

Article

HUBUNGAN TERAPI OKSIGEN DENGAN INSIDEN RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP) PADA BAYI PREMATURE

Servasius Ratu Banin¹; Muhammad Saleh Nuwa²,

¹⁻²Maranatha College of Health Science, Indonesia

SUBMISSION TRACK

Received: August 13, 2024

Final Revision: August 30, 2024

Available Online: September 09, 2024

KEYWORDS

Premature, Oxygen Therapy, Retinopathy of Prematurity (ROP)

CORRESPONDENCE

Servasius Ratu Banin

E-mail: baninservasius@gmail.com

A B S T R A C T

This literature review aims to explore the relationship between oxygen therapy and the incidence of ROP in premature infants. A

literature review was performed for this research. Literature searches both internationally and nationally use Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, and Pubmed databases. The keywords used in the search are "Oxygen Therapy" AND ROP. In the initial stage of the search, 170 journal articles were obtained. Of these, about 6 articles are considered relevant.

Premature babies who received oxygen therapy had a 10.20 times greater risk of developing ROP compared to babies who did not receive oxygen therapy. Premature babies who receive oxygen therapy using nCPAP were shown increased risk of ROP. The duration of oxygen therapy also plays an important role in determining the occurrence of ROP. Premature infants who received oxygen therapy for 39.34 days and above experienced ROP. The administration of FiO₂ and the oxygen saturation target that is too high also increases the risks of ROP.

Premature babies who receive oxygen therapy have a greater risk of developing ROP than babies who do not receive oxygen therapy. Oxygenation with nCPAP, high oxygen saturation and concentration, and duration play an important role in causing ROP.

I. INTRODUCTION

Hampir 2,6 juta anak meninggal dibulan pertama kelahiran mereka (Sharrow et al., 2022). Sebagian besar kematian ini disebabkan karena komplikasi yang dialami oleh bayi yang lahir dengan berat badan lahir rendah atau belum cukup bulan (Liu et al., 2016). Penyebabnya adalah infeksi, depresi pernapasan, *hypothermia*, *jaundice*, *Polythemia*, *polygcemia* (Lawn et al., 2023).

Depresi pernapasan yang dialami oleh bayi premature disebabkan karena *surfactant secreting cell* pada alveolus belum berkembang dengan baik. Hal tersebut menyebabkan produksi surfactant menurun, sehingga alveolus menjadi colaps (John E. Hall, 2016). Fungsi surfactant adalah menurunkan tegangan permukaan alveolus (Marieb & Keller, 2018). Tegangan permukaan alveolus adalah tegangan yang timbul akibat daya tarik menarik molekul air pada permukaan alveolus (Amerman, 2016). Kehadiran surfactant menyebabkan

interaksi antara molekul udara dan molekul air terhalang, sehingga daya tarim menarik antara molekul air tidak terjadi, akibatnya tegangan permukaan alveolus menurun (Silverthorn, 2016). Ukuran alveolus yang normal memungkinkan ventilasi terjadi dengan baik. Ventilasi yang baik menyediakan tekanan parsial oksigen yang cukup untuk mendorong proses difusi oksigen dari alveolus ke pembuluh darah.

Pembuluh darah paru pada bayi mengalami perubahan yang rumit dalam persiapan untuk transisi dari kehidupan intrauterin ke ektrauterin. Pada bayi premature proses persiapan ini tidak berjalan sebagaimana mestinya sehingga menyebabkan gangguan pada perkembangan pembuluh darah paru (Hong et al., 2024). Alveolus dan pembuluh darah paru membentuk suatu membrane pernapasan yang memainkan peran sangat penting dalam difusi gas (Sharewood, 2016). Permasalahan pada salah satu atau kedua struktur ini didalam paru-paru bayi premature dapat menyebabkan gangguan difusi dan selanjutnya menyebabkan gangguan pemenuhan kebutuhan oksigen tubuh (Widmaier et al., 2019). Kondisi ini jika tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan kematian.

Terapi oksigen pada bayi premature terbukti meningkatkan angka harapan hidup. Penelitian yang dilakukan oleh Manja et al (2015) menunjukkan bahwa terapi oksigen dengan saturasi yang tinggi (90 – 95%) dapat meningkatkan harapan hidup jika dibandingkan dengan terapi oksigen dengan saturasi yang lebih rendah. Hal senada juga ditemukan dalam penelitian yang dilakukan oleh Ekneligoda et al (2020). Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa terapi oksigen dengan saturasi >92% meningkatkan harapan hidup pada bayi premature. Namun seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup pada bayi yang lahir premature, angka kejadian *Retinopathy of Prematurity* (ROP) juga ikut meningkat.

Secara fisiologi John E. Hall, (2016) menjelaskan bahwa kondisi *hypoxia* yang dialami oleh bayi setelah bayi dilahirkan, menyebabkan tubu terangsang untuk

membentuk pembuluh darah baru. Tetapi terapi oksigen yang diberikan dengan konsentrasi terlalu tinggi pada bayi premature menyebabkan proses pembentukan pembuluh darah ini terhenti sesaat. Ketika terapi oksigen dihentikan proses pembentukan pembuluh darah baru yang sempat terhenti kemudian dimulai lagi, tetapi kali ini proses pembentukan pembuluh darah itu terjadi secara berlebihan. Akibatnya terbentuk pembuluh darah yang terlalu banyak didepan retina sehingga menghalangi jalannya cahaya yang masuk menuju retina. Kondisi ini dikenal dengan istilah *Retinopathy of Prematurity* (ROP). Literature review ini bertujuan menggali secara mendalam hubungan antara terapi oksigen dan insiden kebutaan permanen pada bayi yang lahir premature. Pada literature review ini akan dibahas jenis – jenis terapi oksigen dan bagaimana kontribusinya terhadap kejadian ROP. Selain itu dibahas pula hubungan saturasi oksigen ROP, hubungan konsentrasi oksigen (fiO2) dengan ROP, dan lama pemberian oksigen dengan kejadian ROP

II. METHODS

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah literature review. Pencarian literatur baik internasional maupun nasional yang dilakukan dengan menggunakan database Scopus, ScienceDirect, google scholar dan Pubmed. Pencarian literature menggunakan kata kunci “Oxygen Therapy” AND ROP dengan filterisasi sebagai berikut; waktu terbit hanya tahun 2020 – 2024, subjek area; medicine, document type article dan hanya open access. Pada tahap awal pencarian artikel jurnal diperoleh 170 jurnal artikel. Dari jumlah tersebut sekitar 6 artikel yang dianggap relevan

III. RESULT

Cioboata et al (2024) melakukan penelitian terhadap 130 bayi premature. Mereka diberikan terapi oksigen dengan berbagai metode. Dari 130 orang bayi prematur tersebut, 54 bayi menjalani terapi mekanikal ventilasi, 63 bayi mendapatkan terapi nCPAP, dan 23 bayi menjalani terapi *High*

Flow Nasal Canul (HFNC). Mekanikal ventilasi diberikan dengan metode SIMV atau SIPPV, dengan setingan sebagai berikut; *peak inspiratory pressure* antara 18-20 cmH₂O, PEEP antara 5-7 cmH₂O, frekwensi napas antara 30-40x/menit, dan *fraction of inspired oxygen* (FiO₂) level antara 0,4-0,6. nCPAP diberikan dengan setingan sebagai berikut; PEEP 5 cmH₂O, FiO₂ dijaga serendah mungkin dan target saturasi oksigen adalah 90-95%. Sedangkan HFNC diberikan dengan setingan sebagai berikut aliran oksigen 2-4 L/m, dan FiO₂ level of 0,3-0,4. Melalui analisis bevariat ditemukan bahwa 64,81% (n= 35) bayi yang mendapatkan mekanikal ventilator mengalami ROP, 73,02% (n= 46) bayi yang mendapatkan bantuan nCPAP mengalami ROP, dan 60,87% (n= 14) bayi yang mendapatkan HFNC mengalami ROP. Selain itu ditemukan pula 13 bayi yang tidak mendapatkan bantuan respiratori sama sekali tidak mengalami ROP. Lebih lanjut dalam analisis multivariat, Cloboata, dkk menemukan bahwa dari ketiga jenis terapi oksigen ini, penggunaan nCPAP adalah factor utama terjadinya retinopathy of prematurity (ROP). Meskipun dalam penelitian ini penggunaan nCPAP adalah factor paling berpengaruh terhadap terjadinya ROP, namun pemberian mekanikal ventilasi juga tetap memiliki pengaruh terhadap kejadian ROP. Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Choi et al (2024),

Pada penelitian yang dilakukan oleh Choi dkk, ditemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian terapi oksigen melalui mekanikal ventilasi dan saturasi oksigen antara 90 – 95% dengan kejadian ROP. Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan Yucel et al (2022). Dimana dalam penelitian ini ditemukan bahwa bayi premature yang mendapatkan terapi oksigen memiliki resiko 10,20 kali lebih besar mengalami ROP. Selain itu bayi yang mendapatkan terapi oksigen menggunakan mekanikal ventilator beresiko 6,23 kali mengalami ROP dibandingkan yang tidak menjalani terapi oksigen menggunakan ventilator.

Choi dkk juga menambahkan bahwa rata – rata konsentrasi oksigen yang dihirup selama periode awal kelahiran/TWAFiO₂ (usia kelahiran 7 minggu) berhubungan

secara bermakna dengan kejadian ROP. Penelitian ini membuktikan bahwa konsentrasi oksigen yang diberikan kepada bayi prematur berperan penting dalam menyebabkan terjadinya ROP. Hal ini dikuatkan dengan penelitian Phruksarudee et al (2024). Dalam penelitiannya Phruksarudee dkk menemukan bahwa bayi yang mendapatkan terapi oksigen dengan FiO₂ 0,3 keatas memiliki resiko sebesar 1,64 kali untuk mengalami ROP. Selain itu Phruksarudee, dkk juga menemukan bahwa durasi pemberian therapy oksigen memiliki peran yang sangat besar dalam menentukan terjadi atau tidaknya ROP pada bayi premature. Hal ini tampak pada hasil penelitian yang menunjukkan bahwa 73 bayi yang mendapatkan terapi oksigen selama rata – rata 16,08 hari tidak mengalami ROP. Sedangkan 27 bayi yang menjalani terapi oksigen dengan lama rata – rata 39,34 ke atas hari mengalami ROP.

Penelitian yang dilakukan oleh Choo et al (2021) menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kejadian ROP pada pemberian terapi oksigen dengan target saturasi rendah dan saturasi tinggi. Hal ini ditunjukkan dalam temuan penelitian yang menyatakan bahwa 29,1% bayi premature yang mendapatkan terapi oksigen dengan saturasi antara 88% - 92% mengalami ROP. Sedangkan bayi premature yang mendapatkan terapi oksigen dengan saturasi antara 90%–95% yang mengalami ROP adalah sebesar 29,3%. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kejadian ROP pada bayi yang mendapatkan terapi oksigen dengan saturasi 88% - 92% dengan bayi yang mendapatkan terapi oksigen dengan saturasi 90%–95%. Namun perburukan ROP pada bayi premature yang menjalani terapi oksigen 88% - 92% adalah sebesar 5% sedangkan perburukan ROP pada bayi premature yang menjalani terapi oksigen 90%–95% adalah sebesar 11%. Temuan ini secara statistic berbeda secara bermakna. Artinya bahwa prognosis ROP pada bayi yang menjalani terapi oksigen dengan saturasi 90 – 95 % lebih buruk daripada yang menjalani terapi oksigen dengan saturasi 88 – 92%.

Namun pada penelitian yang dilakukan (Isaacs et al., 2023) ditemukan bahwa metode pemberian terapi oksigen seperti

Canadian Oxygen Trial (COT), Surfactant Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial (SUPPORT), dan Benefits of Oxygen Saturation Targeting (BOOST II) terbukti meningkatkan angka harapan hidup pada bayi premature, namun meningkatkan resiko terjadinya ROP pada bayi premature. Dalam penelitian ini dijelaskan bahwa ketiga metode uji klinis pemberian oksigen pada

bayi premature menunjukkan hasil yang sama yaitu pemberian oksigen dengan target saturasi tinggi meningkatkan resiko terjadinya ROP, sedangkan pemberian terapi oksigen dengan target saturasi rendah menurunkan resiko ROP.

IV. DISCUSSION

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cioboata et al didapatkan bahwa 95 orang bayi yang menjalani terapi oksigen dengan berbagai metode (mekanikal ventilator, nCPAP, HFNC) mengalami ROP. Sedangkan 13 orang bayi yang tidak menjalani terapi oksigen sama sekali tidak mengalami ROP. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Yucel et al (2022) yang menyatakan bahwa bayi prematur yang menjalani terapi oksigen memiliki resiko 10,20 kali lebih besar mengalami ROP dibandingkan bayi premature yang tidak mendapatkan terapi oksigen. Hal ini membuktikan bahwa, terapi oksigen memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap kejadian ROP pada bayi dengan BBLR atau bayi yang belum cukup bulan. Secara patologi hubungan antara terapi oksigen dan kejadian ROP dapat dijelaskan sebagai berikut. Retina pada bayi yang lahir dengan BBLR dan belum cukup bulan belum terbentuk sempurna (Neves & Zin, 2021). Ketiadaan pembuluh darah pada retina yang belum matang ini menciptakan suasana *ischemic* pada retina sehingga merangsang dilepaskannya factor – factor pertumbuhan (Hartnett & Penn, 2013). Faktor – factor pertumbuhan tersebut antara lain *insulin-like growth factor 1 (IGF-1)* dan *endothelial growth factor (VEGF)* (Asthon, et al, 1980). Dilepaskannya factor – factor pertumbuhan ini adalah untuk membantu pertumbuhan pembuluh darah pada retina yang belum matang. Terapi oksigen menyebabkan retina menjadi hiperoksida. Akibatnya pelepasan hormon – hormon pertumbuhan menjadi terhenti sesaat.

Ketika terapi oksigen dihentikan kondisi hiperoksida berubah menjadi ischemic. Kondisi ini merangsang pelepasan factor – factor pertumbuhan secara berlebihan sehingga terjadi proliferasi pembuluh darah retina yang tidak beraturan dan berlebihan, sehingga menyebabkan pembuluh darah menghalangi jalannya cahaya untuk masuk ke retina (Nusman et al., 2022).

V. CONCLUSION

Terapi oksigen pada bayi premature, terbukti meningkatkan harapan hidup. Namun bayi premature yang mendapatkan terapi oksigen memiliki resiko 10,20 kali lebih besar mengalami ROP dibandingkan dengan bayi yang tidak mendapatkan terapi oksigen. Jika ditinjau dari jenis terapi oksigen yang diberikan, terapi oksigen dengan nCPAP terbukti memiliki pengaruh paling kuat dalam meningkatkan resiko ROP dibandingkan dengan ventilasi mekanik dan HFNC. Durasi pemberian terapi oksigen juga berperan penting dalam menentukan terjadinya ROP. Bayi premature yang mendapatkan terapi oksigen selama 39,34 hari keatas mengalami ROP, sedangkan bayi premature yang mendapatkan terapi oksigen dibawah 16 hari tidak mengalami ROP. Selain itu jika di tinjau dari konsentrasi oksigen yang di berikan dan target saturasi oksigen maka dapat disimpulkan bahwa pemberian FiO2 dan target saturasi oksigen yang terlalu tinggi beresiko meningkatkan ROP.

REFERENCES

- Amerman, E. C. (2016). Human anatomy & physiology. In *Suparyanto dan Rosad (2015)* (Vol. 5, Issue 3). Pearson Education Limited.
- Choi, H. J., Shin, B. S., Shin, S. H., Kim, E. K., & Kim, H. S. (2024). Critical period of oxygen supplementation and invasive ventilation: implications for severe retinopathy of prematurity. *Italian Journal of Pediatrics*, *50*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01629-6>
- Choo, M. M., Grigg, J., Barnes, E. H., Khaliddin, N., Kamalden, T. A., Ahmad Kamar, A., Choo, Y. M., Lim, C. T., & Martin, F. J. (2021). Comparative cohorts of retinopathy of prematurity outcomes of differing oxygen saturation: Real-world outcomes. *BMJ Open Ophthalmology*, *6*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000626>
- Cioboata, D. M., Manea, A. M., Costescu, O. C., Doandes, F. M., Brandibur, T. E., Lungu, N., Dinu, M., Stoica, F., Iacob, R. E., & Boia, M. (2024). Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Retinopathy of Prematurity in Preterm Newborns: A Comparative Analysis with Mechanical Ventilation and High-Flow Nasal Cannula Therapy. *Medical Science Monitor*, *30*, 1–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.943486>
- Ekneligoda, A. M. B. W. M. R. N. N., Gamhewage, N. C., & Weerasekera, M. (2020). A clinical audit on maintenance of optimal peripheral oxygen saturation in preterm neonates needing mechanical ventilation at a level III neonatal intensive care unit. *Sri Lanka Journal of Child Health*, *49*(1), 3–7. <https://doi.org/10.4038/sljch.v49i1.8918>
- Hong, K. T., Shin, S. H., Kim, E. K., & Kim, H. S. (2024). Clinical phenotype of pulmonary vascular disease requiring treatment in extremely preterm infants. *BMC Pediatrics*, *24*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04943-4>
- Isaacs, M., Shah, S. P., Dai, S., & Cartwright, D. (2023). Increased risk of retinopathy of prematurity since increased O₂ saturation targets: A multi-centre study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *59*(9), 1067–1074. <https://doi.org/10.1111/jpc.16456>
- John E. Hall. (2016). *Medical physiology* (A. C. Guyton (ed.); 13th ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Lawn, J. E., Ohuma PhD, E. O., Ellen Bradley MSc, Lorena Suárez Idueta MSc, Elizabeth Hazel PhD, Yemisrach B Okwaraji PhD, Daniel J Erchick PhD, Judith Yargawa PhD, Prof Joanne Katz PhD, Anne C C Lee MPH, Mike Diaz MPH, Mihretab Salasibew PhD, Jennifer Requejo PhD, Chika Hayashi MSc, Ann-Beth Moller MPH, Elaine Borghi PhD, Prof Robert E Black PhD c, † H. B. P. a, & Committee‡, T. L. S. V. N. S. (2023). Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *The Lancet Global Health*, *401*(10389).
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., Lawn, J. E., Cousens, S., Mathers, C., & Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, *388*(10063), 3027–3035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
- Manja, V., Lakshminrusimha, S., & Cook, D. J. (2015). Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, *169*(4), 332–340. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3307>
- Marieb, E. M., & Keller, S. M. (2018). Essentials of Human Anatomy & Physiology. In *Pearson* (12th ed.). Pearson education limited.
- Phruksarudee, K., Sungprem, K., & Montriwet, M. (2024). Association of Oxygen Therapy Concentration and Duration with Retinopathy of Prematurity Incidence at Naresuan University Hospital. *Siriraj Medical Journal*, *76*(3), 160–166. <https://doi.org/10.33192/smj.v76i3.267066>
- Sharewood, L. (2016). *Human physiology, from cells to systems* (ninth). Cengage Learning.
- Sharrow, D., Hug, L., You, D., Alkema, L., Black, R., Cousens, S., Croft, T., Gaigbe-Togbe, V., Gerland, P., Guillot, M., Hill, K., Masquelier, B., Mathers, C., Pedersen, J., Strong, K. L., Suzuki, E., Wakefield, J., & Walker, N. (2022). Global, regional, and national trends in under-5 mortality between 1990 and 2019 with scenario-based projections until 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *The Lancet Global*

- Health*, 10(2), e195–e206. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00515-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00515-5)
- Silverthorn, D. U. (2016). *Human physiology; an integrated approach* (Seventh). Pearson Education Limited.
- Widmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T., & Shoeppe, T. C. (2019). *Human physiology: the mechanisms of body function*. McGraw-Hill Education.
- Yucel, O. E., Eraydin, B., Niyaz, L., & Terzi, O. (2022). Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in premature, extremely low birth weight and extremely low gestational age infants. *BMC Ophthalmology*, 22(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02591-9>