

New perspectives on retinopathy of prematurity

Perspective noi asupra retinopatiei de prematuritate

Vlad Dima¹, Andreea Calomfirescu-Avramescu¹, Alexandra Cozinov¹, Andrada Mirea^{2,3}, Maria Iordache¹,
Roxana Viuleț⁴, Adrian Toma^{5,6}, Simona Vlădăreanu^{7,8}

¹ Filantropia Clinical Hospital, Bucharest, Romania

² Faculty of Midwifery and Nursing, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

³ Scientific Research Nucleus, "Dr. Nicolae Robanescu" National University Center for Children Neurorehabilitation, Bucharest, Romania

⁴ "Alessandrescu-Rusescu" National Mother and Child Health Institute, Bucharest, Romania

⁵ Medlife Memorial Hospital, Bucharest, Romania

⁶ "Titu Maiorescu" University, Bucharest, Romania

⁷ Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

⁸ "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is a comorbidity associated with premature birth, with an incidence that varies depending on gestational age, treatment applied in neonatal intensive care unit and risk factors related to each newborn. Retinopathy has been studied since the use of free-flowing oxygen in the incubator when this condition was first mentioned. Studies published over time have tried to identify the optimal levels for oxygenation in favor of ROP prevention but without affecting survival, a topic that is still widely debated today. Gradually, various risk factors were identified regarding the occurrence of severe forms of ROP.

Screening for retinopathy prematurity has been identified as one of the most effective measures to prevent blindness in former premature infants. The correct identification of the categories of newborns that should benefit from this dynamic follow-up fully contributes to limiting the cases of retinal detachment. The ongoing study of risk factors and their inclusion in studies to verify the correlation with the incidence of ROP has the potential to improve outcomes in the fight against ROP in preterm infants.

Keywords: retinopathy of prematurity, risk factors, screening, prematurity, comorbidities

REZUMAT

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o comorbiditate asociată nașterilor premature, cu incidență care variază în funcție de vârsta de gestație, tratamentul aplicat în terapia intensivă neonatală și factorii de risc aferenți fiecărui nou-născut în parte. Retinopatia a fost studiată începând cu utilizarea oxigenului în flux liber în incubator, moment în care a și fost menționată această afecțiune pentru prima dată. Studiile efectuate de-a lungul timpului au încercat să identifice care ar fi nivelurile optime pentru oxigenare în favoare prevenirii ROP, dar fără a afecta supraviețuirea, acest subiect fiind dezbătut pe larg și în prezent. Treptat, au fost identificați diverși factori de risc cu privire la apariția formelor severe de ROP.

Screeningul retinopatiei de prematuritate a fost identificat ca fiind una dintre cele mai eficiente măsuri pentru prevenirea orbirii la foștii prematuri. Identificarea corectă a categoriilor de nou-născuți care trebuie să beneficieze de această urmărire în dinamică contribuie din plin la limitarea cazurilor de dezlipire de retină. Studiarea permanentă a factorilor de risc și includerea lor în studii pentru verificarea corelării cu incidența ROP au potențialul de a îmbunătăți rezultatele în ceea ce privește lupta împotriva instalării ROP la prematuri.

Cuvinte cheie: retinopatia de prematuritate, factori de risc, screening, prematuritate, comorbidități

INTRODUCERE

Nou-născuții cu prematuritate extremă au o incidență ridicată a morbidităților neonatale, inclusiv retinopatia de prematuritate (ROP), o boală neurovasculară cu supresie inițială a creșterii vaselor de sânge retiniene, urmată de neovascularizare patologică ce poate provoca orbire. Retinopatia prematurității (ROP) este cauza principală a orbirii copiilor la nivel mondial (1).

La sfârșitul anilor '40, a apărut brusc retinopatia prematură la nou-născuții prematuri. Tulburarea, numită inițial fibroplazie retrolentală, a fost caracterizată printr-o dezlipire completă de retină în spatele lentilei. Cauza acestui prim val de retinopatie de prematuritate a fost utilizarea oxigenului în incubatoare închise, care a îmbunătățit supraviețuirea prematurilor, dar a contribuit la orbire (2,3). Oxigenarea optimă pentru a echilibra riscul de retinopatie de prematuritate raportat la o rată bună de supraviețuire este încă necunoscută. Studiile au comparat utilizarea oxigenului cu diferite ținte de saturație, în jurul valorii de 90%. Țintele de oxigenare scăzută sunt asociate cu mortalitatea crescută, țintele de oxigenare crescute sunt asociate cu riscuri referitoare la retinopatie, dar ținta optimă pentru oxigenare rămâne încă în dezbateri (4,5,6). Administrarea oxigenului este mai bine controlată în zilele noastre decât în trecut, dar retinopatia prematurității persistă, parțial din cauza supraviețuirii crescute a prematurilor cu vârste gestaționale extrem de scăzute și greutate extrem de mici la naștere care sunt cu risc crescut pentru boală (7). În unele țări în curs de dezvoltare, tratamentul nesupravegheat cu 100% oxigen este încă utilizat, ceea ce poate face chiar să apară nou-născuți cu vârste de gestație mai mari care să dezvolte retinopatie severă de prematuritate. Unde sunt disponibile unități de terapie intensivă neonatală cu îngrijire avansată, majoritatea cazurilor de retinopatie de prematuritate apar la nou-născuții cu vârsta gestațională extrem de scăzută (vârsta gestațională mai mică de 28 de săptămâni). Identificarea factorilor postnatali care influențează riscul și cursul retinopatiei de prematuritate ar putea permite neonatologilor și oftalmologilor să încerce să prevină boala și să limiteze comorbiditățile cu care ROP împarte factorii de risc modificabili.

Într-un studiu recent, Fang și colab. au descoperit că țintele de saturație mai scăzută a oxigenului au redus riscul de a dezvolta orice tip de ROP și ROP severă, dar au crescut mortalitatea (8).

ROP ÎN PRACTICA DE ZI CU ZI – STADIILE ROP

Evoluția ROP este descrisă în cinci etape distincte. Stadiul zero indică absența ROP și stadiul cinci indică dezvoltarea ROP în care vasele retiniene anormale au dus la o dezlipire totală a retinei. ROP poate apărea în trei zone oculare.

Zona I este cea mai gravă zonă pentru prezența ROP, deoarece este localizată în centrul retinei și include nervul optic și macula. Zonele II și III localizate în retina periferică sunt acolo unde prezența ROP poate fi mai puțin gravă.

În stadiul 1, se poate observa prezența unei linii cunoscute sub numele de linie de demarcație, care separă regiunile retiniene care sunt și nu sunt alimentate cu vase de sânge (retina vasculară și avasculară).

În stadiul 2, linia de demarcație se va îngroșa pe măsură ce țesutul se acumulează într-o creastă, care are lățime și înălțime, creând ceea ce este cunoscut sub numele de creasta fibrovasculară.

În stadiul 3, creasta fibrovasculară crește în dimensiune, iar noi vase de sânge anormale se extind în interior spre umoarea vitrească, care umple cavitatea mare din spate a ochiului dintre retină și cristalin sau pe și de-a lungul suprafeței retinei.

În stadiul 4, creșterea vaselor de sânge anormale va începe să tragă straturile retiniene. Acest lucru poate fi observat de un oftalmolog ca o dezlipire parțială de retină și poate duce la pierderea vederii.

În final, în stadiul 5, se observă o dezlipire totală de retină. În acest moment, stratul din spate al ochiului este complet desprins de sursa de oxigenare, ceea ce poate duce la orbire (9).

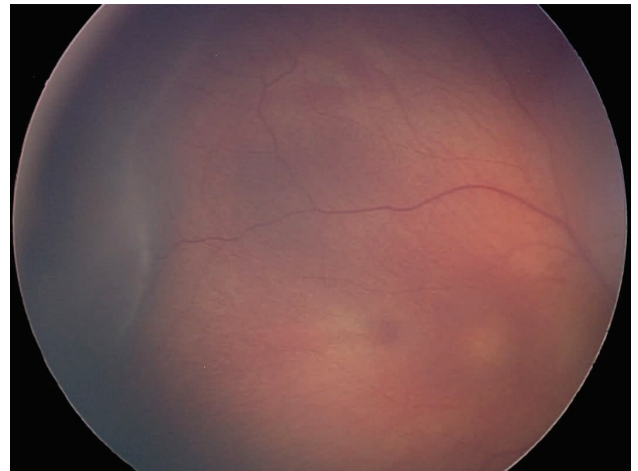


FIGURA 1. ROP Stadiul 1 *

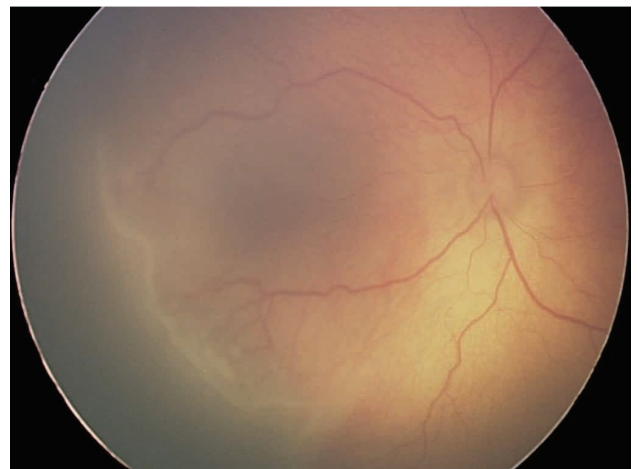


FIGURA 2. ROP Stadiul 2 *

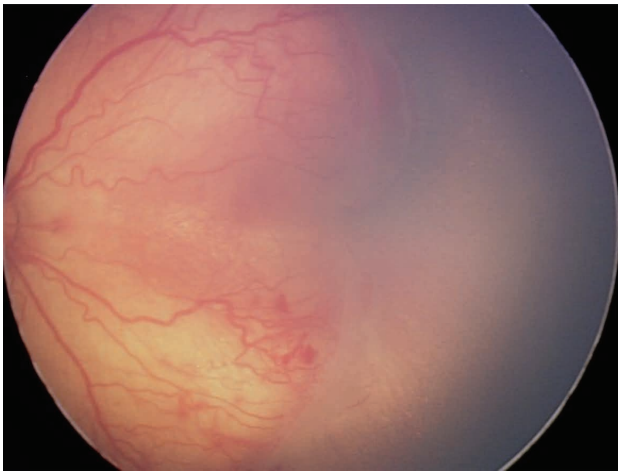


FIGURA 3. ROP Stadiul 3 *

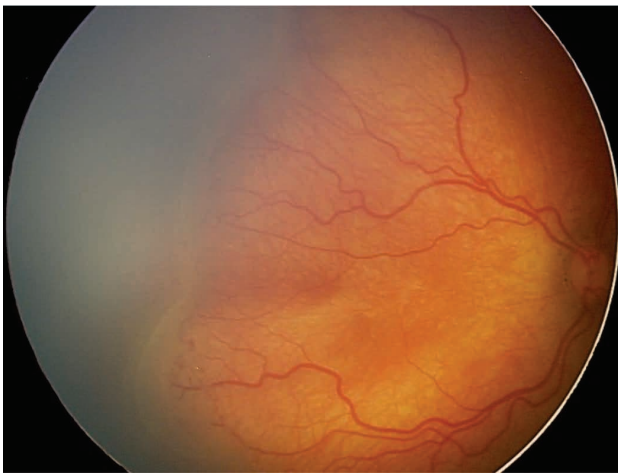


FIGURA 4. ROP Stadiul 3+ *

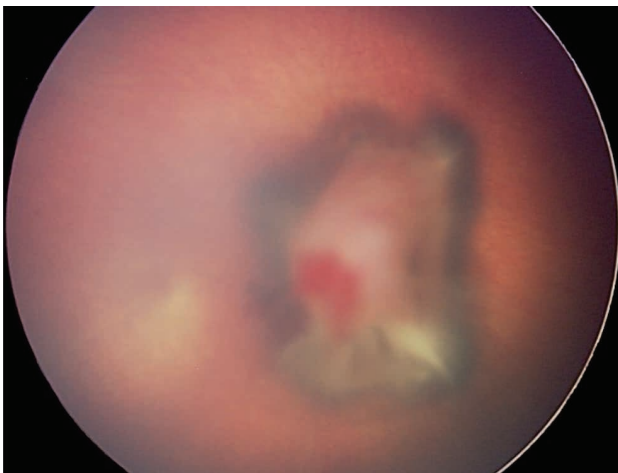
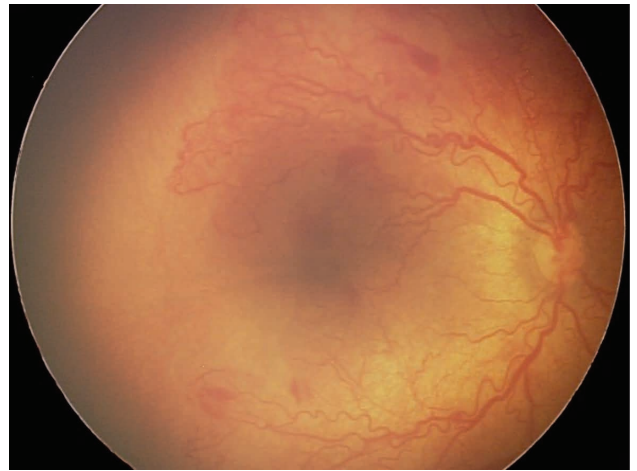


FIGURA 5. ROP Stadiul 5 *

EVOLUȚIE

Uneori, de-a lungul vaselor retiniene se formează exsudate cu îngroșare și tortuozitate a vaselor polului posterior. Această inflamație se poate rezolva spontan fără intervenție. Cu toate acestea, frecvent, se ajunge la contractia vaselor și formarea de

FIGURA 6. ROP agresivă posterioară *
(*imagini din colecția personală Roxana Viuleț)

cicatrici, ceea ce duce la deplasarea maculară. Boala “plus” poate fi caracterizată printr-o astfel de tortuozitate arterială și dilatare venoasă în polul posterior. Studiile clinice multicentrice au evidențiat că este nevoie de minimum 2 cadrane cu modificare vasculară pentru a diagnostica prezența bolii “plus”. Boala plus precedă aproape întotdeauna dezlipirea parțială sau completă de retină.

Detectarea precoce a progresului bolii este esențială și există mai multe tratamente nechirurgicale pentru ROP. În stadiile I și II, ochiul prematurului se poate îmbunătăți fără tratament – dar supravegherea continuă pentru a vedea dacă starea se înrăutățește. În etapele ulterioare, pentru tratarea ROP sunt indicate două terapii: prima sub forma injectării intravitreale de substanțe anti-VEGF care blochează creșterea vaselor sanguine anormale, iar a doua este un tratament cu laser care este conceput pentru a elimina vasele anormale și pentru a preveni formarea de vase anormale (9).

INDICAȚII PENTRU SCREENINGUL ROP

Două categorii de nou-născuți se încadrează în cel mai mare risc pentru ROP și trebuie testați: cei cu o greutate la naștere de 1500 g sau mai puțin sau cei născuți la vârsta gestațională mai mică de 31 de săptămâni. În plus, nou-născuții cu greutate de până la 2000 g sau cu o vârstă de peste 30 de săptămâni pot fi examinați dacă neonatologul curant consideră că aceștia sunt expuși riscului de ROP: nou-născuții cu hipotensiune arterială care necesită suport inotrop, nou-născuții care au primit oxigenoterapie pentru mai mult de câteva zile, nou-născuții care au primit oxigen fără monitorizarea saturației.

O altă categorie care ar trebui avută în vedere pentru screening de retinopatie ar fi nou-născuții la termen care au necesitat intubație și ventilație mecanică sau oxigenoterapie de lungă durată.

În multe spitale, tehnica implicită de screening pentru ROP implică oftalmoscopie binoculară indirectă (BIO), care este efectuată de un oftalmolog. Se folosește dilatarea pupilei pentru a îmbunătăți câmpul vizual. De asemenea, se utilizează un blefarostat pentru a păstra deschiși ochii nou-născutului și un speculum pentru depresia sclerală.

Medicii ar trebui să administreze cu precauție picături dilatatoare. Ar trebui să fie utilizat dozajul minim suficient pentru a permite examinarea fundului de ochi, deoarece mai multe picături pot avea efecte adverse asupra sistemului cardiovascular și / sau gastrointestinal. În cazul în care pupilele unui nou-născut nu se dilată sub o doză adecvată, acesta poate fi un simptom al ROP avansate.

În cele din urmă, ROP apare de obicei la ambii ochi și poate progresa inegal în oricare dintre ochi. Prin urmare, sunt de obicei necesare mai multe screening-uri pentru a se asigura că ambele retine sunt complet vascularizate (9,10).



FIGURA 7. Screening ROP *

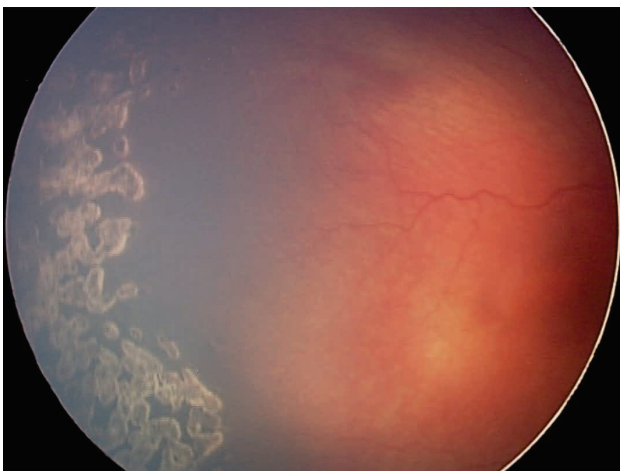


FIGURA 8. Cicatrici retiniene postterapie laser *
(*imagini din colecția personală Roxana Viuleț)

ASOCIERI NOI ÎNTRE ROP ȘI DIVERȘI FACTORI DE RISC

Nivelurile de VEGF și ROP

În timpul dezvoltării retinei, frontul de undă al „hipoxiei fiziologice“ care rezultă din creșterea cererii metabolice a neuronilor în curs de dezvoltare induce un val de VEGF (factor de creștere endotelial vascular), care are ca rezultat extinderea vaselor de neoformare. Valul VEGF este suprimat prin expunerea la hiperoxie, determinând încetarea dezvoltării vasculare normale, observată în faza I a ROP (11,12). Acest lucru demonstrează că suprimarea oxigenului VEGF în timpul fazei I a ROP este un contributor major la pierderea vaselor.

VEGF este supraexprimat în faza II, determinând neovascularizare. Probabil că la revenirea în aerul camerei după expunerea anterioară la concentrații mari de oxigen, retina, acum vasocompromisă, devine hipoxică, ceea ce induce expresia ARNm VEGF și proteine, care sunt direct legate de neovascularizarea aberantă (13,14).

Se cunosc puține despre concentrații locale și sistemice ale VEGF la nou-născutul prematur. Studiile anterioare care au examinat concentrațiile de VEGF la naștere nu au detectat nicio diferență în concentrațiile de VEGF din sângele din cordonul ombilical între prematuri și nou-născuții la termen (15) sau între prematurii care au dezvoltat ulterior ROP și cei care nu au dezvoltat această boală (16). În plus, nu s-au găsit diferențe semnificative în concentrațiile de VEGF în timp sau între sugari cu sau fără dezvoltarea ulterioară a ROP (17). S-au găsit concentrații mai mari de VEGF în serul din sângele din cordonul ombilical și în sângele nou-născuților, comparativ cu concentrațiile găsite la adulți (18). Concentrațiile locale de VEGF măsurate în lichidul vitros și subretinian al ochilor supuși unei intervenții chirurgicale pentru dezlipirea retinei din cauza stadiilor tardive ale ROP au fost crescute în comparație cu ochii supuși unei intervenții chirurgicale pentru cataractă congenitală sau cu ochii supuși unei intervenții pentru dezlipire acută de retină (19,20). Scăderea concentrațiilor de VEGF seric s-a constatat atât după tratamentul cu laser local, cât și după injectare intraoculară de substanțe anti-VEGF pentru ROP; cu toate acestea, scăderea concentrațiilor de VEGF a fost mai puțin pronunțată după tratamentul cu laser (21).

Nivelurile crescute de prolactină și ROP

Prolactina sistemică circulantă ajunge în retină pentru a regla formarea vaselor de sânge. Prolactina este proangiogenă și poate fi scindată la vaso-inhibine antiangiogenice. Prolactina (PRL) stimulează sau inhibă creșterea, dilatarea, permeabilitatea și supraviețuirea vaselor de sânge. Aceste efecte opuse rezultă din clivajul proteolitic al moleculei PRL

părinte, deoarece proteina de lungime completă promovează angiogeneza, dar vasoinhibinele, fragmentele PRL generate de procesarea proteolitică, exercită efecte antiangiogenice, proapoptotice, vasoconstrictoare și antipermeabilitate (22). Generarea, secreția și acțiunile PRL și vasoinhibinelor au loc la nivelul hipotalamusului, glandei pituitare și țesutului țintă, iar această organizare a fost definită ca axa PRL/vasoinhibină (23). Nivelurile PRL sunt mai mari în sângele ombilical al nou-născuților din mame cu hipertensiune arterială și nivelul de vasoinhibină crește în ser, urină și lichid amniotic la femeile cu preeclampsie, corelându-se cu severitatea bolii și greutatea redusă la naștere și la femeile cu cardiomiopatie postpartum (24,25). Axa PRL/vasoinhibină se evidențiază ca un sistem eficient de reglare a angiogenezei oculare, care poate fi alterat de nașterea prematură în asociere cu disfuncția vasculară retiniană. S-a observat o creștere semnificativă a PRL atât înainte, cât și în timpul evoluției ROP și a vasoinhibinelor numai înainte de ROP, indicând o dereglare a axei PRL/vasoinhibină care are o evoluție în timp susceptibilă pentru a avea un rol în promovarea precoce (vasoinhibitoare) și tardivă (vasoproliferative) pentru stadiile evolutive ale ROP. S-a sugerat că măsurătorile de PRL și vasoinhibină serice în timpul primei săptămâni de viață pot ajuta la prognozarea evoluției ROP și că nivelurile lor circulante ar putea influența direct apariția și progresia acestei boli, ca urmare a efectelor opuse asupra vaselor de sânge oculare. Prolactinemia cu valori crescute în mod susținut pe parcursul primelor 6 săptămâni de viață la prematuri și niveluri mai ridicate de PRL la pacienții prematuri vor duce la o incidență mai mare a ROP. Sexul, vârsta gestațională, scorul Apgar, sepsisul și timpul de ventilație nu par să se coreleze cu nivelurile PRL (26).

Alterarea PUFA din membrana eritrocitară și ROP

S-a demonstrat că acizii grași polinesaturați (PUFA) din seria n-3 reduc cu peste 50% incidența nașterii premature timpurii (27,28). Ei par, de asemenea, să fie reglatori puternici ai dezvoltării vasculare retiniene perinatale. PUFA din seria n-3 previn defectele arhitecturii vasculare observate într-un model de șoarece cu retinopatie indusă de oxigen, un model animal de ROP (29,30). În special n-3 PUFA modulează căile celulare activate de IGF-1 și proliferarea celulară endotelială prin semnalizarea VEGF (31,32,33) cu IGF-1 și VEGF căile celulare implicate în patogeneza ROP (34,35). Martin și colab. au evaluat evoluția postnatală a concentrației de PUFA din sângele nou-născuților prematuri și au evidențiat modificări puternice ale de acid arahidonic (AA) și acid docosahexaenoic (DHA), dar fără a găsi vreo asociere cu fenotipul ROP (36). Löfqvist și

colab. au arătat că o valorile mici ale acidului arahidonic în timpul primei luni de viață sunt asociate ulterior cu un diagnostic de ROP (37).

Studiul Omega ROP a arătat că lipidele eritrocitare ale prematurilor care vor dezvolta sau nu vor dezvolta ROP prezintă modele diferite în ceea ce privește compozițiile de PUFA n-6 și n-3. Deoarece membranele eritrocitare sunt o oglindă bună a compoziției lipidelor retiniene la nou-născut, aceste date ridică problema modificărilor potențiale ale metabolismului lipidelor retiniene în ROP cu potențiale legături cu procesele inflamatorii și angiogene (38,39).

Suplimentarea alimentației cu lipide și efectul asupra ROP

Nou-născuții cu prematuritate extremă ratează transferul de la mamă al acidului gras polinesaturat cu lanț lung ω -6 (LCPUFA) acid arahidonic (AA) și ω -3 LCPUFA acid docosahexaenoic (DHA). Acidul arahidonic și acid docosahexaenoic sunt constituenți critici ai retinei și creierului, iar nivelurile scăzute sunt asociate cu complicațiile vasculare ale nașterii premature (40,41). Frația lipidică AA este de 2 ori mai mare în sângele fetal decât sângele matern pe parcursul gestației, în timp ce fracția lipidică DHA este similară cu cea maternă până la aproximativ 30 de săptămâni de vârstă gestațională, apoi crește concomitent cu dezvoltarea rapidă a creierului (42). Emulsiile lipidice utilizate în prezent în nutriția parenterală conțin cantități insuficiente sau deloc AA și DHA. Laptele matern nu oferă suficient AA și DHA pentru a îndeplini cerințele timpurii ale nou-născuților cu prematuritate extremă (43,44).

Astfel, prematurii extremi acumulează deficite de AA și DHA în timpul spitalizării (45). Mai multe studii sugerează că LCPUFA ω -3 scăzute sunt asociate cu riscul ROP. Aportul crescut de ω -3 ar putea fi protector împotriva neovascularizării patologice (46,47).

Au fost efectuate câteva studii folosind suplimente enterale de DHA administrate la scurt timp după naștere la prematuri. O reducere a ROP din stadiul III a fost găsită la prematurii cu greutate la naștere de 1000 până la 1500 g care au primit DHA enteral timp de 14 zile (48). Collins și colab. au raportat că nu ar exista niciun beneficiu și că ar constitui un posibil risc crescut de displazie bronhopulmonară (BPD) suplimentarea cu DHA de la prima hrănire enterală până la vârsta de 36 de săptămâni la nou-născuții cu GA mai mică de 29 de săptămâni (49).

Cea mai mare reducere numerică a cazurilor de ROP severă a fost observată în rândul prematurilor cu GA mai mică de 25 de săptămâni. Reducerea ROP severă în rândul sugarilor care au primit suplimente cu AA și DHA a fost semnificativă, în ciuda

creșterilor mici, dar semnificative, ale nivelurilor serice. Distribuția AA și DHA furnizate enteral la sugarii prematuri este în mare parte necunoscută, iar nivelurile serice ar putea să nu reflecte nivelurile din organe. Incorporarea rapidă și selectivă în membrane poate reduce nivelurile serice de acizi grași (50).

Restricția de creștere intrauterină și ROP

Un studiu publicat în 2020 de Chu și colab. a găsit o asociere între restricția de creștere intrauterină (RCIU) prenatală și ROP severă, dar nu a găsit o asociere între SGA și ROP. În literatură, pare să existe o lipsă de consens cu privire la faptul dacă SGA este sau nu asociat direct cu ROP (51,52,53). O metaanaliză recentă a găsit o asociere pozitivă între SGA și ROP severă și tratată (54), în timp ce un alt studiu a găsit o relație între creșterea slabă în greutate postnatală și ROP, dar nicio asociere cu SGA și ROP (55). Un contributor major la discrepanța dintre aceste date ale studiilor o constituie definițiile variabile pentru SGA și RCIU, fapt care s-a dovedit că reduce foarte mult capacitatea de a trage concluzii consistente despre rezultatele pentru aceste studii (56). În diferite studii, SGA și restricția de creștere intrauterină au fost utilizate în mod interschimbabil și definite cu diferite puncte de reducere a percentilei de greutate la naștere. Acest lucru poate sugera că tendința ca nou-născuții RCIU să se nască prematur este un jucător major în mecanismul patologic pentru o tendință mai accentuată către dezvoltarea unei forme mai grave de ROP în RCIU. Creșterea GA la naștere este mai protectoare împotriva ROP în RCIU decât la nou-născuții fără RCIU. În concluzie, nou-născuții cu RCIU au o vârstă mai înaintată la care ajung la cel mai rău stadiu al ROP, ceea ce indică faptul că trebuie urmăriți îndeaproape pentru dezvoltarea târzie a ROP care necesită tratament în comparație cu omologii lor non-IUGR (57).

Trombocitopenie și ROP

În ultimii ani, nevoia de a îmbunătăți managementul acestei boli cu potențial de orbire a determinat mai mulți autori să investigheze posibilele corelații dintre parametrii sanguini testați în mod curent și rezultatul screeningului pentru ROP (58,59,60).

Mai mulți autori au arătat că reducerea numărului de trombocite și trombocitopenia (trombocite < $100 \times 10^9/l$ sau < $150 \times 10^9/l$) au fost corelate cu dezvoltarea severă a ROP, sugerând un posibil rol al trombocitelor în patogeneza și cursul clinic al ROP (58,59,60). Corelațiile acestor biomarkeri sistemici cu ROP severă au fost obținute în diferite momente ale evoluției naturale a ROP. Această abordare poate împiedica detectarea unui biomarker seric predic-

tiv timpuriu. Mai mult, parametrii sanguini sunt influențați de afecțiuni generale, tratament sistemic, intervenții care pot începe sau se pot modifica în primele zile sau luni de viață ale acestor nou-născuți (58,61,62).

Datele din studii au demonstrat că prematurii care dezvoltă ROP severă și necesită tratament sunt semnificativ mai mici pentru vârsta de gestație și pentru greutatea la naștere decât nou-născuții fără ROP, confirmând importanța acestor parametri ca factori principali ai ROP. Cea mai precoce numărătoare de trombocite (efectuată imediat după naștere) a arătat diferențe semnificative statistic între grupuri cu ROP și grupurile fără ROP. Numărul de trombocite a fost semnificativ redus la acei nou-născuți care au dezvoltat ulterior ROP severă ce necesită tratament, în comparație cu cei care nu au dezvoltat niciodată niciun fel de ROP. Acest rezultat, în conformitate cu studiile anterioare (58,59,60,63,64), sugerează că numărătoarea precoce de trombocite, printre parametrii sanguini efectuați în mod obișnuit, poate ajuta la detectarea, cu mult în avans, a acelor nou-născuți care pot fi mai predispuși la agravarea ROP. Rolul numărului de trombocite în ROP nu este complet înțeles. Ca și în întregul corp uman, acestea ar putea juca diferite sau chiar funcții opuse în țesuturile periferice: proangiogenice sau antiangiogenice. Acest lucru se datorează prezenței mai multor granule din interiorul trombocitelor care conțin molecule diferite, cu funcție de proangiogenic, cum ar fi factorul vascular de creștere endotelial (VEGF) și molecule inhibitoare ale angiogenezei, cum ar fi endostatina, care ar trebui să fie stocate în diferite granule alfa și eliberate alternativ (65,66).

Hiperglicemia și ROP

Metaanaliza publicată de Au și colab. în 2015, folosind datele extrase din toate studiile pe acest subiect, a arătat că probabilitatea de a dezvolta ROP a fost semnificativ mai mare la nou-născuții cu hiperglicemie, folosind datele neajustate. Susținerea acestei asocieri este asigurată de nivelul mediu al glucozei semnificativ statistic mai ridicat și durata mai lungă de hiperglicemie în grupul ROP comparativ cu grupul control (67). Dar când se analizează asocierea prin combinarea datelor ajustate furnizate de fiecare studiu, doar asocierea borderline a fost observată între durata hiperglicemiei și ROP și nicio asociere între nivelul glucozei și ROP. Alți factori care leagă hiperglicemia și ROP, inclusiv nivelul scăzut de IGF-1 din sânge și utilizarea terapiei cu insulină, nu au fost abordați în acest studiu. Acești doi factori au fost studiați în aplicații clinice pentru a demonstra asocierea cu ROP (68). Prematurii se nasc cu niveluri mai mici de IGF-1 decât în mod normal, IGF-1 crescând odată cu vârsta gestațională în

uter. La acești nou-născuți lipsește creșterea bruscă a nivelului IGF-1, spre deosebire de nou-născuții la termen (68). IGF-1 contracarează rezistența la insulină și este redus după naștere prematură. Hiperglicemia poate fi o manifestare clinică a nivelului scăzut de IGF-1 în loc de o cauză reală a ROP. Este necunoscut până acum dacă hiperglicemia are o relație cauzală asupra ROP sau este doar o reflectare a severității bolii (69). Deci hiperglicemia rămâne un factor de risc disputat pentru ROP.

HTA din sarcină și ROP

Tulburările de hipertensiune gestațională cuprind un spectru de tulburări variind de la hipertensiune gestațională, preeclampsie până la eclampsie în general, situație în care viața mamei și a fătului sunt amenințate (70). Preeclampsia este o tulburare în timpul sarcinii, caracterizată prin hipertensiune arterială și afectarea unui alt organ, cel mai frecvent rinichii. Este diagnosticată atunci când există o hipertensiune arterială persistentă cu proteinurie la o femeie însărcinată peste cu 20 de săptămâni de sarcină (70). Atunci când este severă, preeclampsia poate duce la prematuritate semnificativă, care, la rândul său, afectează rezultatele neonatale din cauza severității prematurității. Cu toate acestea, s-a demonstrat că preeclampsia în sine are efecte controversate asupra ROP. Anumite studii individuale au arătat că preeclampsia este factor protector față de ROP, posibil ca urmare a stresului oxidativ exercitat asupra dezvoltării fetale (71,72,73). În plus, Yu și colab. au inclus în mod specific comparații între asocierea hipertensiunii gestaționale ROP și asocierea preeclampsiei cu ROP, concluzionând că preeclampsia – dar nu și hipertensiunea gestațională – a fost asociată cu un risc redus de ROP la prematuri. Pe de altă parte, unii autori au considerat că preeclampsia este un factor de risc pentru dezvoltarea ROP (74,75,76) din cauza stresului ischemic și angiogenic asupra vascularizației retinei, în timp ce alții au concluzionat că nu există o asociere semnificativă (77,78). Acest dezacord se poate datora unei dimensiuni relativ mici a eșantionului, lipsei de control pentru factorii de risc cunoscuți, variației mari în măsurătorile rezultatelor, precum și din cauza lipsei unei definiții clare a tulburărilor hipertensive gestaționale.

Administrarea de probiotice și efectul asupra ROP

Studii experimentale și clinice susțin conceptul că modularea microbiotei intestinale la prematuri

poate modifica riscul de infecție și sindromul de răspuns inflamator sistemic, fie direct, fie prin modularea sistemului imunitar (79,80,81). Bacteriile probiotice sunt suplimente vii microbiene care colonizează tractul gastrointestinal și pot oferi potențiale beneficii gazdei (82,83,84). Metaanalize recente au arătat că suplimentarea cu probiotice reduce timpul necesar pentru a atinge alimentația enterală completă și riscul de a dezvolta enterocolită necrozantă (EUN), precum și sepsis cu debut tardiv la prematuri (85-90). De aceea, suplimentarea cu probiotice poate fi considerată ca o metodă de prevenire a infecției la această populație. În plus, unele tulpini probiotice pot avea proprietăți antioxidante (91). Prin prevenirea sepsisului și a răspunsului inflamator sistemic se pot obține la nivel teoretic rezultate favorabile asupra prevenirii ROP. În mod interesant, o serie de studii asupra suplimentării alimentației cu probiotice la prematuri au inclus date despre ROP ca rezultat secundar. Cu toate acestea, lipsește o analiză sistematică cu privire la posibilul efect al probioticelor asupra prevenirii ROP (92).

CONCLUZII

Retinopatia prematurității continuă să fie o provocare în neonatologie. Sunt necesare standarde internaționale de îngrijire postnatală pentru a scădea riscul bolii, care diferă substanțial între țări. Prevenirea prin reducerea factorilor de risc care perturbă vascularizația normală a retinei este probabil mai eficientă decât tratamentul tardiv al neovascularizării, nu numai în ceea ce privește vederea, ci și alte comorbidități ale nașterii premature.

Având în vedere prevalența sa ridicată cu morbiditate semnificativă, identificarea factorilor de risc, prevenirea eficientă și tratamentul în timp util sunt elemente esențiale pentru păstrarea vederii pe tot parcursul vieții la acești nou-născuți cu risc. Factorii de risc importanți identificați până în prezent includ vârsta gestațională scăzută, greutatea scăzută la naștere, oxigenul suplimentar, sepsisul neonatal, hemoragia intraventriculară, hiperglicemia etc.

În timp ce prevenirea ROP ar fi cel mai bine îndreptată spre reducerea incidenței nașterii premature, eforturile preventive postnatale sunt îndreptate spre reducerea celorlalți factori de risc care pot genera leziuni ale vaselor retiniene în curs de dezvoltare.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2):77-82.
- Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Grune and Stratton; 1980.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951 Jul 14;2(2):48-50.
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1959-69.
- Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W; U.K. BOOST II trial; Australian BOOST II trial; New Zealand BOOST II trial. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2011 Apr 28;364(17):1680-2.
- Tarnow-Mordi W, Kirby A. Current Recommendations and Practice of Oxygen Therapy in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2019 Sep; 46(3):621-636.
- Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2011;364:1680-82.
- Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4):e20153387.
- Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J.* 2017 Mar-Apr;78(2):124-128.
- Prakalapakorn SG, Greenberg L, Edwards EM, Ehret DEY. Trends in Retinopathy of Prematurity Screening and Treatment: 2008-2018. *Pediatrics.* 2021 Jun;147(6):e2020039966.
- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1219-28.
- Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res.* 1994;36:724-31.
- Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jan 31;92(3):905-9.
- Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, D'Amore PA. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Jan;35(1):101-11.
- Galazios G, Papazoglou D, Giagloglou K, Vassaras G, Koutlaki N, Maltezos E. Umbilical cord serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preterm delivery or pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85:6-11.
- Woo SJ, Park KH, Lee SY, et al. 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; 54:3434-9.
- Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:689-93.
- Malamitsi-Puchner A, Tziotis J, Tsonou A, Protonotariou E, Sarandakou A, Creatsas G. Changes in serum levels of vascular endothelial growth factor in males and females throughout life. *J Soc Gynecol Investig.* 2000;7:309-12.
- Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2009;116:2165-9.
- Sonmez K, Dresner KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2008; 115:1065-1070.e1.
- Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:956-61.
- Parker CR Jr, MacDonald PC, Guzick DS, Porter JC, Rosenfeld CR, Hauth JC. Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: relation to gestational age, maternal complications, and neonatal lung function. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Sep;161(3):795-802.
- González C, Parra A, Ramírez-Peredo J, García C, Rivera JC, et al. Elevated vasoinhibins may contribute to endothelial cell dysfunction and low birth weight in preeclampsia. *Lab Invest.* 2007 Oct; 87(10):1009-17.
- Leaños-Miranda A, Márquez-Acosta J, Cárdenas-Mondragón GM, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2492-9.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007 Feb 9;128(3):589-600.
- Zepeda-Romero LC, Vazquez-Membrillo M, Adan-Castro E, Gomez-Aguayo F, et al. Higher prolactin and vasoinhibin serum levels associated with incidence and progression of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2017 Mar;81(3):473-479.
- Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and Metaanalysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Mar;198:40-46.
- Makrides M, Best K. Docosahexaenoic Acid and Preterm Birth. *Ann Nutr Metab.* 2016;69 Suppl 1:29-34.
- Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, et al. Increased dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007 Jul;13(7):868-873.
- Stahl A, Krohne TU, Sapieha P, Chen J, Hellstrom A, Chew E, Holz FG, Smith LE. Lipid metabolites in the pathogenesis and treatment of neovascular eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2011 Nov;95(11):1496-501.
- Abribat T, Nedelec B, Jobin N, Garrel DR. Decreased serum insulin-like growth factor-I in burn patients: relationship with serum insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis and the influence of lipid composition in nutritional support. *Crit Care Med.* 2000 Jul; 28(7):2366-72.
- Calviello G, Di Nicuolo F, Gragnoli S, Piccioni E, Serini S, Maggiano N, Tringali G, Navarra P, Ranelletti FO, Palozza P. n-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 α induction pathway. *Carcinogenesis.* 2004 Dec;25(12):2303-10. d
- Szymczak M, Murray M, Petrovic N. Modulation of angiogenesis by omega-3 polyunsaturated fatty acids is mediated by cyclooxygenases. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3514-21.
- Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, Robinson G, Driver S, Bischoff J, Zhang B, Schaeffer JM, Senger DR. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med.* 1999 Dec;5(12):1390-5.
- Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate.* 2005;88(3):237-44.
- Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, Coronel E, Wilschanski M, Stephens AJ, Driscoll DF, Bistrrian BR, Ware JH, Zaman MM, Freedman SD. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr.* 2011 Nov;159(5):743-749.e1-2.
- Löfqvist CA, Najm S, Hellgren G, Engström E, Sävman K, Nilsson AK, Andersson MX, Hård AL, Smith LEH, Hellström A. Association of Retinopathy of Prematurity With Low Levels of Arachidonic Acid: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Mar 1;136(3):271-277.
- Carlson SE, Carver JD, House SG. High fat diets varying in ratios of polyunsaturated to saturated fatty acid and linoleic to linolenic acid: a comparison of rat neural and red cell membrane phospholipids. *J Nutr.* 1986 May;116(5):718-25.
- Sarkadi-Nagy E, Wijendran V, Diau GY, Chao AC, Hsieh AT, Turpeinen A, Lawrence P, Nathanielsz PW, Brenna JT. Formula feeding potentiates docosahexaenoic and arachidonic acid biosynthesis in term and preterm baboon neonates. *J Lipid Res.* 2004 Jan;45(1):71-80.

40. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*. 1992 Apr;120(4 Pt 2):S129-38.
41. Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, Min Y, Moodley T, Poston L, Phylactos A, Cunnane S, Schmidt W. The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids*. 2003 Apr;38(4):303-15.
42. Bernhard W, Raith M, Koch V, Maas C, Abele H, Poets CF, Franz AR. Developmental changes in polyunsaturated fetal plasma phospholipids and fetomaternal plasma phospholipid ratios and their association with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Nutr*. 2016 Oct;55(7):2265-74.
43. Maas C, Franz AR, Shunova A, Mathes M, Bleeker C, Poets CF, Schleicher E, Bernhard W. Choline and polyunsaturated fatty acids in preterm infants' maternal milk. *Eur J Nutr*. 2017 Jun;56(4):1733-1742.
44. Ntoumani E, Strandvik B, Sabel KG. Nervonic acid is much lower in donor milk than in milk from mothers delivering premature infants--of neglected importance? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013 Sep;89(4):241-4.
45. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):743-749.e1-2.
46. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):868-873.
47. Fu Z, Lofqvist CA, Shao Z, Sun Y, Joyal JS, Hurst CG, Cui RZ, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose-endoplasmic reticulum stress reduction to increase adiponectin. *Am J Clin Nutr*. 2015 Apr;101(4):879-88.
48. Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, Calder PC, et al. Enteral Docosahexaenoic Acid and Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Sep;43(7):874-882.
49. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, et al. Docosahexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1245-1255.
50. Sugasini D, Yalagala PCR, Goggini A, Tai LM, Subbaiah PV. Enrichment of brain docosahexaenoic acid (DHA) is highly dependent upon the molecular carrier of dietary DHA: lysophosphatidylcholine is more efficient than either phosphatidylcholine or triacylglycerol. *J Nutr Biochem*. 2019 Dec;74:108231.
51. Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: a systematic review and Metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 May;105(3):270-278.
52. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Jaddoe VWV, Steegers EAP. Deceleration of fetal growth rate as alternative predictor for childhood outcomes: a birth cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Jun 27;19(1):216.
53. Kavurt S, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):804-6.
54. Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: a systematic review and Metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 May;105(3):270-278.
55. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MC, Silveira RC, Procianny RS. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Jan-Feb;85(1):48-54.
56. Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al.; Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis (NeOProm) Collaboration. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration. *JAMA*. 2018 Jun 5;319(21):2190-2201.
57. Chu A, Dhindsa Y, Sim MS, Altendahl M, Tsui I. Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep*. 2020 Oct 16;10(1):17591.
58. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S, Löfqvist C, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018 Oct 4;3(19):e99448.
59. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård AL, Smith LE, Wallin A, Hallberg B, Hellström A. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111(1):79-85.
60. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Sävman K, Smith LEH, Hellström A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2019 Aug;86(2):276-282.
61. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2018 Apr;22(2):119-123.
62. Sancak S, Toptan HH, Gokmen Yildirim T, Karatekin G, Ovali F. Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2019 Apr;39(4):706-711.
63. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S, Pradeep M, Shetty R, Shetty KB. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina*. 2010 Apr;30(4 Suppl):S20-3.
64. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2011 Feb 1;15(1):e3-e4.
65. Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1227-33.
66. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Apr;6(4):273-86.
67. Au SC, Tang SM, Rong SS, Chen LJ, Yam JC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and Metaanalysis. *Sci Rep*. 2015 Mar 13;5:9091.
68. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57.
69. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug;10(4):377-87.
70. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008 Jan;75(1):1-8.
71. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics*. 2012 Jul;130(1):e101-7.
72. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PG, Silveira RC, Procianny RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):372-6.
73. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol*. 2015 Jun;35(3):365-73.
74. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2005 Mar;34(2):169-78.
75. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksali N, Ozmen A, Yildiz M. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Perinat Med*. 2011 Sep;39(5):523-7.
76. Yang CY, Lien R, Yang PH, Chu SM, Hsu JF, Fu RH, Chiang MC. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan. *Pediatr Neonatal*. 2011 Dec;52(6):321-6.
77. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131-5.
78. Zayed MA, Uppal A, Hartnett ME. New-onset maternal gestational hypertension and risk of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Oct;51(10):4983-8.
79. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr*. 2012 Feb;31(1):6-15.
80. Zhou P, Li Y, Ma LY, Lin HC. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2015 Aug 28;7(9):7256-70.
81. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011 Jun;3(6):637-82.
82. Ofek Shlomai N, Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice? *Neonatology*. 2014;105(1):64-70.

83. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013 May 29;5(6):1869-912.
84. Liu Z, Liu W, Ran C, Hu J, Zhou Z. Abrupt suspension of probiotics administration may increase host pathogen susceptibility by inducing gut dysbiosis. *Sci Rep*. 2016 Mar 17;6:23214.
85. Agrawal S, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation for preventing invasive fungal infections in preterm neonates – a systematic review and metaanalysis. *Mycoses*. 2015 Nov;58(11):642-51.
86. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and Metaanalysis. *PeerJ*. 2016 Oct 5;4:e2429.
87. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Metaanalysis. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20153684.
88. Baucells BJ, Mercadal Hally M, Álvarez Sánchez AT, Figueras Aloy J. Probiotic associations in the prevention of necrotising enterocolitis and the reduction of late-onset sepsis and neonatal mortality in preterm infants under 1,500 g: A systematic review. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Nov;85(5):247-255.
89. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Metaanalysis of Observational Studies. *Neonatology*. 2016;109(2):105-12.
90. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2581.
91. Mishra V, Shah C, Mokashe N, Chavan R, Yadav H, Prajapati J. Probiotics as potential antioxidants: a systematic review. *J Agric Food Chem*. 2015 Apr 15;63(14):3615-26.
92. Cavallaro G, Villamor-Martínez E, Filippi L, et al. Probiotic supplementation in preterm infants does not affect the risk of retinopathy of prematurity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7:13014.