



Czynniki ryzyka retinopatii wcześniaków – aktualny przegląd literatury

Monika M. Modrzejewska, Katarzyna Czyżewska, Wiktoria Bosy, Natalia Wierzbowska

II Katedra i Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

STRESZCZENIE

Cel pracy: Przedstawienie dotychczas opisanych w literaturze głównych oraz alternatywnych czynników ryzyka dla rozwoju retinopatii wcześniaków.

Materiał i metody: Analiza dostępnych prac naukowych oraz artykułów w bazach PubMed, Google Scholar oraz UpToDate poświęconych badaniom czynników ryzyka istotnych w rozwoju retinopatii wcześniaków ze zwróceniem uwagi na czynniki WINROP i G-ROP stosowane w okulistycznych badaniach przesiewowych.

Podsumowanie: Należy podkreślić, że najlepiej udokumentowanymi czynnikami ryzyka o bezpośrednim wpływie na retino-

patię wcześniaków pozostają: niska masa urodzeniowa i przedwczesny wiek urodzeniowy, małe stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, zapalenie błon płodowych i łożyska; sepsa noworodkowa; oraz czynniki z pośrednim wpływem na retinopatię wcześniaczą, tj. dysplazja oskrzelowo-płucna, martwicze zapalenie jelit, bezdech i zespół zaburzeń oddychania.

SŁOWA KLUCZOWE: wcześniactwo, badania przesiewowe, retinopatia wcześniaków, główne i dodatkowe czynniki ryzyka retinopatii wcześniaków.

WSTĘP

Retinopatia wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity* – ROP) jest schorzeniem związanym z nadmierną proliferacją naczyń w niedojrzałej siatkówce dzieci urodzonych przedwcześnie. Pomimo korzystnych efektów uzyskiwanych w opiece nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie, ROP nadal pozostaje główną przyczyną zaburzeń widzenia i ślepoty u dzieci. Dane statystyczne światowe wskazują, że jak dotąd co najmniej 50 000 dzieci utraciło wzrok z powodu ROP [1]. Dzięki stosowaniu najnowszych wytycznych dotyczących między innymi stosowania optymalnej tlenoterapii, strategii badań przesiewowych ROP i form skutecznego leczenia, w ostatnich latach istotnie zmniejszyła się liczba ROP w stadium 1., natomiast całkowita liczba wcześniaków wymagających leczenia obejmuje 3–5% dzieci poddanych screeningowi [1]. Obowiązujące wytyczne okulistycznych badań przesiewowych opierają się głównie na dwóch czynnikach ryzyka: masa urodzeniowa oraz wiek płodowy [2], jednakże wielu badaczy sugeruje występowanie innych, dodatkowych czynników ryzyka określonych jako: czynniki matczyne, czynniki prenatalne i perinatalne, demograficzne, interwencje medyczne, odżywienie, choroby współistniejące oraz czynniki genetyczne. Zrozumienie i poznanie czynników, które mają wpływ na powstawanie ROP, jest kluczowe, aby stworzyć skuteczne modele terapeutyczne.

PATOFIZJOLOGIA

Niedojrzałe siatkówki wcześniaków są podatne na czynniki, które zakłócają wzrost naczyń siatkówki, prowadząc do retinopatii. Proces przebiega w dwóch fazach. W pierwszym etapie dochodzi do przerwania prawidłowego rozwoju naczyń siatkówki w związku z przedwczesnym porodem. W tym okresie siatkówka noworodka jest ekspozowana na warunki hiperoksji, co prowadzi do zmniejszenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu, IGF-1 (ang. *insulin like growth factor I*) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*). Etap ten prowadzi do zwężenia lub obliteracji naczyń siatkówki. Drugi etap ROP rozpoczyna się około 32.–34. tygodnia wieku ciążowego. Wzmoczona hipoksja nieunaczynionej siatkówki skutkuje zwiększonym wydzielaniem VEGF i erytropoetyny, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju patologicznej neowaskularyzacji i proliferacji włóknistej, prowadząc nawet do odwarstwienia siatkówki [3].

GŁÓWNE CZYNNIKI RYZYKA

Chociaż znanych jest wiele różnych czynników, które wpływają na ryzyko rozwoju ROP, to dwa z nich należy uznać za najważniejsze. Jest to niski wiek ciążowy i niska masa urodzeniowa. Pozostałe z nich obejmują między innymi anemię, transfuzje wymiennej krwi, niewydolność oddechową i ciężki stan ogólny wcześniaka. W latach 40. i 50. ubiegłego wieku

AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Monika M. Modrzejewska, prof. PUM, II Katedra i Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wlkp., 72-011, Szczecin, e-mail: monika_modrzej@op.pl

w celu zwiększenia liczby przeżywalności noworodków na oddziałach intensywnej terapii stosowano wsparcie oddechowe z wysokimi stężeniami tlenu [29]. Wówczas ze zwiększoną częstością zaczęto obserwować zjawisko początkowo opisane jako pozasoczewkowy rozrost włóknisty (ang. *retrolental fibroplasia*), które w późniejszym okresie skorelowano ze stosowaniem tlenu o wysokim stężeniu. W ciągu ostatnich kilku dekad częstość występowania ROP zmniejszyła się dzięki bardziej skutecznym metodom wentylacji oraz mniej agresywnej tlenoterapii dzieci przedwcześnie urodzonych [5].

Wiek płodowy i urodzeniowa masa ciała

Oba te czynniki są najważniejszymi czynnikami ryzyka ROP. Wielośrodkowe badanie (CRYO-ROP) w grupie 4099 wcześniaków urodzonych z masą ciała poniżej 1251 g wykazano, że niższa masa urodzeniowa oraz niższy wiek ciąży istotnie wpływają na powstawanie ROP [6]. Tezę tę potwierdzono w wielu metaanalizach zawartych w wynikach przeprowadzonych badań naukowych [7–9].

Tlenoterapia

Długość trwania i poziom tlenoterapii oraz przedłużająca się wentylacja mechaniczna stanowią jedną z najczęstszych przyczyn ciężkiej oraz wymagającej leczenia ROP. Pierwsze badania z randomizacją, których wyniki opublikowano w 1956 roku, wykazały, iż ekspozycja dziecka w inkubatorze przy saturacji tlenem powyżej 50% zwiększała ryzyko rozwoju ROP w porównaniu z grupą dzieci leczonych niskimi stężeniami tlenu. Do chwili obecnej przeprowadzono wiele badań naukowych, które potwierdziły tezę przedstawianą w 1956 roku, potwierdzając, iż czas trwania tlenoterapii oraz przedłużająca się wentylacja mechaniczna są istotnymi czynnikami ryzyka powstawania ROP [5]. Stwierdzono, że nie tylko wysokie stężenia tlenu, lecz również jego wahania oraz reakcja siatkówki na niedotlenienie po przerwaniu terapii mają istotne znaczenie w patogenezie retinopatii. Dlatego tak ważne jest stałe monitorowanie prężności tlenu oraz utrzymywanie tych wartości na poziomie 30–40%. Stosowanie wysokich wartości tlenu zwiększa powstawanie wolnych rodników tlenowych powodujących peroksydację lipidów błony komórkowej śródbłonna naczyń siatkówki i ich niszczenie [10].

Badania przesiewowe

Według konsensusu opracowanego przez polskich lekarzy neonatologów i okulistów Sekcji Okulistyki Dziecięcej z 2020 roku badaniami przesiewowymi powinny być objęte wcześniaki urodzone ≤ 33 . tygodnia wieku ciążowego, z urodzeniową masą ciała ≤ 1800 g oraz wcześniaki urodzone powyżej 33. tygodnia i z masą powyżej 1800 g z niewydolnością naczyniowo-oddechową, niskim przyrostem masy ciała lub innymi patologiami wcześniactwa, które neonatolog kwalifikuje do badania ze względu na stan ogólny dziecka, choroby współistniejące i wysokie ryzyko ROP. Ustalono, że pierwsze badanie okulistyczne rekomendowane jest w 4. tygodniu życia dziecka zgodnie z urodzeniowym

wiekem chronologicznym. Według zaleceń Amerykańskiej Akademii Pediatrii (*American Academy of Pediatrics* – AAP) oraz wytyczne innych towarzystw neonatologicznych i okulistycznych termin pierwszego badania okulistycznego jest uzależniony od dojrzałości noworodka [2].

NOWE KRYTERIA DOTYCZĄCE CZYNNIKÓW RYZYKA

Nowe obserwacje wskazują, że dokładny pomiar masy na oddziałach neonatologicznych może okazać się istotny w predykcji rozwoju ROP. Wykazano, że zbyt małe i powolne przyrosty masy ciała są powiązane z powstawaniem retinopatii wcześniaczej [11, 12]. Powolne przybieranie na masie ciała wiąże się z niższym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) w osoczu [13]. Jest on hormonem anabolicznym wspierającym rozwój wielu tkanek, między innymi naczyń siatkówki, a wczesne poporodowe zmniejszone stężenie IGF-1 powiązane jest z powstawaniem ROP [14].

WINROP

Algorytm WINROP został utworzony przez Hellström i wsp. [15] i włącza do oceny ROP takie parametry, jak: masa urodzeniowa (*birth weight* – BW), wiek urodzeniowy (*gestational age* – GA) oraz postnatalny przyrost masy ciała. Wyznaczone parametry pozwalają na oszacowanie poziomu czynnika IGF-1, co pośrednio umożliwia predykcję czynnika ryzyka rozwoju ROP. Wykazano, że algorytm szczególnie sprawdza się w predykcji 1. stadium ROP [16–18]. Ostatnie badania wskazują, że WINROP wymaga dodatkowych poprawek, które umożliwiłyby uzupełnienie dotychczasowych kryteriów badań przesiewowych. Lung i wsp. wskazali, że algorytm WINROP powinien stanowić uzupełnienie czynników ryzyka do pełnych kryteriów screeningowych dotychczas już sklasyfikowanych w poszczególnych krajach [19]. Polskie badanie wykonane przez Jagła i wsp. [20] wykazało niższą czułość tego algorytmu w porównaniu z tym stosowanym w innych w krajach wysokorozwiniętych. W celu poprawienia użyteczności WINROP zaproponowano połączenie wyznaczonych kryteriów z innymi, dodatkowymi procedurami stosowanymi u wcześniaków (tj. np. terapia surfaktantem) [20].

G-ROP

Nowsze kryteria G-ROP włączają 6 czynników: (1) GA < 28 Hbd; (2) BW < 1051 g; przyrost masy ciała (3) < 120 g pomiędzy 10. a 19. dniem, (4) < 180 g pomiędzy 20. a 29. dniem, (5) < 170 g pomiędzy 30. a 39. dniem i/lub (6) wystąpienie wodogłowia [21]. Do tej pory wiele badań potwierdziło wysoki odsetek poprawnych diagnoz na podstawie spełnienia powyższych kryteriów [22–24]. Ponadto wykazano, że stosowanie G-ROP przyczyniło się do zmniejszenia kosztów dotyczących procesu wykrywania ROP, bazując na włączaniu do rozpoznań powyższych parametrów [24]. Najnowsze badanie z 2021 roku Almeida i wsp. [25], w którym porównano kryteria parametrów ryzyka w algorytmach G-ROP i WINROP, wykazały, że oba postępowania równocześnie są proste

i miarodajne w wykryciu ROP, a nawet stanowią swoje dopełnienie.

Badanie Binenbaum i wsp. [26] rozszerzyło uogólnione kryteria G-ROP. Według stworzonego przez tych badaczy schematu czynników ryzyka, kwalifikacja wcześniaków do badań okulistycznych miałaby prowadzić do odrzucenia pewnej grupy niepotrzebnych badań okulistycznych u dzieci z niskim ryzykiem wystąpienia ROP. Schemat ten włącza 7 punktów, w których kolejno spełnione kryteria kwalifikują noworodki do badania okulistycznego [26].

CZYNNIKI PRENATALNE, PERINATALNE ORAZ CZYNNIKI MATCZYNE

Metody wspomaganego rozrodu

Analizowane przez autorów badania określają niejednoznacznie czy istnieje połączenie między zapłodnieniem z użyciem metod wspomaganego rozrodu a występowaniem ROP. Badanie Gao i wsp. [27] wykazało, że w grupie dzieci urodzonych z ciąż wymagających metod wspomaganego rozrodu występowało większe ryzyko ROP oraz retinopatii o cięższym przebiegu. Jednakże w publikacji z 2021 roku Alsammahi i wsp. [28] stanowczo zaprzeczono takiemu zjawisku i wykazano brak powiązania między występowaniem ROP a zapłodnieniem z użyciem metod wspomaganego rozrodu.

Nadciśnienie indukowane ciążą

Nadciśnienie indukowane ciążą (ang. *pregnancy-induced hypertension* – PIH) dotyczy około 6–10% ciąż, jest definiowane jako nadciśnienie systemowe wczesne o wartościach ciśnienia tętniczego skurczowego (RRs) ≥ 140 mm Hg i rozkurczowego (RRd) ≥ 90 mmHg, rozpoznawane u ciężarnej po 20. tygodniu ciąży. Wyróżnia się dwa stadia PIH: łagodne przy wartościach RRs i RRd w zakresie 140–159 mm Hg i 90–109 mm Hg odpowiednio oraz ciężkie stadium PIH przy poziomach RRs ≥ 160 mm Hg i RRd ≥ 110 mm Hg. Rozpoznanie obejmuje również stan przedzucawkowy, który jest ciężką postacią PIH i jest rozpoznawany przez nadciśnienie i obecność białkomoczu > 300 mg w 24-godzinnej zbiorce moczu bez wcześniejszego rozpoznania nadciśnienia lub choroby nerek. W literaturze obserwowane są przeciwstawne wyniki i opinie dotyczące korelacji PIH i ROP. Występowanie nadciśnienia tętniczego w ciąży jest związane z większym stężeniem czynników antyangiogennych, tj. rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej typu 1 (sFlt-1), antagonisty czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i łożyskowego czynnika wzrostu [29]. Istnieją publikacje, według których PIH oraz stan przedzucawkowy stanowią istotny czynnik ryzyka wystąpienia ROP [30], jednak inne badania wykazały, że PIH nie jest związane z częstszym występowaniem ROP [31, 32]. Zróznicowana jakość badania i możliwe czynniki zakłócające, takie jak między innymi leczenie przedporodowe, towarzyszące schorzenia matki i stosowanie tlenoterapii po urodzeniu mogą wyjaśniać sprzeczne wyniki publikowanych badań.

Choroby tarczycy

Zaburzenia hormonalne związane z zaburzeniem funkcji czynnościowej gruczołu tarczycowego są powszechnie obserwowanym zjawiskiem w coraz większej grupie kobiet w społeczeństwie. Jest to problem, który z czasem zyskuje coraz bardziej na uwadze, dlatego warto jest odnieść się do niego w kontekście ROP. Wykazano, że prawidłowe funkcjonowanie gruczołu tarczycowego jest istotne dla rozwoju mózgu oraz siatkówki. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono znaczącego obniżenia ryzyka rozwoju ROP przy suplementacji hormonów tarczycy w jej niedoczynności u wcześniaków, natomiast stwierdzono wyraźne uszkodzenie mózgu przy nadczynności tarczycy jednocześnie współistniejącej z trwającą w organizmie reakcją zapalną [33]. W literaturze nie odnaleziono wielu publikacji dotyczących powiązania chorób tarczycy matek ciężarnych a rozwojem ROP. Wśród tych niewielu jest badanie Männistö i wsp. [34], w którym zaobserwowano powiązanie pomiędzy nadczynnością tarczycy a rozwojem ROP u dzieci urodzonych przedwcześnie. Z kolei w badaniu Korkmaz i wsp. [35], w którym u dzieci ze zdiagnozowanym niedoborem hormonów tarczycowych (najczęściej skorelowanym z przyjmowaniem przez ciężarne leków przeciwtarczycowych – tyreostatyków), obecnością matczynek autoprzeciwciał lub niedoborem jodu zaobserwowano zwiększone ryzyko rozwoju ROP. Badania wymagają jednak dalszego rozszerzenia.

Cukrzyca ciążowa

Wykazano, że cukrzyca ciążowa może korelować z ROP bezpośrednio poprzez wzrost stężenia VEGF w siatkówce w wyniku hiperglikemii lub pośrednio poprzez niewydolność oddechową w zespole zaburzeń oddychania (ZZO). Nadal istnieją jednak wątpliwości co do powiązania występowania cukrzycy ciążowej oraz ROP. Według kohortowych badań retrospektywnych Opara i wsp. [36] cukrzyca matek okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego lub klinicznie istotnego ROP (stopień 3. lub wyższy) u noworodków o masie ciała mniejszej lub równej 1500 g, po dostosowaniu do wielu odpowiednich współzmiennych, a siła związku między ROP a cukrzycą matki wzrastała wraz z progresją stadiów ROP. Tymczasem Razak i Faden [37] w swojej metaanalizie danych zawartych między innymi w bazie PubMed od 1 stycznia 2000 roku do 19 sierpnia 2019 roku nie znaleźli istotnego związku między występowaniem ROP a cukrzycą ciążową.

Papierosy

Ekspozycja na dym tytoniowy w trakcie ciąży wiąże się z niższą urodzeniową masą ciała i według badań w zapłodnieniu *in vitro* ze zmianą regulacji wydzielania czynnika VEGF w komórkach siatkówki [38]. Wykazano, iż palenie papierosów przez matkę wiązało się z zahamowaniem wzrostu oraz rozwojem ROP [39, 40]. Odmiennie rezultaty otrzymano w badaniu Hirabayashi i wsp. [41], w którym wykazano niższe występowanie ROP u kobiet palących podczas ciąży niż u ciężarnych wystrzegających się używek. Jednak warto zaznaczyć, że większość z tych badań nie weryfikuje liczby

wypalonych papierosów lub czasu trwania ekspozycji na dym tytoniowy, co byłoby istotnym czynnikiem do rozważenia podczas dalszych obserwacji związku z ROP.

Zapalenie błon płodowych i łożyska (*chorioamnionitis*)

Zapalenie błon płodowych i łożyska jest konsekwencją bakteryjnego zapalenia wewnątrzmacicznego w okresie perinatalnym. Infekcja stanowi odpowiedź ze strony matki prezentującą się obecnością białych krwinek w obrębie kosmówki oraz błon płodowych łożyska. Dzięki badaniom zawartości płynu owodniowego wykazano powiązanie pomiędzy zawartymi w nim wysokimi wartościami endoglin, interleukin 6 (IL-6) oraz 8 (IL-8) a rozwojem ROP [42]. W literaturze z ostatniego okresu zwrócono szczególną uwagę na powiązanie wcześniej postawionej diagnozy *choroamnionitis* u matki (szczególnie związany z zapaleniem sznura pępowinowego (*funisitis*) z ogólnoustrojową reakcją zapalną lub infekcją w organizmie wcześniaka. Wykazano, że ww. markery współlistnieją z głównymi czynnikami rozwoju ROP znacząco zwiększając ryzyko wystąpienia tego schorzenia [43]. Sugeruje się również związek pomiędzy występowaniem APROP (*agressive posterior ROP*) a zapaleniem błon płodowych [44].

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (ang. *preterm premature rupture of membranes* – PPRM) jest częstą przyczyną przedwczesnych porodów. W literaturze nie odnaleziono wielu publikacji dotyczących jego powiązania z rozwojem ROP, z wyjątkiem związku pomiędzy zwiększonym ryzykiem powstania ROP1 przy utrzymywaniu PPRM powyżej 18 godzin [45]. Istnieją teorie, w których podaż leków, takich jak steroidy czy antybiotyki, przeciwdziała porodowi przedwczesnemu, hamując jednocześnie późniejszy rozwój ROP u wcześniaka [46].

CZYNNIKI NOWORODKOWE

Ciąża mnoga

Ciąża mnoga jest czynnikiem, który może zwiększać prawdopodobieństwo zarówno porodu przedwczesnego, jak i mniejszej urodzeniowej masy ciała oraz schorzeń okołoporodowych, co może mieć wpływ na powstawanie ROP. Liczne badania sugerują częstsze występowanie ROP u wcześniaków z ciąż mnogich [47, 48]. Z drugiej strony nowsze badanie z 2018 roku Petrićli i wsp. [49] wykazało, iż poród mnogi nie miał istotnej korelacji z rozwojem ROP u skrajnie niskowagowych wcześniaków.

Skala Apgar

Badania dowodzą, iż wcześniaki, u których zdiagnozowano ROP, otrzymały niższą punktację w skali Apgar w porównaniu z noworodkami, u których nie potwierdzono ROP. Korelacja ta w większości badań nie była jednak znacząca [50, 51]. Marinov i wsp. [52] nie wykazali statystycznie istotnego związku między niską oceną w skali Apgar a występowaniem ROP, jednak potwierdzili, że jest to istotny czynnik ryzyka

progresji ROP do bardziej zaawansowanych stadiów rozwoju wymagających leczenia.

Rasa

U noworodków rasy czarnej rzadziej rozpoznaje się ROP niż u noworodków rasy białej [53, 54]. Potwierdzeniem powyższej tezy mogą być wyniki badań Reddy i wsp. [55], które skupiało się na ocenie stężenia IGF-1 we krwi wcześniaków różnych ras. Wyniki wykazały, że najmniejsze stężenie IGF-1 potwierdzono u dzieci rasy czarnej przy jednocześnie rzadszym rozwoju ROP [55], co zupełnie nie zgadza się z dotychczasowymi badaniami dotyczącymi wpływu IGF-1 na rozwój ROP [14]. Zaznaczono również, że stężenie IGF-1 różni się pomiędzy narodowościami i często może stanowić problem w dopasowaniu czynników ryzyka w algorytmie WINROP. Inną obserwacją poczynioną przez Ludwiga i wsp. [54] jest rzadsze występowanie ROP ogólnie u wcześniaków rasy czarnej, ale w przypadku gdy już jest diagnozowane – częściej stwierdza się stadium ciężkie, co jest związane z mniejszym stężeniem IGF-1 w ich krwi. Co więcej, stwierdzono również zdecydowanie częstsze występowanie retinopatii u dzieci pochodzenia azjatyckiego. W odróżnieniu od powyższych twierdzeń Aralickatti i wsp. [56] wykazano, że przynależność do obydwu ras – zarówno czarnej, jak i żółtej – zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ROP. Opisane zróżnicowanie rasowe może sugerować genetyczną predyspozycję do występowania ROP i stanowić ważny czynnik diagnostyczny w krajach o zróżnicowanej populacji ludzi z dużym odsetkiem imigrantów.

SCHORZENIA WSPÓLISTNIEJĄCE OKRESU WCZEŚNIACTWA

Zakażenie uogólnione bakteryjne lub grzybicze w okresie postnatalnym

Sepsa noworodkowa jest jednym z najczęściej wymienianych czynników ryzyka powstawania ROP. Zakażenie okołoporodowe i związane z nim zapalenie postnatalne odgrywa ważną rolę w powstawaniu ROP [57]. Według Wu T. i wsp. [58] wcześniaki VLBW stanowią grupę szczególnie narażoną na różnego rodzaju infekcje, w tym na rozwój ROP o ciężkim przebiegu. Dotychczasowe badania wskazują, że stanem zapalnym mającym obecnie najbardziej poznane i udowodnione znaczenie w patogenezie ROP jest sepsa o późnym początku (*late-onset sepsis* – LOS), szczególnie notowana u wcześniaków VLBW urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży [59]. Podobne wnioski pochodzą z metaanalizy z 2019 roku Wang i wsp. [60], w której również potwierdzono istotność sepsy w rozwoju ROP, przy braku określenia zaawansowania stadium ROP oraz ciężkości przebiegu. Dodatkowo sugeruje się połączenia pomiędzy sepsą a rozwojem AP-ROP [61].

Bezdechy

Bezdechy u wcześniaków są przyczyną konieczności stosowania wentylacji mechanicznej i tlenoterapii, czego następstwem może być częstsze występowanie ROP [62, 63]. Wykazano, że

Tabela I. Patomechanizm i znaczenie kliniczne czynników ryzyka bezpośrednio lub pośrednio wpływających na rozwój ROP

Czynnik ryzyka	Patomechanizm	Wpływ pośredni/ bezpośredni (na siatkówkę)	Znaczenie kliniczne na rozwój ROP	Literatura
Czynniki główne				
Wczesny wiek ciążowy i niska masa urodzeniowa	Niedojrzałość	Bezpośredni	Wysokie	[6–9]
Tlenoterapia	Produkcja wolnych rodników, wpływ na fazę I ROP	Bezpośredni	Wysokie	[5, 10]
Stężenie czynnika IGF-1	Poporodowy spadek IGF-1 wpływa na rozwój ROP	Bezpośredni	Wysokie	[11–14]
Czynniki matczyne				
Metody wspomaganego rozrodu	Wpływ na poród przedwczesny	Pośredni	Niskie	[27, 28]
Nadciśnienie indukowane ciążą (PIH) oraz stan przedrzucawkowy	Możliwy wpływ na poród przedwczesny	Pośredni	Niskie	[29–32]
Choroby tarczycy	Wpływ hormonalnej funkcji tarczycy na rozwój mózgu i siatkówki	Bezpośredni	Wymaga dalszych badań	[33–35]
Cukrzyca ciążowa	Hiperglikemia wpływa na wzrost stężenia VEGF w siatkówce oraz niewydolność oddechową (ZZO)	Pośredni i bezpośredni	Niskie	[36, 37]
Papierosy	Wpływ na regulację wydzielania czynnika VEGF oraz niską masę urodzeniową wcześniaka	Pośredni i bezpośredni	Wymaga dalszych badań	[38–41]
Zapalenie błon płodowych i łożyska (<i>Chorioamnionitis</i>)	Korelacja podwyższonych parametrów stanu zapalnego w płynie owodniowym z rozwojem ROP	Bezpośredni	Wysokie	[42–44]
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM)	Nieznyany	Pośredni	Niskie	[45, 46]
Czynniki noworodkowe				
Ciąża mnoga	Wpływ na poród przedwczesny, niską masę urodzeniową oraz wystąpienie schorzeń okołoporodowych	Pośredni	Niskie	[47–49]
Skala Apgar	Przy rozwoju ROP – czynnik progresji do cięższego stadium	Pośredni	Wymaga dalszych badań	[50–52]
Rasa	Zależne od IGF-1	Pośredni	Znaczenie w krajach o zróżnicowanej populacji ludzi z dużym odsetkiem imigrantów	[14, 53–56]
Schorzenia współistniejące okresu wcześniactwa				
Sepsa noworodkowa	Uogólniony stan zapalny w organizmie wcześniaka	Bezpośredni	Wysokie	[57–61]
Bezdechy	Wskazanie do stosowania przedłużonej wentylacji mechanicznej i tlenoterapii	Pośredni	Wysokie	[52–64]
Zespół zaburzeń oddychania (ZZO)	Niedobór surfaktantu	Pośredni	Wysokie	[62, 65]
Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	Wydłużenie tlenozależności >28 dni po urodzeniu, wpływ na stopień zaawansowania ROP	Pośredni	Wysokie	[65, 66]
Martwicze zapalenie jelit (NEC)	Zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, zmiany w mikrobiocie pokarmowej, uogólniony stan zapalny	Pośredni i bezpośredni	Wysokie	[67, 68]
Krwawienie wewnątrzkomorowe (IVH) i leukomalacje	Oparty na czynnikach neurorozwojowych	Pośredni i bezpośredni	Wymaga dalszych badań	[69–71]
Czynniki morfologiczne				
Niedokrwiistość	Wpływ EPO na siatkówkę jako czynnika proangiogennego oraz stabilizatora naczyń	Bezpośredni	Wymaga dalszych badań	[72–75]
Małopłytkowość	Zmniejszone usuwanie VEGF przez płytki, brak hamowania lokalnej angiogenezy	Bezpośredni	Wymaga dalszych badań	[76–80]
Podwyższone parametry zapalne (CRP, prokalcytonina, IL-6, NLR)	Uogólniony stan zapalny w organizmie wcześniaka	Bezpośredni	Wymaga dalszych badań	[81–84]

przedłużająca się wentylacja mechaniczna (> 7 dni) jest czynnikiem, który predysponuje do powstawania ROP [64], co potwierdzono w tureckiej metaanalizie [62]. W celu zapobieganiu bezdechom u przedwcześnie urodzonych dzieci podawany jest cytrynian kofeiny, jednakże spotyka się sprzeczne opinie na temat związku tej formy leczenia z rozwojem ROP.

Zespół zaburzeń oddychania

Zespół zaburzeń oddychania (ZZO) jest spowodowany niedoborem surfaktantu u noworodków. Może to powodować hipoksję, co wiąże się z koniecznością zastosowania tlenoterapii i/lub mechanicznej wentylacji – oba te czynniki predysponują do rozwoju ROP. Nie dziwi więc fakt, że ZZO wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ROP [62, 65].

Dysplazja oskrzelowo-płucna

Dysplazja oskrzelowo-płucna (*bronchopulmonary dysplasia* – BPD) jest związana z wydłużeniem tlenozależności powyżej 28 dni po urodzeniu, co wiąże się z predyspozycją do powstawania retinopatii u takich wcześniaków [65]. Polskie badanie przeprowadzone przez Podrazę i wsp. [66] wykazało, że dysplazja wpływa również na stopień zaawansowania ROP.

Martwicze zapalenie jelit

Martwicze zapalenie jelit (*necrotizing enterocolitis* – NEC) jest ciężkim powikłaniem wcześniactwa. Przyczynę tego schorzenia dostrzega się między innymi na zaburzonej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do zmian mikrobioty jelitowej. Istnieją dowody oparte na modelach zwierzęcych, które wykazują, że zapalenie uogólnione ma wpływ na angiogenezę siatkówki [67], co może sugerować na związek między NEC a rozwojem ROP. W dużej metaanalizie z 2021 roku Fundora i wsp. [68] porównano NEC poddany operacji w różnym okresie rozpoznania tego schorzenia z rozwojem oraz stadium ciężkości ROP. Wykazano, że wcześniaki z NEC wykazały wysokie prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiego ROP w porównaniu z dziećmi, u których nie rozpoznano martwiczego zapalenia jelit.

Krwawienia wewnątrzkomorowe i leukomalacje

Krwawienia wewnątrzkomorowe (*intraventricular hemorrhage* – IVH) i leukomalacje jako istotne powikłanie wcześniactwa są przyczyną zaburzeń funkcji mózgu, które często wiążą się ze zmianami neurorozwojowymi u wcześniaków. Krwawienia wewnątrzkomorowe są związane z ROP i pojawiają się w wielu pracach opisujących przyczyny jego powstawania [69, 70], natomiast do tej pory nie potwierdzono jednoznacznie korelacji pomiędzy obecnością leukomalacji wewnątrzmoźgowych a ROP [71].

Czynniki morfologiczne: niedokrwistość, transfuzje oraz erytropoetyna

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem wcześniactwa. Transfuzje krwi, preparaty erytropoetyny służące do leczenia

lub profilaktyki niedokrwistości i niedokrwistość są czynnikami ryzyka powstawania ROP. Erytropoetyna regulowana przez stężenie tlenu w komórkach zarówno w nerkach, jak i w siatkówce jest ważnym czynnikiem proangiogenym i jest związana ze stabilnością naczyń siatkówki [72].

Kilka badań wykazało istotny związek pomiędzy niedokrwistością a ciężkim ROP wymagającym leczenia, ale jednocześnie nie zaobserwowano połączenia ROP z podwyższonym poziomem erytropoetyny [73]. Inne badania wykazały brak zależności między niedokrwistością a powstawaniem retinopatii [74]. W metaanalizie opublikowanej w 2020 roku Zhu i wsp. [75], wykazano, że transfuzje krwi są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju ROP szczególnie u młodszej grupy wcześniaków.

Małopłytkowość

Małopłytkowość jest istotnym markerem ROP. Płytki krwi, oprócz ważnej roli w kaskadzie krzepnięcia, przechowują, transportują i uwalniają czynniki angiogenne, takie jak np. VEGF i poprzez adhezję do komórek endotelium mogą nasilać lub hamować lokalną angiogenezę [76, 77]. W warunkach trombocytopenii funkcja usuwania czynnika VEGF w naczyniach wzrastającej siatkówki oraz transportowania czynnika IGF-1 (podczas fazy II) obniża się, jednocześnie przyczyniając się do rozwoju ROP [78, 79]. Wykazano, że najważniejszym pomiarem poziomu płytek jest ten uzyskany z pierwszych 24 godzin życia dziecka, ponieważ może być predykcyjny dla rozwoju ROP [78]. Sugeruje się również powiązanie trombocytopenii z AP-ROP [80].

Podwyższone parametry zapalne

Podwyższone parametry zapalne obserwowane w wynikach laboratoryjnych wcześniaków na oddziałach neonatologicznych również zostały skorelowane z rozwojem ROP. Pierwszym z nich jest białko C-reaktywne, którego wzrost często obserwuje się w stanach zapalnych i infekcjach. Jego wpływ jest kontrowersyjny, ponieważ wyniki badań wskazują zarówno na jego związek z rozwojem ROP [81], jak i na gorszą swoistość w porównaniu z prokalcytoniną oraz IL-6 [82]. Innym są stosunkowo młode badania dotyczące współczynnika pomiędzy neutrofilami i limfocytami (NLR) wykonanym tuż po porodzie. Wysoki współczynnik świadczy o stresie fizjologicznym zachodzącym w organizmie dziecka prenatalnie, co miałyby wpływać na prenatalny początek rozwoju ROP. Jednakże wiele badań nie potwierdziło korelacji rozwoju ROP ze współczynnikiem NLR [83, 84] (tabela I).

PODSUMOWANIE

Poszerzanie wiedzy z zakresu wpływu różnych czynników ryzyka na rozwój ROP jest nadal aktualnym tematem mającym na celu usprawnienie diagnostyki ROP jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów tego schorzenia. Do tej pory opublikowano wiele wyników badań dotyczących wpływu różnych czynników ryzyka na rozwój ROP, wśród których najlepiej udokumentowanymi są niska masa urodzeniowa i przedwczesny wiek urodzeniowy dziecka.

Należy podkreślić, że obok wyżej wymienionych, udokumentowanymi czynnikami mającymi bezpośredni wpływ na rozwój ROP są: poporodowy spadek stężenia IGF-1, zapalenie błon płodowych i łożyska, sepsa noworodkowa oraz grupa czynników ryzyka z pośrednim wpływem na ROP, tj. dysplazja oskrzelowo-płucna, martwicze zapalenie jelit, bezdech i zespół zaburzeń oddychania (ZZO). Zgodnie z li-

teraturą należy zauważyć, że prowadzone są dalsze badania analizujące wpływ pozostałych, wymienionych w artykule czynników ryzyka na rozwój ROP, których znaczenie na rozwój retinopatii do tej pory nie zostało udowodnione.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Wood EH, Chang EY, Beck K i wsp. 80 Years of vision: preventing blindness from retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2021; 41: 1216-1224.
2. Gotz-Więckowska A, Bakunowicz-Łazarczyk A, Hautz W i wsp. Polish Ophthalmological Society revised guidelines for the management of retinopathy of prematurity. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica* 2020; 122: 14-16.
3. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P i wsp. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 2-20.
4. Wright KW, Strube YN. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Oxford University Press, New York 2012; 957-992.
5. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2013; 17: 229-234.
6. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF i wsp. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 230-237.
7. Ali AA, Goma NAS, Awadein AR i wsp. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr* 2017; 106: 1919-1927.
8. Borțea CI, Stoica F, Boia M i wsp. Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Very and Extremely Preterm Infants. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 420.
9. Carranza-Mendizabal CS, Diaz-Manrique M, Ruiz Mamani PG i wsp. Incidence and Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Peru. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 2141-2148.
10. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants, and the oxygen radical disease of prematurity. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1341-1344.
11. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C i wsp. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye (Lond)* 2011; 25: 725-729.
12. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R i wsp. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2013; 8: e64325.
13. Engström E, Niklasson A, Wikland KA i wsp. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 605-610.
14. Jensen AK, Ying GS, Huang J i wsp. Postnatal serum insulin-like growth factor I and retinopathy of prematurity. *Retina* 2017; 37: 867-872.
15. Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123: e638-e645.
16. Raffa LH, Alessa SK, Alamri AS, Malaikah RH. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Saudi cohort of preterm infants. *Saudi Med J* 2020; 41: 622-627.
17. Lim ZD, Oo KT, Tai ELM, Shatriah I. Efficacy of WINROP as a Screening Tool for Retinopathy of Prematurity in the East Coast of Malaysia. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 1101-1106.
18. Sanghi G, Narang A, Narula S, Dogra MR. WINROP algorithm for prediction of sight threatening retinopathy of prematurity: Initial experience in Indian preterm infants. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 110-113.
19. Jung JL, Wagner BD, McCourt EA i wsp. Validation of WINROP for detecting retinopathy of prematurity in a North American cohort of preterm infants. *J AAPOS* 2017; 21: 229-233.
20. Jagła M, Peterko A, Olesińska K i wsp. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a cohort from Malopolska. A retrospective, single-center study. *Dev Period Med* 2017; 21: 336-343.
21. Lin L, Binenbaum G. Postnatal weight gain and retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* 2019; 43: 352-359.
22. Yabas Kiziloglu O, Coskun Y, Akman I. Assessment of the G-ROP study criteria for predicting retinopathy of prematurity: results from a tertiary centre in Turkey. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 1647-1652.
23. Shiraki A, Fukushima Y, Kawasaki R i wsp. Retrospective Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Criteria in a Japanese Cohort. *Am J Ophthalmol* 2019; 205: 50-53.
24. Zupancic JAF, Ying GS, de Alba Campomanes A i wsp.; G-ROP Study Group. Evaluation of the economic impact of modified screening criteria for retinopathy of prematurity from the Postnatal Growth and ROP (G-ROP) study. *J Perinatol* 2020; 40: 1100-1108.
25. Almeida AC, Sandina T, Azevedo R i wsp. Retrospective comparison between growth and retinopathy of prematurity model versus WINROP model. *Can J Ophthalmol* 2022; 57: 58-64.
26. Binenbaum G, Tomlinson LA, de Alba Campomanes AG i wsp. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria [published correction appears in *JAMA Ophthalmol*. 2020 Jan 1;138(1):105]. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 31-37.
27. Gao L, Shao W, Li N i wsp. The Risk of Retinopathy of Prematurity in the Infants following Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 2095730.
28. Alsammahi A, Basheikh A. Retinopathy of Prematurity and Assisted Reproductive Technology: Is There an Association? *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 227-233.
29. Sahay AS, Patil VV, Sundrani DP i wsp. A longitudinal study of circulating angiogenic and antiangiogenic factors and AT1-AA levels in preeclampsia. *Hypertens Res* 2014; 37: 753-758.

30. Gagliardi L, Rusconi F, Bellù R, Zanini R; Italian Neonatal Network. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics* 2014; 134: e154-e161.
31. Huang HC, Yang HI, Chou HC i wsp. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Population-Based Study. *PLoS One* 2015; 10: e0143248.
32. Ge G, Zhang Y, Zhang M. Pregnancy-induced hypertension and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2021; 99: e1263-e1273.
33. Rivera JC, Holm M, Austeng D i wsp. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 165.
34. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 731-740.
35. Korkmaz G, Özçetin M, Çağ Y i wsp. Thyroid function in healthy and unhealthy preterm newborns. *Afr Health Sci* 2018; 18: 378-383.
36. Opara CN, Akintorin M, Byrd A i wsp. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500g. *PLoS One* 2020; 15: e0236639.
37. Razak A, Faden M. Association of maternal diabetes mellitus with preterm infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106: 271-277.
38. Zhang Y, Ma A, Wang L, Zhao B. Nicotine and Nicotine Induced Neovascularization via Increased VEGF/PEDF Ratio [published correction appears in *Ophthalmic Res*. 2016;55(3):163. Aihua, Ma [Added]]. *Ophthalmic Res* 2015; 55: 1-9.
39. Spiegler J, Jensen R, Segerer H i wsp. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2013; 217: 215-219.
40. Hudalla H, Bruckner T, Pöschl J, Strowitzki T, Kuon RJ. Maternal smoking as an independent risk factor for the development of severe retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Eye (Lond)* 2021; 35: 799-804.
41. Hirabayashi H, Honda S, Morioka I i wsp. Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2010; 24: 1024-1027.
42. Dammann O, Rivera JC, Chemtob S. The prenatal phase of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2021; 110: 2521-2528.
43. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaelli G i wsp. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13: e0205838.
44. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR i wsp. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2017; 31: 924-930.
45. Ozdemir R, Sari FN, Tunay ZO i wsp. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants \leq 1250 g. *Eye (Lond)* 2012; 26: 992-996.
46. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK i wsp. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 354.e1-354.e8.
47. Li WL, He L, Liu XH i wsp. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol* 2011; 4: 631-633.
48. Martinez-Cruz CF, Salgado-Valladares M, Poblano A, Trinidad-Perez MC. Risk factors associated with retinopathy of prematurity and visual alterations in infants with extremely low birth weight. *Rev Invest Clin* 2012; 64: 136-143.
49. Petriçli İS, Kara C, Demirel N i wsp. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants: multiple births versus single births. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 131-135.
50. Ke X-y, Ju R-h, Zhang J-q i wsp. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31: 1963-1967.
51. Woo SJ, Park KH, Lee SY i wsp. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal factors and retinopathy of prematurity: a gestational age-matched case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3434-3439.
52. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia Med (Plovdiv)* 2017; 59: 78-83.
53. Port AD, Chan RV, Ostmo S i wsp. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *mGraefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1669-1677.
54. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T i wsp. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017; 48: 553-562.
55. Reddy MA, Patel HI, Karim SM i wsp. Reduced utility of serum IGF-1 levels in predicting retinopathy of prematurity reflects maternal ethnicity. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 501-504.
56. Aralikatti AK, Mitra A, Denniston AK i wsp. Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F174-F176.
57. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 26-29.
58. Wu T, Zhang L, Tong Y i wsp. Retinopathy of prematurity among very low-birth-weight infants in China: incidence and perinatal risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 757-763.
59. Cailles B, Kortsalioudaki C, BATTERY J i wsp. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103: F547-F553.
60. Wang X, Tang K, Chen L i wsp. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e025440.
61. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G i wsp. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology* 2017; 111: 79-85.
62. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K i wsp. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 15-17.
63. Chattopadhyay MP, Pradhan A, Singh R, Datta S. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in neonates. *Indian Pediatr* 2015; 52: 157-158.
64. Ying GS, Quinn GE, Wade KC i wsp. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 304-311.
65. Park SH, Yum HR, Kim S, Lee YC. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 834-838.

66. Podraza W, Michalczuk B, Jezierska K i wsp. Correlation of Retinopathy of Prematurity with Bronchopulmonary Dysplasia. *Open Med (Wars)* 2018; 13: 67-73.
67. Hong HK, Lee HJ, Ko JH i wsp. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 87.
68. Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L i wsp. Association of Surgical Necrotizing Enterocolitis and its Timing with Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol* 2021; 10.1055/s-0041-1733785.
69. Ali AA, Goma NAS, Awadein AR i wsp. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr* 2017; 106: 1919-1927.
70. Rao KA, Purkayastha J, Hazarika M i wsp. Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61: 640-644.
71. Huang HM, Lin SA, Chang YC, Kuo HK. Correlation between periventricular leukomalacia and retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 980-984.
72. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31: 89-119.
73. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A i wsp. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2019; 86: 276-282.
74. Yau GS, Lee JW, Tam VT i wsp. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016; 5: 185-191.
75. Zhu Z, Hua X, Yu Y i wsp. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15: e0234266.
76. Chatterjee M, Huang Z, Zhang W i wsp. Distinct platelet packaging, release, and surface expression of proangiogenic and antiangiogenic factors on different platelet stimuli. *Blood* 2011; 117: 3907-3911.
77. Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel-Hett S i wsp. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008; 111: 1227-1233.
78. Parrozzani R, Nacci EB, Bini S i wsp. Severe retinopathy of prematurity is associated with early post-natal low platelet count. *Sci Rep* 2021; 11: 891.
79. Jensen AK, Ying GS, Huang J i wsp. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018; 22: 119-123.
80. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G i wsp. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology* 2017; 111: 79-85.
81. Ikeda H, Kuriyama S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity Requiring Photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 68-71.
82. Kurul Ş, Simons SHP, Ramakers CRB i wsp. Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. *Crit Care* 2021; 25: 12.
83. Kurtul BE, Kabatas EU, Zenciroglu A i wsp. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2015; 19: 327-331.
84. Ozturk T, Durmaz Engin C, Kaya M, Yaman A. Complete blood count parameters to predict retinopathy of prematurity: when to evaluate and what do they tell us? *Int Ophthalmol* 2021; 41: 2009-2018.