

# Retinopatia de Prematuritate (ROP)

## Retinopathy of prematurity

Luiza Rădulescu<sup>1</sup>,  
Alexandra Munteanu<sup>2</sup>,  
Octavian Munteanu<sup>3</sup>

1. Clinica de Neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență București  
2. Secția de Chirurgie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „M. S. Curie”  
3. Secția de Obstetrică-Ginecologie III a Spitalului Universitar de Urgență București

Correspondență:  
Dr. Octavian Munteanu  
e-mail: octav\_munteanu@yahoo.com

Mențiune:  
Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestui articol.

### Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative disease of the retina developed by preterm or low birth weight infants, to the emergence of which a multitude of factors contribute. The pathophysiology is not completely understood, restricting treatment and prevention of this devastating disease. The disease may present mild or it can progress to retinal detachment and final blindness. As the survival rate of premature newborns increases, so does the incidence of retinopathy of prematurity.

**Keywords:** retinopathy of prematurity (POR), blindness, screening

### Rezumat

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o afecțiune vasoproliferativă a retinei dezvoltată la nou-născuții prematuri sau cu greutate mică la naștere, la apariția căreia contribuie o multitudine de factori. Fiziopatologia este încă incomplet înțeleasă, limitând prevenirea și tratamentul acestor afecțiuni devastatoare. Boala poate prezenta forme ușoare sau poate evolua spre dezlipire de retină, cu orbire finală. Pe măsură ce rata de supraviețuire a nou-născuților prematuri crește, crește și incidența retinopatiei de prematuritate.

**Cuvinte-cheie:** retinopatia de prematuritate (ROP), cecitate, screening

### Introducere

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o boală multifactorială vasoproliferativă ce afectează nou-născuții prematuri, cauzată de o dezvoltare vasculară anormală a retinei, fiind una din principalele cauze de cecitate la copilul mic<sup>(1)</sup>.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, cecitatea dobândită în copilărie are implicații semnificative emoționale, sociale și economice, mai ales în condițiile în care multe cauze de orbire la copii, printre care și ROP, pot fi prevenite sau tratate. În plus, cecitatea este asociată cu creșterea mortalității copiilor în țările în curs de dezvoltare<sup>(2)</sup>.

Inițial descrisă ca fibroplazie retrolentală, de către Theodore L. Terry, în Boston, în 1942, a fost considerată principala cauză de orbire la copii în SUA, între anii 1940 și 1950<sup>(3)</sup>.

În 1951, Campbell a sugerat că efectele toxice ale oxigenului suplimentar administrat necontrolat nou-născuților sunt responsabile pentru ROP, subliniind importanța menținerii sarcinii dincolo de săptămâna a 33-a și limitarea utilizării terapiei profilactice cu oxigen la tratamentul cianozei<sup>(4)</sup>. Studii ulterioare, în același deceniu, au confirmat faptul că un nivel ridicat de oxigen conduce la obliterarea vaselor de sânge din retina neonatală<sup>(5,6)</sup> și, ca urmare, incidența ROP a scăzut de la 50% în 1950 la 4% în 1965<sup>(7)</sup>. În următoarele două decenii, în ciuda monitorizării atente a oxigenului administrat nou-născuților, incidența a reînceput să crească<sup>(8,9)</sup> și s-a ajuns la concluzia că, de această dată, responsabilă a fost creșterea ratei de supraviețuire a nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere, 750-999 g, și nu factori iatrogenici noi<sup>(10,11)</sup>.

### Incidența ROP

Datele din literatură arată că, în țările dezvoltate economic, proporția cecității la copil este de 600 la 10 milioane

de persoane, din care 60 de cazuri sunt cauzate de retinopatia de prematuritate, spre deosebire însă de țările în curs de dezvoltare, unde proporția cecității la copil ajunge la 1.800 la 10 milioane de persoane, dintre care 450 de cazuri au drept cauză retinopatia de prematuritate<sup>(12)</sup>.

Incidența apariției retinopatiei de prematuritate (ROP) este invers proporțională cu greutatea la naștere (GN) și cu vârsta gestațională (VG)<sup>(13)</sup> și, în plus, odată cu dezvoltarea tehnologică și modernizarea unităților de terapie intensivă neonatală, au crescut și ratele de supraviețuire a prematurilor cu vârsta gestațională  $\leq 28$  săptămâni și, ca urmare, a crescut și incidența ROP<sup>(14,15,16)</sup>.

### Etiopatogenie

În săptămâna a 16-a debutează vascularizația normală a retinei, centrifug de la nivelul nervului optic, având ca punct de pornire vasele hialoidiene, astfel încât, în jurul săptămânii 36-40, ramurile ajung să vascularizeze complet retina nazală și temporală și își încetează progresia<sup>(17,18)</sup>.

Ca urmare a tranziției nou-născutului prematur de la viața intrauterină la condițiile agresive ale mediului extrauterin, retina va fi imatură, incompletă sau anormal vascularizată (neovascularizație) de vase care pot prolifera, conducând la sângerare și tracțiune, ce pot progresa până la dezlipire de retină și cecitate<sup>(19)</sup>.

Din cauza expunerii vaselor retiniene unui mediu extern foarte bogat în oxigen, comparativ cu nivelul ușor hipoxic al mediului intrauterin ( $\text{PaO}_2 > 80 \text{ cmHg}$  față de  $\text{PaO}_2 < 30 \text{ cmHg}$ ), scade secreția factorului de creștere vasculară endotelială - VEGF, cu vasoconstricția și involuția secundară a vaselor retiniene, care nu mai primesc semnale de proliferare<sup>(20,21)</sup>.

Hipoxia ulterioară provoacă o a doua fază cronică, caracterizată de proliferarea vasculară și de formarea șuntului arterio-venos la nivelul celulelor gliale, conducând uneori la involuție sau la cicatrice permanente și pierderea vederii<sup>(22,23)</sup>.

În perioada intrauterină, fătul primește IGF-1 (factorul de creștere insulinic 1), prin intermediul placentei, transfer care încetează în momentul nașterii<sup>(24)</sup>. Alți factori de creștere care influențează fiziopatologia retinopatiei de prematuritate sunt hormonul de creștere somatotrop (STH), angiopoietina și factorul de creștere beta derivat din plachete (PDGF beta)<sup>(25)</sup> (tabelul 1).

De remarcat este și polimorfismul genetic ce poate altera funcția unor gene care controlează vascularizația retiniană, motiv pentru care boala este mai frecventă la caucazieni, comparativ cu rasa neagră și de două ori mai frecventă la băieți decât la fete. De asemenea, factorii socioeconomi sunt importanți, ROP fiind mai frecventă în zonele cu populație defavorizată, un posibil motiv fiind dispensarizarea precară/nedispensarizarea gravidei<sup>(26)</sup>.

Prenatal, pot contribui numeroși factori materni, cum ar fi fumatul, diabetul, preeclampsia și administrarea de beta-blocante mamei, anterior nașterii. De asemenea, intervalul mic dintre sarcini și nedispensarizarea sarcinii reprezintă factori potențiali pentru nașterea prematură și apariția ROP<sup>(27)</sup>. Și nu în ultimul rând, mijloacele de fertilizare asistată (mai ales fertilizarea *in vitro*) contribuie la incidența crescută a ROP, prin apariția sarcinilor multiple, ce pot conduce la nașterea prematură<sup>(28,29)</sup>.

Există o legătură semnificativă între durata și concentrația administrării oxigenului și severitatea retinopatiei, motiv pentru care se recomandă a fi evitate fluctuațiile în

concentrația oxigenului administrat, alternarea hipoxie/hiperoxie stimulând neovascularizația retiniană, într-o mai mare măsură decât hipoxia sau hiperoxia izolate. De aceea, toți prematurii care necesită oxigen suplimentar trebuie monitorizați prin pulsoximetrie pentru a menține un target de SpO<sub>2</sub> între 88-92% și a evita variațiile de SpO<sub>2</sub><sup>(30)</sup>. Hipoxia, oxigenarea insuficientă, acidoza constituie, de asemenea, factori de risc prin nivelul crescut de CO<sub>2</sub> din sânge, care influențează metabolismul retinian și produc supraexpresia VEGF, cu consecințe asupra vederii.

Transfuziile repetate de sânge/masă eritrocitară pot determina ROP, prin faptul că hemoglobina adultă primită de acești copii furnizează aport suplimentar de oxigen la nivelul țesuturilor, datorită curbei de disociere a oxigenului, diferită de cea a hemoglobinei fetale. În plus, afectarea și modificarea parametrilor cardiovasculari, cum ar fi pulsul, pH-ul și temperatura, pot modifica, de asemenea, curba de disociere a oxihemoglobinei<sup>(31)</sup>.

Implicat în apariția ROP este și deficitul de vitamină E, iar laptele femeilor care au născut prematur are un nivel mai ridicat de vitamină E, de 2-3 ori mai mare în colostru și în laptele prematur decât în laptele matur<sup>(32)</sup>. Intensitatea luminii ambientale din secțiile de neonatologie nu are nici un efect asupra apariției retinopatiei de prematuritate, conform studiului Light-ROP, ce evaluează efectul reducerii luminii ambientale asupra incidenței retinopatiei<sup>(33,42)</sup>.

## Clasificare

Retinopatia de prematuritate se definește prin 3 parametri: localizare, extindere și stadiu evolutiv. Există trei zone concentrice nervului optic, care descriu gradul de dezvoltare vasculară a retinei<sup>(35,36)</sup> (tabelul 1, tabelul 2,

**Tabelul 1** Factori de risc<sup>(34,35,43)</sup>

Factori de risc materni	Factori de risc fetal	Factori de risc neonatali
Preeclampsia/eclampsia	Greutate mică la naștere (<= 2.500 g)	Gradul prematurității
Corioamniotita	Vârsta mică de gestație (<= 34 săptămâni)	Reanimarea cu oxigen 100% și numărul zilelor de oxigenoterapie cu FiO <sub>2</sub> >40%
Diabet zaharat		Terapie cu surfactant
Obezitate		Sepsis
FIV		EUN (Enterocolită necrozantă)
Sarcina multiplă		Anemie
Naștere neasistată		Transfuzii repetate
RCIU (Restricție de creștere intrauterină)		Hemoragie intraventriculară
Status socioeconomic scăzut		Șoc neonatal, pentru care s-a administrat tratament cu dopamină
Vârsta maternă extremă (<18 ani, >40 ani)		Nutriție enterală tardivă
		Hiperbilirubinemie/icter prelungit

tabelul 3, figura 1, figura 2). Din cauza creșterii fiziologice în dimensiuni a globului ocular, va crește și zona retiniană periferică hipoxică și se va forma o zonă de ischemie, ce va determina creșterea ulterioară a nivelului de VEGF, având ca efecte: apariția tortuozității și sinuozității vaselor retiniene, urmate de apariția angiogenezei - neovascularizație retiniană. Ulterior, proliferarea fibrovasculară va conduce la apariția unei fibroze intravitreene, ce va determina, în timp, dezlipirea totală sau parțială a retinei<sup>(39)</sup>.

### Screening

ROP-ul nedepistat și netratat în timp util poate duce la cecitate, motiv pentru care, în 2002, Ministerul Sănătății a inițiat Programul Național pentru Screening și Tratamentele al ROP în România, desemnând drept coordonator al acestui program Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu” București. Început

inițial în București, programul de screening s-a extins, în 2-3 ani, în marile orașe ale țării, fiind efectuat, în 2015, în 11 centre de pe tot cuprinsul țării.

Conform protocolului din România, sunt incluși în screening obligatoriu toți copiii cu VG  $\leq 34$  săptămâni și/sau cu GN  $\leq 2.000$  g, precum și copiii cu VG mai mare de 34 săptămâni, dacă au avut anumiți factori de risc asociați: oxigenoterapie cu  $FiO_2 > 40\%$ , sepsis neonatal, enterocolită necrozantă, anemie +/- transfuzii, șoc neonatal, administrare de dopamină/cafeină<sup>(35,40)</sup>.

Screening-ul corect, respectiv examinarea tuturor copiilor prematuri dintr-o maternitate, se face doar în centrele de nivel trei, copiii născuți în alte centre sau unități fiind transportați cu ambulanța sau aduși de părinți; acest fenomen nu este controlabil și poate duce, din nefericire, la omiterea unora din screening și la apariția cazurilor de orbire<sup>(41)</sup>.

**Tabelul 2** Clasificarea ROP după localizare

Zonă	Localizare	Severitatea leziunilor
Zona I	La polul posterior, un cerc imaginar cu raza de două ori distanța nerv - maculă	Are cel mai mare risc pentru dezvoltarea cicatricelor, tulburărilor vizuale semnificative și dezlipirii de retină
Zona a II-a	Suprafața dintre marginea zonei I și un cerc ce centrează nervul optic și se întinde centrifug, tangent la <i>ora serrata</i> nazal	Asociază leziuni ce pot evolua spre severitatea celor din zona a II-a
Zona a III-a	Suprafața restantă sub formă de semilună a retinei periferice, anterior de zona a II-a	Asociază cel mai mic risc de a dezvolta sechele

**Tabelul 3** Clasificarea RP în funcție de stadiul evolutiv<sup>(37,35)</sup>

<b>Stadiul 0</b>	Vascularizație retiniană imatură, fără linie de demarcație clară între retina vascularizată și cea nevascularizată
<b>Stadiul I</b>	Stadiul de apariție a liniei de demarcație de culoare albă, la limita zonelor avascularare și vasculare
<b>Stadiul II</b>	Stadiul de apariție a valului/crestei proeminent, de culoare alb/ roz/gălbui, cu modificări vasculare, ce separă retina vasculară de cea avasculară
<b>Stadiul III (a - moderat, b - avansat, c - sever)</b>	Stadiul de val/creastă, cu proliferare, cu extinderea neovascularizației extraretinal a) continuă cu marginea posterioară a crestei, determinând un aspect neregulat al crestei b) <i>in vitros</i> , perpendicular pe planul retinian c) imediat posterior de creastă, nefiind totdeauna legată de ea
<b>Stadiul IV a</b>	Stadiul de decolare exsudativ-tracțională a retinei, fără antrenarea, în proces, a maculei
<b>Stadiul IV b</b>	Stadiul de decolare parțială a retinei, cu antrenarea în proces a maculei
<b>Stadiul V</b>	Stadiul de decolare de retină, tracțională și exsudativă
<b>Stadiul plus (+)</b>	Stadiul de creștere a dilatării venoase și a tortuozității arteriale a vaselor retiniene din polul posterior, la care se pot adăuga: dilatarea vasculară iriană, dilatare pupilară redusă (rigiditate pupilară) și încheșurare vitreană, atunci când severitatea bolii se amplifică. Semnul + este adăugat la stadiul bolii când se constată apariția unuia sau mai multor semne de agresivitate.

Medicul neonatolog trebuie să solicite consult oftalmologic la orice nou-născut cu VG mai mică sau egală cu 34 de săptămâni și GN egală sau sub 2.000 grame, la 4 săptămâni de viață, dar nu înainte de 31 de săptămâni, vârsta corectată. Momentul examinării inițiale se bazează atât pe vârsta postmenstruală (PMA), cât și pe vârsta cronologică (CA) și se realizează pentru a detecta 99% dintre copiii cu risc asociat de a dezvolta ROP. Primul control se face la 4 săptămâni de la naștere, dar nu înainte de 31 de săptămâni (tabelul 4). Controalele se fac la interval de 7 sau 14 zile, în funcție de agresivitatea afecțiunii, până la regresia post-tratament sau spontan.

## Tratament

Scopul principal al programului de screening este depistarea precoce a cazurilor care necesită tratament. În funcție de severitate, acesta este:

- „Gold Standard” - laser-terapie (ROP zona II)<sup>(45,40)</sup>.
- Injecție intravitreană cu bevacizumab - în formele severe (retinopatia agresivă posterioară AP-ROP)<sup>(46)</sup>.
- Chirurgie vitreoretiniană (în centre din afara țării) - pentru stadiile 4/5 (dezlipire de retină)<sup>(47)</sup>.

Retinopatia de prematuritate poate fi tratată cu succes doar dacă este diagnosticată la timp. Tratamentul se inițiază la 24-72 de ore de la diagnosticare. Cu toate că, în România, în ultimii ani, rezultatele tratamentului, instituit la timp, sunt asemănătoare celor din țările vestice (peste 95% sunt favorabile), încă sunt copii nevăzători, aproape întotdeauna pentru că nu au fost examinați și tratați la timp.

## Prevenție și profilaxie

1. Respectarea sistemului regional de organizare a maternităților, astfel încât copii care la naștere au VG mai mică de 32 de săptămâni și greutatea sub 1.500 de grame să fie născuți sau transferați în maternități de nivel 3.

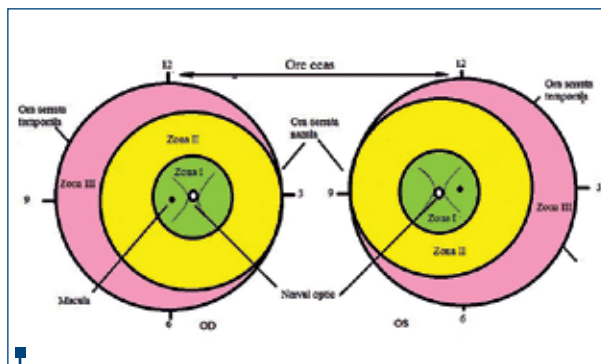


Figura 1. Specificarea extinderii, în corelație cu orele de pe cadranul ceasului<sup>(37)</sup>

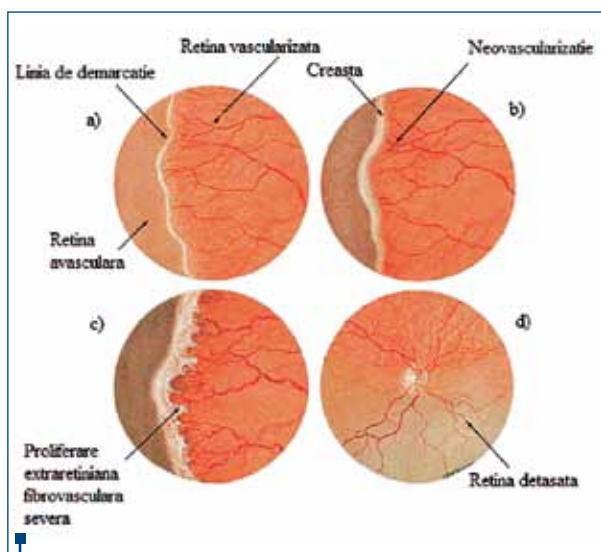


Figura 2. Progresia ROP<sup>(38)</sup>

**Tabelul 4** Vârsta primului control<sup>(44)</sup>

Vârsta gestațională la naștere	Vârsta postmenstruală (vârsta la primul examen oftalmologic - săptămâni)	Vârsta cronologică (vârsta la primul examen oftalmologic - săptămâni)
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

## 2. Tratatamentul antenatal:

■ dispensarizarea corectă a gravidelor, în vederea prevenirii nașterilor premature, datorită riscului redus de dezvoltare ROP al nou-născutului la termen;

■ administrarea de cortizon gravidei, în toate cazurile de sarcină cu VG între 24 și 34 de săptămâni, având ca efect scăderea ratei de detresă respiratorie a nou-născutului, a oxigenoterapiei, a ventilației mecanice, a hemoragiei intraventriculare, a enterocolitei ulcero-necrotice, a sepsisului neonatal și a decesului neonatal;

■ diagnosticul și tratamentul precoce al corioamniotitei și sepsisului puerperal, pentru evitarea afectării fetale<sup>(27)</sup>.

3. Respectarea protocolului de resuscitare neonatală și de administrare suplimentară de oxigen: SaO<sub>2</sub> între 88% și 92%, cu evitarea fluctuațiilor mari.

4. Standardizarea îngrijirii neonatale, în vederea reducerii ratei și tratării precoce a sepsisului neonatal, nutriția enterală precoce și adecvată, educația medicală periodică a personalului medical.

5. Includerea în Programul de Screening a tuturor copiilor din grupa de risc, pentru a putea beneficia la timp de tratament<sup>(40)</sup>.

Screening-ul pentru ROP este o necesitate a prematurilor îngrijiți în secțiile de neonatologie, în compartimentele de terapie intensivă neonatală, efectuarea în timp util prevenind ROP.

## Concluzii

Managementul cât mai bun al factorilor de risc implicați în etiopatogenia bolii, cu respectarea unor reguli simple, duce la scăderea incidenței ROP, respectiv transportul *in utero* în centrele de nivel 3 al copiilor prematuri, respectiv al celor născuți sub 32 de săptămâni de gestație sau/și sub 1.500 de grame, precum și al copiilor mai mari, cu factori de risc asociat. De asemenea, administrarea steroizilor antenatali, respectarea protocolului de resuscitare neonatală și a administrării suplimentare de oxigen, reducerea sepsisului neonatal, nutriția enterală timpurie, personalul mediu bine educat și în număr suficient contribuie la scăderea ratei ROP. Profilaxia, screening-ul și terapia în echipa obstetrician - neonatolog - oftalmolog sunt cauze ale diminuării ROP, în condițiile asigurării asistenței medicale specifice unei categorii de prematuri cu multipli factori de risc pentru patologii sechelare. ■

## Bibliografie

- Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS*, 2012;16(6):501-7.
- Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - The right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001; 79(3):227-32.
- Terry TL. Retrolental fibroplasia. *J Pediatr*. 1946;29:770-3.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951; 14(2):48-50.
- Patz A, Hoock LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I Nursery observations. *Am J Ophthalmol*, 1952;35(9):1248-53.
- Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*, 1954; 38(7):397-43.
- Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev*, 1972;42(2):69-89.
- Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981; 67:924-6.
- Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, et al. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989; 83:486-92.
- Keith CG, Doyle LW, Kitchen WH, et al. Retinopathy of prematurity in infants of 24-30 weeks' gestational age. *Med J Aust* 1989; 150:293-6.
- Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, et al. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1989; 84:442-5.
- Gilbert C. Changing challenges in the control of blindness in children. *Eye*, 2007; 21:338-43.
- Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI, Al-Dabaan AA, Rashid K. Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol*, 2012; 96(8):1052-5.
- Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012;40:93-9.
- Austeng D, Källén KB, Ewald UW, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1315-9.
- Austeng D, Blennow M, Ewald U, et al. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99:978-92.
- Kanski Jack Kanski Clinical Ophthalmology 2007:606-611.
- Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI, Al-Dabaan AA, Rashid K. Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol*, 2012 Aug; 96(8):1052-5.
- Heckmann M. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol*, 2008; 105(12):1101-7.
- Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*, 2006;26 Suppl 1S46-50, discussion S63-4.
- Reynolds JD. The management of retinopathy of prematurity. *Paediatr Drugs*. 2001; 3:263-72.
- Pizzarello L, Abiose A, Fyftche T, Duerksen R, Thulasiraj R, Taylor H, Faal H, Rao G, Kocur I, Resnikoff S. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch Ophthalmol*, 2004;122(4):615-20.
- Heckmann M. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie*, 2008; 105(12):1101-7.
- Harrell SN, Brandon DH. Retinopathy of prematurity: the disease process, classifications, screening, treatment, and outcomes. *Neonatal Netw*, 2007;26:371-8.
- Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005; 88(3):237-44.
- Gilbert C, Felder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*, 2005;115:e518-e525.
- Ghidul Național de Urmărire a Nou-născutului cu Risc, MS, 2011.
- García-Serrano JL, Ramirez García MC, Piñar-Molina R. Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. *Arch Soc. Esp Oftalmol*, 2009; 84:191-8.
- Riazi-Esfahani M, Alizadeh Y, Karkhaneh R, et al. Retinopathy of Prematurity: Single versus Multiple-Birth Pregnancies. *J Ophthalmic Vis Res*;2008; 3(1):47-51.
- Leone TA, Rich W, Finer NN. A survey of delivery room resuscitation practices in the United States. *Pediatrics*. 2006 Feb; 117(2):e164-75.
- Leah A, Owen M, Elizabeth Hartnett. Current Concepts of Oxygen Management in Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1): 94-100.
- Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003665.
- Reynolds JD et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-6
- <http://iomc.ro/uploads/files/Prevenirea%20retinopatiei%20de%20prematunitate.pdf>
- Ghid clinic pentru neonatologie - Urmărirea nou-născutului cu risc pentru sechele neurologice și de dezvoltare. Asociația de Neonatologie din România, 2011.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*.2005;123:991-9.
- The International Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005.
- Lai AKW, Fu ZJ, Lo AC. Stem Cell Therapy for Retinopathy of Prematurity. *Anat Physiol*. 2013;3:126.
- Hellström, Ann et al. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*, 2013, 382(9902):1445-57.
- Vatavu I, Nascutzu C, Ciomartan T, Brezan F, Anca I, Stoicescu S: Retinopatia de prematuritate - rezultatele screeningului pe un lot de 1.783 prematuri in perioada septembrie 2002 - 31 decembrie 2007, *Oftalmologia*, 2010, LIV:110-8.
- American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2006;117(2): 572-6.
- Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: Natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470-6.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(4):471-9.
- American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2006;117:572-6.
- Uparkar M et al. Laser photocoagulation (810 nm diode) for threshold retinopathy of prematurity: a prospective randomized pilot study of treatment to ridge and avascular retina versus avascular retina alone. *Int Ophthalmol*. 2011;31(1):3-8.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603-15.
- Subhadra Jalali, et al. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:4 F327-F33.