

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL IX – CHIRURGIE I

DARABUȘ DIANA-MARIA



# TEZĂ DE DOCTORAT

INTERESAREA VASCULARA VENOASĂ  
ÎN PIERDERILE ACUTE  
ALE VEDERII

Coordonator științific  
PROF. UNIV. DR. HABIL. MIHNEA MUNTEANU

ABSTRACT

Timișoara  
2023

## **INTRODUCERE**

Bolile retiniene sunt o cauză majoră a deficienței vizuale și a orbirii în lume, în special la pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici, deși nicio vârstă nu este imună. Reprezentând a doua cea mai frecventă boală vasculară a retinei, după retinopatia diabetică, ocluzia venoasă retiniană (OVR) este, de asemenea, una dintre cele mai frecvente cauze de pierdere bruscă, unilaterală, nedureroasă a vederii.

## **DESIGNUL STUDIULUI**

Acest studiu este o evaluare intervențională, prospectivă, comparativă a pacienților cu OVR, cu analiza diferitelor tipuri de OVR, identificarea factorilor de risc și implicarea OVR în acuitatea vizuală, cu urmărire pe parcursul unui an. Apoi, au fost testate două opțiuni de tratament pe pacienți diagnosticați cu ORVR(ocluzia de ram venos) și edem macular, cu monitorizare atentă timp de 6 luni.

# **PARTEA GENERALĂ**

## **1.1.DEFINIȚIE, CLASIFICARE ȘI ETIOLOGIE**

OVR este o boală vasculară, caracterizată prin dilatare venoasă și tortuozitate cu hemoragii intraretiniene secundare, pete vătoase, ischemie, edem al discului optic și macular, de asemenea edem retinian difuz, neovascularizație și glaucom neovascular. Orice OVR implică fie o scădere completă, fie parțială a fluxului venos în circulația retiniană, ducând la ambele: edem în regiunea maculară(EM) și creșterea presiunii intravenoase care determină hemoragii intraretiniene.

OVR poate fi clasificată în funcție de locul în care apare obstrucția în două tipuri principale: ORVR și ocluzie de venă centrală retiniană(OVCR). Dacă obstrucția este situată la nivelul sau în spatele capului nervului optic, de obicei la nivelul lamelei cribrose, se numește OVCR. O obstrucție completă sau parțială localizată într-o ramură a venei centrale a retinei se numește ORVR. Ocluzia venoasă hemiretiniană (OVH) a fost descrisă ca o entitate clinică separată. OVH este o ocluzie care apare la nivelul discului optic, care implică jumătate din drenajul venos retinian neurosenzorial, afectând hemicampul superior sau inferior.

Etiologia OVR este încă incomplet cunoscută și patogeneza sa nu este pe deplin înțeleasă. Apariția OVR se poate datora unei combinații a trei modificări sistemice cunoscute sub numele de triada lui Virchow, care implică modificări hemodinamice (stază venoasă), modificări degenerative sau boli inflamatorii ale peretelui vasului și hipercoagulabilitatea

sângelui. Compresia externă a peretelui venos este sugerată la nivelul laminei cribroase în OVCR și la nivelul încrucișărilor arteriovenoase în ORVR.

### **1.2. VASCULARIZAȚIA RETINEANĂ**

Retina are două surse principale de vascularizare: artera centrală a retinei care irigă 2/3 din suprafața internă a retinei și coriocapilara care vascularizează 1/3 din suprafața sa externă.

Venele retiniene au o cale inversă față de artere. Vena centrală a retinei traversează discul optic și lamina cribrosa, dispusă temporal de artera. La nivelul laminei cribroase, calibrul celor două vase este redus. Încrucișările arteriovenoase apar mai des în cadranul temporal superior, vena fiind de obicei situată mai profund decât artera.

### **1.3. EPIDEMIOLOGIE**

Datele epidemiologice exacte despre OVR sunt ambigue, studiile pe diferite populații au arătat că prevalența OVR poate varia între 5,2 și 16 la 1.000 de persoane.

Următorii factori sunt frecvent asociați cu OVR: vârsta înaintată, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială și istoricul de atac de cord. Alte studii epidemiologice iau în considerare ca factori de risc pentru OVR: diabetul zaharat, insuficiența cardiacă congestivă și bolile cerebrovasculare. Factorii de risc oculari sunt hipertensiunea intraoculară și glaucomul, presiunea scăzută de perfuzie oculară, ochi pseudofachici și hipermetropi, lungimea axială, adâncimea camerei posterioare și chiar aderența vitrosului posterior joacă, de asemenea, un rol.

### **2.1. PATOGENEZĂ**

Mecanismul patologic care duce la OVR nu este încă foarte clar. Patogenia OVR pare a fi multifactorială. Două consecințe majore ale OVR care duc la scăderea acuității vizuale (AV) sunt EM și ischemia retiniană. În faza acută, scaderea acuității vizuale apare din cauza hipoxiei maculare, a edemului macular cistoid și a hemoragiilor intraretiniene. Există și riscul de neovascularizație care crește odată cu gradul de ischemie retiniană.

### **2.2. ISTORIA NATURALA**

OVCR evoluează sub două forme: ischemică și non-ischemică. Ischemia retiniană a fost definită ca: ochi cu mai mult de 10 zone discale fără perfuzie. OVCR nonischemică este forma mai ușoară a bolii și se poate rezolva de la sine sau poate evolua spre ischemică.

Studiile au arătat că ORVR constă din două entități clinice distincte: ORVR major și ORVR macular. Ochii cu ORVR și non-perfuzie capilară semnificativă pot dezvolta neovascularizație retiniană și hemoragie vitreană, dar este mai puțin probabil să dezvolte glaucom neovascular decât ochii cu OVCR sau OVH.

### **3.1.DIAGNOSTIC**

#### **3.1.1.DIAGNOSTIC CLINIC**

Diagnosticul se bazează pe semnele subiective și obiective prezentate de pacienți. Semnele subiective sunt reprezentate de o scădere variabilă a acuității vizuale asociată unui ochi nedureros.

Examenul obiectiv al fundului de ochi relevă prezența venelor dilatate, hemoragiilor superficiale (în formă de flacără) și profunde (în formă de pată), edemului retinian, asociat cu stază vasculară. Dacă este afectat doar un sector retinian, poate fi vorba de ORVR, modificările se pot observa în amonte de încrucișarea arteriovenoasă.

#### **3.1.2. DIAGNOSTIC PARACLINIC**

Testele imagistice pot completa examenul clinic și pot optimiza îngrijirea pacientului. În ceea ce privește acestea, fotografia fundului de ochi ajută la determinarea severității leziunilor retiniene, prezența neovaselor și amplexarea sângerării intraretiniene.

Angiofluorografia face parte din procesul de diagnostic al OVR. Un obiectiv major al acestei evaluări este delimitarea zonelor retiniene ischemice de cele neischemice.

Tomografia în coerență optică (OCT) este un test imagistic neinvaziv. Măsurarea grosimii centrale a retinei prin OCT este, de asemenea, utilizată pentru a evalua activitatea și progresia bolii, cu avantajul imaginilor de înaltă rezoluție care dezvăluie caracteristici la un nivel detaliat.

Angiografie asociată cu tomografie în coerență optică (OCTA) este o metodă de diagnostic nouă, neinvazivă, care poate vizualiza detaliile microvasculare de finețe ale vascularizației retiniene în plexul retinian superficial și profund și vascularizația coroidiană, fără a injecta substanță de contrast.

### **3.2 TRATAMENT**

#### **3.2.1. TRATAMENT MEDICAL**

Beraprost și ticlopidina inhibă formarea de mici agregate la pacienții cu ORVR și pot reprezenta tratamente antiplachetare eficiente. Utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică este considerată eficientă pentru tratamentul ORVR, susținând ipoteza că ORVR este o tulburare trombotică venoasă.

#### **3.2.2. HEMODILUȚIA IZOVOLEMICĂ**

Hemodiluția cu scăderea hematocritului la o valoare țintă de 35% are un efect benefic în faza incipientă, în primele două săptămâni de la apariția RVO, contribuind la îmbunătățirea acuității vizuale cu 43% chiar și după stabilirea acesteia, rezultatele fiind favorabile. și pe termen lung.

### 3.2.3.TERAPIA LASER

Fotocoagularea laser este considerată tratamentul standard de îngrijire al complicațiilor neovasculare asociate cu OVR. Acestea includ neovascularizația retinei și a discului optic, precum și neovascularizația irisului.

### 3.2.4. TERAPIA ANTI-VEGF

Terapia cu inhibitori de VEGF este o modalitate terapeutică eficientă pentru patogeneza edemului macular și tratamentul neovascularizației cauzate de OVR.

### 3.2.5. TERAPIA INTRAVITREANA CU CORTICOSTEROIZI

Prin terapia intravitreană cu corticosteroizi, numeroși imunomodulatori și VEGF sunt inhibați. Corticosteroizii intravitreani sunt o opțiune, mai ales în situațiile în care costul tratamentului anti-VEGF este greu de suportat de către pacienți.

### 3.3.6.INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ

Cunoscând mecanismul ocluziilor venoase, sheatotomia arteriovenoasă(AVS) , pare a fi un tratament rațional pentru ORVR. Cu toate acestea, eficacitatea acestei metode este controversată.

### 3.3.7.TERAPIA COMBINATĂ

Terapiile care au fost investigate includ laser cu corticosteroizi, corticosteroizi cu agenți anti-VEGF, laser cu agenți anti-VEGF și corticosteroizi cu AVS sau vitrectomie pars plana. Deși majoritatea acestor studii au raportat rezultate excelente, este dificil de comparat între studii pentru a discerne care este cea mai bună combinație.

## 4. ACTUALITATI

4.1. Studiul activării endoteliale a caspazei-9 promovează leziunea neurovasculară în ocluzia venoasă retiniană

Este demonstrat rolul caspazei-9 endoteliale în reglarea integrității barierei sânge-retină și a supraviețuirii neuronale. Caspaza-9 endotelială este propusă ca țintă terapeutică.

4.2. IL-18 și S100A12 sunt crescute în studiul experimental privind OVCR

În OVR are loc o reducere a proteinelor fotoreceptoare și la cele cu rol de neurotransmițător. IL-18 și S100A12 ar putea fi luate ca ținte terapeutice în viitor dacă se stabilește rolul acestor proteine în OVR.

4.3.Rezultatele studiului de sănătate Gutenberg bazat pe populație care dezvăluie patru autoanticorpi modificați în studiul pacienților cu ocluzie venoasă retiniană

În acest studiu, au fost identificați trei autoanticorpi asociați OVR, care țintesc structuri și proteine probabil implicate în patogeneza bolii.

# PARTEA EXPERIMENTALĂ

## 1. STUDIUL I: OCLUZIILE VENOASE RETININE ASOCIATE SAU COMPLICATE CU GLAUCOM

### 1.1. SCOPUL STUDIULUI

În acest studiu, am evaluat factorii de predicție și de progresie atunci când ocluziile venoase retiniene sunt asociate cu glaucom preexistent sau sunt complicate cu glaucom neovascular.

### 1.2. OBIECTIVE

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua caracteristicile morfologice și funcționale inițiale ale ochilor afectați, precum și evoluția acestor caracteristici, în comparație cu ochii neafectați.

### 1.3. MATERIALE SI METODE

Studiul a fost realizat la Centrul Oftalmologic Prof. Dr.Munteanu din Timișoara, România, din septembrie 2020 până în septembrie 2022. Studiul a inclus 111 ochi de la 111 pacienți care au prezentat ocluzie de venă centrală retiniană unilaterală sau ocluzie venoasă ram, din care 21 de pacienți fuseseră diagnosticați anterior. cu glaucom cu unghi deschis și alți 12 au dezvoltat glaucom neovascular ca efect secundar.

#### 1.3.1.CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienți cu ocluzie venoasă de ram sau ocluzie de venă centrală retiniană.
- BCVA mai mult de 0,02.
- Consimțământ informat semnat.
- Pacienți care au efecuat toate controalele, investigațiile și tratamentele de care aveau nevoie.

#### 1.3.2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu BCVA mai mic de 0,02.
- Ochi cu edem papilar (datorită unei valori RNFL asociate nereale).
- Ocluzii mixte.
- Diabet asociat (datorită posibilei neuropatii diabetice sau implicații neovasculare).
- Pacienți cu cataractă neoperată.
- Pacienți necomplianți la tratament, urmăriri sau investigații.

Au fost colectate următoarele date:

- Vârsta și simptomele de alterare a acuității vizuale
- Glaucom cu unghi deschis preexistent și numărul de picături.
- Acuitatea vizuală la început
- Examinarea biomicroscopică a polul anterior și examinarea fundului de ochi pe pupilă dilată
- Presiunea intraoculară folosind tonometria prin aplanatie Goldman
- Morfologia discului optic folosind tomografia în coerență optică

## **1.4. REZULTATE**

### **1.4.1. GLAUCOM CA FACTOR DE RISC**

În perioada selectată pentru studiu, în clinică au fost înregistrați 32.735 de pacienți, iar dintre acești pacienți, 873 au fost diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis, ceea ce reprezintă 2,66%. Acest procent a fost mult mai mic decât procentul de pacienți cu glaucom cu unghi deschis care au avut ocluzii venoase retiniene.

### **1.4.2. PRESIUNE INTRAOCULARĂ**

Presiunea medie inițială a ochilor afectați a fost mai mare decât cea a ochilor congeneri, cu o creștere a presiunii la un an. După un an de monitorizare, nu am observat diferențe semnificative statistic la IOP(presiune intraoculară) de la ochii afectați sau congeneri și, de asemenea, între ochii cu glaucom asociat și cei fără glaucom.

### **1.4.3. RAPORT CUP-DISC (C/D).**

Un raport cupă/disc mai mare a fost înregistrat în ochii afectați. După un an, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește raportul cupă/disc atât pentru ochiul afectat, cât și pentru celălalt. Nu s-au găsit diferențe semnificative statistic între ochii afectați cu glaucom asociat și ochii afectați fără glaucom asociat.

### **1.4.4. STRATUL DE FIBRE NERVOASE RETINIENE**

Pentru compararea stratului de fibre nervoase retiniene în dinamică la ochii afectați și cei neafectați, au fost luate în considerare toate cazurile, cu excepția celor cu glaucom neovascular și edem papilar. Au fost observate diferențe semnificative între cele două grupuri în evoluție, nivelul de declin fiind considerabil mai consistent atunci când este implicată o ocluzie venoasă.

### **1.4.5. GLAUCOM NEOVASCULAR**

Cele douăsprezece cazuri de glaucom neovascular care au apărut ca urmare a complicațiilor au fost toate asociate cu o ocluzie de venă centrală ischemică și cu o acuitate vizuală foarte scăzută.

## **1.5. DISCUȚIE**

Deoarece frecvența glaucomului a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților cu ocluzii venoase retiniene, glaucomul ar putea fi considerat un factor de risc pentru ocluziile venelor retiniene. După o meta-analiză a studiilor anterioare, Yin X și colab. a confirmat rezultatul nostru. Similar cu Frucht J și colab, am observat presiuni intraoculare mai mari semnificative statistic la ochii afectați comparativ cu cei neafectați. Studiile anterioare au întâlnit contradicții cu privire la semnificația raportului C/D în apariția ocluziilor venoase retiniene. Studiul nostru a sugerează cu tărie că raportul C/D a fost mai mare în cazurile în care a apărut ocluzia venoasă. Am stabilit că stratul de fibre nervoase retiniene va scădea cel mai probabil după o ocluzie venoasă, sugerând o leziune a nervului optic. Descoperiri similare au fost elucidate de Ahn J și colab. în anul 2021. Spre deosebire de studiul realizat de Chen HF et al., am ajuns la concluzia că glaucomul neovascular se dezvoltă ca o consecință a unei ocluzii ischemice în 100% din cazuri.

În studiul nostru, există mai multe limitări. Una dintre ele este imposibilitatea de a evalua fiecare pacient în aceeași perioadă de timp de la momentul ocluziei. De asemenea, lipsa datelor privind aspectele funcționale din cauza câmpurilor vizuale neefectuate. În plus, parametrii studiați nu au fost evaluați în funcție de tipul de ocluzie.

## **1.6. CONCLUZII**

Rezultatele acestui studiu subliniază în continuare legătura dintre glaucom ca factor de risc pentru apariția ocluziilor venoase retiniene, presiunea intraoculară și cuppingul nervului optic ca predictor ai ocluziei venoase, asocierea unui glaucom preexistent bine controlat, fără nicio influență asupra progresiei ocluziilor venoase retiniene și dezvoltarea unui glaucom neovascular cu un tablou mai agresiv. În viitor, sperăm că, cu o nouă tehnologie, vom putea cuantifica toate aceste aspecte și altele într-o manieră mult mai bună și detaliată.

## **2. STUDIUL II: DINAMICA MACULARĂ ÎN OCLUZIILE VENOASE RETININE**

### **2.1. SCOPUL STUDIULUI**

Acest studiu a evaluat caracteristicile maculare, cum ar fi grosimea maculară centrală (CMT), hemoragia intraretiniană foveală (IRH), prezența și distribuția focarelor hiper-reflexive (HF), dezorganizarea zonei elipsoide (EZ), dezorganizarea stratului retinian intern (DRIL) și decolarea posterioară de vitros (PVD), de asemenea, evoluția lor pe parcursul unui an de observație și modul în care acestea afectează prognosticul final al acuității vizuale.

## **2.2. OBIECTIVE**

Obiectivul acestui studiu a fost de a stabili potențiale corelații între dinamica maculară, diferite caracteristici maculare și acuitatea vizuală, precum și de a determina potențialul prognostic în rândul pacienților cu ocluzii venoase retiniene.

## **2.3. MATERIALE SI METODE**

Studiul de față a fost o cercetare prospectivă, desfășurată în cadrul Centrului Oftalmologic Prof. Dr.Munteanu din Timișoara, România, din septembrie 2020 până în septembrie 2022. Am înrolat 111 ochi de la 111 pacienți diagnosticați cu ocluzie unilaterală venoasă retiniană. Durata urmăririi a fost de un an. Formularele de consimțământ informat au fost semnate de toți pacienții conform ghidurilor instituționale.

### **2.3.1. CRITERII DE INCLUDERE**

- Pacienții cu ORVR sau OVCR care au fost înregistrați în clinică
- Pacienții care au efectuat toate urmărirea, investigațiile și tratamentele necesare timp de cel puțin un an
- Consimțământ informat semnat

### **2.3.2. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Calitatea proastă a imaginilor cauzată de mișcările puternice ale ochilor
- Tratament intravitrean anterior
- Pacienții cu alergii la orice substanță utilizată în studiu
- Sarcina
- Ocluzii mixte
- Diabet asociat, degenerescență maculară legată de vârstă, cataractă neoperată, hemoragie vitreană

Au fost colectate și efectuate investigații următoarele date:

- Vârsta și sexul
- Cea mai bună acuitate vizuală cu corecție
- Examinarea biomicroscopică a polului anterior și examinarea fundului de ochi
- Retinofotografie cu Clarus 700 Zeiss
- Ecografia oculară și Angiofluorografie
- OCT-Tomografie în coerență optică - Cirrus HD

Tratamentul intravitrean a fost administrat fie folosind bevacizumab, fie bevacizumab cu triamcinolon, în funcție de fiecare caz și de aspectul retinian. Tratamentul a fost inițiat ținând cont de considerentele: injecții lunare în primele 3 luni, urmate de un tratament de tip treat-and-extend, bazat pe răspunsul retinian.

## **2.4. REZULTATE**

### **2.4.1. DATE DEMOGRAFICE**

Studiul a inclus 111 pacienți cu ocluzie unilaterală venoasă retiniană, dintre care 85 de pacienți cu ocluzie de venă centrală retiniană și 26 cu ocluzie venoasă de ram. Dintre aceștia, 57 erau bărbați, iar 54 erau femei. Vârsta medie a celor cu OVCR ischemic a fost de  $66,25 \pm 10,576$ , pentru cei cu OVCR non-ischemic, a fost de  $69,148 \pm 14,788$ , iar pentru cei cu ORVR, a fost de  $57 \pm 9,365$ .

### **2.4.2. PROGNOSTICUL ACUTĂȚII VIZUALE ÎN LEGĂTURA CU VÂRSTA ȘI SEXUL**

Au fost observate discrepanțe semnificative statistic între pacienții cu vârsta sub 40 de ani și cei peste 60 de ani, precum și între pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani și cei peste 60 de ani. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între pacienții cu vârsta sub 40 de ani și cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani.

Luând în considerare sexul, s-a observat o îmbunătățire mai mare a acuității vizuale în rândul femeilor, indiferent de vârstă, deși nu a fost semnificativă statistic. La compararea pe grupe de vârstă, s-a observat că în cazurile de sex masculin nu au fost diferențe semnificative în evoluția logMAR BCVA, în timp ce cazurile de sex feminin au prezentat.

### **2.4.3. VARIAȚIILE GROSIMII MACULARE CENTRALE (CMT) ÎN CORELAȚIE CU ACUITATEA VIZUALĂ**

În cazurile de OVCR, nu am observat o corelație semnificativă statistic între o scădere a CMT și o creștere a BCVA. Cu toate acestea, constatările noastre au fost diferite în ceea ce privește grupul de cazuri ORVR, unde a fost observată o corelație semnificativă între o scădere a CMT și o creștere a BCVA.

Luând în considerare scăderea CMT, lucrurile s-au dovedit a fi diferite între grupul ORVR și cel OVCR. După un număr similar de injecții intravitreene, s-a înregistrat o scădere mai mare a CMT în asocieră cu PVD completă decât fără PVD completă, în rândul cazurilor de ORVR. În cazurile de OVCR, scăderea CMT a fost mai mare în cazurile fără PVD decât în cazurile cu PVD completă după același număr de injecții intravitreale. Indiferent de tipul de ocluzie, la ochii cu PVD complet s-a observat BCVA inițială medie mai mare.

### **2.4.4. DIFERITE CARACTERISTICI MACULARE ÎN CORELAȚIE CU REZULTATELE ACUITĂȚII VIZUALE**

#### **2.4.4.1. HEMORAGIA FOVEALĂ INTRARETINIANĂ**

Un prognostic prost al acuității vizuale este asociat cu această caracteristică atât în grupul de pacienți OVCR, cât și grupul ORVR. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între numărul de injecții intravitreale.

#### 2.4.4.2. DISRUPTIA ZONEI ELIPSOIDE(EZ)

La împărțirea pacienților cu disrupția EZ în zone foveale și parafoveale, am ajuns la concluzia că s-au observat diferențe semnificative statistic între aceste două grupuri în ceea ce privește evoluția logMAR BCVA. Comparând cazurile cu o localizare parafoveală a disrupției EZ și cazurile fără disrupție EZ, nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic. Din concluziile studiului nostru se poate deduce că numai disrupția EZ foveală poate fi un factor care contribuie la un prognostic slab al acuității vizuale.

#### 2.4.4.3. FOCARELE HIPER-REFLECTIVE (HF)

Am constatat că doar focarele hiperreflective ale stratului extern retinian au fost factori predictivi pentru un rezultat slab al acuității vizuale. Asocierea dintre HF din stratul retinian intern și evoluția medie a BCVA nu s-au observat diferențe semnificative statistic.

#### 2.4.4.3. DEZORGANIZAREA STRATURILOR INTERNE RETINIENE (DRIL)

În studiul nostru nu a fost găsită nicio corelație între DRIL și rezultatele acuității vizuale. Ca urmare, nu putem stabili acest aspect ca factor predictiv pentru rezultatele acuității vizuale.

### 2.5. DISCUȚII

Studiul nostru a demonstrat că vârsta mai mică a fost asociată unui prognostic mai bun al acuității vizuale sub același tip de tratament și de ocluzie. Concluziile rezultatelor noastre sunt similare cu cele ale altor studii. Spre deosebire de unele studii, am constatat că femeile au avut un câștig mai bun în acuitate vizuală în toate cele trei grupe de vârstă. O posibilă explicație pentru acest fenomen ar putea fi atribuită faptului că femeile au avut o incidență mai mare a ORVR (15 cazuri) decât bărbații (11 cazuri) și, de asemenea, că bărbații au avut o incidență mai mare a OVCR ischemică (19 cazuri) decât femeile (12 cazuri). Conform literaturii de specialitate, se știe că pacienții cu ORVR au cel mai favorabil prognostic al acuității vizuale.

Am constatat că alți factori care țin de dinamica maculară și prognosticul acuității vizuale pot avea o semnificație mai mare decât CMT. Ingrid U. Scott și colab. a tras concluzii similare, evidențiind posibilitatea unei corelații slabe între cele două variabile. Cu toate acestea, constatările noastre au fost diferite în ceea ce privește grupul de cazuri ORVR, unde a fost observată o corelație semnificativă între scăderea CMT și creșterea BCVA. Este posibil ca alți factori care au avut un impact puternic asupra evoluției BCVA și CMT să nu fi fost sau să fi fost slab reprezentați în studiul nostru în grupul ORVR. Similar studiului nostru, Waldstein MS et al. au raportat în studiul lor că, în grupul OVCR, ochii cu PVD completă au prezentat un BCVA mediu de bază mai mare.

Mai multe studii au demonstrat că prezența hemoragiilor foveale intraretiniene este un factor predictiv pentru un rezultat vizual slab. De asemenea, putem confirma că rezultatul

menționat mai sus este prezent la ambele grupuri de pacienți. Studiile anterioare au demonstrat că prezența unor zone mari de disrupție a zonei elipsoide a fost asociată cu scăderea acuității vizuale. Studiul nostru a comparat evoluția acuității vizuale în ceea ce privește această caracteristică maculară și a descoperit diferențe semnificative statistic doar în grupul de pacienți cu CRVO non-ischemic. Prezența și localizarea disrupției EZ, au o importanță semnificativă în determinarea unui prognostic precis. După cum s-a raportat anterior, migrarea HF din straturile interne în straturile externe ale retinei este un semn al unei afecțiuni inflamatorii continue în retină, motiv pentru care sunt necesare injecții intravitreene asociate cu corticosteroizi. Motivul din spatele rezultatului slab al acuității vizuale în asocieră cu HF în straturile externe ale retinei nu este atribuit doar prezenței lor, ci mai degrabă stării inflamatorii prelungite a retinei. Acest aspect întărește ideea că prezența HF din stratul extern retinian poate fi folosit ca principiu în utilizarea steroizilor intravitreeni în combinație cu tratamentul anti-VEGF. Shan Yin și colab., împreună cu alți autori anteriori, au elucidat o corelație semnificativă între DRIL și rezultatele acuității vizuale, evidențiind astfel corelația lor directă. Cu toate acestea, în studiul nostru, am evaluat această caracteristică maculară pe baza evoluției BCVA și nu au fost observate rezultate semnificative statistic.

## **2.6. CONCLUZII**

Vârsta și acuitatea vizuală în momentul inițial sunt considerate a fi cei mai importanți predictorii non-imagistici ai acuității vizuale după o ocluzie venoasă retiniană. Corelația dintre dinamica CMT și fluctuațiile acuității vizuale este slabă în grupul CRVO, în timp ce este semnificativ mai puternică în grupul BRVO. Prezența IRH foveală, HF în stratul extern retinian și disrupția EZ foveală are un efect negativ asupra rezultatului acuității vizuale. Caracteristicile maculare care pot să nu aibă un impact asupra rezultatului acuității vizuale sunt disrupția EZ parafoveală și caracteristicile care apar în stratul retinian intern (dezorganizare sau HF).

## **3. STUDIUL III: TRATAMENT INTRAOCULAR LA PACIENȚII CU OCLUZII DE RAM VENOS RETINIAN**

### **3.1. SCOPUL STUDIULUI**

În acest studiu, au fost evaluate efectele implantului Ozurdex în contrast cu o terapie combinată cu anti-VEGF și cortizon în cazuri de BRVO-ME netratate anterior, cu urmărirea la 4 luni și 6 luni.

### **3.2. OBIECTIVE**

Obiectivul acestui studiu a fost de a evidenția beneficiile combinației dintre anti-VEGF și cortizon, care oferă o alternativă fezabilă cu rezultate similare tratamentului cu Ozurdex.

### 3.3. MATERIAL SI METODE

Studiul a fost realizat în Centrului Oftalmologic Prof. Dr.Munteanu din Timișoara, România și a fost aprobat de Comitetul de Etică de la „Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara”.

#### 3.3.1.CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienți cu edem macular datorat ocluziei de ram venos retinian
- PIO  $\leq$  20 mmHg
- consimțământ informat semnat

#### 3.3.2. CRITERII DE EXCLUDERE

- infecții oculare sau generale în ultimele 6 luni
- chirurgie oculară în ultimele 3 luni
- diagnosticul pozitiv de cataracă densă

Au fost efectuate următoarele investigații:

- Cea mai bună acuitate vizuală corectată (BCVA).
- Examinarea biomicroscopică a polul anterior și examinarea fundului de ochi pe pupilă dilatată.
- Presiunea intraoculară utilizând tonometria prin aplanție Goldman și ajustarea bazată pe grosimea centrală a corneei, la început și la fiecare urmărire.
- Utilizarea tomografiei în coerență optică (OCT) a fost utilizată pentru a determina edemul macular central.

Studiul a inclus 30 de pacienți diagnosticați cu BRVO-ME. În timpul evaluării inițiale, nu au fost observate diferențe semnificative între parametri analizați în cele două grupuri. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri. Studiul a implicat repartizarea aleatorie a pacienților într-unul dintre brațele de studiu. Primul grup de cincisprezece ochi a primit o injecție cu implant intravitreal de dexametazonă Ozurdex. Celălalt grup de cincisprezece ochi a primit trei injecții intravitreene, dintre care primele două au fost cu agentul anti-VEGF aflibercept 2 mg (0,05 ml), iar a treia a fost cu 4 mg triamcinolon acetonid (Vitrealt S), distanțate la o lună.

Toate injecțiile au fost efectuate în condiții sterile în sala de operație.Înainte și după injectare s-a administrat un anestezic local (0,4% oxibuprocaină) și picături de antibiotice. După dezinfecția locală cu betadină, s-a aplicat un câmp steril și un blefarostat. Injecțiile au fost făcute folosind ace de 30-gauge prin pars plana inferotemporal, care este la 4 mm distanță de limb. După injectare, s-au instilat picături de antibiotic local. Un bandaj protector pentru ochi a fost aplicat timp de câteva ore după procedură.

### **3.4. REZULTATE**

#### **3.4.1. EVALUARE BCVA**

La compararea valorilor BCVA ale celor două grupuri la 4 și 6 luni, s-a observat că nu au existat diferențe semnificative, grupul de terapie combinată prezentând doar o singură linie în plus la optotip. Semnificația statistică a interacțiunii dintre BCVA (LogMAR) și tratament este evidentă pentru ambele grupuri.

#### **3.4.2. EVALUAREA EDEMULUI MACULAR**

Între momentul inițial și cel de la 4 și 6 luni după tratament, edemul macular a scăzut semnificativ ( $p < 0,001$ ) pentru ambele grupuri. Compararea valorilor CMT pentru cele două loturi de studiu, la intervale de patru și șase luni, a arătat că nu au existat diferențe semnificative. A existat o diferență medie de 31  $\mu\text{m}$  între cele două grupuri la 4 luni, iar diferența medie a fost mai mică de 3  $\mu\text{m}$  la 6 luni.

#### **3.4.3. EFECTE ASUPRA PRESIUNII INTRAOCULARE**

Presiunea intraoculară a fost determinată la momentul inițial, la o săptămână după tratament și la patru și șase luni după tratament. La o săptămână după injectarea cu Ozurdex, patru pacienți au prezentat o presiune intraoculară crescută, iar în al doilea grup de studiu doar doi pacienți. Grupul Ozurdex a experimentat modificări statistice semnificative între momentul inițial și controlul de la 1 săptămână. PIO a rămas constantă pe toată durata perioadei de urmărire după inițierea tratamentului pentru pacienții cu presiune intraoculară crescută.

### **3.5. DISCUȚIE**

În ceea ce privește reducerea edemului macular și îmbunătățirea acuității vizuale, majoritatea studiilor găsite în literatură compară diferiți agenți anti-VEGF sau Ozurdex cu agenți anti-VEGF. Există o lipsă de informații disponibile cu privire la comparația dintre Ozurdex și terapia combinată de anti-VEGF cu Vitreal S. Prin urmare, se recomandă investigarea în continuare a acestei comparații.

Faye H. și colab. au publicat un studiu de urmărire de trei ani privind terapia combinată pentru tratamentul edemului macular în ocluziile venelor retiniene. O îmbunătățire semnificativă statistic a CMT a fost observată în fiecare an. Rezultatele studiului nostru se aliniază cu cele prezentate în cercetarea menționată mai sus. Rezultatul studiilor noastre, pentru cele două grupuri de studiu, a arătat că pacienții din grupul cu cortizon și anti-VEGF au câștigat cu o linie în plus la optotip decât cei din grupul Ozurdex.

Numeroase studii de cercetare au validat eficacitatea steroizilor intravitreeni, atât Ozurdex, cât și Vitreal S, în tratarea edemului macular BRVO. Injecțiile cu steroizi sunt eficiente datorită proprietăților lor antiinflamatorii și capacității lor de a inhiba eliberarea de

VEGF. Concluziile acestui studiu confirmă eficacitatea ambelor tipuri de injecții intravitreene cu steroizi.

Alte studii au arătat că riscul de a avea o PIO crescută este între 30% și 60% după injectarea cu triamcinolon și între 30% și 50% după implantul de dexametazonă. Uneori, DEX poate provoca o presiune extremă incontrollabilă (60 mmHg până la 70 mmHg) și singura soluție este vitrectomia. Conform rezultatelor acestui studiu, creșterea IOP a fost semnificativ mai mare în grupul DEX decât în grupul cu cortizon și anti-VEGF, la o săptămână după inițierea terapiei.

Există unele limitări ale acestui studiu, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului, perioada scurtă de urmărire și absența unui grup de control.

### **3.6. CONCLUZII**

Toți pacienții înscriși în studiu au fost la primul tratament intravitrean, iar datele au fost adunate pe criterii riguroase.

Acest studiu demonstrează că Ozurdex și combinația de anti-VEGF cu cortizon au ca rezultat reduceri semnificative ale ME și îmbunătățiri ale BCVA în tratamentul pacienților cu BRVO. Cu toate acestea, acest studiu evidențiază beneficiile tratamentului combinat cu anti-VEGF și cortizon (Vitreal S), o soluție mult mai accesibilă, având rezultate similare cu terapia Ozurdex. În țările în care nu sunt decontate substanțele utilizate în injecțiile intraoculare, aspectul financiar este un factor cheie în complianța pacientului.

### **CONTRIBUȚII PROPRII**

1. Pe baza studierii literaturii de specialitate în domeniu, putem spune că studiul nostru privind ocluzia venoasă retiniană este unul complex care pleacă de la factorii de risc și se încheie cu indicarea soluțiilor terapeutice.
2. Glaucomul este studiat pentru prima dată în partea de vest a României ca factor de risc pentru ocluzia venoasă retiniană.
3. Se postulează că există diferențe semnificative statistic de presiune intraoculară între ochii cu ocluzie venoasă și ochii neafecțați în faza acută.
4. Analizând raportul cupă/disc, se ajunge la concluzia că raportul este mai mare la ochii afectați, subliniind că acesta poate fi considerat un factor de risc și nu există diferențe semnificative statistic la pacienții cu ocluzii venoase retiniene între ochii afectați cu și fără glaucom asociat.

5. S-a constatat că glaucomul neovascular este de obicei asociat cu ocluzia ischemică de venei centrală a retinei și cu o acuitate vizuală foarte scăzută.
6. BCVA este studiat pentru prima dată în vestul României la pacienții cu CRVO ischemic, CRVO neischemic și BRVO.
7. Pentru prima dată, în România este investigată implicarea decolării vitrosului posterior, hemoragia intraretiniană, poziția focarelor hiperreflective intraretiniene, dezorganizarea stratului retinian intern și disrupția zonei elipsoide.
8. Se evaluează, în premieră, tratamentul pentru BRVO-ME cu implant intravitreal de dexametazonă comparativ cu combinația cortizon + anti-VEGF pe baza a trei criterii: BCVA, grosimea maculară centrală și presiunea intraoculară.
9. Rezultatele pozitive la pacienții cu BRVO-ME obținute cu cele două scheme terapeutice demonstrează că acestea pot fi utilizate cu succes de către oftalmologi pentru a trata edemul rezultat în ocluziile venoase retiniene.
10. Numărul mare de pacienți, de diferite sexe și vârste, luați în acest studiu, justifică relevanța rezultatelor și concluziile elaborate.
11. Studiul poate fi un reper pentru noi cercetări în diagnosticul și tratamentul ocluziei venoase retiniene.