

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Agata Krzysztofowicz

**Czynniki ryzyka rozwoju retinopatii
wcześnieaków u noworodków z bardzo małą
urodzeniową masą ciała**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szczapa

Kierownik Kliniki Zakażeń Noworodka Katedry Neonatologii
UM w Poznaniu

Poznań 2012

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Profesorowi Jerzemu Szczapie
Za poświęcony czas, udzielenie cennych uwag i korektę pracy*

*Dziękuję doktor Elżbiecie Pilarczyk
Za szczególne wsparcie i pomoc w czasie pisania pracy*

Spis treści

Wykaz używanych skrótów.....	5
1. Wstęp	6
1.1 Rys historyczny	7
1.2 Patogeneza retinopatii wcześniaków	8
1.2.1 Rola naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka (VEGF), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) oraz hormonu wzrostu (GF) w patogenezie ROP	10
1.3 Czynniki ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków	12
1.4 Klasyfikacja ROP	16
1.5 Diagnostyka i profilaktyka ROP	19
1.6 Leczenie retinopatii wcześniaków	20
2. Cele pracy	23
3. Materiał i metoda	24
3.1 Materiał i metoda badania klinicznego	24
3.2 Metodyka badania i leczenia okulistycznego	25
3.3 Analiza statystyczna.....	26
4. Wyniki	28
4.1 Charakterystyka ogólna badanej populacji dzieci	28
4.2 Analiza urodzeniowej masy ciała badanej grupy.....	30
4.3 Analiza wieku ciążowego badanej grupy.....	33
4.4 Perinatalne czynniki ryzyka rozwoju ROP	36
4.4.1 Wiek matki.....	36
4.4.2 Powikłania w okresie ciąży	36
4.4.3 Kolejność ciąży i porodu oraz ciążę wielopłodowe	36
4.4.4 Sposób porodu	38
4.4.5 Płeć dziecka	38
4.4.6 Hipotrofia wewnątrzmaciczna płodu	38

4.4.7	Wady rozwojowe	39
4.4.8	Skala Apgar w 1 i 5 minucie życia	40
4.4.9	Resuscytacja po porodzie	41
4.4.10	Transport noworodka do OITN	41
4.5	Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka	41
4.5.1	Tlenoterapia: czas i stężenie stosowanego tlenu	41
4.5.2	Wsparcie oddechowe metodą konwencjonalną i nCPAP	43
4.5.3	Zespół zaburzeń oddychania i podaż dotchawicza surfaktantu	45
4.5.4	Niedokrwistość wcześniaków	46
4.5.5	Zakażenie	48
4.5.6	Hiperbilirubinemia	52
4.5.7	Żywienie pozajelitowe	53
4.5.8	Steroidy stosowane systemowo i wziewnie	54
4.5.9	Długość hospitalizacji	54
4.6	Powikłania chorobowe	55
4.6.1	Dysplazja oskrzelowo-płucna	55
4.6.2	Odma opłucnowa	55
4.6.3	Martwicze zapalenie jelit	55
4.6.4	Cholestaza wewnątrzwątrobowa	57
4.6.5	Istotny hemodynamicznie przetrwały przewód tętniczy	57
4.6.6	Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego	58
4.7	Zależności między występowaniem czynników ryzyka rozwoju ROP a stopniem jego zaawansowania	59
4.7.1	Krzywe ROC	59
4.7.2	Analiza statystyczna wpływu badanych czynników jakościowych na rozwój ROP	62
4.7.3	Analiza statystyczna wpływu wybranych czynników ilościowych na rozwój ROP	66

4.7.4 Ocena ilorazu szans dla wybranych czynników ryzyka rozwoju ROP	68
4.7.5 Niezależne czynniki ryzyka rozwoju ROP	70
5. Dyskusja	73
5.1 Epidemiologia, rozpoznanie i leczenie retinopatii wcześniaków	73
5.2 Czynniki ryzyka wystąpienia ROP	84
5.2.1 Perinatalne czynniki ryzyka rozwoju ROP	84
5.2.2 Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka.....	88
5.2.3 Powikłania chorobowe wcześniactwa jako czynnik ryzyka progresji ROP ...	96
6. Wnioski	101
7. Streszczenie	102
8. Summary	105
9. Piśmiennictwo.....	108

Wykaz używanych skrótów

ROP- retinopatia wcześniaków

APROP- agresywna tylna postać ROP

VEGF- naczyniowy czynnik wzrostu

IGF - insulinopodobny czynnik wzrostu

PIGF- agonista insulinopodobnego czynnika wzrostu

VEGFR - agonista naczyniowego czynnika wzrostu

VLBW – bardzo mała urodzeniowa masa ciała

ELBW - skrajnie mała urodzeniowa masa ciała

SGA – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania

PROM – przedwczesne odejście wód płodowych

EPH gestoza – nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą

SpO₂ - saturacja krwi

pO₂ - prężność tlenu we krwi

pCO₂ – prężność dwutlenku węgla we krwi

BE- niedobór zasad we krwi

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

ZZO- zespół zaburzeń oddychania

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna

NEC -martwicze zapalenie jelit

PDA - drożny przewód tętniczy

IVH - krwawienie do komór mózgu

nCPAP – ciągle dodane ciśnienie w drogach oddechowych

IMV – przerywana wentylacja mechaniczna

TPN – całkowite żywienie pozajelitowe

Rh – EPO – rekombinowana ludzka erytropoetyna

ME – masa erytrocytarna

t.c.- tydzień ciąży

1. Wstęp

Retinopatia wcześniaków (ROP) jest chorobą wazoproliferacyjną siatkówki występująca u noworodków urodzonych przedwcześnie, polegająca na uszkodzeniu niedojrzałych naczyń krwionośnych siatkówki i pojawieniu się patologicznych proliferacji naczyniowo-włóknistych. Istnieje szereg czynników mających wpływ na rozwój choroby, z których najważniejsze to: mała urodzeniowa masa dziecka i niski wiek ciąży. Choroba może ulec samoistnemu wyleczeniu lub pozostawić powikłania: od niewielkiej krótkowzroczności do całkowitej ślepoty.

Częstość występowania retinopatii wcześniaków podawana w literaturze światowej jest bardzo różna. Wieloośrodkowe badania CRYO-ROP przeprowadzone w USA w 1986 wykazały, że częstość występowania ROP w grupie noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1250 g wyniosła 65,8% (1). Badania amerykańskie ETROP przeprowadzone 10 lat później potwierdziły występowanie choroby w tej samej grupie noworodków z podobną częstością (68%) (2). Z kolei *Larson* stwierdził retinopatię u 36,4% badanych wcześniaków z masą ciała poniżej 1500 g (3). W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci francuskich częstość ROP wyniosła 15% (4), a w brazylijskiej - 24,7% (5). Polskie wieloośrodkowe badanie PREMATURITAS wykazało występowanie ROP u 22% wcześniaków urodzonych poniżej 33 tygodnia ciąży (6).

WHO w programie „Wzrok 2020” uznało ROP za ważną przyczynę ślepoty wśród dzieci, zarówno w krajach wysoko jak i średnio rozwiniętych. W krajach wysoko rozwiniętych, w których umieralność noworodków jest mniejsza niż 10 na 1000 żywych urodzeń, retinopatia wcześniaków wywołująca ślepotę jest stwierdzana u 4 do 13% populacji z zaburzeniami widzenia (7). W niektórych krajach średniorozwiniętych jest przyczyną ślepoty aż u 40-60% dzieci niewidomych (8). W Stanach Zjednoczonych ROP nadal pozostaje drugą przyczyną poważnych zaburzeń widzenia u dzieci (9). Według *Phelpsa* 2-4% dzieci z masą urodzeniową poniżej 1500 g i 5-11% z masą ciała < 1000 g traci wzrok z powodu ROP (10).

W Polsce według badań Prosta z 1990 roku 19,0% dzieci niewidomych utraciło wzrok z powodu retinopatii wcześniaków (12). Postęp w rozwoju neonatologii i leczenia ROP przyczynił się do obniżenia występowania tej choroby w Polsce. W 2004

roku według *Seroczyńskiej i wsp.* 10,7% dzieci i młodzieży do lat 24 zarejestrowanych w Polskim Związku Niewidomych miało zaburzenia widzenia z powodu ROP. Ci sami autorzy stwierdzili, że retinopatia wcześniaków jest drugą w kolejności występowania przyczyną uszkodzenia wzroku w tej grupie wiekowej (13).

1.1 Rys historyczny

Retinopatia wcześniaków została po raz pierwszy opisana w latach czterdziestych XX wieku. Okulista z Bostonu T. Terry stwierdził występowanie zmian rozrostowych, włóknisto-naczyniowych zlokalizowanych poza soczewką w obu oczach u wcześniaka i określił tę chorobę zwłóknieniem pozasoczewkowym (ang. fibroplasia retrolentalis - RLF). Od 1984 roku stosowana jest nazwa retinopatia wcześniaków (ang. retinopathy of prematurity - ROP), zgodnie z zaleceniem międzynarodowej komisji do spraw klasyfikacji tej choroby (ang. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity). W tym samym roku ukazała się klasyfikacja ROP, która uwzględniała umiejscowienie, rozległość oraz stopień zaawansowania zmian (14).

W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku w USA bardzo rozpowszechniło się stosowanie tlenoterapii, która umożliwiła zwiększenie przeżycia noworodków urodzonych przedwcześnie, ale jednocześnie była przyczyną wzrostu liczby przypadków retinopatii wcześniaków. Okres ten określono mianem „pierwszej epidemii” ROP. W kolejnych dziesięciu latach badania wskazały na istotną rolę tlenoterapii w patogenezie rozwoju ROP. Wprowadzenie monitorowania stężeń podawanego tlenu i ograniczenie jego używania zmniejszyło w kolejnych latach częstość ślepoty z 7,9 przypadków na 100 000 dzieci w 1950 do 1,2/100 000 w 1965 roku (9). Niestety, wraz ze spadkiem zachorowań na ROP zwiększyła się umieralność oraz poniedotlenieniowe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego u noworodków urodzonych przedwcześnie. Powyższe obserwacje spowodowały liberalizację wskazań do stosowania tlenu. Jednocześnie zalecono stałe monitorowanie stężenia tlenu we krwi (14).

W efekcie, w latach siedemdziesiątych XX wieku stwierdzono ponowny wzrost liczby retinopatii wcześniaków, który określono „drugą epidemią”. Liczba dzieci niewidomych z powodu ROP rosła stopniowo aż do lat 90-tych. W latach 80-tych XX wieku wprowadzono nieinwazyjne metody ciągłego monitorowania ciśnienia parcjalnego tlenu i spektrofotometryczne metody oznaczania wysycenia

oksyhemoglobiny, ale pomimo tego ilość zachorowań nie uległa zmniejszeniu (16). Pośrednio wiązało się to z rozwojem neonatologii, szczególnie z wprowadzeniem surfaktantu w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania i znacznym zmniejszeniem umieralności wcześniaków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. *Emsley* w badaniach przeprowadzonych pomiędzy 1984 a 1994 stwierdził wzrost przeżycia noworodków urodzonych przedwcześnie, pomiędzy 23 a 25 tygodniem ciąży z 27% do 42%. W tym samym czasie częstość występowania ROP w tej samej grupie dzieci zwiększyła się z 38% do 68% (9). Podobne obserwacje poczynił *Biju*, który pomiędzy 1990 a 1999 zaobserwował czterokrotny wzrost zaawansowanych przypadków retinopatii wśród noworodków z masą ciała poniżej 1500 g (17). Wzrost częstości występowania wcześniactwa i ROP spowodował zapoczątkowanie szeregu badań naukowych mających na celu poszukiwanie kolejnych czynników, które wpływają na występowanie tej choroby. W tym czasie również wprowadzono nowoczesne metody leczenia retinopatii: krioterapię, a następnie laseroterapię oczu, które obniżyły częstość występowania powikłań choroby.

W ostatnich latach według danych epidemiologicznych w krajach wysoko rozwiniętych uzyskano stabilizację częstości występowania ROP, z jednoczesnym obniżeniem liczby dzieci z zaawansowanymi postaciami choroby (18). Wiąże się to z coraz lepszą opieką neonatologiczną i okulistyczną.

1.2 Patogeneza retinopatii wcześniaków

Retinopatia wcześniaków jest chorobą związaną z selektywnym uszkodzeniem niedojrzałych naczyń krwionośnych siatkówki. Jej przebieg jest dwufazowy. Pierwsza faza polega na obkurczeniu naczyń, druga ma charakter wazoproliferacyjny. Do 16 tygodnia życia płodowego siatkówka jest nieunaczyniona. Do tego okresu odżywianie wewnętrznych warstw siatkówki odbywa się poprzez naczynia pierwotnego ciała szklistego, a warstwy zewnętrzne odżywiane są z naczyń błony naczyniowej na drodze dyfuzji. Po 16 tygodniu tkanka mezenchymalna będąca prekursorem naczyń tętnicznych i żylnych zaczyna wnikać od tarczy nerwu wzrokowego do obwodu siatkówki. Komórki mezenchymalne dzielą się i różnicują do komórek śródbłonka tworząc sznury, ulegające następnie kanalizacji i tworzące poligonalną siatkę kapilarną, z której tworzą się dojrzałe tętnice i żyły (15, 16). Rozwój unaczynienia siatkówki w czasie ontogenezy zależy od stężenia parcjalnego tlenu w tkance

siatkówkowej oraz dojrzałości naczyń położonych na obwodzie siatkówki. Niedotlenienie prawdopodobnie jest bodźcem do prawidłowego rozwoju i dojrzewania naczyń, a nadmiar tlenu może ten proces przerwać. W czasie prawidłowego rozwoju unaczynienia siatkówkowi, w jej obwodowej nieunaczynionej części, dojrzewające komórki nerwowe zużywają tlen doprowadzając do hipoksji tego obszaru. Stymuluje to migrację komórek wrzecionowatych oraz ich różnicowanie do komórek śródbłonka. Wraz ze wzrostem przepływu naczyniowego i zwiększoną perfuzją tlenu w tkankach dochodzi do selektywnego przerostu jednych włóściczków, a zaniku innych. Ta równowaga procesów utleniania i redukcji trwa do momentu zakończenia unaczynienia siatkówkowi. Rąbek zębaty (obwód siatkówki) jest osiągany przez dojrzewające naczynia od strony nosowej około 32 tygodnia życia płodowego, a od strony skroni w pierwszych tygodniach po urodzeniu, czasami nawet do 5 miesiąca życia dziecka urodzonego w prawidłowym terminie (15, 19).

Patomechanizm powstawania retinopatii wcześniaków nie jest do końca poznany. Według klasycznej teorii opracowanej przez Asthona w rozwoju choroby rozróżnia się dwie fazy. W pierwszej tzw. wazoobliteracyjnej dochodzi pod wpływem tlenu do nadmiernego skurczu i zwężenia tętnic, a wytwarzane wolne rodniki tlenowe doprowadzają do peroksydacji lipidów błon komórkowych śródbłonka i w następstwie do zarastania niedojrzałych naczyń siatkówki. Uszkodzenie komórek śródbłonka ma charakter wybiórczy. Zmiany są obserwowane tylko w naczyniach siatkówki, nie występują w naczyniach, których proces dojrzewania został zakończony ani w niedojrzałych naczyniach innych narządów (poza naczyniami mostu mózgu). Faza I trwa krótko, a jej początek ma charakter nagły (19, 20, 21). Wolne rodniki tlenowe powstałe w czasie stosowania tlenoterapii są unieczynniane przez różne układy antyoksydacyjne. Należą do nich: dysmutaza peroksydazowa, dysmutaza nadtlenkowa, katalazy, witamina E oraz białka osocza: ceruloplazmina i transferyna. U noworodków urodzonych przedwcześnie układy enzymatyczne nie są właściwie rozwinięte. Im mniejsza masa urodzeniowa i niższy wiek ciążowy tym wrażliwość komórek śródbłonka naczyń na wolne rodniki tlenowe jest większa. U noworodków z masą ciała < 1000 g nawet niskie stężenia stosowanego tlenu, niezbędne do prawidłowego funkcjonowania OUN, mogą doprowadzić do rozwoju retinopatii wcześniaków (14, 16).

Poza działaniem wolnych rodników tlenowych, hiperoksemia doprowadza też do obliteracji naczyń na drodze ich obkurczania, poprzez działanie na włókna kurczliwe obecne w cytoplazmie niedojrzałych komórek śródbłonka. Pod wpływem tlenu dochodzi również do nadmiernej agregacji płytek krwi i tworzenia zakrzepów wewnątrznaczyniowych (19). Efektem tego działania jest zahamowanie unaczynienia obwodowej części siatkówki. Naczyniotwórcza tkanka mezenchymalna przestaje wnikać do jej obwodowych nieunaczynionych części i gromadzi się na granicy części unaczynionej i nieunaczynionej w postaci obocznych połączeń tętniczo-żylnych tworząc tzw. „wał”. W obwodowej części siatkówki komórki nerwowe dojrzewają, ich zapotrzebowanie na tlen rośnie, co doprowadza do miejscowej hipoksji. W wyniku nasilającego się niedotlenienia dochodzi do uwalniania czynników naczyniotwórczych odpowiedzialnych za rozwój nowych naczyń krwionośnych, czyli neowaskularyzację. Doprowadza to do rozwoju drugiej fazy w patogenezie retinopatii tzw. wazoproliferacyjnej. Z tkanki mezenchymalnej na skutek jej przebudowy powstaje tkanka włóknista otaczająca naczynia krwionośne i tworzą się proliferacje naczyń-włókniste. Początkowo są one obecne w siatkówce, a następnie wnikają wraz z tkanką glejową do ciała szklanego. Obkurczanie powstałej bliznowatej tkanki prowadzi do pociągania siatkówki, aż do jej odwarstwiania. Proces ten nazywany jest retrakcją komórek śródbłonka. Całkowite odwarstwienie jest jednoznaczne z utratą wzroku. Do rozwoju II fazy ROP dochodzi około 32-34 tygodnia wieku postkonceptyjnego lub w 7-15 tygodniu życia dziecka (15, 16, 19, 20).

1.2.1 Rola naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) oraz hormonu wzrostu (GF) w patogenezie ROP

Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka VEGF (ang. vascular endothelial growth factor) jest cytokiną wytwarzaną pod wpływem hipoksji, indukującą mitozę komórek śródbłonka naczyń. Czynnikiem ten jest obecnie uważany za najważniejszy czynnik naczyniotwórczy odpowiedzialny za proliferację włóknisto-naczyniową w retinopatii wcześniaków. W siatkówce VEGF produkowany jest głównie przez komórki neurogleju: astrocyty i komórki Mullera. W czasie prawidłowego rozwoju unaczynienia siatkówki dojrzewające komórki nerwowe zużywają tlen doprowadzając do fizjologicznej hipoksji w nieunaczynionym obszarze siatkówki. Jest to sygnałem dla

astrocytów do zwiększenia produkcji VEGF, co z kolei doprowadza do proliferacji komórek mezenchymy i rozwoju prawidłowych naczyń siatkówki. Wraz ze wzrostem unaczynienia zwiększa się przepływ krwi przez siatkówkę. Prowadzi to do zahamowania wytwarzania VEGF i dalszego wzrostu naczyń (22, 23).

W pierwszej fazie ROP nadmierna podaż tlenu noworodkom urodzonym przedwcześnie wywołuje obniżenie produkcji VEGF. W następstwie dochodzi do zahamowania wzrostu prawidłowych naczyń śródbłonna, ich zwężenia i obliteracji (24). Indukowanej hiperoksji wazobliteracji można częściowo zapobiegać poprzez podaż wcześniakom egzogenego VEGF w pierwszych miesiącach życia (22, 23).

W drugiej fazie ROP w warunkach narastającego niedotlenienia obwodowych obszarów siatkówki ekspresja VEGF rośnie powodując patologiczną neowaskularyzację (25, 26). W związku z rolą, którą naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu pełni w rozwoju retinopatii wcześniaków prowadzonych jest szereg badań nad czynnikami mającymi na celu hamowanie jego działania. Stwierdzono, że podanie do ciała szklistego rozpuszczalnej formy receptora dla VEGF lub przeciwciał anti-VEGF wywołuje zahamowanie neowaskularyzacji nawet o 77% (22, 27). Podejmuje się również próby hamowania działania VEGF poprzez blokowanie przekazywania pobudzenia wewnątrz komórki już po połączeniu VEGF z receptorem powierzchniowym (22, 23).

Fakt, że wcześniactwo jest najbardziej znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju ROP sugeruje, że najważniejsze w rozwoju choroby są czynniki związane ze wzrostem i rozwojem dziecka. Hormon wzrostu (GH) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) odgrywają ważną rolę w rozwoju płodu podczas całej ciąży. Poziom IGF-1 w krążeniu łożyskowym wzrasta wraz z wiekiem płodowym, szczególnie w trzecim trymestrze ciąży (25). GH i IGF-1 są obecne w odpowiednim stężeniu w surowicy dziecka donoszonego i uzupełniają się w działaniu na funkcje śródbłonna naczyniowego. Zostały one uznane za niezależne od tlenu czynniki wpływające na rozwój neowaskularyzacji siatkówki (20). Poziom IGF-1 we krwi noworodka urodzonego przed 32 tygodniem ciąży jest niższy niż u dzieci urodzonych o czasie. Na obniżenie jego poziomu w surowicy wpływa kwasica, niski poziom hormonu tyreotropowego, sepsa i brak karmienia mlekiem matki (20, 28). Niski poziom IGF-1 odpowiada za słabszy wzrost naczyń siatkówki. Ponadto obecność IGF-1 aktywuje

kinezę MAPK, co pośrednio wzmacnia efekty działania VEGF. Przy braku IGF-1 obecny w surowicy krwi wcześniaka VEGF jest nieaktywny i nie może stymulować wzrostu komórek śródbłonna naczyń siatkówki (25, 26). W badaniach klinicznych stwierdzono, że poziom IGF-1 we krwi wcześniaka koreluje bezpośrednio z klinicznym stopniem zaawansowaniem ROP (29). Pomiar jego poziomu w pierwszym miesiącu po urodzeniu jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym rozwoju ROP i może być wykorzystany w przyszłości jako badanie skriningowe (16, 30). Ponadto niski poziom IGF-1 wpływa na rozwój OUN i może odpowiadać za nieprawidłowy rozwój neuronalny siatkówki w ROP (23). Podsumowując, w I fazie ROP niski poziom IGF-1 poprzez szereg mechanizmów wpływa na zahamowanie wzrastania naczyń siatkówki.

Wraz ze wzrostem noworodka urodzonego przedwcześnie i dojrzewaniem jego narządów stopniowo wzrasta poziom IGF-1. Wysoki poziom IGF-1 poprzez uaktywnienie VEGF prowadzi do gwałtownego i niekontrolowanego wzrostu naczyń krwionośnych i rozwoju proliferacyjnej fazy retinopatii wcześniaków (23, 25, 29). Zmniejszenie na tym etapie poziomu IGF-1 w surowicy hamuje neowaskularyzację pomimo wysokiego poziomu VEGF. Udowodniono to w badaniach na zwierzętach podając myszom substancję będącą antagonistą receptora IGF-1 (26).

Odkrycie roli VEGF i IGF-1 w patogenezie ROP jest pierwszym krokiem w kierunku znalezienia sposobu na zapobieganie lub leczenie retinopatii u wcześniaków. Podaż w pierwszym miesiącu życia specyficznego agonisty VEGF czy IGF: VEGFR-1 i PlGF-1 lub podwyższenie poziomu IGF-1 we surowicy poprzez jego infuzję dożylną umożliwi być może prawidłowy rozwój naczyń siatkówki i zapobiegnie rozwojowi ROP (23). Podanie przeciwciał anti-VEGF doszklitkowo w II fazie ROP może natomiast zapobiegać tworzeniu się proliferacji włóknisto-naczyniowych i hamować postęp choroby. Miały już miejsce pierwsze próby podawania leku o nazwie Bevacizumab do ciała szklistego u wcześniaków z zaawansowanymi postaciami retinopatii. Efekty powyższego leczenia są bardzo obiecujące (22, 31). Konieczne jest jednak przeprowadzenie szeregu badań klinicznych przed włączeniem go do standardu postępowania.

1.3 Czynniki ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków

Retinopatia wcześniaków jest chorobą o wieloczynnikowym uwarunkowaniu. Skrajna niedojrzałość, bardzo mała urodzeniowa masa ciała to najważniejsze czynniki

ryzyka rozwoju ROP. Częstość występowania retinopatii wcześniaków jest tym wyższa, im niższa jest urodzeniowa masa ciała noworodka i im mniejsza jest jego dojrzałość. Choroba ta rzadko występuje u noworodków z masą ciała powyżej 1500 g, urodzonych powyżej 32 t.c.. *Larsson i wsp.* stwierdzili, że u dzieci urodzonych do 26 tygodnia ciąży ROP występuje w 89,5%, z masą urodzeniową poniżej 750 g u 91,3% dzieci, a powyżej 1000 g tylko u 16,6% (3). W badaniach ETROP częstość występowania ROP w grupie dzieci z masą ciała poniżej 750 g wyniosła 92,4%, a z masą ciała 1000-1250 g – 42,7% (2). Wieloośrodkowe badania PREMATURITAS z 1999 roku wykazały występowanie retinopatii u 100% dzieci z urodzeniową masą ciała < 750 g, z masą ciała 751-999 g u 82%, a powyżej 1000 g u 15%. U wcześniaków urodzonych pomiędzy 24-26 tygodniem ciąży ROP rozwinął się u 80% pacjentów tej samej grupy badanej, a w 30-32 tygodniu zaledwie u 4% (6).

Kolejnym niezmiernie istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ROP jest długotrwałe stosowanie tlenoterapii prowadzące do hiperoksji (14, 32). Hiperoksja zwiększa produkcję wolnych rodników tlenowych, które doprowadzają do peroksydacji lipidów błon komórkowych i obliteracji niedojrzałych naczyń. Stwierdzono, że ograniczenie stosowania tlenoterapii w pierwszych tygodniach życia wcześniaka do ilości pozwalającej utrzymać saturację krwi noworodka na poziomie 85-93% zmniejszyło częstość wystąpienia retinopatii u wcześniaków (33). Według Amerykańskiej Akademii Pediatrii SpO₂ 85-93% koreluje z zalecanym poziomem PaO₂ we krwi wynoszącym 40-70 mmHg. Utrzymywanie PaO₂ powyżej 80 mmHg powoduje hiperoksemię i odpowiada za rozwój ROP (20). Niebezpieczna może też być następową hipoksemia, która występuje po zakończeniu tlenoterapii. Powoduje ona niedotlenienie obwodowych obszarów siatkówki, co stymuluje wytwarzanie naczyniotwórczych czynników wzrostu i powstawanie proliferacji (15, 19). Badania STOP-ROP i BOOST 2002 nie wykazały jednak zmniejszenia występowania zaawansowanych postaci ROP u wcześniaków, u których utrzymywano saturację na wyższym poziomie (34-36). Szczególnie groźne są powtarzające się epizody naprzemiennej hiperoksji i hipoksji u noworodków z bardzo małą urodzinową masą ciała, prowadzące do zwiększonej produkcji VEGF (20, 37). Ważnym czynnikiem ryzyka ROP jest też hiperkapnia występująca u wcześniaków. Dwutlenek węgla ma działanie rozszerzające naczynia krwionośne siatkówki i poprzez zwiększenie przepływu krwi wydłuża czas kontaktu tlenu ze śródbłonkiem ściany naczynia (15, 21)

Ponadto niezależnie od powyższego działania hiperkapnia indukuje zwiększona produkcję tlenu azotu w śródbłonku naczyń siatkówki (38).

Istnieje szereg innych czynników ryzyka, które wpływają na stopień utlenowania krwi wcześniaka, zarówno poprzez ekspozycję na tlen jak i poprzez zmianę jego poziomu we krwi. Zaliczyć do nich należy: przedłużone stosowanie mechanicznej wentylacji, niedokrwistość wymagającą wielokrotnego przetaczanie masy erytrocytarnej, liczne epizody bezdechów z bradykardią oraz sepsę (20). Stwierdzono, że długość stosowania mechanicznej wentylacji jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do rozwoju ROP (6, 37, 39). Transfuzje uzupełniające i wymienne krwi są uznanym czynnikiem zagrożenia rozwojem ROP, co związane jest z mniejszym powinowactwem do tlenu hemoglobiny dorosłych w porównaniu do hemoglobiny płodowej. Przetoczenie wcześniakowi krwi zawierającej hemoglobinę A (dorośli) powoduje zwiększone uwalnianie tlenu do tkanek, w tym także do siatkówki. Ponadto transfuzje dostarczają dziecku dodatkowej ilości żelaza. Przy jego nadmiarze dochodzi do zmniejszenia aktywności białek o działaniu antyoksydacyjnym w osoczu, co łączy się z osłabieniem i tak słabo rozwiniętych u wcześniaka mechanizmów antyoksydacyjnych (19, 21, 37, 39). Ważnym czynnikiem rozwoju ROP jest również sepsa. W trakcie zakażenia uogólnionego następuje wzrost aktywności makrofagów i zwiększenie produkcji wolnych rodników tlenowych (14). Wielu autorów podkreśla szczególne znaczenie układowego zakażenia grzybiczego w rozwoju ROP (8, 9, 40).

Za wskaźniki predykcyjne choroby uznaje się również niską punktację w skali Apgar, reanimację poporodową, wczesną intubację. Czynniki te wywołują niedotlenienie wszystkich tkanek, w tym siatkówki (15, 39). Do innych wymienianych czynników ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków zalicza się: zaburzenia glikemii i równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie kwasicę metaboliczną wywołującą zmniejszenie aktywności systemów antyoksydacyjnych (14). Dużo uwagi poświęca się ostatnio roli hiperglikemii w rozwoju ROP. *Garg i wsp.* stwierdzili statystycznie znamienne wyższe poziomy glukozy, w pierwszych tygodniach życia, w grupie wcześniaków z retinopatią 3° i 4° w porównaniu z dziećmi z ROP 1° i bez retinopatii (41). Hiperglikemia jest markerem niedoboru insuliny u wcześniaka i odpowiada za wydłużony okres katabolizmu obserwowany u noworodków ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała. Z niskim poziomem insuliny koreluje niski poziom IGF-1, a z

nim ryzyko rozwoju ROP. Utrzymanie prawidłowej glikemii i odpowiedniego poziomu insuliny we krwi może poprzez zmianę metabolizmu zapobiegać rozwojowi zmian naczyniowych charakterystycznych dla ROP (22, 42).

Dysplazja oskrzelowo-płucna, martwicze zapalenie jelit, przetrwały przewód tętniczy, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego to choroby często współistniejące z ROP (37, 39, 43). Również leki stosowane u noworodka: surfaktant, steroidy, metyloksantyny (aminofilina, teofilina) i indometacyna mogą zwiększać ryzyko rozwoju ROP. Leczenie surfaktantem może być relatywnym czynnikiem rozwoju ROP, ponieważ jego stosowanie pozwala na zwiększenie przeżycia skrajnie niedojrzałych wcześniaków, u których częściej dochodzi do rozwoju retinopatii. Ponadto wywołuje zwiększenie przepływu krwi w mózgu i innych tkankach np. w siatkówce, nasilając kontakt tlenu z śródbłonkiem (19, 44, 45). Podobnie kontrowersyjne jest stosowanie steroidów w okresie postnatalnym. Z jednej strony zmniejszają one liczbę nieprawidłowych naczyń w siatkówce, poprzez stabilizujące działanie na komórki śródbłonka naczyń oraz poprzez hamujące działanie kachektyny (TNF). Z drugiej zaś stosowanie ich u bardzo niedojrzałych wcześniaków wywołuje szereg powikłań, przede wszystkim gorszy rozwój neurologiczny (16, 37). Większość badań wskazuje na ich niekorzystny wpływ na rozwój ROP (37, 46, 47). Metyloksantyny natomiast zwiększają przepływ krwi, pobudzają ośrodek oddechowy i powodują lepsze utlenowanie krwi, a więc wzrost zawartości tlenu we krwi, którego działanie u skrajnie niedojrzałego noworodka może stymulować produkcję wolnych rodników tlenowych (15, 21).

Podkreśla się również znaczenie czynników prenatalnych, które mogą mieć istotne znaczenie w rozwoju retinopatii wcześniaków. Należy do nich zaliczyć krwawienie u matki w czasie ciąży, stosowanie B-blokerów, nadciśnienie tętnicze, gestozę, przedwczesne oddzielenie się łożyska (15). Czynniki te wywołują porody przedwczesne i powodują zagrożenie wystąpienia powikłań wcześniactwa, w tym ROP. W ostatnich badaniach neguje się wpływ palenia tytoniu i zażywania alkoholu przez matkę w czasie ciąży na rozwój ROP u jej dziecka (8). Stwierdzono również, że stan przedrzucawkowy u matki może mieć działanie ochronne i zapobiega rozwojowi choroby u wcześniaka poprzez wywołanie stresu wewnątrzmacicznego, który przyspiesza dojrzewanie siatkówki (8, 48).

Obecnie uważa się, że ekspozycja wcześniaka na światło dzienne i sztuczne nie wpływa na rozwój retinopatii wcześniaków (49, 50). Bilirubina ma właściwości antyoksydacyjne i może być potencjalnym czynnikiem ochronnym w ROP. *Seiberth* potwierdził w swoim badaniu jej korzystny efekt (48). Inni autorzy uważają jednak, że hiperbilirubinemia zwiększa ryzyko retinopatii wcześniaków (51). Płeć żeńska, poród bliźniaczy, rasa biała, karmienie wcześniaków pokarmem kobiecym, to kolejne czynniki wymieniane przez niektórych autorów, jako mogące mieć wpływ na rozwoju ROP (52-55).

Dodatkowym badaniem mogącym w przyszłości służyć do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia i zaawansowania ROP jest identyfikacja genetyczna. Stwierdzono, że występowanie ROP różni się pomiędzy rasami. Zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i w Wielkiej Brytanii częściej do rozwoju choroby dochodzi u dzieci rasy białej niż u afro-amerykańskiej. Ponadto przebieg ROP oraz takie objawy jak: sierpowate fałdy, trakcje i odwarstwienia siatkówki przypominają genetycznie uwarunkowaną chorobę Noriego oraz rodzinną, wysiękową witreoretinopatię (28). To podobieństwo skłoniło naukowców do poszukiwania czynników genetycznych mogących mieć wpływ na rozwój choroby. Znanymi obecnie, udokumentowanymi czynnikami genetycznymi powiązаныmi z wystąpieniem retinopatii wcześniaków są: polimorfizm genu C(-634)G odpowiadający za kodowanie białka VEGF i polimorfizm inercyjno-delecyjny genu ACE (8, 16, 28, 31).

Znajomość czynników ryzyka uszkodzenia siatkówki w przebiegu retinopatii wcześniaków ma znaczenie dla właściwego prowadzenia diagnostyki i leczenia oraz poprawy jakości widzenia u najmłodszych pacjentów.

1.4 Klasyfikacja ROP

Klasyfikacja stopnia nasilenia zmian w narządzie wzroku w przebiegu retinopatii wcześniaków została opracowana przez Międzynarodowy Komitet Do Spraw Retinopatii Wcześniaków (ang. ICROP) w 1984 roku. Uległa ona modyfikacji w 1988 roku i od tej pory jest obowiązującym standardem opisywania zmian na dnie oka oraz pozwala na porównywanie danych dotyczących zaawansowania choroby przez różne ośrodki medyczne (14).

Klasyfikacja ta uwzględnia opis usytuowania zmian, ich rozległość i stopień zaawansowania. Zmiany lokalizuje się określając ich położenie względem oddalenia od tarczy nerwu wzrokowego, dzieląc siatkówkę na trzy strefy o kolistej powierzchni.

Strefa I - obejmuje obszar położony centralnie, najbardziej do tyłu, obwiedziony okręgiem o promieniu równym podwójnej odległości od tarczy nerwu wzrokowego do plamki. Retinopatia występująca w tej strefie dotyczy najbardziej niedojrzałych noworodków.

Strefa II - obejmuje bardziej odwodowy obszar siatkówki i rozciągają się nosowo od granicy strefy I do rąbka zębatego i skroniowo do równika gałki.

Strefa III - zajmuje pozostałą, półksiężycowatą skroniową powierzchnię siatkówki, rozciągającą się od brzegów strefy II. Ten fragment jest najbardziej narażony na rozwój ROP, ponieważ jest unaczyniony najpóźniej.

Rozległość zmian umiejscowionych w odpowiednich strefach określa się w sposób typowy, w godzinach zegarowych. Jedna godzina odpowiada sektorowi siatkówki o kącie trzydziestu stopni (14).

W przebiegu retinopatii wcześniaków można wyróżnić dwie fazy: czynną i regresji. W fazie czynnej choroby obserwuje się pięć stadiów, które mogą przechodzić w następne lub się cofać.

Stadium 1 - linia demarkacyjna, widoczna jako wyraźne odgraniczenie siatkówki unaczynionej od nieunaczynionej.

Stadium 2 - wał. W obrębie linii demarkacyjnej gromadzi się uniesiona tkanka mezenchymalna. Podczas badania wziernikowego wał jest widoczny jako jasno-szare zgrubienie i uniesienie na granicy strefy unaczynionej i nieunaczynionej. W tym stadium można obserwować drobne pęczki proliferacji naczyń, które pojawiają się do tyłu od wału - proliferacje śródsiatkówkowe.

Stadium 3 - proliferacje naczyniowo-włókniste. W tym okresie choroby w wale pojawiają się najpierw naczyniowe, a następnie naczyniowo-włókniste proliferacje, które wnikają do ciała szklanego.

Stadium 4 - częściowe odwarstwienie siatkówki. Wyróżnia się dwa stany nasilenia zmian: 4 A - częściowe odwarstwienie nie obejmujące plamki i 4 B - z zajęciem okolicy plamkowej siatkówki

Stadium 5 - całkowite odwarstwienie siatkówki, zazwyczaj w postaci leja otwartego, częściowo zamkniętego lub zamkniętego całkowicie. Prolifracje naczyniowo-włókniste wypełniają przestrzeń zasoczkową dając obraz „białej źrenicy”. Stadium 5 jest równoznaczne z utratą wzroku (28, 56).

Każdemu stadium rozwojowemu retinopatii wcześniaków może towarzyszyć choroba „plus”. Polega on na stwierdzeniu nadmiernej krętości i poszerzenia naczyń siatkówki w tylnym biegunie, niekiedy łączy się z pogrubieniem naczyń tęczówki, wylewami krwi do siatkówki i ciała szklistego oraz sztywnością źrenic. Rozszerzenie i krętość naczyń siatkówki wywołane są zmniejszeniem oporu naczyń kapilarnych i związanym z tym zwiększeniem przepływu krwi na skutek wytworzenia się licznych przetok tętniczo-żylnych w obrębie mezenchymalnego krążenia obocznego. Postać choroby „plus” zlokalizowana w I strefie, mająca tendencję do szybszego, gwałtownego przebiegu o złym znaczeniu rokowniczym określa się agresywną tylną postacią ROP (ang. APROP) (19, 56, 57).

U około 20% dzieci z czynną fazą retinopatii rozwija się faza regresji w postaci bliznowacenia. Cechy charakterystyczne dla tej postaci choroby w siatkówce są bardzo różnorodne i obejmują: przeciągnięcia skroniowe plamki i tarczy nerwu wzrokowego, pomarszczenie okolicy plamki, ścięczenie obwodu siatkówki, zmiany barwnikowe, pofałdowanie siatkówki połączone z nieprawidłowościami siatkówki, zwyrodnienie obwodu siatkówki i szereg innych zmian. W fazie regresji, podobnie jak w I fazie, wyróżnia się 5 stadiów zaawansowania (56):

Stadium 1 - występuje krótkowzroczność z towarzyszącymi obwodowymi zmianami barwnikowymi siatkówki i ciała szklistego.

Stadium 2 - obejmuje skroniowe, siatkówkowo - szklistkowe zwłóknienia i zmiany w tylnym biegunie z cechami zeza pozornego.

Stadium 3 - ciężkie obwodowe zwłóknienia z trakcjami i fałdami sierpowatymi siatkówki.

Stadium 4 - niepełny pierścień zwłóknienia pozasoczewkowego z częściowym odwarstwieniem siatkówki.

Stadium 5 - okrężny pierścień zwłóknienia pozasoczewkowego z całkowitym odwarstwieniem siatkówki.

Początek choroby ma miejsce nie wcześniej niż w 4 tygodniu życia wcześniaka, nie później niż w 12 tygodniu życia. Według różnych autorów korygowany wiek ciążowy, w którym obserwuje się początek ROP wynosi 32-34 tygodni (doliczając tygodnie życia po przedwczesnym porodzie), a stadium „progowe” zwykle ujawnia się około 37 - 38 tygodnia skorygowanego (2, 21, 58).

ROP jest chorobą, które może ustąpić samoistnie, ale może też doprowadzić do wielu powikłań. Najczęściej stwierdza się wady refrakcji (krótkowzroczność), zez zbieżny, niedowidzenie. Może też pojawić się jaskra, oczopląs, zaćma, małowocze, a nawet zanik gałki ocznej (59, 60). Dzieci z grupy ryzyka powinny pozostawać pod stałą opieką okulistyczną nawet przez całe życie.

1.5 Diagnostyka i profilaktyka ROP

W Polsce badanie dna oka u wcześniaków regulują wytyczne Krajowego Zespołu Specjalistycznego w Dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z 1992 roku. Zgodnie z nimi niemowlęta urodzone przed 36 tygodniem ciąży oraz z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu (masa poniżej 2500 g) powinny być badane okulistycznie w 4, 8 oraz 12 tygodniu życia. W razie stwierdzenia objawów retinopatii dzieci powinny być badane co 1-2 tygodnie, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (21). Wziernikowanie dna oka jest dużym stresem dla wcześniaka, a ucisk rozwórki na gałkę oczną może powodować bezdech i bradykardię. Należy też podkreślić, że badanie jest trudne technicznie do wykonania i powinno być przeprowadzane przez doświadczonych lekarzy, celem uniknięcia pomyłek mogących prowadzić do utraty wzroku u dzieci.

W badaniach zwraca się uwagę na fakt, iż retinopatię bardzo rzadko obserwuje się u dzieci urodzonych z masą ciała > 1500 g i powyżej 32 tygodnia ciąży. W wielu krajach Europy i Stanach Zjednoczonych wprowadzono bardziej ograniczone, w porównaniu z Polską, wskazania do badania dna oka u wcześniaków. Są one zgodne z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przedstawionymi w programie

„Wzrok 2020” (61). I tak, w Stanach Zjednoczonych badaniu przesiewowemu podlegają wcześniaki urodzone z masą ciała poniżej 1500 g lub urodzone w 28 tygodniu ciąży i młodsze oraz wybrane noworodki z masą ciała 1500-2000 g (62). W Wielkiej Brytanii i w Szwecji bada się dzieci urodzone z masą ciała poniżej 1500 g lub urodzone przed 32 tygodniem (7, 63). W wielu krajach rozwijających się wskazania do profilaktycznego badania okulistycznego są jednak nadal podobne jak w Polsce np. na Litwie, w Ekwadorze i Peru (7). Celem ograniczenie ilości badanych dzieci, coraz więcej autorów proponuje wykonywanie okulistycznego badania skaningowego u wcześniaków urodzonych z masą ciała < 1250 g i/lub do 30 tygodnia życia ciążowego (64, 65). Ostatnio planuje się, aby i w naszym kraju ograniczyć badania przesiewowe w kierunku retinopatii do dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 2000 g lub poniżej 34 tygodnia ciąży (66).

W profilaktyce ROP zalecane jest stosowanie antyoksydantów, z których najbardziej uznana jest witamina E. Podkreśla się jednak, że jej działanie antyoksydacyjne możliwe jest dopiero po 28 tygodniu życia płodowego, albowiem u bardziej niedojrzałych wcześniaków brak jest siatkówkowego białka wiążącego witaminę E. Hamuje ona wydzielanie kwasu arachidonowego i pośrednio zmniejsza aktywność fosfolipazy, a co za tym idzie stabilizuje błonę komórkową naczyń (67, 68). Dyskusyjne jest podawanie witaminy C jako czynnika antyoksydacyjnego, gdyż jej stężenie w siatkówce noworodków urodzonych przedwcześnie i tak przewyższa o około 50% stężenie w siatkówce u noworodka urodzonego o czasie. W prewencji ROP proponuje się także stosownie selenu, deferoksaminy mającej właściwości wiązania jonów żelaza oraz karmienie pokarmem kobiecym (laktoferyna ma właściwości wiązania jonów żelaza) (21, 69).

1.6 Leczenie retinopatii wcześniaków

Leczenie retinopatii wcześniaków ma na celu zahamowanie rozrostu proliferacji naczyńnowłóknistych. Zniszczenie obwodowej, nieunaczynionej części siatkówki i znajdujących się tam dojrzewających komórek nerwowych wywołuje obniżenie zapotrzebowania na tlen, zmniejszenie hipoksji i wytwarzania VEGF oraz zatrzymanie rozwoju proliferacji (14).

Krioterapia, jako metoda koagulacji nieunaczynionej siatkówki, została wprowadzona do leczenia ciężkiego ROP w 1972 roku. W latach 80-tych XX wieku

uznano ją za efektywną metodę leczenia czynnej fazy retinopatii wcześniaków. Jej skuteczność ocenia się na 52,5-92% (60, 70, 71). Zabieg krioterapii polega na przetwardówkowym zamrożeniu obwodowej, nieunaczynionej siatkówki. Ze względu na znaczne dolegliwości bólowe, leczenie przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym. Krioterapia nie jest zabiegiem pozbawionym działań ubocznych. Do powikłań przez nią wywołanych należy: obrzęk i przedarcie spojówek, krwotoki w siatkówce i ciele szklistym, zmiany barwnikowe siatkówki (14).

Obecnie najczęściej stosowaną metodą leczenia ROP jest laseroterapia, czyli fotokoagulacja wykonywana przez źrenicę za pomocą energii laserowej. W latach 90-tych XX wieku wprowadzono laser argonowy do leczenia czynnej fazy retinopatii wcześniaków, a następnie laser diodowy. Ten ostatni jest obecnie najczęściej stosowany. Dzięki większej długości fali lasera diodowego, energia laserowa jest mniej absorbowana przez hemoglobinę i tkanki: rogówkę i soczewkę (59). Pozwala to na zastosowanie lasera w przypadku krwotoków i zmniejsza działania uboczne. Fotokoagulacja laserowa nie wywołuje też odczynu bólowego i zapalnego, co stanowi przewagę tego leczenia nad kriokoagulacją (68). Panfotokoagulacja laserowa powinna objąć cały nieunaczyniony obwód siatkówki. Ilość przyłożeń oraz moc wiązki jest różna ze względu na stopień zaawansowania choroby. Zabieg jest czasochłonny i powinien być wykonywany w znieczuleniu ogólnym. Jego skuteczność w leczeniu ROP wynosi 85,5-100% (2, 6, 43, 63, 72-75). Wadą fotokoagulacji laserowej jest konieczność dobrego wglądu w dno oka, co przy słabiej przeziernych ośrodkach optycznych (tunica vasculosa lentis, zmętnienie rogówki lub soczewki) może być niemożliwe do wykonania. Metodą z wyboru jest w takim wypadku krioterapia (59). Metoda laserowa daje natomiast bardzo dobry dostęp do strefy I, bez konieczności dodatkowego nacięcia spojówki jak w przypadku krioterapii (9)

Wskazaniem do leczenia retinopatii wcześniaków, według CRYO-ROP Study jest choroba progowa. Jest to określenie zaawansowania ROP, w którym stwierdza się stadium 3 obejmujące przynajmniej 5 ciągłych, trzydziestostopniowych sektorów lub w sposób nieciągły 8 sektorów (godzin zegarowych), przy zmianach umiejscowionych w strefie I lub strefie II z chorobą „plus” (62). W kolejnych latach zadawano sobie pytanie, czy wprowadzenie leczenia we wcześniejszej fazie ROP nie okazałoby się bardziej skuteczne. Przypuszczenia te potwierdziły badania ETROP, w których rozpoczęto leczenie, gdy zmiany osiągały stopień choroby przedprogowej.

Ilość niepomyślnych wyników leczenia zmniejszyła się z 15,6% do 9% (2). Mianem choroby przedprogowej określa się obecność ROP w strefie I w każdym stadium choroby, w strefie II w stadium 2 z chorobą „plus” i stadium 3 bez objawów plusa oraz w strefie III stadium 3 z chorobą „plus”, ale obejmujący mniejszy obszar niż w chorobie progowej.

Jeśli laseroterapia lub krioterapia nie zatrzyma postępu choroby i retinopatia ulegnie progresji do stopnia 4 lub 5 konieczne jest zastosowanie leczenia operacyjnego. Metodą z wyboru w leczeniu częściowego odwarstwienia siatkówki jest witrektomia. Polega ona na wycięciu włóknistych proliferacji z ciała szklanego i próbie przyłożeniu siatkówki przy użyciu gazu lub cieczy. W stopniu 4 anatomiczne efekty po tej operacji uzyskuje się w 85%. W stopniu 5 skuteczność zabiegu jest dużo mniejsza (20-43%) i podlega dyskusji zasadność jej stosowania (59). Inne zabiegi operacyjne stosowane w zaawansowanej retinopatii wcześniaków to opasanie gałki ocznej i wgłobienie twardówki (57).

Nowoczesne leczenie laserowe jest wysoce skuteczne. Należy pamiętać, że jego skuteczność zależy od szybkiego podjęcia działania w momencie rozwoju choroby. Dlatego bardzo ważna jest współpraca pomiędzy lekarzem pediatrą a okulistą specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu retinopatii wcześniaków.

2. Cele pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania retinopatii wcześniaków oraz czynników ryzyka jej rozwoju u noworodków urodzonych przedwcześnie, leczonych w Oddziale Neonatologii w Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku.

Analizie poddano również stadium zaawansowania ROP oraz wyniki leczenia laseroterapią. Określono wiek pacjentów w momencie rozpoznania choroby i wdrożenia leczenia zabiegowego.

Podjęto próbę znalezienia niezależnych czynników ryzyka mających istotny statystycznie wpływ na stadium zaawansowania retinopatii wcześniaków.

3. Materiał i metoda

3.1 Materiał i metoda badania klinicznego

Materiał stanowiła dokumentacja medyczna noworodków hospitalizowanych w Oddziale Neonatologii w Szpitalu Specjalistycznym św. Wojciecha w Gdańsku pomiędzy 01 stycznia 2007 a 31 grudnia 2009 roku. Do badania włączono 248 pacjentów urodzonych przedwcześnie, do 32 tygodnia ciąży, z bardzo małą urodzeniową masą ciała (≤ 1500 g). Wyodrębniono grupę 133 dzieci, u których rozpoznano retinopatię wcześniaków.

Metodę oparto na retrospektywnej analizie danych zawartych w historii choroby pacjenta. Uzyskane informacje umieszczano w specjalnie opracowanym protokole badań. Ocenie poddano wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne u matki i noworodka. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę dyrekcji szpitala. Zebrane informacje zostały następnie wprowadzone do komputerowej bazy danych i opracowane statystycznie.

Koniecznym warunkiem włączenia do badanej grupy była możliwość objęcia noworodka kontrolą okulistyczną do czasu uzyskania pełnego unaczynienia siatkówki lub regresji aktywnych zmian naczyniowych w przypadku rozwoju retinopatii. Z badania wykluczono noworodki, które zmarły lub zostały przekazane od innych oddziałów przed zakończeniem diagnostyki okulistycznej.

Pacjentów, u których rozpoznano ROP podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby:

1. grupa I - dzieci z ROP łagodnym: 1° i 2°, u których doszło do samoistnej regresji choroby
2. grupa II – dzieci z ROP zaawansowanym wymagającym leczenia zabiegowego

W obu grupach badano występowanie wybranych czynników ryzyka zaawansowania ROP. Ocena objęła:

I. Perinatalne czynniki ryzyka rozwoju ROP:

Dotyczące matki: wiek, kolejność ciąży i porodu, ciąża wielopłodowa, powikłania ciąży, sposób porodu

Dotyczące dziecka: masę urodzeniową ciała, wiek ciążowy, płeć, hipotrofię płodu, ocenę w skali Apgar w 1 i 5 minucie życia, konieczność resuscytacji w

sali porodowej, pH, pO₂, pCO₂ krwi w I dobie życia, poród w innym oddziale noworodkowym (transport noworodka).

- II. Czynniki ryzyka rozwoju ROP występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka: czas stosowania tlenoterapii, stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, czas i rodzaj stosowanego wsparcia oddechowego, wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania, podaż dotchawiczą surfaktantu, ilość i czas wykonywania uzupełniających transfuzji krwi, podaż erytropoetyny, zakażenie noworodka, poziom białka CRP, małopłytkowość, obecność żółtaczki noworodków wymagającej stosowania fototerapii lub transfuzji wymiennej krwi, stosowanie steroidów, długość żywienia pozajelitowego.
- III. Czynniki ryzyka wystąpienia ROP związane z powikłaniami chorobowymi wcześniactwa: dysplazją oskrzelowo-płucną, odmą opłucnową, martwiczym zapaleniem jelit, cholestazą wewnątrzwątrobową, istotnym hemodynamicznie przewodem tętniczym, powikłaniami neurologicznymi: krwawieniem do OUN, wodogłowiem pokrwotocznym i leukomalacją okołokomorową.

W grupie 115 pacjentów, u których nie stwierdzono ROP analizie poddano wyłącznie urodzeniową masę ciała i wiek ciążowy. Określono wiek pacjentów, w momencie rozpoznania ROP oraz wykonywania pierwszego zabiegu leczniczego. Oceniono konieczność stosowania laseroterapii w zależności od urodzeniowej masy ciała oraz wieku ciążowego pacjentów. Podjęto próbę wykazania statystycznych zależności pomiędzy progresją ROP a wymienionymi powyżej czynnikami ryzyka.

3.2 Metodyka badania i leczenia okulistycznego

Wszystkie noworodki urodzone przedwcześnie, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, były badane przez lekarzy okulistów po ukończeniu 4 tygodnia życia. Badanie powtarzano, co 7-14 dni w zależności od wskazań okulistycznych. Do rozszerzenia źrenicy stosowano 1,0% Tropicamid i 2,5% Neosynefrynę. Oftalmoskopia bezpośrednia wykonywana była przy użyciu rozwórki powiekowej, wziernika Fisona oraz soczewki skupiającej 20 dioptrii. Badanie wykonywane było w znieczuleniu miejscowym. Stopień nasilenia retinopatii wcześniaków oceniano zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Retinopatii Wcześniaków.

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosowano leczenie metodą panretinalnej fotokoagulacji laserowej przy użyciu lasera diodowego. Wskazaniem do leczenia było wystąpienie ROP w I strefie, ROP 2° z silną chorobą plus lub ROP 3° bez choroby plus w II strefie, ROP 3° z chorobą plus. Laseroterapię wykonywano w tutejszym szpitalu, w sali operacyjnej przeznaczony do wykonywania wyłącznie powyższego zabiegu. Noworodki były znieczulane ogólnie przez lekarza anestezjologa. Intubacją, prowadzeniem wentylacji mechanicznej oraz nadzorem nad noworodkiem zajmował się lekarz neonatolog. Zabieg laseroterapii wykonywany był przez jednego z dwóch przeszkolonych lekarzy okulistów. Po zakończeniu zabiegu wsparcie oddechowe kontynuowano w Oddziale Neonatologii.

3.3 Analiza statystyczna

Analizowane w pracy dane miały charakter zarówno jakościowy (występowanie powikłań w okresie ciąży, płeć dzieci, występowanie wad rozwojowych, zakażeń czy innych powikłań), jak i ilościowy (masa urodzeniowa ciała, wiek ciążowy, długość tlenoterapii, długość żywienia pozajelitowego). Cechy jakościowe przedstawiono podając częstość ich występowania (liczbę pacjentów i odpowiadający im odsetek). Do porównania statystycznego powyższych danych wykorzystany został test niezależności χ^2 Pearsona, a dla prób o małej liczności test χ^2 z poprawką Yatesa. Siłę zależności zbadano za pomocą współczynnika T-Czuprowa. Za poziom istotności przyjęto $p \leq 0,05$. Ocena rozkładu cech ilościowych przeprowadzona została w oparciu o histogramy oraz test Shapiro-Wilka. Analizowane dane nie miały rozkładów normalnych. Ze względu na charakter analizowanych zmiennych wykorzystano testy nieparametryczne: do porównania zmiennych ilościowych dla dwóch niezależnych próbek zastosowany został Test U Manna-Whitneya, a dla wielu próbek test Kruskala-Wallisa. Zmienne mierzalne charakteryzowano, określając dla nich medianę, kwartyle wartości średnie oraz odchylenie standardowe.

Celem oceny jakości wybranych czynników predykcyjnych progresji choroby wykreślono krzywe ROC. Znalezione punkty odcięcia na krzywych wyznaczyły progowe wartości predysponujące do rozwoju choroby, a wielkość pola pod krzywą (AUC), czułość i swoistość pozwoliły na ocenę poprawności wyboru czynnika predykcyjnego. Wykorzystując metodę estymacji nieliniowej wyznaczono iloraz szans (OR) progresji ROP dla potencjalnych czynników ryzyka. W celu znalezienia

niezależnych czynników ryzyka progresji ROP wykonano analizę wieloczynnikową metodą regresji logistycznej. Użyty model regresji pozwala na opisanie jednoczesnego wpływu wielu analizowanych zmiennych, niepowiązanych ze sobą, na zmienną wynikową (stopień zaawansowania ROP). Do modelu wieloczynnikowego wprowadzano krokowo te czynniki ryzyka, które w analizie jednozmiennowej okazały się istotne statystycznie i nie były z sobą skorelowane.

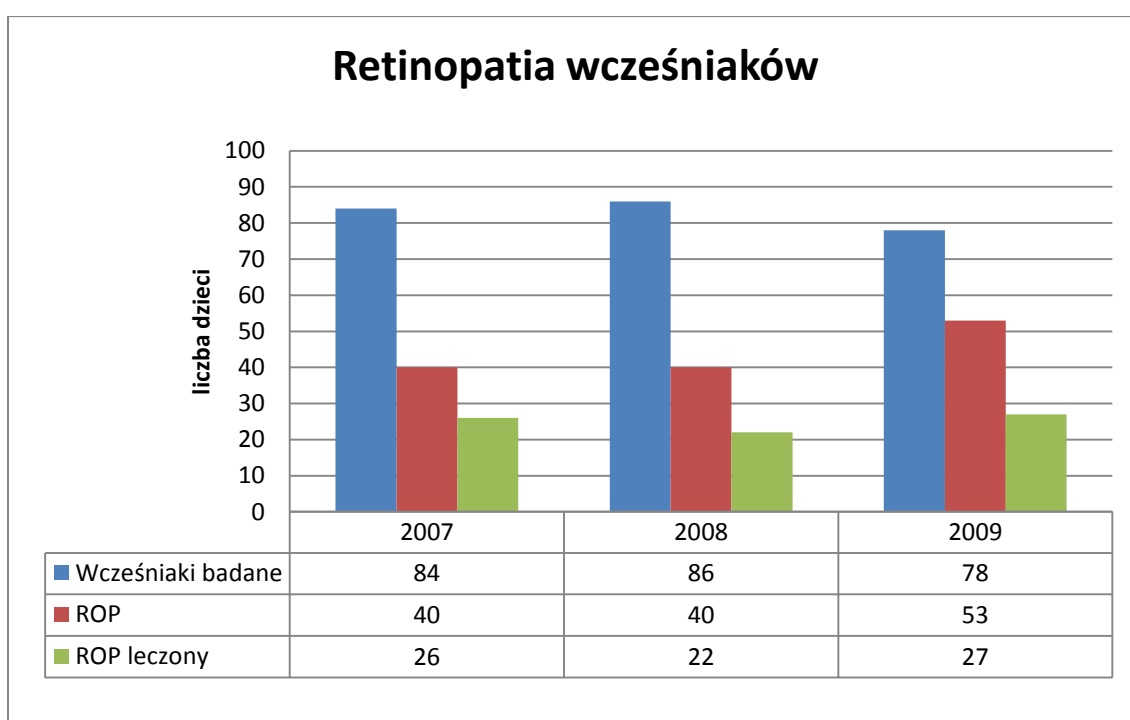
Obliczenia wykonane zostały przy wykorzystaniu pakietu oprogramowania statystycznego STATISTICA 10.0. Uzyskane wyniki analiz przedstawione zostały w tabelach i na wykresach.

4. Wyniki

4.1 Charakterystyka ogólna badanej populacji dzieci

W latach 2007-2009, na 248 noworodków urodzonych przedwcześnie do 32 tygodnia ciąży, z masą ciała $\leq 1500\text{g}$ u 133 rozpoznano retinopatię wcześniaków. Stanowiło to 53,6%. U 58 dzieci (23,4%) wystąpiła łagodna postać ROP, a u 75 (30,2%) rozwinęła się zaawansowana retinopatia wymagająca leczenia.

Rozkład liczby dzieci z ROP wśród noworodków badanych w poszczególnych latach przedstawia rycina 1. Zauważyć można nieznaczny wzrost ilości pacjentów, u których doszło do rozwoju choroby w ostatnim analizowanym roku.

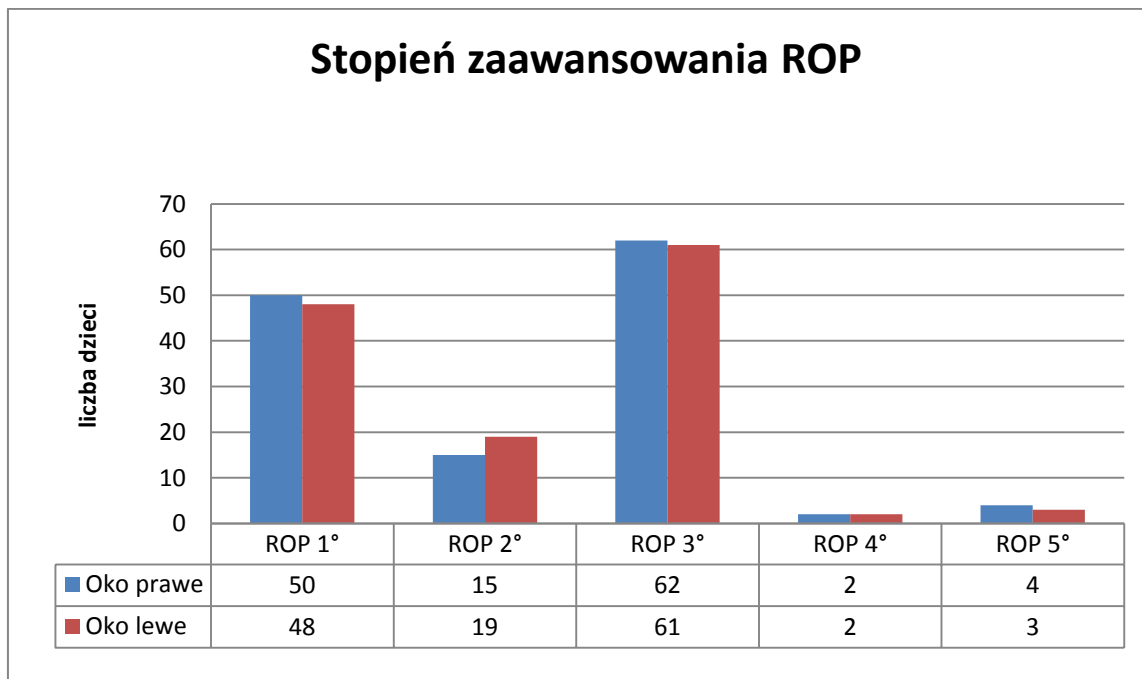


Ryc.1 Występowanie retinopatii wcześniaków z podziałem na lata 2007-2009

Retinopatia była rozpoznawana średnio w 8 tygodniu życia. Średni wiek skorygowany, w którym rozpoznano ROP wyniósł 35,8 tygodni, a jego zakres to 32-40 tygodni. Średnia masa ciała noworodka w momencie rozpoznania choroby wyniosła 1576 g.

Liczbę wcześniaków z poszczególnymi stopniami zaawansowania ROP przedstawiono na rycinie 2. U największej liczby dzieci stwierdzono ROP 1° - 50 w oku prawym, 48 w oku lewym. ROP 2° stwierdzono w 15 prawych i 19 lewych oczach. Postacie bardziej zaawansowane: ROP 3° wystąpił u 62 dzieci w OP i 61 w OL, ROP 4° u 2 w oku prawym i 2 w oku lewym, a ROP 5° u 4 w oku prawym i 3 w oku lewym.

APROP - gwałtownie przebiegająca postać ROP zlokalizowana w I strefie wystąpiła u 13 badanych noworodków (5,2%). Wszyscy pacjenci z ciężką postacią ROP, u których doszło do częściowego lub całkowitego odwarstwienia siatkówki mieli zmiany zlokalizowane w strefie I.

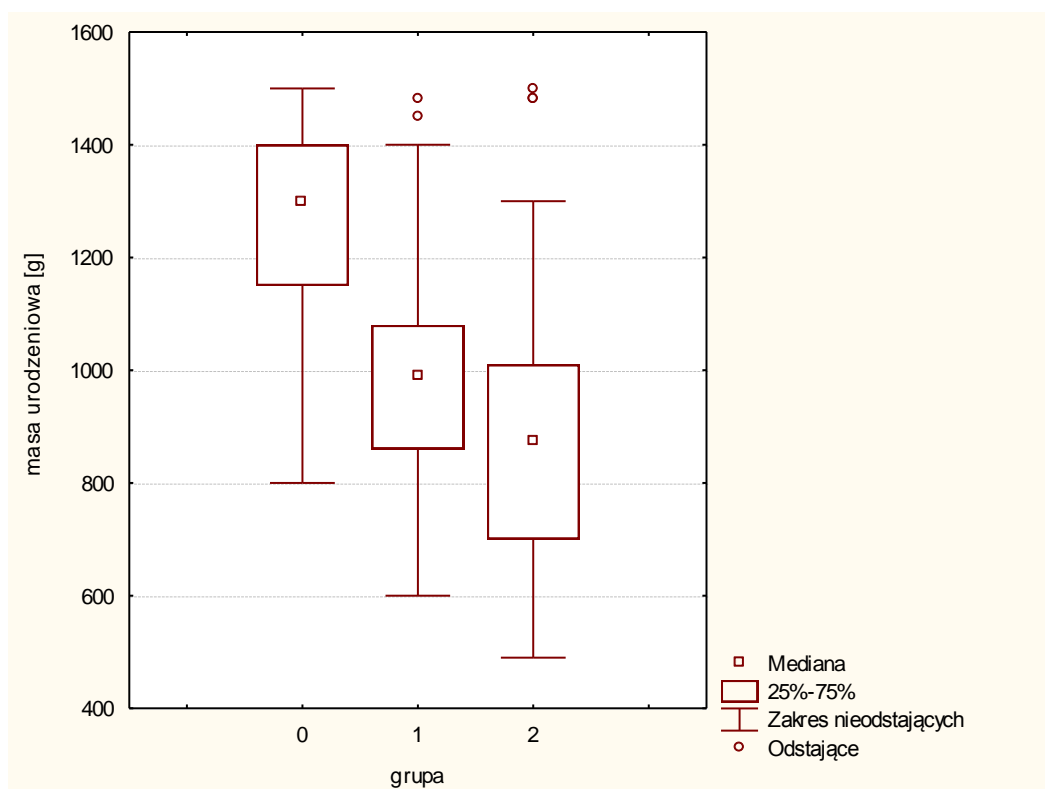


Ryc. 2 Częstość występowanie retinopatii wcześniaków w zależności od stopnia zaawansowania

Leczenia zabiegowego wymagało 75 noworodków. U 74 pacjentów zastosowano laserową fotokoagulację przezrzeniczną, u jednego krioterapię. U wszystkich wcześniaków zabieg wykonano w obu oczach. U 13 noworodków (5,2%) konieczne było uzupełniające powtórzenie fotokoagulacji. Skuteczność leczenia laseroterapią oceniono na 93,9%. Dzieci były leczone średnio w 12,1 tygodniu życia. Średni skorygowany wiek pacjentów w dniu leczenia wyniósł 38,9 tygodni, a jego zakres mieścił się między 34-45 tygodni. Średnia masa ciała noworodka w momencie wykonywania pierwszej laseroterapii oczu wyniosła 2178 g. W roku 2007 leczonych było 26 dzieci, w 2008 - 22, a w 2009 - 27 wcześniaków. Jedno dziecko ze względu na skrajną niedojrzałość dna oka i brak przejerności przedniego odcinka oka leczono krioterapią (2007). Ponadto u 4 dzieci, u których doszło do częściowego lub całkowitego odwarstwienia siatkówki wykonano zabieg witrektomii.

4.2 Analiza urodzeniowej masy ciała badanej grupy

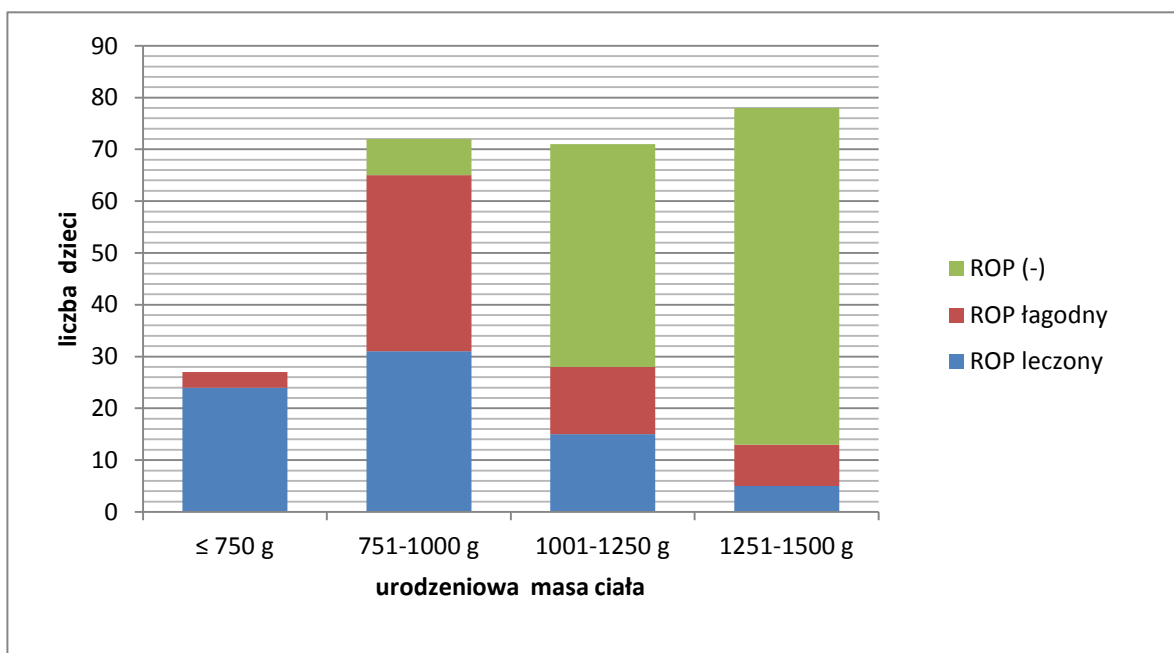
W całej badanej populacji dzieci szukano korelacji pomiędzy masą urodzeniową ciała noworodka a rozwojem i progresją ROP. Średnia masa ciała wcześniaków, u których rozwinęła się retinopatia wymagająca leczenia (grupa II) wyniosła 885 g (+/-220), a noworodków z łagodną postacią ROP (grupa I) 1007 g (+/-191). Dzieci, u których nie doszło do rozwoju choroby miały znacznie większą masę ciała i ważyły średnio 1267 g (+/-165) (grupa 0). Medianę masy ciała wcześniaków w poszczególnych grupach przedstawiono na ryc. 3. Znalezione istotną statystycznie zależność pomiędzy wystąpieniem retinopatii wcześniaków ($p < 0,0001$), jak i jej progresją do postaci zaawansowanej ($p = 0,05$) a urodzeniową masą ciała (tab.22).



Ryc. 3 Zależność pomiędzy masą urodzeniową ciała a rozwojem ROP

U wszystkich 27 noworodków z urodzeniową masą ciała ≤ 750 g stwierdzono retinopatię (100%), 24 z nich wymagało leczenia zabiegowego (88,8%). W tej grupie znalazło się 8 dzieci ze zmianami w strefie I. U 9 noworodków konieczne było powtórne wykonanie laseroterapii. W efekcie znaczne zaburzenia widzenia stwierdzono u 5 dzieci. W grupie 72 badanych wcześniaków o masie ciała 751-1000 g ROP stwierdzono u 65 (90,2%). W tej grupie znalazły się cztery wcześniaki, u których

zmiany zlokalizowane były w strefie I, u jednego nastąpiło całkowite odklejenia się siatkówki. Wśród dzieci o masie 1001-1250 g retinopatię wcześniaków rozpoznano u 28 (39,4%), u 1 obserwowano zmiany w strefie I. W grupie 78 dzieci o masie ciała 1251-1500 g ROP rozpoznano u 13 noworodków (16,6%). Fotokoagulację panretinalną wykonano odpowiednio u 31 (43,0%) dzieci z masą ciała 751-1000 g, u 15 (21,1%) z masą ciała 1001-1250 g i u 5 noworodków (6,4%) z masą 1251-1500 g (ryc. 4)(tab.1).



Ryc.4 Występowanie retinopatii wcześniaków a urodzeniowa masa ciała

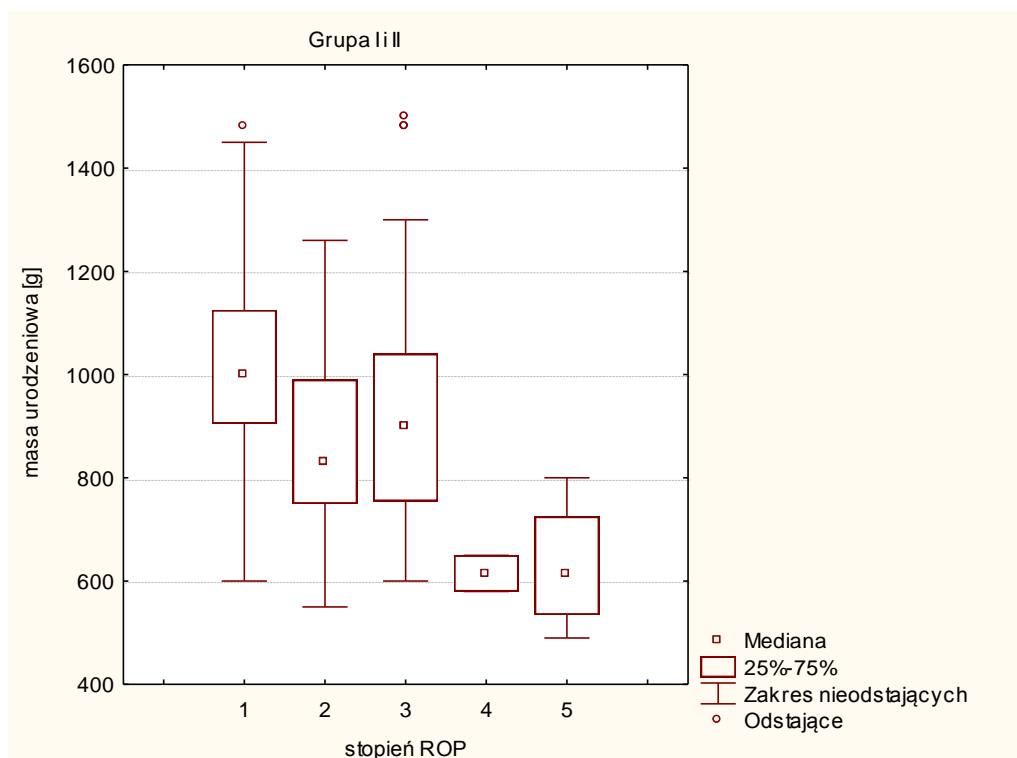
Tab.1 Częstość występowania ROP w zależności od urodzeniowej masy ciała

Urodzeniowa masa ciała (g)	Ogół noworodków n=248 (%)	ROP ogółem n =133 (%)	ROP łagodny n=58 (%)	ROP zaawansowany n=75 (%)
≤ 750	27(100)	27 (100)	3 (11,2)	24 (88,8)
751-1000	72(100)	65 (90,2)	34 (47,2)	31 (43,0)
1001-1250	71(100)	28 (39,4)	13 (18,3)	15 (21,1)
1251-1500	78(100)	13 (16,6)	8 (10,2)	5 (6,4)

Tab. 2 Zaawansowanie retinopatii wcześniaków a masa urodzeniowa ciała (OP-oko prawe, OL-oko lewe)

Urodzeniowa masa ciała (g)	Retinopatia wcześniaków (liczba dzieci)					
	ROP 1° OP/OL	ROP 2° OP/OL	ROP 3° OP/OL	ROP 4° OP/OL	ROP 5° OP/OL	Razem OP/OL
≤ 750	2/1	4/6	16/16	2/2	3/2	27/27
751-1000	29/28	9/10	26/26	0/0	1/1	65/65
1001-1250	12/12	1/2	15/14	0/0	0/0	28/28
1251-1500	7/7	1/1	5/5	0/0	0/0	13/13
Razem	50/48	15/19	62/61	2/2	4/3	133/133

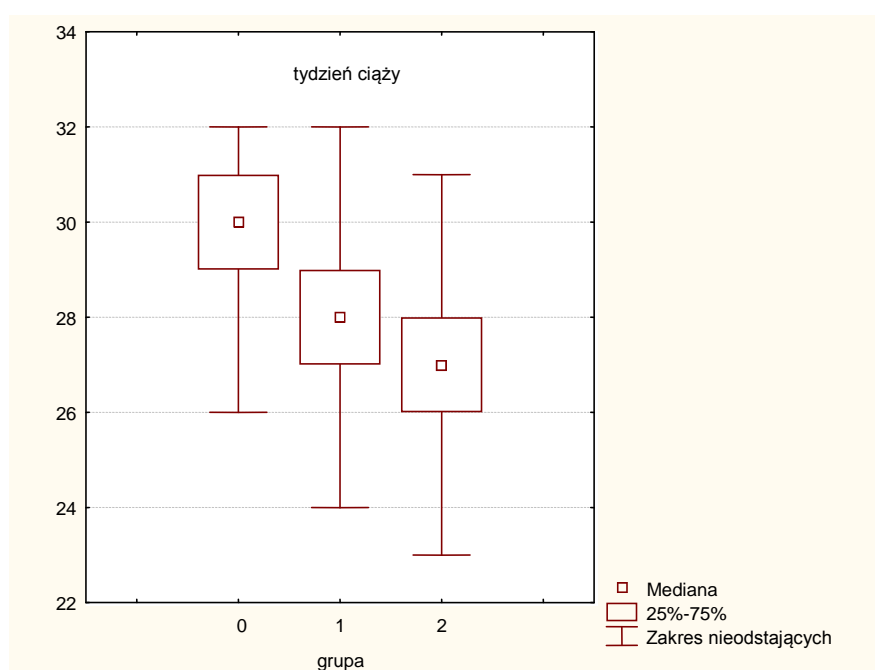
W tabeli 2 przedstawiono liczbę dzieci w poszczególnych grupach wagowych w zależności od stadium zaawansowania ROP, a na ryc. 5 urodzeniową masę ciała noworodków w zależności od stopnia nasilenia choroby.



Ryc. 5 Zależność pomiędzy masą urodzeniową ciała a zaawansowaniem ROP

4.3 Analiza wieku ciążowego badanej grupy

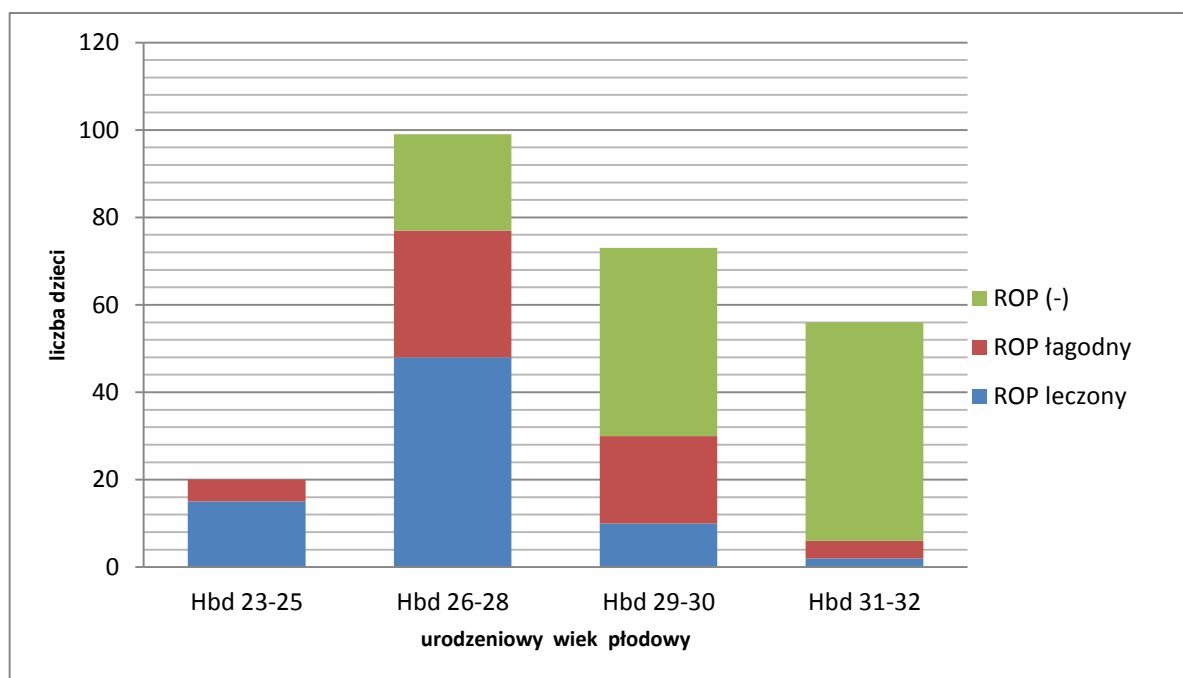
Wiek ciążowy oceniono na podstawie badania USG, a w przypadku jego braku w oparciu o kliniczną ocenę dojrzałości noworodka (skala Ballarda). Średni wiek płodowy noworodków z zaawansowaną retinopatią wcześniaków (grupa II) wyniósł 26,9 (+/-1,8) tygodni ciąży, dzieci z ROP niewymagającym leczenia (grupa I) 28,0 (+/-1,7) tygodni, a wcześniaków u których nie doszło do rozwoju choroby 30,0 (+/-1,7) tygodni (ryc.6). Znalaziono istotną statystycznie zależność pomiędzy wystąpieniem retinopatii wcześniaków ($p < 0,0001$) oraz progresją choroby ($p = 0,01$) a wiekiem ciążowym noworodka (tab.22).



Ryc. 6 Zależność pomiędzy tygodniem ciąży a rozwojem ROP

Wśród 20 noworodków urodzonych w 23-25 tygodniu ciąży u wszystkich doszło do rozwoju retinopatii. U 10 rozpoznano ROP stadium 3, u 2 - ROP 4°, a u 3 - ROP 5°. Aż 15 dzieci wymagało leczenia laseroterapią (75%), w tym 7 dwukrotnie. W strefie I zmiany obserwowano u 8 dzieci. Dla porównania, w grupie 99 noworodków urodzonych pomiędzy 26 a 28 tygodniem ciąży ROP stwierdzono u 77 (77,7%), w tym APROP u 5 dzieci (5,0%). U jednego dziecka rozpoznano 5 stadium ROP. Zabieg laseroterapii zastosowano u 48 dzieci, czyli 48,5%. Powtórnego leczenia wymagało 5 dzieci (5%). Wśród 73 wcześniaków urodzonych w 29-30 tygodniu ciąży retinopatię rozpoznano u 30 dzieci (41,1%), leczonych było 10 (13,7%), w tym 1 dwukrotnie.

Najbardziej retinopatia wystąpiła w grupie wiekowej 31-32 t.c., u 6 dzieci z 56 badanych (10,7%). Należy zwrócić jednak uwagę, iż u 2 dzieci był to ROP 3° i konieczne było zastosowanie leczenia (3,6 %)(ryc.7)(tab.3).



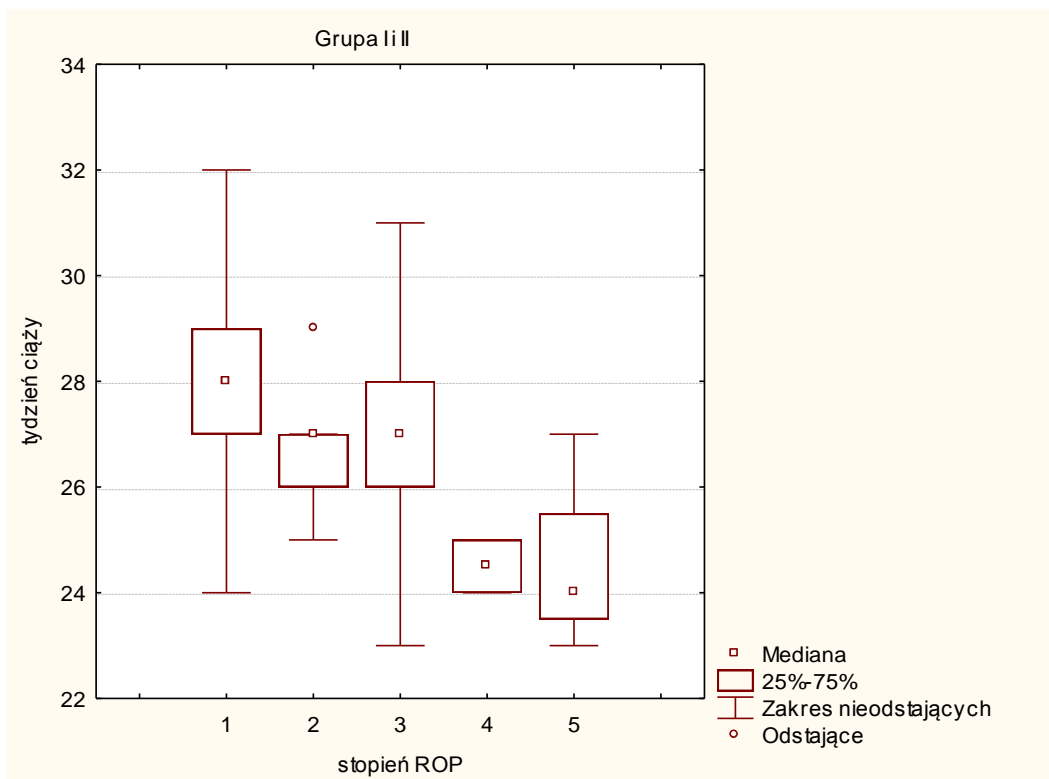
Ryc.7 Występowanie retinopatii wcześniaków a wiek ciąży

Tab. 3 Częstość występowania ROP w poszczególnych grupach wiekowych

Urodzeniowy wiek ciąży (t.c)	Ogół noworodków n=248(%)	ROP ogółem n =133(%)	ROP łagodny n=58 (%)	ROP zaawansowany n=75 (%)
23-25	20 (100)	20 (100)	5 (25,0)	15 (75,0)
26-28	99 (100)	77 (77,7)	29 (29,2)	48 (48,5)
29-30.	73 (100)	30 (41,1)	20 (27,4)	10 (13,7)
31-32	56 (100)	6 (10,7)	4 (7,2)	2 (3,6)

Tab. 4 Zaawansowanie retinopatii wcześniaków a wiek ciąży
(OP- oko prawe, OL-oko lewe)

Urodzeniowy wiek ciążowy (t.c.)	Retinopatia wcześniaków (liczba dzieci)					
	ROP 1° OP/OL	ROP 2° OP/OL	ROP 3° OP/OL	ROP 4° OP/OL	ROP 5° OP/OL	Razem OP/OL
23-25.	3/2	2/3	10/11	2/2	3/2	20/20
26-28	24/23	12/15	40/38	0/0	1/1	77/77
29-30	19/19	1/1	10/10	0/0	0/0	30/30
31-32	4/4	0/0	2/2	0/0	0/0	6/6
Razem	50/48	15/19	62/61	2/2	4/3	133/133



Ryc. 8 Zależność pomiędzy wiekiem ciążowym a stadium zaawansowania ROP.

Retinopatię wcześniaków według stopni jej zaawansowania w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w tabeli 4 oraz na rycinie 8.

4.4 Perinatalne czynniki ryzyka rozwoju ROP

4.4.1 Wiek matki

Poszukiwano zależności pomiędzy wiekiem matki w momencie porodu a nasileniem ROP. Matki ze względu na swój wiek zostały podzielone na 4 grupy: I grupa - wiek poniżej 19 lat, II grupa - 19-25 lat, III grupa - 26-35 lat i IV grupa – powyżej 35 roku życia. Zauważono, iż dzieci z ROP wymagającym leczenia urodzone były częściej przez matki bardzo młode, które nie ukończyły 19 lat: grupa I - 1(1,8%), grupa II – 5 (6,9%) i najstarsze, powyżej 35 lat: grupa I – 4 (7%), grupa II – 7(9,7%). Nie znaleziono jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wiekiem matki a zaawansowaniem ROP ($p=0,055$).

4.4.2 Powikłania w okresie ciąży

Częstość wystąpienia przynajmniej jednego powikłania w ciąży u matek była w obu grupach badanych taka sama i wyniosła 70,6%. Najczęściej stwierdzano zapalenie błon płodowych i krwawienie z dróg rodnych. Częstość występowania poszczególnych powikłań przedstawiono w tabeli 5. Wykazano istotną statystyczną zależność pomiędzy wystąpieniem krwawieniem z dróg rodnych matki w czasie ciąży a stopniem zaawansowania ROP ($p=0,047$). Pozostałe powikłania występujące u kobiety w okresie ciąży nie wpłynęły na stopień zaawansowania retinopatii u wcześniaków.

4.4.3 Kolejność ciąży i porodu oraz ciążę wielopłodowe

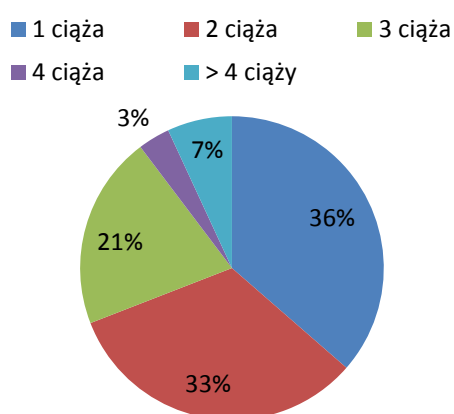
Ciąże wielopłodowe nieco częściej obserwowano u matek noworodków z łagodnymi postaciami ROP. Spośród 58 dzieci, 45 (77,6%) pochodziło z ciąży pojedynczej, 10 (17,2%) z ciąży bliźniaczej, a 3 (5,2%) z ciąży trójacznej. Natomiast w II grupie pacjentów znalazło się 65 (86,7%) noworodków z porodów pojedynczych i 10 (13,3%) bliźniąt. Nie były to różnice istotne statystycznie ($p=0,17$).

Nie znaleziono również zależności pomiędzy kolejnością ciąży i porodu a nasileniem retinopatii wcześniaków (rycina 9 i 10).

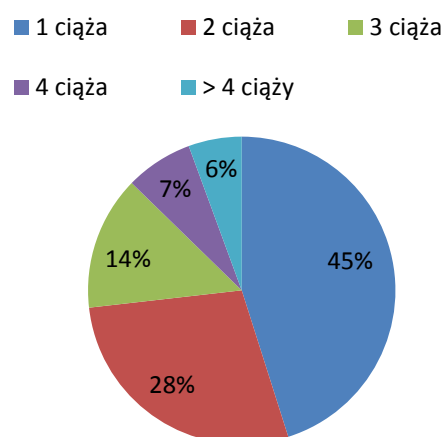
Tab.5 Częstość występowania powikłań w okresie ciąży

Powikłania w okresie ciąży	ROP łagodny n=58 (100%)	ROP zaawansowany n=75 (100%)	Istotność różnicy p (χ^2 Pearsona)
EPH gestoza	7 (12,1%)	8 (10,7%)	0,80
Krwawienie z dróg rodnych	5 (8,6%)	16 (21,3%)	0,047
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (>24 h)	15 (25,6%)	12 (16,0%)	0,16
Zapalenie błon płodowych	21 (36,2%)	21 (28 %)	0,07
Małowodzie	0 (0%)	2 (2,6%)	0,59
Cukrzyca insulinozależna	2 (3,4 %)	0 (0%)	0,38
Choroby tarczycy	2 (3,4 %)	1 (1,3%)	0,82
Zamartwica płodu	3 (5,2 %)	7 (9,3%)	0,57

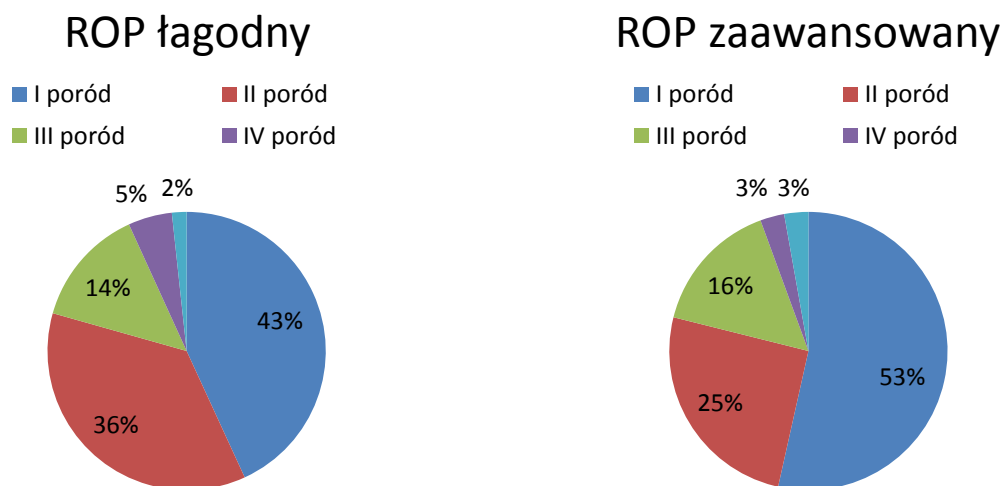
ROP łagodny



ROP zaawansowany



Ryc.9 Kolejność ciąży a progresja retinopatii wcześniaków



Ryc.10 Kolejność porodu a progresja retinopatii wcześniaków

4.4.4 Sposób porodu

Większość wcześniaków pochodziła z porodów drogą cięcia cesarskiego: 77,6% w grupie z retinopatią łagodną i 75,3% w populacji z ROP zaawansowanym. Nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy grupami ($p=0,76$).

4.4.5 Płeć dziecka

ROP stwierdzono u 64 noworodków płci żeńskiej (48,1%) i 69 płci męskiej (51,2%). W grupie z ROP łagodnym ilość dzieci obu płci była taka sama - 29 (50%). W grupie z ROP wymagającym leczenia laseroterapią było więcej chłopców - 40, co stanowiło 53,3%. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,41$).

4.4.6 Hipotrofia wewnątrzmaciczna płodu

W grupie dzieci z retinopatią wcześniaków zbadano również obecność hipotrofii wewnątrzmacicznej płodu. Oceniano ją na podstawie zbyt małej urodzeniowej masy ciała w stosunku do wieku płodowego (poniżej 10 centyla w siatkach centylowych). Częściej stwierdzono ją u noworodków z I grupy - 7 dzieci (12%). Wcześniaków z zaawansowanym ROP i hipotrofią było 5, co stanowiło 6,6%. Nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy rozwojem ROP a zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu ($p=0,44$).

4.4.7 Wady rozwojowe

Wady rozwojowe stwierdzono u 12 dzieci z retinopatią wcześniaków (9,0%). Wśród noworodków z ROP łagodnym u 8 rozpoznano nieprawidłowości rozwojowe, a w grupie z ROP wymagającym leczenia u 4. Stanowiło to odpowiednio 13,8 % i 5,3 % badanej grupy ($p=0,17$). Najczęściej, u 6 pacjentów, stwierdzono wadę serca. Dwoje dzieci miało wady rozwojowe narządów płciowych, 1 - wadę nerki i 1 - wadę OUN (tabela 6).

Tab. 6 Wady rozwojowe u dzieci z ROP

Nr badania	Wada rozwojowa	Wiek płodowy (t.c.)	Masa ciała (g)	ROP (stadium)	Leczenie (ilość zabiegów)
18/2007	Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej	27	700	3	1
32/2007	Zwężenie zastawki aortalnej	30	920	1	0
22/2008	Spodziectwo	29	980	3	1
20/2008	Zwężenie zastawki pnia płucnego	27	820	1	0
28/2008	Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej	30	1400	1	0
31/2008	Serce trójprzedsionkowe	29	1000	1	0
16/2009	Naczyniak jamisty skóry	30	1260	3	1
20/2009	Wnętrostwo lewostronne	28	1160	3	1
13/2009	Vasculopatia lenticularis	27	990	2	0
15/2009	Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej	30	1190	1	0
17/2009	Ubytek podniebienia miękkiego	30	1050	1	0
41/2009	Ektopia nerki	29	1300	1	0

4.4.8 Skala Apgar w 1 i 5 minucie życia

Do oceny stanu ogólnego noworodka po porodzie zastosowano skalę Apgar. Ocenę przeprowadzono w pierwszej i piątej minucie życia.

Stan ciężki noworodka (Apgar 0-3) w pierwszej minucie stwierdzono u 13 noworodków z ROP łagodnym i u 27 z zaawansowaną chorobą. Stanowiło to 23,6% i 38,5% badanej populacji ($p=0,09$). Dzieci urodzonych w średnim stanie (Apgar 4-7) było odpowiednio 35 (63,6%) i 36 (51,4%), a w dobrym stanie (Apgar 8-10) 7 (12,7%) w grupie I i 7 (10,1%) w grupie II. U 8 dzieci (3 z I grupy i 5 z II grupy) brak było danych dotyczących punktacji Apgar (tabela 7).

W 5 minucie życia lepszy był stan noworodków należących do I grupy badanej. W stanie ciężkim znajdowały się nadal 4 wcześniaki z II grupy (3,7%) i żaden noworodek z łagodną postacią ROP ($p=0,20$). Ocenę Apgar 4-7 otrzymały odpowiednio 31 (64,5%) dzieci z I grupy i 34 (55,7%) z II, a Apgar 8-10 17 (35,5%) z I grupy i 23 (37,7%) z drugiej (tabela 8). Nie znaleziono zależności pomiędzy ciężkim stanem dziecka bezpośrednio po urodzeniu a nasileniem retinopatii wcześniaków.

Tab. 7 Ocena noworodka według skali Apgar po 1 minucie życia a ROP

Skala Apgar	ROP ogółem n=125 (100%)	ROP łagodny n=55 (100%)	ROP zaawansowany n=70 (100%)
0-3	40 (32,0)	13 (23,6)	27 (38,5)
4-7	71 (56,8)	35 (63,6)	36 (51,4)
8-10	14 (11,2)	7 (12,8)	7 (10,1)

Tab. 8 Ocena noworodka według skali Apgar po 5 minucie życia a ROP

Skala Apgar	ROP ogółem n=109 (100%)	ROP łagodny n=48 (100%)	ROP zaawansowany n=61 (100%)
0-3	4 (3,7)	0 (0)	4 (6,6)
4-7	65 (59,1)	31 (64,5)	34 (55,7)
8-10	40 (37,2)	17 (35,5)	23 (37,7)

4.4.9 Resuscytacja po porodzie

Intubacji w sali porodowej wymagało 81,2% noworodków, u których później rozwinął się ROP zaawansowany i 66% dzieci z grupy z ROP łagodnym. Różnica ta okazała się jednak nieistotna statystycznie ($p=0,06$).

Nie znaleziono różnic statystycznych pomiędzy wartością pH w pierwszej gazometrii krwi tętniczej wykonanej u wcześniaków. Wartości pH krwi $< 7,2$ stwierdzono u 7 noworodków z I grupy (12,0%) i 10 pacjentów w II grupie (13,3%) ($p=0,82$). Nie stwierdzono też istotnych statystycznie różnic w prężności tlenu, prężności dwutlenku węgla, BE i saturacji krwi między analizowanymi grupami dzieci (tabela 9).

Tab. 9 Średnie wartości parametrów w gazometrii krwi wykonanej po urodzeniu

Gazometria krwi	Średnie pH	Średnie pCO ₂	Średnie pO ₂	Średnia SpO ₂	Średnie BE
ROP łagodny n=58	7,30	42,47	84,8	89,24	-4,0
ROP zaawansowany n=75	7,29	41,53	72,95	86,52	-5,8

4.4.10 Transport noworodka do OITN

Na 133 dzieci z ROP, 34 (25,6%) zostały przyjęte do Oddziału Neonatologii w Gdańsku ze szpitali rejonowych. Noworodki były transportowane karetką N. Większość dzieci była przekazana w pierwszej dobie życia (32 noworodki). W grupie dzieci z łagodną postacią retinopatii znalazło się 13 transportowanych (22,4%), a w grupie II – 21 (28%). Różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,47$).

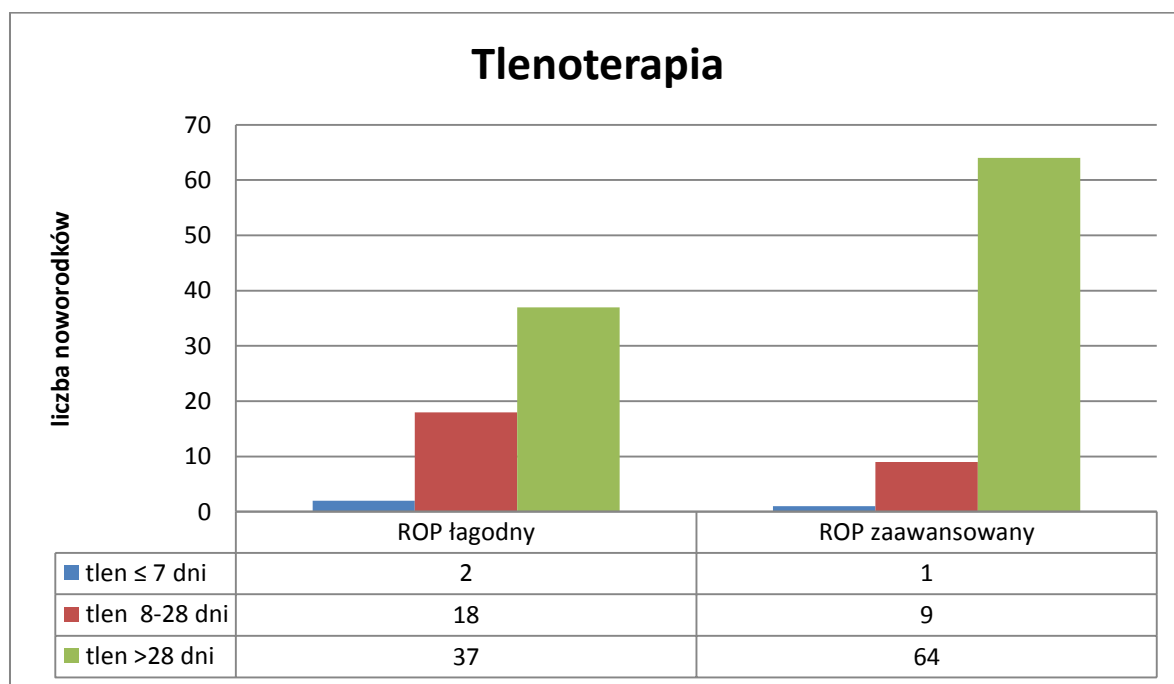
4.5 Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka

4.5.1 Tlenoterapia: czas i stężenie stosowanego tlenu

Badano wpływ długości stosowania tlenoterapii na przebieg retinopatii wcześniaków. Stwierdzono, że średni czas podawania tlenu w grupie dzieci z ROP

zaawansowanym był dłuższy niż w łagodnych postaciach retinopatii. Mediana czasu stosowania tlenoterapii wyniosła dla grupy I - 42 dni, a dla grupy II - 59 dni. Czas stosowania tlenoterapii był czynnikiem istotnym statystycznie dla progresji ROP ($p=0,0005$).

Tlenoterapię powyżej 28 dni stosowano u 64 (86,7%) dzieci z ROP zaawansowanym i 37 (64,9%) pacjentów z ROP łagodnym ($p=0,003$). Tlenoterapia stosowana powyżej 36 dni okazała się ważnym czynnikiem predykcyjnym choroby ($p=0,002$). W II grupie znalazło się 9 dzieci, u których czas stosowania tlenoterapii przekroczył 100 dni. Pięcioro dzieci w momencie wypisania z oddziału nadal wymagało podawania tlenu. W I grupie dzieci tylko u jednego stosowano tlen powyżej 100 dni (107 dni). Długość stosowania tlenoterapii w zależności od zaawansowania ROP przedstawiono na rycinie 11.



Ryc. 11 Czas stosowania tlenoterapii a nasilenie ROP

Analizowano ponadto zależność pomiędzy maksymalnym stężeniem tlenu w mieszaninie oddechowej a nasileniem ROP. Stosowanie tlenu o maksymalnym stężeniu > 80% konieczne było u 7 noworodków z ROP łagodnym (12,5%) (I grupa) i 13 dzieci z retinopatią zaawansowaną (17,8%) (II grupa). Tlen o stężeniu maksymalnym 61- 80 % otrzymywało 19 (33,9%) dzieci z I grupy i 25 (34,2 %) z II, a o stężeniu 41-60 % - 17 (30,3%) z I grupy i 30 (41,1%) wcześniaków z II grupy.

U pozostałych dzieci stosowano tlenoterapię o niższym stężeniu (tabela 10). Podaż tlenu o stężeniu powyżej 60% nie wpłynęła na progresję ROP ($p=0,41$).

Tab. 10 Maksymalne stężenie stosowanego tlenu a nasilenie ROP

Maksymalne stężenie tlenu	ROP ogółem n=129 (100 %)	ROP łagodny n=56 (100 %)	ROP zaawansowany n=73 (100 %)
>80 %	20 (15,5)	7 (12,5)	13 (17,8)
61-80 %	44 (34,1)	19 (33,9)	25 (34,2)
41-60 %	47 (36,4)	17 (30,3)	30 (41,1)
31-40 %	10 (7,8)	10 (17,9)	0 (0)
<30 %	8 (6,2)	3 (5,4)	5 (6,9)

Zależność pomiędzy ilością dni podawania tlenu o określonym stężeniu a nasileniem ROP przedstawia tabela 11.

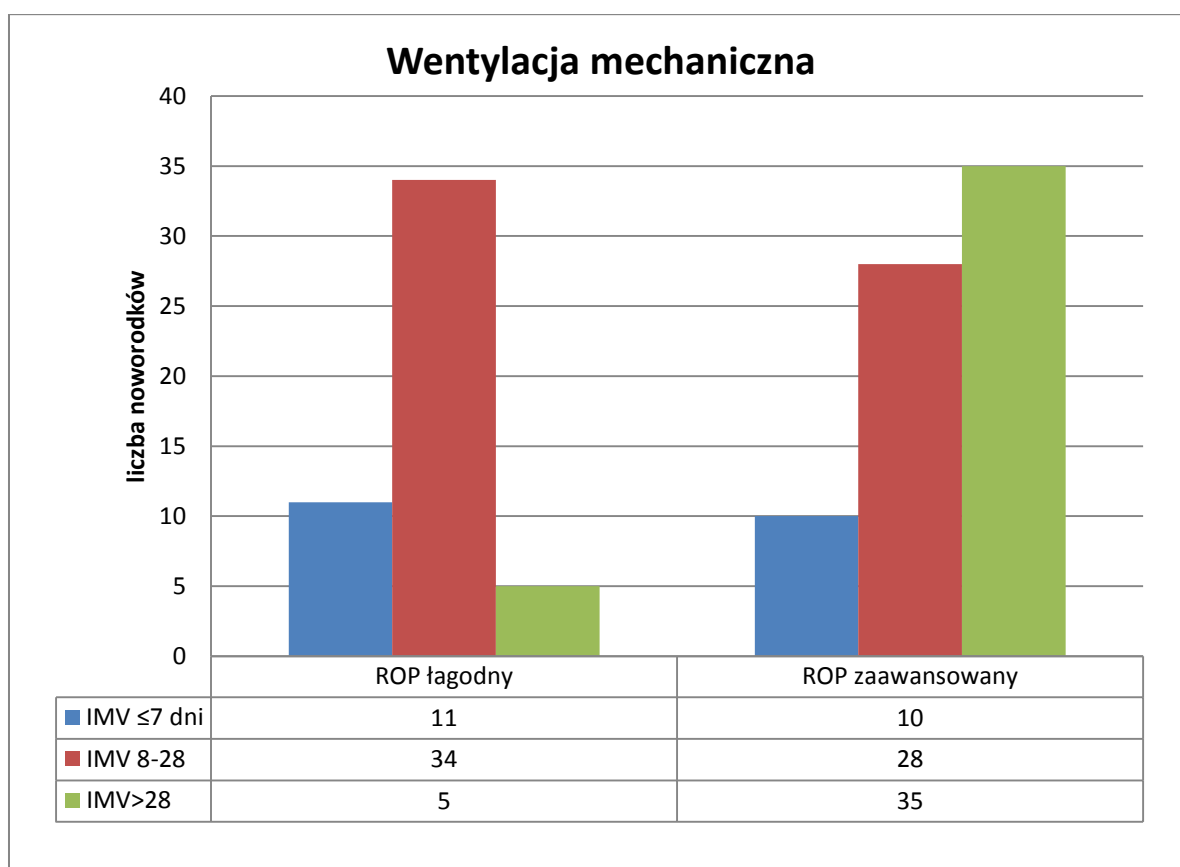
Tab.11 Czas podawania tlenu u dzieci z retinopatią wcześniaków a jego stężenie

stężenie tlenu	ROP łagodny n=56			ROP zaawansowany n=73		
	liczba dzieci	liczba dni	liczba dni/dziecko	liczba dzieci	liczba dni	liczba dni/dziecko
> 80 %	7	12	1,7	13	14	1,1
61 – 80 %	22	25	1,1	30	43	1,4
41 – 60 %	32	64	2,0	61	295	4,8
31 – 40 %	40	173	4,3	64	606	9,5

4.5.2 Wsparcie oddechowe metodą konwencjonalną i nCPAP

Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy nasileniem retinopatii wcześniaków a stosowaniem wsparcia oddechowego metodą nCPAP i wentylacją konwencjonalną (IMV). W grupie 58 dzieci, u których wystąpił ROP łagodny znalazło się 6 (10,3%) dzieci, które był wydolne oddechowo i 2 (3,5%) u których zastosowano

wyłącznie nCPAP. Pozostałych 50 pacjentów było wentylowane mechanicznie (86,2%). W II grupie dzieci tylko jedno (1,3%) nie wymagało żadnego wsparcia oddechowego a u 1(1,3%) zastosowano nCPAP. Pozostałe 73 wcześniaki były wentylowane mechanicznie (97,4%). Mediana czasu stosowania wentylacji konwencjonalnej wyniosła w I grupie noworodków 13 dni, a w II grupie 25 dni ($p < 0,0001$). Znaleźiono istotną statystycznie zależność pomiędzy stosowaniem mechanicznej wentylacji > 7 dni a zaawansowaniem ROP ($p = 0,04$). W przypadku stosowania wsparcia oddechowego trwającego powyżej 28 dni, zależność ta była szczególnie silna ($p < 0,0001$) i okazała się istotnym czynnikiem predykcyjnym progresji choroby do postaci wymagającej leczenia.

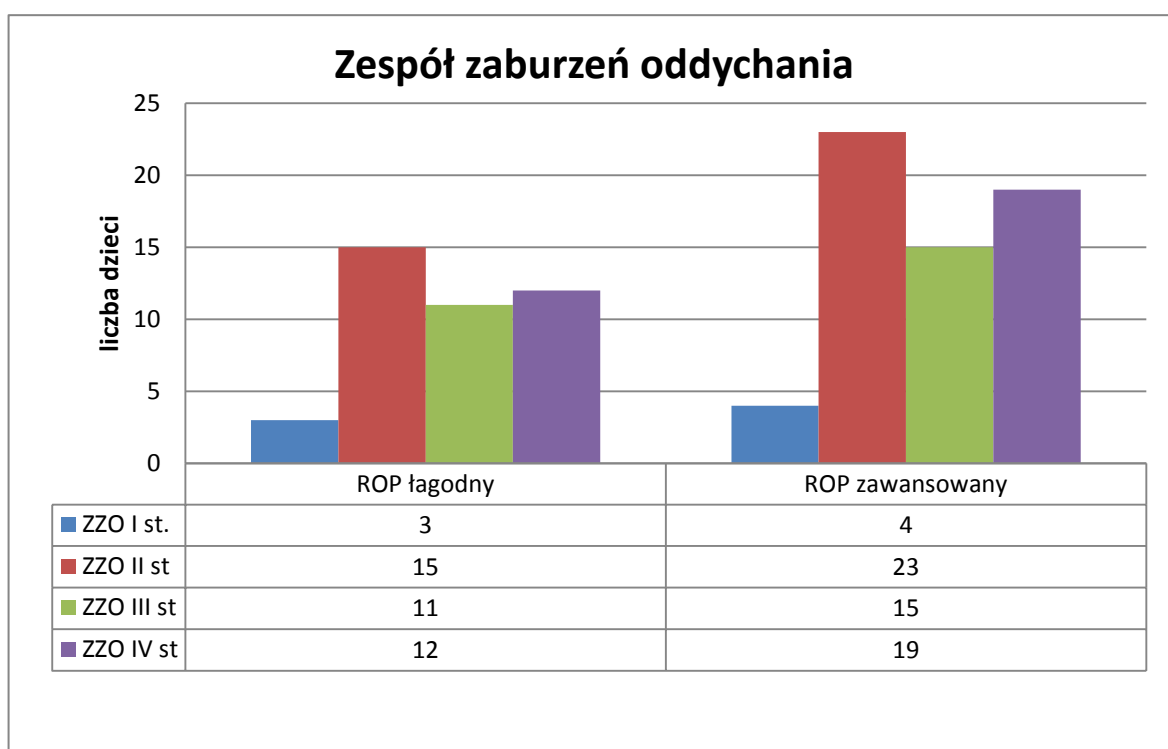


Ryc. 12 Długość stosowania wentylacji mechanicznej a nasilenie ROP

Czas stosowania mechanicznej wentylacji w zależności od nasilenia ROP przedstawia rycina 12. Wsparcie oddechowe typu nCPAP zastosowano u 23 (39,9%) noworodków z niezaawansowaną postacią ROP i u 44 (58,7%) z ROP wymagającym leczenia. Mediana czasu jego stosowania w obu grupach wyniosła 4 doby. Częściej nCPAP ≥ 3 dni stosowano jednak u dzieci z grupy II, u 23 pacjentów (41,3%), a w grupie I u 13 (25,9%). Nie była to różnica istotna statystycznie ($p = 0,06$).

4.5.3 Zespół zaburzeń oddychania i podaż dotchawicza surfaktantu

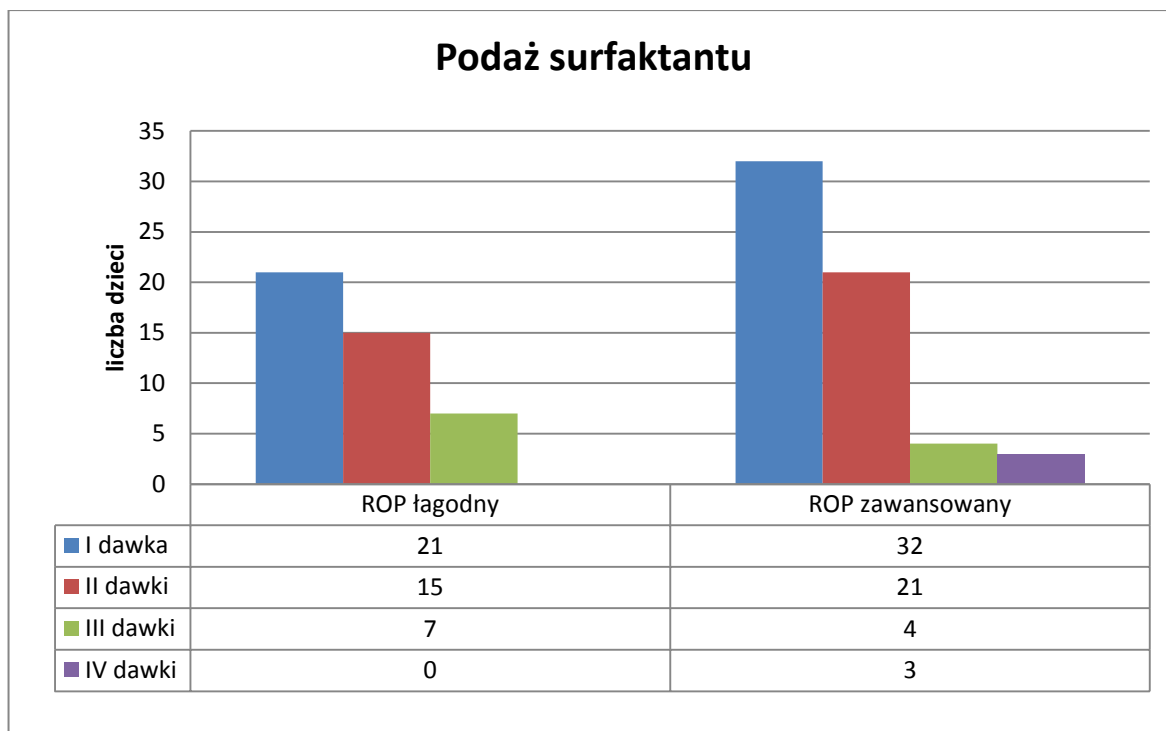
Zespół zaburzeń oddychania jest najczęstszą przyczyną niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Rozpoznanie i stopień nasilenia ZZO określano na podstawie RTG klatki piersiowej wykonanego w I dobie życia. W badanej populacji dzieci zespół zaburzeń oddychania wystąpił z częstością: w I grupie - 75,9% (44 pacjentów), a w II grupie - 84% (63). Dokonano analizy zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych stopni zaawansowania ZZO u wcześniaków a nasileniem ROP. W grupie I pacjentów ZZO I° stwierdzono u 3 noworodków (5,4%), II° u 15 (27,3%), III° u 11 (20,0%), a IV° u 12 (21,8%). W II grupie noworodków ZZO I° wystąpił u 4 noworodków (5,5%), II° u 23 (31,5%), III° u 15 (20,6%) i IV° u 19 dzieci (26,0%) (ryc.13). Nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy wystąpieniem ZZO a zaawansowaniem retinopatii wcześniaków ($p=0,24$).



Ryc.13 ZZO w stopniach a zaawansowanie ROP

Analizie poddano też częstość leczenia surfaktantem podanym dotchawczo u noworodków, u których stwierdzono zespół zaburzeń oddychania. Noworodkom podawano surfaktant naturalny w dawce 100-200 mg/kg. W I grupie badanych dzieci surfaktant otrzymało 43 pacjentów (74,1%), a w II grupie 60 (80%). Najczęściej stosowaną postacią surfaktantu był Curosurf, odpowiednio u 37 (63,8%) i 56

wcześnieaków (74,7%). Pozostałe leczone dzieci otrzymały Alveofact. Ilość dawek podawanego surfaktantu w zależności od zaawansowania ROP przedstawiono na rycinie 14. Nie stwierdzono zależności pomiędzy podaniem surfaktantu dotchawiczo a nasileniem ROP ($p=0,42$). Nie wykazano również istotności statystycznej progresji retinopatii wcześnieaków od ilości podanych dawek leku ($p=0,28$).

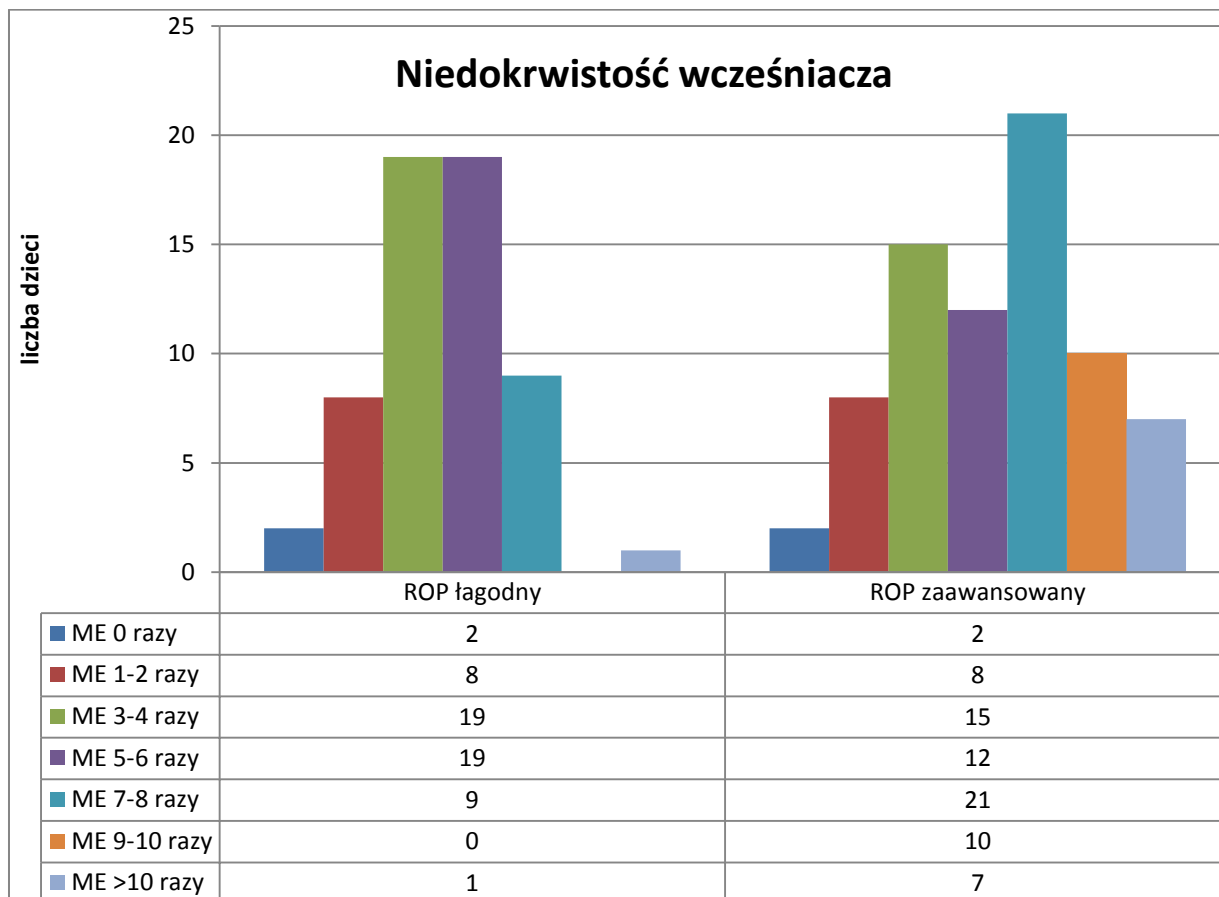


Ryc. 14 Podaż surfaktantu a zaawansowanie ROP

4.5.4 Niedokrwistość wcześnieaków

Niedokrwistość wcześnieaków jest często stwierdzana u noworodków urodzonych przedwcześnie. W analizowanym materiale 56 dzieci (96,5%) z grupy I wymagało przynajmniej 1- krotnego przetoczenia masy erytrocytarnej z powodu niedokrwistości. W grupie II niedokrwistość rozpoznano u 73 dzieci (97,3%). Stwierdzono, iż dzieci z zaawansowanymi postaciami ROP częściej wymagały przetaczania krwi. W tej grupie 21 dzieci (28,7%) otrzymało 7-8 krotne przetoczenia krwi, a 17 wcześnieaków otrzymało masę erytrocytarną > 8 razy (23,3%). Dla porównania, w grupie I tylko 9 dzieciom przetoczono krew 7-8 razy (16,5%) i jedno (1,8%) otrzymało krew 11 razy. Stwierdzono statystycznie częściej progresję ROP do postaci zaawansowanej już u noworodków, które otrzymywały powyżej 4 razy transfuzję uzupełniającą krwi ($p=0,05$). Szczególnie silna okazała się jednak zależność

statystyczna pomiędzy przetoczeniem ME powyżej 6 razy a progresją ROP ($p=0,0001$). Ilość transfuzji masy erythrocytarnej w zależności od nasilenia retinopatii przedstawiono na rycinie 15.



Ryc. 15 Niedokrwistość wcześniaków wymagająca przetoczenia masy erythrocytarnej a stopień zaawansowania ROP

Przetoczenia masy erythrocytarnej w ciągu pierwszych 3 dni życia wymagało 20 dzieci z grupy I (34,4%) i 34 z grupy II (44,7%), a w ciągu pierwszego tygodnia życia odpowiednio 30 i 52 pacjentów, co stanowiło 51,7% i 71,2%. Średnio dzieci z I grupy wymagały pierwszej transfuzji uzupełniającej w 10,2 (+/-9,3) dobie życia, a z II grupy w 6,8 (+/-6,8). Podaż pierwszej ME w ciągu tygodniu od urodzenia okazała się być czynnikiem ryzyka rozwoju ROP zaawansowanego ($p=0,038$).

Wcześnieiki, z powodu niedokrwistości, leczono również rekombinowaną erytropoetyną ludzką, preparatami żelaza i kwasem foliowym. W roku 2007 stosowany był Eprex, a od 2008 roku Neorecormon. Dzieci otrzymywały erytropoetynę w dawce 400-500 j./kg co 3-5 dni. Hemofer (preparat żelaza) był podawany doustnie w dawce

2-6 mg/kg łącznie z kwasem foliowym (2,5 mg). W grupie dzieci z ROP łagodnym erytropoetyną leczonych było 43 dzieci (74,1%), a w II grupie 49 (65,3%). Rzadziej erytropoetynę otrzymywały dzieci z zaawansowaną retinopatią. Nie była to różnica istotna statystycznie ($p=0,28$). Ilości dawek leku, jakie otrzymały dzieci leczone erytropoetyną przedstawiono w tabeli 12. Średnia liczba podanych dawek leku w obu grupach była podobna i wyniosła: 5,9 - w grupie I i 5,9 - w grupie II. Średni tydzień życia, w którym włączano leczenie wyniósł: w grupie I – 7,3, a w grupie II – 8,4. Średnia masa ciała, przy której rozpoczynano podawanie erytropoetyny to: 1618 g w grupie dzieci z ROP łagodnym i 1777 g w grupie ROP leczonej laseroterapią.

Preparaty żelaza i kwasu foliowego stosowano u 53 dzieci z grupy I (91,4%) i 63 z grupy II (84%). Średni czas rozpoczęcia podaży to 7 tydzień życia w grupie I i 8 tydzień w grupie II.

Tab. 12 Liczba dawek erytropoetyny a zaawansowanie ROP

Erytropoetyna liczba dawek	ROP łagodny liczba dzieci (n=43)	ROP zaawansowany liczba dzieci (n=47)
2-3	3	8
4-5	16	14
6-7	17	17
>7	7	8

4.5.5 Zakażenie

Oceniono częstość występowania zakażenia wewnątrzmacicznego oraz zakażeń nabytych pod postacią zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy i zakażenia układu moczowego w obu podgrupach dzieci. Zidentyfikowano czynniki patogenne wywołujące te zakażenia. Zakażenie wewnątrzmaciczne rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych: wzrostu CRP w ciągu pierwszych 7 dni życia, obecności bakterii w wymazach i posiewie krwi pobranych w 1 dobie życia. Badaniami pomocnymi w rozpoznaniu był też podwyższony poziom prokalcytoniny, leukocytoza > 30 000/ml lub leukopenia < 5000/ml. Zakażenie wewnątrzmaciczne stwierdzono u 26 noworodków z grupy I i 31 z grupy II (44,8% i 41,3%). Bakterie wywołujące zakażenie udało się zidentyfikować u 19 pacjentów z grupy I i 15 z grupy II. Najczęstszym występującym

patogendem był *Streptococcus agalactiae* grupy B, kolejnym *Escherichia coli*. Rzadziej występowały inne drobnoustroje: paciorkowce, gronkowce i bakterie gram ujemne. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wystąpieniem zakażenia wewnątrzmacicznego a zaawansowaniem ROP ($p=0,69$). Sepsa o wczesnym początku wystąpiła u 1 dziecka z ROP łagodnym (*Streptococcus agalactiae* grupy B) i u 1 dziecka z ROP zaawansowanym (*Candida glabrata*). Sepsę o późnym początku rozpoznano u 7 dzieci z ROP łagodnym i u 24 z ROP wymagającym leczenia. Częstość wyniosła odpowiednio 12,1% i 32% co stanowi różnicę istotną statystycznie ($p=0,02$). Średni czas wystąpienia objawów sepsy to 22,2 dnia (zakres od 11-58 doby życia) w grupie I noworodków i 31,1 dnia (od 11-89 doby życia) w II grupie badanej. Najczęstszym drobnoustrojem izolowanym z krwi były gronkowce koagulazoujemne: *Staphylococcus epidermidis* MRSE, *Staphylococcus simulans* i *Staphylococcus haemolyticus*. Rzadziej stwierdzono we krwi obecność bakterii gram ujemnych: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*. Zapalenie płuc rozpoznawano u dzieci na podstawie objawów klinicznych i obrazu radiologicznego płuc. Wystąpiło ono u 13 noworodków (22,4%) z grupy I i 23 (30,7%) z grupy II. Średni czas rozpoznania choroby wyniósł 27,6 dnia w grupie noworodków z ROP łagodnym (pomiędzy 12 a 74 dobą życia) i 41,7 dnia z ROP zaawansowanym (2-96 doba życia). W wymazach z gardła izolowano najczęściej *Klebsiellę pneumoniae*. Nie wykazano zależności statystycznej w częstości wystąpienia zapalenia płuc w obu grupach dzieci ($p=0,29$).

Tab. 13 Rodzaje zakażeń występujących u noworodka a nasilenie ROP

	ROP ogółem n=133 (100%)	ROP łagodny n=58 (100%)	ROP zaawansowany n=75 (100%)
Zakażenie wewnątrzmaciczne	57 (42,8)	26 (44,8)	31 (41,3)
Sepsa	33 (24,7)	8 (13,8)	25 (33,3)
Zapalenie płuc	36 (27,1)	13 (22,4)	23 (30,7)
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,3)
Zakażenie układu moczowego	16 (12,0)	5 (8,6)	11 (14,7)

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzono na podstawie nieprawidłowego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Wystąpiło ono tylko u 1 noworodka wymagającego leczenia laseroterapią. Czynnikiem wywołującym było zakażenie *Escherichia coli*. Rozpoznano je w 25 dobie życia.

Tab. 14 Drobnoustroje stwierdzone w zakażeniach u dzieci z ROP łagodnym

Czynniki Patogenne	Zakażenie wewnątrzmaciczne	Sepsa	Zapalenie płuc	Zakażenie układu moczowego
	liczba dzieci			
<i>Streptococcus agalactiae</i> gr.B	4	0	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	3	1	0	4
<i>Staphylococcus MRSE</i>	1	2	2	0
<i>Staphylococcus haemolyticus coagulans(-)</i>	1	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	0	0
<i>Staphylococcus simulans</i>	0	2	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	1
<i>Candida albicans</i>	0	1	0	0
Inne	1	0	2	0

Rozpoznanie zakażenia układu moczowego ustalano na podstawie dodatniego posiewu moczu pobranego przez cewnik założony do pęcherza moczowego lub bezpośrednio do jałowego pojemnika na mocz. Zakażenie stwierdzono u 5 noworodków z grupy I i 11 z grupy II. Początek choroby miał miejsce najczęściej w 3

miesiącu życia (średnio w 70,2 d.ż w grupie I i 75,5 d.ż. w grupie II). Najczęstszą bakterią hodowaną z moczu była *Escherichia coli*. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości wystąpienia zakażenia układu moczowego u noworodków z ROP ($p=0,44$). Częstość występowania poszczególnych zakażeń w zależności od zaawansowania ROP przedstawiono w tabeli 13. Rodzaj patogenów izolowanych w zakażeniach u dzieci z grupy I przedstawiono w tabeli 14. a z grupy II w tabeli 15.

Tab. 15 Drobnoustroje stwierdzone w zakażeniach u dzieci z ROP zaawansowanym

Czynniki patogenne	Zakażenie wewnątrzmaciczne	Sepsa	Zapalenie płuc	Zakażenie układu moczowego	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
	liczba dzieci				
<i>Streptococcus agalactiae</i> gr.B	5	0	0	1	0
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0	0	1	0
<i>Escherichia coli</i>	3	1	4	6	1
<i>Staphylococcus MRSE</i>	0	12	0	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus coagulans(-)</i>	1	4	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	0	0	0
<i>Staphylococcus simulans</i>	0	2	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	6	2	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	2	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1	0	1	0
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	0
<i>Candida glabrata</i>	1	0	0	0	0
Inne	0	0	1	0	0

Określono poziom markerów stanu zapalnego, CRP i PCT w obu grupach dzieci. Za podwyższony poziom CRP przyjęto poziom powyżej 5,0 mg/dl, a PCT

powyżej 1,0 ng/ml. Stwierdzono, iż w grupie pacjentów z ROP wymagającym leczenia maksymalny średni poziom CRP był statystycznie wyższy niż w grupie z ROP łagodnym i jego mediana wyniosła odpowiednio 59,5 mg/dl i 34,5 mg/dl ($p=0,004$). Stwierdzono również, że poziom CRP powyżej 54 mg/dl istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie II noworodków, u 45 (60,0%) dzieci, niż w grupie I u 19 (32,8%) ($p=0,02$). Średni czas od urodzenia, w którym obserwowano początek narastania poziomu białka CRP w grupie I wyniósł 13,9 dni, a w grupie II 10,8 dni. Należy zauważyć, że tylko u 9 noworodków z grupy I i 5 z grupy II nie stwierdzono wzrostu białka CRP przez cały okres hospitalizacji. Prokalcytonina była białkiem rzadziej badanym w powyższej grupie noworodków. Jej maksymalny średni poziom wyniósł w grupie I - 26,9 ng/ml, a w grupie II noworodków 31,1 ng/ml i nie była to różnica istotna statystycznie.

Ciężkość zakażenia oceniano również na podstawie występujących zaburzeń krzepnięcia krwi, szczególnie wystąpienia małopłytkowości (poziom płytek krwi poniżej 100 000/ml). Stwierdzono ją u 23 pacjentów (39,6%) z grupy I i 48 (64%) z grupy II. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,005$).

4.5.6 Hiperbilirubinemia

Oceniono częstość występowania i nasilenie hiperbilirubinemii w obu badanych grupach noworodków. Przy ocenie żółtaczki kierowano się poziomem bilirubiny w zależności od urodzeniowej masy ciała, wieku płodowego i od doby życia wcześniaka. W analizie wzięto pod uwagę wyłącznie hiperbilirubinemię wymagającą leczenia fototerapią lub transfuzją wymienną krwi. W I grupie, fototerapię stosowano u 41 dzieci (70,7%), a w grupie II u 50 (66,7%). Średni maksymalny poziom bilirubiny całkowitej wyniósł: 10,8 mg% w grupie noworodków z ROP niewymagającym leczenia i 11,5 mg% u wcześniaków z zaawansowanym ROP. Fototerapię ciągłą lub przerywaną stosowano w I grupie od 1-7 dni (średnio 3,5 dnia), a w II grupie od 1-8 dni (średnio 3,7 dnia). Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy analizowanymi grupami ($p=0,62$). Częściej natomiast dzieci z ciężkimi postaciami ROP wymagały transfuzji wymiennej krwi z powodu hiperbilirubinemii: odpowiednio 5 dzieci (6,7%) z grupy II i 1 wcześniak z grupy I (1,8%) ($p=0,35$). U jednego pacjenta z grupy II rozpoznano niezgodność serologiczną w zakresie grup głównych O/A.

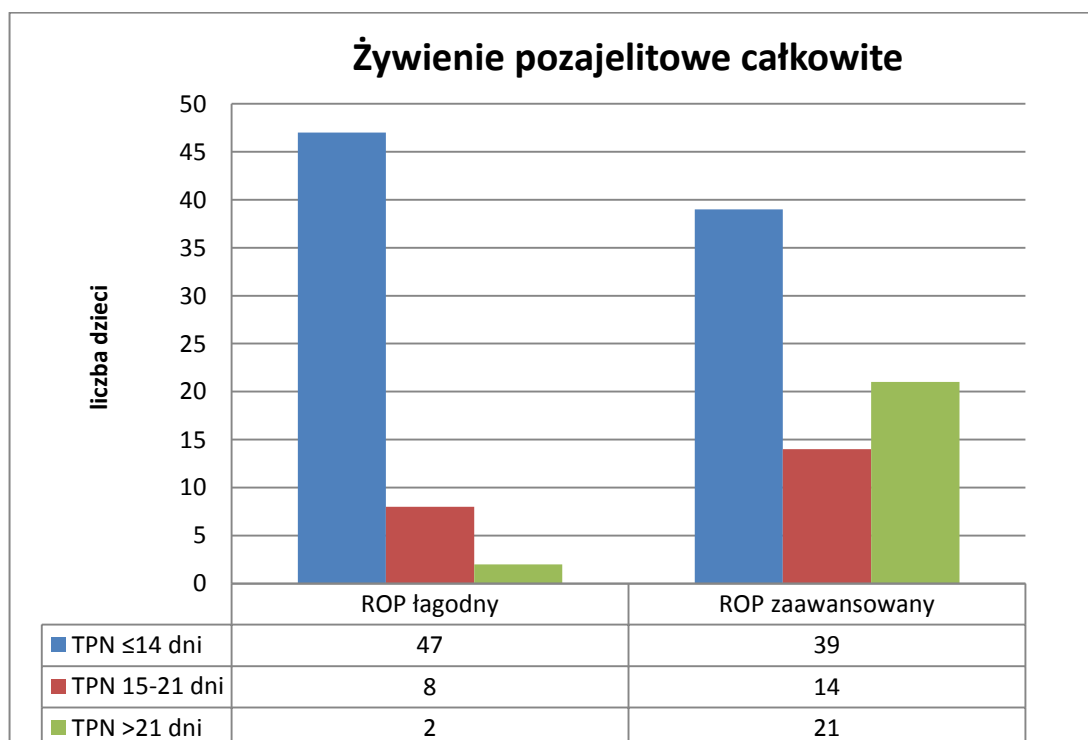
Charakterystykę dzieci, u których wykonano transfuzję wymienną przedstawiono w tabeli 16.

Tab. 16 Charakterystyka grupy dzieci leczonej transfuzją wymienną krwi.

Nr badania	Bilirubina całkowita (mg%)	Wiek ciążowy (t.c.)	Masa urodzeniowa (g)	Retinopatia wcześniaków (stadium)	Laseroterapia
35/2009	19,3	27	1060	2	nie
4/2008	16,2	27	760	3	tak
40/2008	19,3	26	900	3	tak
16/2007	17,0	27	910	3	tak
39/2007	18,7	26	710	3	tak
27/2009	21,0	28	1040	3	tak

4.5.7 Żywnienie pozajelitowe

Ze względu na znaczną niedojrzałość i słabą tolerancję karmienia enteralnego, wszystkie wcześniaki wymagały żywienia pozajelitowego.



Ryc. 16 Całkowite żywnienie pozajelitowe a ROP

Stwierdzono, że pacjenci z ROP zaawansowanym wymagali dłuższego żywienia pozajelitowego w porównaniu do dzieci z grupy I. Całkowite żywienie pozajelitowe (TPN) powyżej 14 dni stosowano u 10 (17,5%) wcześniaków z ROP łagodnym i 35 (47,3%) a ROP zaawansowanym. Żywienia pozajelitowego > 21dni wymagało jeszcze 21 noworodków z grupy II i tylko 2 z grupy I (ryc. 16). Całkowite żywienie pozajelitowe powyżej 14 dni było istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym progresji ROP ($p=0,0004$). Mediana czasu stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego wyniosła 9 dni w grupie dzieci z ROP łagodnym i 14 dni w grupie z ROP zaawansowanym ($p=0,0005$). Częściowe żywienie pozajelitowe stosowano średnio 25 dni u wcześniaków z grupy I i 28 dni u noworodków z grupy II ($p=0,008$). Częściowe żywienie pozajelitowe powyżej 21 dni również stanowiło istotny statystycznie czynnik ryzyka progresji ROP ($p=0,004$).

4.5.8 Steroidy stosowane systemowo i wziewnie

W profilaktyce i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej w oddziale stosowano steroidy podawane dożylnie i wziewnie. Najczęściej podawanymi preparatami był Celeston i Pulmicort. Dawka dożylna leku na jedną kurację wynosiła średnio 1,25-1,5 mg/kg. Steroidoterapię systemową otrzymało 27 dzieci z pierwszej grupy (46,6 %) i 52 z grupy II (68,9%). Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,008$). Wśród noworodków z zaawansowanymi postaciami ROP częściej stosowano dożylnie steroidy więcej niż jeden raz, u 19 dzieci (27,1%), w porównaniu do 8 z grupy I (13,8%). Leczenie steroidami włączano średnio w 20,5 dobie życia u noworodków z ROP łagodnym i w 25,4 dobie życia w II badanej grupie wcześniaków. Pulmicort podawany był wziewnie przez okres 2-6 tygodni, dwa razy na dobę, w dawce 0,062-0,125 mg. Otrzymało go odpowiednio 43 (74,2%) wcześniaków z grupy I i 66 (88 %) pacjentów z grupy II. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,04$).

4.5.9 Długość hospitalizacji

Czas pobytu w oddziale był dłuższy w przypadku dzieci z zaawansowanymi postaciami ROP (II grupa) i wyniósł średnio 86,6 dnia. Dzieci z ROP niewymagającym leczenia były hospitalizowane przez średnio 71,4 dni. Różnica ta była istotna statystycznie ($p<0,0001$). Stwierdzono, że noworodki z II grupy badanej po pobycie w Oddziale Neonatologii częściej wymagały hospitalizacji w innych ośrodkach. 12 dzieci z grupy II i 4 z grupy I zostało przekazanych do innych szpitali

pomiędzy 56 a 141 dobą życia. Dalsza hospitalizacja wcześniaków miała miejsce w Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Gdańsku, Klinice Chirurgii Dziecięcej, Klinice Patologii Wieków Niemowlęcego UCK w Gdańsku i oddziałach dziecięcych w szpitalach rejonowych (w pobliżu miejsca zamieszkania dziecka).

4.6 Powikłania chorobowe

4.6.1 Dysplazja oskrzelowo-płucna

Analizie poddano zależność pomiędzy rozpoznaniem i leczeniem dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) a nasileniem retinopatii wcześniaków. Kryterium rozpoznania BPD była tlenozależność obecna powyżej 28 doby życia. Choroba częściej była stwierdzana w grupie noworodków z ROP wymagającym leczenia zabiegowego, u 64 dzieci (85,3%). W pierwszej grupie wcześniaków BPD rozpoznano u 37 noworodków, co stanowi 63,7%. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,003$). Zbadano również konieczność stosowania tlenu w mieszaninie oddechowej u pacjentów w 36 skorygowanym tygodniu wieku płodowego. Analiza powyższa miała na celu ocenę ciężkości dysplazji oskrzelowo-płucnej. Stwierdzono, że tlenoterapię stosowano jeszcze u 31 pacjentów (41,3%) z grupy II i 13 z grupy I (22,4%) ($p=0,03$).

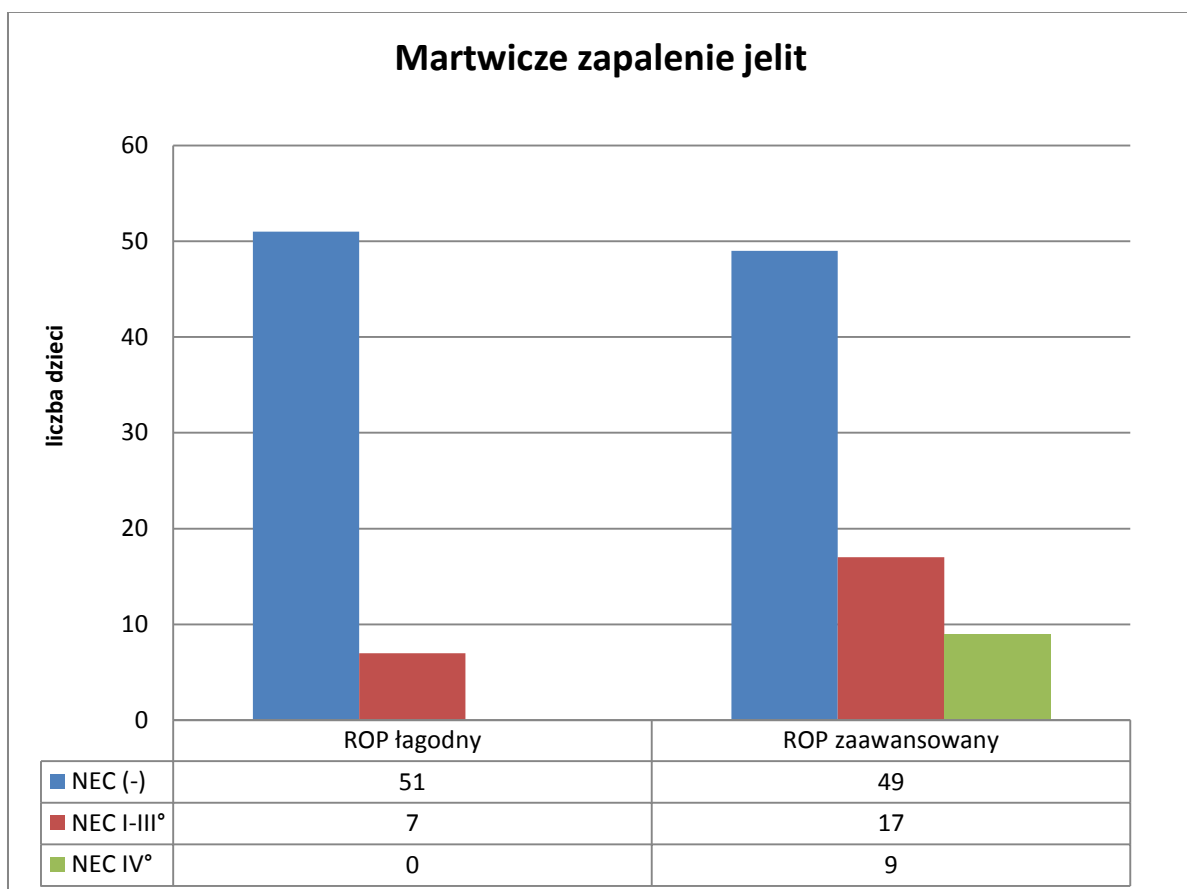
4.6.2 Odma opłucnowa

Nie znaleziono zależności pomiędzy odmą opłucnową a nasileniem retinopatii wcześniaków ($p=0,75$). W analizowanej grupie dzieci odmę opłucnową rozpoznano u 3 noworodków z grupy I (5,2%) i 3 z grupy II (4,0%). Zaobserwowano, iż częściej dochodziło do ucieczki powietrza po stronie prawej. Średni wiek ciążowy noworodków z grupy I, u których wystąpiła odma wyniósł 27 t.c., a średnia masa ciała 946 g. W II grupie badanej znalazły się dzieci bardziej niedojrzałe. Ich średni wiek urodzeniowy to 24,7 t.c., a masa ciała 736 g.

4.6.3 Martwicze zapalenie jelit

Martwicze zapalenie jelit (NEC) rozpoznano u 33 pacjentów (24,8%). Chorobę częściej obserwowano w grupie wcześniaków z zaawansowaną postacią retinopatii. NEC wystąpił u 7 dzieci z grupy I (12,1%) i 26 dzieci z grupy II (34,7%) ($p=0,005$). Martwicze zapalenie jelit rozpoznawano średnio w 12,6 dobie życia w I grupie dzieci i w 13,0 dobie życia w II grupie.

W przypadku wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego w przebiegu choroby dzieci były w trybie pilnym leczone chirurgicznie. Stwierdzono, że w grupie dzieci wymagających powyższego leczenia znalazły się wyłącznie noworodki z zaawansowaną postacią ROP. Grupę tę stanowiło 9 pacjentów z grupy II (12%) (ryc.17). Ich średni wiek urodzeniowy wyniósł 26,9 t.c., a średnia masa urodzeniowa 915 g. Charakterystykę kliniczną noworodków leczonych chirurgicznie przedstawiono w tabeli 17. Wystąpienie martwiczego zapalenia jelit, a w szczególności konieczność jego leczenia operacyjnego była istotnym statystycznie czynnikiem progresji ROP ($p=0,006$).



Ryc.17 Martwicze zapalenie jelit a ROP

Tab. 17 Charakterystyka kliniczna dzieci z NEC leczonym chirurgicznie

Nr badania	Masa urodzeniowa (g)	Wiek płodowy (t.c.)	Leczenia chirurgiczne (doba)	Retinopatia wcześniaków (stadium)	Zabiegi laseroterapii (ilość)
14/2007	700	25	16	3	2
40/2007	1150	28	12	3	1
3/2008	1500	30	17	3	1
23/2008	700	25	26	3	1
27/2008	760	26	9	3	1
38/2008	1040	30	75	3	1
1/2009	840	26	13	3	2
2/2009	950	26	19	3	1
23/2009	600	26	29	3	2

4.6.4 Cholestaza wewnątrzwątrobowa

Cholestazę wewnątrzwątrobową, będącą najczęściej powikłaniem długotrwałego, wyłącznego żywienia pozajelitowego, częściej obserwowano w grupie noworodków z zaawansowanymi postaciami retinopatii wcześniaków. Powikłanie to wystąpiło u 5 dzieci z grupy I (8,6%) i u 11 wcześniaków z grupy II (14,7%). Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,29$).

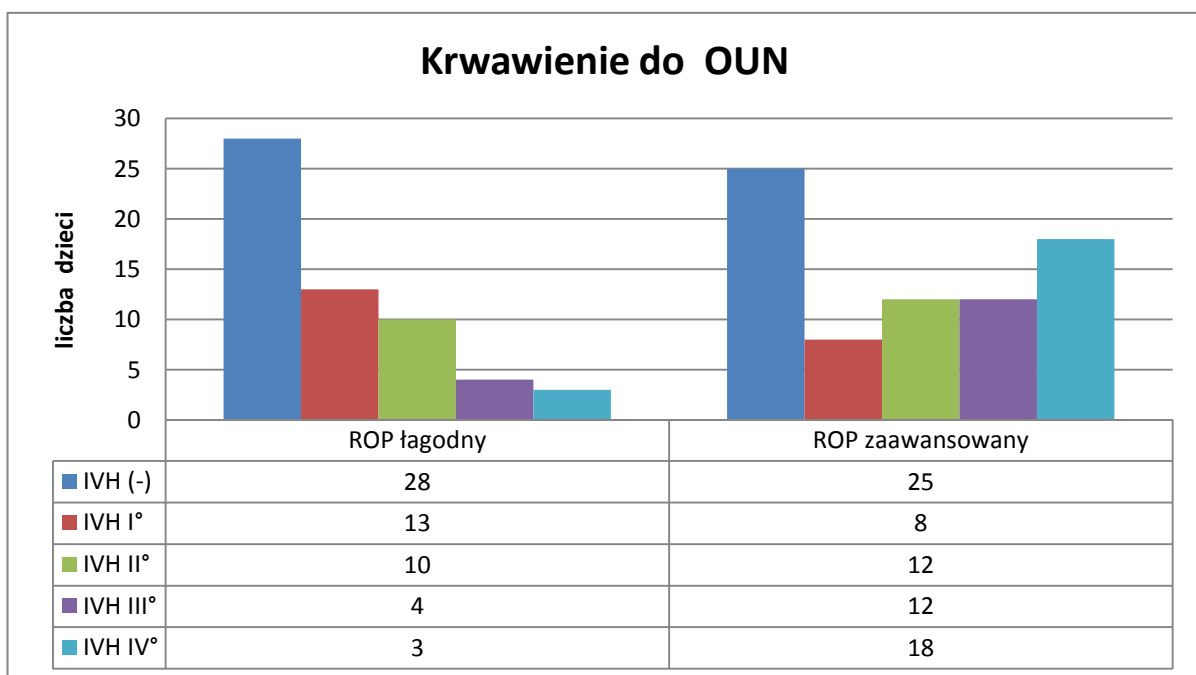
4.6.5 Istotny hemodynamicznie przetrwały przewód tętniczy

Przetrwały przewód tętniczy (PDA) był najczęstszym zaburzeniem układu krążenia u noworodków urodzonych przedwcześnie, jakże stwierdzono w analizowanym materiale. Dzieci, u których drożny przewód tętniczy wywołał istotne zaburzenia hemodynamiczne, leczone były chirurgicznie. Kwalifikacją do zabiegu ligacji przewodu tętniczego zajmował się lekarz specjalista kardiologii dziecięcej na podstawie badania echokardiograficznego serca i stanu klinicznego dziecka. Noworodki przekazywane były do Kliniki Kardiochirurgii Dziecięcej mieszczącej się w Pomorskim Centrum Traumatologii. Po wykonanym zabiegu i około 2-3 dniowej obserwacji wracały one do oddziału macierzystego. Zauważono bardzo wyraźną statystyczną zależność pomiędzy leczeniem chirurgicznym PDA a nasileniem

retinopatii ($p=0,004$). W grupie z zaawansowanym ROP ligację chirurgiczną wykonano u 17 dzieci (22,7%). Ich średni wiek ciążowy wyniósł 26,3 t.c. a średnia masa urodzeniowa ciała to 828 g. W grupie noworodków z ROP łagodnym znalazły się tylko 2 wcześniaki (3,5%) wymagające powyższego leczenia. Były to dzieci urodzone w 25 i 26 t.c., o masie ciała 840 g i 800 g. Ligację przewodu tętniczego wykonano średnio w 28,9 dobie życia. Najwcześniej dzieci operowano w 13 dniu życia, a najpóźniej w 69 dobie.

4.6.6 Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego

Oceniono częstości występowania krwawień do ośrodkowego układu nerwowego (IVH) w obu badanych grupach pacjentów. Podstawą rozpoznania zmian w mózgowiu było przezcięmiączkowe badanie USG, wykonywane u wszystkich wcześniaków w regularnych odstępach czasu.



Ryc.18 Zależność pomiędzy krwawieniem dokomorowym a progresją ROP

Wśród noworodków z łagodną postacią retinopatii IVH stwierdzono u 30 dzieci (51,7%). Częściej powikłanie to obserwowano w grupie noworodków z ROP wymagającym leczenia, u 50 wcześniaków, co stanowiło 66,6 %. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,08$). Stwierdzono, że w II grupie dzieci dominowały krwawienia III° i IV° do OUN. Częstość występowania IVH I° i II° wyniosła 39,6% w grupie I i 26,6% w grupie II. Natomiast IVH III° i IV° wystąpiło u odpowiednio 7 dzieci z

ROP łagodnym (12,1%) i 30 z ROP zaawansowanym (40%). Obecność ciężkich postaci IVH była istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym choroby ($p=0,0008$). Zależność pomiędzy nasileniem krwawienia do OUN a zaawansowaniem ROP przedstawiono na rycinie 18.

Inne uszkodzenie OUN takie jak: wodogłowie pokrwotoczne, leukomalacja okołokomorowa również zdecydowanie częściej obserwowano w grupie dzieci z zaawansowanym ROP. Wodogłowie pokrwotoczne nie wystąpiło u żadnego dziecka z grupy I i u 10 noworodków z grupy II (13,3%) ($p=0,01$). U dwójki dzieci powikłanie to było następstwem krwawienia do OUN III°, a u pozostałych ośmiu IV stopnia. U wszystkich dzieci z wodogłowiem stosowano odbarczające nakłucia lędźwiowe. Czworo wymagało chirurgicznego wszczepienia niskociśnieniowej zastawki (3,0%). Mierne poszerzenie komór obserwowano natomiast u 4 dzieci z grupy I i 6 z grupy II. W analizowanym materiale leukomalacja okołokomorowa została stwierdzona u 2 noworodków z ROP łagodnym (3,4%) oraz u 3 z ROP zaawansowanym (4,0%). Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,92$). Jamy porencefaliczne powstałe wskutek rozpadu ognisk krwawienia do OUN wykazano u kolejnych 2 dzieci z grupy I (3,4%) i 17 z grupy II (22,6 %). Drgawki uogólnione obserwowano u 6 (10,3%) dzieci z grupy I i 19 (25,3%) z grupy II ($p=0,04$).

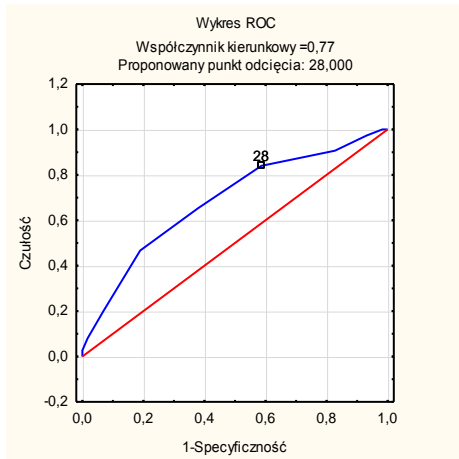
4.7 Zależności między występowaniem czynników ryzyka rozwoju ROP a stopniem jego zaawansowania

4.7.1 Krzywe ROC

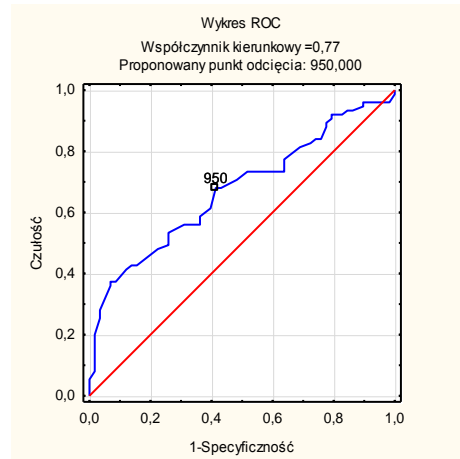
Celem oceny jakości wybranych czynników predykcyjnych progresji choroby wykreślono krzywe ROC (ang. Receiver Operating Characteristic). Znalezione punkty odcięcia na krzywych wyznaczyły progowe wartości predysponujące do rozwoju postaci zaawansowanych ROP, a wielkość pola pod krzywą (AUC), czułość i swoistość pozwoliły na ocenę siły związku analizowanych cech z progresją choroby (tab. 18, ryc. 19, ryc. 20). Wyznaczone wartości punktów odcięcia wykorzystano przy analizie statystycznej wybranych czynników jakościowych.

Tab. 18 Krzywe ROC dla wybranych czynników ryzyka progresji ROP

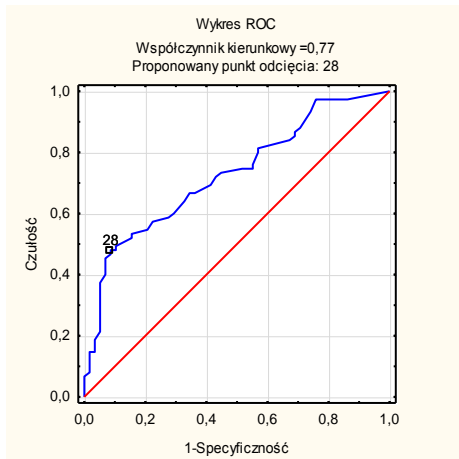
	AUC	SE	Punkt odcięcia	Czułość	Specyficzność	Iloraz wiarygodności
Tydzień ciąży	0,685	0,046	28,0	0,840	0,414	1,43
Urodzeniowa masa ciała (g)	0,673	0,046	950	0,680	0,586	1,64
Mechaniczna wentylacja (dni)	0,728	0,043	28	0,480	0,914	5,56
Tlenoterapia (dni)	0,677	0,047	36	0,568	0,719	2,02
Całkowite żywienie pozajelitowe (dni)	0,676	0,046	14	0,284	0,965	8,08
Częściowe żywienie pozajelitowe (dni)	0,638	0,05	21	0,365	0,765	1,54
Maksymalne CRP (mg%)	0,646	0,048	54	0,627	0,672	1,91
Przetoczenie ME (liczba)	0,662	0,047	4	0,667	0,500	1,33



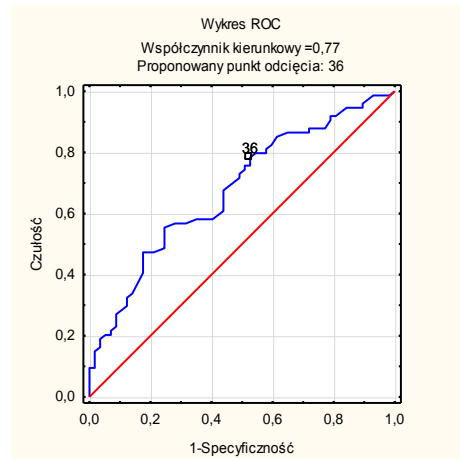
Wiek ciąży



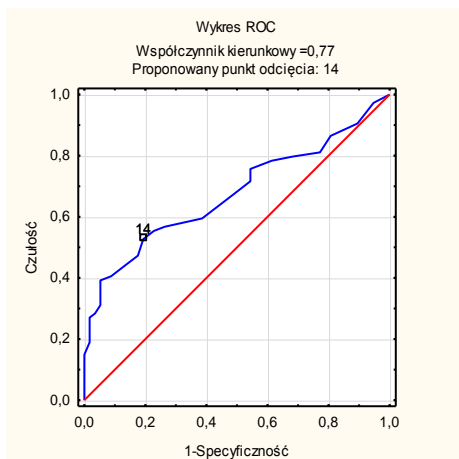
Urodzeniowa masa ciała



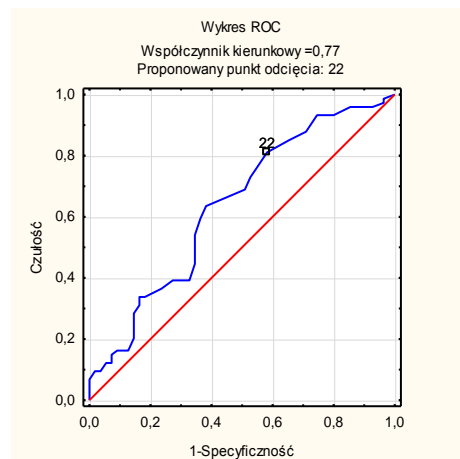
Wentylacja mechaniczna



Tlenoterapia

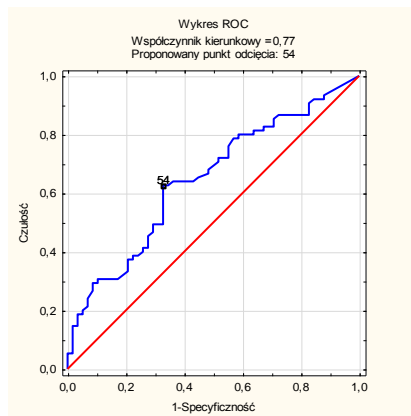


Całkowite żywienie pozajelitowe

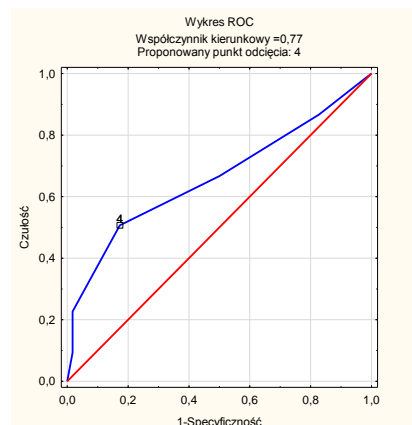


Częściowe żywienie pozajelitowe

Ryc. 19 Krzywe ROC dla wybranych czynników ryzyka progresji ROP



Poziom maksymalny CRP



Liczba przetoczeń ME

Ryc. 20 Krzywe ROC dla wybranych czynników ryzyka progresji ROP (c.d.)

4.7.2 Analiza statystyczna wpływu badanych czynników jakościowych na rozwój ROP

Dla wszystkich analizowanych czynników ryzyka zbadano związek z progresją retinopatii wcześniaków, a następnie sklasyfikowano je pod względem wartości poziomu istotności statystycznej. Dla czynników istotnych statystycznie zbadano siłę tego związku. Dane przedstawiono w tabelach 19, 20, 21 oraz 22. Kolorem czerwony zaznaczono cechy istotne statystycznie.

Istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka progresji ROP ($p \leq 0,05$) okazały się:

1. Perinatalne czynniki ryzyka takie jak: wiek ciążowy < 28 t.c., urodzeniowa masa ciała ≤ 950 g i krwawienie z dróg rodnych matki.
2. Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji dziecka: tlenoterapia stosowana > 28 dni, wentylacja mechaniczna stosowana powyżej 7 dni, wysoka liczba przetoczeń uzupełniających masy erytrocytarnej (>4), pierwsze przetoczenie ME do 7 dnia życia, stosowanie steroidów połączonych, poziom CRP > 54 mg/l, małopłytkowość, sepsa, całkowite żywienie pozajelitowe stosowane powyżej 14 dni i częściowe żywienie pozajelitowe > 21 dni.
3. Czynniki związane z powikłaniami chorobowymi: martwicze zapalenie jelit, przetrwały przewód tętniczy wymagający ligacji chirurgicznej, krwawienia III° i IV° do OUN, wodogłowie pokrwotoczne oraz dysplazja oskrzelowo-płucna.

Tab. 19 Perinatalne czynniki ryzyka a progresja ROP

Perinatalne czynniki ryzyka				
	częstość występowania [%]		istotność różnicy p (test χ^2 Pearsona, χ^2 Yatesa)	siła związku (współczynnik T-Czuprowa)
	grupa I n=100%	grupa II n=100%		
Wiek ciążowy \leq 28 t.c.	58,6	84,0	tak, p = 0,001	0,2832
Masa urodzeniowa \leq 950 g	32,0	68,0	tak, p = 0,002	0,2662
Cięcie cesarskie	77,6	75,3	nie, p= 0,76	-
Wiek matki \leq 18 lat	1,8	6,9	nie, p= 0,17	-
Wiek matki $>$ 35 lat	7,0	9,7	nie, p= 0,59	-
Ciąża wielopłodowa	22,4	13,3	nie, p= 0,17	-
Krwawienie z dróg rodnych	8,6	21,3	tak, p = 0,047	0,1728
EPH gestoza	12,1	10,7	nie, p= 0,80	-
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych $>$ 24 h	25,6	16,0	nie, p= 0,16	-
Zakażenie matki	36,2	28,0	nie, p=0,07	-
Płeć męska	50,0	53,3	nie, p=0,41	-
Hipotrofia wewnątrzmaciczna	12,0	6,6	nie, p=0,44	-
Wady rozwojowe	13,0	5,3	nie, p=0,17	-
Resuscytacja po porodzie	66,0	81,2	nie, p = 0,06	-
Apgar 0-3 w 1 min życia	23,6	38,5	nie, p = 0,09	-
Agar 0-3 w 5 min życia	0	3,7	nie, p=0,20	-
pH krwi tęniczej $<$ 7,2 w I gazometrii krwi	12,0	13,3	nie, p=0,82	-
Transport noworodka	22,4	28,0	nie, p= 0,47	-

Tab. 20 Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka a progresja ROP

Czynniki ryzyka ROP występujące w trakcie hospitalizacji				
	częstość występowania [%]		istotność różnicy p (test χ^2 Pearsona, χ^2 Yatesa)	siła związku (współczynnik T-Czuprowa)
	grupa I n=100%	grupa II n= 100%		
Tlenoterapia max >60 %	44,4	52,0	nie, p= 0,41	-
Tlenoterapia \geq 28 dni	64,9	86,7	tak, p=0.003	0,3500
Tlenoterapia \geq 36 dni	52,6	78,4	tak, p=0.002	0,2684
Wentylacja mechaniczna \geq 7 dni	69,0	84,0	tak, p = 0,04	0,1965
Wentylacja mechaniczna >28 dni	15,5	52,0	tak, p <0,0001	0,4114
CPAP \geq 3 dni	25,9	41,3	nie, p = 0,06	-
ZZO	75,9	84,0	nie, p= 0,24	-
Steroidy dożyłne	46,6	68,9	tak, p = 0,008	0,2300
Steroidy wziewne	74,2	88,0	tak, p = 0,04	0,1787
Hiperbilirubinemia	70,7	66,7	nie, p= 0,62	-
Transfuzja wymienna	1,8	6,7	nie, p= 0,35	-
Przetoczenie ME>4 razy	50,0	66,7	tak, p = 0,05	0,1683
Przetoczenie ME>6 razy	17,2	50,7	tak, p = 0,0001	0,3413
Przetoczenie ME \leq 7 dni	51,7	71,2	tak, p = 0,03	0,1795
Podaż erytropoetyny	74,1	65,3	nie, p= 0,28	-
Całkowite żywienie pozajelitowe >14 dni	17,5	47,3	tak, p = 0,0004	0,3106
Częściowe żywienie pozajelitowe >21 dni	58,2	81,1	tak, p = 0,004	0,2504
CRP >54 mg/dl	32,8	60,0	tak, p = 0,02	0,2580
Małopłytkowość	39,6	64,0	tak, p=0,005	0,2420

Tab. 21 Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka a progresja ROP (c.d.)

Czynniki ryzyka ROP występujące w trakcie hospitalizacji				
	częstość występowania [%]		istotność różnicy p (test χ^2 Pearsona , χ^2 Yatesa)	siła związku (współczynnik T-Czuprowa)
	grupa I n=100%	grupa II n=100%		
Zakażenie wewnątrzmaciczne	44,8	41,3	nie, p= 0,69	-
Sepsa	13,8	33,3	tak, p = 0,02	0,2243
Zapalenie płuc	22,4	30,7	nie, p= 0,29	-
Zakażenie układu moczowego	8,6	14,7	nie, =0,44	-

Tab. 22 Powikłania chorobowe a progresja ROP

Powikłania chorobowe				
	częstość występowania [%]		istotność różnicy p (test χ^2 Pearsona , χ^2 Yatesa)	siła związku (współczynnik T-Czuprowa)
	grupa I n=100%	grupa II n=100%		
Dysplazja oskrzelowo-płucna	64,9	86,7	tak, p = 0,003	0,2386
Odma opłucnowa	5,2	4,0	nie, p= 0,75	-
Martwicze zapalenie jelit	12,1	34,7	tak, p = 0,005	0,2594
Leczenie operacyjne NEC	0	12,0	tak, p = 0,006	0,2369
Cholestaza wewnątrzwątrobowa	8,6	14,7	nie, p= 0,29	-
Ligacja chirurgiczna PDA	3,5	22,7	tak, p = 0,004	0,2723
IVH III i IV stopnia	12,1	40,0	tak, p =0,0008	0,3091
Leukomalacja okołokomorowa	3,4	4,0	nie, p=0,92	-
Wodogłowie pokrwotoczne	0	13,3	tak, p = 0,01	0,2507

Za wysoką siłę związku statystycznego czynnika predykcyjnego z progresją ROP uznaje się, jeśli wartość wskaźnika T-Czuprowa wynosi powyżej 0,3. Dla

powyższych danych największą siłą korelację stwierdzono między ROP zaawansowanym a wentylacją mechaniczną stosowaną > 28 dni, tlenoterapią > 28 dni, przetoczeniem ME > 6 razy, całkowitym żywieniem pozajelitowym > 14 dni oraz wystąpieniem IVH III° i IV°. Krwawienie z dróg rodnych matki, stosowanie wentylacji mechanicznej > 7 dni, podanie > 4 ME, przetoczenie krwi w pierwszym tygodniu życia oraz stosowanie steroidów wziewnie mimo, że istotnie statystycznie wykazały słaby związek ze stopniem zaawansowania ROP.

4.7.3 Analiza statystyczna wpływu wybranych czynników ilościowych na rozwój ROP

Wybrane cechy o charakterze ilościowym zostały opisane przy pomocy następujących charakterystyk rozkładu: mediana, kwartyle, średnia i odchylenie standardowe (tabela 23, 24).

Tab. 23 Zależność rozwoju i progresji ROP od urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego noworodka

Czynnik ryzyka		Mediana	Kwartył I	Kwartył III	Średnia	Odchyl. standar.	istotność różnicy Test Kruskala-Wallisa (p)
Wiek ciążowy (t.c.)	ROP (-)	30	29	31	30,02	1,66	1.Gr. I - II p=0,0138
	ROP Gr.I	28	27	29	28,02	1,68	2. Gr. I – ROP (-) p<0,0001
	ROP Gr.II	27	26	28	26,85	1,77	3. Gr. II – ROP (-) p<0,0001
Masa ciała (g)	ROP (-)	1300	1150	1400	1267,39	165,46	1.Gr. I – II p=0,0487
	ROP Gr.I	990	860	1080	1007,39	191,39	2. Gr. I – ROP (-) p<0,0001
	ROP Gr.II	875	700	1010	884,60	219,55	3. Gr. II – ROP (-) p<0,0001

Na podstawie wykonanych testów nieparametrycznych stwierdzono, że masa urodzeniowa ciała oraz wiek ciążowy miały istotny statystycznie wpływ zarówno na wystąpienie ROP ($p < 0,0001$) jak i jego progresję do postaci wymagającej leczenia ($p < 0,05$).

Tab. 24 Statystyka opisowa wybranych ilościowych czynników ryzyka progresji ROP

Czynnik ryzyka		Mediana	Kwartyl I	Kwartyl III	Średnia	Odchyl. standar.	istotność różnicy test UManna-Whitney'a (p)
Wentylacja mechaniczna (dni)	Gr. I	13	3	21	14,23	13,93	$p < 0,0001$
	Gr. II	25	12	43	31,07	23,79	
Tlenoterapia (dni)	Gr. I	42	23	52	41,86	24,6	$p = 0,0005$
	Gr. II	59	40	80	60,52	30,19	
Całkowite żywienie pozajelitowe (dni)	Gr. I	9	5	12	9,14	5,77	$p = 0,0005$
	Gr. II	14	8	23	16,46	12,12	
Częściowe żywienie pozajelitowe (dni)	Gr. I	25	18	31	25,8	10,24	$p = 0,008$
	Gr. II	28	23	37	31,34	12,72	
Max. CRP (mg%)	Gr. I	34,5	10	72	42,39	38,78	$p = 0,004$
	Gr. II	59,5	26	93	69,67	56,94	
Długość pobytu (dni)	Gr. I	70	62	80	71,46	15,66	$p < 0,0001$
	Gr. II	88	70	101	86,66	21,56	

Długotrwałe stosowanie tlenoterapii, wentylacji mechanicznej oraz całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, jak również wysoki poziom białka CRP są czynnikami predysponującymi do rozwoju ROP zaawansowanego. Stwierdzono również związek istotny statystycznie między długością pobytu dziecka w oddziale a progresją ROP.

4.7.4 Ocena ilorazu szans dla wybranych czynników ryzyka rozwoju ROP

Wykorzystując metodę estymacji nieliniowej wyznaczono iloraz szans (OR) dla potencjalnych czynników ryzyka oraz jego 95% przedział ufności. Za istotny statystycznie uznano czynnik predykcyjny, jeśli w przedziale ufności mieściły się wartości powyżej 1.

Tab. 25 Ocena ilorazu szans dla wybranych czynników ryzyka progresji ROP

Czynniki ryzyka		Iloraz szans (OR)	95% przedział ufności ilorazu szans
Wiek ciążowy (t.c.)	>28	1	-
	26-28	3,2	1,38-7,39
	<26	7,5	2,01-27,9
Masa urodzeniowa ciała (g)	>1250	1	-
	751-1250	1,56	0,47-5,19
	≤750	12,8	2,44-67,0
Krwawienie z dróg rodnych matki	Nie	1	-
	Tak	2,87	0,97-8,46
Mechaniczna wentylacja (dni)	< 8	1	-
	8-28	1,3	0,53-3,26
	>28	11,06	3,35-36,59
Tlenoterapia (dni)	<8	1	-
	8-28	1,22	0,25-5,81
	>28	3,89	1,10-13,68

Tab. 26 Ocena ilorazu szans dla wybranych czynników progresji ROP (c.d.)

Czynniki ryzyka		Iloraz szans (OR)	95% przedział ufności ilorazu szans
Przetoczenia ME (ilość)	< 7	1	-
	7-8	3,02	1,23-7,44
	>8	2205	2,75-176,78
Całkowite żywienie pozajelitowe (dni)	≤ 14	1	-
	15-21	2,62	1,04-6,61
	>21	13,8	2,98-63,74
Częściowe żywienie pozajelitowe (dni)	≤ 21	1	-
	>21	3,08	1,39-6,84
Maksymalny poziom CRP (mg%)	<30	1	-
	31-60	1,5	0,59-3,77
	>60	2,54	1,12-5,73
Steroidoterapia dożylna	Nie	1	-
	Tak	2,59	1,76-5,32
Krwawienie do OUN (stopień)	0, I, II	1	-
	III i IV	4,85	1,92-12,23
Sepsa	Nie	1	-
	Tak	3,12	1,27-7,65
Dysplazja oskrzelowo-płucna	Nie	1	-
	Tak	3,51	1,47-8,36
Ligacja chirurgiczna PDA	Nie	1	-
	Tak	6,11	1,27-29,33
Martwicze zapalenie jelit	Nie	1	-
	Tak	3,86	1,52-9,80

Stwierdzono, że wcześniaki z urodzeniową masą ciała ≤ 750 g, miały 12,8 razy większą szansę rozwoju ROP zaawansowanego w porównaniu do grupy dzieci z urodzeniową masą ciała > 1250 g. Iloraz szans progresji ROP był 7,5 razy większy u

noworodków urodzonych przed 26 tygodniem ciąży, w porównaniu do wcześniaków urodzonych po 28 t.c.. Szczególną uwagę zwraca wysoki iloraz szans (OR=22) u dzieci, którym przetoczono więcej niż 8 razy masę erytrocytarną, w porównaniu do tych którym wystarczyło 6 lub mniej przetoczeń ME. Wielkość ilorazu szans oraz jego przedziału ufności dla innych znalezionych czynników przedstawiono w tabeli 25 i 26.

4.7.5 Niezależne czynniki ryzyka rozwoju ROP

W celu znalezienia niezależnych od siebie czynników ryzyka rozwoju ROP zaawansowanego wykonano analizę wieloczynnikową metodą regresji logistycznej. Do modelu zostały krokowo włączone te czynniki ryzyka, które w analizie jednoczynnikowej miały istotny statystycznie wpływ na rozwój zaawansowanej postaci choroby i które nie były z sobą powiązane. Z wielu wykonanych modeli wybrano najlepiej dopasowany (OR dla całego modelu 7,6; ilość poprawnych: wyników=73,68%) (tabela 27).

Tab. 27 Wieloczynnikowa regresja logistyczna dla ROP

	Czynniki ryzyka progresji ROP				
	Stała B0	IVH III° i IV°	IMV > 28 dni	Masa ciała ≤ 750 g	Sepsa
Ocena	-0,9022696	1,346858	1,520883	1,599558	1,06583
p	0,00116086	0,00943065	0,00922322	0,02684799	0,03789357
Iloraz szans z jedności	0,405648	3,845326	4,576263	4,950842	2,903249
-95%CL	0,2341427	1,377622	1,44073	1,185192	1,051285
+95%CL	0,7027778	10,73337	14,53581	20,6809	8,017666
	Funkcja straty: wartość końcowa: 69,855, Chi-kwadr. = 42,486 df = 4 p = 0,000				

Dla wybranego modelu predykcyjnego wykreślono krzywą ROC, która wskazała na dobre wyróżnienie czynników predykcyjnych (pole pod krzywą AUC=0,79,

SE=0,039, czułość=0,787, swoistość=0,672). Stwierdzono, że statystycznie istotnymi niezależnymi czynnikami progresji ROP do postaci wymagającej leczenia była: masa urodzeniowa ciała ≤ 750 g, stosowanie wentylacji mechanicznej powyżej 28 dni, krwawienia do OUN III° i IV° oraz sepsa. Następnie pacjentów z ROP podzielono na dwie grupy w zależności od ich dojrzałości. Podjęto próbę porównania niezależnych czynników ryzyka progresji retinopatii wcześniaków znalezionych w grupie noworodków urodzonych do 28 tygodnia ciąży i w wieku 29-32 t.c.. Istotnymi statystycznie niezależnymi czynnikami rozwoju ROP zaawansowanego w grupie noworodków o dojrzałości do 28 t.c. były: obecność krwawienia z dróg rodnych matki, wentylacja mechaniczna powyżej 28 dni oraz wystąpienie martwiczego zapalenia jelit (NEC) (tabela 28). W grupie noworodków bardziej dojrzałych, urodzonych powyżej 28 tygodnia ciąży jedynie wentylacja mechaniczna stosowana powyżej 14 dni była istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka progresji ROP (tabela 29).

Tab.28 Wieloczynnikowa regresja logistyczna po uwzględnieniu wieku ciążowego ≤ 28 t.c.

	Czynniki ryzyka progresji ROP ≤ 28 t.c.			
	Stała B0	Krwawienie z dróg rodnych matki	IMV > 28	NEC
Ocena	-0,4956912	1,8299	1,77285	1,357799
p	0,1192204	0,02723759	0,001939132	0,03249967
Iloraz szans z jedności	0,6091497	6,233263	5,887609	3,887627
-95%CL	0,3238573	1,202371	1,890932	1,101681
+95%CL	1,145762	32,31412	18,33167	13,71872
	Funkcja straty: wartość końcowa: 50,0469, Chi-kwadrat = 25,572 df = 3 p = 0,000011			

Dla powyższego modelu predykcyjnego wykreślono krzywą ROC, która wskazała na bardzo dobre wyróżnienie czynników predykcyjnych progresji ROP u

noworodków ≤ 28 t.c. (pole pod krzywą $AUC=0,791$, $SE=0,046$, czułość= $0,762$, swoistość= $0,706$). OR dla całego modelu wyniósł $7,7$; ilość poprawnych wyników była równa $74,2\%$.

Wartość predykcyjna modelu dla ROP występującego u noworodków urodzonych powyżej 28 t.c. była nieco słabsza - pole pod krzywą $AUC=0,688$, $SE=0,101$, czułość= $0,500$ swoistość= $0,875$, a OR modelu - $7,0$, ilość poprawnych wyników = 75% .

Tab.29 Regresja logistyczna po uwzględnieniu wieku ciążowego > 28 t.c.

	Czynniki ryzyka progresji ROP > 28 t.c.	
	Stała B0	IMV >14 dni
Ocena	-1,252763	1,94591
p	0,006808982	0,02132104
Iloraz szans z jedności	0,2857143	7
-95%CL	0,1115225	1,256461
+95%CL	0,7319838	38,99841
	Funkcja straty: wart.końcowa: 20,0307 Chi-kwadr. = 5,767631 df = 1 p = 0,0163297	

5. Dyskusja

5.1 Epidemiologia, rozpoznanie i leczenie retinopatii wcześniaków

Retinopatia wcześniaków jest jednym z najpoważniejszych powikłań wcześniactwa. Proces unaczynienia siatkówki rozpoczyna się około 16 tygodnia życia płodowego i trwa do końca ciąży. Dojrzewanie naczyń siatkówki ma miejsce jeszcze przez kilka miesięcy po porodzie. Im młodszy wiek płodowy noworodka, tym bardziej niedojrzałe jest unaczynienie jego siatkówki i tym łatwiej dochodzi do zaburzeń jej rozwoju. W krajach wysoko rozwiniętych retinopatia wcześniaków jest chorobą występującą prawie wyłącznie u noworodków urodzonych przed 28 tygodniem ciąży i z masą urodzeniową poniżej 1250 g (64). Dane epidemiologiczne mają duże znaczenie w poznawaniu przebiegu retinopatii wcześniaków. Zarówno okuliści, jak i neonatolodzy zajmujący się długofalową opieką nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie powinni znać naturalny przebieg choroby. Korzystne wydaje się też prowadzenie badań we własnym ośrodku neonatologicznym, mające na celu próbę identyfikacji dzieci zagrożonych wystąpieniem ROP: ich wiek ciążowy, masę urodzeniową ciała, wiek skorygowany w momencie rozpoznania choroby i jej leczenia.

W przedstawionej analizie częstość ROP wśród dzieci z urodzeniową masą ciała ≤ 1500 g i poniżej 32 tygodnia ciąży wyniosła 53%. Szczególnie wysoka była ona w grupie noworodków najbardziej niedojrzałych. Retinopatię wcześniaków stwierdzono u 83% noworodków urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży i u 93% z urodzeniową masą ciała ≤ 1000 g. Leczonych było 30% dzieci urodzonych przed 33 tygodniem ciąży i 53,3% urodzonych przed 29 tygodniem.

Dane z piśmiennictwa polskiego wskazują na występowanie ROP u noworodków urodzonych ≤ 32 t.c. z częstością 19% - 73,5 % (6, 28, 37, 76-80). Grupy badanych dzieci są jednak niejednorodne i trudne do porównania. W badaniach populacji dzieci warszawskich urodzonych ≤ 32 tygodnia ciąży z 2000 roku (*PREMATURITAS*) częstość występowania ROP była znacznie mniejsza, niż w analizowanym materiale i wyniosła 24%. 10% wcześniaków było leczone laseroterapią. W grupie dzieci najmniejszych, ≤ 750 g powikłanie to stwierdzono jednak u 100 % dzieci, a w grupie 750-999 g u 92%. Wśród noworodków urodzonych pomiędzy 24 a 26 tygodniem ciąży ROP wystąpił u 80% pacjentów (6). Częstość występowania ROP

w powyższej pracy jest więc w grupie dzieci najmniejszych podobna jak w naszej pracy. *Gotz-Więckowska* w badaniach przeprowadzonych w Katedrze Neonatologii w Poznaniu w latach 2004-2005 stwierdziła retinopatię u 67% wcześniaków urodzonych ≤ 32 tygodnia ciąży, 30% wymagało leczenia. W grupie wagowej ≤ 1000 g ROP wystąpił z częstością 86,7%, a grupie dzieci urodzonych ≤ 27 tygodnia ciąży u 91,9% (28). Ta sama autorka w badaniach z lat 2002-2003 oceniła częstość ROP u noworodków ≤ 1250 g na 32,6%, a u 21,1% wystąpiła retinopatia wymagająca leczenia (76). *Głowacka i wsp.* rozpoznali ROP u 19,9% noworodków z masą ciała poniżej 1500 g, a u 13,6% ogółu badanych dzieci zastosowano laseroterapię. Wśród dzieci urodzonych z masą ciała ≤ 750 g retinopatia wcześniaków obecna była u 56%, w grupie 751-1000 g u 48%, natomiast u urodzonych ≤ 29 tygodnia ciąży u 42% (37). *Behrendt i wsp.* badali wcześniaki urodzone ≤ 32 tygodnia ciąży i ≤ 1500 g, ROP stwierdzili u 39 % dzieci, w tym u 69 % urodzonych ≤ 28 t.c. i u 75% noworodków urodzonych ≤ 1000 g (77). *Łaniecka i wsp.* w podobnej grupie pacjentów ≤ 34 t.c. rozpoznali to powikłanie aż u 73,5% wcześniaków (78). *Kołodziejczak* zdiagnozowała natomiast ROP u 41% dzieci urodzonych ≤ 32 tygodnia ciąży. U wcześniaków z masą ciała poniżej 750 g powikłanie to wystąpiło u 85,7% dzieci, a poniżej 1000 g u 75,8%. W tym badaniu zwraca uwagę bardzo wysoka częstość występowania ROP wśród dzieci urodzonych z masą ciała powyżej 1500 g, aż u 23,5%. Leczonych było 12,1% ogółu pacjentów i 40% urodzonych poniżej 29 tygodnia ciąży (79). Należy podkreślić, że badania powyższe były badaniami jednoośrodkowymi (poza *PREMATURITAS*), przeprowadzono je na grupach dzieci o różnej liczebności. Różnice w częstości występowania ROP mogą być też spowodowane różnie wysoką umieralnością noworodków ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała, u których jak wynika z powyższych badań, występowanie retinopatii wcześniaków jest największe. Dość dobrym miernikiem służącym porównaniu grup badanych wcześniaków z retinopatią wcześniaków jest średnia masa urodzeniowa ciała i średni wiek ciążowy pacjentów.

W badanej grupie, dzieci z ROP zaawansowanym, wymagającym leczenia miały średnią urodzeniową masę ciała 884,6 g i średni wiek płodowy 26,9 tygodniu ciąży. Dla porównania noworodki, u których nie rozwinęła się retinopatia wcześniaków ważyły średnio 1267,4 g, a urodzone były średnio w 30 tygodniu ciąży. Bardzo podobne dane podaje *Behrendt i wsp.* – (888,2 g/ 27,0 t.c. i 1244 g/ 29,3 t.c) (77). oraz *Kowalewska i wsp.* (890 g/ 26 t.c. i 1260 g/ 28 t.c.) (80). W badaniach

Kołodziejczak i wsp. średnia masa urodzeniowa ciała wcześniaków z ROP była wyższa i wyniosła 1223 g, a średni wiek ciążowy powyższych dzieci wyniósł 30 tygodni. Wcześnieaki, u których nie doszło do rozwoju retinopatii ważyły średnio 1586 g i urodzony były średnio w 31,5 t.c. (79).

Polska wg. United Nations Development Programme do 2000 roku zaliczana była do krajów średnio rozwiniętych, czyli takich, w których umieralność noworodków wynosi 10-60 na 1000 urodzeń żywych. Do krajów tych należą obecnie Argentyna, Chile, Rosja, Meksyk, Brazylia, Chiny i wiele innych. W krajach rozwijających się, dzięki spadkowi umieralności noworodków urodzonych przedwcześnie, w ostatniej dekadzie, doszło do zwiększenia występowania powikłań wcześniactwa, do których należy retinopatia wcześniaków. W krajach wysokorozwiniętych, jak na przykład Stany Zjednoczone, zarówno odsetek zgonów wśród wcześniaków jak i ROP jest obecnie niski. Choroba ta występuje prawie wyłącznie u noworodków urodzonych z masą ciała <1000 g i poniżej 28 tygodnia ciąży (7, 18). W niektórych ośrodkach neonatologicznych udało się ograniczyć występowanie retinopatii progowej do takiego stopnia, że obecnie nie ma tam pacjentów, którzy wymagają leczenia zabiegowego (18). Spadek częstości występowania ROP związany jest z poprawą opieki medycznej i skuteczniejszym leczeniem noworodków ELBW, mającym na celu nie tylko przeżycia, ale także ograniczenie występowania powikłań w okresie noworodkowym i późniejszym. Według *Gilberta i wsp.* w krajach wysokorozwiniętych średnia masa urodzeniowa noworodków z ROP progowym wynosi 737-763 g, a w krajach rozwijających się jest dużo wyższa i wynosi 903-1527 g. Natomiast średni wiek płodowy wcześniaków z retinopatią: w krajach wysoko rozwiniętych mieści się w ramach 25,3-25,6 tygodni ciąży, a w krajach średnio rozwiniętych 26,3-33,5 t.c.(7). W powyższej pracy nie ujęto Polski. Dane o umieralności okołoporodowej w Polsce z ostatnich pięciu lat klasyfikują Polskę obecnie w grupie krajów wysokorozwiniętych (wskaźnik umieralności - 7,0/1000 urodzeń), ale dane z piśmiennictwa polskiego dotyczące epidemiologii ROP są bliższe wynikom w krajach zaliczanych do średnio rozwiniętych.

Fortes-Fillo i wsp. w grupie noworodków urodzonych z masą ciała ≤ 1000 g stwierdzili ROP u 48,9% pacjentów, a wśród wcześniaków z masą ≤ 750 g u 61,5% (5). Badania meksykańskie w populacji 2014 dzieci z masą ciała ≤ 2000 g wykazały

retinopatię wcześniaków u 22,2% noworodków, z których 11,4% wymagało leczenia. W grupie wagowej 500-1000 g częstość ROP wyniosła 48,2% (81). Podobnie *Huang i wsp.*, w grupie noworodków urodzonych z masą ciała ≤ 2000 g i poniżej 37 t.c. stwierdził ROP u 21% dzieci (średnia m.c. 1430 g, średni wiek płodowy 31 t.c. (82), a *Huo i wsp.* u 19% noworodków z urodzeniową masą ciała ≤ 2500 g i ≤ 37 t.c.. W tej ostatniej pracy częstość występowania retinopatii wśród wcześniaków ≤ 32 t.c. wyniosła 42,5% (83). W amerykańskich badaniach wieloośrodkowych z końca dwudziestego wieku (CRYO-ROP) częstość ROP w grupie noworodków z urodzeniową masą ciała ≤ 1250 g wyniosła 65,8%, a ≤ 750 g - 90%. Wśród noworodków urodzonych przed 27 tygodniem ciąży powikłanie to wystąpiło z częstością 83,4%. Leczonych krioterapia było 6,2% dzieci (1). W kolejnych wieloośrodkowych badaniach ETROP, które miały miejsce w Stanach Zjednoczonych w latach 2000-2002 nie zaobserwowano obniżenia częstości występowania retinopatii wcześniaków. Nadal powikłanie to stwierdzono u 68% dzieci urodzonych z masą ciała ≤ 1250 g i 92,7% z m.c. ≤ 750 g. Leczonych było już 45,4% pacjentów urodzonych przed 28 tygodniem ciąży i 51,9% z masą ciała ≤ 750 g. Podstawowym sposobem leczenia była laseroterapia diodowa. Średnia urodzeniowa masa ciała dzieci leczonych wyniosła 740 g, a ich średni wiek płodowy 25,6 tygodni ciąży (2). Zwiększenie odsetka dzieci leczonych w badaniu ETROP w porównaniu z badaniem CRYO-ROP związane było z rozszerzeniem wskazań do stosowania terapii zabiegowej u dzieci z ROP. Zalecono leczenie wcześniaków nie tylko z progową postacią ROP, ale również z przedprogowym zaawansowaniem choroby. Wcześniejsze leczenie pacjentów z ROP miało na celu zmniejszenie odsetka zaburzeń widzenia, w szczególności ślepoty. W analizowanym materiale wskazania do stosowania laseroterapii są zgodnie z zaleceniami ETROP i liczba dzieci leczonych w poszczególnych grupach wagowych i wiekowych jest podobna jak w powyższym badaniu.

W kolejnych latach w Stanach Zjednoczonych nie były prowadzone wieloośrodkowe badania wcześniaków z ROP. Ale z badań jednośrodkowych wynika, że częstość występowania retinopatii wśród dzieci najmniejszych, szczególnie urodzonych < 25 t.c. jest nadal wysoka. *Teed i wsp.* zbadali retrospektywnie dzieci urodzone ≤ 27 t.c. w latach 2003-2007. Stwierdzili występowanie ROP poniżej 25 t.c. u 87%, a u wcześniaków urodzonych pomiędzy 25 a 27 tygodniem ciąży u 62%.

Autorzy ci podkreślali częste występowanie zmian w I strefie na dnie oka, odpowiednio u 23% dzieci poniżej 25 t.c. i 9% noworodków urodzonych w 25-27 t.c. (84). W wielu europejskich ośrodkach neonatologicznych stwierdzano podobnie często retinopatię wcześniaków ELBW jak w Stanach Zjednoczonych. *Austeng i wsp.* byli autorami wielośrodkowych badań, które miały miejsce w Szwecji w latach 2004-2007. Przebadano 707 dzieci urodzonych poniżej 27 t.c. ROP rozpoznano u 72%, w tym 34,8% miało zaawansowaną postać choroby, a 19,6% było leczonych. Średnia masa ciała wynosiła 752 g, a wiek ciążowy pacjentów 25,2 t.c.. W grupie dzieci urodzonych przed 26 t.c. ROP rozpoznano aż u 92% pacjentów (85). W tym samym czasie również w Szwecji, opublikowano badanie WINROP. Do tego programu zakwalifikowano dzieci urodzone poniżej 32 tygodnia ciąży. Retinopatię wcześniaków stwierdzono u 32,3% dzieci. ROP 3° wystąpił u 10% noworodków, a leczenie wymagało 7%. U żadnego dziecka nie obserwowano ROP 4° i 5° oraz zmian w I strefie (63). W innych pracach europejskich podawana częstość występowania retinopatii wcześniaków jest różna. I tak w Belgii w badaniu *EpiBel* ROP 3° i więcej wystąpił u 25,6% pacjentów urodzonych ≤ 26 t.c. (39), w Portugalii u 8,2% dzieci ≤ 32 t.c. (86). W Czechach retinopatię stwierdzono u 9% wcześniaków urodzonych z masą ciała ≤ 1500 g (87), a we Francji u 15% (4). W ostatnich latach według danych epidemiologicznych w krajach wysoko rozwiniętych uzyskano stabilizację częstości występowania ROP, z jednoczesnym obniżeniem liczby dzieci z zaawansowanymi postaciami choroby.

Wielu autorów próbowało udowodnić w swoich pracach, że poprawa opieki neonatologicznej i okulistycznej spowodowała obniżenie częstości występowania choroby. *Lilli i wsp.* badali wcześniaki urodzone z masą ciała ≤ 1500 g w latach 2002-2004 w Kalifornii. W tym czasie wprowadzono restrykcyjne stosowanie tlenoterapii u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Poprawa jakości leczenia wywołała w tym ośrodku znaczne obniżenie występowania retinopatii wcześniaków. Częstość ROP w grupie ≤ 1500 g zmniejszyła się z 12,5% do 2,5%, wśród wcześniaków z masą ciała poniżej 750 g z 38% do 12%, a w grupie 750-999 g z 21% do 0%. Od 1998 roku do 2004 żadne dziecko nie wymagało leczenia (18). Takie same trendy zaobserwowano w badaniach holenderskich. Analizowano występowanie ROP w latach 2001-2005 i porównano je z badaniami z lat 1991-1995. Wśród dzieci poddanych skriningowi ilość przypadków ROP obniżyła się z 40,9% do 23,3%, a

ROP 3° i więcej z 23,3% do 1,2%. U noworodków urodzonych z masą ciała poniżej 1000 g częstość ROP znacząco zmniejszyła się z 67% do 44,8% (88). Natomiast w badaniach na dużej populacji noworodków mających miejsce w latach 1995-2004 w Szwecji *Lundqvist i wsp.* nie udowodnili spadku częstości występowania ROP w kolejnych latach (89). Przeciwnie do powyższych doniesień, *Biju i wsp.* w ciągu 10 lat (1990-1999) stwierdzili czterokrotny wzrost częstości występowania zaawansowanych postaci ROP u wcześniaków urodzonych z masą ciała ≤ 1250 g (17). Podobnie *Sildsborg i wsp.* w badaniu wieloośrodkowym wśród duńskich noworodków urodzonych przedwcześnie < 32 t.c., w latach 1996-2005 zaobserwowali przeszło dwukrotny wzrost liczby choroby progowej. Liczba dzieci poddanych leczeniu wzrosła z 1,3% w latach 1996-2000 do 3,5% w 2001-2005. Autorzy tłumaczyli ten wzrost większym przeżyciem noworodków urodzonych ze skrajnie małą masą urodzeniową ciała (90).

Istotny wpływ na przebieg retinopatii wcześniaków ma stopień zaawansowania i lokalizacja choroby. W powyższej pracy ROP 1° stwierdzono u 48 dzieci (36,1%), 2° u 15 (11,3%), a 3° u 64 dzieci (48,1%). Bardziej zaawansowane postaci ROP (4° i 5°) obecne były u 6 pacjentów (4,5%). Szczególnie niekorzystne rokowanie ma lokalizacja zmian chorobowych w tylnym biegunie oka, w strefie I. Występuje ona głównie u noworodków skrajnie niedojrzałych i ma często bardzo gwałtowny przebieg. W literaturze światowej ta postać choroby nosi nazwę APROP (ang. Acute Posterior Retinopathy of Prematurity) (19, 56, 57). W analizowanej grupie zmiany w I strefie zaobserwowano u 13 pacjentów z ROP (9,7%). Ośmioro z nich było wcześniakami urodzonymi z masą ciała ≤ 750 g i wieku 23-25 tygodni ciąży. Wszystkie dzieci, u których przebieg choroby był niekorzystny miało zmiany naczyniowe zlokalizowane w I strefie siatkówki. *Gotz- Więckowska i wsp.* stwierdzili ROP zlokalizowany w I strefie u 22,3% populacji badanych dzieci (91). W pracy *Teed i wsp.* zmiany w I strefie obserwowali u 9 % dzieci w wieku ciążowym 25-27 t.c. i u 24,5% urodzonych przed 25 tygodniem ciąży (84). W badaniu ETROP zmiany w strefie I stwierdzono u 9,1% badanych wcześniaków i u 16,5 % urodzonych z masą ciała ≤ 750 g (2). Zwrócić należy uwagę, że progresja zmian naczyniowych w I strefie siatkówki często następuje bardzo szybko, przebieg rozwoju choroby jest gwałtowny i prowadzi może, pomimo leczenia do odwarstwienia siatkówki. Konieczne jest więc bardzo wczesne stosowanie leczenia zabiegowego, prawie natychmiast po stwierdzeniu objawów ROP, nawet w

stadium 1° lub 2° bez objawów choroby „plus”. Wyniki leczenia ROP zlokalizowanego w I strefie są często niepomyślne. W badaniu CRYO-ROP nieprawidłowe widzenie stwierdzono u 62,5% dzieci (1), a w badaniach *Fallada i wsp.* u 44,8% (92). W analizowanej populacji procent niepowodzeń leczenia laseroterapią w tej grupie wyniósł 46,2%. Ze względu na często niekorzystny efekt leczenia wyłącznie laseroterapią lub krioterapią w grupie dzieci z APROP proponuje się obecnie leczenie z jednoczesnym zastosowaniem obu powyższych metod leczniczych. Dzięki temu uzyskuje się skrócenie czasu zabiegu i lepsze efekty lecznicze (93). Zwrócić należy uwagę, że w niektórych ośrodkach neonatologicznych u żadnego dziecka nie wystąpiły zmiany w I strefie, pomimo niskiego wieku ciążowego noworodków z retinopatią wcześniaków (5, 63). Tak więc, wprowadzenie nowoczesnego leczenia, ograniczanie stosowania mechanicznej wentylacji i tlenoterapii może przyczynić się do obniżenia częstości występowania retinopatii wcześniaków nawet u najbardziej niedojrzałych dzieci.

Pierwsze objawy retinopatii wcześniaków pojawiają się najwcześniej około 31 tygodnia wieku skorygowanego lub 4 tygodnia życia. Jeśli u dziecka nie dojdzie do rozwoju ROP postaci przedprogowej lub progowej i zmiany chorobowe nie będą zlokalizowane w strefie II lub I to około 45 tygodnia wieku skorygowanego mija zagrożenie wystąpienia zaburzeń wzroku z powodu ROP (94). W ocenianej grupie retinopatię wcześniaków rozpoznawano średnio w 8 tygodniu życia. Najwcześniej w 4 tygodniu, najpóźniej w 17 tygodniu. Średni skorygowany wiek w momencie rozpoznania wyniósł 35,8 tygodni (zakres 32-40 tygodni). W innych pracach polskich autorów, czas wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń dojrzewania siatkówki i zaawansowanych zmian chorobowych wymagających leczenia jest podobny. W ośrodku poznańskim najwcześniej rozpoznawano ROP w 4 najpóźniej w 12 tygodniu życia, średnio w 8, a według wieku skorygowanego najwcześniej w 31 tygodniu, najpóźniej 39 tygodniu (średnio 34,1 tygodni) (28, 76). W badaniach światowych średni wiek skorygowany, w którym występuje początek ROP 3°, wynosi 34-35 tygodni wieku ciążowego i 9,6-10,8 tygodni życia (1, 2, 58, 63, 94). Badania te potwierdzają, że zmiany na dnie oka pojawiają się najwcześniej około 31 tygodnia wieku skorygowanego. Należałoby się, więc zastanowić nad późniejszym wykonywaniem pierwszego badania okulistycznego u noworodków ze skrajnie niskim wiekiem płodowym, urodzonych przed 26 tygodniem ciąży. U tych najmniejszych dzieci

badanie dna oka wywołuje szczególnie duży stres, często pogorszenie stanu ogólnego. Jest też trudne technicznie do wykonania. Powyższe badania, jak i obserwacje z własnego ośrodka, potwierdzają, że wykonanie pierwszego badania w wieku skorygowanym 31 tygodni nie wpływa na opóźnione rozpoznanie retinopatii wcześniaków. W Polsce nadal jednak, według wytycznych Krajowego Zespołu Specjalistycznego w Dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej, obowiązuje pierwsze badanie okulistyczne wcześniaka w 4 tygodniu życia i do powyższych zaleceń stosujemy się w naszym oddziale. Badanie okulistyczne wcześniaka jest jednym z najtrudniejszych w okulistyce. Do jego wykonania konieczny jest specjalistyczny sprzęt i duże doświadczenie. Przemiany ekonomiczne na świecie dokonujące się w ostatnich latach powodują, że wiele krajów zawęży wskazania do wykonywania badań okulistycznych u wcześniaków. *Ho i wsp.* z Wielkiej Brytanii stwierdzili w swojej pracy, że ROP III^o wystąpił wyłącznie u noworodków urodzonych z masą ciała < 1100 g i w wieku płodowym do 28 tygodnia ciąży (66). Podobnie *Mathew i wsp.*, również z Wielkiej Brytanii, wykazali, że choroba progowa wystąpiła wyłącznie u dzieci z masą ciała < 1000 g i poniżej 28 tygodnia ciąży. U noworodków urodzonych powyżej 30 t.c. i z masą ciała > 1250 g obserwowano kilka przypadków retinopatii wcześniaków, ale był to nie zagrażający utratą wzroku ROP w stadium 1 lub 2 (65). Obaj powyżsi autorzy zalecają, ograniczenie badań przesiewowych wzroku u wcześniaków do noworodków urodzonych poniżej 30 tygodnia ciąży lub z masą ciała poniżej 1251 g. W Stanach Zjednoczonych również ogranicza się badania przesiewowe w kierunku retinopatii do noworodków urodzonych z masą ciała < 1500 g lub w wieku ciążowym < 28 tygodni ciąży. Dzieci bardziej dojrzałe mają badany wzrok tylko wtedy, jeśli obecne są inne czynniki ryzyka mogące wpłynąć na zaburzone dojrzewanie siatkówki oka (62). Polscy autorzy również proponują modyfikację obowiązujących w naszym kraju przepisów nakładających obowiązek badania okulistycznego dzieci urodzonych przed 36 tygodniem ciąży i/lub z masą ciała poniżej 2500 g. *Hautz i wsp.* przebadali 267 dzieci leczonych laserową fotokoagulacją w Klinice Okulistyki IP CZD. Stwierdzili, że najwyższa urodzeniowa masa ciała dziecka w badanej grupie wynosiła 1980 g, a najwyższy wiek ciążowy 34 tygodnie i proponuje oni, aby ograniczyć obowiązkowe badania okulistyczne do pacjentów urodzonych z masą ciała < 2000 g i urodzonych w 34 tygodniu ciąży lub wcześniej (64). Analizowanym obecnie badaniem były objęte wyłącznie noworodki urodzone przed 33 tygodniem ciąży i z masą ciała ≤ 1500 g, ale we wcześniejszej pracy wykonanej w ośrodku gdańskim, w grupie dzieci urodzonej z

masą ciała 1501-2000 g stwierdzono tylko 2 przypadki ROP 1° i 2°, które nie wymagały leczenia. U większych dzieci retinopatii wcześniaków nie obserwowano (95). Wydaje się więc, że powyższa propozycja zawężenia badań okulistycznych u wcześniaków jest słuszna i nie naraża dzieci na utratę wzroku.

Leczenie metoda koagulacji laserowej stosowano w badanej populacji dzieci średnio w 12 tygodniu życia. Najwcześniej leczono wcześniaki w 8 tygodniu życia, a najpóźniej w 18. Średni skorygowany wiek ciążowy w momencie leczenia wyniósł 38,9 tygodni (34-45 tygodni). Dane z piśmiennictwa polskiego dotyczące czasu leczenia dzieci z ROP są podobne do naszych wyników. Skorygowany wiek dzieci, w którym wykonywano zabieg wyniósł wg *Głowackiej i wsp.* 34-45 tygodni (mediana: 38 tygodni) (37), a wg *Gotz-Więckowskiej* 33-42 tygodni (średnio 35,3 tyg.) (28). *Hautz i wsp.*, którzy leczyli bardzo dużą grupę dzieci z różnych rejonów Polski, laserową fotokoagulację wykonywali pomiędzy 31 a 53 tygodniem ciąży wieku skorygowanego (średnio 37,8 tyg.) i średnio w 11 tygodniu życia (64). Średni skorygowany wiek noworodków, u których podjęto decyzje o leczeniu według literatury światowej wyniósł 35,2-37,4 tygodni, a średni wiek życia dziecka to 10,7-11,7 tygodni (58, 72, 96). W badaniu WINROP średni wiek dzieci leczonych wyniósł 12,1 tygodni życia, a więc podobnie jak we własnym ośrodku (63). Niższy skorygowany wiek ciążowy w trakcie terapii obserwowano w grupie pacjentów objętych badaniem ETROP. W badaniu tym do leczenia kwalifikowane były dzieci z ROP o niższym stopniu zaawansowania, w fazie choroby przedprogowej. Skorygowany wiek płodowy powyższych pacjentów w momencie leczenia wyniósł 35,2 tygodni ciąży (+/- 2,3). W grupie leczonej w fazie choroby progowej powyższy wiek wzrósł do 37,0 tygodni ciąży (+/-2,5). Ponadto w omawianej pracy stwierdzono, iż pacjenci wcześniej zakwalifikowani do leczenia obarczeni byli mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzeń widzenia. Liczba dzieci niewidomych obniżyła się z 14,6% do 10%, zmniejszyła się też ilość pacjentów z gorszą ostrością widzenia (72). Należy podkreślić, że w badaniach ETROP do leczenia retinopatii wcześniaków była już stosowana laseroterapia diodowa. Jest to obecnie uznana za najbezpieczniejszą i obarczoną najmniejszą ilością powikłań metoda lecznicza. Fotokoagulacja laserem diodowym wykonywana jest przezżrenicznie lub przeztwardówkowo. Wadą fotokoagulacji laserowej jest konieczność dobrego wglądu w dno oka, co przy mniej przeziernych ośrodkach optycznych może być niemożliwe do wykonania. Metodą z wyboru jest w takim

wypadku krioterapia (59). Metoda laserowa daje natomiast bardzo dobry dostęp do strefy I, bez konieczności dodatkowego nacięcia spojówki jak w przypadku krioterapii. Powoduje też mniejsze odczyny zapalne i następne blizny (9, 14, 68).

W badanej grupie leczonych było 75 dzieci, co stanowiło 30,2% wszystkich noworodków urodzonych z masą ciała ≤ 1500 g. U 74 wykonano laseroterapię przy użyciu lasera diodowego, u jednego pacjenta zastosowano krioterapię. Wśród pacjentów leczonych znalazło się 55 wcześniaków urodzonych z masą ciała ≤ 1000 g i 63 dzieci urodzonych przed 29 tygodniem ciąży. Odsetek noworodków z ROP leczonym w grupie ≤ 1000 g wyniósł 55,5%, a w grupie urodzonej ≤ 28 tygodnia ciąży 53,3%. Liczba dzieci leczonych z powodu retinopatii wcześniaków w obecnej pracy jest większa, niż w doniesieniach z innych ośrodków. Należy jednak podkreślić, że w naszym oddziale lekarze okuliści kwalifikowali do leczenia dzieci z ROP zarówno w stadium choroby przedprogowej jak i progowej. W grupie tej znalazły się wszystkie dzieci, u których rozpoznano ROP 3° i część dzieci z ROP 2° (z chorobą „plus”). W wielu światowych ośrodkach neonatologicznych stosuje się natomiast bardziej rygorystyczne zasady kwalifikacji do zabiegu laseroterapii. Leczone są wcześniaki, u których nie dochodzi do samoistnej regresji choroby, a ROP 3° umiejscowiony jest w strefie I lub w strefie II z obecnością choroby „plus” lub zmiany są rozległe: obejmują przynajmniej 5 ciągłych godzin zegarowych siatkówki lub w sposób nieciągły 8 godzin zegarowych. Wyniki przeprowadzonego wczesnego leczenia w analizowanej grupie dzieci z ROP wydają się być obiecujące. Rzadko obserwowano powikłania miejscowe: krwotoki do ciała szklonego, siatkówki. Sporadycznie miały miejsce powikłania ogólne, wynikające z podania środków znieczulających takie jak: skurcz oskrzeli, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego. Skuteczność leczenia laseroterapią w analizowanej pracy oceniono na 93,9%. U 3 dzieci stwierdzono obustronne, a u 1 jednostronne całkowite odklejenie siatkówki. U 2 pacjentów doszło do obustronnego częściowego odklejenia siatkówki. Były to skrajnie niedojrzałe wcześniaki, urodzone z masą ciała 490-800 g. Czworo z nich urodziło się w 23-24 tygodniu ciąży, 1 w 25 t.c., a kolejny w 27 t.c. U wszystkich pacjentów obserwowano zmiany na dnie oka w strefie I. Zaawansowany rozwój choroby związany był raczej ze skrajną niedojrzałością siatkówki, niż z nieprawidłowo prowadzonym leczeniem. U jednego z tych pacjentów niemożliwe było wykonanie laseroterapii, ze względu na brak przezierności dna oka (obecna tunica vasculosa lentis). Podjęta próba leczeniem krioterapią, a następnie witrektomią nie

powiodła się. Częstość występowania niepomyślnych wyników leczenia retinopatii wcześniaków pod postacią częściowego lub całkowitego odwarstwienia siatkówki jest w badanej grupie podobna jak w innych badaniach. Do częściowego odwarstwienia siatkówki doszło w 4 oczach leczonych (2,6%), a do całkowitego w 7 (4,6%). W badaniach *Kołodziejczak i wsp.* ślepotę stwierdzono u 6,4% leczonych wcześniaków (79), a u *Oziębło–Kupczyk i wsp.* u 3,85% (74). W większych ośrodkach polskich leczących wcześniaki z ROP częstość powikłań była większa. I tak, *Hautz i Prost* (1996-2000) stwierdzili częściowe odwarstwienie siatkówki w 6,5% oczach leczonych, a całkowite w 4,5% (73). *Gotz-Więckowska* (2002) odpowiednio w 3,7% i 9,3% oczach leczonych (91), a w kolejnej pracy (2004-2005) u 20% leczonych dzieci (28). *Modrzejewska i wsp.* (2003-2005) obserwowała odwarstwienie siatkówki w 11,5% oczach leczonych (97). W Polsce, jedynie w badaniach PREMATURITAS nie obserwowano tego stadium choroby u dzieci leczonych z powodu retinopatii wcześniaków (6). Na świecie skuteczność leczenia laseroterapią ocenia się na 85,5-100% (2, 3, 43, 63, 81, 98-101). W wieloośrodkowym badaniu ETROP, jednym z pierwszych, w którym metodą leczniczą była laseroterapia, ślepotę stwierdzono u 10,0% leczonych wcześniaków (72). *Gonzalez i wsp.* w badaniach przeprowadzonych w latach 2003-2006 w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych stwierdzili częściowe lub całkowite odwarstwienie siatkówki u 6% dzieci leczonych z powodu ROP (99). W pracy austriackiej ślepotę wywołaną retinopatią wcześniaków obserwowano u 3% dzieci leczonych (100), a w badaniach kanadyjskich u 2,4% (101). Wysoki odsetek niepowodzeń leczenia ROP stwierdzono w populacji dzieci meksykańskich. Do odwarstwienia siatkówki doszło aż u 14% leczonych dzieci (81). W najnowszych badaniach światowych uzyskuje się 100 % skuteczność leczenia ROP. W badaniach WINROP u żadnego dziecka nie doszło do odwarstwienia siatkówki (63). Podobnie u *Muether i wsp.*, który w latach 2001-2009 przeprowadzili badania cohortowe w Niemczech i u żadnego wcześniaka nie obserwowali ROP IV° lub V° (102). *Larsson i wsp.* stwierdzili spadek częstości całkowitego odwarstwienia siatkówki z 0,4% w 1990 roku do 0% w 2000 roku, a częściowego odklejenia z 2,3% do 0,8% (3). *Lili i wsp.* już w latach 1998-2001 również nie zaobserwowali ślepoty wywołanej ROP (18). Według Światowej Organizacji Zdrowia, w programie „Wzrok 2020” retinopatia wcześniaków została uznana za chorobę, której można uniknąć. Program w szczególności ma na celu ograniczenie występowania ślepoty wywołanej chorobą (61). Jak widać z powyższych badań, mających miejsce w krajach wysokorozwiniętych, jest

to możliwe. Odsetek dzieci niewidomych z powodu retinopatii wcześniaków udało się tam obniżyć prawie do zera. W wielu krajach średnio rozwiniętych Ameryki Południowej i Europy retinopatia wcześniaków nadal jest główną przyczyną nieprawidłowego widzenia u dzieci, a jego występowanie jest tak częste, że nosi miano „trzeciej epidemii” (103). W Meksyku ROP jest przyczyną ślepoty u 34,7% dzieci i młodzieży, a w Malezji u 17,4% (11,104). W Polsce zmniejsza się odsetek dzieci niewidomych z powodu ROP. Według dostępnych danych obniżył on się z 19,0% w 1990 roku do 10,7% w 2004 roku (13). Dalsza poprawa opieki neonatologicznej i okulistycznej w naszym kraju powinna przyczynić się do ograniczenia występowania retinopatii wcześniaków, a w szczególności postaci zaawansowanej choroby.

5.2 Czynniki ryzyka wystąpienia ROP

Pomimo postępu w neonatologii retinopatia wcześniaków jest nadal często występującym powikłaniem wcześniactwa i zagraża prawidłowemu rozwojowi dziecka przedwcześnie urodzonego. W badanej grupie ROP obserwowano szczególnie często u noworodków skrajnie niedojrzałych, urodzonych do 28 tygodnia ciąży i z masą ciała poniżej 1000 g. Jednocześnie stale rośnie wskaźnik przeżywalności tych noworodków (w ośrodku gdańskim przekracza obecnie 60%) i tych dzieci nadal będzie przybywać na naszych oddziałach. Należy rozważyć, które czynniki działające na wcześniaka predysponują do rozwoju chorób przewlekłych, w tym retinopatii i jakie są możliwości zapobiegania ich działaniu. Zmniejszenie w ostatniej dekadzie występowania tej choroby, szczególnie jej postaci zaawansowanej, w krajach wysokorozwiniętych sugeruje, że również u nas jest to możliwe.

5.2.1 Perinatalne czynniki ryzyka rozwoju ROP

Podstawową przyczyną rozwoju retinopatii wcześniaków jest niedojrzałość siatkówki. Wiadomym jest, że poprawa opieki perinatalnej w Polsce i zmniejszenie ilości porodów przedwczesnych wpłynęłoby korzystnie na występowanie ROP. Wielu autorów próbowało poszukiwać przyczyn choroby już w okresie przed urodzeniem dziecka. Powikłania ciąży, u matek rodzących wcześniaki, obserwowane są częściej niż w ogólnej populacji (28, 39). Najczęściej mamy do czynienia z przedwczesnym odejściem wód płodowych, zapaleniem błon płodowych (chorioamnionitis), krwawieniem z dróg rodnych, łożyskiem przodującym oraz wysokim ciśnieniem

tętnicznym wywołanym przez ciążę (EPH gestoza). Chorioamnionitis przez wielu autorów jest uznanym stanem predysponującym do rozwoju ROP i jego progresji (105, 106). Różne są natomiast doniesienia, co do wpływu stanu przedrzucawkowego u matki na późniejszy rozwój retinopatii u dziecka. *Fortes Filho i wsp.* podobnie jak *Seiberth i wsp.* uważają, że nadciśnienie wywołane przez ciążę jest czynnikiem obniżającym ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek stopnia ROP u wcześniaka. Wiąże to z przewlekłym stresem, jaki nadciśnienie tętnicze wywołuje u płodu i z szybszym dojrzewaniem jego narządów wewnętrznych, w tym siatkówki (48, 107). *Shah i wsp.* w przeciwieństwie do powyższych autorów stwierdzili, że stan przedrzucawkowy predysponuje do rozwoju ROP progowego, a *Zayed* nie znalazł związku statystycznego pomiędzy powyższymi zaburzeniami chorobowymi (108, 109). W wielośrodkowych badaniach *EpiBel* analizowano szereg czynników matczynych mogących mieć wpływ na progresję ROP u wcześniaków jak: nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą, PROM, chorioamnionitis, stosowanie leków tokolitycznych. Nie wykazano związku pomiędzy powyższymi czynnikami a rozwojem ROP (39). W badaniach *Gotz-Więckowskiej* podobnie, nie znaleziono statystycznego związku pomiędzy rozwojem i progresją ROP a wiekiem matki, nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą, cukrzycą ciężarnych i stosowaniem beta-blokerów w okresie ciąży (28). Zależność pomiędzy starszym wiekiem matki (powyżej 30 lat) a rozwojem ROP stwierdził natomiast *Wu i wsp.* (110). W niniejszej pracy częstość występowania przynajmniej jednego powikłania w ciąży u matki wyniosła 70,6%. Najczęściej obserwowano zapalenie owodni i przedwczesne odejście wód płodowych. Powyższe zaburzenia częściej obserwowano u matek rodzących wcześniaki, u których później rozwinął się ROP zaawansowany, odpowiednio u 36,2% v 28% i u 25,6% v 16,0%. Nie stwierdzono jednak statystycznego związku pomiędzy ROP a powyższymi powikłaniami. Jediną chorobą matki, która okazała się być czynnikiem ryzyka progresji ROP oraz niezależnym czynnikiem w grupie dzieci urodzonych do 28 t.c. było krwawienie z dróg rodnych (OR=6,23;95%CI:1,20-32,31). W literaturze światowej nie znaleziono doniesień potwierdzających naszą obserwację. Ciekawe obserwacje poczynili *Hirabayashi i wsp.*. Stwierdzili oni hamujący wpływ palenia papierosów przez matkę w czasie ciąży na progresję ROP. Mechanizm ten jest jednak niejasny i wymaga dalszych badań (111). Sposób rozwiązania porodu również uznany został przez kilku autorów za czynnik odpowiedzialny za rozwój i progresję ROP. *Manzoni i wsp.*, podobnie jak *Lodha i wsp.*, stwierdzili, że poród siłami natury w przeciwieństwie

do cięcia cesarskiego jest niezależnym czynnikiem rozwoju ROP progowego (112, 113). Część autorów rzadziej obserwowała występowanie zaawansowanych postaci ROP u wcześniaków urodzonych z ciąży wielopłodowej: bliźniaczej czy trojaczej niż z ciąży pojedynczej (52, 53). W ocenianej grupie nie znaleziono istotnej statystycznie zależności pomiędzy progresją ROP a sposobem porodu lub ciąży. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy (22, 28, 39, 114, 115). Płeć dziecka również nie miała znaczenia dla nasilenia ROP w przeprowadzonych badaniach, chociaż częściej ROP zaawansowany obserwowano u chłopców (53,3%). Opinie innych autorów są podzielone. *Hardy i wsp.* stwierdzili, że ROP częściej występuje u dziewczynek, ale różnica nie była istotna statystycznie (52). *Darlow i wsp.* uznali płęć męską za istotną statystycznie dla rozwoju ROP III° lub więcej. Wytłumaczeniem dla mniejszej ilości powikłań u dziewczynek jest według nich inny poziom hormonów odpowiedzialnych za wzrost płodu i jego narządów wewnętrznych, niż u chłopców w tym samym wieku płodowym. Tym też tłumaczy się większe przeżycie wśród noworodków płci żeńskiej urodzonych przedwcześnie (116).

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ROP jest skrajna niedojrzałość dziecka. Właściwie we wszystkich pracach badających występowanie retinopatii wcześniaków wiek ciążowy oraz urodzeniowa masa ciała mają decydujący wpływ na rozwój choroby (5, 6, 28, 45, 78, 108, 116). Niektórzy autorzy uważają wręcz, że niski wiek ciążowy jest jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju ROP (85). Nie zawsze udaje się jednak uznać wiek i masę ciała za niezależny czynnik progresji ROP, szczególnie jeśli badania prowadzone są w grupie bardzo niedojrzałych dzieci (< 26 t.c.) (39). W przeprowadzonej analizie nie udało się wykazać, że wiek ciążowy jest istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka progresji ROP. Stwierdzono natomiast, że wraz z obniżaniem się wieku płodowego zwiększa się szansa rozwoju ROP zaawansowanego. Iloraz szans progresji choroby dla pacjentów urodzonych pomiędzy 26-28 t.c. wyniósł 3,2 (OR=3,2;95%CI:1,38-7,39). Jeszcze mniejsza dojrzałość dziecka (t.c. ≤ 25) wiązała się z większą szansą rozwoju ROP wymagającego leczenia (OR=7,5;95%CI:2,01-27,9). W niniejszym opracowaniu 75% wcześniaków urodzonych przed 26 tygodniem ciąży wymagało leczenia. Stwierdzono natomiast, że urodzeniowa masa ciała ≤ 750 g jest najważniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka progresji ROP (OR=4,95;95%CI:1,18-2,68). W tej grupie wagowej u wszystkich pacjentów doszło do rozwoju retinopatii i aż 89% wymagało leczenia zabiegowego. Należy podkreślić, że w

analizowanym badaniu grupa wcześniaków z masą ciała ≤ 750 g była bardzo liczna (27 dzieci) i 32% pacjentów leczonych należało do tej grupy. W innych polskich badaniach, podobnych do powyższego, liczebność tej grupy dzieci była często niewielka albo pomijana (6, 28, 91). Urodzeniowa masa ciała poniżej 1000 g w badanej populacji nie miała już istotnego wpływu na progresję ROP. Odsetek dzieci z tą masą ciała w obu grupach był podobny i wyniósł odpowiednio w ROP łagodnym - 63,8% i zaawansowanym - 73,3%. Za pomocą krzywej ROC wyznaczono górną granicę masy urodzeniowej ciała, która miała istotny statystycznie wpływ na progresję ROP. Wyniosła ona 950 g. U wcześniaków z urodzeniową masą ciała powyżej 1250 g i wieku ciążowym powyżej 30 tygodni rzadko dochodziło do rozwoju retinopatii i zaledwie w paru procentach w obu grupach badanych. Budzącym wiele dyskusji jest natomiast wpływ wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu (SGA) na rozwój retinopatii wcześniaków. *Darlow i wsp.* badali dużą grupę dzieci urodzonych przedwcześnie poniżej 29 tygodnia ciąży. Stwierdzili oni, że ROP występuje 4 razy częściej u wcześniaków z urodzeniową masą ciała < 3 percentyla masy odpowiedniej do wieku płodowego, niż u dzieci z masą ciała mieszczącą się między 25 a 75 percentylem. Autorzy sugerują, iż wpływ na to może mieć kilka czynników: przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne, niedobór antyoksydantów we krwi, nieprawidłowy poziom czynników wzrostu, szczególnie insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) (116). *Hellstrom i wsp.* mierzyli poziom IGF-1 we krwi wcześniaków w wieku skorygowanym 30-33 tygodnie i stwierdzili, że u dzieci z zaawansowaną postacią ROP jego poziom jest niższy niż u pozostałych (117). Wpływ stężenia IGF-1 u wcześniaka SGA na progresję ROP wymaga dalszych badań. Hipotrofia wewnątrzmaciczna płodu została uznana jednak za istotny czynnik prognostyczny rozwoju ROP przez innych autorów (118, 119). W przeprowadzonej analizie nie znaleziono statystycznej zależności pomiędzy progresją ROP, a zbyt małą urodzeniową masą ciała w stosunku do wieku płodowego. Zarówno w badaniu wieloośrodkowym *EpiBel*, jak i w pracach o mniejszej liczebności pacjentów, także nie stwierdzono powyższego wpływu, chociaż w wielu grupach badanych ROP progowy częściej występował u dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną (28, 39, 120, 121).

Stan dziecka bezpośrednio po porodzie oceniany skalą Agar w 1 i 5 minucie życia lub skalą CRIB są często badanymi parametrami ryzyka rozwoju retinopatii

wcześnieaków. *Shah i wsp.* uznali na podstawie wieloczynnikowej analizy, niską ocenę Apgar w 1 minucie życia za istotną statystycznie dla rozwoju ROP progowego (108). Podobne spostrzeżenia poczynili inni autorzy (78, 79, 84, 97). W badaniach *EpiBel* za najważniejszy wskaźnik stanu dziecka po urodzeniu uznano ocenę w skali Agar w 5 minucie życia. Czynniki te okazały się istotne statystycznie (39). Stan dziecka po urodzeniu (ocena Apgar w 1 i 5 minucie) nie miał natomiast znaczenia statystycznego w badaniach *Głowackiej i wsp.* jak również *Schumann i wsp.* (37, 122). W analizowanym materiale nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie stanu dziecka w skali Agar w 1 minucie oraz 5 minucie życia, chociaż według tej punktacji w ciężkim stanie było więcej noworodków z grupy II. Intubacji na sali porodowej wymagało 81,2% dzieci z ROP zaawansowanym i 66% z grupy z ROP łagodnym. Ta różnica też nie była istotna statystycznie. Konieczność transportu noworodka urodzonego przedwcześnie do ośrodka III stopnia referencji w pierwszych dobach życia rzadko jest przedmiotem badań czynników ryzyka rozwoju ROP. W badanej grupie miejsce porodu nie odegrało roli w procesie progresji choroby.

5.2.2 Czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji i leczenia dziecka

Utrzymanie przy życiu noworodka ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała wiąże się z narażeniem go na działanie wielu czynników, które mogą odpowiadać za rozwój i progresję ROP. Jednym z nich jest ekspozycja na podwyższone stężenie tlenu w mieszaniu oddechowej. Zarówno maksymalne stężenie tlenu stosowanego w czasie oddychania, jak i czas stosowania tlenoterapii są istotnymi czynnikami mogącymi wpływać na rozwój retinopatii wcześnieaków (28, 45, 79, 82). Według wielu polskich jak i zagranicznych autorów najważniejszy jest jednak czas stosowania tlenoterapii. U wcześnieaków, u których konieczne było utrzymanie leczenia tlenem powyżej 28 dni statystycznie częściej dochodziło do rozwoju i progresji ROP (4, 6, 37, 39, 108). W analizowanej grupie czas stosowania tlenoterapii również okazał się czynnikiem ryzyka nasilenia choroby. Wykazano, że utrzymanie tlenoterapii powyżej 28 dni zwiększa szansę progresji choroby 3,89 razy w porównaniu do grupy pacjentów, u których terapię stosowano do 7 dni. Wysokie stężenie stosowanego tlenu (powyżej 60%) nie miało natomiast wpływu na stopień zaawansowania ROP. Tlenoterapię stosowano średnio przez 41,8 dni w grupie dzieci z ROP łagodnym i 60,5 dnia z ROP zaawansowanym. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,0005$). Spostrzeżenie, że tlen poprzez zwiększoną produkcję wolnych rodników tlenowych i

ich niekorzystne działanie na niedojrzały układ naczyniowy siatkówki oczu może odgrywać bardzo ważną rolę w powstaniu retinopatii wcześniaków zapoczątkowało szereg badań mających na celu sprawdzenie, czy ograniczenie stosowania tlenoterapii u noworodków VLBW wpłynie na zmniejszenie częstości i zaawansowania ROP. *Wright i wsp.* stwierdzili, że wprowadzenie w OITN protokołu ograniczonego stosowania tlenu u noworodków z bardzo małą masą ciała wpłynęło znacząco na zmniejszenie występowania ROP progowego z 7,3% do 1,3% (123). Protokół powyższy zalecał utrzymanie w pierwszych tygodniach po porodzie saturacji krwi noworodka (SpO₂) pomiędzy 83% a 93%. Wcześniej utrzymywano saturację krwi wcześniaka na poziomie 90-99%. Hipoteza, że utrzymanie SpO₂ we krwi wcześniaka na poziomie fizjologicznej hipoksji po urodzeniu umożliwi utrzymanie prawidłowego poziomu VEGF i zapobiegnie powstawaniu wczesnych zmian naczyniowych w siatkówce okazała się słuszna. Szereg innych, podobnych badań potwierdziło powyższe spostrzeżenie (33, 124, 125, 126). Natomiast *Wallace i wsp.* badali czy mniej restrykcyjne stosowanie tlenoterapii (utrzymanie SpO₂ na poziomie 90-96% v 95-99%) nie wystarczy do zmniejszenia częstości występowania ROP. Stwierdzili oni nieznaczne obniżenie rozwoju i progresji choroby nieistotne statystycznie (127).

Pulsoksymetria jest nieinwazyjnym badaniem umożliwiającym ciągłe monitorowanie saturacji krwi tętniczej noworodka, ale jej pomiar jest zależny od wielu czynników: temperatury ciała noworodka, perfuzji krwi obwodowej. Gazometria krwi tętniczej umożliwiającą pomiar prężności tlenu we krwi (pO₂) powinna również być okresowo wykonywana celem uniknąć ryzyka hipo- lub hiperoksemii (20). *Głowacka i wsp.* stwierdzili zależność wystąpienia ROP zaawansowanego od minimalnej wartości pO₂ i wahań dobowych pO₂ we krwi wcześniaków w 2-4 tygodniu życia, ale nie wykazała wpływu stężenia pO₂ na rozwój ROP 1° i 2° (37). Natomiast *Kornacka i wsp.* nie stwierdzili znamienych statystycznie różnic w wartościach prężności pO₂ w pierwszym tygodniu życia, u noworodków z masą ciała poniżej 1250 g, u których rozwinął się ROP w porównaniu z grupą kontrolną. Zauważyła natomiast częstsze spadki saturacji krwi < 85% u noworodków z ROP zaawansowanym oraz niższe wartości saturacji krwi w pierwszych 7 dniach życia (94,5% v 97,3%) (128). Statystycznie niższą średnią saturację krwi w ciągu 3 tygodni przed pojawieniem się objawów ROP oraz częstsze incydenty desaturacji poniżej 80% stwierdzili również *Thomas i wsp.* (129). W analizowanym badaniu nie podjęto próby oceny wpływu na

pO₂ lub saturacji krwi na rozwój ROP zaawansowanego ze względu na zbyt niejednorodne dane pozyskane w trakcie zbierania materiału do pracy.

Kolejne badania miały na celu stwierdzenie, czy zwiększenie podaży tlenu w momencie rozpoznania choroby w fazie przedprogowej nie ograniczy rozwoju ROP i potrzeby stosowania laseroterapii. W II fazie rozwoju ROP, wazoproliferacyjnej, w wyniku nasilającego się niedotlenienia w obwodowej, nieunaczynionej tkance siatkówki następuje uwalnianie czynników naczyniotwórczych odpowiedzialnych za rozwój nowych naczyń krwionośnych. W wieloośrodkowym badaniu STOP-ROP wcześniaki, u których rozpoznano ROP przedprogowy a średnia saturacja krwi była poniżej 94%, podzielono na dwie grupy. W pierwszej stosowano konwencjonalną tlenoterapię i utrzymywano SpO₂ od 89-94%, a w drugiej terapeutyczną tlenoterapię z pulsoksymetrią na poziomie 96-99%. Nie udowodniono istotnego statystycznie obniżenia częstości wykonywania laseroterapii w grupie dzieci ze zwiększoną podażą tlenu. Zauważono natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby płuc oraz dłuższej hospitalizacji powyższych pacjentów (34). Podobne wyniki otrzymano w badaniu australijskim BOOST. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ROP we wszystkich stopniach w grupie wcześniaków urodzonych poniżej 30 tygodnia ciąży, u których utrzymywano wyższe saturacje krwi (95 - 98%) w porównaniu do grupy ze standardową saturacją krwi (91-94%). Ablacji chirurgicznej siatkówki wymagało 11% z grupy ze standardową saturacją krwi i 6% dzieci z wysoką saturacją (różnica nie była istotna statystycznie) (35). Suplementacja tlenem pacjentów, u których doszło już do rozwoju choroby wymaga jeszcze dalszych badań i nie jest obecnie rekomendowana jako metoda lecznicza. Ciekawe spostrzeżenie poczynili autorzy pracy HOPE-ROP. Do badania zostały zakwalifikowane wcześniaki, u których wystąpił ROP przedprogowy, a które ze względu na wysoką saturację krwi obwodowej (> 94%) nie zostały zakwalifikowane do badania STOP-ROP. U dzieci tych rzadziej obserwowano progresję do postaci progowej wymagającej leczenia, niż u pacjentów z grupy STOP-ROP (25% v 46%). Powyższe badania pozwoliły na sugestię, że wartość SpO₂ we krwi dziecka w momencie rozpoznania choroby może być czynnikiem prognostycznym progresji ROP (130). Podsumowując uważam, że wprowadzenie w oddziale wcześniaków protokołu ścisłej kontroli stężenia i czasu stosowanej tlenoterapii, ze szczególnym ograniczeniem jej podaży w pierwszych tygodniach, może przyczynić się do spadku występowania ROP, również w ośrodku, w którym wykonywano aktualne

badanie. Należy jednak ostrożnie stosować się do powyższych zaleceń w późniejszym okresie i stale monitorować SpO₂ i pO₂ krwi pacjenta.

Zastosowanie wsparcia oddechowego typu IMV lub nCPAP pozwala na adaptację niedojrzałego układu oddechowego do funkcjonowania w środowisku pozamacicznym. Jednak długotrwale stosowana mechaniczna wentylacja prowadzi do uszkodzenia płuc i przedłużenia tlenoterapii. W analizowanym badaniu długość stosowania mechanicznej wentylacji okazała się być czynnikiem istotnym statystycznie w progresji ROP do postaci zaawansowanej ($p < 0,0001$). Wsparcia oddechowego wymagało aż 97,4% dzieci z retinopatią wcześniaków wymagającą leczenia i 86,2% pacjentów z ROP łagodnym, ale dzieci z tej ostatniej grupy były wentylowane zdecydowanie krócej (14,2 dni v 31,1 dni). Już stosowanie wentylacji mechanicznej powyżej 7 dni okazało się być czynnikiem ryzyka, a wentylacja mechaniczna stosowana powyżej 28 dni statystycznie uznana została za niezależny czynnik ryzyka progresji ROP (OR=4,57;95%CI:1,44-14,53). Ponadto stwierdzono, że długotrwała wentylacja mechaniczna jest również istotnym statystycznie, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zaawansowanych postaci choroby w grupie noworodków najbardziej niedojrzałych, urodzonych do 28 tygodnia ciąży (OR=5,88;95%CI:1,89-18,33). Czas stosowania nCPAP był podobny w obu grupach badanych dzieci i chociaż częściej stosowany był on u pacjentów z ROP zaawansowanym, nie była to różnica istotna statystycznie. Badania innych autorów potwierdzają poczynione obserwacje. *Seiberth i wsp.* stwierdzili, że wentylacja mechaniczna stosowana powyżej 7 dni jest czynnikiem ryzyka rozwoju ROP (48). *Niwald i wsp.* uznali zarówno czas stosowania wentylacji mechanicznej, jak i CPAP za czynnik ryzyka rozwoju ROP. Ryzyko to było 5-krotnie wyższe u dzieci wentylowanych sztucznie powyżej 20 dni i 4-krotnie wyższe u dzieci, u których CPAP stosowano dłużej niż 5 dni (114). Czas stosowanego wsparcia oddechowego był jednym z trzech niezależnych czynników rozwoju ROP progowego w badaniu *EpiBel* (39). Był też istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji retinopatii w badaniach *Kumar i wsp.* oraz *Shah i wsp.* (45, 108). Inni autorzy wykazali, podobnie jak w przeprowadzonej analizie, zależność rozwoju i progresji ROP od liczby dni prowadzonej wentylacji mechanicznej (4, 28, 77, 78, 82, 131).

W ostatnich latach zaleca się u noworodków VLBW z zespołem zaburzeń oddychania stosowanie bezpośrednio po porodzie intubacji z podaniem surfaktantu dotchawiczo, a następnie wsparcie oddechowe typu nCPAP (Insure). Maksymalne

skrócenie czasu stosowania wentylacji mechanicznej ma na celu zmniejszenie występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz czasu tlenoterapii. Istnieją jednak doniesienia, że częstsze stosowanie nCPAP w zastępstwie wentylacji mechanicznej ma związek ze zwiększeniem częstości ROP (132, 133). Konieczne są dalsze badania oceniające potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania tej metody wsparcia oddechowego. Szukano również związku między stwierdzeniem zespołu zaburzeń oddychania oraz stosowaniem surfaktantu po porodzie, a późniejszym rozwojem retinopatii wcześniaków. W analizowanym badaniu nie wykazano powyższych zależności. Podobne obserwacje poczynili również inni autorzy (37, 39, 77, 78, 83). Jednak część badań wykazuje, że ZZO jest czynnikiem predysponującym do rozwoju retinopatii wcześniaczej (63, 108, 131). *Kumar i wsp.* oraz *Lad i wsp.* stwierdzili nawet w wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej, że ZZO był niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju ROP progowego (45, 134). Podaż dotchawicza surfaktantu uznana została, za czynniki ryzyka w pracach *Gotz-Więckowskiej (28)*, *IKeda i wsp. (44)*, *Seibertha i wsp. (48)* oraz *Shah i wsp. (108)*.

Niedokrwistość u wcześniaków jest czynnikiem nasilającym hipoksję organizmu. Obniżenie ilości erytrocytów we krwi powoduje zmniejszenie ilości dostępnego tlenu, aż do poziomu krytycznego, kiedy konieczna jest transfuzja uzupełniająca masy erytrocytarnej (5). Istnieje szereg prac badających wpływ przetoczeń krwi na rozwój i progresję ROP. Większość potwierdza statystyczną zależność pomiędzy nimi a rozwojem ROP u wcześniaków urodzonych z masą ciała poniżej 1500 g (4, 5, 39, 44, 45, 135). Tylko w pojedynczych pracach nie stwierdzono wpływu ilości uzupełniających transfuzji ME na progresję ROP (131, 136). W badanej grupie analizie poddano liczbę przetoczeń krwi oraz czas pierwszego podania ME. Znalezione wyraźną zależność pomiędzy liczbą przetoczeń i czasem pierwszego podania ME a progresją ROP. Przynajmniej 4-krotna podaż ME u dziecka była czynnikiem predykcyjnym rozwoju choroby. Przetoczenie krwi 7-8 razy trzykrotnie zwiększało szansę rozwoju zaawansowanego ROP w porównaniu do grupy dzieci o mniej nasilonej niedokrwistości (OR=3,02;95%CI:1,23-7,44), a podaż ME przeszło ośmiokrotna aż 22 razy (OR=22,5;95%CI:2,75-176,78). Pierwsze przetoczenie uzupełniające masy erytrocytarnej w ciągu 7 dni od porodu również okazało się być czynnikiem ryzyka progresji ROP. Podobne obserwacje poczyniła *Kornacka i wsp.*, którzy stwierdzili statystycznie większą ilość przetoczeń uzupełniających krwi u

pacjentów z ROP I° i II° oraz ROP zaawansowanym w porównaniu do grupy dzieci bez cech retinopatii, jak również wcześniejszy czas pierwszego podania ME (128). Te same korelacje znaleźli w swojej pracy *Dani i wsp.* z Włoch (137). *Gotz-Więckowska* także wykazała związek istotny statystycznie całkowitej liczby przetoczeń krwi z rozwojem i przebiegiem ROP (28). *Głowacka i wsp.* uznali ilość transfuzji uzupełniających krwi w pierwszym miesiącu życia za istotną statystycznie dla rozwoju ROP, ale nie wykazali różnic pomiędzy grupami różniącymi się stopniem zaawansowania choroby (37). Wpływ wczesnego podania ME na rozwój retinopatii wcześniaków tłumaczy się zamianą hemoglobiny płodowej na hemoglobinę typu dorosłego. Ta ostatnia, bowiem trudniej niż hemoglobina płodowa wiąże tlen w płucach, ale łatwiej oddaje go tkankom, także w obrębie naczyń siatkówki, wywołując uwalnianie znacznych ilości wolnych rodników tlenowych. Natomiast im większa całkowita podaż koncentratu krwinek czerwonych, tym wyższy poziom żelaza w surowicy. Z przemianą żelaza związana jest reakcja Fentona, w wyniku której również powstają reaktywne formy tlenu (128). Niedokrwistości wcześniaków prawie zawsze towarzyszy spadek poziomu retikulocytów i endogennej produkcji erytropoetyny. Wysłunięto, więc hipotezę, że podaż rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (Rh-EPO) noworodkowi urodzonemu przedwcześnie może zmniejszyć ilość wykonywanych przetoczeń ME i pośrednio zapobiec rozwojowi ROP. Większość badań naukowych nie potwierdziła tego przypuszczenia, a wręcz udowodniła, że szczególnie wczesna podaż erytropoetyny może być czynnikiem ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków (138, 139, 140). W dwóch pracach podaż Rh-EPO została uznana za niezależny czynnik progresji ROP (5, 141). Ze względu na małe korzyści wynikające z wczesnej (do 7 doby życia) podaży leku w porównaniu do późniejszej terapii (8-28 doba) oraz zwiększone ryzyko rozwoju retinopatii wcześniaków nie zaleca się wczesnego stosowania erytropoetyny (138). W analizowanej pracy nie stwierdzono zależności pomiędzy leczeniem erytropoetyną a progresją ROP. Związane to mogło być z faktem, że w powyższym ośrodku neonatologicznym nie stosowano wczesnej podaży leku. Pacjentom rozpoczynano podawanie Rh-EPO średnio w 7-8 tygodniu życia, a więc bardzo późno i w przeciwieństwie do ilości wykonywanych transfuzji uzupełniających krwi, podaż erytropoetyny nie miała wpływu na przebieg ROP. Niektórzy autorzy, podobnie jak w analizowanym materiale, nie znaleźli związku pomiędzy leczeniem EPO a ROP (142, 143). *Radziszewska i wsp.* wyciągnęli jednak ze swoich badań wniosek przeciwny. Stwierdzili, że dzięki podaży Rh-EPO udało się ograniczyć ilość

transfuzji krwi u wcześniaków < 35 tygodnia życia, co przyczyniło się do spadku częstości występowania ROP z 19,5% w 2004 do 10,4% w 2006 (144).

Zakażenia drobnoustrojami są bardzo często spotykane na oddziałach leczących wcześniaki ze względu na niską odporność immunologiczną pacjentów oraz stosowane inwazyjne procedury lecznicze. Wczesne rozpoznanie oraz właściwa antybiotykoterapia mogą zapobiec rozwojowi najcięższej postaci zakażenia jaką jest sepsa. Większości opracowań skupia się na ustaleniu związku pomiędzy zakażeniem uogólnionym a ROP. Stwierdzono, że w przebiegu sepsy dochodzi do wzrostu aktywności makrofagów, co przyczynia się do zwiększenia produkcji wolnych rodników tlenowych i uszkodzenia siatkówki (14, 15). W polskich badaniach wpływ uogólnionego zakażenia bakteryjnego na rozwój ROP wykazała *Rutkowska* (6), *Gotz-Więckowska* (28), *Łuniewska i wsp.* (78) i *Kołodziejczak i wsp.* (79). Znamiennej korelacji pomiędzy chorobami nie stwierdziła natomiast *Głowacka i wsp.* (37) i *Behrendt i wsp.* (77). W niniejszej pracy wystąpienie sepsy okazało się być jednym z niezależnych czynników rozwoju ROP zaawansowanego. Wraz z jej wystąpieniem ryzyko progresji choroby wzrasta 3-krotnie (OR=2,90;95%CI:1,05-8,02). Autorzy zagraniczni również często znajdowali statystycznie istotny związek pomiędzy sepsą a rozwojem i progresją ROP (45, 108). W badaniu *Manzoni i wsp.* sepsa bakteryjna nie spowodowała zwiększenia przypadków ROP progowego wśród noworodków z ekstremalnie małą masą urodzeniową, w przeciwieństwie do sepsy grzybiczej, która okazała się niezależnym czynnikiem rozwoju choroby (145). Znaczenie zakażenia grzybami, szczególnie wywołanego przez *Candida albicans* w indukowaniu ciężkich postaci retinopatii wcześniaków podkreśla się w wielu opracowaniach (46, 146, 147). *Bharwani i wsp.* wykonali meta-analizę ośmiu badań badających wpływ wystąpienia uogólnionej infekcji grzybiczej na rozwój ROP u noworodków VLBW. Stwierdzili oni wyraźny związek pomiędzy zakażeniem a rozwojem retinopatii we wszystkich jej stopniach (40). *Karłowicz i wsp.*, chociaż wysunęli wniosek, że kandydemia nie jest niezależnym czynnikiem rozwoju ROP progowego, jednak częściej obserwowali to powikłanie w grupie dzieci z sepsą grzybiczą (33% v 10%) (148). W badanej populacji nie obserwowano zakażeń uogólnionych wywołanych *Candida albicans*. Tylko u jednego dziecka stwierdzono wrodzone uogólnione zakażenie *Candida glabrata*. U pacjenta rozwinął się ROP leczony laseroterapią z dobrym efektem. Rzadkie występowanie zakażeń grzybiczych w badanej populacji dzieci wiązać należy ze

stosowaniem profilaktyki przeciwgrzybiczej u wszystkich dzieci poddanych terapii antybiotykowej.

W literaturze światowej rzadko znajduje się prace badające związek pomiędzy innymi rodzajami zakażeń a rozwojem ROP. Jedynie *Kumar i wsp.* stwierdzili, że zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest niezależnym czynnikiem rozwoju zaawansowanych postaci ROP (45). W niniejszej pracy nie znaleziono istotnego statystycznie związku pomiędzy wystąpieniem zapalenia płuc, zakażeniem układu moczowego oraz zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych a progresją ROP. W diagnostyce stanów zapalnych bardzo przydatna jest ocena poziomu markerów stanu zapalnego we krwi pacjenta jak: CRP i prokalcytonina. W badanej populacji podwyższony poziom CRP statystycznie istotnie częściej obserwowano w grupie II noworodków. Podobne obserwacje poczynili *Ikeda i wsp.*, którzy wykazali istotny związek między występowaniem wysokiego poziomu CRP a ROP (44).

Żółtaczka noworodków często występuje w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie. Jej stopień nasilenia zależy od stopnia dojrzałości wątroby i innych współistniejących chorób. Jako metodę leczenia najczęściej stosuje się fototerapię. W przypadku braku efektu leczniczego - transfuzję wymienną krwi. Bilirubina ze względu na właściwości antyoksydacyjne może być potencjalnym czynnikiem ochronnym w ROP. *Seiberth i wsp.* oraz *Kao i wsp.* potwierdzili w swoich badaniach jej korzystny efekt na zmniejszenie częstości występowania ROP w populacji wcześniaków VLBW (48, 149). Z teorią tą nie zgadzają się *Milner i wsp.*, którzy wskazują, że podwyższony poziom bilirubiny we krwi nie tylko nie ma działania ochronnego, ale może być czynnikiem rozwoju ROP 3° i 4° (51). Inni autorzy nie znaleźli związku pomiędzy żółtaczką a rozwojem ROP (22, 28, 37, 131). W przeprowadzonej analizie również nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy hiperbilirubinemią i stosowaniem fototerapii u wcześniaków, a progresją ROP. Częściej natomiast dzieci z ciężkimi postaciami ROP wymagały wykonania transfuzji wymiennej z powodu hiperbilirubinemii: odpowiednio 5 dzieci (6,7%) z grupy II i 1 dziecko z grupy I (1,7%). Różnica ta okazała się jednak nieistotna statystycznie.

Kolejnym analizowanym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji ROP było żywienie pozajelitowe. Noworodki z bardzo małą urodzeniową masą ciała, ze względu na niedojrzałość przewodu pokarmowego mają we wczesnym okresie życia problemy z tolerancją karmienia enteralnego. Szybkie wprowadzenie pełnego żywienia pozajelitowego umożliwia dzieciom prawidłowy wzrost i rozwój. *Fortes-Filho i wsp.*

oraz *Garcia-Serrano i wsp.* badali wpływ przyrostu masy ciała w ciągu 6 pierwszych tygodni życia na rozwój ROP zaawansowanego i stwierdzili, że zbyt mały przybór masy ciała sprzyja rozwojowi ROP progowego (150, 151). *Hellstrom i wsp.* stwierdzili, że słaby przerost masa ciała wcześniaka, obok niskiego poziomu IGF-1 jest czynnikiem rozwoju zaawansowanej retinopatii (63). Wiadomo jednak, że wraz z wydłużaniem się czasu stosowanego żywienia pozajelitowego wrasta ryzyko rozwoju ROP u wcześniaków (22, 37). W niniejszej pracy wykazano zależność między czasem stosowania, zarówno częściowego, jak i całkowitego żywienia pozajelitowego a progresją ROP. Stosowanie całkowitego żywienia pozajelitowego powyżej 14 dni wiąże się z częstszym wystąpieniem ROP wymagającego leczenia zabiegowego (OR=2,62;95%CI:1,04-6,61), a utrzymanie go powyżej 21 dni zwiększa szansę rozwoju choroby aż 13,8-krotnie. Średnia ilość dni TPN wyniosła w grupie I - 9,14, a w grupie II - 16,4. Dla progresji choroby istotne statystycznie jest również stosowanie częściowego żywienia pozajelitowego powyżej 21 dni (OR=3,08;95%CI: 1,39-6,84).

5.2.3 Powikłania chorobowe wcześniactwa jako czynnik ryzyka progresji ROP

Choroby przebyte we wczesnym okresie życia oraz powikłania będące ich następstwem odgrywają ważną rolę w powstaniu i nasileniu zmian naczyniowych na dnie oka i często współistnieją z retinopatią wcześniaków. Do najgroźniejszych należą: dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), martwicze zapalenie jelit (NEC), przetrwały przewód tętniczy (PDA) i krwawienia do OUN (IVH). Wykazano ścisłą współzależność między rozwojem ROP a wystąpieniem dysplazji oskrzelowo-płucnej (4, 28, 47, 77, 79). Choroba ta wiąże się z koniecznością długotrwałej podaży tlenu, a często także z koniecznością stosowania wentylacji mechanicznej. Jak już wcześniej wspominałam, u noworodka z masą ciała poniżej 1500 g układy antyoksydacyjne są słabo rozwinięte i nawet niewielka ilość tlenu może uszkadzać naczynia siatkówki. Konieczność stosowania tlenoterapii w 36 tygodniu wieku skorygowanego również została uznana za czynnik ryzyka rozwoju ROP przez *Shah i wsp.* oraz w badaniu *EpiBel* (108, 37). W pracy *Giaros i wsp.* BPD została, obok wieku płodowego, uznana za niezależny czynnik rozwoju retinopatii wcześniaków (152). W analizowanej grupie dysplazja oskrzelowo-płucna statystycznie częściej występowała u dzieci z retinopatią wcześniaczą wymagającą leczenia, nie była jednak niezależnym czynnikiem rozwoju choroby. Iloraz szansy rozwoju ROP zaawansowanego w przebiegu BPD wyniósł 3,5.

Lekami, które efektywnie wpływają na ograniczenie zapalenia w płucach w przebiegu BPD są steroidy stosowane dożylnie jak: Dexametazon, Celeston czy rzadziej stosowany Hydrokortyzon. W literaturze światowej często podnoszona jest jednak kwestia działań ubocznych tych leków jak: przejściowa hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, krwawienia z przewodu pokarmowego, zwiększenie częstości występowania infekcji, NEC, ROP oraz uszkodzeń OUN (16, 37). *Smolkin i wsp. i Karna i wsp.* stwierdzili, że w grupie noworodków urodzonych z masą ciała poniżej 1500 g częściej steroidy dożylnie podawano dzieciom z ROP zaawansowanym (47, 153). *Karna i wsp.* wskazuje, że włączenie leczenia steroidami podanymi pozajelitowo powyżej 3 tygodnia życia, na okres czasu 2 tygodni lub dłużej, zwiększa ryzyko wystąpienia ROP zaawansowanego 4-krotnie (OR=4,09, 95% CI:1,52-11,03) (153). Podobne badania wykonane w grupie noworodków z urodzeniową masą ciała < 1000 g wykazały, że postnatalna podaż steroidów jest niezależnym czynnikiem rozwoju ROP progowego (46, 154). Badania belgijskie *EpiBel*, dotyczące noworodków skrajnie niedojrzałych (≤ 26 t.c.) potwierdzają powyższe spostrzeżenie (39). W analizowanym materiale badano częstość stosowania leczenia steroidami podanymi dożylnie i wziewnie w obu grupach dzieci. W analizie jednoczynnikowej wykazano istotny statystycznie wpływ steroidów podawanych dożylnie na progresję retinopatii (OR=2,59, 95%CI: 1,76-5,32). Podaż steroidów wziewnie również miała statystycznie istotny wpływ na wystąpienie ROP wymagającego leczenia ($p=0,04$), ale siła korelacji pomiędzy ich stosowaniem i retinopatią była słaba. Steroidy zastosowane wziewnie rzadko są przedmiotem badań poszukujących czynników ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków. Jedynie *Smolkin i wsp.* stwierdzili ich niekorzystny wpływ na rozwój ROP (47). Wszystkie powyższe przytoczone prace dotyczące związku pomiędzy podażą steroidów a rozwojem ROP były badaniami jednośrodkowymi. *Halliday i wsp.* zebrał w bazie Cochrane wszystkie randomizowane badania z lat 1966 - 2008, w których analizowano wpływ wczesnej (do 7 dni) i późnej (powyżej 7 dni) postnatalnej podaży steroidów wcześniakom na rozwój ROP. Stwierdził, że wczesne leczenie kortykosteroidami zmniejszało ryzyko wystąpienia BPD i PDA, ale nie wpłynęło znacząco na rozwój ROP, czy innych przewlekłych powikłań wcześniactwa (155). Późna podaż steroidów zwiększała statystycznie obecność ROP zaawansowanego u wcześniaków, ale nie powodowała częstszego wystąpienia ślepoty u tych dzieci (156). Biorąc pod uwagę korzyści, jak i powikłania związane z powyższym leczeniem należy

je rozważać indywidualnie, w zależności od stanu dziecka i występujących u niego powikłań chorobowych.

Martwicze zapalenie jelit (NEC) było często stwierdzanym powikłaniem w badanej grupie (24,8%). Statystycznie częściej obserwowano je wśród pacjentów z ROP zaawansowanym. W wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej NEC okazał się być niezależnym czynnikiem progresji ROP w grupie dzieci urodzonych do 28 t.c. (OR=3,88;95%CI:1,1-13,71). Jeszcze większą zależność stwierdzono między wystąpieniem perforacji przewodu pokarmowego w przebiegu NEC wymagającego leczenia chirurgicznego a progresją ROP. Powikłanie to obserwowano wyłącznie w grupie II dzieci, u 9 pacjentów (12%). Podobne korelacje znaleźli w swoich pracach *Gotz-Więckowska* (28), *Kumar i wsp.* (45) oraz *Niwald i wsp.* (157). Wpływu NEC na rozwój ROP nie potwierdzili *Behrendt i wsp.* (77), a *Seiberth i wsp.* stwierdzili nawet, że obecność martwiczego zapalenia jelit obniżała częstość wystąpienia ROP u wcześniaków (48). W badaniu *EpiBel* nie znaleziono związku między perforacją przewodu pokarmowego w przebiegu NEC a ROP progowym (39).

Kolejnym powikłaniem chorobowym, które w analizowanej populacji dzieci okazało się być czynnikiem progresji ROP jest istotny hemodynamicznie przetrwały przewód tętniczy. U wcześniaków, w przeciwieństwie do noworodków urodzonych o czasie, PDA obserwowany jest bardzo często. Ze względu na związane z drożnością przewodu tętniczego istotne zaburzenia hemodynamiczne, PDA powinien być leczony farmakologicznie lub chirurgicznie. W badanej grupie leczenie farmakologiczne (Ibuprofen) w latach 2007-2009 nie było stosowane rutynowo u wszystkich noworodków z rozpoznanym PDA, z tego względu nie ujęto go w badaniu. Wcześniaki z istotnym hemodynamicznie przetrwałym przewodem tętniczym kwalifikowane były przez kardiochirurga do zamknięcia chirurgicznego. Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy tym powikłaniem, a progresją ROP do postaci zaawansowanej. Na 19 dzieci leczonych chirurgicznie, aż 17 należało do grupy II. Byli to pacjenci z najmniejszą urodzeniową masą ciała. Ich średni wiek płodowy wyniósł 26,3 tygodni ciąży, a masa ciała 829 g. W powyższym badaniu ligacja chirurgiczna PDA nie była niezależnym czynnikiem progresji ROP, ale znacząco zwiększała szansę rozwoju postaci zaawansowanej choroby (OR=6,11; 95% CI:1,27-29,33). *Kumar i wsp.* uznali PDA za niezależny czynnik rozwoju ROP (45). Jego wpływ na rozwój i progresję

choroby potwierdzili też inni autorzy (6, 131). *Mosalli i wsp.* (158) oraz autorzy badań *EpiBel* (39) nie znaleźli natomiast związku pomiędzy ligacją chirurgiczną DA a rozwojem ROP zaawansowanego. Również polscy autorzy: *Gotz-Więckowska* (28), *Łoniewska* (78) i *Niwald* (157) nie wykazali korelacji pomiędzy PDA a rozwojem i progresją ROP.

Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności krwawienia do komór mózgu są częstym przedmiotem badań poszukujących czynników etiologicznych rozwoju ROP. Zdecydowana większość autorów znalazła związek pomiędzy obecnością zaawansowanego krwawienia do OUN (IVH III° i IV°) a rozwojem lub progresją ROP (5, 28, 37, 45, 77, 108, 157). *Lad i wsp.* (134) oraz *Praveen i wsp.* (159) stwierdzili w swoich pracach, że krwawienia do OUN są niezależnym czynnikiem rozwoju ROP każdego stopnia. Znalazły się jednak badania, które negują te spostrzeżenia (39, 78, 79). W przedstawionym badaniu analiza wieloczynnikowa wykazała, że IVH III° i IV° okazały się niezależnymi istotnymi statystycznie czynnikami progresji retinopatii wcześniaków (OR=3,84;95%CI:1,37-10,73). Obecne one były aż u 40% pacjentów z grupy II i u 12% z grupy I. Natomiast krwawienia do OUN stopnia I i II nie miały wpływu na stopień zaawansowania retinopatii.

Pozostałe powikłania: odma opłucnowa, cholestaza wewnątrzwątrobową, leukomalacja okołoporodowa czy wodogłowie pokrwotoczne rzadko były przedmiotem badań. W powyższej pracy tylko wodogłowie pokrwotoczne stwierdzono statystycznie częściej u dzieci z ROP zaawansowanym. Wszystkie noworodki z tym powikłaniem wymagały leczenia laseroterapią. Pozostałe zaburzenia chorobowe nie miały wpływu na progresję choroby. Podobne obserwacje dotyczące odmy opłucnowej mieli *Gotz-Więckowska* (28) i *Seiberth i wsp.* (48). W badaniu *EpiBel* analizowano wpływ cholestazy wewnątrzwątrobowej i leukomalacji okołokomorowej na progresję ROP, jednak korelacji pomiędzy nimi nie wykazano (39). Nie znaleziono żadnej pracy analizującej zależność rozwoju ROP od obecności wodogłowia pokrwotocznego.

Z analizy powyższych czynników wpływających na występowanie retinopatii wcześniaków wynika, że zmiany w schematach leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie takich jak: ograniczanie podaży tlenu, ME, zapobieganie zakażeniom, stosowanie nowoczesnych metod wsparcia oddechowego mogą przyczynić się do

obniżenia liczby pacjentów z zaawansowanymi postaciami ROP. Nie uda się jednak całkowicie zapobiec występowaniu tej choroby, szczególnie u noworodków urodzonych poniżej 26 tygodnia ciąży. Fotokoagulacja laserowa jest nadal najlepszą metodą zapobiegającą rozwojowi zmian naczyniowych w siatkówce, chociaż nie do końca skuteczną w leczeniu ciężkich postaciach ROP, szczególnie zlokalizowanych w strefie I. Na świecie prowadzone są obecnie badania mające na celu łączenie leczenia zabiegowego z leczeniem farmakologicznym. Jednym ze sposobów, opisanym przez polskich autorów jest wprowadzenie od 1 doby życia do żywienia pozajelitowego, emulsji tłuszczowych zawierających olej rybi (DHA) (160). Kolejnym, iniekcje do ciała szklanego humanizowanych przeciwciał anti-VEGF (Bevacizumab). Lek ten podawany był w dawce 0,5-0,625 mg, z dobrym efektem dzieciom z zaawansowaną retinopatią wcześniaków, zlokalizowaną w strefie I lub z towarzyszącym krwawieniem doszklanym zmniejszającym wizualizację siatkówki (161, 162, 163). Zaletą tej metody leczniczej jest możliwość stosowania jej u wszystkich wcześniaków, również w ciężkim stanie ogólnym oraz uniknięcie intubacji pacjentów i stosowania mechanicznej wentylacji. Nowoczesne leczenie farmakologiczne ROP, choć obiecujące, nie jest jeszcze stosowane rutynowo i konieczne jest prowadzenia dalszych prac badających korzyści i powikłania wynikające z jego stosowania (164).

6. Wnioski

1. Częstość występowania retinopatii wcześniaków w grupie dzieci urodzonych ≤ 32 tygodnia ciąży, z masą ciała ≤ 1500 g wyniosła 53,6%. U 30,2% pacjentów rozwinęła się zaawansowana postać retinopatii wcześniaków wymagająca leczenia zabiegowego.
2. Wiek ciążowy oraz urodzeniowa masa ciała noworodka okazały się istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków, jak i jego progresji do postaci zaawansowanej.
3. Niezależnymi czynnikami ryzyka, mającymi istotny statystycznie wpływ na stopień zaawansowania ROP były: masa urodzeniowa ciała ≤ 750 g, wentylacja mechaniczna stosowana powyżej 28 dni, krwawienie do OUN III° i IV° oraz wystąpienie zakażenia uogólnionego.
4. Niezależnymi czynnikami ryzyka progresji ROP w grupie noworodków urodzonych do 28 tygodnia ciąży były: krwawienie z dróg rodnych matki, długotrwała wentylacja mechaniczna > 28 dni oraz martwicze zapalenie jelit, a w grupie dzieci urodzonych powyżej 28 t.c. jedynie wentylacja mechaniczna stosowana powyżej 14 dni.
5. Najczęściej stosowaną metodą leczniczą była fotokoagulacja laserowa, a skuteczność leczenia oceniono na 93,9 %.
6. Niepowodzenie leczenia, pod postacią częściowego lub całkowitego odwarstwienia siatkówki stwierdzono wyłącznie u najmniejszych pacjentów urodzonych do 26 tygodnia ciąży, u których zmiany naczyniowe zlokalizowane były w strefie I siatkówki.

7. Streszczenie

Wprowadzenie

Retinopatia wcześniaków (ROP) jest to choroba wazoproliferacyjna siatkówki występująca u noworodków urodzonych przedwcześnie, związana z uszkodzeniem niedojrzałych naczyń krwionośnych siatkówki i pojawieniem się patologicznych proliferacji naczyniowo-włóknistych. Istnieje szereg czynników mających wpływ na rozwój choroby, z których najważniejszymi są: mała masa urodzeniowa ciała i niski wiek płodowy. Choroba może ulec samoistnemu wyleczeniu lub pozostawić powikłania: od niewielkiej krótkowzroczności do całkowitej ślepoty. Pomimo postępu w opiece nad noworodkiem, retinopatia wcześniaków jest nadal często występującym powikłaniem wcześniactwa i zagraża prawidłowemu rozwojowi dziecka przedwcześnie urodzonego. Dane epidemiologiczne mają duże znaczenie w ocenie stopnia zagrożenia chorobą. Niezbędne jest więc prowadzenie badań we własnym ośrodku neonatologicznym, mające na celu próbę identyfikacji dzieci zagrożonych wystąpieniem ROP. Zarówno neonatolodzy, jak i okuliści zajmujący się długofalową opieką nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie powinni poznać naturalny przebieg choroby.

Cele pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania retinopatii wcześniaków oraz czynników ryzyka jej rozwoju u noworodków urodzonych przedwcześnie. Analizie poddano również stopień nasilenia ROP oraz wyniki leczenia laseroterapią. Podjęto próbę znalezienia niezależnych czynników ryzyka mających istotny statystycznie wpływ na stopień zaawansowania choroby.

Materiał i metoda

Materiał do badania stanowiła dokumentacja medyczna noworodków hospitalizowanych w Oddziale Neonatologii w Szpitalu Specjalistycznym św. Wojciecha w Gdańsku w latach 2007-2009. Do badania włączono 248 dzieci urodzonych przedwcześnie ≤ 32 tygodnia ciąży z masą urodzeniową ciała ≤ 1500 g. Metodę oparto na retrospektywnej analizie danych zawartych w historii choroby noworodka.

U 133 pacjentów rozpoznano retinopatię wcześniaków. Noworodki te podzielono na dwie grupy: pierwszą grupę stanowili pacjenci z ROP łagodnym (ROP 1° i 2°), drugą dzieci z zaawansowaną postacią ROP wymagającą leczenia zabiegowego. Badano korelację pomiędzy stopniem zaawansowania ROP a urodzeniową masą ciała i wiekiem ciążowym. Oceniono częstość stosowania laseroterapii w poszczególnych grupach wiekowych i wagowych. Zebrano i analizowano wybrane czynniki ryzyka wystąpienia ROP oraz podjęto próbę wykazania zależności pomiędzy nimi, a progresją choroby do postaci wymagającej leczenia. Podstawową metodą stosowanego leczenia zabiegowego była panretinalna fotokoagulacja laserowa przy zastosowaniu lasera diodowego.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie. Do analizy wykorzystano program STATISTICA.10.0. Ocena rozkładu parametrów ilościowych przeprowadzona została w oparciu o histogramy oraz test Shapiro – Wilka. Do porównania parametrów ilościowych zastosowany został Test U Manna – Whitneya i Kruskala - Wallisa, natomiast do porównania parametrów jakościowych wykorzystany został test zgodności Pearsona χ^2 . Za poziom istotności przyjęto $p \leq 0,05$. W celu wyodrębnienia niezależnych czynników ryzyka progresji ROP przeprowadzono wieloczynnikową analizę metodą regresji logistycznej.

Wyniki

Retinopatię wcześniaków rozpoznano u 133 noworodków urodzonych przedwcześnie, czyli u 53,6% badanej grupy. U 58 dzieci (23,4%) wystąpiła łagodna postać ROP, a u 75 (30,2%) rozwinęła się zaawansowana retinopatia wymagająca leczenia. Średnia urodzeniowa masa ciała wcześniaków, u których rozwinęła się retinopatia wymagająca leczenia (grupa II) wyniosła 885 g, a wiek ciążowy 26,9 tygodni. Noworodki z łagodną postacią ROP (grupa I) urodziły się z średnią masą ciała 1007 g, w średnio 28,0 tygodniu ciąży. Dzieci, u których nie doszło do rozwoju choroby, miały znacznie większą urodzeniową masę ciała -1267 g, a ich średni wiek ciążowy wyniósł 30,0 t.c.. Retinopatia była rozpoznawana średnio w 8 tygodniu życia. Średni wiek skorygowany, w którym rozpoznano ROP wyniósł w obu podgrupach 35,8 tygodni.

U 74 pacjentów zastosowano laserową fotokoagulację przezręczniczną, u jednego krioterapię. U wszystkich wcześniaków zabieg wykonano w obu oczach. U 13 noworodków (5,2%) konieczne było uzupełniające powtórzenie fotokoagulacji.

Skuteczność leczenia oceniono na 93,9%. Dzieci były leczone średnio w 12,1 tygodniu życia. Średni skorygowany wiek pacjentów w dniu leczenia wyniósł 38,9 tygodni ciąży.

Stwierdzono istotną statystyczną zależność pomiędzy rozwojem i progresją ROP a masą urodzeniową ciała pacjentów. Wśród 27 noworodków z masą ciała ≤ 750 g retinopatię stwierdzono u 100%, 88,8% wymagało leczenia zabiegowego. W tej grupie znalazło się 5 pacjentów, u których obserwowano niepowodzenie leczenia. W grupie 72 badanych wcześniaków o masie ciała 751-1000 g ROP stwierdzono u 90,2%, leczonych było 43,0%. U jednego doszło do całkowitego odwarstwienia siatkówki.

Podobną zależność wystąpiła pomiędzy rozwojem i zaawansowaniem ROP a wiekiem ciążowym. Wśród 20 noworodków urodzonych w 23-25 tygodniu ciąży u wszystkich (100%) rozpoznano chorobę, 75% było leczone. W grupie 99 noworodków urodzonych w 26-28 tygodniu ciąży ROP stwierdzono u 77 (77,7%), laseroterapię wykonano u 48 (48,5%).

Czynnikami predykcijnymi rozwoju ROP zaawansowanego ($p \leq 0,05$) okazały się: perinatalne czynniki ryzyka - wiek ciążowy < 28 t.c., urodzeniowa masa ciała ≤ 950 g i krwawienie z dróg rodnych matki, czynniki ryzyka występujące w trakcie hospitalizacji: długotrwała tlenoterapia > 28 dni, wentylacja mechaniczna stosowana > 7 dni, wysoka liczba przetoczeń uzupełniających masy erytrocytarnej (powyżej 4), pierwsze przetoczenie ME ≤ 7 dni, stosowanie steroidów postnatalnie, poziom CRP > 54 mg/l, małopłytkowość, obecność sepsy, całkowite żywienie pozajelitowe stosowane > 14 dni i częściowe żywienie pozajelitowe > 21 dni. Powikłania chorobowe wcześniactwa takie jak: martwicze zapalenie jelit, przetrwały przewód tętniczy wymagający ligacji chirurgicznej, krwawienia III° i IV° do OUN, wodogłowie pokrwotoczne oraz dysplazja oskrzelowo-płucna również miały istotny statystycznie wpływ na przebieg choroby.

Niezależnymi czynnikami ryzyka, mającymi istotny statystycznie wpływ na stopień zaawansowania ROP w całej badanej populacji okazały się: masa urodzeniowa ciała ≤ 750 , IMV > 28 dni, IVH III° i IV° oraz sepsa. Natomiast w grupie dzieci urodzonych do 28 tygodnia ciąży: krwawienie z dróg rodnych matki, IMV > 28 dni i NEC.

8. Summary

Introduction

Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative disorder of the retina occurring at the premature infants. ROP is two-phase disease and it results from hypoxic neovascularisation. There exist a series of factors affecting the development of disease from which the most important are: extremely low birth weight, low fetal age and oxygen supplementation. The disease might be cured self-contained or leave complications: from small shortsightedness to total blindness. Despite of advances in neonatology retinopathy of prematurity is still an often reason of visual impairment in the population of children. Epidemic data has huge significance in learning about ROP course. It seems to be advantage to conduct research in own neonatal unit to identify infants threatened by ROP. Oculists as well as neonatologists dealing with neonatal intensive care should know the natural course of illness.

Purpose

The aim of this study was to investigate the incidence of retinopathy of prematurity as well as risk factors of its development in VLBW infants. The stage of ROP and results of laser photocoagulation were analysed. The attempt to find independent risk factors of threshold ROP was performed.

Patients and methods

The research covered medical records of infants hospitalised in the NICU of the Hospital of St. Wojciech in Gdańsk in period 2007-2009. The study was executed on 248 premature infants born with GA \leq 32 and body weight \leq 1500 g. The method was based on retrospective analysis of data included in patient's records.

Retinopathy of prematurity was diagnosed in 133 patients. Those infants were divided into two groups: group I - consisted of patients with mild ROP 1° and 2°, group II – consisted of children with severe ROP, who required laser photocoagulation. Correlation between the stage of ROP and birth weight and gestational age was investigated. Frequency of laser photocoagulation in GA and weight sub-categories was assessed. Selected risk factors of ROP development were gathered and analysed. The interactions between independent risk factors and severity of ROP was examined. The basic method used for treatment was diode laser photocoagulation.

For statistical analysis STATISTICA 10.0 software was used. Assessment of distribution of continuous variables was based on histograms and Shapiro – Wilk test. To compare continuous variables U Mann–Whitney and Kruskal-Wallis tests were made, whereas to compare categorical variables χ^2 Pearson test or Yates test were used. As the level of significance $p \leq 0,05$ was assumed. In order to find independent risk factors of development of ROP multiply logistic regression analysis was made.

Results

Retinopathy of prematurity was diagnosed in 133 neonates (53,6%). The incidence of mild ROP was 23,4% (58 infants) and severe ROP which required laser photocoagulation - 30,2% (75 infants). The mean weight of neonates with severe ROP was 885 g and with mild ROP 1008 g. The mean GA was 26,9 weeks in group II and 28,0 in group I. Respectively infants without ROP were bigger and were born with weight 1267 g. Their GA was 30,0 weeks. Retinopathy was first recognized in 8 week of life and in a mean of 35,8 weeks postmenstrual age. Seventy four patients were treated with laser photocoagulation, one with cryotherapy. The criteria for choosing ROP treatment were based on ETROP study. The both eyes were treated in every case. 13 neonates (5,2%) needed laser photocoagulation twice. A favorable structural outcomes occurred in 93,9% of eyes treated. The infant had laser therapy in mean 12,1 week of life (38,9 weeks postmenstrual age).

There was significant correlation between ROP development and very low birth weight. Among 27 premature infants born with weight 750 g or less 100% had ROP and 88,8% were treated. The fifth patients from this group had unfavorable outcomes. ROP was diagnosed in 90,2% infants in weight group 751-1000 g, 43% had laser photocoagulation. The same statistic correlation was find between GA and stage of ROP. All infants (20) born between 23 and 25 week of gestational age developed ROP and 75 % had laser photocoagulation . Among 99 neonates with GA 26-28 weeks 77 (77,7%) had any stage of ROP and 48 (48,5%) were treated.

In monovariate analysis such risk factors to develop severe ROP were documented ($p \leq 0,05$): perinatal risk factors - low gestational age ≤ 28 weeks, extremely low birth weight ≤ 950 g and mother's vaginal hemorrhage, risk factors during hospitalization –duration of oxygen therapy more than 28 days, duration of mechanical ventilation > 7 days, blood transfusions > 4 , first blood transfusion before 7

day of life, postnatal steroid administration, sepsis, maximum CRP > 54 mg/l, duration of total parenteral nutrition > 14 days and partial parenteral nutrition > 21 days. There was also significant difference between frequency of NEC, surgically treated PDA, IVH stage III and IV, hydrocephalus and BPD in both groups of patients .

The independent risk factors of severe ROP find in the multivariate analysis were: extremely low birth weight \leq 750 g, mechanical ventilation > 28 days, intracranial hemorrhages grade III or IV and sepsis. The independent risk factors of severe ROP in group of infants with GA \leq 28 were: mother's vaginal hemorrhage, mechanical ventilation > 28 days and necrotic enterocolitis.

9. Piśmiennictwo

1. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al.: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991 Nov;98(11):1628-40.
2. The incidence and course of retinopathy of prematurity: Findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 2005; 16:15-23.
3. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G et al.: Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1122-6.
4. Lala-Gitteau E, Majzoub S, Saliba E, Pisella PJ: Epidemiology for retinopathy of prematurity: risk factors in the Tours hospital (France). *J Fr Ophthalmol* 2007;30(4):366-73.
5. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L et al.: Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* 2009;23:25-30.
6. Rutkowska M: Ocena rozwoju dzieci urodzonych przedwcześnie. Dwuletnie prospektywne badanie kohortowe. *Seminarium z Med. Per.* 2003;t.8: 46-49.
7. 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 for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:e518-25.
8. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM: Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002;86:696-700.
9. David K, Coats MD: Retinopathy of prematurity: involution, factors predisposing to retinal detachment, and expected utility of preemptive surgical reintervention. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:281-312.
10. Phelps DL: Retinopathy of prematurity. *Curr. Prob. Pediat.* 1992;22:349-371.
11. Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC: Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in school for blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol* 2011 Jun 7.
12. Prost ME: Główne przyczyny ślepoty i pogorszenia widzenia u dzieci oraz możliwości zapobiegania im i leczenia. *Pediatrica po Dyplomie* 2000;4(5):5-12.

13. Seroczyńska M, Grałek M: Analiza zmian przyczyn ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci i młodzieży-lata 1974-2004. *Med. Wieku Rozw.* 2007;11(2)cz.2:193-216.
14. Hautz W: Retinopatia wcześniaków. *Klinika Pediatryczna* 2005;13(1):16-24.
15. Niwald A, Grałek M, Czajkowski J, Orawiec B: Etiopatogeneza i czynniki ryzyka retinopatii wcześniaków. *Nowa Medycyna* 1997;7:3-9.
16. Modrzejewska M: Retinopatia wcześniaków-patogeneza i występowanie. *Ann Acad Med Stetinensis* 2006;52(1):67-72.
17. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S et al.: Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics* 2004;113:1653-7.
18. Chow LC, Wright KW, Sola A: Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.
19. Dolatowska K, Kędzińska M, Modrzejewska M: Retinopatia wcześniaków - przegląd piśmiennictwa. *Postępy w Neonatologii* 1999;299-306.
20. Pollan CH, RN, MSN, NNP-BC: Retinopathy of prematurity: an eye toward better outcomes. *Neonatal Network* 2009;28(2):93-101.
21. Dobrzańska A, Gaweł J, Prost M: Retinopatia wcześniaków. *Pediatrica Polska* 1998;73(11):1167-72.
22. Moll A, Grałek M: Wybrane czynniki etiopatogenetyczne w powstawaniu i rozwoju retinopatii wcześniaków. *Klinika Oczna* 2004;106(3): 360-63.
23. Chen J, Smith LEH: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-40.
24. Eric A, Pierce MD, Eliot D et al.: Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1219-28.
25. Machalińska A, Modrzejewska M, Dzieziejko V i wsp.: Ocena stężenia VEGF i IGF-1 we krwi obwodowej wcześniaków - próba korelacji z rozwojem retinopatii wcześniaków, implikacje kliniczne. *Klinika Oczna* 2009;111(10-12):302-5.
26. Smith L: Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Hormon & IGF Research* 2004;14:S140-4.
27. Drenser KA: Anti-angiogenic therapy in the management of retinopathy of prematurity. *Dev Ophthalmol* 2009;44:89-97.

28. Gotz-Więckowska A: Ocena wpływu wybranych czynników ryzyka na występowanie, przebieg i wyniki leczenia retinopatii wcześniaków. Uniwersytet Medyczny Poznań 2007.
29. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E et al.: Low IGF-1 suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. PNAS 2001;98(10):5804-8.
30. Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E et al.: Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and Insuline Growth Factor I. Arch Ophthalmol 2009;123(5):622-7.
31. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE: Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. Curr Opin Pediatr 2011;23(2):173-8.
32. Dorfman A, Dembinska O, Chemtob S, Lachapelle P: Early manifestation of postnatal hyperoxia on the retinal structure and function of the neonatal rat. Invest Ophtalmol Vis Sci 2008;49(1):458-66.
33. Saugstad OD, Aune D: In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 2010;100(1):1-8.
34. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled Trial. I:Primary Outcomes. Pediatrics 2000;105(2):295-310.
35. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2003;349(10):959-67.
36. Lloyd J, Skie L, Smith J: Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. Cochrane Data of Syst Rev 2008 (2)
37. Głowacka E, Kwinta P, Mitkowska I i wsp.: Czynniki ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków u pacjentów Oddziału Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersyteckiego Szpital Dziecięcego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Przegl Lekarski 2002;(59)Suppl 1: 86-90.
38. Leduc M, Kermorvant-Duchemin E, Checchin D et al.: Hypercapnia- and transarachidonic acid-induced retinal microvascular degeneration: implication in the genesis of retinopathy of prematurity. Med Sci (Paris) 2007;23(11):939-43.
39. Allegaert K, Coen K, Devlieger H et al.: Threshold retinopathy at threshold of viability: the Epibel Study. Br J Ophtalmol 2004;88:239-42.

40. Bharwani SK, Dhanireddy R: Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol* 2008;28(1):61-6.
41. Garg R: Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003;23:181-94.
42. Beardsall K, Dunger D: The physiology and clinical management of glucose metabolism in the newborn. *Endocr Dev* 2007;12:124-37.
43. Seroczyńska M, Rutkowska M, Hautz W: Schorzenia okulistyczne u dzieci przedwcześnie urodzonych. *Klin Pediatr* 2005;13(1): 52-8.
44. Ikeda H, Kuriyama S: Risk factors of retinopathy of prematurity requiring photocoagulation. *Jpn J Ohtalmol* 2004;48(1):68-71.
45. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R et al.: Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian J Pediatr* 2011;22.
46. Haroon Parupia MF, Dhanireddy R: Association of postnatal dexametasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001;21(4):242-7.
47. Smoklin T, Steinberg M, Sujov P et al.: Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta paediatr* 2008;97(3):322-6.
48. Seiberth V, Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity, a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(2):131-5.
49. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al.: Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group*. *N Engl J Med* 1998; 338(22):1572-6.
50. Kennedy KA, Fielder AR, Hardy RJ et al.: Reduced lighting does improve medical outcomes in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2001;139(4): 527-31.
51. Milner JD, Aly HZ, Ward LB et al.: Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003;23(3):208-11.

52. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V et al.: Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1697-1701.
53. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z et al.: Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiply birth. *Ophthalmology* 2007;114(2):321-4.
54. Hekker CD, O'shea M, Yao Q et al.: Human milk intake and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Cochr Centr Register* 2007;120(1):1-9.
55. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M: Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birth weight infants. *Pediatr Int* 2007;49(6):894-7.
56. Grałek M, Niwald A, Orawiec B: Obraz kliniczny retinopatii wcześniaków. *Nowa Medycyna* 1997;7:9-14.
57. Kańsky JJ: Retinopatia wcześniacza. *Okulistyka Kliniczna Wyd Med Urban & Partner* 1997:374-7.
58. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR: UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F240-4.
59. Modrzejewska M: Retinopatia wcześniaków-obraz kliniczny. Aktualne poglądy na temat profilaktyki i leczenia. *Ann Acad Med. Stetin* 2006;52(1):73-8.
60. Niwald A, Krajewski P, Grałek M i wsp.: Odległa ocena narządu wzroku u dzieci po krioterapii w przebiegu retinopatii wcześniaków. *Przegląd Pediatryczny* 2004;34(2):109-113.
61. Ackland P: Research for VISION 2020. *Community Eye Health* 2010;23(74):43-44.
62. Fierson WM, Palmer EA, Peterson RA et al.: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;108:809-11.
63. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E et al.: Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638-45.
64. Hautz W, Grałek M, Dobrzańska A, Trzebicka A: Okulistyczne badania przesiewowe w retinopatii wcześniaków - kryteria kwalifikacji w obserwacjach własnych. *Klinika Oczna* 2006;108(7-9):316-8.
65. Mathew MR, Fern AI, Hill R: Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies ? *Eye(Lond)* 2002;16(5):538-42.

66. Ho SF, Mathew MR, Vykes W, Lavy T Marshall T: Retinopathy of prematurity: an optimum strategy. ! AAPOS 2005;9(6):584-8.
67. Kamiński K, Sławska H: Wolne rodniki tlenowe i układy antyoksydacyjne w perinatologii. Klin Perinat i Ginek 1995;15:80-4.
68. Grałek M, Niwald A, Orawiec B i wsp.: Leczenie retinopatii wcześniaków-ROP. Nowa Medycyna 1997;7:17-24.
69. Nowak S: Wolne rodniki tlenowe w medycynie perinatalnej. Pediatria Polska 1995;70(10):795-800.
70. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophtalmol 1988;106(4):471-9.
71. Khwarg SI, Yu HG, Yu YS: The outcome of cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP) according to ROP location. Korean J Ophtalmol 1996;10(2):92-6.
72. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophtalmol 2003;121:1684-96.
73. Hautz W, Prost ME: Leczenia retinopatii wcześniaków za pomocą fotokoagulacji przy użyciu lasera diodowego. Klinika Oczna 2000;102(5): 355-9.
74. Oziębło-Kupczyk M, Antosiuk R, Bakunowicz-Łazarczyk A: Wyniki leczenia retinopatii wcześniaków laserem diodowym. Klinika Oczna 2005;10(10-12):620-1.
75. Jalali S, Kesarwani S: Outcomes of a Protocol-Based Management for Zone 1 Retinopathy of Prematurity: The Indian Twin Cities ROP Screening Program Report Number 2. Am J Ophthalmol 2011Apr;151(4):719-24.
76. Gotz-Więckowska A, Rydlewska-Fojut M: Występowanie i przebieg fazy aktywnej retinopatii wcześniaków u dzieci hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Neonatologii w Poznaniu. Klinika Oczna 2004, supl. 3;106:498-9.
77. Behrendt J, Karpe J: Częstość występowania i czynniki rozwoju retinopatii wcześniaków z bardzo małą urodzeniową masą ciała wentylowanych mechanicznie. Postępy Neonatologii 2002;2 (4):18-22.
78. Łoniewska B, Budny E: Czynniki ryzyka retinopatii wcześniaczej. Postępy Neonatologii 2002;2(4):52-7.

79. Kołodziejczak E, Kortecka M: Analiza występowania retinopatii u wcześniaków urodzonych w latach 1999-2001 w klinice Neonatologii Akademii Medycznej w Gdańsku. *Postępy Neonatologii* 2002;2(4):31-4.
80. Kowalewska M, Kawczyński P: Retinopatia wcześniacza-analiza czynników ryzyka u noworodków urodzonych przed 30 tygodniem ciąży. *Postępy w neonatologii* 2002;2(4); 27-30.
81. Flores-Santos R, Hernandez-Cabrera MA: Screening for retinopathy of prematurity: results of a 7-year study of underweight newborns. *Arch Med Res* 2007;38(4):440-3.
82. Huang ZN, Yin DM: Screening analysis of retinopathy of prematurity and treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2006 Jun;42(6):496-500.
83. Huo DM, Dong FT: Prevalance and risk factors of retinopathy of prematurity. *Zhongguo Yi Xuen Yuan Xue Bao* 2006 Aug;28(4):567-9.
84. Teed RG, Saunders RA: Retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *J AAPOS* 2009 Aug;13(4):370-3.
85. Austeng D, Kallen KB: Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophtalmol* 2009 Oct;127(10):1315-9.
86. Schumann RF, Barbisa AD: Incidence and severity of retinopathy of prematurity and its association with morbidity and treatments at Hospital Antonio Pedro from Universidade Federal Fluminense, between 2003 and 2006. *Arq Bras Oftalmol* 2010 Feb;73(1):47-51.
87. Markova A, Jurcukova M: Evaluation of risk factors of retinopathy of prematurity genesis, ocular errors and psychomotoric development in prematurely born children in West Bohemia-twelve years longitudinal study. *Cesk Slov Oftalmol* 2009 Jan;65(1):24-8.
88. Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE: Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. *Neonatology* 2010;98(2):137-42.
89. Lundqvist P, Kallen K: Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-years. *Acta Paediatr* 2009 Apr;98(4):648-53.
90. Slidsborg C, Olessen HB: Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996-2005) is the incidence increasing? *Pediatrics* 2008 Jan;121(1):97-105.

- 91 Gotz-Więckowska A, Kocięcki J: Wyniki leczenia fazy aktywnej retinopatii wcześniaków laserem diodowym. *Klinika Oczna* 2003;105(6):395-7.
- 92 Fallada N, Lynn MJ: Clinical outcomes of confluent laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2002 Apr;6(2):81-5.
- 93 Autrata R, Senkova K: Combined treatment with laser photocoagulation and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. *Er J Ophthalmol* 2008 Jan-Feb;18(1):112-7.
- 94 Reynolds JD, Dobson V: Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2002 Nov;120:1470-6.
- 95 Krzysztofowicz A, Pilarczyk E: Występowanie retinopatii u wcześniaków leczonych na OITN w Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku w latach 2003-2006. *Postępy Neonatologii* 2007;2(12):95-9.
- 96 Jandek C, Kellner U: Screening for retinopathy of prematurity: results of one centre between 1991-2002. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005 Jul;222(7):577-85.
- 97 Modrzejewska M, Tomala E: Wyniki leczenia retinopatii wcześniaków w latach 2003-2005 na terenie województwa zachodniopomorskiego w materiale Katedry i Kliniki Okulistycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. *Klinika Oczna* 2006;108(10-12):409-11.
- 98 Soh Y, Fujino T: Progression and timing of treatment of zone I retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2008 Sep;146(3):369-374.
- 99 Gonzalez VH, Giuliari GP: Confluent laser photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010 Mar-Apr;47(2):81-5.
- 100 Kieselbach GF, Ramharter A: Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2006 Feb;84(1):21-6.
- 101 Ospina LH, Lyons CJ: Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: long term outcome. *Eye (Lond)* 2005 Nov;19(11):1213-8.
- 102 Muether PS, Kribs A: No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol* 2011 Jun 30.
- 103 Gilbert C: Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008 Feb;84(2):77-82.

- 104 Patel DK, Tajunisah I: Childhood blindness and severe visual impairment in Malaysia: a nationwide study. *Eye (Lond)* 2011 Apr;25(4):436-42.
- 105 Rocha G, Proenca E: Chorioamnionitis and neonatal morbidity. *Acta med Port* 2006 May-Jun;19(3):207-12.
- 106 Woo SJ, Park KH: Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Apr 1.
- 107 Fortes Filho JB, Costa MC: Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2011 Mar;158(3):372-6.
- 108 Shah VA, Yeo CL: Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005 Mar;34(2):169-78.
- 109 Zayed MA, Uppal A: New-onset maternal gestation hypertension and risk of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Oct;51(10):4983-8.
- 110 Wu WC, Ong FS: Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina* 2010 Feb;30(2):327-31.
- 111 Hirabayashi H, Honda S: Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* Jun;24(6):1024-7.
- 112 Manzoni P, Farina D: Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW. *Acta Paediatr* 2007 Feb;96(2):221-6.
- 113 Lodha A, Zhu Q: Neonatal outcomes of preterm infants in breech presentation according to mode of birth in Canadian NICUs. *Postgrad Med J* 2011 Mar;87(1025):175-9.
- 114 Niwald A, Piotrowski A: Analiza wybranych neonatalnych czynników ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków. *Klinika Oczna* 2008;110(1-3):31-4.
- 115 Shah V, Alwassia H: Neonatal outcomes among multiple birth <32 weeks gestational age: Does mode of conception have an impact? A cohort study. *BMC Pediatr* 2011 Jun 14;11:54.
- 116 Darlow BA, Hutchinson JL: Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand neonatal network. *Pediatrics* 2005;115:990-6.
- 117 Hellstrom A, Engstrom E: Postnatal serum insulin-like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.

- 118 Dhaliwal CA, Fleck BW: Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. Arch Dis Child Fet Neonatal Ed 2009 May;94(3):F193-5.
- 119 Allegaert K, Vanhole C: Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. JAAPOS 2003;7:4-7.
- 120 Fortes Filho JB, Valiatti FB: Is being small for gestational age a risk for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. J Pediatr (Rio J) 2009 Jan-Feb;85(1):48-54.
- 121 Giapros V, Crougia A: Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Apr 4.
- 122 Schumann Rde F, Barbosa AD: Incidence and severity of retinopathy of prematurity and its association with morbidity and treatments instituted at Hospital Antonio Pedro from Universidade Federal Fluminense, between 2003 and 2005. Arq Bras Oftalmol 2010 Feb;73(1):47-41.
- 123 Wright KW, Sami D: A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. Trans Am Ophthalmol Soc. 2006;104:78-84.
- 124 Tokuhiko Y, Yoshida Y: Reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity in infants of < 33 weeks gestation. Pediatr Int. 2009 Dec;51(6):804-6.
- 125 Wiwatwongwana A, Kersey JP: The effect of changing oxygen saturation protocols on the incidence of laser treatment for retinopathy of prematurity. Can J Ophthalmol 2010 Dec;45(6):585-9.
- 126 Tluczek PS, Corff KE: Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. J AAPOS 2010 Oct;14(5):406-11.
- 127 Wallace DK, Veness-Meehan KA: Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target saturation levels. J AAPOS 2007 Apr;11(2):170-4.
- 128 Kornacka KM, Tupieka A: Stopień utlenowania krwi noworodków z masą ciała < 1250 g a częstość retinopatii. Gin. Pol. 2003;74(7):538-44.
- 129 Thomas WJ, Rauser M: Oxygen saturation In premature infants at risk for threshold retinopathy of prematurity. Eur J Ophthalmol 2011 Mar-Apr;21(2):189-93.

- 130 McGreer ML, Bremer DL: Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2002;110:540-4.
- 131 Bouria DH, Gonzales CR: Association of systematic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. *Retina* 2008 Mar;28(3 Suppl):S58-64.
- 132 Pelligra G, Abdellatif MA: Nasal continuous positive airway pressure and outcomes in preterm infants: A retrospective analysis. *Paediatr Child Health* 2008 Feb;13(2):99-103.
- 133 Nowadzky T, Pantoja A: Bubble continuous positive airway pressure, a potentially better practice, reduces the use of mechanical ventilation among very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):1534-40.
- 134 Lad EM, Nguyen TC: Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar;92(3):320-5.
- 135 Englert JA, Saunders RA: The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001 Jan-Feb;21(1):21-6.
- 136 Brooks SE, Marcus DM: The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999 Sep;104(3):514-8.
- 137 Dani C, Reali MF: The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001 Apr;62(1):57-63.
- 138 Ohlsson A, Aher SM: Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD004863.
- 139 Fortes Filho JB, Eckert GU: 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 Jun;248(6):893-900.
- 140 Rudzińska IM, Kornacka MK: Leczenie preparatami ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny a częstość retinopatii u noworodków przedwcześnie urodzonych. *Przegl. Lek*. 2002;59(suppl.1):83-5.
- 141 Brown MS, Baron AE: Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006 Apr;10(2):143-9.

- 142 Guzmann Cabanas JM, da la Torre Aguilar MJ: Risk factors involved in the need for blood transfusion in very low birth weight newborns treated with erythropoietin. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Dec;73(6):340-6.
- 143 Shah N, Jadav P: The effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol*. 2010 Jan;27(1):67-71.
- 144 Radziszewska R, Pawlik D: Analiza występowania czynników ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków u wcześniaków urodzonych przed 35 tygodniem ciąży. *Postępy Neonatologii* 2008;1:23-27.
- 145 Manzoni P, Maestri A: Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatolo*. 2006 Jan1;26(1):23-30.
- 146 Noyola DE, Bohra L: Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ophtalmology* 2002 Jan;109(1):80-4.
- 147 Mittal M, Dhanireddy R: Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998 Apr;101(4Pt1):654-7.
- 148 Karlowicz MG, Giannone PJ: Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight neonates? *Pediatrics* 2000 May;105(5):1036-40.
- 149 Kao JS, Dawson JD: Possible roles of bilirubin and breast milk in protection against retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2011 Mar;100(3):347-51.
- 150 Fortes Filho JB, Bonomo PP: Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jun;247(6):831-6.
- 151 Garcia-Serrano JL, Ramiraz-Garcia MC: Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009 Apr;84(4):191-8.
- 152 Giapros V, Drougia A: Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2011 May 26.
- 153 Karna P, Muttini J: Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005 Jun 28;5(1):18.
- 154 Ramanathan R, Siassi B: Severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants after short-term dexamethasone therapy. *J Perinatol*. 1995 May-Jun;15(3):178-82.

- 155 Halliday HL, Ehrenkranz RA: Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001146.
- 156 Halliday HL, Ehrenkranz RA: Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001145.
- 157 Niwald A, Krajewski P: The relation between the clinical state of the premature and the development of 3rd stage of retinopathy of prematurity. Klin Oczna. 2005;107(7-9):471-4.
- 158 Mosalli R, Alfaleh K: Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006181.
- 159 Praveen V, vidavalur R: Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. Pediatrics 2009 Mar;123(3):e484-9.
- 160 Pawlik D, Lauterbach R: : Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. Pediatrics 2011 Feb;127(2):223-8
- 161 Mintz-Hittner HA, Best LM: Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Curr Opin Pediatr. 2009 Apr;21(2):182-7.
- 162 Lee Jy, Chae JB: Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Sep;248(9):1257-62.
- 163 Micieli JA, Surkont M: A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 2009 Oct;148(4):536-42.
- 164 Szczapa J, Gotz-Więckowska A: Bevacizumab - nowe możliwości leczenia retinopatii wcześniaków. Klinika Pediatryczna 2011;19(2):239-242.