

Retinopatia wcześniaków – aktualna wiedza na temat patogenezy, diagnostyki i leczenia

*Anna Gotz-Więckowska¹, Marta Pawlak¹, Janusz Gadzinowski²

¹Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry: dr hab. Jarosław Kocięcki, prof. UM

²Katedra i Klinika Neonatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Janusz Gadzinowski

RETINOPATHY OF PREMATURITY – WHERE ARE WE NOW

Summary

Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the most important causes of blindness in children today. Despite many years of scientific work on its pathogenesis, improving screening protocols and methods of treatment, it remains one of the leading challenges of pediatric ophthalmology worldwide.

The most important etiologic factors contributing to ROP are low gestational age and to a lesser extent small birth weight. Prolonged mechanical ventilation and oxygen saturation higher than 98% are also considered as very important.

ROP occurs in children born before 32 week of gestational age. Cases of ROP in children born after 32 week of gestational age are described occasionally and usually in children with other accompanying severe diseases and prolonged oxygen therapy.

Screening protocols in Poland differ significantly from screening protocols used worldwide.

The object of treatment of retinopathy of prematurity is to inhibit fibrovascular proliferations. Photocoagulation with laser diode is nowadays considered the best method of treatment. For several years intravitreal anti-VEGF injections are also used off-label, in very severe cases.

Key words: retinopathy of prematurity, screening, photocoagulation, intravitreal injections

WSTĘP

Retinopatia wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity* – ROP) 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 związaną z niekontrolowaną proliferacją naczyń, której faza aktywna występuje w pierwszych kilkunastu tygodniach życia dziecka. ROP dzielona jest na 5 stadiów. Pierwsze 2 stadia na ogół nie wymagają leczenia. W 3 stadium powstają nieprawidłowe naczynia siatkówki z tkanką włóknistą (proliferaacje włóknisto-naczyniowe). W stadium 4 i 5 występuje odwarstwienie siatkówki. Badania doświadczalne i kliniczne przeprowadzone na początku lat pięćdziesiątych pozwoliły na stwierdzenie istotnego znaczenia tlenoterapii w jej patogenezie.

W Stanach Zjednoczonych wcześniactwo znajduje się na drugim miejscu wśród czynników prowadzących do utraty widzenia u dzieci niewidomych i słabowidzących (1). W Polsce w badaniach przeprowadzonych w 1999 roku ROP była przyczyną ślepoty u 54% badanych dzieci (2). W analizie z 2004 roku wykazano, iż retinopatia wcześniaków była przyczyną rejestracji 11,47% dzieci w Polskim Związku Niewidomych (3).

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

Na pojawienie i przebieg ROP ma wpływ wiele czynników. Za najważniejsze uznaje się mały wiek ciążowy oraz w mniejszym stopniu małą urodzeniową masę ciała (4). Wallace i wsp. w 2000 r. udowodnili kluczową rolę jako niezależnego czynnika ryzyka wolnego przyrostu masy ciała w pierwszych 6 tygodniach życia (5).

Przyrost masy ciała pozostaje w ścisłym związku z poziomem insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *insulin-like growth factor I* – IGF-1). IGF-1 odgrywa również ważną rolę w patogenezie ROP. Wykazano, że jeżeli poziom IGF-1 w surowicy wcześniaka jest dostateczny, następuje prawidłowy rozwój naczyń siatkówki i nie dochodzi do powstania ROP. Choroby występujące u dziecka mają wpływ na poziom IGF-1. Przyczyną obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy może być kwasica, niedoczynność tarczycy, zakażenie (szczególnie uogólnione), niedobory kaloryczne, a także choroby takie jak: jak dysplazja oskrzelowo-płucna, krwawienie do komór mózgu, martwicze zapalenie jelit. Poziom IGF-1 w surowicy może stanowić marker prognostyczny rozwoju retinopatii u wcześniaków (6).

Analizując wyniki uzyskane przez różnych autorów, wyodrębnić można inne ważne czynniki, które w większości prowadzonych badań pozytywnie korelowały z retinopatią. Wśród nich wymienić należy długotrwałą sztuczną wentylację i podwyższenie saturacji tlenem powyżej 98% (7, 8). Wg najnowszych doniesień zalecana saturacja waha się w granicach 83-93% (9). W piśmiennictwie wymienia się wiele innych czynników ryzyka, np. wielokrotne przetaczanie krwi, dysplazję oskrzelowo-płucną, krwawienia do komór mózgu (szczególnie III^o i IV^o), operacyjne leczenie przetrwałego przewodu tętniczego, zakażenia, a zwłaszcza posocznica wywołana przez *Candida albicans* (10, 11).

Kontrowersyjny status mają czynniki matczyne (prenatalne). Wśród nich wymieniane są: wiek matki, zapłodnienie *in vitro*, leczenie hormonalne, sztuczne zapłodnienie, stan przedzucawkowy. Sprzeczne są również opinie na temat ciąży mnogiej, leczenia surfaktantem, hipo- i hiperkapnii, martwiczego zapalenia jelit, niewydolności nerek, poziomu bilirubiny (12).

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

Wieloośrodkowe badania ETROP Study prowadzone przez ponad 15 lat w Stanach Zjednoczonych wykazały, że częstość występowania ROP w grupie dzieci o masie urodzeniowej < 1251 g wynosiła 68%, natomiast w grupie < 750 g – 92,7% (13). Uwzględniając wiek ciążowy, wg ETROP częstość ROP wśród dzieci urodzonych ≥ 32. tyg. ciąży wynosiła 0,5%; w grupie 27-31 tyg. ciąży – 30,5%; zaś w grupie ≤ 27. tyg. ciąży – 69%.

W nowszych badaniach Fortes Filo podaje częstość występowania retinopatii w grupie wcześniaków urodzonych poniżej 29 tyg. ciąży u 43%, w grupie 29-31 tyg. ciąży Hbd 23% (14). Gilbert i wsp. podkreślają, że w krajach przemysłowych, w których śmiertelność wynosi mniej niż 10 na 1000 żywych urodzeń, ciężkie postaci ROP występują u dzieci z masą urodzeniową poniżej 1000 g. W państwach, w których śmiertelność mieści się między 10-60 na 1000 żywych urodzeń, retinopatia występuje u dzieci z wyższą masą urodzeniową (15).

Problem ROP narasta w związku z wzrostem przeżywalności noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (< 1500 g), co powoduje zwiększenie bezwzględnej liczby dzieci z retinopatią. 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 (16). W polskiej populacji przyczyn wcześniactwa upatruje się między innymi w czynnikach demograficznych, tj. młody wiek matki, niski poziom wykształcenia oraz mały dochód w ich rodzinach (17).

W krajach o wysokim dochodzie w najnowszych publikacjach wcześniactwo łączone jest z faktem starszego wieku matek. Przyczyny przedwczesnych porodów upatruje się również we wzrastającej liczbie ciąż mnogich będących efektem zapłodnienia *in vitro* (18).

Jednak mimo nieustannych badań nad patogenезą, doskonaleniem badań przesiewowych oraz metod lecze-

nia retinopatia wcześniaków pozostaje jednym z największych problemów światowej okulistyki dziecięcej.

PATOGENEZA RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

Unaczynienie siatkówki u człowieka rozpoczyna się od 16. tygodnia życia płodowego. Do czasu pełnego rozwoju unaczynienia siatkówka odżywiana jest przez zanikające około 34. tygodnia ciąży naczynia ciała szklistego. Jeżeli poród odbywa się o czasie, siatkówka jest całkowicie unaczyniona.

U przedwcześnie urodzonych noworodków obszary awaskularnej siatkówki są tym bardziej rozległe, im bardziej niedojrzałe jest dziecko. Wewnątrzmacicznie ciśnienie parcjalne tlenu (PaO₂) w trzecim trymestrze ciąży wynosi około 30 mmHg, po przedwczesnym urodzeniu wartości wahają się między 60 a 100 mmHg. Względna hiperoksja doprowadza do zahamowania wzrostu naczyń siatkówki (I faza ROP). Prawidłowy rozwój naczyń siatkówki poza hiperoksją zaburza również ciężkie niedotlenienie, hipotermia, kwasica oraz niedobór witaminy E (19).

W miarę dojrzewania dziecka w obszarze nieunaczynionej siatkówki zwiększa się aktywność metaboliczna i narasta niedotlenienie. Stan ten utrzymuje się do 32. tygodnia życia, licząc od ostatniej miesiączki. Wówczas rozpoczyna się zwykle II faza ROP – niekontrolowanego tworzenia nieprawidłowych naczyń indukowanego hipoksją (20). Faza ta występuje zwykle po zaprzestaniu podawania tlenu i związana jest z postępującym niedotlenieniem siatkówki wywołanym niedorozwojem i uszkodzeniem naczyń oraz „względnym niedotlenieniem” wynikającym z mniejszej zawartości tlenu w powietrzu wdychanym w porównaniu z dotychczas podawaną mieszaniną oddechową o podwyższonej zawartości tlenu.

W konsekwencji dochodzi do ekspresji indukowanych hipoksją naczyniowych czynników wzrostu. Im bardziej rozległe są obszary awaskularnej siatkówki, tym wyższe ich stężenie w siatkówce i ciele szklistym. Skutkiem tego jest niekontrolowany wzrost nieprawidłowych naczyń w obszarze siatkówki i ciała szklistego. Kluczową rolę w przebiegu II fazy ROP odgrywa odkryty w drugiej połowie lat osiemdziesiątych śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor*). VEGF jest jednym z najważniejszych spośród zidentyfikowanych czynników regulujących procesy fizjologicznej i patologicznej angiogenezy.

Retinopatia wcześniaków występuje u dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży. Sporadycznie opisywane są przypadki ROP występującej u dzieci urodzonych po ukończeniu 32. tygodnia ciąży. Dotyczy to dzieci, u których występują inne ciężkie choroby ogólne i długotrwała tlenoterapia.

DIAGNOSTYKA RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

W Polsce od 1992 r. zaleca się badanie okulistyczne u wszystkich noworodków urodzonych przed 36. tygodniem ciąży oraz u dzieci z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu. Badania winny być przeprowadzone w 4., 8. i 12. tygodniu życia dziecka (21). Badanie

dna oka powinno być wykonane przy użyciu wziernika pośredniego, po uprzednim rozszerzeniu źrenic.

Polskie wytyczne znacząco odbiegają od zaleceń obowiązujących na świecie. W Niemczech, wg modyfikowanych w 2008 r. wskazań odnośnie do badań przesiewowych, zaleca się ocenę okulistyczną wcześniaków urodzonych poniżej 32 Hbd lub z masą poniżej ≤ 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 dzień życia), nie wcześniej niż przed ukończeniem 31. PMA. Kolejne terminy badań uzależnione są od zaawansowania zmian stwierdzanych na dnie oka. Badania powinny być kontynuowane do momentu stwierdzenia pełnego unaczynienia siatkówki lub potwierdzenia stabilizacji występujących zmian (22). Podobne wytyczne odnośnie do przeprowadzania badań przesiewowych obowiązują w wielu krajach.

LECZENIE RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

Leczenie retinopatii wymaga dużego doświadczenia klinicznego. Należy podkreślić, że u około 90% pacjentów z aktywną fazą ROP następuje samoistna regresja (23). Z drugiej strony nie można zapominać, że w sytuacji zaawansowanej choroby niepodjęcie terapii prowadzi do ślepoty u połowy dzieci (13). Zasadniczym celem w leczeniu retinopatii wcześniaków jest zahamowanie rozwoju proliferacji włóknisto-naczyniowych, a następnie ich zanik. Koagulacja nieunaczynionej siatkówki prowadzi do mniejszej produkcji VEGF i innych czynników wzrostu, czego następstwem jest stopniowy zanik proliferacji (24).

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.

W latach 80. zaczęto szerzej stosować krioterapię. Skuteczność tej metody potwierdzono w wielu doniesieniach (25, 26), a także w wieloośrodkowych badaniach wykonanych w USA (27). Od pierwszej połowy lat 90. wprowadzono lasery sprzężone z wziernikiem pośrednim (28). Początkowo stosowano lasery argonowe, jednak ich zastosowanie wiązało się ze stosunkowo dużą liczbą powikłań (29).

Obecnie za najlepszą metodę leczenia retinopatii uznawana jest koagulacja laserem diodowym (30-32). Urządzenie to emituje światło w zakresie podczerwieni o długości fali 810 nanometrów. Światło to w małym stopniu absorbowane jest przez hemoglobinę oraz przez barwnik i zmętnienia w tkankach oka.

W 2007 r. po raz pierwszy zastosowano w leczeniu ROP preparaty anti-VEGF. W ROP – podobnie jak w innych wazoproliferacyjnych chorobach siatkówki – dochodzi do indukowanej hipoksją ekspresji VEGF, który produkowany jest w astrocytach i komórkach zwojowych siatkówki. Po opuszczeniu komórek prowadzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń oraz aktywacji migracji, proliferacji i tworzenia nowych naczyń (33).

W 2006 wprowadzono do praktyki klinicznej stosowanie preparatów anti-VEGF w postaci iniekcji do ciała

szklistego. Początkowo preparaty anti-VEGF stosowano wyłącznie w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Z czasem liczba wskazań do iniekcji doszkliskowych uległa znacznemu zwiększeniu.

W 2007 r. ukazały się pierwsze publikacje na temat zastosowania preparatów anti-VEGF podawanych w leczeniu ROP (34). W postaci iniekcji do ciała szklistego podawany jest Bevacizumab (Avastin) lub rzadziej Ranibizumab (Lucentis).

W piśmiennictwie istnieje wiele doniesień na ten temat, jednak niezmiennie jest to procedura stosowana poza wskazaniami. W 2011 r. ukazało się pierwsze wieloośrodkowe, randomizowane, prospektywne badanie BEAT-ROP, które obejmowało grupę 150 wcześniaków. Porównano doszkliskowe podanie Bevacizumabu w monoterapii u dzieci z fazą aktywną ROP z grupą dzieci leczonych tylko laseroterapią (35). W grupie dzieci, u których występowały ciężkie postaci retinopatii wcześniaków, uzyskano znacznie lepsze wyniki w monoterapii Bevacizumabem. U dorosłych preparaty anti-VEGF są powszechnie stosowane w postaci iniekcji doszkliskowych w chorobach oczu o etiologii naczyniowej. Nie ma natomiast odległych obserwacji wcześniaków leczonych doszkliskowymi iniekcjami preparatów anti-VEGF i nie możemy jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, jaki będzie wpływ podania leku u dziecka urodzonego w drugim lub trzecim trymestrze ciąży na rozwój innych układów i narządów.

Obecnie większość autorów uważa za celowe podawanie preparatów anti-VEGF w przypadkach ciężkich postaci ROP (36). 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 standardem pozostaje jednak fotokoagulacja laserowa wykonana we właściwym momencie rozwoju ROP.

Piśmiennictwo

1. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C et al.: Childhood blindness. *J AAPOS* 1999; 3: 26-32.
2. Seroczyńska M, Prost ME, Mędrun J et al.: Przyczyny ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci w Polsce. *Klin Oczna* 2001; 103(2): 117-120.
3. 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.
4. Fielder AR, Reynolds JD: Retinopathy of prematurity: clinical aspects. *Semin Neonatol* 2001; 6: 461-475.
5. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG: Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000; 4(6): 343-347.
6. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I et al.: New insights into the development of retinopathy of prematurity – importance of early weight gain. *Acta Paediatr* 2010; 99(4): 502-508.
7. Anderson CG, Benitz WE, Madan A: Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol* 2004; 24(3): 164-168.
8. Cole CH, Wrigth KW, Tarnow-Mordi W, Phelps DL: Pulse Oximetry Saturation Trial for Prevention of Retinopathy of Prematurity Planning Study Group. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics* 2003; 112: 1415-1419.
9. Muether PS, Kribs A, Hahn M et al.: No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(3): 400-404.
10. Englert JA, Saunders RA, Purohit D et al.: The effect of anemia on retinopathy of

- prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 21-26. **11.** Hirano K, Morinobu T, Kim H et al.: Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 188-193. **12.** Seiberth V, Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131-135. **13.** 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. **14.** Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB et al.: 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. **15.** Gilbert C, Fielder A, Gordillo L et al.: 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: 518-525. **16.** 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. **17.** Bucholc M, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B: Wybrane uwarunkowania masy ciała noworodków urodzonych przedwcześnie. *Ginekolog Pol* 2010; 81(1): 37-40. **18.** Stahl A, Aisenbrey S, Krohne TU: Frühgeborenenretinopathie – Pathophysiologische Grundlagen und aktuelle Behandlungsoptionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 1024-1029. **19.** Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE: Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity-reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131: 844-853. **20.** Smith LE: IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88: 237-244. **21.** Wytoczne Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie pediatrii i medycyny szkolnej z dnia 15 grudnia 1992 roku w sprawie powszechnych profilaktycznych badań medycznych noworodków, niemowląt i dzieci do lat 2. *Pediatr Pol* 1993; 68: 48-50. **22.** Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V: Guidelines for ophthalmologic screening of premature infants. *Ophthalmologie* 2008; 105(10): 955-963. **23.** Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA et al.: Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 696-701. **24.** Prost M: Experimental studies on the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 363-367. **25.** Hindle NW: Cryotherapy for retinopathy of prematurity: none, one, or both eyes. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1375-1376. **26.** Nissenkorn I, Ben Sira I, Kremer I et al.: Eleven years' experience with retinopathy of prematurity: visual results and contribution of cryoablation. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 158-159. **27.** Cryotherapy for retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195-204. **28.** Prost M: Laseroterapia w leczeniu retinopatii wcześniaków. *Okulistyka* 2001; 251-257. **29.** Christiansen SP, Bradford JD: Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 175-180. **30.** Hautz W, Prost M: Leczenie retinopatii wcześniaków za pomocą fotokoagulacji przy użyciu lasera diodowego. *Klin Oczna* 2000; 102(5): 355-359. **31.** Seiberth V, Woldt Ch, Linderkamp O: Transsklerale Diodenlaserkoagulation zur Therapie der akuten Retinopathia praematurorum *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215: 241-246. **32.** Connolly BP, McNamara JA, Sharma S et al.: A comparison of laser photocoagulation with Transscleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 1628-1631. **33.** Lange C, Ehlken C, Stahl A et al.: 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. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P et al.: Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(3): 233-237. **35.** Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ: BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364(7): 603-615. **36.** 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. **37.** Hård AL, Hellström A: On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2011; 100(8): 1063-1065. **38.** Wu WC, Kuo HK, Yeh PT et al.: 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.

nadesłano: 08.01.2014

zaakceptowano do druku: 03.03.2014

Adres/adress:

*Anna Gotz-Więckowska
Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna
Uniwersytet Medyczny
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: +48 (61) 8549-284
e-mail: a.gotzwieckowska@gmail.com