



Retinopati Prematuritas: Diagnosis dan Tatalaksana

Willy Yahya

Klinik Pratama Ume Manekan, So'E, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

ABSTRAK

Retinopati prematuritas (ROP) adalah kelainan proliferaif progresif pembuluh darah retina bayi prematur yang dapat menyebabkan kebutaan. *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) membagi ROP berdasarkan tingkat keparahan, perluasan, lokasi, adanya penyakit lain, dan adanya ROP posterior yang agresif. ROP dimulai dari penundaan vaskularisasi retina akibat keadaan hiperoksia relatif dan dilanjutkan dengan fase vasoproliferasi. Skrining adekuat dengan oftalmoskop indirek dan tatalaksana sesuai pedoman *The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (ETROP) menjadi modalitas penanganan ROP saat ini. Tatalaksana dengan modalitas lain masih diteliti.

Kata kunci: Fotokoagulasi laser, patofisiologi, retinopati prematuritas, skrining, VEGF

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative, progressive vascularization in premature infants which can lead to blindness. *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) classified the ROP based on severity, extent, zone, the existence of other diseases, and the existence of aggressive posterior ROP. ROP starts with the delay of retinal vascularization from relative hyperoxia state and develops to vasoproliferation phase. Adequate screening by indirect ophthalmoscope and *The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (ETROP) treatment guideline become the current modality for ROP therapy. Treatment with other modalities is still under investigation. **Willy Yahya. Retinopathy of Prematurity: Diagnosis and Management**

Keywords: Laser photocoagulation, pathophysiology, retinopathy of prematurity, screening, VEGF

PENDAHULUAN

Retinopathy of prematurity atau retinopati prematuritas (ROP) adalah kelainan proliferaif progresif pembuluh darah retina bayi prematur yang dapat menyebabkan *ablatio retina* dan kebutaan.^{1,2} Secara global, ROP menimbulkan beban besar terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan perkiraan rerata insidens >45 kasus per 100.000 kelahiran.³ Di Indonesia, insidens ROP pada bayi lahir dengan usia di bawah 32 minggu sebesar 18-30%; lebih tinggi dibandingkan negara-negara berkembang lain.⁴ Hal tersebut karena:

1. Saat ini banyak bayi prematur dapat bertahan hidup karena ketersediaan layanan kesehatan neonatus, namun kualitas pelayanan belum ideal
2. Skrining terlambat/ tidak dilakukan.
3. Tatalaksana terlambat atau kualitas terapi tidak memadai.⁵

Faktor risiko penderita yang paling berpengaruh adalah prematuritas dan berat badan lahir rendah. Faktor-faktor lain

yang turut berperan, yakni: terapi suplemen oksigen, displasia bronkopulmonal, preeklamsi maternal, sepsis, kadar *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) rendah, hiperglikemi, kurang nutrisi, dan transfusi darah.⁶⁻⁹

PATOFISIOLOGI

Proses vaskularisasi retina janin sehat dimulai sekitar usia kehamilan 16 minggu yang berkembang dari *discus opticus* ke arah perifer. Vaskularisasi akan mencapai retina nasal pada usia kehamilan 36 minggu dan temporal pada usia kehamilan 40 minggu. Proses ini terbagi dalam 2 fase, yaitu vaskulogenesis dan angiogenesis. Vaskulogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah secara *de novo* dari sel prekursor endotel di retina sentral. Fase ini terjadi hingga usia kehamilan 22 minggu. Setelah itu, terjadi angiogenesis, yang merupakan perkembangan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada. Proses ini terjadi dalam kondisi hipoksia fisiologis yang merangsang pengeluaran *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan akan menstimulasi angiogenesis ke arah

gradasi VEGF.¹⁰⁻¹³ Faktor pertumbuhan lain, seperti *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) juga berperan dalam vaskularisasi retina dengan cara mengontrol aktivasi maksimum VEGF pada *Akt endothelial cell survival pathway*.¹⁴

ROP dipostulatkan terjadi dalam 2 fase. Pada fase pertama, ketika bayi prematur lahir, terjadi perubahan suplai oksigen dari plasenta menjadi dari paru. Paru bayi prematur belum berfungsi optimal sehingga diberi oksigen tambahan. Kebutuhan metabolisme retina juga masih rendah. Kombinasi kondisi tersebut menimbulkan keadaan hiperoksia relatif yang menyebabkan stres oksidasi serta penurunan faktor proangiogenik terkait oksigen, seperti VEGF dan *erythropoietin* (Epo),^{15,16} sehingga perkembangan vaskuler retina tertunda; ditandai dengan daerah avaskuler di retina perifer.¹¹ Selain itu, bayi prematur juga mengalami kekurangan faktor turunan maternal yang berfungsi untuk vaskularisasi, seperti lemak ω -3 dan IGF-1.¹⁶

Pada awalnya, retina yang avaskuler masih



mendapat asupan oksigen dan nutrisi secara difusi dari jaringan kapiler koroid di bawahnya. Lama-kelamaan, ketebalan retina terus bertambah hingga melebihi suplai vaskulernya.¹⁷ Akibatnya, terjadi hipoksia retina yang menginduksi *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1) (berserta derivatnya seperti VEGF), metabolit faktor seperti *succinate*, dan IGF-1. Faktor-faktor tersebut akan merangsang protein matriks ekstraseluler untuk menyusun fibrin adhesif dan terjadi angiogenesis patologis. Di samping itu, sel ganglion retina menghasilkan molekul *semaphorins* (Sema3) yang menghalangi revaskularisasi ke retina avaskuler, sehingga pembuluh darah baru menginvasi vitreus dan menyebabkan traksi retina serta perdarahan. Fase kedua ini disebut fase vasoproliferasi, biasanya terjadi sekitar usia postmenstrual 33-34 minggu.^{11,16}

KLASIFIKASI

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) mengelompokkan ROP berdasarkan beberapa parameter, yaitu: tingkat keparahan/ *severity*, perluasan/ *extent*, lokasi/ *zone*, adanya pembuluh darah retina yang membesar/ penyakit plus, dan adanya penyakit ROP posterior agresif/ *aggressive posterior ROP* (APROP).¹⁸

Terminologi parameter-parameter tersebut sebagai berikut:

1. Tingkat keparahan

Tingkat keparahan ROP dibagi ke dalam 5 stadium:

- Stadium 0: pembuluh darah retina imatur tanpa perubahan patologis
- Stadium 1: terdapat garis batas antara retina yang teravaskularisasi dan tidak
- Stadium 2: terdapat garis batas yang memiliki tinggi, lebar, dan volume (*ridge*); bisa ditemukan "*popcorn*", yaitu tumpukan (*tufts*) jaringan neovaskuler kecil yang terisolasi dan terletak di permukaan retina
- Stadium 3: *ridge* dengan proliferasi fibrovaskuler ekstraretinal; terbagi menjadi ringan, sedang, atau berat, yang dinilai berdasarkan jumlah jaringan proliferasif yang ada
- Stadium 4: *ablatio retina* parsial. *Ablatio* bisa terjadi di luar fovea (A) atau melibatkan fovea (B)
- Stadium 5: *ablatio retina* total dengan konfigurasi corong.¹²

2. Perluasan

Retina mata dipandang seperti jam dengan 12 bagian area. Luas ROP dicatat berdasarkan jumlah area jam (*clock hours*) yang terlibat.

3. Lokasi

Lokasi ROP dibagi menjadi 3 zona, yaitu:

- Zona I: lingkaran di sekeliling *discus opticus*. Radius lingkaran dua kali jarak dari makula ke tengah *discus opticus*. Secara praktis, klinisi dapat menentukan zona 1 dari gambaran yang terbentuk ketika memeriksa *discus opticus* menggunakan lensa 25 atau 28D di tepi nasal;
- Zona II: area lingkaran mengelilingi zona I yang terbentang sampai ke *ora serrata* di sisi nasal;
- Zona III: area seperti bulan sabit di retina temporal.

ROP di zona I lebih progresif dan berat dibandingkan di zona II atau III.¹⁸

4. Penyakit plus/ Plus disease

Penyakit plus ditandai dengan dilatasi pembuluh darah vena dan arteriol yang berkelok-kelok di retina posterior pada sekurang-kurangnya 2 kuadran mata; dilatasi pembuluh darah iris, pupil kaku, serta vitreus kabur. Jika kelainan pembuluh darah retina posterior tidak memenuhi kriteria diagnosis penyakit plus, disebut sebagai penyakit pre-plus/ *pre-plus disease*.²⁰

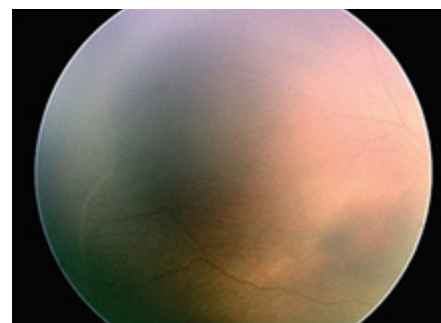
5. Penyakit ROP Posterior Agresif (APROP)

APROP merupakan bentuk ROP berat. APROP sering disebut dengan istilah lain seperti ROP tipe II, penyakit *Rush*, atau *fulminate* ROP. Pada tipe ini dapat ditemukan dilatasi pembuluh darah yang parah dan berkelok-kelok. Luas APROP biasanya terbatas pada zona I atau II. Karakteristik lain adalah terbentuknya pirau antar pembuluh darah intraretinal, neovaskularisasi, perdarahan, dan perburukan cepat menjadi *ablatio retina*.^{19,21}

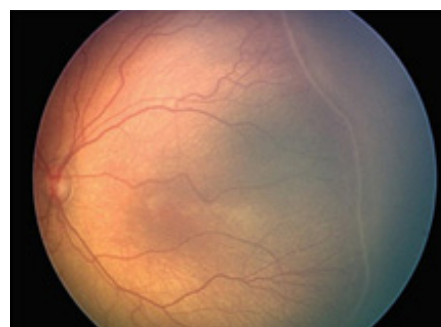
Terminologi lain klasifikasi ROP adalah *threshold* dan *prethreshold*. Kriteria *threshold* adalah stadium 3 ROP dengan penyakit plus di zona I dan II dengan luas minimal 5 jam area bersebelahan atau total 8 jam area. Kondisi sebelum tahap ini

disebut *prethreshold*.²² *The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (ETROP) membagi terminologi ini lebih lanjut menjadi 2 tipe, yaitu:

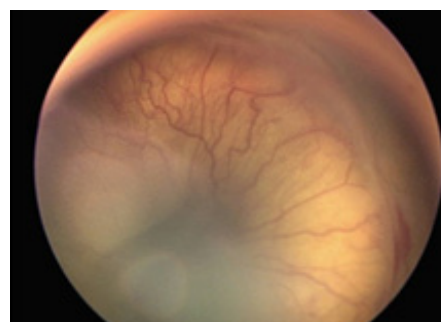
1. Tipe 1 (penyakit *prethreshold* risiko tinggi)
 - Zona I, stadium apapun dengan penyakit plus;
 - Zona I, stadium 3 tanpa penyakit plus;
 - Zona II, stadium 2 atau 3 dengan penyakit plus;
2. Tipe 2 (penyakit *prethreshold* risiko rendah)
 - Zona I, stadium 1 atau 2 tanpa penyakit plus;
 - Zona II, stadium 3 tanpa penyakit plus.²³



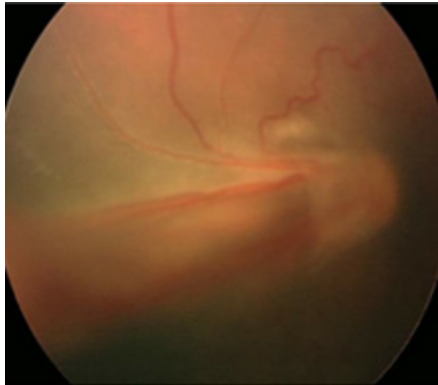
Gambar 1. Stadium 1 ROP¹²



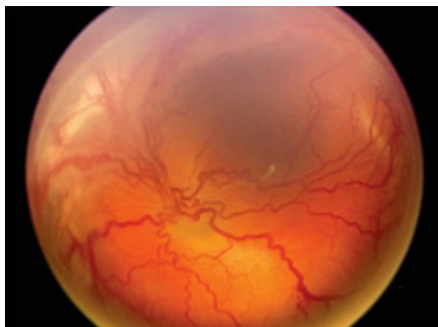
Gambar 2. Stadium 2 ROP¹²



Gambar 3. Stadium 3 ROP dengan proliferasi preretinal¹²



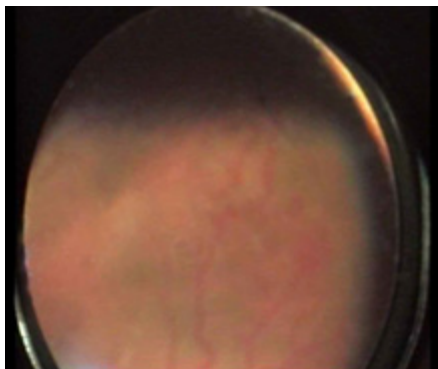
Gambar 4. Stadium 4B ROP; *ablatio retina* parsial termasuk fovea¹⁹



Gambar 5. Stadium 5 ROP dengan konfigurasi corong¹²



Gambar 7. Penyakit plus pada mata dengan ROP¹²



Gambar 8. APROP¹⁹

of Pediatrics (AAP) tahun 2013,²⁴ skrining disarankan untuk bayi berat lahir ≤ 1500 gram atau usia kehamilan ≤ 30 minggu dan bayi berat lahir antara 1500 hingga 2000 gram atau usia kehamilan >30 minggu dengan kondisi klinis tidak stabil. Skrining menggunakan oftalmoskop indirek binokular dengan standar

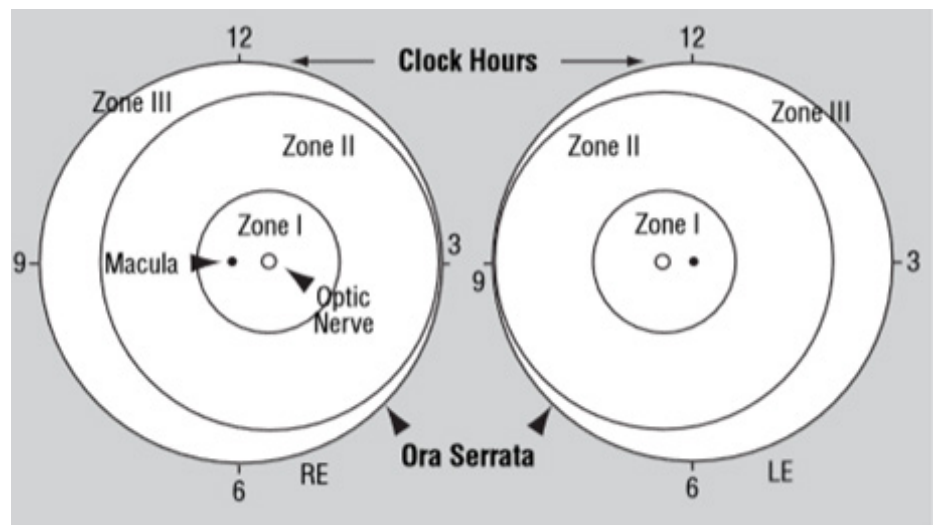
klasifikasi ICROP. Rekomendasi saat skrining dapat dilihat pada tabel 1. Pemeriksaan lanjutan berdasarkan hasil skrining pertama, disesuaikan dengan tingkat keparahan ROP. Saran saat pemeriksaan ulang dapat dilihat pada tabel 2.²⁴

Tabel 1. Rekomendasi saat skrining berdasarkan usia kehamilan saat lahir²²

Usia Kehamilan saat Lahir (minggu)	Usia saat Pemeriksaan Pertama (minggu)	
	Usia Postmenstrual (Usia Kehamilan + Usia Kronologis)	Usia Kronologis (Usia bayi dihitung dari saat lahir)
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
≥ 30	≥ 34	4

Tabel 2. Jadwal pemeriksaan ulang²²

Waktu	Indikasi
1 minggu atau kurang	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaskulerisasi imatur: zona I tanpa ROP ■ Retina imatur yang meluas ke posterior zona II, dekat perbatasan zona I ■ Stadium 1 atau 2 ROP: zona I ■ Stadium 3 ROP: zona II ■ Kecurigaan adanya APROP
1-2 minggu	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaskulerisasi imatur: posterior zona II ■ Stadium 2 ROP: zona II ■ ROP regresi dengan jelas: zona I
2 minggu	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stadium 1 ROP: zona II ■ Vaskulerisasi imatur: zona II tanpa ROP ■ ROP regresi dengan jelas: zona II
2-3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stadium 1 atau 2 ROP: zona III ■ ROP regresi: zona III
Skrining dihentikan (jika kriteria tercapai, <i>follow up</i> tidak perlu dilanjutkan)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaskulerisasi di zona III tanpa adanya ROP zona I atau II sebelumnya ■ Vaskulerisasi retina penuh di proksimal <i>ora serrata</i> seluas 360° ■ Usia postmenstrual 50 minggu dan tidak ada <i>prethreshold</i> atau ROP yang memburuk ■ Regresi ROP (tanpa jaringan vaskuler abnormal yang mampu untuk reaktivasi dan memburuk di zona II atau III)



Gambar 6. Klasifikasi ROP berdasarkan lokasi dalam zona dan perluasan menurut jam¹⁸

SKRINING

Menurut pedoman American Academy



Beberapa pemeriksaan penunjang lain dapat membantu skrining ROP. Lofqvist, Hellstrom, Smith, *et al*, merancang sebuah algoritma berdasarkan berat badan, usia kehamilan saat lahir, kadar IGF-1, dan kadar protein pengikat-3 IGF yang disebut sebagai WINROP.²⁵ Sebuah studi di India melaporkan sensitivitas WINROP sebesar 90,32% dan spesifisitas sebesar 38,46%.²⁶ ROPScore rancangan Eckert, Filho, *et al*, menawarkan penilaian sederhana untuk skrining ROP dengan sensitivitas sebesar 94% dan spesifisitas 26%.²⁷

Pemeriksaan lain yang sedang dikembangkan adalah foto digital retina jarak jauh / *telemedicine* oleh tenaga terlatih yang dianalisis oleh oftalmologis pediatri untuk menilai derajat penyakit dan tatalaksana yang sesuai.²⁸ *Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP)* memeriksa 608 bayi prematur dengan *telemedicine* selama 6 tahun dan menemukan sensitivitas metode ini sebesar 100% serta spesifisitas 99,8% dibandingkan dengan oftalmoskopi binokuler.²⁹ Di sisi lain, metode ini sangat bergantung pada keahlian dan pengetahuan tenaga pengambil foto retina serta oftalmologis pembaca foto retina

tersebut.²⁴

TATALAKSANA

Tatalaksana saat ini mengikuti pedoman ETROP yang membagi ROP menjadi 2 tipe. ROP tipe 1 mendapat terapi fotokoagulasi laser (dalam 48-72 jam) untuk ablasi retina avaskuler untuk menurunkan faktor pertumbuhan angiogenik, sedangkan pada tipe 2 dilakukan pemantauan ketat dua kali seminggu.^{23,24}

Fotokoagulasi laser merupakan modalitas utama, tetapi merusak lapang pandang akibat retina yang diablasi dan kelainan refraksi seperti miopia.³⁰ Terapi lain yang sedang berkembang adalah anti-VEGF intravitreal. Terapi ini unggul dibandingkan fotokoagulasi laser karena memberi kesempatan pembuluh darah retina untuk berkembang secara fisiologis, namun masih perlu diteliti lebih lanjut mengenai dosis terapeutik yang tepat, durasi, efek samping, dan komplikasi.³¹ Bila sudah terjadi *ablatio retina*, dibutuhkan pembedahan seperti vitrektomi, pemasangan sabuk sklera/ *scleral buckle*, atau kombinasi keduanya.³² Alternatif terapi lain pemberian IGF-1, asam lemak ω -3, propranolol, *penicillamine*, serta antioksidan diharapkan

mampu mencegah dan mengatasi ROP dengan efek samping minimal.⁹

Meskipun ROP sudah diterapi, penderita tetap memiliki risiko komplikasi, antara lain miopia, astigmatisme, strabismus, kelainan visual serebral/ *cerebral visual impairment (CVI)*, anisometropia, katarak, dan glaukoma.³³ Oleh karena itu, diperlukan pemantauan penglihatan berkala serta terapi sesuai komplikasi, seperti rehabilitasi visual dan perbaikan visus dengan kacamata. Orang tua penderita perlu diberi dukungan serta konseling.³³

SIMPULAN

Kelainan penglihatan akibat ROP masih menjadi beban berat. Penanganan komprehensif mulai dari skrining adekuat, tatalaksana dini, hingga pemantauan hasil terapi seksama dibutuhkan untuk menurunkan angka kejadian ROP. Meskipun fotokoagulasi laser mampu menghindari kebutaan, masih menyisakan masalah penglihatan. Studi terapi alternatif seperti anti-VEGF, IGF-1, dan lain-lain, membuka kemungkinan penanganan ROP yang lebih aman, efektif, dan terjangkau di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Kurawa MS, Mohammed I, Farouk ZL, Muhammed A. Screening for retinopathy of prematurity by practicing paediatricians and ophthalmologists in nigeria: A survey of attitude and experience. *Nigerian J Basic & Clinical Sci.* 2018;15(2):148-51.
- Kaya M, Çokaklı M, Berk AT, Yaman A, Yesilirmak D, Kumral A, et al. Associations of vegf/vegf-receptor and hgf/c-met promoter polymorphisms with progression/regression of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res.* 2013;38(1):137-42.
- Blencowe H, Moxon S, Gilbert C. Update on blindness due to retinopathy of prematurity globally and in india. *Indian Pediatr.* 2016;53:89-92.
- Siswanto JE, Sauer PJ. Retinopathy of prematurity in indonesia: Incidence and risk factors. *J Neonatal-Perinatal Med.* 2017;10:85-90.
- Gilbert C, Blencowe H. Retinopathy of prematurity: It is time to take action. *Community Eye Health J.* 2017;30(99):45-58.
- Ahuja A, Reddy YV, Adenuga O, Kewlani D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in south india: A prospective cohort study. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11(1):33-7.
- Gebesce A, Haşim U, Keles E, Yildirim A, Gurler B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: Incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turkish J Med Sci.* 2016;46(2):315-20.
- Hakeem AHAA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors. *Middle East African J Ophthalmol.* 2012;19(3):289-94.
- Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445-57.
- Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, Marca GL, Cristofori G, Raffaeli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: An update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):2-20.
- Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *NEJM.* 2012;367:2515-26.
- American AoO. Retinopathy of prematurity. In: Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA, eds. *Retina and vitreous.* 2015-2016 ed. *Am Acad Ophthalmol.* 2015: 180-91.
- Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Investig Ophthalmol Visual Sci.* 1995;36(7):1201-14.
- Smith L. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(s437):26-8.
- Reynolds JD. Insights in rop. *American Orthoptic J.* 2014;64(1):43-53.
- Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding retinopathy of prematurity: Update on pathogenesis. *Neonatology.* 2011;100:343-53.
- Subramanian KS, Bahri M, Vicente GV. Retinopathy of prematurity. *Medscape [Internet]* 2015. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/976220-overview#a4>.
- Molinari A, Weaver D, Jalali S. Classifying retinopathy of prematurity. *Comm Eye Health J.* 2017;30(99):55-6.
- Agarwal K, Jalali S. Classification of retinopathy of prematurity: From then till now. *Comm Eye Health J.* 2018;31(101):4-7.



20. Heidar K. Retinopathy of prematurity. Am Acad Ophthalmol [Internet]. 2015. Available from: https://eyewiki.aaopt.org/Retinopathy_of_Prematurity#cite_note-icomm_rop8-8.
21. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in infants ≥ 1500 g birth weight. Indian J Ophthalmol. 2014;62(2):254-7.
22. Jefferies AL. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. Paediatrics Child Health. 2016;21(2):101-4.
23. Suelves AM, Shulman JP. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the us. Dove Press. 2016;2016(8):37-43.
24. Fierson WM, Saunders RA, Good W, Palmer EA, Phelps D, Reynolds J, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013;131(1):189-95.
25. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard A-L, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor i measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2006;124:1712-8.
26. 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(1):110-3.
27. Eckert GU, Filho JBF, Maia M, Prociandy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. Eye 2012;26(3):400-6.
28. Weaver DT, MD TJM. Telemedicine detection of type i rop in a distant neonatal intensive care unit. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2012;16(3):229-33.
29. Wang S, Callaway N, Wallenstein M, Henderson M, Leng T, Moshfeghi D. Sundrop: Six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. Canad J Ophthalmol. 2015;50(2):101-6.
30. Rivera JC, Holm M, Austeng D, Morken TS, Zhou TE, Beaudry-Richard A, et al. Retinopathy of prematurity: Inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies J Neuroinflamm. 2017;14:1-14.
31. Aydin ÜT, Çekic O. The review of clinical use of current anti-vegf injections in retinopathy of prematurity. Retina-Vitreus/J Retina-Vitreous. 2015;23(3):189-94.
32. McCrory C, McCutcheon K. Retinopathy of prematurity: Causes, prevention and treatment. Br J Midwifery. 2016;24(9):632-4.
33. Vijayalakshmi P, Gilbert C. Following up children born preterm. Comm Eye Health J. 2017;30(99):62-4.

HETERO

COVIFOR
Remdesivir lyophilized powder injection 100 mg

FOR ACCELERATED RECOVERY FROM COVID

Approved for emergency use of severe **COVID-19** in Adults & Adolescents

7th IN INDONESIA

For Healthcare Professionals Only

KALBE

#TogetherAgainstCOVID19