

ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ LASER ΦΩΤΟΠΗΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ

Παναγιώτα Μαρκοπούλου¹, Γεώργιος Ν. Κατσάρας²

1. Ιατρός, Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρίπολης, ΜΠΣ: «Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική - Έρευνα», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. Ιατρός, Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Έδεσσας, ΜΠΣ: «Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική - Έρευνα», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

DOI: 10.5281/zenodo.3344624

Cite as: Markopoulou, P., & Katsaras, G. (2019). The Contribution Of The Endoscopic Laser Coagulation In The Treatment Of The Retinopathy Of Prematurity. *Perioperative Nursing (GORNA)*, E-ISSN:2241-3634, 8(1), 8–21. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3344624>

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity – ROP), γνωστή από το 1942 με τον όρο οπισθοφακική ινοπλασία, είναι μια εξελικτική πάθηση που αφορά πρόωρα νεογνά και χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ανάπτυξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων. **Σκοπός:** Η διερεύνηση της υπεροχής της laser φωτοπηξίας στην αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές τεχνικές. **Μεθοδολογία :** Ανασκόπηση βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus όπως επίσης ανασκοπήσεις της τελευταίας πενταετίας. **Αποτελέσματα:** Η laser φωτοπηξία παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά καλύτερης οπτικής οξύτητας καθώς και μικρότερα ποσοστά επιπλοκών σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως την κρυοπηξία ή άλλες χειρουργικές επεμβάσεις. Επίσης, εμφανίζει σαφή υπεροχή ως προς την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου συγκριτικά με τις υπόλοιπες χειρουργικές μεθόδους, είναι ιδανική μέθοδος για ROP ζώνης Ι, σχετίζεται με καλύτερη οπτική οξύτητα μετά την εφαρμογή της, λιγότερες δομικές ανωμαλίες των οφθαλμών καθώς και μικρότερο ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών. **Συμπεράσματα:** Η laser φωτοπηξία είναι η θεραπεία εκλογής (standard therapy) για την αντιμετώπιση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, laser φωτοπηξία, αμφιβληστροειδοπάθεια

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας: Γεώργιος Κατσάρας, E-mail: gkatsaras84@gmail.com, Κινητό: 6939193901, Διεύθυνση: Βάχερνων 16, Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

REVIEW ARTICLE

THE CONTRIBUTION OF THE ENDOSCOPIC LASER COAGULATION IN THE TREATMENT OF THE RETINOPATHY OF PREMATURITY

Panagiota Markopoulou¹, Georgios N. Katsaras²

1. Pediatrics Department, General Hospital of Tripoli, MSc «Clinical Pediatrics and Nursing - Research», Medical School, University of Athens
2. Pediatrics Department, General Hospital of Edessa, MSc «Clinical Pediatrics and Nursing - Research», Medical School, University of Athens

Abstract

Introduction: The retinopathy of prematurity (ROP), known since 1942 as retrofocal fibroplasia, is an evolutionary disorder involving preterm infants and is characterized by abnormal retinal vascular development. Objective: To investigate the superiority of laser laser coagulation in retinopathy of prematurity compared with other therapeutic techniques. **Methodology:** Bibliography from search in the databases PubMed and Scopus, as well as reviews of the last five years were used. **Results:** Laser coagulopathy presents bigger rates of highest visual acuity, as well as lower rates of complications compared with other methods of treatment, such as cryotherapy and other surgical technics. Moreover, it has a clear predominance in effective disease management compared to other surgical methods, it is an ideal method for ROP zone I, it is associated with better visual acuity after its application, fewer structural anomalies in the eyes and a lower incidence of complications. Conclusions: Laser photocoagulation is the standard therapy for treating the disease.

Keywords: Retinopathy of prematurity, laser photocoagulation, prematurity

Corresponding author: George Katsaras, E-mail: gkatsaras84@gmail.com, Mobile phone: 6939193901 Address: Vlachernon 16, Kalamaria, Thessaloniki, Greece

Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity – ROP), γνωστή από το 1942 με τον όρο οπισθοφακική ινοπλασία, είναι μια εξελικτική πάθηση που αφορά πρόωρα νεογνά και χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ανάπτυξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων. (1) Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε πρόωρα νεογνά, σε νεογνά χαμηλού (ΒΓ <2500gr) και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (<1500gr), σε νεογνά τα οποία νοσηλεύθηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και έλαβαν οξυγόνο, ενώ σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, εμφανίζεται σε τελειόμηνα νεογνά, με φυσιολογικό βάρος, στα οποία δεν χορηγήθηκε οξυγονοθεραπεία. Πρόκειται για αναπτυξιακή αγγειοϋπερπλαστική διαταραχή, η οποία λαμβάνει χώρα στον αμφιβληστροειδή χιτώνα των πρόωρων νεογνών με ατελή αμφιβληστροειδική αγγείωση.

Η νόσος συχνά υποχωρεί αυτόματα ή θεραπεύεται πλήρως, αλλά ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή οφθαλμική βλάβη ή ολική τύφλωση, ανάλογα με το στάδιο. (2) Μετά τη φλοιώδη τύφλωση, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης στην παιδική ηλικία στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ). (3)

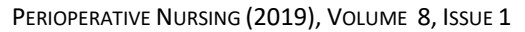
Ο πλέον καθοριστικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου θεωρείται η προωρότητα και ακολουθούν το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού (<2500gr) και η χορήγηση οξυγόνου. (4) Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την επίπτωση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) είναι ο μηχανικός αερισμός για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας, η υπεργλυκαιμία, η μετάγγιση μεγάλου όγκου αίματος, η θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα, η θεραπεία με ινσουλίνη (5,6) η σήψη, οι έντονες διακυμάνσεις των αερίων αίματος, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία καθώς και η πρώιμη χορήγηση ερυθροποιητίνης για την αντιμετώπιση της

αναιμίας της προωρότητας. (7) Αντίθετα, ο μητρικός θηλασμός ενδέχεται να παρουσιάζει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. (8) Επιπλέον, η υψηλή μερική πίεση του οξυγόνου στο αίμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της αμφιβληστροειδοπάθειας, μολονότι η οξυγονοθεραπεία είναι συχνά απαραίτητη για την επιβίωση του πρόωρου νεογνού και την αποφυγή εγκεφαλικών βλαβών. (9) Χαμηλός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο σε πρόωρα νεογνά σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, ενώ η διατήρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο πάνω από 95% δεν επιτυγχάνει επιπλέον οφέλη για τα παραπάνω νεογνά. (10)

Ωστόσο, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) εμφανίζεται σπάνια σε νεογνά με διάρκεια κύησης 29-36 εβδομάδες ενώ ενδέχεται να συνδυάζεται με την εμφάνιση και άλλων οφθαλμολογικών διαταραχών, όπως ο στραβισμός, η αμβλυωπία και άλλες διαθλαστικές διαταραχές. Για το λόγο αυτό, τα νεογνά υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εξετάζονται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα με σκοπό την πρόληψη και έγκαιρη θεραπεία της νόσου. (11)

Όσον αφορά την επιδημιολογία, η επίπτωση και η σοβαρότητά της αυξάνεται όσο μειώνεται η διάρκεια κύησης και το βάρος γέννησης. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 5-8% στις ανεπτυγμένες χώρες, οι οποίες διαθέτουν πλήρως εξοπλισμένες μονάδες νεογνών, ενώ αγγίζει το 30% στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η ίδια η νόσος και οι επικείμενες επιπλοκές της, με κυριότερη την τύφλωση, αποτελούν προβλήματα δημόσιας υγείας στις χώρες της Λατινικής Αμερικής, της Ανατολικής Ευρώπης αλλά και στις πιο ανεπτυγμένες οικονομικά περιοχές της Νοτιοανατολικής Ασίας, καθώς και στην περιοχή της Μέσης Ανατολής. (12)

Σε χώρες με υψηλούς δείκτες ανάπτυξης και χαμηλά ποσοστά νεογνικής θνησιμότητας, όπως οι ΗΠΑ και η Δυτική Ευρώπη, η σοβαρή μορφή της νόσου περιορίζεται σε



Η επίπτωση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) φαίνεται να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα, το 2011 παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης της ROP (οποιοδήποτε στάδιο της νόσου) από 12.8 περιπτώσεις ανά 1000 νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (<1500gr) το 1990 σε 125.5 περιπτώσεις ανά 1000 νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (<1500gr). Η αύξηση αυτή αποδόθηκε στην αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των

Η παθογένεια της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Ο μηχανισμός πρόκλησης της νόσου φαίνεται πως περιλαμβάνει δύο στάδια. Ένα αρχικό «τραύμα», το οποίο

προκαλείται από παράγοντες όπως η υπόταση, η υποξία ή η υπεροξία (με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών), τραυματίζει τα νέο-αναπτυχθέντα αιμοφόρα αγγεία και διακόπτει τη φυσιολογική αγγειογένεση. Η διακοπή αυτή έχει ως αποτέλεσμα είτε τα αιμοφόρα αγγεία να συνεχίζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη είτε τα νέα αιμοφόρα αγγεία να αναπτύσσονται ανώμαλα, εκτός του αμφιβληστροειδούς χιτώνα προς το υαλοειδές σώμα. Η αυξημένη διαπερατότητα των παραπάνω ανώμαλων αιμοφόρων αγγείων ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμορραγία ή οίδημα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Επίσης, παράλληλα με τη νέο-αγγειογένεση, ανώμαλος ινοαγγειακός ιστός μπορεί να αναπτυχθεί και να οδηγήσει σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις ο ανώμαλος νέο-αγγειακός ιστός υποστρέφει και δεν δημιουργεί τις προαναφερθείσες επιπλοκές. Επιπροσθέτως, στην παθογένεια της νόσου εμπλέκεται η ρύθμιση της έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor-VEGF), αλλά και άλλων κυτοκινών, οι οποίες ενδέχεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη των φυσιολογικών αμφιβληστροειδικών αγγείων, όσο και στην ανώμαλη διακοπή του αμφιβληστροειδικού αγγειακού δικτύου και στην επακόλουθη νέο-αγγειογένεση. (18,19) Επιπλέον, ο ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-1-IGF-1) ενισχύει τη φυσιολογική αμφιβληστροειδική αγγειακή ανάπτυξη και αλληλεπιδρά με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor-VEGF). (20)

Ο πιθανός ρόλος του IGF-1 στην αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) έχει εκτιμηθεί σε σημαντικό αριθμό πρόωρων βρεφών στα οποία μετρήθηκε η συγκέντρωσή του ενώ ταυτόχρονα διενεργούνταν εξέταση αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, χαμηλές συγκεντρώσεις IGF-1 στο πλάσμα σχετίζονται με την εμφάνιση της ROP. (21)

Η κατηγοριοποίηση της νόσου γίνεται με βάση τη Διεθνή Ταξινόμηση της Αμφιβληστροειδοπάθειας της Προωρότητας (International Classification for Retinopathy of Prematurity-ICROP), η οποία χρησιμοποιεί μια ενιαία σειρά παραμέτρων για να περιγράψει την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου. Οι παράμετροι που αξιολογούνται είναι η θέση της νόσου σε ζώνη (I, II και III), η σοβαρότητά της (στάδιο I-V), η έκτασή της με βάση τις ώρες του ρολογιού, καθώς και η παρουσία ή όχι άλλης υποκείμενης νόσου. Οι ζώνες είναι διαμορφωμένες ώστε στο κέντρο τους να βρίσκεται το οπτικό νεύρο. Η ζώνη I είναι η οπίσθια ζώνη του αμφιβληστροειδούς, η οποία ορίζεται ως ο κύκλος, η ακτίνα του οποίου εκτείνεται από το κέντρο του οπτικού νεύρου, έχοντας ως τιμή το διπλάσιο της απόστασης από το κέντρο του οπτικού νεύρου προς το κέντρο της ωχράς κηλίδας. Η ζώνη II εκτείνεται περιφερικά της ζώνης I, με ακτίνα από το κέντρο του οπτικού νεύρου έως το σημείο που ολοκληρώνεται η ρινική μοίρα του αμφιβληστροειδούς. Ζώνη III είναι η υπολειμματική ημισέληνος της κροταφικής μοίρας του. Με βάση τη σοβαρότητά της, η νόσος διακρίνεται σε 5 στάδια, ξεκινώντας από το στάδιο I (ήπια μορφή) και καταλήγοντας στο στάδιο V (σοβαρή μορφή). (1)

Το στάδιο I της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) χαρακτηρίζεται από μια γραμμή οριοθέτησης (demarcation line). Τα επιπλέον αιμοφόρα αγγεία είναι ορατά στην τελική αιχμή της αμφιβληστροειδικής αγγείωσης. Η παραπάνω γραμμή οριοθέτησης διαχωρίζει το τμήμα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που φέρει αιμοφόρα αγγεία από το πρόσθιο τμήμα αυτού, που στερείται αγγείωσης. Το στάδιο I της ROP φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με καταστάσεις υπεροξίας, όπως μετά από μακρόχρονη χορήγηση οξυγόνου σε πρόωρα νεογνά. Τα περισσότερα βρέφη με ROP σταδίου I βελτιώνονται χωρίς θεραπεία και αναπτύσσουν φυσιολογική όραση.

Το στάδιο II της αμφιβληστροειδοπάθειας της

προωρότητας (ROP) χαρακτηρίζεται από μία περισσότερο ανυψωμένη κορυφή, παρά από μία επίπεδη γραμμή οριοθέτησης. Στο στάδιο αυτό ενδέχεται να είναι παρούσα η νέο-αγγειογένεση, αλλά βρίσκεται πίσω από την παραπάνω κορυφή. Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας βρίσκεται σε συνθήκες υποξίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε υπερανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων. Η παραπάνω αγγειακή υπερπλασία σχετιζόμενη με την υποξία συναντάται συχνά στο στάδιο II της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP). Τα περισσότερα βρέφη με ROP σταδίου II βελτιώνονται χωρίς θεραπεία και αναπτύσσουν φυσιολογική όραση. (22)

Στο στάδιο III της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) παρατηρείται ανώμαλη ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων. Αναλυτικότερα, εκδηλώνεται έξω-αμφιβληστροειδική νέο-αγγείωση και ανάπτυξη έξω-αμφιβληστροειδικού ινοαγγειακού ιστού ενώ ενδέχεται τα νέα αιμοφόρα αγγεία να υπερπηδούν την κορυφή που αναφέρθηκε στο στάδιο II, να αναπτύσσονται και να επεκτείνονται προς το κέντρο του οφθαλμού και το υαλοειδές σώμα (προς τον εξεταστή), αντί να ακολουθούν την φυσιολογική τους ανάπτυξη κατά μήκος της επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς. Λίγα βρέφη με ROP σταδίου III βελτιώνονται χωρίς θεραπεία και αναπτύσσουν φυσιολογική όραση, ενώ όταν συνυπάρχει άλλη υποκείμενη νόσος, όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, απαιτείται άμεση θεραπεία. Η υποκείμενη νόσος οδηγεί σε διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων του αμφιβληστροειδούς, γεγονός, που επιδεινώνει την αμφιβληστροειδοπάθεια. Η θεραπεία σε αυτό το σημείο ενδέχεται να προλαμβάνει την αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. (23)

Στο στάδιο IV της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) εμφανίζεται μερική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, με ινώδες υλικό το οποίο συνδέεται με το φακό του οφθαλμού. Στο στάδιο αυτό, η

θεραπεία είναι απαραίτητη. Στο στάδιο V της ROP, το οποίο είναι και το τελικό στάδιο της νόσου, υπάρχει πυκνή ινοπλασία και ολική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, το βρέφος μπορεί να εμφανίσει σοβαρές οφθαλμολογικές βλάβες, ακόμα και ολική τύφλωση. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε στην επιδημιολογία της νόσου, τα περισσότερα βρέφη με αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) είναι σταδίου I ή II. Τέλος, ορισμένοι οφθαλμίατροι περιγράφουν ως στάδιο 0 της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP), την κατάσταση εκείνη όπου ο αμφιβληστροειδής είναι εξαιρετικά ανώριμος ή στερείται αγγείωσης. (24)

Σε οποιοδήποτε στάδιο της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP), η ταυτόχρονη παρουσία υποκείμενης νόσου ή άλλης επιπλοκής της προωρότητας, αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιδείνωσης της νόσου. Συγκεκριμένα, παρατηρείται σοβαρή διάταση και οφιοειδής πορεία των αιμοφόρων αγγείων, και όταν εμφανίζεται σε ένα τουλάχιστον τεταρτημόριο του οπισθίου πόλου, χαρακτηρίζει το στάδιο της νόσου με το πρόθεμα συν(+) (plus (+) disease). Επιπλέον, παρατηρείται υαλοειδής θολότητα και σκοτεινότητα προσθίου θαλάμου, αγγειακή υπεραϊμία της ίριδας και αύξηση ανώριμων αιμοφόρων αγγείων πάνω από το φακό. (23) Προ-συν (+) νόσος (pre-plus (+) disease) ορίζεται όταν οι παραπάνω αγγειακές ανωμαλίες εντοπίζονται μόνο στον οπίσθιο πόλο και χαρακτηρίζονται από ελαφρά αρτηριακή ελίκωση και φλεβική διάταση παραπάνω από το φυσιολογικό, αλλά όχι τόσο σοβαρή ώστε να χαρακτηριστεί ως συν(+) νόσος.

Διάγνωση

Για τη διάγνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP), απαιτείται μία ολοκληρωμένη οφθαλμολογική εξέταση, η οποία πραγματοποιείται από εξειδικευμένο για νεογνικές διαταραχές οφθαλμίατρο. (25) Η εξέταση του αμφιβληστροειδούς με καταστολή του

σκληρού χιτώνα συνιστάται για νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 30-32 εβδομάδες. Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) είναι συνήθως ορατή στο περιφερικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, το οποίο συχνά καλύπτεται από την ίριδα, και κατά τη διάρκεια της εξέτασης προσδιορίζεται σε ποιο βαθμό τα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς έχουν αυξηθεί (η ζώνη).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, όλα τα νεογνά με βάρος γέννησης $\leq 1500\text{gr}$ ή με διάρκεια κύησης μικρότερη των 30 εβδομάδων όπως επίσης νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 1500 και 2000gr ή ηλικία κύησης ≥ 30 εβδομάδων των οποίων η κλινική κατάσταση τα τοποθετεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ROP, θα πρέπει να ελέγχονται από εξειδικευμένο οφθαλμίατρο για την νόσο.(25) Ωστόσο, σε λιγότερο από 10% των νεογνών που ελέγχονται για την νόσο απαιτείται θεραπεία.(26)

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος της νόσου (screening) πραγματοποιείται στις 4-8 εβδομάδες μετά τη γέννηση, ανάλογα με την ηλικία κύησης (στις 30 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση για βρέφη με ηλικία κύησης 22-26 εβδομάδες και στις 4 εβδομάδες χρονολογικής ηλικίας για βρέφη με ηλικία κύησης ≥ 27 εβδομάδων). Στη συνέχεια, η οφθαλμολογική εξέταση πραγματοποιείται κάθε 1-3 εβδομάδες, έως ότου ολοκληρωθεί η αμφιβληστροειδική αγγείωση έως το περιφερικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα ή μέχρις ότου η εξέλιξη της νόσου απαιτήσει θεραπεία. Εάν έχει αναπτυχθεί ROP, η οφθαλμολογική εξέταση γίνεται συχνότερα ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και την ταχύτητα της εξέλιξής της. Σε περίπτωση που αιμοφόρα αγγεία έχουν αναπτυχθεί στη ζώνη III χωρίς να έχει διαπιστωθεί προηγουμένως η παρουσία τους στη ζώνη I ή II, ή η παρουσία ήπιας αγγείωσης στη ζώνη III σε νεογνό χαμηλού κινδύνου, είναι ασφαλές να σταματήσουμε τον περαιτέρω έλεγχο του νεογνού για ROP. Επιπλέον, η πλήρης αμφιβληστροειδική

αγγείωση αποτελεί ένδειξη διακοπής των οφθαλμολογικών εξετάσεων για ROP.(25) Τέλος, δυσκολία στη διαφορική διάγνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) μπορεί να προκύψει από την ομοιότητα της νόσου με άλλες δύο παθήσεις των οφθαλμών: (27)

- ✓ Την οικογενή εξιδρωματική υαλοαμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία αποτελεί γενετική διαταραχή, που επηρεάζει επίσης την αγγείωση του αμφιβληστροειδούς σε τελειόμηνα βρέφη
- ✓ Την επιμένουσα πρωτοπαθή υπερπλασία του υαλοειδούς σώματος, η οποία μπορεί να προκαλέσει αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP)

Η αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP) απαιτεί ανιχνευτικό οφθαλμολογικό έλεγχο (screening) στα νεογνά που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Έως σήμερα, δεν υπάρχει πρότυπη θεραπευτική αντιμετώπιση για την νόσο. (28) Η θεραπευτική παρέμβαση που θα εφαρμοσθεί εξαρτάται από το βαθμό σοβαρότητας της νόσου. Στην κατωφλική μορφή της νόσου (threshold ROP), έχουμε 5 συνεχόμενες ώρες ρολογιού ή 8 συνολικά ώρες ρολογιού σταδίου III και συν(+) νόσου (plus disease) στη ζώνη I ή II. Στην προκατωφλική μορφή της νόσου (pre-threshold ROP), έχουμε είτε ROP μικρότερου σταδίου της κατωφλικής μορφής (threshold) στη ζώνη I, είτε στάδιο II με συν(+) νόσο (plus disease) στη ζώνη II, είτε στάδιο III χωρίς συν(+) νόσο (plus disease) στη ζώνη II, είτε στάδιο III με συν(+) νόσο (plus disease) στη ζώνη II χωρίς όμως να πληρούνται τα κριτήρια για την κατωφλική μορφή (threshold) της νόσου. Τέλος, στην υψηλού κινδύνου κατωφλική μορφή της νόσου (high-risk threshold ROP), έχουμε είτε οποιοδήποτε στάδιο ROP με συν(+) νόσο (plus

disease) στη ζώνη I, είτε στάδιο III ROP χωρίς συν(+) νόσο (plus disease) στη ζώνη I, είτε σταδίου II ή III ROP με συν(+) νόσο (plus disease) στη ζώνη II. Δεν ενδείκνυται θεραπεία σε πρόωρα νεογνά που δεν πληρούν τα κριτήρια για την κατωφλική ή την υψηλού κινδύνου προκατωφλική μορφή της νόσου, ενώ τα βρέφη με χαμηλού κινδύνου προκατωφλική ROP θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Επεμβάσεις εκτομής του αμφιβληστροειδούς εφαρμόζονται στην κατωφλική και υψηλού κινδύνου προκατωφλική μορφή της νόσου. (25)

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ROP περιλαμβάνει τη laser φωτοπηξία, την κρυοθεραπεία και τη χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Η laser φωτοπηξία έχει ευρέως αντικαταστήσει την κρυοθεραπεία ως θεραπεία εκλογής (standard therapy). Οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες φαίνεται να δρουν ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε ορισμένες μορφές σοβαρής ROP ενώ παραμένουν άγνωστες οι μακροπρόθεσμες συστηματικές και οφθαλμολογικές επιδράσεις τους. Οι επεμβάσεις εκτομής του αμφιβληστροειδούς μειώνουν την επίπτωση των ανεπιθύμητων δομικών και αποφρακτικών οφθαλμικών διαταραχών. Ωστόσο, παρά τις παραπάνω σύγχρονες μορφές θεραπείας, η κατωφλική μορφή της νόσου καταλήγει σε εκτομή του αμφιβληστροειδούς σε 15-20% των περιπτώσεων. (29)

Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τόσο τη laser φωτοπηξία και την κρυοθεραπεία των περιοχών του αμφιβληστροειδούς χωρίς αγγείωση, όσο και χειρουργικές επεμβάσεις κύρτωσης του σκληρού χιτώνα ή υαλοειδεκτομής, σε προχωρημένες περιπτώσεις της νόσου όπου έχει εγκατασταθεί ολική ή μερική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. (28)

Laser Φωτοπηξία (Laser photocoagulation)

Οι Nicoara και συν., (30) αντιμετώπισαν με laser φωτοπηξία

160 οφθαλμούς 83 νεογνών, 136 από τους οποίους με κλασσική ROP και 24 με επιθετική οπίσθια ROP, από το 2006 έως το 2012. Η ROP υποχώρησε στους 141 οφθαλμούς (88%) με την παρέμβαση αυτή, σε σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό στην κλασσική έναντι της επιθετικής οπίσθιας ROP (94,11% έναντι 54,16%). Το laser, τοποθετημένο σε ένα έμμεσο οφθαλμοσκόπιο, στοχεύει διαμέσου της κόρης, με τη βοήθεια ενός ειδικού φακού, στο τμήμα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που στερείται αγγείωσης. (31)

Οι Paysse και συν., (32) διερεύνησαν ένα δείγμα 115 οφθαλμών που αντιμετωπίστηκαν με κρυοθεραπεία και 130 οφθαλμών που αντιμετωπίστηκαν με laser φωτοπηξία και έδειξαν ότι, η ROP θεραπεύθηκε σε ποσοστό 88% συγκριτικά με την κρυοθεραπεία (56%). Η εκτιμώμενη μέση γεωμετρική οπτική οξύτητα στην ομάδα της κρυοθεραπείας ήταν 20/103 ενώ στην ομάδα του laser ήταν 20/49 στους 12 μήνες της ηλικίας. Επιπλέον, η laser φωτοπηξία αποτελεί προτιμητέα μέθοδο συγκριτικά με την κρυοθεραπεία, διότι είναι πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της νόσου ζώνης I, ιδιαίτερα στο οπίσθιο τμήμα αυτής ενώ ταυτόχρονα προκαλεί μικρότερου βαθμού φλεγμονή και τραυματισμό των ιστών. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του οφθαλμού είναι καλύτερα μετά από laser φωτοπηξία συγκριτικά με την κρυοθεραπεία επιβεβαιώνονται και από μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες μελέτες (follow-up) που συγκρίνουν τις παραπάνω θεραπείες. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα σχετικά με τη δομή του οφθαλμού και την οπτική οξύτητα σε ασθενείς με την κατωφλική μορφή της νόσου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο να υποβληθούν είτε σε laser φωτοπηξία είτε σε κρυοθεραπεία, και στη συνέχεια επανεξετάστηκαν 10 έτη μετά την επέμβαση, είναι σαφώς ανώτερα για τη laser φωτοπηξία έναντι της κρυοθεραπείας:

- ✓ Υψηλότερη μέση καλύτερα-διορθωμένη (best-corrected) οπτική οξύτητα
- ✓ Μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης έλξεως ή

αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς

- ✓ Μικρότερη πιθανότητα μυωπίας (η οποία αναδείχθηκε από αντίστοιχο σφαιρικό ισοδύναμο)
- ✓ Καλύτερο μέσο μήκος οφθαλμικού άξονα
- ✓ Καλύτερο βάθος πρόσθιου θαλάμου
- ✓ Μειωμένο πάχος φακού

Οι Conolly και συν., (33) παρουσίασαν τα αποτελέσματα ενός δεκαετούς follow-up 44 θεραπευθέντων οφθαλμών με τις δύο παραπάνω αναφερθείσες τεχνικές. Οφθαλμοί που έλαβαν θεραπεία με κρυοθεραπεία ήταν σημαντικά πιο μυωπικοί από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με φωτοπηξία με laser. Κατά τη σύγκριση των ασθενών με αμφοτερόπλευρη θεραπεία, το μέσο σφαιρικό ισοδύναμο (SE) των ματιών που έλαβαν θεραπεία με λέιζερ ήταν -4,48 διοπτρίες (D) σε σύγκριση με το μέσο όρο SE του -7,65 D για τους οφθαλμούς που αντιμετωπίστηκαν με κρυοθεραπεία. Οι οφθαλμοί που αντιμετωπίστηκαν με κρυοθεραπεία είχαν μέσο αξονικό μήκος 21,7 χιλιοστά έναντι 22,9 χιλιοστών για τους οφθαλμούς που αντιμετωπίστηκαν με laser (n=12 ζευγάρια οφθαλμών). Το βάθος του πρόσθιου θαλάμου και το πάχος του φακού ήταν κατά μέσο όρο 2,86 χιλιοστά και 4,33 χιλιοστά, αντίστοιχα, στους θεραπευθέντες με κρυοθεραπεία οφθαλμούς σε σύγκριση με τα 3,42 χιλιοστά και 3,95 χιλιοστά που είχαν οι θεραπευθέντες οφθαλμοί με laser (n=12 ζεύγη οφθαλμών για τις δύο μετρήσεις). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην πρόσθια καμπυλότητα του κερατοειδούς και το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς μεταξύ των δύο τρόπων θεραπείας.

Οι Shalev και συν., (34) αντιμετώπισαν την ROP σε 19 ασθενείς, όπου ο ένας οφθαλμός αντιμετωπίστηκε με κρυοθεραπεία, ενώ ο άλλος με laser φωτοπηξία στον κάθε ασθενή. Οι θεραπευθέντες με laser οφθαλμοί είχαν την καλύτερη έκβαση σε κάθε περίπτωση. Ο γεωμετρικός μέσος της οπτικής οξύτητας των ζευγών οφθαλμών μετά από

φωτοπηξία με laser ήταν 20/33, και μετά από κρυοθεραπεία ήταν 20/133. Το μέσο διαθλαστικό σφάλμα ήταν -6,50 διοπτρίες μετά από φωτοπηξία με laser και -8,25 διοπτρίες μετά την κρυοθεραπεία.

Στις ανεπιθύμητες εκβάσεις της laser φωτοπηξίας περιλαμβάνονται ο καταρράκτης, ενώ άλλες οφθαλμολογικές σημαντικές διαθλαστικές διαταραχές ή διαταραχές του φακού είναι εξαιρετικά σπάνιες. Σπάνια επιπλοκή της laser φωτοπηξίας αποτελεί το γλαύκωμα κλειστής γωνίας, το οποίο εμφανίζεται συνήθως 2-5 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, σε ωστόσο πολύ χαμηλά ποσοστά. Τέλος, εξίσου σπάνιες επιπλοκές αποτελούν τα εγκαύματα της ίριδας και οι ενδοϋαλοειδικές αιμορραγίες. (35)

Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία αποτελούσε τη μοναδική θεραπεία για την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) μέχρι τη δεκαετία του '90, όπου η laser φωτοπηξία άρχισε να την αντικαθιστά με σαφώς καλύτερα αποτελέσματα. Πλέον, η εφαρμογή της περιορίζεται σε καταστάσεις όπου η laser φωτοπηξία δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί.

Η κρυοθεραπεία περιλαμβάνει το πάγωμα του περιφερικού τμήματος του αμφιβληστροειδούς χιτώνα διαμέσου του τείχους του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένου του σκληρού και του χοριοειδούς χιτώνα, και πραγματοποιείται υπό τοπική ή γενική αναισθησία. (36) Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κρυοθεραπείας αναδείχθηκαν σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 291 νεογνών με κατωφλική μορφή αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, οι πάσχοντες οφθαλμοί που αντιμετωπίστηκαν με κρυοθεραπεία εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό επιπλοκές, όπως αποκόλληση του οπίσθιου τμήματος του αμφιβληστροειδούς ή σχηματισμό

οπίσθιας αμφιβληστροειδικής πτυχής ή οπισθοφακικού ινοαγγειακού ιστού. Επιπλέον, οι παραπάνω περιπτώσεις, σε επανεξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν έως και 15 έτη μετά, παρουσίασαν σε μικρότερο ποσοστό τόσο ανωμαλίες στην οφθαλμική δομή όσο και χαμηλότερη οπτική οξύτητα. (37)

Η κρυοθεραπεία, συχνά μπορεί να οδηγήσει σε χήμωση του επιτεφυκότα καθώς και σε πρόσθια και οπίσθια φλεγμονή, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει σοβαρότερες επιπλοκές, όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, με συλλογή υγρού κάτω από αυτόν, ή η δημιουργία ουλών στην ωχρά κηλίδα.(31)

Χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς χιτώνα

Όταν η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) εξελίσσεται σε μερική ή ολική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα (στάδιο IV ή V), τότε επιχειρείται χειρουργική παρέμβαση για την αποκατάσταση του αμφιβληστροειδούς και της όρασης. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η κύρτωση του σκληρού χιτώνα ή η υαλοειδεκτομή. Παλαιότερη μελέτη που διερεύνησε τα ανατομικά και λειτουργικά αποτελέσματα από 42 οφθαλμούς σταδίου IV ή V, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με τις παραπάνω χειρουργικές παρεμβάσεις έδειξε ότι, το 76% των οφθαλμών είχαν πλήρη επανακόλληση του οπίσθιου πόλου. Επιπλέον, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι, στο 50% επετεύχθη οπτική οξύτητα 20/300 ή μεγαλύτερη, στο 30% επετεύχθη 20/800 ενώ στο 48% επετεύχθη περιπατητική όραση 20/1900 ή καλύτερη. Τέλος, στο 72% των οφθαλμών επετεύχθη σαφής αντίληψη του φωτός ή καλύτερη όραση. (38)

Με την τεχνική κύρτωσης του σκληρού χιτώνα, μία ζώνη σιλικόνης τοποθετείται γύρω από τον οφθαλμό και καθώς τον περιβάλλει με πίεση επιτυγχάνεται η επανακόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, καθώς ο τελευταίος πιέζεται

προς το τείχος του οφθαλμού. Η υαλοειδεκτομή αποτελεί χειρουργική αφαίρεση του υαλοειδούς, και αφαίρεση του ινώδους ιστού που ασκεί έλξη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Παρά την επιτυχημένη επανακόλληση του αμφιβληστροειδούς, πολλοί ασθενείς έχουν αρκετά κακή όραση έως τύφλωση. (39)

Οι Coats και συν.,(40-41) ανέδειξαν τους προγνωστικούς δείκτες εμφάνισης αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς σε οφθαλμούς με κατωφλική μορφή ROP, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με laser φωτοπηξία. Συγκεκριμένα, μελέτησαν 262 οφθαλμούς 138 νεογνών. Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς παρουσιάστηκε στο 14% των οφθαλμών σε χρονικό διάστημα 6-12 εβδομάδων από την laser φωτοπηξία. Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ήταν συχνότερη σε οφθαλμούς με αιμορραγία του υαλοειδούς, αρκετά σοβαρή ώστε να μην είναι ορατός κατά την προσπέλαση τόσο ο αμφιβληστροειδής χιτώνας όσο και η κλινικά σημαντική οργάνωση του υαλοειδούς. Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς δεν συσχετίστηκε με παρατεταμένη δραστηριότητα της νόσου σταδίου III ή της συν(+) νόσου περισσότερο από 21 ημέρες μετά τη laser φωτοπηξία.

Χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων (antivasculogenesis agents)

Πρόσφατες μελέτες εξετάζουν την πιθανή χρήση ενδοϋαλοειδικώς εγχυόμενων αντιαγγειογενετικών παραγόντων, όπως το bevacizumab (Avastin), για την αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP). Το bevacizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα-αντιαγγειογενετικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, το οποίο έχει ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιπροσθέτως, έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Πιθανά πλεονεκτήματα του bevacizumab έναντι της laser φωτοπηξίας αποτελούν η

ευκολία στη χορήγηση καθώς και η πιο άμεση ανταπόκριση, εφόσον δρα δεσμεύοντας ταχύτατα τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε βρέφη στα οποία η laser φωτοπηξία δεν είναι εφικτή, όπως, για παράδειγμα, σε αυτά με αδιαφανή κερατοειδή ή φακό, με ασάφεια υαλοειδούς ή με αδυναμία επαρκούς διαστολής της κόρης. Πιθανά μειονεκτήματα της χορήγησης αποτελούν οι μακροπρόθεσμες συστηματικές επιδράσεις, όπως οι πιθανές βλάβες σε εγκέφαλο, πνεύμονες και νεφρούς, καθώς και ο χρόνος της έγχυσης, όπου σε καθυστέρηση εφαρμογής της ενδέχεται να προκληθεί πρόωρη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Πολυκεντρική μελέτη ασχολήθηκε με τη σύγκριση της laser φωτοπηξίας με την έγχυση του bevacizumab ως μονοθεραπεία για τη ROP. Η χορήγηση του bevacizumab είχε μικρότερα ποσοστά υποτροπών καθώς και λιγότερες δομικές ανωμαλίες των οφθαλμών. Ενώ η laser φωτοπηξία οδηγούσε σε μόνιμη καταστροφή του περιφερικού αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς, τα περιφερικά αμφιβληστροειδικά αγγεία συνέχισαν να αναπτύσσονται μετά τη θεραπεία με bevacizumab. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το bevacizumab ήταν πιο αποτελεσματικό για τη νόσο ζώνης Ι απ' ό,τι για την νόσο ζώνης ΙΙ. (42-44)

Η κλινική μελέτη The Supplemental Therapeutic Oxygen for Pre-threshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP) αξιολόγησε την επίδραση χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου στη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης της νόσου σε κατωφλική αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP) και της ανάγκης εκτομής του αμφιβληστροειδούς σε νεογνά με προ-κατωφλική αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, η χρησιμοποίηση συμπληρωματικού οξυγόνου με σκοπό την επίτευξη κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο της τάξης του 96-99% (εκτιμώμενο με παλμικό οξύμετρο), δεν οδήγησε σε μείωση του ποσοστού των νεογνών που χρειάστηκαν επέμβαση εκτομής του αμφιβληστροειδούς

χιτώνα. (45)

Τέλος να τονιστεί ότι οι όλα αυτά που περιεγράφηκαν παραπάνω δημιουργούν ένταση κι άγχος στο νεογνό. Σύμφωνα με μελέτες σημαντικό ρόλο στην μείωση του έντασης και του άγχους στα νεογνά διαδραματίζει η μουσική, αφού τα βελτιώνει και τα ηρεμεί με απαλούς ήχους μουσικής, ειδικά μετά από έκθεση σε παρεμβατικές διαδικασίες. (46-47) Παράλληλα εκτός από τις ανάγκες των νεογνών είναι απαραίτητο να καλυφθούν και οι προσδοκίες των γονέων τους, γι' αυτό χρειάζεται η παροχή κατάλληλης ενημέρωσης, εκπαίδευσης εκ μέρους της θεραπευτικής ομάδας που να ανταποκρίνεται τόσο στις ανησυχίες τους, όσο και στην κάλυψη των θρησκευτικών πιστεύω τους, που απορρέουν από τις βασικές αρχές που αφορούν τα δικαιώματα των παιδιατρικών ασθενών. (48-51)

Συμπεράσματα

Θεραπευτική παρέμβαση απαιτείται στα νεογνά με υψηλού κινδύνου με προκατωφλική μορφή ROP και στα νεογνά με κατωφλική μορφή της νόσου. Η θεραπευτική παρέμβαση που θα εφαρμοσθεί εξαρτάται από το βαθμό σοβαρότητας της νόσου. Σκοπός της θεραπείας είναι η εκτομή του περιφερικού και χωρίς αγγείωση τμήματος του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Η laser φωτοπηξία είναι η θεραπεία εκλογής (standard therapy) για την αντιμετώπιση της νόσου. Εμφανίζει σαφή υπεροχή ως προς την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου συγκριτικά με τις υπόλοιπες χειρουργικές μεθόδους, είναι ιδανική μέθοδος για ROP ζώνης Ι, σχετίζεται με καλύτερη οπτική οξύτητα μετά την εφαρμογή της, λιγότερες δομικές ανωμαλίες των οφθαλμών καθώς και μικρότερο ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών. Επεμβάσεις εκτομής πραγματοποιούνται σε περιπτώσεις αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς χιτώνα ενώ η χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων έχει υψηλή αποτελεσματικότητα αλλά άγνωστες μακροπρόθεσμες συστηματικές και οφθαλμολογικές επιπλοκές.

Βιβλιογραφία

1. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. Arch of Ophthalmol 1984; 102(8):1130-1134.
2. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis. 2007;10(2):13340.
3. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. J AAPOS. 1999; 3(1):26-32.
4. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellof M, et al. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation based cohort of extremely preterm infants. PLoS One.2013;8(9):e73256
5. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, ElSada M, Aly H. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. Journal of Perinatology, 2014; 34(6): 453.
6. Ying GS, Quinn GE, Wade KC, et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. JAMA Ophthalmol, 2015; 133(3): 304-311.
7. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. J Perinatol 2008; 28:61.
8. Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. Pediatrics. 2015;136:e1576.
9. Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med..2010;362(21): 1959-1969.
10. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOPROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics. 2000; 105(2):295-310.
11. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006; 117(2):5726.
12. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, 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(5):e51825.
13. 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; 34(2):16978.
14. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 2005; 116(1), 15-23.
15. Elsas, F. J., Collins, M., Jones, J., et al. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Archives of Ophthalmology, 2001;119(8), 1110-1118.

16. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-1863.
17. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(6); 807-811.
18. Vannay A, Dunai G, Bányász I, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2005; 57(3): 396.
19. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2010; 67(4): 394.
20. Mandal K, Drury JA, Clark DI. An unusual case of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2007; 27(5):315-316.
21. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010;. 99(4), 519-525.
22. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):11304.
23. Csak K, Szabo V, Szabo A, et al. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci*. 2006; 11:908-920.
24. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):991-999.
25. Fierson, W. M.. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology. (2018). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2018;142(6): e20183061.
26. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694.
27. Gologorsky D, Chang JS, Hess DJ, Berrocal AM. Familial exudative vitreoretinopathy in a premature child *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(6):603-605.
28. Reynolds JD. The management of retinopathy of prematurity. *Paediatric drugs*. 2001;3(4): 263-272.
29. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100(2): 230-237.
30. Nicoara SD, Cristian C, Irimescu I, et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: outcomes after 7 years of treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51(1):39-45.
31. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *NC Med J* 2017;78(2): 124-128.
32. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, et al. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999; 3(4):234-240.
33. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002; 109(5): 936-941.
34. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(1):76-80.

35. Trigler L, Weaver RG Jr, O'Neil JW, et al. Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2005;9(1): 17-21.
36. Simpson JL, Melia M, Yang MB, et al. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119(4):873-877.
37. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, et al. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(3):311-318.
38. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105(6):992-997.
39. Repka MX, Tung B, Good WV, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Archives of ophthalmology*. 2006;124(1):24-30.
40. Coats DK, Miller AM, Hussein MA, et al. Involution of retinopathy of prematurity after laser treatment: factors associated with development of retinal detachment. *American journal of ophthalmology*. 2005;140(2):214-222.
41. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology*. 2004;111(10):1894-1898.
42. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR, Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008;28(6):831-838.
43. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, Group B-RC. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *The New England journal of medicine*. 2011;364(7):603-615.
44. Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1227.
45. Flynn JT, Bancalari E. On "Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes". *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (JAAPOS)*, 2000;4(2): 65-66.
46. Koutelekos I. Preoperative anxiety of children. *Perioperative Nursing*. 2016; 5(2):63-65. (In Greek)
47. Koutelekos I, Polikandrioti M. Music in child care. *The Rostrum of Asclepius*. 2007;6(3):1-15. (in Greek)
48. Koutelekos I, Chaliasos N. Expectations. *Vima Asklipiou*. 2014;13(2):134-143. (In Greek)
49. Polikandrioti M, Koutelekos I. Patient's needs. *Perioperative Nursing*. 2013;2(2): 73-83
50. Koutelekos I, Gerogianni G. Religious at the hospital. *Rostrum of Asclepius*. 2011;10(4):480-486(in Greek)
51. Koutelekos I. Rights of a pediatric patient. *Rostrum of Asclepius*. 2013;12(1):47-55. (in Greek).