

kontroversi penanganan retinopathy

by Habibah Uhiddin

Submission date: 11-Mar-2021 02:06AM (UTC-0800)

Submission ID: 1530128830

File name: Buku_Kontroversi_Penanganan_Retinopathy_of_Prematurity.pdf (1.27M)

Word count: 14184

Character count: 84119

KONTROVERSI PENANGANAN
RETINOPATHY OF PREMATURITY

**KONTROVERSI PENANGANAN *RETINOPATHY OF
PREMATURITY***

Penulis:

Habibah S Muhiddin
Noor Syamsu
Marliyanti N Akib
Ratih Natasha Maharani
Rani Yunita Patong
Meiliaty Ariesta Angky

Editor:

Noro Waspodo
Andi Muhammad Ichsan
Adelina T Poli

Cetakan Pertama Juli 2020

ISBN : 9786022693857

Desai cover & layout isi:

Halaman Moeka Publishing

Penerbit:

Halaman Moeka Publishing

Alamat Penerbit:

Jalan Manggis IV no.2, Tanjung Duren Selatan, Grogol
Petamburan, Jakarta Pusat

Hak Cipta © Ratih Natasha Maharani.

All rights reserved. HakCipta dilindungi Undang-Undang

Kata Pengantar

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga Buku “Kontroversi Penanganan *Retinopathy of Prematurity*” telah dapat diselesaikan. Buku ini diharapkan mampu menjadi bahan acuan dalam memahami penanganan *Retinopathy of Prematurity* secara lebih terperinci sehingga mampu menjadi pengantar dalam pemilihan penanganan kasus yang lebih komprehensif.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada Tim Penyusun dan pihak-pihak yang membantu terselesainya buku ini. Semoga amalnya di terima Allah sebagai amal jariyah dan buku ini dapat bermanfaat dalam dunia pendidikan.

Demikian sedikit kata sambutan dan pengantar untuk para pembaca. Kami mengharapkan adanya saran dan kritik yang membangun, sehingga kami dapat menjadi semakin baik.

Makassar, Mei 2020

dr. Andi Muhammad Ichsan, SP.M(K), Ph.D
Ketua Departemen IK Mata FK Unhas

DAFTAR ISI

Kata pengantar	i
Daftar Isi	ii
I. PENDAHULUAN	1
II. RETINOPATI PREMATURITAS	3
II. 1 Epidemiologi ROP	3
II.2 Embriologi Vaskularisasi Retina	4
II.3 Patogenesis ROP	8
II.3.1 Fase ROP	8
II.3.1.1 Fase 1 ROP	8
II.3.1.2 Fase 2 ROP	9
II.4 Klasifikasi ROP	10
II.4.1 Lokasi	10
II.4.2 Ekstensi	12
II.4.3 Stadium	13
II.4.4 Pre dan Plus Disease	18
II.4.5 <i>Agresif Posterior ROP (APROP)</i>	19
II.4.6 Regresi ROP	20
II.5 Sub-klasifikasi ROP	21
II.6 Skrining ROP	23

III.	KONTROVERSI PENANGANAN ROP	26
III.1	Modalitas Terapi ROP	26
III.1.1	<i>Cryotherapy</i>	26
III.1.2	Laser Fotokoagulasi	27
III.1.3	Farmakomodulasi	35
III.1.4	Penanganan Bedah pada ROP	41
III.2.	Perbandingan antar Modalitas Terapi	44
III.2.1	Perbandingan <i>Cryotherapy</i> dengan Laser Fotokoagulasi.....	44
III.2.2	Perbandingan Laser Fotokoagulasi dengan Anti-VEGF	45
III.3	Kombinasi Modalitas Terapi	47
III.3.1	Kombinasi Laser Fotokoagulasi dan Farmakomodulasi	47
III.3.2	Kombinasi Farmakomodulasi dan Pembedahan ...	47
III.4	Pilihan Terapi Terapeutik Baru	49
III.4.1	Propranolol	49
III.4.2	Eritropoetin	49
III.4.3	<i>Human Breast Milk</i> atau Air Susu Ibu (ASI).....	50
	DAFTAR PUSTAKA	51

BAB I PENDAHULUAN

Retinopati prematuritas atau *Retinopathy of Prematurity* (ROP) digambarkan untuk pertama kalinya oleh Terry pada tahun 1942 sebagai fibroplasia retrolental, dimana saat itu terlihat adanya jaringan fibrosis di belakang lensa dan dikaitkan dengan kelahiran prematur dan berat lahir rendah. Pada saat itu, kondisi ROP dikatakan tidak memberikan hasil yang signifikan. Beberapa pilihan terapi saat itu adalah observasi dimana diharapkan terjadi regresi secara spontan, pemberian sinar x-ray dengan tujuan radiasi pada arteri hyaloid, dan diatermi dari arteri hyaloid. (Terry TL, 1942; Gilbert G, et al, 1997; Dogra MR, et al, 2017)

Kasus ROP saat tahun 1940-an belum mendapat perhatian khusus karena termasuk dalam kasus jarang dan tidak menarik perhatian. Hal berbeda terjadi 10 tahun kemudian dimana ROP menjadi masalah besar bagi spesialis anak dan mata karena efek kebutaan permanen. Studi-studi kemudian berkembang dan sampai pada suatu kesimpulan di masa lalu bahwa faktor kausa utama fibroplasia retrolenta adalah anoksia pada bayi prematur sehingga pada tahun 1952 mulailah dikenal istilah retinopati anoksia. (Shah et al, 2016) Istilah ROP kemudian muncul pada tahun 1984 dalam konsensus oleh grup internasional oftalmologis pediatrik. (*The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, 1984)

Retinopati prematuritas merupakan penyebab utama kebutaan pada bayi dengan berat lahir rendah/ berat badan lahir sangat rendah. ROP terjadi akibat kepekaan pembuluh darah retina di masa perkembangan terhadap oksigen konsentrasi tinggi. Paparan oksigen konsentrasi tinggi (hiperoksia) mengakibatkan tingginya tekanan oksigen retina sehingga memperlambat perkembangan pembuluh darah retina dan

menimbulkan daerah iskemia pada retina. Sekarang ini, ditemukan bahwa tidak hanya anoksia saja yang menjadi faktor kausatif dari ROP, namun bagaimana faktor-faktor tersebut berpengaruh dalam patogenesis ROP masih belum dapat diketahui.

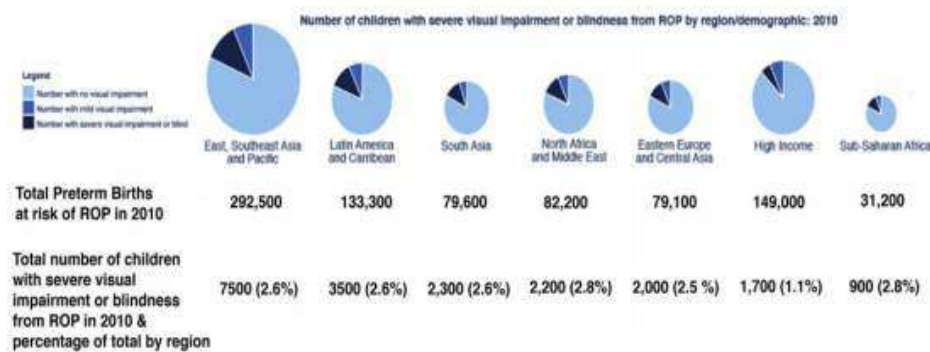
Di sisi lain, kemajuan besar juga terjadi dalam penatalaksanaan ROP terutama sejak tahun 1980-an dan 1990-an, ketika *cryotherapy* dan laser fotokoagulasi dari retina avaskular menjadi langkah efektif dalam mencegah kebutaan pada bayi dengan ROP. ROP sering kali mengalami regresi atau membaik tetapi dapat menyebabkan terjadinya gangguan visual berat atau kebutaan. Berbagai metode penanganan ROP mulai berkembang. Banyak pendapat-pendapat yang berbeda bahkan saling kontroversi dalam penanganan dari ROP di masa sekarang ini. Pada buku ini akan mencoba membahas lebih dalam mengenai berbagai kontroversi dalam penanganan ROP.

BAB II RETINOPATI PREMATURITAS

II.1 EPIDEMIOLOGI ROP

Gopal et al. (1995) di India melaporkan insidens kejadian ROP 38% dari 50 bayi prematur dengan berat kurang dari 2.000 gram yang diperiksa dengan oftalmoskop indirek. Dalam penelitian serupa dari India utara yang melibatkan pemeriksaan 165 bayi prematur dengan berat kurang dari 1.700 gram, Charan et al. (1995) melaporkan kejadian ROP sekitar 47.27%.

Adriono et al. (2006) melaporkan insiden ROP di RS Cipto Mangunkusumo sebesar 30,3%. Yang et al. (2001) melaporkan insiden ROP di Taiwan sebesar 25%. Trinavarat et al. (2004) dari Thailand melaporkan 13,6%, sedangkan Theng et al. (2000) dan Leo et al. (1997) dari Singapura melaporkan berturut-turut sebanyak 14,2% dan 34,4%. Di negara industri seperti Amerika Serikat dan Australia, insidens ROP dilaporkan berturut-turut 19.88% (Ludwig et al, 2017) dan 19,2%. (Hakeem et al, 2012) Inggris meningkat sepuluh kali lipat, dari 12,8 per 1.000 bayi BBLR pada tahun 1990 menjadi 125,5 per 1.000 bayi BBLR pada tahun 2011. (Painter et al, 2015)



Gambar 1. Gangguan visus atau kebutaan akibat ROP di beberapa negara (Blencowe et al, 2013; Chan-Ling et al, 2017)

II.2 EMBRIOLOGI VASKULARISASI RETINA

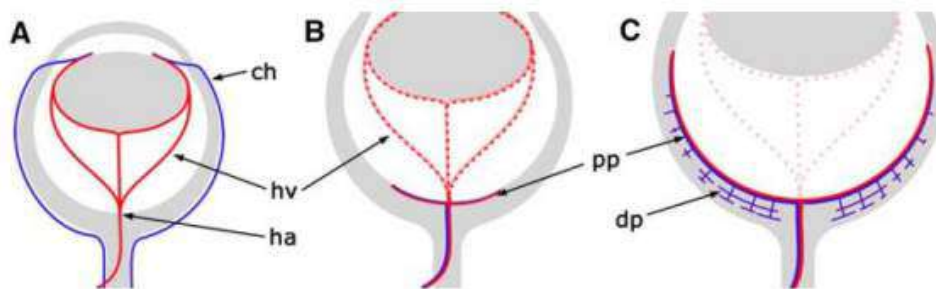
Retina berasal dari lapisan sel- sel neuro-ektodermal dari *optic cup*. Perkembangan retina dimulai pada awal bulan ke-2 masa gestasi, dimana embrio retina mulai berpisah dengan vesikel optik, lapisan luar dari *optic cup* akan berevolusi menjadi satu lapisan sel, yakni *retinal pigment epithelium* sedangkan lapisan bagian dalam yang terlipat akan membentuk neurosensori retina. ^(Hendrickson, 2016) Penelitian pada jaringan fetus manusia menunjukkan bahwa vaskularisasi retina bermula dari polus posterior menutupi setidaknya zona 1 melalui proses vaskulogenesis. ^(Hartnett, 2017)

Vaskulogenesis adalah perkembangan vaskular yang melibatkan proliferasi, differensiasi, dan organisasi pembuluh darah dari sel progenitor endotel - angioblas. Untuk mencapai vaskulogenesis, angioblas yang bersirkulasi mengembangkan pembuluh retina dini di wilayah yang mengelilingi saraf optik. Angiogenesis kemudian melanjutkan untuk memperpanjang pembuluh darah retina ke perifer melalui pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang ada. ^(Hartnett, 2017; Hartnett et al, 2012)

Pasokan vaskular untuk retina terdiri dari dua bagian utama: (1) pembuluh koroid dan (2) pembuluh retina. Perkembangan vaskular untuk koroid selesai pada usia kehamilan 22 minggu. ^(McLeod et al, 2006; Friddle, 2013) Koroid memberikan nutrisi melalui difusi ke retina luar. Pembuluh darah koroid lebih permeabel dan memiliki tekanan parsial oksigen vena yang tinggi (PaO_2). Mereka tidak memiliki kemampuan untuk melakukan autoregulasi sebagai respons terhadap hiperoksia. Oleh karena itu, selama masa hiperoksia, tingkat PaO_2 meningkat di seluruh lapisan retina dan hanya pembuluh retina yang merespons dengan vasokonstriksi. ^{(Madan et}

al, 2005) Perkembangan pembuluh darah retina ideal terjadi di saat janin berada di dalam rahim dalam lingkungan yang relatif hipoksia dimana rata-rata PaO₂ 25-35, yang didukung oleh hemoglobin janin bayi dengan affinitas oksigen yang tinggi dan kebutuhan metabolik yang lebih rendah. (Fruttiger, 2007; Hartnett, 2017)

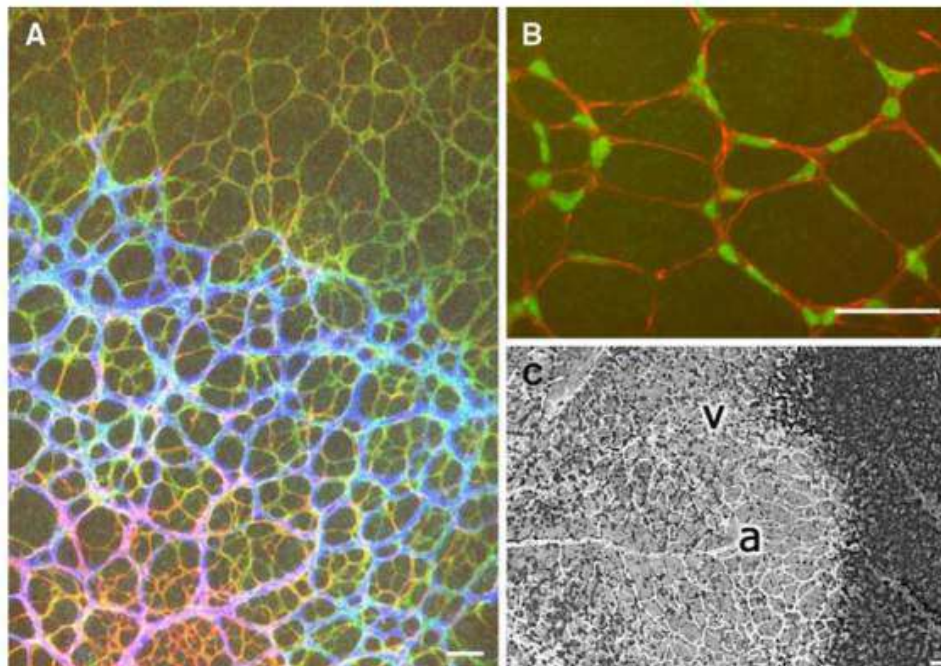
Pembentukan lapisan vaskular di retina juga berhubungan erat dengan perkembangan sel di daerah serabut saraf / ganglion yang dikenal sebagai astrosit. Astrosit adalah sel glial yang memberi dukungan biokimia ke sel endotel. Astrosit mendeteksi hipoksia fisiologis dan menghasilkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF adalah salah satu faktor terpenting dalam perkembangan vaskular dan dikaitkan dengan angiogenesis patologis. (Fruttiger, 2007; Pierce et al, 1996)



Gambar 2. Remodeling jaringan vaskular dalam mata selama perkembangan. **A)** Vaskulatur hyaloid (hv), disuplai oleh arteri hyaloid (ha) dan didrainase ke vena, koroid (ch) di luar bola mata. **B)** Regresi vaskulatur hyaloid seiring perkembangan pleksus primer (pp) dari retina. Pleksus ini terdiri dari arteri dan vena. **C)** Deeper plexus (dp) dari vaskulatur retina berkembang dari vena di pleksus primer. (Fruttiger, 2007)

Astrosit retina berkembang dari prekursor astrosit di saraf optik yang mengekspresikan faktor transkripsi Pax2. (Hartnett, 2010) Prekursor ini menghasilkan 2 tipe astrosit, yaitu astrosit saraf optik dan retina. Astrosit muncul dari saraf optik dan bermigrasi tepat di depan jaringan vaskular yang sedang berkembang. Astrosit kemudian merespon tingkat hipoksia

fisiologis di area retina. Dalam tikus transgenik yang mengekspresikan peningkatan kadar PDGF- α di neuron retina menunjukkan bahwa produksi PDGF- α membatasi proliferasi astrosit retina. (Friddle, 2013)



Gambar 3. Astrosit retina di preparat *whole mount*

(A) pelabelan antibodi menunjukkan astrosit retina mengekspresikan PDGFRa (hijau), GFAP (merah), dan kolagen IV pembuluh darah positif (biru). Astrosit retina yang belum ditutupi oleh pembuluh darah mengekspresikan sedikit GFAP (merah dalam A dan B) (B) tetapi dapat diidentifikasi dengan ekspresi Pax2 (hijau di B). Setelah tertutup oleh pembuluh darah, astrosit retina meningkatkan regulasi GFAP (kiri bawah dalam A). (C) Hibridisasi in situ menunjukkan tingkat mRNA VEGF yang tinggi di bagian retina dan bagian bawah yang belum terovaskularisasi. Astrosit retina di sekitar arteri (a) menampilkan lebih sedikit ekspresi mRNA VEGF daripada astrosit yang berhubungan dengan vena (v). Skala 50 μ m (Friddle, 2013)

Faktor-faktor yang mengendalikan perbedaan antara dua jenis astrosit ini belum diketahui, tapi penanda paling awal yang membedakan retina astrosit dari astrosit saraf optik dan astrosit

lainnya di otak, adalah *platelet derived growth factor receptor alpha* (PDGFR- α), yang diekspresikan oleh astrosit retina di papil saraf optik beberapa hari sebelumnya mereka mulai menginvasi retina. ^(Friddle, 2013; Harnett and Brandon, 2007) Ligan untuk PDGFR- α adalah *platelet derived growth factor alpha* (PDGF- α) yang disekresi oleh sel ganglion retina dan merupakan mitogen untuk astrosit retina. ^(Friddle, 2013) Astrosit hadir hanya dimana terjadi pembentukan vaskular retina, dan terbatas hanya pada lapisan dalam retina yang memungkinkan mereka untuk menanggapi hipoksia di lapisan dalam retina dengan mengekspresikan VEGF yang penting untuk menginduksi pembentukan lapisan pembuluh darah superfisial. ^(Hartnett and Brandon, 2007; Friddle, 2013)

Pembentukan pembuluh retina normal bergantung pada periode hipoksia fisiologis untuk merangsang pelepasan VEGF oleh astrosit. Hiperoksia akan menghambat pembentukan pembuluh darah baru dengan menurunkan ekspresi VEGF oleh astrosit. Penurunan ekspresi VEGF ini dapat menyebabkan penundaan dalam perkembangan retina alami. Saat janin dilahirkan prematur, proses perkembangan normal untuk vaskular retina yang akan menutrisi mata menjadi terganggu. ^(Hartnett et al, 2007; Friddle, 2013)

Insulin-like growth factor -1 (IGF-1) merupakan faktor kunci lain dalam perkembangan retina. IGF-1 diyakini mengatur neovaskularisasi retina melalui kontrol aktivasi VEGF. Studi telah menunjukkan peran permisif untuk IGF-1 dalam pembentukan pembuluh darah baru karena memungkinkan stimulasi VEGF maksimum pada pertumbuhan pembuluh darah baru. Tingkat IGF-1 yang rendah akan menghambat pertumbuhan pembuluh darah meskipun ada VEGF. IGF-1 dipasok ke janin dari plasenta dan cairan ketuban. Kelahiran prematur menyebabkan kadar IGF-1 turun akibat

hilangnya cairan amnion dan suplai plasenta di lingkungan janin. ^(Friddle, 2013)

II.3 PATOGENESIS ROP

II. 3.1 Fase ROP

II.3.1.1 Fase 1 ROP

Fase pertama ROP telah digambarkan sebagai fase *hiperoksia-vasoocessation*. ^(Reynolds, 2001) Fase ini terjadi sejak lahir hingga usia post-menstruasi 30-32 minggu. ^(Chen et al, 2011) Ketika lahir, paru-paru bayi prematur dengan berat lahir sangat rendah belum matang sehingga menempatkan mereka pada risiko tinggi untuk hipoksemia. Di bawah kondisi metabolik retina yang rendah ini menciptakan hipoksia retina relatif. Produksi VEGF dapat dihambat oleh tingginya tingkat oksigen tambahan yang dapat diterima bayi di NICU, yang menyebabkan berhentinya pertumbuhan retina normal, dan penyempitan pembuluh darah dengan potensi vaso-obliterasi pembuluh baru yang belum matang dan selanjutnya terjadi kematian sel endotel vaskular. ^(Pierce et al, 1996)

Dalam uterus, janin menerima *insulin growth factor -1* (IGF-1) melalui plasenta, yang kemudian berhenti pada saat kelahiran. Bayi akan mengalami fase 1 ROP karena kurangnya pembuluh darah normal yang dikembangkan. Setelah kelahiran prematur, IGF-1 ditekan oleh nutrisi yang buruk, sepsis, dan asidosis. Tingkat IGF-1 yang rendah menurunkan pertumbuhan vaskular retina dengan menekan aktivasi VEGF yang diperlukan untuk kelangsungan hidup sel endotel. Seiring pertambahan usia, retina yang belum tervaskularisasi akan meningkatkan aktivitas metabolik yang mengarah ke hipoksia jaringan. Hipoksia ini meningkatkan kadar VEGF seiring dengan peningkatan IGF-1 ke tingkat kritis, yang kemudian

memicu neovaskularisasi retina yang berlanjut ke fase II ROP.
(Hellstrom et al, 2001)

II.3.1.2 Fase 2 ROP

Fase kedua ROP adalah fase hipoksia-revaskularisasi relatif. Hal ini ditandai dengan peningkatan progresif dalam aktivitas metabolik di retina non-vaskularisasi dan mengakibatkan neovaskularisasi retina hipoksigenis. Fase ini dimulai sekitar usia 32-34 minggu post-menstruasi. (Chen et al, 2011) Sebelum usia gestasi 32 minggu, retina sangat tidak matang dengan fotoreseptor yang belum berfungsi penuh dan kebutuhan metabolik retina rendah. Saat retina matang, terjadi peningkatan kebutuhan metabolik dan konsumsi oksigen, menciptakan hipoksia retina relatif. Hipoksi kemudian menstimulasi peningkatan faktor pertumbuhan pro-angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan eritropoietin yang kemudian menyebabkan pertumbuhan vaskular yang tidak terkendali di vitreus. (York et al, 2004)

Tahap II ROP tidak dilanjutkan dengan transisi bertahap dari retina non-vaskularisasi ke vaskularisasi, tetapi sebaliknya garis batas demarkasi akan berkembang di sepanjang retina dan memisahkan daerah vaskularisasi di sentral dari daerah avaskular di perifer. Struktur ini secara histologis terdiri dari mesenkimal dan sel endotel. (York et al, 2004) Pengembangan vaskular dari tahap ini dapat berlanjut tanpa gangguan yang signifikan, atau dapat berkembang menjadi ROP signifikan seperti proliferasi abnormal pembuluh retina ke vitreous dan di atas permukaan retina. Pertumbuhan pembuluh baru tidak normal, menghasilkan jaringan kapiler yang rapuh, bocor, dan perfusi buruk. Pembuluh darah baru ini gagal meringankan hipoksia jaringan yang menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah abnormal yang berkelanjutan. (Mintz-Hittner et al, 2011)

Pemaparan awal terhadap hipoksia dan iskemia memperburuk perkembangan retina yang terlambat pada bayi prematur setelah rendahnya faktor pertumbuhan lokal dan sistemik termasuk IGF-1. Produksi VEGF dalam retina terjadi sebagai respons terhadap hipoksia relatif tetapi tidak dapat memicu angiogenesis karena tidak adanya IGF-1 yang adekuat. Seiring waktu, kadar IGF-1 post natal akan pulih dan mencapai ambang kritis, angiogenesis yang diinduksi VEGF terpicu dan selanjutnya berkontribusi pada terjadinya ROP. (Mintz-Hittner et al, 2011)

II. 4 Klasifikasi ROP

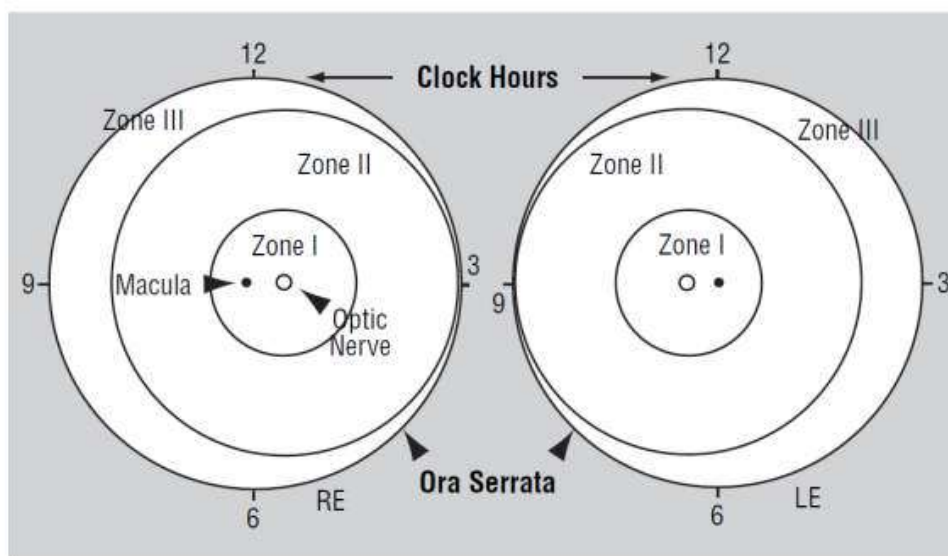
International Classification of ROP (ICROP) dideskripsikan pertama kali pada tahun 1984 dan diperluas publikasinya pada tahun 1987, berisi dasar sejumlah uji terapi dan uji observasional yang dapat dilakukan pada ROP. Sistem klasifikasi kemudian direvisi pada tahun 2005, namun tidak terdapat perubahan parameter dasar. Pada versi revisi dimasukkan mengenai konsep dari bentuk yang lebih virulen dari ROP, yang disebut *Agresif Posterior ROP (AP-ROP)* dan deskripsi mengenai tingkat intermediet dari *plus disease* yang disebut *pre-plus*. (ICROP, 2005)

II. 4 .1 Lokasi

Untuk tujuan mendefinisikan lokasi anteroposterior dari retinopati, maka retina dibagi 3 zona konsentris dengan penunjukan zona berdasarkan temuan pada saat pemeriksaan. Setiap zona berpusat pada diskus nervus optik dan bukan pada makula. (ICROP, 2005)

Zona I yang merupakan zona terdalam, terdiri dari lingkaran dengan jari-jari yang memanjang dari diskus dengan dua kali jarak dari diskus ke fovea. Area retina yang

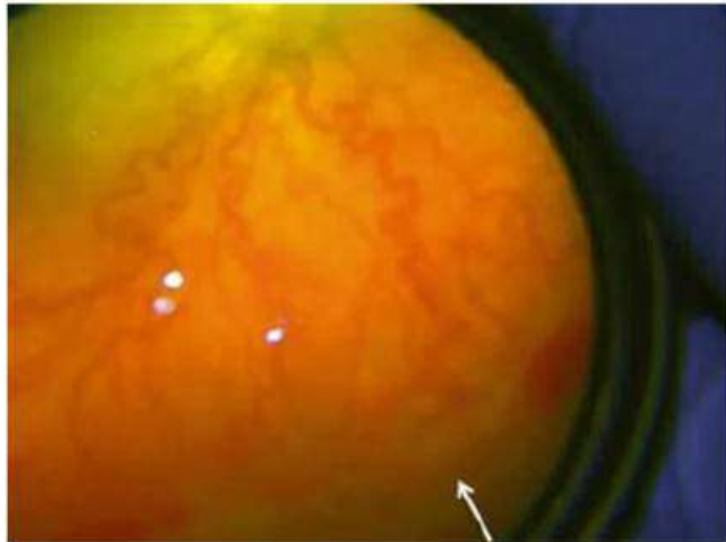
1
 didefinisikan sebagai zona II meluas secara sentrifugal dari tepi zona I ke nasal ora serrata (pada arah jam 3 di mata kanan dan arah jam 9 di mata kiri). Zona III adalah sisa area retina yang berbentuk sabit, di anterior zona II. Berdasarkan konsensus, zona II dan III dianggap saling eksklusif. Retinopati prematuritas harus dipertimbangkan berada di zona II sampai dapat ditentukan dengan keyakinan bahwa retina paling nasal telah tervascularisasi ke ora serrata minimal seluas 2 jarum jam. (ICROP, 2005)



Gambar 4. Skema diagram dari mata kanan (RE) dan mata kiri (LE) menunjukkan zona untuk menggambarkan lokasi penyakit dan arah jam untuk menggambarkan tingkat ROP
 (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005)

Sebagai pendekatan praktis untuk klinisi, perkiraan luas temporal dari zona I dapat ditentukan dengan menggunakan lensa kondensasi 25- atau 28-diopter (D). Dengan menempatkan tepi sisi nasal diskus optikus pada salah satu sisi lapang lensa, maka batas temporal zona I berada pada sisi lainnya. Zona II

ditentukan oleh batas nasal, sehingga jika pembuluh darah mencapai ora serrata di sisi nasal maka sudah disebut sebagai zona III. Jika syarat ini tidak terpenuhi maka masih dianggap sebagai zona II. (ICROP, 2005)



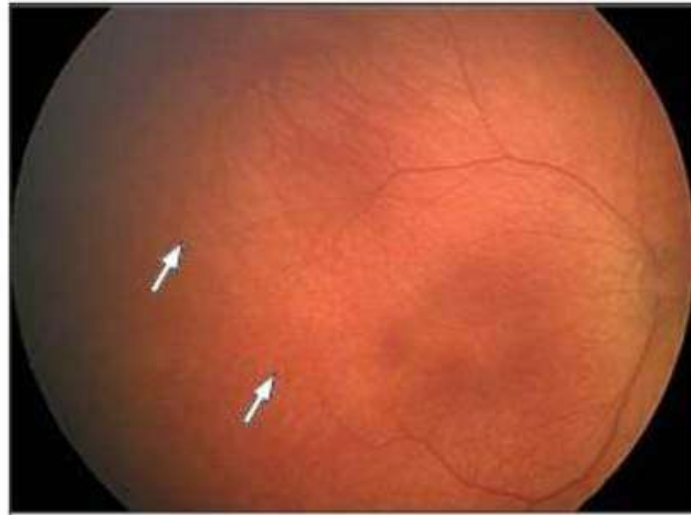
Gambar 5. Perkiraan luas temporal dari zona I dapat ditentukan dengan menggunakan lensa kondensasi 25- atau 28-diopter (D), dengan menempatkan tepi sisi nasal diskus optikus pada salah satu sisi lapang lensa, maka batas temporal zona I berada pada sisi lainnya. Pada gambar diatas merupakan ROP yang terjadi di zona 1 dengan batas avaskular retina berupa garis demarkasi berada di dalam zona 1 (panah putih).

II. 4 .2 Ekstensi

Ekstensi dicatat sebagai kuadran jam atau sebagai sektor 30°. Ketika pemeriksa melihat setiap mata, posisi jam 3 adalah di sebelah nasal untuk mata kanan dan di sebelah temporal untuk mata kiri. Skema diagram dari mata kanan (RE) dan mata kiri (LE) menunjukkan zona untuk menggambarkan lokasi penyakit dan arah jam untuk menggambarkan tingkat ROP sesuai dengan *International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*. (ICROP, 2005)

II. 4.3 Stadium

Pada perkembangan pembuluh darah retina yang normal, vaskularisasi berlangsung dari diskus optikus ke arah perifer. Vaskularisasi menjadi lengkap di kuadran nasal pada usia gestasi \pm 36 minggu, dan di kuadran temporal pada usia \pm 40 minggu. Pada bayi prematur, proses vaskularisasi retina belum lengkap dan kondisi ini yang disebut “imatur”. Proses ini selanjutnya dapat berkembang secara normal atau berhenti dan menjadi ROP. (ICROP, 2005)

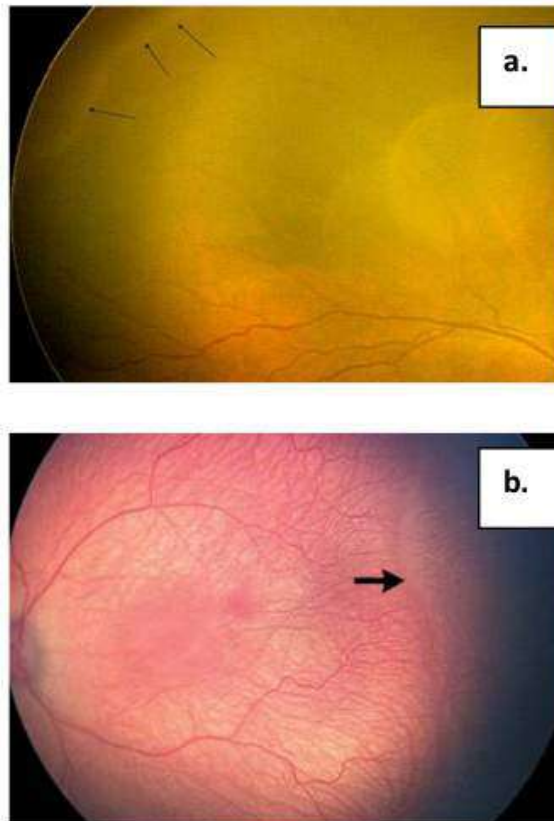


Gambar 7. Retina imatur, panah putih menunjukkan batas retina matur dan imatur pada sisi temporal (*International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005*)

Stadium retinopati pada perbatasan antara area vaskular dan avaskular retina harus dideskripsikan sesuai dengan ICROP yang telah direvisi. Karena pada mata dapat terdapat lebih dari 1 stadium secara bersamaan maka diambil stadium yang paling parah. Meski demikian, pada pencatatan setiap lokasi (zona),

stadium dan ekstensi jarum jam harus dicatat untuk dokumentasi. (ICROP, 2005)

- a. Stadium 1 : garis demarkasi, adalah struktur tipis berbatas tegas yang memisahkan retina avaskular anterior dari retina vaskular posterior. Garis demarkasi relatif datar, putih, dan terletak dalam bidang retina.



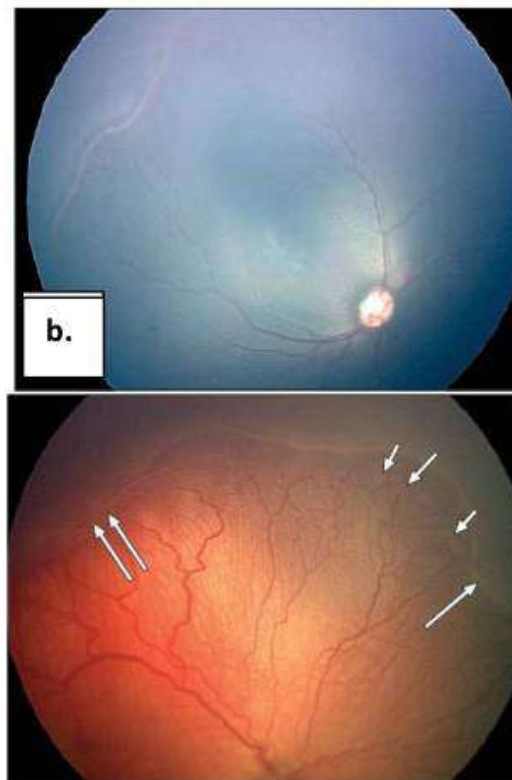
Gambar 8 a,b: Dokumentasi menggunakan RetCam menunjukkan tahap 1 demarkasi garis (panah hitam).

(*International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005*)

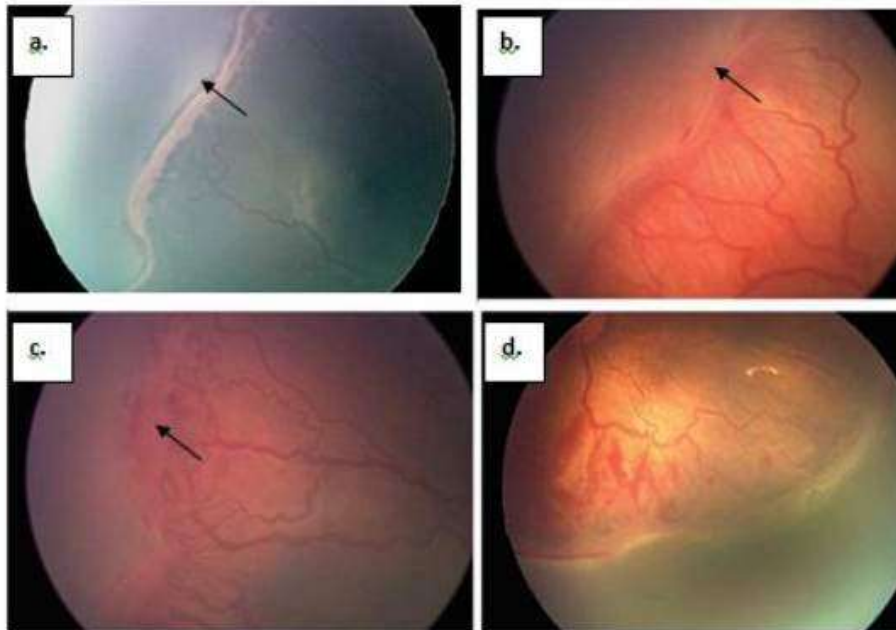
- b. Stadium 2: *ridge*, muncul di wilayah garis demarkasi, memiliki tinggi dan lebar, dan meluas ke atas bidang retina (Gambar 9a). Jaringan neovaskular terisolasi dapat

terlihat di posterior dari *ridge*, biasa disebut "popcorn" (Gambar 9b).

- c. Stadium 3: *Extraretinal fibrovascularproliferasi* (EPF) atau neovaskularisasi memanjang dari *ridge* hingga ke vitreus. Hal ini akan berlanjut ke posterior dari *ridge* (Gambar 10 a-d). Stadium 3 terbagi lagi menjadi ringan, sedang atau berat tergantung pada sejauh mana perluasan EPF ke vitreus.

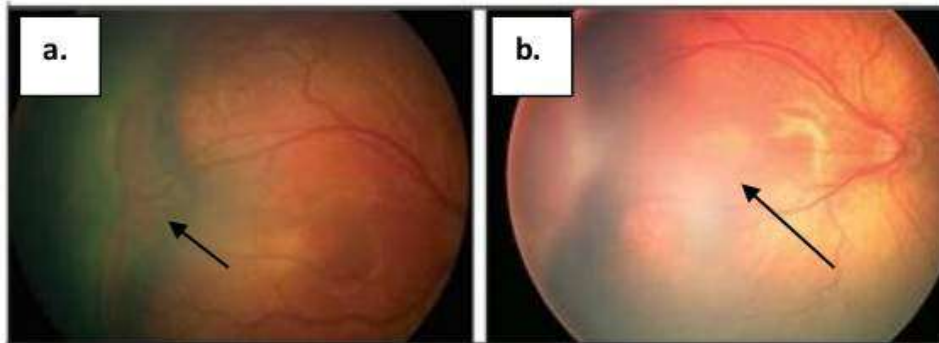


Gambar 9: a) Dokumentasi menunjukkan pertemuan antara retina avaskular dan vaskular pada batas *ridge* (panah putih), b) Gambaran fundus menunjukkan *ridge* (panah putih tunggal). Jaringan neovaskular terisolasi (*popcorn*) berada di retina perifer (panah pendek). Gambaran stadium 3 juga tampak pada kiri gambar (panah putih ganda) – (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005)



Gambar 10: Fundus retinopati prematuritas (ROP) stadium 3 dari *mild* sampai *severe*. **a).** ROP stadium 3 *mild*. **b).** ROP stadium 3 *moderate* dengan ekstensi *finger like posterior ridge*. **c)** ROP stadium 3 *severe* dengan infiltrasi besar jaringan neovascular daerah ridge. **d).** ROP stadium 3 *severe* dengan infiltrasi vitreous dengan proliferasi fibrosis yang dominan.
(*International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, 2005)

- d. Stadium 4: berkaitan dengan adanya ablasio retina parsial sekunder akibat traksi fibrovaskular yang dihasilkan oleh proliferasi neovaskular dan dapat disertai eksudasi. Tahap ini kemudian dibagi lagi menjadi tahapan 4A dan B. Tahap 4A merupakan ablasio parsial yang tidak melibatkan fovea, sedangkan 4B merupakan ablasio parsial yang melibatkan wilayah fovea (Gambar 11 a,b).

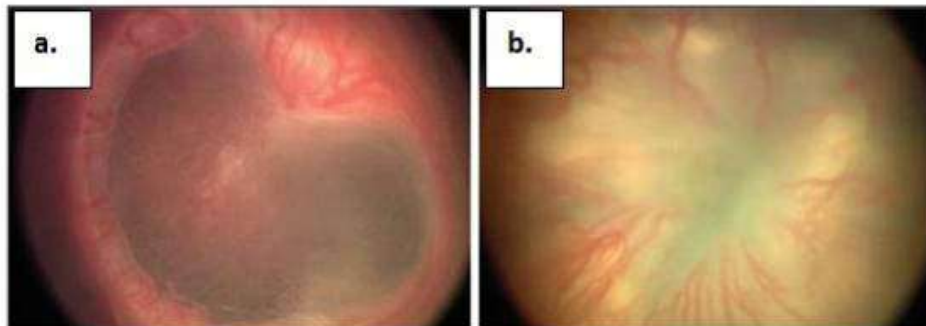


Gambar 11: Contoh ROP stadium 4A dan B.

a). Stadium 4A dengan ablasio parsial ektrafovea. **b)** Stadium 4B, ablasio retina parsial yang melibatkan macula. Perhatikan hilangnya pola koroid pada daerah makula (panah hitam).

(*International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005*)

- e. Stadium 5: Ablasio retina total. Ablasio retina umumnya jenis traksional dan mungkin dapat menjadi eksudatif. Ablasio umumnya berbentuk *funnel shape*. Prognosis visual adalah yang terburuk untuk ROP stadium 5.

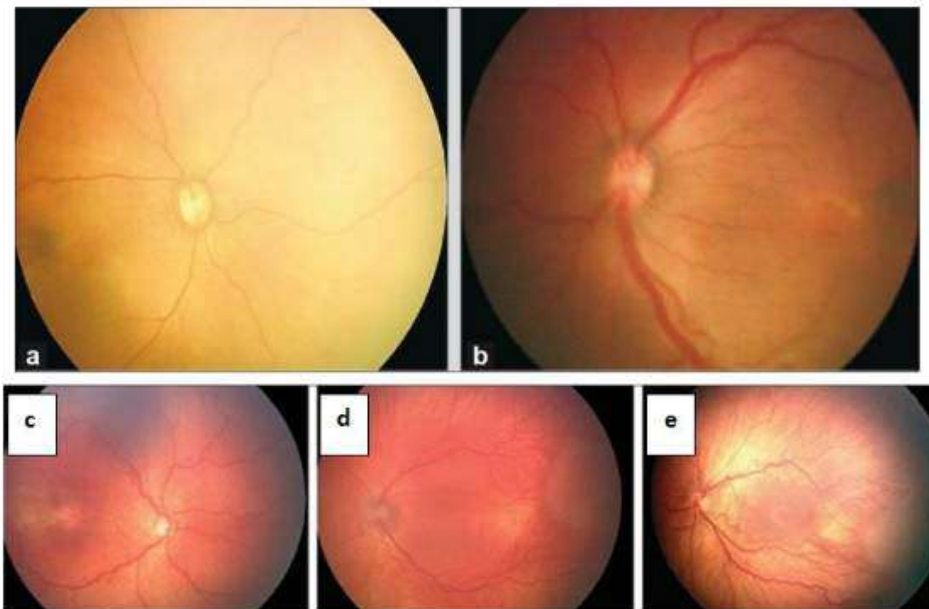


Gambar 12: Contoh ROP stadium 5. **a)** ablasio total dengan konfigurasi *open funnel*, **b)** ablasio total dengan konfigurasi funnel yang terbuka di anterior namun menyempit di posterior

(*International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005*)

II.4.4 Pre dan Plus disease

Plus disease merupakan tanda yang mengindikasikan aktivitas ROP, termasuk peningkatan dilatasi vena dan tortuositas arteriol dari pembuluh retina posterior (Gambar 13 b-d) dan kemudian dapat berkembang menjadi lebih berat, seperti bendungan pembuluh darah iris, rigiditas pupil dan kekeruhan vitreus. Dalam diagnosa *plus disease*, abnormalitas pembuluh darah yang terlibat harus setidaknya dua kuadran fundus. Apabila kurang dari itu maka tergolong sebagai *pre-plus disease*. (ICROP, 2005)

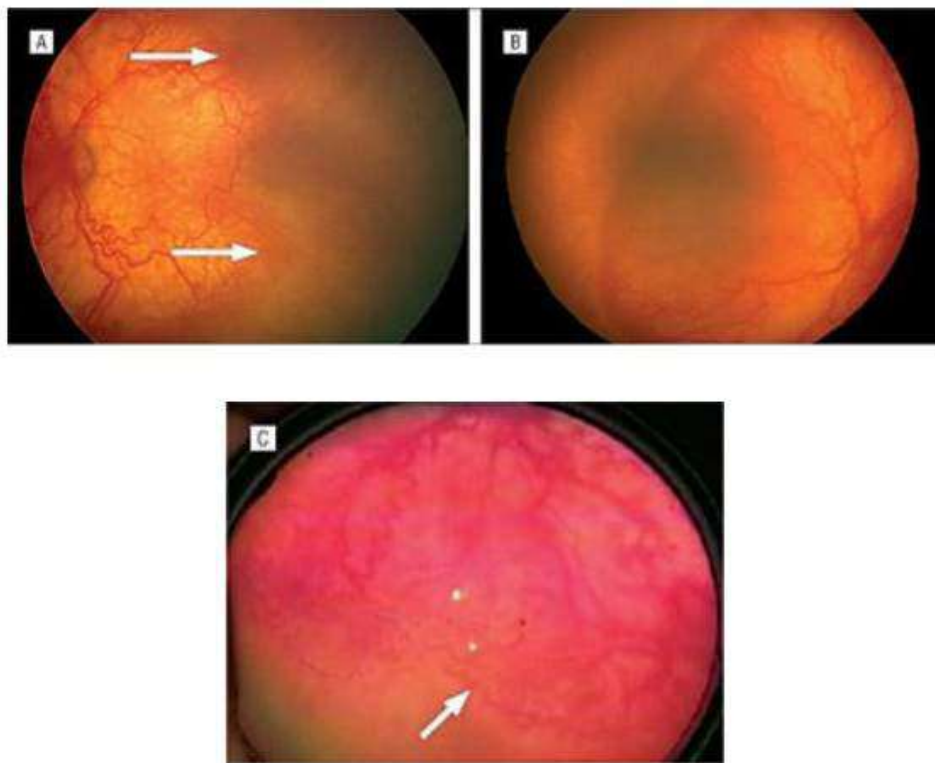


Gambar 13: a) retina normal, perhatikan konfigurasi pembuluh darah dalam batas normal. b) *plus disease* dengan ablasio dan dilatasi vena serta turtousitas arteri. c) *Pre-plus disease* dengan tortuositas dari pembuluh darah di polus posterior dibandingkan normal tetapi tidak cukup untuk *plus disease*. d) contoh lain dari *pre-plus disease*. e). *Pre-plus disease* dengan dilatasi dan tortuositas pembuluh yang tidak memadai untuk ditegakkan sebagai *plus disease*. ROP stadium 2 juga tampak di temporal dalam gambar ini.

(Jalali et al, 2010; *International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, 2005)

II.4.5 Agresif posterior ROP (AP-ROP)

Agresif posterior ROP (AP-ROP) adalah sebuah bentuk jarang tetapi merupakan yang paling berat dan progresif. Jika tidak ditangani, biasanya berkembang ke tahap 5 ROP. Fitur karakteristik AP-ROP terletak di posterior, keberadaan *plus disease* dan tidak mengikuti tahapan stadium yang disebutkan di atas. AP-ROP sebelumnya dikenal sebagai “ROP tipe II” dan “penyakit *Rush*”. (ICROP, 2005)



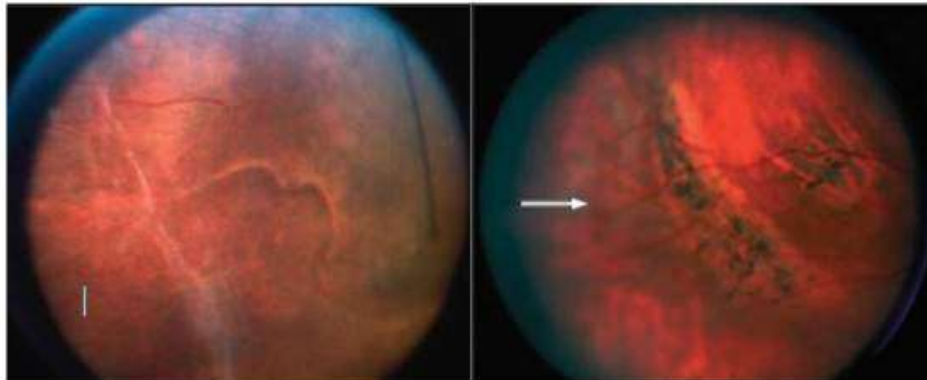
Gambar 14. Contoh *agresif posterior ROP* (AP-ROP). **a)** Tampilan AP-ROP, terjadi di lokasi posterior, *plus disease*, dan retinopati proliferasif (panah putih). **b)** foto Fundus dari AP-ROP yang terjadi di zona dan menunjukkan *plus disease* yang terkait dengan proliferasi neovaskular seperti sikat pada persimpangan antara vaskular dan retina avaskular. **c)** AP-ROP dengan pembuluh sirkumferensial di tepi retina vaskularisasi (ICROP, 2005; Katz et al, 2000)

AP-ROP paling sering terjadi di zona I, tetapi juga dapat terjadi di posterior zona II. Pada awal perkembangan AP-ROP, pembuluh polus posterior menunjukkan peningkatan dilatasi dan tortuositas di semua 4 kuadran yang tidak proporsional dengan retinopati perifer. Perubahan vaskular ini berkembang pesat. *Shunting* terjadi pada pembuluh darah di retina dan tidak hanya di persimpangan antara retina vaskular dan avaskular. Akibatnya, pada AP-ROP sering sulit untuk membedakan antara arteriol dan venula karena dilatasi dan tortuositas yang signifikan dari kedua jenis pembuluh. Dapat juga ditemukan perdarahan di persimpangan antara retina vaskularisasi dan avaskular. (ICROP, 2005)

Yang menjadi masalah bentuk ROP ini sering kali tanpa gejala dan hanya tampak sebagai jaringan neovaskularisasi yang datar dan mudah terabaikan. Umumnya tampak adanya shunt, tetapi gejala yang paling jelas adalah adanya *plus disease* yang berbeda dari tampilan ROP yang klasik. AP-ROP tidak memiliki gambaran klasik ROP dan progresifitasnya tidak melalui stadium I. (ICROP, 2005)

II.4.6 Regresi ROP

Kebanyakan ROP dapat mengalami regresi spontan melalui proses involusi atau evolusi dari fase vasoproliferatif ke fase fibrotik. Salah satu tanda stabilisasi ROP adalah kegagalan retinopati berprogresi ke stadium selanjutnya. Regresi sebagian besar terjadi pada perbatasan antara retina vaskular dan avaskular dimana proses vaskularisasi sedang berjalan menuju perifer. Beberapa gambaran morfologik dapat terlihat pada awal regresi antara lain abnormalitas pembuluh darah retina seperti avaskularitas yang luas, percabangan yang tidak normal disertai pembentukan arcade dan teleangiectasis. (ICROP, 2005)



Gambar 15. A) foto fundus memperlihatkan skar dari vena retina dan area avaskular retina sampai ke daerah ekuator dengan regresi, B) pembentukan vascular abnormal di daerah perifer dengan arkade vaskular dan shunt vaskular (panah)
(*International Committee for the Retinopathy of Prematurity, 2003*)

II.5 Sub Klasifikasi ROP

Terapi ROP yang tepat waktu sangat efektif dalam mencegah kerusakan penglihatan yang berat. Panduan terapi sesuai deskripsi dalam trial multisenter *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity* (CRYO-ROP) yang hingga saat ini masih menjadi penelitian terbesar dari oftalmologi pediatrik. CRYO-ROP membagi kondisi ROP menjadi dua grup, berdasarkan kebutuhan akan terapi yaitu kelompok *pre-threshold ROP* dan *threshold ROP*.^(CRYO-ROP, 2001)

Pre-threshold ROP

1. ROP stadium apapun dalam zona I dengan plus disease.
2. ROP stadium 3 dalam zona II dengan plus disease dan keterlibatan 3 area jarum jam (kontinu) atau 5 area jarum jam (terputus-putus), tapi lebih ringan daripada threshold

Threshold ROP

Zona I atau II ROP stadium 3 dengan plus disease dan keterlibatan lebih dari 3 area jarum jam (kontinu) atau 8 area jarum jam (kumulatif). Dalam CRYO-ROP, terapi ROP direkomendasikan pada stadium ini. Meskipun dalam pasca pengobatan CRYO-ROP setelah 10 tahun menunjukkan bahwa 44,4% mata memiliki ketajaman visual 6/60 atau lebih buruk, pada mata yang ditangani dalam zona I memiliki hasil struktural dan visual yang secara signifikan lebih buruk dibandingkan dengan mata yang ditangani dalam zona II. Ini menyebabkan para peneliti mempertanyakan kriteria untuk pengobatan, yaitu ambang batas yang ditetapkan. Pertimbangan terapi ablasi pada ROP kemudian berkembang lagi dalam *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Trial Study / ETROP*, dan sub-klasifikasi inilah yang digunakan sebagai acuan oleh PokJa Nasional ROP dan bayi prematur, yaitu:

ROP Tipe 1: Ablasi Retina Perifer

- Zona I, ROP stadium apapun dengan plus disease
- Zona I, ROP stadium 3 dengan atau tanpa plus disease
- Zona II, ROP stadium 2 atau 3 dengan plus disease

ROP Tipe 2: Pemeriksaan Serial Berkelanjutan

- Zona II, ROP stadium 1 atau 2 tanpa plus disease
- Zona II, ROP stadium 3 tanpa plus disease

Indikasi saat ini untuk ablasi retina perifer didasarkan pada *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Trial Study (ETROP)*. ROP Tipe 1 merepresentasikan kelompok berisiko tinggi yang diharapkan akan mendapat manfaat dari penanganan dini, dengan pedoman yang menyatakan bahwa

penanganan harus dimulai dalam 72 jam setelah diagnosis. ROP tipe 2 merepresentasikan kelompok yang membutuhkan pengamatan klinis yang ketat untuk memantau perkembangan tetapi tidak memerlukan penanganan segera. Kelompok ROP tipe 2 harus dipertimbangkan untuk mendapat penanganan hanya jika mereka maju ke ROP tipe I atau pre-threshold.^(ETROP, 2003)

II.6 Skrining ROP

CRYO-ROP pada tahun 1988 bahwa melaporkan bahwa penanganan ROP akan meningkatkan hasil visual dan akhirnya membuat penyaringan ROP dan perawatan menjadi prioritas. Di Inggris, misalnya, pada awal 1980-an, kurang dari 10 dokter mata terlibat dalam skrining ROP, tetapi pada tahun 1995, 183 dokter mata diperiksa untuk ROP di 96% unit di Inggris yang merawat prematur.^(Haines et al, 2002)

Skrining ROP termasuk dalam rencana aksi 2006–2011 dalam “*Vision 2020 - Right to Sight Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness*” dengan tujuan menyediakan layanan untuk mengobati anak-anak dengan ROP dan dengan tiga strategi spesifik: Pertama, “periksa bayi prematur berisiko ROP, tangani mereka dengan penyakit berat dan tingkatkan pemantauan oksigen”; Kedua, memastikan ketersediaan dokter mata dengan fasilitas funduskopi indirek untuk mengidentifikasi bayi prematur pada perawatan neonatal intensif yang memerlukan pengobatan untuk ROP”; Ketiga, “pastikan bahwa bayi berisiko melakukan pemeriksaan fundus mulai dari 4-6 minggu setelah kelahiran dan bayi dengan penyakit berat segera ditangani dengan laser atau cryotherapy.”^(WHO, 2006)

Banyak negara telah membuat pedoman skrining ROP. Perlu ditekankan bahwa unit perawatan intensif neonatal

(NICU) tidak sama di setiap negara. Di negara-negara berpenghasilan tinggi, seperti Amerika Serikat dan UK, standar perawatan neonatal tinggi sehingga variasi mungkin relatif kecil dibandingkan dengan negara lain seperti India, Afrika Selatan, dan Brasil di mana standar perawatan dapat sangat bervariasi antara NICU, bahkan dalam satu kota.

Pemeriksaan retina pada bayi prematur harus dilakukan oleh dokter mata yang memiliki pengetahuan dan pengalaman yang cukup untuk mengidentifikasi secara akurat lokasi dan perubahan retina sekuensial ROP. Klasifikasi *ICROP revised* harus digunakan untuk mengklasifikasikan, diagram, dan mencatat temuan retina ini pada saat pemeriksaan. Berikut kriteria skrining ROP menurut acuan PokJa Nasional ROP dan bayi prematur: ^(Sitorus et al, 2011)

Siapa yang harus diperiksa

1. Bayi dengan berat lahir ≤ 1500 gram atau usia gestasi ≤ 34 minggu
2. Pemeriksaan pada bayi dengan berat lahir lebih besar atau usia gestasi lebih tua dapat diminta oleh neonatologis atau dokter spesialis anak yang bergantung pada keparahan faktor resiko (di antaranya tingginya saturasi O₂ selama lebih dari 1 minggu, transfusi berulang, sepsis, penyakit pernafasan, riwayat apneu, adanya asfiksia, kecil masa kehamilan, dysplasia bronkopulmoner, patent ductus arteriosus dan riwayat premature atau ROP dalam keluarga)
3. Bayi dengan usia gestasi 37 minggu atau lebih tidak perlu dilakukan pemeriksaan skrining ROP

Waktu pemeriksaan

1. Jika usia gestasi > 30 minggu, diperiksa 2-4 minggu setelah kelahiran
2. Jika usia gestasi kurang atau sama dengan 30 minggu, diperiksa 4 minggu setelah kelahiran
3. Setidaknya 1 kali pemeriksaan sebelum pulang dari rumah sakit

Tabel 2. Waktu skrining ROP diakhiri (Sitorus et al, 2011)

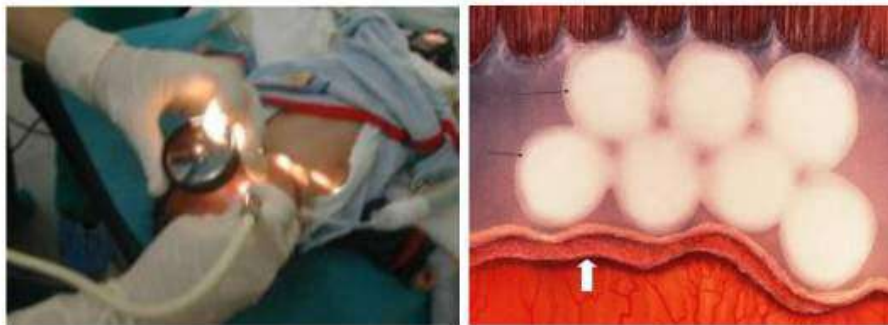
Temuan di mata	Follow up
Paska terapi untuk ROP berat	Berdasarkan temuan di mata. Follow up secara teliti diperlukan untuk menentukan kebutuhan terapi ulang dan lanjut pada temuan di mata yang umum pada bayi premature termasuk strabismus, myopia, anisometropia, dan ambliopia
Zona III matur	Sesuai kebutuhan, tapi minimal dalam 1 – 3 tahun
ROP regresi tanpa terapi	Sesuai kebutuhan, tapi minimal dalam 1 – 3 tahun
Mencapai PMA 42 minggu tanpa ROP	Sesuai kebutuhan, tapi minimal dalam 1 – 3 tahun

BAB III KONTROVERSI PENANGANAN ROP

III.1 Modalitas terapi ROP

III. 1.1 Cryotherapy

Cryotherapy mencakup penempatan probe sangat dingin pada sklera sampai bola es terbentuk di bagian dalam retina. Beberapa aplikasi yang dibuat untuk mengobati seluruh retina avaskular di anterior *ridge*. CRYO-ROP trial pada 1988 dengan *cryotherapy* trans-sklera terhadap retina avaskular diaplikasikan pada ROP threshold melibatkan 172 bayi dimana didapatkan bahwa mata yang tidak diterapi dengan *cryotherapy* memberikan hasil akhir yang lebih buruk dibanding mata yang diterapi (43% vs 21,8%). Ablasio retina total masih ditemukan pada 22% mata yang diterapi. CRYO-ROP menyimpulkan bahwa dekat cryo-obliterasi konfluen dapat mengurangi perkembangan ROP threshold di zona 2 menuju hasil struktural yang buruk. (CRYO-ROP, 2001) Hasil final dari CRYO-ROP melaporkan bahwa hasil terapi dengan *cryotherapy* bertahan hingga 15 tahun setelah terapi. ^(Palmer et al, 2005)



Gambar 17. Cryotherapy pada ROP

(gambar diambil dari

<https://vision2020la.wordpress.com/2011/12/31/criocoagulacion-y-laser-en-el-tratamiento-de-pacientes-con-rop/>

Cryotherapy memiliki banyak kelemahan antara lain membutuhkan anestesi umum, memiliki komplikasi lokal seperti edema dan untuk kasus zona 1, probe *cryo* tidak dapat mencapai posterior karena batasan yang disebabkan oleh konjungtiva forniks. Sulitnya teknik *cryotherapy* mendorong penemuan lain dalam terapi ROP. Kini teknik *cryotherapy* mulai ditinggalkan dalam tatalaksana ROP. Penggunaan *cryotherapy* hanya dapat dipertimbangkan jika tidak ada kemungkinan mengobati dengan laser atau anti-VEGF tergantung pada kasusnya.

III.1.2 Laser Fotokoagulasi

Landers (1990) pertama kali memperkenalkan terapi ablasi retina perifer pada retina avaskular ROP menggunakan oftalmoskop indirek. Laser fotokoagulasi retina saat ini menjadi pilihan terapi utama untuk ROP yang mengancam penglihatan. Keuntungan utama adalah bahwa terapi ini dapat dilakukan dengan komplikasi sistemik dan lokal jauh lebih sedikit dibandingkan dengan *cryotherapy*, dan dapat dilakukan sebagai prosedur pasien rawat jalan dan retina posterior dalam kasus zona I dapat diobati dengan mudah. Ketika ROP terjadi di depan ekuator dan kondisi vaskular tidak parah, maka terapi yang paling dianjurkan adalah laser fotokoagulasi. (Dorta, et al, 2017)

Indentasi pediatrik digunakan untuk memutar dan menstabilkan bola mata, dan untuk indentasi retina anterior saat laser. (Jalali et al, 2010) Meski demikian, indentasi perlu dilakukan hati-hati karena tekanan berlebih dapat mengakibatkan dekompensasi epitel kornea dan oklusi vena sentral. (Dorta, et al, 2017)

Perlu diingat bahwa progresifitas penyakit dapat berlanjut dalam 1 hari setelah laser. Daerah yang telah dilaser akan mengeluarkan VEGF tetapi tidak mempengaruhi kadar VEGF

yang telah ada sebelumnya dalam mata. Regresi biasanya akan terlihat dalam 7-10 hari setelah terapi. Follow up harus dilakukan dalam 48 jam setelah laser pada kasus zona I dan maksimal dalam 7 hari pada kasus zona II. Pasien sebaiknya dipantau setiap minggu hingga terjadi regresi komplit. Pengulangan terapi biasanya dilakukan pada kasus persisten atau bila progresifitas tetap berlanjut. Pada situasi ini, diperlukan pemeriksaan seksama untuk menentukan daerah yang luput dari laser pada terapi sebelumnya. (Dorta et al, 2017)

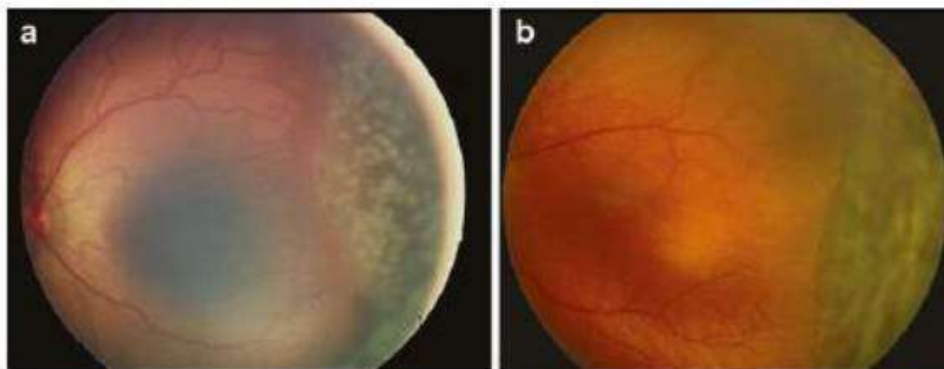
Christiansen (1995) melaporkan bahwa katarak adalah komplikasi berpotensi mengancam visus pasca fotokoagulasi laser argon pada ROP. O'Neil (1998) melaporkan bahwa kejadian katarak setelah laser fotokoagulasi argon adalah sekitar 1% dan lebih mungkin terjadi ketika pembuluh hyaloidal persisten terdapat pada lensa. Komplikasi lain termasuk hifema (Simons et al, 1998), atrofi iris, hipotoni (Kaiser, 2001), dan phthisis (Lambert et al, 2000) yang kemungkinan besar terjadi akibat iskemia segmen anterior yang disebabkan oleh ablasi perifer dengan kerusakan arteri siliaris posterior. (Lambert et al, 2000)

Kontroversi Jumlah dan Area Spot Laser Fotokoagulasi

Pengaturan awal pada konsol laser tergantung pada pigmentasi fundus dan area yang akan diterapi. Biasanya, dimulai dengan 250 miliwatt selama 150 milidetik dengan mode pengulangan yang ditetapkan pada 300 milidetik. (Jalali et al, 2010) Di referensi lain dianjurkan penggunaan pengaturan 200-400 miliwatt selama 0.1-0.3 detik hingga dihasilkan skar putih keabuan. Pengaturan tidak boleh lebih cepat karena ini dapat mengakibatkan luka bakar yang tidak memadai. Kekuatan laser harus bervariasi; energi yang lebih sedikit harus digunakan untuk retina anterior dan superior dibandingkan retina posterior dan inferior atau retina yang dekat dengan ridge. Laser dimulai

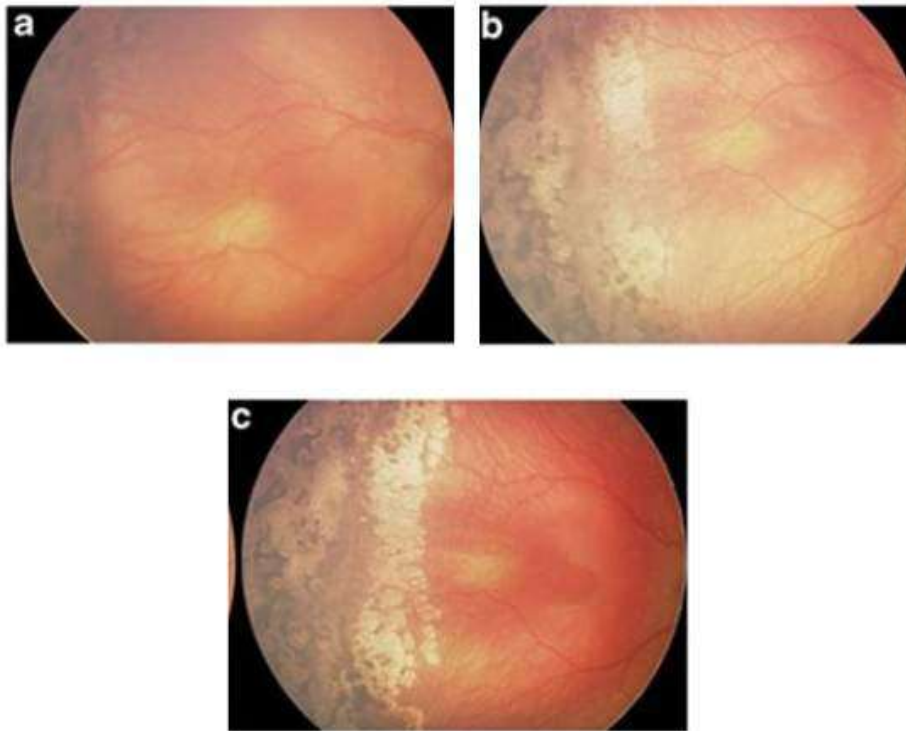
dari anterior ke posterior untuk mencegah terjadinya robekan retina. (Banach et al, 2001)

Jumlah spot dapat bervariasi dan bergantung dari masing-masing kasus. Biasanya, ROP tipikal pada zona II memerlukan sekitar 1000-1500 spot sementara pada zona I biasa diperlukan lebih dari 2000 spot. (Dorta et al, 2017) Densitas dari laser dipercaya memberikan dampak signifikan dalam mengontrol regresi dari penyakit. Kebanyakan penelitian merekomendasikan adanya jarak antar spot laser dengan pola 1-1,5 spot. Sebuah penelitian yang meneliti perbandingan antara pola laser konfluen dengan pola 1-1.5 dimana didapatkan progresivitas penyakit jauh lebih rendah pada pola konfluen dibanding pola jarak 1-1.5 (3.6% vs 29.4%). (Banach et al, 2000) Penelitian lain membandingkan pola jarak 0.25 (*near confluent*) dimana disimpulkan bahwa pola *near confluent* mengurangi progresifitas dari ROP threshold pada zona 2 dan menurunkan kebutuhan *re-treatment*. Kekurangan dari studi ini adalah jumlah sampel yang kecil dimana hanya melibatkan 7 pasien saja sehingga masih diperlukan studi dalam skala yang lebih besar lagi untuk menilai efektivitas dari pola *near confluent*. (Rezai et al, 2005)



Gambar 18. Contoh spot laser fotokoagulasi **a)** non konfluen, **b)** konfluent (Houston et al, 2011)

Dahulu, target terapi adalah retina avaskular anterior dari ridge tetapi tidak melibatkan ridge lalu meluas hingga ke ora serrata. Saat ini terapi laser harus dilakukan sampai ke pangkal dan seluruh *ridge*. Area yang tidak diterapi dapat mendorong pembuluh darah baru untuk tumbuh dan berujung pada kegagalan terapi. (Houston, et al 2011; Ells et al, 2013; Arvas et al, 2014)



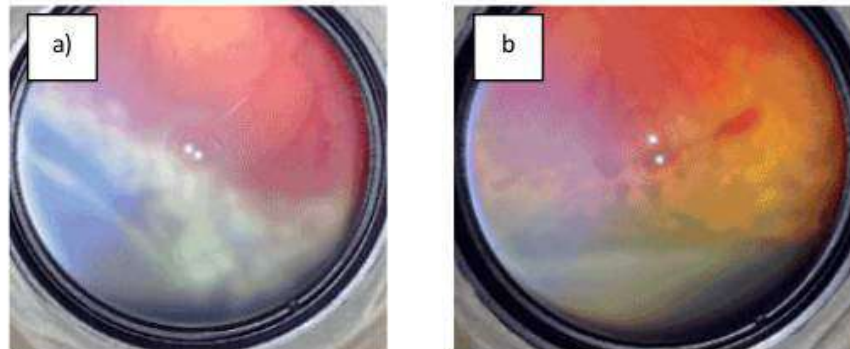
Gambar 19: a) Gambar digital *wide-field* 14 hari setelah laser primer di retina avaskular. Perhatikan tonjolan neovaskular yang tebal, konkrit, dan persisten. Laser diaplikasikan segera di posterior *ridge* dan ke area retina non-laser anterior *ridge*. b) Gambar diambil 3 minggu kemudian. Tampak skar laser dari kedua laser anterior dan posterior. Catatan temporal tipis, membran atrofi. c) Gambar diambil 3 minggu kemudian. Perhatikan regresi membran yang lebih lengkap. (Ells et al, 2013)

Mekanisme dari terapi laser fotokoagulasi pada daerah posterior dari *ridge* sebagai berikut: 1) laser merusak *barrier*

epitel pigmen retina secara akut, cairan subretinal non-proteinaseus akan keluar akibat tekanan onkotik dan akan menarik cairan subretina pada *retinal interface* yang berhubungan dengan *ridge* neovaskular, 2) skar laser menjadi barrier mekanik dari ablasi dengan memicu adhesi korioretinal, 3) laser dapat merusak sel spindle vasogenik, astrosit, dan sel pluripotent lainnya di dekat *ridge* neovaskular sehingga menurunkan jumlah VEGF, 4) laser menangani daerah diskrit penutupan kapiler yang terjadi posterior dari *ridge* yang mana dapat menjadi sumber produksi VEGF dimana area tersebut tidak berespon terhadap laser yang dilakukan anterior dari *ridge*.^(Ells et al, 2013)

Sebuah teori baru berkembang melalui penelitian prospektif intervensi yang melibatkan 68 bayi ROP tipe 1 pre-threshold dengan zona II. Pada penelitian ini membandingkan terapi laser dengan jumlah spot terbatas dengan kelompok kontrol yang diberikan terapi laser penuh. Laser diberikan dengan jumlah spot terbatas pada sepanjang garis demarkasi secara 360 derajat. Spot yang diberikan padat dan sekitar 5-6 baris meluas ke daerah vaskular dan avaskular serta meninggalkan daerah avaskular di perifer. Hasil perbandingan pada kelompok terapi dengan kontrol menunjukkan jumlah spot rata-rata 415.088 ± 74.092 (290 - 600) spots dalam rata-rata waktu 6.015 ± 1.263 (4 - 9) menit dan 1930.808 ± 322.547 (1350 - 2700) spots dalam 16.455 ± 1.980 (14 to 25) menit. Regresi total diperoleh oleh semua mata baik kelompok terapi maupun kontrol dan tidak didapatkan rekurensi selama follow up. Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa ROP adalah penyakit retina yang lebih terlokalisasi dan terbatas pada *vitreoretinal interface* setidaknya pada tahap awal. ROP mungkin bukan penyakit iskemik-neovaskular retina melainkan suatu vaskular yang tumbuh secara menyimpang sebagai akibat

dari *vitreoretinal interface immaturity* dan misretinalization (hipotesis pseudoretinalisasi). Logika dan mekanisme di balik ambiguitas *vitreoretinal interface* dan hipotesis retinalization yang baru ini patut dipertimbangkan, dievaluasi dan didiskusikan lebih lanjut. (Yetik, 2016)



Gambar 20: a) Penanganan laser terbatas pada area stage 3 dengan skar laser berwarna putih yang memanjang di kedua sisi vaskular dan avaskular dari garis demarkasi tetapi meninggalkan sebagian besar retina avaskular perifer bebas dari laser. b) 3 minggu setelah penanganan laser. Skar laser menjadi lebih berpigmen dan regresi total terjadi. (Yetik , 2016)

Kontroversi laser hijau 532 nm green versus laser merah 810 nm

Laser diode mudah dibawa sehingga cocok digunakan di negara-negara berkembang dimana perawatan laser dapat dilakukan di lokasi terpencil. Laser diode secara teoritis memiliki keuntungan dimana laser tidak diserap oleh hemoglobin sehingga dapat digunakan pada kasus dengan perdarahan retina atau perdarahan vitreous. Laser diode cenderung tidak merusak lensa. Karena keunggulan ini, di negara maju, laser diode adalah pilihan laser pertama.

Benner et al. melaporkan komplikasi dari lesi pada tunika vaskulosa lentis dan anterior kapsul pada laser argon tetapi tidak

pada mata sebelah yang diterapi dengan diode.^(Benner et al, 1993) Namun, luka bakar diode diserap oleh melanin sehingga menghasilkan luka yang lebih dalam daripada laser hijau dan berpotensi menyebabkan hasil visual yang lebih buruk karena merusak fotoreseptor yang lebih luas.

Sanghi et al. membandingkan hasil antara diode (810 nm) dengan laser hijau (532 nm) dan menemukan hasil akhir yang sama dengan kedua laser.^(Sanghi et al, 2010) Hasil serupa juga dikemukakan oleh Benner et al. dimana disimpulkan bahwa *Laser Indirect Ophthalmoscopy* diode dan argon terbukti sama efektif dalam penanganan ROP *threshold*.^(Benner et al, 1993)

Beberapa kelebihan laser hijau yang dilaporkan dibandingkan dengan diode: berkurangnya rasa sakit karena kurangnya penetrasi (panjang gelombang lebih pendek) sehingga menjadi keuntungan untuk pengobatan rawat jalan, lebih mudah untuk melihat skar pada retina (untuk pemula – skar laser hijau lebih putih) sehingga kemungkinan *over-treatment* lebih kecil, skar tidak padat dan pada pemeriksaan OCT menunjukkan preservasi fotoreseptor yang lebih baik. Selain itu, sebagian besar spesialis retina memiliki laser hijau untuk retinopati diabetes sehingga tidak perlu lagi menyediakan laser diode khusus untuk ROP. Hal ini adalah keuntungan khusus di negara-negara berpenghasilan menengah seperti India.^(Chan-Ling et al, 2017)

Kontroversi Pemilihan Teknik Anestesi

Ada variasi yang luas dalam teknik anestesi yang digunakan untuk penanganan laser pada kasus ROP. Survei yang dilakukan Inggris pada tahun 2006 menunjukkan bahwa anestesi umum adalah yang teknik anestesi yang paling populer, diikuti sedasi intravena dengan intubasi, dan anestesi topikal dengan atau tanpa sedasi.^(Chen et al, 2006) Meski populer, anestesi

umum pada neonatus prematur selalu dikaitkan dengan resiko tinggi morbiditas, diantaranya perdarahan intraventrikular, duktus arteriosus paten, dan enterokolitis nekrotikan. (Welbom et al, 1994)

Bayi prematur yang mendapatkan anestesi lokal saja sebelum *cryotherapy* menderita komplikasi kegagalan kardiorespirasi yang lebih berat sementara bayi yang mendapat obat anestesi atau sedasi dengan ventilasi yang terkontrol menunjukkan komplikasi yang signifikan lebih sedikit. Pada terapi laser diode yang lebih tidak nyeri, tetap diperlukan immobilisasi adekuat untuk menciptakan fokus spot yang baik. (Haigh et al, 1997)

Penelitian retrospektif dilakukan terhadap 35 pasien dengan intubasi orotrakeal untuk penanganan laser. Setelah prosedur, 9 pasien (25,7%) dipindahkan ke unit perawatan intensif dengan intubasi tetap terpasang dan kemudian diekstubasi setelah stabilisasi di unit perawatan intensif. Dalam evaluasi pasca operasi, 10 pasien (28,5%), memiliki apneu di periode awal, 5 pasien (14%) mengalami desaturasi, 1 pasien (2,8%) mengalami kejang, dan 1 pasien (2,8%) mengalami bradikardia. Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa anestesi umum kemungkinan memberikan komplikasi berat terutama pada bayi dengan berat badan di bawah 2500 gram saat operasi dilakukan, dan usia post-menstrual di bawah 36 minggu. (Karaman et al, 2014)

Woodhead et al. (2007) melaporkan usaha perbaikan dari prosedur laser untuk meminimalkan stres dan biaya dengan melakukan prosedur tanpa intubasi endotrakeal dimana prosedur pembiusan dapat dilakukan dengan *nasopharyngeal prongs*. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa sedasi tanpa intubasi endotrakeal bekerja dengan baik dalam banyak kasus dan dapat mengurangi ketergantungan ventilator bersama

dengan komplikasi ventilator dan biaya terkait. (Kirwan et al, 2007; Lyon et al, 2007)

Sebuah penelitian yang dilakukan menggunakan teknik sedasi oral (*chloral hydrate*, dosis 50 mg/kg – diberikan 1 jam sebelum prosedur, bayi diimobilisasi dengan membungkus seluruh lengan dan tubuh lalu kepala ditahan oleh asisten bedah) dikombinasikan dengan anestesi sub-tenon (lignokain 1% \leq 0.5 ml, dosis 5 mg/kg). Dalam penelitian dilaporkan komplikasi sistemik berupa bradikardi transien dan apneu yang memerlukan stimulasi pada 2 bayi dan pergerakan tangan berlebih pada 3 bayi. Komplikasi okular berupa perdarahan konjungtiva dan kemosis. (Parulekar et al, 2008)

III.1.3 Farmakomodulasi

Beberapa kekurangan laser fotokoagulasi retina seperti sinekia posterior, ektopia makula, dan jaringan parut pada retina perifer dan koroid, serta kebutuhan untuk anestesi umum, meskipun beberapa dari komplikasi ini mungkin merupakan perjalanan alami penyakit. Inilah mengapa perawatan yang aman, efektif dan mudah diterapkan masih sangat dicari. Peran kunci yang dimainkan oleh VEGF dalam neovaskularisasi retina mendorong peneliti untuk mengeksplorasi peran obat anti-VEGF dalam penanganan ROP. Injeksi intravitreal untuk menetralkan antibodi anti-VEGF telah menunjukkan penurunan yang signifikan dalam respon neovaskular pada penelitian dengan hewan percobaan. (Aiello,1995)

Dua obat anti-VEGF, yaitu natrium pegaptanib dan ranibizumab, telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat untuk penggunaan intraokular pada orang dewasa dengan *age-related macular degeneration* (AMD). Bevacizumab sebagai anti VEGF juga

sedang digunakan *off-label* untuk injeksi intraokular pada orang dewasa. Sayangnya, tidak ada diantara obat-obatan ini yang telah disetujui untuk penggunaan intraokular pada anak-anak hingga saat ini. ^(Mantagos, 2009) Pedoman untuk pengobatan anti-VEGF dalam ROP belum diterima secara universal dan pengobatan saat ini bervariasi dari dokter ke dokter. Penelitian BEAT-ROP yang dipantau oleh FDA mendorong penggunaan luas Avastin[®] (bevacizumab) untuk ROP di Amerika Utara secara *off-label*.

Meskipun penggunaan anti-VEGF dalam ROP telah banyak dilakukan namun belum banyak studi mengenai keamanannya. Belum ada efek samping signifikan yang dilaporkan sejauh ini (kecuali untuk kasus tractional retinal detachment pada ROP lanjut). Dengan menghambat VEGF, suatu faktor kunci dalam angiogenesis pada retina yang sedang berkembang dan juga dalam sistem saraf pusat, diduga kuat bahwa obat ini akan menghasilkan efek samping sistemik dan lokal yang signifikan.

Kadar bevacizumab dari 11 sebelas bayi yang mendapatkan terapi 0.25 mg dan 0.5 mg bevacizumab intravitral pada 1 atau kedua mata diperiksa pada hari 1, 1 minggu, dan 2 minggu dan diperoleh hasil berturut-turut 0 ng/mL, 195 ± 324 ng/mL, 946 ± 680 ng/mL, dan 1214 ± 351 ng/mL serta 0 ng/mL, 248 ± 174 ng/mL, dan 548 ± 89 ng/mL. ^(Sato et al, 2012)

Penelitian mengenai kadar bevacizumab setelah injeksi intravitreal juga dilakukan oleh Wu et al. (2015) dimana dari bayi dengan ROP tipe 1, didapatkan 3 diantaranya menunjukkan peningkatan level dari bevacizumab serum pada hari 1 dan bertahan hingga minggu 8 setelah injeksi. Selain itu ditemukan bahwan serum VEGF juga tersupresi pada waktu yang sama tetapi menunjukkan hasil yang tidak berkorelasi secara statistik. ^(Wu et al, 2015) Hal serupa juga dikemukakan oleh

Hard et al. (2011) melalui sebuah tinjauan pustaka dimana disimpulkan bahwa bevacizumab dapat memasuki sirkulasi sitemik dan, menekan VEGF plasma dan bertahan dalam darah selama 8 minggu pada primata. Meski demikian, hingga saat ini belum ada penelitian yang menyimpulkan mengenai keamanan terapi anti VEGF pada bayi prematur.

Beberapa kondisi berikut menjadi pertimbangan kapan sebaiknya anti-VEGF diberikan dalam penanganan ROP: (Dorta et al, 2017)

1. Jika terjadi di belakang dari ekuator
2. Jika terjadi kelainan vaskular yang berat
3. Jika ada *impending retinal detachment*.
4. Jika ada bagian dari retina yang detach.
5. Jika terdapat perdarahan vitreus yang menghalangi penglihatan
6. Jika pupil terlalu kecil dan tidak dapat dilatasi
7. Jika terdapat kekeruhan media refrakta seperti katarak kongenital
8. Jika ada rencana melakukan vitrektomi untuk membersihkan darah atau menangani ablasio retina.
9. Jika anak tidak dapat tolerir terhadap terapi kaser
10. Jika direncanakan terapi kombinasi
11. Kasus *borderline* dimana orang tua tidak dapat dipastikan kontrol teratur

Kontroversi Dosis Terapi

Topik yang menarik dari studi BEAT-ROP adalah dosis anti-VEGF. Dosis yang tepat belum dikaji secara sistematis. Dosis yang ideal akan menghentikan pertumbuhan vitreous secara permanen, memungkinkan pertumbuhan pembuluh baru untuk melanjutkan ke retina avascular. (Mintz-Hittner, 2012) Penelitian

BEAT-ROP menggunakan dosis 0,625 mg, setengah dari dosis dewasa. Jumlah ini dipilih berdasarkan masalah praktis tanpa banyak kajian tentang berapa banyak anti-VEGF diperlukan. Mata bayi prematur tidak dapat mentolerir lebih dari 0,625 mg kecuali terkonsentrasi. Dosis yang lebih tinggi harus dihindari karena peningkatan volume dapat meningkatkan tekanan oklusi dan menyumbat arteri retina sentral.

Sears (2008) memperkirakan bahwa 0,5-1 mg bevacizumab intravitreal adalah 10.000 kali yang diperlukan untuk menetralkan VEGF dalam vitreus dalam kasus ROP. Studi yang melaporkan hasil dari penggunaan bevacizumab dosis rendah mulai bermunculan. (Harder et al, 2011; Spandau, 2013; Han et al, 2016; Khodabande et al, 2016)

Dua seri kasus terpisah yang membandingkan mata yang disuntikkan bevacizumab dengan dosis rendah (0,25 mg) vs dosis 'konvensional' (0,625 mg) tidak menemukan perbedaan dalam hasil. (Han et al, 2016; Kong et al, 2015)

Keuntungan dari dosis yang lebih rendah adalah neovaskularisasi patologis dapat ditekan tetapi angiogenesis perifer normal masih dapat terjadi. Dalam satu laporan kasus, dosis 0,16 mg bevacizumab terbukti efektif. (Connor et al, 2015)

Meski demikian, saat ini banyak dokter mata menggunakan dosis yang lebih rendah 0,25 mg dalam 0,01 ml bevacizumab dengan hasil yang baik.

Kontroversi Bevacizumab versus Ranibizumab

Risiko kejadian serebrovaskular setelah injeksi ranibizumab intravitreal telah dilaporkan pada orang dewasa dengan AMD. (Ueta 2009) Bevacizumab, obat yang paling sering diuji dalam ROP, memiliki risiko yang lebih rendah dari penyerapan sistemik setelah injeksi intravitreal, meski demikian kemungkinan efek sistemiknya tidak dapat dikesampingkan

pada bayi prematur dengan *blood retinal barrier* yang belum matang, dan sering mengalami gangguan. (Lau, 2010)

Terapi ranibizumab juga ditemukan efektif dalam penanganan ROP berat baik sebagai terapi primer maupun sebagai kombinasi. Empat puluh tiga dari 57 mata yang diterapi (75.4%) menunjukkan regresi dari ROP dan hasil akhir yang baik. (Arambulo et al, 2015) Dalam *clinical study* yang dilakukan Tian et al (2015) menunjukkan efektivitas dari injeksi intravitreal ranibizumab dalam penanganan AP-ROP dimana *ridge*, neovaskularisasi dari *ridge*, dan *plus disease* mengalami regresi disertai dengan kelanjutan vaskularisasi normal retina. Bayi yang tidak mengalami regresi dianjurkan untuk dilanjutkan dengan laser fotokoagulasi. (Tian et al, 2015)

Gunay et al. (2017) melaporkan baik bayi yang mendapat bevacizumab maupun ranibizumab memiliki hasil refraksi yang jauh lebih baik untuk ROP zona I dibandingkan dengan bayi yang ditangani dengan laser pada usia 1,5 tahun. Erol et al. (2015) juga melaporkan bahwa ranibizumab dan bevacizumab menunjukkan efektivitas dalam terapi ROP tipe 1. Hal serupa juga dilaporkan oleh Chen et al. (2015) dimana baik bevacizumab dan ranibizumab menunjukkan efektivitas yang sama dalam regresi ROP dengan angka kelainan refraksi yang rendah pada 1 tahun usia yang dikoreksi.

Penelitian retrospektif oleh Wong et al. menunjukkan rekurensi pada 5 dari 6 mata yang diterapi dengan ranibizumab setelah terjadi regresi. Hal berbeda didapatkan pada mata yang diterapi dengan bevacizumab dimana keempat mata tidak mengalami reaktivasi. (Wong et al, 2015) Tingkat kekambuhan penyakit yang lebih tinggi dikaitkan dengan ranibizumab juga dilaporkan oleh Erol MK et al. (2015) dan Gunay et al. (2017). Namun, miopia tinggi lebih umum pada mata yang diobati bevacizumab. (Chen et al, 2015)

Tabel 3. Karakteristik klinik dan demografik dari kelainan refraksi dan biometri pada masing-masing grup terapi (Gunay et al, 2017)

	Grup IVB	Grup IVR	Grup LPC	p
Jenis kelamin (Laki-laki/Perempuan) (N%)	21 (38,3%) / 34 (61,8%)	13 (59,1%) / 9 (40,9%)	32 (56,1%) / 25 (43,9%)	0,954
Usia gestasi, rerata \pm SD (95% CI), minggu	27,31 \pm 2,18 (26,72- 27,90)	27,31 \pm 2,18 (26,72- 27,90)	27,31 \pm 2,18 (26,72- 27,90)	0,117
Berat Lahir, rerata \pm SD (95% CI), gram	1005,29 \pm 411,19 (894,13- 1116,45)	1195,90 \pm 466,98 (938,85- 1190,69)	1119,47 \pm 336,96 (1014,63- 1179,05)	0,052
Terapi (usia post menstrual) rerata \pm SD (95% CI), minggu	34,75 \pm 1,19 (34,23- 35,27)	35,59 \pm 1,58 (34,89- 36,29)	36,03 \pm 1,41 (35,65- 36,39)	0,001
FOLLw-up, rerata \pm SD (95% CI), minggu	19,40 \pm 6,43 (17,66- 21,14)	18,96 \pm 4,79 (16,83- 21,08)	20,68 \pm 6,89 (18,85- 22,50)	0,602
Zona I/II (N%)	21 (38,2%) / 34 (61,8%)	14 (63,6%) / 8 (36,4%)	7 (12,3%) / 50 (87,7%)	0,001

Aflibercept dan Conbercept

Sebuah penelitian prospektif menggunakan 1 mg / 0.025 ml aflibercept pada 26 kasus ROP *pre-threshold* tipe 1. Hasil penelitian menunjukkan 25 pasien (96.2%) dengan struktur anatomi yang memuaskan dan 21 pasien (80.1%) dengan visus akhir yang memuaskan setelah 1 tahun *follow-up*.^(Salman et al, 2015)

Conbercept adalah anti VEGF baru yang disetujui untuk penggunaan terapi *age-related macular degeneration* (AMD) di China. Mirip dengan aflibercept, conbercept merupakan protein fusi dari domain ekstraselular untuk reseptor VEGF 1 dan 2. Penggunaan conbercept untuk ROP mulai dilakukan di China. Penelitian yang melibatkan 48 mata dari 24 pasien ROP menunjukkan regresi dari *plus disease* pada 3.5 ± 1.5 minggu setelah injeksi. Tidak ditemukan komplikasi berupa kekeruhan lensa, perdarahan vitreus dan entoftalmia atau ablasio retina selama *follow-up* dan disimpulkan bahwan conbercept efektif digunakan dalam penanganan ROP.^(Yi et al, 2018) Penelitian lain yang melibatkan 38 mata dengan penggunaan dosis rendah 0.15 mg/0.015 mL ditemukan efektif dalam penanganan zona II stage 2/3 +. Ada 32 dari 38 mata (84.2%) yang berespon pada pemberian pertama 0.15 mg. Sisanya baru berespon setelah pemberian kedua (15.8%). *Follow-up* dilakukan hingga usia post menstrual 90 minggu dan didapatkan tidak ada rekurensi dari *plus disease* maupun neovaskularisasi tanpa adanya efek samping.^(Yong et al, 2018)

III.1.4 Penanganan Bedah pada ROP

Dengan upaya untuk skrining dan pengobatan yang adekuat, ROP dapat dicegah untuk berlanjut menjadi ablasio retina. ROP stadium lanjut tetap menjadi masalah yang signifikan di banyak negara di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kebutaan pada masa kanak-kanak. ROP

telah mempengaruhi negara-negara berkembang dan negara-negara berkembang. (Steinkuller, 1999; Gilbert 2008) Hasil akhir visus pada mata dengan ablasio retina pada ROP secara umum sangatlah buruk (CRYO-ROP, 2001; Singh et al, 2012) dengan keberhasilan anatomi paling tinggi hanya sekitar 50% untuk stadium 5 (Gadkari et al, 2015), tetapi sering juga hanya berkisar 15-25% (Shah et al, 2009; Yu et al, 2006; Choi et al, 2011)

Tujuan penanganan pada kasus ablasio retina adalah untuk konservasi visus semaksimal mungkin. Ketika makula masih melekat, tingkat keberhasilan anatomi sekitar 90% dengan tanpa atau minimal distorsi dari polus posterior, *total retinal reattachment* dengan preservasi lensa dan ketajaman visual dalam kisaran 20/60. (Dorta et al, 2017)

Kontroversi Penanganan ROP stadium 4 dan 5

Tujuan dalam prosedur bedah untuk stadium 4 ROP terutama untuk menghentikan penyusutan dan traksi dari jaringan fibrotik yang berkembang dari regresi neovaskularisasi. Pilihan operasi untuk manajemen ROP tahap 4 termasuk vitrektomi, baik *sparing* lensa ataupun kombinasi lensektomi dan vitrektomi, dan juga *scleral buckle*. (Kychenthal et al, 2017)

Vitrektomi *sparing* lensa memiliki peran untuk penanganan stage 4A dengan beberapa hasil visus awal mengalami peningkatan dengan metode grating (Repka et al, 2006) tetapi hasil visus jangka panjang tetap buruk. (Repka et al, 2011) Ablasio retina dapat terjadi bertahun-tahun kemudian pada anak-anak dengan ROP *cicatricial* dengan hasil visus yang umumnya buruk. (Park et al, 2004) Vitrektomi umumnya dianggap lebih unggul daripada *scleral buckle* saja untuk stadium 4 ROP. (Hartnett et al, 2004) Penelitian oleh Sears et al. (2007) menemukan bahwa penambahan *scleral buckle* dalam vitrektomi tidak meningkatkan hasil akhir.

Keberhasilan anatomi untuk stadium 4A didefinisikan sebagai perlekatan retina lengkap dengan kutub posterior terdistorsi atau minimal terdistorsi. Untuk stadium 4B, ablasio retinal parsial dan untuk stadium 5 setidaknya pelekatan kutub posterior. Hasil keberhasilan anatomi adalah 90% (9/10 mata) untuk stadium 4A, 44,4% (4/9 mata) untuk stadium 4B, dan 14,3% (2/14) untuk stadium 5. Hasil yang buruk dan komplikasi berat juga telah dilaporkan bahkan dengan vitrektomi *sparing* lensa. ^(Yu et al, 2006)

Dalam ETROP, meskipun laser ablasi perifer dilakukan tepat waktu dan memadai, hasil awal menunjukkan hampir 1 dari 10 bayi menunjukkan hasil yang tidak memuaskan secara anatomi. ^(Repka et al, 2006; 2011) Meskipun pengobatan ablasio retina tidak secara khusus menjadi bagian dari studi ETROP, mata dengan ablasio retina diterapi atas keputusan dokter peneliti. Pada follow-up 6 tahun, di antara 401 pasien dalam penelitian ETROP, 15,2% (63 pasien, 89 mata) mengalami ablasio retina dimana 40% stadium 4A, 20% stadium 4B, 13% stadium 5, 21% tidak diklasifikasikan. Secara keseluruhan, *reattachment* makula dicapai pada 36% mata (25/70) dengan keberhasilan bervariasi dengan teknik operasi: 34% (17/50) setelah vitrektomi dengan atau tanpa *scleral buckle*, 67% (6/9) setelah *scleral buckle* saja, dan 18% hanya dengan observasi (2/11). Enam tahun setelah operasi vitreoretinal awal, kelekatan makular terlihat pada 31% dari stadium 4A, 60% dari stadium 4B, dan 0% dari stadium 5 mata. ^(Yu et al, 2006)

Di antara mata pada studi ETROP yang menjadi ablasio retina, vitrektomi untuk detasemen stadium 4A tidak sukses yang dilaporkan dalam seri kasus lainnya. Ini dapat dijelaskan oleh waktu variabel untuk operasi dan faktor yang bergantung pada dokter dalam kelompok multisenter yang melibatkan banyak ahli bedah vitreoretinal yang berbeda. Melakukan

vitrektomi di puncak fase vasoproliferatif dapat menyebabkan pendarahan, meningkatkan proliferasi, dan kontraksi membran vasoproliferatif. Pengamatan sampai waktu yang optimal untuk pembedahan mungkin tidak mungkin dalam kasus ROP posterior agresif, yang dapat berkembang dengan cepat ke RD dan terus memiliki tanda-tanda penyakit plus meskipun terapi laser.

III.2. Perbandingan antar Modalitas Terapi

III.2.1 Perbandingan *Cryotherapy* dengan Laser Fotokoagulasi

McNamara (1993) menyoroti keuntungan laser dibandingkan *cryotherapy* yang menekankan bahwa *cryo* menyebabkan stres pada bayi, meninggalkan bekas luka yang besar, dan lebih sulit untuk dilakukan. Ablasi retina dengan fotokoagulasi laser telah terbukti aman dan setidaknya sama efektifnya dengan *cryotherapy* dalam mencegah hasil yang tidak menguntungkan, dengan tingkat regresi penyakit setelah pengobatan sekitar 71-100%.^(Tsitsis, 1997 ; Banach, 2000) Selanjutnya, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa laser fotokoagulasi memiliki hasil ketajaman penglihatan yang lebih superior (20/33 berbanding 20/133; 20/66 berbanding 20/182) dan kelainan refraksi akhir (-6.50 D versus -8.25 D; -4.45 D versus -7.65 D) dibandingkan dengan *cryotherapy*. Oleh karena itu, ablasi retina perifer dengan fotokoagulasi laser telah menggantikan *cryotherapy* untuk pengobatan ROP.^(Shalev et al, 2001; CRYO-ROP, 2002; Connolly et al, 2002; Ng et al 2002)

Fotokoagulasi laser telah terbukti lebih efektif daripada *cryotherapy* untuk ROP threshold.^(Shalev, 2001) McNamara (1991) kemudian mengemukakan bahwa terapi laser lebih efektif dibanding *cryotherapy* dalam penanganan ROP dengan membandingkan efektivitas *cryotherapy* trans-skleral dengan

fotokoagulasi laser yang dihantarkan funduskopi indirek pada sebuah uji klinis dari 22 bayi dengan ROP stadium 3+. Regresi didapatkan pada 5 dari 16 mata yang diterapi laser versus 9 dari 12 dengan terapi *cryotherapy*. Penanganan lebih dini pada ROP *pre-threshold* secara signifikan mengurangi hasil visual yang buruk dari 19,8% menjadi 14,3%, dan mengurangi hasil anatomi yang buruk dari 15,6% menjadi 9,0%.^(Good, 2004)

Sejumlah penelitian membandingkan hasil akhir dari terapi laser dengan *cryotherapy* dimana disimpulkan hasil laser setidaknya sama baiknya dengan *cryotherapy*^(Simpson et al, 2012; Tsitsis et al, 1997) atau lebih baik^(Sahni et al, 2005) dengan hasil jangka panjang yang stabil.^(McLoone et al, 2006; Al-Otaibi et al, 2012) Sebagai kesimpulan, beberapa keuntungan dari laser fotokoagulasi dibanding *cryotherapy* antara lain: lebih sedikit stres terhadap bayi, teknik relatif lebih mudah, hasil akhir anatomis lebih baik, induksi *myopic shift* lebih sedikit, dan hasil akhir visus lebih baik.

III.2.2 Perbandingan Laser fotokoagulasi dengan Anti VEGF

Efek jangka pendek anti-VEGF telah menunjukkan efek positif pada regresi neovaskularisasi retina di Zona I tetapi tidak pada Zona II, serta peningkatan penglihatan dalam bentuk miopia kurang pada follow up 1 tahun, dibandingkan dengan bayi yang diterapi laser fotokoagulasi.^(Harder et al, 2011) Dua penelitian yang membandingkan bevacizumab intravitreal dengan laser fotokoagulasi masing-masing sebagai terapi tunggal (monoterapi) pada ROP tipe 1 tidak menemukan perbedaan signifikan terhadap insidens terjadinya ablasio retina parsial maupun total pada kelompok terapi dan kelompok kontrol (143 bayi; RR 1.04, 95% CI 0.21 - 5.13; RD 0.00, 95% CI -0.06 - 0.07) tetapi dilaporkan mengenai penurunan resiko

dari kelainan refraksi pada usia 30 bulan (211 mata; RR 0.06, 95% CI 0.02 to 0.20; RD -0.40, 95% CI -0.50 to -0.30) dan rekurensi ROP pada usia 54 minggu usia postmenstrual (143 bayi; RR 0.22, 95% CI 0.08 - 0.62; RD -0.20, 95% CI -0.31 to -0.09) pada kelompok bevacizumab. (BEAT-ROP Trial, 2011; Lepore, 2014)

BEAT-ROP melibatkan 159 bayi, dimana 7 diantaranya meninggal sebelum usia 54 minggu usia postmenstrual. ROP yang memerlukan *retreatment* pada 4/70 bayi (6%) yang diterapi dengan bevacizumab dan 19/73 (26%) yang diterapi laser fotokoagulasi (OR 0.17 (95% CI 0.05 to 0.53, p=0.002). Keuntungan signifikan diperoleh pada kasus dengan ROP zona I tetapi tidak pada zona II. Waktu rekurensi yang memerlukan penanganan pada kelompok bevacizumab 19.2±8.6 minggu dibanding dengan kelompok laser 6.4±6.7 minggu. (BEAT-ROP Trial, 2011)

Penelitian di Turki dengan total 134 bayi (264 mata) dengan terapi bevacizumab, ranibizumab dan laser fotokoagulasi dilibatkan dalam penelitian. Ada 55 bayi (41.1%) di kelompok bevacizumab (IVB), 22 bayi (16.4%) di kelompok ranibizumab (IVR) dan 57 bayi (42.5%) di kelompok laser (LPC). Diagnosis APROP terdapat pada 15 bayi IVB (27.2%), 9 bayi IVR (40.1%) dan 1 bayi LPC (1.8%). Presentasi lebih tinggi pada kelompok LPC dengan bayi ROP di zona II. Dilakukan pemeriksaan refraksi dan panjang axial saat pasien berumur 1.5 tahun.

Pada pemeriksaan lanjutan penelitian BEAT-ROP dilakukan pada 109 dari 131 pasien (83.2%) dengan total 211 mata dari 255 mata (82.7%) dan rata-rata usia 2,5 tahun. Rata-rata *spherical equivalent* pada pasien zone I -1.51 (3.42) diopters (D), 52 mata dengan injeksi bevacizumab dan -8.44 (7.57) D, 35 mata dengan terapi laser (P < .001); dan zone II posterior -0.58 (2.53) D, 58 mata dengan injeksi bevacizumab

dan -5.83 (5.87) D, 66 mata dengan terapi laser ($P < .001$). Miopia berat (≥ -8.00 D) didapatkan pada pasien dengan zone I dimana 2 dari 52 mata, 3.8% dengan injeksi bevacizumab dan 18 dari 35 mata (51.4%) dengan terapi laser ($P < .001$). Miopia berat (≥ -8.00 D) didapatkan pada pasien dengan zone II posterior pada 1 dari 58 mata (1.7%) dengan terapi bevacizumab dan 24 dari 66 mata (36.4%) dengan terapi laser ($P < .001$). (Geloneck et al, 2014)

III.3 Kombinasi Modalitas Terapi

III.3.1 Laser fotokoagulasi dan farmakomodulasi

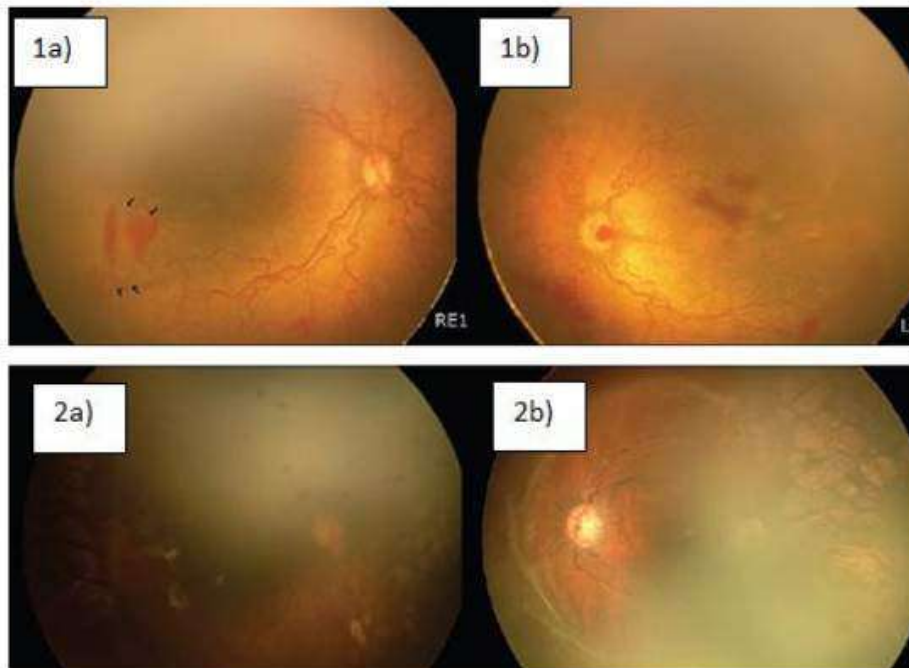
Terapi anti-VEGF dalam kombinasi dengan laser telah banyak dilaporkan dalam seri kasus kecil. Anti-VEGF dapat digunakan sebagai terapi utama diikuti oleh laser jika vaskularisasi lengkap gagal terjadi atau sebagai penanganan lanjutan bila perawatan laser gagal. Dalam seri kasus retrospektif *non-randomized*, Hwang et al (2015) melaporkan hasil dari 54 bayi yang diobati dengan IVB atau laser; mata yang diobati IVB menunjukkan lebih sedikit miopia daripada mata yang diobati dengan laser saja.

Tidak ada rekurensi neovaskularisasi diamati pada 85,4% bayi yang ditangani dengan pegaptanib dan laser dibandingkan dengan 50% ditangani dengan laser saja ($p = 0,0197$). Angka terakhir ini sangat kontras dengan 9% hasil struktural yang tidak memuaskan pada *follow-up* 9 bulan di kelompok perawatan laser percobaan ET-ROP awal (Good, 2004).

III.3.2 Pembedahan dan farmakomodulasi

Gadkari et al. (2015) melaporkan sebuah kasus AP-ROP yang ditangani secara memadai dengan laser fotokoagulasi namun perjalanan penyakit makin memburuk dan berkembang ke stadium 4 ROP. Kedua mata akhirnya diberikan

bevacizumab intravitreal diikuti oleh vitrektomi *lens sparing* dengan hasil anatomi dan visual yang baik 8 bulan pasca operasi. Diduga ada peran dari bevacizumab intravitreal sebelum operasi untuk mengurangi aktivitas vaskular, yang memungkinkan operasi dilakukan lebih cepat dengan durasi operasi yang lebih pendek. (Xu et al, 2013)



Gambar 21. Laporan kasus penanganan kombinasi pembedahan dan farmakomodulasi pada kasus ROP stadium 4. Gambaran RetCam yang menunjukkan bentuk Hibrid ROP di zona 1 pada mata kanan (**1a**) dan AP-ROP pada mata kiri (**1b**). Panah menunjukkan neovaskularisasi datar. Fotografi fundus 8 bulan setelah vitrektomi *lens sparing* menunjukkan retina yang melekat (**2a**) mata kanan, (**2b**) mata kiri (Gadkari et al, 2015)

III.4 Pilihan Terapi Terapeutik Baru

III.4.1 Propranolol

Penggunaan penyekat β -adrenoreseptor non selektif telah digunakan dalam protokol pengobatan hemangioma infantile. Vaso-proliferasi yang diinduksi hipoksia dapat menggunakan jalur β -adrenoreseptor sehingga saat ini penggunaan propranolol sedang dievaluasi dalam uji klinis. Propranolol oral (0,25 atau 0,5 mg / kg / 6 jam) diberikan dalam uji coba untuk bayi prematur dengan ROP tahap 2 selama fase II ROP dan disimpulkan bahwa obat itu efektif dalam menurunkan perkembangan ROP tetapi keamanannya masih menjadi perhatian. ^(Filippi et al, 2013)

Randomized controlled trials bisenter di Haifa dan Yerusalem menggunakan propranolol oral sebagai pengobatan untuk ROP stadium 2 atau lebih (zona 2) ROP atau stadium 1 (zona 1) ROP (dosis awal 0,5 mg/kg/hari, dibagi dalam 3 dosis dan dinaikkan bertahap menjadi 1,5 mg/kg/hari). Dua dari 10 bayi pada kelompok propranolol oral mendapatkan terapi dibandingkan 4 dari 10 bayi pada kelompok control. Tidak ada efek samping yang serius yang tercatat. ^(Bührer et al, 2015)

III.4.2 Eritropoietin (EPO)

Studi eksperimental menemukan EPO diberikan secara dini dapat menstabilkan kapiler retina yang baru terbentuk ^(Wang et al, 2014) dan mendorong fisiologis pengembangan pembuluh darah retina, ^(Niesman et al, 1997) tetapi jika diberikan terlambat dapat berkontribusi vasoproliferasi. ^(Cunningham et al, 1995; Najarian et al, 2000)

Eritropoietin adalah pedang bermata dua dan efeknya pada ROP tergantung pada apakah digunakan dalam fase I atau fase II ROP. Jika EPO digunakan selama fase I ROP, itu dapat meminimalkan vaso-obliterasi dan jika digunakan selama fase II ROP, itu dapat mempercepat vasoproliferasi.

Sebuah meta analisis melibatkan 563 dari 1,221 bayi yang diterapi dengan EPO menderita ROP (46.1 %) vs. 420 dari 1,134 bayi tanpa terapi EPO (37.0 %). Tidak ada perbedaan signifikan dalam resiko ROP pada 2 kelompok tersebut sehingga disimpulkan bahwa pemberian EPO tidak berhubungan dengan terjadinya ROP tetapi dikatakan bahwa kesimpulan ini masih memerlukan pembuktian dengan penelitian lain. ^(Chou et al, 2017)

III.4.3 Human breast milk atau Air Susu Ibu (ASI)

ASI mengandung jumlah inositol yang tinggi, asam lemak tak jenuh panjang rantai panjang (LCPUFAs), vitamin E, karotenoid (lutein, b-karoten, zeaxanthin), laktoferin, dan enzim antioksidan dimana semua kandungan ini diduga melindungi terhadap pengembangan ROP melalui sifat anti-oksidatif dan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif baik yang diinduksi cahaya dan metabolik retina. Sebagai tambahan, beberapa senyawa ini juga memiliki tindakan anti-infeksi (contoh laktoferin) sehingga mencegah sepsis yang sering dikaitkan dengan perkembangan menuju tahap ROP yang paling berat. ^(Schmidt et al, 2013) Sebuah RCT menemukan insidens ROP (semua stadium) secara signifikan lebih rendah pada kelompok bayi ASI (11 dari 314; 3.5%) dibanding yang mendapat susu formula (29 dari 184; 15.8%). Hal yang sama juga didapatkan pada ROP threshold (1.3% vs. 12.3% ; $p = 0.009$). ^(Manzoni et al, 2013)

DAFTAR PUSTAKA

- Adriono GA, Elvioza, Sitorus RS. Screening for retinopathy of prematurity at Ciptomangunkusumo hospital, Jakarta, Indonesia – a preliminary report. *Acta Medica Lituanica* 2006; 13:165-70.
- 25 American Academy Of Pediatrics. Policy Statement Screening Examination Of Premature Infants For Retinopathy Of Prematurity. *Pediatrics*. January 2013, VOLUME 131 / ISSUE 1
- Arvas S, Sarici AM, Akar S. Diode laser photocoagulation posterior to the ridge in severe stage 3+ threshold retinopathy of prematurity. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep;33(3):197-200.
- 34 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;38:397-430.
- 10 Bai Y, Nie H, Wei S, Lu X, Ke X, Ouyang X, Feng S. Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity. *BJ Ophthalmol*. 2018 Jul 20. pii: bjophthalmol-2017-311662
- 15 Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2000; 107 (2):324-327
- 25 Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12(3):164-170
- 31 Benner JD, Morse LS, Hay A, Landers MB. A comparison of argon and diode photocoagulation combined with supplemental oxygen for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina*. 1993;13:222-229
- 50 Boost II United Kingdom, Australia and New Zealand Collaborative Groups. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094-104.
- 27 Brooks SE, Gu X, Samuel S, Marcus DM, Bartoli M, Huang PL, et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:222-8.
- 19 Byfield G, Budd S, Hartnett ME. The role of supplemental oxygen and JAK/STAT signaling in intravitreal neovascularization in a ROP rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3360-5. doi:10.1167/iovs.08-3256.
- 14 Chan-Ling et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multidisciplinary perspective. *Progress in Retinal and Eye Research* 62. 2018; 77e119 Strabismus {JAAPOS}. 19, E27

- 78 Chan-Ling, T., Gole, G.A., Quinn, G.E., Adamson, S.J., Darlow, B.A., Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.002.
- 109 Charan R, Dogra MR, Gupta A, Narang A. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol*.1995;43:123–6.
- 29 Chen SD, Sundaram V, Wilkinson A, Patel CK. Variation in anaesthesia for the lasertreatment of retinopathy of prematurityFa survey of ophthalmologists in the UK. *Eye* 2006 (advance online publication 28 July 2006; doi: 10.1038/sj.eye.6702499).
- 52 Chen M, Cital A, McCabe F, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;99:125-132.
- 95 Chen SN, Lian I, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina*. 2015 Apr;35(4):667-74.
- 57 Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:173-178.
- 77 Chou HH, Chung MY, Zhou XG, Lin HC. Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017 Feb;58(1):48-56. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.03.006. Epub 2016 Jun 1.
- 79 Christoph Bühner C, Bassler D. Oral Propranolol: A New Treatment for Infants with Retinopathy of Prematurity? *Neonatology* 2015;108:49–52
- 46 Connolly BP et al. A comparison of laser photocoagulationwith cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*. 2002; 109(5):936–941
- 92 Connor, A.J., Papastavrou, V.T., Hillier, R.J., Shafiq, A. Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismu*. 2015; 52 online, E20eE21.
- 48 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471–9.
- 58 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial for cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcome at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:110–8.
- 11 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy ofprematuity: natural history ROP: ocular outcome

107

at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 gr. Arch Ophthalmol. 2002; 120(5):595–599

Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. Lancet. 1995;346:1464–5.

55

Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). Indian J Pediatr. 2017 Dec; 84(12):930-936. doi: 10.1007/s12098-017-2404-3.

Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative. 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):1684–94.

Ells AL, Gole GA, Hildebrand PL, Ingram A, Wilson Cm, Williams RG. Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 2013 Apr; 27(4): 525–530.

Ells A, Hicks M, Fielden M, et al. Severe retinopathy of prematurity: longitudinal observation of disease and screening. Eye (Lond). 2005 Feb;19(2):138-44.

28

Erol MK, Coban DT, Sari ES, Bilgin AB, Dogan B, Ozdemir O, Tunay ZO. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. Arq Bras Oftalmol. 2015 Nov-Dec;78(6):340-3

76

Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al: Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. J Pediatr 2013; 163: 1570–1571.

70

Friddle K. Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity: Does Inflammation Play a Role?. Newborn & Infant Nursing Reviews 13. 2013;p161–5

71

Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. Angiogenesis. 2007;10:77–88. DOI 10.1007/s10456-007-9065-1

Gadkari Ss, Kulkarni Sr, Kamdar Rr, Deshpande M. Successful Surgical Management Of Retinopathy Of Prematurity Showing Rapid Progression Despite Extensive Retinal Photocoagulation. Middle East Afr J Ophthalmol 2015;22:393-5

23

Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2014 Nov;132(11):1327-33.

8

Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A Lancet. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. 1997 Jul 5; 350(9070):12-4

Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low,

moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115:e518–25.

30 Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77–82.

18 Good WV. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233–248, Discussion 248–50.

106 Gopal L, Sharma T, Ramchandran S, Shanmugasundaram R, Asha V. Retinopathy of prematurity: A study. *Indian J Ophthalmol*. 1995;43:50–61.

Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y.. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res*. 2017 Mar;42(3):462-469.

37 Haigh PM, Chiswick ML, O'Donoghue EP. Retinopathy of prematurity: systemic complications associated with different anaesthetic techniques at treatment. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:283–287.

Han J, Kim SE, Lee SC, Lee CS. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with paired-eye comparison. *Acta. Ophthalmol*. 2016 Mar 24. <https://doi.org/10.1111/aos.13004>.

Haines L, Fielder AR, Scrivener R, et al. Retinopathy of prematurity in the UK I: the organisation of services for screening and treatment. *Eye (Lond)*. 2002;16:33–8.

45 Hakeem A, Gamal BM, and Othman MF. Retinopathy of Prematurity: A Study of Prevalence and Risk Factors. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jul-Sep; 19(3): 289–294.

53 Harder, B.C., Von Baltz, S., Jonas, J.B., Schlichtenbrede, F.C., Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2011; 27, 623e627.

60 Harrell SN, Brandon DH. Retinopathy of prematurity: the disease process, classifications, screening, treatment, and outcomes. *Neonatal Netw*. 2007;26:371-378.

Hartnett ME, Maguluri S, Thompson HW, McColm JR. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004;24(5):753–7.

112
Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2010;108: 96-119.

Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012;367:2515–26.

Hartnett ME. Pathophysiology of ROP. In: Kycenthal BA, Dorta SP. *Retinopathy of Prematurity Current Diagnosis and Management.* 2017. Switzerland: Springer

83
Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445–57.

66
Hendrickson A. Development of Retinal Layers in Prenatal Human Retina. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 161, 29-35 e1. PMID: 26410132.

33
Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS, Ho AC, Tasman W, Kaiser RS, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. *Retina.* 2006;26:S16–7.

65
Hutchinson AK, O’Neil JW, Morgan EN, et al. Retinopathy of prematurity in infants with birth weights greater than 1250 g. *J AAPOS.* 2003;7:190–4.

Jalali S, Azad R, et al. Technical aspects of laser treatment for acute retinopathy of prematurity under topical anesthesia. *Indian J Ophthalmol.* 2010 Nov-Dec; 58(6): 509–515

20
Jalali S, Kesarwani S, Hussain A. Outcomes of a protocol-based management for zone 1 retinopathy of prematurity: the Indian Twin Cities ROP Screening Program report number 2. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:719–24.e2.

54
Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:615–7.

84
Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:373- 376

21
Khodabande, A., Niyousha, M.R., Roohipoor, R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2016 Dec; 20(6), 490e492.

62
Kirwan C, O’Keefe M, Prendergast M, et al. Morphine analgesia as an alternative to general anaesthesia during laser treatment of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2007;85(6):644–7.

- Kong, L., Bhatt, A.R., Demny, A.B., Coats, D.K., Steinkuller, P.G., 2015. Clinical efficacy and pharmacology of bevacizumab in treatment of retinopathy of prematurity (ROP): a comparison of two dosages. {JAAPOS}, 19, e27.
- Kushner BJ. Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982;100(2):256–61.
- Kychenthal BA , Dorta SP. Management of Stage 4 ROP. In: Kychenthal BA, Dorta SP. *Retinopathy of Prematurity Current Diagnosis and Management*. 2017. Switzerland: Springer 88
- Lambert SR, Capone A Jr, Cingle KA, et al. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*.2000;129:585–91.
- Landers MB 3rd, Semple HC, Ruben JB, Serdahl C. Argon laser photocoagulation for advanced retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(4):429–31.
- Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* 2010;14(1):6–10. [PUBMED: 20227614]
- 32 Lee BJ, Kim JH, Heo H, et al. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2012;26(7):903–9.
- 87 Leo SW, Cheong PY. Incidence of retinopathy of prematurity in Singapore. *Singapore Med J* 1997;38;54.
- Lepore D, Quinn GE, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2212-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.015. Epub 2014 Jul 4.
- 73 Ludwig CA, Chen TA, et al. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017 Jul 1;48(7):553-562.
- 29 Lyon F, Dabbs T, O'Meara M. Ketamine sedation during the treatment of retinopathy of prematurity. *Eye*. 2007.
- 35 Madan A, Good WV. Disorders of the Eye. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- 67 Paolo Manzoni P, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Human Development* 89S1 (2013) S64–S68

- 115
McGregor ML, Bremer DL, Cole C, et al. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2002;110(3):540-4.
- 68
McLeod DS, Hasegawa T, Prow T, Merges C, Luty GA. The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. *Dev Dyn.* 2006;235:3336-3347.
- McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1991;98(5):576-80.
- 86
McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 1993;4 (3):76-80.
- 64
Mintz-Hittner HA. Retinal development and the pathophysiology of retinopathy of prematurity. In: Pollin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology, Vol 2.* Philadelphia: Saunders; 2011a. p1875-81.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011b;364:603-615.82-87.
- 16
Najarian T, Hardy P, Hou X, Lachapelle J, Doke A, Gobeil F Jr, et al. Preservation of neural function in the perinate by high PGE2 levels acting via EP2 receptors. *J Appl Physiol.* 2000;89(2):777-84.
- 40
Niesman MR, Johnson KA, Penn JS. Therapeutic effect of liposomal superoxide dismutase in an animal model of retinopathy of prematurity. *Neurochem Res.* 1997;22(5):597-605.
- 36
Oh H, Oshima Y (eds): *Microincision Vitrectomy Surgery. Emerging Techniques and Technology.* Dev Ophthalmol. Basel, Karger. 2014, vol 54, pp 223-233 (DOI: 10.1159/000360470)
- 63
Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *British Journal of Ophthalmology* 2015;99:807-811.
- 13
Parulekar MV, Chen SD, Patel CK. Sub-Tenon's local anaesthesia for the treatment of retinopathy of prematurity with diode laser. *Eye (Lond).* 2008 Mar;22(3):375-9. Epub 2007 Mar 30.
- 15
Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM, Coats DK. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2002;109: 1662-5
- 38
Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-1218

56

Pogrebniak AE, Bolling JP, Stewart MW. Argon laser-induced cataract in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(2):261–2.

Repka MX, Tung B, Good WV, et al: Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2006;124: 24–30

Repka MX, Tung B, Good WV, et al: Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1175–1179

85

Reynolds JD. The management of retinopathy of prematurity. *Paediatr Drugs.*2001;3:263-272.

74

Rezai KA et al. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(5):621–626

Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res.* 2015;53(1):15-20

42

Sanchez-Alvarez ROSA, Almeida A, Medina JM. Oxidative stress in preterm rat brain is due to mitochondrial dysfunction. *Pediatr Res.* 2002;51(1):34–9.

Sanghi, G., Dogra, M.R., Vinekar, A., Gupta, A. Frequency-doubled nd: YAG (532 nm green) versus diode laser (810 nm) in treatment of retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94, 1264e1265.

Sanghvi KP¹,Kabra NS, et al. Prophylactic propranolol for prevention of ROP and visual outcome at 1 year (PreROP trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Sep;102(5):F389-F394. doi: 10.1136/archdischild-2016-311548. Epub 2017 Jan 13.

Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016, Issue 2. Art.

24

Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2008;94(3):176–82. doi:10.1159/000143397.

12

Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116(2):400–6.

17

Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Effects of targeting higher vs. lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(20):2111–20.

Sears, JE. Anti-vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92, 1437e1438.

Sears JE, Sonnie C. Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):810–3.

Shah, P.K., Narendran, V., Kalpana, N., Tawansy, K.A. Anatomical and visual outcome of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2009;23, 176e180. S

Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, and Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016 Feb 8; 5(1): 35–46.

Shalev B, Farr A, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:76–80.

Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, Schaefer DB. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998;35(3):185–7.

Sitorus RS dkk. Pedoman Terapi ROP, Pada : Pedoman Nasional Skrining dan ROP Pada Bayi Prematur di Indonesia. Jakarta : 2011. Penerbit FKUI

Spandau, U. What is the optimal dosage for intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity? *Acta. Ophthalmol.* 2013; 91, E154.

Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, et al. Childhood blindness. *J AAPOS.* 1999;3:26–32.

SUPPORT Study Group for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1959–69.

Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203–4.

Tian R, Zhang G, Tang S, Guo J, Tan W. The clinical study on intravitreal injection of ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2015 Nov;51(11):822-5.

The Stop-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105(2):295–310.

11 The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102: 1130-1134.

72 Theng JT, Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Med J* 2000;41:393-7.

69 Trinavarat A, Atchaneeyasakul L, Udompunturuk S. Applicability of American and British criteria for screening of retinopathy of prematurity in Thailand. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:50-3.

18 Tsitsis T et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997; 95:231–236, discussion 237–45

80 Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, Yamaguchi T. Cerebrovascular accidents in ranibizumab. *Ophthalmology.* 2009; Vol. 116, issue 2:362. [PUBMED: 19187826]

Wang H, Yang Z, Jiang Y, Hartnett ME. Endothelial NADPH oxidase 4 mediates vascular endothelial growth factor receptor 2-induced intravitreal neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2014;20:231–41. 24.

14 Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina.* 2015 Apr;35(4):675-80.

51 Woodhead DD, Lambert DK, Molloy DA, et al. Avoiding endotracheal intubation of neonates undergoing laser surgery for retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2007;27(4):209–13.

61 Welborn LG, Greenspun JC. Anesthesia and apnea. Perioperative considerations in the former preterm infant. *Pediatr Clin Am* 1994; 41(1): 181–198 (Review).

39 West H, Richardson WD, Fruttiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes. *Development.* 2005; 132:1855–1862

44 Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Apr;133(4):391-7

97 Vision 2020: The Right to Sight. Action Plan 2006– 2011; IAPB, Vision 2020, WHO. www.who.int/blindness/Vision2020_report.

Yang CS, Chen SJ, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Retinopathy of prematurity; screening, incidence and risk factors analysis. *Chin Med J* 2001; 64:706-12.

Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, et al. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight \geq 1250 grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS*. 2006;10:128–34.

Yetik H. Limited laser treatment for retinopathy of prematurity: A new hypothesis for pathogenesis of ROP based on ambiguity of vitreoretinal interface, immaturity of internal limiting membrane and mis-retinalization. *New Front Ophthalmol* 2. 2016

21

Yong Cheng, Qingyu Meng, Dandan Linghu, Mingwei Zhao, and Jianhong Liang . A lower dose of intravitreal conbercept effectively treats retinopathy of prematurity. *Sci Rep*. 2018; 8: 10732.

York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004;24

kontroversi penanganan retinopathy

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	ar.scribd.com Internet Source	<1%
2	Submitted to Medizinischen Universität Wien Student Paper	<1%
3	www.cochrane.org Internet Source	<1%
4	Submitted to Udayana University Student Paper	<1%
5	www.healthplanofnevada.com Internet Source	<1%
6	lovedoc.org Internet Source	<1%
7	Submitted to Western Governors University Student Paper	<1%
8	jhos.org.in Internet Source	<1%
9	emzfoundation.com Internet Source	<1%
10	Min Wu. "Case Report: Intravitreal Conbercept	<1%

for Treatment of Choroidal Neovascularisation
Secondary to Choroidal Osteoma", Research
Square, 2018

Publication

11

S. Clemens, C. Eckardt, H. Gerding, A. Grote
et al. "Augenärztliche Screening-
Untersuchung von Frühgeborenen",
Monatsschrift Kinderheilkunde, 1999

Publication

<1 %

12

arca.icict.fiocruz.br

Internet Source

<1 %

13

manojparulekar.com

Internet Source

<1 %

14

Submitted to Universidad de Guadalajara

Student Paper

<1 %

15

www.aaronmiller.cv-1.com

Internet Source

<1 %

16

www.ophtalmo.umontreal.ca

Internet Source

<1 %

17

Submitted to Avondale College of Higher
Education

Student Paper

<1 %

18

Jia-Ying Jania Wu, Krishnamoorthy Niduvaje,
Le Ye Lee, Zubair Amin. "Comparing Death or
Neurodevelopmental Outcomes of
Haemodynamically Significant Patent Ductus
Arteriosus in Very Low Birth Weight Preterm

<1 %

Infants", Research Square, 2021

Publication

19	www.jpnim.com Internet Source	<1 %
20	Submitted to Manipal University Student Paper	<1 %
21	doaj.org Internet Source	<1 %
22	Submitted to Seoul National University Student Paper	<1 %
23	uthealth.influent.utsystem.edu Internet Source	<1 %
24	www.duo.uio.no Internet Source	<1 %
25	www.medicalhome.org Internet Source	<1 %
26	Submitted to University of Aberdeen Student Paper	<1 %
27	ajp.amjpathol.org Internet Source	<1 %
28	tip.akdeniz.edu.tr Internet Source	<1 %
29	uludagtipdergisi.org Internet Source	<1 %
30	Ventura, Alexandre Augusto Cabral de	<1 %

Mello(Ávila, Marcos). "Análise da toxicidade retiniana da injeção intra-vítrea de octreotida em olhos de coelhos não albinos", RIUnB, 2011.

Publication

31 retinopathyofprematurity.org <1 %
Internet Source

32 journalretinavitreous.biomedcentral.com <1 %
Internet Source

33 www.improveyourvision.com <1 %
Internet Source

34 Submitted to Mount Vernon Nazarene University <1 %
Student Paper

35 Submitted to University of Queensland <1 %
Student Paper

36 learn.karger.com <1 %
Internet Source

37 BUT, Abdulkadir, ARIKAN, Müge, ASLAN, Bilge, ÖZTÜRK, Levent, TABUK, Meltem and HORASANLI, Eyüp. "Comparison of anesthesia with sevofl urane-N2O and midazolam-remifentanil in low-birth-weight premature infants undergoing diode laser photocoagulation", TÜBİTAK, 2012. <1 %
Publication

38 Submitted to University of Ulsan <1 %
Student Paper

39	nemertes.lis.upatras.gr Internet Source	<1 %
40	vestnikrgmu.ru Internet Source	<1 %
41	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Student Paper	<1 %
42	facta.junis.ni.ac.rs Internet Source	<1 %
43	repository.akperykyogja.ac.id Internet Source	<1 %
44	www.chang-gung.com Internet Source	<1 %
45	Submitted to University of Melbourne Student Paper	<1 %
46	pinnacle.allenpress.com Internet Source	<1 %
47	Submitted to Universitaet Hamburg Student Paper	<1 %
48	Submitted to Universiti Kebangsaan Malaysia Student Paper	<1 %
49	acah.org.au Internet Source	<1 %
50	nhi.no Internet Source	<1 %

51

www.fsneo.org

Internet Source

<1 %

52

www.geneticapediatrica.it

Internet Source

<1 %

53

www.worldscientific.com

Internet Source

<1 %

54

Axer-Siegel, R.. "Intraocular pressure variations after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity", *Ophthalmology*, 200409

Publication

<1 %

55

Submitted to University of the Philippines - Manila

Student Paper

<1 %

56

laserpointersafety.com

Internet Source

<1 %

57

Büchsenschütz, Kerstin(Berchner-Pfannschmidt, Utta and Roll, Claudia). "Funktionelle nahinfrarotspektroskopische Untersuchung der Sehrinde kleiner Frühgeborener im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung", DuEPublico: University of Duisburg-Essen Publications Online, 2013.

Publication

<1 %

58

Submitted to Oregon Health and Sciences University

Student Paper

<1 %

- 59 Submitted to Universitas 17 Agustus 1945 Surabaya
Student Paper <1%
-
- 60 www.beliefnet.com
Internet Source <1%
-
- 61 www.cmj.org
Internet Source <1%
-
- 62 www.materprivate.ie
Internet Source <1%
-
- 63 Submitted to 8936
Student Paper <1%
-
- 64 Submitted to American University of Beirut
Student Paper <1%
-
- 65 Choi, Soo Young, Ga Young Park, Shin Ae Yoon, Ji Young Chun, So Yoon Ahn, Hye Soo Yoo, Se In Sung, Yun Sil Chang, and Won Soon Park. "Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weights Greater than 1,000 Grams", Neonatal Medicine, 2014.
Publication <1%
-
- 66 L Powell, M Barroso-Gil, Gavin J Clowry, Laura A Devlin, Elisa Molinari, Simon A Ramsbottom, Colin G Miles, John Sayer. "Expression Patterns of Ciliopathy Genes ARL3 and CEP120 Reveal Roles in Multisystem Development", Research Square, 2020
Publication <1%

67	Submitted to Universidad de Jaén Student Paper	<1 %
68	Zeilbeck, Ludwig Franz. "Analyse der neuroprotektiven und angiogenen Eigenschaften von Norrin in der Netzhaut", Publikationsserver der Universität Regensburg, 2013. Publication	<1 %
69	www.ayhosp.go.th Internet Source	<1 %
70	Submitted to 87040 Student Paper	<1 %
71	Takeshi Ninchoji, Dominic T. Love, Ross O. Smith, Marie Hedlund, Dietmar Vestweber, William C. Sessa, Lena Claesson-Welsh. "eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin", Cold Spring Harbor Laboratory, 2020 Publication	<1 %
72	Submitted to University of College Cork Student Paper	<1 %
73	Submitted to University of the Andes Student Paper	<1 %
74	recentmedicalfindings.com Internet Source	<1 %

riviste.paviauniversitypress.it

75

Internet Source

<1 %

76

www.omicsonline.com

Internet Source

<1 %

77

Submitted to Northcentral

Student Paper

<1 %

78

Submitted to University of Newcastle

Student Paper

<1 %

79

forschungsdatenbank.charite.de

Internet Source

<1 %

80

insights.sagepub.com

Internet Source

<1 %

81

pediatricinfo.wordpress.com

Internet Source

<1 %

82

rolanrusli.com

Internet Source

<1 %

83

www.embacongress.it

Internet Source

<1 %

84

Ramak Roohipoor, Hamed Ghasemi, Fariba Ghassemi, Reza Karkhaneh, Mohammad Riazi-Esfahani, Mehdi Nili-Ahmadabadi.

"Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series",

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2011

Publication

<1 %

85	guruobgyn.com Internet Source	<1 %
86	intl-pediatrics.aappublications.org Internet Source	<1 %
87	www.annals.edu.sg Internet Source	<1 %
88	"17 Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity", Georg Thieme Verlag KG, 2021 Publication	<1 %
89	Submitted to UC, San Diego Student Paper	<1 %
90	arminaven.wordpress.com Internet Source	<1 %
91	www.matharevenner.no Internet Source	<1 %
92	dl.uswr.ac.ir Internet Source	<1 %
93	ml.scribd.com Internet Source	<1 %
94	Submitted to Kaohsiung Medical University Student Paper	<1 %
95	Www.mayoclinic.org Internet Source	<1 %
96	de.scribd.com Internet Source	<1 %

97	estudogeral.sib.uc.pt Internet Source	<1 %
98	www.hotfrog.co.id Internet Source	<1 %
99	Submitted to Harvard Medical School Student Paper	<1 %
100	clonerresources.com Internet Source	<1 %
101	id.scribd.com Internet Source	<1 %
102	www.jmre.org Internet Source	<1 %
103	www.kaypahoito.fi Internet Source	<1 %
104	www.masyamsu.com Internet Source	<1 %
105	www.merdeka.com Internet Source	<1 %
106	218.248.31.202 Internet Source	<1 %
107	Gerwien, Marina. "Nekrotisierende Enterocolitis : Literaturübersichtsarbeit bezüglich der Nekrotisierenden Enterocolitis (NEK) sowie Deskription eines Patientenkollektivs mit NEK oder Fokaler	<1 %

Intestinal Perforation (FIP) unter besonderer Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren", Universität Freiburg, 2012.

Publication

108	busqueda.bvsalud.org Internet Source	<1 %
109	jamc.ayubmed.edu.pk Internet Source	<1 %
110	ngurahsuwarba.wordpress.com Internet Source	<1 %
111	pepite-depot.univ-lille2.fr Internet Source	<1 %
112	repositorio.ucsg.edu.ec Internet Source	<1 %
113	Vitreous, 2014. Publication	<1 %
114	Brice Vofo, Doris Ayuk, Jacob Pe'er, Alain Chichom-Mefire, Nicholas Tendongfor, Eleanor Nche. "Visual Assessment of Commercial Drivers in the South West Region of Cameroon", Research Square, 2020 Publication	<1 %
115	www.sarda.org.ar Internet Source	<1 %

Exclude quotes Off
Exclude bibliography Off

Exclude matches Off