

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

RETİNAL VENOZ OKKLUZİYASI OLAN XƏSTƏLƏRİN MÜALİCƏSİNƏ DIFFERENSİAL YANAŞMALAR

İxtisas: 3219.01 - Göz xəstəlikləri

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Nuranə Məmməd qızı Nuriyeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı - 2024

Dissertasiya işi akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi və "M.M. Krasnov adına Göz Xəstəlikləri Elmi-Tədqiqat İnstitutu" Federal Dövlət Büdcə Elmi Müəssisəsində (Moskva, Rusiya Federasiyası) yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: AMEA-nın müxbir üzvü, əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor
Elmar Mustafa oğlu Qasimov

Rəsmi opponentlər: Tibb elmləri doktoru, professor
Georgiy Aleksandroviç Çiçua

Tibb elmləri doktoru
Aybəniz Maqsud qızı Qocayeva


Tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Vəfa Əli qızı Aslanova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.03 Dissertasiya şurası

Disertasiya şurasının sədri: AMEA-nın müxbir üzvü, əməkdar elm xadimi, t.e.d., professor
Elmar Mustafa oğlu Qasimov

Dissertasiya şurasının elmi katibi: Tibb elmləri doktoru, dosent
Nazifə Məmməd qızı Rüstəмова

Elmi seminarın sədri: Tibb elmləri doktoru,
Nizami Əliniyaz oğlu Bağırov



İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Çoxsaylı nəşrlərə və dünya statistikasına əsasən, retinal venoz okkluziyalar (RVO) görmə orqanının qazanılmış damar xəstəliklərinin geniş yayılmış, torlu qişanın mərkəzi venasının okklüziyasını (TQMVO) və torlu qişanın mərkəzi venasının şaxələrinin okklüziyasını (TQMVŞO) birləşdirən qrupudur. Müxtəlif epidemioloji tədqiqatlara görə, tezliyi 100 min əhaliyə 2-8 arasında dəyişir və gözlənilən ömür uzunluğunun artması ilə artmağa meyillidir.^{1,2,3,4,5}

Klinik tövsiyələrə əsasən⁶, 40-60 yaş arası insanlarda torlu qişanın mərkəzi venasının okklüziyasının yayılması hər 1000 nəfər üçün 2.14, 60 yaşdan yuxarı insanlar arasında isə hər 1000 nəfərə 5.36 təşkil edir. Avropa, Asiya, ABŞ və Avstraliyada aparılan 15 populyasiya tədqiqatının ümumiləşdirilmiş təhlilinə görə, RVO-nun yayılması hazırda 1-2% - 40 yaşa qədər, 25% - 41-60 yaş arası və 60-74% - 60 yaşdan yuxarı əhali arasında qeyd olunur. Retina patologiyası üzrə birləşmiş mütəxəssislər qrupu tərəfindən qəbul edilən Avropa konsensusuna əsasən, RVO 49-60 yaş arası xəstələrdə 0,7%, 80

¹ Retinal vasküler hastalıklar / Editörler AAAlpaslan Alkan, Murat Karapapak, “Livres de Lyon”, 2022, - Fransa, 176s.

² Əliyev, X.D., Abdullayeva, E.Ə. Bizim təcrübəmizdə vitreal hemorragiya ilə müşayiət olunan proliferativ diabetik retinopatiya zamanı intravitreal bevaçizumab inyeksiyası // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2010, №3, s.11-15.

³ Будзинская, М.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 1. Классификация, диагностика и лечение пациентов в острый период [Будзинская, М.В., Мазурина, Н.К., Егоров, А.Е. и др.] // Москва: Вестник офтальмологии, - 2015, №6, с.51-56.

⁴ Cugati, S. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts [Cugati, S., Jie, Jin, Wang, Michael, D, Knudtson, et al] // Ophthalmology, 2007, №114(3), p.520-524.

⁵ Deobhakta, A., Chang L.K. Inflammation in Retinal Vein Occlusion // International Journal of Inflammation: Columbia University Medical Center, 2013, Article ID 438412, 6 p.

⁶ Клинические рекомендации Ретинальные венозные окклюзии / http://avportal.ru/documents/fkr/KP_OVS_13_09_21.pdf

yaşdan yuxarı insanlarda isə 4,6% çadır.^{7,8,9,10,11,12,13}

Dünyada tor qışasının venalarının tıxanması olan xəstələrin ümumi sayı təxminən 16,4 milyon təşkil edir və BRVO-nun tezliyi BRVO tezliyindən üstündür: 1000 nəfərə müvafiq olaraq 4,42 və 0,8.^{14,15,16}

Məsələn, bəzi tədqiqatlar göstərir ki, müəyyən edilmiş TQMVO olan halların 12% -i, eləcə də TQMVŞO olan xəstələrdə növbəti 15 il ərzində kəskin görmə qabiliyyətinin itməsi yaşanmışdır. (orta hesabla

⁷ Qasımov, E.M., Əliyev, X.D. Diabetik makulopatiyaların diaqnostika və müalicə taktikasının təyin edilməsində spektral optik koherens tomoqrafiyanın tətbiqi (ədəbiyyat icmal) // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2010, №4, s.62-71.

⁸ Qasımov, E.M., Kərimov, M.İ. Göz xəstəlikləri (oftalmoloqlar üçün vəsait) // Kitab, Bakı: 2014, s.504.

⁹ Şahmaliyeva, A.M., Kazımova, B.X. Proliferativ diabetik retinopatiya zamanı flüoresent angiografiyanın proqnostik əhəmiyyəti // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2010, №3, s. 38-42.

¹⁰ Coscas, G. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion [Coscas, G., Augustin, A., Bandello, F., et al.] // European J Ophthalmology, - 2014, №24 (1), p.1-9.

¹¹ Jonas, J.B. Retinal Vein Occlusions [Jonas, J.B., Mones, J., Glacet-Bernard, A.] // Dev Ophthalmol, - 2017. №58, p.139-167.

¹² Miura, M. Evaluation of intraretinal migration of retinal pigment epithelial cells in age-related macular degeneration using polarimetric imaging [Miura, M., Makita, Sh., Sugiyama, S., Hong, Y., et al.] // Scientific Rep - 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03529-8>

¹³ Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors [Song, P., Xu, Y., Zha, M., Zhang, Y., Rudan, I.] // J Glob Health. - 2019, №9(1), p.010427.

¹⁴ Мошетова, Л.К. Современные представления об особенностях эпидемиологии окклюзии ретинальных вен [Мошетова, Л.К., Ушарова, С.А., Симонова, С.В., Туркина, К.И.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. - 2021, т.21, № 2, с.86-89.

¹⁵ Klein, R. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study [Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Meuer, S.M.] // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. - 2000, №98, p.133-141.

¹⁶ Rogers, S. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia [Rogers, S., McIntosh, R.L., Cheung, N., et al.] // Ophthalmology. 2010, №117, p.313-319.

(<0,1)¹⁷ Azərbaycanda görmə qabiliyyətinin itməsi nəticəsində əlilliyin səbəblərinin sıralanması əsasında retinal venoz oklüziyalar üçün kifayət qədər yüksək yer müəyyən edilib.^{18,19,20} Demografik proqnozlaşdırmanın nəticələrinə görə, dünyada TQMVŞO xəstəlik hallarının artımı gələcəkdə hər milyon nəfərə 500-dən çox, TQMVO halların artımı isə hər milyon nəfərə təxminən 80 hal ola bilər. Bundan əlavə, müalicə fonunda ən geniş yayılmış ağırlaşma olan makulyar ödem (MÖ) proqnozlaşdırılması mütəxəssislər arasında böyük çətinliklərə səbəb olur, çünki rezorbsiya edilə bilər, lakin bu sahədə preretinal fibrozların yaranması istisna edilmir.^{21,22,23,24}

Azərbaycanda prof. Q.M.Nəsrullayevanın rəhbərliyi altında 1995-ci ilə qədər Akad. Zərifə Əliyeva adına Elmi-Tədqiqat Göz Xəstəlikləri İnstitutunun sinir-damar şöbəsinin əməkdaşları tərəfindən

¹⁷Nicholson, L. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary [Nicholson, L., Talks, S.J., Amoaku, W., et al.] // Eye (London), 2022. №36(5), p.909-912.

¹⁸ Rüstəmov, N.M. İlk əlləşmədə göz xəstəliklərinin tibbi-sosial ağırlığının inteqral qiymətləndirilməsi // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2012, №3(10), s.48-52.

¹⁹Rüstəmov, N.M. Oftalmoloji yardımın keyfiyyət səciyyəsinin əlilliyin profilaktikasında əsas amil kimi rolu // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2018, №1(26), s.42-47.

²⁰ Керимов, К.Т. Динамика первичной инвалидности вследствие патологии органа зрения в Азербайджанской Республике [Керимов, К.Т., Рустамова, Н.М., Керимова, Н.К. и др.] // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2010, №3, s. 73-77.

²¹ Кабардина, Е.В., Шурьгина, И.П. Оценочные критерии прогноза развития неоваскулярных осложнений в сетчатке у пациентов с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии // Современные проблемы науки и образования, - 2020, № 4, doi.10.17513/spno.30027.

²²Фурсова, А.Ж.Эффективность лечения диффузного диабетического макулярного отека в зависимости от структурных изменений макулярной области [Фурсова, А.Ж., Чубарь, Н.В., Тарасов, М.С. и др.] // Вестник офтальмологии, Москва, - 2016, т.132, №4, с.35-42.

²³ Щуко, А.Г. Ингибиторы ангиогенеза в лечении различных видов сосудистой и неоваскулярной патологии глаза [Щуко, А.Г., Зайцева, Н.В., Злобин, И.В., Малышев, В.В.] // Офтальмохирургия, - 2012, №2, с.30-35.

²⁴ Flammer, J. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases [Flammer, J., Konieczka, K., Flammer, A.J., et al.] // EPMA J, - 2013, №4(1), p.14.

aparılan və monoqrafiya şəklində dərc olunan araşdırmalara əsasən, tədqiq olunan dövr ərzində gözün damar xəstəlikləri olan 2055 xəstə müəyyən edilmişdir ki, bu da torlu qişa və optik sinirin kəskin qan dövranı pozğunluqları olan halların 18,8%-ni təşkil edir.²⁵ Onlardan arterial qan dövranının kəskin pozulması 16,3%, RVO – 68,8%, görmə sinirinin kəskin damar pozulmaları isə 14,9% təşkil edib. Bununla belə, bütün diaqnostika yalnız klinik şəkilin məlumatlarına və laborator göstəricilərinə əsaslanırdı.

Beləliklə, RVO zamanı torlu qişanın işemiyasının kompleks qiymətləndirilməsin, o cümlədən yalnız lokalizasiya və sahəsinin deyil, həm də TQMV-nin işemik zədələnmələrinin dərinliyinin öyrənilməsinin hələ də tamamilə mövcud olmadığı iddia edilə bilər. Mövcud işlərin fərqli şərh oluna bilən nəticələrini nəzərə alaraq, endotelin (ET-1) və damar endotelial artım faktoru (VEGF) kimi markerlərin öyrənilməsinin zərurəti yaranır. Onların səviyyəsinin öyrənilməsi də aktual olaraq qalır, hansı ki, çox güman, gözlərin morfofunksional pozğunluqlarını müəyyənləşdirir.^{26,27,28} Nəhəng randomizə tədqiqatların (COPERNICUS Study, GALILEO Study və başqaları)^{29,30,31} çoxsaylı nəşr olunmuş nəticələrinə baxmayaraq,

²⁵ Несруллаева, Г.М. Острые сосудистые расстройства сетчатки и зрительного нерва. Баку: Тебиб, 2000, 128с.

²⁶ Flaxel, C.J. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern [Flaxel, C.J., Adelman, R.A., Bailey, S.T., et al.] // *Ophthalmology*. 2020, № 127 (2), p.288-320.

²⁷ Noma, H. Aqueous Humar Levels of Solible Vascular Endotelial Growth Factow Receptor and Inflammatory Factors in Diabetic Macular Edema [Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K., et al.]// *Ophthalmologica*, - 2017, n238(1-2), p.81-88.

²⁸ Singer, M.A. Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion: an investigational case series [Singer, M.A., Jansen, M.E., Tyler, L., et al.] // *Clinical Ophthalmology*, - 2016 Dec; №11. p.31-38.

²⁹ Boyer, D. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study [Boyer, D., Heier, J., Brown, D.M., et al.] // *Ophthalmology*, 2012, №119(5), p.1024-1032.

³⁰ Holz, F.G. VEGF trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study [Holz, F.G., Roeder, J., Ogura, Y., et al.] // *British Ophthalmology*, 2013, №97(3), p.278-284.

³¹ Wu, L. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group [Wu, L., Arevalo,

Azərbaycanda anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) kimi müxtəlif angiogenez inhibitorlarının intravitreal yeridilməsi (İVY) problemi kifayət qədər öyrənilməmiş qalır.^{32,33,34,35} Bu nöqtəyi-nəzərdən həm elmi, həm də praktik baxımdan vacib olan RVO terapiyasının öyrənilməsi aktual olaraq qalır və oftalmoloqlara həm onların inkişafının, gedişatının və müalicəsinin yeni xarakterik xüsusiyyətlərini müəyyənləşdirməyə, həm də gündəlik praktikaya vaxtında tətbiq etməyə töhfə verə bilər ki, bu da öz növbəsində effektiv müalicəyə kömək edəcəkdir.

Tədqiqatın obyektı.

Klinik material müayinənin nəticələri, o cümlədən RVO olan xəstələr idi. Ümumilikdə, tədqiqat üçün xəstələrin seçilməsi məqsədi ilə 1800 xəstə müayinə edilmişdir və 3121 müayinə aparılmışdır (standart oftalmoloji müayinə, OKT, OKT-A, GDFA və biokimyəvi və ümumi qan analizləri). Onların arasından könüllü olaraq iştirak etməyə razılıq verən, Klinik Xəstəxananın Elmi Mərkəzinə və Federal Dövlət Büdcə Müəssisəsinin Elmi-Tədqiqat İnstitutuna, tibbi yardım üçün müraciət edən, daxil olma və istisna meyarlarına cavab verən 85 nəfər seçilmişdir.

Tədqiqata daxil etmə meyarları - 1 aydan 12 aya qədər dövrdə RVO-nun olması; xəstələrin 50-dən yuxarı yaşı və mütləq makula ödeminin olması. İstisna meyarları - hər hansı bir progressivləşən, ağır gedişatlı və ya qeyri-sabit xəstəliyin mövcudluğu, şəkərli diabetin (diabetik retinopatiyanın) olması, onkoloji xəstəliklərin olması,

F.J., Hernandez-Bogantes, E., et al.] // International Ophthalmology, - 2012, №32(3), p.235-243.

³²Bağirov, N.Ə. Spektral optik koherens tomoqrafita müayinəsi əsasında diabetik makulopatiyanın müalicə alqoritminin tərtib edilməsi [Bağirov, N.Ə., Əliyev, X.D., Kərimov, M.İ., Abdullayeva, E.Ə.] // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2014, №1(14), s.25-33.

³³Əliyev, X.D., Abdullayeva, E.Ə. Bizim təcrübəmizdə vitreal hemorragiya ilə müşayiət olunan proliferativ diabetik retinopatiya zamanı intravitreal bevaçizumab inyeksiyası // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2010, №3, s.11-15.

³⁴ Qasımov, E.M., Kərimov, M.İ. Torlu qışa venaların trombozu // Göz xəstəlikləri, Bakı: 2014, s.282-286.

³⁵Джаруллазиде, Ч.Д., Гасанова, Л.А. Информативность оптической когерентной томографии (ОКТ) в ранней диагностике глаукомы парного глаза // Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2010, № 3, c.53-56.

sistemli vaskulitin və yoluxucu xəstəliklərin olması, hər hansı bir sistem və orqanın bədxassəli xəstəliklərinin anamnezdə olması, hər hansı göz xəstəliklərinin olması, bütün araşdırma dövründə iştirak etmək imkanının olmaması və s.

Tədqiqatın məqsədi. Torlu qişanın funksional vəziyyətinə təsir edən amillərin müəyyən edilməsi və retinal venoz okklüziya ilə bağlı makula ödemi olan xəstələrin müalicəsinin effektivliyini artırmaq məqsədilə onların müalicəsinə differensial yanaşmanın işlənilib hazırlanması.

Tədqiqatın vəzifələri.

1. Retinal venoz okklüziyalar ilə əlaqəli makula ödemi zamanı gözün funksional vəziyyətinə təsir edən kliniki xüsusiyyətlərin, amillərin öyrənilməsi.

2. Endotelin-1 səviyyəsinin və damar endotelial artma faktorunun retinal venoz okklüziyaların gedişatının xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi.

3. OKT-angiografiyanın məlumatına əsasən, retinal venoz okklüziyalar ilə əlaqəli makula ödemi olan xəstələrdə makulyar sahəsinin perfuziyasının vəziyyətinin öyrənilməsi.

4. Retinal venoz okklüziyalar ilə əlaqəli makula ödemi olan xəstələrin müalicə nəticələrinin və son korreksiya olunmuş maksimal görmə itiliyininə təsir edən amillərin öyrənilməsi.

5. Retinal venoz okklüziyalar ilə əlaqəli makulyar ödemi olan xəstələrin uzunmüddətli müalicə nəticələrinin müqayisəli təhlili əsasında aparılması taktikasının işləyib hazırlanması.

Tədqiqat metodları: Tədqiqat klinik təcrübənin nəticələrinin təhlilinə əsaslanır, klinik, instrumental, analitik və statistik metodlardan istifadə edərək perspektivli koqort tədqiqat dizaynında tərtib edilmişdir.

Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddələri:

- Retinal venoz okklüziyaları olan xəstələrdə post-okklüziya dəyişikliklərinin ağırlığı endotelin-1 və VEGF angiogen sitokininin ilkin yüksək konsentrasiyası ilə müəyyən edilir;

- Korreksiya olunan maksimal görmə itiliyi səviyyəsinin göstəricisi retinal venoz okklüziyaları fonunda makulyar ödemin hündürlüyünü təyin edir;

- Retinal venoz okklüziyaları fonunda makulyar ödem qeyri-ışemik tipin inkişafı zamanı optik disk ödemnin inkişafı birbaşa endotelin-1 səviyyəsindən asılıdır;

- Retinal venoz okklüziyaların müalicəsində aflibersept, ranibizumab və Ozurdex deksametazon implantının intravitreal tətbiqindən istifadə edərək endotelin-1 və VEGF angiogen sitokinin konsentrasiyası səviyyəsinin göstəriciləri son korreksiya olunan maksimum görmə itiliyinə təsir edən proqnozlaşdırıcı amillər hesab edilə bilər.

Elmi yenilik:

- İlk dəfə representativ seçmədə MÖ və müxtəlif lokalizasiyalı retinal venoz okklüziyaları (TQ mərkəzi venası və şaxəsi) olan xəstələrdə aşkar olunma təhəvilinn nəticələri təqdim edilmişdir.

- RVO fonunda makulyar ödem olan xəstələrdə korreksiya olunmuş maksimal görmə itiliyinə təsir edən parametrlər təhlil edilmişdir.

- Qan plazmasında endotelin səviyyəsi ilə RVO inkişafı, KMGİ göstəricisi, ışıemik və qeyri-ışıemik tip makulyar ödem dərəcəsi arasındakı əlaqə ilk dəfə öyrənilmişdir.

- Aflibersept, ranibizumab və Ozurdex deksametazon implantı ilə monoterapiyada retinal venoz okklüziya fonunda makulyar ödem gedişatının funksional və morfoloji xüsusiyyətlər öyrənilmişdir.

- RVO fonunda MÖ xəstələrində epiretinal fibrozun inkişaf qanunauyğunluqları aşkar edilmişdir.

- Anti-VEGF preparatları ilə monoterapiya zamanı RVO fonunda MÖ olan xəstələrdə GSD ödemnin struktur xüsusiyyətləri və dinamik dəyişiklikləri haqqında məlumatlar əldə edilmişdir.

İşin nəzəri və praktik əhəmiyyəti. Tədqiqatın nəticələri retinal venoz okklüziyaları ilə xəstələrdə həm instrumental (OKT, FAQ, OKT-A), həm də laborator (müvafiq biomarkerlərin müəyyənəşdirilməsi və monitorinqi) müayinə metodlarının yüksək praktik informativliyini göstərdi, bu da xəstəliyin gedişatını adekvat qiymətləndirməyə, seçim terapiyasını təyin etməyə və bununla da həm bu patologiya, həm də onun ikincili fəsadları üzrə əlilləşmə sayını azaltmağa imkan verəcəkdir.

Həm TQMV öklüziyası, həm də TQMVŞ-in öklüziyaları ilə

MÖ xəstələrin tibbi yardım üçün müraciət intensivliyinin eyni səviyyədə olması RVO-nun inkişaf riski qrupuna daxil olan insanların (hipertoniya xəstəliyi, sistemli ateroskleroz, homeostaz sisteminin pozulması) genişlənmiş göz bəbəyi ilə göz dibinin skrining müayinələrinin aparılmasının vacibliyini diktə edir.

Görmə itiliyinin enməsi və makulyar ödemin hündürlüyü, endotelinin səviyyəsi, VEGF, BNN, D-dimer arasındakı əlaqə sübut edilmişdir.

Periferik qan dövrəsinə endotelinin səviyyəsinin artması retinal venoz okkluziyasının inkişafı, xüsusən TQMV şaxəsinin okkluziyası və makulyar işemiyası üçün risk faktoru hesab edilə bilər. İşemiya olmayan RVO tipli xəstələrdə endotelinin səviyyəsi GSD ödeminin inkişafı baxımından proqnostik amil ola bilər.

Müalicənin başlamasından 12 ay ərzində aflibersept, ranibizumab və Ozurdex deksametazon implantı ilə monoterapiya fonunda korreksiya olunan maksimal görmə itiliyinin artımın xüsusiyyətləri müəyyən edilmişdir.

Ranibizumab və Ozurdex istifadə edərkən görmə diskinin ödeminin statistik əhəmiyyətli dərəcədə aradan qaldırılması aşkar edilmişdir.

İşin aprobasiyası: Dissertasiyanın materialları, əsas nəticələri, ayrı-ayrı fraqmentləri və əsas müddəaları aşağıdakı elmi-praktik konfranslarda məruzə və müzakirə edilmişdir: 95 illiyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransı, 2018 (29 aprel, Azərbaycan, Bakı), XVI “Vitreoretinal patologiyanın müalicəsinin müasir texnologiyaları”, 2018 (16 mart, Rusiya Federasiyası, Sankt-Peterburq), “Şərq-qərb” Oftalmologiya üzrə Beynəlxalq konfransı, 2018 (08 İyun, Rusiya Federasiyası, Ufa); Akademik Z.Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin 10 illiyinə həsr olunmuş “Oftalmologiyanın bu günü və gələcəyi” mövzusunda konfrans, 2019 (24 may, Azərbaycan, Bakı); Akademik Z.Əliyeva xatirəsinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfrans, 2022 (28 aprel, Azərbaycan, Bakı), Azərbaycan retinoloqların yeddinci konfransı, 2022 (03 Dekabr, Azərbaycan, Lənkəran).

Dissertasiya işi akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin elmi şurasında Dissertasiya işi akademik

Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin elmi şurasında (01.11.2023-cü il, protokol № 4) və akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.03 Dissertasiya Şurasının elmi seminarında (22 dekabr 2023-cü il; protokol № 25) məruzə və müzakirə edilmişdir.

Dissertasiya işinin əsas nəticələrin dərc olunması.

Dissertasiya mövzusunda 14 elmi əsər nəşr edilmişdir, onlardan 11-i AAK tərəfindən tövsiyə olunan jurnal və nəşrlərin siyahısına daxil edilmiş jurnallarda və 3 tezis dərc olunub. 1 məqalə həmcinin SCOPUS bazasına daxil edilmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi yer: Dissertasiya işi akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi və "M.M. Krasnov adına Göz Xəstəlikləri Elmi-Tədqiqat İnstitutu" Federal Dövlət Büdcə Elmi Müəssisəsində (Moskva, Rusiya Federasiyası) yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiya işinin quruluşu və həcmi: Dissertasiya işi 179 səhifədə (208076 işarə) şərh edilmiş, giriş -10 səh., (16103 işarə), Fəsil I (ədəbiyyatın icmal) – 35 səh., 64348 işarə, Fəsil II (material və metodları) – 15səh., 22459 işarə, Fəsil III – 18 səh.,14881 işarə, Fəsil IV – 10 səh., 25814 işarə, Fəsil V – 38 səh., 35198 işarə, Yekun –14 səh.,24136 işarə, Nəticələr – 2səh.,2630 işarə və praktiki tövsiyələr (2 səh. 2507 işarə) və bibliografiya – 31səh.-dən ibarətdir. Avtoreferat dissertasiya materialların əsasında tərtib olunmuşdur (36.295 işarə).

İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısında 240 elmi iş, onlardan 10 – azərbaycan, 4 – türk, 79 – rus dildə və 147 – digər xarici dillərdədi. Dissertasiya işi 34 cədvəl, 20 qrafik və 9 şəkil ilə əyaniləşdirilmişdir.

MATERIAL VƏ TƏDQIQAT METODLARI

Ümumilikdə tədqiqata 1800 xəstələr arasından seçilmiş daxil etmə meyarlarına uyğun olan və iştirak etmək üçün könüllü razılıq verən 85 nəfər (MOM və GXETİ FDBEM tibbi yardım üçün müraciət edən xəstələrin 65 gözü), həmçinin 20 praktik olaraq sağlam insan seçildi.

Tədqiqata daxil etmə meyarları kimi 1 aydan 12 aya qədər dövrdə RVO-nun olması və xəstələrin 50-dən yuxarı yaşı çıxış edib.

İstisna meyarları aşağıdakı kimi olub:

- Tədqiqat tələblərinə riayət etməyin və tədqiqat prosedurlarından keçməyin mümkünsüzlüyü.

- Hər hansı bir progressivləşən, ağır gedişatlı və ya qeyri-sabit xəstəliyin mövcudluğu.

- Şəkərli diabetin (diabetik retinopatiyanın) olması.

- Onkoloji xəstəliklərin olması.

- Sistemli vaskulitin və yoluxucu xəstəliklərin olması.

- Hər hansı bir sistem və orqanın bədxassəli xəstəliklərinin anamnezdə olması.

- Anamnezdə insultun olması.

- Yaşa bağlı makulyar degenerasiyanın quru və ya eksudativ formasının olması.

- Analizin aparılması üçün göz dibinin şəkillərini, OKT təsvirlərini və lazımi keyfiyyətli flüoressan angiogrammaları əldə etməyin mümkünsüzlüyü.

- Kompensasiya olunmamış qlaukomanın mövcudluğu.

- Son 3 ayda müayinə olunan gözdə intraokulyar cərrahi müdaxilələr.

- Müayinə olunan gözdə anamnezdə vitreoretinal əməliyyatlar.

- MÖ-dən başqa, görmə itiliyinin dəyişməsinə və nəticələrin təhlilinə təsir göstərə biləcək hər hansı göz xəstəlikləri.

Yaş və digər meyarlar klinik təlimatlara əsaslanırdı.³⁶

Pasiyentlərin secimin qısa xarakteristikası:

³⁶ Клинические рекомендации Ретинальные венозные окклюзии / http://avo-portal.ru/documents/fkr/KP_OVS_13_09_21.pdf

- Xəstələrin orta yaşı $69,9 \pm 2,28$ il (min=55; max=86) olmuşdur.
- Cinslərə görə - kişi və qadın nisbəti 1:1 idi.
- Okluziyanın orta müddəti $5,8 \pm 1,27$ həftə, median – 3 həftə, (min=3 gün, max=6,2 il) olmuşdur.
- İlk məlumatların toplanması nümunənin 87%-də arterial hipertansiyonun olduğunu aşkar etdi; tədqiqatın başlanğıcında orta arterial təzyiq $152.3/88.6$ mmHg idi.
- Qadınlarda orta hesabla hamiləlik və doğuşların sayı müvafiq olaraq 3 və 2 olub.
- Bir xəstədə qohum nikahı olub.
- Pasiyentlərin heç birində sistemli ateroskleroz qeyd olunmayıb.

Xəstəliklərin və əlaqədar sağlamlıq problemlərinin Beynəlxalq Statistik Təsnifatına³⁷ əsasən, 10-cu tədqiq, tədqiq olunan diaqnozun kodu H34.8 - “Tor qişanın digər damar okklüziyası. Retinal venoz okklüziya; və H34.9 – “Tor qişanın damar okklüziyası, təyin olunmamış”.

Tədqiqatın dizaynına və metodoloji yanaşmaya əsasən, bütün xəstələr 2 qrupa bölündü: 65 nəfər – eksperimental qrup (RPO-nun olması), 20 nəfər - nəzarət qrupu (RVO-nun olmaması).

Tapşırıqlardan asılı olaraq, klinik cəhətdən əhəmiyyətli MÖ olan bütün seçilmiş xəstələr alt qruplara bölündü (Cədvəl 1). Xəstələr müalicəyə başladıqdan sonra ən azı 12 ay ərzində ayda 1 dəfə müayinə tezliyi ilə daimi nəzarət altında idilər. Öyrənilən parametrləri izləmək üçün uzaq nəticə aylıq qiymətləndirildi.

³⁷ВОЗ. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10 пересмотра (МКБ-10)
<https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71591#10>

Ekspərimental tədqiqat üçün xəstələrin qrupları

№	Qrup	Şərh	İnsanların sayı (gözlərin sayı)
1	Qrup 1	Ranibizumabla (Lusentis) monoterapiya alan xəstələr	25 nəfər (25 göz)
2	Qrup 2	Deksametazen implantı (Ozurdex) ilə monoterapiya alan xəstələr	25 nəfər (25 göz)
3	Qrup 3	Aflibersept (Eylia) ilə monoterapiya alan xəstələr	15 nəfər (15 göz)
4	Nəzarət qrupu	Sağlam insanlar (RVO olmayan)	20 nəfər (20 göz)

Oftalmoloji müayinə metodları. Bütün qrupun pasiyentlərində vizometriya, refraktometriya, tonometriya, biomikroskopiya, 3 güzgülü Goldman lensi ilə maksimal midriaz şəraitində şüşəvari cismin və göz dibinin müayinələrini əhatə edən standart oftalmoloji müayinələr³⁸ icra edilib.

Vizualizasiya optik koherent tomoqrafiya (OKT) metodunun istifadəsi ilə Spectralis OCT ("Heidelberg Engineering", Almaniya) tomoqrafında aparılıb. Optik koherent tomoqraf RTVue XR Avanti (Optovue, ABŞ Angio Retina rejimində) ilə optik koherent tomoqrafiya-angioqrafiya (OKT-A) və "Carl Zeis" (Almaniya) FF 450 plus fundus-kamerada və Heidelberg Retina Angiograph 2 (Almaniya) ilə GDFa (skanlaşdırma nəticələrinin sonrakı müqayisəsi ilə) aparılıb. Spectralis OCT torlu qişanın qalınlığını səthi ilə fotoreseptorların xarici seqmentinin kompleksi – retinal pigmentli epitel/Brux membranı arasındakı məsafə kimi hesablayır. Skanetmə 25 skan ilə mərkəzi makula həcmi təyin etmək üzrə proqrama əsasən aparıldı.

³⁸Qasımov, E.M., Kərimov, M.İ. Göz xəstəlikləri (oftalmoloqlar üçün vəsait) // Kitab, Bakı: 2014, s.504.

Müxtəlif sahələrdə makula qalınlığını təhlil etmək üçün aşağıdakı parametrlərdən istifadə etdik: torlu qişanın mərkəzi qalınlığı (TQMQ) (average retina thickness fovea), həmçinin makulanın ümumi həcmi (MÜH) (total macula volume). İlkin yüksək korreksiya olunmuş maksimal görmə itiliyi struktur funksional faktor olaraq subyektiv üsulla hesablanıb.

Laborator tədqiqatlar aşağıdakıları daxil edib: Qanın ümumi analizi; trombositlərin aqreqasiyasının qiymətləndirilməsi, hemostazın koagulyasiya və fibrinolitik həlqələrinin vəziyyətini daxil edən hemostaziogram; ET-1 səviyyəsinin və A damar endotelial böyümə faktoru (VEGF-A) səviyyəsini aşkar etmək üçün qan zərdabında immunoferment analiz (ELISA) üsulu ilə tədqiqat.

Bütün tədqiqatlar həm sağlam insanlarda, həm də RVO olan insanlarda aparıldı, sonradan bu patologiya zamanı proqnostik və diaqnostik amillər baxımından öyrənilən bütün göstəricilərin müqayisəsi aparıldı.

Makula ödemin terapiyasının metodikası. Makulyar ödemin müalicəsi üçün anti-VEGF dərmanı – Novartis (İsveçrə) şirkətinin istehsalı olan ranibizumab (Lutsentis) 0,05 ml (0,5 mq), Bayer (Almaniya) istehsalı olan aflibersept ("Eylea") 0,05 ml (0,5 mq) və ya Allergan Pharmaceutical Ireland (İrlandiya) istehsalı olan intravitreal yeridilməsi üçün deksametazon implantı şəklində qlükokortikosteroid 0,7 mq (Ozurdex) istifadə edilmişdir. Dərmanın tətbiqi rejimi - "ehtiyaca görə" (lat. *Pro re nata*, PRN), aylıq monitoring ilə aylıq inyeksiyaları nəzərdə tutur, ödemin tam rezorbsiyasından sonra aylıq monitoring davam edir və dərmanın tətbiqi mənfi dinamikada (intra və ya subretinal maye əmələ gələndə) davam edir.

Tədqiqat nəticələrinin işlənməsi üçün statistik metodlar. Tədqiq olunan materialın statistik işlənməsi diskret fasiləsiz dəyərləri olan sahələrin tezlik analizi ilə bütün verilənlər bazasının işlənməsini əhatə edirdi (n , M , m , minimal və maksimal dəyərlər, asimmetriya və eksses, burada n - müşahidələrin sayı, M - arifmetik orta, m - arifmetik orta xəta). Kəmiyyət əlamətlərinin fərqlərin statistik əhəmiyyətini qiymətləndirmək üçün t-Styudent və Fişer (F) meyarları tətbiq edilmişdir. Göstəricilər arasındakı əlaqəni

qiymətləndirmək üçün Spirmenin ranq korrelyasiya əmsali müəyyən edildi. Bütün parametrlər əvvəlcədən standartlaşdırılmışdır. Korrelyasiya əlaqəsinin gücü və dərəcəsi aşağıdakı şkala üzrə korrelyasiya əmsalının mütləq dəyəri ilə müəyyən edilmişdir: $r > 0.7$ əmsali zamanı əlaqə yüksək, $0.5 < r < 0.7$ -də orta hesab olunurdu.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

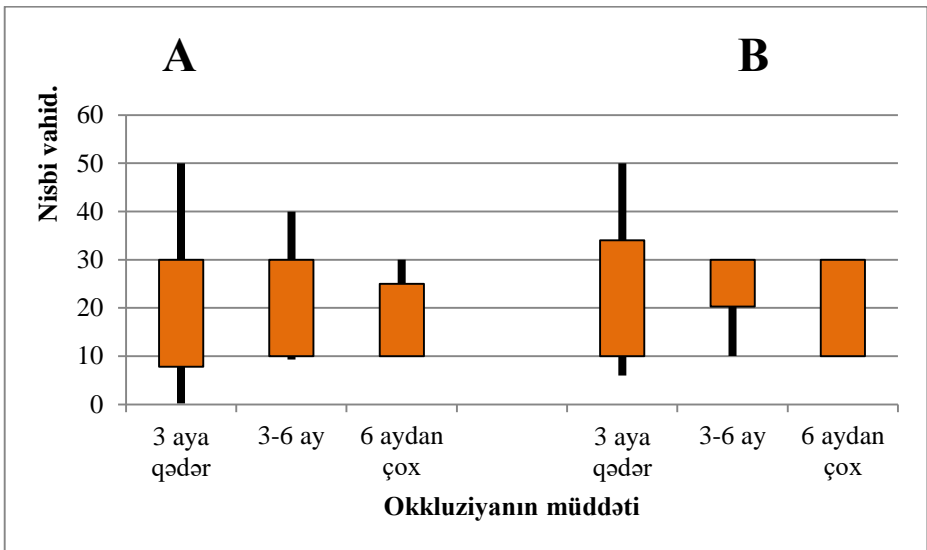
RVO fonunda inkişaf etmiş MÖ olan xəstələrin ilkin struktur və klinik və funksional xüsusiyyətlərinin öyrənilməsinin nəticələrinə görə, həm işemik, yəni perfuziyanın qismən saxlanılması, həm qeyri-ışemik (perfuziyanın olmaması ilə) okklüziya növlərinin rastgəlmə tezliyi qeyri-ışemik növün cüzi üstünlüyü ilə bərabər mütənasib nisbətdə olub. RVO ilə bütün müayinə olunan halların 40%-i xəstəliyin başlanğıcından 3 ilə 6 ay arasında tibbi yardıma müraciət etdi (Qrafik 1 və 2).

Makula ödemi olan xəstələrin müalicədən əvvəl görmə itiliyi müraciət müddətindən (bir ilə qədər), periferik işemiyanın GSD 10 diametrindən çox sahədə lokalizasiyasından, mövcudluğundan və ya olmamasından asılı deyil.

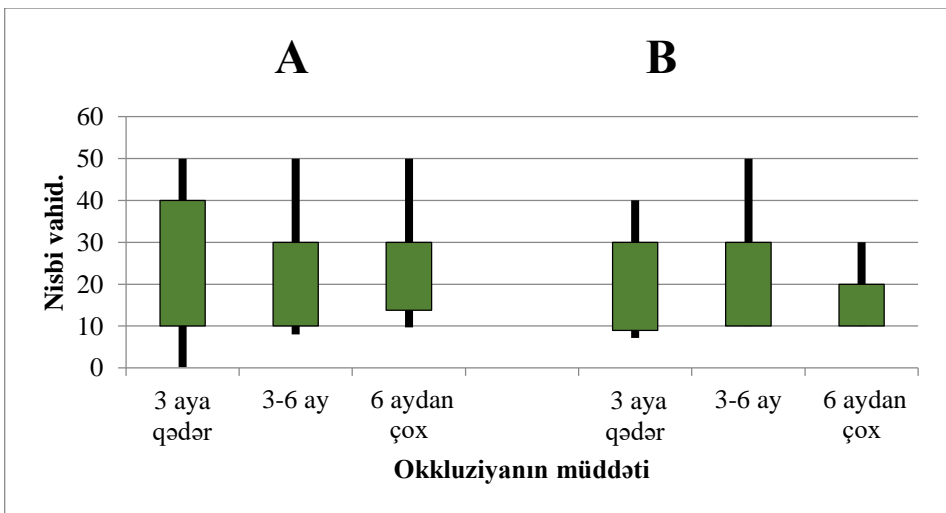
Klinik tövsiyələrə görə³⁹, RVO olan xəstələrdə İVY ilə müalicə perspektivləri müalicənin vaxtında başlanmasından və dərman üçün təlimatlara və müntəzəm monitorinq məlumatlarına əsaslanan klinik tövsiyələrə uyğun olaraq optimal inyeksiya rejiminə riayət edilməsindən asılıdır.

KMGİ və makulyar ödemin hündürlüyü arasında orta etibarlı əks korrelyasiya aşkar edilmişdir, yəni xəstələrdə görmə itiliyi nə qədər yüksəkdirsə, MO hündürlüyü də o qədər azdır (Cədvəl 2).

³⁹ Клинические рекомендации Ретинальные венозные окклюзии / http://avo-portal.ru/documents/fkr/KP_OVS_13_09_21.pdf



Qrafik1. Müraciət müddətindən asılı olaraq RVO (A) və TQMVSÖ (B) fonunda inkişaf etmiş makula ödemi ilə müayinə olunanlarda MKGİ



Qrafik 2. Müraciət müddətindən asılı olaraq işemik (A) və qeyri-ışemik (B) RVO fonunda inkişaf etmiş makula ödemi ilə müayinə olunanlarda MKGİ

Cədvəl 2

Morfoloji göstəricilər və homeostaz göstəriciləri, RVO fonunda MÖ olan xəstələrdə KMGİ-nin korrelyasiya analizinin nəticələri

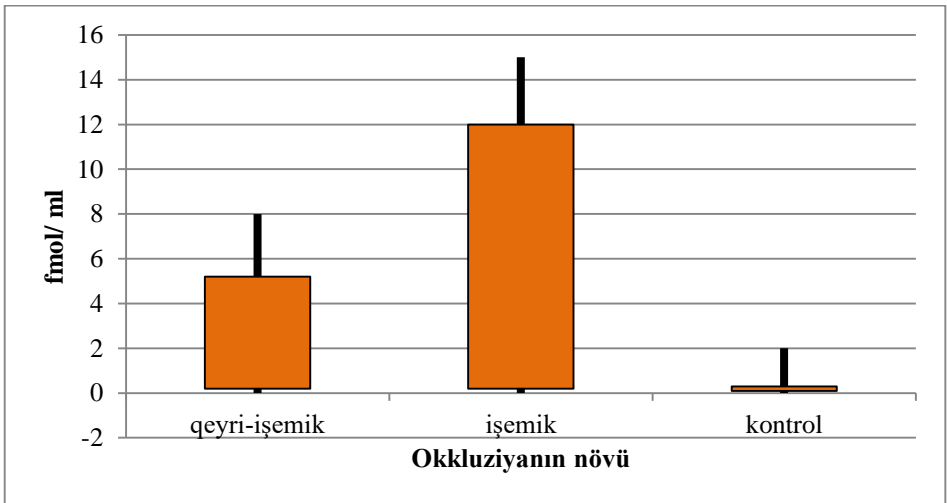
Göstərici	χ^2	Əhəmiyyətlik (2-tərəfli)
Torlu qişanın mərkəzi qalınlığı	-0.357	0.004
Makulanın ümumi həcmi	-0.378	0.002
Plazmada endotelin səviyyəsi	-0.258	0.038
Qanda VEGF-in səviyyəsi	-0.282	0.024
Hemostazın laxtalanma əlaqəsi		
AQTV (Aktivləşdirilmiş qismən tromboplastin vaxtı, saniyə)	0.042	0.738
Protrombinazın əmələ gəlməsinin daxili yolu amillərinin aktivliyi (Kvik üzrə %)	-0.038	0.765
Protrombin kompleksinin amillərinin aktivliyi (Kvik üzrə %)	-0.100	0.426
BNN (Beynəlxalq normallaşdırılmış nisbi)	0.269	0.030
Fibrinogen (mq/dl)	-0.196	0.117
Hemostazın laxtalanma əlaqəsi		
Antitrombin III (%)	-0.045	0.723
Trombin vaxtı (san)	0.218	0.081
Hemostazın fibrinolitik əlaqəsi		
Xaqəman-asılı fibrinoliz (dəq)	-0.008	0.950
HFMK səviyyəsi (q/l 10-2) həll olunan fibrinmonomer komplekslər	-0.005	0.967
Summar trombogenlik indeksi	-0.116	0.357
D-dimer (mq/l)	-0.306	0.013
Trombositlərin universal induktorla aqreqasiyası (san)	-0.098	0.438

KMGİ və endotelin səviyyəsi ($k=-0.258$) və VEGF ($k=-0.282$) arasında daha az nəzərəcarpan əks korrelyasiya aşkar edilmişdir. Homeostazın koagulyasiya həlqəsini nəzərdən keçirərkən KMGİ və MÖ arasında zəif, birbaşa, lakin statistik əhəmiyyətli korrelyasiya, homeostazın fibrinolitik həlqəsini təhlil edərkən KMGİ ilə D-dimer arasında zəif, mənfi, statistik əhəmiyyətli korrelyasiya qeydə alınıb.

RVO və MÖ qeyri-ışemik tipində ödemin həcmi ilə VEGF səviyyəsi arasında birbaşa, orta, əhəmiyyətli korrelyasiya aşkar edilmişdir ($k=0.374$; $p=0.046$). Qeyri-ışemik tiptən fərqli olaraq, ışemik tiptə makulyar həcm və endotelin səviyyəsi arasında birbaşa, əhəmiyyətli korrelyasiya aşkar edilmişdir ($k=0.436$; $p=0.008$).

UAİ ilə trombositlərin aqreqasiya səviyyəsi arasında müxtəlif növ RVO və nəzarət qrupları arasında statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə edilməmişdir. Göstərici referent dəyərlər zonasında idi - 14.0-18.0 saniyə.

İşemik (3.36 ± 0.81 (fmol/ml) və qeyri-ışemik (5.43 ± 1.03 fmol/ml) tiptə endotelin səviyyəsi arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli bir fərq tapılmadı ($p=0.071$), baxmayaraq ki, ışemik tiptə artım tendensiyası müşahidə edilmişdir (Qrafik 3).



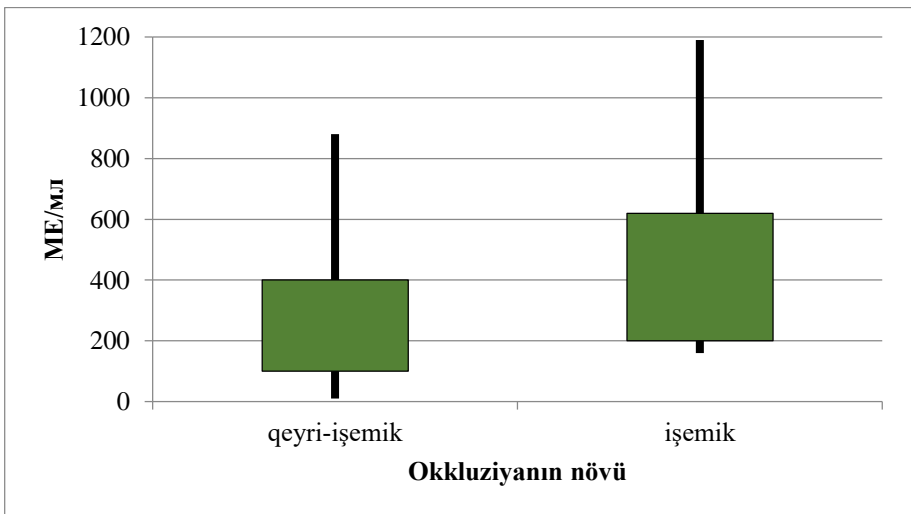
Qrafik 3. İşemik və qeyri-ışemik tipli RVO və MÖ olan xəstələrdə və nəzarət qrupunda plazma endotelin səviyyəsinin göstəriciləri

Bununla birlikdə, nəzarət qrupu (0.54 ± 0.16 fmol/ml) ilə RVO işemik ($p < 0.001$) və qeyri-iskemik ($p = 0.009$) tip arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq müəyyən edilmişdir.

Müxtəlif lokalizasiyalarda endotelin səviyyəsi nəzarət qrupuna nisbətən xeyli yüksək idi, lakin fərqli okklüziya lokalizasiyası olan xəstələr arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq tapılmadı ($p = 0.524$).

GSD-nin ödemi olan və ödemi olmayan xəstələrdə statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq əldə edilməyib ($p = 0.138$). GSD ödemi olan xəstələrdə (6.08 ± 1.16 fmol/ml) GSD ödemi olmayan xəstələrlə müqayisədə (3.29 ± 0.75 fmol/ml) plazma endotelinin artması tendensiyası müşahidə olunub. Fərqli okklüziya növlərində VEGF səviyyəsinin qiymətləndirilməsinə gəldikdə, tədqiqatımızda qeyri-ışemik tip (279.9 ± 37.5) və işemik tip (475.9 ± 52.9) olan xəstələr arasında statistik əhəmiyyətli

bir fərq ($p = 52.9$) müəyyən edilmişdir (Qrafik4). Beləliklə, qeyri-ışemik RVO tipli xəstələrdə müəyyən edilmiş endotelin səviyyəsi bu göstəricini GSD ödeminin meydana gəlməsinin prediktoru hesab etməyə imkan verir.



Qrafik 4. İşemik və qeyri-ışemik tipli RVO və MÖ olan xəstələrin plazmasında VEGF səviyyəsinin göstəriciləri

RVO zamanı göz dibinin mərkəzi zonasının vəziyyətinin OKT-angiografik tədqiqatın nəticələrinə görə müəyyən edilmişdir ki, qeyri-işemik okklüziya növü olan qrup ən yüksək KMGİ göstəriciləri ilə xarakterizə olunur. İşemik okklüziya tipi olan hallar üçün ən kiçik KMGİ göstəriciləri qeydə alınıb (qruplar arasında statistik əhəmiyyət səviyyəsi $p \leq 0.05$). Həmçinin qruplarda torlu qişanın qalınlığının KMGİ ilə statistik əhəmiyyətli korrelyasiyası qeyd edilməyib. Xorioideya qalınlığının göstəriciləri, əldə edilən nəticələrin oxşar statistik əhəmiyyəti ilə öyrənilən digər göstəricilər kimi həmçinin fərqlənirdi (Cədvəl 3).

OKT-A metodu ilə müayinə olunan xəstələrdən alınan bütün skanların təhlili zamanı müəyyən edilib ki, işemik tipli (A qrupu) 8 xəstənin 50%-də həm səthi, həm də daha dərin damar şəbəkələrində hiperperfuziya sahələri mövcuddur, qalan dörd xəstədə isə hipoperfuziya sahələri daha dərin damar şəbəkələrində aşkar edilmişdir.

Cədvəl 3

Müayinələrin funksional və morfometrik üsulların nəticələri

Göstərici	TQMVO	TQMVŞO	
	İşemik növü	Qrup A İşemik növü	Qrup B Qeyri işemik növü
MKGİ	0.19±0.07*	0.33±0.09***	0.66±0.08***
Foveada torlu qişanın qalınlığı (mkm)	291.50±54.97	341.37±28.29	280.20±15.19
Makulanın gəlinliyi (mm ³)	8.62±0.57	9.48±0.48	8.32±0.38
Xorioideanın həcmi	204.83±27	250.0±10.78	192.2±21.78

*Qeyd: * $p \leq 0.05$ TQMVO ilə və B qrupları arasında*

*** $p \leq 0.05$ TQMVO ilə və A qrupları arasında*

**** $p \leq 0.05$ A və B qrupları arasında*

OKT-angioqramma metodunun tədqiqatlarımızdakı FAG metodu ilə müqayisədə təhlili, təsdiq edilmiş RVO olan xəstələrdə torlu qişanın kiçik damarlarının anomaliyalarının yüksək rastgəlmə tezliyini göstərdi. Həmçinin müəyyən edilib ki, endotel disfunksiyasının əsas markerlərinin – endotelin-1 səviyyəsinin artması və OKT-A metodunun tətbiqi, RVO olan xəstələrdə makula zonası işemiyasının inkişafının erkən diaqnostikası üçün istifadə edilə bilər.

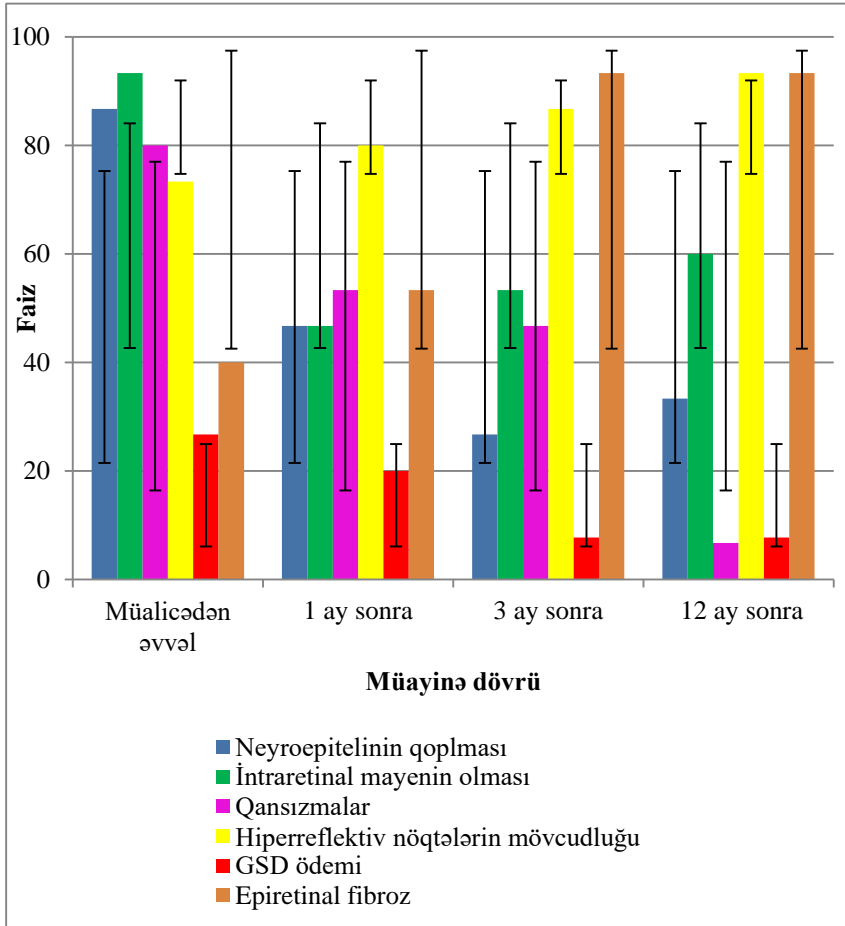
RVO fonunda MÖ olan xəstələrdə aflibersept, ranibizumab və deksametazon implantı (Ozurdex) ilə anti-VEGF monoterapiyasının tətbiqinin effektivliyinin öyrənilməsi göstərdi ki, epiteli qopması ilə halların sayı terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra 2,6 dəfə az idi. Analoji dəyişikliklər qanaxmaların mövcudluğunda da aşkar edilmişdir - terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra 11.9 dəfə azalma.

Dərmanın intravitreal yeridilməsinə başlamazdan əvvəl görmə itiliyi və makula həcmi göstəriciləri arasında statistik əhəmiyyətli korrelyasiya təyin edilməmişdir. Ancaq statistik hesablamalar həm İVY əvvəl, həm də sonra görmə itiliyi göstəriciləri arasında etibarlı birbaşa korrelyasiya əlaqəsini ($k=0.601$; $p=0.01$) göstərdi. Müalicədən sonra görmə itiliyi ilə VEGF səviyyəsi arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli korrelyasiya müəyyən edildi ($k=-0.537$; $p=0.03$), görmə itiliyi nə qədər yüksəkdirsə, qan plazmasında VEGF səviyyəsi o qədər azdır, lakin korrelyasiya 0.01 səviyyəsində olaraq əhəmiyyətli idi. İVY sayına protrombin kompleksinin aktivlik səviyyəsi ($k=-0.647$; $p=0.009$) və BNM ($k=0.666$; $p=0.007$) təsir göstərmişdir.

Terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra qan plazmasında VEGF səviyyəsi ilə görmə itiliyi arasında statistik əhəmiyyətli korrelyasiya aşkar edildi. Bu halda əks bir tendensiya izləndi - görmə itiliyi nə qədər aşağı olsa, periferik qan axınında VEGF konsentrasiyası o qədər yüksək idi ($k=-0.435$, $p=0.034$), korrelyasiya 0.05 səviyyəsində əhəmiyyətli idi.

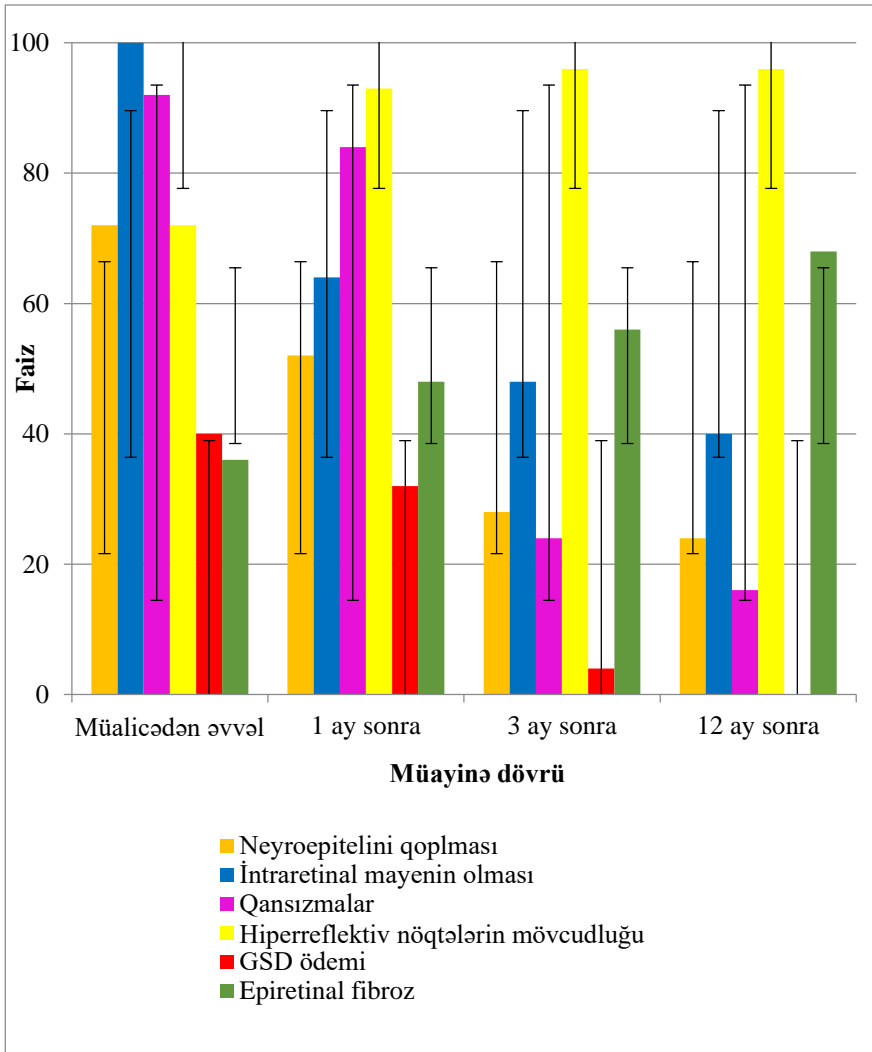
Cədvəl 5-dən görüldüyü kimi, afliberseptin təsiri altında olduğu kimi, epiteli qopması ilə halların sayı terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra 3 dəfə az idi (Qrafik 5). Qanaxmaların mövcudluğunda oxşar dəyişiklikləri müşahidə edə bilərik-terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra 5,8 dəfə azalma.

Tədqiqat nəticələrinə görə, TSOİ-in orta dəyəri 0.99 ± 0.05 (standart kənarlaşma 0.26) təşkil edib. Minimal dəyər 0.7, maksimal 1.8 olub. 25 xəstədən 7 xəstədə TSOİ yüksək idi və onlardan 5-də işemik tip RVO aşkar edildi. Lakin D-dimer göstəriciləri müalicədən sonra görmə itiliyinə daha çox təsir etdi ($k = -0.627$, $p = 0.001$).



Qrafik 5. Aflibersept ilə monoterapiya fonunda RVO əlamətlərinin pay bölgüsü

Korrelyasiya asılılığı 0.01 səviyyəsində və trombin vaxtında əhəmiyyətli idi ($k=0.406$, $p=0.044$), korrelyasiya 0.05 səviyyəsində əhəmiyyətli idi.



Qrafik 6. Ranibizumabla monoterapiya fonunda RVO əlamətlərinin pay bölgüsü

Qrafik 6-dan göründüyü kimi, afliberseptin təsiri altında olduğu kimi epiteli qopması ilə halların sayı terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra 3 dəfə az idi. Qanaxmaların mövcudluğunda oxşar dəyişiklikləri müşahidə edə bilərik – terapiyanın başlanmasından 12 ay sonra 5,8 dəfə azalma.

Həmçinin, müalicədən sonra VEGF ilə torlu qişanın mərkəzi qalınlığı arasında korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir ($k=0.436$, $p=0.033$), korrelyasiya düz, orta nəzərəçarpan, 0.05 səviyyəsində əhəmiyyətli idi. Beləliklə, yüksək plazma VEGF dərəcələrində müalicəyə başladıqdan 12 ay sonra daha aşağı görmə itiliyi və daha yüksək orta torlu qişa qalınlığı gözlənilə bilər.

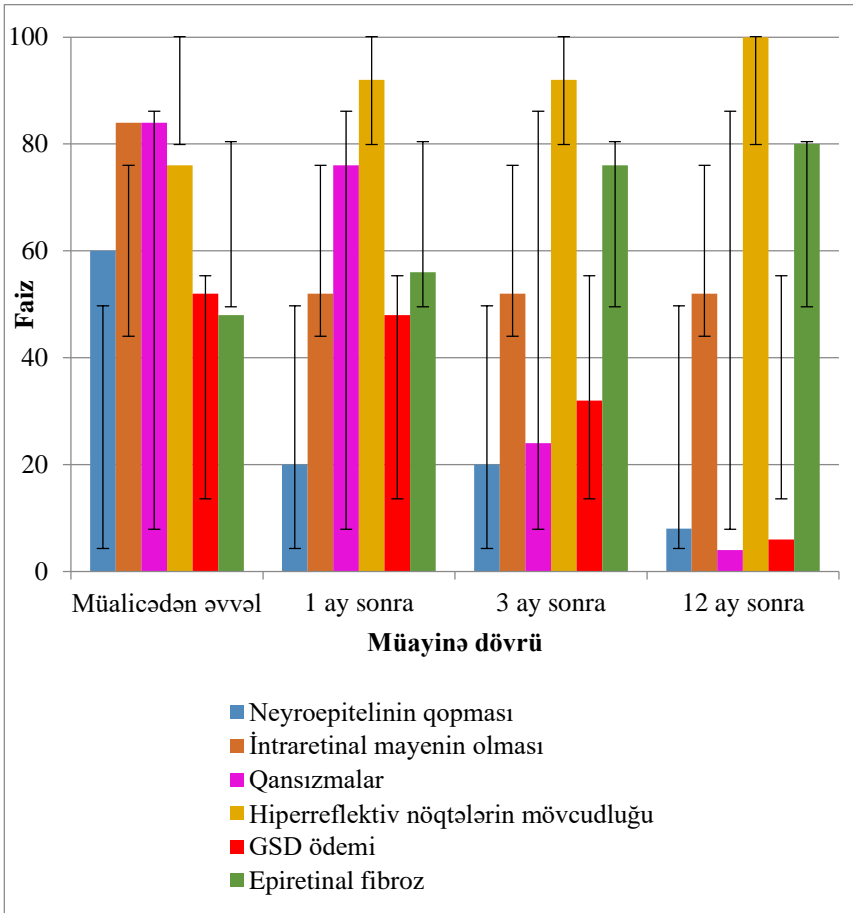
Müalicədən əvvəl görmə itiliyi trombositlərin aqreqasiyası ilə korrelyasiya olunub ($k=-0.434$, $p=0.030$), korrelyasiya 0.05 səviyyəsində əhəmiyyətli idi və summar trombogenlik indeksi ($k=-0.420$, $p=0.036$), korrelyasiya 0.05 səviyyəsində əhəmiyyətli idi.

RVO olan 25 xəstədə deksametazon implantının (Ozurdex) IVY effektivliyinin öyrənilməsinə əsaslanaraq, araşdırmamızda makulyar ödem aradan qaldırılması üçün ildə orta hesabla 2.08 ± 0.76 inyeksiyanın tələb olunduğu aşkar edildi (birdən üçə qədər). GSD ödemi əksər xəstələrdə (25 haldan 21) rezorbsiya edilmişdir (Qrafik 7).

Müəyyən edilmiş xüsusiyyət müəlliflərə atrofiyanın inkişafının qarşısını almaq üçün həm subretinal və intraretinal maye, həm də GSD ödemi olan xəstələrə deksametazon implantının (Ozurdex) təyin edilməsini tövsiyə etməyə imkan verir.

Terapiyadan sonra KMGİ göstəriciləri və aşağıdakı parametrlər arasında statistik əhəmiyyətli korrelyasiya əlaqəsi müəyyən edilmişdir: terapiyadan əvvəl KMGİ ($k=0.684$; $p<0.0001$); terapiyadan əvvəl ($k=-0.598$; $p=0.002$) və sonra ($k=-0.449$; $p=0.024$) torlu qişanın mərkəzi qalınlığı; ümumi makula həcmi terapiyadan əvvəl ($k=-0.529$; $p=0.007$) və sonra ($k=-0.413$; $p=0.04$); endotelin səviyyəsi ($K=-0.543$; $p=0.005$); homeostazın koagulyasiya halqasının zülalları.

Beləliklə, deksametazon implantının (Ozurdex) IVY GSD ödemini dəyişməsinə təsir etmədiyi və intraretinal mayenin ləng rezorbsiyası səbəbindən epiretinal fibrozun formalaşmasının mümkün olduğu aşkar edilmişdir.



Qrafik 7. Deksametazon monoterapiyası fonunda RVO əlamətlərinin pay bölgüsü ("Ozurdex")

Alınan məlumatlara əsasən, anti-VEGF dərmanları Lucentis və Eylea və Ozurdex deksametazon implantının istifadəsi zamanı son KMGİ-nə təsir edən proqnostik amillər müəyyən edilmişdir. Aflibersept üçün: müalicədən əvvəl KMGİ ($k=0.601$; $p=0.01$), periferik qan axımındaki VEGF səviyyəsi ($k=-0.537$; $p=0.03$). Ranibizumab üçün: müalicədən əvvəl KMGİ ($k=0.682$; $p=0.001$), periferik qan dövrənində VEGF konsentrasiyası ($k=-0.435$; $p=0.034$), D-dimer göstəriciləri ($k=-0.627$; $p=0.001$) və trombin vaxtı ($k=0.406$;

$p=0.044$). Ozurdex preparatı üçün: terapiyadan əvvəl KMGİ ($k=0.684$; $p<0.001$); torlu qişanın mərkəzi qalınlığı həm terapiyadan əvvəl ($k=-0.598$; $p=0.002$) və sonra ($k=-0.449$; $p=0.024$); ümumi makula həcmi terapiyadan əvvəl ($k=-0.529$; $p=0.007$) və sonra ($k=-0.413$; $p=0.04$); endotelin səviyyəsi ($k=-0.543$; $p=0.005$); homeostazın koaqulyasiya halqasının zülalları.

Beləliklə, yuxarıda göstərilənləri ümumiləşdirərək belə nəticəyə gəlmək olar ki, məlumatların müasir yüksək texnoloji təhlilinə əsaslanan vaxtında aparılan diaqnostika xəstəliyin erkən aşkarlanmasını əhəmiyyətli dərəcədə artıracaq, adekvat təyinetmə müddətinin hazırlanmasına səbəb olacaq və makula ödemini aradan qaldırmaq üçün öyrənilən dərman spektrindən dərman seçimini optimallaşdıracaqdır.

NƏTİCƏLƏR

1. Təsdiq olunub ki, retinal venoz okklüziyalara bağlı makulyar ödem zamanı gözün funksional vəziyyətinə aşağıdakılar təsir göstərir: makulyar ödem hündürlüyü $k=-0,357$; $p=0,004$), endotelinin səviyyəsi ($k=-0,258$; $p=0,038$) və VEGF ($k=-0,282$; $p=0,024$), beynəlxalq normallaşdırılmış nisbət göstəriciləri ($k=0,269$; $p=0,030$) və D-dimer səviyyəsi ($k=-0,306$; $p=0,013$).

2. Endotelin-1 və VEGF-nin xəstəliyin gedişatına əhəmiyyətli təsiri sübut edilmiş, nəzarət qrupu ($0,54\pm 0,16$ fmol/ml) ilə retinal venoz okklüziyaların həm işemik ($p<0,001$), həm qeyri-ışemik ($p=0,009$) tip ilə qruplar arasında qan plazmasında endotelinin səviyyəsində statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilmişdir. Qeyri-ışemik $279,99\pm 37,54$ və işemik tip $475,9\pm 52,96$ RVO olan xəstələr arasında qan plazmasında VEGF səviyyəsində əhəmiyyətli fərq aşkar edilmişdir ($p=0,002$).

3. OKT-angioqrafiya məlumatlarına görə, RVO ilə bağlı makula ödemi olan xəstələrdə makula sahəsinin perfuziya vəziyyətinin öyrənilməsində 6×6 mm ($p<0.005$) skan zonasının qiymətləndirilməsi ilə görmə itiliyi ilə makula zonasında perfuziya olunan damarların sahəsi arasında birbaşa korrelyasiya əlaqəsi aşkar edilmişdir. Torlu qişanın mərkəzi venasının şaxələrinin

okklüziyası ilə müqayisədə torlu qişanın mərkəzi venasının okklüziyası ilə gözlərdə qan dövranı indeksinin statistik əhəmiyyətli azalma təsdiq edilmişdir.

4. Aparılmış terapiya fonunda MO ilə ağırlaşmış retinal venoz okkluziya ilə xəstələrin gözlərində son korreksiya edilmiş maksimal qörmə itiliyə təsir edən proqnostik amillər müəyyən edilmişdir:

- Aflibersept istifadə edərkən: müalicədən əvvəl KMGİ ($\kappa=0,601$, $p=0,01$), periferik qan dövranında VEGF səviyyəsi ($\kappa=-0,537$, $p=0,03$).

- Ranibizumab istifadə edərkən: müalicədən əvvəl KMGİ ($\kappa=0,682$, $p=0,00$), periferik qan dövranında VEGF konsentrasiyası ($\kappa=-0,435$, $p=0,034$), D-dimer göstəriciləri ($\kappa=-0,627$, $p=0,001$) və trombin vaxtı ($\kappa=0,406$, $p=0,044$).

- Ozurdeks istifadə edərkən: terapiyadan əvvəl KMGİ ($\kappa=0,684$, $p<0,001$); torlu qişanın mərkəzi qalınlığı terapiyadan əvvəl ($\kappa=-0,598$, $p=0,002$), terapiyadan sonra ($\kappa=-0,449$, $p=0,024$); ümumi makula həcmi terapiyadan əvvəl ($\kappa=-0,529$, $p=0,007$) və sonra ($\kappa=-0,413$, $p=0,04$); endotelinin səviyyəsi ($\kappa=-0,543$, $p=0,005$); homeostazın koaqlulyasiya həlqəsinin zülalları.

5. Sübut olunub ki, RVO fonunda makulyar ödem ilə xəstələrin aparılmasının taktikasını optimallaşdırmaq üçün korreksiya edilmiş maksimal qörmə itiliyini təyin etməklə yanaşı, OKT və angiorejimdə OKT aparmaq üçün endotelin 1 səviyyəsini, damar endotelinin böyümə faktorunu və hemostazioqramın parametrlərini nəzərə almaq lazımdır.

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

Aparılan araşdırmalara əsasən, torlu qişanın venalarının okklüziyasının yaranmasının və progressivləşməsinin risk faktorlarının, yəni arterial hipertenziya, ürək-damar patologiyası, şəkərli diabet və s., müəyyənləşdirmək üçün retinal venoz okklüziyası olan pasiyentlərdə ümumi müayinənin aparılmasını tövsiyə etdik. Xəstəliyin inkişafı və patologiyaya nəzarətin ehtiyacı barədə ümumi praktika həkiminin məlumatlandırılması da vacibdir.

İlkin müayinə zamanı diaqnozu təsdiq etmək üçün tam oftalmoloji analiz aparılmalıdır – vizometriya, biomikroskopiya, oftalmotonometriya, optik koherent tomografiya, okklüziya zonalarının qiymətləndirilməsi, lokalizasiyanı, okklüziyanın növü və makulyar ödemin şiddətini müəyyən etmək üçün fluorescent angiografiya aparılmalıdır.

Qeyri-işemik okklüziyası olan xəstələrə mütəmadi olaraq (rübədə 1 dəfə) görmə itiliyinin yoxlanması, biomikroskopiya, OKT və bəzən GDFa aparılması tövsiyə olunur.

Makulyar ödemin vəziyyətini qiymətləndirdikdən sonra görmə itiliyində azalma aşkar edilərsə, bu işdə qiymətləndirilən preparatlarla müalicəyə başlamaq tövsiyə olunur. Xüsusi terapiyanın seçimi (iltihabəleyhinə və ya antiangiogen) kompleks müayinənin nəticələrinə və endotelial disfunksiyanın dərəcəsinin qiymətləndirilməsinə əsaslanmalıdır.

Ümumi vəziyyəti, onun əsas funksional sistemlərinin qarşılıqlı təsirini və hər birinin potensial riskdə iştirak dərəcəsini və göz damarlarında okklüziya prosesin meydana gəlməsini öyrənməklə kompleks araşdırma aparmaq məsləhətdir.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI:

1. Нуриева, Н.М. Окклюзия вен сетчатки, особенности этиопатогенеза, клиники и диагностики (обзор литературы) // - Баку: Азербайджанский научно-практический журнал “Офтальмология”, - 2014. №3(16), - с.115-125.
2. Нуриева, Н.М. Современный взгляд на проблему терапии пациентов с РВО (обзор литературы) // - Баку: Азербайджанский научно-практический журнал “Офтальмология”, - 2015. №3(19), - с.136-141
3. Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Михайлова, М.А., Плюхова, А.А., Нуриева, Н.М., Фомин, А.В. Изменение центральной зоны глазного дна при РВО по данным оптической когерентной томографии-ангиографии // Вестник офтальмологии, - 2016. т.132, № 5, - с.15-22.
4. Шеланкова, А.В., Плюхова, А.А., Михайлова, М.А., Нуриева, Н.М. Динамика уровня ЭТ-1 в периферическом кровотоке при различном течение РВО // Отражение, - 2017. т.1, № 4, - с.37-39.
5. Шеланкова, А.В., Будзинская, М.В., Плюхова, А.А., Михайлова, М.А., Нуриева, Н.М. Анализ изменений уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с РВО // Казанский медицинский журнал. – 2017. т.98, № 3, - с.409-412.
6. Нуриева, Н.М., Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В. Отек диска зрительного нерва на фоне РВО// - Баку: Азербайджанский научно-практический журнал “Офтальмология”, - 2017. № 3, - с.87-93.
7. Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Андреева, И.В., Нуриева, Н.М. Результаты реальной клинической практики антиангиогенной терапии пациентов с МО на фоне РВО // Точка зрения. Восток–Запад, - 2018. № 2, - с.43-46
8. Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Андреева, И.В., Рендель, Э.И., Никитенко, Н.А., Нуриева, Н.М. Анализ связи системного уровня эндотелина, факторов гипоксии и результатов анти-VEGF терапии // Точка зрения. Восток–Запад, - 2018. № 2, - с.73-76.

9. Касимов, Э.М., Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Андреева, И.В., Нуриева, Н.М. Анализ связи системного уровня эндотелина, факторов гипоксии и результатов анти-VEGF терапии у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями / Akademik Zərifə Əliyevanın anadan olmasının 95 illiyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi-praktiki Konfrans, Bakı ş. "Oftalmologiya" elmi-praktiki jurnal. - Bakı, 29.04.2018, - с.68-73.
10. Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Нуриева, Н.М. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с макулярным отеком на фоне ретинальной венозной окклюзии / "Современные технологии лечения витреоретинальной патологии", XVI Научно-практическая конференция, г. Санкт-Петербург, 16.03.2018.
11. Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Нуриева, Н.М. Клиническая эффективность ИВВ препарата афлиберцепт при макулярном отеке, развившемся на фоне РВО // Точка зрения. Восток-Запад, - 2019. №2, - с.55-58.
12. Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В., Плюхова, А.А., Нуриева, Н.А., Сорокин, А.С. Роль стероидов в терапии МО у пациентов с РВО // Oftальмология. – 2019. т.16, №1, - с.95-101.
13. Касимов, Э.М., Нуриева, Н.М., Будзинская, М.В., Шеланкова, А.В. Фенотипы и биомаркеры при ретинальных венозных окклюзиях / "Oftalmologiyanın bu günü və gələcəyi", akad. Z.Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin 10-illik yubileyinə həsr olunmuş konfransın materialları, Bakı ş., 24.05.2019
14. Qasimov, E.M., Nuriyeva, N.M., Kərimov, M.İ. Retinal venoz okklüziya nəticəsində baş verən makulyar ödemənin aflibersept preparatı ilə anti-VEGF terapiyasında əks etdirilən biomarkerlərin diaqnostik və proqnostik rolu // - Bakı: Azərbaycan Oftalmologiya Jurnalı, - 2022. №4(43), - s.36-43.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

AMEA	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası
BNN	Beynəlxalq normallaşdırılmış nisbi
ED	endotelial disfunksiya
ET-1	endotelin-1
FAQ	flüoresent anqioqrafiya
FLOW AREA	perfuziya olunan damarların sahəsi
GX ETİ FDBEM	"M.M. Krasnov adına Göz Xəstəlikləri Elmi-Tədqiqat İnstitutu" Federal Dövlət Büdcə Elmi Müəssisəsi
GSD	görmə siniri diski
HIF	hipoksiya-induksiya faktoru
Index	qan dövranının indeksi
İVT	intravitreal tətbiq
KMGİ	korreksiya olunan maksimal görmə itiliyi
MOM	Milli Oftalmologiya Mərkəzi
MÖ	makula ödemi
MÜH	makulanın ümumi həcmi
OKT	optik koherent tomoqrafiya
OKT-A	optik koherent tomoqrafiya- anqioqrafiya
PRN	Pro re nata (Ehtiyaca əsasən)
RVO	retinal venoz okklüziyalar
SOTİ	summar orta trombogenlik indeksi
TQMQ	makulyar sahədə torlu qişanın mərkəzi qalınlığı
TQMVO	torlu qişanın mərkəzi venasının okklüziyası
TQMVŞO	torlu qişanın mərkəzi venasının şaxəsinin okklüziyası
UAI	universal aqreqasiya induktoru
VEGF	Vessel Endothelial Growth Factor (damar endotelisinin böyümə faktoru)
YBMD	yaşa bağlı makulyar degenerasiya

Dissertasiyanın müdafiəsi “01” mart 2024-cü il tarixində saat 14⁰⁰ akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.03 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1114, Bakı şəhəri, 6-cı mikrorayon, Cavadxan küç, 32/15

Dissertasiya ilə akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin rəsmi internet saytında (<http://www.eye.gov.az>) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat “30” yanvar 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 25.01.2024
Kağızın formatı: 60x84 1/16
Həcm: 36.295
Tiraj: 30