

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Balla Szabolcs Gyula

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

DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**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

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK ÉS MOZAIKSZAVAK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	7
1.1. A szemfenéki keringés jellemzői.....	7
1.2. Szemfenéki keringészavarok	8
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
2.1. Retinális artéria okklúzió (RAO)	9
2.2. Retinális véna okklúzió (RVO).....	12
2.3. A retina egyéb keringési zavarai	17
2.4. Akut iszkémiás stroke (AIS).....	19
2.5. ST-elevációs miokardiális infarktus (STEMI)	21
2.6. A retina keringészavarainak vizsgálatára alkalmas modern szemészeti vizsgálóeljárások	23
2.6.1. Optikai koherencia tomográfia (OCT).....	23
2.6.2. Optikai koherencia tomográfia-angiográfia (OCT-A)	24
2.6.3. Fluoreszcein angiográfia (FLAG).....	24
2.7. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)	26
2.8. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor gátló szerek (anti-VEGF)	27
2.9. Célkitűzések.....	29
2.9.1. RAO, AIS és STEMI kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezőinek vizsgálata	29
2.9.2. RVO következtében kialakult cisztoid makulaödéma anti-VEGF kezelés hatásosságának vizsgálata.....	29
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	30
3.1. RAO, AIS és STEMI kapcsolata, illetve a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok elemzése magyar betegeken	30
3.1.1. Betegek és módszerek	30
3.1.2. Statisztikai elemzés	31
3.2. RVO következtében kialakult makulaödéma intravitreális bevacizumab (IVB) kezelésének elemzése.....	31
3.2.1. Betegek és módszerek	31
3.2.2. Az IVB kezelés menete.....	33
3.2.3. Statisztikai elemzés	33
4. EREDMÉNYEK	35
4.1. RAO, AIS és STEMI kapcsolatának, illetve a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok elemzésének eredményei.....	35
4.1.1. Demográfiai adatok	35

4.1.2.	Az AIS és a STEMI prevalenciájának különbségei korcsoportok szerint	37
4.1.3.	A RAO, mint kockázati tényező az AIS kialakulásában	37
4.1.4.	A RAO, mint kockázati tényező a STEMI kialakulásában.....	38
4.1.5.	A kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezők/betegségek együttes megjelenésének hatása az AIS kialakulására	38
4.1.6.	A kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezők/betegségek együttes megjelenésének hatása az STEMI kialakulására	39
4.1.7.	Mortalitás.....	40
4.2.	RVO következtében kialakult makulaödéma IVB kezelésének klinikai eredményei	41
4.2.1.	Demográfiai adatok	41
4.2.2.	Látásélesség javulás mértéke	42
4.2.3.	Az injekciók száma és az IVB kezelés eredményessége.....	43
4.2.4.	Az életkor hatása az IVB kezelés eredményességére.....	44
5.	MEGBESZÉLÉS	46
5.1.	RAO, AIS és STEMI kapcsolata, illetve a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok elemzése alapján nyert tapasztalataink	46
5.1.1.	Új eredmények és azok klinikai jelentősége	48
5.2.	RVO következtében kialakult makulaödéma miatt végzett IVB kezelés hatékonyságának értékelése.....	48
5.2.1.	Új eredmények és azok klinikai jelentősége	50
6.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	51
7.	IRODALOMJEGYZÉK.....	53
7.1.	Az értekezés által idézett közlemények	53
7.2.	Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája	59
8.	TÁRGYSZAVAK	61
9.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	62

RÖVIDÍTÉSEK ÉS MOZAIKSZAVAK JEGYZÉKE

A-AION	arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátia (arteritic anterior ischaemic optic neuropathy)
AION	elülső iszkémiás optikus neuropátia (anterior ischaemic optic neuropathy)
AIS	akut iszkémiás stroke (acute ischemic stroke)
AMD	időskori makuladegeneráció (age-related macular degeneration)
anti-VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor gátló szer (anti-vascular endothelial growth factor)
BRAO	retina artéria ágokklúzió (branch retinal artery occlusion)
BRVO	retina véna ágokklúzió (branch retinal vein occlusion)
CRAO	retina artéria törzsokklúzió (central retinal artery occlusion)
CRVO	retina véna törzsokklúzió (central retinal vein occlusion)
CST	a makula centrális 1 mm-ének átlagvastagsága (central subfield thickness)
CT	komputertomográfia (computed tomography)
CTA	komputertomográfia-angiográfia (computed tomography angiography)
DE KK	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
DR	diabéteszes retinopátia
EKG	elektrokardiográfia
FLAG	fluoreszcein angiográfia
HRVO	hemiretinális vénás okklúzió (hemiretinal vein occlusion)
HT	magasvérnyomás-betegség (hipertenzió)
ISZB	iszkémiás szívbetegség
IVB	intravitreális bevacizumab
mAbs	monoklonális antitestek (monoclonal antibodies)
MRI	mágneses magrezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)
NA-AION	nem arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátia (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy)

NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
OCT	optikai koherencia tomográf (optical coherence tomography)
OCT-A	Optikai koherencia tomográfia-angiográfia (optical coherence tomography angiography)
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
OIS	okuláris iszkémiás szindróma (ocular ischemic syndrome)
PCI	perkután koszorúér-intervenció (percutaneous coronary intervention)
PF	pitvarfibrilláció
PlGF	placentáris eredetű növekedési faktor (placental growth factor)
RAO	retina artéria okklúzió (retinal artery occlusion)
RVO	retina véna trombózis (retinal vein occlusion)
SD-OCT	spektrális domain optikai koherencia tomográf (spectral-domain optical coherence tomography)
SSADA	split spectrum amplitude-decorrelation angiography
STEMI	ST-elevációs miokardiális infarktus
T1D	1-es típusú diabetes mellitus (type 1 diabetes mellitus)
T2D	2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)
TD-OCT	time-domain optikai koherencia tomográf (time-domain optical coherence tomography)
TKI	tirozin-kináz-gátlók (tyrosine kinase inhibitor)
tPa	szöveti plazminogén aktivátor (tissue plasminogen activator)
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)

1. BEVEZETÉS

1.1. A szemfenéki keringés jellemzői

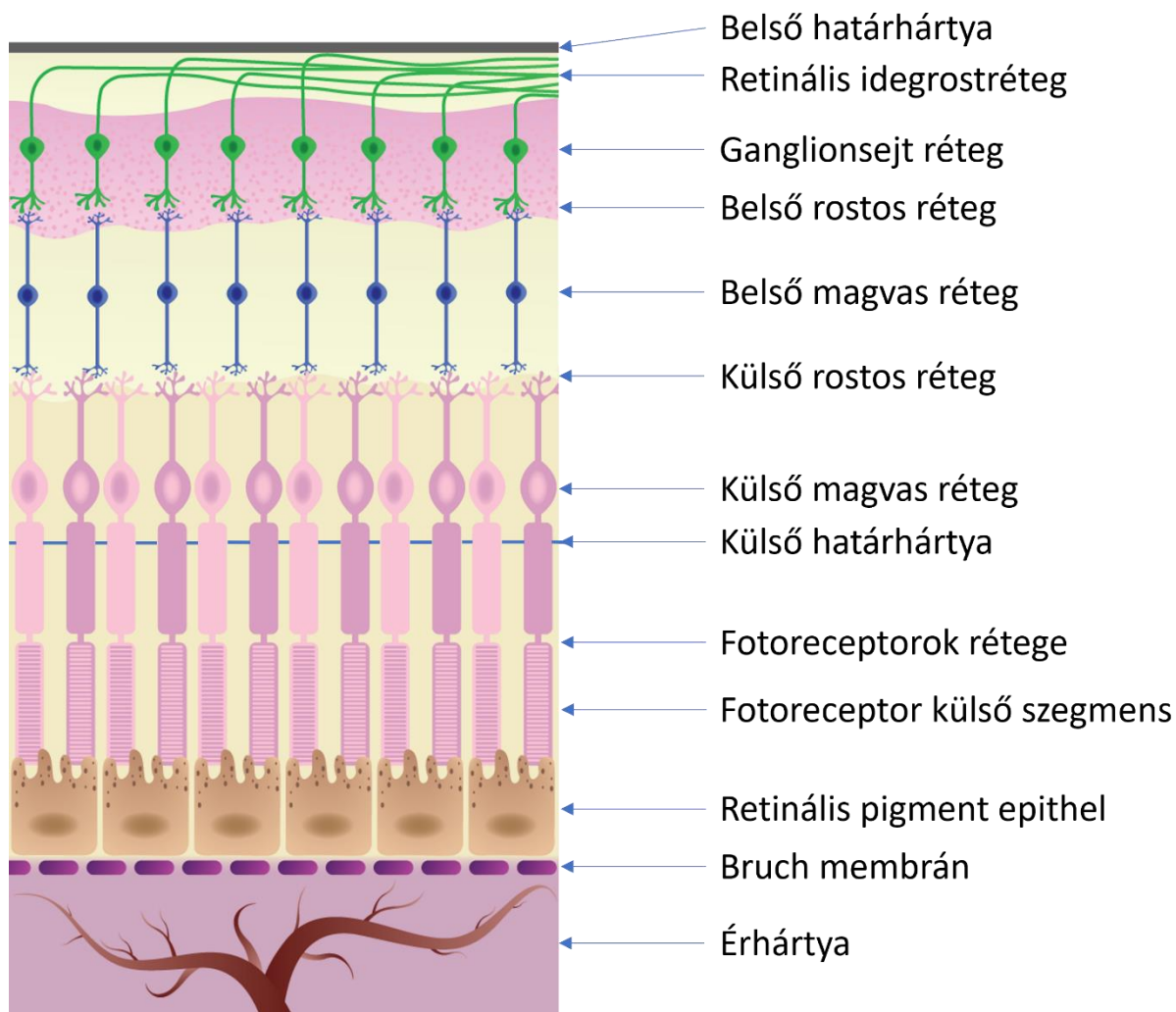
Az emberi szem, kis mérete ellenére bonyolult érhalózatot igényel, amely biztosítja a tápanyagok és az oxigén szállítását, fenntartva ezzel a retina átlátszóságát, valamint a vér-retina gát épségét.

Az ínhártya és a retina között elhelyezkedő chorioidea a test egyik leggazdagabban erezett szövete, amely kiemelt szerepet játszik a szem hőháztartásának szabályozásában és a retina külső rétegeinek anyagcseréjében. A chorioidea vérellátásában a fő szerepet a rövid hátulsó ciliáris artériák töltik be, de hozzájárulnak még az elülső ciliáris artériák és a hosszú hátulsó ciliáris artériák is. A retinális pigmenthám alatti kapilláriság nagy vérátáramlású, alacsony ellenállású érhalózat, mely a salakanyagok eltávolítását és a fotoreceptorok, valamint a retinális pigmenthám táplálását végzi. A chorioidea erei metabolikusan igen aktívak és ebből adódóan érzékenyek a hipoxiás károsodásra. A retina belső rétegeinek vérellátását a centrális retina artéria, az artéria ophthalmica egyik ága biztosítja. A szemgolyóba belépő artériás főtrzs felső és alsó árkádokra ágazik szét, amelyek a retina belső rétegeinek, különösen a belső magvas- és ganglionsejt-rétegek táplálásához nélkülözhetetlen kapilláris hálózatot alkotják. Ezt a vérellátási rendszert kollaterális keringés nélküli végarteriolák jellemzik, emiatt különösen érzékenyek az okkluzív érrendszeri eseményekkel szemben (1. ábra).

Az elülső szegmentumot a kötőhártya, az ínhártya, a szaruhártya, a szivárványhártya, a szemlencse és a sugártest alkotják, amelyek mindegyike különböző keringési igényekkel rendelkezik. Érdemes megemlíteni, hogy az avaszkuláris szaruhártya tápanyagokhoz és oxigénhez elsősorban a könnyfilmből és a csarnokvízből történő diffúzió útján jut, ami kiemeli a szem anyagcsere mechanizmusainak összetettségét.

A szem vérellátását autoregulációs mechanizmusok szabályozzák, fenntartva a perfúziót szisztémás vérnyomás ingadozás esetén is. A neurovaszkuláris kapcsolat - az idegi aktivitást és a véráramlást összekapcsoló mechanizmus - kiemelt jelentőségű a retinában. A helyi metabolitok és endoteliális faktorok, mint a nitrogén-oxid és az endotelin-1 felszabadulása jelentős szerepet játszanak a vazodilatációban, illetve az érszűkületben.

A szem keringési zavarai számos szemészeti kórkép patogeneziséhez járulhatnak hozzá, beleértve a glaukómát, a diabéteszes retinopátiát, az időskori makuladegenerációt (age-related macular degeneration - AMD) és a retina artériás, illetve vénás okklúzióját. Ezen eltérések mindegyikére jellemző a károsodott keringés, az iszkémia és a hipoxia, ami retinasejt-apoptózishoz, neovaszkularizációhoz és végső soron látásvesztéshez vezethet.



1. ábra. A retina rétegeinek sematikus rajza (saját ábra, Balla Szabolcs 2023).

1.2.Szemfenéki keringészavarok

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 (retinal artery occlusion - RAO), a retina vénás keringészavara (retinal vein occlusion - RVO), az elülső iszkémiás optikus neuropátia (anterior ischaemic optic neuropathy - AION), a diabéteszes angiopátia/retinopátia, valamint az okuláris iszkémiás szindróma (ocular ischemic syndrome - OIS). Ezen kórképek mellett a glaukóma kialakulásában is fontos szerepe van a patológiás vaszkuláris folyamatoknak.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Jelen irodalmi összefoglaló célja, hogy röviden ismertesse a vizsgálati populációinkat érintő szemészeti betegségeket, azok szisztémás kórképekkel való összefüggéseit, valamint bemutassa az általunk is használt modern vizsgálmódszereket.

2.1. Retinális artéria okklúzió (RAO)

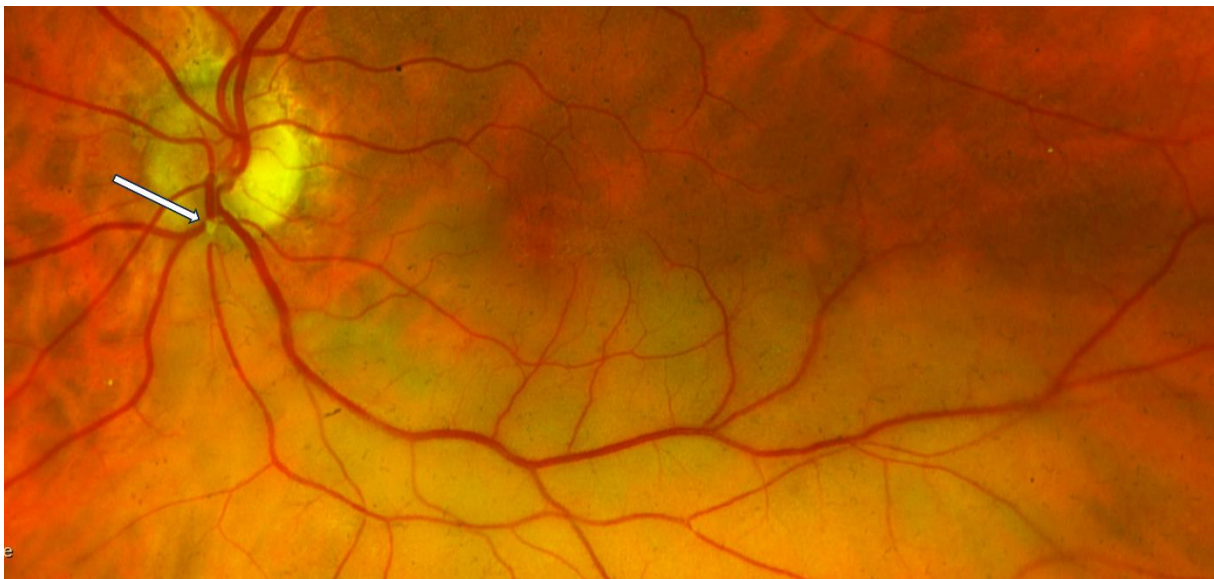
A RAO a retina hirtelen fellépő, fájdalommentes, akut artériás keringészavara, mely gyakran súlyos, irreverzibilis látásromláshoz/látásvesztéshez vezet. Sürgősségi kórkép, mely akut szemészeti beavatkozást igényel. Az elzáródás helyétől függően kialakulhat törzsokklúzió (central retinal artery occlusion - CRAO) vagy ágokklúzió (branch retinal artery occlusion - BRAO) [1, 2].

A CRAO általában kifejezett látásromlást eredményez, míg a BRAO az érintett ellátási területnek megfelelő retinaszektorban okozhat funkciózavart, amelyet a páciens látótér kiesés formájában észlel. 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 (2. ábra). A jellegzetes, fovea területében jelentkező „cseresznyepiros folt” abból az anatómiai sajátosságból ered, hogy a centrális régióban a retina vékonyabb, így a chorioidea keringése áttűnik, a környező retina pedig sápadt, ödémás [3].

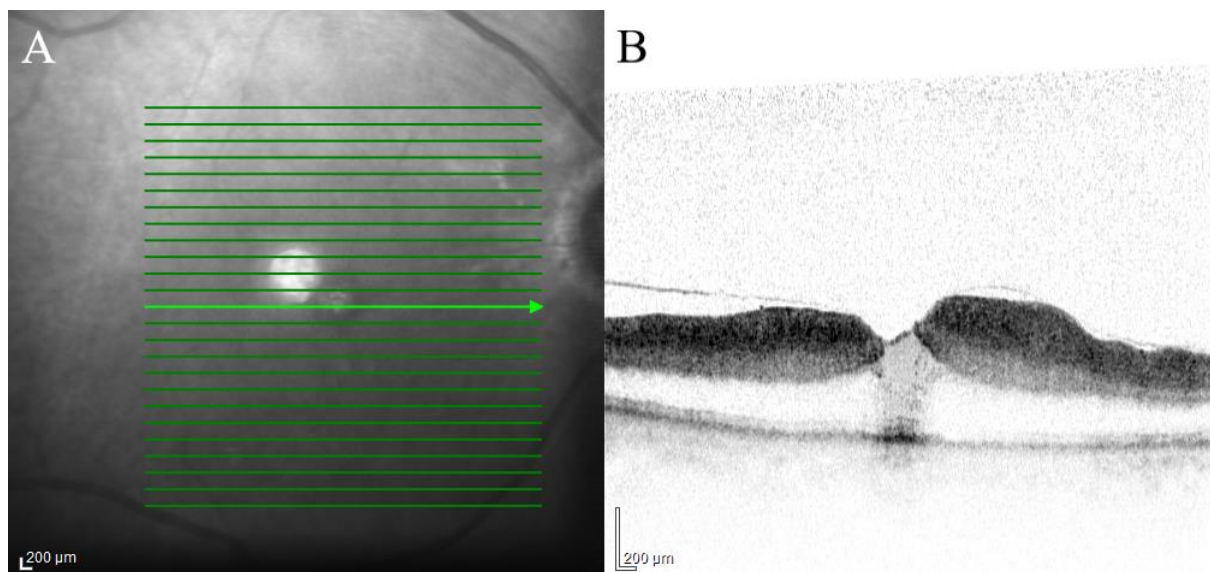
BRAO esetén a retina az elzáródott arteriola ellátási területében sápadt, ödémás (3. ábra). Fluoreszcein angiográfia (FLAG) elvégzése esetén általában késleltetett artériás telődés, valamint az elzáródott artéria ellátási területének elégtelen perfúziója ábrázolódik. Kétséges esetben optikai koherencia tomográfia (OCT) segíthet a diagnózisban [4]. Az OCT képen a retina belső rétegeinek ödémája már a korai szakban, a retina sápadtságának megjelenése előtt megfigyelhető (4. ábra).



2. ábra. CRAO szemfenéki képe. Számos helyen megfigyelhető a véroszlop szakadozottsága. A jellegzetes foveoláris „cseresznyepiros folt”-ot nyíl jelzi (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).



3. ábra. BRAO szemfenéki képe. Az elzáródásnak megfelelő ék alakú területen a retina sápadt, ödémás. Az elzáródást okozó embólust nyíl jelzi (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).



4. ábra. CRAO akut fázisának jellegzetes OCT képe. A: az aktuálisan megjelenített keresztmetszet elhelyezkedése az infravörös szemfenéki képen. B: a makula területében a neuroretina belső rétegeinek hiperreflektivitása és megvastagodása figyelhető meg (saját ábra - Heidelberg Spectralis SD-OCT).

A kezelési stratégiák célja az elzáródás mielőbbi megszüntetése, a retina perfúziójának helyreállítása és a retinakárosodás mértékének csökkentése. A kezelések hatékonyságát alátámasztó bizonyítékok korlátozottak, és nincs általánosan elfogadott protokoll. Általánosságban elmondható, hogy sürgős (4-6 órán belüli) beavatkozás esetén jelentősen jobb eséllyel érhető el látásjavulás [5]. Az akut szakban paracentézist végzünk steril körülmények között. A cornea perifériás részén 15°-os késsel metszést ejtünk, majd a csarnokvizet hirtelen leengedjük. Az így kialakuló intraokuláris nyomáscsökkenés hozzájárulhat ahhoz, hogy az intravazális véorszop továbbmozdítsa az embolust egy perifériás arteriolába. A szem masszírozása nyomásingadozást okozva elmozdíthatja az embólust, ezzel is elősegíthetjük az artériás áramlás megindulását. A fentiek mellett a szemnyomás folytatódó csökkenése (acetazolamid, mannizol, timolol alkalmazása) potenciálisan segíthet az embolus elmozdításában [6]. Irodalmi adatok alapján esetenként szóba jöhet szén-dioxid belélegeztetése, melynek hatására további értágulat érhető el [7]. Válogatott betegek esetén (fiatalabb életkor) intravénás vazodilatátor gyógyszerek is alkalmazhatóak a retinális arteriolák tágulatának fokozására. Alkalmazhatunk hemodilúciós kezelést is, mely javíthatja a hemoreológiai viszonyokat és a retina mikrocirkulációját. Kiegészítésként alkalmazhatunk a keletkezett szabadgyökök megkötésére C-vitamin infúziót is. A nemzetközi irodalomban találhatunk olyan esetriportokat is, melyekben 6-24 órán belül megkísérelték a szisztémás vagy helyi trombolízist, többnyire szöveti plazminogén aktivátorral (tissue plasminogen activator - tPa). A szisztémás trombolízis magas kockázatú, az esetleges vérzéses szövődmények miatt csak intenzív osztályon történhet. A lokális trombolízis az

artéria ophthalmica kanulálását követően helyileg beadott tPa-val történik, intervenciós háttérrel igényel. Látásjavulás szempontjából az alkalmazott kezelések ellenére is a prognózis általában kedvezőtlen.[5].

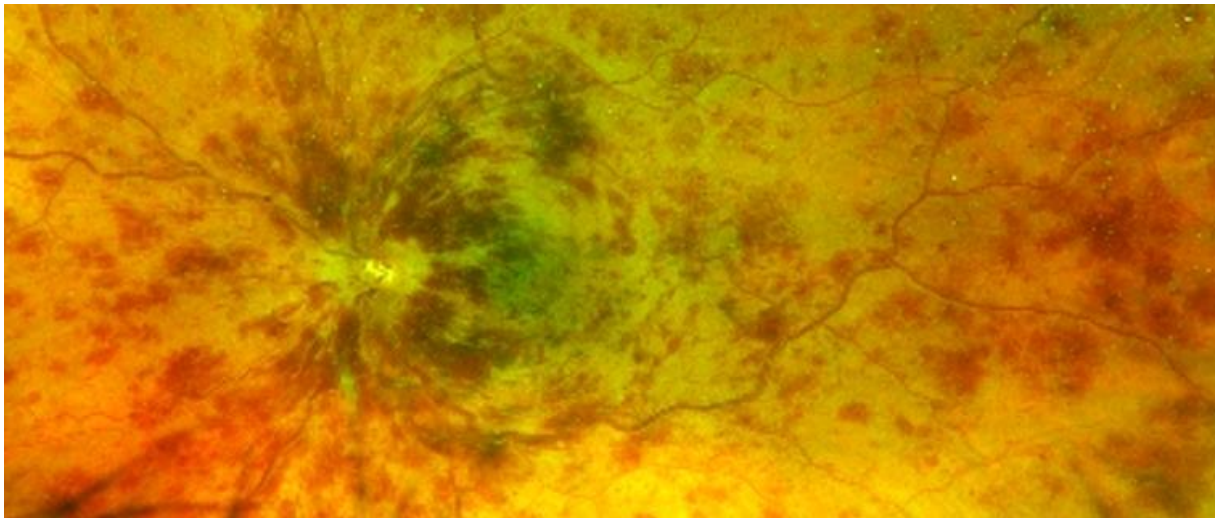
A késői szövödmények közé tartozik az írisz és a retina neovaszkuarizációja, a neovaszkuarizációs glaukóma és a retina atrófiája. [8].

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 [9].

2.2.Retinális véna okklúzió (RVO)

Az RVO a retina egyik leggyakoribb érbetegsége. Gyakran trombus zárja el a vénás keringést, de kialakulhat átmeneti vénás keringészavar trombus nélkül is. Lokalizáció alapján feloszthatjuk törzstrombózisra (central retinal vein occlusion - CRVO), ágstrombózisra (branch retinal vein occlusion - BRVO) és hemiretinális formára (hemiretinal vein occlusion - HRVO) [10]. 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 endotélkárosodásból, a véráramlás pangásából és a hiperkoagulabilitásból áll - képezi a trombotikus események, köztük az RVO kialakulásának alapját. A vénás elzáródás megnövekedett vénás nyomást eredményez, ami folyadékszivárgáshoz, vérzésekhez és iszkémiához vezet. A hosszan tartó iszkémia serkentheti a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) és más gyulladásos mediátorok szekrécióját, elősegítve a neovaszkuarizációt és tovább rontva a klinikai képet [11, 12].

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 keringészavar fokozódása és makulaödéma kialakulása következtében a látásélesség romlik. A funduskép jellegzetes: lángnyelvyszerű intraretinális vérzések a vénák mentén, elmosott szélű, ödémás papilla. Néhány hét múlva kifejezett cisztoid makulaödéma, és gyapottépés gócok („cotton wool spots”) alakulhatnak ki, ez utóbbiak a retinális idegrostréteg apró infarktuszos területeinek felelnek meg. Az arteriolák ilyenkor általában szűkebbek. CRVO esetén mind a 4 fő vénaág mentén (5. ábra), BRVO esetén pedig csak az érintett vénaág mentén alakulnak ki vérzések (6. ábra). HRVO esetén az alsó vagy felső retinafél érintett (7. ábra) [13].



5. ábra. CRVO jellegzetes szemfenéki képe. A lángnyelvszerű vérzések fundusszerte jelen vannak, a papilla elmosott szélű, ödémás (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).

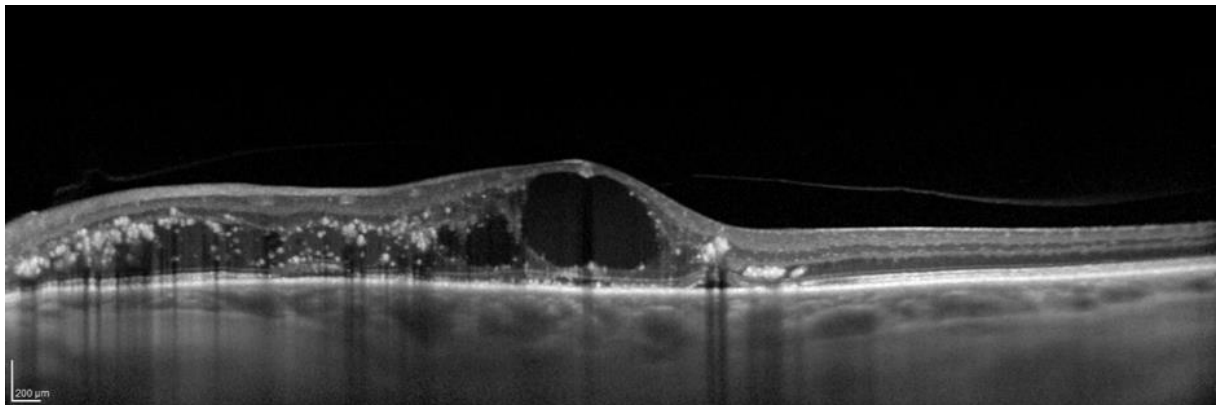


6. ábra. BRVO jellegzetes szemfenéki képe. A lángnyelvszerű vérzések és gyapottépés gócok csak az elzáródott venulaág ellátási területének megfelelően (a makula alsó felében) figyelhetők meg. Az elzáródás helye nyíllal jelölve (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).



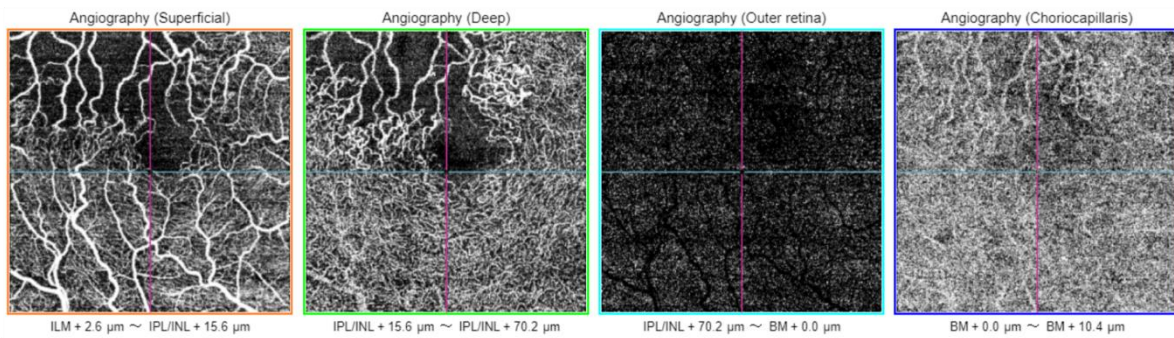
7. ábra. HRVO jellegzetes szemfenéki képe. Az érintett alsó vénaágak ellátási területének megfelelően intraretinális vérzések láthatóak fundusszerte (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).

A FLAG és az OCT vizsgálat segíthetnek az RVO diagnosztizálásában, az iszkémiás területek nagyságának meghatározásában és a makulaödéma mértékének mérésében (8. ábra). Az optikai koherencia tomográfia-angiográfia (OCT-A) a legmodernebb nem invazív vizsgálóeljárás, amely részletes in vivo képet ad a retina érrendszeréről. Segítségével kvantitatívan is meghatározhatjuk a perfúziós károsodás mértékét (9. ábra) [14].

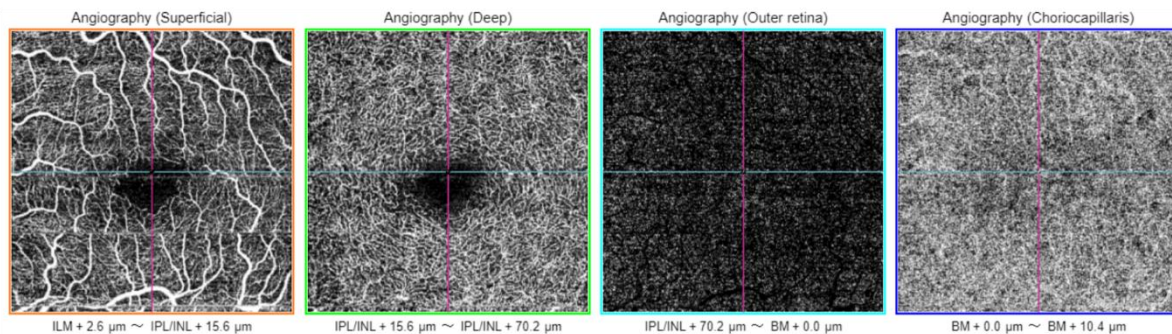


8. ábra. OCT keresztmetszeti kép. A vénás ágakklúzióknak megfelelően a makula centrumában és tőle nazálisan cisztoid makulaödéma figyelhető meg, a temporalis makularész szerkezete megkímélt (saját ábra - Heidelberg Spectralis SD-OCT).

Jobb szem OCT-A felvétele (érintett oldal)

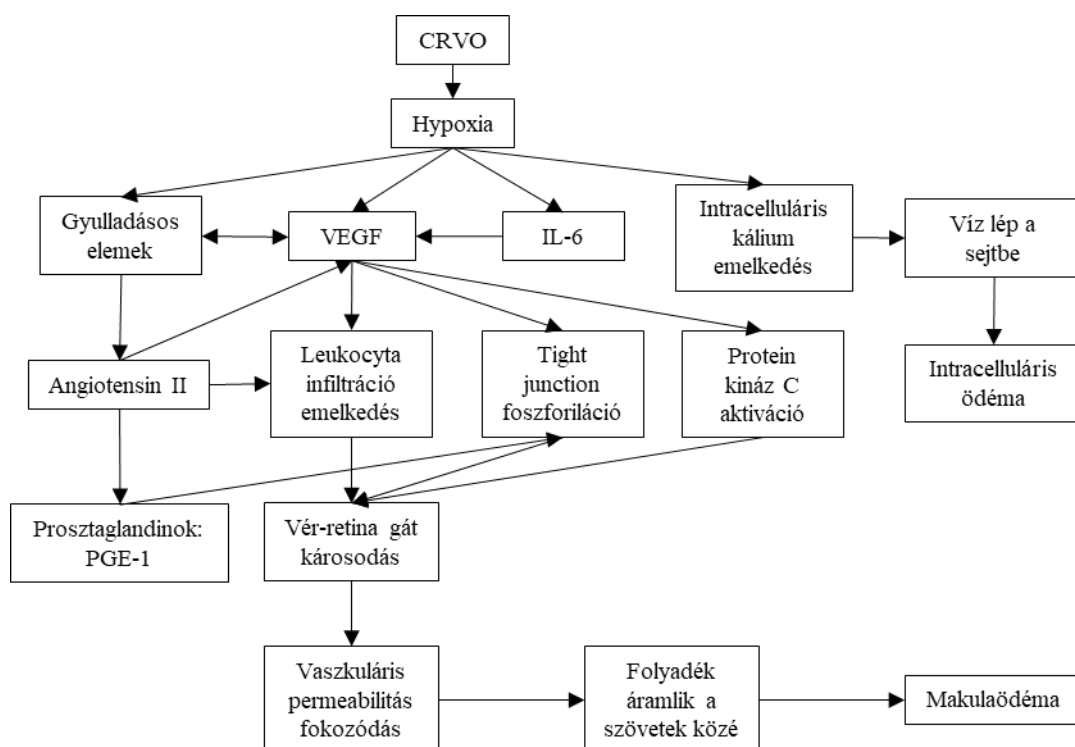


Bal szem OCT-A felvétele



9. ábra. BRVO páciens OCT-A felvétele. Az érintett oldalon (jobb szem) a vénás ágelzáródásnak megfelelően a makula szuperotemporális részén mikrocirkuláris károsodás látható (saját ábra).

Az RVO következtében kialakuló makulaödéma bonyolult kaszkádmechanizmus eredménye. Fő trigger tényező a hipoxia, mely több útvonalon keresztül vazoaktív anyagok, interleukinek és VEGF szint emelkedést okoznak melyek a vér-retina gát károsodásához vezetnek. A mechanizmust részletesen az alábbi ábrán mutatjuk be (10. ábra) [15].



10. ábra. A makulaödéma kialakulásának kaszkádmechanizmusa (saját ábra).

Az akut (2 héten belüli) RVO kezelésének célja a keringésromlás mielőbbi csökkentése, ödémacsökkentés, a keringés támogatása, a hemoreológiai viszonyok javítása és a szabadgyökök megkötése. Az alábbi kezelést alkalmazzuk – 5 napon keresztül naponta egy alkalommal a kardiovaszkuláris státuszról függően 500-1000 ml krisztalloid infúzió, 500 mg intravénás C-vitamin, 250-500 mg acetazolamid, kis molsúlyú heparin subcutan beadva [16]. Ezt követően a tünetek megjelenésétől számítva 6-8 hét várakozást követően FLAG vagy OCT-A vizsgálat segítségével meghatározzuk a makulaödéma nagyságát és az iszkémiás terület kiterjedését. Amennyiben a makulaödéma a centrális 1 mm-es terület (central subfield thickness - CST) átlagértéke alapján 300 μm feletti, akkor vaszkuláris endoteliális növekedési faktor gátló szerrel (anti-vascular endothelial growth factor - anti-VEGF) való kezelés mérlegelendő. Tekintettel a makulaödéma kialakulásának patofiziológiájára (10. ábra), az anti-VEGF kezelés oki kezelésnek minősül [17].

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 [18, 19]. Főként BRVO esetén, ha a makulaödéma vagy neovaszakularizáció tartósan fennáll, válogatott esetekben makuláris grid, vagy fokális lézeres fotokoagulációt végezhetünk [20]. Ez jellemzően nem szünteti meg a makulaödémát,

de annak mértékének korlátozásában hasznos lehet. CRVO esetén a panretinalis fotokoaguláció a neovaszkuláris szövődmények megelőzésében, illetve azok kezelésében lehet segítségünkre [21]. Az RVO kezelésének célja a patogenezisben szerepet játszó kockázati tényezők csökkentése, a retina véráramlásának javítása és a szövődmények, elsősorban a makulaödéma és a neovaszkularizáció megelőzése, szükség esetén ezek kezelése.

Az RVO prognózisa változó, az elzáródás típusától, az iszkémia mértékétől és az olyan szövődmények esetleges kialakulásától függ, mint a neovaszkuláris glaukóma, amely a kezeletlen iszkémiás RVO potenciálisan fenyegető következménye [22]. Az időben történő beavatkozás stabilizálhatja a látást, és bizonyos esetekben tartósan javíthatja a látásélességet, ami rávilágít a korai diagnózis és a megfelelő kezelés fontosságára.

2.3.A retina egyéb keringési zavarai

A fentiekén kívül további szemészeti kórképek is okozhatják a retina vérellátási zavarát.

Az AION a rövid hátsó ciliáris artériák keringési zavara. A megbetegedés a látóidegfő károsodott perfúziójával jár, ami hirtelen kialakuló alsó vagy felső íves látótérkieséshez és látásromláshoz vezet. Két formája ismert, a nem arteritiszes (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - NA-AION) és a ritka arteritiszes (arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - A-AION) típus [23]. Az AION szemfenéki képe diagnosztikus értékű: a papilla sápadtan ödemás, elmosott szélű, radier irányú csíktelt vérzésekkel (11. ábra). Az A-AION forma kizárása a tünetek kialakulásakor elengedhetetlen, hiszen a szem vérellátási zavara mellett más életfontosságú szervet ellátó ér arteritiszes érintettsége jellemzi. Figyelemfelhívó tünetek a skalpszerű fájdalom, a fejfájás, a hőemelkedés, valamint, ha a rágóizmok fájdalma jelentkezik. A laboratóriumi eredmények közül fontos az emelkedett ESR (Westergren) (≥ 47 mm/óra) és CRP ($> 24,5$ mg/l) [24], melyek két-, illetve háromszorosra emelik a biopszia által is igazolt arteritisz kockázatát. [25]. Az arteritiszes típus esetén kötelező mágneses rezonancia angiográfia elvégzése és neurológiai gondozás [26].



11. ábra. NA-AION jellegzetes szemfenéki képe. A papilla felett csíktolt vérzés látható (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).

A diabéteszes retinopátiát (DR), a diabétesz mellitusz mikrovaszkuláris szövődményét progresszív retinális kapilláriskárosodás, perfúziós kiesés és előrehaladott esetben neovaszkuarizáció jellemzik. A proliferatív DR késői komplikációi lehetnek az üvegtesti vérzés és trakciós retinaleválás. A lehetséges kezelési metódusok a glikémiás kontrollon túl a neovaszkuarizáció esetén szemfenéki Argon-lézerkezelés, illetve makulaödéma kialakulásakor az anti-VEGF injekciók [27].

Az OIS a nyaki verőér elzáródása, vagy súlyos szűkülete miatt kialakuló krónikus retina hipoperfúzió következménye. A tünetek közé tartoznak a közepesen tág, fényre nem reagáló pupilla, a relatív afferens pupilláris defektus és a csökkent intraokuláris nyomás. A szemfenéki képen a retina felszínes rétegében az iszkémia miatt gyapottépés góccok jelennek meg, látásromlás kíséretében (12. ábra) [28].



12. ábra. Kétoldali OIS szemfenéki képe. Tágult vénák és az idegrostrétegben bekövetkező mikroszkopikus infarktuszok sárgás-fehér, elmosott szélű gócai (gyapottépés góccok) láthatóak (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).

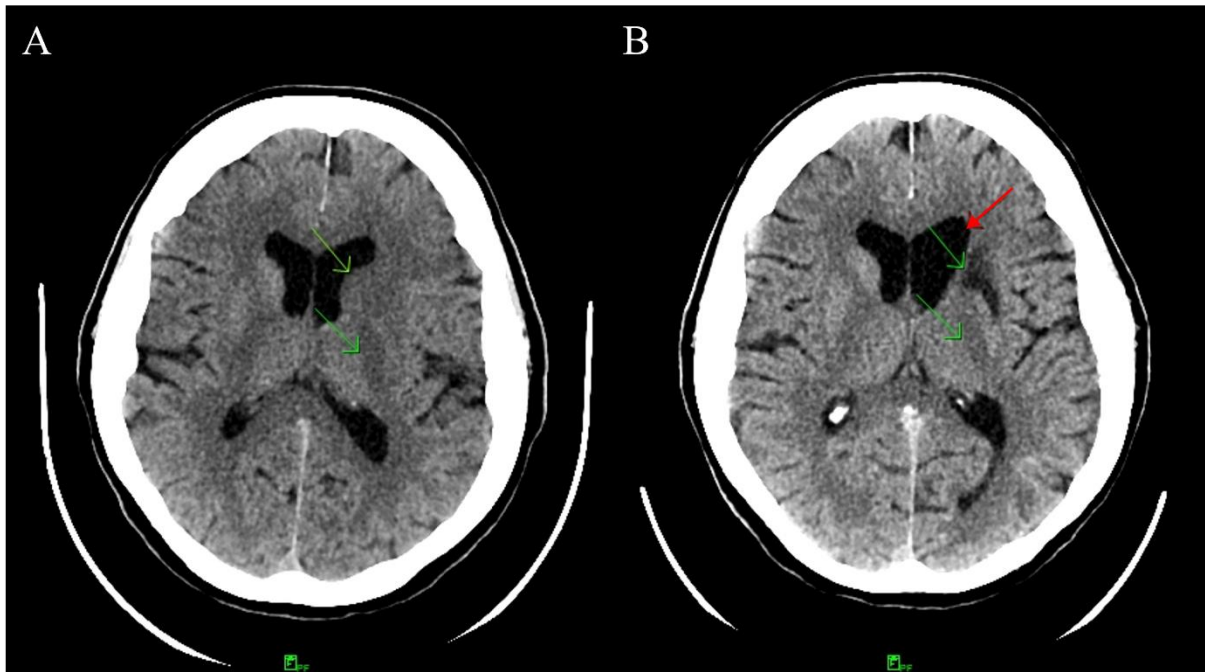
A glaukóma vaszkuláris elmélete szerint a csökkent okuláris perfúzió hozzájárul a látóideg neuropátiájához [29].

2.4. Akut iszkémiás stroke (AIS)

Az akut iszkémiás stroke (AIS) olyan sürgősségi kórkép, amelyet az agyszövet, a gerincvelő és/vagy a retina iszkémiás infarktusa következtében fellépő hirtelen funkcióvesztés jellemez. Az AIS világszerte a vezető halálokok között van számontartva, a hosszú távú rokkantság egyik vezető oka.

Az AIS a nyaki és/vagy agyi nagyerek vagy kisebb artériák hirtelen elzáródása következtében alakul ki, melynek etiológiája négy csoportba sorolható. Az esetek egy részében a nagyerek elzáródásának hátterében egy korábban már meglévő ateroszklerotikus plakk megrepedése állhat (ateroszklerózis/aterotrombózis), másik részében pedig embóliás eredet feltételezhető, melynek elsődleges forrása a szív (embóliás stroke). Harmadrészt kiserek betegsége is állhat az AIS hátterében (lipohyalinózis, lakunáris stroke). Nem ritkán azonban a részletes átvizsgálást követően sem találjuk meg, mi állt a stroke hátterében [30]. Az érelzáródást követően az érintett agyterületet két részre lehet osztani: az iszkémiás károsodás központi része (mag régió) és a körülötte lévő penumbra régió. A mag régióban az érelzáródást követően agyi keringés nem detektálható, az itt található neuronok 15 percen belül nekrozissal elhalnak. A mag régiót körülvevő penumbra régióban ellenben a vérátáramlás csak lecsökken, és annyi vér (benne oxigénnel és tápanyaggal) bejut az érintett régióba, ami az elzáródást követő néhány órában a sejtek túlélését garantálja, bár funkcióvesztés ezalatt is észlelhető. Ebben a régióban az érelzáródás hatására beinduló iszkémiás kaszkád magában foglalja az excitotoxicitást, az oxidatív stresszt, a gyulladást és az apoptózist. Az időben történő terápiás beavatkozások célja épp a penumbra régió vérellátásának helyreállítása, ugyanis azt itt elinduló károsodás még visszafordítható, a beérkezéskor tapasztalt neurológiai deficit pedig még reverzibilis, így az időben végzett akut dezobliterációs terápiát követően jó esély van a neurológiai funkciók javulására [31].

Az AIS hirtelen fellépő neurológiai tünetekkel jelentkezik, melynek részei lehetnek a hemiparézis, az arcbénulás, a beszédzavarok, a látásvesztés és az ataxia. A tünetegyüttes az érintett agyterülettől függ. Az azonnali diagnózis felállítása a klinikai vizsgálaton és a sürgős képalkotó diagnosztikán múlik. Az agy kontraszt nélküli komputertomográfiája (computed tomography - CT) kizárhatja a vérzést, és esetenként korai iszkémiás elváltozásokat mutathat (13. ábra). Időablakon belül érkező AIS betegeknél viszont a felvételi koponya CT vizsgálat döntő jelleggel negatív, akut vagy hiperakut iszkémiás jelet nem látunk [32].



13. ábra. Natív CT felvételek. A: bal oldalon a subacut iszkémiának megfelelően a nucleus caudatus és a nucleus lentiformis elmosott kontúrú, az ellenoldalinal hipodenzebb (zöld nyilak).

B: egy hónappal később (krónikus stádium) az érintett régiókban kifejezett hipodenzitás látható (zöld nyilak), az emollitio-nak megfelelően a bal frontális kamraszarv ex vacuo tágabbá vált (piros nyíl) (Forrás: DE KK Radiológiai Klinika képanyaga).

A fejlett képalkotó eljárások, mint a komputertomográfia-angiográfia (computed tomography angiography - CTA) és a perfúziós vizsgálatok megállapíthatják az esetleges nagyér elzáródás tényét, illetve megbecsülhetik az iszkémiás penumbra mértékét is a mag régióhoz viszonyítva.

Az AIS kezelése időérzékeny, a kezelési stratégiák az agyi véráramlás helyreállítására és az iszkémiás károsodás minimalizálására irányulnak. A tPA intravénás beadása továbbra is az egyetlen terápiás lehetőség a tünetek megjelenésétől számított 4,5 órán belül, amennyiben CTA vizsgálattal nagyér elzáródás nem igazolódott [33]. A kezelés elvégzése csak akkor lehetséges, ha nem állnak fenn abszolút ellenjavallatok, és megfelelő intenzív osztályos háttér is biztosított. A mechanikus trombektómia jelentősen javította az eredményeket a nagyér elzáródásban szenvedő betegek esetében, akik a tünetek megjelenésétől számított 24 órán belül jelentkeznek, és kiegészítő vizsgálatok alapján (perfúziós CT vizsgálat, ASPECT megítélés) alkalmasak a mechanikus trombektómia elvégzésére. A kiegészítő kezelés magában foglalja az életjelek stabilizálását, a folyadékpótlást, a vércukorszint ellenőrzését, a láz kezelését és az olyan szövödmények megelőzését, mint a mélyvénás trombózis és az aspirációs tüdőgyulladás. Az akut fázist követő kezelés másodlagos megelőzési stratégiákat tesz szükségessé, beleértve a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszereket, a kardioembóliás stroke antikoagulációját.

Fontos lehet a kockázati tényezők, mint a HT, cukorbetegség, hiperlipidémia, ISZB, PF feltárása és kezelése.

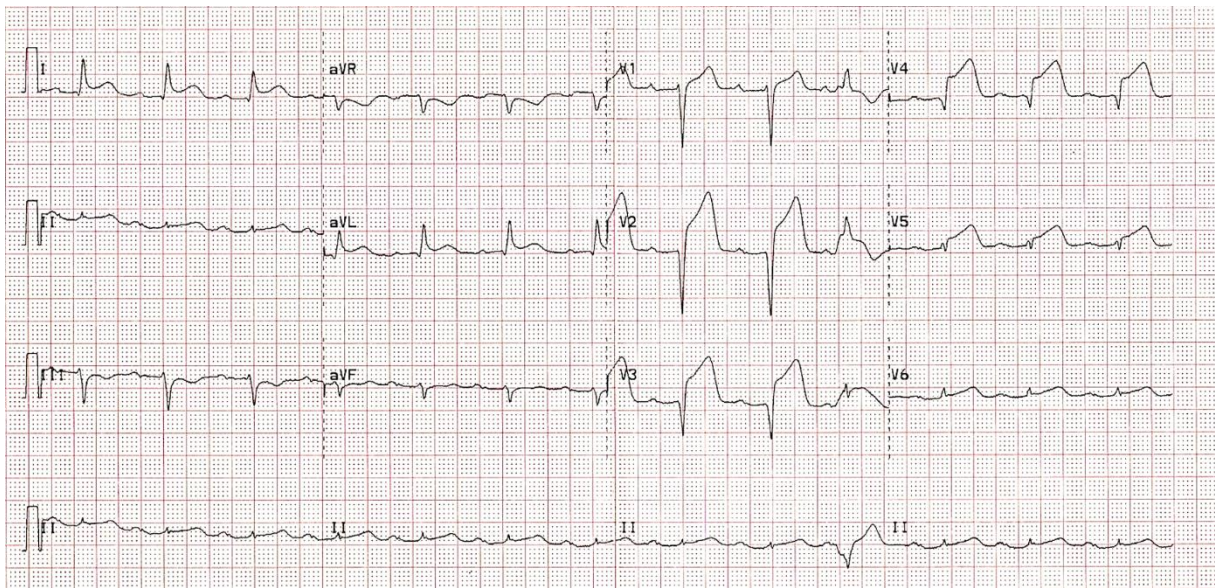
Az AIS utáni prognózis változó, amelyet befolyásol a stroke súlyossága, lokalizációja, az időben történő beavatkozás és a társbetegségek jelenléte. A korai beavatkozás jobb funkcionális eredményekkel és csökkent mortalitással jár. [34].

2.5.ST-elevációs miokardiális infarktus (STEMI)

A szív koszorúerekben az évek során létrejött ateroszklerotikus plakk eróziója vagy ruptúrája lehetővé teszi, hogy a vér és a szubendoteliális struktúrák érintkezzenek egymással. Ezt követően a plakk felszínén egy komplex véralvadási folyamat megy végbe, melynek eredményeképpen keletkezik a trombus. A folyamat következtében a koronária elzáródása, és ST-elevációval járó miokardiális infarktus jön létre; ez a STEMI patofiziológiai alapja.

A kórkép elektrokardiográfián (EKG) észlelhető tartós ST-szakasz emelkedéssel, valamint a szívizom elhalásra jellemző biomarkerszintek emelkedésével jár. A STEMI gyors diagnózist és reperfúziós terápiát tesz szükségessé a szívizom vérellátásának helyreállítása, az infarktusos heg minimalizálása és a mortalitás csökkentése érdekében. A szívizomkárosodás mértékét az érintett artéria által ellátott terület nagysága, az elzáródás időtartama és a metabolikus igények határozzák meg.

A STEMI-ben szenvedő betegek jellemzően intenzív, 20 percnél tovább tartó, nyugalomban nem szűnő nyomó jellegű mellkasi fájdalmat tapasztalnak, amely a bal vállba vagy az állkapocsba sugározhat. A miokardiális iszkémiának a mellkasi fájdalom mellett egyéb tünetei is lehetnek, ilyenek a gyomortáji fájdalom, terhelésre jelentkező fulladás, nagyfokú verejtékezés, hányinger. Ezeket nevezzük angina-ekvivalens tüneteknek. A diagnózis elsősorban a klinikai tüneteken és az EKG-n észlelt ST-eleváció jelenlétén alapszik. Nekroenzimszintek nem szükségesek a diagnózis felállításához, egyértelmű ST-eleváció esetében a laborvizsgálatra való várakozás további szívizomvesztéssel járhat. Egyértelmű ST-eleváció az, amely J pont emelkedéssel jár és magas, csúcsos hiperakut T hullámok kísérik. Fontos diagnosztikai kritérium, hogy ezek az eltérések legalább két összetartozó elvezetésben láthatóak legyenek (14. ábra) [35].



14. ábra. Elülső fali STEMI, melyet gyakran az elülső leszálló ág, egy az aorta bal főtörzséből eredő ág elzáródása okoz. (Forrás: DE KK Kardiológia Intézet dokumentuma)

A STEMI kezelésének sarokköve a gyors reperfüziós terápia. Az időfaktor különösen fontos, amennyire lehet, minimalizálni kell a panaszok kezdetétől a reperfüzióig eltelt időt. Az első egészségügyi ellátás megkezdése után 10 percen belül EKG-t szükséges készíteni, amennyiben ezen STEMI látható dönteni kell a reperfüziós kezelésről. A tünetek kezdetétől számított 12 órán belül azonnali revaszkularizáció szükséges, de indokolt 12 órán túl is akár 48 óráig is, ha a beteg tünetes vagy életveszélyes ritmuszavar, hemodinamikai megingás alakul ki. Amennyiben a beteget nem lehet 120 percen belül katéteres központba szállítani, úgy 10 percen belül fibrinolízist kell végezni és ezt követően kell katéteres központba szállítani [36].

Gyógyszeres kezelést tekintve, a STEMI ellátása során fontos a trombocitaaggregáció gátló kezelés (aszpirin, ADP-receptor gátló- clopidogrel vagy a potensebb P2Y₁₂ gátlók - plasugrel, ticagrelor). A statinok szintén kulcsfontosságú részei az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek terápiájának, ateroszklerotikus plakkstabilizáló, plakkregressziót előidéző hatása miatt. A béta-receptor-blokkolók antianginás és antiaritmiás hatásuk miatt, az ACE gátlók az antihipertenzív és a posztinfarktusos kamrai remodellációs hatásuk miatt bírnak kiemelt jelentőséggel. A kalciumcsatorna-blokkolók használata szintén fontos része lehet a kezelésnek a falfeszülést csökkentő és antianginás hatásuk miatt, a nitrátok szintén antianginás hatással rendelkeznek.

A STEMI-t követően a reperfüziós kezelés mellett, mely az évek során nagy fejlődésen ment keresztül, az ellátásnak egyik fontos része a kardiológiai rehabilitáció, mely során bizonyítottan csökken az össz mortalitás, a kardiovaszkuláris mortalitás, a reinfarktus, nő a fizikai terhelhetőség, valamint javul az életminőség [37].

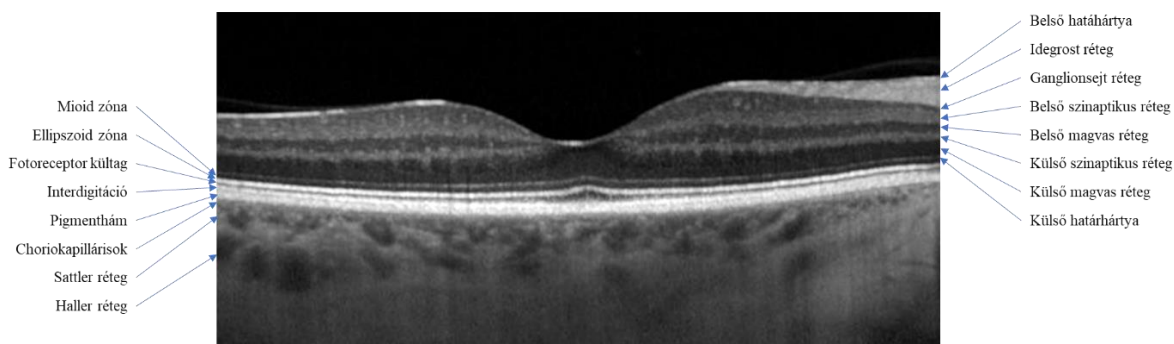
A prognózist számos tényező befolyásolja, beleértve az életkort, a társbetegségeket, az infarktus méretét és az olyan szövődmények kialakulását, mint a szívelégtelenség, a ritmuszavarok és a visszatérő iszkémiák.

2.6.A retina keringészavarainak vizsgálatára alkalmas modern szemészeti vizsgálóeljárások

2.6.1. Optikai koherencia tomográfia (OCT)

Az OCT forradalmasította a retina betegségeinek vizsgálatát azáltal, hogy részletes, in vivo keresztmetszeti képet ad a retina szerkezetéről. Szemészeti alkalmazásáról először Huang és munkatársai számoltak be 1991-ben [38]. Ez a nem invazív képalkotó technika a Michelson-interferometrián alapuló alacsony koherencia interferometria elvét használja a mikrométeres felbontású képek előállításához az optikai szóró közegekből. Ehhez egy szuperlumineszcens dióda segítségével infravörös fényt bocsát ki, amelyet a retina felé irányít. A belső mikrostruktúrákból visszaverődő detektált fény időtartomány (time-domain OCT – TD-OCT), illetve spektrális információját (spectral domain OCT - SD-OCT) használják fel a képalkotáshoz. Működési elve hasonlít az ultrahangéhoz, azzal a lényeges különbséggel, hogy fényt és nem hanghullámokat használ.

A különböző optikai sűrűségű rétegek kirajzolásával kétdimenziós keresztmetszeti képeket készíthetünk, mely a retina patológiájának átfogó elemzését és nyomon követését teszi lehetővé, javítva a diagnosztikai és a terápiás stratégiák pontosságát (15. ábra). A kutatásainkhoz leggyakrabban használt Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) axiális felbontása 7 μm , laterális felbontása 14 μm [39, 40]. Az elkészült keresztmetszeti képek alapján lehetőség van 3 dimenziós képek megjelenítésére is, ez azonban főleg a pácienseknek való szemléltetésben lehet hasznos, orvosi szempontból nem nyújt plusz információt a 2 dimenziós képekből kinyerhető információhoz képest [41].



15. ábra. Ép makula OCT keresztmetszeti képe (saját ábra - Heidelberg Spectralis SD-OCT).

Az OCT kulcsfontosságú a retina számos betegségének diagnosztizálásában és kezelésében, beleértve a retina vénás okklúziója következtében kialakult cisztoid makulaödémát, az AMD-t és a diabéteszes makulopátiát. Lehetővé teszi a retina vastagságában bekövetkező finom változások, az exszudatív elváltozások és a jelentős szerkezeti eltérések pontos, objektív értékelését, mérését [42-45].

Az OCT-technológia folyamatosan fejlődik, az intraoperatív OCT például a retina műtéteinél jelenthet segítséget a rétegek azonosításában. Az OCT mesterséges intelligenciával való integrálása a jövőben az összetett adatok automatizált, gyors elemzését ígéri [46].

2.6.2. Optikai koherencia tomográfia-angiográfia (OCT-A)

Az OCT-A az OCT szoftveres továbbfejlesztésének eredménye, mely ugyancsak az alacsony koherencia-interferometria elvét felhasználva alkalmas non-invazív módon a retina kapillárisaiban áramló vörösvértestek vizualizációjára. Az alapvető technológia az egymást követő OCT B-felvételek gyors egymásutánját jelenti ugyanazon keresztmetszetben, ami lehetővé teszi a mozgó vörösvértestek által okozott eltérések azonosítását. Az OCT-A kibővíti az OCT hasznosságát a retina és chorioidea érhalózatainak részletes, objektív képalkotásával. Az OCT-nél megszokott keresztmetszeti képeken túl alkalmas úgynevezett „en face” eredménymegjelenítésre az értelmezés javítása céljából. Figyelembe véve, hogy az OCT-A képes a retina és a chorioidea véráramlását is ábrázolni, különösen előnyös a retina érbetegségeinek és a chorioidea neovaszkularizációjának vizsgálatában [47]. Az OCT-A nem minden esetben helyettesíti a FLAG vizsgálatot, mivel csak mozgó/áramló véroszlop detektálására alkalmas. Vitathatatlan előnye azonban, hogy gyors, nem invazív és könnyen ismételhető [48].

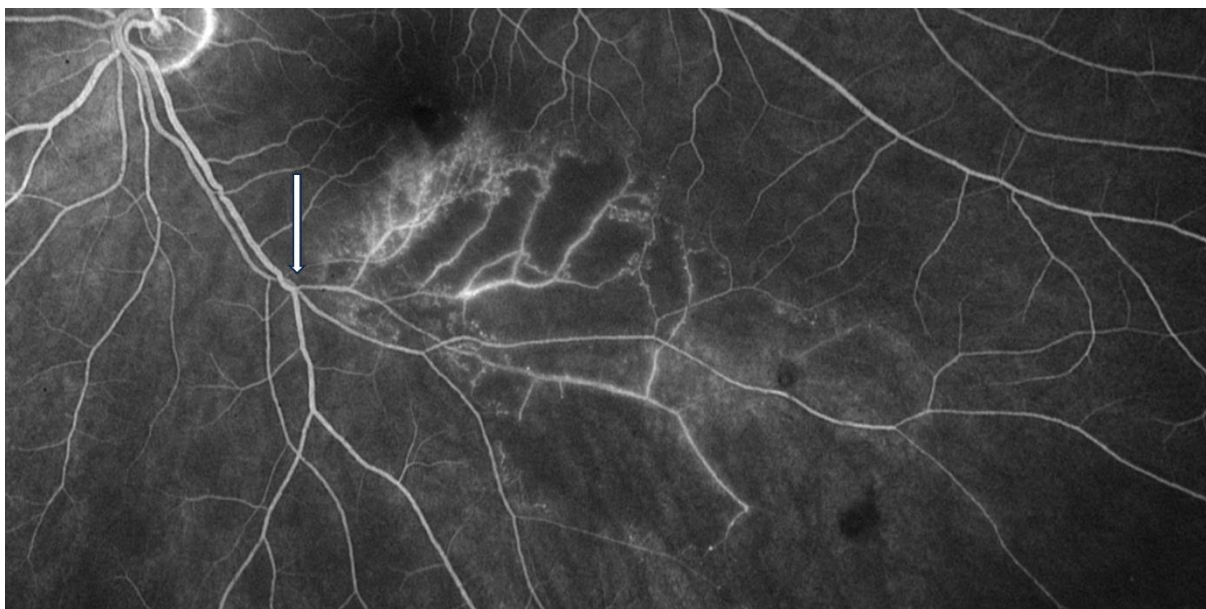
A Klinikánkon használt Solix Fullrange OCT (Optovue Inc, Fremont CA, USA) ultra-nagysebességű SD-OCT-A készülékkel (2019 V1.0.0.305 verzió) másodpercenként 120 000 A-scan készíthető, mely az SSADA (split spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritmus segítségével kontrasztot hoz létre a statikus és nem statikus szövetek között, amely lehetővé teszi a véráramlás vizualizálását a kapilláris ágyban a dekorrelációs jel amplitúdójának kiszámításával az ugyanazon retinális helyen egymást követő B-felvételekből [49].

2.6.3. Fluoreszcein angiográfia (FLAG)

A FLAG olyan képalkotó eljárás, amely a szem keringésének dinamikus vizualizációját biztosítja. A FLAG fontos szerepet játszik a retina és a choroidális betegségek széles körének diagnosztizálásában és kezelésében. Lényege, hogy nátrium-fluoreszcein intravénás bejuttatását követően megjelenik a retina és chorioidea ereiben is. Kék fénnel (kb. 490 nm) megvilágítva a fluoreszcein zöldessárga fluoreszcenciát bocsát ki, amely speciális szűrővel felszerelt kamerával rögzíthető. Invazív eljárásról

lévén szó, fennáll a fluoreszcein festékekkel kapcsolatos mellékhatások kockázata, az enyhe hányingertől a súlyos anafilaxiás reakciókig [50]. Korai fázisban az arteriolák, majd a venulák telődése látható, majd a késői fázisában kimosódik a szövetekből, ezért a vizsgálat első 5 perce a leginformatívabb. A vizsgálatához használt ultraszéles látószögű funduskamera, az Optos California P200DTx (Optos PLC, Dunfermline, Nagy-Britannia), különleges szenzorkialakításának hála akár 200°-os fotót is készíthetünk a retináról. Ennek köszönhetően nem csak a hátsó pólus, de a periférián található elváltozások vizsgálatát is nagyban leegyszerűsíti a konvencionális funduskamerához képest.

A FLAG elsődleges előnye abban rejlik, hogy képes a véráramlás valós idejű vizualizációjára, ezáltal olyan rendellenességek kimutatására, mint a szivárgás, az iszkémiás területek és a neovaszkularizáció [51]. Különösen hasznos kiegészítő vizsgálat a retina vénás okklúziója, diabéteszes retinopátia és AMD esetén [52-54]. A retina vénás elzáródása esetén FLAG vizsgálaton az elzáródott venulaágnak megfelelően rögtön jellegzetes tünetek figyelhetők meg – vénás tortuozitás, mikrocirkulációs zavar jelei, non-perfúziós területek, a sérült venulaágak körül diszkrét szivárgás a megnövekedett áteresztőképesség miatt, mikroaneurizmák, kapilláris-szivárgás a megnövekedett hidrosztatikai nyomás miatt (az érintett terület szélén). Idővel kollaterálisok, illetve neovaszkularizáció is kialakulhat, melyek szintén jellegzetes képet mutatnak a FLAG vizsgálat során. A felsorolt korai és késői tünetek jelen lehetnek fundusszerte, vagy kisebb venulaág érintettsége (BRVO) esetén korlátozódhatnak az ellátott területnek megfelelő ék alakú területre (16. ábra).



16. ábra. BRVO után végzett FLAG vizsgálat. Az érintett ék alakú retinaterületen jellegzetes tünetek. Az elzáródás szintje nyíllal jelezve (saját ábra - Optos California P200DTx funduskamera).

2.7. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)

Az angiogenezis a szervezet homeosztázisának fenntartásában kiemelkedő szerepet tölt be. Az ereken keresztül történik a szervek és szövetek tápanyagellátása, illetve a lebomlási termékek eltávolítása. A vaszkulogenezis teljesen új erek létrejöttét jelenti endotél sejtekből. Az angiogenezis a meglévő erekből kialakuló érújdonképződés folyamata. Mindkét folyamat fontos szerepet játszik a magzati fejlődés során, de a későbbiekben az angiogenezis kóros lehet a daganatképződésben, illetve az intraocularis keringési zavarral járó szemészeti betegségekben.

Az elmúlt 3-4 évtizedben intenzíven tanulmányoztak számos angiogén növekedési faktort. Közülük a fibroblaszt növekedési faktor, a vérlemezke-eredetű növekedés faktor, az angiopoetinek és a VEGF-család tagjai a legjelentősebbek.

A VEGF-családnak öt fő tagja van; a VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, és a placentáris eredetű növekedési faktor (placental growth factor - PlGF), amelyek specifikusan tirozin kináz-receptorokon keresztül kötődnek. Két kevésbé ismert VEGF altípus a vírusos VEGF (más néven VEGF-E) és a venom VEGF (más néven VEGF-F) [55].

A VEGF-A a legszéleskörűbben tanulmányozott altípus a fiziológiás és patológias folyamatokban betöltött sokszínű szerepe miatt. A humán VEGF-A gén a 6. kromoszóma p karján, a 2-es régióban helyezkedik el. Nyolc exont tartalmaz, amelyeket hét intron választ el egymástól. A VEGF A-család összetettsége az alternatív splicing folyamat, illetve a mátrix metalloproteinázok segítségével létrejött izoformáknak köszönhető, melyek közül a leggyakoribbak a VEGF-A121, a VEGF-A165, a VEGF-A189, és a VEGF-A206 (a számok a humán polipeptidek aminosavmaradványait jelölik). Kevésbé gyakori izoformákat, mint a VEGF-A145 és a VEGF-A183, szintén publikáltak. Szemészeti szempontból a legnagyobb jelentőségű izomer a VEGF-A121 és VEGF-A165 [56].

A VEGF többek között befolyásolja a sejtprolifерációt, a sejtmigrációt, a proteolízist, a sejtek túlélését és az erek átteresztőképességét számos biológiai folyamatban. A retina anyagcsere szempontjából aktív szövet, ezért gazdag érhalózatot igényel összetett élettani folyamatainak fenntartásához. A VEGF több szemészeti kórképben is bizonyítottan szerepet játszik az angiogenezis elősegítésében, ami igen jelentős terápiás célponttá teszi. Szerepe ismert többek között olyan gyakori szemészeti eltérésekben, mint a retina vénás okklúziója, a diabéteszes retinopátia, az időskori makula degeneráció, illetve a koraszülöttek retinopátiája. Szemfenéki vénás elzáródást követően a megnövekedett VEGF-szint hozzájárul az ér átteresztőképességének kóros fokozódásához, ami makulaödémát, valamint abnormális új erek növekedését eredményezheti. Ez következményesen retina neovaszkularizációhoz, illetve neovaszkuláris glaukómához vezethet [57].

2.8. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor gátló szerek (anti-VEGF)

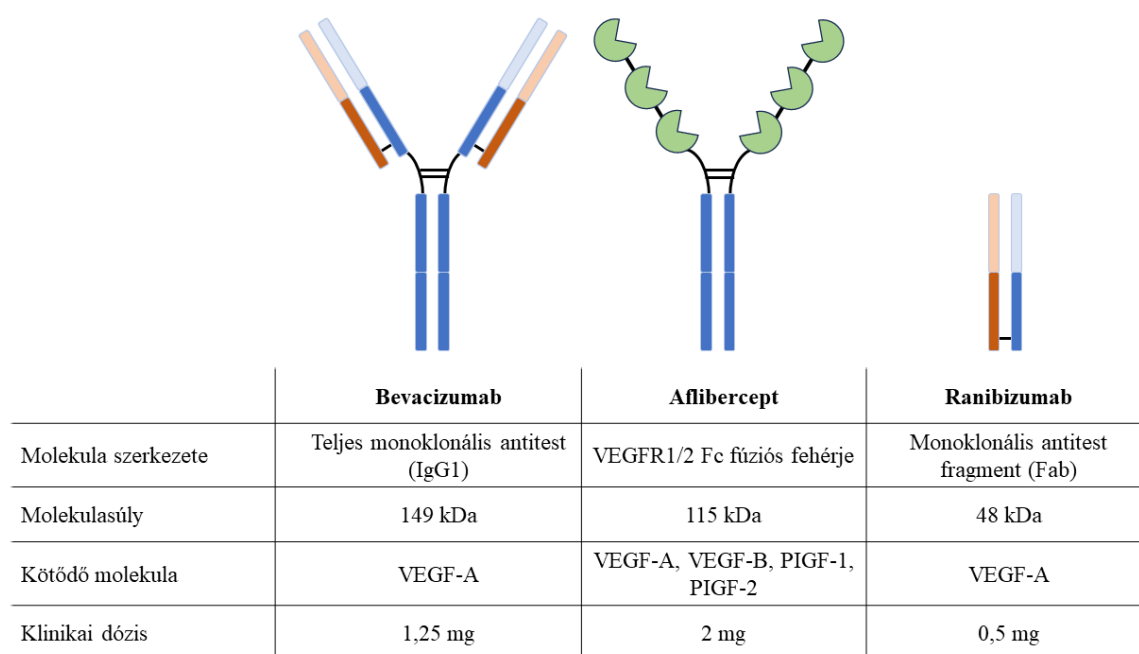
Az RVO-t a retina vénás rendszerének elzáródása jellemzi, ami retinavérzéshez, permeabilitás növekedéshez és ebből következően makulaödémához vezethet. Ez utóbbi jelenség az RVO-ban a tartós látáscsökkenés/látásvesztés elsődleges oka. A mechanizmus lényege, hogy a véna elzáródását követően retinális hipoxia következik be, ami az érpermeabilitást fokozó VEGF kompenzációs túltermelését eredményezi. A megemelkedett intraokuláris VEGF-szint a vér-retina gát összeomlását eredményezi, ami makulaödémához, illetve a későbbiekben neovaszkuláris szövődmények kialakulásához vezethet. Az intravitreálisan beadott anti-VEGF készítmény az RVO kezelésének alapjává vált, és jelentős hatékonyságot mutat a látásélesség javításában, valamint a makulaödéma csökkentésében. A VEGF ellenes szerek enyhítik a VEGF-túlprodukció hatásait, ezáltal csökkentik az erek átteresztőképességét, a makulaödéma fokát és a neovaszkularizációt [57].

Számos olyan VEGF-et célzó terápiás megközelítés létezik, amely elnyerte az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalának, illetve az Európai Gyógyszerügynökség engedélyét klinikai alkalmazásra. Ezek a molekulák két fő kategóriába sorolhatók: a monoklonális antitestek (monoclonal antibodies - mAbs) és a kismolekulájú tirozin-kináz-gátlók (tyrosine kinase inhibitor - TKI), amelyek szerkezetükben és hatásmechanizmusukban is különböznek egymástól. A TKI-kal ellentétben a mAbs-ek specifikusabb hatásúak, azonban nem képesek átmenni a plazmamembránon, hogy kölcsönhatásba lépjenek a tirozin-kináz receptorok citoplazmatikus doménjeivel. A klinikai terápiában felhasználható antiangiogén mAbs-ek két hatásmechanizmussal működnek. Egyesek a VEGF molekulákhoz, míg mások a VEGF-R2 receptorhoz kötődve gátolják VEGF - VEGF-R2 kapcsolat létrejöttét [56].

Jelenleg számos anti-VEGF gyógyszer van szemészeti alkalmazásban. A bevacizumab teljes hosszúságú monoklonális antitest az összes VEGF-A izoforma ellen. A ranibizumab humanizált monoklonális antitest fragmentum, amely szintén az összes VEGF-A izoformát célozza. Az aflibercept rekombináns fúziós fehérje, amely a VEGF-A-t, a VEGF-B-t és a PlGF-t is köti (17. ábra) [58, 59].

Az anti-VEGF szerek alapvetően átalakították a neovaszkularizációval és permeabilitás fokozódással jellemezhető retinabetegségek terápiás megközelítését. E szerek közül a bevacizumab, bár a szemészetben off-label módon alkalmazzák, jelentős klinikai jelentőségre tett szert világszerte, így hazánkban is. A bevacizumab egyik legmeggyőzőbb előnye a költséghatékonyság. Dózisonként lebontva lényegesen kedvezőbb az ára, mint társainak. Ez a költségelőny nem jár együtt a hatékonyság csökkenésével, mivel számos randomizált, kontrollált tanulmány és metaanalízis kimutatta, hogy a szerek között hasonló funkcionális és anatómiai eredmények érhetőek el [60-62]. A bevacizumab klinikai gyakorlatban való hosszú távú alkalmazása lehetővé tette a tapasztalatok és adatok széles körű elemzését. A „real-world” bizonyítékok és a forgalomba hozatal utáni kiterjedt statisztikák értékes betekintést nyújtottak a hosszú távú biztonságosságba és hatékonyságba [63-66]. A gyakran havi

injekciókat tartalmazó kezelési protokollokat a betegség súlyossága, a terápiára adott válasz és a kezelési teher minimalizálásának figyelembevételével kell egyénre szabni. Előnyeik ellenére a kihívások közé tartozik a tartós és ismétlődő kezelés szükségessége, a lehetséges szisztémás mellékhatások és a változó terápiás válaszok [67].



17. ábra. Anti-VEGF molekulák sematikus képe (saját ábra, Balla Szabolcs 2023).

Az RVO anti-VEGF terápiájának folyamatban lévő kutatása arra összpontosít, hogy biztonságosan lehet-e ritkítani a kezeléseket úgy, hogy ez a hatásereősséget érdemben ne befolyásolja, így csökkentve a betegekre, ellátókra és társadalombiztosítókra rótt terheket. A faricimab az angiopoietin-2 és a VEGF egyidejű gátlása révén hat, ami új megközelítést jelent az eddig főként csak VEGF-gátlásra fókuszáló kezelésekhez képest [68]. Emellett folyamatban van kortikoszteroidokkal, illetve újabb angiogenezis gátlókkal való kombinált terápiák vizsgálata is [69, 70]. A kezelésre adott válasz, a rezisztencia előrejelzőinek megértése, valamint az egyénre szabott kezelési protokollok kifejlesztése kiemelt vizsgálati területek. A nem invazív gyógyszerbeviteli rendszerek kifejlesztése és a génterápiás megközelítés szintén ígéretes jövőbeli stratégiákat jelenthetnek [71].

2.9.Célkitűzések

2.9.1. RAO, AIS és STEMI kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezőinek vizsgálata

Célunk volt:

- elemezni a RAO betegek között az AIS és STEMI kialakulásának kockázatát, valamint a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezőket, mint HT, T1D, T2D, ISZB, PF és hiperlipidémia szerepének vizsgálata RAO, AIS és STEMI betegeken. A rizikónövekedés mértékének meghatározása céljából a fenti számításokat kontrollcsoport adataival is összehasonlítottuk.
- vizsgálni az életkor és a nem szerepét RAO, AIS és STEMI kialakulásában Magyarország keleti régiójában.
- hogy elemezzük több kockázati tényező együttes hatását a RAO, AIS és STEMI kialakulásában magyar betegeknél.
- annak vizsgálata, hogy a rizikótényezők csökkentése, illetve kísérőbetegségek megfelelő kezelése által megelőzhető vagy csökkenthető-e a RAO betegeken kialakuló AIS/STEMI, valamint a halálozási arány.

2.9.2. RVO következtében kialakult cisztoid makulaödéma anti-VEGF kezelés hatásosságának vizsgálata

Célunk volt:

- elemezni az intravitreális bevacizumab (IVB) kezelés klinikai hatásosságát BRVO és CRVO okozta makulaödéma kapcsán.
- vizsgálni és meghatározni a látásjavulás és a makulaödéma csökkenésének mértékét OCT vizsgálat segítségével.
- a kezelés eredményességének megítélése 4 fő paraméter segítségével - a vizsgálati időszak végén mért korrigált látásélesség (végső korrigált látásélesség), a korrigált látásélesség javulás, a vizsgálati időszak végén OCT-vel mért centrális 1 mm-es átmérőjű makula terület vastagsága (végső CST), valamint a CST vizsgálat ideje alatti változás (csökkenés).
- meghatározni, van-e összefüggés a 4 fő vizsgált paraméter és a kezelés során kapott intravitreális injekciók száma között.
- 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 (protokoll azonosítók: DE RKEB/IKEB 4983-2018, DE RKEB/IKEB 5681-2021).

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

3.1.1. Betegek és módszerek

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 kritérium voltak a jellegzetes szemfenéki eltérések, mint a sápadt, ödémás retina, a foveola területében megjelenő „cserezsnyepiros folt”, az arteriolákban szakadozott véroszlop, illetve a keringést blokkoló embólus.

Vizsgálatunkból kizártunk minden olyan beteget, akiknél 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 beteg- és a kontrollcsoport 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.

3.1.2. Statisztikai elemzés

Leíró statisztikai elemzést végeztünk a RAO beteg és kontroll csoportok tagjain figyelembe véve a betegek számát, életkorát, nemét, az AIS, STEMI és egyéb kísérő kardiovaszkuláris megbetegedéseik meglétét vagy hiányát. Normalitási vizsgálatra a Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztuk. Kor és nem tekintetében azonos kontrollcsoport tagjain a homogenitás vizsgálatát Mann-Whitney U-teszttel végeztük.

Pearson khi-négyzet tesztet alkalmaztunk az AIS, STEMI, valamint a kardiovaszkuláris betegségek előfordulási különbségeinek meghatározására a RAO beteg- és a kontrollcsoport közt.

Kétmintás Z-tesztet végeztünk az életkor és a nem szerepének vizsgálatára azon RAO betegek esetében, akiknél a 10 éves vizsgált periódus alatt AIS vagy STEMI alakult ki.

Korra és nemre korrigált egyváltozós logisztikus regressziót használtunk annak kimutatására, hogy az egyes vizsgált kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek milyen rizikófaktort jelentenek, és hogyan változtatják meg az AIS és a STEMI kialakulásának esélyét. Hasonlóképpen vizsgáltuk a HT, T1D, T2D, PF, hiperlipidémia és ISZB szerepét az AIS és STEMI kialakulásában a kontrollcsoporttal összehasonlítva.

Többváltozós logisztikus regresszió elemzéssel vizsgáltuk, hogy a RAO-betegek esetén milyen potenciórozó hatással vannak a többszörös rizikótényezők az AIS és a STEMI kialakulására.

A statisztikai elemzéseket az Intercooled Stata v17 (StataCorp. 2021, Stata statisztikai szoftver: Release 17. College Station, TX, USA: StataCorp LLC) segítségével végeztük. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

3.2.RVO következtében kialakult makulaödéma intravitreális bevacizumab (IVB) kezelésének elemzése

3.2.1. Betegek és módszerek

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

Az első megjelenés alkalmával korrigált látásélességvizsgálat, réslámpás vizsgálat, szemnyomásmérés Goldmann applanációs tonométer segítségével, pupillatágításban végzett szemfenékvizsgálat és OCT vizsgálat történtek. Szükség esetén, egyes esetekben kiegészítésképpen FLAG vizsgálat is történt. A CST értékét Stratus TD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, Kalifornia) segítségével határoztuk meg. A fenti vizsgálatokat minden kontrollviziten 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 tüdőembolia 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 kontrollviziteket 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 klinikánkon csak 2014-ben vált elérhetővé. Később ez az idő átlagosan 6 hétre csökkent.

A kontrollcsoportba retrospektív módon gyűjtöttük összesen 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.

3.2.2. Az IVB kezelés menete

„Magyarországon az orvosnak lehetősége van gyógyszert rendelni a forgalomba hozatali engedélyben jóváhagyott alkalmazási előírásban nem szereplő javallatban, alkalmazási módban, adagolásban, stb. (ún. off-label), amennyiben ezt az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) engedélyezi” (Forrás: https://ogyei.gov.hu/indikacion_tuli_gyogyszerrendeles (2022.02.25) - 44/2004 (IV. 28.) Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium). Ez alapján minden beteg kezeléséhez kérelmet nyújtunk be az OGYÉI-hez az erre a célra szolgáló formanyomtatványon. Korábban az engedély megérkezéséig a beteg kezelését nem kezdhettük meg, 2021-től azonban a könnyített engedélyezési folyamatnak köszönhetően a betegek kezelését azonnal megkezdhetjük.

A beavatkozást mindig steril környezetben, a szakmai előírásoknak megfelelően hajtjuk végre. A kezelés első lépése a szemhéj bőrének povidon-jód oldattal történő fertőtlenítése. Topikális érzéstelenítő és hígított povidon-jód szemcseppek segítségével fertőtlenítjük a kötőhártyát. Egyszer használatos szemhéjterpesztő behelyezését követően steril körülmények között a szem alsó, általában temporális szektorában, a pars plana (limbustól 3,5-4 mm-re) területében történik az IVB beadása. Közvetlenül az injekció beadása után ellenőrizzük a szemnyomást, és meggyőződünk a fényérzésről. Az eljárás után a pácienseknek antibiotikum tartalmú szemcseppet írunk fel a posztoperatív fertőzések kivédése céljából. Az IVB kezelés mellékhatásai általában enyhék. Ilyenek lehetnek a kötőhártya alatti vérzés, kötőhártyagyulladás, iridociklitisz, melyek jellegzetesen néhány nap után az antibiotikum/szteroid szemcsepp hatására szanálódnak. A kezelést követően szövődmények ritkán alakulnak ki. Ilyenek lehetnek a lencsesérülés, üvegtesti vérzés, súlyosabb esetben endoftamitisz, retinaleválás.

3.2.3. Statisztikai elemzés

A demográfiai adatok elemzésére életkor és nem tekintetében mind a CRVO mind a BRVO csoportokban a Mann-Whitney-tesztet használtunk. Leíró statisztikai elemzést alkalmaztunk a kezdeti korrigált látásélesség, a végső korrigált látásélesség és a korrigált látásélesség változás tekintetében, mind az IVB kezelt RVO csoportban, a CRVO/BRVO alcsoportokban, és a kontrollcsoportban. A CST tekintetében csak az IVB kezelt csoportban és CRVO/BRVO alcsoportokban végeztünk leíró statisztikát, mivel a kontrollcsoport tagjainál CST értékek nem álltak rendelkezésünkre.

Kétmintás t-próba segítségével összehasonlítottuk a kezdeti és végső korrigált látásélességet, valamint a korrigált látásélesség változást az IVB kezelt és a kontroll csoportok között (figyelembe véve a CRVO/BRVO alcsoportokat is). A CST-értékek változását is ugyanezzel a statisztikai elemzéssel hasonlítottuk össze az IVB kezelt csoportban.

Pearson-féle korrelációt alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy az injekciók száma hogyan befolyásolja a 4 fő vizsgált paraméteret (végső korrigált látásélesség, korrigált látásélesség változás, végső CST, CST változás) az IVB kezelt csoportban.

ANOVA statisztikai próbát végeztünk annak vizsgálatára, hogy az életkor hogyan befolyásolja az általunk vizsgált 4 fő paramétert (végső korrigált látásélesség, korrigált látásélesség változás, végső CST, CST változás) a kezelt csoportban.

Minden felsorolt statisztikai elemzést elvégeztünk az IVB kezelt RVO csoporton, a CRVO/BRVO alcsoportokon, valamint a kontrollcsoporton is.

Az ANOVA-hoz a Gretl 1.9.4-es verzióját használtuk (Allin Cottrell, Közgazdaságtudományi Tanszék, Wake Forest University). A leíró statisztikai elemzést, kétmintás t-próbát és a Pearson-féle korrelációt a Microsoft Excel 2016 programmal végeztük (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA). A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

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

4.1.1. Demográfiai adatok

A RAO- és a kontrollcsoport demográfiai adatait és a leíró statisztikai adatokat az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. RAO betegek (beleértve CRAO és BRAO alcsoportokat) és a kontrollcsoportához tartozó páciensek demográfiai adatai, kardio- és cerebrovaszkuláris kockázati tényezők, kísérő betegségek és halálozás.

	RAO	CRAO	BRAO	Kontroll
Betegszám	169	106	63	169
Kétoldali megjelenés	2 (1,18%)	1 (0,94%)	1 (1,59%)	n.a. * ⁵
Átlagos életkor	64,18 ± 10,00	64,69 ± 10,48	63,33 ± 9,17	63,88 ± 10,43
Nem (férfi/nő)	97/72 (57,40%/42,60%)	67/39 (63,21%/36,79%)	30/33 (47,62%/52,38%)	97/72 (57,40%/42,60%)
AIS * ¹	40 (23,67%)	25 (23,58%)	15 (23,81%)	5 (2,96%)
AIS RAO előtt	13 (7,69%)	9 (8,49%)	4 (6,35%)	n.a.
Átlagos időtartam (év ± SD * ⁷)	4,60 ± 4,17	5,24 ± 4,60	3,17 ± 3,00	n.a.
RAO az AIS előtt	12 (7,10%)	9 (8,49%)	3 (4,76%)	n.a.
Átlagos időtartam (év ± SD)	1,58 ± 1,90	1,21 ± 1,62	2,66 ± 2,66	n.a.
STEMI * ⁸	32 (18,93%)	20 (18,87%)	12 (19,05%)	9 (5,33%)
STEMI az RAO előtt	19 (11,24%)	10 (9,43%)	9 (14,29%)	n.a.
Átlagos időtartam (év ± SD)	13,63 ± 7,90	10,68 ± 7,92	16,90 ± 6,86	n.a.
RAO a STEMI előtt	6 (3,55%)	5 (4,72%)	1 (1,59%)	n.a.

	RAO	CRAO	BRAO	Kontroll
Átlagos időtartam (év ± SD)	3,11 ± 10,05	2,65 ± 9,15	5,41	n.a.
HT ^{*3}	145 (85,80%)	88 (83,02%)	57 (90,48%)	124 (73,37%)
T1D ^{*9}	18 (10,65%)	14 (13,21%)	4 (6,35%)	13 (7,69%)
T2D ^{*10}	38 (22,49%)	26 (24,53%)	12 (19,05%)	26 (15,38%)
PF ^{*6}	32 (18,93%)	20 (18,87%)	12 (19,05%)	25 (14,79%)
HL ^{*2}	56 (33,14%)	30 (28,30%)	26 (41,27%)	21 (12,43%)
ISZB ^{*4}	52 (30,77%)	27 (25,47%)	25 (39,68%)	56 (33,14%)
Halálozás	23 (13,61%)	14 (13,21%)	9 (14,29%)	n.a.

^{*1} AIS = akut iszkémiás stroke, ^{*2} HL = hiperlipidémia, ^{*3} HT = hipertenzió, ^{*4} ISZB = iszkémiás szívbetege, ^{*5} n.a. = nem alkalmazható, ^{*6} PF = pitvarfibrilláció, ^{*7} SD = szórás, ^{*8} STEMI = ST-elevációs miokardiális infarktus, ^{*9} T1D = 1-es típusú diabetes mellitus, ^{*10} T2D = 2-es típusú diabetes mellitus.

169 RAO beteg (106 CRAO és 63 BRAO) adatait hasonlítottuk össze 169 kontroll páciens adataival, akiknek korábban semmilyen vaszkuláris retinabetege 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 szemén. A 169 RAO betegünk között 40 esetben alakult ki AIS, 32 esetben STEMI. Az eltérés Pearson-féle khi-négyzet 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 kontrollcsoporthoz képest Pearson-féle khi-négyzet 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 $p_4 = 0,641$).

4.1.2. Az AIS és a STEMI prevalenciájának különbségei korcsoportok szerint

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 előrehaladásának, 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.

4.1.3. A RAO, mint kockázati tényező az AIS kialakulásában

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 (esélyhányados - EH: 8,18, $p < 0,001$, 95% CI: 3,09-21,64; 2. táblázat).

2. táblázat. Egyváltozós logisztikus regresszió annak elemzésére, hogy az egyes cerebro- és kardiovaszkuláris kockázati tényezők/betegségek hogyan emelik meg az AIS kialakulásának esélyét. A szignifikáns értékek félkövérrel jelölve.

	Esélyhányados	<i>p</i>	95% KI ^{*1}
RAO	8,18	<0,001	3,09–21,64
HT	4,09	0,065	0,92–18,27
T1D	1,12	0,831	0,39–3,25
T2D	1,25	0,578	0,57–2,77
PF	1,66	0,203	0,76–3,60
HL	1,85	0,085	0,92–3,72
ISZB	0,73	0,412	0,35–1,55

^{*1} 95% KI = 95% konfidencia intervallum.

4.1.4. A RAO, mint kockázati tényező a STEMI kialakulásában

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

3. táblázat. Egyváltozós logisztikus regresszió annak elemzésére, hogy az egyes kardio- és cerebrovaszkuláris kockázati tényezők/betegségek hogyan emelik meg az STEMI kialakulásának rizikóját. A szignifikáns értékek félkövérrel jelölve.

	Esélyhányados	<i>p</i>	95% KI
RAO	3,10	0,007	1,36–7,08
HT	7,01	0,064	0,90–54,87
T1D	3,51	0,013	1,31–9,42
T2D	1,12	0,798	0,48–2,58
PF	2,35	0,030	1,08–5,07
HL	2,30	0,023	1,12–4,72
ISZB	2,13	0,044	1,02–4,46

4.1.5. A kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezők/betegségek együttes megjelenésének hatása az AIS kialakulására

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 (EH: 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 (EH: 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, ekkor 4,36-szoros (EH: 4,36, $p = 0,001$, 95% CI: 1,83-10,34), és amikor hiperlipidémia társult a RAO-

hoz, 2,66-szorosára (EH: 2,66, $p = 0,009$, 95% CI: 1,28-5,53) növekedett az AIS kialakulásának esélye.

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

4. táblázat. Többváltozós logisztikus regresszió annak elemzésére, hogy a kardiovaszkuláris betegségek együttes jelenléte RAO betegeknél milyen mértékben emeli AIS kialakulásának rizikóját. A szignifikáns értékek félkövérrel jelölve.

	Esélyhányados	<i>p</i>	95% KI
RAO	8,18	< 0,001	3,09–21,64
RAO + PF	4,36	0,001	1,83–10,34
RAO + HL	2,66	0,009	1,28–5,53
RAO + HT	11,65	< 0,001	4,44–30,55
RAO + HT + T1D	25,11	< 0,001	4,86–129,71
RAO + HT + T2D	15,38	< 0,001	4,80–49,24
RAO + HT + ISZB	10,04	< 0,001	3,26–30,94
RAO + HT + HL	2,99	0,004	1,43–6,25

4.1.6. A kardio- és cerebrovaszkuláris rizikótényezők/betegségek együttes megjelenésének hatása az STEMI kialakulására

A STEMI kialakulásának kockázata 3,10-szeresére nőtt a RAO-betegek esetében (EH: 3,10, $p = 0,007$, 95% CI: 1,36-7,08).

Azoknál a RAO betegeknél, akiknél ehhez HT társult, 4,93-szoros (EH: 4,93, $p < 0,001$, 95% CI: 2,24-10,85), akiknél PF, 4,92-szeres (EH: 4,92, $p < 0,001$, 95% CI: 2,09-11,56), és akiknél hiperlipidémia volt szintén jelen, azoknál 3,34-szoros (EH: 3,34, $p = 0,002$, 95% CI: 1,56-7,15) volt a STEMI kialakulásának rizikója.

Ha RAO betegeken HT mellett harmadik tényezőként T1D (EH: 4,22, $p = 0,013$, 95% CI: 1,36-13,15), T2D (EH: 4,79, $p = 0,005$, 95% CI: 1,60-14,37) vagy hiperlipidémia (EH: 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 (EH: 5,52, $p = 0,001$, 95% CI: 2,10-14,53); (5. táblázat).

5. táblázat. Többváltozós logisztikus regresszió annak elemzésére, hogy a kardiovaszkuláris betegségek együttes előfordulása a RAO betegeknél milyen mértékben emeli a STEMI kialakulásának rizikóját. A szignifikáns értékek félkövérrel jelölve.

	Esélyhányados	<i>p</i>	95% KI
RAO	3,10	0,007	1,36–7,08
RAO + PF	4,92	< 0,001	2,09–11,56
RAO + HL	3,34	0,002	1,56–7,15
RAO + HT	4,93	< 0,001	2,24–10,85
RAO + HT + T1D	4,22	0,013	1,36–13,15
RAO + HT + T2D	4,79	0,005	1,60–14,37
RAO + HT + ISZB	5,52	0,001	2,10–14,53
RAO + HT + HL	3,62	0,001	1,69–7,78

4.1.7. Mortalitás

A vizsgálati időszak alatt 23 RAO beteg hunyt el kardio- vagy cerebrovaszkuláris 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.

4.2.RVO következtében kialakult makulaödéma IVB kezelésének klinikai eredményei

4.2.1. Demográfiai adatok

A demográfiai adatokat az anti-VEGF kezelt és kontrollcsoportra vonatkozóan az 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. Demográfiai adatok Mann-Whitney-teszt segítségével.

	n	férfi	nő	p ₁	Átlagéletkor ± SD (év)	p ₂	CRVO	BRVO	p ₃
Kezelt csoport	59	28	31	0,80	58,83 ± 12,30	0,57	34	25	0,74
Kontroll csoport	80	36	44		59,79 ± 14,15		50	30	

n: a páciensek száma; p₁: a kezelt és a kontrollcsoport nemek szerinti megoszlásának p értéke; SD: szórás; p₂: a kezelt és a kontrollcsoport átlagéletkorának megoszlásának p értéke; p₃: kezelt és kontrollcsoport CRVO/BRVO eloszlásának p értéke.

A betegek átlagéletkora 58,83±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 ± 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-ben, 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. A leíró statisztikai elemzés eredményeit a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat. Korrigált látásélesség és CST értékek leíró statisztikai eredményei az IVB kezelt és kontroll csoportokban.

	CRVO	BRVO
IVB kezelt csoport		
Kezdeti korrigált látásélesség	0,280 ± 0,249	0,401 ± 0,249
Végső korrigált látásélesség	0,450 ± 0,388	0,617 ± 0,334
Látásélesség változás	0,171 ± 0,270	0,215 ± 0,282
Kezdeti CST (µm)	685,971 ± 289,758	481,167 ± 178,099
Végső CST (µm)	340,857 ± 143,049	329,292 ± 140,863
CST változás (µm)	-345,114 ± 280,577	-151,875 ± 174,341
Kontroll csoport		
Kezdeti korrigált látásélesség	0,423 ± 0,367	0,391 ± 0,290
Végső korrigált látásélesség	0,380 ± 0,384	0,406 ± 0,357
Látásélesség változás	-0,044 ± 0,280	0,015 ± 0,227

CST: központi 1 mm-es makula almező átlagvastagsága; IVB: intravitrealis bevacizumab

4.2.2. Látásélesség javulás mértéke

Kétmintás t-próba alapján a korrigált látásélesség változása szignifikáns javulást mutatott a kezelt páciensek csoportján belül (p1: CRVO = $3,25 \times 10^{-4}$; BRVO = $5,52 \times 10^{-4}$), illetve a kontrollcsoporthoz képest (p2: CRVO = $3,46 \times 10^{-4}$; BRVO = 0,003). A CST-csökkenés mértéke a kezelt csoportban szintén szignifikáns mértékű volt (p3: CRVO = $6,94 \times 10^{-9}$; BRVO = $1,67 \times 10^{-4}$). A fenti szignifikáns eredményeket a 8. táblázat foglalja össze. 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).

8. táblázat. A kétmintás t-próba elemzés eredményei az IVB-vel kezelt CRVO/BRVO betegek körében a BCVA javulás tekintetében. A szignifikáns értékek félkövérrel vannak feltüntetve.

	p ₁	p ₂	p ₃
CRVO	$3,25 \times 10^{-4}$	$3,46 \times 10^{-4}$	$6,94 \times 10^{-9}$
BRVO	$5,52 \times 10^{-4}$	0,003	$1,67 \times 10^{-4}$

p₁: a kezdeti és a végső korrigált látásélesség közötti különbség szignifikanciája az IVB-vel kezeltéknél kétmintás t-próbával;

p₂: az IVB-vel kezelt és a kontroll korrigált látásélesség változásai közötti különbség szignifikanciája kétmintás t-próbával;

p₃: A kezdeti és a végső CST értékek közötti különbség szignifikanciája az IVB-vel kezelt betegekénél kétmintás t-próbával.

4.2.3. Az injekciók száma és az IVB kezelés eredményessége

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.

9. táblázat. A CRVO/BRVO páciensek IVB kezelésének eredményei a kezelés során beadott injekciók számának függvényében Pearson-féle korrelációval. A szignifikáns értékek félkövérrel vannak feltüntetve.

	CRVO		BRVO	
	r 1	p 1	r 2	p 2
Végső korrigált látásélesség	0,431	0,011	0,087	0,681
Korrigált látásélesség változás (↑)	0,414	0,015	0,034	0,872
Végső CST	– 0,079	0,657	0,099	0,637
CST változás (↓)	– 0,214	0,224	0,094	0,656

p1: CRVO páciensek szignifikanciaszintje a felsorolt paraméterek tekintetében;

r1: CRVO páciensek szignifikanciaszintjének korrelációs együtthatója;

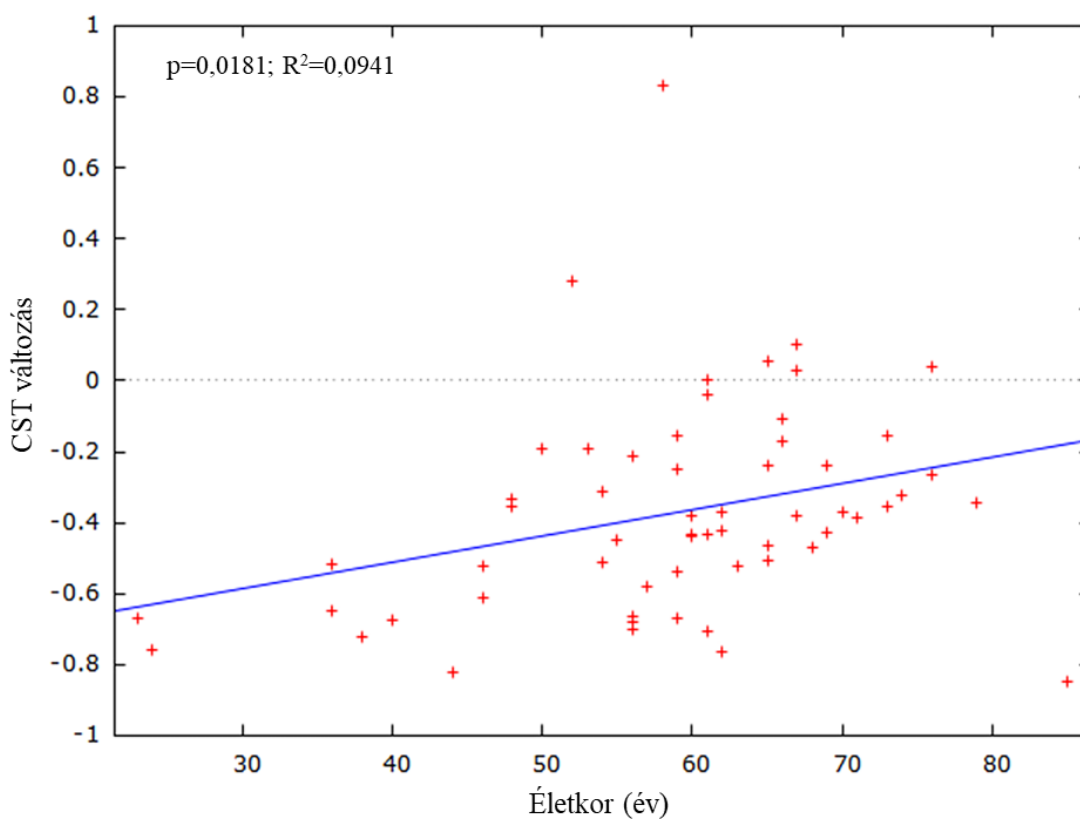
p2: BRVO páciensek szignifikanciaszintje a felsorolt paraméterek tekintetében;

r2: BRVO páciensek szignifikanciaszintjének korrelációs együtthatója.

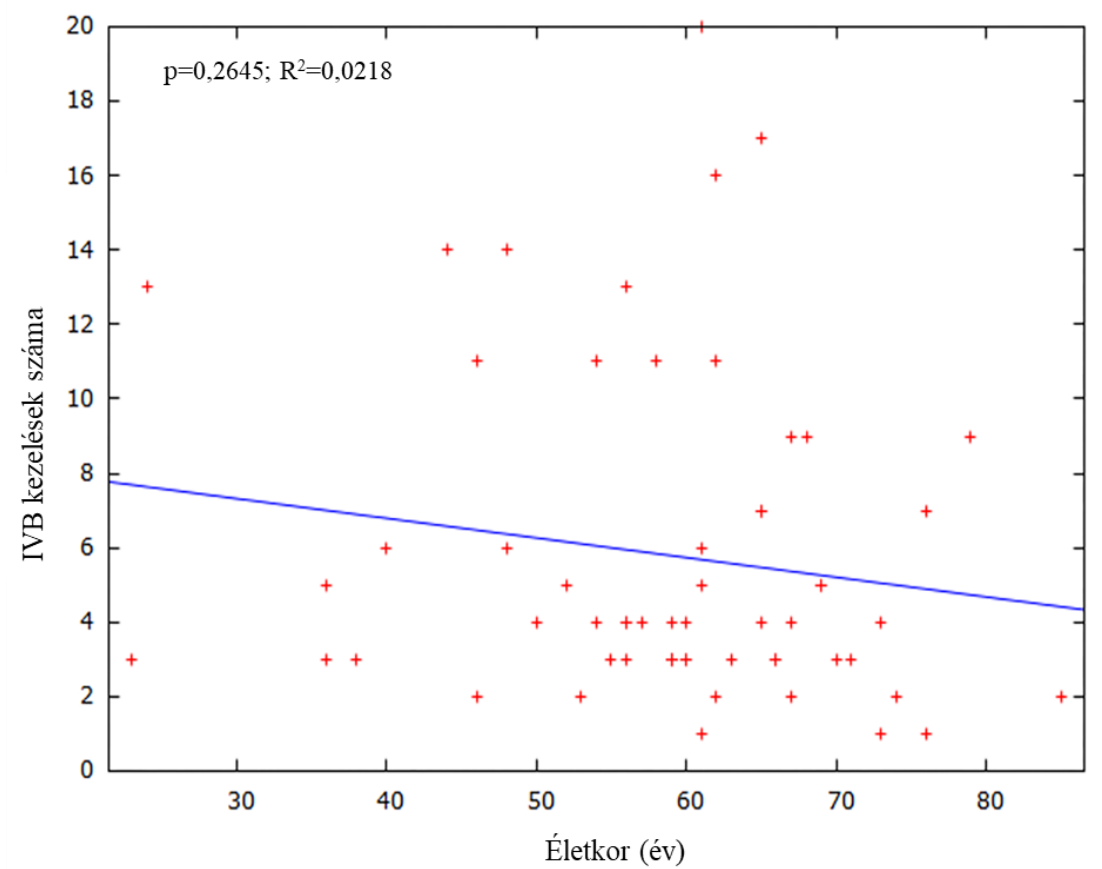
4.2.4. Az életkor hatása az IVB kezelés eredményességére

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 ($p = 0,018$, $R^2 = 0,094$; 18. ábra). Az életkor és a IVB kezelések száma között nem találtunk szignifikáns összefüggést ($p = 0,265$, $R^2 = 0,022$; 19. ábra).

18. ábra. Az életkor és CST kapcsolata az IVB kezelt csoportban ANOVA elemzéssel (saját ábra).



19. ábra. Az életkor és az IVB kezelések száma közti összefüggés (saját ábra).



5. MEGBESZÉLÉS

5.1. RAO, AIS és STEMI kapcsolata, illetve a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok elemzése alapján nyert tapasztalataink

A RAO a retinális artéria törzsének vagy kisebb ágának akut okklúziója vagy keringészavara következtében kialakuló iszkémiás retinakárosodás. RAO kialakulása következtében a látásromlás általában nagyfokú és gyakran irreverzibilis. Leggyakrabban embolizáció okozza, az embólus forrása pedig jellegzetesen az artéria carotis arterioszklerotikus plakkja. Másik fő forrása a szív [72]. Az AIS és a STEMI az agyi erek illetve az artéria coronaria akut keringéskárosodása következtében kialakuló iszkémiás agy- illetve szívizom pusztulás [32, 36].

A RAO, AIS és STEMI kialakulásában az arterioszklerózis alapvető szerepet játszik. Az életkor előrehaladtával multiplex kardiovaszkuláris rizikótényezők hatására az aorta vagy az artéria carotis interna fala elmeszesedhet. Az elmeszesedett plakkokból pedig akutan leszakadó embólusok RAO illetve AIS/ STEMI kialakulásához vezethetnek [35, 73-75]. Koreai szerzők munkájukban azt közölték, hogy csak a nagyerek ateroszklerózisa játszik szerepet a RAO és a stroke kialakulásában. Munkacsoportjuk nem talált szignifikáns különbséget a nemek, illetve a kardiovaszkuláris rizikótényezők között sem [76]. A mi eredményeink ezzel ellenkezőek, de elmondhatjuk, hogy az ateroszklerózis kialakulásában a kardiovaszkuláris rizikótényezők szerepet játszhatnak.

Kohorsz, retrospektív vizsgálatunk során azt találtuk 10 éves intervallumot elemezve, hogy az általunk vizsgált tényezőknek, mint például az életkor előrehaladása, a férfi nem, a HT, a T1D, a T2D és az ISZB-nek fontos szerepe lehet a RAO rizikófaktorozódásában [77].

A 10 éves vizsgált periódusban betegeink közül 2 páciensnél vált kétoldalivá a RAO. A vizsgált időn belül 23 beteg hunyt el, az 5 éven belüli halálozás a RAO-t követően is magas volt, 15 eset. Eredményeink hasonlóak más szerzők által publikált halálozási rátákkal. Vestergaard és munkatársai dán RAO betegek eseteit mutatták be, és azt találták, hogy a RAO kialakulását követő 1 éven belül a STEMI, az AIS és a halálozás is magasabb volt [78].

Salinero-Fort és munkatársai vizsgálatuk során a mediterrán népcsoportban csak az életkor szerepét igazolták fő rizikótényezőként a kardio-/cerebrovaszkuláris történések kialakulásában RAO betegeknél [79, 80]. Ezzel az eredménnyel egybecseng, hogy a mi vizsgálatunkban is fő rizikótényezőként szerepel az életkor a Magyarország keleti régiójának lakosságában. Az életkor szerepének elemzése során azt találtuk, hogy 40 év alatt ritkán alakult ki RAO, AIS, és STEMI. 50 év felett azonban háromszorosára emelkedett a RAO csoportban az AIS és kétszeresére a STEMI esetek aránya. Az eltérés nem bizonyult szignifikánsnak a kontrollhoz képest. A további statisztikai elemzések során az ötven év feletti RAO betegek körében számottevően magasabb az AIS és a STEMI

események előfordulási gyakorisága. Az eltérés mindkét betegségre vonatkozóan, a kétmintás Z-próba alapján statisztikailag szignifikánsnak bizonyult.

Vizsgálatunk eredményei szerint, megegyezően a nemzetközi irodalmi adatokkal, szignifikánsan magasabb arányban alakult ki RAO férfiakban [81, 82]. Kiemelendő azonban, hogy Hong és munkatársai nem találtak szignifikáns különbséget a nemek tekintetében a RAO kialakulására vonatkozólag [76]. Eredményeink szerint, az erejük, munkaképességük, egzisztenciájuk csúcsán lévő férfiakon gyakrabban alakulnak ki RAO illetve az életet/életminőséget nagymértékben befolyásoló akut kardio- vagy cerebrovaszkuláris történések.

Más szerzők, mint például egy koreai munkacsoport, 65 év feletti RAO betegek esetén találtak szignifikáns emelkedést stroke tekintetében [83]. A jelentős különbség eredhet abból, hogy a magyar lakosság kardiovaszkuláris státusza rosszabb a koreai lakossághoz képest, valamint a népcsoport eltérő genetikai vagy táplálkozási szokásaiból is [84].

A PF előfordulása RAO betegeknél magas volt. A PF-ban szenvedő RAO betegeknél szignifikánsan nagyobb valószínűséggel alakul ki STEMI is, bár az AIS esetében nem találtunk hasonló szignifikáns kockázattnövekedést. A PF leggyakrabban a jobb pitvar tágulata következtében alakul ki. Ebben az esetben a jobb pitvari fülcsében trombus keletkezhet. Nyitott foramen ovale esetén ez akár embolizációt is okozhat, mely gyakran AIS-t vagy a retina artériás elzáródását eredményezi. A ritmuszavarokat mikrotrombusképződés követheti, amely szintén szerepet játszhat az AIS és a RAO kialakulásában [85].

Több szerzővel összhangban azt találtuk, hogy a RAO betegeknél szignifikánsan magasabb volt a HT és a T2D aránya [86, 87]. Rim és munkatársai összefüggést találtak a hipertenzív retinopátia és a cerebrovaszkuláris betegségek között [79]. Más szerzők arról számoltak be, hogy csak a nagy artériák ateroszklerózisa játszik szerepet a RAO és a stroke kialakulásában. Ugyanezek a szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a nemek vagy a kardiovaszkuláris rizikófaktorok között ebben a tekintetben [76].

Vizsgáltuk, a RAO csoporton belül, a többszörös rizikótényezők együttes jelenéte hogyan befolyásolja az AIS és a STEMI eseteket. Azt találtuk, hogy a rizikófaktorok halmozódása, ugrásszerűen (10, vagy akár 25-szörösére) növelte az AIS és a STEMI keletkezésének esélyét [5, 93, 94].

A szemészeknek, mint a RAO betegek első észlelőinek figyelembe kell venniük az AIS/STEMI kialakulásának fokozott kockázatát. A beteget a lehető leghamarabb neurológiára/sürgősségi ellátóhelyre kell irányítani, ahol megfelelő kivizsgálással (carotis Doppler, vérnyomás beállítása, CT) a súlyos, életminőséget befolyásoló agyi vagy kardiális történések megelőzhetőek lehetnek. Gondolnunk kell a szekunder prevenció fontosságára is. Trombocita aggregáció-gátló kezelés segítségével (pl. clopidogrel, aspirin) a súlyos kórképek kialakulása megelőzhető/csökkenthető lehet [78, 88-92].

Tanulmányunk fő korlátja, hogy a betegek digitális önrendelkezési joga miatt nem tudtunk hozzáférni minden beteg kórelőzményéhez. További nehézséget jelentett, hogy a dokumentáció időnként hiányos volt, és nem mindig terjedt ki a vizsgált kockázati tényezőkre. A jövőben tervezzük, hogy nagyobb betegcsoporttal, kiterjedtebb és hosszabb intervallumot felölelő vizsgálatokat végzünk, amelyek még átfogóbb képet adhatnak a RAO, az AIS és a STEMI kockázatának kölcsönhatásairól.

5.1.1. Új eredmények és azok klinikai jelentősége

- 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.

5.2.RVO következtében kialakult makulaödéma miatt végzett IVB kezelés hatékonyságának értékelése

Az RVO következtében kialakult makulaödéma kezelési lehetőségei korlátozottak. Amennyiben a CST nem éri el a 300 μ m-t, szóba jön a makuláris grid argon lézer fotokoaguláció, bár ennek hatásossága a CST értéktől erőteljesen függ [95-97]. A szubtenon vagy intravitreális triamcinolon injekció hasznos lehet [98], de gyakori mellékhatásuk a szemnyomás emelkedése, illetve a szürkehályog kialakulásának fokozódása [99]. A VEGF szerepe jól ismert az RVO-t követő makulaödéma patogenezisében. Így az intravitreálisan alkalmazott anti-VEGF kezelés hatásos módszer az RVO-t követő makulaödéma megszüntetésére [57].

Napjainkban a ranibizumab és az aflibercept világszerte elfogadott gyógyszerek, melyek adott szemészeti betegségek esetén intravitreálisan alkalmazhatóak. Hazánkban azonban - ahogy a legtöbb országban – ezeket a gyógyszereket a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) nem finanszírozza RVO következtében kialakult makulaödéma kezelésében. Jelentős költségvonzatuk miatt szinte elérhetetlenek a betegeink számára.

Klinikánkon 2014 óta alkalmazzuk az IVB kezelést RVO betegeken és eredményeink alapján a kezelés a végső korrigált látásélesség, a korrigált látásélesség javulás és a CST csökkenés szempontjából is

hatékonyak bizonyult. Számos randomizált klinikai vizsgálat számolt be az IVB kezelés hatásosságáról az RVO következtében kialakuló makulaödéma kapcsán [17, 100-107]. A betegek látásélessége és a CST értékek a hasonló kutatásokban is rendre jelentős javulást mutattak a kiindulási értékekhez képest [108-119]. A mi statisztikai eredményeink szignifikánsan jobb korrigált látásélesség javulást mutattak mind a BRVO, mind a CRVO alcsoportban a kontrollcsoporthoz képest. A CST csökkenése szintén szignifikáns volt mindkét alcsoportban (8. táblázat). Bár a végső korrigált látásélesség szignifikánsan jobbnak bizonyult a BRVO alcsoportban a kontrollhoz képest ($p = 0,016$), a CRVO alcsoportban nem igazolódott hasonló eredmény ($p = 0,204$). Ez annak a következménye lehet, hogy súlyosabb hipoxiás károsodás alakul ki a CRVO során a BRVO-hoz képest. Az IVB kezelés hatékonyságának meghatározása nehéz lehet. A vizsgálatok egy részében sham kezelést vagy késleltetett kezelést alkalmaznak a kontrollcsoport tagjain [102, 103, 106, 108, 110]. Az anti-VEGF korszak kezdete óta komoly etikai probléma lehet a kontroll betegek kezelés nélküli megfigyelése. Főleg ezért döntöttünk amellett a megközlítés mellett, hogy az anti-VEGF korszak előttről származó, hasonló RVO betegcsoport adatait gyűjtjük ki összehasonlítási alapként, akik semmilyen invazív kezelésben nem részesültek.

Pearson-féle korrelációval összefüggést találtunk az IVB kezelések száma, illetve a végső korrigált látásélesség, korrigált látásélesség változás, végső CST, CST változás között. A korreláció szignifikánsnak bizonyult a végső korrigált látásélesség és a korrigált látásélesség változással kapcsolatban a CRVO csoportban. A BRVO csoportban hasonló összefüggéseket találtunk, de ezek nem voltak szignifikánsak (9. táblázat). Eredményeink megerősítik, hogy az RVO betegeknél (különösen a CRVO-ban) a látásélesség javulása erősen korrelál az injekciók számával. Ez alapján feltételezhetjük, hogy a súlyosabb perfúziós zavar és nagyobb makulaödéma, melyek a CRVO során jellemzően gyakrabban alakulnak ki, hosszabb és intenzívebb IVB-kezelést fognak igényelni a BRVO esetekhez képest. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a jövőben szükség lehet arra, hogy a kezelési protokollt különválasszuk a CRVO és BRVO esetében a makulaödéma kezelésénél.

ANOVA próbával elemeztük az életkor hatását a végső korrigált látásélességre, a korrigált látásélesség változására, a végső CST, és CST változás értékeire az IVB-vel kezelt CRVO/BRVO betegek körében. Azt találtuk, hogy a fiatalabb betegek esetében a CST szignifikánsan nagyobb csökkenést mutatott (18. ábra). Figyelembe véve, hogy a kezelési időszak hasonló volt minden korcsoportban, felmerülhet, hogy az eredmény hátterében az állhat, hogy a fiatalabb betegek több IVB kezelést kaptak. Bizonyos esetekben a fiatalabb életkor elősegítheti, hogy a kezelőorvos egy határeseti helyzetben inkább újbóli kezelés mellett döntsön. Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy az idősebb páciensek együttműködési hajlandósága alacsonyabb, és nagyobb eséllyel marad ki egy újakezelés egyéb egészségügyi ok vagy logisztikai nehézség miatt. Ennek a jelenségnek a vizsgálatára szintén ANOVA-val elemeztük a kapcsolatot az életkor és az injekciók száma között. Azt találtuk, hogy bár a kezelési számban enyhe egyenlőtlenség mutatkozott az életkor tekintetében, ez a különbség nem volt

szignifikáns (19. ábra). Ezek alapján a szignifikánsan nagyobb CST-csökkenés a fiatal betegek körében önmagában nem magyarázható a magasabb injekciószámmal. Egyértelmű fiziológiai előnyt jelenthet a fiatalabb életkorban ateroszklerózis által kevésbé érintett artériás és vénás falszerkezet, a jobb keringés, a helyi VEGF szint különbsége vagy a bevacizumab magasabb koncentrációja. Ezek az eredmények felhasználhatóak arra, hogy az RVO betegek számára információt nyújtsanak az IVB valószínűsíthető hatékonyságáról, mely segítheti a döntést, hogy elkezdjék-e ezt a kezelést vagy sem.

A legtöbb országban a bevacizumab szemészeti alkalmazás tekintetében „off-label”. Az egyik fő aggály az alkalmazásával kapcsolatban az emelkedett kontaminációs veszély a gyógyszer szétosztása során. Az injekciós üvegből akár 75-80 kezeléshez elegendő gyógyszer mennyiség adagolható ki (100mg/4ml) [67, 112, 116, 120]. Az összefoglaló cikkek szerint a súlyos helyi és szisztémás mellékhatások ritkán fordulnak elő IVB kezelés kapcsán [67, 121, 122]. Vizsgálatunk során két közepesen súlyos nemkívánatos szemészeti eseményt (egy iridociklitiszt és egy intraokuláris nyomásemelkedést - 38 mmHg) figyeltünk meg IVB-kezelést követően. Súlyos szemészeti vagy szisztémás szövődmény nem jelentkezett. Számos hasonló vizsgálattal egybehangzóan azt találtuk, hogy az intravitreálisan beadott bevacizumab az RVO által kiváltott makulaödéma kezelésében eredményes, biztonságos és költséghatékony kezelési forma.

Továbbiakban tervezzük az IVB kezelés hatásosságának vizsgálatát nagyobb betegszámon RVO (CRVO/BRVO) következtében kialakult makulaödéma esetén. Tervezzük külön-külön a CRVO-BRVO csoportban egy ideális (minimális hatásos) IVB kezelésszám meghatározását.

5.2.1. Új eredmények és azok klinikai jelentősége

- 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 trombózison 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.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Megjelent cikkeim alapján a Ph.D. dolgozatom két részre osztható, a szem ereinek betegségeire, valamint a stroke és miokardiális infarktus szemészeti megbetegedésekkel való kapcsolatára, mindezek diagnosztizálására és kezelésére. A retina artériás és vénás okklúziójának kombinált incidenciája 11-16/100.000 fő. Mindkét esetben jelentős, maradandó látáskárosodás alakul ki, ennek mértéke nagyban függ az elzáródás szintjétől (törzs-, illetve ágelzáródás). A RAO hirtelen, fájdalomtalan, a retina artériás keringészavara következtében kialakuló, gyakran irreverzibilis látásromlást/látásvesztést okoz. Az RVO a retina vénás keringészavara, melynek következtében a retina hipoxiás károsodása, majd makulaödéma alakulhat ki. Ebben az esetben a látásromlás lassabban következik be (1-2 hét alatt), kezdetben jellemzően a látótérben kisebb-nagyobb foltok, majd látótérkiesés jelenik meg. A mostanra gold standarddá vált intravitreális anti-VEGF kezelés hatására a látás az esetek nagy részében javítható. Dolgozatom egyik fő aspektusa ennek a kezelésnek az objektív és szubjektív hatásosságának, illetve biztonságosságának vizsgálata. Mindkét szemfenéki vaszkuláris betegség esetén igaz, hogy jellemzően nem csak a retina kis erei károsodottak, hanem a szívet és az agyat ellátó erek is gyakran érintettek lehetnek. A STEMI, AIS, RAO és RVO kialakulásában szerepet játszhatnak olyan rizikófaktorok, mint a HT, az ISZB, a hiperlipidémia, a PF, a T1D vagy a T2D közül egy, vagy több társbetegség párhuzamos fennállása, melyek önálló, illetve együttes jelenlétének szerepét jelen értekezésemben részletesen vizsgáltam.

Napjainkban, bár az RVO következtében kialakuló makulaödéma súlyosan károsítja a látásélességet, azonban a korszerű intravitreális injekciók alkalmazásával a romlás mértéke csökkenthető. Hazánkban elérhető NEAK által (jelenleg könnyített méltányossági alapon) engedélyezett IVB injekció. Bár a kezelés hosszadalmas, és a beteg kezdetben havi rendszerességgel, majd kisebb-nagyobb időközökkel jár orvosi ellenőrzésre és kezelésre, de ezzel a terápiás módszerrel nagyfokú látásjavulás érhető el. A fentieket Ph.D. dolgozatom is alátámasztja. Eredményeink a retinális véna trombózison átesett pácienseknek is segítséget nyújthatnak úgy, hogy a kezelés megkezdése előtt egyénre szabottan tájékoztatni tudjuk betegeinket az IVB kezelés előre várható tartamáról és a látásjavulás várható mértékéről. Ezek az információk segíthetnek annak eldöntésében, hogy vállalják-e az IVB kezelést vagy sem. Ez különösen az idősebb, többszörös kísérőbetegségekkel rendelkező, klinikánktól távolabb élő pácienseknél lehet fontos információ.

A RAO kialakulását követően a megfelelő orvosi vizsgálat és a kísérő betegségek kezelése potenciálisan megelőzheti az AIS és a STEMI kialakulását. A kockázati tényezők csökkentésével/kezelésével a beteg életminősége javítható lehet. A szekunder prevenció alkalmazása pedig megelőzheti a másik szemén kialakuló RAO-t, illetve a súlyos életet vagy életminőséget befolyásoló kórképek kialakulását. A fentiekben alapvető fontosságú a neurológus, belgyógyász, kardiológus és szemész együttműködése.

SUMMARY

Based on my published articles, my Ph.D. thesis can be divided into two parts, the vascular diseases of the eye and the relationship of stroke and myocardial infarction to ophthalmological diseases, importance of rapid diagnosis and treatment. The combined incidence of retinal artery and vein occlusion is 11-16 per 100,000 persons. In both cases, a significant permanent visual loss can develop, the extent of which depends largely on the level of occlusion (central or branch occlusion). RAO is a sudden, painless, often irreversible loss of vision/visual impairment due to retinal arterial occlusion. RVO is a retinal vein occlusion, which can result in hypoxic retinal damage and subsequent macular oedema. In this case, visual loss occurs slower (in course of 1-2 weeks), typically initiates with small spots in the visual field, followed by visual field disturbance. Intravitreal anti-VEGF treatment, now the gold standard, improves vision in the majority of cases. One of the main aspects of my thesis is to examine the objective and subjective efficacy and safety of this treatment. In both ocular vascular diseases it is true that not only the small vessels of the retina are typically affected, but also the vessels supplying the heart and brain may often be affected. Risk factors such as hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, atrial fibrillation, T1D or T2D may play a role in the development of STEMI, AIS, RAO and RVO, the separate and combined role of which I have investigated in detail in my thesis.

Nowadays, although macular oedema due to RVO severely impairs visual acuity, the use of modern intravitreal injections can reduce the extent of deterioration. In our country, IVB injections are available and are approved by National Health Insurance Fund. Although the treatment is prolonged, and the patient will initially have monthly check-ups and treatment at frequent intervals, this therapeutic method can achieve a high degree of visual improvement. This is also supported by my Ph.D. thesis. Our results may also help patients with retinal vein thrombosis by providing individualized information about the expected duration of IVB treatment and the expected degree of visual improvement before even starting treatment. This information can help them decide whether or not to undergo the treatment. This can be particularly important information for older patients with multiple comorbidities who live further away from our clinic.

After the onset of RAO, proper medical evaluation and treatment of concomitant diseases can potentially prevent the development of AIS and STEMI. By reducing/treating risk factors, the patient's quality of life may be improved. And the use of secondary prevention may prevent the development of RAO in the other eye or the development of serious life- or quality-of-life-affecting conditions. Collaboration between neurologist, internist, cardiologist and ophthalmologist is essential in these cases.

7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1. Az értekezés által idézett közlemények

1. Feltgen, N., et al., Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion: design issues and implications. EAGLE Study report no. 1 : EAGLE Study report no. 1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. 244(8): p. 950-6.
2. Scott, I.U., et al., Retinal vascular occlusions. Lancet, 2020. 396(10266): p. 1927-1940.
3. Suvarna, J.C. and S.A. Hajela, Cherry-red spot. J Postgrad Med, 2008. 54(1): p. 54-7.
4. Mac Grory, B., et al., Structural and Functional Imaging of the Retina in Central Retinal Artery Occlusion - Current Approaches and Future Directions. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021. 30(7): p. 105828.
5. Mac Grory, B., et al., Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association. Stroke, 2021. 52(6): p. e282-e294.
6. Schumacher, M., et al., Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. Ophthalmology, 2010. 117(7): p. 1367-75 e1.
7. Atebara, N.H., G.C. Brown, and J. Cater, Efficacy of anterior chamber paracentesis and Carbogen in treating acute nonarteritic central retinal artery occlusion. Ophthalmology, 1995. 102(12): p. 2029-34; discussion 2034-5.
8. Dumbraveanu, L., V. Cusnir, and D. Bobescu, A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. Rom J Ophthalmol, 2021. 65(4): p. 315-329.
9. Terao, R., R. Fujino, and T. Ahmed, Risk Factors and Treatment Strategy for Retinal Vascular Occlusive Diseases. J Clin Med, 2022. 11(21).
10. Ponto, K.A., et al., Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. J Thromb Haemost, 2015. 13(7): p. 1254-63.
11. Rehak, M. and P. Wiedemann, Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. J Thromb Haemost, 2010. 8(9): p. 1886-94.
12. Simha, A., et al., Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 2(2): p. CD007920.
13. Ip, M. and A. Hendrick, Retinal Vein Occlusion Review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018. 7(1): p. 40-45.
14. Hirano, Y., et al., Multimodal Imaging of Microvascular Abnormalities in Retinal Vein Occlusion. J Clin Med, 2021. 10(3).
15. Kida, T., Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1. Biomed Res Int, 2017. 2017: p. 4816527.
16. Mohamed, Q., et al., Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology, 2007. 114(3): p. 507-19, 524.
17. Lashay, A., et al., Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. J Ophthalmic Vis Res, 2019. 14(3): p. 336-366.
18. Bradshaw, S.E., et al., Systematic literature review of treatments for management of complications of ischemic central retinal vein occlusion. BMC Ophthalmol, 2016. 16: p. 104.
19. Qian, T., M. Zhao, and X. Xu, Comparison between anti-VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis. J Clin Pharm Ther, 2017. 42(5): p. 519-529.
20. Lam, F.C., S.N. Chia, and R.M. Lee, Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): p. CD008732.
21. Hayreh, S.S., Photocoagulation for retinal vein occlusion. Prog Retin Eye Res, 2021. 85: p. 100964.
22. Hayreh, S.S., Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. Prog Retin Eye Res, 2014. 41: p. 1-25.
23. Hayreh, S.S., Ischemic optic neuropathy. Prog Retin Eye Res, 2009. 28(1): p. 34-62.

24. Hayreh, S.S., et al., Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol*, 1997. 123(3): p. 285-96.
25. Hayreh, S.S., Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations. *Indian J Ophthalmol*, 2021. 69(2): p. 227-235.
26. Iorga, E.R. and D. Costin, Vascular emergencies in neuro-ophthalmology. *Rom J Ophthalmol*, 2020. 64(4): p. 323-332.
27. Bahr, T.A. and S.J. Bakri, Update on the Management of Diabetic Retinopathy: Anti-VEGF Agents for the Prevention of Complications and Progression of Nonproliferative and Proliferative Retinopathy. *Life (Basel)*, 2023. 13(5).
28. Chen, C.S., D. Varma, and A. Lee, Arterial Occlusions to the Eye: From Retinal Emboli to Ocular Ischemic Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020. 9(4): p. 349-357.
29. Leung, D.Y.L. and C.C. Tham, Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022. 50(2): p. 247-259.
30. Kleindorfer, D.O., et al., 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2021. 52(7): p. e364-e467.
31. Liu, S., S.R. Levine, and H.R. Winn, Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med*, 2010. 3(1): p. 47-55.
32. Sacco, R.L., et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013. 44(7): p. 2064-89.
33. Wahlgren, N., et al., Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 2008. 372(9646): p. 1303-9.
34. Powers, W.J., et al., Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2019. 50(12): p. e344-e418.
35. O'Gara, P.T., et al., 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(4): p. e78-e140.
36. Urbinati, S. and E. Tonet, Cardiac rehabilitation after STEMI. *Minerva Cardioangiol*, 2018. 66(4): p. 464-470.
37. Koutsoukis, A. and I. Kanakakis, Challenges and unanswered questions in STEMI management. *Hellenic J Cardiol*, 2019. 60(4): p. 211-215.
38. Huang, D., et al., Optical coherence tomography. *Science*, 1991. 254(5035): p. 1178-81.
39. Potsaid, B., et al., Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*, 2010. 18(19): p. 20029-48.
40. Spaide, R.F., et al., Lateral Resolution of a Commercial Optical Coherence Tomography Instrument. *Transl Vis Sci Technol*, 2022. 11(1): p. 28.
41. Hanumunthadu, D., et al., Agreement Between Spectral-Domain and Swept-Source Optical Coherence Tomography Retinal Thickness Measurements in Macular and Retinal Disease. *Ophthalmol Ther*, 2021. 10(4): p. 913-922.
42. Flores-Moreno, I., et al., En face swept-source optical coherence tomography in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2015. 99(9): p. 1260-7.
43. Lains, I., et al., Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res*, 2021. 84: p. 100951.
44. Shin, Y.U., M.J. Lee, and B.R. Lee, Choroidal Maps in Different Types of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*, 2015. 160(2): p. 328-334 e1.
45. Spaide, R.F., Disease Expression in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Varies with Choroidal Thickness. *Retina*, 2018. 38(4): p. 708-716.

46. Alsaih, K., et al., Deep learning architectures analysis for age-related macular degeneration segmentation on optical coherence tomography scans. *Comput Methods Programs Biomed*, 2020. 195: p. 105566.
47. Javed, A., et al., Optical coherence tomography angiography: a review of the current literature. *J Int Med Res*, 2023. 51(7): p. 3000605231187933.
48. Sawada, O., et al., Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018. 256(7): p. 1275-1280.
49. Jia, Y., et al., Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*, 2012. 20(4): p. 4710-25.
50. Kornblau, I.S. and J.F. El-Annan, Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 2019. 64(5): p. 679-693.
51. Novotny, H.R. and D.L. Alvis, A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 1961. 24: p. 82-6.
52. Shah, N., et al., Angiographic Cystoid Macular Edema and Outcomes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 2016. 123(4): p. 858-64.
53. Tan, C.S., et al., Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*, 2016. 64(1): p. 76-83.
54. Tan, T.E., et al., Clinical utility of ultra-widefield fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography for retinal vein occlusions. *Front Med (Lausanne)*, 2023. 10: p. 1110166.
55. Apte, R.S., D.S. Chen, and N. Ferrara, VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, 2019. 176(6): p. 1248-1264.
56. Ahmad, A. and M.I. Nawaz, Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem*, 2022. 123(12): p. 1938-1965.
57. Penn, J.S., et al., Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 2008. 27(4): p. 331-71.
58. Cai, S. and N.M. Bressler, Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017. 28(6): p. 636-643.
59. Liberski, S., M. Wichrowska, and J. Kociecki, Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(16).
60. Maguire, M.G., et al., Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 2016. 123(8): p. 1751-1761.
61. Chakravarthy, U., et al., Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*, 2013. 382(9900): p. 1258-67.
62. Kodjikian, L., et al., Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*, 2013. 120(11): p. 2300-9.
63. Hunt, A., et al., Central Retinal Vein Occlusion 36-Month Outcomes with Anti-VEGF: The Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*, 2023. 7(4): p. 338-345.
64. Wang, N., et al., One-year real-world outcomes of bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022. 50(9): p. 1038-1046.
65. Gildea, D., et al., Real-world outcomes of intravitreal bevacizumab treat-and-extend for cystoid macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*, 2023. 43(11): p. 4105-4110.
66. Kumluang, S., et al., A real-world study of effectiveness of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection for treating retinal diseases in Thailand. *BMC Ophthalmol*, 2019. 19(1): p. 82.

67. Poku, E., et al., The safety of intravitreal bevacizumab monotherapy in adult ophthalmic conditions: systematic review. *BMJ Open*, 2014. 4(7): p. e005244.
68. Hattenbach, L.O., et al., BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci*, 2023. 3(3): p. 100302.
69. Zhang, W., Y. Liu, and A. Sang, Efficacy and effectiveness of anti-VEGF or steroids monotherapy versus combination treatment for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2022. 22(1): p. 472.
70. Nakamura, S., et al., Efficacy of an Anti-Semaphorin 3A Neutralizing Antibody in a Male Experimental Retinal Vein Occlusion Mouse Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022. 63(8): p. 14.
71. Ghanchi, F., et al., An update on long-acting therapies in chronic sight-threatening eye diseases of the posterior segment: AMD, DMO, RVO, uveitis and glaucoma. *Eye (Lond)*, 2022. 36(6): p. 1154-1167.
72. Callizo, J., et al., Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination. *Ophthalmology*, 2015. 122(9): p. 1881-8.
73. Poznyak, A., et al., The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(5).
74. Zarkali, A., et al., Atrial Fibrillation: An Underestimated Cause of Ischemic Monocular Visual Loss? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019. 28(6): p. 1495-1499.
75. Libby, P., et al., Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5(1): p. 56.
76. Hong, J.H., et al., Retinal artery occlusion and associated recurrent vascular risk with underlying etiologies. *PLoS One*, 2017. 12(6): p. e0177663.
77. Woo, Y.S., et al., Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *J Affect Disord*, 2016. 203: p. 190-198.
78. Vestergaard, N., et al., Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Death Among Patients With Retinal Artery Occlusion and the Effect of Antithrombotic Treatment. *Transl Vis Sci Technol*, 2021. 10(11): p. 2.
79. Rim, T.H., et al., Retinal Artery Occlusion and the Risk of Stroke Development: Twelve-Year Nationwide Cohort Study. *Stroke*, 2016. 47(2): p. 376-82.
80. Salinero-Fort, M.A., et al., Cardiovascular risk factors associated with acute myocardial infarction and stroke in the MADIABETES cohort. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 15245.
81. Li, Y., et al., Age, Gender, and Laterality of Retinal Vascular Occlusion: A Retrospective Study from the IRIS(R) Registry. *Ophthalmol Retina*, 2022. 6(2): p. 161-171.
82. Schwaber, E.J., et al., Associations with retinal vascular occlusions in a diverse, urban population. *Ophthalmic Epidemiol*, 2018. 25(3): p. 220-226.
83. Rim, T.H., et al., Retinal Vascular Signs and Cerebrovascular Diseases. *J Neuroophthalmol*, 2020. 40(1): p. 44-59.
84. Choi, E., S.A. Kim, and H. Joung, Relationship between Obesity and Korean and Mediterranean Dietary Patterns: A Review of the Literature. *J Obes Metab Syndr*, 2019. 28(1): p. 30-39.
85. Kewcharoen, J., et al., Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients with Retinal Vessel Occlusion and Its Association: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res*, 2019. 44(12): p. 1337-1344.
86. Chang, Y.S., et al., Risk of retinal artery occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort study. *PLoS One*, 2018. 13(8): p. e0201627.
87. Mir, T.A., et al., Acute Vascular Ischemic Events in Patients With Central Retinal Artery Occlusion in the United States: A Nationwide Study 2003-2014. *Am J Ophthalmol*, 2019. 200: p. 179-186.
88. Johnston, S.C., et al., Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*, 2018. 379(3): p. 215-225.

89. Lee, K.E., et al., Management of Acute Central Retinal Artery Occlusion, a "Retinal Stroke": An Institutional Series and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021. 30(2): p. 105531.
90. Roskal-Walek, J., et al., Retinal Artery Occlusion and Its Impact on the Incidence of Stroke, Myocardial Infarction, and All-Cause Mortality during 12-Year Follow-Up. *J Clin Med*, 2022. 11(14).
91. Singal, A.K. and G. Karthikeyan, Aspirin for primary prevention: Is this the end of the road? *Indian Heart J*, 2019. 71(2): p. 113-117.
92. Zheng, S.L. and A.J. Roddick, Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019. 321(3): p. 277-287.
93. Chang, Y.S., et al., Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol*, 2012. 154(4): p. 645-652 e1.
94. Park, S.J., et al., Risk and Risk Periods for Stroke and Acute Myocardial Infarction in Patients with Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmology*, 2015. 122(11): p. 2336-2343 e2.
95. Cao, W., H. Cui, and E. Biskup, Combination of Grid Laser Photocoagulation and a Single Intravitreal Ranibizumab as an Efficient and Cost-Effective Treatment Option for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Rejuvenation Res*, 2019. 22(4): p. 335-341.
96. Narayanan, R., et al., Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no 2. *Clin Ophthalmol*, 2016. 10: p. 1023-9.
97. Pikkil, Y.Y., et al., Comparison of anti-vascular endothelial growth factors, laser treatments and a combination of the both for treatment of central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*, 2016. 9(3): p. 431-3.
98. Moon, J., M. Kim, and M. Sagong, Combination therapy of intravitreal bevacizumab with single simultaneous posterior subtenon triamcinolone acetate for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*, 2016. 30(8): p. 1084-90.
99. Maeda, Y., et al., Intraocular pressure elevation after subtenon triamcinolone acetate injection; Multicentre retrospective cohort study in Japan. *PLoS One*, 2019. 14(12): p. e0226118.
100. Cekic, O., et al., A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*, 2010. 35(10): p. 925-9.
101. Ding, X., et al., Prospective study of intravitreal triamcinolone acetate versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina*, 2011. 31(5): p. 838-45.
102. Epstein, D.L., et al., Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*, 2012. 119(12): p. 2587-91.
103. Epstein, D.L., et al., Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*, 2012. 119(6): p. 1184-9.
104. Kaldirim, H.E. and S. Yazgan, A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*, 2018. 38(4): p. 1549-1558.
105. Narayanan, R., et al., A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*, 2015. 99(7): p. 954-9.
106. Ramezani, A., et al., Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent-onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012. 250(8): p. 1149-60.
107. Scott, I.U., et al., Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 317(20): p. 2072-2087.

108. Chen, C.H., et al., Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J*, 2010. 33(4): p. 424-35.
109. Jaissle, G.B., et al., One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009. 247(1): p. 27-33.
110. Khan, M.A., V. Mallika, and D. Joshi, Comparison of immediate versus deferred intravitreal Bevacizumab in macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Int Ophthalmol*, 2018. 38(3): p. 943-949.
111. Kim, K.S. and D. Jee, Effect of the Honan intraocular pressure reducer on intraocular pressure increase following intravitreal injection using the tunneled scleral technique. *Jpn J Ophthalmol*, 2011. 55(6): p. 632-7.
112. Kriechbaum, K., et al., Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol*, 2008. 92(4): p. 518-22.
113. Manayath, G.J., et al., Bevacizumab therapy for macular edema in central retinal vein occlusion: Long-term results. *Oman J Ophthalmol*, 2009. 2(2): p. 73-8.
114. Russo, V., et al., Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2009. 29(4): p. 511-5.
115. Shah, C.P., et al., Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*, 2011. 118(10): p. 2028-34.
116. Sharma, S., et al., Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol*, 2012. 47(3): p. 275-9.
117. Torres-Soriano, M.E., et al., Multifocal electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (avastin) treatment. *Retina*, 2012. 32(5): p. 972-6.
118. Tsai, M.J., Y.T. Hsieh, and Y.J. Peng, Comparison between intravitreal bevacizumab and posterior sub-tenon injection of triamcinolone acetonide in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 2018. 12: p. 1229-1235.
119. Wu, L., et al., Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008. 246(1): p. 81-7.
120. Bashshur, Z.F., et al., Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol*, 2009. 148(1): p. 59-65 e1.
121. Kornhauser, T., et al., Bevacizumab treatment of macular edema in CRVO and BRVO: long-term follow-up. (BERVOLT study: Bevacizumab for RVO long-term follow-up). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016. 254(5): p. 835-44.
122. Stahl, A., et al., Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007. 245(10): p. 1429-36.

7.2. Az értékezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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 tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.10.18.



8. TÁRGYSZAVAK

szemfenéki keringészavar, retinális artéria okklúzió, retinális véna okklúzió, akut iszkémiás stroke, ST-elevációs miokardiális infarktus, kardiovaszkuláris betegségek, cerebrovaszkuláris betegségek

KEYWORDS

ocular vascular disorders, retinal artery occlusion, retinal vein occlusion, acut ischaemic stroke, ST-elevation myocardial infarction, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Nagy Valéria** egyetemi docensnőnek, aki munkámat folyamatosan figyelemmel kísérte, messzemenően támogatta és mindenben segítséget nyújtott.

Köszönettel tartozom **Dr. Fodor Mariann** Igazgatónőnek és **Prof. Dr. Berta András** Egyetemi Tanárnak, hogy a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szemklinikáján lehetővé tették és támogatták a munkám elvégzését.

Köszönöm **társszerzőimnek**, illetve a DE KK **Szemklinika** összes **Dolgozójának** együttműködésüket.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni a **Családomnak** és **Barátaimnak**, hogy munkám során mindvégig mellettem álltak, és biztosították számomra azt a háttérrel, amely nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.