

Retinopatia de prematuritate

Premature retinopathy

Adriana M. Dan¹,
Luiza Rădulescu,
Simona Vlădăreanu²,
Maria A. Roșoga¹,
Monica M. Cîrstoiu³

1. Department of Neonatology, Bucharest Emergency University Hospital

2. Department of Neonatology, Bucharest, University Emergency Hospital

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Bucharest Emergency University Hospital

Correspondență:
Luiza Rădulescu
e-mail: Luiza.radulescu4@gmail.com

Toți autorii au participat activ și suficient în studiul raportat.
Nici unul dintre autori nu are conflict de interese.

Abstract

Background. Premature retinopathy (POR) is a multifactorial vasoproliferative disease of premature newborns, whose incidence increases with the decreasing of gestational age. Clinical studies, however, are not conclusive, and there is much controversy on this issue of global concern. **Objective.** Highlighting our clinic experience and conducting a systematic review of the literature data in order to report associations between risk factors and the incidence of POR in premature infants, and the outcomes depending on the severity of the disease. **Methods.** We analyzed a retrospective study of all infants admitted to the Neonatal Department of the University Emergency Hospital Bucharest during 1.01.2014-31.12.2014. Inclusion criteria for the study were VG < 34 weeks and diagnosis of retinopathy. Neonates with severe malformations and those who had died before the first ophthalmologic examination were excluded from the study. **Results.** The incidence of retinopathy of prematurity in this study was 14% (47/336). Significant risk factors were low gestational age at birth (< 32 weeks), low birth weight (<1.500 g), sepsis, oxygen therapy (mechanical ventilation >7 days), blood type, neonatal growth catch-up and frequent blood transfusions. **Conclusions.** Randomized clinical trials are long-term longitudinal necessary to establish standards for the use of oxygen therapy for these children, especially in order to prevent a debilitating diseases such as retinopathy of prematurity.

Keywords: POR, premature retinopathy, prematurity

Rezumat

Context. Retinopatia de prematuritate (ROP) este o afecțiune vasoproliferativă multifactorială a nou-născuților prematuri, a cărei incidență crește odată cu scăderea vârstei de gestație. Studiile clinice din literatura de specialitate nu sunt însă concludente, existând numeroase controverse privind acest subiect de interes global. **Obiectiv.** Evidențierea experienței clinicii noastre și efectuarea unei revizuirii sistematice a datelor din literatură în vederea raportării asocierii dintre factorii de risc și incidența ROP la copiii prematuri, precum și evoluția în funcție de severitatea bolii. **Metode.** Am analizat într-un studiu retrospectiv toți nou-născuții internați în Secția de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada 1.01.2014-31.12.2014. Criteriile de includere în studiu au fost VG < 34 săptămâni și diagnosticul de retinopatie. Nou-născuții cu malformații severe și cei care au decedat până la examenul oftalmologic au fost excluși din studiu. **Rezultate.** Incidența retinopatiei de prematuritate în acest studiu a fost de 14% (47/336). Ca factori de risc semnificativi în etiologia acestei boli au fost identificați vârsta gestațională mică la naștere (<32 săptămâni), greutatea mică la naștere (<1.500 g), sepsisul, terapia cu oxigen (IPPV), durata recuperării ponderale (>7 zile), grupa de sânge și transfuziile de sânge frecvente. **Concluzii.** Studiile clinice randomizate longitudinale pe termen lung sunt necesare în vederea stabilirii unor standarde de utilizare a oxigenoterapiei în cazul acestor copii și mai ales în vederea prevenirii apariției unei boli atât de invalidante cum este retinopatia de prematuritate.

Cuvinte-cheie: ROP, retinopatia de prematuritate, prematur

Introducere

Retinopatia de prematuritate (ROP), cunoscută în trecut ca fibroplazie retrolenticulară, este o afecțiune vasoproliferativă multifactorială a nou-născuților prematuri, a cărei incidență crește odată cu scăderea vârstei de gestație, reprezentând a doua cauză principală de orbire în copilărie, în Statele Unite, după cecitatea corticală⁽¹⁾. Conform datelor din literatură, aproximativ 65% din copiii cu greutate la naștere sub 1.250 g și 80% din cei cu greutate sub 1.000 g vor dezvolta ROP în diferite stadii⁽²⁾. Anual, 400 de copii rămân orbi din cauza acestei afecțiuni și aproximativ 4.300 vor avea cicatrice retiniene și deficite de vedere parțiale⁽³⁾.

Factorii de risc asociați includ vârsta de gestație mică⁽⁴⁾, greutatea mică la naștere⁽⁵⁾, administrarea prelungită de oxigen⁽⁶⁾, în special ventilația mecanică și coexistența altor complicații perinatale, precum anemia sau hemoragia, ce cresc numărul de transfuzii, sepsisul, hemoragia intraventriculară și bronhodisplazia pulmonară⁽⁷⁾. Cea mai recentă asocierie identificată este deficiența creșterii, obiectivată prin întârzierea recuperării pierderii ponderale fiziologice

și niveluri scăzute ale IGF1 – factorul de creștere insulin-like sau somatomedina⁽⁸⁾.

Oxigenul este probabil cel mai folosit „medicament” în perioada neonatală. În decursul timpului, ghidurile și recomandările de utilizare a oxigenului s-au schimbat, de la o perioadă când utilizarea sa la prematuri era universală și relativ liberală la o perioadă caracterizată de o reducere drastică a suplimentării cu oxigen, din cauza efectelor sale toxice, în special la nivelul retinei. În ultimii ani, prin înțelegerea mai bună a metabolismului oxigenului și utilizării pe scară largă a pulsoximetrelor s-a ajuns la stabilirea unor limite de siguranță pentru terapia cu oxigen și reducerea toxicității acestuia⁽⁹⁾. Scopul acestui studiu este de a evidenția experiența departamentului nostru în acest domeniu, precum și cele mai recente date din literatură.

Material și metodă

Am analizat într-un studiu retrospectiv toți nou-născuții prematuri (vârsta gestațională <34 săptămâni de gestație) care au supraviețuit primei examinări și care s-au născut în

Clinica de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Criteriile de includere au fost reprezentate de vârsta gestațională mică, sub 34 de săptămâni, diagnosticul de retinopatie de prematuritate, stabilit în urma examenului oftalmologic, și expunerea la oxigenoterapie mai mult de 7 zile⁽¹⁰⁾. Copiii care au asociat malformații congenitale sau ereditare, precum și cei decedați până la examenul oftalmologic nu au fost incluși (n=31). Datele au fost obținute din foile de observație ale nou-născuților și au inclus informații despre vârsta gestațională la naștere, sex, tipul de oxigenare utilizat, tratamentul administrat și patologia asociată. Toți nou-născuții au fost examinați de același oftalmolog la intervale de 1-2 săptămâni, începând cu a 4-a săptămână postnatală, prin oftalmoscopie indirectă.

Retinopatia de prematuritate (ROP) a fost clasificată în funcție de severitate (etapele 1-5), conform normelor stabilite de Comitetul Internațional pentru Clasificarea ROP⁽¹¹⁾.

Toți pacienții diagnosticați cu ROP în stadiul III au fost tratați cu laserterapie cu fotocoagulare, efectuată în decurs de 72 de ore de la detectarea acestei patologii. Examenul oftalmologic au fost inițiate în a patra săptămână de viață și s-au repetat săptămânal sau la două săptămâni până la remiterea completă a ROP după tratament.

Informațiile au fost analizate cu ajutorul SPSS versiunea 19 și Microsoft Excel. Am folosit analiza statistică descriptivă (medie, mediană, maxim, deviație standard) și cross tabulation pentru verificarea frecvenței ROP printre pacienții prematuri.

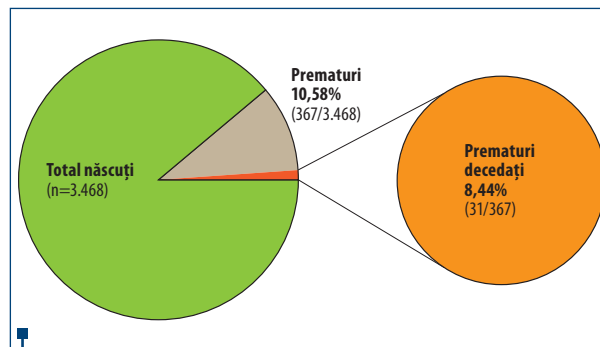


Figura 1. Distribuția nașterilor în lotul analizat

Rezultate

În perioada 1.01.2014 - 31.12.2014, în Clinica de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București s-au născut 3.468 de copii, dintre care 367 au avut vârsta gestațională sub 34 de săptămâni, iar rata mortalității în rândul prematurilor a fost de 8,44% (31/367) (figura 1).

Vârsta gestațională medie a fost $32.1 \pm 1,72$ săptămâni de gestație, dintre care 270 de nou-născuți au avut vârsta gestațională la naștere peste 32 de săptămâni și 66 sub 32 de săptămâni de gestație (tabelul 1).

Greutatea medie la naștere a fost $1.754 \pm 108,83$ g, variind în intervalul 700 și 2.500 g (tabelul 2).

Scorul Apgar mediu la 1 și la 5 minute a fost mai mic în cazul nou-născuților care au dezvoltat retinopatie în cursul evoluției, respectiv $6,78 \pm 0,673$ pentru scorul Apgar

Tabelul 1 Distribuția nașterilor în funcție de vârsta gestațională

	Vârsta gestațională (săptămâni)	Frecvența	Procent
Valid	24	3	0,89
	25	4	1,19
	26	5	1,49
	27	9	2,68
	28	6	1,79
	29	11	3,27
	30	13	3,87
	31	15	4,46
	32	17	5,06
	33	22	6,55
	34	46	13,69
	35	59	17,56
	36	126	37,50
	Total	336	100

Tabelul 2 Distribuția nou-născuților în funcție de greutatea la naștere

Grad prematuritate	Greutate	Greutate (g)
1	2.000-2.500	206
2	1.500-2.000	88
3	1.500-1.000	31
4	<1.000	11
	Total	336

Tabelul 3 Descrierea lotului analizat în funcție de scorul Apgar

	N	Minimum	Maximum	Medie	Deviație standard
Scor Apgar la 1 minut	336	1	10	6,78	0,892
Scor Apgar la 5 minute	336	5	10	8,94	0,674
Valid N (listwise)	336				

Tabelul 4 Distribuția grupelor de sânge în lotul analizat

Grup	Cazuri cu ROP	Cazuri fără ROP
OI	15	95
AII	20	88
BIII	8	59
ABIV	4	47

la 1 minut și $8,94 \pm 0,74$ la 5 minute, spre deosebire de $7,94 \pm 0,123$ la 1 minut și $9,23 \pm 0,985$ la 5 minute, în cazul prematurilor fără ROP (tabelul 3).

Dintre toți nou-născuții, 26% (87/336) au asociat mai mulți factori de risc și, ca urmare, au fost supuși evaluării oftalmologice. În lotul analizat a fost evidențiată o prevalență a retinopatiei de prematuritate de 14% (47/336), din care 40,4% (19/47) au prezentat ROP gradul I, 27,6% (13/47) ROP gradul II și 32% (15/47) ROP gradul III. Nici unul dintre nou-născuți nu a prezentat stadiile 4 și 5. Nou-născuții care au fost diagnosticați cu ROP gradul III au suferit tratament oftalmologic, cu laserterapie sau cu avastin (bevacizumab).

Relația dintre factorii de risc asociați nou-născuților cu retinopatie de prematuritate a fost evidențiată în tabelul 5. O frecvență mai mare a vârstei gestaționale mai mică de 32 de săptămâni a fost asociată acestor nou-născuți, 59,5% (28/47), o frecvență mai mare a greutății sub 1.500 g, un procent mai mare a hemoragiei intraventriculare 38,3% (18/47) și o frecvență mai mare a oxigenoterapiei prin ventilație mecanică 44,6% (21/47), spre deosebire de cei care nu au dezvoltat ROP în evoluția lor.

De asemenea, tabelul 4 evidențiază faptul că grupa AII a fost mai frecventă în rândul prematurilor care au dezvoltat ROP spre deosebire de cei care nu au avut retinopatie asociată, unde grupa de sânge mai frecventă a fost OI.

Discuții

Retinopatia de prematuritate reprezintă în continuare o complicație semnificativă a nou-născuților prematuri, în ciuda progreselor realizate în îngrijirea nou-născuților și rămâne o cauză majoră de orbire în copilărie⁽³⁾. O parte din gravitatea incidenței se datorează îmbunătățirii condițiilor de îngrijire perinatală și neonatală, ce au redus limita de viabilitate a unui nou-născut la 22-23 de săptămâni, în țările cu unități de terapie intensivă neonatală de înaltă calitate⁽¹²⁾.

Patogenia ROP include o fază inițială caracterizată prin hiperoxie, care va conduce la încetinirea dezvoltării vasculare, și o fază secundară, determinată de o creștere a nevoilor metabolice retiniene nesuținute de vascularizația compromisă, fapt ce va conduce la o neovascularizație ce se extinde și la nivelul corpului vitros^(13,14).

Prevalența retinopatiei în acest studiu a fost de 14% (47/336), mai mare decât datele raportate în unele studii

din literatura de specialitate, de 10,8% în Beijing⁽¹⁵⁾, dar mai mică decât datele din alte studii, 34,3% Istanbul⁽¹⁶⁾ sau 29,2% Singapore⁽¹⁷⁾, iar mortalitatea a fost de 8,44% (31/367).

Este demonstrat faptul că incidența ROP este invers proporțională cu vârsta de gestație și greutatea la naștere sau amândouă⁽¹⁸⁾, iar factori asociați ce cresc riscul dezvoltării retinopatiei sunt considerați a fi: administrarea prelungită de oxigen⁽¹⁹⁾, în special ventilația mecanică, coexistența altor complicații perinatale, precum anemia sau hemoragia, ce cresc numărul de transfuzii⁽²⁰⁾, sepsisul, hemoragia intraventriculară, bronhodisplazia pulmonară. Alți factori de risc asociați sunt: sexul masculin, rasa albă, sarcina gemelară, transportul postnatal, deficiența de vitamina E⁽²¹⁾. Cea mai recentă asociere identificată este deficiența creșterii, obiectivată prin întârzierea recuperării pierderii ponderale fiziologice⁽²²⁾ și niveluri scăzute ale IGF1 - factorul de creștere insulin-like sau somatomedina⁽²³⁾.

Factorii de risc semnificativi în dezvoltarea retinopatiei de prematuritate evidențiați în studiul nostru au fost reprezentați de o vârstă gestațională sub 32 de săptămâni

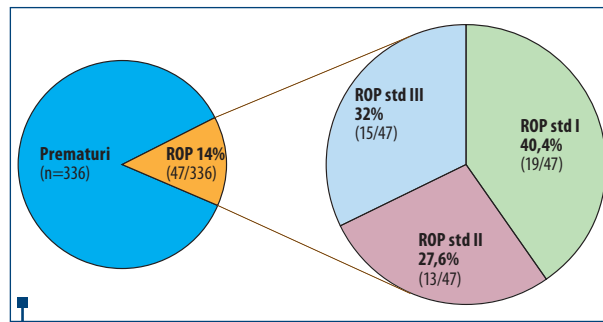


Figura 2. Frecvența ROP

de gestație la naștere (59,5%; 28/47), spre deosebire de 13,1% (38/289), cât au asociat nou-născuții fără ROP asociată. Hemoragia intraventriculară a fost, de asemenea, mai frecventă de 38,3% (18/47), spre deosebire de cei fără ROP, la fel și frecvența transfuziilor de sânge, 48,9% (23/47), spre deosebire de 2,07% (6/289), rezultate evidențiate și în literatura de specialitate⁽²⁴⁾. Rezultatele sunt susținute și de datele din literatură care subliniază influența acestor factori în etiologia ROP^(25,26).

Tabelul 5 Relația dintre factorii de risc și retinopatia de prematuritate (ROP)

	cazuri cu ROP (n=47)	cazuri fără ROP (n=289)	P
Vârsta gestațională la naștere			
<32 (săptămâni) (n=66)	59,5% (28/47)	13,1% (38/289)	0,003
>32 (săptămâni) (n=270)	40,42% (19/47)	86,85% (251/289)	
GN (g)			
<1.000 (n=11)	14,9% (7/47)	1,38% (4/289)	0,067
1.000-1.500 (n=31)	29,8% (14/47)	5,88% (17/289)	
1.500-2.000 (n=31)	34,04% (16/47)	24,9% (72/289)	
2.000-2.500 (n=206)	21,2% (10/47)	67,8% (196/289)	
Sepsis (n=78)	14,9% (7/47)	24,5% (71/289)	0,764
Hemoragie intraventriculară (n=54)	38,3% (18/47)	8,9% (26/289)	0,001
Oxigenoterapie (n=104)	68% (32/47)	25% (72/289)	0,004
Durata oxigenoterapiei			
<7 zile	19,1% (9/47)	8,3% (24/289)	0,124
>7 zile	48,9% (23/47)	16,6% (48/289)	0,002
Ventilație mecanică (n=32)	44,6% (21/47)	3,8% (11/289)	0,001
CPAP (n=26)	23,4% (11/47)	5,2% (15/289)	0,014
Frecvența transfuziilor de sânge			
1 (n=80)	44,7% (21/47)	20,4% (59/289)	0,012
>1 (n=29)	48,9% (23/47)	2,07% (6/289)	0,002
Recuperare ponderală			
<7 zile	36,1% (17/47)	39,7% (115/289)	0,048
>7 zile	63,8% (30/47)	60,2% (174/289)	0,001

Studiile recente efectuate în perioada postnatală imediată au arătat că nou-născuții ating o saturație în oxigen stabilă și satisfăcătoare numai după câteva minute de la naștere⁽²⁷⁾. Timpul necesar pentru a atinge acest platou este invers proporțional cu vârsta de gestație. Ca o consecință, ghidurile medicale au recomandat suplimentarea cu oxigen, numai în prezența măsurării saturației în oxigen. Cu toate acestea, cercetările au arătat că, la prematuri, menținerea pe durate mai mari de timp a valorilor saturației între 85% și 89% conduce la o creștere a mortalității postnatale, în timp ce saturații între 90% și 95% cresc riscul retinopatiei de prematuritate⁽²⁸⁾. Deși fătul se dezvoltă într-un mediu hipoxic comparativ cu aerul atmosferic, și presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial fetal este de 20-30 mmHg, cantitatea de oxigen furnizată către țesuturi nu diferă față de nou-născut sau față de adult, datorită prezenței hemoglobinei fetale HbF, care are o afinitate mult mai mare pentru oxigen, ceea ce facilitează preluarea acestuia din placentă și permite o saturație în oxigen crescută la o presiune parțială dată de oxigenul arterial. Situațiile care generează hipoxie fetală, precum hipertensiunea maternă sau diabetul matern insulino-dependent, cresc stresul oxidativ al fătului, exprimat printre altele prin creșterea nivelului de eritropoietină în lichidul amniotic, eveniment asociat cu o mortalitate crescută⁽²⁹⁾.

În 2013, Asociația Americană de Pediatrie, în ghidurile sale de resuscitare, a emis recomandarea obținerii unei

saturații-țintă de 60-65% la 1 minut, de 65-70% la 2 minute, de 70-75% la 3 minute, de 75-80% la 4 minute, de 80-85% la 5 minute și de 85-95% la 10 minute⁽³⁰⁾. Aceste recomandări sunt în momentul de față considerate cele mai indicate pentru a menține fracția de oxigen (paO₂) în limite sigure. În ceea ce privește prematurii, s-a demonstrat că administrarea de aer atmosferic cu presiune continuă pozitivă (un sistem CPAP cu 21% oxigen) duce la realizarea mai rapidă de saturații crescute de oxigen în primele minute după naștere⁽³¹⁾. Odată ce nou-născutul a fost stabilizat în secțiile de terapie intensivă neonatală, menținerea saturațiilor de oxigen în limitele 91-95% până la 36 de săptămâni post-concepționale reduce semnificativ mortalitatea și dizabilitățile severe la supraviețuitori.

Concluzii

În ciuda faptului că studiul este limitat de numărul relativ mic de pacienți, datele sugerează faptul că vârsta gestațională mică, terapia cu oxigen cu durată mai mare de 7 zile, frecvența crescută a transfuziilor de sânge, grupa de sânge, hemoragia intraventriculară, precum și o recuperare prelungită a greutății de la naștere sunt factori de risc în dezvoltarea ROP. Ca urmare, trebuie ținut cont de acești factori de risc în monitorizarea nou-născuților prematuri. Iar screening-ul retinei la sugarii prematuri este important pentru a preveni dezvoltarea retinopatiei avansate. ■

Bibliografie

- Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999;3(1):26-32.
- Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye*. 1992;6 (Pt 3):233-42.
- Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. *Pediatrics* 2006; 117(2):572-576.
- Andrea Zin, Glen A. Gole. Retinopathy of Prematurity-Incidence Today, *Clinics in Perinatology*, Volume 40, Issue 2, June 2013, Pages 185-200, ISSN 0095-5108.
- Jackie York et al. Arterial Oxygen Fluctuation and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants; *Journal of Perinatology* (2004) 24, 82-87.
- Ashton N, Cook C. Direct observation of the effect of oxygen on developing vessels: preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1954; 38: 433-440.
- Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol*. Dec 2011;129(12):1555-63.
- Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010 Apr;99(4):519-25.
- Tin W, Hey E. The medical use of oxygen: a century of research in animals and humans. *NeoReviews* 2003. 4e340-e349.e349.
- Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005 Mar; 34(2):169-78.
- The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul; 123(7):991-9.
- Blennow M, Ewald U, Fritz T, Holmgren PA, Jeppsson A et al. (2009) One-Year Survival of Extremely Preterm Infants After Active Perinatal Care in Sweden. *J Am Med Assoc* 301: 2225-2233.
- Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. II. The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. *Am J Ophthalmol*. 1953;36(11):1511-1522.
- Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:940-985 in vitreous.
- Chen Y, Li XX, Yin H, Gilbert C, Liang JH, Jiang YR, Zhao MW, Beijing ROP Survey Group Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar; 92(3):326-30.
- Akçakaya AA et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012 Jan-Feb;49(1):21-5.
- Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005 Mar; 34(2):169-78.
- Brian A. Darlow et al. Prenatal Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity Among Very Preterm Infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *PEDIATRICS* Vol. 115 No. 4 April 1, 2005 pp. 990-996.
- Brian W. Fleck, Neil McIntosh, Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies, *Early Human Development*, Volume 84, Issue 2, February 2008, Pages 83-88, ISSN 0378-3782.
- Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS) The EXPRESS Group. *Acta Paediatrica*. Volume 99, Issue 7, pages 978-992, July 2010.
- Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005 Apr; 115(4):990-6.
- Fortes JB, Barros CK, Lermann VL. Prevention of blindness due to retinopathy of prematurity at hospital de clinicas de porto alegre, Brazil: Incidence, risk factors, laser treatment and outcomes from 2002 to 2006. *Acta medica Lituanica*. 2006;13:130-6.
- Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88(3):237-44.
- J. Banerjee et al. Association Between Blood Transfusion and Development of Retinopathy of Prematurity - Systematic Review Of Literature and Meta-analysis. *Arch Dis Child* 2014;99:A184-A185.
- Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dördelmann M, Dressler F, Kerk J, Dörk T, Dammann CE Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev*. 2009 May; 85(5):325-9.
- Heckmann M. Pathogenesis of retinopathy of prematurity *Ophthalmologie*. 2008 Dec;105(12):1101-7. doi: 10.1007/s00347-008-1789-9.
- Minghua L. Chen et al. High or Low Oxygen Saturation and Severe Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics* Volume 125, Number 6, June 2010:32.
- Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2006 May;26 Suppl 1:S46-50; discussion S63-4.
- Y Kandasamy, P Kumar and L Hartley. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye* 28, 814-818 (July 2014).
- Policy Statement: Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. American academy of pediatrics section on ophthalmology, american academy of ophthalmology, american association for pediatric ophthalmology and strabismus, and american association of certified orthoptists. *Pediatrics* 2013; 131:1189-195.
- Dawson JA et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks gestation with air or 100% oxygen. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94(2):F87-F91.