

SERIAL KASUS TATALAKSANA *RETINOPATHY OF PREMATURITY* (ROP) PADA BERBAGAI ZONA DAN TINGKATAN

Sesy Caesarya^{1,2}, Andreas Lukita Halim², Primawita Oktarima Amiruddin^{1,2}, Irawati Irfani^{1,2},
Mayasari Wahyu Kuntorini^{1,2}, Feti Karfiati Memed^{1,2}

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

² Unit Pediatrik Oftalmologi dan Strabismus Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung

Korespondensi : Sesy Caesarya, Email: dr_sez@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *Retinopathy of Prematurity* (ROP) adalah penyakit vasoproliferatif pada pembuluh retina yang terjadi pada bayi prematur. Kasus ini dapat menyebabkan gangguan penglihatan pada bayi jika tidak ditangani. Skrining bayi prematur merupakan langkah pertama dalam manajemen ROP. Adanya teknologi terbaru memfasilitasi modalitas diagnostik dan penatalaksanaan yang lebih baik untuk kasus ROP.

Metode: Studi yang mendeskripsikan 3 kasus ROP berbagai zona dan tingkatan dengan penatalaksanaan berbeda.

Laporan Kasus: Kasus 1 dengan ROP zona II *stage* 3 mata kanan, ROP zona III *stage* 3 mata kiri disertai *Plus Diseases* (ROP tipe 1) pada kedua mata yang mendapat terapi fotokoagulasi laser. Kasus 2 dengan *Aggressive Posterior-ROP* (AP-ROP) kedua mata yang mendapatkan suntikan *anti vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) intravitreal. Kasus 3 dengan ROP *stage* 4A kedua mata yang dilakukan tindakan vitrektomi.

Simpulan: ROP tipe 1 merupakan indikasi untuk dilakukan fotokoagulasi laser. Injeksi anti-VEGF intravitreal dapat diberikan pada kasus AP-ROP. Operasi vitrektomi dilakukan pada ROP stadium 4-5. Penatalaksanaan yang baik sesuai tingkat keparahan ROP diharapkan dapat mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup bayi prematur.

Kata kunci: anti-VEGF, fotokoagulasi laser, ROP, vitrektomi.

PENDAHULUAN

Retinopathy of prematurity (ROP) merupakan kelainan perkembangan pembuluh darah retina yang terjadi pada bayi prematur. ROP menjadi penyebab utama kebutaan yang dapat dicegah dan memiliki dampak gangguan penglihatan yang signifikan jika tidak ditangani. Usia gestasi yang rendah dan berat badan lahir rendah merupakan faktor risiko utama terjadinya ROP.¹⁻³

Kondisi ROP pertama kali dilaporkan Terry pada tahun 1942 sebagai gambaran retrolental fibroplasia yang terjadi pada bayi-bayi yang lahir prematur. Pada tahun 1950 Patz et al mengemukakan peran suplementasi oksigen terhadap insidensi

ROP. Siswanto et.al yang melaporkan insidensi ROP di Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Rumah Sakit Harapan Kita Jakarta dari tahun 2005 sampai 2015, melaporkan dalam rentang waktu 11 tahun didapatkan 311 bayi prematur kurang dari 32 minggu dengan berat badan kurang dari 1500 gram yang dilakukan skrining ROP. Sebesar 30% dari bayi prematur ini mengalami ROP stage 1-2 dan sebanyak 6.1% mengalami ROP stage 3-5. Kemajuan teknologi dalam bidang neonatologi yang meningkatkan harapan hidup bayi prematur menyebabkan penambahan pula angka kejadian ROP.^{1,2}

Sejumlah penelitian pendahuluan memberikan fondasi bagi perkembangan

penelitian lanjutan lainnya yang memberikan gambaran komprehensif mengenai patogenesis, perjalanan klinis, dan tatalaksana bagi kondisi ROP.²⁻⁴

Serial kasus ini bertujuan untuk memaparkan pilihan tatalaksana dari 3 kasus ROP dengan zona dan tingkat keparahan atau *stage* yang berbeda.

LAPORAN KASUS

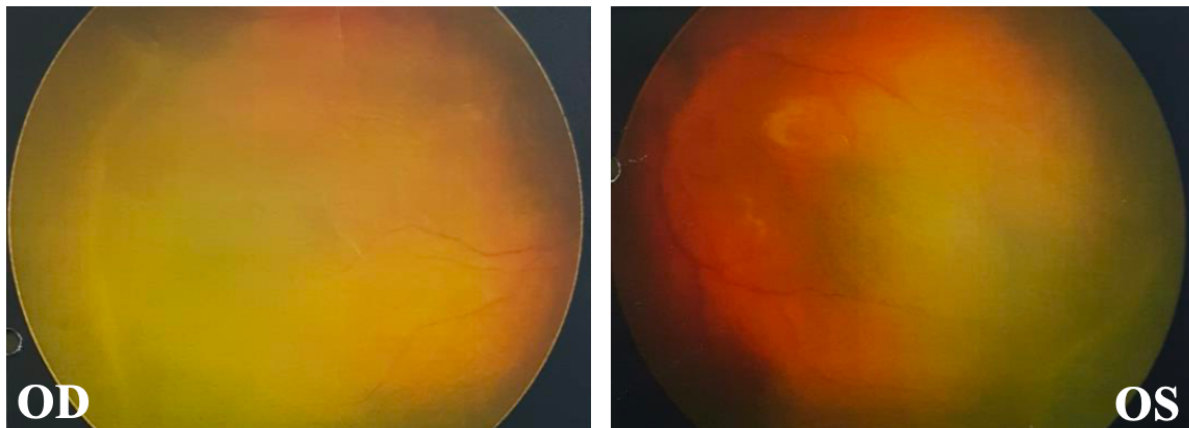
Kasus 1

Bayi A, berjenis kelamin laki-laki, berusia 40 minggu *post menstrual age* (PMA), memiliki riwayat lahir prematur 30 minggu dengan berat badan lahir (BBL) 1200 gram, lahir secara *sectio caesaria* atas indikasi triplet disertai letak sungsang. Saat perawatan di NICU pasien mengalami kondisi sepsis, radang paru, kuning, serta dirawat selama 3 bulan tanpa riwayat penggunaan ventilator.

Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan adanya refleks mengedip, segmen anterior dalam batas normal.

Pemeriksaan segmen posterior mata kanan didapatkan vaskularisasi mencapai zona II, terdapat *ridge* dan *tortuosity*, sedangkan pada mata kiri didapatkan vaskularisasi mencapai zona III, didapatkan *ridge* tebal dan *turtuosity* (Gambar 1). Pasien didiagnosis dengan ROP Zona II Stage 3 mata kanan, ROP Zona III Stage 3 mata kiri, disertai adanya *Plus Disease* pada kedua mata. Pasien direncanakan untuk dilakukan *Examination Under Anesthesia* (EUA) dan fotokoagulasi laser dengan Laser Indirect Ophthalmoscopy (LIO) pada kedua mata dalam narkose umum.

Pada saat kontrol satu minggu pasca LIO, mata kanan didapatkan vaskularisasi mencapai zona II dan mata kiri mencapai zona III. Pada kedua mata didapatkan *turtuosity* yang sudah minimal, tidak terdapat neovaskularisasi, serta scar laser sudah terlihat. Pasien disarankan untuk kontrol setiap 2 minggu sampai didapatkan tanda regresi.



Gambar 1. Kasus 1: ROP Zona II Stage 3 OD, Zona III Stage 3 OS dengan *Plus Diseases* ODS (OD = mata kanan, OS = mata kiri, ODS = mata kanan kiri).

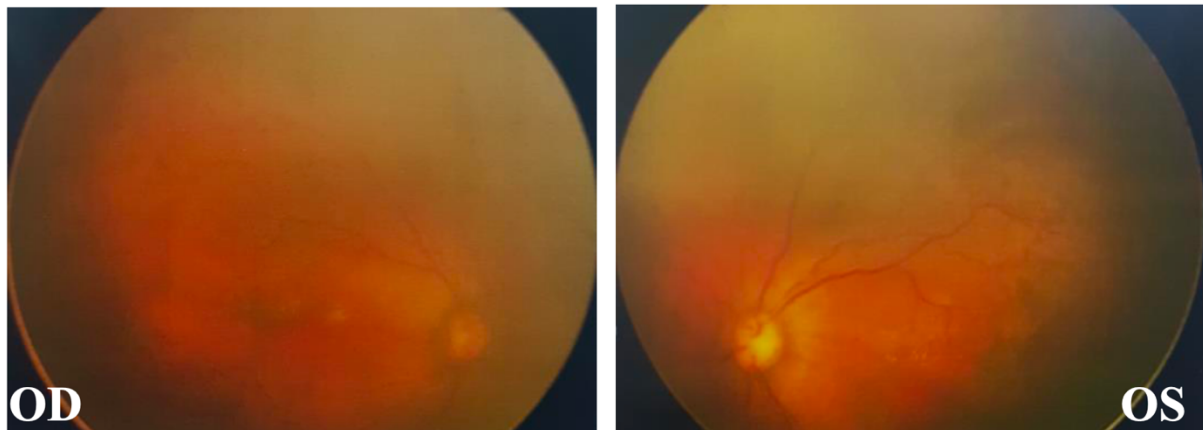
Kasus 2

Bayi N, berjenis kelamin laki-laki berusia 35 minggu PMA, memiliki riwayat lahir prematur 31 minggu dengan BBL 1400 gram. Pasien lahir spontan dengan riwayat ibu mengalami ketuban pecah dini (KPD), bayi dirawat di NICU selama 25 hari, dan sempat menggunakan ventilator. Pada

pemeriksaan oftalmologis didapatkan pada kedua mata terdapat refleks mengedip, segmen anterior dalam batas normal. Pada pemeriksaan segmen posterior didapatkan vaskularisasi mencapai zona II, ridge tidak jelas, terdapat neovaskularisasi, dan *turtuosity* hebat pada kedua mata. Pasien didiagnosis dengan Suspek ROP Zona II

Stage 3 dengan *Plus Disease* pada kedua mata dan didiagnosis banding *Aggressive Posterior ROP* (AP-ROP). Pasien menjalani prosedur EUA menggunakan *Retinal Camera* (RetCam), didapatkan media agak keruh, *turtuosity* yang masif dan dilatasi vena pada zona I-II, sehingga didiagnosis sebagai AP-ROP pada kedua

mata (Gambar 2). Pasien diputuskan untuk dilakukan injeksi intravitreal anti-VEGF pada kedua mata. Injeksi anti-VEGF Bevacizumab dilakukan di ruang operasi dengan dosis 0.625 mg/ 0.025 mL dengan jarak 1 mm dari limbus. Pasien disarankan kontrol 1 minggu pasca tindakan dan akan dilakukan pemantauan secara berkala.



Gambar 2. Kasus 2: AP-ROP ODS.

Kasus 3

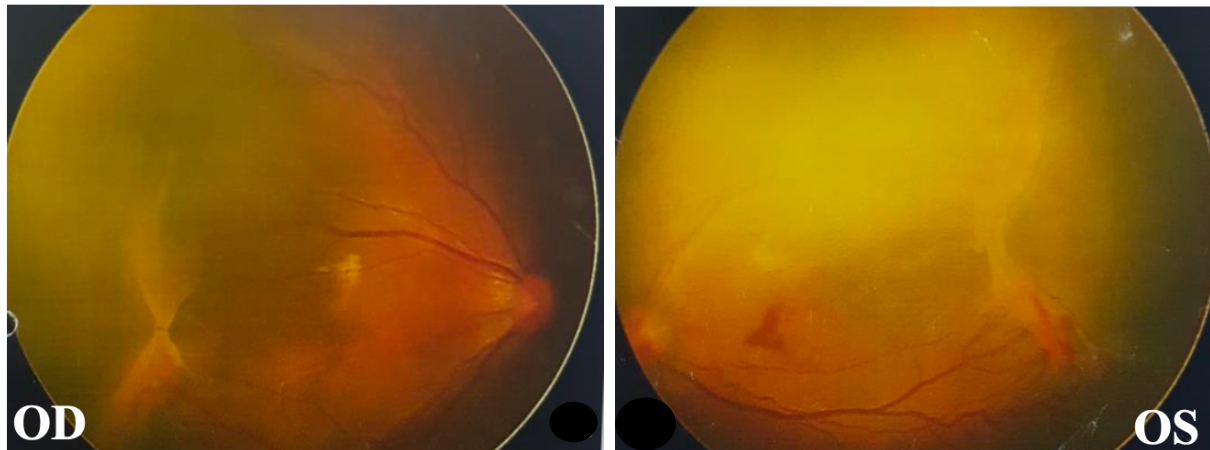
Bayi R, berjenis kelamin laki-laki, berusia 36 minggu PMA, memiliki riwayat lahir prematur 28 minggu dengan BBL 1130 gram. Pasien lahir spontan, mengalami sepsis, kuning, dirawat 2 bulan di NICU, dan terpasang ventilator selama 1 bulan. Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan refleks mengedip pada kedua mata, segmen anterior dalam batas normal. Pada pemeriksaan segmen posterior mata kanan didapatkan vaskularisasi mencapai zona II, terdapat *ridge* tebal, jaringan fibrovaskular dan *turtuosity*, diduga terdapat tanda ablasio retina yang masih kurang jelas. Pada mata kiri didapatkan vaskularisasi mencapai zona II, terdapat *ridge* tebal, jaringan fibrovaskular, *turtuosity*, dan perdarahan preretina. Pasien didiagnosis dengan ROP Zona II suspek Stage 4A mata kanan dan ROP Zona II Stage 3 mata kiri dengan *Plus Disease* pada kedua mata. Hasil pemeriksaan EUA menggunakan RetCam didapatkan *turtuosity* arteri dan dilatasi

vena pada kedua mata, serta ablasio retina tanpa mengenai makula pada mata kanan. Pada pasien ini kemudian dilakukan prosedur laser pada kedua mata.

Saat pasien kontrol 1 minggu pasca laser, didapatkan tanda ablasio retina pada pemeriksaan segmen posterior kedua mata. Pasien didiagnosis dengan ROP Stage 4A ODS dan dilakukan tindakan kembali *Pars Plana Vitrectomy* (PPV) pada kedua mata. Saat kontrol 1 minggu pasca-vitrektomi (PMA 38 minggu), masih terlihat sisa traksi pada kedua mata dan tarikan makula pada mata kanan. Pasien disarankan untuk kontrol secara berkala.

DISKUSI

Pembuluh darah retina tumbuh secara sentrifugal dimulai dari diskus optikus, mencapai ora serrata nasal pada usia 36 minggu dan mencapai ora serrata temporal pada usia 40 minggu pada kondisi fisiologis. Pada kondisi prematur, perkembangan vaskular retina tersebut tidak berjalan dengan sempurna.⁴



Gambar 3. Kasus 3: ROP Zona II Stage 3 ODS dengan Plus Diseases ODS (Sebelum Tindakan LIO ODS).

Patofisiologi ROP terjadi dalam 2 fase, yaitu fase vaso-obliteratif dan fase vaso-proliferatif. Pada fase pertama vaskularisasi retina berhenti akibat kondisi hiperoksia relatif. Pada fase kedua, lapisan retina yang mulai aktif secara metabolik mengalami kondisi hipoksia dan akhirnya mensekresikan VEGF yang merangsang proses neovaskularisasi patologis. Strategi terapi ROP yang tersedia saat ini berfokus untuk tatalaksana pada fase kedua dan

belum ada terapi spesifik yang mengatasi proses patologis pada fase pertama. Modalitas terapi yang dapat diberikan kepada bayi prematur yang mengalami ROP terdiri dari krioterapi, fotokoagulasi laser, injeksi intravitreal anti-VEGF, dan operasi vitrektomi pada kasus lanjut.^{4,5}

Berdasarkan *International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited* (ICROP), klinis ROP dapat dideskripsikan sesuai dengan Tabel 1.⁶

Tabel 1. Klasifikasi ROP berdasarkan ICROP Revisited 2005

Lokasi	
Zona I	Area berbentuk lingkaran, pusat : diskus optikus, jari-jari : 2x jarak diskus optikus ke makula
Zona II	Area berbentuk lingkaran, dimulai dari tepi zona I sampai batas ora serrata bagian nasal
Zona III	Sisa area berbentuk bulan sabit, dimulai dari tepi zona II sampai ora serrata bagian temporal
Ekstensi	
Dideskripsikan dalam jumlah jam (per 30 derajat) yang terlibat	
Tingkat Keparahan	
Stage 0	Retina imatur, tidak terdapat ROP
Stage 1	Terdapat demarcation line
Stage 2	Terdapat ridge
Stage 3	Terdapat proliferasi fibrovaskular ekstraretina dan neovaskularisasi
Stage 4	Terdapat ablasio retina parsial (4A-eksterafovea, 4B-fovea)
Stage 5	Terdapat ablasio retina total, konfigurasi anterior-posterior: <i>open/ narrow</i>
Plus Disease	
Terdapat peningkatan <i>tortuosity</i> arterioli dan dilatasi vena, paling sedikit meliputi 2 kuadran polos posterior	
Bisa disertai dengan pelebaran vaskularisasi iris, iris sulit berdilatasi, terdapat kekeruhan vitreous	
Dikutip dari: <i>The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity</i> ⁶	

Klasifikasi ini menjadi konsensus bersama dalam penentuan derajat ROP yang memfasilitasi perkembangan studi klinis lainnya. Studi *Multicenter Trial of*

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) menyatakan tatalaksana krioterapi pada jenis ROP *threshold disease* dapat menurunkan hampir 50%

risiko kejadian yang tidak diinginkan dari ROP, dibandingkan dengan kelompok mata yang tidak diterapi. *Threshold disease* pada studi CRYO-ROP ini didefinisikan sebagai ROP zona I-II stage 3, melibatkan 5 jarum jam secara kontinu atau 8 jarum jam kumulatif, dengan *Plus disease*.^{6,7}

Penggunaan terapi fotokoagulasi laser terus berkembang dan memberikan hasil yang cukup baik, sehingga dipertimbangkan apakah terapi yang lebih dini daripada kriteria *threshold disease* mampu memberikan hasil yang lebih baik. Akhirnya pada tahun 2003, studi *Early*

Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) menyimpulkan bahwa terapi laser yang lebih dini pada mata dengan *pre-threshold disease* mampu mengurangi kejadian yang tidak diharapkan secara signifikan, dibandingkan dengan mata yang tetap diterapi konvensional menggunakan kriteria *threshold disease*. Studi ETROP lebih jauh membagi kriteria *pre-threshold disease* menjadi 2 tipe, yaitu ROP Tipe 1 yang menjadi indikasi dilakukannya terapi laser/ krioterapi, dan ROP Tipe 2 yang disarankan untuk dipantau secara ketat kemungkinan terjadinya progresivitas ROP (tabel 2).^{8,9}

Tabel 2. Klasifikasi ROP berdasarkan ETROP

Tipe 1 ROP	
Zona I, stage apapun,	dengan <i>plus disease</i>
Zona I, stage 3,	dengan / tanpa <i>plus disease</i>
Zona II atau III	dengan <i>plus disease</i>
Tipe 2 ROP	
Zona I, stage 1 atau 2,	tanpa <i>plus disease</i>
Zona II, stage 3,	tanpa <i>plus disease</i>

Dikutip dari: *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*⁸

Pada kasus pertama, bayi dengan PMA 40 minggu mengalami kondisi ROP Zona II Stage 3 mata kanan, ROP Zona III Stage 3 mata kiri disertai *Plus Disease* pada kedua mata. Pada *plus disease* terjadi peningkatan *turtuosity* arteriol dan dilatasi vena yang prominen, paling sedikit meliputi 2 kuadran polus posterior. Pasien ini sesuai dengan definisi ROP Tipe 1 berdasarkan ETROP, sehingga dilakukan tindakan fotokoagulasi laser berupa *Laser Indirect Ophthalmoscopy (LIO)* untuk kedua mata. Pada saat kontrol 1 minggu pasca LIO didapatkan *turtuosity* arteriol sudah minimal, tidak terdapat neovaskularisasi, dan disarankan untuk evaluasi rutin. Prognosis pasien ini quo ad vitam dubia, karena bayi lahir prematur dengan berat badan lahir rendah, serta memiliki riwayat kondisi sistemik penyerta yaitu sepsis dan radang paru sehingga masih membutuhkan pemantauan ketat. Quo ad

functionam dubia, karena pasca terapi laser seringkali didapatkan kondisi miopia. Quo ad sanationam dubia ad bonam, karena walaupun pada saat kontrol *turtuosity* sudah minimal, namun tetap perlu dilakukan pemantauan berkala sampai kondisi regresi ROP.^{6,10,11}

Pada kasus dua, bayi dengan PMA 35 minggu mengalami kondisi *Aggressive Posterior ROP (AP-ROP)*. Berdasarkan klasifikasi ICROP, AP-ROP merupakan jenis ROP yang lebih berat yang tidak mengikuti perjalanan klasik dari stage seperti ROP pada umumnya, serta dapat langsung menjadi stage 5 bila tidak segera ditangani, sehingga disebut juga "*Rush disease*". Karakteristik dari AP-ROP adalah gambaran *Plus Disease* yang dominan pada polus posterior, tidak sebanding dengan keparahan retinopati yang terjadi di perifer. Jaringan neovaskular tumbuh secara mendatar pada perbatasan area

retina yang vaskular dan avaskular tanpa gambaran khas seperti pada *staging*, sehingga kadang mudah terlewatkan. Kondisi AP-ROP lebih sering terjadi pada bayi-bayi prematur dengan usia gestasi yang sangat dini dan berat badan sangat rendah.^{10,12,13}

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan komponen kimiawi utama yang menyebabkan terjadinya proses neovaskular. Oleh sebab itu tujuan utama tatalaksana ROP adalah menurunkan level VEGF baik dengan cara mengablasi area retina avaskular melalui terapi fotokoagulasi laser, maupun dengan cara menginaktivasi VEGF yang telah dilepaskan melalui terapi injeksi anti-VEGF. Salah satu kesulitan terapi laser pada kasus AP-ROP adalah batas yang tidak jelas antara area retina yang vaskular dan avaskular, sehingga terapi inisial dengan laser biasanya tidak adekuat. Selain itu, laser hanya menghancurkan komponen selular yang memproduksi VEGF, sedangkan VEGF yang sudah ada di rongga vitreus tetap aktif merangsang proses neovaskularisasi. Pemberian agen anti-VEGF diharapkan dapat menekan laju proses neovaskularisasi ini.^{13,14}

Pada tahun 2011 studi *Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity* (BEAT-ROP) membandingkan hasil terapi monoterapi anti-VEGF Bevacizumab dengan terapi laser pada bayi dengan ROP stage 3 plus, didapatkan bahwa tingkat rekurensi neovaskularisasi lebih tinggi terjadi pada kelompok pasca terapi laser dibandingkan kelompok pasca terapi injeksi anti-VEGF. Perbedaan kejadian rekurensi neovaskular pasca terapi ini bermakna secara signifikan pada kelompok ROP Zona I, yaitu dari 42% pasca terapi laser menjadi 6% pasca terapi anti-VEGF (odds ratio anti-VEGF 0.09, $p=0.003$). Namun hal ini tidak bermakna secara signifikan pada kelompok ROP Zona II posterior. Hasil ini memberikan gambaran bahwa manfaat pemberian anti-

VEGF lebih selektif pada ROP stage 3 dengan plus disease di zona I.^{15,16}

Khusus untuk kondisi AP-ROP, Nicoara et.al melakukan penelitian retrospektif yang membandingkan hasil regresi AP-ROP antara kelompok yang diberi terapi laser dengan kelompok anti-VEGF Bevacizumab. Penelitian ini menunjukkan hasil regresi AP-ROP yang lebih baik secara signifikan pada kelompok terapi anti-VEGF bevacizumab yaitu sebanyak 85.29% mata dibandingkan dengan kelompok terapi laser hanya sebanyak 75% mata. Pada kelompok anti-VEGF didapatkan pula pembuluh darah retina berhasil melanjutkan vaskularisasi sampai ke perifer.^{13,17}

Salah satu hal yang perlu dipertimbangkan dari pemberian terapi anti-VEGF adalah kejadian reaktivasi dari ROP. Studi BEAT-ROP menyatakan bahwa interval waktu dari pemberian terapi ke kejadian reaktivasi ROP pada kelompok anti-VEGF bevacizumab adalah 16.0 ± 4.6 minggu, sedangkan pada kelompok laser adalah 6.2 ± 5.7 minggu. Reaktivasi ROP dapat terjadi akibat zona avaskular retina yang iskemik belum sepenuhnya dihambat oleh pemberian anti-VEGF. Oleh karena itu, pemantauan secara rutin dalam jangka waktu yang lebih lama perlu dilakukan. Quiram et.al menyarankan pemeriksaan berkala setiap 2 minggu sampai PMA 55-60 minggu pada bayi yang mendapatkan terapi anti-VEGF, yang dipastikan secara RetCam dan FFA. Bila terdapat vaskularisasi perifer yang inkomplit maka dapat dilakukan fotokoagulasi laser tambahan.^{14,16,17}

Hal lain terkait terapi anti-VEGF adalah dampak sistemiknya terhadap bayi prematur. Pada awal kehidupan bayi masih mengalami proses perkembangan sistem saraf pusat, paru-paru, ginjal, dan tulang. Dampak sistemik ini sulit untuk dievaluasi karena pada bayi prematur dengan ROP seringkali juga didapati kelainan perkembangan organ lainnya secara

bersamaan. Dampak jangka panjang dari anti-VEGF terhadap bayi prematur belum diketahui secara pasti, sehingga dibutuhkan studi lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih panjang.^{16,18}

Pada kasus kedua ini, bayi PMA 35 minggu dengan AP-ROP ODS mendapatkan injeksi intravitreal anti-VEGF bevacizumab 0.625 mg/ 0.025 mL (setengah dosis dewasa) pada masing-masing mata. Prognosis quo ad vitam dubia, karena bayi prematur masih membutuhkan pemantauan ketat untuk tumbuh kembang organ lainnya secara menyeluruh dan pada kasus ini belum diketahui dampak sistemik dari pemberian anti-VEGF. Quo ad functionam dubia, karena severitas AP-ROP lebih berat daripada kasus ROP biasa. Quo ad sanationam dubia, karena dapat terjadi reaktivasi ROP pasca injeksi anti-VEGF, sehingga membutuhkan pemantauan jangka panjang.^{13,18}

Pada kasus ketiga, bayi dengan PMA 36 minggu mengalami ROP Zona II Stage 3 dengan *Plus Disease* kedua mata yang pada awalnya dilakukan prosedur fotokoagulasi laser, sesuai dengan ROP Tipe 1 menurut studi ETROP. Pada saat kontrol, usia PMA 37 minggu ROP berkembang menjadi ROP Stage 4A pada kedua mata, sehingga dipertimbangkan tindakan operasi vitrektomi. Tujuan tindakan operatif pada stage 4 dan 5 adalah untuk mencegah kebutaan.¹⁹⁻²¹

Pada pasien ketiga memiliki prognosis quo ad vitam dubia, karena bayi lahir prematur dengan berat badan lahir rendah, serta memiliki riwayat kondisi sistemik penyerta yaitu sepsis, sehingga kondisi sistemik masih membutuhkan pemantauan ketat. Quo ad functionam dubia ad malam, karena pasien ini mengalami ablasio retina pada kedua mata dan terdapat tarikan makula yang mengganggu fungsi penglihatan sentral. Quo ad sanationam dubia, karena pada pasien ini masih

terdapat sisa traksi pasca operasi vitrektomi, sehingga perlu pemantauan rutin.¹⁹⁻²¹

SIMPULAN

Modalitas terapi ROP meliputi: krioterapi, fotokoagulasi laser, injeksi intravitreal anti-VEGF, dan operasi vitrektomi. ROP Tipe 1 berdasarkan ETROP merupakan indikasi dilakukan terapi. Injeksi intravitreal anti-VEGF ditujukan untuk kondisi AP-ROP. Terapi operasi vitrektomi ditujukan untuk ROP yang disertai ablasio retina (stage 4 dan 5). Prevensi primer dalam bentuk skrining bayi prematur yang terkelola dengan baik merupakan langkah yang lebih efektif dalam penatalaksanaan ROP, dibandingkan dengan penanganan dampak neovaskularisasi yang telah terjadi. Penatalaksanaan yang baik sesuai tingkat keparahan ROP dapat mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup bayi prematur.

DAFTAR PUSTAKA

1. Parappil H, Pai A, Mahmoud NA, AlKhateeb MA, Al Rifai H, El Shafei MM. *Management of retinopathy of prematurity in a neonatal unit: Current approach*. J Clin Neonatol 2019;8. Hal 203-11.
2. Sen P, Wu WC, Chandra P, Vinekar A, Manchegowda PT, Bhende P. *Retinopathy of prematurity treatment: Asian perspectives*. Eye (Lond). 2019. In Press.
3. Edy Siswanto J, Sauer PJ. *Eleven years of retinopathy of prematurity in one neonatal intensive care unit in Jakarta, Indonesia*. Arch Dis Child 2018;0. Hal 1–3.
4. Hartnett ME. *Pathophysiology of ROP*. Dalam *Retinopathy of Prematurity: Current Diagnosis and Management*. Edisi ke-1. Switzerland: Springer International Publishing. 2017.
5. Chan-Ling, T., Gole, G.A., Quinn, G.E., Adamson, S.J., Darlow, B.A. *Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective*, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2017.
6. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity.

- The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited.* Arch Ophthalmol 2005;123. Hal 991-9.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results.* Arch Ophthalmol 1988;106. Hal 471-9.
 8. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial.* Arch Ophthalmol 2003; 121. Hal 1684-94.
 9. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Final Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Randomized Trial.* Trans Am Ophthalmol Soc 2004, 102. Hal 233-48.
 10. Wallace D.K., Freedman S.F., Hartnett M.E., Quinn G.E. *Predictive value of pre- plus disease in retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol. 2011; 129. Hal 591-96.
 11. Fierson WM, AAP American Academy Of Pediatrics Section on Ophthalmology, AAO AAPOS AACP. *Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity.* Pediatrics. 2018;142(6).
 12. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, Lee JH, Kim KS, Youn YA, dkk. *Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity.* Eye (Lond). 2017;31. Hal 924–30.
 13. Nicoară SD, Ștefănuț AC, Nascuțy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC. *Regression rates following the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser: 8-year retrospective analysis.* Med Sci Monit 2016; 22. Hal 1192–209.
 14. Pulido CM., Quiram PA. *Current understanding and management of aggressive posterior retinopathy of prematurity.* World J Ophthalmol 2015; 5(2). Hal 73-9.
 15. Mintz-Hittner HA. *Bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity (BEAT-ROP).* ClinicalTrials.gov. 2010.
 16. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. *Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity.* N Engl J Med, 2011; 364. Hal 603–15.
 17. Blair M, Gonzalez JM, Snyder L, Schechet S, Greenwald M, Shapiro M, et al. *Bevacizumab or laser for aggressive posterior retinopathy of prematurity.* Taiwan J Ophthalmol 2018;8. Hal 243-8.
 18. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. *Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2.
 19. Kusaka S. *Current concepts and techniques of vitrectomy for retinopathy of prematurity.* Taiwan J Ophthalmol 2018;8. Hal 216-21.
 20. Sen P, Bhende P, Sharma T, Gopal L, Maitray A, Shah P, et al. *Surgical outcomes of microincision vitrectomy surgery in eyes with retinal detachment secondary to retinopathy of prematurity in Indian population.* Indian J Ophthalmol 2019;67. Hal 889-95.
 21. Bhende P.S., Lobo A. *Micro Incision Vitrectomy Surgery (MIVS): An Overview.* Sci J Med & Vis Res Foun 2015;XXXIII. Hal 57–60.