

(14)

Ocena narządu wzroku u skrajnych wcześniaków leczonych doszkliskowo preparatami anti-VEGF z powodu retinopatii wcześniaków

Ocular assessment in premature infants treated for retinopathy of prematurity with intravitreal anti-VEGF injection

Monika Oziębto-Kupczyk, Alina Bakunowicz-Łazarczyk, Danuta Sielicka

Klinika Okulistyki Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Abstrakt: Cel: celem pracy była ocena anatomiczna i czynnościowa narządu wzroku u skrajnych wcześniaków, które były leczone z powodu retinopatii wcześniaków preparatami anti-VEGF podawanymi doszkliskowo.
Materiał i metody: badaniem objęto 15 wcześniaków, które od 2011 roku do 2016 roku były leczone doszkliskowo podawanymi preparatami anti-VEGF z powodu ciężkiej tylnej postaci retinopatii wcześniaków. U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe badanie okulistyczne oraz badania dodatkowe (ultrasonograficzne i optyczną koherentną tomografię).
Wyniki: po leczeniu retinopatii wcześniaków iniekcjami doszkliskowo podawanych preparatów anti-VEGF doszło do regresji jej fazy czynnej i uzyskano zadawalające wyniki anatomiczne. Jedynie w jednym przypadku (1 oko) doszło do odwarstwienia siatkówki. U 1 wcześniaka wystąpiła wysoka krótkowzroczność, u 3 wcześniaków – astygmatyzm, u 3 wcześniaków – oczopląs, a u 6 wcześniaków – zez. U 4 pacjentów stwierdzono bledsze tarcze nerwu wzrokowego (podejrzanie zaniku nerwu wzrokowego).
Wnioski: iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF powodują natychmiastową regresję retinopatii wcześniaków. Nie stwierdzono miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, nie stwierdzono negatywnego wpływu tego leczenia na rozwój siatkówki i rozwój widzenia.

Słowa kluczowe: retinopatia wcześniaków, wady refrakcji, zez.

Abstract: Purpose: To perform ocular assessment in premature infants treated for retinopathy of prematurity with intravitreal anti-VEGF injections.
Material and methods: 15 premature infants were treated for severe retinopathy of prematurity with intravitreal anti-VEGF injections in 2011–2016. A comprehensive ocular assessment including anterior segment, fundus, visual acuity and refraction, as well as ocular ultrasound and optical coherence tomography was performed in all children.
Results: A complete remission was obtained in all patients. In 4 patients, refractive errors were observed (1 – myopia, 3 – astigmatism). 3 patients had nystagmus and 6 had strabismus. In 4 children, we suspected optic nerve atrophy.
Conclusions: Retinopathy of prematurity can be effectively treated with intravitreal anti-VEGF injections. Good functional and structural outcomes were achieved in all examined eyes. No ocular or systemic complications of the discussed treatment have been observed.

Key words: retinopathy of prematurity, refraction errors, strabismus.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Wstęp

Retinopatia wcześniaków (Retinopathy of Prematurity – ROP) jest wieloczynnikowym schorzeniem siatkówki u dzieci przedwcześnie urodzonych, w przebiegu którego zaburzeniu ulega proces rozwoju jej unaczynienia. Od wielu lat jest zaliczana do najważniejszych przyczyn ślepoty u dzieci, np. w Stanach Zjednoczonych plasuje się na drugim miejscu (1). W krajach uprzemysłowionych, w których śmiertelność noworodków wynosi 10 na 1000 żywo urodzonych, ROP jest przyczyną ślepoty u 6–20% dzieci (2). Na podstawie wyników badań Sero-czyńskiej i Prosta z 2001 roku stwierdzono, że 54% przypadków ślepoty u dzieci w Polsce było spowodowane retinopatią wcześniaków. Częstość występowania retinopatii wcześniaków według różnych autorów waha się w przedziale od 4,0 do 54,1%

i w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie z bardzo niską masą urodzeniową (poniżej 1000 g) wynosi 25% (4). Wprowadzone w ostatnich latach programy neonatologiczne, w tym zastosowanie nowych metod mechanicznej wentylacji oraz terapii surfaktantem, pozwoliły ograniczyć wiele niekorzystnych następstw wcześniactwa. Z drugiej strony postęp, który dokonał się w opiece prenatalnej i neonatalnej, przyczynił się do wzrostu przeżycia dzieci przedwcześnie urodzonych, w tym tych skrajnie niedojrzałych z bardzo niskim wiekiem płodowym (23–25 tygodni) i z urodzeniową masą ciała poniżej 750 g.

Ryzyko rozwoju retinopatii jest przede wszystkim związane z niedojrzałością dziecka przedwcześnie urodzonego. Istotne zagrożenie, że dojdzie do rozwoju choroby, dotyczy wcześniaków urodzonych wcześniej niż w 28. tygodniu ciąży z ekstremalnie

małą masą ciała – do 1000 g. U tych dzieci wzrasta ryzyko rozwoju ciężkiej postaci retinopatii – tzw. agresywnej tylnej postaci ROP (Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity – APROP), która często kończy się odwarstwieniem siatkówki i prowadzi do ślepoty pomimo leczenia.

Ważną rolę w patogenezie i rozwoju ROP odgrywa naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (Vascular Endothelial Cell Growth Factor – VEGF) uważany obecnie za najważniejszy czynnik odpowiedzialny za powstawanie proliferacji włóknisto-naczyniowych (5). Jest on produkowany głównie przez komórki neurogleju w siatkówce (astrocyty i komórki Müllera). Naczynia krwionośne siatkówki mają receptory Flk 1 dla VEGF. W 1. stadium fazy czynnej ROP tlenoterapia powoduje supresję VEGF i hamuje prawidłowy rozwój naczyń siatkówki. W kolejnej fazie, w 2. stadium ROP, w warunkach niedotlenienia obwodowych obszarów siatkówki ekspresja VEGF rośnie (6–8). To doprowadza do niekontrolowanego wzrostu patologicznych naczyń oraz tworzenia się przetok tętniczo-żylnych.

Wyróżnia się dwie fazy tego schorzenia: fazę czynną oraz fazę regresji. W fazie czynnej retinopatia może mieć pięć stadiów zaawansowania: w 1. stadium dochodzi do powstawania linii demarkacyjnej, która oddziela unaczynioną siatkówkę od nieunaczynionej; następnie, w 2. stadium, linia demarkacyjna przechodzi w wał, jeśli zaś choroba dalej postępuje, w 3. stadium jej rozwoju powstają proliferacje włóknisto-naczyniowe, które obkurczając się, pociągają siatkówkę i powodują jej odwarstwienie; w 4. stadium to odwarstwienie siatkówki jest częściowe; w 5. stadium jest całkowite i prowadzi do ślepoty. Obecnie standardem leczenia czynnej fazy ROP jest laserokoagulacja siatkówki. W 2006 roku pojawiły się pierwsze publikacje nt. skuteczności leczenia czynnej fazy ROP, zwłaszcza jej postaci piorunującej, za pomocą iniekcji preparatów anti-VEGF (bewacyzumabu i ranibizumabu) podawanych do ciała szklistego. Łączenie tej terapii z fotokoagulacją laserową indukowało natychmiastową regresję zmian. Przewiduje się, że podawanie leków hamujących działanie VEGF, ze względu na ich wysoką aktywność w blokowaniu proliferacji przedsiatkówkowych, może w przyszłości zastąpić laseroterapię. Podanie doszkliskowe leków anti-VEGF powoduje natychmiastową regresję zmian w siatkówce. Wyniki wielośrodkowych randomizowanych badań (BEAT-ROP study) porównujących skuteczność laseroterapii ze skutecznością bewacyzumabu w leczeniu ROP pozwalają na szersze zastosowanie bewacyzumabu jako monoterapii lub w połączeniu z laseroterapią (w jednym czasie, przed podaniem iniekcji anti-VEGF lub po jej podaniu). Skuteczność bewacyzumabu w leczeniu ROP w strefie I, czyli w biegunie tylnym, wynosi 94%, laseroterapii zaś – 58%. Nie obserwowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych po leczeniu preparatami anti-VEGF (9–11).

Do najczęstszych powikłań w narządzie wzroku rozpoznawanych u dzieci przedwcześnie narodzonych należą wady refrakcji, zez i zaburzenia widzenia obuocznego (12, 13). Inne powikłania przebytej ROP to małopoczce, oczopląs, zaćma, jaskra oraz zanik gałki ocznej. Niekiedy można zaobserwować drobne zmiany na dnie oka wskazujące na przebyty proces ROP, należą do nich: strefy beznaczyniowe na obwodzie siatkówki, nieprawidłowe rozgałęzienia i rozszerzenia naczyń obwodowych, wyprostowanie naczyń w tylnym biegunie, zmiany barwnikowe, ścięćcze-

nie siatkówki, błony w ciele szklistym, ektopia plamki i otwory siatkówkowe. W diagnostyce retinopatii wcześniaków, oprócz wzornikowania pośredniego, pomocne są badania dodatkowe: USG oraz optyczna koherentna tomografia (Optical Coherence Tomography – OCT). Badania USG i OCT są bardzo pomocne w diagnostyce fazy regresji ROP oraz ocenie powikłań przebytej retinopatii.

Cel

Celem naszej pracy jest ocena anatomiczna i czynnościowa narządu wzroku u skrajnych wcześniaków, które były leczone z powodu retinopatii wcześniaków preparatami anti-VEGF podawanymi doszkliskowo.

Materiał i metody

Badaniami objęto 15 wcześniaków ze skrajnie niską masą urodzeniową i skrajnym wcześniactwem, które od 2011 roku do 2016 roku były leczone z powodu ciężkiej tylnej postaci retinopatii wcześniaków doszkliskowo podawanymi preparatami anti-VEGF. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej. Iniekcje wykonywano w znieczuleniu ogólnym, w warunkach aseptycznych. Podawano bewacyzumab w dawce 0,625 mg/ 0,025 ml/ nosowo lub skroniowo w odległości 1,0 mm od rąbka rogówki przez *pars plicata* ciała rzęskowego za pomocą igły 30 G. U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe badanie okulistyczne: ocenę ostrości wzroku u pacjentów współpracujących, ocenę wady refrakcji, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP), badanie przedniego odcinka oka i dna oka oraz badania dodatkowe (USG i OCT).

Wiek ciążowy badanych wynosił 23–30 Hbd (średnio 25,73 tygodnia), masa urodzeniowa – 390–1250 g (średnio 706,67 g) (tab. I i II). U 2 wcześniaków (4 oczu – 13,33%) najpierw wykonano laserokoagulację siatkówki, a następnie podano doszkliskowo bewacyzumab z powodu nasilenia objawu

Tydzień ciąży/ Gestational age	Liczba pacjentów/ Number of patients
23–25 hbd	8
26–28 hbd	6
>28 hbd	1

Tab. I. Wiek ciążowy wcześniaków z badanej grupy.

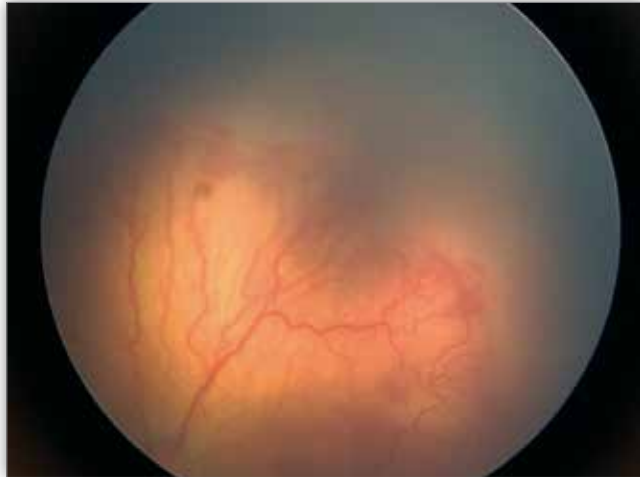
Tab. I. Gestational age of examined patients.

Masa urodzeniowa/ Birth weight	Liczba pacjentów/ Number of patients
< 450 g	3
451–550 g	2
551–650 g	2
651–750 g	3
751–850 g	2
> 850 g	3

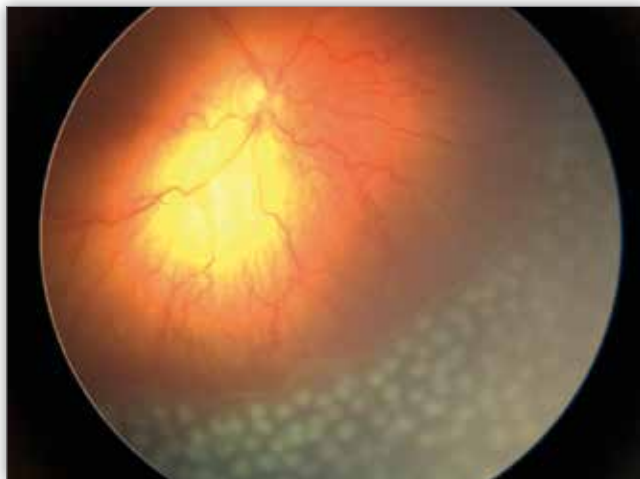
Tab. II. Masa urodzeniowa wcześniaków z badanej grupy.

Tab. II. Birth weight of examined patients.

„plus”. U 8 wcześniaków (16 oczu – 53,33%) jednocześnie wykonano zabieg laserokoagulacji siatkówki i podano iniekcję doszkliskową bewacyzumabu z powodu APROP (ryc. 1. i 2.). U 5 wcześniaków (10 oczu – 33,33%) najpierw podano bewacyzumab, a następnie z powodu braku regresji zmian wykonano laserokoagulację, w tym u 2 pacjentów (4 oczu) ponownie podano bewacyzumab. W jednym przypadku (1 oko – 6,67%) pomimo wykonania laserokoagulacji siatkówki i podania doszkliskowo bewacyzumabu doszło do progresji ROP do stadium 4a i konieczne było założenie wszczepu nadtwardówkowego.



Ryc. 1. Agresywna tylna postać retinopatii wcześniaków (APROP).
Fig. 1. Agresive posterior retinopathy of prematurity (APROP).



Ryc. 2. Retinopatia wcześniaków – stan po fotokoagulacji laserem diodowym.
Fig. 2. Retinopathy of prematurity – after diode laser photocoagulation.

Wyniki

Leczenie fazy czynnej retinopatii wcześniaków doszkliskowo podawanymi iniekcjami preparatów anti-VEGF spowodowa-

ło regresję retinopatii i pozwoliło uzyskać zadowalające wyniki anatomiczne. Po podaniu iniekcji doszkliskowej bewacyzumabu nie obserwowaliśmy żadnych działań niepożądanych – ani miejscowych, ani ogólnoustrojowych. U części wcześniaków stwierdzono wadę wzroku. U 1 wcześniaka (6,67%) wystąpiła wysoka krótkowzroczność (-12,0 Dsph/ -2,5 Dcyl ax 166° w oku prawym i -9,5 Dsph/ -1,5 Dcyl ax 102° w oku lewym), a u 3 wcześniaków astygmatyzm (20%). U 3 wcześniaków (20%) rozpoznano oczopląs poziomy, u 5 wcześniaków zezu zbieżnego naprzemiennego (33,33%), a u 1 wcześniaka – zezu rozbieżnego (6,67%). U 4 badanych (26,67%) tarcze nerwu wzrokowego (n. II) były bledsze (podejrzenie zaniku n. II) (tab. III). To powikłanie oraz oczopląs i zez wystąpiły u wcześniaków dodatkowo obciążonych uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. W tej grupie znalazło się także dziecko z płodowym zespołem alkoholowym (Fetal Alcohol Syndrome – FAS) (wyniki przedstawiono w tabeli I). Wykonano badanie dodatkowe (USG), które potwierdziło proliferację w ciele szklistym u 2 wcześniaków i częściowe odwarstwienie siatkówki u 1 wcześniaka. Wyniki badania OCT plamek u wcześniaków z badanej grupy nie wykazały odchyień od normy.

Omówienie

W drugiej połowie lat 90. XX wieku do leczenia aktywnej fazy retinopatii wcześniaków wprowadzono laser diodowy sprzężony z wziernikiem pośrednim, dzięki jego zastosowaniu w znaczący sposób poprawiły się wyniki anatomiczne i funkcjonalne u leczonych dzieci. Do niedawna była to jedyna skuteczna metoda leczenia retinopatii wcześniaków. Laseroterapia jest jednak mniej skuteczna w przypadku leczenia ROP w strefie I. Odsetek niepowodzeń tego leczenia według różnych autorów waha się od 14,6% (14) do 78% (15). W przypadkach ROP występującej w I strefie najczęściej nie obserwuje się wału w części skroniowej siatkówki, a wykonanie efektywnej fotokoagulacji na obszarze awaskularnej siatkówki, szczególnie skroniowo od plamki, pomimo stosowania wysokich mocy lasera jest bardzo trudne. Obecnie w związku z rozwojem neonatologii, z większą przeżywalnością dzieci urodzonych bardzo wcześnie i ze skrajnie niską masą urodzeniową coraz częściej mamy do czynienia z ostrą tylną postacią retinopatii. W tych przypadkach, jeśli zmiany występują w strefie I, skuteczną metodą leczenia są iniekcje doszkliskowo podawanych preparatów anti-VEGF, które powodują natychmiastowe cofanie się zmian na dnie oka i ustępowanie objawu „plus”. Wyniki wielośrodkowych badań retrospektywnych Wei-Chi Wu i wsp. przeprowadzonych w Tajwanie wykazały 88-procentową skuteczność jednorazowej iniekcji doszkliskowej bewacyzumabu w leczeniu ROP (16). Iniekcję 0,625 mg (0,025 ml) bewacyzumabu podano 85 wcześniakom (162 oczu). Średnia masa urodzeniowa dzieci wynosiła 930,1 g ± 359,3 g, a średni wiek ciążowy – 26,3 ± 2,6 Hbd. W 143 oczach (88%) doszło do regresji zmian, w 14 oczach (9%)

Krótkowzroczność/ Myopia	Astygmatyzm/ Astigmatism	Zez zbieżny/ Esotropia	Zez rozbieżny/ Exotropia	Oczopląs/ Nystagmus	Zanik n. II/ Optic nerve atrophy
1	3	5	1	3	4
6,67%	20%	33,33%	6,67%	20%	26,67%

Tab. III. Wyniki czynnościowe u wcześniaków leczonych iniekcjami anti-VEGF w fazie czynnej retinopatii wcześniaków.
Tab. III. Functional outcomes in children treated with intravitreal anti-VEGF injections for retinopathy of prematurity.

dotatkowo wykonano laseroterapię, a w 3 oczach (2%) wystąpiła progresja do 4. stadium ROP i konieczne było wykonanie witekotomii. Do 2 oczu (1%) powtórnie podano iniekcję bewacyzumabu z powodu utrzymującego się objawu „plus”. Po podaniu iniekcji doszkliskowej obserwowano powikłania miejscowe takie jak: krwotok do ciała szklatego lub przedsiatkówkowy (1%), zaćma (1%) i esotropia (1%). Nie obserwowano natomiast ogólnych działań niepożądanych.

W naszych badaniach najliczniejszą grupę stanowiły wcześniaki, u których jednocześnie wykonano laseroterapię i podano iniekcję doszkliskową bewacyzumabu. U dzieci z tej grupy uzyskano natychmiastową regresję zmian na dnie oka i nie było potrzeby wykonania kolejnego zabiegu, który wiązałby się z ponownym znieczuleniem ogólnym pacjenta niewątpliwie niekorzystnie wpływającym na ogólny stan zdrowia wcześniaka.

Tylko w jednym przypadku, pomimo jednoczesnego podania iniekcji i wykonania laseroterapii, doszło do częściowego odwarstwienia siatkówki i konieczne było wykonanie wszczepu nadtwardówkowego. Był to wcześniak z dodatkowymi czynnikami ryzyka, z rozpoznaniem później zespołem FAS. U naszych pacjentów nie obserwowaliśmy ani miejscowych, ani ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Według większości autorów krótkowzroczność jest stwierdzana u 40–80% wcześniaków (12, 13). Wydaje się, że to powikłanie częściej występuje po zabiegu laseroterapii siatkówki niż po iniekcji doszkliskowej preparatów anti-VEGF. Przyczyny powstawania krótkowzroczności u dzieci przedwcześnie urodzonych mają zapewne charakter złożony. W pierwszych miesiącach życia dziecka znaczenie mają duża krzywizna rogówki i kulistość soczewki, jak również zmiany w strukturze ciała szklatego, rogówki i twardówki oraz regresja retinopatii. Wielu autorów podkreśla też znaczenie urazu spowodowanego wcześniactwem (18). U 1 wcześniaka z badanej przez nas grupy wystąpiła wysoka krótkowzroczność, która wynikała jednak ze współistniejącej kulistości soczewki. U 3 wcześniaków rozpoznano astygmatyzm. W piśmiennictwie podkreśla się częste występowanie niezborności i różnowzroczności u dzieci z retinopatią (19). W naszych badaniach u 3 wcześniaków rozpoznano oczopląs poziomy. To powikłanie wystąpiło u dzieci, u których dodatkowo stwierdzono także bledszą od skroni tarczę n. II, to sugeruje podejrzenie zaniku n. II, oraz u dziecka z zespołem FAS. Dzieci z oczopląsem to grupa wcześniaków ze skrajnie niską masą urodzeniową i z dodatkowymi czynnikami ryzyka, z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, po krwawieniach III i IV stopnia do komór mózgu. U 3 wcześniaków rozpoznano zez zbieżny, a u 1 rozbieżny. Te objawy wystąpiły również u wcześniaków dodatkowo obciążonych, z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

Udowodniono, że po podaniu doszkliskowo pojedynczej dawki bewacyzumabu u wcześniaków z ROP obserwuje się zmniejszenie stężenia VEGF w surowicy krwi. VEGF odgrywa znaczącą rolę w rozwoju większości narządów wewnętrznych u wcześniaków z ROP, które są w trakcie organogenezy. Ważne jest określenie minimalnej dawki terapeutycznej bewacyzumabu, która spowoduje zahamowanie ROP, ale nie będzie powodowała długo utrzymującego się spadku VEGF w surowicy krwi. Sato i wsp. mierzyli stężenia bewacyzumabu i VEGF w surowicy krwi u wcześniaków i wykazali znaczącą statystycznie

negatywną korelację między stężeniami bewacyzumabu i VEGF u wcześniaków z ROP, którym podano dawkę od 0,25 mg do 0,5 mg bewacyzumabu (17). Stężenie VEGF w surowicy krwi zmniejszyło się z 1628 pg/ml do 269 pg/ml po 2 tygodniach od podania iniekcji bewacyzumabu w dawce 0,5 mg, a stężenie bewacyzumabu zwiększyło się i największą wartość osiągnęło po 2 tygodniach od podania iniekcji. Wyniki tych badań dowodzą, że bewacyzumab podany doszkliskowo przechodzi do krążenia ogólnego – większe jego stężenie odnotowuje się u pacjentów, u których wcześniej zastosowano laseroterapię. Nie obserwowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Optymalna dawka bewacyzumabu i czas jej podania zatem wymagają jeszcze dodatkowych badań. Szczególną uwagę należy zwrócić także na potencjalne powikłania ogólne i odległe wyniki leczenia ROP iniekcjami leków anti-VEGF.

Wnioski

Wyniki omawianych badań nasuwają następujące wnioski: iniekcje podawanych doszkliskowo preparatów anti-VEGF powodują natychmiastową regresję zmian na dnie oka i dają dobre wyniki anatomiczne i czynnościowe. Nie stwierdzono negatywnego wpływu tego leczenia na rozwój siatkówki i widzenia.

Piśmiennictwo:

1. Steinkuller PG, du L, Gilbert C: *Childhood blindness*. J AAPOS. 1999; 3: 26–32.
2. Gilbert C, Foster A: *Retinopathy of prematurity in middle-income countries*. Lancet. 1997; 350: 12–14.
3. Seroczyczyńska M, Prost ME, Mędrun J, Łukasik E, Oleksiak E: *Przyczyny ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci w Polsce*. Klin Oczna. 2001; 103 (2–3): 117–120.
4. Ciechan J, Gerkowicz M: *Retinopatia wcześniaków – aktualne poglądy na diagnostykę i leczenie*. Magazyn Okulistyczny. 2005; tom II, vol. 2(6).
5. Moll A, Gralek M: *Wybrane czynniki etiopatogenetyczne w powstawaniu i rozwoju retinopatii wcześniaków*. Klin Oczna. 2004; 106(3): 360–363.
6. Aiello LP, Nourthrup JM, Keyt BA, Talagi H, Iwamoto MA: *Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells*. Arch Ophthalmol. 1995; 113(12): 1538–1544.
7. Stone J, Chang-Ling T, Peter J, Itin A, Gnessin H, Keshet E: *Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996; 37 (2): 290–299.
8. Sauqstand OD: *Oxygen and retinopathy of prematurity*. J Perinatol. 2006; 26 Suppl: 46–64.
9. Avery R.: *Regression of retinal and iris neovascularisation after intravitreal bevacizumab treatment (Avastin)*. Retina. 2006; 26: 352–354.
10. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ: *Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity*. Grave Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007; 245: 1727–1730.
11. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Esters RL: *Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity*. J AAPOS. 2010; 14: 6–10.
12. Ciechan J, Toczolowski J: *Badania rozwoju krótkowzroczności u dzieci z samoistną regresją retinopatii wcześniaków i u dzie-*

- ci z regresją po krioterapii. *Klin Oczna*. 2001; 103 (4–6): 195–198.
13. Kobyłarz J, Kubatko-Zielińska A, Starzycka M: *Występowanie zeza i zaburzeń obuocznego widzenia u wcześniaków z retinopatią leczoną krioterapią*. *Klin Oczna*. 2000; 102 (1): 33–36.
 14. Axer-Sieger R, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Rosenblatt I, et al.: *Dioda laser treatment of posterior retinopathy of prematurity*. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 1384–1386.
 15. O’Keefe M, Lanigan B, Long VW: *Outcome of zone 1 retinopatii of prematurity*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 83: 614–616.
 16. Weii-Chi Wu, His-Kung Kuo, Po-Ting Yeh, Chung-May Yang, Chi-Chun Lai, San-Ni Chen.: *An updates study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold rtinopathy of prematurity in Taiwan*. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155: 150–158.
 17. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima Ch, et al.: *Serum concentrations of Bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity*. Epub ahead of print 2011 Sep 17; *Am J Ophthalmol*.
 18. Pohlandt F: *Hypotesis: myopia of prematurity is caused by postnatal bone mineral deficiency*. *Eur J Pediatr*. 1994; 153: 234–236.
 19. Kubatko-Zielińska A, Kobyłarz J, Piwowarczyk A, Romanowska-Dixon B: *Wyniki dziesięcioletniej obserwacji narządu wzroku u wcześniaków*. *Klin Oczna*. 2006; 108 (1–3): 43–45.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.03.2017 r. (KO-00116-2017)
Zakwalifikowano do druku 05.06.2017 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Monika Oziębło-Kupczyk
Klinika Okulistyki Dziecięcej UDSK w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok
e-mail: lekmoku@wp.pl

Polskie Towarzystwo Okulistyczne
www.pto.com.pl