

UOT: 617.735-002-053.32

Əkbərova A.T.

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULMUŞLARIN RETİNOPATİYASININ MÜALİCƏSİNDƏ ANTI-VEGF TERAPİYANIN ROLU (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., AZ1114, Cavadxan küç., 32/15

XÜLASƏ

Məqalədə müxtəlif növ anti-VEGF preparatlarla müalicənin effektivliyini göstərən elmi tədqiqatların nəticələri müzakirə olunur.

Son dövrlərdə anti VEGF agentlərin intravitreal inyeksiyası vaxtından qabaq doğulmuşların (VDR) müalicəsində istifadə olunması çox geniş şəkildə yayılmışdır və ümid verici nəticələr alınmaqdadır. VEGF, apoptozu inhibə edən damar endotel hüceyrələri üçün mitogen amildir. VEGF qan damarlarının normal inkişafında və digər iskemik retinal xəstəliklərin, xüsusən də VDR-in patogenezinə mühüm rol oynayır. Elmi tədqiqatların nəticələrinə əsasən, anti-VEGF terapiyası VDR üçün effektiv müalicə kimi seçilə bilər. Arxa aqressiv VDR zamanı əsas müalicə kimi anti-VEGF inyeksiyası seçilə bilər.

Açar sözlər: *vaxtından əvvəl doğulmuşların retinopatiyası, anti-VEGF, korluq, lazer koagulyasiya, müalicə*

Akberova A.T.

THE ROLE OF ANTI-VEGF DRUGS IN THE TREATMENT PREMATURE INFANTS OF RETINOPATHY (LITERATURE REVIEW)

SUMMARY

The article discusses the results of scientific studies of the effectiveness of treatment with various types of anti-VEGF drugs. Recent years, intravitreal injections of anti-VEGF agents have been used in the treatment premature infants of retinopathy (ROP) with promising results in most cases. VEGF is a mitogenic factor for vascular endothelial cells that inhibits apoptosis. VEGF plays a vital role in the normal development of blood vessels and in the pathogenesis of other ischemic retinal diseases in particular ROP. Based on the results of scientific research, anti-VEGF therapy can be selected as an effective treatment for ROP. In the case of aggressive posterior ROP, an anti-VEGF injection can be chosen as the main treatment option.

Key words: *premature retinopathy, anti-VEGF, blindness, laser coagulation*

Акперова А.Т.

РОЛЬ ANTI-VEGF ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются результаты научных исследований эффективности лечения различными видами препаратов анти-VEGF.

В последние годы стали применяться интравитреальные инъекции агентов анти-VEGF при лечении ретинопатии недоношенных (РН) с обнадеживающими результатами в большинстве случаев. VEGF является митогенным фактором для васкулярных эндотелиальных клеток, который ингибирует апоптоз. VEGF играет жизненно важную роль в нормальном развитии сосудов и в патогенезе других ишемических заболеваний сетчатки, в частности РН. Основываясь на результатах научных исследований, анти-VEGF терапия может быть выбрана в качестве эффективного метода лечения РН. В случае агрессивной задней РН инъекция анти-VEGF может быть выбрана в качестве основного варианта лечения.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, анти-VEGF, слепота, лазерная коагуляция

Vaxtından əvvəl doğulmuşların retinopatiyası (VDR) uşaqlıq dövrünün korluğa səbəb olan xəstəliklərindən biridir. Doğuş çəkisi aşağı, daha erkən hestasiya həftələrində doğulan körpələrin vaskulyarizasiyası tamamlanmamış tor qişasında yaranır, burada anormal damarlanmaya, proliferasiyaya səbəb olur, gecikmiş hallarda tor qişanın qopması ilə nəticələnə bilər. Müxtəlif risk faktorlarının təsiri nəticəsində bu proseslər daha da kəskinləşir. Lakin xəstəlik vaxtında aşkarlanarsa, qarşısının alınması mümkündür [1-8].

VDR-in müalicəsində krioterapiya və lazer koagulyasiya uğurla istifadə edilməkdədir. Son illərdə LK tamamilə krioterapiyanın yerini tutmuşdur. Bu müalicə üsullarının tam olaraq təsir mexanizmi bilinməsə də, tor qişada proliferasiyaya səbəb olan maddələrin ifrazına səbəb olan avaskulyar sahələrin məhv edilməsi ilə xəstəliyin ağırlaşmalarının qarşısının alındığı düşünülür. Ötən illərdə tədqiqatların nəticəsi VDR skriningi zamanı TRESHOLD xəstəlik aşkarlanarsa (VDR - 1-ci və ya 2-ci zonada 3-cü mərhələ, tor qişada 5 ardıcıl və ya cəmi 8 saat məsafəsini əhatə edən plus) müalicəyə başlamalı olduğumuzu göstərirdisə, son illərdə ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) araşdırmasının nəticələrinə görə threshold formanın yaranmasını gözləmək deyil, PRETRESHOLD formanın aşkarlandığı zaman (1-ci zonada 1,2,3 mərhələ VDR, 2-ci zonada plus olmadan 2-ci mərhələ VDR, 2-ci zona 3-cü mərhələ plus olmadan VDR, 2-ci zona 3-cü mərhələ tor qişada ardıcıl 5-dən az və ya cəmi 8-dən az saat məsafəsini əhatə edən plus) müalicə başlanması nəticəsinə gəlindi və bu zaman müalicədən sonra tor qişadakı dəyişikliklərin daha yaxşı olduğu aşkarlandı. VDR-in lazer müalicəsinə göstərişlər xəstəliyin mərhələsindən və lokalizasiyasından asılı olaraq və ETROP araşdırmasının nəticələrinə əsaslanaraq aparılır və bu müalicə üsulu VDR-in müalicəsində qızıl standart hesab olunur (cədvəl 1) [9-11].

Cədvəl 1

VDR-in, prosesin lokalizasiyası və mərhələsinə uyğun olaraq lazer müalicəsi üçün göstərişlər [10]

Zona 1		Zona 2	
PLUS yox		PLUS yox	
1-ci mərhələ	İzləmə	1-ci mərhələ	İzləmə
2-ci mərhələ	İzləmə	2-ci mərhələ	İzləmə
3-cü mərhələ	Müalicə	3-cü mərhələ	İzləmə
PLUS var		PLUS var	
1-ci mərhələ	Müalicə	1-ci mərhələ	İzləmə
2-ci mərhələ	Müalicə	2-ci mərhələ	Müalicə
3-cü mərhələ	Müalicə	3-cü mərhələ	Müalicə

Müayinə vaxtı Zona 1 və ya 2 də, bütöv 5 saat məsafəsi və ya tor qişanın müxtəlif sahələrinə yayılmış, cəmi 8 saat məsafəsi genişliyində PLUS xəstəliklə 3-cü dərəcə VDR-a rast gəlinirsə bu treshold formadır və bu xəstəliyin müalicəsinə göstərişdir. Bu zaman uşaq ilk 72 saat ərzində müalicəsinə almalıdır.

Son dövrlərdə anti VEGF agentlərin intravitreal inyeksiyası VDR-in müalicəsində istifadə olunması çox geniş şəkildə yayılmışdır və ümid verici nəticələr alınmaqdadır. VEGF-in normal damar inkişafında və VDR kimi digər işemik retinal damar xəstəliklərinin patogenezinə həyati rolu vardır. VEGF - apoptozu inhibisiya edən, vaskulyar endotelial hüceyrələr üçün mitogen rol oynayan faktordur [12-15]. Aparılan toxuma kulturası araşdırmalarında göstərilir ki, VEGF qanqlion hüceyrələri, Müller hüceyrələri, astrositlər və retina pigment hüceyrələrində ifraz olunur [1,4]. Bildiyimiz kimi VEGF, bətdaxili inkişaf dövründə, uşaqılıq daxilindəki fizioloji hipoksiyaya cavab olaraq dölün retinasından ifraz olunur və retinanın normal vaskulyarizasiya prosesini tənzimləyir.

Oftalmoloji praktikada VDR müalicəsində anti-VEGF vasitə olaraq bevacizumab və ranibizumab işlədilməkdədir. Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, CA) klinikada ilk dəfə istifadə olunan antiangiogen faktordur və 140 kDa molekul ağırlığında olub, VEGF-A-nın bütün izoformlarına birləşərək vaskulogenezi inhibisiya edə bilər. Metastatik bağırsağ xərçəngində istifadə olunan bu dərman, oftalmologiyada “off-label” olaraq istifadə olunur. Ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., San Francisco, CA) 48 kDa molekul ağırlığında olub VEGF-A-nın bütün izoformlarına birləşərək inhibisiya edə bilər. Oftalmologiyada ranibizumab neovaskulyar yaşa bağlı makula ödemində (YBMD), diyabetik makula ödemə və retinal venoz tromboz müalicəsində FDA (Food and drug administration) təstiqi ilə istifadə olunur [4, 7, 16-18]. Digər tərəfdən American Academy of Pediatrics və American Academy of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, VDR skrining və müalicəsi ilə bağlı yayımladığı metodik vəsaitdə VDR müalicəsi üçün, xüsusilə də 1-ci zonada VDR üçün, valideynlərdən yazılı və şifahi olaraq razılıq alınaraq bevacizumab intravitreal anti-VEGF müalicənin aparıla biləcəyini bildirmişdir [4, 19, 20].

Intravitreal olaraq istifadə olunan bu dərmanların bir sıra sistemik və yerli əlavə təsirləri mövcuddur. Sistemik təsirlərdən - qan təzyiqinin dəyişməsi, miokard infarktı, tromboemboliya, dəri reaksiyası, nefropatiya, yerli yan təsirlərdən - endoftalmit, GDT artması, retina pigment epitelı yırtığı, subkonyunktival qanama, katarakta halları bildirilmişdir. Bu əlavə təsirlər daha çox yetkin insanlarda bildirilmiş, pediatrik qrupda isə bu barədə kifayət qədər məlumat verilməmişdir [8,16,17]. VDR müalicəsində bu preparatların sistemik əlavə təsirləri barəsində son illərdə müxtəlif elmi işlər dərc olunmağa başlamışdır. Lakin bu əks təsirlərin statistik əhəmiyyəti tam olaraq bildirilməmişdir.

Ədəbiyyatda VDR-in müalicəsində anti-VEGF preparatların monoterapiya və ya lazer koaqulyasiya ilə kombinə müalicəsinin çox yaxşı anatomik nəticələr verdiyi barədə məlumatlar vardır [18,21-26]. Bu fluessent angiografiyanın vasitəsi ilə aparılan araşdırmalarda sübut olunmuş və lazer müalicəsi ilə müqayisədə periferik retinanın və makulanın inkişafında daha yaxşı rolu təstiq olunmuşdur. Xüsusilə 1-ci zonada VDR zamanı lazer koaqulyasiyadan sonrakı kistoid makulyar ödem, anti-VEGF terapiyadan sonra rast gəlinmir və destruksiya olunmuş retina sahəsi olmur. Həmin araşdırmaların bir neçəsinə nəzər salaıq.

Bu barədə nəticələri yayımlanan ilk araşdırma BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP) araşdırmasıdır və digər aparılan araşdırmalara görə daha çox xəstəni əhatə edən (150 körpə) və uzun müşahidə müddəti olan (5 il) bir araşdırma. Bu araşdırmada 150 xəstənin 300 gözü araşdırılmışdır. 1-ci və ya posterior ikinci zonada 3-cü dərəcə VDR (plus xəstəliklə bərabər) olan hallarda, xəstələrin yarısına LK, yarısına 0.625 mg bevacizumab monoterapiyasının nəticələri müqayisə olunmuşdur. Postmenstrual 54-cü həftədə 143 uşağa baxış keçirilmiş, 54-cü həftədən əvvəl ölmüş 7 uşağın nəticələri araşdırmaya daxil edilməmişdir. VDR bevacizumab qrupunda 4 uşaqda (140 gözdən 6-sı [4%]), lazer qrupunda 19 uşaqda (146 gözdən 32-si [22%]) residiv vermişdir. Nəticələrin statistik analizində birinci zona VDR-də bevacizumab inyeksiyası, LK-ya nisbətən üstünlük təşkil etsədə (p=0.003), ikinci zona VDR-də statistik əhəmiyyətli fərq təşkil etməmişdir (p=0.27) [27].

Okeeffe N., Murphy J. və digərlərinin apardıqları araşdırmada 15 xəstənin 30 gözündə bevacizumab inyeksiyası ilə diod lazer koaqulyasiyasının effekti müqayisə olunmuşdur. Xəstələr 5 il ərzində müşahidə altında olmuşlar. Bütün ağırlaşmalar, reqressiya və ya reaktivasiya, sistemik əks təsirlər, vizual nəticələr, refraktiv pozğunluqlar qeyd olunmuşdur. Bevacizumab inyeksiyası aparılan gözlərdə sürətli reqressiya, 48 saat içərisində plus xəstəliyin gerilməsi, “ridge”nin yastılaşması müşahidə olunub. Bevacizumab inyeksiyası aparılan gözlərin 3-ündə reaktivasiya başlayaraq o gözlərə əlavə diod lazer koaqulyasiya aparılmış, 1 gözə təkrar Bevacizumab inyeksiyası aparılmışdır. 5 il ərzində müşahidədən sonra belə nəticəyə gəlmişlər ki, hər iki qrupda müalicə effektiv olmuş, lakin miopiya daha az Bevacizumab qrupunda rast gəlinmişdir [29].

Larranaga-Fragoso P., Peralta J. və digərlərinin İspaniyada La Paz Universitet xəstəxanasında 2013-cü ilin noyabr ayından, 2015-ci ilin yanvar ayına qədər Tip 1 VDR-i olan 14 xəstəyə (28 göz) intravitreal bevacizumab inyeksiyası aparıb, nəticələrə baxmışlar. Nəticələr VDR-in reaktivasiya etməsi, təkrar müalicəyə ehtiyac, vaskulyarizasiyanın tamamlanıb tamamlanmaması, tamamlanma vaxtında orta yaş və refraksiyaya görə qiymətləndirilmişdir. İntravitreal bevacizumab inyeksiyasından 1 həftə sonra 14 gözdə (50%) VDR reqressiyası rast gəlinib, 22 gözdə müşahidə vaxtı vaskulyarizasiyanın tamamlanması izlənilib (orta vaxt 134 ± 21.45 gün). Axrınıcı müayinədə orta sferik ekvivalent 1.99 D olub. Araşdırmanın nəticəsi olaraq tip 1 VDR-də intravitreal bevacizumab monoterapiyası effektiv müalicə üsulu hesab olunub [29].

Gunay M., Sukgen E.A. və digərlərinin Türkiyədə 134 körpədə (264 göz), intravitreal bevacizumab inyeksiyası monoterapiyası, intravitreal ranibizumab inyeksiyası monoterapiyası və periferik lazer koaqulyasiyanın nəticələrini yayımlamışlar. Bu araşdırmada 55 uşaq (41.1%) bevacizumab qrupunda, 22 uşaq (16.4%) ranibizumab qrupunda və 57 uşaq (42.5%) lazer qrupunda olub. Bevacizumab qrupunda uşaqların 3-ü (5.5%) və ranibizumab qrupunda 11-də (50%) 1-ci və 2-ci mərhələ VDR-in reqressiyası rast gəlinib ($p < 0.001$). Bu iki qrupun hər birində 3 uşağa təkrari müalicə tətbiq olunub ($p = 0.098$). 1.5 yaşda bütün körpələrdə yaxşı anatomik nəticələr alınmışdır (lazer qrupunda bir uşaqdan başqa). Qruplar arasında orta sferik ekvivalentdə statistik əhəmiyyətli fərq olmamışdır ($p = 0.131$). 1-ci zonada VDR olan uşaqlarda miopiya, həmçinin yüksək dərəcəli miopiya lazer qrupunda, digər iki qrupa nisbətən çox rast gəlinmişdir (müvafiq olaraq $p = 0.040$ və $p = 0.019$). Nəticə olaraq bevacizumab və ranibizumab qrupunda daha yaxşı refraktiv nəticələrin alındığı bildirilmişdir [25].

Mueller B., Salchow D.J. və digərləri tərəfindən tip 1 VDR-in müalicəsində lazer koaqulyasiyası və intravitreal bevacizumab inyeksiyası nəticələri müqayisə olunmuşdur. Araşdırma 54 çox aşağı çəkili uşaqlar üzərində aparılmışdır. (Arxa aqressiv VDR $n=33$, periferik 2-ci zona $n=21$). Bu uşaqlardan 37 nəfər bevacizumab, 17 nəfər isə Lazer koaqulyasiyası müalicəsi almışdır. Araşdırma 2011-2015-ci illəri əhatə etmişdir. Nəticələrə görə 1-ci zona VDR-də bevacizumab müalicəsi almış uşaqlarda aktiv VDR 12 günə (9-15gün), lazer koaqulyasiyası olunan uşaqlarda isə 57 günə (28-63 gün) reqressiya edib. Periferik 2-ci zonada isə aparılan müalicələr arasında xəstəliyin reqressiyasına görə önəmli dərəcədə fərq aşkar olunmamışdır[30].

Joyce J.T. Chan, Carol P.S. Lam və digərləri tərəfindən, Hong Kong Quenn Elizabeth Hospitalda 138 uşaqda 18 aylıq müddətdə araşdırma aparılmışdır. Bu uşaqlar orta hesabla 24 həftəlik, 687,5 q çəkidi olmuşlar. Çoxsaylı sistemik xəstəlikləri - nekrotikenterokolit, sepsis, bronxopulmonar displaziya, patent ductus arteriosus olan, qan köçürülmüş və oksigen terapiyası almış uşaqlar araşdırmaya daxil edilmişdir. 9 uşağın 18 gözündə müalicə aparılıb, 1 uşağın 2 gözü yalnız ranibizumab inyeksiyası, 5 uşağın 8 gözü lazer terapiyası alıb. 3 uşağın 6 gözündə ranibizumab inyeksiyasından sonra təkrarlayan xəstəliyə görə lazer müalicəsi aparılmışdır. 2 uşağın 2 gözü lazer terapiyasından sonra intravitreal anti VEGF müalicəsi almışdır. 1 gözdə qalıcı quzehli qışa damarları, bəbəyin zəif dilatasiyası, lazer terapiyasına mane olmuşdur. 1 gözdə isə subretinal maye lazer terapiyasına imkan verməmişdir. Bu tədqiqatın nəticələrinə görə ilkin ranibizumab ilə müalicə alaraq reqressiya edən VDR-də residiv izlənməmişdir. Lazerkoaqulyasiyası isə zəif bəbək dilatasiyası və ya optik mühitlərin bulanıqlığında mümkünsüzdür [21].

Wu və digərlərinin araşdırmasında 162 PRETRESHOLD VDR olan gözlərə anti-VEGF inyeksiyası aparılmış, 14 gözdə əlavə lazer terapiyası aparılış və nəticədə 2 % halda retina qopması rast gəlinmişdir. Bu müəlliflər başqa bir araşdırmada 3, 4 a, 5-ci mərhələdə olan 49 xəstənin 27 gözünə aparılmış bevacizumab inyeksiyasında sonra 3-cü mərhələ olan gözlərin 90 %-ında bir doza ilə müalicədən sonra reqressiya baş vermişdir. 3-cü mərhələdə olan digər 10 gözdə isə əlavə lazer müalicəsi ilə reqressiya baş vermişdir [1,4,8].

M.J.Sankar, J.Sankar və P.Chandranın apardığı cəmi 383 körpənin iştirak etdiyi altı araşdırmanın 5-ində (intravitreal bevacizumab 4 araşdırmada, ranibizumab 1 araşdırmada) lazer terapiyası (monoterapiya) ilə müqayisə edildi, altıncı tədqiqatda intravitreal pegaptanib müalicəsi ilə lazer müqayisə edildi. Nəticəyə görə monoterapiya olaraq istifadə edildikdə, bevacizumab / ranibizumab tam və ya qismən retinal qopma riskini azaltmadı (3 tədqiqat; 272 körpə). Təkrar müalicə tələb edən VDR-in aktivləşmə riski də qruplar arasında fərqlənmədi. Yarımqrupların təhlili zaman I zonada VDR olan körpələrdə aktivləşmə riskinin əhəmiyyətli dərəcədə azaldığını, lakin II zonada VDR olan körpələrdə aktivləşmə riskinin artdığını göstərdi. Intravitreal bevacizumab qəbul edən körpələrdə 30 aylıq yaşda yüksək dərəcəli miopiya riski ən aşağı olduğu bildirildi. Lazer terapiyası ilə birlikdə istifadə edildikdə, intravitreal pegaptanib inyeksiyası, lazer / krioterapiya mono terapiya ilə müqayisədə retinal qopma riskini azaldır. 55 həftəlik postmenstrual yaşda VDR aktivləşmə halları pegaptanib+lazer qrupunda az olmuşdur. İki qrup arasında perioperatif retinal qanaxma riskinin fərqi olmadı. Bununla birlikdə, üç anti-VEGF dərmanının hər hansı biri ilə sistem əks təsirlərin riski məlum deyil [31].

Bizim mərkəzimizdə Qasımov E.M., Əkbərova A.T. tərəfindən aparılan araşdırmaya 2015-ci ilin yanvar ayından 2019-cu ilin iyul ayına qədər çəkisi <2000 qr., 35 həftədən əvvəl doğulmuş 980 (1960 göz) vaxtından əvvəl doğulmuş uşaq daxil edilmişdir. Müayinə edilən 980 uşağın 250-sində (24%) VDR aşkarlanmışdır. VDR rast gəlinən 250 uşaqdan 235-ində VDR klassik mərhələlər üzrə inkişaf etmiş, 15 uşaqda aqressiv arxa retinopatiya – APROP (agressive posterior retinopathy of prematurity) aşkarlanmışdır. 29 uşaqda (17,6%) Tip 1 VDR aşkarlanmış müalicə aparılmış, digərlərində spontan reqressiya baş vermişdir. Bütün uşaqlar VDR reqressiya edənə qədər müşahidə altında olmuşlar. Aqressiv arxa retinopatiya aşkarlanan 15 uşaqda diaqnoz qoyulduqdan sonra ilk 3 gün ərzində təcili intravitreal antiVEGF müalicəsi aparılıb. Ümumi xəstələrdən 2-nə LK, 38-nə AntiVEGF, 4-nə kombinə müalicə aparılmışdır. Kombinə müalicə alan uşaqlardan 2-ində 2 dəfə AntiVEGF inyeksiyası, 1 dəfə LK, digər ikisinə bir dəfə AntiVEGF, bir dəfə LK icra edilmişdir. Xəstələr müalicədən sonra protokollara əsasən qısa müddətli periodlarla müşahidə olunmuşlar. Bütün uşaqlarda retinopatiyanın tam reqressiyası əldə edilmişdir. 1 uşaqda 3-cü müalicədən sonra hemoftalm yarandı. Vitrektomiya cərrahi əməliyyatı icrası planlaşdırılsa da uşaq KRVİ ilə yoluxduğu üçün cərrahi əməliyyat təxirə salınmışdır. İki ay ərzində hemoftalm spontan sorulsa da, ambliopiya riski yüksək olmuşdur. Araşdırmada uşaqların ən kiçiyi 6 aylıq, ən böyüyü isə 3 yaşındadır. Çəpgözlük 18 (40.9%) uşaqda, refraksiya qüsurları 34 (77.3%) uşaqda, anadangəlmə katarakta 1 (2.2%) uşaqda, nistaqm 2 (4.5%) uşaqda, (GSD dartılması) tilted disc 4 (9,1%) uşaqda, hemoftalm 1 (2.2%) uşaqda rast gəlinmişdir. Digər oftalmoloji problemlər müşahidə olunmamışdır. Nevropatoloqun konsultasiyasında 1 (2.2%) uşaqda tiklər aşkar olunmuş, müalicə aparılmış və tam sağalma ilə nəticələnmişdir. Digər uşaqlar müşahidə altında olmuşlar və heç bir uşaqda nevroloji dəyişikliklər aşkarlanmamışdır [32].

Lien R., Yu M.H. və digərlərinin apardıqları və 2016-cı ildə yayımladıqları araşdırmada 2 yaşa qədər bevacizumab müalicəsi almış uşaqlarda neyrofizioloji inkişaf öyrənilmişdir. Uşaqlar lazer, intravitreal bevacizumab, lazer+intravitreal bevacizumab qrupları olmaqla 3 qrupa ayrılmışlar. Nəticələr, neyroinkışafı qiymətləndirmək üçün Bayley şkalası tətbiq edilmişdir. Alınmış nəticəyə görə lazer+intravitreal bevacizumab qrupundakı xəstələrdə lazer qrupundakı xəstələrə nisbətən 24 ayda zehni ($p = 0.028$) və psixomotor ($p = 0.002$) pozğunluq yüksək olmuşdur. Ancaq yalnız lazer müalicəsi alan və yalnız intravitreal bevacizumab müalicəsi alan uşaqlar arasında statistik əhəmiyyət kəsb edən nevroloji inkişaf pozğunluğu rast gəlinməmişdir[33].

Araz-Ersan B., Kir N., Tuncer S., Aydinoglu-Candan O. tərəfindən Tip 1 VDR-də lazer müalicəsinə əlavə olaraq bevacizumab müalicəsi alan uşaqları iki illik müşahidəsi aparılan araşdırmada oftalmoloji və nevroloji dəyişikliklər izlənilmişdir. Nəticələr 2015-ci ildə yayımlanılmışdır. Müqayisə üçün həmin bu uşaqların çəki və həftələrinə uyğun Tip 1 VDR olub yalnız lazer müalicəsi alan 13 uşaqdan ibarət qrup yaradıldı. Burada da neyroinkışafın nəticələrini qiymətləndirmək üçün Bayley şkalası tətbiq edilmişdir. Bu tədqiqatın nəticələrinə əsasən hər iki qrup arasında uşaqların motor, dil, koqnitiv inkişafında heç bir statistik əhəmiyyət daşıyan fərq aşkarlanmamışdır və müəlliflər bildirilmişdir ki göstəriş olduqda Bevacizumab VDR -in müalicəsində istifadə edilə bilər və bu vaxtdan əvvəl doğulmuş uşaqlarda rast gəlinən xəstəliklərə əlavə heç bir xəstəlik yaratmır [34].

Chang Y.S., Chen Y.T., Lai T.T., Chou H.C. apardıqları 2019-cu ildə yayımladıqları araşdırmada Bevacizumab müalicəsi aparılan uşaqlarda VDR reqressiyası, damarlanmanın 3-cü zonaya qədər inkişafı, postnatal böyümə və nevroloji inkişaf qiymətləndirilmişdir. 2008 - 2014-cü illər arasında anadan olan çəkisi < 1500 qr olan VDR diaqnozu ilə vaxtdan əvvəl körpələr qeydiyyatına alındı. Burada Tip 1 VDR olub bevacizumab müalicəsi alan uşaqlar ilə Tip 1 VDR xaricində istənilən VDR mərhələsi rast gəlinən nəzarət qrupu müqayisə edildi. Nəticələr Bayley şkalasının 2-ci və 3-cü nəşrlərinə əsasən qiymətləndirildi. Tədqiqat qrupuna 18 xəstədən 35 göz daxil edilmişdir; nəzarət qrupuna 86 xəstə daxil idi. Uzunmüddətli müşahidə , araşdırma və müqayisə nəticəsində qruplar arasında düzəldilmiş 2 yaşa qədər bədən çəkisi və nevroloji inkişafda ciddi fərqlər olmadı [35].

Natarajan G., Shankaran S., Nolen T.L., Sridhar A., Kennedy K.A. Eunice Kennedy Shriver və digərləri Milli Uşaq Sağlamlığı İnstitutu və İnsan İnkişafı Neonatal Tədqiqat Şəbəkəsi tərəfindən toplanılan nəticələrin təhlili aparılıb. İlkin nəticələr düzəldilmiş 18-26 aylıq yaşda ölüm və nevroloji inkişaf pozğunluqlarına görə qiymətləndirilmişdir. Tədqiqata bevacizumab qəbul edən 181 (45%) və VDR əməliyyatı keçirən 224 (55%) körpə daxil edilmişdir. Vaxtdan əvvəl doğulan körpələrin bu çox mərkəzli araşdırmasında ölüm və ya nevroloji inkişaf pozğunluqları statistik əhəmiyyətli fərqlənmədi. Lakin bevacizumab qrupu erkən uşaqlıqda daha yüksək ölüm və zəif idrak nəticələrinə sahib idi. Məqalə 2019-cu ildə yayımlanıb [36].

Julie Morin, Rosanne Superstein, Thuy Mai Luu və digərləri Kanada Neonatal Şəbəkəsi və Kanada Neonatal Nəzarət Şəbəkəsi retrospektiv araşdırmasına 2010-2011-ci illərdə müalicə olunan <29 həftəlik doğulan cəmi 114 körpə daxil edilmişdir. Nəticələri 2015-ci ildə yayımlanılmışdır. Bayley şkalası 3-cü buraxılışından (BSID-III) istifadə edərək nevroloji inkişaf nəticələri 3 kateqoriyaya görə şüur, dil və motor qiymətləndirildi. 114 körpədən 32-də bevacizumab, 82-də lazer müalicəsi aparıldı. Bevacizumab ilə müalicə olunan körpələrdə lazer terapiyası ilə müalicə olunanlara nisbətən daha az motor balları oldu. Lakin idrak, şüur və dil ballarında heç bir fərq yox idi. VDR üçün anti-VEGF müalicəsinin uzunmüddətli təhlükəsizliyi barədə əlavə araşdırma tələb olunduğu müəlliflər tərəfindən bildirilmişdir [37].

Yekun

Aparılan elmi araşdırmaların nəticələrinə əsaslanaraq demək olar ki, anti-VEGF terapiyası VDR-in müalicəsində effektiv üsul kimi seçilə bilər. Bu xüsusilə 1-ci zonada VDR olan hallarda lazer koaqulyasiya ilə müqayisədə daha effektivdir. Arxa aqressiv VDR hallarında, bəbəyin tam böyüməsi mümkün olmadıqda anti-VEGF inyeksiyası ilkin müalicə üsulu kimi seçilə bilər. Lazer koaqulyasiya proseduru bahalı, xüsusi avadanlıq, endotraxeal intubasiya tələb edən prosedur kimi texniki cəhətdən anti-VEGF terapiyasına nisbətən geridə olan prosedur hesab olunur. Aparılan müşahidələr göstərir ki, müalicədən sonra VDR-in reqressiya etmə müddəti, refraktiv nəticələr, periferik tor qişanın vəziyyətinə görə, gələcəkdə bu xəstəliyin başlanğıc müalicəsi kimi anti-VEGF terapiyanın seçiləcəyi istisna olunmur.

ƏDƏBİYYAT:

1. Əkbərova A.T. Vaxtından qabaq doğulmuşların retinopatiyasının patogenezi və risk faktorları // *Oftalmologiya*, Bakı, 2015, №2(18), s.86-92.
2. Əkbərova A.T. Həşimova N.F. Vaxtından qabaq doğulmuşların retinopatiyası, müasir yanaşma // *Oftalmologiya*, Bakı, 2014, №3(16), s.3-12.
3. Əkbərova A.T., Həşimova N.F., Sultanova M.M. və b. Vaxtından əvvəl doğulmuşların retinopatiyası və korluq // *Oftalmologiya*, Bakı, 2016, №3(22), s.7-11.
4. Əkbərova A.T., Mədətli Ş.C. Vaxtından əvvəl doğulmuşların retinopatiyasının müalicəsi: anti-VEGF terapiya və ya lazer koagulyasiya // *Oftalmologiya*, Bakı, 2016, №3(22), s.112-116.
5. Quliyev N.C., Əkbərova A.T., Məcidova S.Z. və b. Vaxtından qabaq doğulmuşların retinopatiyası olan körpələrdə perinatal və neonatal dövrün xüsusiyyətləri // *Oftalmologiya*, Bakı, 2015, №3(19), s.23-30.
6. Qasimov E.M., Kərimov M.İ. Yarımçıq doğulmuşların retinopatiyası. Göz xəstəlikləri: *Oftalmoloqlar üçün vəsait*, 2014, s.301-306.
7. Karaçorlu M., Karaçorlu S.A., Özdemir H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve Anti-VEGF tedavi. *Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi*. 1. Baskı. İstanbul: ADARE Yayıncılık; 2010. p.65-129
8. Azad R., Trese M.T. *Retinopathy of prematurity*, 2013.
9. Palmer E.A., Flynn J.T., Hardy R.J. et al. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Incidence and early course of retinopathy of prematurity // *Ophthalmology*, 1991, v.98, p.1628–164/
10. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial // *Arch. Ophthalmol.*, 2003, v.121(12), p.1684–1694.
11. Good W.V., Hardy R.J., Dobson V. et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study // *Pediatrics*, 2005, v.116, p.15–23.
12. Karaçorlu M., Karaçorlu S.A., Özdemir H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve Anti-VEGF tedavi. *Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavi*. 1. Baskı. İstanbul: ADARE Yayıncılık; 2010. p.65-129.
13. Комплексный метод перинатальной помощи недоношенным детям: Метод, рекомендации / Р.А. Малышева, Е.Б. Тузанкина, Н.В. Башмакова и др. Свердловск, 1986, 29 с.
14. Корзникова Н.В. Воздействие света на орган зрения / Материалы I конф. Офтальмологов Русского Севера, Вологда, 2004, с.30-32.
15. Сидоренко Е.И. Офтальмопатия недоношенных / Материалы юбилейной науч. конф. кафедры детской офтальмологии, посвященной 70-летию основания первой: Современные проблемы детской офтальмологии в России. С-Пб., 2005, с.175-176.
16. Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M. et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis) // *Ophthalmology*, 2007, v.114(12), p.2179-2182.
17. Bhisitkul R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments // *Br. J. Ophthalmol.*, 2006, v.90, p.1542-1547.
18. Chan J.J., Lam C.P., Kwok M.K. et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy // *Sci Rep.*, 2016, v.6, p.27082.

19. American Academy of Pediatrics Policy Statement. Screening examinations of premature infants for retinopathy of prematurity // *Pediatrics*, 2006, v.117, p.572-576.
20. Fierson W.M. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity // *Pediatrics*, 2013, v.131(1), p.189-195.
21. Chan J.J., Lam C.P., Kwok M.K. et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy // *Sci Rep.*, 2016, v.6, p.27082.
22. Chen J., Smith L.E. Retinopathy of prematurity // *Angiogenesis*, 2007, v.10, p.133-140.
23. Jacobson L., Fernell E., Broberger U. et al. Children with blindness due to retinopathy of prematurity: a population-based study. Perinatal data, neurological and ophthalmological outcome // *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1998, v.40(3), p.155-159.
24. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity ophthalmological outcomes at 10 years // *Arch. Ophthalmol.*, 2001, v.119, p.1110-1118.
25. Gunay M., Sukgen E.A., Celik G. et al. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey // *Retina*, 2014, v.34 (2), p.45-50.
26. Hutcherson K.A. Retinopathy of prematurity // *Curr. Opinion in Ophthalmol.*, 2003, v.14, p.286-290.
27. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for stage 3+ retinopathy of prematurity // *N. Engl. J. Med.*, 2011, v.364(7), p.603-615.
28. O'Keefe N., Murphy J., O'Keefe M. et al. Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: A 5 year follow up // *Ir. Med. J.*, 2016, v.109(2), p.355.
29. Larranaga-Fragoso P., Peralta J., Bravo-Ljubetic L. et al. Intravitreal Bevacizumab for Zone II Retinopathy of Prematurity // *Retina*, 2014, p.34(1), p.77-82.
30. Mueller B., Salchow D.J., Waffenschmidt E. et al. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone // *Br. J. Ophthalmol.*, 2006, v.90, p.1542-1547.
31. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, 2018, v.1, p.CD009734.
32. Qasimov E.M., Əkbərova A.T. Vaxtından əvvəl doğulmuşların retinopatiyasının skriningi, diaqnostikası və müalicəsinin nəticələri // *Oftalmologiya, Bakı*, 2019, №2(30), s.33-38.

Müəllif münaqişələrin (maliyyə, şəxsi, peşəkar və digər maraqları) olmamasını təsdiqləyir.

Korrespondensiya üçün:

Əkbərova Aysel Təyyar qızı, akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin "Görmənin kontakt korreksiyası və protezləşdirilməsi" bölməsinin həkim-oftalmoloqu

Email: aekberova@mail.ru