a fost următoarea:



Grafic nr. 3 Distribuția pacienților în funcție de greutate și stadiul ROP

Distribuția pe sexe și stadii de ROP este evidențiată în tabelul de mai jos:

SEX	ROP 1	ROP2	ROP3	ROP TOTAL	FARA ROP
feminin	41 (18.8%)	24 (11%)	22 (10,1%)	87 (39.9%)	131 (60.1%)
masculin	44 (17.5%)	23 (9.1%)	14 (5.6%)	81 (32.1%)	171 (67.9%)

Tabel nr. 3 Distribuția pe sexe și stadii de ROP

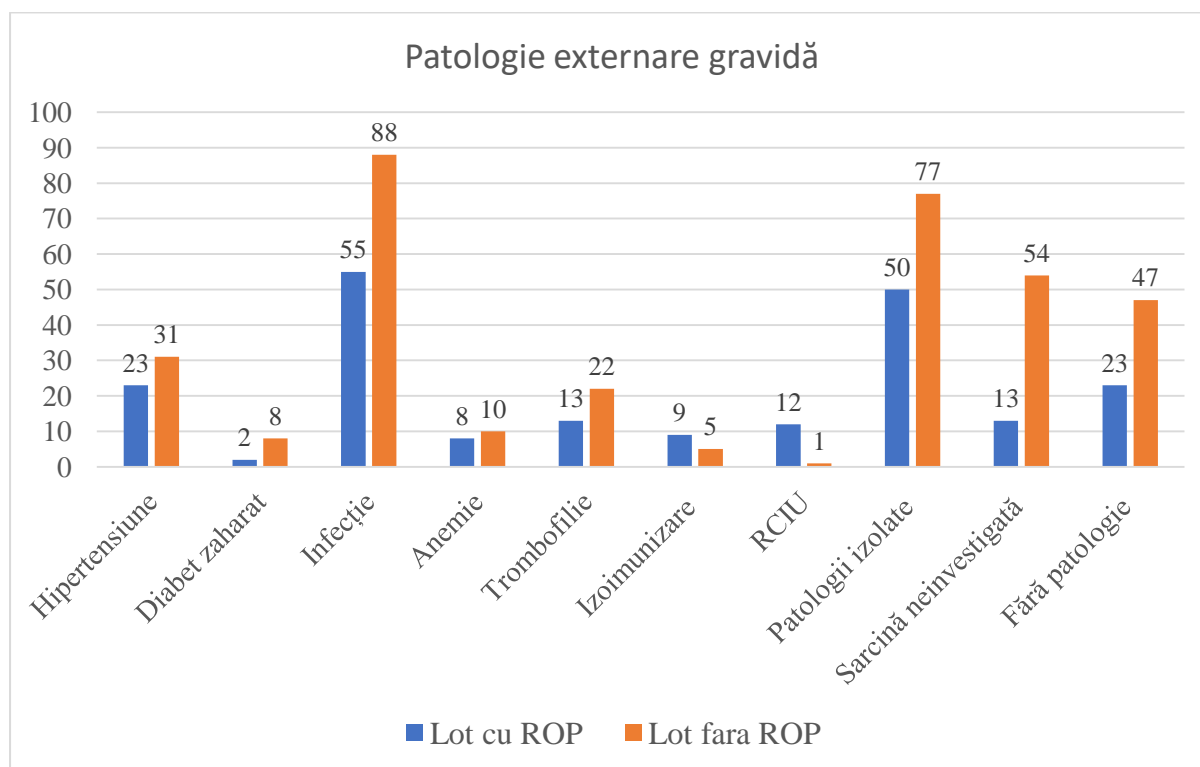
Relația între grupul sangvin și stadiul de ROP este ilustrat în următorul tabel:

Grup sangvin	ROP1	ROP2	ROP3	ROP TOTAL	Fără ROP
O I	28 (18.5%)	20 (13.2%)	10 (6.6%)	58 (38.3%)	93 (61.6%)
A II	33 (17.8%)	22 (11.9%)	20 (10.8%)	75 (40.5%)	110 (59.5%)
BIII	12 (16.4%)	4 (5.5%)	3 (4.1%)	19 (26%)	54 (74%)
AB IV	6 (28.6%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	10 (47.6%)	11 (52.4%)

Tabel nr. 4 Distribuția prematurilor din lot în funcție de grupul sangvin

Pentru toți subiecții din lot s-au luat în calcul un număr mare de variabile reprezentând factori antenatali, constituționali, postnatali pentru care au fost aplicate calcule statistice care să stabilească existența sau nu a unei corelații cu riscul de ROP.

Pentru început am analizat factorii prenatali care pot influența apariția ROP, adică patologia maternă frecvent întâlnită la gravidele care au născut prematuri ce au dezvoltat ROP (orice stadiu). Rezultatele sunt cuprinse în graficul următor:



Grafic nr. 4 Patologia maternă în cazul prematurilor din lot

Analiza factorilor obstetricali ca risc pentru ROP a inclus sarcina multiplă și procedura de fertilizare in vitro (FIV). Din 470 de nou născuți incluși în lot, 33 provin din sarcini obținute prin FIV, dintre aceștia numai 13 au fost diagnosticați cu ROP (orice stadiu).

ROP 1	ROP 2	ROP 3	ROP TOTAL	FARA ROP
9 (27.3%)	4 (12.1%)	0 (0%)	13 (39.4%)	20 (60.6%)

Tabel nr.5 Incidența ROP la prematurii proveniți din sarcini obținute prin FIV

În ceea ce privește sarcinile multiple, numărul de prematuri proveniți din sarcini gemelare a fost de 102 (51 sarcini), iar din sarcini triple 15 (5 sarcini), iar dintre aceștia 42 au avut ROP (orice stadiu); distribuția pe stadii este ilustrată în tabelele și graficul de mai jos:

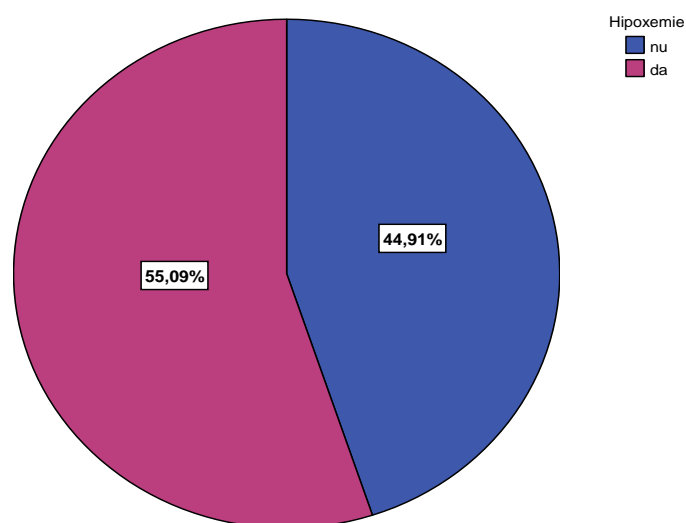
Sarcini gemelare				
ROP1	ROP2	ROP3	ROP TOTAL	Fără ROP
13 (12.7%)	11 (10.8%)	11 (10.8%)	35 (34.3%)	67 (65.7%)
Sarcini triple				
ROP1	ROP2	ROP3	ROP TOTAL	Fără ROP
7 (46.7%)	0	0	7 (46.7%)	8 (53.3%)

Tabel nr. 6 Incidența ROP la prematurii proveniți din sarcini multiple

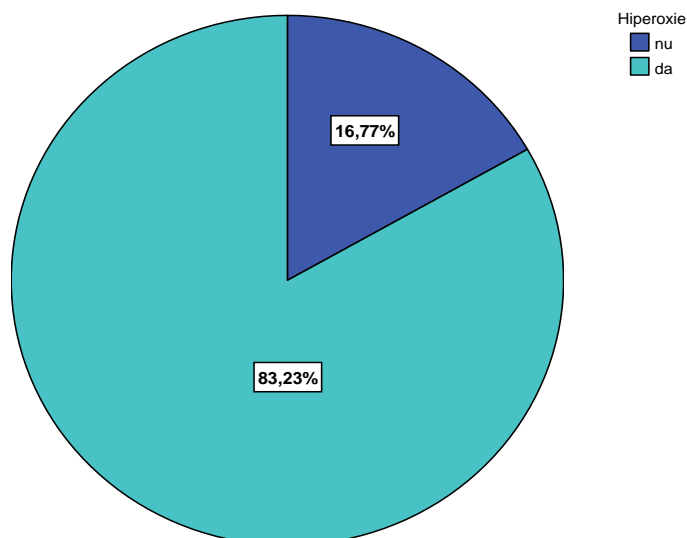
În funcție de modalitatea nașterii, majoritatea copiilor care au dezvoltat ROP (orice stadiu) au fost născuți prin operație cezariană.

Dintre factorii postnatali, am analizat în primul rând nevoia de oxigenoterapie. Datele noastre au arătat că pacienții cu ROP au necesitat oxigen pe o durată mai mare comparativ cu cei fără ROP (sub 7 zile - 24,3%, 7-14 zile – 47,5%, peste 14 zile 72,5%, $p < 0,001$). De asemenea, ventilația cu presiune pozitivă, frecvent utilizată în reanimarea și tratamentul complicațiilor respiratorii ale prematurului a fost asociată cu o frecvență mare cu apariția ROP, (86,75% dintre prematurii cu ROPi au necesitat VPP). În ceea ce privește tratamentul cu surfactant alveolar pentru combaterea sindromului de detresă respiratorie, pacienții cu ROP care au primit surfactant sunt mult mai puțini decât cei care nu au beneficiat de acest tratament (20,96% față de 79,04%).

Teoriile fiziopatologice ale ROP susțin că există o legătură strânsă între variațiile oxigenării tisulare și procesul de vascularizație retiniană, deci este foarte important la ce concentrații de oxigen a fost expus prematurul postnatal. De aceea am notat existența hipo sau hiperoxiei, a hipo sau hipercarbiei, comparativ la prematurii cu ROP față de cei fără ROP. Rezultatele arată o frecvență mai mare a hiperoxiei și hipercarbiei la bolnavii cu ROP față de cei care nu fac această complicație; hipoxia și hipercarbia sunt prezente în procente mai mici.



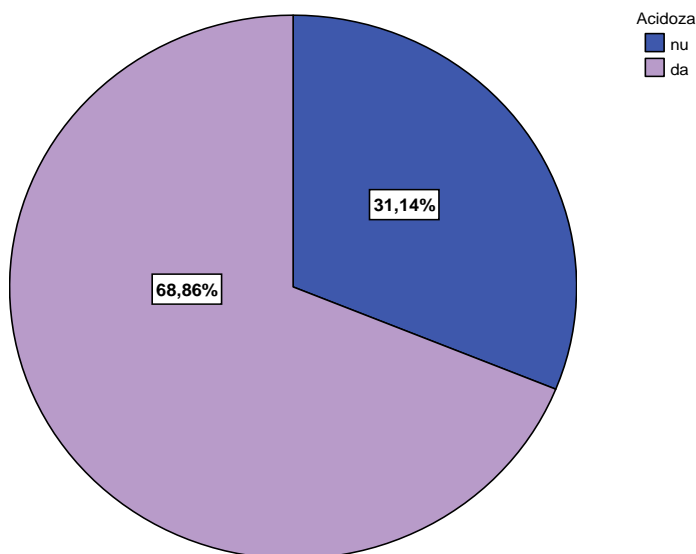
Grafic nr. 5. Proporția prematurilor cu ROP care au prezentat hipoxemie



Grafic nr. 6 Proporția prematurilor cu ROP care au prezentat hiperoxie

Hipercarbia a fost întâlnită la prematurii cu ROP în procent de 29,94% la prematurii cu ROP, iar hipocarbia – în procent de 81,44.%. Semnificația acestor cifre este de hiperventilație în cele mai multe cazuri, ceea ce confirmă încă o dată toxicitatea oxigenului, iar cazurile mult mai puține de hipercarbie semnifică o boală pulmonară severă, care putea ea însăși să influențeze apariția ROP.

Acidoza (respiratorie, metabolică sau mixtă), este nocivă pentru organism la mai multe niveluri, inclusiv pentru dezvoltarea vascularizației retiniene (experimental există o retinopatie indusă de acidoză AIR, similară retinopatiei indusă de oxigen, OIR). Am verificat câți dintre pacienții diagnosticați cu ROP (orice stadiu) au prezentat acidoză în perioada neonatală precoce, înainte de diagnosticarea ROP. Datele rezultate sunt ilustrate în graficul următor:



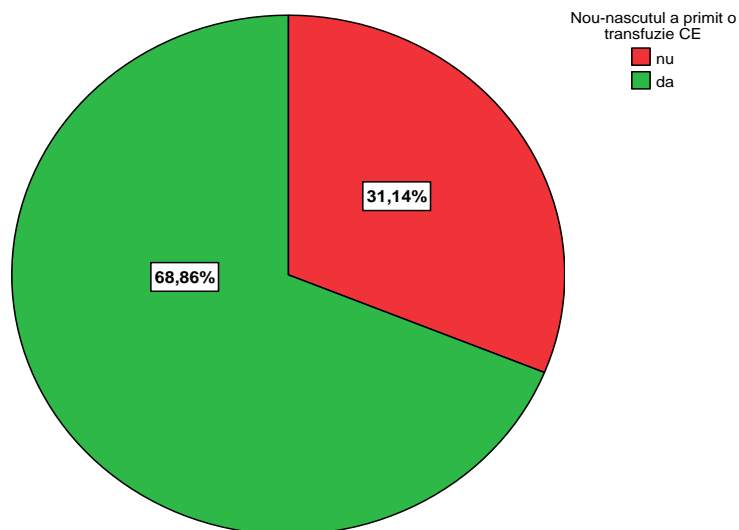
Grafic nr. 7 Proporția pacienților cu acidoză între prematurii cu ROP

Întrucât tulburările metabolice sunt incriminate și ele în fiziopatologia ROP, am investigat numărul cazurilor de hipo- și hiperglicemie prezente la prematurii care au dezvoltat ROP (orice stadiu). Hipoglicemia s-a înregistrat la mai mult de jumătate din cazurile cu ROP (56,63%) în timp ce hiperglicemia a fost o modificare biochimică rar întâlnită, (5,99%).

În căutarea unei corelații între incidența ROP și diferitele tratamente postnatale administrate prematurului, am analizat riscul administrării de dopamină, folosită în combaterea hipotensiunii, a corticoterapiei postnatale, care își găsește utilizarea în tratamentul șocului, a bolii pulmonare cronice și a altor situații și administrarea stimulentei centului respirator (cofeină și miofilin). Deși există ipoteze că proprietățile vasoactive ale dopaminei ar putea să se exercite și la nivelul vascularizației retiniene, în cercetarea noastră proporția de nou născuți cu ROP și suport dopaminergic este aproximativ egală cu cea de pacienți cu ROP fără tratament (49,7% față de 50,3%). În ceea ce privește corticoterapia, rezultatele au indicat diferențe mici între pacienții cu ROP care au primit cortizon față de cei care nu au necesitat acest tratament (51,5% față de 48,5%). În schimb, administrarea de cofeină sau miofilin este prezentă într-un procent foarte mare la pacienții cu ROP (80,84%).

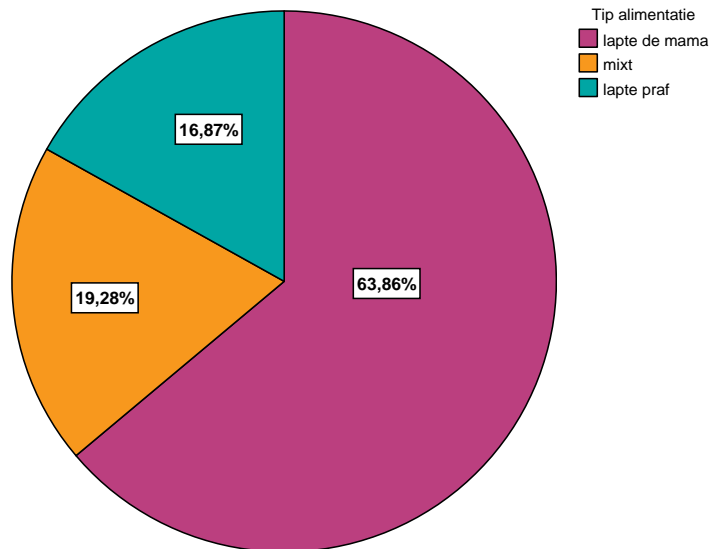
Un alt aspect vizat de cercetarea noastră care nu a mai fost studiat până acum, a fost riscul indus de expunerea la fototerapie. Analiza noastră a indicat un procent mare de nou născuți cu ROP care au necesitat acest tratament (74,25%).

Un factor de risc pentru creșterea incidenței ROP este considerat administrarea de transfuzii cu sânge sau concentrat eritocitar. Și în studiul nostru administrarea de transfuzii de sânge este mult mai frecventă în rândul pacienților cu ROP.



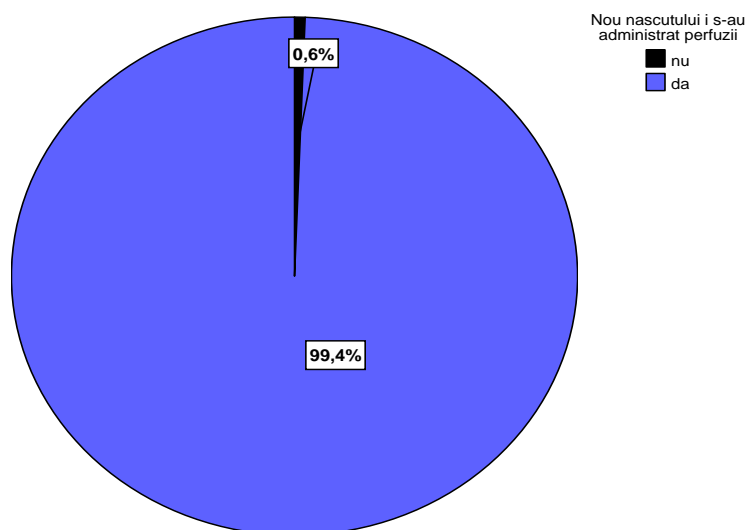
Grafic nr. 8 Proporția pacienților cu ROP care au primit transfuzii de sânge

O atenție deosebită am acordat-o alimentației prematurului, care este considerată în ultimul timp foarte importantă nu numai pentru creștere, ci și pentru impactul pe care îl are asupra multora dintre complicațiile de prematuritate.



Grafic nr. 9 Tipul de alimentație al pacienților cu ROP

Am luat în considerare atât modul de alimentație (enteral / parenteral), cât și tipul alimentației (natural / artificial / mixt). Așa cum se vede în graficele 8 și 9, majoritatea pacienților cu ROP au fost alimentați natural, dar au necesitat perfuzii / nutriție parenterală o perioadă lungă de timp.

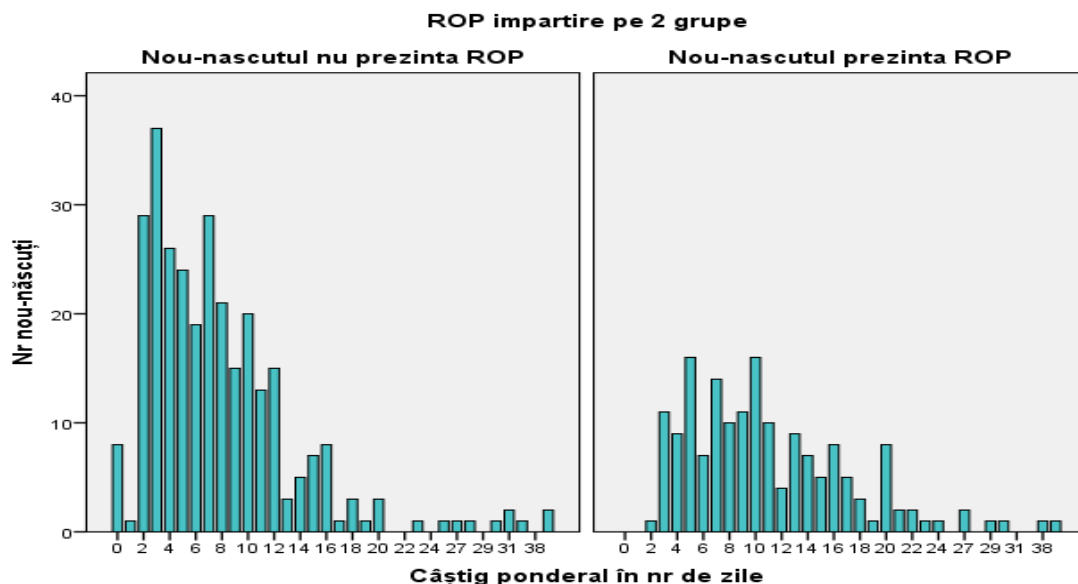


Grafic nr. 9 Proportia pacienților cu ROP care au primit NPT/ PEV

În afara factorilor de risc, literatura medicală citează și anumiți factori care ar putea reduce incidența ROP, considerați de aceea factori protectori. Doi dintre aceștia sunt administrarea de plasmă proaspătă congelată (PPC) și administrarea de lipide intravenos în

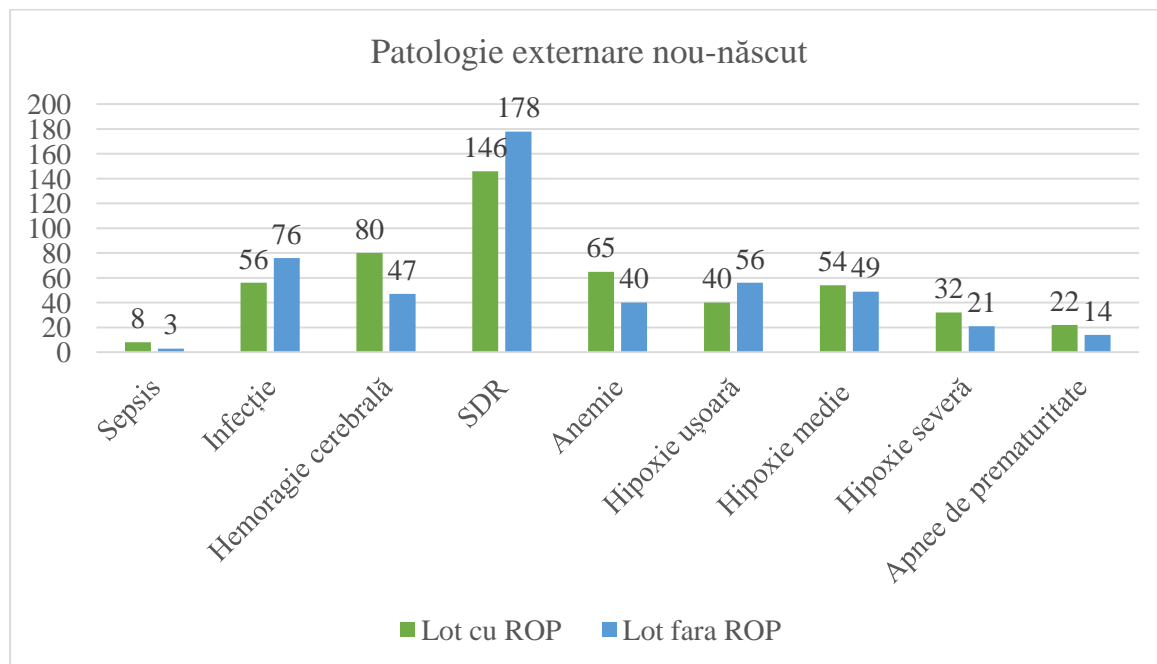
soluțiile de nutriție parenterală (NPT), prin mecanisme discutate anterior. Analiza noastră a indicat însă că majoritatea prematurilor cu ROP au avut în tratament și transfuzia cu plasmă și infuzia de lipide (61,68%, respectiv 57,49%).

Strategia alimentară folosită în îngrijirea prematurului se reflectă în curba de creștere ponderală postnatală; am verificat dacă există diferențe semnificative între pacienții cu ROP și cei fără ROP la nivelul sporului ponderal.



Grafic nr. 10 Modelul creșterii ponderale postnatale a prematurilor din lot

O altă direcție în care am condus cercetarea a reprezentat-o studiul patologiilor asociate ROP, întrucât se presupune că există mecanisme fiziopatologice comune pentru multiplele complicații ale prematurității; acestea au fost analizate comparativ la pacienții cu ROP față de cei fără ROP, iar rezultatele sunt ilustrate în graficul următor.



Grafic nr. 11 Patologii asociate la prematurii din lotul studiat

Datele prezentate până acum în formă grafică au fost supuse ulterior calculului statistic pentru aprecierea reală a riscului a factorilor implicați. Folosind testul T (Student) s-au înregistrat diferențe semnificative statistice între lotul nou-născuților cu ROP și nou-născuților fără ROP la nivelul următoarelor variabile:

Variabilă	Test t	P	Semnificație
Greutatea la naștere	13.404	<0.001	Greutatea pacienților cu ROP este mai mică decât a celor fără ROP
Vârsta gestațională	9.03	<0.001	Vârsta gestațională a pacienților cu ROP este mai mică decât a celor fără ROP
Scor APGAR	6.87	<0.001	Pacienții cu ROP au scorul APGAR mai mic decât cei fără ROP
Spitalizare în TINN (zile)	7.43	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul zilelor de internare în TINN
Durata totală de spitalizare (zile)	17.04	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul duratei totale de spitalizare
Ventilație cu presiune pozitivă VPP (zile)	7.445	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul numărului de zile de ventilație.
Oxygenoterapie (zile)	10.15	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul zilelor cu oxygenoterapie.
Fototerapie (zile)	2.38	<0.05	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul zilelor de fototerapie.
Cofeină/Miofilin	11.38	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP în ceea ce privește administrarea de Peyona/Miofilin.
Alimentație enterală	5.96	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP în funcție de momentul inițierii alimentației enterale.
Perfuzie / NPT (zile)	11.01	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul administrării de perfuzii / NPT
Curba ponderală redresată (zile)	5.08	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP în funcție de momentul rederesării curbei ponderale.
Transfuzie cu CE (număr)	10.05	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul numărului de transfuzii cu CE.
Transfuzie cu PPC (număr)	8.15	<0.001	Există o diferență semnificativ statistică între pacienții cu ROP și fără ROP la nivelul numărului de transfuzii cu PPC.

Tabel nr. 7 Analiza diferențelor dintre cele 2 loturi (testul t-(Student)

În același scop, folosind testul X^2 (Chi pătrat) s-au înregistrat diferențe între pacienții cu ROP și cei fără ROP la nivelul următoarelor variabile ($p < 0.05$):

Factori prenatali	Tratamente	Co-morbidități	Alte condiții patologice
Sarcina neinvestigată	VPP	SDR	Hipoxemie
RCIU	Surfactant	Hemoragie cerebrală	Hiperoxie
Izoimunizare	Cortizon	Sepsis	Hipocapnee
	Dopamina	Hipoxie severă	Hipercapnee
	Peyona/miofilin	Anemie	Acidoza
	Perfuzii / NPT	Hipoxie medie	Hiperglicemie
	Lipide	Convulsii	Spor ponderal
	Transfuzii CE	Apnee de prematuritate	
	Transfuzii PPC	Hidrocefalie posthemoragica	

Tabel nr. 8 Analiza diferențelor dintr cele 2 loturi (testul X^2)

Calculul șanselor riscului sau riscul relativ estimat (odds ratio, OR) a demonstrat că există o tendință crescută de a dezvolta ROP pentru prematurii care prezintă următoarele variabile, considerate deci factori de risc:

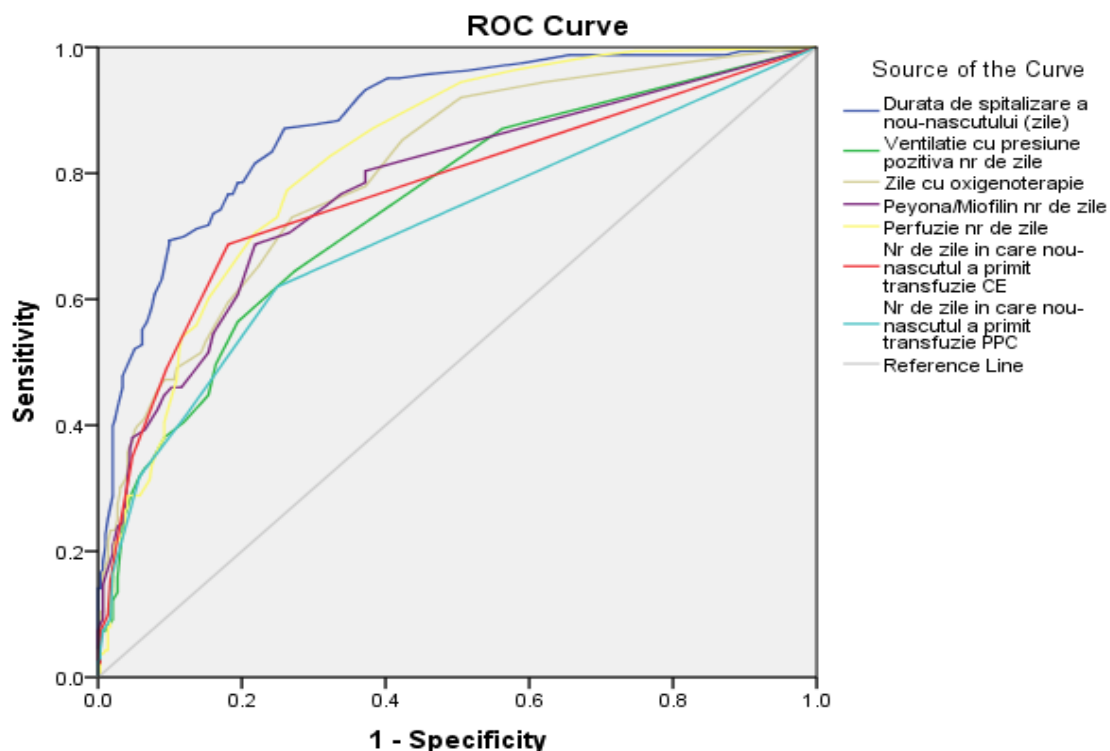
Factor	OR	Intervale de încredere	Explicații
VG < 26 de săptămâni	2.44	1.20-4.93	Prematurii cu VG < 26 de săptămâni au o tendință de 2.44 ori mai mare să dezvolte ROP decât cei cu VG > 26 SG.
VG - 26-28 săptămâni	6.94	3.78-12.72	Prematurii cu VG - 26-28 săptămâni au o tendință de 6.94 ori mai mare să dezvolte ROP decât cei cu VG > 28 de săptămâni.
VG - 29-31 săptămâni	2.23	1.44-3.45	Prematurii cu VG - 29-31 săptămâni au o tendință de 2.23 ori mai mare să dezvolte ROP decât cei cu VG > 31 de săptămâni.
Greutate < 1000 g	7.99	3.97-16.11	Prematurii cu G < 1000 g au o tendință de 7.99 ori mai mare să dezvolte ROP decât cei cu G > 1000 g.
Greutate 1001-1499g	4.76	2.95-7.69	Prematurii cu G între 1001- 1499 g au o tendință de 4.76 ori mai mare să dezvolte ROP decât cei cu o G > 1499 g
Ventilație	5.24	3.17-8.67	Prematurii ventilați au un risc de 5.24 ori mai mare să dezvolte ROP decât cei fără VPP
Surfactant	4.41	2.38-8.16	Prematurii care au primit surfactant au o tendință de 4.41 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără surfactant
Hipoxemie	2.62	1.77-3.87	Prematurii cu hipoxemie au o tendință de 2.62 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hipoxie

Hiperoxie	5.83	3.66-9.29	Prematurii cu hiperoxie au o tendință de 5.83 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hiperoxie
Hipocapnee	4.56	2.90-7.17	Prematurii cu hipocapnee au o tendință de 4.56 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hipocapnee.
Hipercapnee	2.75	1.72-4.40	Prematurii cu hipercapnee au o tendință de 2.75 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hipercapnee.
Acidoza	3.66	2.44-5.47	Prematurii cu acidoză au o tendință de 3.66 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără acidoză.
Hiperglicemie	3.77	1.26-11.22	Prematurii cu hiperglicemie au o tendință de 3.77 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hiperglicemie.
Cortizon postnatal	5.18	3.38-7.95	Prematurii care au primit cortizon au o tendință de 5.18 ori mai mare să facă ROP față de cei fără cortizon.
Dopamina	5.06	3.28-7.78	Prematurii care au primit dopamină au o tendință de 5.06 ori mai mare să facă ROP față de cei fără dopamină.
Peyona / Miofilin	7.14	4.55-11.21	Prematurii care au primit Peyona/Miofilin au o tendință de 7.14 ori mai mare să facă ROP față de cei fără acest tratament.
Perfuzii / NPT	44.50	6.11-324.07	Prematurii carora li s-au administrat perfuzii au o tendință de 44.50 de ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără perfuzii/NPT
Lipide intravenos	5.03	3.32-7.63	Prematurii care au primit lipide au o tendință de 5.03 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără lipide.
Transfuzii cu CE	9.63	6.22-14.92	Prematurii care au primit transfuzii cu CE au o tendință de 9.63 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără transfuzii
Transfuzii cu PPC	4.80	3.19-7.22	Prematurii care au primit PPC au o tendință de 4.80 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei care nu au primit PPC.
SDR (detresă respiratorie)	4.62	2.79-7.64	SDR conferă o tendință de 4.62 de ori mai mare pentru apariția ROP față de cei fără.
Hipoxie perinatală medie (Apgar 4-6)	2.44	1.56-3.81	Prematurii cu hipoxie medie au o tendință de 2.44 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hipoxie perinatală.
Hipoxie perinatală severă (Apgar 1-3)	3.14	1.75-5.66	Prematurii cu hipoxie severă au o tendință de 3.14 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hipoxie perinatală.
Apnee	2.79	0.97-7.98	Prematurii cu apnee au o tendință de 2.79 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără apnee.

Anemie	4.13	2.62-6.51	Prematurii cu anemie au o tendință de 4.13 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără anemie
Sepsis	4.98	1.30-19.04	Prematurii cu sepsis au o tendință de 4.98 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără sepsis
Hemoragie cerebrală	4.93	3.19-7.61	Hemoragia cerebrală conferă o tendință de 4.93 ori mai mare pentru apariția ROP față de cei fără hemoragie
Convulsii	4.21	1.27-13.90	Prematurii cu convulsii au o tendință de 4.21 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără convulsii.
Hidrocefalie posthemoragică	6.52	1.33-31.76	Prematurii cu hidrocefalie posthemoragică au o tendință de 6.52 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără hidrocefalie.
Retardul creșterii intrauterine(RCIU)	23	2.96-178.68	Prematurii cu RCIU au o tendință de 23 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără RCIU
Izoimunizare fetomaternală	3.33	1.09-10.12	Izoimunizarea la prematur conferă o tendință de 3.33 ori mai mare să dezvolte ROP față de cei fără izoimunizare

Tabel nr. 9 Calculul șanselor riscului (OR) pentru variabilele studiate

În completarea datelor anterior prezentate, am utilizat și curba ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) pentru a valida câteva dintre variabilele pe care le-am determinat și anterior ca fiind factori de risc pentru apariția ROP. Această metodă aduce în plus informații despre sensibilitatea și specificitatea relației care se stabilește între expunere și boală.



Grafic nr. 12 - Curba ROC pentru 8 dintre variabilele studiate

Variabila testată: Durata de spitalizare a nou-născutului (zile)

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.884	0.016	0.000	0.853	0.915

Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul este internat mai mult de 30 de zile, acesta va avea risc de ROP (sensibilitate - 70%, specificitate - 87%)

Variabila testată: Zile cu oxigenoterapie

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.800	0.021	0.000	0.759	0.841

Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul este supus oxigenoterapiei mai mult de 7 zile, acesta va avea risc de ROP (sensibilitate- 64%, specificitate- 78%)

Variabila testată: Perfuzie (nr de zile)

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.820	0.019	0.000	0.782	0.858

Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul este supus unui tratament cu perfuzii mai mult de 9 zile, acesta va avea ROP (sensibilitate - 71%, specificitate - 75%)

Variabila testată: ventilația cu presiune pozitivă VPP (zile)

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0,743	0.024	0.000	0.695	0.790

Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul este supus unui tratament cu VPP mai mult de 3 zile, acesta va avea ROP (sensibilitate - 56%, specificitate - 81%)

Variabila testată: Tratament cu cofeină/miofilin

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.774	0,023	0.000	0.728	0.819

Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul primește tratament cu peyona/miofilin de 6 zile, acesta va avea ROP (sensibilitate- 68%, specificitate- 79%)

Variabila testată: transfuzii cu CE

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.768	0.024	0.000	0.720	0.816

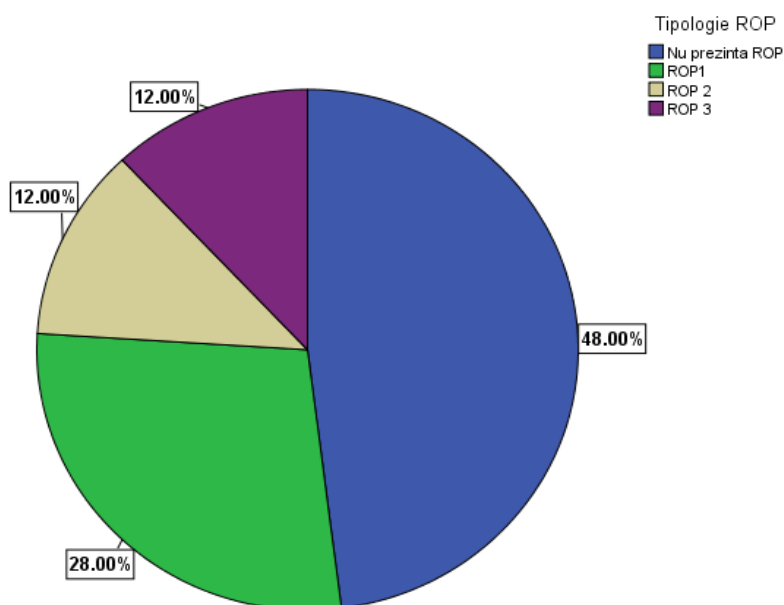
Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul primește transfuzii cu CE mai mult de 2 zile (2x) , acesta va avea ROP (sensibilitate - 47%, specificitate - 90%)

Variabila testată: transfuzii cu PPC

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.704	0.026	0.000	0,652	0.755

Conform AUC modelul este bun. Dacă nou-născutul primește transfuzii cu PPC mai mult de 2 zile (2x), acesta va avea ROP (sensibilitate - 41%, specificitate - 88%)

Lotul B a fost supus aceleiași analize ca și lotul A, la care am adăugat o variabilă suplimentară, potențial implicată în fiziopatologia ROP: nivelul seric al factorului de creștere insulin-like IGF1. Există ipoteza că deficitul de IGF1 intervine în procesul de vascularizație patologică din ROP, de aceea ne-am așteptat ca nivelul seric al IGF1 la nou născuții care dezvoltă ROP trebuie să fie mai redus. Rezultatele acestei cercetări au fost însă diferite. Dintre cei 50 de pacienți incluși în lot, 26 de nou născuți au fost diagnosticați cu ROP la examenul oftalmologic, ceea ce corespunde unui procent de 52%. Dintre aceștia 14 au avut ROP 1, (28%), 6 – ROP 2 (12%), și 6 – ROP 3 (12%) (n=50)



Grafic nr. 13 Incidența și gravitatea ROP în lotul B (studiul secundar)

Raportat la vârsta de gestație și stadiul ROP, am înregistrat următoarea distribuție a cazurilor:

Vârsta gestație	TOTAL pacienți	ROP1	ROP2	ROP3	Total ROP	FARA ROP
32-34 SG	22	7 (31,8%)	2 (9,1%)	0	9 (40,9%)	13 (59,1%)
29-31 SG	10	1 (10%)	0	0	1 (10%)	9 (90%)
26-28 SG	14	6 (42,8)	4 (28,6%)	3 (21,4%)	13 (92,8%)	1 (7,2%)
Sub 26	4	0	0	3 (75%)	3 (75%)	1 (25%)

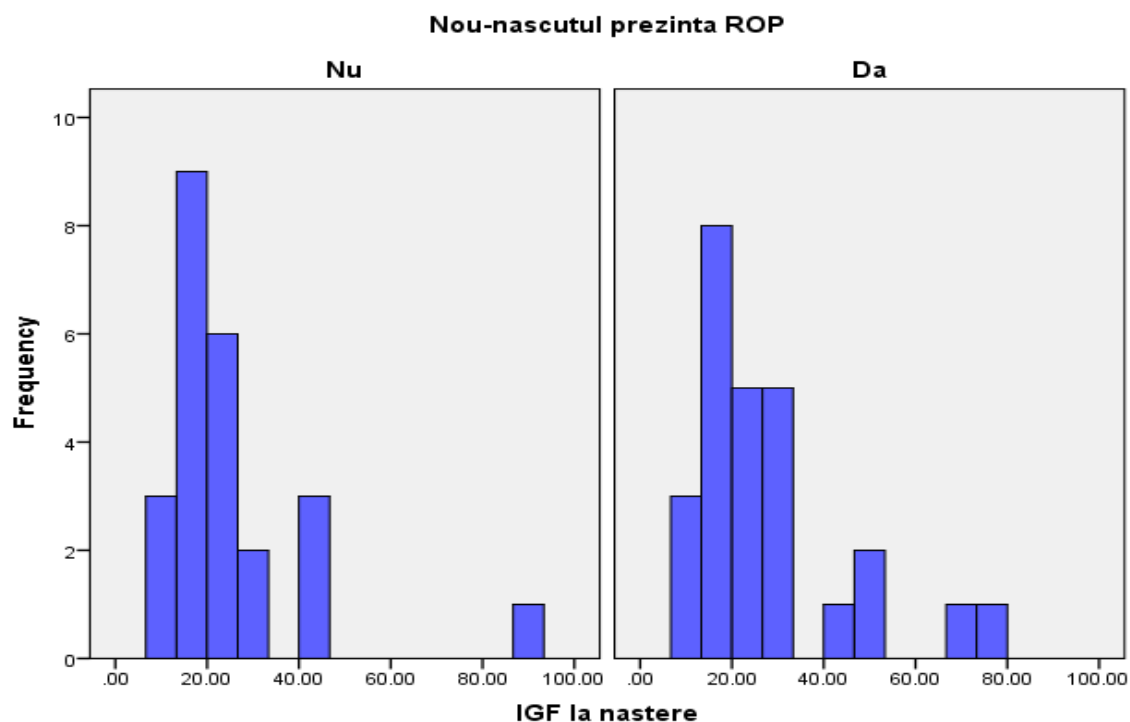
Tabel nr. 10 Distribuția prematurilor din lotul B pe VG și stadiu ROP

Repartiția în funcție de greutate și stadiul ROP a pacienților din lot următoarea:

Greutate	TOTAL pacienți	ROP1	ROP2	ROP3	ROP TOTAL	FARA ROP
Peste 2000g	5	0	0	0	0	5 (100%)
1500–1999g	19	7 (36,8%)	1 (5,3%)	0	8 (42,1%)	11 (57,9%)
1000-1499g	14	5 (35,7%)	2 (14,3%)	1 (7,14%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)
Sub 1000g	12	2 (16,7%)	3 (25%)	5 (41,7%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)

Tabel nr. 11 Distribuția prematurilor din lotul B pe G și stadiu ROP

Ceea ce ne-a interesat în primul rând a fost analiza semnificației valorii IGF1 la naștere, relația acesteia cu sexul, vârsta de gestație, greutatea la naștere și riscul de a face ROP ulterior. Valorile obținute însă nu au fost strict corelate cu greutatea, vârsta de gestație sau cu riscul de ROP și nici nu au diferit semnificativ între cele două sexe.



Grafic nr. 14 Valorile IGF1 la naștere la prematurii din lotul B

Interesant a fost însă că, dintre cei 50 de pacienți incluși în lot, 13 (26%) au fost diagnosticați cu retard de creștere intrauterină; la aceștia, valoarea IGF1 seric la naștere a fost în 11/13 cazuri (84,6%) sub valorile medii, confirmând legatura între statusul metabolic deficitar și valoarea IGF1 la acest moment.

Deoarece valorile obținute la determinarea nivelului seric al IGF1 pentru pacienții selecționați s-au încadrat în majoritate în limite normale, raportat la referința laboratorului cu care am colaborat (11-100 ng/ml), am calculat valorile medii la naștere și apoi săptămânale ale determinărilor apreciind deviațiile semnificative față de medie, $< / > 2SD$ (tabel 10).

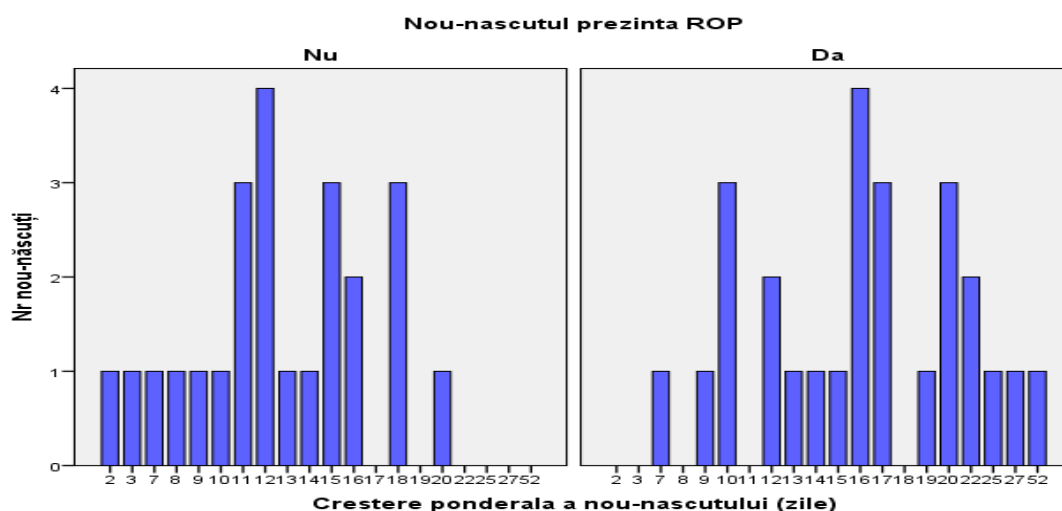
	IGF1 la naștere		IGF1 la 1 săpt.		IGF1 la 2 sept.		IGF1 la 3 sept.		IGF la 4 săpt.	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Fara ROP (n=24)	25.18	17,09	27,37	15,15	38.89	20.86	59.27	22.22	67.17	17.36
Cu ROP (n=26)	27.20	16,96	25,00	11,92	24.88	11.97	31.72	18.95	37.06	20.18
Semnif	t=0.41 (p>0.05)		T=-0.61 (p>0.05)		T=-2.94 (p<0.05)		T=-4.72 (p<0.001)		T=-5.63 (p<0.001)	

Tabel nr. 12 Valorile medii ale IGF1 seric la naștere și apoi în dinamică

Teoretic modificările valorii serice a IGF1 sunt paralele cu sporul ponderal postnatal; dacă deficitul de IGF1 este suspectat că favorizează apariția ROP, am investigat ipoteza că redresarea curbei ponderale este întârziată la prematurii care dezvoltă ROP.

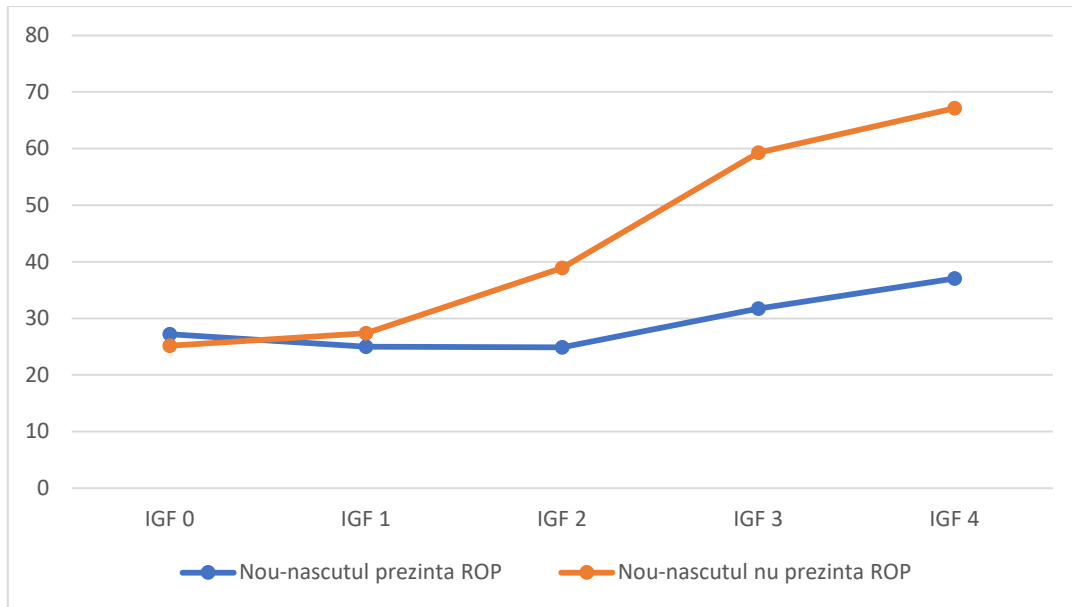
	Greutate (g)		Vârsta de gestație (săpt)		Creștere postnatala (zile)	
	Medie	SD	Medie	SD	Medie	SD
Fără ROP (n=24)	1614.58	440.82	31.04	2.09	12.42	4.52
Cu ROP (n=26)	1208.46	353.00	28.69	2.86	17.46	8.62
Semnificatie	t=-3.28 (p<0.01)		t=-3.60 (p<0.01)		T=2.55 (p<0.05)	

Tabel nr. 13 Sporul ponderal postnatal comparativ la pacienții cu ROP și fără ROP



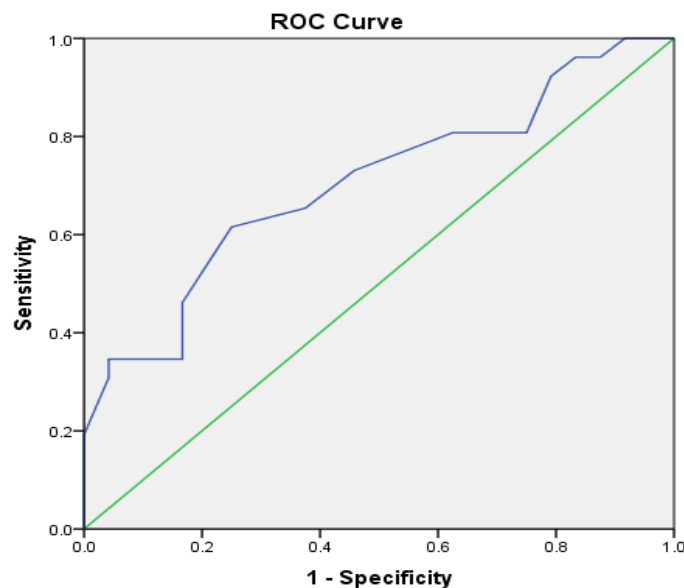
Grafic nr. 15 Creșterea ponderală postnatală la pacienții cu ROP vs cei fără ROP

Se remarcă o diferență între modelul creșterii ponderale postnatale la prematurii cu ROP și fără ROP, în sensul că cei care prezintă afectare oculară cresc mai lent și mai puțin. Acest lucru se corelează cu variațiile nivelului seric al factorului de creștere insulin like IGF1 ilustrat în graficul următor. Se demonstrează astfel că este posibilă estimarea riscului de ROP prin analiza variațiilor IGF1 seric și aprecierea ratei de creștere postnatală. Graficul următor prezintă diferența între dinamica IGF1 la prematurii cu ROP față de cei fără ROP.



Grafic nr. 16 Evoluția în dinamică a valorilor IGF1 în perioada neonatală

Aplicarea calcului sensibilității și specificității sporului ponderal postnatal ca metodă de apreciere a riscului de ROP (curba ROC) a generat următorul grafic:



Grafic nr. 16 Curba ROC pentru creșterea ponderală a prematurilor din lotul B

Variabila testată: Creșterea ponderală postnatală a nou-născutului (zile)

Zona de sub curbă (AUC)	Eroare standard	Nivel de semnificație statistică (p)	95% Interval de încredere	
			Limita inferioară	Limita superioară
0.704	0.074	0.013	0.560	0.849

Dacă AUC are o valoare de 0.70 ($p < 0.05$) atunci previziunea modelului este satisfăcătoare. În funcție de sensibilitate și specificitate s-a concluzionat că nou-născuții care au creștere ponderală după 12-15 zile de la naștere, vor prezenta ROP.

IV. DISCUȚII

Cele 2 loturi A și B au fost formate din prematuri cu vârsta de gestație mai mică sau egală de 34 de săptămâni; au existat însă diferențe la nivelul vârstei de gestație medii (31,12 săptămâni în lotul A față de 29,82 săptămâni în lotul B) și a greutateii medii (1729,20 g în lotul A față de 1403,4 g în lotul B). Incidența ROP în cele două loturi a fost și ea diferită: în lotul A incidența globală a ROP a fost de 35,7%. În lotul B incidența ROP a fost mai mare (52%), demonstrând importanța vârstei de gestație și greutateii în determinismul bolii.

Global vârsta de gestație medie a fost de 31,04 săptămâni la pacienții fără ROP și 28,68 săptămâni la pacienții cu ROP, o diferență semnificativă statistic ($t=3,60$, $p < 0,01$). În ambele loturi (A și B) incidența ROP a fost direct proporțională cu gradul imaturității pentru intervalul 26-34 de săptămâni de gestație. Surprinzător, la vârste de gestație sub 26 de săptămâni incidența ROP scade față de subgrupul de 26-28 de săptămâni, fiind însă superioară celorlalte categorii de vârstă. Acest lucru sugerează că singură, vârsta de gestație nu crește incidența bolii. Analizând situația pe stadii de gravitate, în ambele loturi se remarcă o predominanță netă a stadiului 3 la vârste de gestație mai mici ceea ce sugerează că vârsta de gestație mică este un factor predictiv pentru gravitatea bolii.

În ambele loturi (A și B), incidența ROP este invers proporțională cu greutatea la naștere, cele mai multe cazuri fiind înregistrate la nou născuții cu greutate sub 1000g (78%, respectiv 83,3%). Greutatea medie a pacienților fără ROP a fost de 1614,58 g, iar în grupul pacienților cu ROP a fost de 1208,46 g ($t=3,28$, $p < 0,01$). Putem afirma deci că greutatea mică la naștere este un factor de risc major pentru apariția ROP. Acest lucru se realizează probabil prin intermediul deficitului de factor de creștere insulin-like (IGF1), implicat în patogeniza ROP; studiul nostru a relevat că la vârste de gestație similare, dacă există și un deficit de creștere intrauterină, pacientul prezintă un risc mai mare de a dezvolta ROP. Greutatea este deci un factor predictiv mai bun pentru riscul de ROP decât vârsta de gestație. Deoarece am descoperit o frecvență crescută a stadiilor 2 și 3 la prematurii cu greutate sub 1000 g, se poate afirma și că greutatea mică la naștere este și un factor agravant pentru ROP.

Raportat pe sexe, am observat că formele grave se întâlnesc mai frecvent la sexul feminin, însă fără semnificație statistică. Grupul sangvin nu influențează incidența sau gravitatea ROP. Același lucru se poate afirma despre procedura de fertilizarea in vitro (FIV). Similar, nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între prematurii cu ROP și cei fără ROP proveniți din sarcini multiple. Interesant este însă că, în cazurile în care numai

unul dintre gemeni / tripleți este afectat, complicația interesează al doilea sau al treilea copil, ceea ce s-ar putea explica prin riscul mai mare de a suferi hipoxie la naștere.

În analiza factorilor de risc atenatali pentru ROP, deși au fost mai numeroase cazurile de infecții, trombofilie, hemoragii antenatale, hipertensiune și diabet zaharat, calculul statistic nu a evidențiat diferențe semnificative la nivelul acestor variabile între prematurii cu ROP și cei fără ROP, deci aceste afecțiuni materne nu pot fi considerate factori de risc. În ambele loturi (A și B) însă, analiza statistică a demonstrat că există o diferență semnificativ statistică ($p < 0,05$) între pacienții cu ROP și cei fără ROP diagnosticați cu restricție de creștere intrauterină (RCIU). Riscul estimat, $OR = 23$ înseamnă că există un risc mai mare de 23 de ori pentru un prematur cu RCIU de a face ROP comparativ cu unul fără RCIU, fapt explicat probabil prin deficitul de IGF1, comun ambelor afecțiuni.

O altă patologie de sarcină mai frecvent întâlnită la prematurii cu ROP față de cei fără ROP este izoimunizarea fetomaternală. Testele statistice au demonstrat că diferența este semnificativă statistic ($p < 0,05$), iar calculul riscului a generat $OR = 3,33$, adică există un risc de 3,33 ori mai mare pentru nou născuții cu izoimunizare de a face ROP față de cei fără izoimunizare. Această constatare este o noutate absolută, care nu a mai fost luată în considerare sau studiată anterior și s-ar putea explica prin anemia pe care o induce, creșterea necesarului de sânge și fototerapia asociată frecvent, toate acestea fiind factori de risc pentru apariția ROP.

Dintre factorii postnatali posibil implicați în apariția ROP, primul vizat și mult analizat de la descoperirea bolii, a fost oxigenoterapia. Și în cercetarea noastră analiza statistică a confirmat rolul de factor de risc al oxigenului pentru apariția ROP (testul t – Student, testul X^2 , OR, curba ROC). În sprijinul acestui fapt este și că scorul Apgar mic și hipoxia perinatală (gradul II și III), care implică oxigenoterapie, au fost calculați ca factori de risc; nou născuții cu ROP au avut scoruri Apgar mai mici decât cei fără ROP ($p < 0,05$). În ceea ce privește diagnosticul de hipoxie perinatală, formele medie și severă se asociază cu un risc crescut de ROP ($p < 0,05$), iar calculul șanselor (OR) este de asemenea în favoarea asocierii cu ROP (prematurii cu hipoxie medie au o tendință de 2,44 ori mai mare să dezvolte ROP, iar cei cu hipoxie severă au o tendință de 3,14 ori mai mare comparativ cu prematurii fără hipoxie).

Pentru oxigenoterapia cu concentrații mai mari de 40%, am evaluat zilele de ventilație cu presine pozitivă (VPP). Ceea ce a rezultat din calculele matematice a demonstrat că VPP este un factor de risc semnificativ pentru apariția ROP (testul Student $p < 0,001$, $t = 7,445$, testul X^2 $p < 0,05$, $OR = 5,24$, adică există o tendință de 5,24 de ori mai mare pentru un prematur care a necesitat VPP să facă ROP). Analiza curbei ROC semnalează cu sensibilitate 56% și specificitate 81% că o durată a VPP mai mare de 3 zile este asociată cu apariția ROP.

Oxigenoterapia cu concentrații mai mici de 40% a fost necesară la pacienții cu ROP pe o durată mai mare comparativ cu cei fără ROP ($p < 0,001$). Curba ROC semnalează cu sensibilitate 64% și specificitate 78% că o durată a oxigenoterapiei peste 7 zile este asociată cu apariția ROP.

Administrarea de surfactant alveolar, care îmbunătățește prognosticul sindromului de detresă respiratorie de prematuritate, deci reduce numărul de zile de ventilație, oxigenoterapie, precum și complicațiile legate de acestea ar trebui să reducă numărul de cazuri de ROP, ceea ce corespunde constatării în lotul studiat că majoritatea prematurilor care au făcut ROP nu a primit surfactant alveolar (79%, $p < 0,05$). Calculul riscului estimat însă a fost pozitiv, $OR = 4,41$, ceea ce indică un risc de 4,41 de ori mai mare pentru prematurii care au primit surfactant

de a face ROP. Această aparentă contradicție se explică probabil prin faptul că acești pacienți au avut cele mai grave forme de boală pulmonară și au acumulat probabil și alte riscuri.

Sindromul de detresă respiratorie (SDR) și apneea de prematuritate fac parte dintre patologiile frecvente ale prematurului care implică administrare de oxigen, deci cresc teoretic riscul de ROP. Analiza statistică a confirmat existența unei diferențe semnificative între pacienții cu ROP față de cei fără ROP, la nivelul acestor 2 diagnostice asociate (testul X^2 $p < 0,05$), iar calculul riscului (OR) a fost de 4,62 pentru SDR (adică există un risc de 4,62 ori mai mare pentru prematurii cu SDR de a face ROP față de cei fără SDR) și de 2,79 pentru apneea de prematuritate (adică există un risc de 2,79 ori mai mare pentru prematurii cu crize de apnee de a face ROP față de cei fără aceste manifestări). Putem afirma deci că SDR și apneea de prematuritate sunt factori de risc pentru ROP.

Întrucât mecanismele fiziopatologice ale apariției ROP au la bază variațiile oxigenării retiniene, hiperoxia generând supresia dezvoltării vasculare, iar hipoxia fiind un trigger pentru declanșarea proceselor de neovascularizație și angiogeneză, valorile gazelor sangvine (oxigen și dioxid de carbon) la prematurii cu ROP față de cei fără ROP au arătat diferențe semnificative la nivelul tuturor celor 4 variabile (hipo și hiperoxia, hipo și hipercarbă, $p < 0,05$). La calculul riscului, am obținut valori ale OR de 2,62 pentru hipoxemie (adică un prematur cu hipoxemia are risc de a face ROP de 2,62 de ori mai mare decât unul fără hipoxemie), 5,83 pentru hiperoxie (riscul unui prematur cu hiperoxie de a face ROP este de 5,83 ori mai mare decât al unuia fără hiperoxie), 4,56 pentru hipocarbă (riscul unui prematur cu hipocarbă de a face ROP este de 4,56 ori mai mare decât al unuia fără hipocarbă) și 2,75 pentru hipercarbă (riscul de a face ROP al unui prematur cu hipercarbă este de 2,75 de ori mai mare decât al unuia fără hipercarbă). Frecvența hiperoxiei este paralelă cu a hipocarbiei și înseamnă o hiperventilație (o ventilație excesivă a cazurilor), care re-confirmă efectul nociv al oxigenului (riscul devine mai mare decât beneficiul). În celelalte două cazuri (hipoxemia și hipercarbă) probabil efectul de factor de risc este datorat bolii de bază pulmonare.

În ceea ce privește acidoza, din cercetarea noastră a reieșit că dintre bolnavii cu ROP, 68,96% au avut o scădere a pH-ului sangvin, în timp ce 31,14% nu, diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$), deci acidoza este un factor de risc pentru ROP. Riscul de a face ROP la prematurii cu acidoză a fost calculat la 3,66, adică un prematur cu acidoză are risc de 3,66 ori mai mare să facă ROP decât unul fără acidoză. Cât privește influența asupra stadiilor de gravitate, comparația între stadii arată diferențe mai mari la stadiul 2 și 3, deci poate fi și un indicator pentru gravitatea bolii.

Am analizat în continuare efectul unora dintre medicamentele administrate prematurilor în perioada postnatală (dopamină, cortizon, cofeină, miofilin) asupra frecvenței de apariție a ROP. Calculul statistic a dezvăluit diferențe semnificative statistic între lotul cu ROP și fără ROP ($p < 0,05$), iar calculul riscului indică OR de 5,06 la dopamină (un prematur care primește dopamină are risc de a face ROP de 5,06 ori mai mare decât unul care nu primește acest tratament) și de 5,18 la cortizon (un prematur care primește cortizon are risc de a face ROP de 5,06 ori mai mare decât unul care nu primește acest tratament). Putem deci afirma că administrarea dopaminei și cortizonului la prematuri crește riscul de ROP. Analiza pe stadii de boală indică diferențe mai mari în ceea ce privește asocierea ROP cu aceste medicamente mai ales la stadiul 3 ceea ce sugerează și că acestea sunt predictive în special pentru stadiile mai grave. Administrarea de peyona sau miofilin în lotul prematurilor cu ROP a fost de 80,84%

($p < 0,001$); aceste cifre confirmă că aceste medicamente reprezintă factori de risc. Estimarea riscului a evidențiat un OR de 7,14, adică un prematur cu tratament de stimulare a centrului respirator are risc de 7,14 ori mai mare de a face ROP față de unul care nu primește acest tratament. Analiza curbei ROC confirmă și ea că administrarea de peyona / miofilin reprezintă un risc crescut pentru ROP; dacă prematurul primește acest tratament mai mult de 6 zile el va face ROP, metodă ce poate prezice riscul cu o sensibilitate de 68% și specificitate de 79%. Rezultatul nostru contrazice ipotezele din literatura medicală care speculează rolul protector al acestor medicamente asupra ROP, prin intermediul adenozei (60).

Cercetarea noastră a evidențiat de asemenea o frecvență mai mare de apariție a ROP la copiii anemici și politransfuzati. Există diferențe semnificative statistic între cele 2 loturi ($t=10,05$, $p < 0,001$, la testul X^2 , $p < 0,05$) atât în ceea ce privește diagnosticul de anemie, cât și administrarea de transfuzii cu concentrat eritocitar. Un procent de 66,86% dintre pacienții cu ROP au avut și anemie, iar dintre cei fără ROP numai 13,25% au acest diagnostic secundar. Am evidențiat o legătură de condiționalitate și cu numărul de transfuzii primite: la sub 3 transfuzii, 61,4% dintre pacienți au ROP și 38,6% nu au ROP, iar la peste 3 transfuzii, raportul crește la 75% la 25%, pacienți cu ROP față de cei fără ROP. Calculul riscului, OR este 4,13 pentru anemie (adică un prematur cu anemie are un risc crescut de a face ROP de 4,13 ori mai mare decât unul fără anemie) și 9,63 pentru transfuziile de sânge (adică un prematur transfuzat cu concentrat eritocitar are un risc crescut de a face ROP de 9,63 ori mai mare decât unul care nu a primit transfuzii). Curba ROC pentru transfuzia cu concentrat eritocitar semnalează că la un număr de transfuzii de peste 2, prematurul va face ROP (sensibilitate 47%, specificitate 90%). Putem deci confirma și prin cercetarea noastră că anemia și transfuziile cu concentrat eritocitar sunt factori de risc certți pentru ROP. Similar, administrarea de plasmă proaspătă este un factor de risc pentru apariția ROP. Acest rezultat, contrar altor studii (21), s-ar putea datora faptului că utilizarea acestui tratament la prematuri este de obicei legată de existența hemoragiei cerebrale, care, vom demonstra mai jos este un factor de risc, agravant pentru ROP.

Analiza co-morbidităților prematurilor din lotul studiat a evidențiat că, în afara condițiilor patologice deja discutate, există o frecvență crescută a asocierii ROP cu hemoragia cerebrală și hidrocefalia posthemoragică. În lotul pacienților cu ROP prezența hemoragiei cerebrale este de 47,62%, față de 15,56% în lotul fără ROP ($p < 0,05$). În ceea ce privește hidrocefalia posthemoragică, ea a fost diagnosticată la 4,167% la bolnavii cu ROP și de numai 0,662% la bolnavii fără ROP ($p < 0,05$). Calculul riscului OR a fost de 4,93 pentru hemoragia cerebrală (adică un prematur cu hemoragie cerebrală are risc de 4,93 ori mai mare de a face ROP față de un prematur fără hemoragie) și de 6,52 pentru hidrocefalia posthemoragică (un prematur cu hidrocefalie are un risc de 6,52 ori mai mare de a face ROP față de un prematur fără hidrocefalie).

Un alt diagnostic care se asociază frecvent cu ROP este sepsisul neonatal, probabil datorită statusului inflamator ce eliberează citokine și alte substanțe vasoactive potențial implicate în geneza ROP. În cercetarea noastră septicemia a fost identificată la 4,762% în lotul cu ROP față de 0,993% în lotul fără ROP ($p < 0,05$), iar șansa de risc pentru ROP pentru prematurii cu sepsis este de 4,98 (adică un prematur cu sepsis are un risc de 4,98 ori mai mare de a face ROP față de un prematur fără sepsis).

Dintre tulburările metabolismului glucidic, în cercetarea noastră hipoglicemia a fost întâlnită mai frecvent în valori absolute și procentual comparativ cu hiperglicemia, dar calculele statistice au demonstrat că diferențe semnificative între lotul pacienților cu ROP și cel cu pacienți fără ROP se semnalează numai la nivelul variabilei hiperglicemie ($p < 0,05$), iar șansa de risc pentru ROP la prematurii cu hiperglicemie este de 3,77 (adică un prematur cu hiperglicemie are șanse de 3,77 ori mai mari de a face ROP, comparativ cu cei fără hiperglicemie).

Expunerea la fototerapie a pacienților din studiul nostru a fost de 74,25% dintre prematurii cu ROP ($p < 0,05$). Din punct de vedere al gravității ROP, se constată că diferențele sunt mai mari la pacienții diagnosticați cu ROP 1 și 2 și mai mici la pacienții diagnosticați cu ROP stadiul 3, ceea ce sugerează că fototerapia, deși poate fi considerat un factor de risc pentru ROP, nu influențează gravitatea bolii.

Analiza tipului de alimentație, momentul inițierii alimentației enterale și durata nutriției parenterale, precum și a compoziției aportului nutritiv au oferit următoarele informații: un procent covârșitor de cazuri (99,4%) dintre pacienții cu ROP au avut nevoie de nutriție parenterală (NP) sau perfuzii endovenoase (PEV), $p < 0,001$ la testul Student, $p < 0,05$ la testul X^2 confirmând că necesarul crescut de NPT/PEV este un factor de risc major pentru ROP. Cu cât durata nutriției parenterale se prelungeste, riscul crește. Un procent de 65,9% din prematurii cu ROP au avut PEV peste 14 zile, iar dintre prematurii fără ROP 68,1 % au avut PEV sub 14 zile. Calculul riscului a oferit un OR de 44,05, adică riscul unui prematur care primește NPT/PEV de a face ROP este de 44,05 ori mai mare decât al unui prematur fără PEV. Analiza curbei ROP a semnalat că un prematur care primește PEV/NPT peste 9 zile va face ROP cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 75%. Calculul statistic a relevat diferențe semnificative statistic între lotul cu ROP față de cel fără ROP și referitor la momentul inițierii alimentației enterale; cu cât acest lucru s-a făcut mai devreme, cu atât riscul a fost mai redus ($p < 0,05$).

Investigarea sporului ponderal postnatal și a modului în care acesta s-a corelat cu ROP a evidențiat că, în lotul A, redresarea greutății a început mai devreme pentru prematurii fără ROP (2-5 zile) față de cei cu ROP (6-12 zile), iar majoritatea prematurilor fără ROP au avut spor ponderal până în ziua a 7 a (71,2%), în timp ce la ceilalți curba ponderală a devenit ascendentă după 7 zile, diferențe semnificativ statistice ($p < 0,001$).

În lotul B creșterea ponderală medie a pacienților cu ROP a fost de 17,46 zile, față de 12,42 zile la pacienții fără ROP ($p < 0,05$). Curba ROC pentru creșterea ponderală postnatală a relevat că prematurii care au spor ponderal după 12-15 zile vor face ROP, cu o sensibilitate de 56% și o specificitate de 84%. Se confirmă deci rolul de factor de risc al întârzierii creșterii ponderale postnatale pentru apariția ROP, sau exprimat altfel, rolul protector pe care o alimentație eficientă finalizată printr-o creștere ponderală rapidă îl poate avea împotriva complicației oculare de prematuritate.

Obiectivul principal al cercetării în lotul B a vizat în principal analiza importanței factorului de creștere insulin like IGF1 în tulburările de creștere și în fiziopatologia ROP. Am pornit de la premisa demonstrată că factorul de creștere insulin like (IGF1) are un rol important pentru creșterea somatică și cerebrală atât a fătului cât și a nou născutului. Există în general o corelație între greutatea la naștere, lungimea și nivelul IGF1 din cordonul ombilical (61). În studiul nostru valoarea IGF1 seric și greutatea la naștere nu a fost concordantă pentru toți prematurii, în schimb am identificat la nou născuții cu deficit de creștere intrauterină o valoare mai mică decât 2SD a nivelului seric al IGF1 la naștere, comparativ cu media.

Deoarece valorile obținute au fost în majoritate cuprinse între limitele normale ale laboratorului (11-100 ng/ml), valori probabil de la adult, am făcut o raportare a valorilor obținute față de media calculată statistic, întrucât nu am avut alte referințe. Un beneficiu al acestei cercetări îl reprezintă și documentarea unor valori ale nivelului seric al IGF 1 la prematuri, întrucât acestea nu se regăsesc în literatura de specialitate.

Rezultatele obținute în studiul de față la dozarea nivelului seric al IGF1 la naștere și în prima săptămână de viață nu s-au corelat semnificativ cu riscul de apariție a ROP. Conform teoriilor fiziopatologice prezentate anterior, nivelul IGF1 seric ar trebui să fie scăzut la pacienții cu ROP în faza I (hiperoxică); această fază este greu de delimitat în timp din punct de vedere clinic, de aceea valorile mai mari pe care le-am obținut la prematurii care au dezvoltat ROP, pot reflecta de fapt tranziția la faza II fiziopatologică.

Literatura de specialitate consemnează că, spre deosebire de nou născutul la termen, sănătos, la care IGF1 crește rapid după naștere, la prematur nivelul său seric rămâne scăzut mult timp (până spre 44 de săptămâni postconcepțional), interferând cu diverse procese fiziologice, pe care le perturbă (13, 62, 63,). Ceea ce a relevat și studiul nostru este o diferență semnificativ statistică între valorile IGF1 la 2, 3 și 4 săptămâni, între pacienții cu ROP și cei fără ROP, ceea ce susține ipoteza mai sus menționată că, indiferent de nivelul IGF1 la naștere, valorile ulterioare reflectă evoluția postnatală a prematurului (toleranța alimentară, creșterea în greutate) și semnaleză riscul de a dezvolta ROP; acest lucru sugerează că factorii postnatali influențează mai mult apariția acestei complicații comparativ cu factorii prenatali.

Creșterea ponderală a pacienților din lotul B s-a corelat cu dinamica nivelului seric al IGF1 și cu incidența ROP, confirmând că statusul anabolic este un factor de protecție împotriva acestei complicații; prematurii fără ROP au avut creștere ponderală mai rapidă și niveluri serice mai mari ale IGF1 în evoluție. Nivelele scăzute de IGF1 la 2, 3 și 4 săptămâni și creșterea ponderală deficitară în această perioadă sunt semnale de alarmă pentru riscul de a face ROP, de aceea pot fi considerați factori de risc cu valoare predictivă și utilizați în consecință.

V. CONCLUZII

Retinopatia de prematuritate este o patologie, potențial gravă, invalidantă și a cărei etiologie include mulți factori ce acționează pre sau postnatal; profilaxia, diagnosticul și tratamentul ROP implică o abordare interdisciplinară obstetrician-neonatolog-oftalmolog, de aceea o cunoaștere detaliată a cauzelor și a factorilor favorizanți este utilă pentru o colaborare și o comunicare mai bună și mai ușoară a specialiștilor și obținerea unor rezultate mai bune pentru pacienți.

Lucrarea de față și-a propus să analizeze sistematic și amănunțit patologia de sarcină, aspectele patologice ale nașterii și în special toate intervențiile medicale postnatale care ar putea să determine această complicație, sau măcar să semnaleze riscul de apariție a acesteia, pentru a reduce sau a defini mai bine grupele de risc, cărora le sunt dedicate resurse umane și materiale prin Programul Național de Depistare și Tratament al ROP, ale cărui unice criterii de includere sunt vârsta de gestație și greutatea la naștere (sub 34 de săptămâni și 2000g). Ceea ce a rezultat din cercetarea noastră aduce unele plusuri cunoașterii actuale, putând fi luate în considerare ca atare sau putând constitui un punct de plecare pentru confirmare ulterioară pe o scară mai largă.

Concluziile studiului de față vor fi enumerate în continuare, în ordinea în care au reieșit ele la analiză, nu a importanței lor.

Deși imaturitatea este principala cauză a bolii, singură vârsta de gestație nu crește incidența ROP. Vorbind însă despre gravitate, putem confirma că aceasta este un factor de risc pentru stadiile avansate sau complicate (stadiul 3 sau boală plus).

Conform rezultatelor noastre, greutatea mică la naștere este un factor de risc major (potențial și singur) pentru apariția ROP; ea crește incidența bolii, dar influențează și gravitatea, invers proporțional. Comparativ cu vârsta de gestație, pare să aibă o mai mare putere predictivă.

Incidența ROP nu este influențată de apartenența la un anumit sex, dar formele grave de boală par să fie mai frecvente la pacienții de sex feminin.

Grupa sangvină sau tipul sarcinii (unică sau multiplă) nu modifică incidența sau gravitatea ROP. Am constatat însă că, în cazul pacienților cu ROP proveniți din sarcini multiple, complicația interesează mai frecvent al doilea sau al treilea copil.

Ca factori de risc prenatali pentru ROP am identificat restricția de creștere intrauterină (RCIU) și izoimunizarea fetomaternală, acesta din urmă fiind o noutate absolută, care va trebui urmărită și pe viitor.

Nașterea influențează riscul de apariție a ROP numai în cazul apariției de complicații, prin efectele negative asupra nou născutului: hipoxia perinatală moderată (indice Apgar 4-6) și severă (indice Apgar 1-3) sunt patologii asociate cu un risc crescut de a face ROP.

Dintre multiplii factori postnatali oxigenoterapia este un factor de risc pentru apariția ROP; atât concentrația de oxigen, cât și durata oxigenoterapiei sunt asociate cu risc crescut de afectare oculară. Măsurarea valorii gazelor arteriale a demonstrat că variațiile în plus sau în minus ale acestora, dar în mod special hiperoxia și hipocarbia sunt factori de risc pentru apariția ROP. Acestea însă nu influențează gravitatea bolii. Hipoxemia, pe de altă parte, se asociază mai ales cu formele grave de ROP (stadiul III și boală plus).

Ventilația cu presiune pozitivă (VPP), care înseamnă tot oxigenoterapie cu concentrații mari, a fost și ea confirmată ca un factor de risc semnificativ pentru apariția ROP, durata de ventilație crescând direct proporțional riscul. Prezența sindromului de detresă respiratorie și a apneei de prematuritate, afecțiuni care implică administrare de oxigen, uneori cu presiune pozitivă, au fost identificate și ele ca având un risc semnificativ pentru apariția ROP.

Prezența acidozei sangvine (respiratorie, metabolică sau mixtă) a fost identificată și ea ca un factor de risc pentru apariția ROP, crescând incidența bolii, dar contribuind și la gravitatea acesteia (se asociază cu stadiile avansate sau complicate).

Investigarea variațiilor metabolismului glucidic a evidențiat că hiperglicemia la prematur este un factor de risc pentru apariția ROP.

Dintre tratamentele pe care un nou născut prematur le primește frecvent postnatal am descoperit că administrarea de dopamină, cortizon și stimulentele centrului respirator (cofeina citrat/aminofilina/teofilina) cresc riscul de apariție a ROP, iar utilizarea acestor medicamente a fost evidențiată în special la pacienții cu stadii grave.

Coexistența anemiei de prematuritate și administrarea de concentrat eritrocitar sunt factori de risc confirmați pentru o incidență crescută a ROP, mai mult, cercetarea prezentă a demonstrat că riscul crește paralel cu numărul de transfuzii de sânge. Administrarea de plasmă proaspătă la prematur, deși aduce unele componente ce ar putea fi benefice pentru dezvoltarea

normală a vascularizației retiniene (factorul de creștere insulin-like, IGF1), nu numai că nu protejează, dar s-a demonstrat a fi un factor de risc pentru apariția ROP.

Studiul nostru a mai evidențiat că hemoragia cerebrală și hidrocefalia posthemoragică, complicații relativ frecvente la prematur, se asociază frecvent cu apariția ROP. Diagnosticarea precoce a hemoragiei cerebrale poate să prezică riscul tardiv de ROP, ceea ce o face un factor de risc și de alarmă pentru clinician.

Expunerea la fototerapie pentru combaterea icterului mai accentuat și / sau prelungit la prematuri se asociază frecvent cu apariția ROP, în pofida protecției oculare, deci poate fi considerat un factor de risc; analizat pe stadii de boală, nu s-a dovedit că influențează gravitatea acesteia.

Durata lungă de spitalizare, în special în compartimentul de terapie intensivă neonatală, care presupune existența de complicații și tratamente prelungite, a fost identificată și ea ca un factor de risc pentru ROP.

În ceea ce privește strategia alimentară, deși premisele sugerau că alimentația cu lapte de mamă este superioară celei cu lapte praf în prevenția ROP, studiul de față nu a putut demonstra acest lucru; importantă însă pentru reducerea incidenței ROP se dovedește inițierea precoce a alimentației enterale și reducerea zilelor de nutriție parenterală. Din contră, necesarul crescut de nutriție parenterală a fost demonstrat a fi un factor de risc major. Acest factor cu valoare predictivă însă influențează numai incidența ROP, nu și gravitatea bolii. În ceea ce privește compoziția soluțiilor perfuzabile asupra riscului de ROP, administrarea de lipide intravenos a evidențiat că această variabilă este un factor de risc. Creșterea ponderală postnatală a fost confirmată de cercetarea noastră ca având rol de factor protector, reducând incidența ROP.

Cea mai originală descoperire în cercetarea de față relevă că factorul de creștere insulin-like IGF1 poate fi util pentru determinarea precoce a riscului de ROP. Nivelele sale serice la naștere se corelează mai puțin cu vârsta de gestație și mai bine cu greutatea mică și nu au fost diferite în funcție de sex; în cazul restricției de creștere intrauterină asociată prematurității, IGF1 seric a fost mai scăzut și s-a corelat cu un risc crescut de a dezvolta ROP. Deși valorile absolute obținute pentru IGF1 sangvin la pacienții noștri nu au variat concordant cu incidența ROP, deci nu pot fi predictorii pentru riscul de a dezvolta această complicație, valorile obținute în dinamică, lipsa creșterii cu vârsta a fost semnificativă statistic; această întârziere de redresare a nivelului seric al IGF1 în prima lună de viață se corelează cu o incidență crescută a ROP și poate fi utilizată teoretic ca factor predictiv de risc crescut.

Nivelele serice de IGF1 au evoluat similar cu ritmul de creștere ponderală postnatală, invers proporțional cu riscul prematurului de a face ROP; de aceea monitorizarea sporului ponderal postnatal ar putea înlocui dozarea sangvină de IGF1, mai costisitoare, în estimarea acestui risc.

Deși gravă, ROP este o complicație prevenibilă și tratabilă dacă este diagnosticată corect și la timp, de aceea practicile noastre terapeutice trebuie ajustate în sensul de a evita factorii de risc mai sus menționați și a acorda o mai mare atenție acelor intervenții cu rol protector (alimentația enterală precoce, reducerea nutriției parenterale, aport caloric și nutritiv adecvat pentru a promova creșterea postnatală); cât privește diagnosticul precoce, bazat pe dozarea IGF1 sau înregistrarea sporului ponderal, deoarece perioada studiului și dimensiunea lotului au fost foarte mici, concluziile acestui studiu trebuie verificate la o scară mai mare. Până atunci consultul oftalmologic rămâne standardul de aur pentru diagnosticul ROP.

Bibliografie

1. Ola Didrik Saugstad - Retinopathy of Prematurity: What is new? Department of Pediatric Research Rikshospitalet Medical Center, University of Oslo, Norway, researchgate.net
2. Kimberly G. Lee, John P. Cloherty, Identifying the High Risk Newborn and Evaluating Gestational Age, Prematurity, Postmaturity, Large for Gestational Age and Small for Gestational Age Infants, in Manual of Neonatal Care, Fifth Edition, John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 3:42-56
3. Bulletin of the WHO 2010, 88:31-38, doi:102471/BLT.08.062554, who.int
4. Institutul Național de Statistică România, Indicatorii de mortalitate infantilă, insse.ro.
5. Federico Gonzales Fernandez, Development of the Retina, in Pediatric Retina, James D. Reynolds, Scott E. Olitzky, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, 1: 1-38
6. Mellor DH, Fielder AR. Dissociated visual development: electrodiagnostic studies in infants who are slow to see. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:327-335.
7. Hoyt CS, Jastrzebski G, Marg E. Delayed visual maturation in infancy. *Br J Ophthalmol* 1983;67:127-130
8. Saint-Geniez M., D'Amore, P.A.: Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature *Int. J. Dev. Biol.* 48, 1045-1058 (2004)
9. Provis J.M.: Development of the primate retinal vasculature *Prog. Ret. Eye Res.* 20, 799-821 (2001)
10. Fielder A.R., Quinn, G.E.: Retinopathy of prematurity (chapter 51). In: Taylor, D., Hoyt, C.S. (eds) *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 3rd ed, pp. 506-530, Elsevier Saunders Edinburgh (2005)
11. Mircea Ifrim, Gheorghe Niculescu, N. Bareliuc, B. Cerbulescu, Atlas de Anatomie Umană, volumul III, Sistemul Nervos și Organele de Simț, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1985, 152-165
12. Nancy A. Haming, Marilyn T. Miller, The Eye-part one: Diagnosis and Examination, in *Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*, Sixth Edition, Avroy A. Fanaroff, Richard G. Martin, volume 2, 50:1671-1677
13. Ye Sun, Ann Hellstrom, Lois E. H. Smith, Retinopathy of Prematurity, in *Fanaroff & Martins Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*, 10th Edition, volume 2, Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh, Elsevier, 2015, volume 2, 104: 1767-1774C
14. James D. Reynolds, Retinopathy of Prematurity, in *Pediatric Retina*, James D. Reynolds, Scott E. Olitzky, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, 4: 85-116
15. John A. F. Zupancic, Jane E. Stewart, Auditory and Ophthalmologic Problems, Retinopathy of Prematurity, in *Manual of Neonatal Care*, Fifth Edition, John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 35:677-683
16. Minghua L. Chen, Elizabeth N. Allred, Jonathan L. Hecht, Andrew Onderdonk, Deborah VanderVeen, David K. Wallace, Alan Leviton, Olaf Dammann, Placenta Microbiology and Histology and the Risk for Severe Retinopathy of Prematurity, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011, September; 52(10): 7052-7058
17. L. Rădulescu, A. Munteanu, O. Munteanu – Retinopathy of Prematurity, *Ginecologia.ro*, Anul 4, nr. 11, Martie 2016

18. Tarah T. Colaizy,¹ Susannah Longmuir,² Kevin Gertsch,² Michael David Abramoff,^{2,3} and Jonathan M Klein - Use of a Supplemental Oxygen Protocol to Suppress Progression of Retinopathy of Prematurity, *Clinical and Epidemiologic Research*, volume 58, issue 2, February 2017
19. Ebrahim Mikaniki, Mohammad Mikaniki, Amir Hossein Shirzadian – effects of Blood Transfusion on ROP, in *Blood Transfusions in Clinical Practice*, Dr. Puneet Kochhar (Ed), ISBN:978-9B 51-0343-1 in Tech
20. Hesse L, Eberl W., Schland M., Poets C.F., Blood Transfusions, Iron Load and ROP, *Eur. J. Pediatr.* 1997, Jun; 156(6):465-70
21. Dani C, Poggi C, Bresci C, Corsini I, Frosini S, Pratesi S – Early fresh frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity, *Transfusion*, 2014, Apr. 54 (4):1002-7, doi 10.1111/trf.12432. Epub 2013, Oct. 9
22. Tammuy Z. Movsas MD, MPH, Alan R. Spitzer, MD, Ira H Gewolb, MD, Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity, *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, volume 20, issue 4, August 2016, pages 348-352
23. D.G. Batton, C Roberts, M Tesse, MJ Maisels, Severe retinopathy of prematurity and steroid exposure, *Pediatrics*, Oct. 1992.
24. Moly Walker, Staff Writer, Steroid Treatment in Premies ups ROP Risk, *MedPage Today*, August 19, 2016
25. Padmani Karna, Jyotsna Muttineni, Linda Angell, Wilfried Karmaus, Retinopathy of Prematurity and risk factors: a prospective cohort study, *BMC Pediatrics* June 2005, 5:18
26. Michael B. Mizoguchi, Thomas G. Chu, Frederick M. Murphy, Neil Willits, Lawrence S Morse, Dopamine use is an indicator for the development of threshold retinopathy of prematurity, *British Journal of Ophthalmology*, volume 83, issue 4.
27. K. Allegaert, V. Cossey, G. Naulares, C Vanhole, H Devlieger, I Casteels, Dopamine is an indicator but not an independent risk factor for grade 3 retinopathy of prematurity in extreme low birth infants, *British Journal of Ophthalmology*, 2003, volume 88, issue 2
28. Early reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants, *Cochrane Library*, cochrane.org
29. Joshua D. Milner, Hany Z Aly, Laura B Ward, Ayman El Mohandes, Does Elevated Peak Bilirubin Protect from Retinopathy of Prematurity in Very Low Birthweight Infants?, *Journal of Perinatology* (2003) 23, 208-21. Doi: 10.1038/sj.jp.721087
30. Jean Claude Fauchere, Frances E Meier-Gibbons, Fritz Koerner, Emilio Bossi, Retinopathy of Prematurity and bilirubin: clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological antioxidant, *European Journal of Paediatrics*, May 1994, volume 153, issue 5, pp 358-362
31. Janet S. Soul, Intracranial Hemorrhage, Neurology, in *Manual of Neonatal Care*, Fifth Edition, John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 27: 523-536
32. Procianny RS, Garcia-Prats JA, Hitner HM, Adams JM, Rudolph AJ – An association between ROP and IVH in VLBW infants
33. Crow J, Rea PA, Rolfe P – ROP IVH and oxidative damage, *Pediatrics* 1986, Jan 77 (1): 129-30
34. Kelly FJ, Free Radical disorders of preterm infant, *Br. Med. Bull.* 1993, Jul; 49(3):668-78

35. Vladana Milisavljevic, Sepsis Neonatorum, in Neonatology Clinical Practice and Procedures, David K Stevenson, Ronald S Cohen, Philip Sunshine, McGraw Hill Education, 2015, 52 p 751-757
36. Kristi Washburn Tolsma, MD, Elizabeth N. Allred, MS, Minghua L. Chen, MD, MPH et al., Arch Ophthalmol. 2011;129(12): 1555-1563.doi:10.1001/archophthalmol.2011.319
37. M Mittal, Ramasubbareddy Dhanireddy, RD Higgins, Candida Sepsis and association with retinopathy of prematurity, Paediatrics, 101.654-7.10.1542/peds.101.4.654)
38. P Manzoni, A Maestri, M Leonessa, M Mostert, D Farina, G Gomirato, Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates, Journal of Perinatology (2006) 26, 23-30
39. Peter J Giannone, Craig A. Nankervis, Michael R. Stenger, Brandon Schanbacher, John Anthony Bauer – NEC and Oxidative stress, Perinatal and Prenatal Disorders pp 161-181
40. G. Chirico, Italian multicentre study on retinopathy of prematurity, European Journal of Pediatrics, November 1997, volume 156, issue 1, pp 939-943
41. Paul DA, Mackey A, Novitski A et al. Increased odds of Necrotising Enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infant, Paediatrics 2011, 127: 635-641
42. Jonathan L Slaughtered, R. Lawrence Moss, Necrotising Enterocolitis & Spontaneous Intestinal Perforation, in Neonatology – Clinical Practice & Procedures, David K Stevenson, Ronald S Cohen, Philip Sunshine, McGraw Hill Education, 2015, 37:529-536
43. Gonzalez Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V, Garcia Martin E, Rite Gracia S, Caballero Perez V, Romera Santa Barbara B, Royo Perez D, Is Patent Ductus Arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?, An. Pediatr. (Barc). 2001, Jan; 74 (1):25-30 doi:10.1016/j.anpedi.2010.08.003. Epub 2010 Dec30
44. RS Procianoy, JA Garcia-Prats, HM Hittner, JM Adams, AJ Rudolf – Use of Indometacin and its relationship to retinopathy of prematurity in very low birthweight infants, ArchDis Child. 1980, May;55(5), 362-364
45. Irena Tsui, Edward Ebani, Jamie B. Rosenberg, Uman Mian, Patent Ductus Arteriosus and Indometacin Treatment as Independent Risk Factors for Plus Disease in Retinopathy of Prematurity, PubMed, January 2013, DOI:10.3928/01913913-20130108-03
46. Pia Lundgren, Linnea Lundgren, Gunnel Hellgren, Gerd Holstrom, Anna Lena Hard, Lois E Smith, Aneta Walin, Boubou Halberg, Ann Hellstrom, Aggressive Posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple Infectious episodes and thrombocytopenia, Neonatology, 2017; 111:79-85. Doi: 10.1159/000448161, karger.com
47. Yuan Tao, Yu Dong, Cheng-wei Lu, Wei Yang, Qian Li, Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity, Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, October 2015, volume 253, issue10, pp 1791-1794
48. Umit Yolcu, Demet Y Civan, Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity, Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, December 2005, volume 253, issue 12, pp2337-2337
49. Anne Hilgrendorf, Bronchopulmonary Dysplasia, in Neonatology – Clinical Practice & Procedures, David K Stevenson, Ronald S Cohen, Philip Sunshine, McGraw Hill Education, 2015, 37:529-536

50. ClinicalTrials.gov, US National Library of Medicine, verified February 9, 2017 by National Institutes of Health Clinical center ICC/National Institute of Environmental Health Sciences NIEHS
51. Anna Lena Hard, Lois E. Smith, Ann Hellstrom, Nutrition, insulin-like growth factor 1 and retinopathy of prematurity, *Semin. Fetal Neonatal Med.* Volume 18, issue 3, June 2013, pages 136-142
52. Irene Martin del Estal, Rocio Garcia de la Garza, Inma Castilla-Cortazar Larrea, Intrauterine Growth Retardation (IUGR), as a Novel Condition of Insulin Like Growth Factor1 (IGF-1) Deficiency, *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, vol. 170, pp1-35
53. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, Källen K, Holmström G, Hård AL, Smith LE, Löfqvist C, Hellström A., WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants, *PloS One*, 2013, Sep 12;8(9): e73256.doi 10.1371/journal.pone.0073256. eCollection 2013
54. Connor KM, et al. Increased dietary intake of omega 3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis, *Nat Med.* 2007; 13(7):868-873
55. Richard E. Wilker, Hypoglycemia and Hyperglycemia, in *Manual of Neonatal Care*, John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 35:677-682
56. Shakir Mohamed, Jeffery C Murray, John M Dagle, Tarah Colaizy Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity –, *BMC Pediatrics* may 2013
57. Garg R, Agthe AG, Donohoe PK, Lehmann CU: Hyperglycemia and rethinopathy of prematurity in VLBW infants. *Biol. Neonate*, 2006, 89 (1):56-59
58. Sne H, Kawakami Y, Okuda Y, Kondo S, Hanatani M, Suzuki H, Yamashita K: Vascular endothelial growth factor is induced by long term high glucose concentration and up-regulated by acute glucose deprivation in cultured bovine retinal pigmental epithelial cells. *Biochem. BiophysRes Commun*, 1996, 221(1):193-198
59. Dale L. Phelps, Retinopathy of Prematurity, The Eye - part three, in *Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*, Sixth Edition, Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin, volume 2, 50:1701-1708
60. Jing Fan Chen, Shya Zhang, Rong Zhan, Zhenlang Lin, Xiaohong Cai, Jing Lin, Yuding Huo, Xiaoling Lui, Adenosine Receptors and caffeine in retinopathy of prematurity, *Molecular Aspects of Medicine*, June 2017, volume 55, pages 118-125
61. Colin Patrick Hawkes, Adda Grimberg, Measuring Growth Hormone and Insulin Growth Factor 1 in Infants: what is Normal? *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013 December; 11(2):126-146
62. Ann Hellstrom, David Ley, Ingrid Hansen-Pupp, Boubou Halberg, Luca A Ramenghi Chararina Lofquist, Lois EH Smith – IGF1 in clinics: Use in Retinopathy of Prematurity -Growth Hormone & IGF Research, volumes 30-31, October-December 2016, pages 75-80
63. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Lofquist C, Svenson E, Holm S, Ewald U, Holmstrom G, Smith LE, Postnatal serum IGF1 deficiency is associated with ROP and other complications of premature birth, *Pediatrics* 2003, Nov. 112 (5):1016-20