

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**Интравитреален антиангиоген третман на
макуларен едем заради ретинални венски
оклузии**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Кандидат:

Д-р Билјана Ивановска-Аџиевска

Европска очна болница, Скопје

Ментор:

Проф. д-р Весна Димовска-Јорданова,

Клиника за очни болести, Скопје

Скопје, 2017

На моите родители, за нивната постојана и безрезервна поддршка во животот, во професијата и посебно во изработката на оваа докторска дисертација.

На моите најмили, за нивното трпение, разбирање и за времето кое ми овозможија да го посветам на овој труд.

Благодарност:

до менторот, Проф. д-р Весна Димовска-Јорданова
за довербата и стручната помош
во изработката на овој труд;

до Директорот Д-р Салих Боскурт,
за неговото разбирање и поддршката во стручната работа,
како и до целокупниот персонал на Европската очна болница;

до моите колеги и соработници,
Наташа Г., Златко Ч., Снежана З. , Гордана З.,
за нивната систематичност и
пожртвуваност во работата со пациентите,
со што ми ја олеснија изработката на овој труд;

до Проф. д-р Никола Оровчанец,
за помошта при статистичката обработка
на податоците;

до Проф. д-р Магдалена Антова-Велевска,
како и до останатите членови на Комисијата
за нивните корисни совети.

Интравитреален антиангиоген третман на макуларен едем заради ретинални венски оклузии

Извадок

Цел: Да се евалуира едногодишната ефикасност и безбедност на интравитреалниот бевацизумаб во третманот на макуларниот едем како последица на ретинални венски оклузии.

Методи: Интервенциона, проспективна студија на пациенти со макуларен едем како последица на централна или гранкова ретинална венска оклузија (ЦРВО или ГРВО), следени 12 месеци. Беше аплицирана интравитреална инјекција на бевацизумаб кај пациенти, кои не биле претходно третирани за оваа болест, со намалена најдобро-корегирана видна острина (НКВО) и централна макуларна дебелина (ЦМД) од најмалку 250 μm . После 1 месец беа регистрирани НКВО и ЦМД (ОСТ на макулата). Кај пациентите со подобрување на НКВО и ЦМД помало од 30%, беа аплицирани уште 2 инјекции во интервали од 1,5 месец. Кај сите други пациенти натамошни инјекции беа аплицирани по потреба, спрема клиничка проценка. Во сите случаи на постоење на исхемични зони на ретината беше спроведена ласерска фотокоагулација на ретината.

Резултати: Беа третирани 33 очи со ЦРВО и 55 очи со ГРВО. После 1 година, 65 очи (73.86%) имаа клинички значајно подобрување на НКВО (>3 Snellen децимални единици) со среден број на аплицирани инјекции од 1,98. Подобрувањето на средната НКВО кај ЦРВО беше сигнификантно ($p=0,001$), од почетна вредност од $0,065\pm 0,108$ до $0,175\pm 0,257$ по 1 година. Значајно подобрување на средната НКВО ($p<0,001$) беше најдено и кај ГРВО, од почетна вредност од $0,198\pm 0,176$ до $0,519\pm 0,317$ по 1 година. Почетната ЦМД беше $852,21\pm 298,20$ μm кај ЦРВО и $597,95\pm 185,63$ μm кај ГРВО. И во двете групи имаше сигнификантно намалување на ЦМД ($p<0,001$) по 1 година од третманот. Панретинална ласер-фотокоагулација на ретината беше направена кај 75,8% од очите со ЦРВО, а секторна кај 49,1% очи со ГРВО.

Заклучок: Кај макуларниот едем како последица на ретинална венска оклузија, интравитреалниот антиангиоген третман обезбедува одржливо подобрување на видната острина и намлување на макуларниот едем кај висок процент од третираните очи, следени 1 година после третманот.

Клучни зборови: макуларен едем, ретинална венска оклузија, бевацизумаб, интравитреална инјекција

INTRAVITREAL ANTI-ANGIOGENIC TREATMENT OF MACULAR EDEMA IN RETINAL VEIN OCCLUSIONS

Abstract

Aim: To evaluate the one-year efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusions.

Methods: Interventional, prospective study of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion (CRVO or BRVO), followed for 12 months. Treatment-naïve patients with reduced best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) of at least 250 microns received intravitreal injection of bevacizumab. After 1 month BCVA and OCT macula images were recorded. In patients with less than 30% improvement in BCVA and CMT 2 more injections were applied at 1.5-month intervals. In all other patients further injections were applied as needed. In cases with ischemic areas of retina, laser photocoagulation of the retina was performed.

Results: 33 eyes with CRVO and 55 eyes with BRVO were treated. After 1 year 65 eyes (73.86%) had clinically significant improvement of BCVA (>0.3 logMAR units) with average number of injections of 1.98. Improvement of mean BCVA in CRVO was significant ($p=0.001$), from baseline 1.2 ± 0.95 logMAR to 0.75 ± 0.6 at 1-year. Significant improvement of mean BCVA ($p<0.001$) was also found in BRVO, from baseline 0.71 ± 0.75 to 0.28 ± 0.5 at 1 year. Baseline CMT was 852.21 ± 298.20 μm for CRVO and 597.95 ± 185.63 μm for BRVO. In both groups there was significant decrease ($p<0.001$) in CMT after 1 year of treatment. Panretinal laser photocoagulation was done in 75.8% of all eyes with CRVO and sectoral in 49.1% of eyes with BRVO.

Conclusion: In macular edema due to RVO, intravitreal anti-angiogenic treatment provides sustained improvement in visual acuity and macular edema reduction within high percentage of treated eyes after 1 year of follow-up.

Keywords: macular edema, retinal vein occlusion, bevacizumab, intravitreal injection

Содржина

Вовед.....	7
Патоанатомски карактеристики на ретиналните венски оклузии	8
Патофизиологија на ретиналните венски оклузии.....	10
Макуларен едем.....	13
Улогата на васкуларниот ендотелијален фактор на раст (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) и другите ретинални цитокини кај макуларниот едем.....	16
Класификација.....	20
Епидемиологија.....	22
Преваленца	22
Инциденца	23
Ризик фактори поврзани со РВО	24
Возраст.....	24
Оштетување на видот како последица на РВО	25
Асоцираност на РВО со системски и други очни болести	25
Хипертензија.....	26
Diabetes mellitus.....	26
Хиперлипидемија	27
Кардиоваскуларни болести	28
Системска тромбоза и хематолошки нарушувања.....	28
Очни заболувања.....	29
Препораки за системски иследувања кај пациенти со РВО	30
Клиничка слика и природен тек на ретиналните венски оклузии.....	31
Гранкова ретинална венска оклузија.....	31
Акутна фаза.....	31
Хронична фаза.....	33
Централна ретинална венска оклузија.....	35
Акутна фаза.....	35
Хронична фаза.....	37
Дијагностички процедури	39
Флуоресцинска ангиографија.....	39
Оптичка кохерентна томографија	42

Други дијагностички методи	46
Компликации	47
Исхемија	47
Неоваскуларизација на задниот сегмент на окото.....	49
Неоваскуларизација на предниот сегмент на окото	50
Макуларен едем.....	52
Третман на ретиналните венски оклузии	53
Третман на макуларниот едем.....	54
Третман на интраокуларната неоваскуларизација	58
Мотив за изработка на студијата	59
Цели.....	60
Материјал и методи.....	61
Резултати.....	66
1. Испитувана група.....	66
1.1 Пациенти со централна ретинална венска оклузија.....	69
1.2 Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија.....	83
2. Контролна група	97
2.1 Пациенти со централна ретинална венска оклузија.....	99
2.2 Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија	109
3. Разлики / Испитувана група & Контролна група.....	117
4. Мултипла регресија / Испитувана група	121
5. Мултипла регресија / Контролна група.....	127
6. Компликации / Разлики	132
Дискусија.....	142
Заклучоци.....	151
Литература.....	153

Вовед

Ретиналната венска оклузија (РВО) е најчеста ретинална васкулопатија, веднаш после дијабетичната ретинопатија. Таа може драматично да влијае на животот на пациентот преку намалување на неговата видна острина, кое честопати е тешко, а понекогаш и билатерално. Ретиналните венски оклузии честопати се последица на системски васкуларни ризик фактори, како на пример хипертензијата и дијабетот, а понекогаш се во корелација и со одредени очни заболувања, како на пример примарниот глауком со отворен агол, многу поретко и со одредени системски нарушувања на коагулацијата. Сознанијата за причините и консеквенците од ретиналните венски оклузии драматично се зголемија во последните 50 години.

Напредоците во третманот на ова заболување се многу поскорешни. Првиот умерено ефикасен третман беше гريد-ласерската фотокоагулација на макулата и секторната ласерфотокоагулација на ретината кај гранковите ретинални венски оклузии и панретиналната ласер-фотокоагулација на исхемичните зони на ретината кај централната венска оклузија. Обете беа докажани како ефективни преку бројни студии кон крајот на 1980-ти и 1990-те години.

Во последните 15 години во офталмологијата беа воведени интравитреалните инјекции на различни лекови во третманот на неколку заболувања. Овој преод од ласерска кон фармакотерапија започна со користењето на кортикостероидите (триамцинолон), кој се покажа како умерено ефикасен во третманот на макуларниот едем кај централните венски оклузии, но неговата употреба беше оптоварена со висока стапка на компликации (катаракта, покачен интраокуларен притисок). Појавата и употребата на инхибиторите на васкуларниот ендотелијален фактор на раст доведе до брз прогрес во фармакотерапијата, бидејќи овие агенси се покажаа како поефикасни во третманот на макуларниот едем и неовскуларизацијата на ретината, со многу помалку компликации, но како нови, иновативни лекови, со многу повисока цена. Економските импликации на овој вид терапија допрва треба да бидат тема на истражување на здравствените системи и научниците од соодветните области.

Многу малку области во офталмологијата се исполнети со толку контроверзи како ретиналните венски оклузии. Почнувајќи од различните стандарди за класификација на различните типови на оклузии, до интерпретацијата на тестовите за потврда на болеста, па се до третманите кои се користат, и денес, и покрај илјадници изработени студии на оваа тема, тешко се постигнува консензус. Клиничката офталмологија е посебно интересна и заради интеракцијата помеѓу генералните принципи за третман и поединечните примери. Секако дека клиничките студии го претставуваат скелетот на кој се базира соодветната терапија, но особеностите кои секој пациент ги носи оневозможуваат секогаш апликација на резултатите од клиничките студии во секојдневната клиничка пракса. Проценката на клиничарот се моделира со искуството, неговата изложеност на пациенти со тој вид патологија, како и со следењето на релевантната литература и нејзината корелација со поединечните клинички случаи.

Во тој контекст е и изработката на оваа докторска дисертација, која има за цел да даде извесен придонес кон овој, во моментов, многу актуелен проблем во офталмологијата, кој е сеуште главна тема за дискусија на многубројните светски офталмолошки конгреси и симпозиуми. Пред се, целта беше да се добие една поширока слика околу тоа што претставува овој проблем за нашата популација и да се согледаат ефектите од примената на оваа терапија во нашава земја и во условите во кои работиме. Земајќи го во предвид факот дека интравитреалните антиангиогени агенси во Република Македонија се употребуваат во последните 5-6 години во неколку индикации, ова ќе бидат првични информации околу нивната ефикасност и безбедност во третманот на ретиналните венски оклузии.

Патоанатомски карактеристики на ретиналните венски оклузии

Настанувањето на ретиналните венски оклузии подлежи на Вирхофовата тријада за настанување на тромбоза и се состои од една анатомска и две физиолошки причини:

1. Нарушувања на сидовите на крвните садови

2. Абнормалности во вискозитетот и коагулабилноста на крвта
3. Нарушувања на крвниот проток

Најчесто објаснување за етиологијата генерално кај сите РВО е дека атеросклеротската хипертрофија на соседниот артериски ѕид прави компресија на инволвираната вена на местата каде што артеријата и вената делат заедничка нерастеглива обвивка.¹ Компресијата на вената предизвикува зголемување на брзината на проток низ венскиот крвен сад, турбулентност на крвниот проток, повреда на ендотелот на крвниот сад и секундарна тромбоза.^{2,3} Хипергликемијата кај дијабетот го зголемува ретиналниот васкуларен проток, предизвикува хиперкоагулабилна состојба на крвта и може да биде предиспонирачки фактор за развој на ваква состојба. Во случај на РВО, склерозата на ѕидот на крвниот сад и задебелувањето на базалната мембрана, кое може да настане со стареење, при хипертензија или дијабет, може да ја ограничи способноста за авторегулација на крвниот сад како одговор на локалните метаболни промени, што може да го зголеми ризикот од тромбоза.⁴

Патоанатомијата на гранковите ретинални венски оклузии (ГРВО) укажува дека тие најчесто настануваат на местата на артерио-венските вкрстувања, при што иако резултатот е оклузија на венскиот крвен сад, всушност причината е атеросклеротска промена на артерискиот крвен сад. Тоа може да се докаже и со флуоресцинската ангиографија, каде честопати тромбот може да се види дистално од артерио-венското вкрстување, при што се гледа дилатација и нарушен проток во самиот венски крвен сад. По настанување на оклузијата се појавуваат колатерални крвни садови кои ја пренесуваат венската крв помеѓу ретиналните сектори и кои посебно се нагласени во перимакуларната област. Тие со тек на време се зголемуваат и „созреваат“ во период од 6-24 месеци. Патолошки студии докажале постоење и на други промени на ретината со тек на време: појава на нови крвни садови кон витреумот, на границата меѓу перфундираната и неперфундираната ретина; губиток на клеточната структура на ретиналниот капиларен систем; реканализација на тромбот; склеротски артериоли на артерио-венските вкрстувања; асоцирани епиретинални мембрани; хиперплазија на ретиналниот пигментен епител (РПЕ) и др.⁵

Сознанијата околу патоанатомските механизми кои доведуваат до централна ретинална венска оклузија (ЦРВО) не се така јасни како за ГРВО, бидејќи местото на оклузијата не може да биде клинички испитано во текот на самиот процес. Сепак заедничката карактеристика на обата типа оклузии – постоење на заедничка нерастеглива обвивка околу венскиот и атеросклеротскиот артериски крвен сад, сугерира дека гореопишаното сценарио веројатно се одвива и при ЦРВО. Имено, заради турбулентен венски проток и оштетување на ендотелот, доаѓа до формирање на тромб и негова организација. Во случајот на ЦРВО, локализацијата е на ниво или зад lamina cribrosa.⁶ Заради тоа, било која состојба која придонесува за натамошно стеснување на и онака тесниот премин на ЦРВ низ lamina cribrosa, теоретски може да делува како предиспонирачки фактор за развој на тромбоза. Такви состојби се на пример хеморагија или едем на папилата на очниот нерв, друзи на истата, субдурална церебрална хеморагија и др.⁷ Се смета дека колку е тромбот подалеку зад lamina cribrosa, толку е поголема можноста за развој на колатерални садови кои ќе го премостат тромбот и во таков случај ќе се развие неисхемична форма на оклузија. Феноменот на преод од неисхемична во исхемична форма на ЦРВО се објаснува преку прогресија на тромбот кон поантериорна локација, поблиску до lamina cribrosa, иако за жал не постојат хистопатолошки студии кои би го докажале тоа.

Патофизиологија на ретиналните венски оклузии

Се смета дека тромбозата е резултат на нарушениот баланс помеѓу процесите на коагулација и фибринолиза. Честа патека која води до тромбоза во сите форми на РВО може да се опише на следниов начин: ретиналниот венски ендотел е оштетен од турбулентниот крвен проток, предизвикан од соседна склеротична артериола. Ова ги изложува колагените фибрили тип I и III на луменот на крвниот сад каде тие се врзуваат за рецепторите на тромбоцитите (GPIb), при што најважен лиганд претставува vonWillebrand-овиот фактор присутен во крвната плазма. Тој исто така го врзува и факторот VIII кој ја зголемува адхезијата на тромбоцитите за ендотелот.^{8,9} Заради тоа, високото ниво на овие фактори во плазмата делува

протромботски. Покрај овие постојат и многубројни други лиганди на тромбоцитите за ендотелот, но нивната улога сеуште се истражува. Понатаму процесот продолжува со меѓусебна адхезија на се поголем број на тромбоцити на местото на оштетувањето на крвниот сад. На површината на тромбоцитите се активира коагулациона каскада во која се вклучени повеќе фактори на коагулација (V, VIII, XII, XIII) чија хемиска реакција резултира со активација на тромбинот и со конверзија на циркуирачкиот фибриноген во фибрин. Овој свеж фибрински тромб потоа служи како мрежа која се надоградува со еритроцити, леукоцити и тромбоцити.^{10,11}

Истовремено со коагулационата каскада се активира и патеката за фибринолиза која ја балансира коагулацијата. Кога формираните тромби ќе го препокријат оштетениот ендотел, со неговото ширење тој доаѓа до здравите ендотелни клетки каде што стапува во интеракција со тромбомодулинот – протеин кој го врзува тромбинот и го инактивира. Овој комплекс го активира протеинот Ц кој од своја страна ги деградира прокоагулантните фактори V и VIII и ја забавува коагулацијата.^{12,13} Во исто време од страна на ендотелните клетки се секретира и ткивен плазминоген активатор (ТПА) кој доведува до протеолиза на фибринот во присуство на плазминоген, кој се претвора во активната форма - плазмин со помош на неколку ензими (ТПА, каликреин, фактор XII и др.). Во овој процес на тромболиза учествуваат и многу други ензими (антитромбин III, хепарин, протеин Ц и др.), при што дефицитот на било кој од овие фактори делува протромботски.¹⁴

Системите за коагулација и фибринолиза се основа за разбирање на процесот на тромбоза, но постојат и дополнителни системи кои уште повеќе го усложнуваат овој процес, како на пример, постоењето на антифосфолипидни антитела кои го промовираат процесот на тромбоза.¹⁵ Заради тоа, нашето разбирање на системот за коагулација не може да биде директно применет во клиничката пракса. На пример, некои фактори (фактор XII) учествуваат истовремено и во патеките за коагулација и за фибринолиза; генетскиот дефицит на фактор VII, парадоксално, делува тромбофилично, иако по логика би се очекувало да доведува до крварења. Иако тромбозата е важен дел од патофизиологијата на РВО, постојат многу случаи каде што РВО се развива кај пациенти кои примаат антиагрегациона/антикоагулантна терапија, што само по себе е доказ за комплексноста на овој проблем.^{16,17}

Покрај коагулацијата, друг значаен фактор во процесот на тромбоза е и вискозитетот на крвта. Основни детерминанти на крвната вискозност се хематокритот и плазминскиот фибриноген. Колку е поголем бројот на еритроцити на единица волумен, толку е поголема агрегацијата на еритроцитите, при што фибриногенот делува како врзувачка молекула во еритроцитните агрегати. Вискозноста на крвта експоненцијално се зголемува со зголемување на хематокритот, а може да влијаат и други варијабли: ригидноста на еритроцитите (ацидоза, српеста анемија), возраста, положбата на телото и т.н.¹⁸ Ретиналната венска циркулација се карактеризира со низок проток и висока васкуларна резистенција, заради што крвната вискозност има значителен ефект. Стагнацијата во крвниот проток е предиспонирачки фактор за развој на тромбоза и може да ја влоши исхемијата после настанувањето на РВО. Со започнување на процесот на коагулација, се менува интеракцијата меѓу протеините и клеточните компоненти на крвта, што значително ја зголемува вискозноста. Заради тоа, интервенциите кои го намалуваат хематокритот, како на пример изоволемичната хемодилуција, ја намалуваат вискозноста и го зголемуваат ретиналниот крвен проток.¹⁹

Во однос на третиот фактор од Вирхофовата тријада – нарушувања на крвниот проток, се смета дека сите состојби на окоото кои го зголемуваат интралуминалниот крвен притисок и со тоа го намалуваат крвниот проток низ централната ретинална вена и нејзините гранки, делуваат како предиспонирачки фактор за развој на тромбоза. Тоа можат да бидат: изразено зголемен интраокуларен притисок, кој врши компресија на венските крвни садови; зголемено ниво на васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF – vascular endothelial growth factor), кој го намалува луменот на ретиналните капилари како резултат на ендотелна хипертрофија; хипервискозност на крвта и др.^{20,21} Кај сите типови на ретинални венски оклузии настанува дилатација на вената над тромбот, како последица на зголемување на интралуминалниот притисок, додека дистално од тромбот доаѓа до намалување на радиусот на крвниот сад, како резултат на пад на интралуминалниот притисок.

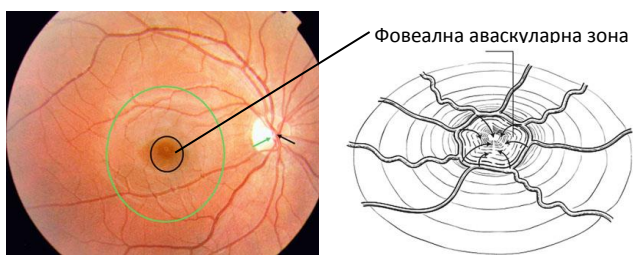
Тромбозата кај очи со ЦРВО ја намалува брзината на крвниот проток низ централната ретинална вена и артерија, споредбено со нормални очи. Брзината на

протокот е помала низ ЦРВ отколку низ ЦРА и е помала кај очи со исхемична форма на ЦРВО. Крвниот проток останува намален најмалку 1 година после оклузијата кај нетретирани очи.^{22,23} Колатералните крвни садови овозможуваат крвта која доаѓа до ретината да се дренира кон хориоидеата, односно циркулацијата од централната ретинална артерија до централната ретинална вена не е затворен систем. Колку тромбот е поантериорно поставен, толку е помал бројот на колатерални крвни садови, побавна е ретиналната перфузија, а оклузијата е поисхемична. Со тек на време капацитетот на колатералните крвни садови се зголемува, а со тоа и перфузијата на ретината се подобрува.²⁴

Во случај на ГРВО, исто како и кај ЦРВО, крвниот проток во зафатенот дел на ретината е намален, при што може да се регистрира намален крвен волумен и брзина на проток низ микроциркулацијата споредбено со другото здраво око.²⁵ Се смета дека и во овој случај, развојот на ретинални колатерали доведува до постепено подобрување на ретиналната перфузија.

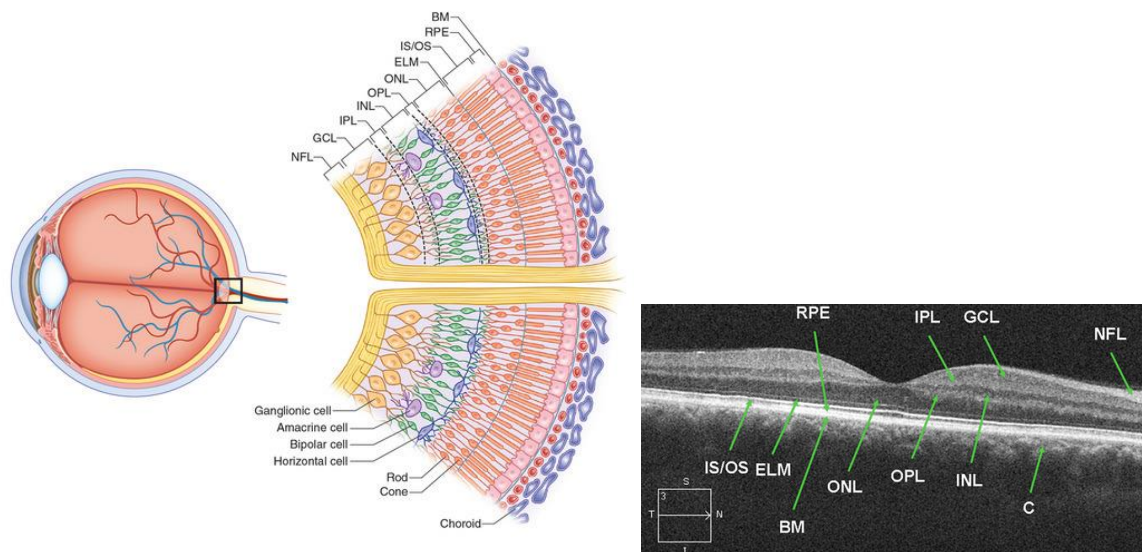
Макуларен едем

Хистолошки ретината претставува повеќеслојна обвивка која ги препокрива задните две третини на ванатрешниот дел од окото. Таа е составена од нервно, глијално и васкуларно ткиво, кое на задната страна е поврзано со ретиналниот пигментен епител, Бруховата мембрана и хориоидеата, а од предната страна со витреалната течност. Макулата е кружна област со дијаметар 5,5 mm, со центар кој е лоциран 4-5 mm темпорално и 0,53-0,8 mm инфериорно од центарот на папилата на очниот нерв. Значајно за неа е дека е составена од чепчиња во голема концентрација, два слоја на ганглионски клетки и ксантофилен пигмент во биполарните и ганглионските клетки.^{26,27} Централната кружна област на макулата од 1,5 mm се нарекува фовеа, заради лесното вдлабнување на оваа област во однос на ретиналната површина. Во самата фовеа се наоѓа кружна област без васкуларизација, фовеална аваскуларна зона со дијаметар 400-500 μm , која содржи само чепчиња со густина од $140000/\text{mm}^2$.²⁶ (слика 1)



Слика 1. Фундус фотографија на нормално око, макула (зелен круг) и фовеа (црн круг). Централната ретинална артерија (црна стрелка) е лоцирана назално од централната ретинална вена (зелена стрелка) во папилата на очниот нерв. (превземено од Browning JD. Retinal vein occlusions, Springer, New York, 2012)

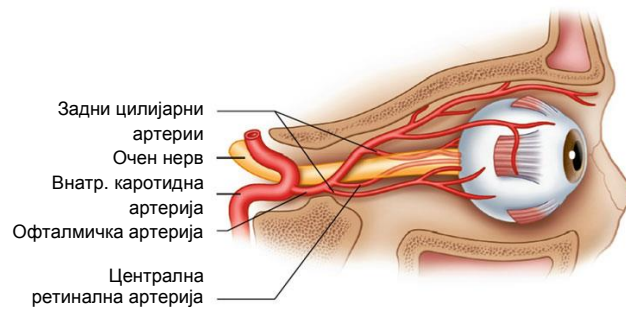
Напречен пресек на ретината надвор од area centralis прикажува постоење на 10 слоја. Од витреумот кон хориоидеата тоа се: membrana limitans interna, слој на нервни влакна, слој на ганглионски клетки, внатрешен плексиформен слој, внатрешен нуклеарен слој, надворешен плексиформен слој, надворешен нуклеарен слој, membrane limitans externa, слој на чечиња и стапчиња (внатрешни и надворешни сегменти) и ретинален пигментен епител. (Слика 2)



Слика 2. Дијаграм на стратифицираната целуларна градба на ретината (лево) и ОСТ снимка на слоевите во макулата (десно). (BM Bruch's membrane, RPE retinal pigment epithelium, IS/OS inner segment/outer segment of photoreceptors, ELM external limiting membrane, ONL outer nuclear layer, OPL outer plexiform layer, INL inner nuclear layer, IPL inner plexiform layer, GCL ganglion cell layer, NFL nerve fiber layer) (превземено од Browning JD. Retinal vein occlusions, Springer, New York, 2012)

Основни концепти за разбирањето на васкуларизацијата на окото е неговото двојно снабдување со крв и ретиналните васкуларни анастомози. Снабдувањето со крв е од два извора: централната ретинална артерија и задните цилијарни артерии. Крвта до окото доаѓа од офталмичката артерија, која е гранка на внатрешната каротидна артерија. Од офталмичката артерија се издвојуваат централната ретинална артерија и 1-5 задни цилијарни артерии. Кратките задни цилијарни артерии го

снабдуваат со крв и кислород очниот нерв, хориоидалната циркулација до екваторот, ретиналниот пигментен епител и надворешните 130 μm од ретината. Од целокупната интраокуларната крв 85% припаѓа на хориоидалната циркулација, која доаѓа до окото преку задните цилијарни артерии. Останатите 15% на интраокуларната крв потекнуваат од централната ретинална артерија која ги снабдува ретиналните крвни садови.²⁸ (Слика 3)



Слика 3. Васкуларизација на окото (адаптирано од Singh, S. The central artery of the retina I. Origin and course. Br J Ophthalmol. 1960;44:193–212)

Капиларите во макулата се распоредени во два слоја во внатрешниот дел на ретината, освен во областа која граничи со фовеалната аваскуларна зона, каде што се распоредени во еден слој. Овој слој се наоѓа во слојот на ганглионски клетки на макулата. Подалеку од фовеата двата слоја на капилари се распоредени во слојот на нервни влакна-ганглионски клетки и во внатрешниот нуклеарен клеточен слој. Надворешниот дел на ретината е аваскуларен и прима кислород од длабоките слоеви на хориокапиларната мрежа по пат на дифузија.

Кај макуларниот едем кој се јавува како последица на РВО вообичаено е централната макула заедно со фовеалната аваскуларна зона да има најголема дебелина, што е спротивно на нормалниот сооднос. Се смета дека тоа е последица на аваскуларноста на фовеата. Имено, во другите региони на макулата, едемната течност може да се ресорбира на два начина – нанадвор кон хориоидеата со помош на механизмот на пумпа на ретиналниот пигментен епител (РПЕ) и назад во интраваскуларниот простор преку сидовите на капиларите постоечката капиларна мрежа. Во фовеата единствена можност за ресорпција е преку РПЕ, што ја објаснува поголемата акумулација на едемна течност, а со тоа и зголемената ретинална дебелина на оваа локација. Се смета дека пермеабилноста на ретиналните капилари се зголемува за 12 пати, а активноста на пумпата на РПЕ се зголемува само 2 пати,

при што оваа дискрепанца доведува до акумулација на екстрацелуларна течност и формирање на макуларен едем (уште наречен и вазоген едем). Со испумпувањето на солите и водата од едемот од страна на РПЕ кон хориоидеата, на местото на едемот можат да се видат жолтеникави ексудати (клинички знак - макуларна липидна звезда), што всушност се липопротеини во екстрацелуларниот ретинален простор, за кои треба повеќе време да бидат отстранети од страна на макрофагите. Тие најчесто се распоредени во вид на прстен околу микроанеуризмите и дилатираните капилари.²⁹

Милеровите клетки се важни за транспорт на водата од екстрацелуларниот простор кон ретиналните капилари во внатрешниот дел на ретината. Нивната густина е многу поголема во парафовеалниот регион отколку во периферната ретина, што укажува дека нивна дисфункција придонесува кон формирање на макуларниот едем поврзан со РВО. Тие се одговорни за настанување на таканаречениот интрацелуларен едем. Имено, тие поседуваат механизам на пумпа кој ја извлекува водата и солите (пред се калиумот) од екстрацелуларната течност кон интратретиналните капилари. Но, заради преоптовареност на пумпата, доаѓа да задршка на калиум а со тоа и вода во внатрешноста на Милеровите клетки и до нивен едем. Исто така, Милеровите клетки можат да пролиферираат во епиретинални мембрани, кои преку тракција на микрокапиларите можат да ја зголемат нивната пермеабилност и да го влошат макуларниот едем.³⁰

Улогата на васкуларниот ендотелијален фактор на раст (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) и другите ретинални цитокини кај макуларниот едем

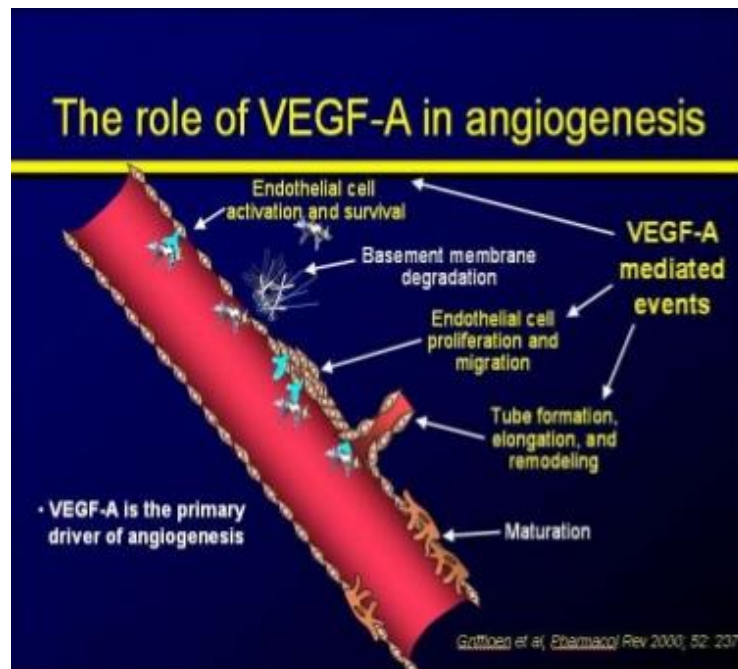
Ретината се состои од васкуларни и аваскуларни ткива што укажува на строга регулација на процесот на ангиогенеза. Најважниот и најмногу истражуваниот цитокин во ретиналната физиологија е VEGF. Кај нормалните, зрели ендотелни клетки на ретиналните капилари, нивоата на VEGF се занемарливо ниски, што имплицира дека отсуството на крвни садови во одредени делови на ретината е резултат на моќни процеси на ангиоинхибиција.

Хипоксијата претставува основен стимулатор за развојот на нови крвни садови. Ефектот на кислород на васкуларниот раст се остварува пред се преку

посредство на VEGF, кој се смета за хипоксија-индуциран фактор на раст. VEGF не може да се детектира во витреалната течност кај нормално око, но намалениот ретинален крвен проток и ткивната хипоксија кај РВО доведуваат до зголемена продукција на VEGF од страна на РПЕ, ендотелните клетки, Милеровите клетки и други клетки од внатрешните слоеви на ретината.³¹ Ткивната хипоксија го активира дејството на повеќе цитокини (TGF, TNF-а, IGF и др.), меѓу кои најважен е хипоксија-индуцибилниот фактор (HIF).³² Тој се состои од кислород-сензитивна α -единица и транскрипција-активирачка β -подединица. Во нормоксични услови настанува пролил-хидроксилација на HIF1 α или HIF2 α што овозможува нивна интеракција со интеракција со von Hippel–Lindau протеинот, што резултира со протеозомална деградација. Во хипоксични услови не настанува пролил-хидроксилација на HIF1 α или HIF2 α , што резултира со нивна интеракција со HIF1 β и формирање на хетеродимер, кој понатаму се транслоцира во нуклеусот и ги активира таргетните гени како VEGF, со врзување на нивниот промоторен регион. Тоа доведува до зголемување на градиентот на VEGF, што резултира со развивање на нови крвни садови, од површниот васкуларен плексус, надолу кон подлабоките ретинални слоеви, формирајќи ги прво длабоките, а потоа и интермедиерните слоеви на капиларната мрежа. Имено, VEGF ја индуцира експресијата на плазминоген-активаторите во микроваскуларните ендотелни клетки, што е од значење за екстрацелуларната протеолиза, потребна за формирање на капиларите. VEGF ја индуцира експресијата на $\alpha_1\beta_1$ и $\alpha_2\beta_1$ интегрините на ендотелните клетки, кои се важни за нивната миграција. Исто така, VEGF ја зголемува фенестрацијата на ендотелните клетки во хориокапиларисот. Докажано е дека леукоцитната адхезија е важна за васкуларната пропустливост. VEGF ја зголемува експресијата на ICAM-1 на ендотелните клетки, што резултира со зголемена леукостаза и посредува во нарушувањето на крвно-ретиналната бариера.

Бидејќи изворот на VEGF е во самото око, не постои корелација помеѓу витреалните и серумските концентрации на VEGF во случај на РВО. VEGF е главниот фактор за вазопермеабилност, кој ја нарушува крвно-ретиналната бариера кај РВО преку индуцирање на создавање на фенестрации во капиларите и венулите. Ефектот на VEGF започнува преку врзување за два рецептори (VEGFR-1 и VEGFR-2), при што VEGFR-2 се смета за основен рецептор инволвиран во патеките за

ангиогенеза и зголемена вазопермеабилност.³³ Средната витреална концентрација на VEGF е 8,6 ng/ml кај ЦРВО, 2,0 ng/ml кај ГРВО, додека кај очи без РВО таа изнесува 0,26 ng/ml. Пониска концентрација на VEGF е потребна за да се предизвика прекин во крвно-ретиналната бариера и зголемена вазопермеабилност (0,3 ng/ml), додека таа концентрација мора да биде многу повисока (5 ng/ml) за да предизвика ангиогенеза (неоваскуларизација на ретината) (Слика 4).³⁴



Слика 4. Улогата на VEGF-A во ангиогенезата: стимулира ангиогенеза, зголемува пермеабилност, промовира инфламација (хемотактички фактор за инфламаторни клетки).

Покрај VEGF, постојат и други цитокини кои ја зголемуваат пермеабилноста на крвните садови и тоа: IL-6, IL-8, TNF- α , интерцелуларна адхезиона молекула-1 (ICAM-1) и моноцит хемотактичен протеин-1 (MCP-1).³⁵ IL-6 директно ја зголемува вазопермеабилноста на капиларите преку зголемување на просторот помеѓу соседните клетки и индиректно преку зголемена експресија на VEGF.³⁶ IL-8 има и ангиогено и вазопермеабилно дејство, тој ги активира неутрофилите и леукоцитите, односно се лачи од страна на РПЕ како одговор на проинфламаторни фактори (TNF- α , IL-1b, IL-7), како и од ендотелните и глијалните клетки кај исхемична ретина. VEGF ја зголемува ендотелната продукција на IL-6 и IL-8. ICAM-1 овозможува интеракција на леукоцитите и васкуларнит ендотел и ја потенцира секрецијата на цитокини од леукоцитите кои ја зголемуваат вазопермеабилноста. Тој исто така

учествува и во прогресивната исхемија која се развива кај некои форми на РВО.³⁷ MCP-1 ги активира моноцитите, лимфоцитите, Т-клетките и дендритските клетки на местата на ткивната повреда на крвните садови.

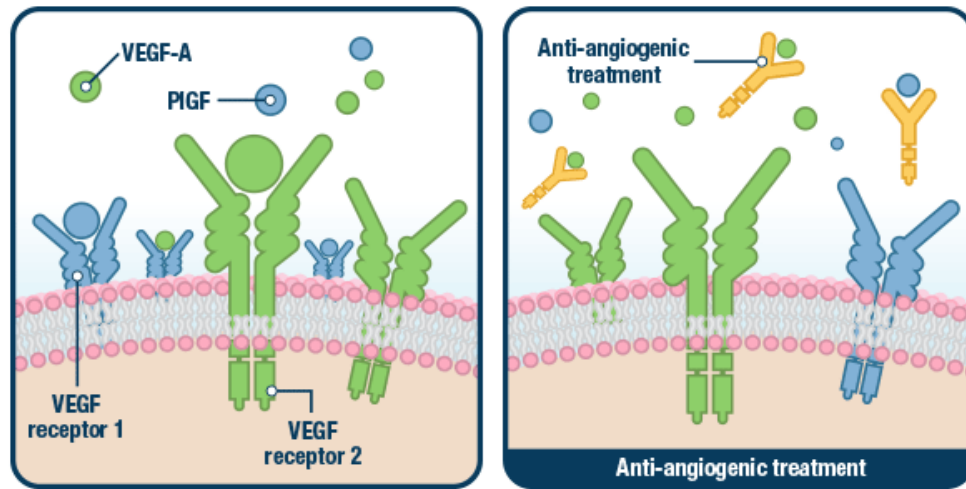
Во случај на ГРВО е најдено дека витреалните нивоа на VEGF, IL-6 и ICAM-1 се во корелација со степенот на ретинална хипоперфузија и тежината на макуларниот едем. Витреалните нивоа на ICAM-1 (но не и на VEGF) се во корелација со брзината на перифовеалниот крвен проток. Зголемената концентрација на инфламаторни медијатори (IL-6, IL-8, MCP-1) го докажува учеството на процесот на инфламација при ГРВО.³⁸

Кај ЦРВО, молекуларните сигнални механизми се слични на оние кај ГРВО, со тоа што се истражени многу помалку фактори. Витреалните нивоа на VEGF се во корелација со тежината на макуларниот едем и исхемијата кај ЦРВО. Витреалните нивоа на IL-6 се во корелација со тежината на макуларниот едем. Исто така, најдена е корелација и помеѓу концентрацијата на VEGF во очната водичка и појавата/повлекувањето на неоваскуларизацијата на ирисот.

Крвно-акватичната (Humor aqueus) и крвно-ретиналната бариера се и обете нарушени и во случај на ЦРВО и во случај на ГРВО. Имено, со флуорофотометрија е докажано дека акватичните и витреалните концентрации на флуоресцеин се повисоки кај ЦРВО и ГРВО во споредба со здрави очи на иста возраст. Исто така, степенот на нарушување на овие бариери е повисок кај ЦРВО во однос на ГРВО и е повисок кај исхемичната во однос на неисхемичната форма на ЦРВО. Сите овие релации се очекувани сметајќи го VEGF како медијатор за нарушувањето на овие бариери.³⁹

На крајот, околу патофизиологијата на РВО и улогата на VEGF најмногу може да се заклучи преку одговорот кон применетата интравитреална анти-VEGF терапија. Имено, инјекција на било кој интравитреален анти-ангиоген агенс (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и др.) рапидно ја намалува венската дилатација, тортуотичност, количината на интратретинални хеморагии и тежината на макуларниот едем. Односно, тоа што улогата на анти-VEGF агенсите е многу поголема отколку само реверзибилно дејство на хиперпермеабилноста, сугерира

дека VEGF со бројни функции е вклучен во клиничката слика на РВО. Се смета дека тромбозата со исхемија локално ја зголемува продукцијата на VEGF, што секундарно предизвикува ендотелна хиперплазија на и онака компромитираниот венски лумен, ендотелна атхезија на инфламаторни клетки и вазодилатација. Инјекција на анти-VEGF ги поништува овие ефекти, делува реврзбилно на вазодилатацијата и на нарушената крвно-ретиална бариера и со тоа го постигнува регистрираното подобрување во венската дилатација и интравитреалните хеморагии.



Слика 5. Механизам на дејство на VEGF и анти-VEGF агенсите

Класификација

Во однос на локализацијата ретиалните венски оклузии (РВО) воглавно се поделени на 3 типа: гранкова, централна и хемицентрална венска оклузија. Оклузијата на централната ретиална вена на ниво на очниот нерв се нарекува централна ретиална венска оклузија (ЦРВО). Оклузијата на примарната горна или примарната долна гранка на централната ретиална вена која опфаќа околу половина од ретината се нарекува хемицентрална ретиална венска оклузија (ХРВО). Оклузијата на било која од дисталните гранки на ретиалната вена се нарекува гранкова ретиална венска оклузија (ГРВО) и може да биде: горно-темпорална,

долно-темпорална, горно-назална, долно-назална и макуларна. Локацијата на оклузијата влијае на патогенезата, клиничката презентација и третманот на РВО.

Честопати од практични причини, многубројни студии ја групираат хемицентрална венска оклузија или во групата на ЦРВО или во групата на ГРВО. Методата на групирање најчесто зависи од целта на истражувањето. Доколку целта е да се осознаат последиците од венската оклузија, тогаш оправдано е групирањето на ХРВО со ГРВО.⁴⁰ Доколку пак целта е да се откријат предиспонирачките анатомски ризик фактори тогаш ХРВО се анализира во групата на ЦРВО.^{41,42}

РВО можат да се поделат на исхемична и неисхемична форма, врз основа на степенот на ретинална капиларна исхемија кој се одредува со помош на фундус флуоресцинска ангиографија (ФФА). Ваквата поделба е клинички важна бидејќи се смета дека кај две третини од пациентите со исхемична форма на оклузија ќе се развие некоја од компликациите на болеста: макуларен едем, макуларна исхемија или неоваскуларизација на ретината која води до слепило.⁴³ Меѓутоа овие две форми не секогаш можат да бидат лесно препознаени во тек на офталмолошкиот преглед. Најчесто се смета дека ризична група за развој на компликации се оние случаи каде што зоната на ретинална капиларна исхемија зафаќа повеќе од 50% од целокупната зона зафатена со венска оклузија.⁴⁴ Според повеќе автори и ова претставува симплифициран приод, земајќи го во предвид фактот дека документирањето на состојбата на периферната ретина некогаш е тешко изводливо (од технички причини или заради постоење на обилни хеморагии на ретината), како и фактот дека исхемијата е континуиран процес - со тек на време 5-20% од неисхемичните форми можат да поминат во исхемични форми на оклузија.⁴⁵

Најточен, но најкомплициран систем за класификација на РВО претставува сумирањето на податоците од 6 испитувања: видна острина, Goldmann периметрија, тест на пупиларната реакција за релативен аферентен пупиларен дефект, електроретинографија (ЕРГ), офталмоскопија и фундус флуоресцинска ангиографија (ФФА).⁴⁶ Тие даваат одличен квалитет на информации во однос на проценката на типот на РВО и потребниот третман, но се непрактични од аспект на секојдневната пракса заради долготрајноста на процесот и недостапноста на одредена апаратура (Goldmann периметар, ЕРГ). Заради тоа, од клинички аспект повеќе напор се

насочува кон следење на состојбата на очите со РВО се додека ризикот од неоваскуларизација не стане минимален, отколку кон прецизна класификација на болеста.⁴⁷

Епидемиологија

РВО е најчеста васкуларна болест на ретината, веднаш после дијабетичната ретинопатија.⁴⁸ Се смета дека 16,4 милиони луѓе во светот страдаат од РВО. Во популациона студија, РВО е петта најчеста причина за унилатерално слепило, при што ГРВО е 5,6 пати почеста од ЦРВО.⁴⁹

Преваленца

Постојат неколку големи епидемиолошки студии за ретиналните венски оклузии:

- Blue Mountains Eye Study (BMES) е популациона студија спроведена на заедница во близина на Сиднеј, Австралија. Во неа биле вклучени 3554 лица на возраст над 49 години, што сочинувало 82% од популацијата. Првичните прегледи биле направени 1992-1994 год., кога била одредена преваленцата на РВО. Контролните прегледи биле направени 10 години подоцна кога била пресметана 10-годишната инциденца.⁵⁰

- Beaver Dam Eye Study (BDES) е популациона студија спроведена во местото Beaver Dam, Wisconsin, САД во периодот 1988-1990 год. Биле опфатени 4926 лица (83% од популацијата). Контролни прегледи биле направени 1993-1995 и 1998-2000, односно била одредена 5 и 10-годишната инциденца.⁵¹

Двете студии преодминантно ја опфаќале белата популација со користење на слични протоколи: комплетен офталмолошки преглед на широка зеница, фундус фотографии, дијагноза на РВО базирана на систем на градација врз основа на

фотографиите, крвен притисок, лабораториски тестови (гликемија, тотален холестерол, HDL холестерол) и преглед за глауком. После овие две, спроведени се околу неколку студии на други популации во Европа, Азија, Јужна Америка: Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study (CHS), Los Angeles Latino Eye Study, EUREYE and Rotterdam Eye Study from Europe; Beijing Eye Study, Funagata Study, Handan Eye Study, Hisayama Study, Shihpai Eye Study, and Singapore Malay Eye Study from Asia.

Преваленцата на РВО во неколку популациони студии варира од 0,3-10,09 на 1000 возрасни.^{52,53} Спроведена мета-анализа од 15 студии на 68700 субјекти од сите раси утврдила преваленца од 4,4 на 1000 возрасни.⁴⁹

Во однос на ГРВО, се смета дека 13,9 милиони луѓе во светот страдаат од оваа форма на болеста. 69,5% од сите РВО отпаѓаат на ГРВО.⁵⁰ Стандардизирана преваленца на ГРВО во популациони студии варира од 0,26 до 9,32 на 1000 возрасни лица,^{29,37} додека пак мета-анализа на истите утврдила дека преваленцата на ГРВО е 3,77 на 1000 возрасни.⁴⁹

Во случајот на ЦРВО, се смета дека засегнати се 2,5 милиони луѓе во светот. Таа сочинува 25% од сите РВО, а се смета дека 5,1% отпаѓаат на хемицентралната ретинална венска оклузија⁵⁰ Преваленцата на ЦРВО во популациони студии варира од 0,04 до 1,59 на 1000 возрасни индивидуи,^{51,54} а мета-анализата утврдила стандардизирана преваленца од 0,65 на 1000 возрасни.⁴⁹

Инциденца

5-годишната инциденца на РВО изнесува 0,2-0,8%,⁵¹ а 10-годишната инциденца 1,6%.⁵²

Во BDES, 5- и 15-годишна инциденца на ГРВО се 0,6% и 1,8% соодветно, а на ЦРВО 0,2% и 0,5% соодветно. Во BMES, 10-годишната инциденца на ГРВО е 1,2%, а на ЦРВО е 0,4%.

Спрема податоци од студии од САД од 2008 год., 15-годишната инциденца на 100000 популација постара од 45 години е 500 нови случаи на ЦРВО и 1800 нови

случаи на ГРВО., односно годишната инциденца изнесува 0,03% за ЦРВО, а 0,12% за ГРВО.⁵⁵

Ризик фактори поврзани со РВО

Возраст

Патогенезата на РВО е поврзана со бројни фактори, а многу од нив се под влијание на возраста (артериската склероза, хипертензијата и др.). Заради тоа, асоцијацијата помеѓу РВО и возраста е не само очекувана туку и докажана низ бројни студии. Кај BDES и BMES средната возраст на испитаниците со РВО изнесувала 70,1 односно 71,6 години. Кај пациенти помлади од 45 год., процентот на застапеност на РВО изнесува 5-12%.⁵⁰

Возраста е сигнификантен ризик фактор за преваленцата на РВО и се зголемува со зголемување на возраста.⁴⁹ Имено, податоци од австралиски студии покажуваат дека преваленцата на РВО е 0,7% кај помлади од 60 год., 1,2% од 60-69 год., 2,1% од 70-79 год. и се зголемува до 4,6% кај возрасна група над 80 год. Инциденцата на РВО е исто така асоцирана со возраста, односно таа е 3 пати поголема кај лица од 70-79 години отколку кај лица во возрасната група 50-59 години.⁵⁰

Најдено е дека преваленцата не варира сигнификантно спрема раса/етникум и пол.⁴⁹ Други фактори кои биле испитувани во бројни студии, а немале сигнификантно влијание на преваленцата РВО се: body-mass индексот, физичката активност, сезоната, бојата на ирисот на очите, страната (лево/десно око), брачниот статус и др.

РВО во најголемиот број на случаи е унилатерална болест. Во однос на билатералноста, ризикот за појава на билатерална ЦРВО е поголем од оној на ГРВО. Преваленцата на билатерална ЦРВО изнесува 6-12%, додека за билатерална ГРВО изнесува 3-11%.⁵⁶ Ризикот за појава на РВО во другото око пред се зависи од типот

на РВО. Кај ГРВО, веројатноста за појава на РВО во другото око во период од 4 години изнесува 7%, додека ризикот за рекурентност во истото око е минимален. Кај пациенти со ЦРВО, кај неисхемичната форма ризикот за појава на болеста во другото око е 6,6% во наредните 2 години, а кај исхемичната форма тој ризик е 5,6%.⁴⁰ Генерално, може да се каже дека ризикот од зафаќање на другото око е 1% годишно.

Оштетување на видот како последица на РВО

BDES правела проценка на промените на видната острина кај популациона кохорта во период од 10 години. Тешко оштетување на видот од 0,1 децимални единици по Snellen било најдено кај 2,2% од испитаниците. Од нив, кај 12,1% ова оштетување било последица на РВО, што е втора причина после макуларната дегенерација (57,9%), а многу почеста причина отколку дијабетичната ретинопатија (2,2%).⁵⁷

Најчеста причина која доведува до оштетување на видот кај РВО е макуларниот едем. Тој се јавува кај 75% од сите ГРВО и кај 85% од случаите со ЦРВО во тек на 2 месеци од дијагнозата. Тој доведува до губење на видната острина кај околу 50% од случаите на ГРВО и скоро кај 100% од оние со ЦРВО. Спрема апроксимации правени за Англија и Велс врз основа на годишната инциденца, се смета дека околу 11600 луѓе со ГРВО и 5700 луѓе со ЦРВО страдаат од оштетување на видот секоја година, како последица на макуларниот едем.⁵⁸

Асоцираност на РВО со системски и други очни болести

Епидемиолошките студии докажале дека одредени системски и очни болести се асоцирани со преваленцата и инциденцата на ретиналните венски оклузии. Овие асоцијации обезбедуваат увид во патогенезата и помагаат во третманот на манифестациите на РВО. Оптимизирањето на системските и очните фактори кои влијаат на РВО е неопходно со цел да се намали ризикот од следна РВО на истото или на другото око и да се намали тежината на состојбата на афектираното око.

Постои опсежна листа на системски болести асоцирани со РВО. Генерално, системската хипертензија има најсилна системска асоцираност со сите форми на РВО. По хипертензијата, други послабо асоцирани системски ризик фактори се дијабетот, хиперлипидемијата и кардиоваскуларните болести. Покрај овие, постојат и многу други системски болести, чија асоцираност со РВО е неконзистентна.

Хипертензија

Хипертензијата е најзначаен ризик фактор за сите форми на РВО. Имајќи ја во предвид патофизиологијата на РВО, каде атеросклеротски процес во артеријата и притисок врз соседната вена е причина за настанување на РВО, јасно е дека хипертензијата која ја зголемува артериската склероза е тесно асоцирана со РВО.⁵⁹ Преваленцата на хипертензијата кај пациентите со РВО е околу 89%. Тоа е значително повисок процент, од субјектите во истите студии кои немале РВО, каде преваленцата на хипертензијата изнесувала 50-71%.⁶⁰

Во однос на ГРВО, преваленцата варира од 37-79%, при што се смета дека хипертензијата е поголем ризик фактор за појава на ГРВО отколку за ЦРВО. Исто така најдено е дека во една половина од случаите ГРВО може да се смета за последица на хипертензијата како единствен ризик фактор.⁶¹ BDES студијата нашла дека хипертензијата, без разлика дали таа е третирана, регулирана или нерегулирана, е сигнификантно асоцирана со преваленцата на ГРВО. За разлика од тоа хипертензијата не е асоцирана со инциденцата на ГРВО.⁵¹

Преваленцата на хипертензијата на ЦРВО во различни студии варира од 34-75%. Во одредени студии најдено е дека преваленцата на хипертензијата е поголема кај исхемичната во однос на кај неисхемичната форма на ЦРВО.⁶²

Diabetes mellitus

Од биолошки разбирливи причини, дијабетот претставува ризик фактор за појава на сите форми на РВО. Тој доведува до промени на ендотелот и во системот за коагулација и фибринолиза, што може во еден збор да се окарактеризира како

хиперкоагулабилна состојба.⁶³ Сепак, како ризик фактор дијабетот е секундарен, по хипертензијата и хиперлипидемијата. За разлика од хипертензијата, за дијабетот некои студии наоѓаат асоцираност со РВО, а други не. На пример, BDES студијата нашла дека дијабетот е сигнификантно позастапен кај лица со РВО (18,4%), наспроти лица без РВО (8,9%). За разлика од тоа BMES студијата не нашла сигнификантна разлика во застапеноста на дијабетот кај лицата со и без РВО.

Преваленцата на дијабетот кај ГРВО варира од 3-33%. Одредени студии утврдиле дека преваленцата на дијабетот не се разликува меѓу групата со ГРВО и контролната група.⁶⁴ Во BDES студијата на пример, најдено е дека дијабетот е ризик фактор за преваленцата на ГРВО, но не и за инциденцата на истата.

Во однос на ЦРВО, преваленцата на дијабетот во оваа група се движи од 6-75%. Поголема преваленца на дијабет има во групата со исхемична ЦРВО, додека нема разлика во преваленцата меѓу неисхемичната ЦРВО и контролна група.⁶² Најголемиот број на студии се неконзистентни: додека едни наоѓаат асоцираност меѓу дијабетот и ЦРВО, кај други тоа не е потврдено.^{65,66}

Хиперлипидемија

Одредени форми на хиперлипидемија се ризик фактор за атеросклероза и појава на артериска болест, така што асоцираноста со РВО е можна, иако не е потврдена во сите студии. При тоа исто така треба да се има во предвид дека HDL холестеролот има протективна функција, за разлика од LDL холестеролот кој претставува ризик фактор. Генерално најдените асоцијации со РВО се послаби одколку кај хипертензијата. Преваленцата кај РВО изнесува 53%, за разлика од контролна група каде застапеноста на хиперлипидемијата е 1,3%, иако кај други студии не е најдена сигнификантна разлика.^{67,68}

Преваленцата на хиперлипидемијата кај ГРВО варира од 10-79%, слично и кај ЦРВО (8-72%). Додека кај ЦРВО постојат повеќе студии кои ја потврдуваат асоцираноста со серумскиот холестерол и триглицериди,⁵⁰ кај ГРВО повеќето студии не наоѓаат асоцираност на истите.^{51,55} Најдено е дека зголемениот HDL холестерол делува како протективен фактор за појава на ГРВО, односно на ЦРВО.^{61,66}

Кардиоваскуларни болести

Со оглед на асоцираноста на РВО со хипертензијата и дијабетот не е изненадување фактот дека некои студии наоѓаат зголемена инциденца на кардиоваскуларен морбидитет и морталитет кај пациенти со РВО во споредба со контролите. Меѓутоа, тоа не е непобитно докажано во сите студии. Пациентите со РВО може да бидат изложени на поголем ризик од следниве болести

- мозочен удар: постојат контрадикторни податоци во однос на оваа асоцијација.⁶⁹⁻⁷¹
- кардиоваскуларна болест во возрастната група под 70 год. била регистрирана во една студија,⁷¹ но не и во други студии⁴⁵
- периферна артериска болест⁷²
- периферна венска болест⁷²

Тоа само по себе не значи дека ризикот од РВО е поголем кај овие состојби, туку дека РВО и овие заболувања имаат исти ризик фактори (хипертензија и дијабет). Исто така повеќето студии не наоѓаат повисока стапка на морталитет кај пациенти со ЦРВО или ГРВО во споредба со контролната група.^{72,51} Сепак, кај лица помлади од 69 години најдена е сигнификантна асоцијација на РВО со зголемен морталитет.⁷³ Врз основа на ова се препорачува целосен кардиоваскуларен преглед и третман на кардиоваскуларните ризик фактори кај помладите лица со РВО.⁷⁴

Системска тромбоза и хематолошки нарушувања

Главни ризик фактори за појава на системски венски тромбоемболизам се: возраста, имобилизација, хирургија, канцер, бременост, орални контрацептиви и др. Не постојат соодветни докази дека овие претставуваат сигнификантен ризик за појава на РВО. Состојби кои предизвикуваат системска инфламација и хипервискозност го зголемуваат ризикот од системска тромбоза и ретко можат да бидат асоцирани со РВО.⁵⁸

Постои зголемен ризик од системска тромбоза кај лица со вродена или стекната тромбофилија, но спроведените мета-анализи не нашле статистички

значајна врска помеѓу РВО и тромбофилијата, заради што ваквите тестови не се неопходни кај лица со РВО.⁷⁵ Сепак, се смета дека мутации на гените за фактор V Leiden и фактор II можат да бидат слаби ризик фактори.⁷⁶

Стектата тромбофилија го вклучува и анти-фосфолипидниот синдром (АФС), кој е стекнато автоимуно заболување асоцирано со тромбоза, а се карактеризира со постоење на анти-фосфолипидни антитела. Со оглед на тоа што дијагнозата на АФС може да се постави само во контекст на постоечките клинички карактеристики и перзистентни нарушувања во лабораториските параметри, тоа влијае на одлуката за започнување и траење на антикоагулантната терапија. Бидејќи не постои консензус дали антикоагулантниот третман има повољно дејство кај РВО, не се препорачува тестирање за анти-фосфолипидни антитела кај случаи на РВО кои не се дел од клинички асоциран АФС.⁷⁷

Хиперхомоцистеинемијата е асоцирана со зголемен ризик од тромбоза, но таа може да се најде и кај 5-7% од нормалните индивидуи. Досегашните фармаколошки стратегии за намалување на хомоцистеинот во плазмата не придонеле за намалување на васкуларните инциденти.⁷⁸

Очни заболувања

Очни состојби кои можат да бидат асоцирани со РВО се: глауком, покачен очен притисок, фокално артерио-венско стеснување, кратка аксијална должина (хиперметропија), друзи на очниот нерв. Од нив најјака асоцираност со сите форми на РВО е најдена за примарниот глауком со отворен агол (ПОАГ). При тоа поголема е асоцираноста на ПОАГ со ЦРВО, отколку со ГРВО. ПОАГ предизвикува промени во lamina cribrosa со што го намалува венскиот проток и создава услови за формирање на тромб на ниво на lamina cribrosa (ЦРВО) или на артерио-венските вкрстувања (ГРВО). Во две големи студии, BDES и BMES, најдено е дека ПОАГ е асоциран со зголемена преваленца на РВО (11-19%), за разлика од контролната група без РВО каде преваленцата на ПОАГ изнесувала 2-4%. Одредени студии докажале дека лица со ПОАГ имаат 4-5% поголем ризик да развијат ЦРВО, за разлика од лица без историја за глауком.^{66,67}

Препораки за системски иследувања кај пациенти со РВО

Основни испитувања кои треба да се направат кај секој пациент со РВО се: медицинска историја на претходни заболувања, проверка на крвниот притисок, гликемија, липидемија, диференцијална крвна слика и седиментација. Овој сет на анализи може да ги детектира најчестите асоцијации со РВО, кој бараат ургентен третман како што се неконтролирана хипертензија, дијабет и понекогаш одредени крвни заболувања или инфламаторни процеси.

Во минатото овој сет на анализи кои се изведувале кај пациентите со РВО бил многу поопсежен. Тој вклучувал комплетен интернистички преглед, Ртг снимка на белите дробови, глава и синуси, како и опсежен сет на крвни анализи: електролитен статус, плазматски хомоцистеин и фибриноген, коагулациски статус (протромбинско време, време на крварење, различни фактори на коагулација и др.), антинуклеарни и антифосфолипидни антитела, и т.н. Должината на оваа листа сугерира дека во повеќето случаи ова е непрактично да се изведува.

Во последните десетина години постои генерален консензус дека кај лица постари од 45 години листата на задолжителни испитувања треба да биде во насока на испитување за основните ризик фактори: хипертензија, дијабет, хиперлипидемија и глауком. Се смета дека кај пациенти со РВО кои имаат некои од кардиоваскуларните ризик фактори не се потребни дополнителни анализи за предиспонирачка тромбофилија, бидејќи трошоците на ваквите иследувања не го оправдуваат вложениот напор и процентот на позитивни резултати.⁷⁹ Британското здружение за хематологија, исто така не препорачува рутинско тестирање за тромбофилија кај пациенти со РВО. Исто така, тестирања за стекната тромбофилија кај изолирани РВО не се дел од стандардната пракса.^{74,80} Овој поопширен сет на анализи може да биде оправдан само кај лица со РВО помлади од 45 години, кај кои не се откриени предиспонирачки кардиоваскуларни ризик фактори со стандардниот сет на анализи.⁸¹

Клиничка слика и природен тек на ретиналните венски оклузии

Клиничката слика на ретиналните венски оклузии е опишана уште пред повеќе од еден век. РВО предизвикува намалување на видот заради макуларен едем, макуларна исхемија или хеморагија, субмакуларни лузни, макуларни/ламеларни дупка, епиретинална мембрана, витреална хеморагија и тракциона аблација на ретината. Природниот тек на болеста е исто така добро познат, иако овие знаења постојано се обновуваат, во денешно време главно преку нетретираните (контролни) групи во рандомизираните клинички студии за новите терапии.⁸² Ова е важно заради тоа што природниот тек на болеста може да се менува со тек на време, со промена на демографските карактеристики на населението (на пример современата епидемија на обезитет во развиените земји) и нивото на здравствената заштита. Разбирањето на природниот тек на болеста е важно за да може да се процени ефектот на спроведените терапии.⁸³

Гранкова ретинална венска оклузија

Акутна фаза

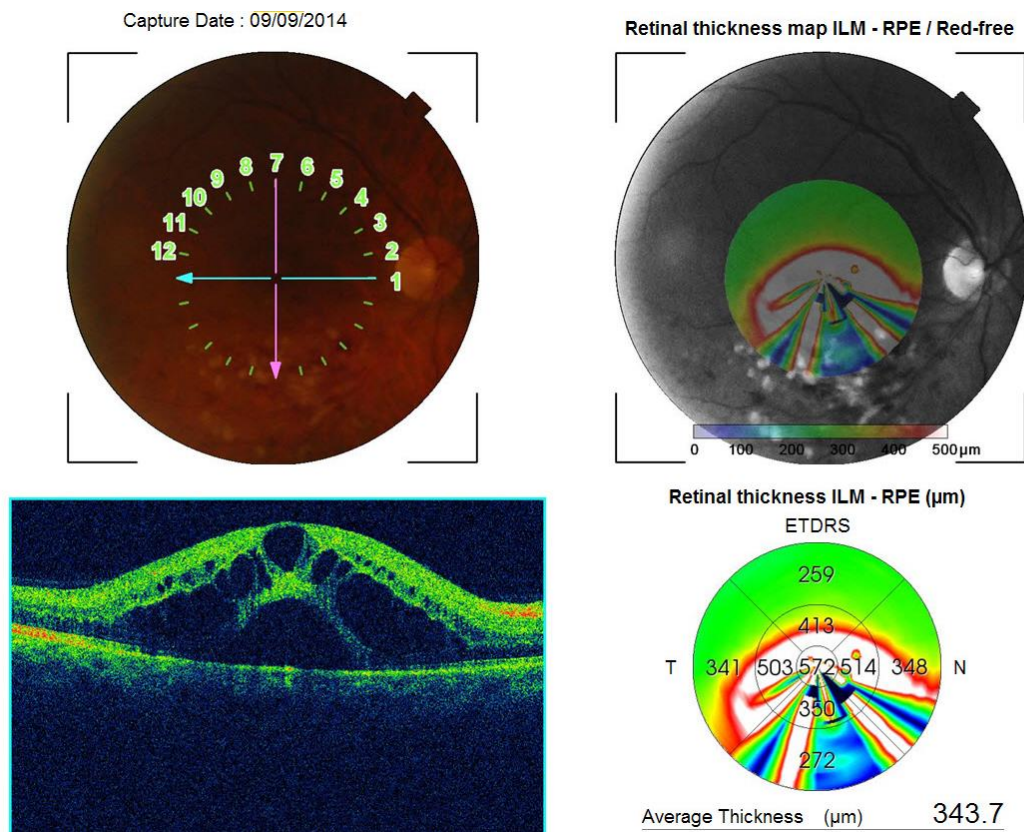
Симптоматската ГРВО предизвикува замаглен вид, метаморфопсии и безболен скотом (сенка) во видното поле кој може да се појави нагло или постепено. Видната острина најчесто е намалена заради појава на макуларен едем, макуларна капиларна исхемија или фовеална хеморагија. Периферните ГРВО најчесто остануваат недијагностицирани, бидејќи се асимптоматски.⁸⁴

ГРВО во 85% од случаите настанува на местата на артерио-венските вкрстувања. Најчеста е оклузијата на горно-темпоралната гранка (62%), потоа следи долно-темпоралната гранка (33%), а останатите 5% отпаѓаат на оклузии на назалните гранки.⁸⁵ ГРВО на назалните гранки обично е асимптоматска, освен ако не настане последователна неоваскуларизација и витреална хеморагија.⁸⁶

Клинички, акутната фаза на ГРВО се манифестира со секторни интратинални хеморагии, проследени со венска дилатација дистално од местото на

настанување на оклузијата. Проксимално од оклузијата вената е најчесто стеснета заради намален проток на крв. Колку што е оклузијата поблиску до папилата на очниот нерв, толку е поголема зоната на ретината зафатена со хеморагии. Исто така, често се видливи капиларни микроанеуризми, капиларна неперфузија (видлива со помош на флуоресцинска ангиографија), меки ексудати (cotton wool) (33%), макуларен едем (18-28%) и субретинална течност (видлива на OCT) (29-71%).⁸⁷⁻⁸⁹

Микроанеуризмите се резултат на зголемениот интралуминален притисок кој делува на ослабениот, исхемичен ѕид на крвниот сад. Меките ексудати претставуваат зони на намален аксоплазматски транспорт предизвикан од фокална исхемија. Ретиналните хеморагии типично се наоѓаат во слојот на нервни влакна, што придонесува за нивниот пламенест изглед и ориентација по должина на линиите на аксоните на ганглиските клетки како што патуваат до очниот нерв.⁸⁴ Попериферно можат да се забележат округли (точкасти) хеморагии. Хеморагиите можат да се акумулираат во парафовеални цисти со видливо крвно-серозно ниво на течност.



Слика 6. OCT снимка на ГРВО (инфериорна гранка) во акутна фаза, со изразен цистоиден макуларен едем.

ГРВО може да биде исхемична и неисхемична, а исто така иницијално неисхемичната форма на ГРВО може да премине во исхемична форма. Фреквенцијата со која тоа се случува зависи од применетата дефиниција во одредена студија. Во една студија стапката на конверзија од неисхемична во исхемична форма е проценета на 29% во тек на 1 година.⁹⁰

Појавата на субретинална течност во вид на серозна аблација на ретината може полесно да се дијагностицира со ОСТ снимка отколку клинички. Најчесто ваквите случаи се проследени и со цистоиден макуларен едем. Субретиналната течност се повлекува за неколку месеци, но на тоа место остануваат клинички видливи тврди ексудати и атрофични зони на РПЕ. Присуството на субретинална течност е проследено со поизразена исхемија, појава на колатерални „пајажинести“ нови крвни садови и генерално полоша прогноза.^{91, 92}

Видната острината кај ГРВО може да се движи од 0,05 до 1,0 Snellen децимални единици, но генерално е подобра отколку кај ЦРВО. Во една популациона студија 14% од пациентите имале видна острината помала од 0,1.⁵⁰ Акумулираните податоци од 4 студии покажале дека средната видна острината кај ГРВО е $0,4 \pm 0,3SD$. Воглавно оклузиите на горно-темпоралната гранка имаат полоша видна острината од оклузиите на долно-темпоралната гранка, заради поизразениот макуларен едем и исхемија. Исто така, губитокот на видната острината е поголем колку што е оклузијата поблиску до папилата на очниот нерв.^{93,94}

Хронична фаза

Меките ексудати и интратретиналните хеморагии се ресорбираат со тек на време во периодот од 6 месеци до 1 година.⁹⁵ После 1 година ретиналната вена во оклудираниот регион може да развие фиброзна обвивка. Откако ќе настане ГРВО претходно постоечките колатерални крвни садови се прошируваат и обезбедуваат поголем проток на крв низ оклудираниот регион, намалувајќи го со тоа ретиналниот венски притисок. Се смета дека во рок од 6 месеци во 60-92% од случаите на ГРВО се појавуваат колатерални крвни садови.⁹⁶ Тие за разлика од неоваскуларните крвни садови на ретината и очниот нерв не пропуштаат флуоресцеин. Како што колатералите „созреваат“ во период од 6-24 месеци, опаѓа венскиот притисок, васкуларната пермеабилност се намалува, што доведува до постепено повлекување

на макуларниот едем. Во потешките случаи, васкуларната пермеабилност останува трајно оштетена, а едемот е хроничен.

Спонтаната резолуција на макуларниот едем при ГРВО е релативно честа појава. Претходно, кога проценката на макуларниот едем се вршела со помош на фундус фотографии и флуоресцинска ангиографија, процентот на спонтаната резолуција се движел од 60-80% во период од 1 до 2 години.⁹⁷ Денес, кога макуларниот едем се детектира и следи со помош на OCT, се гледа дека процентот на спонтаната резолуција е драстично помал (околу 17% во период од 4,5 месеци)⁹⁸. Кај неисхемичната ГРВО спонтано повлекување на макуларниот едем настанува кај 30% од случаите. Хроничен едем се развива кај 62-70%, а тврди липидни ексудати кај 41%, обично кај очи со секундарни микроанеуризми и други интравитреални микроваскуларни нарушувања. Тие обично се јавуваат на работ меѓу оштетената и нормалната ретина. Перзистенција на макуларниот едем после 6 месеци обично се јавува кај исхемичните форми на ГРВО. Исто така може да се појави и метаплазија на ретиналниот пигментен епител, понекогаш макуларни и ламеларни дупки.⁸⁹ Во случај на постоење на субретинална течност, нејзината спонтаната ресорпција трае подолго и може да биде и во период до 24 месеци. Таа може да биде пропратена со субретинална фиброза и атрофија на РПЕ. Во овие случаи има и посериозно намалување на видната острината која се движи од 0,16 при прием и опаѓа до 0,05 после 24 месеци.

Други клинички знаци на хроничната фаза се тврди ексудати (5%), капиларни микроанеуризми, венски микроанеуризми (16-19%), епиретинални мембрани (21%), субретинална фиброза (9%), витреална хеморагија (5-7%) и тракциони ретинални дупки. Ретинална неоваскуларизација се развива во 22-29% од случаите на ГРВО. Таа обично се јавува на границата помеѓу перфундираната и неперфундираната ретина. Овие нови крвни садови се карактеризираат по тоа што пропуштаат флуоресцеин при ФФА и по тоа се разликуваат од колатералите. Пролиферацијата на нови крвни садови, проследена со фиброзно ткиво, може да доведе до тракција, витреална хеморагија, тракциона аблација на ретината, ретинални руптури и регматогена аблација на ретината.⁹⁹⁻¹⁰¹

Во однос на исходот на видната острината кај ГРВО, постарите ретроспективни студии заклучиле дека после следење од 1 година, 42-53% од случаите со ГРВО

завршуваат со видна остринa од 0,5 или подобра, 27% имаат видна остринa од 0,2 до 0,4, а 31% имаат видна остринa полоша од 0,1.^{102,95} Поновите студии утврдиле дека прогнозата во однос на конечниот исход на видната остринa зависи од големината и тежината на иницијалната опструкција, зафатеноста на фовеалната аваскуларна зона, иницијалната видна остринa, формирањето на колатерали, возраста на пациентот и присутните коморбидитети на ретината. Кај очи со иницијална видна остринa поголема од 0,4, 90% од очите завршуваат со видна остринa од 0,4 или повеќе, а 0-5% имаат видна остринa помала од 0,1. Кај очи со иницијална видна остринa од 0,1, 14-33% завршуваат со видна остринa поголема од 0,4, а 50-83% завршуваат со видна остринa помала од 0,1.^{103,104}

Големината на капиларната неперфузија влијае на природниот тек во однос на исходот на видната остринa, односно прогнозата е подобра колку што е помал секторот на зафатената фовеална аваскуларна зона. Исто така, очите кај кои што се развиваат колатерали завршуваат со подобар исход во однос на видот од оние очи што немаат колатерали. Присуство на субретинална крв е лош прогностички знак бидејќи доведува до метаплазија на РПЕ; причини за лош финален вид кај ГРВО се: липидни депозити во фовеата, субмакуларна фиброза и изразен цистоиден макуларен едем.^{95,102}

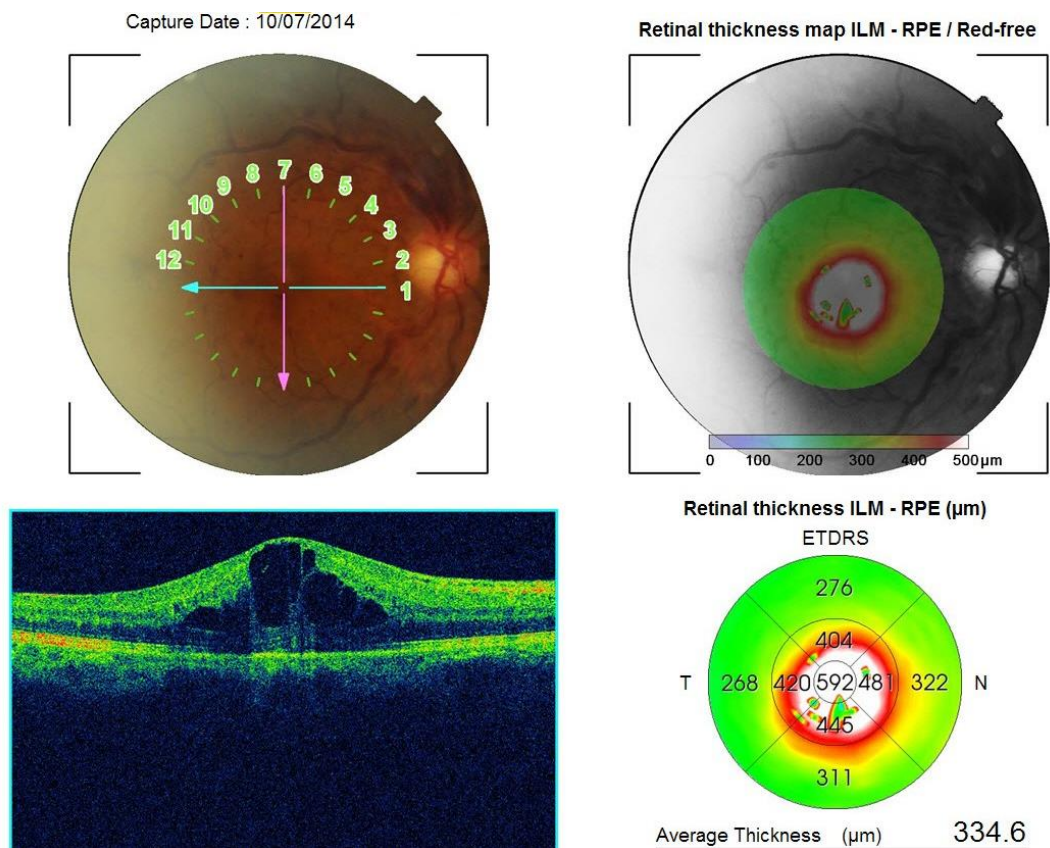
Централна ретинална венска оклузија

Акутна фаза

Предоминантен симптом при појава на ЦРВО е безболно замаглување на видот, кое може да настане нагло или постепено. Пациентите често се жалат на полош вид наутро, при што тој се подобрува во текот на денот, што е последица на поголемиот макуларен едем наутро, кој во текот на денот се намалува. Испадите во видното поле зависат од статусот на капиларната перфузија. Кај неисхемичната ЦРВО, видното поле често покажува мал централен скотом, кој кај исхемичната форма е драстично поголем и со неправилна форма.¹⁰⁵

Клиничката слика на ЦРВО се одликува со интратретинални хеморагии и тортуотични ретинални вени во сите четири квадранти на ретината. Други чести клинички знаци се: релативен аферентен пупиларен дефект (РАПД), меки ексудати (cotton wool), макуларен едем, едем на папилата на очниот нерв, перивенуларни

ретиални беличести зони, цилиоретинална артериоларна инсуфициенција (ЦРАИ), неоваскуларизација на предниот сегмент, ретиална неоваскуларизација и витреална хеморагија.^{106,107} Тежината на овие клинички знаци воглавно зависи од степенот на исхемија. Неисхемичните ЦРВО сочинуваат 50-81%, а 19-45% се исхемични, додека има и случаи кои се неодредени. Серозната аблација на ретината е чест наод кај акутните ЦРВО, при што во денешно време ОСТ технологијата открива дека дури во 82% од случаите на акутна ЦРВО постои серозна аблација на ретината заедно со цистоиден макуларен едем.¹⁰⁸ Се смета дека дел од причината за лошата корелација помеѓу видната острина и макуларната дебелина измерена со ОСТ е токму постоењето на оваа субретиална течност (Слика 7).



Слика 7. ОСТ снимка на ЦРВО во акутна фаза, со цистоиден макуларен едем.

Кај 4% од ЦРВО постои асоцирана цилиоретинална артериоларна инсуфициенција (ЦРАИ). Повеќето од овие случаи се неисхемична ЦРВО кај пациенти под 50 годишна возраст и без знаци за хипертензија. Кај нив во раната фаза на флуоресцинскиот ангиограм може да се види полнењето на цилиоретиналните артерии пред ретиалните артерии, со интермитентен ретрограден тек, што укажува

дека зголемениот венски притисок како последица на ЦРВО доведува до хипоперфузија на ретината во регионот снабден од цилиоретиналните артерии.¹⁰⁹ Во ваквите случаи видната острината обично останува добра, со присутни релативни или воопшто без скотоми во видното поле, што укажува дека сепак се работи за инсуфициенција, а не за инфаркција на ретиналното ткиво, иако ретината на тоа место има беличаст изглед.

Видната острината во време на поставување на дијагнозата на ЦРВО може да варира од движење на рака пред око до 1,0. Од сите очи со ЦРВО, 29% имаат почетна видна острината поголема од 0,5, 43% имаат видна острината од 0,1 до 0,4, а 28% од очите имаат видна острината помала од 0,1.⁴⁵ Во BMES популационата студија, 60% од пациентите со ЦРВО имале видна острината помала од 0,1. Почетната видна острината при ЦРВО зависи од степенот на перфузија на ретината: кај неисхемичните ЦРВО средната видна острината се движи од 0,3 до 0,5, додека кај исхемичните ЦРВО таа е броење на прсти пред окото.⁴⁶

Хронична фаза

ЦРВО често има прогресивен тек, при што видната острината може да се врати до 1,0 кај неисхемичната ЦРВО, но тоа не е случај и кај исхемичната форма. Колку се поблаги симптомите во време на дијагнозата толку е поголема веројатноста за нивна спонтаната резолуција, но од друга страна тежината на ЦРВО честопати се влошува со тек на време и тоа од аспект на исхемијата се нарекува конверзија од неисхемична во исхемична форма. Процентот на ваквите случаи варира од една студија до друга, зависно од применетите критериуми за проценка на исхемијата и може да се движи од 7% се до 54%. Со мултипла регресиона анализа е утврдено дека прогностички фактори за конверзија можат да бидат: број на присутни клинички ризик фактори, присуство на хипертензија, историја за кардиоваскуларни болести.¹¹⁰ Исто така, иако поретко, забележани се и случаи на влошување на клиничката слика во рамките на една форма, односно кај неисхемична оклузија со мал број на ретинални хеморагии и без макуларен едем преод во состојба со обилни хеморагии и појава на макуларен едем.

Нетретираниот макуларен едем кај ЦРВО останува да перзистира долго време (23-29 месеци). При перзистирање на макуларен едем, ризикот за намалување на видната острината од 3 Snellen линии е 3,22 пати поголем во однос на случаите каде

доаѓа до ресорпција на едемот.⁴⁶ Прогностички фактори за перзистенција на макуларниот едем се: постоење на кардиоваскуларна болест, хиперлипидемија, иницијално тежок едем.¹¹⁰ Хроничниот макуларен едем и цистите можат да резултираат со формирање на макуларна дупка (ламеларна или комплетна). Освен тоа, други доцни промени во макулата кои можат да следат по повлекување на едемот се: фовеална хиперпигментација, макуларна атрофија на РПЕ и епиретинални мембрани. Сите тие се поврзани со опаѓање на видната острина кај ЦРВО, дури и кај оние случаи каде таа на почетокот на болеста била добра.

Ретинохориоидалните колатерални венски садови (оптоцилијарни вени или шантови) настануваат на работ од папилата на очниот нерв после ЦРВО и обично се појавуваат во период од 4-15 месеци од оклузијата кај 30-77% од пациентите. Тие почесто можат да се видат кај очи кај кои иницијална видна острина била полоша. Се смета дека кај очи кај кои ќе се јават колатерали на работ на очниот нерв поретко се јавува неоваскуларизација на предниот сегмент на окото, но дека резолуцијата на макуларниот едем трае подолго. Тие понекогаш можат да бидат единствен знак за постоење на претходна (стара) ЦРВО иако постојат и други заболувања кои можат да ги предизвикаат (глауком, хроничен папиледем, менингеом на обвивките на очниот нерв). Откако еднаш ќе се појават тие обично не исчезнуваат, иако можат да се менуваат во дијаметар и локација.¹¹¹

Неоваскуларизација на предниот сегмент на окото (рубеоза) се јавува како последица на исхемичната форма на ЦРВО кај 16-70% од случаите. Таа се јавува во првите 4-7 месеци после оклузијата. Неоваскуларизација на ретината и на очниот нерв после ЦРВО се поретки отколку неоваскуларизација на предниот сегмент и обично се јавуваат подоцна, околу 12 месеци после оклузијата. Без третман, најголем дел од очите кои ќе развијат рубеоза после исхемична ЦРВО завршуваат со неоваскуларен глауком. Се проценува дека 23% од очите со исхемична ЦРВО развиваат неоваскуларен глауком во тек на 15 месеци. Како лоши прогностички знаци за развој на рубеоза се сметаат: зона на капиларна неперфузија поголема од 10 диск-дијаметри, лоша иницијална видна острина (помала од 0,1), како и отсуство на едем на папилата на очниот нерв.¹¹²

Во доцните фази после ЦРВО настанува макуларна атрофија и фиброзирање на ретиналните вени. Иако поретко при хроничен макуларен едем може да се појави и хориоидална неоваскуларизација.

ЦРВО резултира со лош исходот во однос на видната острина. После 3 години, 58% од очите имаат видна острина полоша од 0,2. Се смета дека колку е полоша почетната видна острина, толку е полоша прогнозата во однос на финалната видна острина. CVOS студијата потврдила дека кај нетретирани очи финалната видна острина е обично идентична или полоша од иницијалната видна острина.⁴⁵ И други студии генерално се сложуваат со констатацијата дека кај нетретираната ЦРВО видната острина опаѓа со тек на време, при што полош исход има исхемичната форма на оклузија. Кај неисхемичната форма на ЦРВО постои корелација помеѓу времето на перзистирање на макуларниот едем и финалната видна острина, односно доколку едемот постои повеќе од 3 месеци, тоа резултира со полош исход во однос на видната острина.¹¹³

Може да се заклучи дека клиничката слика кај РВО еволуира во тек на време, при што постојат слаби можности за предвидување на конечниот исход, како во однос на финалната видна острина, така и во однос на појавата на компликации. Заради тоа, потребно е редовно следење на сите пациенти со РВО, се додека не се постигне стабилна финална состојба.

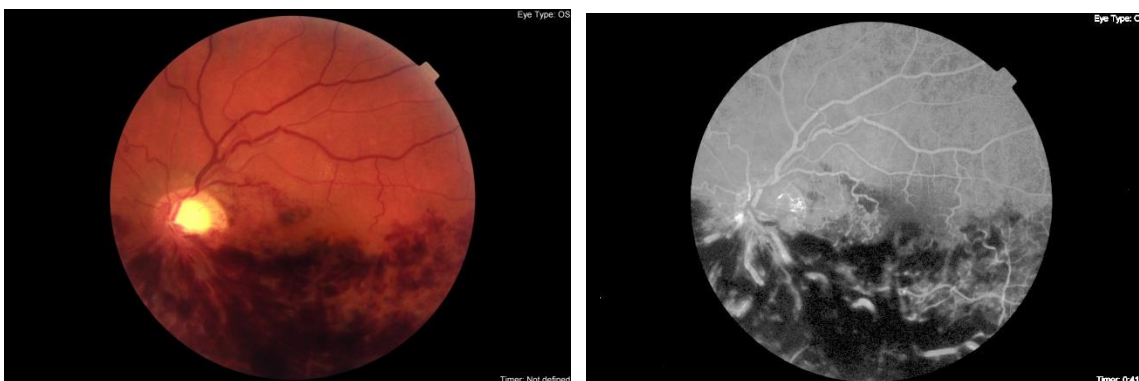
Дијагностички процедури

Флуоресцинска ангиографија

Се до откривањето на оптичката коферентна томографија, фундус флуоресцинската ангиографија (ФФА) беше најчесто користена дијагностичка метода во евалуацијата и третманот на ретиналните венски оклузии. Таа е корисна во проценка на степенот на капиларна неперфузија и степенот на нарушување на крвно-ретиналната бариера. Сепак, во одредени случаи е проследена и со одредени

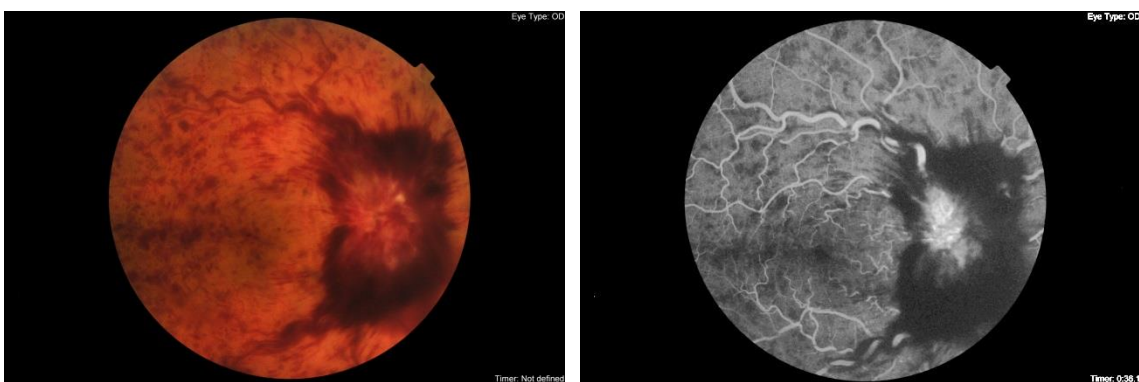
проблеми: кај постарите лица постоење на одреден степен на катаракта, или пак слаба дилатација на пупилата, што дава лош квалитет на фотографиите; потешкотија да се добијат слики од средната и далечната периферија на ретината со конвенционалната ФФА; постоењето на поголема количина на крв, односно интратретиални хеморагии, оневозможува проценка на степенот на капиларна перфузија. Со оглед на тоа дека се работи за инвазивна дијагностичка метода, односно потребно е инјектирање на контраст (флуоресцеин), секогаш постои ризик од појава на несакани ефекти (алергиска реакција на контрастот). Сепак, ФФА сеуште е незаменлива метода во потврдување на дијагнозата и евалуација на евентуалните компликации. Таа е единствена техника која може да даде податоци за васкуларните карактеристики кои можат да имаат прогностичка вредност: макуларен едем, макуларна исхемија, зони на капиларна неперфузија кои можат да доведат до неоваскуларизација.

Кај ГРВО, карактеристичен наод на ФФА е задоцнето полнење на оклудираниот венски крвен сад. Често се присутни и други карактеристики - различен степен на капиларна неперфузија (хипофлуоресценција), блокирање на флуоресценцијата (хипофлуоресценција) заради интратретиални хеморагии, микроанеуризми, екстравазација на контраст (leakage) во случај на постоење на макуларен едем или неоваскуларизација (хиперфлуоресценција). Кај хроничните случаи, после повлекувањето на интратретиалните хеморагии, микроваскуларните промени видливи на ФА може да бидат единствен доказ за претходна ГРВО. Доколку на ФА се прикаже макуларен leakage и цистоиден едем во фовеата, но без знаци за капиларна неперфузија, се смета дека макуларниот едем е причина за губиток на видот. Во ваков случај кај околу 1/3 од пациентите доаѓа до спонтано враќање на дел од видната острина. Но, кај оние пациенти кај кои постои перзистентен едем повеќе од 1 година, помалку е веројатно спонтаното враќање на видот. Доколку постојат клинички знаци за макуларен едем, а на ФФА не се гледа истекување на боја во макуларниот предел, причина за макуларниот едем може да биде макуларната исхемија. Во таков случај најчесто доаѓа до спонтанна ресорпција на макуларниот едем и враќање на дел од видот.¹¹⁴



Слика 8. Фундус фотографија (десно) и флуоресцинска ангиографија (лево) на пациент со ГРВО на долна гранка.

Карактеристичниот ФФА наод кај ЦРВО е сличен со оној кај ГРВО, со таа разлика што промените се локализирани во сите четири сегменти на ретината. И тука може да се забележи задоцнето полнење на венските крвни садови, а обилните интратретинални хеморагии можат да бидат пречка за точна проценка на степенот на капиларна неперфузија. Сепак, ФФА е метода која најмногу помага во диференцијацијата меѓу исхемичната и неисхемичната форма на ЦРВО, што секако има значајна прогностичка и тераписка важност. Обично се смета дека големите зони на капиларна неперфузија (повеќе од 10 диск дијаметри) се индикација за исхемична форма на ЦРВО.



Слика 9. Фундус фотографија (десно) и флуоресцинска ангиографија (лево) на пациент со ЦРВО.

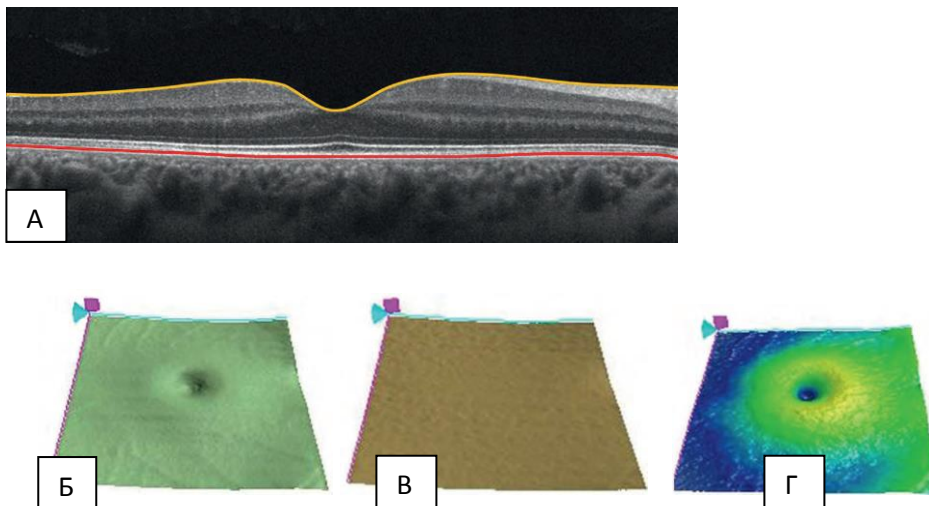
Оптичка кохерентна томографија

Во минатите две децении оптичката кохерентна томографија (Optical coherence tomography - OCT) стана една од есенцијалните алатки во офталмологијата. Нејзината способност да прикаже детална слика на очните структури на неинвазивен начин, *in vivo* и со висока резолуција предизвика револуција во грижата за пациентите. Технологијата на OCT се базира на принципот на ниско-кохерентна интерферометрија, каде што ниско-кохерентни светлосни зраци се насочуваат на целното ткиво, при што рефлектирачкиот зрак се комбинира со втор (референтен) зрак, кој се одделува од оригиналниот светлосен зрак. Резултирачката интерференција се користи за реконструкција на аксијален А-скен, што претставува расејувачка моќ на целното ткиво по должина на светлосниот зрак. На тој начин се добива компилација од А-скенови, секој со различна точка на потекло. Од сите овие А-скенови се реконструира дводимензионална слика со напречен пресек на целното ткиво, познато како Б-скен. OCT апаратите типично користат инфрацрвен светлосен извор со бранова должина од 840 nm. Најновите комерцијални апарати обично имаат аксијална резолуција од 5µm. Латералната резолуција е ограничена од дифракцијата предизвикана од пупилата и нормално изнесува 20 µm. За клинички цели, времето на добивање на сликата е ограничено од способноста на пациентот да избегне движење на окото, што изнесува помалку од 2 секунди.¹¹⁵

Брзината на скенирање на инструментот (бројот на добиени А-скенови во секунда) е основен параметар кој ја детерминира количината на добиени податоци во една OCT снимка. Постарите OCT апарати, познати како time-domain OCT (TD-OCT) имаа ограничена скенирачка брзина на неколку илјади А-скена во секунда. Новите технологии, познати како spectral domain OCT (SD-OCT), Fourier domain OCT (FD-OCT) или high-definition OCT (HD-OCT) се во можност да направат повеќе од 100000 А-скена во секунда, 200 пати повеќе отколку TD-OCT. Исто така поновите апарати даваат можност и за комбинирање на дводимензионалните скенови и добивање на тродимензионални снимки кои даваат детални информации за ретиналните стурктури во поголеми области на ретината. Некои апарати пак имаат можност и за комбинирање и на други imaging техники: фундус фотографија,

флуоресцинска ангиографија, фундус автофлуоресценција. Тоа отвора огромни можности за детален опис и мониторирање на промените во локалната геометрија на ретината.¹¹⁵

Најважен чекор кон клинички корисно, квантитативно регистрирање на ретиналната анатомија е развивање на прецизни и репродуцибилни алгоритми за автоматска идентификација на границите помеѓу одредени ретинални слоеви и други ретинални карактеристики. Тоа резултира со развој на сегментациони мапи, кои овозможуваат визуелизација и квантитативна евалуација на соодветните ретинални структури. Најчесто користен квантитативен параметар од ОСТ снимките е ретиналната дебелина, добиена со сегментирање на membrane limitans interna (ILM) и границата која ја претставува ретиналниот пигментен епител (RPE) (Слика 8). Оваа информација се користи за добивање на површински мапи на ILM и RPE, како и за дводимензионални и тродимензионални мапи за ретиналната дебелина. Овие мапи се многу корисни во описот на девијациите од нормалната анатомија на ретината како и во настанување на промените во тек на време. Тие можат да дадат информација за динамиката на прогресија на болеста, како и за одговорот кон одреден третман врз база на ретиналната анатомија.¹¹⁵

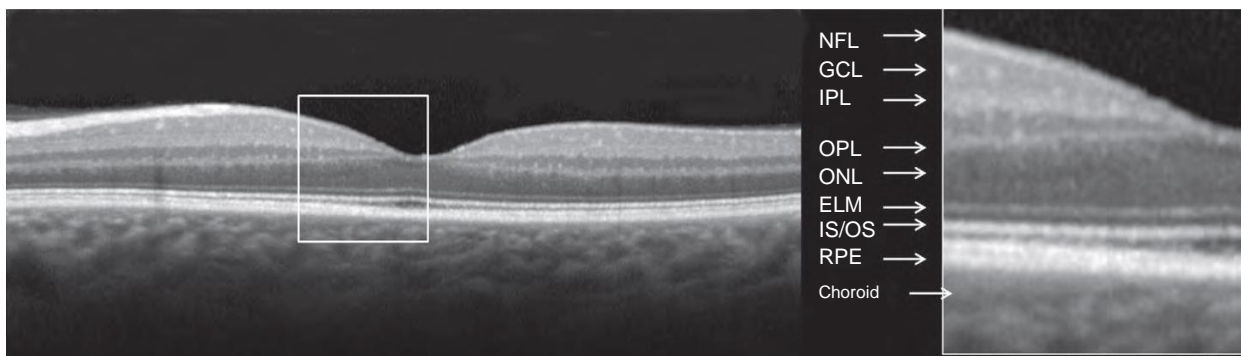


Слика 10. Процес на сегментација: А. В-скен низ центарот на фовеата кај нормална ретина, жолтата линија означува ILM, а црвената RPE; Б. Тродимензионална мапа на ILM; В. Тродимензионална мапа на RPE; Г. мапа на ретиналната дебелина (200x200 скен од SD-ОСТ).

Покрај тоталната ретинална дебелина, развиени се и други квантитативни параметри, како на пример мерење на дебелината на одреден ретинален слој (слој на ганглионски клетки), мерење на ретинални лезии (област на географска атрофија), или пак мерење на деформациите на РПЕ поврзани со појава на друзи. Сето тоа ги прави ОСТ снимките многу корисна нова алатка за квантитативно испитување на ретиналните патологии.¹¹⁵

Снимката на макулата добиена со ОСТ е многу слична со хистолошкиот изглед на макулата и заради тоа уште се нарекува оптичка биопсија *in vivo*. Со зголемување на аксијалната резолуција кај новите ОСТ апарати (5-8 μm) стана возможно да се направи корелација меѓу ОСТ снимката и хистолошките карактеристики на ретината.¹¹⁶

Прв слој кој може да се детектира на секоја ОСТ снимка е ИМ, кој претставува хиперрефлексен слој на витреоретиналната површина. Во самата ретина, слојот на ретинални нервни влакна и плексиформниот слој (внатрешен и надворешен) исто така се хиперрефлективни, додека слојот на ганглионски клетки и нуклеарниот слој (внатрешен и надворешен) се хипорефлективни (Слика 9).¹¹⁷ Иако SD-ОСТ апаратите користат кратка бранова должина од 840 μm што резултира со расејување на светлосниот зрак на ниво на РПЕ, можно е да се добие сигнал од подлабокото хориоидално ткиво и тие информации да се квантифицираат. Спрема податоците добиени од различни SD-ОСТ апарати и користење на мапи за ретиналната дебелина проценето е дека централната макуларна дебелина изнесува околу 256 μm кај нормални очи.¹¹⁸ Сепак, потребно е внимание, бидејќи можни се грешки во автоматското мерење на дебелината кај макуларните заболувања со комплексна морфологија (пр. неоваскуларна макуларна дегенерација), кои ја менуваат способноста на сегментациските алгоритми за детекција на нормалните граници.



Слика 11. Spectral domain optical coherence tomography снимка на нормална ретина. Може да се види повеќеслојната ретинална архитектура и да се идентификува секој слој поединечно. (NFL, nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer; IPL, inner plexiform layer; OPL, outer plexiform layer; ONL, outer nuclear layer; ELM, external limiting membrane; IS/OS, junction of the inner and outer segments of the photoreceptors; RPE, retinal pigment epithelium.)

Кај ретиналните венски оклузии на ОСТ снимката можат да се видат интратретинални цисти, кои се одговорни за зголемување на ретиналната дебелина, често придружени и со серозна аблација на неуросензорната ретина. Ретиналните цисти можат да бидат многубројни и конфлуентни и да формираат големи централни цистоидни простори. Други придружни знаци видливи на ОСТ можат да бидат: витрео-макуларни атхезии, епиретинални мембрани, хиперрефлексивност на задниот слој заради атрофија или фиброза на РПЕ, субретинална фиброза, ламеларна/комплетна макуларна дупка, интратретинални липидни ексудати, интратретинални хеморагии.

ОСТ снимката кај ЦРВО има карактеристичен изглед. Во акутната фаза може да се види зголемена рефлексивност и дебелина на внатрешните слоеви на ретината и соодветно намалена рефлексивност на надворешните слоеви на ретината и слојот на РПЕ/хориоикапиларис. Последователните снимки прикажуваат намалување на рефлексивноста и дебелината на внатрешните слоеви на ретината и зголемена рефлексивност на надворешните ретинални слоеви, РПЕ/хориоикапиларис, што укажува на генерализирана атрофија на неуросензорната ретина како доцен наод. Заради тоа, ОСТ снимката може да помогне во диференцијацијата помеѓу акутна и хронична ЦРВО.

Кај ГРВО, ОСТ снимката прикажува едематозна ретина во внатрешните слоеви (внатрешниот нуклеарен и плексиформен слој и слојот на ганглионски клетки), во вид на хиперрефлексивна трака со зголемена дебелина, што е во контраст со нормалната рефлексивност и дебелина во истите слоеви во незафатената макуларна регија. Пролонгираната исхемија резултира со атрофија на овие слоеви, при што се смета дека слојот на ганглионски клетки е најрезистентен на исхемија (хипоксија). Затоа овој слој на ОСТ снимките останува зачуван дури и во доцните фази, кога може да се види истенчување на внатрешниот плексиформен и нуклеарен слој.¹¹⁹

Други дијагностички методи

Покрај најчесто користените ФФА и ОСТ, во дијагностиката на РВО историски гледано (а и денес) се користат и бројни други дијагностички методи: периметрија, електроретинографија, indocyanine-green нагиографија, color-Doppler ултрасонографија, Laser-Doppler флоуметрија, офталмодинамометрија, витреална флуорофотометрија и др. Најголемиот број од нив се користат пред се во научни цели, со оглед на тоа што се работи за специфични иследувања кои бараат посебна технологија, време и трошоци и затоа се непрактични за употреба во секојдневната клиничка пракса. Периметријата и електроретинографијата, иако поретко, се користат и во третманот на РВО, особено во диференцијацијата меѓу исхемичната и неисхемичната форма на РВО.

Една од најновите дијагностички можности претставува развојот на трета генерација на ОСТ апарати, односно swept-source ОСТ (SS-ОСТ). Тие за разлика од конвенционалните ОСТ апарати користат суперлуминисцентен диоден ласер со кој се постигнува брзина од 100 000 А-скенови во секунда. Исто така имаат и подобрена резолуција од 5 μm . Неговите предности се што можат да го редуцираат ефектот на движењето на окото на пациентот врз квалитетот на сликата што се добива, даваат слика и на подлабоките ткива, како што се хориоидеата и lamina cribrosa (што е особено важно за проценка на аксоналните дефекти кај глаукомот), а

исто така даваат подобри слики кај пациентите со заматување на оптичките медиуми (катаракта).

Друга најнова дијагностичка метода е ОСТ-ангиографијата (ОСТ-А), која е неинвазивна imaging техника која продуцира волуменски ангиографски слики од ретината во неколку секунди. Посебно е значајна кај васкуларните болести на ретината. За разлика од стандардната флуоресцинска ангиографија која е инвазивна метода, ОСТ-А дава податоци и за локалната патологија на ретината (и во однос на структурните промени на крвните садови и во однос на протокот на крв), посебно кај неоваскуларната макуларна дегенерација, артериските и венските оклузии и дијабетичната ретинопатија. Исто така, може да прикаже и промени во хориоидалната циркулација. Кај глаукомот може да даде податоци за перфузијата на очниот нерв. Оваа технологија е сеуште во развој, во однос на клиничката интерпретација на резултатите што се добиваат и нивна квантификација, за што сеуште не постојат многу клинички студии.

Компликации

Исхемија

Исхемијата претставува дисбаланс помеѓу потребата на ткивата од кислород и снабдувањето на истите со кислород. Доколку овој дисбаланс е мал, велиме дека се работи за неисхемична РВО, а доколку таа дискрепанца е голема тоа доведува до појава на исхемична форма на РВО, иако не секогаш може да се најправи јасна разлика меѓу овие две форми. Исхемијата е важна заради компликациите кои следат после неа, а тоа е неоваскуларизацијата на окото, која може да го загрози видот. VEGF кој се произведува во ретината е директно поврзан со исхемијата односно неговите нивоа во витреумот се зголемуваат при исхемија и неоваскуларизација после РВО. Фактот што тој делува на намалување на макуларниот едем и кај исхемични и кај неисхемични форми на РВО укажува дека сите РВО имаат одреден степен на исхемија.¹²⁰

Кај ГРВО, се смета дека иницијално 12-18% од случаите се исхемични, иако тука проценката со помош на ФА е тешка. Најчесто се смета дека се работи за исхемична форма доколку зоната на капиларна неперфузија зафаќа површина повеќе од 5 диск-дијаметри. Исхемијата предизвикува атрофија на внатрешните слоеви на ретината, видлива на ОСТ. Генерално, колку е поголема зоната на исхемија, толку е поголем визикот за појава на неоваскуларизација на ретината. Можна е и конверзија од неисхемична во исхемична форма во околу 15-30% од случаите во период од 1-2 години.^{121,122} Заради тоа, пациентите мора да бидат следени често и во долг период за на време да се открие и третира неоваскуларизацијата.

Кај ЦРВО исхемија доведува до доцни компликации (неоваскуларизација на ретината и неоваскуларен глауком) и генерално е поврзана со полоша видна острина. Околу 85% од исхемичните форми на ЦРВО ќе развијат некој вид на неоваскуларизација во период од 1 година, но и останатите 15% продолжуваат да се развиваат во наредниот период.¹²³ Клиничката разлика меѓу исхемичната и неисхемичната форма е мултидимензионална и зема во предвид повеќе параметри: иницијалната видна острина, количината на интратетинални хеморагии, тежината на макуларниот едем, присуство на релативен аферентен пупиларен дефект (РАПД), зона на капиларна неперфузија на ФА, промени во видното поле, промени на ЕРГ, возраста на пациентот, асоцирани болести (дијабет, хипертензија, кардиоваскуларни болести, глауком). Не сите фактори можат да се испитаат кај секој пациент и не постои универзална формула за дијагноза на исхемична односно неисхемична РВО. Генерално, се смета дека иницијално 25% од ЦРВО се исхемични, а останатите 75% неисхемични. Од нив дополнителни 34% стануваат исхемични во период од 3 години, односно со тек на време околу 50% од сите ЦРВО се исхемични.¹²⁴

Видната острина кај неисхемичните ЦРВО е подобра отколку кај исхемичните. Се смета дека доколку иницијалната видна острина е полоша од 0,1, се работи за исхемична форма. Овие случаи во над 50% развиваат неоваскуларизација на предниот сегмент во првите 8 месеци. Заради тоа, инциденцата на неоваскуларен глауком кај неисхемичните ЦРВО е 1%, а кај исхемичните 60%.⁴⁵ Заради тоа кај сите пациенти со ЦРВО потребно е често и долготрајно следење заради навремен третман на неоваскуларизацијата.

Неоваскуларизација на задниот сегмент на окото

Појавата на нови крвни садови на ретината е во тесна корелација со ретиналната исхемија, при што медијатор за појава на неоваскуларизацијата е зголемената концентрација на VEGF во витреумот. Предуслов за појава на оваа компликација е задниот витреум да е поврзан со ретината и на тој начин делува како „скеле“ за раст на новите крвни садови. Во случаи на задна аблација на стаклестото тело не доаѓа до развој на неоваскуларизација на ретината.¹²⁵ Новите крвни садови се појавуваат на границата помеѓу исхемичната и неисхемичната зона. На ФА, новите крвни садови пропуштаат флуоресцеин (leakage), за разлика од колатералите на ретината и очниот нерв кои не пропуштаат контраст.¹²⁶

Кај ГРВО се смета дека неоваскуларизација на ретината (НВР) се јавува во 25% од случаите, при што поретка е неоваскуларизацијата на папилата на очниот нерв (NVD – neovascularization of the disc) од неоваскуларизацијата на ретината на друго место (NVE – neovascularization elsewhere) од. Од сите очи кои ќе развијат неоваскуларизација, 71% имаат само NVE, 19% имаат и NVE и NVD, а 10% ќе развијат само NVD. Витреална хеморагија се појавува кај околу 7% од сите случаи на ГРВО.¹²⁷ Од оние очи кои равиле неоваскуларизација, 60-90% ќе добијат витреална хеморагија, а доколку неоваскуларизацијата се третира со секторна ласерфотокоагулација (ЛФК) тој процент се намалува на 30%.¹²⁶

Кај ЦРВО процентот на појава на неоваскуларизација на задниот сегмент се движи од 10-26%. Почесто се јавува NVD (22%), отколку NVE (4%).¹²⁸ Доколку се појави неоваскуларизација на ретината, таа обично настанува подоцна (после 12 месеци) од неоваскуларизацијата на предниот сегмент (после 4 месеци).¹²⁹ Третман за оваа компликација е панретинална ласерфотокоагулација на ретината, но и покрај тоа во некои случаи NVE и NVD продолжуваат да се развиваат, при што се јавува витреална хеморагија. Се смета дека таа се јавува кај 7% од сите случаи на ЦРВО.¹³⁴

Неоваскуларизација на предниот сегмент на окото

Неоваскуларизацијата на предниот сегмент, исто како и неоваскуларизацијата на задниот сегмент на окото е последица на ретиналната исхемија, која доведува до зголемување на витреалните концентрации на VEGF. Тие се разликуваат по тоа што е потребна многу повисока концентрација на VEGF за појава на неоваскуларизација на предниот, отколку на задниот сегмент. Бидејќи концентрациите на VEGF се во директна корелација со големината на зоната на капиларна неперфузија (исхемија), неоваскуларизацијата на предниот сегмент се јавува скоро исклучиво кај ЦРВО.

VEGF од витреумот дифундра во очната водичка каде доаѓа во директен контакт со предната и задната страна на ирисот и иридокорнеалниот агол, каде што доведува до неоваскуларизација на овие структури. Процесот понатаму оди кон фиброза на ткивото, формирање на синехии, хеморагија (хифема), опструкција на истекувањето на очната водичка, покачен очен притисок (неоваскуларен глауком), и на крајот завршува со аблација на цилијарното тело, хипотонија и фтиза на булбусот. Антителата на VEGF можат да ја блокираат оваа каскада на настани.¹³⁰

Од патолошки аспект, под дејство на VEGF настанува дилатација на крвните садови на ирисот, формирање на периферни предни синехии, ектропионирање на увеата и покачување на очниот притисок. На крајот се развива неоваскуларна мембрана, која ја препокрива најчесто предната, но понекогаш и задната страна на ирисот. новите крвни садови можат да растат и преку пупилата и да атхерираат со леќата (секлузија на пупилата). Нетретираниите случаи развиваат хеморагија во предната комора (хифема).¹³¹

Од клинички аспект неоваскуларизацијата на предниот сегмент е поделена на неоваскуларизација на ирисот (NVI – neovascularization of iris) и неоваскуларизација на иридо-корнеалниот агол (NVA – neovascularization of angle). Новите крвни садови на ирисот се тортуотични и ирегуларни. Тие најчесто (во 88%) се појавуваат прво на пупиларниот раб, а подоцна во аголот.¹³² Со тек на време тие формираат мрежа и неоваскуларна мембрана. NVI најчесто се открива со биомикроскопија, на тесна зеница, при што многу полесно се детектираат кај светлите очи. NVA се откриваат

со помош на гониоскопија со Goldmann призма. Поспецифична, но и многу поретко изведувана метода е флуоресцинска ангиографија на ирисот и аголот.¹³³

NVI и NVA се јавуваат многу ретко кај ГРВО; процентот на појава на NVI се движи од 0,3-1,6%, за NVA тој е околу 0,5%, додека само 2,2% од сите случаи на ГРВО развиваат неоваскуларен глауком.^{40,134}

Кај ЦРВО, неоваскуларизацијата на предниот сегмент се јавува многу почесто, во околу 33% од случаите со ЦРВО.¹³⁵ И тука таа начесто започнува на пупиларниот раб (44%), во аголот во 12%, а кај 44% може да биде истовремено присутна NVI и NVA.¹³⁶ Времето на појава на оваа компликација значително варира од студија до студија, но од практични причини може да се смета дека 75% од случаите на исхемична ЦРВО ќе развијат неоваскуларизација во првите 3 месеци, 85% во првата година, а останатите ќе продолжат да се развиваат во наредните 2 години. Бидејќи е тешко секогаш да се одреди формата на ЦРВО (исхемична или неисхемична) се препорачува често следење на сите случаи со ЦРВО во првите 6 месеци, со постепено проретчување на контролите потоа, доколку нема знаци за неоваскуларизација. Скоро 70% од сите очи кои ќе развијат NVI и/или NVA потоа прогредираат до неоваскуларен глауком. Од нив без третман, 76% ќе прогредираат до слепило, а 28% до фтиза на булбусот.¹³⁷ Заради тоа најголемиот дел на ретинални специјалисти ги третираат сите случаи на појава на неоваскуларизација на предниот сегмент со панретинална фотокоагулација на ретината. Оваа метода ги уништува селективно слоевите на ретиналниот пигментен епител и фоторецепторите кои се и најголеми конзументи на кислород и со тоа овозможува поголема оксигенација на здравите внатрешни слоеви на ретината. Тоа од своја страна ја намалува продукцијата на VEGF и доведува до регресија на неоваскуларизацијата во период од 5-50 недели.¹³⁸ Во 1,6% од случаите и покрај оваа спроведена терапија доаѓа да развој на неоваскуларен глауком. Покрај оваа метода и анти-VEGF терапијата е ефективна во брза регресија на NVI и NVA, но нејзиниот ефект е пократкотраен и потребно е повторување на третманот во одредени интервали.

Макуларен едем

Макуларниот едем (МЕ) се дефинира како оток во макулата заради зголемено насобирање на течност. Најчесто се детектира со помош на ОСТ, кога е поизразен (над 300 μm) може да се види и со индиректна офталмоскопија. На ФФА најчесто се регистрира како истекување на флуоресцин во доцните фази на ангиограмот, но постојат и случаи каде нема leakage.

Постојат два типа на макуларен едем – вазоген и цитотоксичен. Вазогениот едем настанува заради зголемена пермеабилност на крвните садови и екстравазација на течност во екстрацелуларните простори. Кај цитотоксичниот едем, заради макуларна исхемија, настанува ткивна некроза со интрацелуларен едем, а подоцна и екстрацелуларен едем, заради прекин на клеточните мембрани. Се смета дека овој тип на едем често спонтано се ресорбира.

Во случај на ГРВО, неколку фактори се поврзани со тежината на макуларниот едем: VEGF, интерлеукин 6 (IL-6), VEGF рецептор 2 (VEGFR-2), интерцелуларна адхезиона молекула 1 (ICAM-1). Кај ГРВО со МЕ, витреалните нивоа на VEGF се значително повисоки од серумските нивоа, при што истите значително варираат во зависност од степенот на исхемија. Се смета дека во некои случаи МЕ е последица и на друг фактори, а не на VEGF, бидејќи е докажано дека анти-VEGF терапијата не доведува до повлекување на макуларниот едем во сите случаи.

Околу 60% од сите ГРВО развиваат макуларен едем, при што само кај 30% од нив доаѓа до спонтана резолуција на едемот, но без значително подобрување на видната острината без третман.⁹³ Третманот со макуларен гريد-ласер фотокоагулација дава малку подобар исход во однос на видната острината од природниот тек на болеста.¹²⁶ Интравитреалните анти-VEGF инјекции даваат значително подобра видна острината од природниот тек на болеста.¹³⁹

ЦРВО се многу почесто пропратени со макуларен едем, односно тој се јавува кај околу 95% од случаите.¹⁴⁰ На ОСТ снимка тој има изглед на цистични простори во внатрешниот и надворешниот нуклеарен слој, но исто така видлив е и едем на слојот на нервни влакна. МЕ кај ЦРВО без третман перзистира и подолго од 1

година, а до спонтана резолуција може да дојде кај 30% од случаите, но после период од 2 години. Тука најчесто не доаѓа до спонтано подобрување на видната острина заради постоење на трајни промени во макулата: макуларна дупка, неуроретинална и РПЕ фиброза и атрофија.

Третман на ретиналните венски оклузии

Историски гледано, третманот на РВО главно се базирал на две основни насоки: делување на патогенетските механизми кои довеле до оклузијата, односно третман на процесот на тромбоза и третман на постоечките компликации кои го загрозуваат видот.

Во групата на медицински третмани за реверзија на тромбозата биле испитувани и применувани повеќе видови терапии. Секако, тие можеле да бидат применети само во акутната фаза на болеста.

Антикоагулантната терапија била најмногу применувана во 50-те години од минатиот век. Биле применувани повеќе системски лекови за третман на тромбозата: варфарин, аспирин, нискомолекуларен хепарин, тичлопидин, берапрост и други.^{141,142} Долгорочно оваа терапија не само што не се покажала ефективна, туку во одредени случаи се покажала и како ризична бидејќи била поврзана со системски компликации и зголемување на интравитреалните хеморагии.¹⁴³

Со иста цел била применувана и системска тромболитична терапија. И тука во употреба биле неколку системски лекови: интравенска стрептокиназа, урокиназа, интравенски ткивен плазминоген активатор. И оваа терапија се покажала како неефективна, а ризиците од појава на системски и очни хеморагии биле поголеми од добиениот бенефит во однос на подобрување на параметрите поврзани со РВО.^{144,145}

Изоволуменската хемодилуција имала за цел да ја намали вискозноста на крвта, преку замена на крвта со плазма експандери и на тој начин да ја подобри ретиналната циркулација и оксигенација. Заради логистички причини, слаба ефикасност во однос на подобрување на видната острина, како и заради можните

системски несакани ефекти, и оваа терапија не завземала поголемо место во третманот на РВО.¹⁴⁶

Во денешно време третманот на РВО главно се базира на третман на постоечките компликации од болеста – третман на макуларниот едем и третман на интраокуларната неоваскуларизација.

Третман на макуларниот едем

Во третманот на макуларниот едем како последица на РВО се применуваат и испитуваат повеќе методи: интравитреални инјекции и импланти на кортикостероиди, интравитреални инјекции на анти-VEGF агенси, хипербарична оксигенација, парс-плана витректомија, хориоретинални анастомози, тромболиза, интравитреални инјекции на плазмин, грид-ласер фотокоагулација и др. Сите тие имаат различни механизми на дејство, но се со различна ефективност во подобрувањето на видната острина и во превенцијата на појава на компликации.

Грид-ласер фотокоагулацијата на макуларниот едем ја подобрува оксигенацијата на внатрешните слоеви на ретина, преку деструкција на клетките на ретиналниот пигментен епител и фоторецепторите кои се сметаат за најголеми конзументи на кислород.¹⁴⁷ Исто така, тоа ја намалува продукцијата на VEGF и ICAM-1 што од своја страна делува повољно на макуларниот едем. Сето ова има перзистентен ефект на зголемена оксигенација на ретината и долгорочно намалување на васкуларната пермеабилност.³⁵

Витректомијата делува на макуларниот едем преку неколку механизми: ја отстранува витрео-макуларната тракција, го отстранува медиумот за раст на нови крвни садови, ги отстранува цитокините кои ја зголемуваат капиларната пропустливост, особено ја намалува концентрацијата на VEGF, ја подобрува ретиналната оксигенација и ресорпцијата на крв и екстрацелуларна течност од ретината.¹⁴⁸

Плазминот е серин-протеаза која е вклучена во процесот на протеолиза. Кога ќе се инјектира интравитреално доведува до задна аблација на стаклестото тело,

преку протеолиза на фибринот, ламининот и фибронектинот. Тоа суштински ги дава истите ефекти како и витректомијата, но без ризикот од хирургија.¹⁴⁹

Ткивниот плазминоген активатор е тромболитичен агенс кој доведува до трансформација на плазминогенот во плазмин само на местата каде има формирано фибрински тромби. Има предност пред другите фибринолитици, заради тоа што може да доведе до лиза и на старите тромби. Неговата интравитреална апликација делува преку индукција на задна витреална аблација, подобрена оксигенација на витреумот, но не е докажано дека има директно тромболитичко дејство.¹⁵⁰

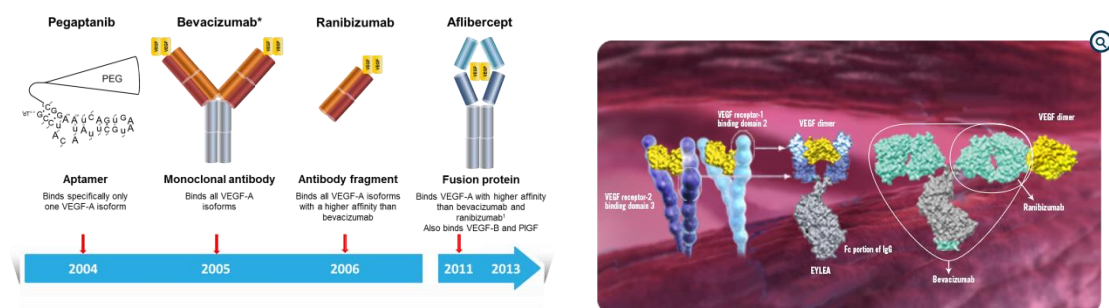
Интравитреалните и периокуларните кортикостероиди делуваат на намалување на макуларниот едем преку инхибиција на експресијата на цитокините и хемокините како што се: васкуларниот ендотелиален фактор на раст (VEGF), тумор-некрозирачкиот фактор- α (TNF- α), интрацелуларната адхезиона молекула-1 (ICAM-1), макрофаго-инхибирачкиот протеин-1 β (MIP-1 β), и интерлеукин-1 β (IL-1 β). Тоа доведува до повторно воспоставување на крвно-ретиалната бариера и намалена експресија на инфламаторните маркери. Тие исто така можат да имаат и неуропротективен ефект. Кај некои очи тие доведуваат до зголемување на интраокуларниот притисок што од своја страна го намалува макуларниот едем.¹⁵¹

Интравитреалните анти-VEGF агенси доведуваат до блокирање ефектите на VEGF како што се ангиогенезата и зголементата вазопермеабилност. VEGF „фамилијата“ вклучува неколку форми: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, плаценталниот фактор на раст (PGF). Од нив најважен е VEGF-A за кој е докажано дека директно учествува во ангиогенезата, а во последно време такви информации постојат и за PGF. VEGF-A постојат кај човекот во неколку изоформи (121, 145, 165, 189 и 206) од кои во офталмолошки цели најважни се 121 и 165 (број на аминокиселини во секретираниот протеин).¹⁴⁷ VEGF е хепарин-врзувачки димерен гликопротеин со дисулфидно-поврзани подединици. VEGF 121 е целено солубилен и не е врзан со екстрацелуларниот матрикс. VEGF 165 делумно е врзан за екстрацелуларниот матрикс и е основната изоформа одговорна за развој на патолошка ретиална ангиогенеза. За останатите две форми, VEGF-B, VEGF-C, се смета дека имаат улога во туморската ангиогенеза и развојот на лимфниот систем.¹⁶¹

VEGF се врзува за два рецептори на површината на ендотелните клетки: VEGFR-1 и VEGFR-2, кои спаѓаат во групата на тирозин кинази. Со врзувањето на VEGF за рецепторите се активираат различни интрацелуларни сигнал-трансдукциски патеки. Идентификувани се најмалку 46 сигнални молекули кои подлежат на фосфорилација како резултат на врзувањето на VEGF со рецепторите. VEGF регулира неколку функции на ендотелните клетки, вклучувајќи пролиферација, диференцијација, пермеабилност, васкуларен тонус и продукција на вазоактивни молекули. Една од патеките кои доведува до клеточна пролиферација е иницирана со активација на фосфолипаза C γ (PLC γ), која се врзува директно за VEGFR-2. PLC γ тогаш доведува до хидролиза на фосфоинозитол 2 фосфат (PIP2) во плазматската мембрана и продуцира сигнал-трансдукциски молекули диацилглицерол (DAG) и инозитол трифосфат (IP3). DAG е вклучен во активација на неколку патеки, на пример, тој ја активира β -формата на протеин-киназа C (PKC β) која доведува до фосфорилација и активација на Raf1/MEK патеката и стимулација на ендотелна клеточна пролиферација. Сето ова укажува дека VEGF е централен агенс во активацијата на неколку интрацелуларни патеки кои предизвикуваат ангиоген одговор, при што анти-VEGF терапијата е основна анти-ангиогена стратегија.¹⁶²

VEGF исто така доведува до зголемена продукција во ендотелот на азотен оксид кој делува како вазодилататор. Анти-VEGF лековите го блокираат овој ефект и со тоа делуваат вазоконстрикторно, што доведува до намалување на макуларниот едем независно од ефектот на намалување на васкуларната пермеабилност.^{152,153}

Во моментот постојат неколку анти-VEGF агенси кои се употребуваат во третманот на РВО: бевацизумаб, пегаптаниб, ранибизумаб и афлиберцепт (слика 12).



Слика 12. Молекуларна градба на анти-VEGF агенси кои во моментот се користат во третманот на макуларниот едем кај РВО.

Бевацизумаб е хуманизирано моноклонално антителио кое се врзува за сите изоформи на VEGF-A, кој првично бил одобрен за употреба кај колоректалниот канцер, но во офталмологијата се употребува off-label.¹⁵⁴ Пегаптаниб е аптамер кој се врзува исклучиво за VEGF 165 изоформата.¹⁵⁵ Ранибизумаб е фрагмент од хуманизирано моноклонално антителио (Fab) кој исто така се врзува за сите изоформи на VEGF-A.¹⁵⁶ Афлиберцепт е фузирачки протеин составен од главните врзувачки домени од VEGF рецепторите 1 и 2, поврзани за Fc делот од хуманиот имуноглобулин Г. Тој се врзува за сите изоформи на VEGF-A, како и за PGF. Во моментот ранибизумаб и афлиберцепт се лекови за кои постои одобрување за третман на РВО. За нив постојат бројни студии кои ја докажуваат нивната безбедност и ефикасност во третманот на РВО, иако сеуште не постојат стандардизирани шеми за третман кај оваа индикација. Бевацизумабот, иако не е одобрен за употреба конкретно за оваа индикација, неговата употреба е широко распространета во светот, пред се заради економски причини, односно неговата цена при употреба во офталмологијата е многукратно помала од онаа на регистрираните препарати. Од неговата првична употреба за оваа индикација во 2005 година па до денес, спроведени се многубројни студии кои ја потврдуваат неговата безбедност и ефикасност, но и споредливост со добиените резултати со регистрираните препарати (Слика 11). Заради тоа неговата употреба е препорачана во водичите за третман на РВО на многу офтамолошки здруженија (Британското, Германското и др.)

TABLE 1. VISUAL ACUITY IMPROVEMENT IN PATIENTS ENROLLED IN PROTOCOL T, 2-YEAR DATA				
Anti-VEGF Agent	Dose	Overall Letters Gained at 2 years	Letters Gained at Year 2 in Patients With 20/32 to 20/40 Baseline VA	Letters Gained at Year 2 in Patients With 20/50 to 20/320 Baseline VA
Aflibercept	2 mg	12.8 letters	7.8 letters	18.1 letters
Bevacizumab	1.25 mg	10 letters	6.8 letters	13.3 letters
Ranibizumab	0.3 mg	12.3 letters	8.6 letters	16.1 letters
			<i>P</i> values	<i>P</i> values
			<i>P</i> > .10 for all interactions	aflibercept vs bevacizumab: <i>P</i> = .02 aflibercept vs ranibizumab: <i>P</i> = .18 ranibizumab vs bevacizumab: <i>P</i> = .18
Abbreviation: VA, visual acuity.				

Слика 13. Споредба на анти-VEGF агенсите во однос на нивната ефикасност (превземено од National Eye Institute, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net))

Третман на интраокуларната неоваскуларизација

Панретиналната ласер-фотокоагулација (ЛФК) кај пролиферативната ретинопатија после РВО делува преку зголемување на концентрациите на кислород во внатрешните слоеви на ретината и намалување на концентрациите на VEGF¹⁵⁷. Витреалните нивоа на VEGF опаѓаат после панретинална ЛФК заради неоваскуларизација на предниот сегмент кај РВО.¹⁵⁸ Секторната ЛФК врши констрикција на ретиналните вени и колатералите во третираниот сектор.¹⁵⁹ ЛФК ја намалува продукцијата на VEGF, со што се стабилизира крвно-ретиналната бариера. Секторната ЛФК исто така е ефективна кај серозната макуларна аблација кај ГРВО, која ја опфаќа средната периферија но не и макулата, преку стимулирање на механизмот на пумпа на РПЕ.¹⁶⁰

Витректомијата исто така предизвикува регресија на неоваскуларизацијата на ретината преку отстранување на витреалниот медиум потребен за раст на нови крвни садови.¹⁶³ Но доколку истовремено не се примени и некоја од другите интервенции (панретинална ЛФК и/или анти-VEGF) останува ризикот за развој на неоваскуларизација на предниот сегмент и покрај изведената витректомија.

Мотив за изработка на студијата

1. Високата инциденца на ретиналните венски оклузии, како и големиот функционален губиток кај овие пациенти изразен преку драстичното намалување на видната острина заради макуларниот едем, ја актуелизира потребата од наоѓање на нов и поефикасен третман на оваа состојба.
2. Во моментов во светски рамки не постои консензус околу терапискиот протокол за третман на макуларниот едем кај РВО со антиангиогените агенси.
3. Во Република Македонија антиангиогените агенси во офталмологијата почнаа да се применуваат во последните 5 години, во третман на повеќе болести (макуларна дегенерација, дијабетична ретинопатија, ретинални венски оклузии и др.), но досега не се спроведени поопсежни студии за нивниот ефект во третманот на овие заболувања во нашата популација.

Цели

1. Евалуација на ефикасноста на интравитреалната апликација на бевацизумаб во третманот на макуларниот едем како резултат на оклузија на централната ретинална вена и нејзините гранки;
2. Проценка на степенот на подобрување на најдобро корегирана видна острина;
3. Евалуација на намалувањето на централната фовеална дебелина (ОСТ Macula);
4. Проценување на фреквенцијата на појава на компликации.

Материјал и методи

Беше спроведена интервенциона, нерандомизирана, проспективна студија на пациенти со макуларен едем како последица на ретинална венска оклузија (централна или на гранка). Пациентите беа третирани и следени во текот на 12 месеци во Специјализираната болница за офталмологија „Европска очна болница“ во Скопје, во периодот 2013-2016 година. Сите пациенти беа информирани за употребата на бевацизумаб off-label и потпишаа согласност за интервенцијата.

Во студијата беа вклучени пациенти по следните критериуми:

1. Мажи или жени постари од 18 години;
2. Постојење на макуларен едем како последица на ретинална венска оклузија, потврдено со Флуоресцеинска ангиографија и Оптичка кохерентна томографија (ОСТ – Optical Coherence Tomography)
3. Централна фовеална дебелина од најмалку 250 микрони, дијагностицирана со Оптичка кохерентна томографија на макулата.
4. Негативен тест за бременост пред вклучување во студијата за жени во репродуктивен период, кои мора да се обврзат на користење на медицински прифатен контрацептивен метод за целото времетраење на учество во студијата.
5. Да не постои алергија на флуоресцеин.
6. Потпишана информирана согласност.

Ексклузиони критериуми беа следните:

1. Макуларен едем како последица на кои било други болести, како што се: дијабетична ретинопатија, хипертензија, јукстафовеоларна телеангиектазија и др.;
2. Било каков претходен третман за макуларен едем (фотокоагулација, витректомија, триамцинолон, радијална оптичка неуротомија и др.) во испитуваното око;

3. Било која очна болест која може да биде поврзана со зголемено / високо ниво на VEGF (сенилна макуларна дегенерација, дијабетична ретинопатија, увеитис и др.)
4. Системски болести кои можат да бидат поврзани со зголемено / високо ниво на VEGF (на пример, тумори).
5. Историја на мозочни васкуларни епизоди (мозочен удар), *angina pectoris* или миокарден инфаркт во последните 3 месеци пред вклучување во студијата;
6. Бременост или доење.
7. Преосетливост (позната или суспектна) на бевацизумаб, неговите помошни супстанции или било кои поврзани молекули.
8. Неконтролирана хипертензија, рефрактерна на медицински третман.
9. Тракциона макулопатијата и / или епиретинална мембрана дијагностицирана со Оптичка кохерентна томографија.
10. Заматување на медиумите кое не дозволува прецизен преглед и/или испитување/фотографирање на фундусот (пр. катаракта, витрит, крварење во стаклесто тело).
11. Претходната медицинска историја за очни болести како што се: вирусни инфекции, воспаленија, централна серозна хориоретинопатија, аблација на ретината или било која друга болест која може да има влијание на видната острина.
12. Присуството на фовеална атрофија, тешки пигментни промени, густе субфовеални хеморагии, конфлуентни субфовеални тврди ексудати или било која друга состојба која може да влијае на функционалното опоравување на макуларниот едем.
13. Катаракта која може да биде одговорни за дополнителна загуба на видната острина повеќе од 2/10.
14. Надворешни очни болести, активни во време на вклучување: конјунктивитис, блефаритис, улкус и др.

Прв преглед беше извршен при вклучување во студијата, при што беа земени анамнестички податоци за времето на настанување на губитокот на видот, претходни болести на очите (операции/интервенции), постоење на други заболувања: кардиоваскуларни, НТА, дијабет и др., како и моменталната медикаментозна терапија

(локална и системска). Исто така, пред првата инјекција беа одредени следните лабораториски параметри: диференцијална крвна слика (тромбоцити), гликемија, липиден статус, крвен притисок.

Од офталмолошкиот статус беа одредени:

- видната острина со и без корекција, изразена во Snellen-ови децимални единици;
- интраокуларниот притисок (ИОП), измерен со неконтактна воздушна метода (Topcon non-contact tonometer)
- преглед на предниот сегмент со директна биомикроскопија
- преглед на задниот сегмент со индиректна офталмоскопија (биомикроскопија со помош на неконтактна лупа (90D), со опис на оклузијата (на централна ретинална вена или на гранка) и наодот на фундусот.
- потврда на дијагнозата со оптичка кохерентна томографија на макулата (OCT Macula) (Topcon 3D OCT-2000) Од снимката беа добиени податоци за централна фовеална дебелина во μm .
- фундус флуоресцинска ангиографија (FFA) (Topcon TRC-50DX Mydriatic Retinal Camera)

Кај пациентите кои ги исполнуваа инклузионите критериуми беше аплицирана интравитреална инјекција на бевацизумаб (1,25 mg/0,05 ml).

Бевацизумаб е хуманизирано моноклонално антителио кое се врзува директно за сите изоформи на VEGF-A на две врзувачки локации и на тој начин формира протеински комплекс. Тој го спречува врзувањето на VEGF за VEGF рецепторот и на тој начин, преку намалување на концентрацијата на VEGF ја инхибира ангиогенезата. Се смета дека неговиот полуживот во витреумот е 20 дена, заради што има подолготрајно дејство и бара поретка апликација во споредба со ранибизумаб (полуживот од 3 дена). За сметка на тоа, подолго време се задржува во организмот (clearance од 100 дена). Исто така има висока безбедносна доза, односно ретинална токсичност се јавува кај дози повисоки од 3,5 mg.

Апликацијата на бевацизумаб беше изведена во операциона сала, во стерилни услови. Пред апликацијата беше аплициран локален анестетик, пропракаин

хидрохлорид во вид на капки (Sol. Alcaine 0,5%, Alcon Couvreur, Belgium). Беше поставен ретракор на капаците и направена дезинфекција на окото со повидон јод. Пациентот беше инструктиран да гледа во спротивен правец од местото на инјекција Со 30-gauge игла лекот беше аплициран во инферо-темпоралниот квадрант низ pars-plana, на 3,5-4 mm од лимбусот, Иглата беше насочена трансконјунктивално и трансклерално кон центарот на булбусот при што растворот беше полка инјектиран во центарот на витреалната празнина. Веднаш после извлекувањето на иглата на местото на инјекција беше поставен стерилен тупфер со цел да се спречи рефлукс. Дигитално беше проверен интраокуларниот притисок. Беше препишана локална антибиотска терапија, моксифлоксацин хидрохлорид (Sol. Vigamox 0,5%, Alcon Couvreur, Belgium) во траење од 2 недели.

Постоперативен контролен преглед беше извршен после една недела, при што беше контролиран интраокуларниот притисок и постоење на знаци за инфекција.

Во тек на контролниот преглед на 1 месец беше одредена видната острина и беа направени контролни OCT Macula снимки. Кај пациентите кај кои имаше подобрување во најдобро корегираниот видната острина и намалување на централна фовеална дебелина од најмалку 30% после една инјекција, натамошни инјекции беа аплицирани по потреба, во зависност од функционалниот и анатомскиот одговор. Кај пациентите кај кои немаше клинички значајно подобрување во НКВО и намалување на централна фовеална дебелина од најмалку 30%, беа аплицирани уште 2 интравитреални инјекции на бевацизумаб, на растојание од 6 недели. Кај пациентите кај кои после првата инјекција немаше никаков одговор на третманот или имаше влошување на НКВО, натамошниот третман со анти-VEGF беше прекинат.

Кај сите пациенти со исхемични зони на ретина докажани со ФФА беше направена ласерска фотокоагулација (ЛФК) на ретината, која не ја опфаќаше макулата. ЛФК (секторна или панретинална) беше направена 1 месец после завршувањето на интравитреалната терапија

При контролните прегледи на 3, 6 месеци и 1 година беа направени следните испитувања: проверка на видната острина, ИОП, опис на фундусот, централна

фовеална дебелина (ОСТ). Беше следена и регистрирана појавата на компликации од болеста: неоваскуларизација на ретината, неоваскуларизација на предниот сегмент, секундарен глауком, епиретинални мембрани во макулата, витреална хеморагија и др.

Пациентите во третираната група беа поделени во две подгрупи:

1. Пациенти со централна ретинална венска оклузија (ЦРВО)
2. Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија (ГРВО)

Покрај третираната група беше следена и контролна група на пациенти кои ги исполнуваа истите критериуми и кои беа следени под истите услови, но под конзервативна терапија:

- Табл. Пентоксифилин, s. 3x1
- Табл. Ацетазоламид, s. 3x1 (КАИ инхибитори)
- Третман на постоечките ризик фактори (контрола на гликемија, липидемија, хипертензија, глауком, хиперкоагулабилни состојби)
- Мониторинг за појава на компликации од болеста

И во оваа група кај сите пациенти со исхемични зони на ретина докажани со ФФА беше направена ласерска фотокоагулација на ретината, која не ја опфаќаше макулата, со цел спречување на појава на компликации.

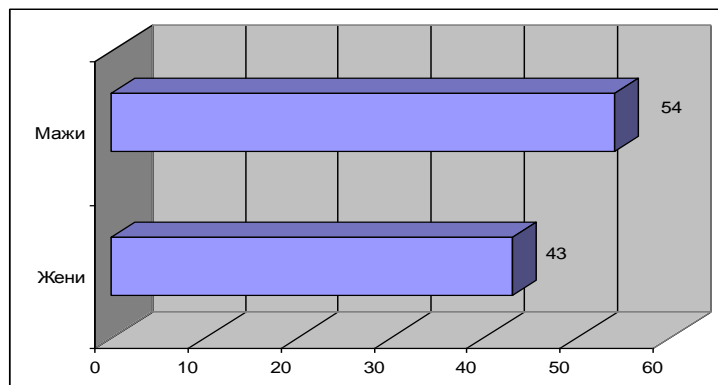
Резултати

1. Испитувана група

Испитуваната група ја сочинуваат 88 пациенти од кои 43 (48,86%) жени и 45 (51,14%) мажи (табела 1. и графикон 1.).

Табела 1. Пол на пациентите

Пол	Број	Кумулативно	
		Број	%
Жени	43	43	48,86
Мажи	45	88	100,00

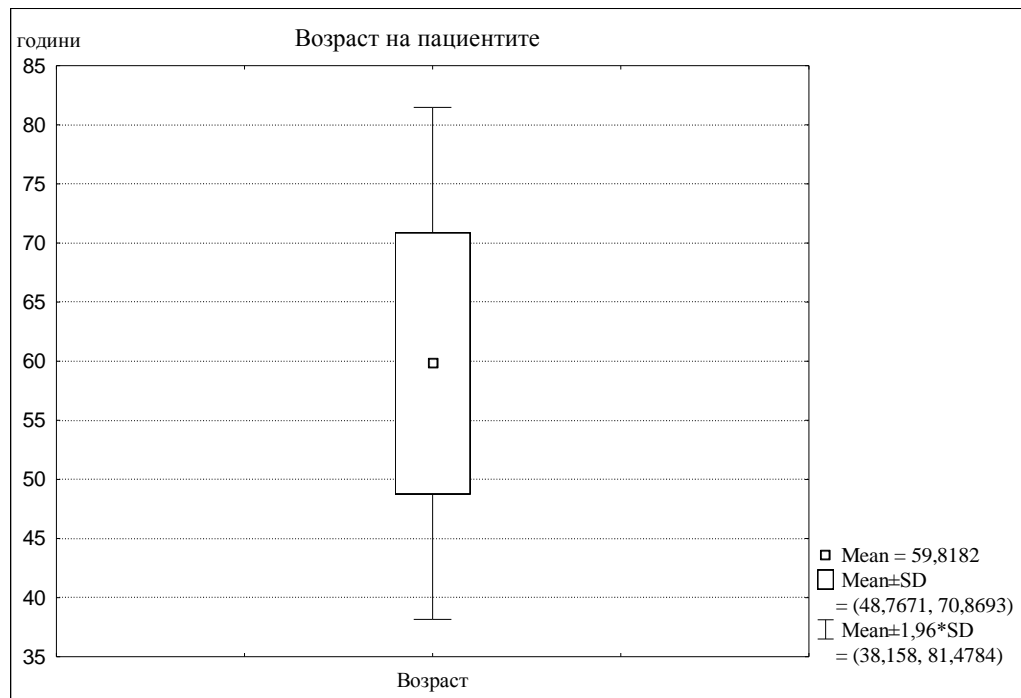


Графикон 1

На табела 2. и графикон 2. прикажана е дескриптивна статистика на возраста на пациентите во испитуваната група. Возраста на пациентите варира во интервалот $59,82 \pm 11,05$ години, $\pm 95,99\%$ КИ: 57,48-62,16; минималната возраст изнесува 18 години, а максималната возраст изнесува 88 години.

Табела 2. Возраст на пациентите

Возраст	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Години	88	59,82	57,48	62,16	18	88	11,05



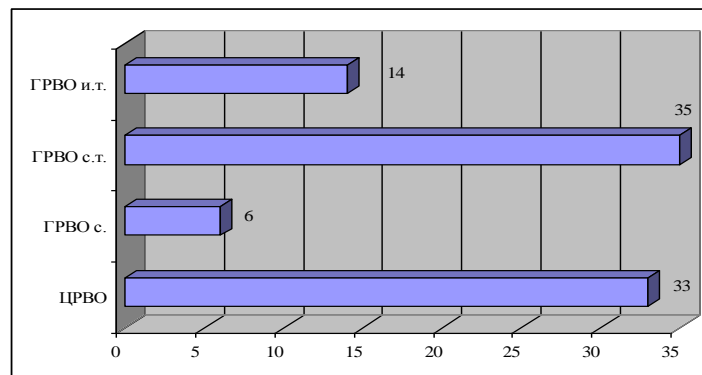
Графикон 2

На табела 3. и графикон 3. прикажана е во проценти структурата на типот на ретиналната венска оклузија.

Од вкупно 88 пациенти, 33 (37,50%) пациенти имале централна ретинална венска оклузија, 6 (6,82%) пациенти имале оклузија на горна гранка, 35 (39,77%) пациенти имале оклузија на горна темпорална гранка, а 14 (15,91%) пациенти имале оклузија на долна темпорална гранка.

Табела 3. Тип на ретинална венска оклузија

Тип	Број	Кумулативно Број	%	Кумулативно %
ЦРВО	33	33	37,50	37,50
ГРВО с.	6	39	6,82	44,32
ГРВО с.т.	35	74	39,77	84,09
ГРВО и.т.	14	88	15,91	100,00



Графикон 3

1.1 Пациенти со централна ретинална венска оклузија

На табела 4 и графикон 4 прикажана е дескриптивна статистика на видната острина кај пациентите во испитуваната група со централна ретинална венска оклузија, при прием, контрола на 1 недела, контрола на 1 месец, контрола на 3 месеци, контрола на 6 месеци и контрола на 1 година.

При приемот на пациентите видната острина варира во интервалот $0,065 \pm 0,108$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,027-0,103; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 0.400 единици.

На првата постоперативна контрола – 1 недела после интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,136 \pm 0,174$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,074-0,198; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 0.600 единици.

На контролниот преглед 1 месец по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,168 \pm 0,197$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,098-0,238; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 0.600 единици.

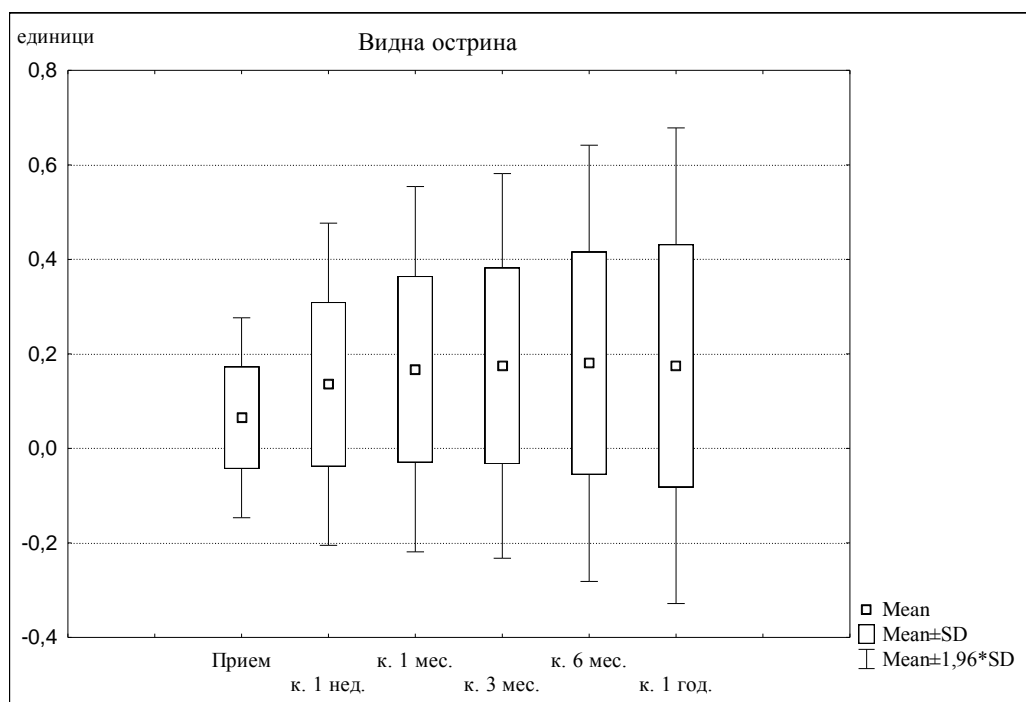
На контролниот преглед 3 месеци по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,175 \pm 0,208$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,101-0,248; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 0.700 единици.

На контролниот преглед 6 месеци по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,180 \pm 0,236$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,097-0,264; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 0.900 единици.

На контролниот преглед 1 година по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,175 \pm 0,257$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,084-0,266; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 1.000 единица.

Табела 4. Видна острина

Видна острина	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	33	0,065	0,027	0,103	0,001	0,400	0,108
к. 1 нед.	33	0,136	0,074	0,198	0,001	0,600	0,174
к. 1 мес.	33	0,168	0,098	0,238	0,001	0,600	0,197
к. 3 мес.	33	0,175	0,101	0,248	0,001	0,700	0,208
к. 6 мес.	33	0,180	0,097	0,264	0,001	0,900	0,236
к. 1 год.	33	0,175	0,084	0,266	0,001	1,000	0,257



Графикон 4

Во анализата на разликата на видната острина во релацијата прием, контрола на 1 недела, контрола на 1 месец, контрола на 3 месеци, контрола на 6 месеци, контрола на 1 година, за ANOVA Chi Sq. (N = 33, df = 5) = 55,34 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика (табела 4.1).

Табела 4.1 Разлика / Видна острина / Централна ретинална венска оклузија

Видна острина	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
Прием	1,848	61,000	0,065	0,108
к. 1 нед.	2,970	98,000	0,136	0,174
к. 1 мес.	3,879	128,000	0,168	0,197
к. 3 мес.	4,258	140,500	0,175	0,208
к. 6 мес.	4,045	133,500	0,180	0,236
к. 1 год.	4,000	132,000	0,175	0,257

Видната острина кај пациентите со централна ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=3,26$ и $p < 0,01$ ($p=0,001$) значајно е поголема во однос на видната острина при прием на пациентите (табела 4.2).

Табела 4.2 Разлика / Видна острина / Прием & Контрола на 1 година

Видна острина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	33	60,00	3,26	0,001

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија на 25 (75,76%) пациенти дадени се 1-2 интравитреални инекции на Bevacizumab (Avastin), а на 8 (24,24%) пациенти дадени се 3 и > интравитреални инекции на Bevacizumab

(Avastin). Минимален број на дадени интравитреални инекции е една, а максимален број на дадени инекции е четири.

За $Z=-0,11$ и $p>0,05$ ($p=0,92$) нема значајна разлика во видната острина после 1 година од интервенцијата помеѓу пациентите од група 1 (дадени 1-2 инекции Avastin) и пациентите од група 2 (дадени 3 и > инекции Avastin) (Табела 4.3).

Табела 4.3 Разлика / Видна острина / Контрола на 1 година

Група 1(1-2 инекции Avastin) & Група 2 (3 и > инекции Avastin)

Видна острина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	422,50	138,50	97,50	-0,11	0,92	25	8

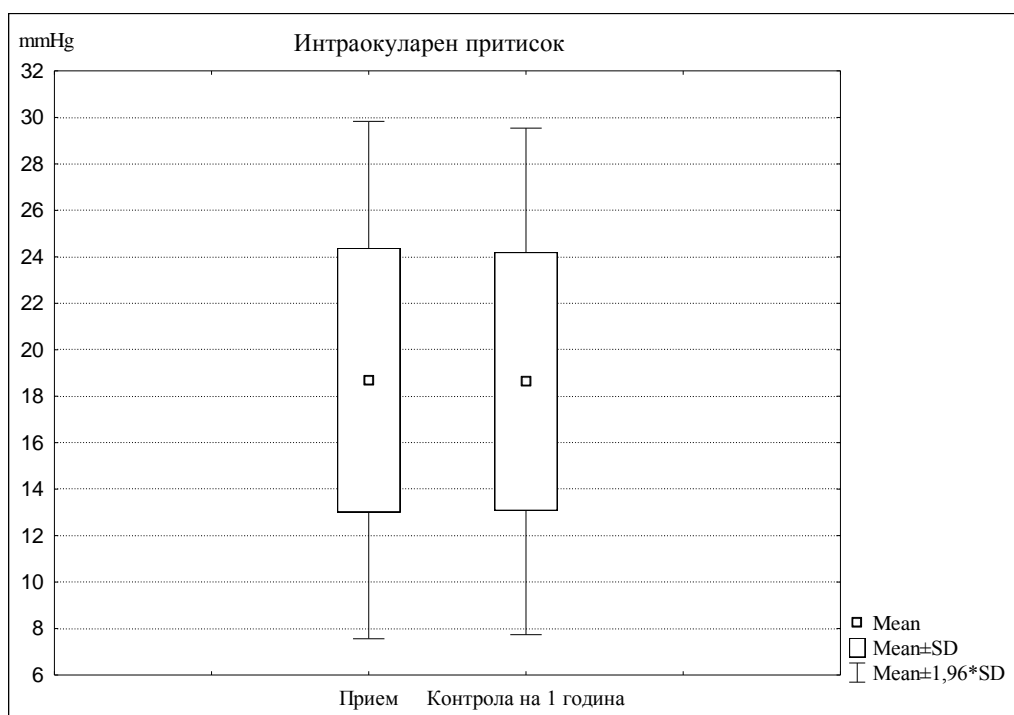
На табела 5. и графикон 5. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од интраокуларниот притисок кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

При приемот интраокуларниот притисок варира во интервалот $18,70 \pm 5,68$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 16,68-20,71; минималната вредност изнесува 11 mmHg а максималната вредност изнесува 44 mmHg..

Една година после интервенцијата интраокуларниот притисок варира во интервалот $18,64 \pm 5,56$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 16,68-20,61; минималната вредност изнесува 11 mmHg а максималната вредност изнесува 40 mmHg..

Табела 5. Интраокуларен притисок

Интраокуларен притисок	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	33	18,70	16,68	20,71	11	44	5,68
Контрола на 1 година	33	18,64	16,66	20,61	11	40	5,56



Графикон 5

Интраокуларниот притисок кај пациентите со централна ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=0,16$ и $p>0,05(p=0,87)$ незначајно е понизок во однос на интраокуларниот притисок при прием на пациентите (табела 5.1).

Табела 5.1 Разлика / Интраокуларен притисок / Прием & Контрола на 1 година

Интраокуларен притисок	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	33	196,00	0,16	0,87

За $Z=0,34$ и $p>0,05(p=0,74)$ нема значајна разлика помеѓу вредностите на интраокуларниот притисок после 1 година од интервенцијата помеѓу пациентите од група 1 (дадени 1-2 инекции Avastin) и пациентите од група 2 (дадени 3 и > инекции Avastin) (Табела 5.2).

Табела 5.2 Разлика / Интраокуларен притисок / Контрола на 1 година

Група 1(1-2 инекции Avastin) & Група 2 (3 и > инекции Avastin)

Интраокуларен притисок	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	433,00	128,00	92,00	0,34	0,74	25	8

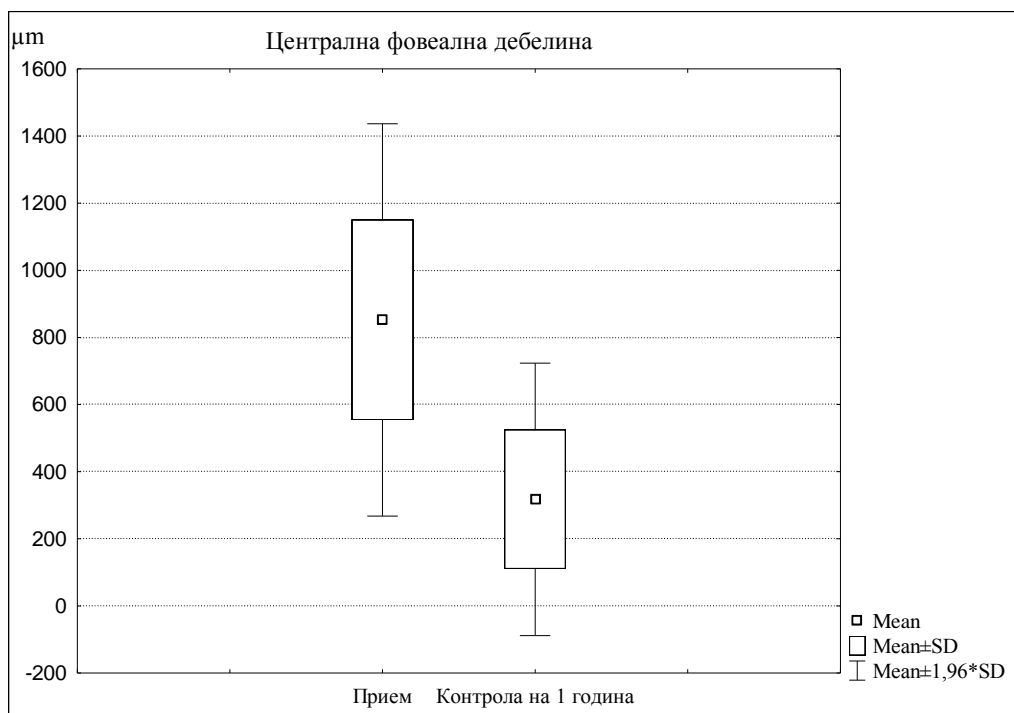
На табела 6. и графикон 6. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од централната фовеална дебелина кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

При приемот централната фовеална дебелина варира во интервалот $852,21 \pm 298,20 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 746,48-957,95; минималната вредност изнесува $270 \mu\text{m}$ а максималната вредност изнесува $1376 \mu\text{m}$.

Една година после интервенцијата централната фовеална дебелина варира во интервалот $317,67 \pm 207,13 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 244,22-391,11; минималната вредност изнесува $123 \mu\text{m}$ а максималната вредност изнесува $1126 \mu\text{m}$.

Табела 6. Централна фовеална дебелина

Централна фовеална дебелина	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд. Дев.
Прием	33	852,21	746,48	957,95	270	1376	298,20
Контрола на 1 година	33	317,67	244,22	391,11	123	1126	207,13



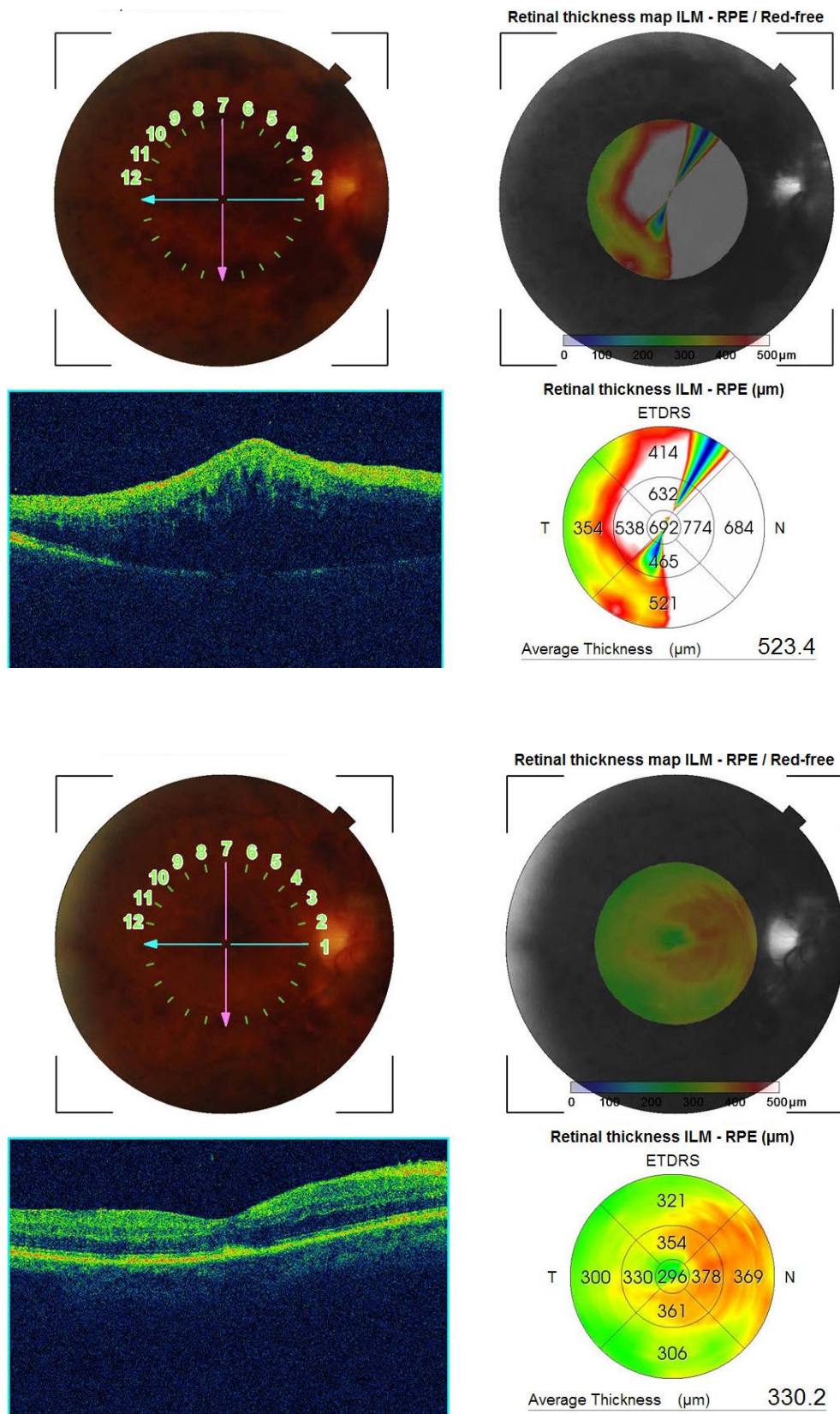
Графикон 6

Централната фовеална дебелина кај пациентите со централна ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=4,98$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) значајно е помала во однос на централната фовеална дебелина при прием на пациентите (табела 6.1).

Табела 6.1 Разлика / Централна фовеална дебелина
Прием & Контрола на 1 година

Централна фовеална дебелина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	33	2,00	4,98	0,000

На слика 14 е прикажана разликата во наодот на фундусот и централната фовеална дебелина кај пациент со ЦРВО на почетокот од треманот и после 1 година следење, после аплицирана 1 инјекција на бевацизумаб. Почетната видна острина изнесуваше 0,02, а крајната (по 1 година) 0,2 Snellen децимални единици.



Слика 14. OCT снимка на макулата кај пациент со ЦРВО при прием (горе) и после 1 година од следење (долу).

За $Z=-0,63$ и $p>0,05(p=0,53)$ нема значајна разлика во централната фовеална дебелина после 1 година од интервенцијата помеѓу пациентите од група 1 (дадени 1-2 инекции Avastin) и пациентите од група 2 (дадени 3 и > инекции Avastin) (Табела 6.2).

Табела 6.2 Разлика / Централна фовеална дебелина / Контрола на 1 година
Група 1(1-2 инекции Avastin) & Група 2 (3 и > инекции Avastin)

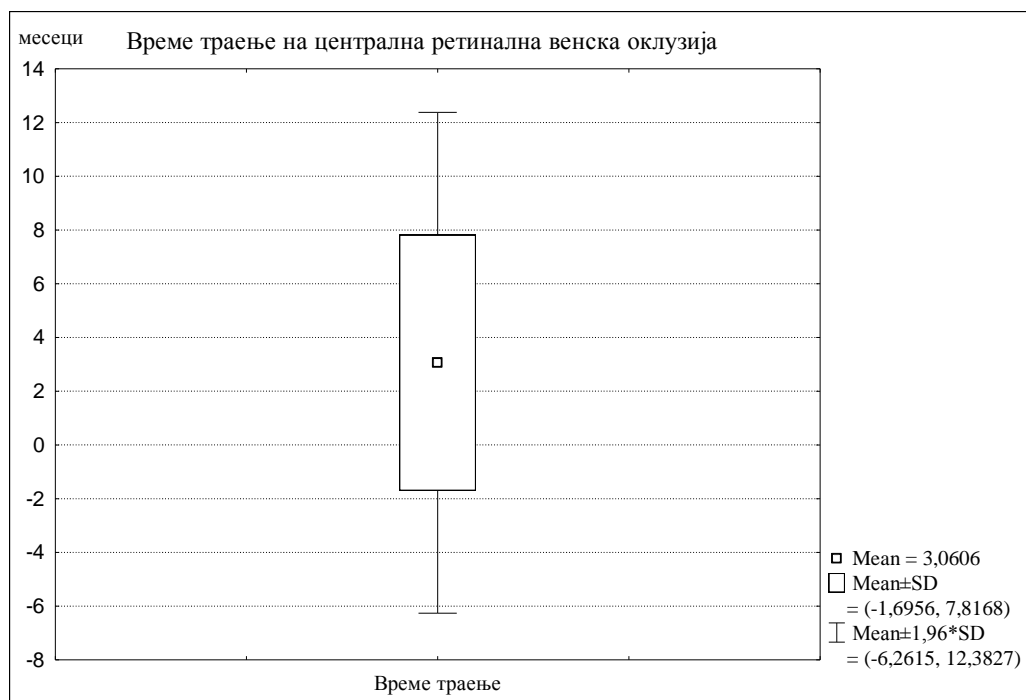
Централна фовеална дебелина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	410,00	151,00	85,00	-0,63	0,53	25	8

Податоците кои се однесуваат на времетраењето на централната ретинална венска оклузија прикажани се на табела 7 и графикон 7.

Времетраењето на централната ретинална венска оклузија варира во интервалот $3,06\pm 4,76$ месеци, $\pm 95,99\%$ КИ: 1,37-4,75; минималното времетраење изнесува 1 месец а максималното времетраење изнесува 24 месеци.

Табела 7. Времетраење на централна ретинална венска оклузија

Времетраење	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Месеци	33	3,06	1,37	4,75	1	24	4,76



Графикон 7

На табела 8. и графикон 8. прикажана е во проценти структурата во однос на ризик факторите кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 14 (42,42%) немале хипертензија а 19 (57,58%) имале хипертензија.

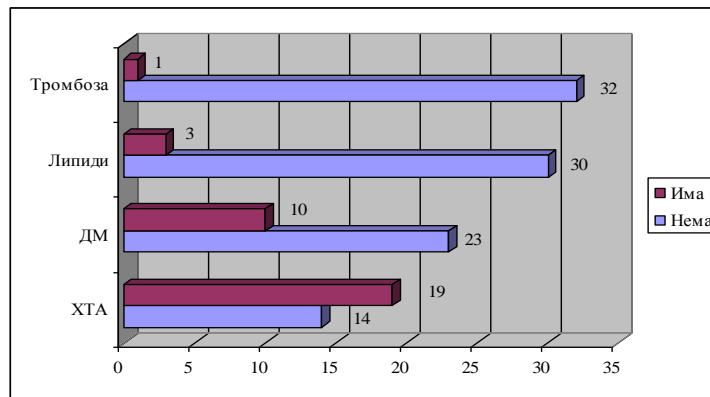
Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 23 (69,70%) немале дијабетес мелитус а 10 (30,30%) имале дијабетес мелитус.

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 30 (90,91%) немале покачени липиди а 3 (9,09%) имале покачени липиди.

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 32 (96,97%) немале тромбоза а 1 (3,03%) имал тромбоза.

Табела 8. Ризик фактори кај пациенти со централна ретинална венска оклузија

Ризик фактори	Број	Кумулативно Број	%	Кумулативно %
ХТА / Нема	14	14	42,42	42,42
ХТА / Има	19	33	57,58	100,00
ДМ / Нема	23	23	69,70	69,70
ДМ / Има	10	33	30,30	100,00
Липиди / Нема	30	30	90,91	90,91
Липиди / Има	3	33	9,09	100,00
Тромбоза / Нема	32	32	96,97	96,97
Тромбоза / Има	1	33	3,03	100,00



Графикон 8

Дескриптивна статистика на вредностите на тромбоцити, гликемија, липиди (холестерол) и липиди (триглицериди), кај пациентите со централна ретинална венска оклузија прикажана е на табела 9. и графикон 9..

Тромбоцитите варираат во интервалот $227,52 \pm 74,96$ Gpt/L, $\pm 95,00\%$ КИ:200,94-254,09; минималната вредност изнесува 91,00 Gpt/L а максималната вредност изнесува 402,00 Gpt/L.

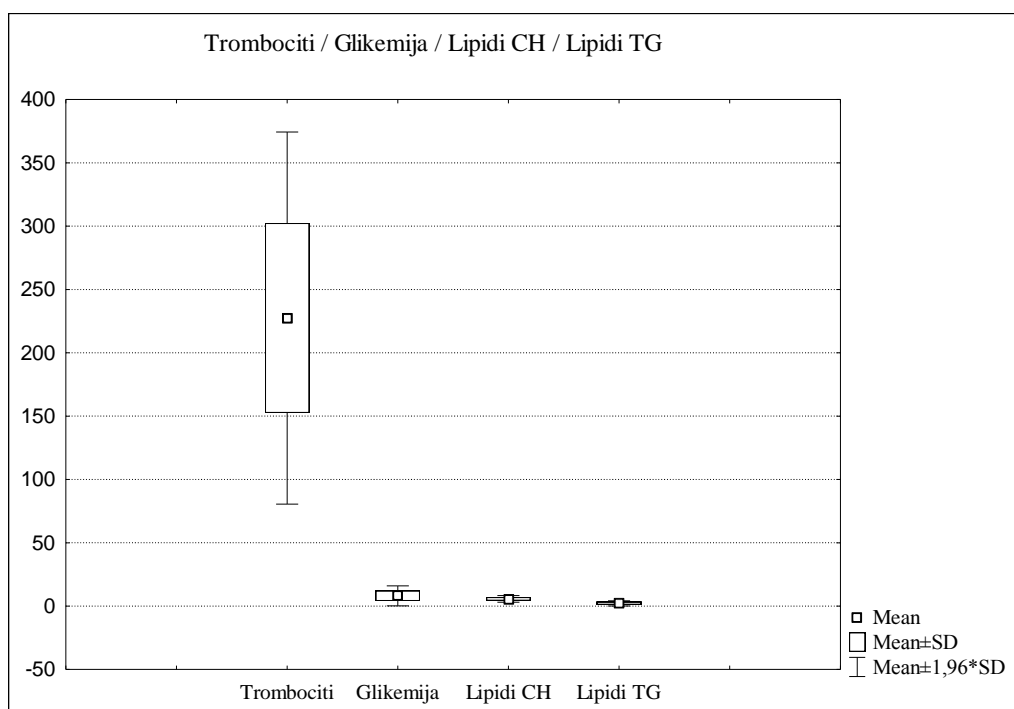
Гликемијата варира во интервалот $8,09 \pm 4,03$ mmol/L , $\pm 95,00\%$ КИ:6,66-9,52; минималната вредност изнесува 3,70 mmol/L а максималната вредност изнесува 22,60 mmol/L.

Липиди (холестерол) варираат во интервалот $5,72 \pm 1,35$ mmol/L, $\pm 95,00\%$ КИ:5,24-6,20; минималната вредност изнесува 3,66 mmol/L а максималната вредност изнесува 9,81 mmol/L.

Липиди (триглицериди) варираат во интервалот $2,19 \pm 1,05$ mmol/L, $\pm 95,00\%$ КИ:1,81-2,56; минималната вредност изнесува 0,67 mmol/L а максималната вредност изнесува 5,71 mmol/L.

Табела 9. Тромбоцити / Гликемија / Липиди (холестерол) / Липиди (триглицериди)

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Тромбоцити	33	227,52	200,94	254,09	91,00	402,00	74,96
Гликемија	33	8,09	6,66	9,52	3,70	22,60	4,03
Липиди (холестерол)	33	5,72	5,24	6,20	3,66	9,81	1,35
Липиди (триглицериди)	33	2,19	1,81	2,56	0,67	5,71	1,05



Графикон 9

На табела 10. и графикон 10. прикажани се проценти на структура во однос на компликациите кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 25 (75,76%) имале неоваскуларизација на ретина (НВР), а 8 (24,24%) немале НВР.

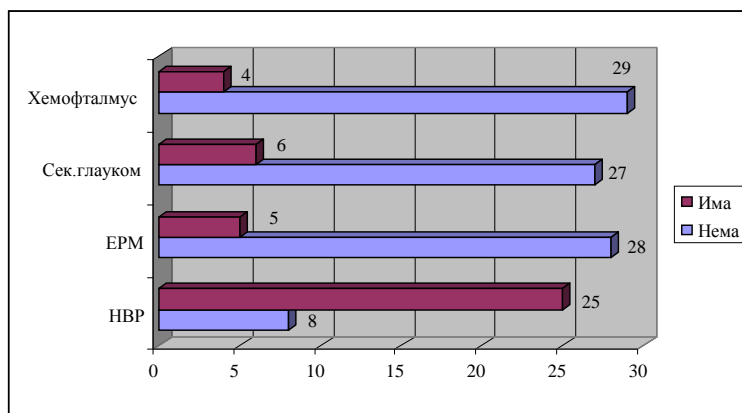
Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 5 (15,15%) имале епиретинална мембрана (ЕРМ), а 28 (84,85%) немале ЕРМ.

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 6 (18,18%) имале секундарен глауком, а 27 (81,82%) немале секундарен глауком.

Од вкупно 33 пациенти со централна ретинална венска оклузија 4 (12,12%) имале хемофталмус, а 29 (87,88%) немале хемофталмус.

Табела 10. Компликации кај пациенти со централна ретинална венска оклузија

Компликации	Број	Кумулативно	
		Број	%
НВР / Нема	8	8	24,24
НВР / Има	25	33	75,76
ЕРМ / Нема	28	28	84,85
ЕРМ / Има	5	33	15,15
Сек. глауком / Нема	27	27	81,82
Сек. глауком / Има	6	33	18,18
Хемофталмус / Нема	29	29	87,88
Хемофталмус / Има	4	33	12,12



Графикон 10

1.2 Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија

На табела 11. и графикон 11. прикажана е дескриптивна статистика на видната острина кај пациентите во испитуваната група со гранкова ретинална венска оклузија, при прием, контрола на 1 недела, на 1 месец, на 3 месеци, на 6 месеци и контрола на 1 година.

При приемот на пациентите видната острина варира во интервалот $0,198 \pm 0,176$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,150-0,245; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 0.700 единици.

На првата постоперативна контрола – 1 недела после интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,362 \pm 0,257$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,292-0,431; минималната видна острина изнесува 0,010 единици а максималната видна острина изнесува 1.000 единица.

На контролниот преглед 1 месец по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,437 \pm 0,303$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,355-0,519; минималната видна острина изнесува 0,010 единици а максималната видна острина изнесува 1.000 единица.

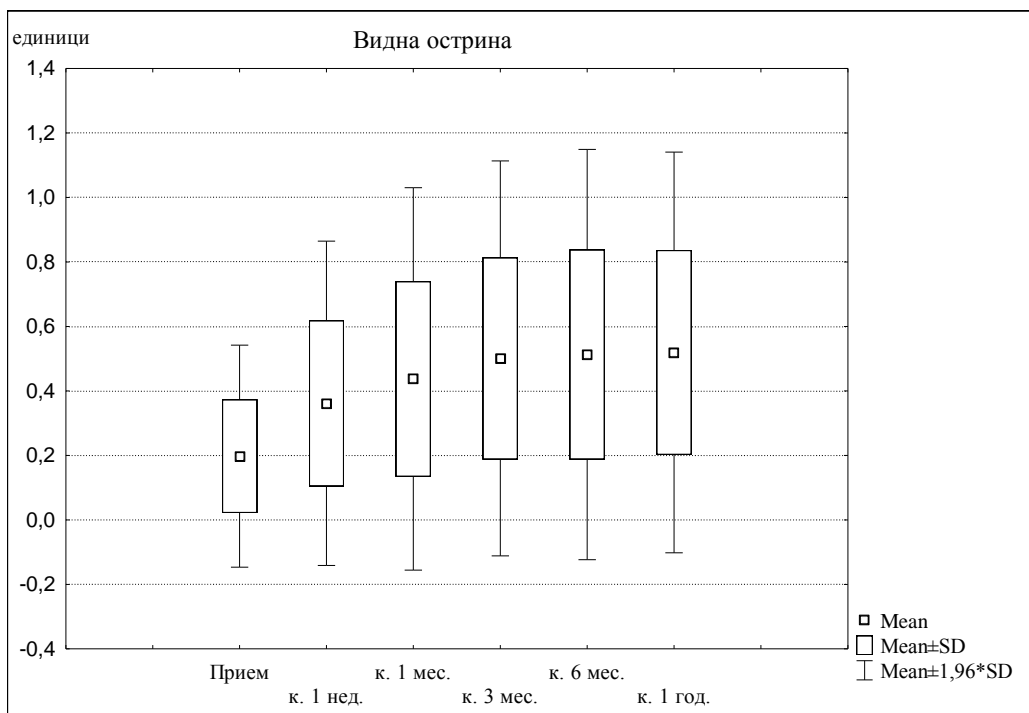
На контролниот преглед 3 месеци по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,501 \pm 0,313$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,416-0,585; минималната видна острина изнесува 0,010 единици а максималната видна острина изнесува 1.000 единица.

На контролниот преглед 6 месеци по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,513 \pm 0,325$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,425-0,601; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 1.000 единица.

На контролниот преглед 1 година по интервенцијата видната острина варира во интервалот $0,519 \pm 0,317$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,434-0,605; минималната видна острина изнесува 0,001 единици а максималната видна острина изнесува 1.000 единица.

Табела 11. Видна острина

Видна острина	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	55	0,198	0,150	0,245	0,001	0,700	0,176
к. 1 нед.	55	0,362	0,292	0,431	0,010	1,000	0,257
к. 1 мес.	55	0,437	0,355	0,519	0,010	1,000	0,303
к. 3 мес.	55	0,501	0,416	0,585	0,010	1,000	0,313
к. 6 мес.	55	0,513	0,425	0,601	0,001	1,000	0,325
к. 1 год.	55	0,519	0,434	0,605	0,001	1,000	0,317



Графикон 11

Во анализата на разликата на видната острина во релацијата прием, контрола на 1 недела, контрола на 1 месец, контрола на 3 месеци, контрола на 6 месеци, контрола на 1 година, за ANOVA Chi Sqr. ($N = 33$, $df = 5$) = 189,90 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика (табела 11.1).

Табела 11.1 Разлика / Видна острина / Гранкова ретинална венска оклузија

Видна острина	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
Прием	1,218	67,000	0,198	0,176
к. 1 нед.	2,518	138,500	0,362	0,257
к. 1 мес.	3,573	196,500	0,4371	0,303
к. 3 мес.	4,400	242,000	0,501	0,313
к. 6 мес.	4,564	251,000	0,513	0,325
к. 1 год.	4,727	260,000	0,519	0,317

Видната острина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=6,27$ и $p < 0,001$ ($p=0,000$) значајно е поголема во однос на видната острина при прием на пациентите (табела 11.2).

Табела 11.2 Разлика / Видна острина / Прием & Контрола на 1 година

Видна острина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	55	7,00	6,27	0,000

Од вкупно 55 пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на 47 (85,45%) пациенти дадени се 1-2 интравитреални инекции на Bevacizumab (Avastin) а на 8 (14,55%) пациенти дадени се 3 и > интравитреални инекции на Bevacizumab

(Avastin). Минимален број на дадени интравитреални инекции е една а максимален број на дадени интравитреални инекции е шест.

Пациентите од група 1 (дадени 1-2 инекции Avastin) после 1 година од интервенцијата за $Z=2,33$ и $p<0,05(p=0,02)$ имаат значајно поголема видна острина од пациентите од група 2 (дадени 3 и > инекции Avastin) (Табела 11.3).

Табела 11.3 Разлика / Видна острина / Контрола на 1 година

Група 1(1-2 инекции Avastin) & Група 2 (3 и > инекции Avastin)

Видна острина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	1413,50	126,50	90,50	2,33	0,02	47	8

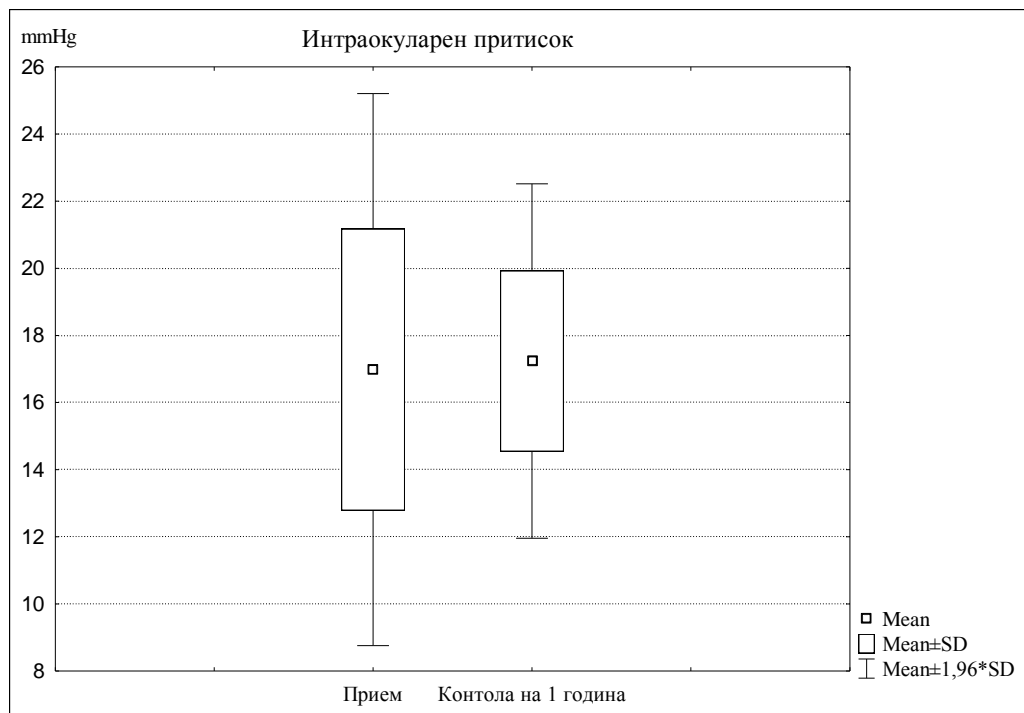
На табела 12. и графикон 12. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од интраокуларниот притисок кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

При приемот интраокуларниот притисок варира во интервалот $16,98 \pm 4,20$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 15,85-18,12; минималната вредност изнесува 9 mmHg а максималната вредност изнесува 36 mmHg..

Една година после интервенцијата интраокуларниот притисок варира во интервалот $17,24 \pm 2,69$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 16,51-17,96; минималната вредност изнесува 12 mmHg а максималната вредност изнесува 25 mmHg..

Табела 12. Интраокуларен притисок

Интраокуларен притисок	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	55	16,98	15,85	18,12	9	36	4,20
Контрола на 1 година	55	17,24	16,51	17,96	12	25	2,69



Графикон 12

Интраокуларниот притисок кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=1,94$ и $p>0,05$ ($p=0,05$) незначајно е повисок во однос на интраокуларниот притисок при прием на пациентите (табела 12.1).

Табела 12.1 Разлика / Интраокуларен притисок / Прием & Контрола на 1 година

Интраокуларен притисок	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	55	399,00	1,94	0,053

Пациентите од група 1 (дадени 1-2 инекции Avastin) 1 година по интервенцијата за $Z=2,03$ и $p<0,05$ ($p=0,04$) имаат значајно поголем интраокуларен притисок од пациентите од група 2 (дадени 3 и > инекции Avastin) (Табела 12.2).

Табела 12.2 Разлика / Интраокуларен притисок / Контрола на 1 година

Група 1(1-2 инекции Avastin) & Група 2 (3 и > инекции Avastin)

Интраокуларен притисок	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	1401,00	139,00	103,00	2,03	0,04	47	8

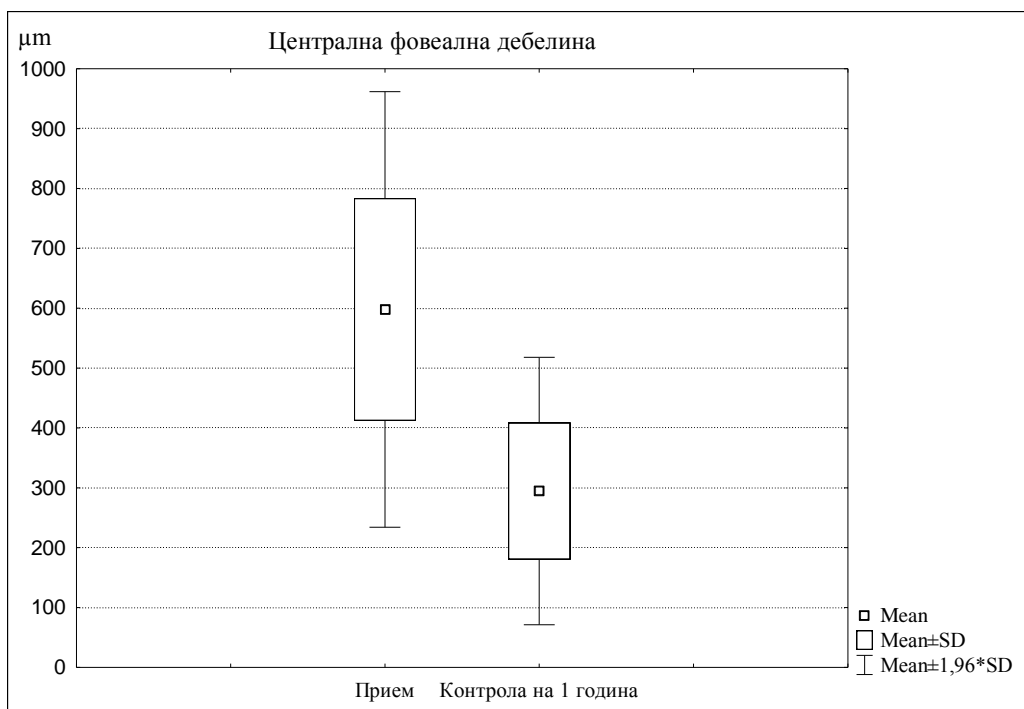
На табела 13. и графикон 13. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од централната фовеална дебелина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

При приемот централната фовеална дебелина варира во интервалот $597,95 \pm 185,63 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 547,76-648,13; минималната вредност изнесува $299 \mu\text{m}$ а максималната вредност изнесува $1125 \mu\text{m}$.

Една година после интервенцијата централната фовеална дебелина варира во интервалот $294,73 \pm 113,95 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 263,92-325,53; минималната вредност изнесува $178 \mu\text{m}$ а максималната вредност изнесува $698 \mu\text{m}$.

Табела 13. Централна фовеална дебелина

Централна фовеална дебелина	N	Просек	Конфиденс	Конфиденс	Минимум	Максимум	Стд.
			-95,00%	+95,00%			Дев.
Прием	55	597,95	547,76	648,13	299	1125	185,63
Контрола на 1 година	55	294,73	263,92	325,53	178	698	113,95



Графикон 16

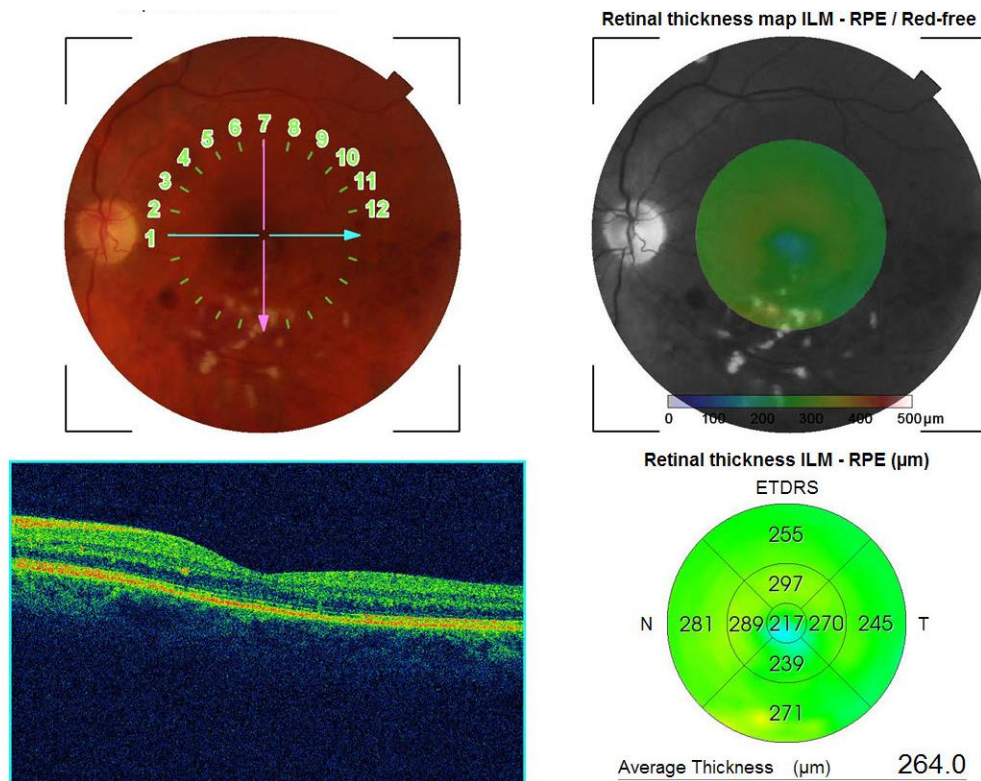
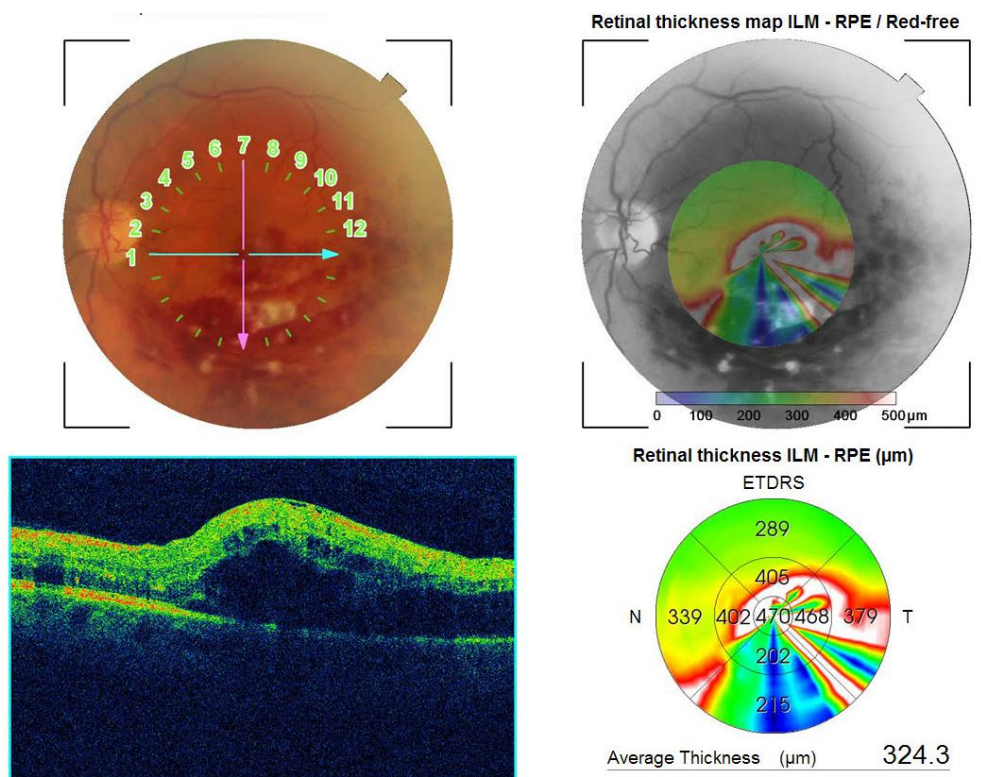
Централната фовеална дебелина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=6,31$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) значајно е помала во однос на централната фовеална дебелина при прием на пациентите (табела 13.1).

Табела 13.1 Разлика / Централна фовеална дебелина

Прием & Контрола на 1 година

Централна фовеална дебелина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	55	17,00	6,31	0,000

На слика 15 е прикажана разлика во наодот на фундусот и централната фовеална дебелина кај пациент со ГРВО (долна темпорална гранка) на почетокот од треманот и после 1 година следење, после аплицирање 1 инјекција на бевацизумаб. Почетната видна острина изнесуваше 0,1, а крајната (после 1 година) 0,7 Snellen децимални единици.



Слика 15. OCT снимка на макулата кај пациент со ГРВО (долна темп. гранка) при прием (горе) и после 1 година од следење (долу).

Пациентите од група 2 (дадени 3 и > инекции Avastin) за $Z=-2,55$ и $p<0,05(p=0,01)$ имаат значајно поголема централната фовеална дебелина после 1 година од интервенцијата во однос на пациентите од група 1 (дадени 1-2 инекции Avastin) (Табела 13.2).

Табела 13.2 Разлика / Централна фовеална дебелина / Контрола на 1 година
Група 1 (1-2 инекции Avastin) & Група 2 (3 и > инекции Avastin)

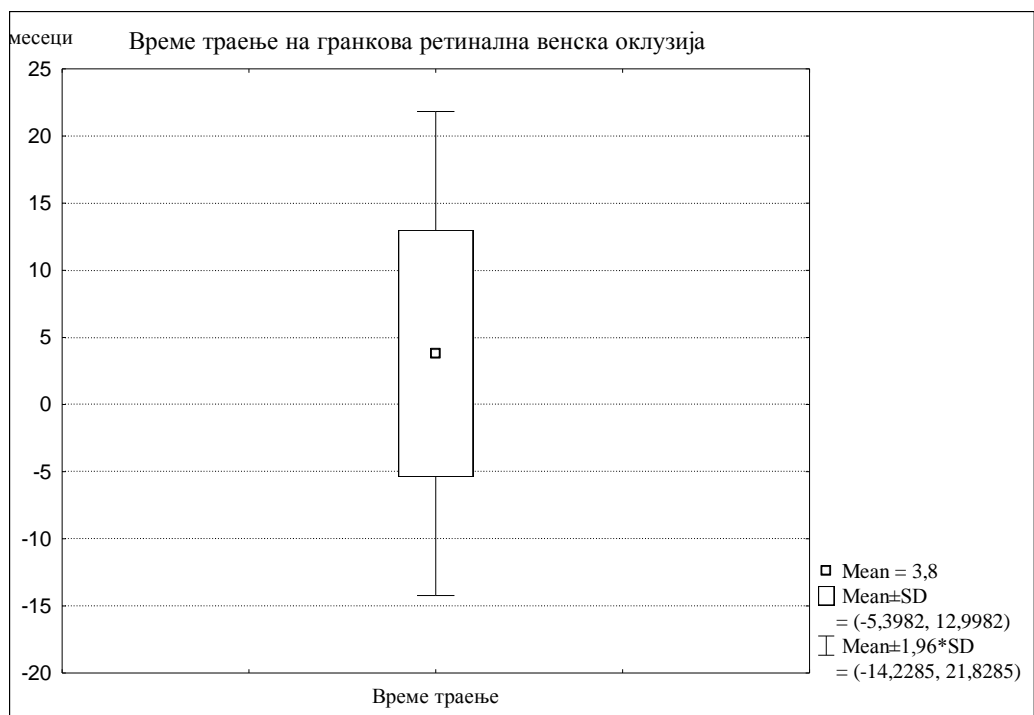
Централна фовеална дебелина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	1209,00	331,00	81,00	-2,55	0,01	47	8

Податоците кои се однесуваат на време трењето на гранкова ретинална венска оклузија се прикажани на табела 14 и графикон 14.

Времетраењето на гранковата ретинална венска оклузија варира во интервалот $3,80 \pm 9,20$ месеци, $\pm 95,99\%$ КИ: 1,31-6,29; минималното времетраење изнесува 1 месец а максималното времетраење изнесува 60 месеци.

Табела 14. Времетраење на гранкова ретинална венска оклузија

Времетраење	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Месеци	55	3,80	1,31	6,29	1	60	9,20



Графикон 14

На табела 15 и графикон 15 прикажана е во проценти структурата во однос на ризик факторите кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 25 (45,45%) немале хипертензија а 30 (54,55%) имале хипертензија.

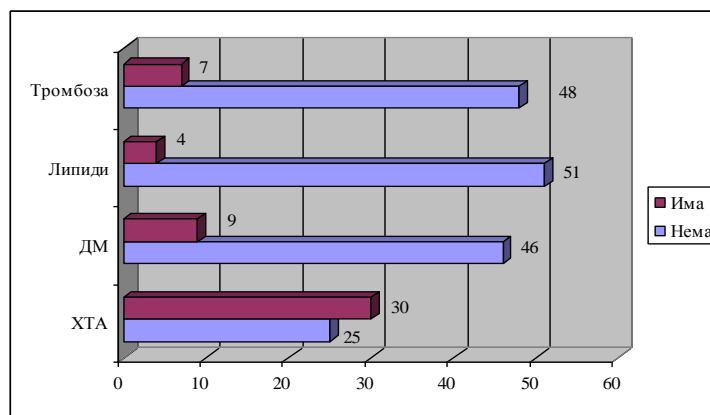
Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 46 (83,64%) немале дијабетес мелитус а 9 (16,36%) имале дијабетес мелитус.

Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 51 (92,73%) немале покачени липиди а 4 (7,27%) имале покачени липиди.

Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 48 (87,27%) немале тромбоза а 7 (12,73%) имале тромбоза.

Табела 15. Ризик фактори кај пациенти со гранкова ретинална венска оклузија

Ризик фактори	Број	Кумулативно	
		Број	%
ХТА / Нема	25	25	45,45
ХТА / Има	30	55	54,55
ДМ / Нема	46	46	83,64
ДМ / Има	9	55	100,00
Липиди / Нема	51	51	92,73
Липиди / Има	4	55	100,00
Тромбоза / Нема	48	48	87,27
Тромбоза / Има	7	55	100,00



Графикон 15

Дескриптивна статистика на вредностите на тромбоцити, гликемија липиди (холестерол) и липиди (триглицериди) кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија прикажана е на табела 16 и графикон 16.

Тромбоцитите варираат во интервалот $259,15 \pm 83,27$ Gpt/L, $\pm 95,00\%$ КИ:236,64-281,66; минималната вредност изнесува 91,00 Gpt/L а максималната вредност изнесува 476,00 Gpt/L .

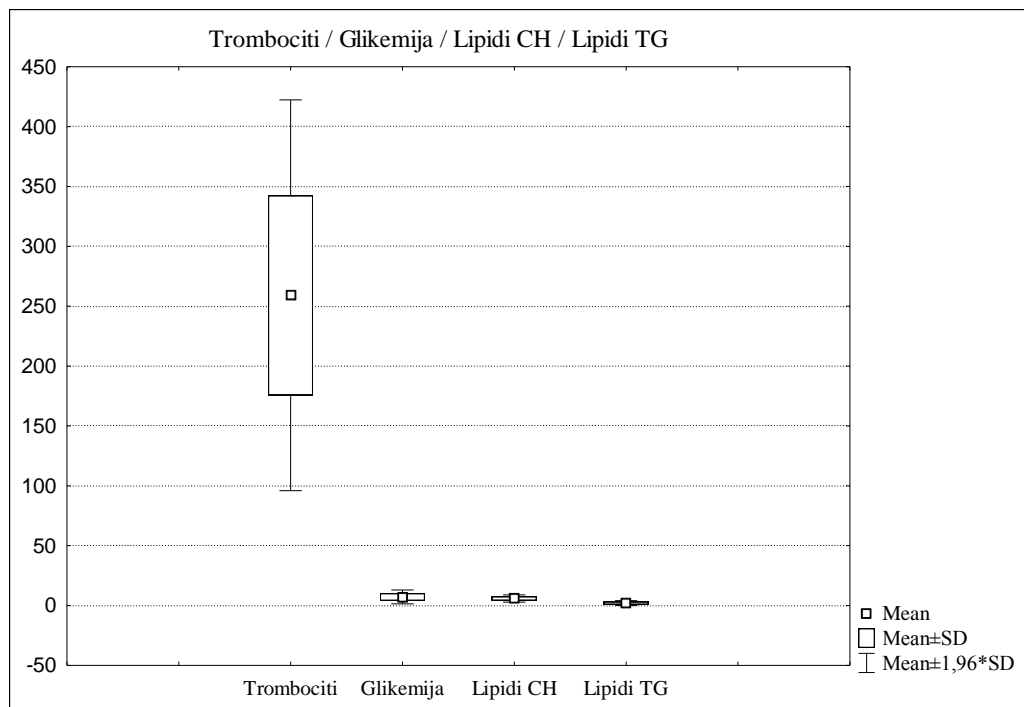
Гликемијата варира во интервалот $7,19 \pm 2,95$ mmol/L, $\pm 95,00\%$ КИ:6,39-7,98; минималната вредност изнесува 3,70 mmol/L а максималната вредност изнесува 19,10 mmol/L.

Липиди (холестерол) варираат во интервалот $5,88 \pm 1,53$ mmol/L, $\pm 95,00\%$ КИ:5,47-6,30; минималната вредност изнесува 3,77 mmol/L а максималната вредност изнесува 10,46 mmol/L.

Липиди (триглицериди) варираат во интервалот $2,07 \pm 1,07$ mmol/L, $\pm 95,00\%$ КИ:1,78-2,35; минималната вредност изнесува 0,78 mmol/L а максималната вредност изнесува 6,10 mmol/L.

Табела 9. Тромбоцити / Гликемија / Липиди (холестерол) / Липиди (триглицериди)

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Тромбоцити	55	259,15	236,64	281,66	91,00	476,00	83,27
Гликемија	55	7,19	6,39	7,98	3,70	19,10	2,95
Липиди (холестерол)	55	5,88	5,47	6,30	3,77	10,46	1,53
Липиди (триглицериди)	55	2,07	1,78	2,35	0,78	6,10	1,07



Графикон 16

На табела 17. и графикон 17. прикажани се проценти на структура во однос на компликациите кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 27 (49,09%) имале неоваскуларизација на ретина (НВР), а 28 (50,91%) немале НВР.

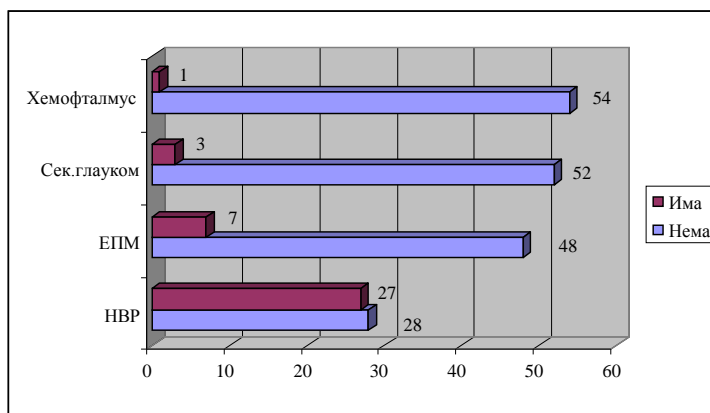
Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 7 (12,73%) имале епиретинална мембрана (ЕРМ), а 48 (87,27%) немале ЕРМ.

Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 3 (5,45%) имале секундарен глауком, а 52 (94,55%) немале секундарен глауком.

Од вкупно 55 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 1 (1,82%) имал хемофталмус, а 54 (98,18%) немале хемофталмус.

Табела 17. Компликации кај пациенти со гранкова ретинална венска оклузија

Компликации	Број	Кумулативно	
		Број	%
НВР / Нема	28	28	50,91
НВР / Има	27	55	49,09
ЕРМ / Нема	48	48	87,27
ЕРМ / Има	7	55	12,73
Сек. глауком / Нема	52	52	94,55
Сек. глауком / Има	3	55	5,45
Хемофталмус / Нема	54	54	98,18
Хемофталмус / Има	1	55	1,82



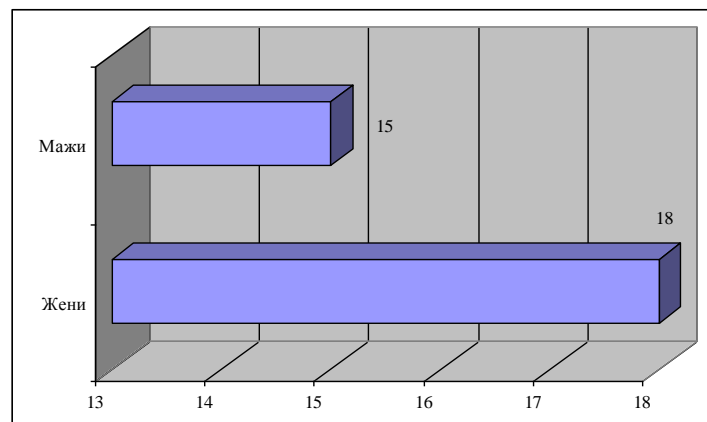
Графикон 17

2. Контролна група

Контролната група ја сочинуваат 33 пациенти од кои 18 (54,55%) жени и 15 (45,45%) мажи (табела 18. и графикон 18.).

Табела 18. Пол на пациентите

Пол	Број	Кумулативно	%	Кумулативно
		Број		%
Жени	18	18	54,55	54,55
Мажи	15	33	45,45	100,00

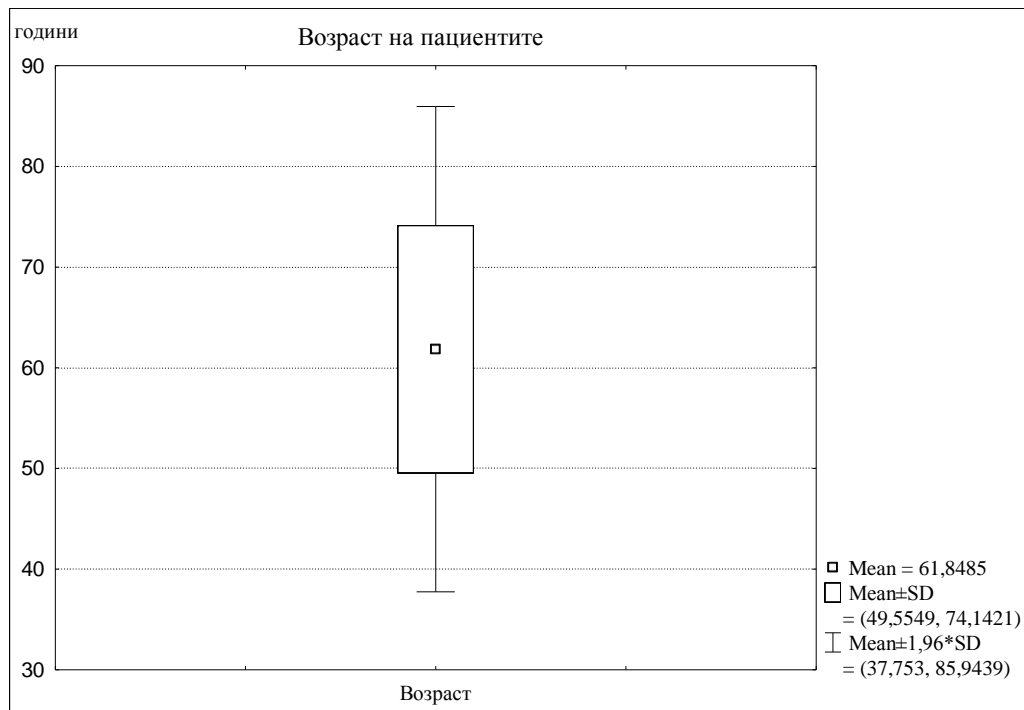


Графикон 18

На табела 19. и графикон 19. прикажана е дескриптивна статистика на возраста на пациентите во контролната група. Возраста на пациентите варира во интервалот $61,85 \pm 12,29$ години, $\pm 95,99\%$ КИ: 57,49-66,21; минималната возраст изнесува 36 години а максималната возраст изнесува 89 години.

Табела 19. Возраст на пациентите

Возраст	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Години	33	61,85	57,49	66,21	36	89	12,29



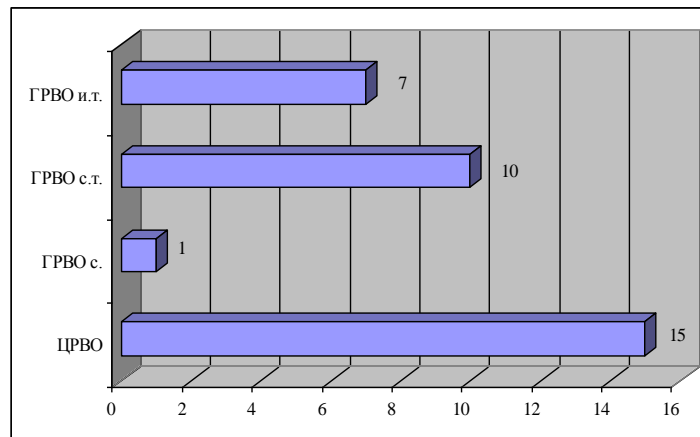
Графикон 19

На табела 20. и графикон 20. прикажана е во проценти структурата која се однесува на типот на ретиналната венска оклузија.

Од вкупно 33 пациенти, 15 (45,45%) пациенти имале централна ретинална венска оклузија, 1 (3,03%) пациент имал оклузија на горна гранка, 10 (30,30%) пациенти имале оклузија на горна темпорална гранка, а 7 (21,21%) пациенти имале оклузија на долна темпорална гранка.

Табела 20. Тип на ретинална венска оклузија

Тип	Број	Кумулативно	
		Број	%
ЦРВО	15	15	45,45
ГРВО с.	1	16	48,48
ГРВО с.т.	10	26	78,79
ГРВО и.т.	7	33	100,00



Графикон 20

2.1 Пациенти со централна ретинална венска оклузија

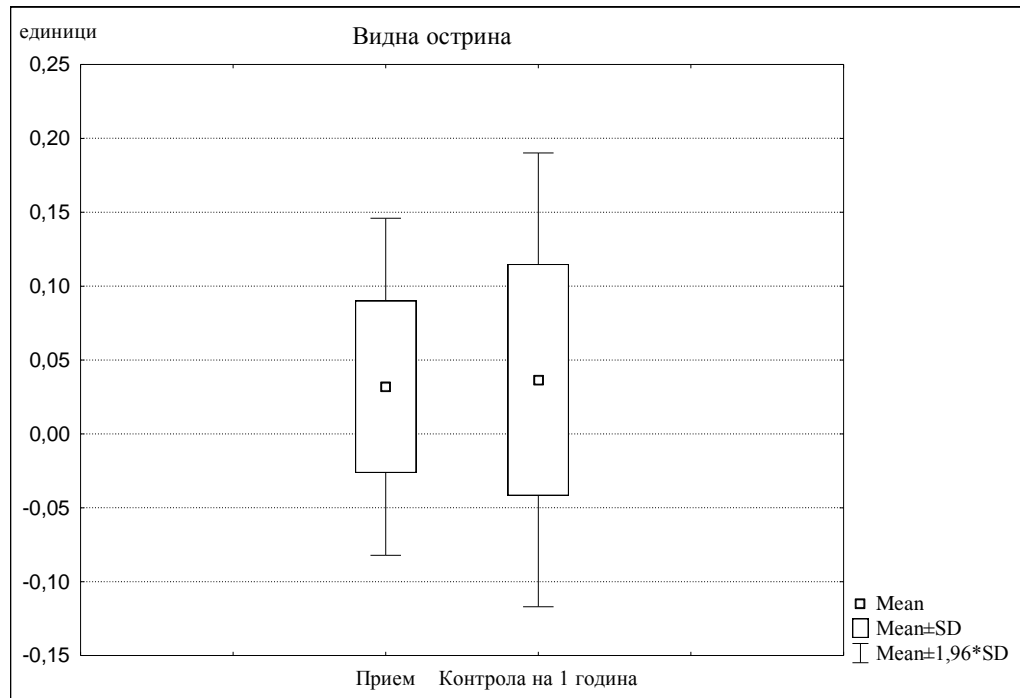
На табела 21. и графикон 21. прикажана е дескриптивна статистика на видната острина кај пациентите во контролната група со централна ретинална венска оклузија, при прием и контрола на 1 година.

При прием на пациентите видната острина варира во интервалот $0,032 \pm 0,058$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: $-0,0003-0,064$; минималната видна острина изнесува 0,001 единици, а максималната видна острина изнесува 0,200 единици.

На контролниот преглед 1 година по интервенцијата, видната острина варира во интервалот $0,037 \pm 0,078$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: $-0,007-0,080$; минималната видна острина изнесува $0,001$ единици а максималната видна острина изнесува $0,300$ единици.

Табела 21. Видна острина

Видна острина	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	15	0,032	-0,0003	0,064	0,001	0,200	0,058
к. 1 год.	15	0,037	-0,007	0,080	0,001	0,300	0,078



Графикон 21

Видната острина кај пациентите со централна ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=0,40$ и $p>0,05(p=0,69)$ незначајно е поголема во однос на видната острина при прием на пациентите (табела 21.1).

Табела 21.1 Разлика / Видна острина / Прием & Контрола на 1 година

Видна острина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	15	6,00	0,40	0,69

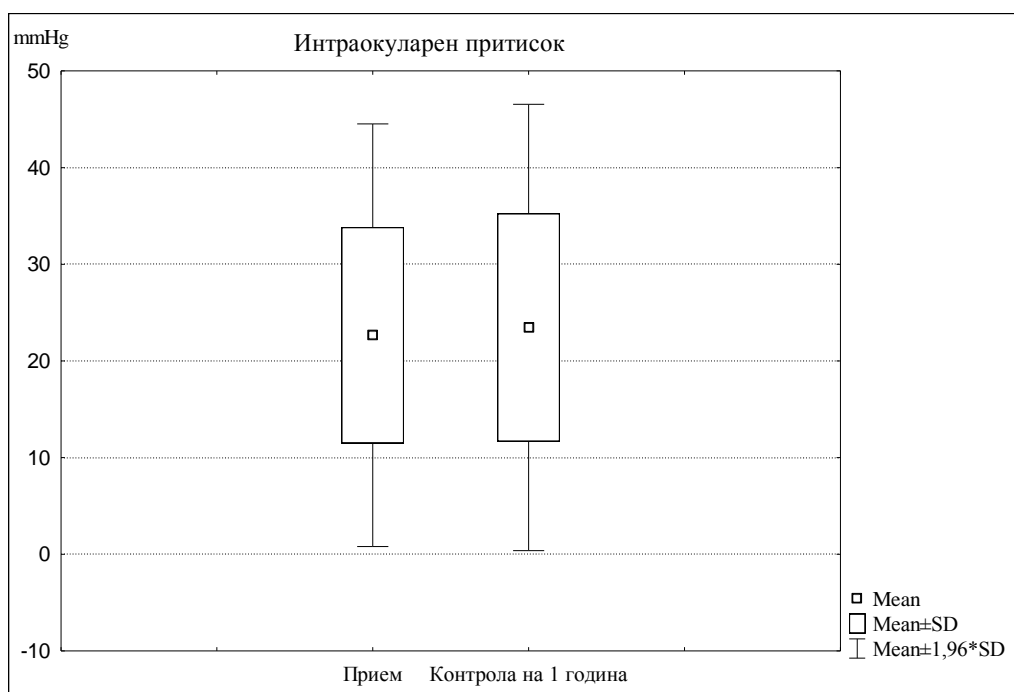
На табела 22. и графикон 22. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од интраокуларниот притисок кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

При приемот интраокуларниот притисок варира во интервалот $22,67 \pm 11,15$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 16,49-28,84; минималната вредност изнесува 11 mmHg а максималната вредност изнесува 56 mmHg..

Една година после интервенцијата интраокуларниот притисок варира во интервалот $23,47 \pm 11,78$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 16,94-29,99; минималната вредност изнесува 11 mmHg а максималната вредност изнесува 55 mmHg..

Табела 22. Интраокуларен притисок

Интраокуларен притисок	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	15	22,67	16,49	28,84	11	56	11,15
Контрола на 1 година	15	23,47	16,94	29,99	11	55	11,78



Графикон 22

Интраокуларниот притисок кај пациентите со централна ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=0,44$ и $p>0,05$ ($p=0,66$) незначајно е повисок во однос на интраокуларниот притисок при прием на пациентите (табела 22.1).

Табела 22.1 Разлика / Интраокуларен притисок / Прием & Контрола на 1 година

Интраокуларен притисок	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	15	45,50	0,44	0,66

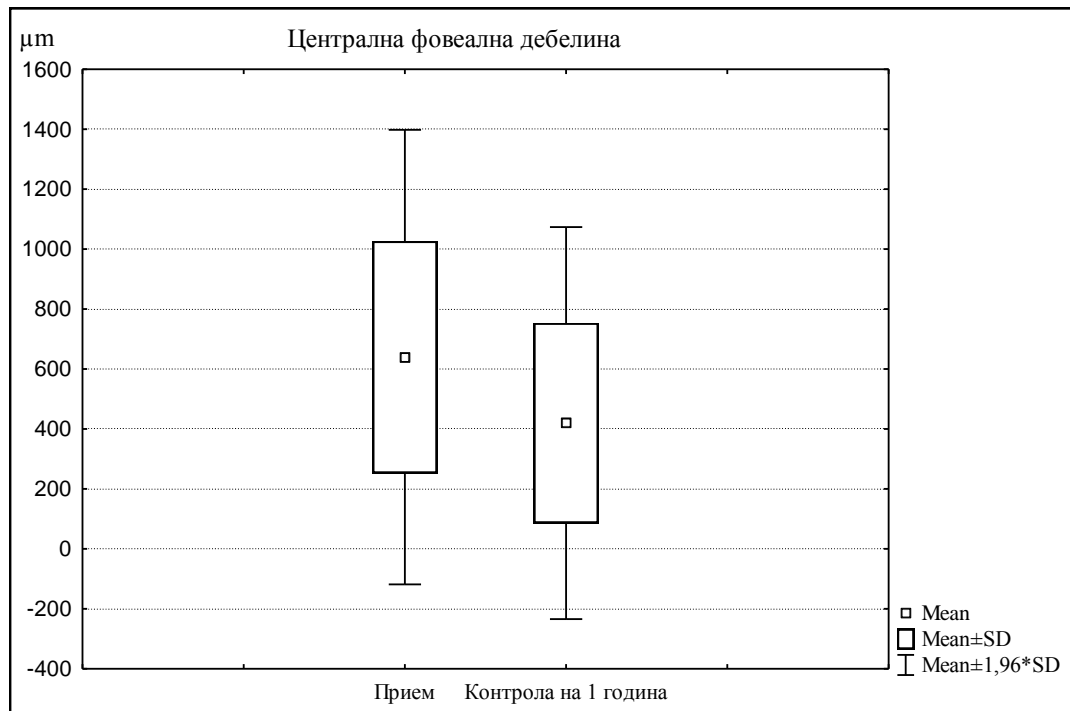
На табела 23. и графикон 23. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од централната фовеална дебелина кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

При прием централната фовеална дебелина варира во интервалот $639,80 \pm 386,81 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 425,59-854,01; минималната вредност изнесува $252 \mu\text{m}$ а максималната вредност изнесува $1256 \mu\text{m}$.

Една година по интервенцијата централната фовеална дебелина варира во интервалот $419,73 \pm 333,59 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 235,00-604,47; минималната вредност изнесува $59 \mu\text{m}$ а максималната вредност изнесува $962 \mu\text{m}$.

Табела 23. Централна фовеална дебелина

Централна фовеална дебелина	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд. Дев.
Прием	15	639,80	425,59	854,01	252	1256	386,81
Контрола на 1 година	15	419,73	235,00	604,47	59	962	333,59



Графикон 23

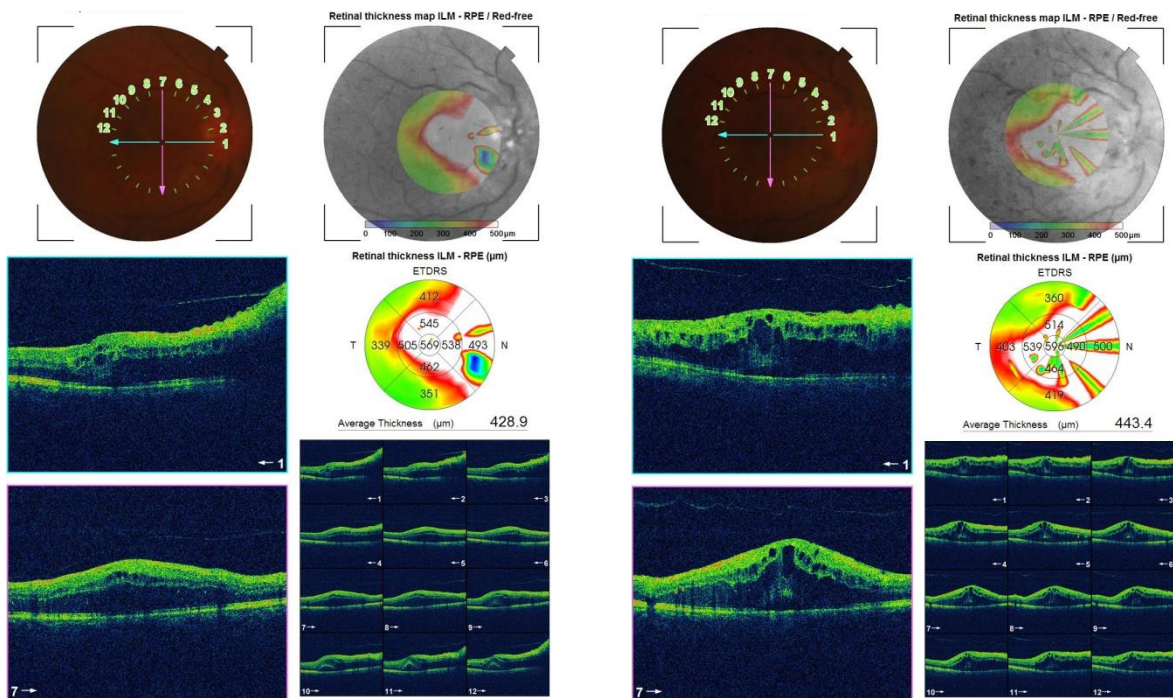
Централната фовеална дебелина кај пациентите со централна ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=3,24$ и $p<0,01$ ($p=0,001$) значајно е помала во однос на централната фовеална дебелина при прием на пациентите (табела 23.1).

Табела 23.1 Разлика / Централна фовеална дебелина

Прием & Контрола на 1 година

Централна фовеална дебелина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	15	3,00	3,24	0,001

На слика 16 е прикажана разликата во наодот на фундусот и централната фовеална дебелина кај пациент со ЦРВО на почетокот и после 1 година следење, без терапија. Почетната видна острина изнесуваше 0,1, а крајната (после 1 година) 0,05 Snellen децимални единици.



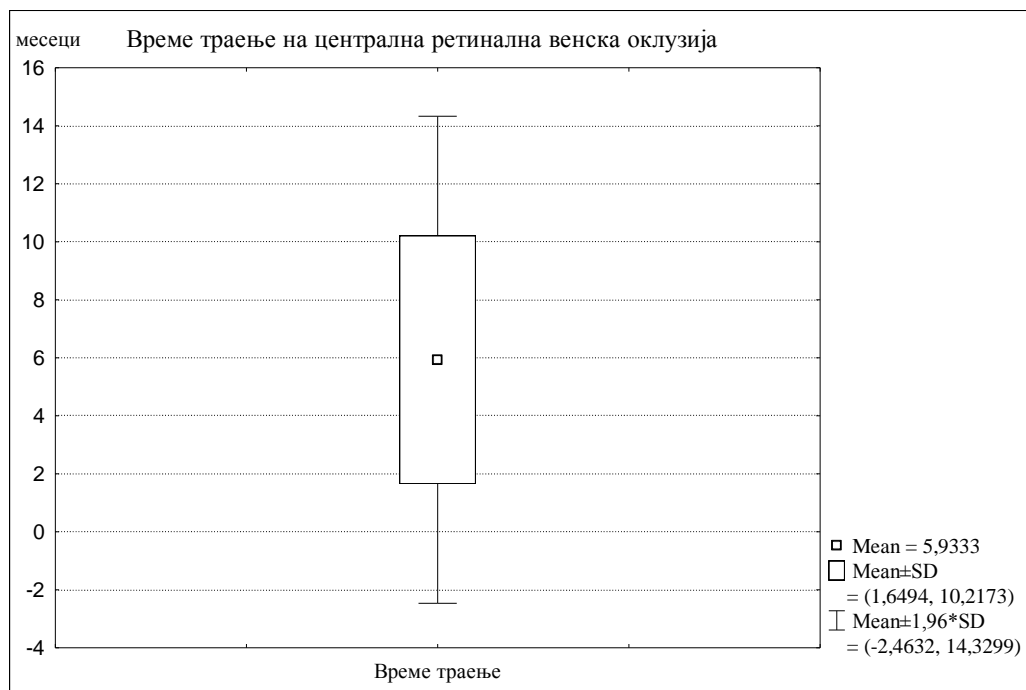
Слика 16. ОСТ снимка на макулата кај пациент со ЦРВО без анти-ВЕГФ терапија при прием (лево) и после 1 година од следење (десно).

Податоците кои се однесуваат на времетраењето на централната ретинална венска оклузија се прикажани на табела 24 и графикон 24.

Времетраењето на централната ретинална венска оклузија варира во интервалот $5,93 \pm 4,28$ месеци, $\pm 95,99\%$ КИ: 3,56-8,31; минималното времетраење изнесува 1 месец, а максималното времетраење изнесува 12 месеци.

Табела 24. Времетраење на централна ретинална венска оклузија

Времетраење	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Месеци	15	5,93	3,56	8,31	1	12	4,28



Графикон 24

На табела 25 и графикон 25 прикажана е во проценти структурата во однос на ризик факторите кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 3 (20,00%) немале хипертензија а 12 (80,00%) имале хипертензија.

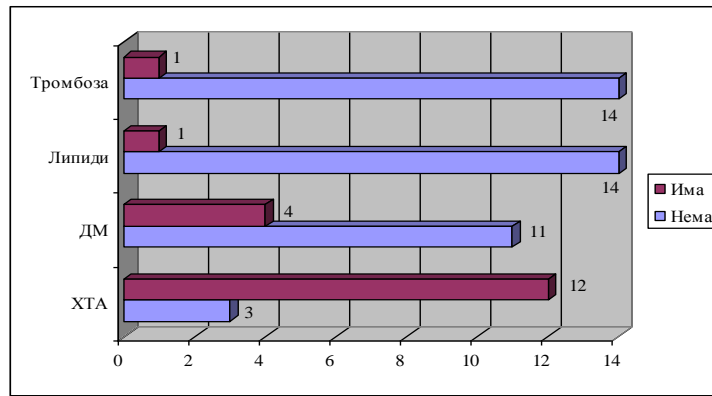
Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 11 (73,33%) немале дијабетес мелитус а 4 (26,67%) имале дијабетес мелитус.

Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 14 (93,33%) немале покачени липиди а 1 (6,67%) имал покачени липиди.

Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 14 (93,33%) немале тромбоза а 1 (6,67%) имал тромбоза.

Табела 25. Ризик фактори кај пациенти со централна ретинална венска оклузија

Ризик фактори	Број	Кумулативно Број	%	Кумулативно %
ХТА / Нема	3	3	20,00	20,00
ХТА / Има	12	15	80,00	100,00
ДМ / Нема	11	11	73,33	73,33
ДМ / Има	4	15	26,67	100,00
Липиди / Нема	14	14	93,33	93,33
Липиди / Има	1	15	6,67	100,00
Тромбоза / Нема	14	14	93,33	93,33
Тромбоза / Има	1	15	6,67	100,00



Графикон 25

На табела 26. и графикон 26. прикажани се проценти на структура во однос на компликациите кај пациентите со централна ретинална венска оклузија.

Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 3 (20,00%) имале неоваскуларизација на ретина (НВР), а 12 (80,00%) немале НВР.

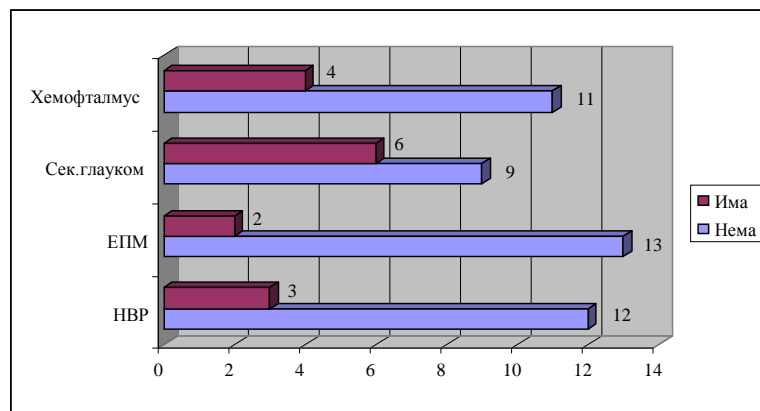
Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 2 (13,33%) имале епиретинална мембрана (ЕРМ), а 13 (86,67%) немале ЕРМ.

Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 6 (40,00%) имале секундарен глауком, а 9 (60,00%) немале секундарен глауком.

Од вкупно 15 пациенти со централна ретинална венска оклузија 4 (26,67%) имале хемофталмус, а 11 (73,33%) немале хемофталмус.

Табела 26. Компликации кај пациенти со централна ретинална венска оклузија

Компликации	Број	Кумулативно	
		Број	%
НВР / Нема	12	12	80,00
НВР / Има	3	15	20,00
ЕРМ / Нема	13	13	86,67
ЕРМ / Има	2	15	13,33
Сек. глауком / Нема	9	9	60,00
Сек. глауком / Има	6	15	40,00
Хемофталмус / Нема	11	11	73,33
Хемофталмус / Има	4	15	26,67



Графикон 26

2.2 Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија

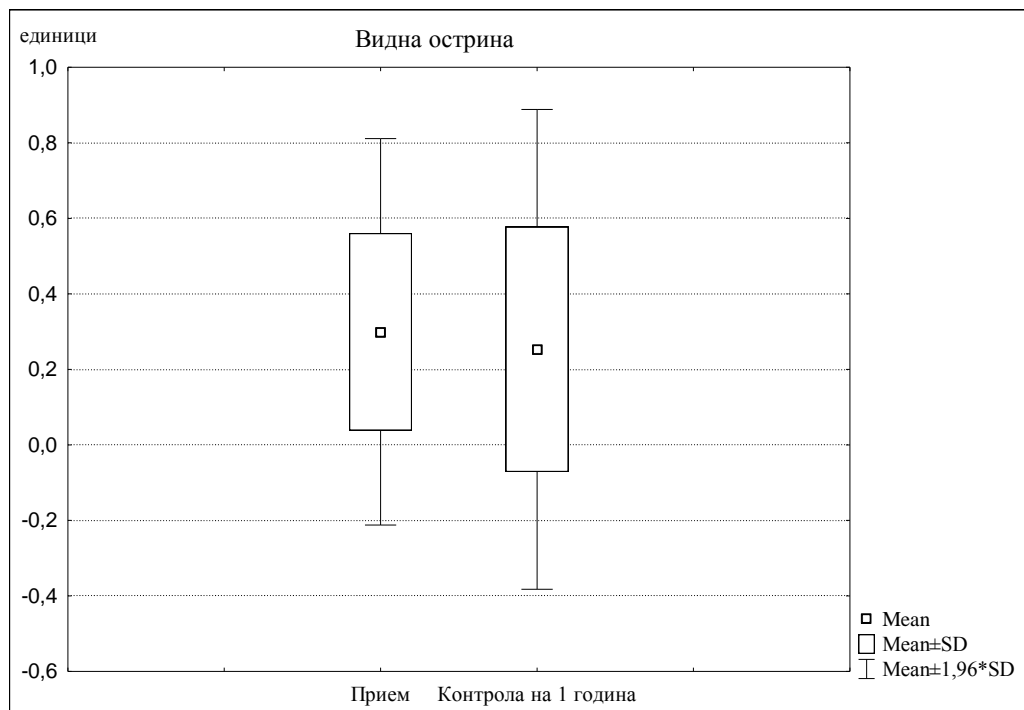
На табела 27 и графикон 27 прикажана е дескриптивна статистика на видната острината кај пациентите во контролната група со гранкова ретинална венска оклузија, при прием и контрола на 1 година.

При приемот видната острината на пациентите варира во интервалот $0,299 \pm 0,261$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,170-0,429; минималната видна острината изнесува 0,010 единици а максималната видна острината изнесува 0.900 единици.

На контролниот преглед 1 година по интервенцијата видната острината варира во интервалот $0,253 \pm 0,324$ единици, $\pm 95,99\%$ КИ: 0,092-0,414; минималната видна острината изнесува 0,001 единици, а максималната изнесува 1.000 единица.

Табела 27. Видна острината

Видна острината	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	18	0,299	0,170	0,429	0,010	0,900	0,261
к. 1 год.	18	0,253	0,092	0,414	0,001	1,000	0,324



Графикон 27

Видната острина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на контролата на 1 година по интервенцијата за $Z=0,91$ и $p>0,05(p=0,36)$ незначајно е помала во однос на видната острина при прием на пациентите (табела 27.1).

Табела 27.1 Разлика / Видна острина / Прием & Контрола на 1 година

Видна острина	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	18	44,00	0,91	0,36

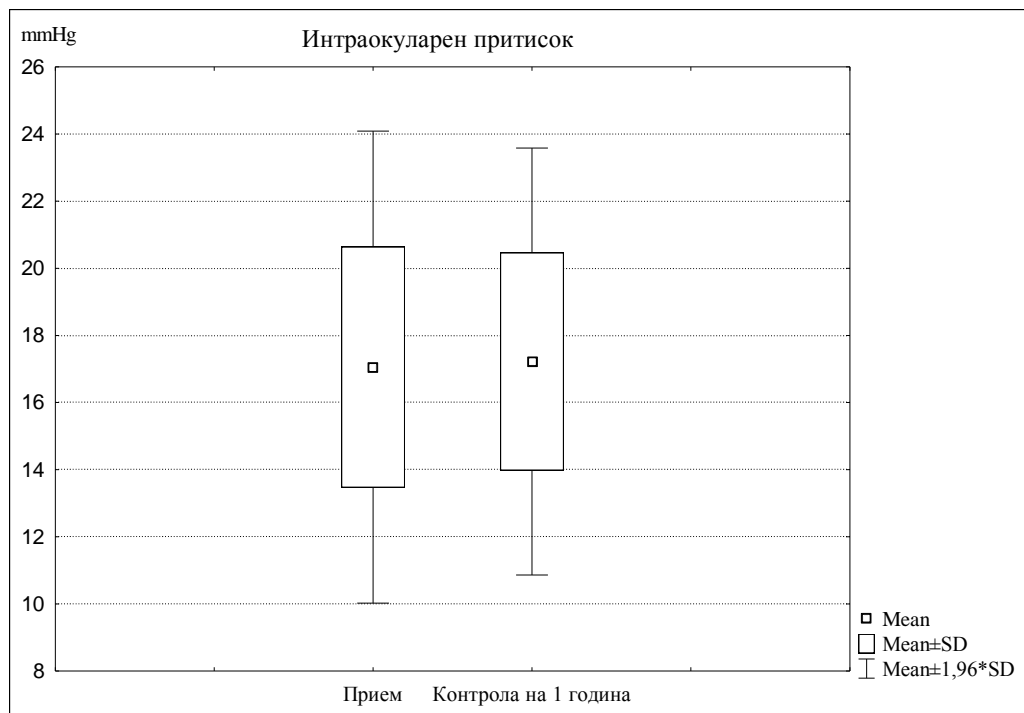
На табела 28. и графикон 28. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од интраокуларниот притисок кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

При приемот интраокуларниот притисок варира во интервалот $17,06 \pm 3,59$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 15,27-18,84; минималната вредност изнесува 12 mmHg а максималната вредност изнесува 25 mmHg.

Една година по интервенцијата интраокуларниот притисок варира во интервалот $17,22 \pm 3,25$ mmHg, $\pm 95,00\%$ КИ: 15,61-18,84; минималната вредност изнесува 12 mmHg а максималната вредност изнесува 23 mmHg..

Табела 28. Интраокуларен притисок

Интраокуларен притисок	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Прием	18	17,06	15,27	18,84	12	25	3,59
Контрола на 1 година	18	17,22	15,61	18,84	12	23	3,25



Графикон 28

Интраокуларниот притисок кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на контролата 1 година по интервенцијата за $Z=0,16$ и $p>0,05$ ($p=0,88$) незначајно е повисок во однос на интраокуларниот притисок при прием (табела 28.1).

Табела 28.1 Разлика / Интраокуларен притисок / Прием & Контрола на 1 година

Интраокуларен притисок	N	T	Z	p-level
Прием & Контрола на 1 година	18	37,00	0,16	0,88

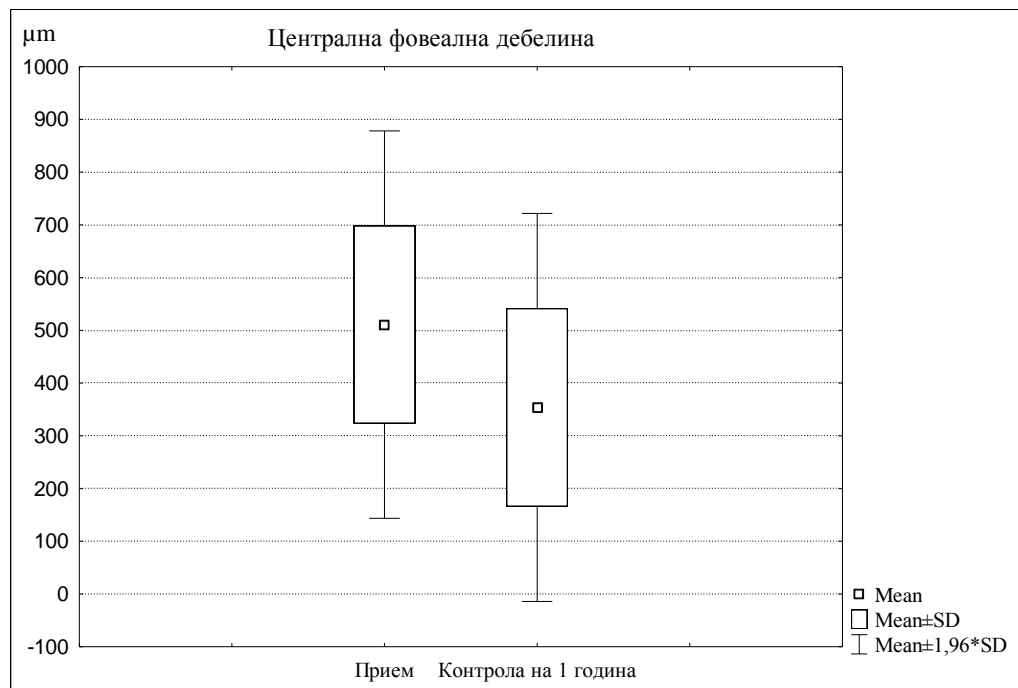
На табела 29. и графикон 29. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите од централната фовеална дебелина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

При приемот централната фовеална дебелина варира во интервалот $511,00 \pm 187,41$ μm , $\pm 95,00\%$ КИ: 417,80-604,20; минималната вредност изнесува 281 μm , а максималната вредност изнесува 896 μm .

Една година после интервенцијата централната фовеална дебелина варира во интервалот $354,00 \pm 187,74 \mu\text{m}$, $\pm 95,00\%$ КИ: 260,64-447,36; минималната вредност изнесува $74 \mu\text{m}$, а максималната вредност изнесува $643 \mu\text{m}$.

Табела 29. Централна фовеална дебелина

Централна фовеална дебелина	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд. Дев.
Прием	18	511,00	417,80	604,20	281	896	187,41
Контрола на 1 година	18	354,00	260,64	447,36	74	643	187,74



Графикон 29

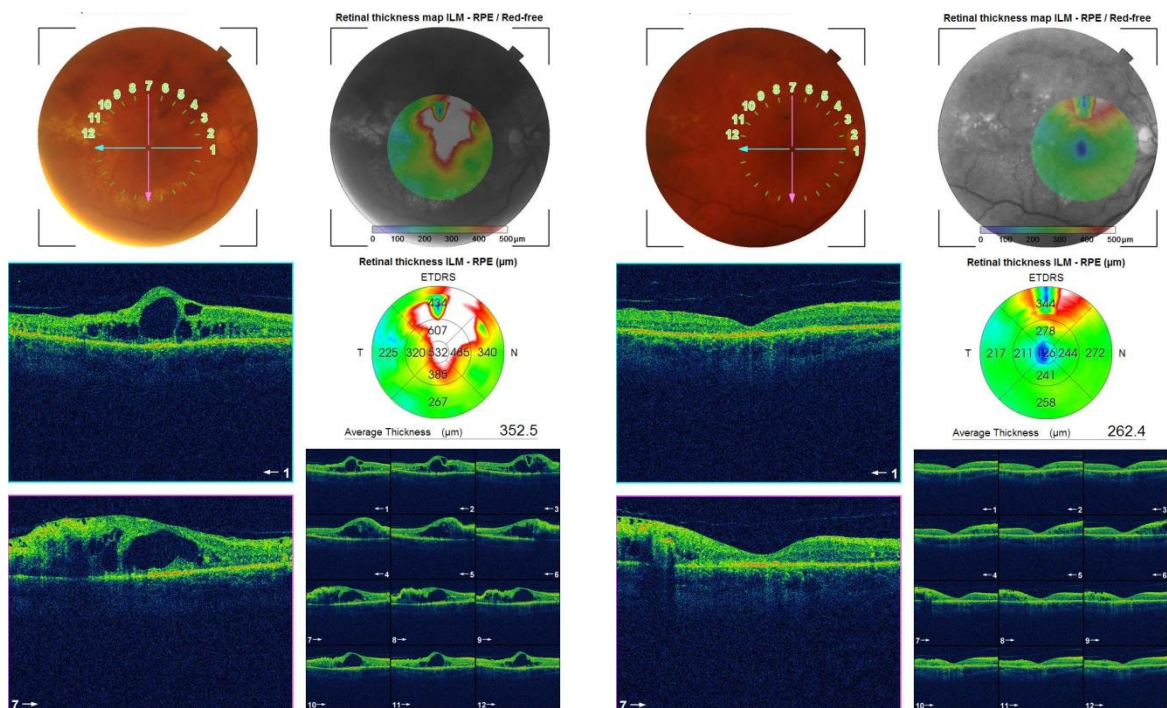
Централната фовеална дебелина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија на контролата 1 година по интервенцијата за $t=3,42$ и $p<0,01$ ($p=0,003$) значајно е помала во однос на централната фовеална дебелина при прием на пациентите (табела 29.1).

Табела 29.1 Разлика / Централна фовеална дебелина

Прием & Контрола на 1 година

Централна фовеална дебелина	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv. Diff.	t	df	p
Прием	511,00	187,41						
Контрола на 1 година	354,00	187,74	18	157,00	194,50	3,42	17	0,003

На слика 17 е прикажана разлика во наодот на фундусот и централната фовеална дебелина кај пациент со ГРВО (горна темп. гранка) на почетокот и по 1 година следење, без терапија. Почетната видна остринa изнесуваше 0,01, а крајната (по 1 година) 0,001 Snellen децимални единици.



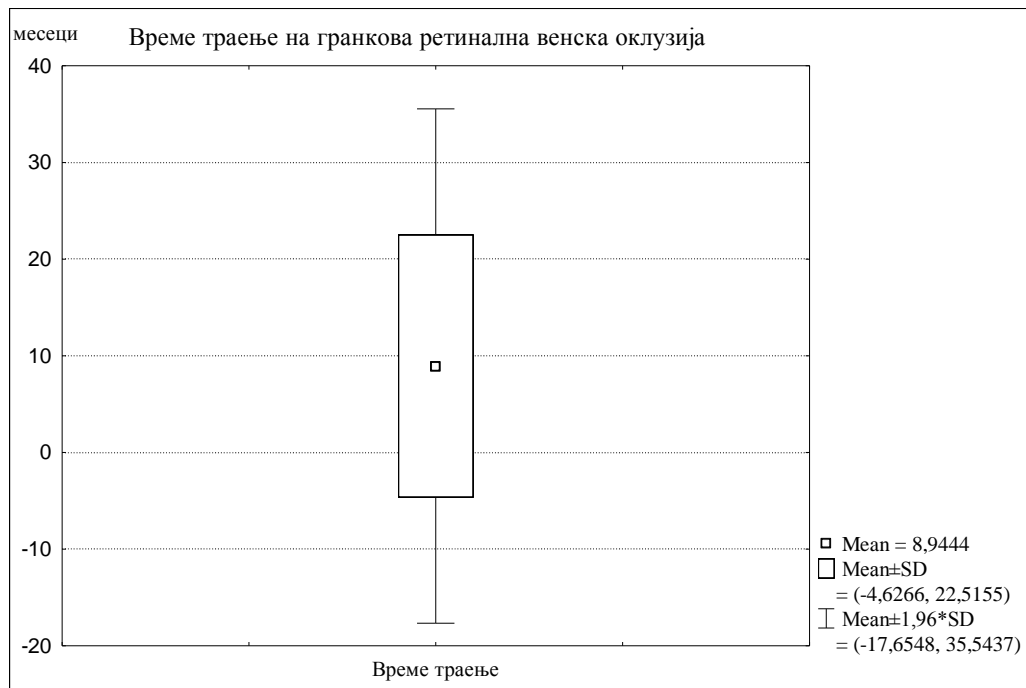
Слика 17. ОСТ снимка на макулата кај пациент со ГРВО (горна темп. гранка) без анти-ВЕГФ терапија при прием (лево) и после 1 година од следење (десно).

Податоците кои се однесуваат на времетраењето на гранкова ретинална венска оклузија се прикажани на табела 30 и графикон 30.

Времетраењето на гранковата ретинална венска оклузија варира во интервалот $8,94 \pm 13,57$ месеци, $\pm 95,99\%$ КИ: 2,20-15,69; минималното времетраење изнесува 1 месец а максималното времетраење изнесува 48 месеци.

Табела 30. Времетраење на гранкова ретинална венска оклузија

Времетраење	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Месеци	18	8,94	2,20	15,69	1	48	13,57



Графикон 30

На табела 31 и графикон 31 е прикажана во проценти структурата во однос на ризик факторите кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 10 (55,56%) немале хипертензија, а 8 (44,44%) имале хипертензија.

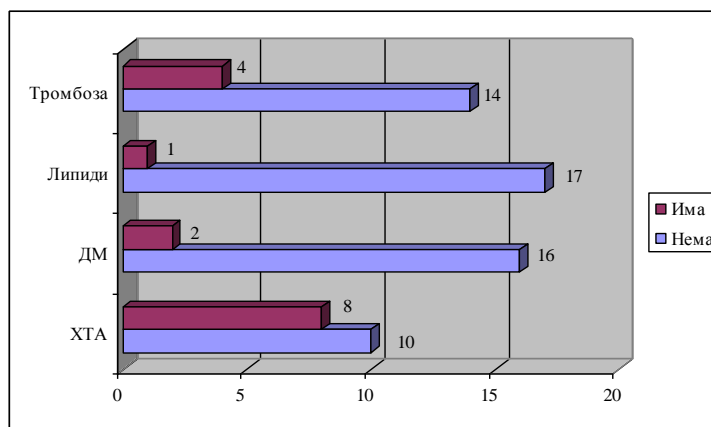
Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 16 (88,89%) немале дијабетес мелитус, а 2 (11,11%) имале дијабетес мелитус.

Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 17 (94,44%) немале покачени липиди, а 1 (5,56%) имал покачени липиди.

Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 14 (77,78%) немале тромбоза, а 4 (22,22%) имале тромбоза.

Табела 31. Ризик фактори кај пациенти со гранкова ретинална венска оклузија

Ризик фактори	Број	Кумулативно Број	%	Кумулативно %
ХТА / Нема	10	10	55,56	55,56
ХТА / Има	8	18	44,44	100,00
ДМ / Нема	16	16	88,89	88,89
ДМ / Има	2	18	11,11	100,00
Липиди / Нема	17	17	94,44	94,44
Липиди / Има	1	18	5,56	100,00
Тромбоза / Нема	14	14	77,78	77,78
Тромбоза / Има	4	18	22,22	100,00



Графикон 31

На табела 32 и графикон 32 е прикажана во проценти структурата во однос на компликациите кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија.

Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 2 (11,11%) имале неоваскуларизација на ретина (НВР), а 16 (88,89%) немале НВР.

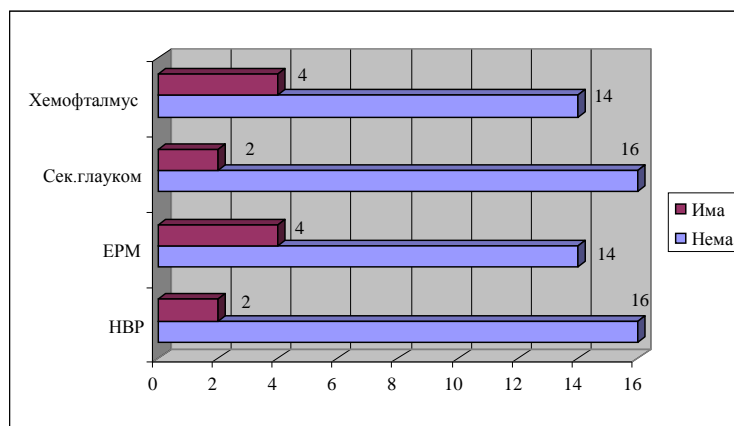
Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 4 (22,22%) имале епиретинална мембрана (ЕРМ), а 14 (77,78%) немале ЕРМ.

Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 2 (11,11%) имале секундарен глауком, а 16 (88,89%) немале секундарен глауком.

Од вкупно 18 пациенти со гранкова ретинална венска оклузија 4 (22,22%) имале хемофталмус, а 14 (77,78%) немале хемофталмус.

Табела 32. Компликации кај пациенти со гранкова ретинална венска оклузија

Компликации	Број	Кумулативно Број	%	Кумулативно %
НВР / Нема	16	16	88,89	88,89
НВР / Има	2	18	11,11	100,00
ЕРМ / Нема	14	14	77,78	77,78
ЕРМ / Има	4	18	22,22	100,00
Сек.глауком / Нема	16	16	88,89	88,89
Сек.глауком / Има	2	18	11,11	100,00
Хемофталмус / Нема	14	14	77,78	77,78
Хемофталмус / Има	4	18	22,22	100,00



Графикон 32

3. Разлики / Испитувана група & Контролна група

3.1 Видна острина / Испитувана група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија) & Контролна група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија)

Прикажаните резултати на табела 33. се однесуваат на разликата во видната острина помеѓу пациентите со централна ретинална венска оклузија (Група 1) во испитуваната група и пациентите со централна ретинална венска оклузија (Група 2) во контролната група на 1 година после интервенцијата.

За $Z=2,79$ и $p<0,01$ ($p=0,005$) видната острина значајно е поголема кај пациентите во испитуваната група.

Табела 33. Видна острина / Испитувана група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија / Група 1) & Контролна група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија / Група 2) / Контрола на 1 година

Видна острина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	934,00	242,00	122,00	2,79	0,005	33	15

3.2 Видна остринa / Испитувана група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија) & Контролна група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија)

Прикажаните резултати на табела 34. се однесуваат на разликата во видната остринa помеѓу пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (Група 1) во испитуваната група и пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (Група 2) во контролната група 1 година по интервенцијата.

За $Z=3,18$ и $p<0,01(p=0,001)$ видната остринa значајно е поголема кај пациентите во испитуваната група.

Табела 34. Видна остринa / Испитувана група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија / Група 1) & Контролна група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија / Група 2) / Контрола на 1 година

Видна остринa	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	2283,50	417,50	246,50	3,18	0,001	55	18

3.3 Интраокуларен притисок / Испитувана група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија) & Контролна група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија)

Прикажаните резултати на табела 35 се однесуваат на разликата во интраокуларниот притисок помеѓу пациентите со централна ретинална венска оклузија (Група 1) во испитуваната група и пациентите со централна ретинална венска оклузија (Група 2) во контролната група 1 година по интервенцијата.

За $Z=-1,22$ и $p>0,05(p=0,22)$ интраокуларниот притисок незначајно е поголем кај пациентите во контролната група.

Табела 35. Интраокуларен притисок / Испитувана група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија (Група 1) & Контролна група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија (Група 2) / Контрола на 1 година

Интраокуларен притисок	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	753,50	422,50	192,50	-1,22	0,22	33	15

3.4 Интраокуларен притисок / Испитувана група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија) & Контролна група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија)

Прикажаните резултати на табела 36. се однесуваат на разликата во интраокуларениот притисок помеѓу пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (Група 1) во испитуваната група и пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (Група 2) во контролната група 1 година по интервенцијата.

За $t=0,02$ и $p>0,05(p=0,99)$ интраокуларениот притисок незначајно е поголем кај пациентите во испитуваната група.

Табела 36. Интраокуларен притисок / Испитувана група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија (Група 1) & Контролна група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија (Група 2) / Контрола на 1 година

Интраокуларен притисок	Просек	Просек	t-value	df	p	N	N	Стд.дев.	Стд.Дев.
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	17,24	17,22	0,02	71	0,99	55	18	2,69	3,25

3.5 Централна фовеална дебелина / Испитувана група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија) & Контролна група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија)

Прикажаните резултати на табела 37 се однесуваат на разликата во централната фовеална дебелина помеѓу пациентите со централна ретинална венска оклузија (Група 1) во испитуваната група и пациентите со централна ретинална венска оклузија (Група 2) во контролната група 1 година по интервенцијата.

За $Z=-0,08$ и $p>0,05(p=0,94)$ централната фовеална дебелина незначајно е поголема кај пациентите во контролната група.

Табела 37. Централна фовеална дебелина / Испитувана група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија / Група 1) & Контролна група (Пациенти со централна ретинална венска оклузија / Група 2) /

Контрола на 1 година

Централна фовеална дебелина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	812,00	364,00	244,00	-0,08	0,94	33	15

3.6 Централна фовеална дебелина / Испитувана група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија) & Контролна група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија)

Прикажаните резултати на табела 38 се однесуваат на разликата во централната фовеална дебелина помеѓу пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (Група 1) во испитуваната група и пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (Група 2) во контролната група 1 година по интервенцијата.

За $Z=-0,76$ и $p>0,05(p=0,45)$ централната фовеална дебелина незначајно е поголема кај пациентите во контролната група.

Табела 38. Централна фовеална дебелина / Испитувана група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија / Група 1) & Контролна група (Пациенти со гранкова ретинална венска оклузија / Група 2) / Контрола на 1 година

Централна фовеална дебелина	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
	Група 1	Група 2				Група 1	Група 2
Контрола на 1 година	1976,00	725,00	436,00	-0,76	0,45	55	18

4. Мултипла регресија / Испитувана група

4.1 Видна остринa / Контрола на 1 година / ЦРВО

Резултатите прикажани на табела 39. се однесуваат на испитаниот однос помеѓу видната остринa како зависна појава и времетраењето на централната ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во испитуваната група (ЦРВО).

За $R=0,31$ и $p>0,05(p=0,71)$ во испитаниот однос утврдена е умерено јака незначајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание има ДМ ($Beta=-0,230$), липиди ($Beta=0,131$), времетраењето ($Beta=-0,081$), ХТА ($Beta=-0,049$), а најслабо е влијанието на тромбозата ($Beta=0,034$).

Пациентите со ДМ имаат просечно $0,126$ ($B=-0,126$) / $p>0,05(p=0,29)$ / единици помала (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со покачени липиди имаат просечно $0,115$ ($B=0,115$) / $p>0,05(p=0,48)$ / единици поголема (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Со секое зголемување на времето на трење на централната ретинална венска оклузија за 1 месец, видната остринa просечно се намалува (незначајно) за $0,004$ ($B=-0,004$) / $p>0,05(p=0,72)$ / единици, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно 0,025 ($B=-0,025$) / $p>0,05(p=0,80)$ / единици помала (незначајно) острина на видот компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со тромбоза имаат просечно 0,050 ($B=0,050$) / $p>0,05(p=0,87)$ / единици поголема (незначајно) острина на видот компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 39. Видна острина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			0,229	0,079	2,907	0,01
Времетраење	-0,081	0,225	-0,004	0,012	-0,361	0,72
ХТА	-0,049	0,193	-0,025	0,099	-0,252	0,80
ДМ	-0,230	0,213	-0,126	0,117	-1,077	0,29
Липиди	0,131	0,185	0,115	0,162	0,709	0,48
Тромбоза	0,034	0,204	0,050	0,301	0,166	0,87

4.2 Централна фовеална дебелина / Контрола на 1 година / ЦРВО

Резултатите прикажани на табела 40 се однесуваат на испитаниот однос помеѓу централната фовеална дебелина како зависна појава и времетраењето на централната ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во испитуваната група (ЦРВО).

За $R=0,73$ и $p<0,001(p=0,000)$ во испитаниот однос утврдена е многу јака значајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание има тромбозата (Beta=0,71), време траењето (Beta=-0,12), ХТА (Beta=-0,12), липиди (Beta=0,09), а најслабо е влијанието на ДМ (Beta=0,04).

Пациентите со тромбоза имаат просечно 847,98 μm (B=847,98) / $p < 0,001$ ($p = 0,000$) / поголема (значајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Со секое зголемување на времето на трење на централната ретинална венска оклузија за 1 месец, централната фовеална дебелина просечно се намалува (незначајно) за 5,28 μm (B=-5,28) / $p > 0,05$ ($p = 0,46$) / при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно 48,34 μm (B=-48,34) / $p > 0,05$ ($p = 0,41$) помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со покачени липиди имаат просечно 61,99 μm (B=61,99) / $p > 0,05$ ($p = 0,52$) поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно 15,80 μm (B=15,80) / $p > 0,05$ ($p = 0,82$) / поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 40. Централна фовеална дебелина (Конрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			325,53	45,89	7,09	0,000
Времетраење	-0,12	0,16	-5,28	7,06	-0,75	0,46
ХТА	-0,12	0,14	-48,34	57,61	-0,84	0,41
ДМ	0,04	0,15	15,80	68,36	0,23	0,82
Липиди	0,09	0,13	61,99	94,51	0,66	0,52
Тромбоза	0,71	0,15	847,98	175,07	4,84	0,000

4.3 Видна остринa / Контрола на 1 година / ГРВО

Резултатите прикажани на табела 41 се однесуваат на испитаниот однос помеѓу видната остринa како зависна појава и времетраењето на гранковата ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во испитуваната група (ГРВО).

За $R=0,35$ и $p>0,05(p=0,26)$ во испитаниот однос утврдена е умерено јака незначајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание има времетраењето ($Beta=-0,30$), тромбозата ($Beta=0,08$), липиди ($Beta=0,07$), ХТА ($Beta=0,06$), а најслабо е влијанието на ДМ ($Beta=-0,05$).

Со секое зголемување на времето на траење на гранковата ретинална венска оклузија за 1 месец, видната остринa просечно се намалува (значајно) за 0,010 ($B=-0,010$) / $p<0,05(p=0,03)$ / единици, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со тромбоза имаат просечно 0,077 ($B=0,077$) / $p>0,05(p=0,55)$ / единици поголема (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со покачени липиди имаат просечно 0,090 ($B=0,090$) / $p>0,05(p=0,59)$ / единици поголема (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно 0,035 ($B=0,035$) / $p>0,05(p=0,70)$ / единици поголема (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно 0,039 ($B=-0,039$) / $p>0,05(p=0,74)$ / единици помала (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 41. Видна острина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			0,530	0,074	7,139	0,000
Времетраење	-0,303	0,138	-0,010	0,005	-2,192	0,03
ХТА	0,055	0,140	0,035	0,088	0,393	0,70
ДМ	-0,045	0,135	-0,039	0,115	-0,336	0,74
Липиди	0,074	0,136	0,090	0,165	0,546	0,59
Тромбоза	0,081	0,137	0,077	0,129	0,596	0,55

4.4 Централна фовеална дебелина / Контрола на 1 година / ГРВО

Резултатите прикажани на табела 42 се однесуваат на испитаниот однос помеѓу централната фовеална дебелина како зависна појава и времетраењето на гранковата ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во испитуваната група (ГРВО).

За $R=0,32$ и $p>0,05(p=0,37)$ во испитаниот однос утврдена е многу јака значајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание имаат липиди ($Beta=0,22$), тромбозата ($Beta=-0,18$), времетраењето ($Beta=-0,12$), ХТА ($Beta=-0,01$), а најслабо е влијанието на ДМ ($Beta=0,003$).

Пациентите со покачени липиди имаат просечно $96,20 \mu m$ ($B=96,20$) / $p>0,05(p=0,11)$ / поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со тромбоза имаат просечно $61,96 \mu m$ ($B=-61,96$) / $p>0,05(p=0,19)$ / помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Со секое зголемување на времето на траење на гранковата ретинална венска оклузија за 1 месец, централната фовеална дебелина просечно се намалува (незначајно) за 1,48 μm ($B=-1,48$) / $p>0,05(p=0,40)$ при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно 1,68 μm ($B=-1,68$) / $p>0,05(p=0,96)$ помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно 0,95 μm ($B=0,95$) / $p>0,05(p=0,98)$ / поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 42. Централна фовеална дебелина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			301,99	27,00	11,18	0,000
Времетраење	-0,12	0,14	-1,48	1,73	-0,86	0,40
ХТА	-0,01	0,14	-1,68	32,09	-0,05	0,96
ДМ	0,003	0,14	0,95	41,78	0,02	0,98
Липиди	0,22	0,14	96,20	59,93	1,61	0,11
Тромбоза	-0,18	0,14	-61,96	46,81	-1,32	0,19

5. Мултипла регресија / Контролна група

5.1 Видна остринa / Контрола на 1 година / ЦРВО

Резултатите прикажани на табела 43. се однесуваат на испитаниот однос помеѓу видната остринa како зависна појава и време траењето на централната ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (Контрола на 1 година) во контролната група (ЦРВО).

За $R=0,55$ и $p>0,05(p=0,58)$ во испитаниот однос утврдена е средно јака незначајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание има време траењето ($Beta=-0,440$), ХТА ($Beta=0,382$), липиди ($Beta=0,247$), тромбозата ($Beta=-0,186$) а најслабо е влијанието на ДМ ($Beta=-0,175$).

Со секое зголемување на времето на трење на централната ретинална венска оклузија за 1 месец, видната остринa просечно се намалува (незначајно) за 0,008 ($B=-0,008$) / $p>0,05(p=0,18)$ / единици, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно 0,072 ($B=0,072$) / $p>0,05(p=0,30)$ / единици поголема (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со покачени липиди имаат просечно 0,075 ($B=0,075$) / $p>0,05(p=0,48)$ / единици поголема (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со тромбоза имаат просечно 0,056 ($B=-0,056$) / $p>0,05(p=0,53)$ / единици помала (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно 0,030 ($B=-0,030$) / $p>0,05(p=0,58)$ / единици помала (незначајно) остринa на видот компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 43. Видна острина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			0,033	0,062	0,537	0,60
Времетраење	-0,440	0,306	-0,008	0,006	-1,438	0,18
ХТА	0,382	0,350	0,072	0,066	1,091	0,303
ДМ	-0,175	0,303	-0,030	0,052	-0,579	0,577
Липиди	0,247	0,333	0,075	0,101	0,741	0,478
Тромбоза	-0,186	0,287	-0,056	0,087	-0,647	0,534

5.2 Централна фовеална дебелина / Контрола на 1 година / ЦРВО

Резултатите прикажани на табела 44 се однесуваат на испитаниот однос помеѓу централната фовеална дебелина како зависна појава и времетраењето на централната ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во контролната група (ЦРВО).

За $R=0,31$ и $p>0,05(p=0,96)$ во испитаниот однос утврдена е умерено јака незначајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание има тромбозата ($Beta=-0,24$), ХТА ($Beta=-0,15$), времетраењето ($Beta=0,14$), ДМ ($Beta=-0,06$), а најслабо е влијанието на липидите ($Beta=0,04$).

Пациентите со тромбоза имаат просечно $304,31 \mu\text{m}$ ($B=-304,31$) / $p>0,05(p=0,49)$ / помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно $121,90 \mu\text{m}$ ($B=-121,90$) / $p>0,05(p=0,71)$ помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори

Со секое зголемување на времето на траење на централната ретинална венска оклузија за 1 месец, централната фовеална дебелина просечно се зголемува (незначајно) за 10,85 μm ($B=10,85$) / $p>0,05(p=0,70)$ при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно 42,30 μm ($B=-42,30$) / $p>0,05(p=0,87)$ помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со покачени липиди имаат просечно 50,05 μm ($B=50,05$) / $p>0,05(p=0,92)$ / поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 44. Централна фовеална дебелина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			481,10	299,72	1,61	0,14
Времетраење	0,14	0,35	10,85	27,16	0,40	0,70
ХТА	-0,15	0,40	-121,90	322,05	-0,38	0,71
ДМ	-0,06	0,35	-42,30	251,43	-0,17	0,87
Липиди	0,04	0,38	50,05	490,65	0,10	0,92
Тромбоза	-0,24	0,33	-304,31	422,34	-0,72	0,49

5.3 Видна остринa / Контрола на 1 година / ГРВО

Резултатите прикажани на табела 45 се однесуваат на испитаниот однос помеѓу видната остринa како зависна појава и времетраењето на гранковата ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во контролната група (ГРВО).

За $R=0,28$ и $p>0,05(p=0,96)$ во испитаниот однос утврдена е умерено јака незначајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание имаат липидите ($Beta=-0,201$), тромбозата ($Beta=-0,193$), ХТА ($Beta=0,099$), ДМ ($Beta=-0,063$), а најслабо е влијанието на времетраењето ($Beta=0,023$).

Пациентите со покачени липиди имаат просечно $0,276$ ($B=-0,276$) / $p>0,05(p=0,50)$ / единици помала (незначајно) острина на видот компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со тромбоза имаат просечно $0,146$ ($B=-0,146$) / $p>0,05(p=0,55)$ / единици помала (незначајно) острина на видот компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ХТА имаат просечно $0,063$ ($B=0,063$) / $p>0,05(p=0,76)$ / единици поголема (незначајно) острина на видот компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно $0,063$ ($B=-0,063$) / $p>0,05(p=0,83)$ / единици помала (незначајно) острина на видот компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Со секое зголемување на времето на трење на гранковата ретинална венска оклузија за 1 месец, видната острина просечно се зголемува (незначајно) за $0,001$ ($B=0,001$) / $p>0,05(p=0,95)$ / единици, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 45. Видна острина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			0,275	0,163	1,699	0,11
Времетраење	0,023	0,336	0,001	0,008	0,070	0,95
ХТА	0,099	0,315	0,063	0,200	0,313	0,76
ДМ	-0,063	0,291	-0,063	0,291	-0,218	0,83
Липиди	-0,201	0,291	-0,276	0,400	-0,689	0,50
Тромбоза	-0,193	0,3177	-0,146	0,240	-0,608	0,55

5.4 Централна фовеална дебелина / Контрола на 1 година / ГРВО

Резултатите прикажани на табела 46 се однесуваат на испитаниот однос помеѓу централната фовеална дебелина како зависна појава и времетраењето на гранковата ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето (контрола на 1 година) во контролната група (ГРВО).

За $R=0,37$ и $p>0,05(p=0,85)$ во испитаниот однос утврдена е умерно јака незначајна корелација.

На испитаниот однос најголемо влијание има ХТА ($Beta=-0,34$), липиди ($Beta=-0,22$), времетраењето ($Beta=-0,22$), тромбозата ($Beta=0,19$), а најслабо е влијанието на ДМ ($Beta=0,17$).

Пациентите со ХТА имаат просечно $123,49 \mu m$ ($B=-123,49$) / $p>0,05(p=0,29)$ помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ХТА, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со покачени липиди имаат просечно $179,00 \mu m$ ($B=-179,00$) / $p>0,05(p=0,44)$ / помала (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат покачени липиди, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Со секое зголемување на времето на трење на гранковата ретинална венска оклузија за 1 месец, централната фовеална дебелина просечно се намалува (незначајно) за $3,02 \mu m$ ($B=-3,02$) / $p>0,05(p=0,51)$ при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со тромбоза имаат просечно $84,05 \mu m$ ($B=84,05$) / $p>0,05(p=0,54)$ поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат тромбоза, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Пациентите со ДМ имаат просечно $99,94 \mu m$ ($B=99,94$) / $p>0,05(p=0,55)$ поголема (незначајно) централната фовеална дебелина компарирано со пациентите кои немаат ДМ, при непроменети вредности на останатите ризик фактори.

Табела 46. Централна фовеална дебелина (Контрола на 1 година) & Ризик фактори

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(27)	p-level
Intercept			416,06	90,54	4,60	0,001
Времетраење	-0,22	0,32	-3,02	4,49	-0,67	0,51
ХТА	-0,34	0,30	-123,49	111,72	-1,11	0,29
ДМ	0,17	0,28	99,94	162,94	0,61	0,55
Липиди	-0,22	0,28	-179,00	223,88	-0,80	0,44
Тромбоза	0,19	0,31	84,05	134,39	0,63	0,54

6. Компликации / Разлики

6.1 Разлики / Испитувана група / ЦРВО & ГРВО

Податоците прикажани на табела 47 се однесуваат на неоваскуларизација на ретината (НВР) како компликација кај пациентите од испитуваната група.

Од вкупно 33 пациенти кои имале централна ретинална венска оклузија, 25 (75,76%) имале НВР, а 8 (24,24%) пациенти немале НВР.

Од вкупно 55 пациенти кои имале гранкова ретинална венска оклузија, 27 (49,09%) имале НВР, а 28 (50,91%) пациенти немале НВР.

За Pearson Chi-square: 6,07 и $p < 0,05$ ($p = 0,01$) постои значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на НВР.

Кај пациентите со централна ретинална венска оклузија ризикот (RR=1,5 (95,00% CI:1,11-2,15) за јавување на НВР е 1,5 пати значајно поголем во однос на пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (invers RR=0,65).

Табела 47. НВР / Испитувана група / ЦРВО & ГРВО

	Група	НВР		Вкупно
		Има	Нема	
Број	ЦРВО	25	8	33
%		75,76%	24,24%	
Број	ГРВО	27	28	55
%		49,09%	50,91%	
Вкупно	All Grps	52	36	88

Податоците прикажани на табела 48 се однесуваат на епиретинална мембрана (ЕРМ), како компликација кај пациентите од испитуваната група.

Од вкупно 33 пациенти кои имале централна ретинална венска оклузија, 5 (15,15%) имале ЕРМ, а 28 (84,85%) пациенти немале ЕРМ.

Од вкупно 55 пациенти кои имале гранкова ретинална венска оклузија, 7 (12,73%) имале ЕРМ, а 48 (87,27%) пациенти немале ЕРМ.

За Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,49$) нема значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на ЕРМ.

Кај пациентите со централна ретинална венска оклузија ризикот (RR=1,19 (95,00% CI:0,41-3,45) за јавување на ЕРМ е 1,2 пати незначајно поголем во однос на пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (invers RR=0,84).

Табела 48. ЕРМ / Испитувана група / ЦРВО & ГРВО

	Група	ЕРМ		Вкупно
		Има	Нема	
Број	ЦРВО	5	28	33
%		15,15%	84,85%	
Број	ГРВО	7	48	55
%		12,73%	87,27%	
Вкупно	All Grps	12	76	88

Податоците прикажани на табела 49 се однесуваат на секундарен глауком, како компликација кај пациентите од испитуваната група.

Од вкупно 33 пациенти кои имале централна ретинална венска оклузија, 6 (18,18%) имале секундарен глауком, а 27 (81,82%) пациенти немале секундарен глауком.

Од вкупно 55 пациенти кои имале гранкова ретинална венска оклузија, 3 (5,45%) имале секундарен глауком, а 52 (94,55%) пациенти немале секундарен глауком.

За Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,06$) нема значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на секундарен глауком.

Кај пациентите со централна ретинална венска оклузија ризикот ($RR = 3,33$ (95,00% CI: 0,89-12,44) за јавување на секундарен глауком е 3,33 пати незначајно поголем во однос на пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (invers $RR = 0,3$).

Табела 49. Секундарен глауком / Испитувана група / ЦРВО & ГРВО

	Група	Сек. глауком		Вкупно
		Има	Нема	
Број	ЦРВО	6	27	33
%		18,18%	81,82%	
Број	ГРВО	3	52	55
%		5,45%	94,55%	
Вкупно	All Grps	9	79	88

Податоците прикажани на табела 50 се однесуваат на хемофталмус, како компликација кај пациентите од испитуваната група.

Од вкупно 33 пациенти кои имале централна ретинална венска оклузија, 4 (12,12%) имале хемофталмус, а 29 (87,88%) пациенти немале хемофталмус.

Од вкупно 55 пациенти кои имале гранкова ретинална венска оклузија, 1 (1,82%) имал хемофталмус, а 54 (98,18%) пациенти немале хемофталмус.

За Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,06$) нема значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на хемофталмус.

Кај пациентите со централна ретинална венска оклузија ризикот ($RR = 6,67$ (95,00% CI: 0,78-57,14) за јавување на хемофталмус е 6,67 пати незначајно поголем во однос на пациентите со гранкова ретинална венска оклузија (invers $RR = 0,15$).

Табела 50. Хемофтaлмус / Испитувана група / ЦРВО & ГРВО

	Група	Хемофтaлмус		Вкупно
		Има	Нема	
Број	ЦРВО	4	29	33
%		12,12%	87,88%	
Број	ГРВО	1	54	55
%		1,82%	98,18%	
Вкупно	All Grps	5	83	88

6.2 Разлики / Испитувана група & Контролна група

Податоците прикажани на табела 51 се однесуваат на неоваскуларизацијата на ретина (НВР) како компликација кај пациентите од испитуваната група и контролната група.

Од вкупно 88 пациенти во испитуваната група, 52 (59,09%) имале НВР, а 36 (40,91%) пациенти немале НВР.

Од вкупно 33 пациенти во контролната група, 5 (15,15%) имале НВР, а 28 (84,85%) пациенти немале НВР.

За Pearson Chi-square: 18,60 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на неоваскуларизација на ретината во двете групи.

Кај пациентите во испитуваната група ризикот ($RR = 3,9$ (95,00%CI:1,71-8,91) за јавување на НВР е 3,9 пати значајно поголем во однос на пациентите во контролната група (invers $RR = 0,26$).

Табела 51. НВР / Испитувана група & Контролна група

	Група	НВР		Вкупно
		Има	Нема	
Број	Испитувана	52	36	88
%		59,09%	40,91%	
Број	Контролна	5	28	33
%		15,15%	84,85%	
Вкупно	All Grps	57	64	121

Податоците прикажани на табела 52 се однесуваат на епиретинална мембрана (ЕРМ) како компликација кај пациентите од испитуваната група и контролната група.

Од вкупно 88 пациенти во испитуваната група, 12 (13,64%) имале ЕРМ, а 76 (86,36%) пациенти немале ЕРМ.

Од вкупно 33 пациенти во контролната група, 6 (18,18%) имале ЕРМ, а 27 (81,82%) пациенти немале ЕРМ.

За Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,36$) нема значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на епиретинална мембрана во двете групи.

Кај пациентите во испитуваната група ризикот ($RR = 0,75$ (95,00%CI:0,31-1,83)) за јавување на епиретинална мембрана е 0,75 пати незначајно помал во однос на пациентите во контролната група (invers $RR = 1,33$).

Табела 52. ЕРМ / Испитувана група & Контролна група

	Група	ЕРМ		Вкупно
		Има	Нема	
Број	Испитувана	12	76	88
%		13,64%	86,36%	
Број	Контролна	6	27	33
%		18,18%	81,82%	
Вкупно	All Grps	18	103	121

Податоците прикажани на табела 53 се однесуваат на секундарен глауком како компликација кај пациентите од испитуваната група и контролната група.

Од вкупно 88 пациенти во испитуваната група, 9 (10,23%) имале секундарен глауком, а 79 (89,77%) пациенти немале секундарен глауком.

Од вкупно 33 пациенти во контролната група, 8 (24,24%) имале секундарен глауком, а 25 (75,76%) пациенти немале секундарен глауком.

За Fisher exact test $p > 0,05$ ($p = 0,0503$) нема значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на секундарен глауком во двете групи.

Кај пациентите во испитуваната група ризикот ($RR = 0,42$ (95,00%CI:0,18-1,00)) за јавување на секундарен глауком е 0,42 пати незначајно помал во однос на пациентите во контролната група (invers $RR = 2,37$).

Табела 53. Секундарен глауком / Испитувана група & Контролна група

	Група	Сек. глауком		Вкупно
		Има	Нема	
Број	Испитувана	9	79	88
%		10,23%	89,77%	
Број	Контролна	8	25	33
%		24,24%	75,76%	
Вкупно	All Grps	17	104	121

Податоците прикажани на табела 54 се однесуваат на хемофталмус, како компликација кај пациентите од испитуваната група и контролната група.

Од вкупно 88 пациенти во испитуваната група, 5 (5,68%) имале хемофталмус, а 83 (94,32%) пациенти немале хемофталмус.

Од вкупно 33 пациенти во контролната група, 8 (24,24%) имале хемофталмус, а 25 (75,76%) пациенти немале хемофталмус.

За Fisher exact test $p < 0,01$ ($p = 0,007$) постои значајна разлика во прикажаната дистрибуција на фреквенции кои се однесуваат на хемофталмус во двете групи.

Кај пациентите во испитуваната група ризикот ($RR = 0,23$ (95,00%CI:0,08-0,67) за јавување на хемофталмус е 0,23 пати значајно помал во однос на пациентите во контролната група (invers $RR = 4,27$). Може да се каже дека третманот на пациентите во испитуваната група делува превентивно во однос на појавата на хемофталмус како компликација.

Табела 54. Хемофтaлмус / Испитувана група & Контролна група

	Група	Хемофтaлмус		Вкупно
		Има	Нема	
Број	Испитувана	5	83	88
%		5,68%	94,32%	
Број	Контролна	8	25	33
%		24,24%	75,76%	
Вкупно	All Grps	13	108	121

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Анализата на податоците изведена е во статистички програм

Statistica 7.1 for Windows

Применети се следните методи:

1. Во анализата на сериите со атрибутивни белези (пол, тип на РВО, ризик фактори, компликации одредувани се проценти на структура (%);

1.1 Разликите кај сериите со атрибутивни белези помеѓу групата на пациенти со ЦРВО & ГРВО, испитуваната група & контролната група се тестирани со примена на Pearson Chi-square тест, Fisher Exact тест (p);

2. Кај сериите со нумерички белези / возраст, време траење на РВО, видна острина, интраокуларен притисок, централна фовеална дебелина, Trombociti ,

Glikemija, Lipidi CH, Lipidi TG e изработена Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation; $\pm 95,00\%$ CI; Minimum; Maximum);

2.1 Дистрибуцијата на податоците е тестирана со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p);

2.2 Разликите во видната остринa во интервалот прием, контрола на 1 недела, контрола на 1 месец, контрола на 3 месеци, контрола на 6 месеци и контрола на 1 година се тестирани со Friedman ANOVA Chi Sqr. / (p);

2.3 Разликите во видната остринa, интраокуларниот притисок, централната фовеална дебелина во интервалот прием & контрола на 1 година се тестирани со Wilcoxon Matched Pairs Test (Z /p);

2.3.1 Разликата во централната фовеална дебелина кај пациентите со гранкова ретинална венска оклузија во релацијата прием & контрола на 1 година е тестирана со t-test за зависни примероци (t / p);

2.4 Разликите во видната остринa, интраокуларниот притисок, централната фовеална дебелина на крајот од испитувањето во однос на бројот на дадени (дадени 1-2 инекции Avastin & 3 и > инекции Avastin); во релацијата испитувана & контролна група се тестирани со Mann-Whitney U test (Z/p);

2.5 Односот помеѓу видната остринa и централната фовеална дебелина како зависни појави со време трењето на ретинална венска оклузија, ХТА, ДМ, липиди, тромбоза како независни појави на крајот од испитувањето е испитуван со Multiple Regression (R);

4. Ризикот од настанување на компликации во испитуваната и контролната група е одредуван со изработка на релативен ризик (RR & invers RR).

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.

Податоците се прикажани табеларно и графички.

Дискусија

По направена анализа на податоци за период од 1 година (септември 2013-септември 2014 год.) во Европската очна болница од вкупно прегледани 16740 пациенти, кај 3356 (20%) пациенти биле регистрирани болести на ретината. Во овој период биле регистрирани вкупно 74 нови случаи на РВО. Годишната инциденцата на РВО во нашата студија за возрасната група над 40 години беше 0,7%. Вистинската инциденца на РВО во популацијата е тешко да се одреди дури и во светски рамки, заради тоа што многу случаи на РВО остануваат недијагностицирани, доколку симптомите се минорни и се откриваат инцидентно. Сепак, големи лонгитудинални популациони студии утврдиле дека 10-годишната кумулативна инциденца на РВО е 1,6% и е сигнификантно поврзана со возраста.⁵³ Скорешна студија во САД утврдила дека 15 годишната инциденца изнесува 500 нови случаи на 100 000 популација за ЦРВО и 1800 нови случаи на 100 000 популација за ГРВО, односно тоа кореспондира со годишна инциденца од 67 нови случаи на РВО на 100 000 популација.⁵⁵ Според тоа, ако се направи естимација за Република Македонија, би требало да се очекуваат околу 1340 нови случаи на РВО годишно. Спроведените студии на светско ниво се главно мултрицентрични и работени на голема популација и поради тоа е тешко да се споредат со нашата студија.^{164,165} Сепак, податокот за инциденцата кој беше добиен не отстапува значително од она што е најдено во светски рамки. Потребно е спроведување на популациона студија со цел да се одреди инциденцата и преваленцата на РВО во нашата популација, бидејќи е познато дека студиите спроведени на ниво на болница не се вистински репрезентативни за целата популација.

РВО е болест на постарата популација (возраст над 50 год.). Средната возраст на пациентите во нашата студија беше 60 год., при што повеќе од половина (52%) беа на возраст над 65 год. Сепак, не треба да се занемари податокот дека 41% од пациентите во нашата студија беа на возраст од 40-65 год., односно возрасната група која го зафаќа работоспособното население, а имајќи го во предвид податокот дека РВО предизвикува значително, некогаш и трајно оштетување на видот. Податоците од студии спроведени во Австралија покажале дека преваленцата се зголемува со возраста, односно изнесува 0,7% за оние помлади од 60 години, 1,2% во возрасна

група 60-69 год., а расте и до 4,6% кај возраст над 80 год. Не е најдена разлика во преваленцата во однос на пол и раса.⁵⁸

Во различните објавени студии во литературата, дизајнот на студиите, карактеристиките на пациентите и дефинициите за ризик факторите се многу ретко стандардизирани. Земајќи го ова во предвид, сепак е извесно дека системската хипертензија е најјакиот независен ризик фактор асоциран со сите типови на РВО, особено во возрастните групи над 50 години.^{61,65,66,166} Неконтролирана или ново-дијагностицирана хипертензија е честа во оваа група и рецидивите на РВО во истото или другото око се чести кога хипертензијата е лошо контролирана, при што постои сигнификантна асоцијација меѓу хипертензијата и обете форми на РВО.⁶⁸ Најдено е дека хиперлипидемијата е 2 пати почеста кај случаи со РВО наспроти контроли.^{61,65} Асоцијацијата на РВО со дијабетес мелитус е послаба и не е конзистентна во досега спроведените студии, при што сепак е најдено дека асоцијацијата на ДМ е појака со ЦРВО, во однос на ГРВО.^{65,66,68} Во нашата студија исто така како основни ризик фактори беа регистрирани хипертензијата, хиперлипидемијата и дијабетот, при што на прво место беше хипертензијата (кај 49 пациенти - 55,6%), потоа дијабетот (кај 19 пациенти – 21,6%) и хиперлипидемијата (кај 7 пациенти – 7,9%), а од очните ризик фактори единствено беше регистриран глауком (кај 14% од случаите). Потребни се натамошни студии на поголема популација за да се докаже сигнификантна асоцираност на овие ризик фактори со РВО во нашата земја.

Спрема податоците од BVOS судијата, ГРВО настанува 2-6 пати почесто од ЦРВО.¹²⁶ Во нашата студија исто така, ЦРВО беше регистрирана кај 37,5%, а ГРВО кај 62,5% од пациентите. Во однос на видната острина, скоро половина (45%) од пациентите беа со многу слаба видна острина при прием ($\leq 0,05$). Помалку од 20% од пациентите има подобра видна острина од 0,5, при што генерално многу послаба видна острина имаа пациентите со ЦРВО, наспроти оние со ГРВО. Две неодамна објавени систематски прегледи на природната историја на ГРВО и ЦРВО заклучија дека доколку не се лекува РВО резултира со губиток на видната острина и значајни очни компликации.^{94,140} Примарната видна острина е умерено слаба, и најчесто се движи помеѓу 0,1 и 0,5. Иако видната острина кај нетретираниите ГРВО генерално се подобрува со текот на времето, но ретко се подобрува повеќе од 0,5,⁹⁴ додека

видната острина кај очи со ЦРВО без третман обично се намалува со текот на времето.¹⁴⁰ Во нашата студија видната острина регистрирана при првиот преглед е значително пониска од она што е регистрирано во други студии, што може да се должи на неинформираноста на пациентите или пак на задоцнетата дијагноза и упатување за третман на овие пациенти.

До пред 10-тина години ласерската фотокоагулација на ретината и грид-ласер фотокоагулацијата на макулата беа единствениот третман кој редовно се применуваше во клиничката пракса во третманот на макуларниот едем кај РВО. Резултатите од спроведените студии за оваа терапија покажале дека таа дава скромно подобрување на видната острина кај ГРВО од 1-2 реда на Snellen-овата децимална скала,¹²⁶ додека не дава никакво подобрување на видната острина кај ЦРВО.¹⁶⁷ Сепак, и покрај овие резултати оваа терапија била спроведувана со цел спречување на појава на компликации и одржување на постоечката видна острина.

Терапии кои биле испитувани во третманот на РВО, но не успеале да ги постигнат саканите резултати, или биле поврзани со значајни компликации вклучуваат: ласерски-индуцирана хориоретинално-венска анастомоза, изоволуменска хемодилуција, орален пентоксифилин, хипербарична оксигенациона терапија, радијална оптичка неуротомија и др.¹⁶⁸⁻¹⁷¹

Компаративна анализа за ефикасноста на витректомијата, ткивниот плазминоген активатор (ТПА) и бевацизумаб била спроведена од страна на Kumagai et al.¹⁷², при што финалната видна острина после 12 месеци била слична кај сите 3 групи. Иако ТПА и витректомијата прикажуваат ветувачки резултати,¹⁷²⁻¹⁷⁴ сепак е потребна натамошна валидација преку спроведување на поопсежни студии пред тие да можат да бидат прифатени како рутински терапевтски модалитет.

Интравитреалните инјекции на кортикостероиди (триамцинолон ацетонид) биле употребувани во третманот на РВО со различни стапки на успешност.¹⁷⁵ Податоците добиени од SCORE студијата покажале дека триамцинолонот дава функционално и анатомско подобрување на макуларниот едем кај ЦРВО, но ефектите се краткорочни, а повторното давање на истата терапија не доведува до

натамошно подобрување.¹⁷⁶ Освен тоа, третманот бил пропратен и со висок процент на компликации – појава на катаракта и покачен очен притисок.

Нашата студија беше спроведена со цел да се процени ефикасноста на интравитреално аплицираниот бевацизумаб во подобрување на видната острина и намалување на макуларната дебелина кај очи со макуларен едем заради ГРВО или ЦРВО. Фреквенцијата на давање на инјекциите беше по потреба, спрема постигнатите анатомски и физиолошки резултати (Pro-Re-Nata, PRN) наместо конвенционалната loading доза од 3 месечни инјекции, заради намалување на трошоците од третманот, земајќи го во предвид фактот дека ниту еден од овие агенсии не се наоѓа на листата на лекови кои ги покрива здравственото осигурување на пациентите во Република Македонија.

Од првите објвени резултати за ефикасноста на интравитреалниот бевацизумаб за третман на МЕ кај ЦРВО во 2005 година од страна на Rosenfeld et al.,¹⁷⁷ биле спроведени бројни студии кој покажале подобрување на видната острина и намалување на макуларниот едем после мултипли инјекции на бевацизумаб.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Варијабилноста во фреквенцијата на инјектирање и крајниот исход ја отежнуваат можноста за компарација на резултатите од овие студии.

Pielen et al. во 2014 г. направиле споредба меѓу терапијата со анти-ВЕГФ и претходниот „златен стандард“ – макуларен гريد-ласер во RAVAMES студијата (Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion). Во неа се споредувани резултатите од 3-месечни инјекции на ранибизумаб, наспроти гريد-ласер и наспроти комбинација од двете. Најдобри резултати биле најдени кај анти-ВЕГФ третираните пациенти. Комбинацијата од ранибизумаб и гريد-ласер не довела до дополнителен ефект и заштита од појава на рекурентен макуларен едем.

Nikichi et al.¹⁷⁹ нашле значително подобрување на видната острина кај ГРВО од 0.64 ± 0.24 до 0.33 ± 0.21 logMAR единици по 1 година, со среден број на инјекции од 2,6 во овој период. Ова е споредливо со нашите резултати каде видната острина кај ГРВО за 1 година се подобри од $0,198 \pm 0,176$ до $0,519 \pm 0,317$ Snellen децимални единици (0.71 ± 0.75 до 0.28 ± 0.5 logMAR единици) со среден број на инјекции од 1,98. Подобрувањето на централната макуларна дебелина (ЦМД) во нивната студија (од

572±134 μm при прием до 211±45 μm после 1 година) е нешто подобра од нашите резултати (597±185 μm пред третман до 294±113 μm после 1 година), веројатно заради помалиот број на инјекции. Заради тоа сметаме дека одлуката за ре-инјектирање треба да биде донесена не само врз основа на анатомскиот исход (макуларната дебелина), туку во корелација со состојбата и следењето на видната острина.

Erstain et al.¹⁸¹ применувале инјекции на бевацизумаб на секои 6 недели во тек на 12 месеци кај очи со ЦРВО. Тие пријавиле подобрување на најдобро-корегираната видна острина од 16,0 букви по ETDRS табелата и средно намалување на ЦМД од 435 μm по 12 месеци. Во нашата студија во групата на ЦРВО беа постигнати нешто подобри резултати (подобрување на видната острина од 20.0 букви по ETDRS табелата и средно намалување на ЦМД од 534 μm по 12 месеци) со значително помал број на инјекции. Можно објаснување за ова е дека во нашата студија во рана фаза (обично после првата инјекција) беше спроведена панретинална фотокоагулација на ретината кај голем процент од очите со ЦРВО (75,8%). Campochiaro et al.¹⁸² не нашле сигнификантно подобрување на НКВО или ЦМД кај очи со РВО третирани со ранибизумаб и панретинална ЛФК, но во нивната студија ЛФК била изведена доцна, по 24 недели од анти-VEGF третманот.

Во една скорешна студија спроведена во Велика Британија е анализиран исходот од третманот на макуларниот едем кај РВО со бевацизумаб и режим PRN (по потреба) во секојдневната клиничка пракса.¹⁸³ Иако анатомските резултати биле добри (ЦМД сигнификантно се намалила во тек на 1 година), функционалниот исход бил полош отколку во нашата студија. Тие не нашле сигнификантно подобрување на видната острина после 1 година, веројатно заради фактот што во оваа студија биле вклучени голем процент на хронични случаи на РВО, со траење на едемот и повеќе од 12 месеци и со претходно примена терапија во вид на гريد-ласер или интравитреален триамцинолон. Во нашата студија, имаше сигнификантно подобрување на видната острина после 1 година од спроведената терапија, и тоа и во групата на ЦРВО и во групата на ГРВО, веројатно затоа што третманот беше започнат релативно рано, и беа третирани исклучиво терапевски „наивни“ пациенти, односно оние кои претходно немале примано терапија за РВО. Тоа е уште еден доказ

дека во случај на постоење на макуларен едем терапијата со бевацизумаб треба да се започне што е можно порано, бидејќи доцна започнатата терапија можеби ќе даде анатомски повлекување на макуларниот едем, но тоа нема да доведе до големо подобрување на видната острината, заради настанатите хронични промени во самите клетки на макулата. Оваа констатација ја потврдуваат и резултатите од две големи студии, CRUISE¹⁸⁵ и COPERNICUS¹⁸⁶, каде третманот со ранибизумаб и афлиберцепт соодветно, кај пациенти со траење на макуларниот едем пократко од 6 месеци дал подобри резултати во однос на видната острината во споредба со оние со подолга перзистенција на макуларниот едем.

Неколку големи, мултицентрични, рандомизирани, плацебо-контролирани студии во фаза III ја евалуирале ефикасноста на ранибизумаб при акутен макуларен едем како последица на РВО и ја потврдиле безбедноста и ефикасноста на овој лек. Во овие студии (BRAVO¹⁸⁴, CRUISE¹⁸⁵), 6 месечни интраокуларни инјекции од 0,3 mg и 0,5 mg на ранибизумаб биле администрирани кај очи со ГРВО и ЦРВО соодветно, а потоа следени во наредните 6 месеци со режим на давање на терапијата по потреба (PRN). После 12 месеци средното подобрување на видната острината во групата со 0,5 mg по ETDRS таблицата била 18,3 букви кај ГРВО и 13,9 букви кај ЦРВО, со просечно 8,7 инјекции. Нашите резултати со бевацизумаб, даван по режим PRN, се компарабилни со овие резултати, но со помал број на инјекции.

Друга моноцентрична рандомизирана клиничка студија (MARVEL)¹⁸⁷ ги споредуваше ефектите на бевацизумаб и ранибизумаб во третманот на ГРВО асоциран макуларен едем, со интравитреални инјекции по PRN режим. После 6 месеци двете групи имале компарабилни резултати во однос на НКВО, ЦМД и средна бројка на инјекции (3,2 за ранибизумаб и 3,0 за бевацизумаб). Сметаме дека поради природата на болеста, каде ретиналната венска оклузија е еднократен инцидент, за разлика од хроничните болести (како што се макуларната дегенерација и дијабетичната ретинопатија), месечните инјекции кои се даваат за одржување на состојбата кај овие болести не секогаш се потребни и во случајот на РВО.

Во нашата студија употребата на интравитреален бевацизумаб доведе до одржливо подобрување на видната острината, како и редукција на макуларниот едем во период од 1 година. Имено, кај 65 очи (73,86%) беше постигнато клинички

значително подобрување на најдобро-корегирана видната острина (≥ 3 Snellen децимални единици, односно $\geq 0,3$ logMAR единици). Значително подобри резултати беа постигнати во групата на ГРВО каде 46 од 55 очи (83,6%) имаа клинички-значајно подобра видна острина, наспроти 19 од 33 (57,6%) кај ЦРВО. Овие резултати се споредливи со податоците добиени од големите студии за афлиберцепт - подобрување на НКВО од 3 линии имало кај 57,9% од очите со ЦРВО (COPERNICUS студија⁶³) и кај 63% од очите со ГРВО (VIBRANT студија⁸¹). 23 очи (26,14%) имаа слаб одговор кон третманот, односно подобрување на видната острина помало од 3 Snellen децимални единици ($< 0,3$ logMAR единици). Кај 6 од нив (6,8%) дојде до влошување на видната острина, главно заради развој на компликации од болеста.

Иако применетата ласер-фотокоагулација на ретината (панретинална или секторна) во рана фаза во нашата студија е можно да има индиректен ефект на добиените резултати, заради генерално подобрување на оксигенацијата на ретината, сметаме дека користа од овој третман во превенцијата на доцните компликации од болеста (витреална хеморагија, неоваскуларизација на предниот сегмент, неоваскуларен глауком) се многу позначајни отколку можното влијание врз резултатите од интравитреалната терапија. Впрочем, како што докажа и изминатата 20-годишна пракса во употребата на ЛФК на ретината (па дури и директната макуларна грид-ЛФК) нејзините ефектите во подобрувањето на видната острина се непостоечки до минимални. Ова е од посебно значење во нашата средина каде е познато дека нивото на здравствена култура и адхеренцијата на пациентите кон редовна терапија и контроли се ниски. Важноста на рано спроведената ретинална ЛФК се докажува со добиените резултати во нашата студија каде и покрај овој третман 5 пациенти развија витреална хеморагија (5,6% од пациентите со ЦРВО и 1,8% со ГРВО), а 9 пациенти беа дијагностицирани и третирани за секундарен глауком (10,2% од пациентите со ЦРВО и 5,4% од оние со ГРВО). Но, како што е и очекувано, овој процент на компликации беше многу повисок во контролната група. Таму, во групата на ЦРВО витреална хеморагија развија 26,7%, а секундарен глауком 40% од пациентите; во групата на ГРВО витреална хеморагија имаше кај 22,2%, а секундарен глауком кај 11,1% од пациентите.

Студијата не беше дизајнирана со цел да се евалуира можноста од спонтанa резолуција на макуларниот едем кај ГРВО. Но, можноста за спонтано подобрување не треба да го исклучи раниот третман на очите со макуларен едем како последица на ГРВО. Овој факт е потврден и со податоците од SCORE студијата¹⁸⁹ којашто докажа дека пократкото траење на макуларниот едем пред третманот е поврзано со поголемо подобрување на видната остринa после третманот. Тоа се докажа и со направената мултипла регресиона анализа во нашата студија каде што исто така подолгото траење на болеста кај ГРВО доведе до сигнификантно пониска видна остринa по 12 месеци ($p < 0,05$).

Во однос на системската безбедност на бевацизумаб, иако лекот се употребува off-label, студиите кои се спроведени со цел да ја споредат неговата безбедност со другите одобрени медикаменти (ранибизумаб, афлиберцеп) не покажале зголемени системски несакани настани кај било кој од нив.^{190,191} Во тек на целиот период на следење и во нашата студија не беа забележани системски васкуларни настани, ниту друг вид на инциденти (ендофталмит, трауматска катаракта, аблација на ретина и др.) поврзани со лекот.

Ограничувањата на оваа студија вклучуваат недостаток на рандомизација, недостаток на споредба со употреба на други агенци (триамцинолон, ранибизумаб, афлиберцепт) или со комбинирана терапија, употреба на податоци добиени во клиничка пракса за епидемиолошки цели (инциденца, влијание на ризик фактори). Спрема нашите сознанија, до сега не се спроведувани студии во однос на инциденцата и преваленцата на РВО во нашата земја, како и за најчестите ризик факторите кои придонесуваат за нејзино настанување. Секако, ќе бидат потребни поголеми популациони студии со соодветен дизајн, на поголеми серии пациенти и со подолгорочно следење со цел да се добијат попрецизни податоци во однос на овие параметри.

Оваа студија ги претставува нашите иницијални искуства и резултати со употребата на новите технологии (оптичка кохерентна томографија) и на анти-ангиогените агенци кај ретиналните венски оклузии. Во нашата земја историјата на употреба на овие агенци во офталмологијата е релативно кратка; тие се употребуваат во последните 5 години во повеќе индикации (макуларна дегенерација, дијабетичен

макуларен едем, РВО, прематурна ретинопатија и др.). Исто така, земајќи го предвид фактот дека овие агенци не се покриени од страна на здравственото осигурување, цената на терапијата за пациентите може да биде и многу висока, посебно доколку се потребни милтипли инјекции. Многу пати, во реалните клинички услови, месечните инјекции предложени како терапија со најдобар исход, во многу клинички студии се недостижни за пациентите, при што единствена можност е терапијата со анти-VEGF агенсите да се изведува со ниска фреквенција во корелација со клиничките параметри. Секако ќе бидат потребни натамошни поопсежни клинички студии со соодветен дизајн и поголеми серии на пациенти со подолготраен мониторинг со цел да се евалуира ефикасноста и безбедноста на овој третман и да се добијат дефинитивни резултати.

Заклучоци

1. Ретиналната венска оклузија претставува честа причина за губиток на видната остринa, при што процентот на оштетување на видот е најчесто висок и проследен со бројни други компликации на окото.
2. Статистичката анализа на резултатите покажа дека анти-ангиогените агенци доведуваат до подобрување на функционалните параметри (видната остринa) кај голем процент од третираните очи. Третманот со интравитреален бевацизумаб доведе до клинички значајно подобрување на видната остринa кај 73% од третираните очи следени во период од 1 година. Подобрувањето беше поголемо кај ГРВО (средна видна остринa од 0,1 пред третман, до 0,5 Snellen децимални единици по третманот), во споредба со ЦРВО (средна видна остринa од 0,06 пред третман, до 0,17 Snellen децимални единици по третманот).
3. Резултатите покажаа дека третманот со анти-ангиогени агенци доведува до подобрување на анатомските параметри, односно намалување на макуларниот едем, потврден со ОСТ. Третманот со интравитреален бевацизумаб доведе до значително намалување на централната фовеална дебелина во тек на 1 година (средно намалување од 534 μm кај ЦРВО и 303 μm кај ГРВО).
4. Третманот со интравитреален бевацизумаб значително ја намалува фреквенцијата на појава на компликации од РВО (секундарен глауком, витреална хеморагија) во однос на нетретираните очи. Разликата во застапеноста на компликациите помеѓу испитуваната и контролната група упатува на констатација за значајната улога на анти-ангиогената терапија во спречување на сериозните компликации кај РВО.
5. Времетраењето на болеста е во сигнификантна корелација со крајната видна остринa кај ГРВО, заради што е важно да се започне третманот со бевацизумаб што поскоро после појавата на ГРВО, заради сочувување на видната остринa. Но, исто така резултатите упатуваат дека дури и доцна започнатиот третман дава подобар исход на крајната видна остринa, во однос на очите без третман.
6. Третманот со интравитреален бевацизумаб во нашата студија покажа дека примената дури и на помал број на инјекции во однос на искуствата од

големите клинички студии за лекови, овозможува подобрување на анатомските и функционалните резултати кај РВО. Тоа е особено важно за намалување на финансиските и логистичките импликации од овој третман, пред се на самите пациенти, а исто така и на здравствените установи, преку намалување на бројот на потребни контролни прегледи и иследувања.

7. Потребни се подолгорочни студии со вклучување на поголем број на пациенти, лекувани со различна фреквенција на интравитреална апликација на бевацизумаб, за евалуација на континуитетот на постигнатите анатомски и функционални резултати кај ретиналните венски оклузии.

Литература

1. Rabinowicz IM, Litman S, Michaelson IC. Branch venous thrombosis a pathological report. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1969;88:191–210.
2. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, et al. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105:424–7.
3. Christoffersen NLB, Larson M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology*. 1999;106:2054–62.
4. Stewart RMK, Clearkin LG. Insulin resistance and autoregulatory dysfunction in glaucoma and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:394–6.
5. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1132–40.
6. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1:27–55.
7. Mansour AM, Walsh JB, Henkind P. Optic disc size in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1990;97:165–6.
8. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al. Abnormal blood viscosity and hemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:137–42.
9. Lowenberg EC, Meijers JCM, Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *Neth J Med*. 2010;68:242–51.
10. Elman MJ. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:471–504.
11. Wu J, Zhou X, Hu Y, et al. Video microscope recording of the dynamic course of thrombosis and thrombolysis of the retinal vein in rabbits. *Retina*. 2010; 30:966–70.
12. Larsson J, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:200–2.
13. Ma AD, Abrams CS. Activated protein C resistance, factor V Leiden and retinal vein occlusion. *Retina*. 1998;18:297–300.
14. Vine AK, Samama MM. The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv Ophthalmol*. 1993;37: 283–92.
15. Wiechens B, Schroder JO, Potzsch B, Rochels R. Primary antiphospholipid antibody syndrome and retinal occlusive vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:848–50.
16. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology*. 2004;111: 1196–2000.

17. Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekar R, et al. Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina*. 2006;26:285–91.
18. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, et al. Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol*. 1976;60:397–410.
19. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, et al. A randomized prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1985;69: 108–16.
20. Harris A, Cuilla TA, Chung HK, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1491–5.
21. Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, et al. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:861–6.
22. Williamson TH, Baxter GM. Central retinal vein occlusion, an investigation by color doppler imaging. *Ophthalmology*. 1994;101:1362–72.
23. Arsene S, Giraudeau B, Lez MLL, et al. Follow up by color Doppler Imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol*. 2010;86:1243–7.
24. Hayreh SS. t-PA in CRVO. *Ophthalmology*. 2002;109: 1758–60.
25. La Cour M. The retinal pigment epithelium. In: Kaufman PL, editor. *Adler's physiology of the eye clinical application*. 10th ed. St. Louis: Mosby; 2003.
26. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Retina. In: *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. Philadelphia: Saunders; 1971; Chap. 9.
27. Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular diseases diagnosis and treatment*, vol. 1. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1997. p. 1–599.
28. Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, et al. *Atlas of ocular blood flow: vascular anatomy, pathophysiology, and metabolism*. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2003. p. 1–128.
29. Sander B, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:433–8.
30. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:627–36.
31. Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Macular microcirculation and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:630–3.
32. Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *J Biol Chem*. 1995;270: 19761–6.

33. Schlingemann RO, van Hinsbergh VWM. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:501–12.
34. Aiello LP, Arrigg PG, Keyt BA, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480–7.
35. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K. Increase of aqueous inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion: a case-control study. *J Inflamm*. 2010;7:44.
36. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009;116:87–93.
37. Fonollosa A, Garcia-Arumi J, Santos E, et al. Vitreous levels of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Eye*. 2010;24:1284–90.
38. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 2009;4:E8158.
39. Miyake K, Miyake T, Kayazawa F. Blood-aqueous barrier in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1992;99:906–10.
40. Sanborn GE, Magargal LE. Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1984;91:1616–26.
41. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 1994;42:109–32.
42. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion: pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:1600–9.
43. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:429–41.
44. Magargal LE, Donoso LA, Sanborn GE. Retinal ischemia and risk of neovascularization following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*. 1982;89:1241–5.
45. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):486-91
46. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118:119–33.
47. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1434–44.
48. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271–81.
49. Rogers S, McIntosh RL, Journ BGD, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY, International Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion:

- pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313–9.
50. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1243-7.
51. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98: 133–43.
52. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality. *Ophthalmology*. 2007;114:520–4.
53. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:726–32.
54. Liu W, Xu L. Vein occlusions in Chinese subjects. *Ophthalmology*. 2007;114:1795–6.
55. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(4):513 – 8.
56. Pollack A, Dotta S, Oliver M. The fellow eye in retinal vein occlusive disease. *Ophthalmology*. 1989;96:842–5.
57. Klein R, Klein BEK, Lee KE, Cruickshanks KJ, Chappell RJ. Changes in visual acuity in a population over a 10-year period. *Ophthalmology*. 2001;108: 1757–66.
58. Royal College of Ophthalmologists. Clinical Guidelines, Retinal vein occlusion (RVO) guidelines, July 2015
59. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr Ophthalmol Update*. 2003;4:193–9.
60. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality. *Ophthalmology*. 2007;114:520–4.
61. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:286–96.
62. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;2001: 61–77.
63. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001;15:44–54.
64. Johnston R, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1831–2.
65. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:858–63.
66. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:545–54.

67. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:161–4.
68. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:692–9.
69. Werther W, Chu L, Holckamp N et al. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:326 – 31.
70. Tsaloumas M D, Kirwan, J, Vinall, H., et al. Nine year follow up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye* 2000; 14: 821 – 827.
71. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(2):283 – 90.
72. Bertelsen M, Linneberg A, Christfferson N, Vorum H, Cade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2014; 12:637 – 642.
73. Xu L, Liu WW, Wang YX, Yang H, Jonas JB. Retinal vein occlusions and mortality: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6):972 – 3.
74. Priluck IA, Robertson DM, Hollenhorst RW. Long-term follow-up of occlusion of the central retinal vein in young adults, *Am J Ophthalmol* 1980; 90(2):190 – 202.
75. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, Keeling D; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012; 159(1):28 – 38.
76. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005; 93(6):1021 – 6.
77. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012; 157(1):47 – 58.
78. Fay WP. Homocysteine and thrombosis: guilt by association? *Blood* 2012; 119(13):2977 – 8.
79. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr Ophthalmol Update*. 2003;4:193–9.
80. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209 – 20.
81. Lahey JM, Tunc M, Kearney J, Modlinski B, Koo H, Johnson RJ, Tanaka S. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology*. 2002;109:126–31.

82. Decroos FC, Fekrat S. The natural history of retinal vein occlusion: what do we really know? *Am J Ophthalmol.* 2011;151:739–41.
83. Hayreh SS. Correspondence. *Retina.* 2007;27:514–7.
84. Christoffersen NLB, Larson M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology.* 1999;106: 2054–62.
85. Liu W, Xu L. Vein occlusions in Chinese subjects. *Ophthalmology.* 2007;114:1795–6.
86. Blankenship GW, Okun E. Retinal tributary vein occlusion: history and management by photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1973;89:363–8.
87. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, Walter A, Richard G. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion—imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001;32:272–80.
88. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Shimada K. Functional-morphologic correlates in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. *Retina.* 2011;31:2102–8.
89. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol.* 1978;22:357–76.
90. Arsene S, Vierron E, Le Lez ML, Herault B, Gruel Y, Pisella PJ, Giraudeau B, Tranquart F. Conversion from nonischemic to ischemic retinal vein occlusion: prediction by venous velocity on color Doppler imaging. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:1009–16.
91. Parodi MB, Di Stefano G, Ravalico G. Grid laser treatment for exudative retinal detachment secondary to ischemic branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2008;28:97–102.
92. Takahashi K, Kashima T, Kishi S. Massive macular hard exudates associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:527–9.
93. Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular oedema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol.* 1980;8:207–9.
94. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117:1094–1101.
95. Michels RG, Gass JDM. The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1974;78:166–77.
96. Im CY, Lee SY, Kwon OW. Collateral vessels in branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol.* 2002;16:82–7.
97. Parodi MB, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237: 1024–7.
98. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol.* 2008;28:261–8.

99. Berger BB. Branch vein occlusion: traction macular detachment. *Ann Ophthalmol.* 1984;16:623–4.
100. Chess J, Eichen AL. Rhegmatogenous retinal detachment associated with branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol.* 1989;21:309–11.
101. Tanaka M, Ninomiya H, Kobayashi Y, Qiu H. Studies on vitrectomy cases associated with complicated branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45:397–402.
102. Krill AE, Archer D, Newell FW. Photocoagulation in complications secondary to branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:48–60.
103. Gutman FA, Zegarra H. The natural course of temporal retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1974;78:178–92.
104. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008;33:111–31.
105. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from nonischemic central retinal vein occlusion during the early phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;228:201–17.
106. Gutman FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1983;90:481–3.
107. Quinlan P, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990;110:118–23.
108. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2005;25:561–3.
109. Hayreh SS, Fraterrigo L, Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. *Retina.* 2008;28:581–94.
110. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1996;103:551–60.
111. Giuffre G, Palumbo C, Ranadazzo-Papa G. Optociliary veins and central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:774–7.
112. Hvarfner C, Larsson J. Is optic nerve head swelling of prognostic value in central retinal vein occlusion? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:463–7.
113. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY, CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion. Six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1124–33.
114. Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1427–34.

115. I. Ryan, Stephen J., *Retina*, V-th Edition, Elsevier 2013, ISBN-13: 9781455707379
116. Drexler W, Sattmann H, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121:695–706.
117. Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, et al. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;52:1486–92.
118. Giammaria D, Ioni A, Bartoli B, et al. Comparison of macular thickness measurements between time-domain and spectral-domain optical coherence tomographies in eyes with and without macular abnormalities. *Retina* 2011;31:707–16.
119. Murthy RK, Grover S, Chalam KV. Sequential spectral domain OCT documentation of retinal changes after branch retinal artery occlusion. *Clin Ophthalmol* 2010;4:327–9.
120. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26:279–84.
121. Arsene S, Vierron E, Le Lez ML, Hérault B, Gruel Y, Pisella PJ, Giraudeau B, Tranquart F. Conversion from nonischemic to ischemic retinal vein occlusion: prediction by venous velocity on color Doppler imaging. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:1009–16.
122. Brown GC, Kimmel AS, Magargal LE, Morrison DL, Sanborn GE. Progressive capillary nonperfusion in temporal branch retinal vein obstruction. *Ann Ophthalmol*. 1989;21:290–3.
123. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica*. 1993;206:1–14.
124. Laatikainen L. The fluorescein angiography revolution: a breakthrough with sustained impact. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:381–92.
125. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina*. 1995;15:29–33.
126. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:34–41.
127. Shilling JS, Kohner EM. New vessel formation in retinal branch vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1976;60:810–5.
128. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK. Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*. 1981;88:1095–101.
129. Murdoch IE, Rosen PH, Shilling JS. Neovascular response in ischaemic central retinal vein occlusion after panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:459–61.

130. Steel DHW, Habib MS, Park S, Hildreth AJ, Owen RI. Entry site neovascularization and vitreous cavity hemorrhage after diabetic vitrectomy the predictive value of inner sclerostomy site ultrasonography. *Ophthalmology*. 2008;115:525–32.
131. Nork TM, Tso MOM, Duvall J, Hayreh SS. Cellular mechanisms of iris neovascularization secondary to retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1989;107: 581–6.
132. Parodi MB, Friberg TR, Pedio M, Fiotti N, Di Stefano G, Ravalico G. Panretinal photocoagulation and photodynamic therapy for anterior segment neovascularization secondary to ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38: 94–9.
133. Gartner S, Henkind P. Neovascularization of the iris (rubeosis iridis). *Surv Ophthalmol*. 1978;22:291–312.
134. Chan CK, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Score study group, et al. Score study report #11: incidents of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118:1364–72.
135. Fong ACO, Schatz H, McDonald HR, Burton TC, Maberley AL, Joffe L, Zegarra H, Nadel AJ, Johnson RN. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina*. 1992;12:3–11.
136. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z. The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105: 776–84.
137. Gutman FA. Discussion. *Ophthalmology*. 1982;89: 783–4.
138. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, Martin JF, Hykin PG. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1644–50.
139. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion. Six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102–12.
140. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence -based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117:1113–23.
141. Duff I, Falls H, Linman J. Anticoagulant therapy in occlusive vascular disease of the retina. *Arch Ophthalmol*. 1951;46:601–17.
142. Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekhara R, Stinnett S, Lai JC, Deramo V, Tang J, Dev S, Postel EA, Connor TB, Fekrat S. Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (coumadin) for anticoagulation. *Retina*. 2006;26:285–91.

143. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of antiplatelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology*. 2011;118:1603–11.
144. Elman MJ. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:471–504.
145. Feltgen N, Junker B, Agostini H, Hansen LL. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114:716–23.
146. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M, Maraqua N, Coscas G, Soubrane G. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:909–14.
147. Stefansson E. Treatment of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:122–3.
148. Yamasaki M, Noma H, Funatsu H, Minamoto A, Mimura T, Shimada K, Yamashita H, Kiuchi Y. Changes in foveal thickness after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion and intravitreal vascular endothelial growth factor. *Int Ophthalmol*. 2009;29:161–7.
149. Sakuma T, Mizota A, Inoue J, Tanaka M. Intravitreal injection of autologous plasmin enzyme for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Oph*. 2010;150:876–82.
150. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:609–13.
151. McAllister IL, Vijayasekaran S, Chen SD, Yu DY. Effect of triamcinolone acetonide on vascular endothelial growth factor and occludin levels in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:838–46.
152. Horowitz JR, Rivard A, van der Zee R, Hariawala M, Sheriff DD, Esakof DD, Chaudhry GM, Symes JF, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produce nitric oxide-dependent hypotension. *Arterioscler Thromb*. 1997;17:2793–800.
153. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248: 155–9.
154. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:508–12.
155. Wroblewski JJ, Wellss III JA, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:147–54.
156. Campochiaro PA, Ha fi z G, Channa R, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, Zimmer-Galler I, Solomon SD, Sung JU. Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010;117:2387–94.

157. Al-Hussainy S, Dodson PM, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye*. 2008;22:96–9.
158. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, Martin JF, Hykin PG. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1644–50.
159. Gitter KA, Cohen G, Baber BW. Photocoagulation in venous occlusive disease. *Am J Ophthalmol*. 1975;79: 578–81.
160. Takahashi K, Kishi S. Serous macular detachment associated with midperipheral branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2004;24:299–301
161. Achen MG, Stacker SA. The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of the vasculature. *Int J Exp Pathol* 1998;79:255–65.
162. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9:777–94.
163. Russell SR, Blodi CF, Folk JC. Vitrectomy for complicated retinal detachments secondary to branch retinal vein occlusions. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:6–9.
164. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: The Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3205–9.
165. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1316–9.
166. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology*. 1999;106:439–440.
167. The Central Vein Occlusion Study Group: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1425–1433.
168. Höh AE, Schaal KB, Dithmar S. Central and branch retinal vein occlusion: current strategies for treatment in Germany, Austria and Switzerland. *Ophthalmologe*. 2007;104(4):290–294.
169. Park CH, Scott AW, Fekrat S. Effect of oral pentoxifylline on cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(8):1020–1025.
170. Wright JK, Franklin B, Zant E. Clinical case report: treatment of a central retinal vein occlusion with hyperbaric oxygen. *Undersea and Hyperbaric Medicine*. 2007;34(5):315–9.
171. Arevalo JF, Garcia RA, Wu L, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina study group (PACORES) *Retina*. 2008;28(8):1044–1052.

172. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Larson E. Three treatments for macular edema because of branch retinal vein occlusion: Intravitreal bevacizumab or tissue plasminogen activator, and vitrectomy. *Retina*. 2012;32:520–9.
173. Park DH, Kim IT. Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2010;30(1):117–124.
174. Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2249–2257.
175. Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(1)CD007324.
176. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group. A randomised trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(9):1101 – 14.
177. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging*. 2005;36(4):336–339.
178. Badalà F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 May;19(3):234-8.
179. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):195-9
180. Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2008 Oct;28(9):1325-37.
181. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2587-91.
182. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the RELATE trial. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1426–1437

183. Lip PL, Malick H, Damer K, et al. One-year outcome of bevacizumab therapy for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusions in real-world clinical practice in the UK. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1779–1784.
184. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Aug; 118(8):1594-602.
185. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2041-9.
186. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(3):429 – 437.
187. Narayanan R, Panchal B, Das T, et al; MARVEL Study Group. 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):954–959.
188. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015 Mar; 122(3):538 – 44.
189. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep; 127(9):1115-28
190. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897–1908.
191. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193–1203