

Retinopatia wcześniaków (ROP – *retinopathy of prematurity*) od wielu lat jest zaliczana do najważniejszych przyczyn ślepoty u dzieci. Po raz pierwszy opisał ją w 1942 r. bostoński okulista Ernest Terry. Retinopatia wcześniaków jest

chorobą siatkówki wynikającą z niekontrolowanej proliferacji naczyń, której faza aktywna występuje w pierwszych kilkunastu tygodniach życia dziecka.

6.1. Występowanie i czynniki ryzyka retinopatii wcześniaków

Corocznie na całym świecie 20 000 niemowląt traci wzrok z powodu ROP, a u ok. 12 300 wcześniaków stwierdza się łagodne bądź średnie upośledzenie wzroku [1]. W Stanach Zjednoczonych w populacji dzieci niewidomych i słabowidzących wcześniactwo znajduje się na drugim miejscu wśród przyczyn prowadzących do utraty widzenia [2].

W Polsce w badaniach przeprowadzonych w 1999 r. ROP była przyczyną ślepoty u 54% badanych niewidomych i słabowidzących dzieci [3]. W analizie z 2004 r. wykazano, iż retinopatia wcześniaków była powodem rejestracji 11,5% dzieci w Polskim Związku Niewidomych [4]. Na pojawienie się i przebieg ROP ma wpływ wiele czynników. Za najważniejsze uznaje się niski wiek ciążowy oraz, w mniejszym stopniu, małą urodzeniową masę ciała [5]. Kluczową rolę jako niezależny czynnik ryzyka odgrywa wolny przyrost masy ciała w pierwszych 6 tygodniach życia [6]. Inne ważne czynniki to długotrwała sztuczna wentylacja i poziom saturacji krwi tlenem powyżej 98% [7, 8]. W piśmiennictwie wymienia się wiele innych czynników ryzyka tj.: wielokrotne przetaczanie krwi, dysplazja oskrzelowo-płucna, krwawienia do komór mózgu (szczególnie III i IV stopnia), operacyjne leczenie przetrwałego przewodu tętniczego, zakażenia, a zwłaszcza posocznica wywołana przez *Candida albicans* [9, 10].

Retinopatia wcześniaków występuje u dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży. Sporadycznie opisywane są przypadki ROP u dzieci urodzonych po ukończonym 32. tygodniu ciąży. Dotyczy to pacjentów, u których są obecne

inne ciężkie choroby ogólne i jest stosowana długotrwała tlenoterapia. Według nowych badań częstość występowania retinopatii w grupie wcześniaków urodzonych przed 29. tygodniem ciąży wynosi 43%, a w grupie urodzonych między 29. a 31. tygodniem ciąży – 23% [11].

Ciężkie postaci ROP w krajach o wysokim dochodzie na mieszkańca, w których śmiertelność wynosi mniej niż 10 na 1000 żywych urodzeń, dotyczą dzieci z masą urodzeniową poniżej 1000 g. W państwach, w których śmiertelność mieści się między 10 a 60 na 1000 żywych urodzeń, retinopatia występuje u dzieci z większą masą urodzeniową [12]. Problem ROP narasta w związku ze wzrostem przeżywalności noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (< 1500 g), co powoduje zwiększenie bezwzględnej liczby dzieci z retinopatią. Wzrasta liczba porodów przedwczesnych. Co roku w Polsce przed czasem – tj. między 22. a 37. tygodniem ciąży – przychodzi na świat ok. 28 tys. dzieci, co stanowi ok. 7% wszystkich urodzeń [13]. W polskiej populacji przyczyn wcześniactwa upatruje się między innymi w czynnikach demograficznych, tj. młody wiek matki, niski poziom wykształcenia oraz mały dochód w rodzinie [14]. W krajach o wysokim dochodzie wcześniactwo łączone jest z faktem starszego wieku matek. Przyczyny porodów przedwczesnych upatruje się również we wzrastającej liczbie ciąż mnogich będących efektem zapłodnienia *in vitro* [15].

6.2. Patogeneza retinopatii wcześniaków

Unaczynienie siatkówki u człowieka rozpoczyna się od 16. tygodnia życia płodowego. Do czasu pełnego rozwoju unaczynienia siatkówka odżywana jest przez zanikające ok. 34. tygodnia ciąży naczynia ciała szklonego. Jeżeli poród odbywa się o czasie, siatkówka jest unaczyniona. U noworodków urodzonych przedwcześnie obszary nieunaczynionej (awaskularnej) siatkówki są tym bardziej rozległe, im bardziej niedojrzałe jest dziecko.

Wewnątrzmacicznie w 3. trymestrze ciąży ciśnienie parcjalne tlenu (PaO_2) wynosi ok. 30 mmHg, po przedwczesnym porodzie wartości wahają się między 60 a 100 mmHg.

Względna hiperoksja doprowadza do zahamowania wzrostu naczyń siatkówki (I faza ROP) [16]. Poza hiperoksją prawidłowy rozwój naczyń siatkówki zaburzają również: ciężkie niedotlenienie, hipotermia, kwasica oraz niedobór witaminy E [17]. W miarę dojrzewania dziecka w obszarze nieunaczynionej siatkówki zwiększa się aktywność metaboliczna i zapotrzebowanie na tlen, przez co dochodzi do względnego niedotlenienia (hipoksji). Wówczas rozpoczyna się zwykle II faza ROP – niekontrolowanego tworzenia nieprawidłowych naczyń indukowanego hipoksją [18]. Stan ten utrzymuje się do 32. tygodnia, licząc wiek postmenstruacyjny (PMA – *postmenstrual age*).

6.3. Diagnostyka retinopatii wcześniaków

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2017 r. badanie przesiewowe w kierunku ROP zalecane jest u wszystkich niemowląt urodzonych do ukończonego 33. tygodnia ciąży lub z urodzeniową masą ciała ≤ 1800 g. Badanie dna oka powinno być wykonane przy użyciu wziernika pośredniego, po uprzednim rozszerzeniu źrenic (ryc. 6.1).

Duże znaczenie w dokumentowaniu zmian na dnie oka odgrywa cyfrowy układ obrazowania dna oka u niemowląt – RetCam (ryc. 6.2). Wykonanie dokumentacji fotograficznej pozwala na porównanie obrazów wykonanych podczas kolejnych badań kontrolnych, umożliwia również konsultację w innych ośrodkach zajmujących się leczeniem ROP (telemedycyna).

U niemowląt urodzonych po 33. tygodniu ciąży i/lub z masą ciała > 1800 g, z niewydolnością naczyniowo-oddechową, niskim przyrostem masy ciała i innymi powikłaniami wcześniactwa decyzję o badaniu okulistycznym podejmuje neonatolog, biorąc pod uwagę stan ogólny dziecka i podwyższone ryzyko ROP. Pierwsze badanie powinno być wykonane w 4. tygodniu wieku chronologicznego. Dalsze kontrole są uzależnione od stanu klinicznego stwierdzonego przez badającego okulistę.

W Niemczech, według modyfikowanych w 2008 r. wskazań odnośnie do badań przesiewowych, zaleca się ocenę okulistyczną wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (hbd – *hebdomas*) i/lub z masą < 1500 g oraz wcześniaków urodzonych między 32. a 36. tygodniem ciąży, leczonych przez co najmniej 3 dni tlenem. Pierwsze badanie powinno być wykonane w 6. tygodniu życia (36–42.



Ryc. 6.1. Badanie dna oka wcześniaka wziernikiem pośrednim



Ryc. 6.2. System obrazowania cyfrowego Retcam

dzień życia), nie wcześniej niż przed ukończeniem 31. tygodnia PMA. Kolejne terminy badań uzależnione są od aktywności zmian obserwowanych na dnie oka [15]. Badania powinny być kontynuowane do momentu stwierdzenia

pełnego unaczynienia siatkówki lub potwierdzenia stabilizacji występujących zmian [19]. Podobne wytyczne dotyczące przeprowadzania badań przesiewowych obowiązują w wielu krajach.

6.4. Klasyfikacja retinopatii wcześniaków

Aktualnie zalecana międzynarodowa klasyfikacja retinopatii wcześniaków opracowana została w 2005 r. na podstawie dwóch wcześniejszych wersji [20, 21]: pierwszej, która ukazała się w 1984 r. i opisywała umiejscowienie zmian (strefy) (ryc. 6.3), stopień zaawansowania (stadia) i stan naczyń (choroba plus); oraz drugiej z 1987 r., w której dodatkowo wyodrębniono fazę regresji/bliznowatą (*catrictial disease*). W wersji z 2005 r. uwzględniono dodatkowo agresywną tylną postać ROP (AP-ROP – *aggressive posterior-ROP*) i chorobę pre-plus.

Umiejscowienie zmian

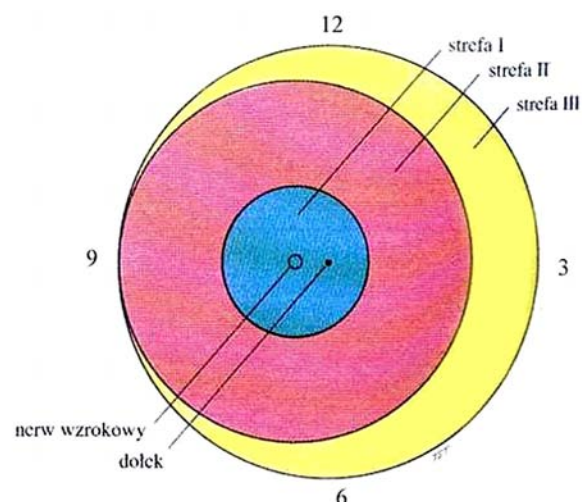
Dla określenia umiejscowienia wyodrębniono na dnie oka 3 strefy, których środek stanowi tarcza nerwu wzrokowego.

Strefę I stanowi koło, otaczające tarczę nerwu wzrokowego o promieniu równym dwukrotnej odległości tarczy nerwu wzrokowego od plamki, obejmujące tylny biegun gałki ocznej. Strefa II otacza strefę I. Jest to okrąg, którego promień równa się odległości tarczy nerwu wzrokowego od rąbka zębatego po stronie nosowej. Strefa III to pozostały od strony skroniowej półksiężyc.

Stopień zaawansowania – stadia retinopatii wcześniaków

W fazie czynnej retinopatii wcześniaków wyróżnia się 5 stadiów [20]:

- Stadium 1 – występuje linia demarkacyjna, biała struktura oddzielająca siatkówkę unaczynioną od beznaczyniowej (awaskularnej). Poszerzenie obwodowych naczyń siatkówki bez linii demarkacyjnej nie może być podstawą do rozpoznania ROP.
- Stadium 2 – rozpoznawane jest, gdy w miejscu linii demarkacyjnej tworzy się uniesiona, szersza struktura, nazywana wałem. Może mieć zmienne zabarwienie, od białego do różowego (ryc. 6.4). Małe skupiska neowaskularyzacji położone ku tyłowi od wału („popcorn”) nie są podstawą do rozpoznania stadium 3 [21].



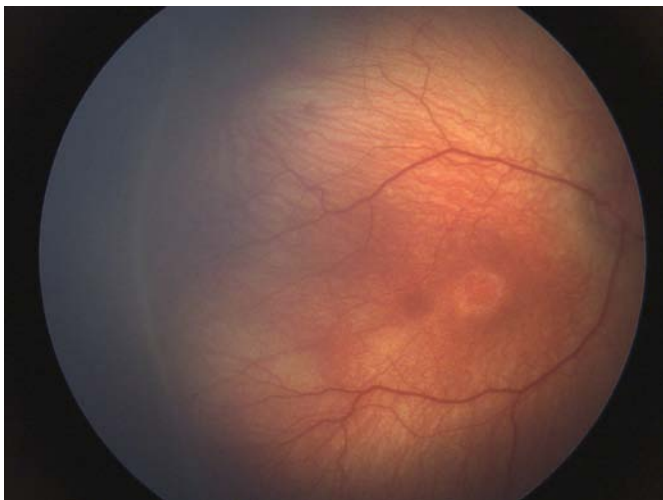
Ryc. 6.3. ROP. Podział dna oka na 3 strefy (rycina własna)

- Stadium 3 – rozpoznawane jest, gdy występują włókniisto-naczyniowe pozasiatkówkowe proliferacje podążające w kierunku ciała szklistego (ryc. 6.5). Proliferacje, w zależności od stopnia zaawansowania, dzielone są na: łagodne, średnie i ciężkie.
- Stadium 4 – oznacza niecałkowite odwarstwienie siatkówki: 4a – bez zajęcia plamki, strefa II i III; 4b – obejmujące plamkę. Odwarstwienie siatkówki w przebiegu ROP ma zwykle charakter trakcyjny, niekiedy wysiękowy.
- Stadium 5 – rozpoznawane jest, gdy występuje całkowite, lejkowate odwarstwienie siatkówki.

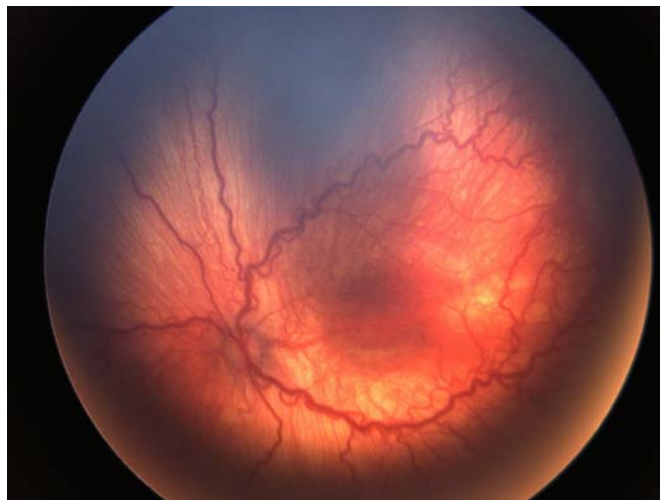
Ponieważ w jednym oku można dostrzec cechy więcej niż jednego stadium choroby, ustalając rozpoznanie, należy podać najwyższe ze stwierdzonych stadiów [21].

Choroba plus

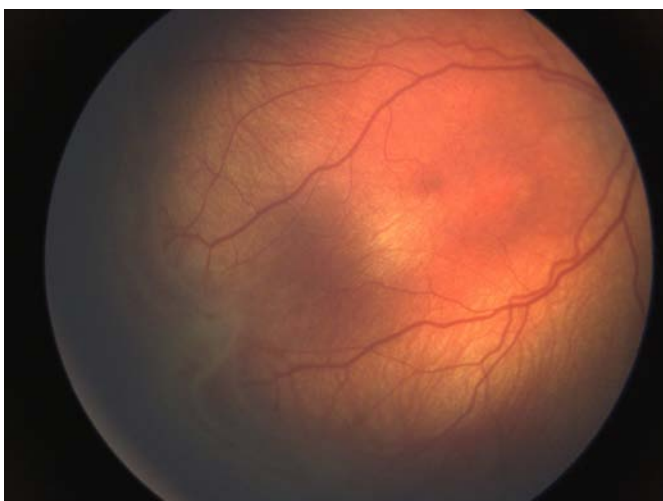
Pojawienie się choroby plus świadczy o ciężkim przebiegu ROP. Choroba plus rozpoznawana jest, gdy w badaniu dna oka występuje poszerzenie żył i krętość tętnic w tylnym biegunie, co najmniej w dwóch kwadrantach (ryc. 6.6). Inne objawy typowe dla choroby plus to: przekrwienie tęczówki (ryc. 6.7), słabo rozszerzająca się po podaniu mydriatyków



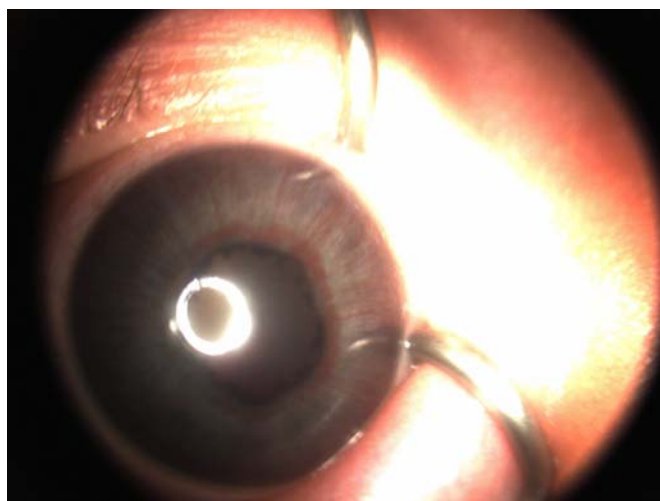
Ryc. 6.4. ROP w stadium 2, strefa II



Ryc. 6.6. Choroba plus (dno oka)



Ryc. 6.5. ROP w stadium 3, strefa II

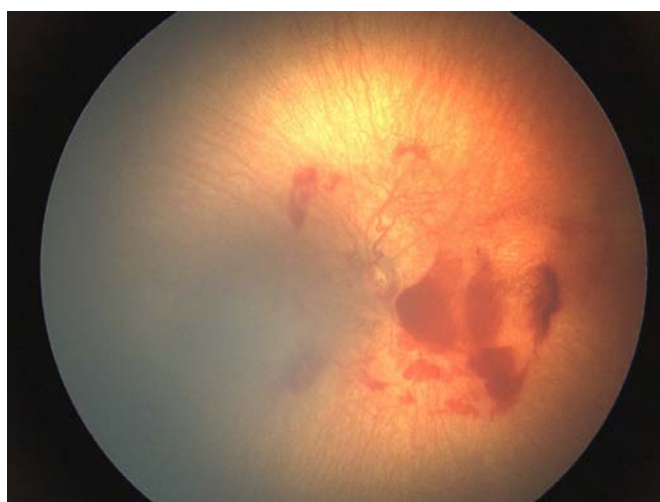


Ryc. 6.7. Odcinek przedni (przekrwienie tęczówki) – choroba plus

żrenica oraz przymglenie ciała szklistego. Choroba pre-plus oznacza łagodniejszy charakter zmian, poszerzenie żył i krętość tętnic nasilone nie na tyle, aby można było rozpoznać chorobę plus.

Agresywna, tylna postać ROP

Występująca u bardzo niedojrzałych wcześniaków ciężka, gwałtownie postępująca postać retinopatii nazywana jest agresywną tylną ROP (AP-ROP – *agressive posterior-ROP*). Nieleczona prowadzi zwykle do rozwoju stadium 5. Najczęściej obserwowana jest w strefie I, może być obecna również w centralnej strefie II. Typowym objawem jest poszerzenie i krętość naczyń, która dotyczy zarówno żył, jak i tętnic (ryc. 6.8). Mogą się pojawiać również krwotoki na granicy waskularnej i awaskularnej siatkówki. Inną ważną cechą tej postaci ROP jest niewystępowanie klasycznych stadiów od 1 do 3 [22]. AP-ROP może manifestować się jako płaska neowaskularyzacja na granicy unaczynionej i beznaczyniowej siatkówki. Jest to postać retinopatii, która dość łatwo może być przeoczona przez niedoświadczonych



Ryc. 6.8. Agresywna tylna postać ROP (AP-ROP)

go w badaniu ROP okulisty. Typowe dla tej postaci choroby są naczynia przebiegające okrężnie (równoległe do rąbka zębatego) na granicy z awaskularną siatkówką.

Na podstawie badania klinicznego ET-ROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*) z 2003 r. wyodrębniono 2 typy ROP:

- Typ 1 – rozpoznawany jest, gdy ROP występuje w strefie I, każde stadium z towarzyszącą chorobą plus lub stadium 3 bez choroby plus lub gdy w strefie II stwierdza się stadium 2 lub 3 z chorobą plus.

- Typ 2 – rozpoznawany jest, gdy w strefie I występuje stadium 1 lub 2 bez choroby plus lub gdy w strefie II stwierdza się stadium 3 bez choroby plus [23].

Typ 1 należy leczyć, w typie 2 zaleca się obserwację (*wait and see approach*).

6.5. Regresja retinopatii wcześniaków

W większości przypadków ROP ulega samoistnej regresji. Pierwszym objawem regresji jest brak postępu choroby podczas kolejnych badań [21]. Charakterystyczne jest przesuwanie się strefy naczyniowej w kierunku obwodu siatkówki. Typowa jest też zmiana zabarwienia wału z różowego na białe. Im bardziej nasilone zmiany występują w fazie czynnej, tym więcej nieprawidłowości pozostaje na dnie oka jako ślad przebytej ROP – dawniej faza ta na-

zywana była bliznowatą. Do typowych zmian zalicza się nieprawidłowości naczyniowe pod postacią nietypowych rozgałęzień, strefy awaskularne, teleangiektazje. Występować mogą skupiska barwnika przypominające ogniska po laseroterapii oraz pociąganie siatkówki przez ciało szkliste. W tylnym biegunie można zaobserwować ektopię plamki i przeciągnięcie arkad naczyniowych.

6.6. Leczenie retinopatii wcześniaków

Leczenie retinopatii wymaga dużego doświadczenia klinicznego. Należy podkreślić, że u ok. 90% pacjentów z aktywną fazą ROP następuje samoistna regresja [20]. Z drugiej strony nie można zapominać, że w sytuacji zaawansowanej choroby niepodjęcie terapii prowadzi do ślepoty u połowy dzieci [24]. Zasadniczym celem w leczeniu retinopatii wcześniaków jest zahamowanie rozwoju proliferacji włóknisto-naczyniowych prowadzące w konsekwencji do ich zaniku. Rozwój proliferacji jest stymulowany różnymi czynnikami wzrostu, m.in. czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – *vascular endothelial growth factor*). Zniszczenie nieunaczynionej siatkówki prowadzi do mniejszej produkcji VEGF i innych czynników wzrostu, czego następstwem jest stopniowy zanik proliferacji [26]. Pierwszą metodą koagulacji było zastosowanie w leczeniu ROP lampy ksenonowej, którą wprowadzono na początku lat 70. Nie spełniła ona oczekiwań, podobnie jak stosowany nieco później laser argonowy [16]. W latach 80. zaczęto szerzej stosować krioterapię. Skuteczność tej metody potwierdzono w wielu doniesieniach [26, 27], a także w wielośrodkowych badaniach wykonanych w USA [28]. Od pierwszej połowy lat 90. wprowadzono lasery sprzężone z wziernikiem pośrednim [29]. Początkowo stosowano lasery argonowe, jednak ich zastosowanie wiązało się ze stosunkowo dużą liczbą powikłań [30]. Obecnie za najlep-

szą metodę leczenia retinopatii uznawana jest koagulacja laserem diodowym (ryc. 6.9 i 6.10) [31–33]. Urządzenie emituje światło w zakresie podczerwieni o długości fali 810 nm. Światło to jest w małym stopniu absorbowane przez hemoglobinę, jak również przez barwnik i zmętnienia w ośrodkach optycznych oka.

W ROP, podobnie jak w innych wazoproliferacyjnych chorobach siatkówki, dochodzi do indukowanej hipoksji ekspresji VEGF, który produkowany jest w astrocytach i komórkach zwojowych siatkówki. VEGF powoduje zwiększenie przepuszczalności naczyń już istniejących oraz migrację i proliferację nowych naczyń [34].

W 2006 r. wprowadzono do praktyki klinicznej preparaty anty-VEGF w postaci iniekcji do ciała szklistego. Początkowo stosowano je wyłącznie w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Z czasem liczba wskazań znacznie się zwiększyła [16]. W 2007 r. ukazały się pierwsze publikacje na temat zastosowania preparatów anty-VEGF w leczeniu ROP [35]. W postaci iniekcji do ciała szklistego podawany jest bewacyzumab (Avastin) lub rzadziej rani-bizumab (Lucentis) (ryc. 6.11). W piśmiennictwie istnieje wiele doniesień na ten temat, jednak niezmiennie jest to procedura stosowana poza wskazaniami. VEGF odgrywa



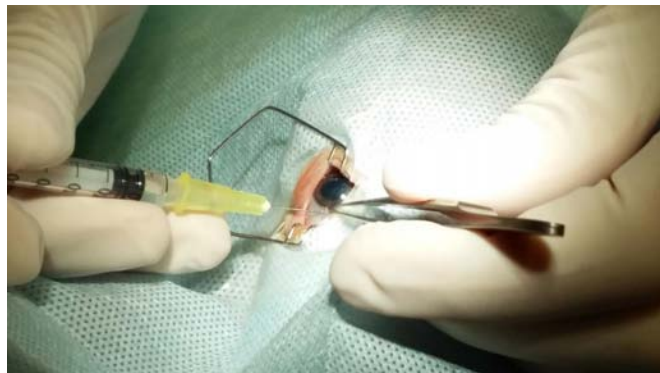
Ryc. 6.9. Zabieg laseroterapii siatkówki



Ryc. 6.10. Dno oka – stan po fotokoagulacji laserowej siatkówki

kluczową rolę w prawidłowym rozwoju wielu narządów, w tym mózgu, nerek i płuc. Działa także neuroprotekcynie.

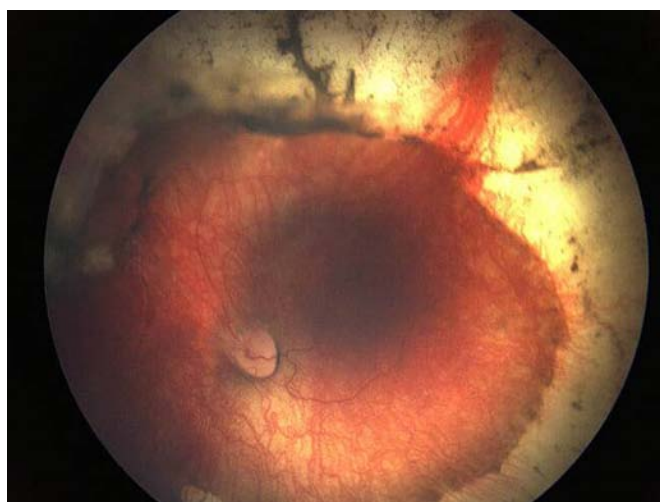
W 2011 r. ukazało się pierwsze wieloośrodkowe, randomizowane, prospektywne badanie BEAT-ROP (*Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity*), które obejmowało grupę 150 wcześniaków. Porównano doszkliskowe podanie bewacyzumabu w monoterapii u dzieci z fazą aktywną ROP z grupą dzieci leczonych tylko laseroterapią [36]. W grupie dzieci, u których występowały ciężkie postaci retinopatii wcześniaków, uzyskano znacząco lepsze wyniki w monoterapii bewacyzumabem.



Ryc. 6.11. Iniekcja doszkliskowa preparatu anti-VEGF



Ryc. 6.12. ROP w stadium 4A



Ryc. 6.13. To samo oko po *pars plana* witrektomii

Nie ma natomiast odległych obserwacji wcześniaków leczonych doszkliskowymi iniekcjami preparatów anti-VEGF i nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, jaki będzie wpływ podania leku u dziecka urodzonego w 2. lub 3. trymestrze ciąży na rozwój innych układów i narządów [16]. Obecnie większość autorów uważa za celowe podawanie preparatów anti-VEGF w przypadkach ciężkich postaci ROP [37]. Niewątpliwie terapia anti-VEGF jest krokiem milowym w terapii ROP, a kolejne badania wieloośrodkowe potwierdzają dobre wyniki anatomiczne

i funkcjonalne uzyskiwane dzięki tej metodzie [38]. Nadal jednak standardem leczenia pozostaje fotokoagulacja laserowa wykonana we właściwym momencie rozwoju ROP.

W odwarstwieniu siatkówki w przebiegu ROP witrektomia jest opcją terapeutyczną. W przypadkach zaawansowa-

nych wyniki anatomiczne i funkcjonalne nadal pozostają niezadowolające. Jednak przy częściowym odwarstwieniu siatkówki można liczyć na satysfakcjonujące wyniki anatomiczne i funkcjonalne (ryc. 6.12 i 6.13).

6.7. Wpływ wcześniactwa na funkcjonowanie wzrokowe

Stan ogólny dziecka i przebyte we wczesnym okresie życia choroby mają znaczący wpływ na zachorowalność na ROP i jej przebieg. W pierwszych miesiącach życia wcześniaki narażone są na wiele zdarzeń, które wpływają na ich dalszy rozwój. Choroby, które wiążą się z częstszym występowaniem ROP, to: dysplazja oskrzelowo-płucna, zespół zaburzeń oddychania, przetruwały przewód tętniczy, krwawienia do komór mózgu, leukomalacja okołokomorowa, martwicze zapalenie jelit, przebyte zabiegi operacyjne, wodogłowie, niewydolność nerek oraz zakażenia [39].

Zmiany w narządzie wzroku wcześniaka nie ograniczają się do retinopatii wcześniaków, lecz obejmują również liczne inne objawy będące konsekwencją przebytych chorób.

U wcześniaków, częściej niż w populacji dzieci urodzonych o czasie, występują: zez, oczopląs, różnowzroczność, zanik nerwu wzrokowego, *fovea plana*, korowe zaburzenia widzenia (CVI – *cortical visual impairment*). Dzieci obciążone licznymi czynnikami ryzyka tj. niski wiek ciążowy (szczególnie poniżej 27. hbd) i z bardzo niską masą urodzeniową powinny być objęte stałą kontrolą okulistyczną, a o częstości kolejnych wizyt powinien decydować prowadzący leczenie okulista.

Piśmiennictwo:

- Blencowe H., Lawn J.E., Vazquez T. i wsp.: Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr. Res.* 2013 Dec; 74(supl. 1): 35–49.
- Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C. i wsp.: Childhood blindness. *J AAPOS* 1999; (3): 26–32.
- Seroczyńska M., Prost M.E., Mędrun J. i wsp.: Przyczyny ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci w Polsce. *Klin. Oczna* 2001; 103(2): 117–120.
- Seroczyńska M., Grałek M., Kanigowska K.: Analiza przyczyn ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci i młodzieży, lata 1999–2003. *Okulistyka* 2004; (4): 95–98.
- Fielder A.R., Reynolds J.D.: Retinopathy of prematurity: clinical aspects. *Semin. Neonatol.* 2001; (6): 461–475.
- Wallace D.K., Kylstra J.A., Phillips S.J., Hall J.G.: Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000; 4(6): 343–347.
- Anderson C.G., Benitz W.E., Madan A.: Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J. Perinatol.* 2004; 24(3): 164–168.
- Cole C.H., Wrigth K.W., Tarnow-Mordi W., Phelps D.L.: Pulse Oximetry Saturation Trial for Prevention of Retinopathy of Prematurity Planning Study Group. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics* 2003; 112: 1415–1419.
- Englert J.A., Saunders R.A., Purohit D. i wsp.: The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2001; (21): 21–26.
- Hirano K., Morinobu T., Kim H. i wsp.: Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2001; 84: F188–F193.
- Fortes Filho J.B., Eckert G.U., Valiatti F.B. i wsp.: The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248(6): 893–900.
- Gilbert C., Fielder A., Gordillo L. i wsp.: Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115, e518–e525.
- World Health Organisation (WHO): Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth (May 2, 2012). http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index.html.
- Bucholc M., Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B.: Wybrane uwarunkowania masy ciała noworodków urodzonych przedwcześnie. *Ginekol. Pol.* 2010; 81(1): 37–40.
- Stahl A., Aisenbrey S., Krohne T.U.: Frühgeborenenretinopathie Pathophysiologische Grundlagen und aktuelle Behandlungsoptionen: *Klin. Monatsbl. Augenheilkd* 2012; 229: 1024–1029.

16. Gotz-Więckowska A., Pawlak M., Gadzinowski J.: Retinopatia wcześniaków – aktualna wiedza na temat patogenez, diagnostyki i leczenia. *Nowa Pediatr.* 1/2014: 27–30.
17. Raju T.N., Langenberg P., Bhutani V., Quinn G.E.: Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity reappraisal of published trials. *J. Pediatr.* 1997; 131: 844–853.
18. Smith L.E.: IGF1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol. Neonate.* 2005; 88: 237–244.
19. Seiberth V., Linderkamp O.: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131–135.
20. The Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 1984; 68: 690–697.
21. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch. Ophthalmol.* 2005 Jul; 123(7): 991–999. Rev.
22. Kychenthal A., Dorta P., Katz X.: Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006 Sep; 26(supl. 7): S11–15.
23. 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: 1684–1694.
24. Wheatley C.M., Dickinson J.L., Mackey D.A. i wsp.: Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 696–701.
25. Prost M.: Experimental studies on the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 1988; 72: 363–367.
26. Hindle N.W.: Cryotherapy for retinopathy of prematurity: none, one, or both eyes. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108: 1375–1376.
27. Nissenkorn I., Ben Sira I., Kremer I. i wsp.: Eleven years' experience with retinopathy of prematurity: visual results and contribution of cryoablation. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75: 158–159.
28. Cryotherapy for retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108: 195–204.
29. Prost M.: Laseroterapia w leczeniu retinopatii wcześniaków. *Okulistyka* 2001, 251–257.
30. Christiansen S.P., Bradford J.D.: Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119: 175–180.
31. Hautz W., Prost M.: Leczenie retinopatii wcześniaków za pomocą fotokoagulacji przy użyciu lasera diodowego. *Klin. Oczna* 2000; 102(5): 355–359.
32. Seiberth V., Woldt Ch., Linderkamp O.: Transsklerale diodenlaserkoagulation zur therapie der akuten retinopathia praematurorum. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1999; 215: 241–246.
33. Connolly B.P., McNamara J.A., Sharma S. i wsp.: A comparison of laser photocoagulation with transscleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 1628–1631.
34. Lange C., Ehlen C., Stahl A. i wsp.: Kinetics of retinal vaso-obliteration and neovascularisation in the oxygen-induced retinopathy (OIR) mouse model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 247(9): 1205–1211.
35. Travassos A., Teixeira S., Ferreira P. i wsp.: Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* 2007; 38(3): 233–237.
36. Mintz Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z.; BEATROP Cooperative Group: Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(7): 603–615.
37. Redaktionskomitee von DOG und RG. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. *Ophthalmologie* 2012, 109, 197–204.
38. Wu W.C., Kuo H.K., Yeh P.T. i wsp.: An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155(1): 150–158.
39. Gotz-Więckowska A.: Ocena wpływu wybranych czynników ryzyka na występowanie, przebieg i wyniki leczenia retinopatii wcześniaków. *Wyd. Naukowe, Poznań* 2007: 62–65.