

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A szemfenéki keringési zavarok jelentősége, a retina vénás trombózisa
következtében kialakuló makulaödéma korszerű kezelése**

Dr. Balla Szabolcs Gyula

Témavezető: Dr. Nagy Valéria



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

**A szemfenéki keringési zavarok jelentősége, a retina vénás trombózisa
következtében kialakuló makulaödéma korszerű kezelése**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Balla Szabolcs Gyula, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(Konzervatív Orvostudományok és Klinikai Vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Nagy Valéria, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

tagok: Dr. Szalai Eszter, PhD

Dr. Nagy Béla, PhD

Dr. Orosz Zsuzsanna Zita, PhD

Dr. Gaál Botond Ágoston, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK,
Szemészeti Tanszék tanterme
2024. április 15., 13:00

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

A szem keringési zavarai számos olyan kórképet foglalnak magukba, amelyek a szem vérellátásának károsodása következtében látásromláshoz vagy akár vaksághoz vezethetnek. Ezen érrendszeri rendellenességek patomechanizmusának megértése kulcsfontosságú a korai diagnózis, a megelőzés és a kezelés szempontjából. A jelenleg elérhető kezelési lehetőségek tüneti terápiák, a progresszió lassítását célozzák. A szemfenéki keringészavarokhoz tartoznak: a retina artériás elzáródása (RAO), a retina vénás keringészavara (RVO), az elülső iszkémiás optikus neuropátia (AION), a diabéteszes retinopátia, valamint az okuláris iszkémiás szindróma (OIS). Ezen kórképek mellett a glaukóma kialakulásában is fontos szerepe van a patológias vaszkuláris folyamatoknak.

A RAO a retina hirtelen fellépő, fájdalommentes, akut artériás keringészavara, mely gyakran súlyos, irreverzibilis látásromláshoz/látásvesztéshez vezet. Sürgősségi kórkép, akut szemészeti beavatkozást igényel. Az elzáródás helyétől függően kialakulhat törzsokklúzió (central retinal artery occlusion - CRAO) vagy ágokklúzió (branch retinal artery occlusion - BRAO).

A CRAO általában kifejezett látásromlást eredményez, míg a BRAO az érintett ellátási területnek megfelelő retinaszektorban okozhat funkciózavart, amelyet a páciens látótér kiesésként észlelhet. A szemfenéki eltérések diagnosztikus értékűek - sápadt, ödémás retina, a foveánál jellegzetes "cseresznyepiros folt", az arteriolák kifejezetten szűkek, gyakran arteriolosclerosis látható. Az esetek egy részében szakadozott véroszlop és az elzáródást okozó embolus is látható. A jellegzetes, macula területében jelentkező „cseresznyepiros folt” abból az anatómiai sajátosságból ered, hogy a fovea területében a retina vékonyabb, a chorioidea keringése áttűnik, a környező retina pedig sápadt, ödémás.

BRAO esetén a retina az elzáródott arteriola ellátási területében sápadt, ödémás. Fluoreszcein angiográfia (FLAG) elvégzése esetén általában késleltetett artériás telődés, valamint az elzáródott artéria ellátási területének elégtelen perfúziója ábrázolódik. Kétséges esetben optikai koherencia tomográfia (OCT) segíthet a diagnózisban. Az OCT képen a retina belső rétegeinek ödémája már a korai szakban, a retina sápadtságának megjelenése előtt megfigyelhető.

A RAO leggyakoribb rizikótényezői a hipertenzió (HT), az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség (type 1 diabetes mellitus – T1D; type 2 diabetes mellitus – T2D), a hiperlipidémia, az iszkémiás szívbetegség (ISZB), a pitvarfibrilláció (PF), a dohányzás, az előrehaladott életkor és a férfi nem.

Az RVO a retina egyik leggyakoribb érbetegsége. Gyakran trombus zárja el a vénás keringést, de kialakulhat átmeneti vénás keringésszavar trombus nélkül is. Lokalizáció alapján feloszthatjuk törzstrombózisra (central retinal vein occlusion - CRVO), ágtrombózisra (branch retinal vein occlusion - BRVO) és hemiretinális formára (hemiretinal vein occlusion - HRVO).

Patogenetikai szempontból megkülönböztetünk iszkémiás és nem iszkémiás formát. Az RVO multifaktoriális megbetegedés, gyakran társul magas vérnyomás betegséggel, ateroszklerózissal, diabetes mellitussal, hiperlipidémiával és hiperkoagulációs állapotokkal. A Virchow-triász - amely az endotélkárosodásának, a véráramlás pangásának és a hiperkoagulabilitás együttese - képezi a trombotikus események, köztük az RVO kialakulásának alapját. A vénás elzáródás megnövekedett vénás nyomást eredményez, ami folyadékszívárgáshoz, vérzésekhez és iszkémiához vezet. A hosszan tartó iszkémia serkentheti a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) és más gyulladáscsökkentő mediátorok szekrécióját, elősegítve a neovaszkularizációt és tovább rontva a klinikai képet.

Jellemző tünetei a lassan kialakuló látásromlás, a látótérben kezdetben pontszerű, később nagyobb szkotómák jelenhetnek meg. A vénák teltebbek, tortuózusak. Későbbiekben (1-2 hét alatt) a keringésszavar fokozódása és makulaödéma kialakulása következtében a látás romlik. A funduskép jellegzetes, lángnyelvyszerű felszínes retinavérzések láthatóak a vénák mentén, a papilla elmosott szélű, ödémás. Néhány hét múlva kifejezett cisztoid makulaödéma, és gyapottépés gócok („cotton wool spots”) alakulhatnak ki, ez utóbbiak a retinális idegrostréteg apró infarktusz területeinek felelnek meg. Az arteriolák ilyenkor általában szűkebbek. Törzstrombózis esetén mind a 4 fő vénaág mentén, BRVO esetén pedig csak az érintett vénaág mentén alakulnak ki vérzések. HRVO esetén az alsó vagy felső retinafél érintett.

Az RVO következtében kialakuló makulaödéma bonyolult kaszkádmechanizmus eredménye. Fő trigger tényező a hipoxia, mely több

útvonalon keresztül vazoaktív anyagok, interleukinek és a VEGF szint emelkedését okozza, melyek a vér-retina gát károsodásához vezetnek.

Az anti-VEGF kezelés (pl. bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) intravitreális injekció formájában az RVO következtében kialakuló makulaödéma elsődleges kezelésének tekinthető, csökkentve az ödémát és javítva a látásélességet. Az intravitreális kortikoszteroidok (pl. triamcinolon acetamid, dexametazon implantátum) alternatívát jelenthetnek, különösen azon betegek esetében, akik nem megfelelő mértékben reagálnak az anti-VEGF terápiára. Főként BRVO esetén, ha a makula ödéma vagy neovaszkuarizáció tartósan fennáll, válogatott esetekben makuláris grid, vagy fokális lézeres fotokoagulációt végezhetünk. Ez jellemzően nem szünteti meg a makulaödémát, de annak mértékének korlátozásában hasznos lehet. CRVO esetén a panretinalis fotokoaguláció a neovaszkuarizációs szövődmények megelőzésében, illetve azok kezelésében lehet segítségünkre. Az RVO kezelésének célja a patogenezisben szerepet játszó kockázati tényezők csökkentése, a retina véráramlásának javítása és a szövődmények, elsősorban a makulaödéma és a neovaszkuarizáció megelőzése, szükség esetén ezek kezelése.

2. Célkitűzések

RAO, akut iszkémiás stroke és ST-elevációs miokardiális infarktus kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezőinek vizsgálata

Célunk volt elemezni a RAO betegek között az AIS és STEMI kialakulásának kockázatát, valamint az életkor és a nem szerepét RAO, AIS és STEMI kialakulásában Magyarország keleti régiójában. Célul tűztük ki a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezők, mint HT, T1D, T2D, ISZB, PF és hiperlipidémia szerepének vizsgálatát RAO, AIS és STEMI betegeken. Célunk volt továbbá, hogy elemezzük több kockázati tényező együttes hatását a RAO, AIS és STEMI kialakulásában magyar betegeknél. Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy a rizikótényezők csökkentése, illetve a kísérőbetegségek megfelelő kezelése által megelőzhető vagy csökkenthető-e a RAO betegeknél kialakuló AIS/STEMI, valamint a halálozási arány.

RVO következtében kialakult cisztoid makulaödéma anti-VEGF kezelés hatásosságának vizsgálata

Célunk az volt, hogy elemezzük az intravitreális bevacizumab (IVB) kezelés klinikai hatásosságát BRVO és CRVO okozta makulaödéma kapcsán. A látásjavulás és a makulaödéma csökkenésének mértékét OCT vizsgálat segítségével terveztük meghatározni. A kezelés eredményességének megítéléséhez négy fő paramétert vizsgálatát tűztük ki célul - a vizsgálati időszak végén mért korrigált látásélességet (végső korrigált látásélesség), a korrigált látásélesség javulást, a vizsgálati időszak végén OCT-vel mért centrális 1 mm-es átmérőjű makula terület vastagságát (végső CST), valamint a CST vizsgálat ideje alatti változását (csökkenését). További cél volt meghatározni, van-e összefüggés a négy fő vizsgált paraméter és a kezelés során kapott intravitreális injekciók száma között. Végül azt terveztük elemezni, hogy van-e összefüggés a szükséges injekciók száma és a betegek életkora között.

3. Betegek és Módszerek

A vizsgálati alanyok beválogatása a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Szemklinikáján történt. Eredményeinket a betegadatok anonimizálása után elemeztük, az adatokat egy csak a kutatásban résztvevők által hozzáférhető adatbázisban tároltuk.

Az általunk végzett vizsgálatok módszertana a nemzetközi irodalomban leírtaknak megfelel, a kutatási terv összeállítása a hatályos jogszabályoknak és a Helsinki Deklarációban megfogalmazottaknak megfelelően történt. A betegek bevonása tájékoztatott beleegyezés után, a Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével történt.

RAO, AIS és STEMI kapcsolata, illetve a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok elemzése magyar betegeken

Klinikánkon 2009 és 2019 közt megjelent 181 RAO beteg (114 CRAO és 67 BRAO) adatait elemeztük. Az adatokat retrospektív módon elektronikus adatbázisunkból (e-MedSolution 6.0) és az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térből gyűjtöttük ki. A vizsgálatunkba olyan betegeket válogattunk be, akik a RAO tünetek kialakulásától számított 1 héten belül

jelentkeztek vizsgálatra. Diagnosztikus értékű tüneteknek tekintettük a hirtelen látásromlást, a látásvesztést, a látótérkiesést. Beválogatási kritériumok voltak a jellegzetes szemfenéki eltérések, mint a sápadt, ödémás retina, a foveola területében megjelenő „cseresznyepiros folt”, az arteriolákban szakadozott véroszlop, illetve a keringést blokkoló embólus.

Vizsgálatunkból kizártunk minden olyan beteget, akinél valamilyen más patológiás szemfenéki eltérést találtunk. Szintén kizártuk vizsgálatunkból azokat a RAO pácienseket, akiknek elektronikus dokumentációja a digitális önrendelkezés miatt nem volt hozzáférhető, vagy akik nem rendelkeztek megfelelő dokumentációval a kísérő betegségekről és a rendszeresen szedett gyógyszerekről. Összesen 12 beteget zártunk ki a vizsgálatból, így összesen 169 RAO beteg (106 CRAO és 63 BRAO) bizonyult alkalmasnak beválogatásra.

Vizsgálatunk keretében rögzítettük a betegek életkorát, nemét, a RAO kialakulásának idejét, az elzáródás típusát (CRAO / BRAO). Dokumentáltuk azokat a haláleseteket is, amelyek kardio-, vagy cerebrovaszkuláris megbetegedés miatt következtek be. Mindkét csoportban rögzítettük az AIS és STEMI meglétét, és azok kialakulásának idejét. Vizsgáltuk továbbá a kísérőbetegségeket, úgymint HT, T1D, T2D, ISZB, PF és hiperlipidémia meglétét és kialakulásuk idejét. Munkánk során 169 kor és nem tekintetében homogén kontroll pácienszt válogattunk ki véletlenszerű módon az adatbázisunkból. A kontrollcsoport tagjai szürkehályog műtét előtt álló páciensek voltak, akiknek korábban semmilyen szemfenéki vaszkuláris betegségük nem volt. Az összes RAO betegen és a kontroll csoport tagjain is teljeskörű szemészeti vizsgálatot végeztünk, melynek része volt a korrigált látásélesség vizsgálat, a réslámpás vizsgálat, a Goldmann-applanációs szemnyomásmérés, illetve a tágított pupilla mellett történő fundusvizsgálat.

RVO következtében kialakult makulaödéma intravitreális bevacizumab kezelésének elemzése

A DE KK Szemklinika ambulanciáján összesen 66 RVO beteget vizsgáltunk prospektív módon, akiknek RVO következtében makulaödéma alakult ki 2014 májusa és 2019 februárja között.

Az első megjelenés alkalmával korrigált látásélesség vizsgálat, réslámpás vizsgálat, szemnyomásmérés Goldmann applanációs tonométer segítségével, pupillatágításban végzett szemfenékvizsgálat és OCT vizsgálat történtek. Szükség esetén FLAG vizsgálat is történt. A CST értékét Stratus TD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, Kalifornia) segítségével határoztuk meg. A fenti vizsgálatokat minden kontroll viziten megismételtük.

Tanulmányunk során olyan betegek beválogatását végeztük, akiknél a 9 hónapnál nem régebbi RVO következtében kialakult makulaödéma volt jelen, 300 μm -nél nagyobb CST értékkel. Vizsgálatunkba nem kerültek be azok a betegek, akiknek 1 éven belüli STEMI, AIS, vagy tüdőembólia zajlott, illetve a súlyos máj- és vesebetegek, véralvadási zavarban szenvedők, valamint a rossz együttműködő készségű páciensek sem. Szintén kizártuk az egyéb szemfenéki eltéréssel rendelkező pácienseket. A kizárási kritériumok értelmében hét páciens nem felelt meg a feltételeknek, így a végső elemzésbe összesen 59 RVO (34 CRVO és 25 BRVO) következtében kialakult makulaödémában szenvedő beteget vontunk be, akik IVB kezelést kaptak.

A kezelési protokoll szerint a vizsgálati csoport tagjai három hónapon át minden hónapban egy alkalommal kaptak intravitreális úton 1,25 mg bevacizumabot, 0,05 μl térfogatban. Három hónap elteltével az anatómiai kép és látásélesség változását figyelembe véve egyénre szabottan határoztuk meg a további kezelési tervet (pro re nata). Azokat a pácienseket, akiknél a makulaödéma megszűnt, nem kezeltük tovább, de rendszeres kontroll viziteket írtunk elő. Kezdetben havonta, majd 3 - 6 havonta. Amennyiben a korrigált látásélesség illetve CST értékek alapján szükségesnek tartottuk (nem megfelelő funkcionális és anatómiai eredmény), betegeink kezelését tovább folytattuk a harmadik hónap után is. Azokban az esetekben, amikor az IVB kezelés hatástalannak bizonyult, a harmadik hónap után megszakítottuk azt.

Vizsgálatunk kezdetén az RVO tünetei és az IVB kezelés között viszonylag hosszabb idő telt el (maximum 9 hónap), mivel ez a kezelési lehetőség hazánkban csak 2014-ben vált elérhetővé. Később ez az idő átlagosan 6 hétre csökkent.

A kontrollcsoportba retrospektív módon gyűjtöttük össze 80 RVO páciens adatait az egészségügyi betegnyilvántartó rendszerünkől (e-MedSolution 6.0, illetve Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér), akik 1998 júliusa és 2005

januárja közt jelentek meg ambulanciánkon. Olyan pácienseket választottunk, akik semmilyen invazív terápiában nem részesültek (intravitreális anti-VEGF kezelés, szemfenéki argon-lézerkezelés, szubtenon szteroidkezelés). Ebben az időszakban hazánkban még nem volt elérhető az intravitreális anti-VEGF kezelés.

4. Eredmények

RAO, AIS és STEMI kapcsolatának, illetve a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok elemzésének eredményei

169 RAO beteg (106 CRAO és 63 BRAO) adatait hasonlítottuk össze 169 kontroll páciens adataival, akiknek korábban semmilyen vaszkuláris retinabetegsége nem volt. Adataink a Shapiro-Wilk-teszt alapján nem normál eloszlást mutattak ($p < 0,05$). A RAO betegcsoportban szignifikánsan több férfi beteg volt, mint nő ($p = 0,007$). A RAO és a kontroll betegek életkor és nem tekintetében homogénnek bizonyultak Mann-Whitney U teszttel ($p=0,575$). Az átlagéletkor a RAO csoportban $64,18 \pm 10,00$ év, míg a kontrollcsoportban $63,88 \pm 10,43$ év volt.

Vizsgálatunk ideje alatt két betegünk esetén vált kétoldalivá a RAO, az egyik esetben CRAO, a másik esetben BRAO alakult ki mindkét szemben. A 169 RAO betegünk között 40 esetben alakult ki AIS, 32 esetben STEMI. Az eltérés Pearson-féle khi-négyszet próbával szignifikánsnak bizonyult a kontrollcsoportban kialakult ugyanilyen betegségek tekintetében ($p_1 < 0,001$, illetve $p_2 < 0,001$).

A kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek tekintetében a HT és a hiperlipidémia szignifikánsan gyakrabban fordult elő a vizsgálati RAO csoportban a kontrollcsoportéhoz képest Pearson-féle khi-négyszet próba alapján ($p_1 = 0,005$, $p_2 < 0,001$). Ezzel szemben a T1D, T2D, PF és ISZB tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között ($p_1 = 0,346$, $p_2 = 0,096$, $p_3 = 0,309$, illetve $p_4 = 0,641$).

Kétmintás Z-próbát használtuk annak vizsgálatára, hogy az AIS és a STEMI esetek száma hogyan változik az életkorral 10 éves intervallumokban. Elemeztük azt is, hogy az életkor előrehaladtának, mint patogenetikai/kockázati tényezőnek van-e szerepe az AIS és STEMI kialakulásában. Azt találtuk, hogy

mind az AIS, mind a STEMI tekintetében 50 éves kor felett a gyakoriságuk nagymértékben növekszik. A 60 és 70 év közötti korosztályban az AIS és a STEMI továbbra is gyakrabban alakul ki, de már további emelkedés nem figyelhető meg a rizikóban. Az AIS és a STEMI kialakulásának különbsége szignifikáns volt a két korcsoport között (50 év alatt és 50 év felett; $p_1 < 0,001$, illetve $p_2 < 0,001$), de ilyen különbség nem volt a RAO csoport és a kontrollcsoport között.

Egyváltozós logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk a RAO betegek és a kontrollcsoport tagjai közt az egyes rizikótényezők/társbetegségek tekintetében. Vizsgáltuk az egyes tényezők hatását az AIS és STEMI kialakulásának gyakoriságára.

Azt az eredményt kaptuk, hogy a RAO jelenlétében 8,18-szorosára nő az AIS kialakulásának valószínűsége (odds ratio - OR: 8,18, $p < 0,001$, 95% CI: 3,09-21,64; 2. táblázat).

Eredményeink alapján a STEMI kialakulásának tekintetében a RAO 3,10-szeres kockázatnövekedést jelent (OR: 3,10, $p = 0,007$, 95% CI: 1,36-7,08). A T1D megléte 3,51-szeresére, (OR: 3,51, $p = 0,013$, 95% CI: 1,31-9,42), a PF 2,35-szörösére (OR: 2,35, $p = 0,030$, 95% CI: 1,08-5,07), a hyperlipidémia 2,30-szorosára (OR: 2,30, $p = 0,023$, 95% CI: 1,12-4,72), és az ISZB 2,13-szorosára (OR: 2,13, $p = 0,044$, 95% CI: 1,02-4,46) növelte a STEMI kialakulásának esélyét. A RAO betegek és a controlok közötti különbségek szintén szignifikánsak voltak ugyanezen kockázati tényezők tekintetében.

Többváltozós logisztikus regresszió elemzéssel vizsgáltuk azt, hogy a különböző kockázati tényezők / kardiovaszkuláris betegségek együttes megjelenése hogyan befolyásolja az AIS és a STEMI kialakulását RAO betegek esetén.

A RAO betegek esetén az AIS kialakulásának esélye 8,18-szorosára növekedett (OR: 8,18, $p < 0,001$, 95% CI: 3,09-21,64). Ha a RAO betegeknek HT-ja volt, ez tovább növelte az esélyhányadost AIS kialakulása irányába, 11,65-szörös mértékben (OR: 11,65, $p < 0,001$, 95% CI: 4,44-30,55). Nem fokozódott viszont tovább az esélyhányados azokban az esetekben, mikor RAO mellett PF volt jelen (OR: 4,36, $p = 0,001$, 95% CI: 1,83-10,34), és amikor hyperlipidémia társult a RAO-hoz (OR: 2,66, $p = 0,009$, 95% CI: 1,28-5,53). Azokban az esetekben, mikor a RAO betegek HT mellett harmadik tényezőként ISZB

(OR: 10,04, $p < 0,001$, 95% CI: 3,26-30,94), T1D (OR: 25,11, $p < 0,001$, 95% CI: 4,86-129,71), vagy T2D (OR: 15,38, $p < 0,001$, 95% CI: 4,80-49,24) is jelen volt, az AIS kockázata további növekedést mutatott. Hyperlipidémia (OR: 2,99, $p = 0,004$, 95% CI: 1,43-6,25) jelenléte a RAO és a HT mellett nem növelte tovább a kockázati hányadost.

A STEMI kialakulásának kockázata 3,10-szeresére nőtt a RAO-betegek esetében (OR: 3,10, $p = 0,007$, 95% CI: 1,36-7,08). Azoknál a RAO betegekknél, akiknél ehhez HT társult, 4,93-szoros (OR: 4,93, $p < 0,001$, 95% CI: 2,24-10,85), akiknél PF, 4,92-szeres (OR: 4,92, $p < 0,001$, 95% CI: 2,09-11,56), és akiknél hyperlipidémia volt szintén jelen, azoknál 3,34-szoros (OR: 3,34, $p = 0,002$, 95% CI: 1,56-7,15) volt a STEMI kialakulásának rizikója. Ha RAO betegekknél HT mellett harmadik tényezőként T1D (OR: 4,22, $p = 0,013$, 95% CI: 1,36-13,15), T2D (OR: 4,79, $p = 0,005$, 95% CI: 1,60-14,37) vagy hyperlipidaemia (OR: 3,62, $p = 0,001$, 95% CI: 1,69-7,78) is jelen volt, a STEMI kockázata tovább növekedett. A RAO betegek esetén HT és ISZB együttes fennállása esetén még az előző tényezőknél is kifejezettebben növekszik a STEMI kialakulásának esélye (OR: 5,52, $p = 0,001$, 95% CI: 2,10-14,53).

A vizsgálati időszak alatt 23 RAO beteg hunyt el kardio- vagy cerebrovascularis szövődmények miatt. Az ismerten AIS-hez, illetve STEMI-hez kapcsolódó halálesetek számában nem volt érdemi különbség (3, illetve 2 fő). 13 betegnél a RAO előtt, 12-nél pedig a RAO után következett be az AIS (1. táblázat). 19 betegnél a STEMI a RAO előtt, 6 betegnél pedig a RAO után alakult ki.

RVO következtében kialakult makulaödéma intravitreális bevacizumab kezelésének klinikai eredményei

A betegek átlagéletkora $58,83 \pm 12,30$ év, a legfiatalabb 23 éves, a legidősebb pedig 85 éves volt. Az IVB kezelt csoportban 28 férfi és 31 nő volt.

A kontrollcsoport átlagéletkora $59,97 \pm 14,15$ év, a legfiatalabb beteg 21, a legidősebb beteg 88 éves volt. A kontrollcsoportban 36 férfi és 44 nő volt. A kontrollcsoport tagjain az adatgyűjtéskor nem történt újabb szemészeti kontrollvizsgálat. A kezdeti és végső korrigált látásélesség értékeket egészségügyi betegnyilvántartó rendszerünk adatai alapján dolgoztuk fel. Az

összehasonlíthatóság céljából a kontroll és IVB csoportoknál azonos követési időt határoztunk meg. Az ily módon kapott végső korrigált látásélesség és a korrigált látásélesség változás értékeket használtuk fel a számításainkhoz. Az átlagos követési idő mindkét csoportban 9 hónap volt.

Az IVB kezelt csoportban 20 beteg HT-ban, egy beteg T1D, hat beteg T2D-ben, és két beteg hiperlipidémiában szenvedett. Az kontrollcsoportban 39 beteg HT-ban, négy beteg T1D, kilenc beteg T2D-ben, és 33 beteg hiperlipidémiában szenvedett.

Kétmintás t-próba alapján a korrigált látásélesség változása szignifikáns javulást mutatott a kezelt páciensek csoportján belül (p_1 : CRVO = $3,25 \times 10^{-4}$; BRVO = $5,52 \times 10^{-4}$), illetve a kontrollcsoporthoz képest (p_2 : CRVO = $3,46 \times 10^{-4}$; BRVO = 0,003). A CST-csökkenés mértéke a kezelt csoportban szintén szignifikáns mértékű volt (p_3 : CRVO = $6,94 \times 10^{-9}$; BRVO = $1,67 \times 10^{-4}$). A kontrollcsoportban a korrigált látásélesség változása a CRVO alcsoportban negatív volt, BRVO-csoport esetében enyhe javulás volt megfigyelhető, de a változás nem volt szignifikáns ($p = 0.357$).

Végső korrigált látásélesség tekintetében a kezelt csoportot összehasonlítva a kontrollcsoporttal, szignifikáns javulás csak a BRVO alcsoportban ($p = 0,016$) volt megfigyelhető. A CRVO alcsoportban a végső korrigált látásélesség nem bizonyult szignifikánsan jobbnak a kontrollnál ($p = 0,204$).

Pearson-féle korreláció segítségével pozitív összefüggés igazolódott az IVB-kezelés alatt beadott injekciók száma és mind a négy általunk vizsgált paraméter között. A CRVO alcsoportban a végső korrigált látásélesség ($p = 0,011$, $r = 0,431$) és a korrigált látásélesség javulás ($p = 0,015$, $r = 0,414$) tekintetében szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott (9. táblázat). Hasonló összefüggés a BRVO alcsoportban nem igazolódott.

ANOVA tesztet végeztünk annak vizsgálatára, hogy az életkor milyen hatással van az IVB kezelt csoportban a négy általunk vizsgált paraméterre (végső korrigált látásélesség, korrigált látásélesség változás, végső CST, CST változás). Fiatalabb életkorban a CST csökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb volt ($p = 0,018$, $R^2 = 0,094$; 17. ábra). Az életkor és a IVB kezelések száma között nem találtunk szignifikáns összefüggést ($p = 0,265$, $R^2 = 0,022$).

5. Főbb eredmények és következtetések

Retina artériás okklúziós páciensek kardio-, és cerebrovaszkuláris rizikófokozódása

- A RAO az AIS és a STEMI fokozott kockázatával jár, különösen a többszörös kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkező betegek esetében.
- A korai felismerés, a kísérő betegségek diagnosztikája és kezelése a szemészek, neurológusok és kardiológusok együttműködésével potenciálisan megelőzheti a szemfenéki érkatasztrófát, az AIS-t és a STEMI-t a kardiovaszkulárisan terhelt betegeknél.
- Alapvető fontosságú a fokozott kockázat felismerése, a betegek azonnali beutalása megfelelő vizsgálatokra és másodlagos megelőzés megkezdése. A trombocita aggregáció gátló kezelés alkalmazása előnyös lehet a RAO kialakulásának megelőzésében a másik szemben, illetve az AIS/STEMI megelőzésében, feltéve, hogy nem áll fenn ellenjavallat.

Retina vénás okklúziós páciensek anti-VEGF kezelésének eredményei

- Adataink alapján az anti-VEGF kezelési protokolljainak szétválasztása CRVO és BRVO esetében hasznos lehet. Az iszkémiás károsodás mértéke és a makulaödéma foka hatásosan jelzi előre, hogy milyen hosszú és milyen intenzitású kezelésre lesz szükség a várt eredmény eléréséhez.
- Eredményeink a trombólison átesett pácienseknek is segítséget nyújthatnak annak tekintetében, hogy milyen intenzitású IVB kezelésre lehet számítani (személyre szabottan), illetve, hogy várhatóan milyen mértékű látásélesség javulásra számíthatunk. Ezek az információk segíthetnek annak eldöntésében, hogy vállalják-e az IVB kezelést vagy sem. Ez különösen az idősebb, polimorbid pácienseknél gondosan megfontolandó.



Nyilvántartási szám: DEENK/467/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Balla Szabolcs
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10082959

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Balla, S.**, Vajas, A., Pásztor, O., Rentka, A., Lukucz, B., Kasza, M., Nagy, A. C., Fodor, M., Nagy, V.: Analysis of the Association between Retinal Artery Occlusion and Acute Ischaemic Stroke/ST-Elevation Myocardial Infarction and Risk Factors in Hungarian Patients.
Medicina. 59 (9), 1-11, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59091680>
IF: 2.6 (2022)
2. **Balla, S.**, Zöld, E., Potor, L., Lukucz, B., Vajas, A., Ujhelyi, B., Nagy, V.: Analysis of intravitreal bevacizumab treatment for macular oedema due to retinal vein occlusion.
Eur. J. Ophthalmol. 31 (5), 2528-2534, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1120672120962051>
IF: 1.922





További közlemények

3. Tóth, N., Silver, D. M., **Balla, S.**, Káplár, M., Csutak, A.: In vivo corneal confocal microscopy and optical coherence tomography on eyes of participants with type 2 diabetes mellitus and obese participants without diabetes.

Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 259 (11), 3339-3350, 2021.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-021-05251-8>

IF: 3.535

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,057

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,522**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.10.18.

