

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ**

FLORINA GRAURE (STOICA)



TEZĂ DE DOCTORAT
**PARTICULARITĂȚI GENETICE, CLINICE
ȘI FUNCȚIONALE ÎN RETINOPATIA DE PREMATURITATE**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. MARIA PUIU

**Timișoara
2017**

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul figurilor.....	X
Indexul tabelelor.....	XIII
Dedicăție.....	XV
Mulțumiri	XVI
INTRODUCERE.....	XVII
PARTEA GENERALĂ	
Capitolul 1. Dezvoltarea vascularizației retiniene	1
Capitolul 2. Retinopatia de prematuritate	5
2.1. Noțiune. Patogenie.....	5
2.2. Clasificare	6
2.3. Screening	11
2.4. Diagnostic	12
2.5. Tratament.....	13
Capitolul 3.VEGF și retinopatia de prematuritate.....	14
3.1. Rolul VEGF în apariția retinopatiei de prematuritate.....	14
3.2. Tipuri VEGF. Receptori VEGF.....	15
3.3. Polimorfism VEGF. Polimorfismul unui singur nucleotide	16
PARTEA SPECIALĂ	
Capitolul 4. Ipoteza de lucru. Scopul și obiectivele cercetării.....	19
4.1. Ipoteza de lucru.....	19
4.2. Scopul și obiectivele cercetării.....	20
Capitolul 5.	
Studiul 1: Asocierea dintre polimorfismul factorului de creștere endotelial vascular (VEGF -634 G>C) și retinopatia de prematuritate tratată cu laser diodă ...	22
5.1. Introducere	22
5.2. Scopul studiului	23
5.3. Material și metodă	23
5.4. Rezultate	50
5.5. Discuții	55

5.6. Concluzii.....	57
Capitolul 6.	
Studiul 2: Rezultate refractive și vizuale în retinopatia de prematuritate tratată cu laser în vestul țării.....	58
6.1. Introducere	58
6.2. Scopul studiului	59
6.3. Material și metodă	59
6.4. Rezultate	62
6.5. Discuții	68
6.6. Concluzii.....	74
Capitolul 7.	
Studiul 3: Relevanța clinică a structurii retinei la copiii cu retinopatie de prematuritate tratată cu laser folosind tomografia în coerență optică	75
7.1. Introducere	75
7.2. Scopul studiului	76
7.3. Material și metodă	76
7.4. Rezultate	85
7.5. Discuții	91
7.6. Limitările studiului.....	94
7.7. Concluzii	94
Capitolul 8. CONCLUZII	96
BIBLIOGRAFIE	99

Cuvinte cheie: retinopatie de prematuritate, polimorfism, factor de creștere endotelial vascular, tomografie în coerență optică

INTRODUCERE

Studiul doctoral finalizat cu teza intitulată „Particularități genetice, clinice și funcționale în retinopatia de prematuritate”, coordonat de Prof. Univ. Dr. Maria Puiu, a fost realizat în cadrul Centrului de Medicină Genomică al Universității de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara (Centrul de Medicină Genomică v2, ID: 1854; SMIS:48749, Nr.contract: 677/09.04.2015 Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara, Axa prioritară 2 – Competitivitate prin cercetare, dezvoltare tehnologică și inovare, Domeniul major de intervenție 2.2 – Investiții în infrastructura de CDI, Operațiunea 2.2.1: Dezvoltarea infrastructurii CD existente și crearea de noi infrastructuri CD - laboratoare, centre de cercetare)

Experiența pe care am acumulat-o prin examinarea și tratarea copiilor cu retinopatie de prematuritate, monitorizarea acestor copii, numărul din ce în ce mai mare al nou născuților prematuri cu vârstă gestațională și greutate la naștere din ce în ce mai mică care supraviețuiesc și, nu în ultimul rând, posibilitatea de pierdere definitivă a vederii în urma evoluției naturale a bolii, m-au determinat să mă implic mai mult în efortul general de a înțelege această afecțiune și de a ajuta pacientul individualizat, în toate etapele (screening, diagnostic, tratament, control).

În România screeningul și tratamentul laser al acestei afecțiuni a fost inițiat de Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului București, în anul 2002. Ministerul Sănătății din România derulează de atunci un program de sănătate specific – Programul Național de Sănătate a femeii și copilului (PNS VI), iar subprogramul VI.2 se adresează retinopatiei de prematuritate (prevenirea retinopatiei de prematuritate și a complicațiilor acesteia, prin screening neonatal, laserterapie și monitorizarea bolnavilor). Pe întreg teritoriul României există 12 unități de specialitate care implementează acest program: Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului “Prof. Dr. Alfred Rusescu” București; Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, Bihor; Spitalul Clinic Obstetrică-Ginecologie “Dr. I. A. Sbârcea” Brașov; Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Constanța; Spitalul Clinic Municipal Filantropia Craiova, Dolj; Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie “Cuza Voda” Iași; Spitalul Clinic Județean Mureș; Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu; Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “M.S. Curie” București (1). Este nevoie de personal înalt specializat și de aparatură costisitoare. Mobilizarea micului pacient între maternitatea în care s-a născut și aceste centre este adesea dificilă (transport cu incubatorul, pacient instabil clinic, cu mulți factori de risc asociați și adesea oxigenodependent). Testarea unui polimorfism genetic reprezentativ (sânge din cordonul ombilical sau din salivă) poate permite un diagnostic precoce al bolii, chiar înainte de apariția clinică a modificărilor retiniene, astfel încât să se mobilizeze spre centrele de screening și tratament doar copiii cu risc semnificativ de boală. Aceste testări nu produc nici un fel de suferință nou născuților și permit mobilizarea selectivă a acestora (distanțe lungi, evaluări repetate, pacient fragil, consum semnificativ de resurse).

Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății din anul 2016, în fiecare an aproximativ 15 milioane de copii se nasc prematur în întreaga lume și acest număr este în creștere (2). În România se nasc anual peste 20 000 de copii prematuri (3). Peste 50% din totalul nou-născuților prematuri cu greutatea la naștere sub 1250 grame dezvoltă retinopatie de prematuritate de diverse grade (4), procentul fiind de 16% din totalul copiilor născuți prematur (5). În lume sunt peste 50 000 de copii orbi datorită acestei afecțiuni (6), (7).

Retinopatia de prematuritate (RP) este o boală ce afectează vascularizația imatură din ochii copiilor născuți prematuri (8). Prima descriere a bolii a fost făcută relativ recent, în 1942, de către Terry (9). Preocuparea științifică în acest domeniu a continuat. Mai multe trialuri clinice randomizate au fost/sunt efectuate, în încercarea de a găsi o modalitate optimă de screening, diagnostic și, în încercarea de a păstra o vedere cât mai bună pentru copilul născut prematur.

Referitor la RP, site-ul www.clinicaltrials.gov are înregistrate, în diverse etape de desfășurare 186 studii clinice (17).

Deși datele despre RP sunt în prezent mult mai complete, multe întrebări rămân fără răspunsuri. Informațiile genetice și tehnicile de diagnostic molecular au devenit parte din practica medicală modernă. După 1990, și mai ales după anii 2000, la nivel internațional apar centre active de oftalmogenetică. Se crează astfel cadrul în care o boală bine definită poate fi abordată interdisciplinar. În ciuda faptului că există teste ce pot permite diagnosticarea precisă a bolilor genetice și se pot identifica predispoziții genetice pentru cele mai comune afecțiuni, transpunerea în practica curentă a acestora este lentă. Pe lângă motivele legislative și financiare, implementarea acestor tehnici în practica medicală implică o bună cunoaștere a lor de către medici și o abordare interdisciplinară a bolilor.

Obiectivele studiului sunt dictate de puțina experiență în domeniu în România unde nu am găsit nici un studiu de referință în ceea ce privește analiza polimorfismelor genetice ale VEGF în relație cu retinopatia de prematuritate și nici despre rezultatele clinice și funcționale ale copiilor tratați cu laser diodă pentru formele severe de boală.

Acest studiu își dorește să evidențieze importanța colaborării interdisciplinare în ceea ce privește patologia specifică nou născutului prematur: oftalmolog, neonatolog, pediatru, genetician, medic de familie, medic de laborator. Rezultatele acestui studiu vor aduce informații despre pattern-ul polimorfismelor VEGF specific populației noastre, prin evaluarea pacienților din partea de vest a țării (Timiș, Arad, Hunedoara, Caraș-Severin).

IPOTEZA DE LUCRU

După nașterea prematură, un număr important din nou născuții prematuri dezvoltă retinopatie de prematuritate. Identificarea unor genotipuri predictive pentru apariția și progresia bolii către forme severe poate constitui o metodă alternativă de screening, mult mai ușor de realizat (transportarea probelor de laborator și nu a nou născutului fragil către centrele de evaluare/maternități de grad III).

Plecând de la premisa că VEGF joacă un rol central în angiogeneza anormală retiniană specifică retinopatiei de prematuritate, am emis ipoteza că polimorfismul factorului de creștere

endotelial vascular (VEGF -634 G>C) ar putea fi identificat mai frecvent la nou născuții cu retinopatie de prematuritate formă severă decât la cei cu RP formă ușoară sau la cei fără boală.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

Obiectivele propuse sunt:

- Îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic și monitorizare pentru retinopatia de prematuritate prin studiul polimorfismelor genetice ale VEGF-ului.
- Stabilirea unei corelații între severitatea clinică a retinopatiei de prematuritate și polimorfismul VEGF.
- Stabilirea unei corelații între prezența polimorfismul -634 G->C al VEGF și agresivitatea tratamentului laser.
- Evaluarea performanței vizuale la copiii prematuri cu RP în raport cu parametrii utilizați în timpul tratamentului laser, vârsta gestațională și greutatea la naștere.
- Evaluarea viciilor de refracție dezvoltate ulterior la copiii prematuri cu RP în raport cu parametrii utilizați în timpul tratamentului laser, vârsta gestațională și greutatea la naștere.
- Evaluarea grosimii maculei la copiii născuți prematuri utilizând tomografia în coerență optică (SD-OCT Spectralis).
- Stabilirea unei corelații între grosimea maculei la nivelul foveei centrale și performanța vizuală la copiii născuți prematuri cu tratament laser asociat pentru RP severă.

Studiul 1: ASOCIEREA DINTRE POLIMORFISMUL FACTORULUI DE CREȘTERE ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF -634 G>C) ȘI RETINOPATIA DE PREMATURITATE TRATATĂ CU LASER DIODĂ

Scop: evaluarea unei posibile asocieri între polimorfismul genei VEGF -634 G>C și apariția/gradul de severitate al retinopatiei de prematuritate în România; corelația dintre polimorfismul -634 G->C al VEGF și cantitatea de laser folosită în timpul tratamentului laser diodă.

Material și metodă: Au fost evaluați 105 pacienți cu GN \leq 2000 g și VG \leq 35 săptămâni. Aceștia au fost incluși în 2 grupuri în funcție de necesarul de tratament laser pentru RP: grupul copiilor cu tratament laser și grupul de control. Toți copii au fost evaluați prin oftalmoscopie indirectă. Tratamentul laser este efectuat într-un interval de timp de 24-72 de ore de la diagnostic; ablația laser vizează retina avasculară, între creasta fibrovasculară și ora serrata și se aplică pe întreaga circumferință a globului ocular (53); impactivele aplicate au intensitate medie (arsuri alb-gri) și sunt spațiate la o distanță de o jumătate de diametru între ele. Polimorfismul VEGF -634 G>C a fost evaluat folosind Metoda Taqman® Genotyping pe 7900HT Real-Time PCR System (Applied Biosystems), cu respectarea recomandărilor producătorului.

Rezultate și discuții: Toate cele trei genotipuri (GG, GC, CC) au fost prezente la pacienții cu retinopatie de prematuritate formă severă în proporție de 23.73%, 33.90% și 42.37%, iar la pacienții din lotul de control în proporție de 13.04%, 36.96% și 50.00%. Asocierea dintre

polimorfismul VEGF -634 G>C și retinopatia de prematuritate ce a necesitat terapie laser nu este semnificativă statistic pentru genotipul CC ($p = 0.177$) și nici pentru genotipul GC ($p = 0.246$). Rezultatele noastre susțin că prezența genotipului CC nu reprezintă un factor de risc pentru RP agresivă ce necesita tratament în raport cu genotipul wild type GG ($OR = 0.47$), 95% CI = (0.153, 1.416). Mai mult, nici subiecții heterozigoți GC nu prezintă un risc crescut pentru RP ce necesită terapie laser ($OR = 0.504$), 95% CI = (0.159, 1.599). În literatură există o heterogenitate a datelor în ceea ce privește relația dintre polimorfismul VEGF -634 G>C și riscul de retinopatie de prematuritate. Rezultatele inconstante ale studiilor polimorfismelor genetice ale VEGF trebuie analizate în asocierie cu alți factori și nu ca factori de risc independenți.

Concluzii: Nu există diferență semnificativă între polimorfismul -634 G>C VEGF la nou născuții prematuri cu retinopatie de prematuritate severă și subiecții sănătoși. Agresivitatea laserului nu este corelată cu polimorfismul VEGF -634 G>C.

Studiul 2: REZULTATE REFRACTIVE ȘI VIZUALE ÎN RETINOPATIA DE PREMATURITATE TRATATĂ CU LASER ÎN VESTUL ȚĂRII

Scop: evaluarea rezultatelor funcționale și structurale la pacienții din vestul României, tratați pentru retinopatia de prematuritate cu ajutorul laserului diodă (810 nm).

Material și metodă: Au fost evaluați 52 de copii cu tratament laser efectuat în perioada 2007-20012. Evaluarea structurală a retinei postlaser s-a făcut prin oftalmoscopie indirectă. Rezultatele funcționale au fost apreciate prin determinarea celei mai bune acuități vizuale obținute cu corecție, la distanță. Dintr-un total initial de 104 ochi (52 de copii prematuri), 96 au îndeplinit toate condițiile de includere și nu au întrunit nici unul din criteriile de excludere.

Rezultate și discuții: Pentru ochii cu acuitatea vizuală cea mai scăzută, în intervalul 0.1-0.3, greutatea medie la naștere este 1380.00 g (SD=384.101), vârsta gestațională medie este 29.269 săptămâni (SD=2.213), media vârstei în momentul aplicării tratamentului 6.154 săptămâni (SD=1.448), puterea medie folosită 465.38 mW (SD= 111.120) și numărul mediu de impacte aplicate 2010.38 (SD=830.966). La polul opus, pentru ochii cu acuitatea vizuală cea mai bună (BCVA în intervalul 0.8-1.0), greutatea medie la naștere este 1363.38 g (SD=304.655), vârsta gestațională medie este 29.452 săptămâni (SD=1.958), media vârstei în momentul aplicării tratamentului 6.788 săptămâni (SD=2.091), puterea medie folosită 370.73 mW (SD=95.972) și numărul mediu de impacte aplicate 1470.44 (SD=581.960). Echivalentul sferic a variat între -24.625 și +3.375 dioptrii (medie -4.12 dioptrii). Din cei 96 de ochi tratați 68 (70.83 %) au fost miopi (miopie simplă sau asociată cu astigmatism). Există o corelație pozitivă puternic semnificativă statistic (grad de încredere $p < 0.001$) între BCVA și ES (indice Pearson = 0.755") și o corelație negativă puternic semnificativă statistic ($p = 0.008$ și respectiv $p = 0.001$) între BCVA și puterea/numărul de impacte din timpul tratamentului laser (indice Pearson = -0.277" respectiv -0.344"). În cele mai multe studii, pacienții tratați cu laser pentru RP au prezentat miopie ca viciu de refracție predominant. Tratamentul laser al RP a fost urmat de rezultate structurale favorabile în 92.70% din ochii tratați (similar cu datele din literatură).

Concluzii: Tratatamentul laser diodă efectuat la copii cu retinopatie de prematuritate formă severă în primele 48-72 de ore permite obținerea unor rezultate structurale și funcționale favorabile; analiza rezultatelor refractive demonstrează predominanța miopiei la pacienții nostri; copiii cu tratament laser pentru RP pot avea o acuitate vizuală optimă (este necesară o urmărire pe termen lung și o bună integrare socială a acestor copii).

Studiul 3: RELEVANȚA CLINICĂ A STRUCTURII RETINEI LA COPIII CU RETINOPATIE DE PREMATURITATE TRATATĂ CU LASER FOLOSIND TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ

Scop: evaluarea comparativă a anatomiei maculare la copiii născuți prematur, cu RP tratată cu laser diodă, cu aspect oftalmoscopic normal, comparativ cu cei născuți la termen, sănătoși, de vârste similare, (utilizând SD-OCT Spectralis) și identificarea unor variabile ce influențează modificările structurale maculare și funcția vizuală.

Material și metodă: Acest studiu este de tip caz-control. Studiul a acoperit o zonă alcătuită din 4 județe (Timiș, Arad, Hunedoara, Caraș-Severin). Au fost evaluați 37 de copii (născuți prematur) cu vârste între 3 și 8 ani. Aceștia au fost incluși în două loturi: pacienți cu RP tratată cu laser diodă (lotul 1) și grupul de control (lotul 2). Polul posterior a fost evaluat prin oftalmoscopie indirectă. S-a notat refracția cu cicloplegie ca sferă, cilindru și ax. Pentru fiecare eroare refractivă măsurată s-a făcut conversia la echivalentul sferic. Funcția vizuală a fost evaluată clinic prin determinarea celei mai bune acuități vizuale cu corecție la distanță. În calculele statistice, acuitatea vizuală a fost convertită în logMAR. Preluarea imaginilor s-a realizat cu Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).. Fiecare imagine obținută cu SD-OCT a fost analizată utilizând un algoritm software de analiză a imaginilor capturate ce generează automat segmentarea acestora în straturi, obținând în acest mod informații despre grosimea fiecărui strat. Pentru fiecare imagine obținută prin SD-OCT s-a analizat grosimea în centrul foveei (CFT) și la 1000 de micron nazal de CFT, în aria parafoveală.

Rezultate și discuții: În grupul ochilor cu retinopatie de prematuritate tratați anterior cu laser, media pentru cea mai bună acuitate vizuală la distanță este 0,19 logMAR (20/31 Snellen). 35% din ochi au avut BCVA \geq 0.3 logMAR (20/40 Snellen), în timp ce pentru 50% din ochi BCVA a fost 0 logMAR (20/20 Snellen). La evaluarea OCT valori semnificativ mai mari ale grosimii retinei în centrul foveei (CFT) sunt găsite la copii prematuri cu RP tratată cu laser comparativ cu cei din grupul de control ($260 \pm 36.1 \mu\text{m}$ versus $207.6 \pm 28.2 \mu\text{m}$; $p < 0.001$). În centru foveei, OPL și ONL au o grosime semnificativ mai mare la copii născuți prematur. Cu toate acestea, raportul ONL/CFT nu prezintă diferențe între cele două grupuri. Nu sunt diferențe semnificative între grosimea straturilor retiniene în regiunea parafoveală, cu excepția a trei straturi: INL+OPL mai gros la prematuri, ONL mai subțire la prematuri, RPE mai subțire la prematuri. Greutatea la naștere, vârsta gestațională, CFT, OPL și ONL în fovee și INL+OPL măsurate parafoveal au corelat semnificativ cu acuitatea vizuală. Numărul de impacte laser aplicate la nivelul retinei avasculare corelează pozitiv cu creșterea CFT.

Valoarea prag a CFT a fost determinată folosind coordonatele curbei din analiza ROC (Receiver Operating Characteristics). BCVA a fost variabila statică, cu valoarea binară asociată 0 pentru $BCVA \geq 0.3 \log MAR$ și 1 pentru $BCVA < 0.3 \log MAR$ (20/40 Snellen). Ipoteza nulă a fost că aria ROC = 0,5. Aria de sub curbă a fost de 0,785; Eroarea standard 0,075, $P = 0,002$; 95% CI: 0.638-0.931. Valoarea prag a grosimii centrale a foveei a fost de 227 μm (sensibilitate: 0.923; specificitate: 0.564) pentru categoria acuității vizuale separate prin 0,3 logMAR (20/40 Snellen). Deși toți copiii din studiul nostru au avut aspect normal la oftalmoscopia indirectă, diferă în mod semnificativ pentru cele două grupuri acuitatea vizuală, echivalentul sferic și grosimea retinei în centrul foveei și unele din straturile retinei (CFT, OPL și ONL în fovee, INL + OPL parafoveal). Rezultate similare au fost raportate și de studiile anterioare (5), (119).

Concluzii: În ultimii ani, imaginile preluate cu ajutorul SD-OCT au relevat caracteristici ale retinei nedetectate sau inexact detectate clinic în timpul monitorizării copiilor cu RP. Acest lucru ar putea ajuta la înțelegerea relației dintre schimbările structurale ale retinei în copilărie și a rezultatelor funcționale de la maturitate. Am constatat că, după ani de zile de la intervenția cu laser, foveea centrală a fost semnificativ mai groasă la copiii prematuri cu RP tratați în comparație cu copiii născuți la termen, sănătoși. Grosimea în centrul foveei centrale a fost parametrul OCT cel mai relevant corelat cu funcția vizuală. O valoare a CFT peste 227 μm a fost sugestivă pentru o acuitate vizuală suboptimală.

CONCLUZII

- RP este o problemă majoră de sănătate a societății moderne.
- Îmbunătățirea calității asistenței medicale și dezvoltarea secțiilor de terapie intensivă neonatală a permis supraviețuire unor nou născuți prematuri cu greutate și vârstă gestațională extrem de scăzute la naștere.
- RP este o boală multifactorială. Se consideră că factorii genetici joacă un rol major în dezvoltarea și progresul RP. Acest fapt ar explica de ce la unii copii cu prematuritate extremă RP dezvoltată este severă în ciuda intervenției la timp, în timp ce la alți copii, cu caracteristici clinice similare, boala nu progresează către forme severe sau regresează spontan.
- Studii clinice și experimentale pe animale sugerează că predispoziția genetică pentru RP și progresia acesteia este direct dependentă de diferențele genetice în producția de VEGF.
- Creșterea producției de VEGF are un rol important în faza proliferativă a RP. În literatură există o heterogenitate a datelor în ceea ce privește relația dintre polimorfismul VEGF -634 G>C și riscul de RP.
- Nu există diferență semnificativă între polimorfismul -634 G>C VEGF la nou născuți prematuri cu RP severă în raport cu subiecții sănătoși în vestul țării.
- Agresivitatea laserului din timpul tratamentului nu este corelată cu polimorfismul VEGF -634 G>C.

- Rezultatele inconstante din literatură în relație cu polimorfismele genetice ale VEGF/RP trebuie analizate în asocieră cu alți factori și nu ca factori de risc independenți; este posibil ca în patogenia RP să fie implicate mai multe gene, cu efect general cumulat.
- Consider că identificarea unor markeri genetici din rândul polimorfismelor genetice ale VEGF poate avea un impact practic important pentru clinicieni atât în etapa de diagnostic cât și în alegerea optimă a planului terapeutic (laser, anti-VEGF).
- Copiii cu tratament laser pentru RP pot avea o acuitate vizuală optimă.
- Analiza rezultatelor refractive demonstrează predominanța miopiei la pacienții cu RP severă tratați cu laser.
- Este necesară o urmărire pe termen lung pentru a asigura o funcție vizuală optimă și o bună integrare socială a acestor copii. Copiii au fost incluși încă din primele luni de viață într-un program de stimulare vizuală precoce.
- Imaginile preluate cu ajutorul SD-OCT relevă caracteristici ale retinei nedetectate sau inexact detectate clinic în timpul monitorizării copiilor cu RP. Acest lucru ar putea ajuta la înțelegerea relației dintre schimbările structurale ale retinei în copilarie și rezultatele funcționale de la maturitate.
- După ani de zile de la intervenția cu laser, foveea centrală a fost semnificativ mai groasă la copiii prematuri cu RP tratați în comparație cu copiii născuți la termen, sănătoși.
- Este extrem de importantă colaborarea interdisciplinară în ceea ce privește patologia specifică nou născutului prematur între oftalmolog, neonatolog, pediatru, genetician, medic de familie, medic de laborator.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

Siemerink MJ, Augustin AJ, Schlingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators. In: Anti-VEGF. Karger Publishers; 2010. p. 4–20.

Harder BC, Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92 (6):577–81.

Lorenz B, Moore A. ESSENTIALS IN OPHTHALMOLOGY: Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics.

Kumar N, Kaushik SL, Grover N, Sharma RL. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors: a hospital based study from Shimla, Himachal Pradesh, India. *Int J Res Med Sci*. 2016;5(1):56–61.

Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk factors for retinopathy of prematurity in premature born children. *Med Arch*. 2015;69(6):409.

Shastri BS, Qu X. Lack of association of the VEGF gene promoter (– 634 G→ C and– 460 C→ T) polymorphism and the risk of advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5):741–3.

Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(10):1467.

Malik MA, Shukla S, Azad SV, Kaur J. Vascular endothelial growth factor (VEGF-634G/C) polymorphism and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(4):299–303.