

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Tinklainės arterijos makroaneurizmos diagnostika ir gydymas
Diagnosis and Management of Retinal Arterial Macroaneurysm

Tėja Lagunavičiūtė VI kursas, 18 gr.

Klinikinės medicinos instituto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Andrius Cimbalas

Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: teja.lagunaviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY.....	4
3. RAKTAŽODŽIAI.....	5
4. ĮVADAS.....	6
5. LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
5.1 Tinklainės arterijos makroaneurizma	7
5.2 Klinika	7
5.3 Diagnostika	8
5.4 Gydyimas	10
6. LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS IR ATRANKOS STRATEGIJA.....	13
7. REZULTATAI.....	14
7.1 Į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos.....	14
7.2 Straipsniuose pateiktų rezultatų analizė	16
7.3 Literatūros apžvalgos trūkumai.....	19
7.4 Interesų konfliktas	19
8. IŠVADOS.....	20
9. PASIŪLYMAI.....	20
10. LITERATŪROS SAŖAŠAS	21

1. SANTRAUKA

Darbo tikslas: Atlikti literatūros apžvalgą ir apibendrinti naujausiuose moksliniuose šaltiniuose aptariamus tinklainės arterijos makroaneurizmos diagnostikos ir gydymo metodus.

Metodika: Literatūros šaltinių paieška atlikta duomenų bazėje PubMed naudojant raktažodžius. Šioje literatūros apžvalgoje buvo analizuojami pilno teksto straipsniai, kurie: publikuoti 2017 – 2022 metais; parašyti anglų kalba; atitiko darbo tikslą.

Rezultatai: Atlikus literatūros paiešką ir atranką, į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 10 straipsnių. Visuose nagrinėtuose tyrimuose tinklainės arterijos makroaneurizma buvo diagnozuota atlikus akies dugno apžiūrą, fluorescencinę angiografiją ar indocianino žaliojo angiografiją ir optinę koherentinę tomografiją. Stebėtas statistiškai reikšmingas regėjimo aštrumo pagerėjimas gydant simptomines tinklainės arterijos makroaneurizmas lazeriu, vitrektomija kartu su tamponada dujomis ar kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijomis į stiklakūnį. Tačiau kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių ilgalaikiai rezultatai yra panašūs kaip ir kontrolinės grupės pacientų.

Išvados: 1) Tinklainės arterijos makroaneurizmą įtarti galima ištyrus pacientą kliniškai, įvertinus jo akies dugną, tačiau diagnozės patvirtinimui reikia atlikti tinklainės fluorescencinę angiografiją arba indocianino žaliojo angiografiją. 2) Gydomos tik simptominės tinklainės arterijos makroaneurizmos. 3) Tinklainės arterijos makroaneurizmos gydymas fotokoaguliacija lazeriu yra tinkamas ir efektyvus. 4) Tinklainės arterijos makroaneurizmos gydymas endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijomis į stiklakūnį yra efektyvus ir padeda greičiau pagerinti regėjimo aštrumą negu pasirinkus stebėjimo taktiką. 5) Hemoraginės tinklainės arterijos makroaneurizmos gydymas dažniausiai pasirenkamas pagal tai, kur yra lokalizuota hemoragija. Tiek premakulinės hemoragijos gydymas atliekant hialoidotomiją, tiek submakulinės hemoragijos gydymas atliekant vitrektomiją ir tamponadą dujomis statistiškai reikšmingai pagerina regėjimo aštrumą.

Raktažodžiai: Tinklainės arterijos makroaneurizma; optinė koherentinė tomografija; fluorescencinė angiografija; kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitoriai; lazeris.

2. SUMMARY

Objective: To conduct a literature review and to summarize the diagnosis and treatment of retinal arterial macroaneurysm discussed in the latest scientific publications.

Methods: The literature search was performed using the database PubMed. In this literature review full text articles were analysed, which were: published in 2017 – 2022; written in the English language; relevant to the objective of the work.

Results: After conducting a literature search and selection, 10 publications were included in this literature review. In all analysed studies retinal arterial macroaneurysm was diagnosed by examinations of eye fundus, fluorescein angiography or indocyanine green angiography and optical coherence tomography. A statistically significant improvement in visual acuity was detected in eyes which were treated by a laser, a combination of vitrectomy and gas tamponade or intravitreal injections of vascular endothelial growth factor inhibitors. However, the long-term effect of vascular endothelial growth factor inhibitors in treated eyes is similar to those in the control group.

Conclusions: 1) Retinal arterial macroaneurysm can be suspected after clinical examination, after evaluating the fundus of patients eye, but to confirm the diagnosis fluorescein or indocyanine green angiography is required. 2) Only symptomatic retinal arterial macroaneurysms are treated. 3) Treatment of retinal arterial macroaneurysm with laser photocoagulation is appropriate and effective. 4) Treatment of retinal arterial macroaneurysm with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitor injections is effective and helps to improve visual acuity faster than choosing observation as primary management method. 5) Treatment of hemorrhagic retinal arterial macroaneurysms is usually chosen according to where the hemorrhage is localised. Both treatment of premacular hemorrhage with hyaloidotomy and treatment of submacular hemorrhage with vitrectomy and gas tamponade significantly improves visual acuity.

Key words: Retinal arterial macroaneurysm; optical coherence tomography; fluorescein angiography; anti-vascular endothelial growth factor; laser.

3. RAKTAŽODŽIAI

AH – arterinė hipertenzija

Anti-KEAF - kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius

FA – fluorescencinė angiografija

ICGA – indocianino žaliojo angiografija

Nd:YAG lazeris – neodimio:yttrium-aluminum-garnet lazeris

OCT – optinė koherentinė tomografija

OCT-A – optinės koherentinės tomografijos angiografija

PPV – pars planum vitrektomija

TAM – tinklainės arterijos makroaneurizma

tPA – audinių plazminogeno aktyvatorius

4. ĮVADAS

Tinklainės arterijos makroaneurizma (TAM) yra apibrėžiama kaip įgytas lokalus tinklainės arterijos išsiplėtimas, kurio diametras yra 100 – 250 μm. Dažniausiai TAM aptinkama ties pirmu - trečiu centrinės tinklainės arterijos išsišakojimu arba arterioveninės jungties srityje (1). TAM dažniausiai nustatomos smilkininėse tinklainės arterijos šakose: 54% TAM yra nustatomos viršutinėse smilkininėse tinklainės arterijos šakose, o 36% TAM yra nustatomos apatinėse smilkininėse tinklainės arterijos šakose. Tik maždaug 8% TAM yra nustatomos medialinėse tinklainės arterijos šakose (2). TAM yra reta patologija ir pasitaiko maždaug 1-3 iš 4500 žmonių (3) (4). Tačiau manoma, kad dėl didelės asimptominių TAM dalies, ši patologija dažnai yra nepastebima, todėl tikslus šios patologijos paplitimas gali būti žymiai didesnis nei yra manoma (5).

Yra išskiriami trys TAM tipai: hemoraginė, eksudacinė ir tylioji (6). Didžioji dalis TAM yra asimptominės ir gerybinės eigos, nereikalaujančios jokio intervencinio gydymo. Tačiau esant hemoraginei ar eksudacinei TAM, kuomet į pataloginį procesą yra įtraukta geltonoji dėmė, gali vystytis negrįžtamas regos aštrumo pablogėjimas ar net regos praradimas (7).

TAM įtarti galima pagal klinikinį vaizdą ir oftalmoskopijos duomenis, tačiau dažniausiai patologijos patvirtinimui prireikia atlikti akies dugno fluorescencinę angiografiją (FA) ar indocianino žaliojo angiografiją (ICGA). Šiais laikais ieškoma diagnostinių metodų, kurie galėtų padėti diagnozuoti TAM ir diferencijuoti ją nuo kitų patologijų be kontrastinės medžiagos injekcijos. Tokiems tyrimams priskiriama optinė koherentinė tomografija (OCT), optinės koherentinės tomografijos angiografija (OCT-A) ir ultragarsinis B-scan tyrimas (1).

TAM buvo pirmą kartą aprašyta 1973 metais, tačiau iki šiol nėra tarptautinių gairių, apibrėžiančių jos gydymą. Dažnai sveikatos sistemos darbuotojams tenka spręsti klausimą ar gydyti pacientą su TAM, ar pasirinkti stebėjimo taktiką. Nors manoma, kad TAM yra gerybinės eigos ir dažnai regresuoja spontaniškai, esant tam tikroms klinikinėms situacijomis pasirenkamas intervencinis gydymas. TAM gali būti gydoma įvairiais metodais. Labiausiai paplitęs ir seniausias TAM gydymo metodas yra fotokoaguliacija lazeriu. Kiti galimi gydymo metodai yra hialoidotomija naudojant Nd:YAG (*neodimio:itrio-aliuminio-granato*) lazerį, vitrektomija ir tamponada dujomis. Pastaraisiais metais vis labiau populiarėja gydymas kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių (anti-VEGF) injekcijomis į stiklakūnį. Nors yra daug galimų TAM gydymo metodų, tačiau iki šiol yra diskutuojama, kuris gydymo metodas yra geriausias ir ar išvis intervencinis gydymas yra pranašesnis nei stebėjimo taktikos pasirinkimas (7).

Darbos tikslas: atlikti literatūros apžvalgą ir apibendrinti naujausiuose moksliniuose šaltiniuose aptariamus tinklainės arterijos makroaneurizmos diagnostikos ir gydymo metodus.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1 Tinklainės arterijos makroneurizma

TAM dažniausiai nustatoma bifurkacijos ar arterioveninės jungties srityse. Tačiau retais atvejais TAM gali būti nustatoma ir ties optiniu disku (8)(9)(10). Dažniausiai aptinkama viena TAM, maždaug 10% pacientų aptinkama TAM abejose akyse ir 15-20% pacientų aptinkamos daugybinės TAM vienoje akyje (11). Pagrindiniai literatūros šaltiniuose minimi rizikos veiksniai TAM vystymuisi yra vyresnis amžius, moteriška lytis ir sisteminės ligos, susijusios su kraujagyslių patologija (arterinė hipertenzija (AH), dislipidemija, aterosklerozė) (12). Atliktoje analizėje nustatyta, kad 73% pacientų su TAM yra moterys ir 73% pacientų su TAM serga AH, o 91% pacientų su šia patologija yra vyresni nei 60 metų amžiaus (2). Pacientų su TAM amžiaus vidurkis yra 73,7 metai (13). Tačiau nepaisant didesnio patologijos paplitimo tarp vyresnio amžiaus žmonių, reikėtų nepamiršti pagalvoti apie šią patologiją ir jauniems asmenims (14)(15). Jei TAM nustatoma jaunam asmeniui ir paciento šeimoje yra žmogus su tokia pat patologija, reikėtų nepamiršti pagalvoti ir apie šeiminio tinklainės arterijos makroneurizmų sindromo diagnozę (16).

TAM formavimosi patofiziologija nėra iki galo aiški. TAM vystosi dėl lokalaus arterijos sienelės silpnumo, kuris manoma, kad atsiranda dėl senatvinių ir aterosklerozinių pokyčių kraujagyslės sienelėje. Senėjant kraujagyslių sienelėje plonėja lygiųjų raumenų sluoksnis, lygieji raumenys yra pakeičiami kolagenu, kas nulemia sumažėjusį kraujagyslės elastingumą. Tokios kraujagyslės yra jautresnės padidėjusiam hidrostatiniam slėgiui ir susidarius palankioms sąlygomis gali vystytis TAM. Kodėl pažeidimas yra lokalus, o ne difuzinis nėra aišku iki šiol (17)(18)(19).

5.2 Klinika

TAM yra klasifikuojamos į tris klinikines formas: 1) hemoraginė TAM; 2) eksudacinė TAM; 3) tylioji TAM. TAM vadinama tyliąja, kai šalia makroneurizmos nestebima nei hemoragija, nei eksudacija ar ji yra nežymi, t.y. ne didesnė nei vieno optinio disko diametras ir neapima geltonosios dėmės. Tylioji TAM dažniausiai aptinkama atsitiktinių rutininių tyrimų metu ir dažniausiai nesukelia jokių simptomų. Tačiau ji gali transformuotis į hemoraginę ar eksudacinę TAM ir sukelti simptomus (20). TAM vadinama hemoragine, kai šalia makroneurizmos stebima didesnė nei optinio disko diametras hemoragija. Hemoraginė TAM atsiranda dėl makroneurizmos plyšimo ir yra linkusi pasireikšti ūmiai staigiu regos aštrumo pablogėjimu. Hemoraginės makroneurizmos dažniau aptinkamos netoli regos nervo disko, nes čia arterijos būna didesnio diametro ir jose būna greitesnė kraujo tėkmė, kas gali nulemti arterijos plyšimą. Plyšus TAM gali būti stebima įvairių lokalizacijų

hemoragija: stiklakūnio hemoragija, preretininė hemoragija, hemoragija po vidine ribine membrana, intraretininė hemoragija ar subretininė hemoragija (21). Gali būti stebima ir kelių sluoksnių hemoragija, dažnai būna stebima „smėlio laikrodžio“ hemoragija, kuri rodo vienu metu esant ir preretinei, ir subretininei hemoragijoms (11). Eksudacinė TAM nustatoma, kai stebima didesnė nei optinio disko diametras eksudacija. Eksudacinė TAM progresuoja laipsniškai, pasireiškia ne taip ūmiai kaip hemoraginė. Šiai formai būdinga lipidų depozicija cirkuliariai aplink TAM, intraretininė edema ir subretininio skysčio kaupimasis (1)(7). Pagrindinis TAM simptomas yra regėjimo aštrumo pablogėjimas. Šis simptomas atsiranda, kai eksudacija ir/ar hemoragija pažeidžia geltonosios dėmės sritį (22).

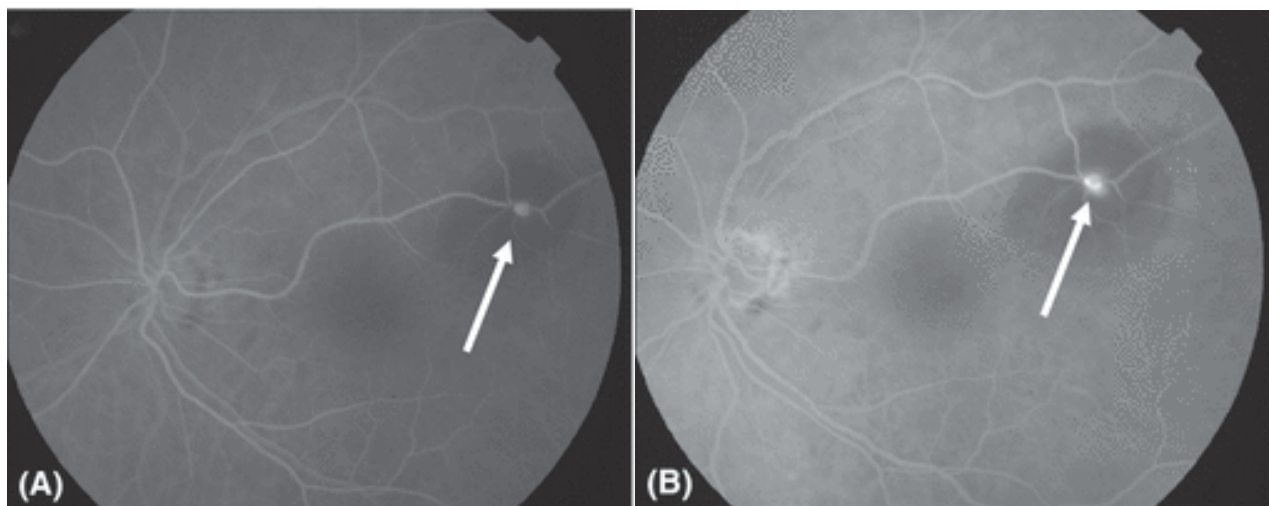
5.3 Diagnostika

TAM dažniausiai būna asimptominė ir aptinkama atsitiktinai. Ankstyvas TAM nustatymas, t.y. nustatymas nesant jokių simptomų, suteikia galimybę kontroliuoti kraujo spaudimą ir kitus rizikos veiksnius, įspėti pacientą apie TAM komplikacijų požymius ir taip sumažinti TAM komplikacijų dažnį ar padėti greičiau jas atpažinti (23). TAM diagnostika remiasi klinicine paciento apžiūra ir vaizdiniais tyrimais. TAM galimą įtarti pagal paciento kliniką ir oftalmoskopijos vaizdą. Tačiau dažniausiai patologijos patvirtinimui reikia atlikti papildomus instrumentinius tyrimus. Dažniausi diagnostikos metodai, naudojami TAM patvirtinimui, yra akies dugno fluorescencinė angiografija (FA), indocianino žaliojo angiografija (ICGA), optinė koherentinė tomografija (OCT). Kartais yra naudojamas ir ultragarsas bei optinės koherentinės tomografijos angiografija (OCT-A). Pacientams, kuriems diagnozuota TAM, svarbu įvertinti ir rizikos veiksnius, kuriuos būtų galima kontroliuoti. Tokie pacientai turėtų būti ištirti dėl hipertenzijos, dislipidemijos ir kitų aterosklerozės vystymosi rizikos veiksnių. Nustačius šiuos rizikos veiksnius reikėtų siųsti pacientą specialistui, galinčiam padėti tinkamai juos koreguoti (24).

Oftalmoskopijos metu vienoje iš tinklainės arteriolių gali būti stebimas kraujagyslės išsiplėtimas. Taip pat gali būti stebima eksudacinė retinopatija, susidedanti iš tinklainės edemos ir lipidų depozicijos arba gali būti stebima įvairių lokalizacijų hemoragija (25).

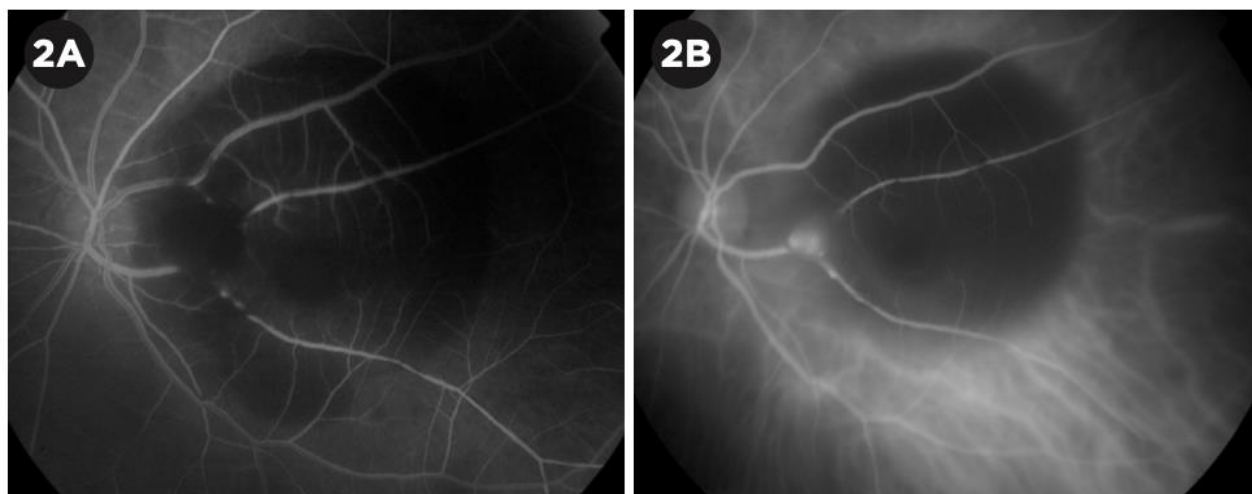
Dažniausiai TAM diagnozė patvirtinama atliekant FA. Pagal angiografinį vaizdą TAM yra skirstomos į fuziformines ir maišelio formos makroaneurizmas. FA metu fuziforminės TAM greitai prisipildo kontrastu ankstyvoje fazėje, o maišelinės TAM ankstyvoje fazėje pildosi minimaliai, bet stebimas prisipildymas vėlyvoje FA fazėje. Atliekant FA maišelinės TAM prisipildymo greitis priklauso nuo aneurizmos kaklelio spindžio. TAM prisipildymas dažnai būna nehomogeninis, kas gali rodyti intraluminalinio krešulio buvimą. Taip pat FA vėlyvoje fazėje gali būti stebimas kontrasto nutekėjimas pro kraujagyslės sienelę į tinklainę. TAM vaizdas FA tyrime pateiktas 1 pav. FA gali

būti mažai naudinga, kai yra hemoragija, blokuojanti tinklainės arterijų vaizdą. Tokiu atveju rekomenduojama rinktis ICGA. ICGA absorbcijos ir emisijos spektrai yra artimųjų infraraudonųjų spindulių diapazone, dėl to šiuo metodu TAM gali būti geriau vizualizuojama per hemoragiją (26). Taip pat 98% indocianino žaliojo yra sujungta su baltymais, dėl to jų mažiau prateka pro kraujagyslės sienelę ir gaunamas geriau apibrėžtas vaizdas (24). Tiek FA, tiek ICGA atlikimui reikalinga dažų injekcija (7). 2 paveiksliuke pavaizduoti FA ir ICGA tyrimai esant hemoragijai, trukdančiai vizualizuoti tinklainės arterijas.



1 pav. Fluorescencinė angiografija: A – ankstyvoji fazė, B- vėlyvoji fazė..

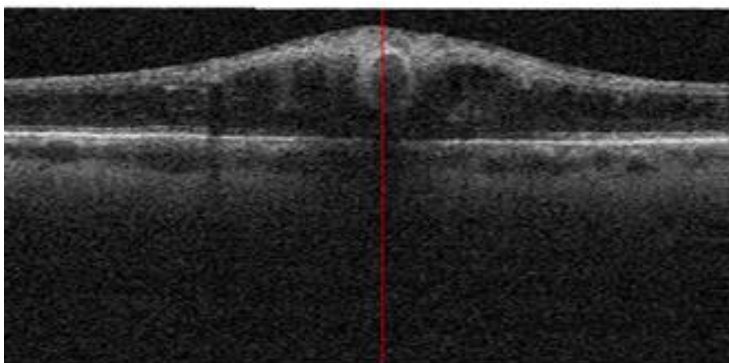
(Pitkänen L, Tommila P, Kaarniranta K, Jääskeläinen JE, Kinnunen K. Retinal arterial macroaneurysms. 2014 m.)



2 pav. Tinklainės arterijos makroaneurizmos vaizdas angiografijoje esant hemoragijai, trukdančiai vizualizuoti tinklainės arterijas: 2A – fluorescencinė angiografija, 2B – indocianino žaliojo angiografija

(American Academy of Ophthalmology. Diagnosis and Management of Retinal Arterial Macroaneurysm. 2018 m.)

OCT gali būti naudinga siekiant įvertinti geltonosios dėmės edemą, subretininių skystį, intraretininius eksudatus ar hemoragijas. Taip pat šiuo tyrimu galima stebėti geltonosios dėmės edemos pokyčius gydymo eigoje. TAM OCT tyrime stebima kaip nenormalus arterijos išsiplėtimas su padidėjusiu spindžiu – stebima hiperintensinė sienelė su hipointensine kilpa vidiniuose tinklainės sluoksniuose. Taip pat TAM pakelia vidinės ribinės membranos ir ganglinių ląstelių sluoksnį ir sukuria šešėlio efektą gilesniuose tinklainės sluoksniuose, todėl giliau esantys audiniai OCT atrodo patamsėję (17) (27). TAM vaizdas OCT tyrime pateiktas 3 paveiksliuke.



3 pav. Tinklainės arterijos makroaneurizmos vaizdas OCT – stebima hipointensinė kilpa su hiperintensiniu apvadu vidiniuose tinklainės sluoksniuose

(Alnawaiseh M, Schubert F, Nelis P, Wirths G, Rosentreter A, Eter N. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms. 2016 m.)

Vienas iš naujesnių TAM diagnostikos metodų yra OCT-A. OCT-A leidžia aptikti pakitusią kraujotaką tinklainėje ar gyslainėje. OCT-A TAM stebima kaip lokalus kraujagyslės išsiplėtimas. Šis metodas pranašesnis už kitas angiografijas tuo, kad jo atlikimui nėra reikalinga dažų injekcija. Taip pat OCT-A metu nestebimas nutekėjimas, priešingai nei FA tyrimo metu, ir dėl to TAM vaizdas būna tikslesnis. Kol kas šis diagnostikos metodas nėra dažnai naudojamas tyrimuose, tačiau ateityje pacientams, kuriems bus galima atlikti tinkamos kokybės OCT-A, FA gali būti nebūtina TAM diagnostikai (28) (29)(30).

B scan ultragarsas gali būti naudingas norint atmesti kitas patologijas, pvz.: tinklainės atšoką, kuomet yra stiklakūnio hemoragija ir kitais metodais neišeina vizualizuoti akies dugno (7).

5.4 Gydymas

Šiais laikais yra daug galimų TAM gydymo metodų: stebėjimas, fotokoaguliacija argono lazeriu, kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitorių (anti-KEAF) injekcijos į stiklakūnį, Nd:YAG hialoidotomija, vitrektomija, tamponada dujomis ar kurių nors iš šių metodų kombinacija (12). Gydymo metodas pasirenkamas individualiai kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į vyraujančią

kliniką. Anti-KEAF injekcijos ir fotokoaguliacija lazeriu yra efektyvūs eksudacinės TAM gydymui. Hemoraginės TAM gydymui yra naudojama daugiau metodų – fotokoaguliacija lazeriu, anti-KEAF injekcijos, PPV, Nd:YAG hialoidotomija, tamponada dujomis (25).

Didžioji dalis TAM spontaniškai regresuoja. Dėl tokios gerybinės natūralios TAM eigos asimptominės TAM be hemoragijos ar eksudacijos gali būti stebimos kas 6 mėnesius iki tol, kol įvyks spontaninė involiucija. Eksudacinės ar hemoraginės TAM atvejais, kai geltonoji dėmė yra neištraukta į patologinį procesą, stebėjimas irgi yra tinkama taktika. Tokiu atveju pacientą rekomenduojama iširti praėjus mėnesiui nuo patologijos diagnozės ir tada kas 1 – 3 mėnesius iki tol, kol įvyks spontaninė involiucija. Simptomines TAM su regėjimo aštrumo pablogėjimu dėl stiklakūnio, preretininės ar intraretininės hemoragijos galima atidžiai stebėti pirmus tris mėnesius arba individualiai spręsti dėl ankstyvo gydymo poreikio. Jei yra nustatoma subretininė hemoragija, eksudatai geltonosios dėmės srityje ar geltonosios dėmės edema, rekomenduojamas ankstyvas gydymas (17).

Seniausias ir šiais laikais dažniausiai naudojamas TAM gydymo metodas yra fotokoaguliacija lazeriu. Ji atliekama siekiant išvengti kraujavimo ar sumažinti eksudaciją iš TAM. Fotokoaguliacija lazeriu gali būti tiesioginė arba netiesioginė, kartais yra taikoma abiejų šių metodų kombinacija. Tiesioginės fotokoaguliacijos metu lazeris nukreipiamas į pačią aneurizmą, o netiesioginės fotokoaguliacijos metu lazeris nukreipiamas į aneurizmą supantį plotą ir į kapiliarus, supančius aneurizmą (1). Pastaruoju metu ieškoma alternatyvų įprastai fotokoaguliacijai lazeriu, siekiama surasti metodą, sumažinantį nepageidaujamų reiškinių, susijusių su įprasta fotokoaguliacija, dažnį. Atlikti tyrimai vertinantys subslenkstinio ir navigacinio lazerių efektyvumą. Tiek gydant TAM subslenkstinio, tiek navigacinio lazeriu yra gaunami panašūs regėjimo aštrumo rezultatai kaip ir po įprastos fotokoaguliacijos lazeriu. Tačiau manoma, kad šie naujesni lazeriai yra pranašesni tuo, kad sumažina komplikacijų dažnį. Todėl yra reikalingi tolimesni tyrimai su subslenkstinio ir navigacinio lazeriu, norint tinkamai įvertinti jų pranašumą prieš įprastą fotokoaguliaciją lazeriu (31)(32)(33).

Anti-KEAF injekcijos į stiklakūnį pirmą kartą TAM gydymui panaudotos 2009 metais. Nuo to laiko vis daugėja klinikinių tyrimų, analizuojančių anti-KEAF kaip simptominių TAM gydymo metodo efektyvumą (34). Anti-KEAF gydyti galima tiek hemoragines, tiek eksudacines TAM. Tačiau pastebėta, kad jos yra efektyvesnės gydant eksudacines TAM. Atliktoje analizėje gauti rezultatai, kad gydant anti-KEAF 84% pacientų su hemoragine TAM po stebėjimo periodo matė bent 1 eilutę optotipų daugiau nei anksčiau ir 100% pacientų su eksudacine TAM matė bent vieną eilutę daugiau optotipų, iš jų 67% pacientų matė bent trimis eilutėmis daugiau. Anti-KEAF injekcijas vietoj lazerio rekomenduojama rinktis toms TAM, kurios yra netoli centrinės duobutės ar optinio disko (2). Pilnas anti-KEAF veikimo mechanizmas prie TAM nėra aiškus, bet manoma, kad anti-KEAF sumažina azoto oksido gamybą endotelio ląstelėse, sukeliama vazokonstrikcija, todėl sumažėja kraujagyslių

pralaidumas ir taip sumažinama edema. Taip pat VEGF inhibicija keičia balansą tarp krešėjimo ir fibrinolizinių sistemų, taip pagreitinamas hemoragijos išsivalymas (35) (36).

Jeigu prie hemoraginės TAM nustatoma subhialoidinė hemoragija ar hemoragija po tinklainės vidine ribine membrana, gydymui pasirenkama hialoidotomija Nd:YAG lazeriu. Jos metu vidinėje ribinėje membranoje arba stiklakūnio užpakalinėje hialoidinėje membranoje padaroma anga, pro kurią kraujas iš preretinės srities nuteka į stiklakūnį, o iš čia kraujas gali greičiau absorbuotis (37). Esant preretinei hemoragijai gali būti sunku įvertinti ar nėra kartu ir submakulinės hemoragijos. Todėl kai kurie autoriai masyvias premakulines hemoragijas rekomenduoja gydyti atliekant vitrektomiją, nes šios procedūros metu galima iškart įvertinti ar nėra šalia ir submakulinės hemoragijos (38).

Nustačius submakulinę hemoragiją yra rekomenduojama atlikti intervenciją per 24 val. – 7 dienas nuo hemoragijos atsiradimo, nes tuomet pasiekiami geriausi rezultatai (39). Submakulinė hemoragija yra siejama su prasčiausia regėjimo prognoze. Tai yra paaiškinama kelias mechanizmais. Visų pirma tinklainės fotoreceptorius toksiškai veikia geležis, hemosiderinas ir fibrinas. Visų antra submakulinė hemoragija blokuoja fotoreceptorių aprūpinimą deguonimi ir kitomis reikalingomis maistinėmis medžiagomis. Galiausiai krešulio susidarymas mechaniškai žaloja fotoreceptorius (40). Dėl tokio mechanizmo yra rekomenduojamas ankstyvas submakulinės hemoragijos gydymas. Submakulinės hemoragijos gydymui atliekamas subretinės hemoragijos pneuminis pašalinimas, kitaip dar vadinama tamponada dujomis. Šios intervencijos esmė yra dujų suleidimas intravitrealiai su ar be plazminogeno aktyvatoriaus (tPA) injekcija. Po šios procedūros pacientui rekomenduojama savaitę gulėti ant pilvo veidu žemyn. Tuomet veikiant gravitacijos jėgoms dujos bus viršuje priešais submakulinę hemoragiją, ją spaus ir mechaniškai išstums šią kraujo sankaupą. Šios intervencijos metu gali būti suleidžiamas tPA, kad būtų suskystinamas kraujas ir palengvinta jo dislokacija (41). Retkarčiais kartu su tamponada dujomis būna atliekama ir vitrektomija. tPA injekcija šalia tamponados dujomis yra vertinama prieštaringai, nes po šios injekcijos dažniau pasitaiko pakartotinas kraujavimas. Todėl dalis autorių rekomenduoja prieš tPA injekciją TAM fotokoaguluoti lazeriu (42). Taip pat daug klausimų kyla dėl tikslios tPA injekcijos vietos. Nustatyta, kad subretinė tPA injekcija yra efektyvesnė dislokuojant submakulinę hemoragiją nei tPA injekcija intravitrealiai, tačiau po subretinės tPA injekcijos pasireiškia daugiau komplikacijų (43). Todėl prieš renkant šį gydymo metodą, reikia pasverti rizikos ir naudos santykį ir kiekvienam pacientui individualiai spręsti dėl tPA injekcijos poreikio ir injekcijos tikslios vietos.

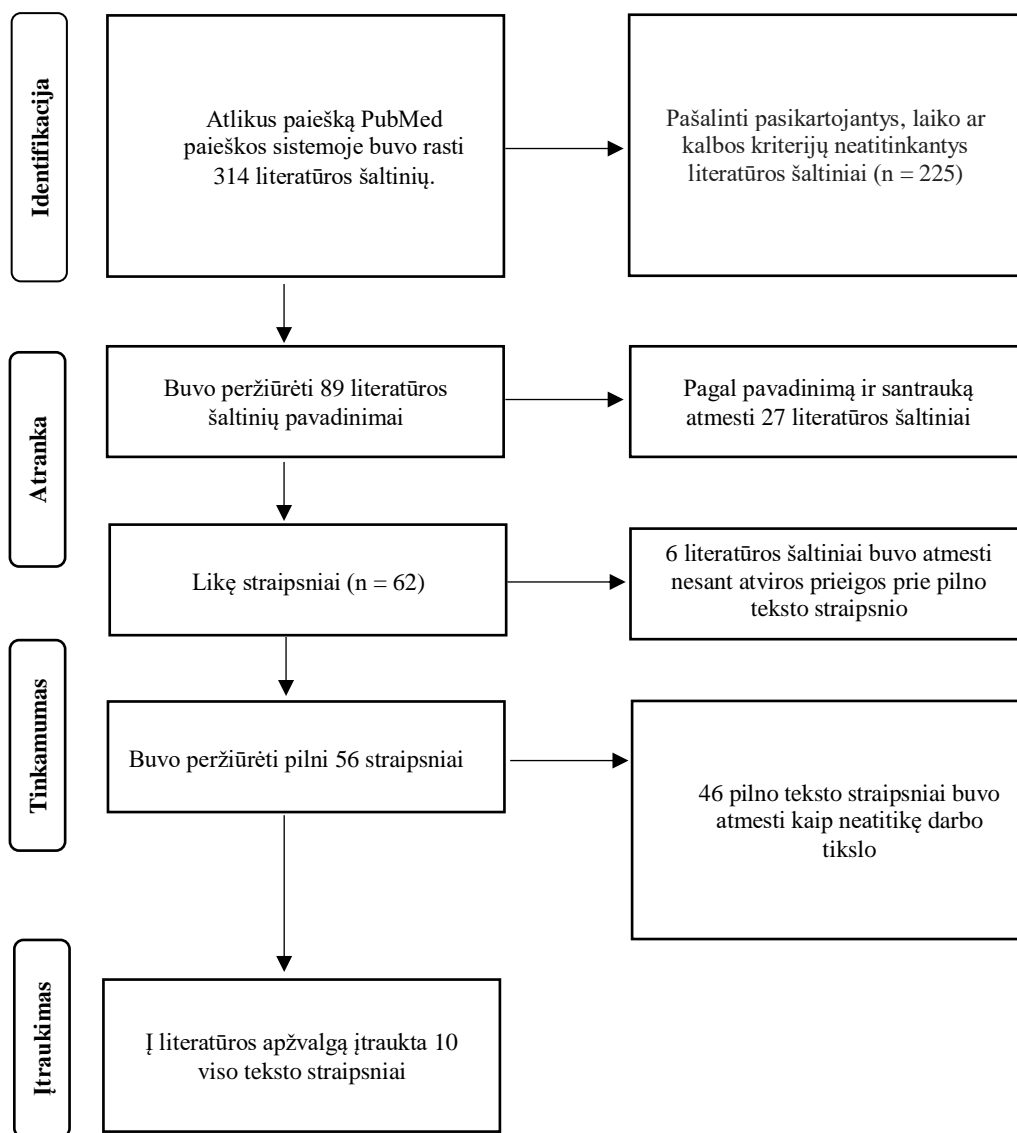
Nustačius stiklakūnio hemoragiją po TAM plyšimo pirmiausia yra rekomenduojama stebėti pacientą 3 – 4 mėnesius ir jei per šį laiką hemoragija nesirezorbuoja savaime, rekomenduojama atlikti vitrektomiją (20).

6. LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS IR ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros šaltinių paieška atlikta naudojant duomenų bazę PubMed. Publikacijų atrankai buvo naudojami šie raktažodžiai: “retinal artery macroaneurysm OR retinal arterial macroaneurysm” AND “diagnostics OR B-scan OR ultrasound OR fundus fluorescein angiography OR indocyanine green angiography OR optical coherence tomography OR OCT OR treatment OR management OR observation OR laser photocoagulation OR anti-vascular endothelial growth factor OR anti-VEGF OR laser hyaloidotomy OR intravitreal gas OR pars plana vitrectomy”.

Į šią literatūros apžvalgą buvo įtraukti straipsniai, kurie: 1) buvo publikuoti nuo 2017 metų iki 2022 metų balandžio 10 d.; 2) buvo parašyti anglų kalba; 3) atitiko darbo tikslą.

Literatūros šaltinių atranka buvo atlikta remiantis PRISMA (*angl. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) paieškos strategija. Pateiktų raktažodžių pagalba PubMed duomenų bazėje buvo rasti 314 literatūros šaltinių. Toliau literatūros šaltiniai buvo atrinkti etapais. Pirmiausia buvo atmesti straipsniai, kurie dubliavosi arba neatitiko kalbos ar publikavimo metų kriterijų (n = 225). Po to atmesti straipsniai, kurie pagal pavadinimą ar santraukoje pateiktą informaciją neatitiko baigiamojo darbo temos (n = 27). Sekančio etapo metu buvo atmesti tie literatūros šaltiniai, kurių pilno teksto dokumentas buvo neprieinamas (n = 6). Paskutinio literatūros šaltinių atrankos etapo metu, analizuojant pilno teksto straipsnius, buvo atmesti šaltiniai, neatitikę darbo tikslo (n = 46). Literatūros šaltinių atrankos procesas pateiktas 4 pav.



4 pav. Literatūros šaltinių atrankos schema

7. REZULTATAI

7.1 Į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos

Literatūros apžvalga parašyta išanalizavus 10 tyrimų. 2 iš šių tyrimų buvo atlikti Taivane, kiti 2 atlikti Japonijoje, po 1 tyrimą atlikta kitose šalyse – Nepale, Kinijoje, P. Korėjoje, Libane, Rusijoje, Graikijoje. Iš į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų 9 buvo retrospektyviniai, 1 buvo prospektyvinis. Analizuotuose tyrimuose mažiausia imtis buvo 5, o didžiausia – 49. Bendras pacientų skaičius sudėjęs visų tyrimų dalyvių skaičių buvo – 247. Tyrimuose dalyvavusių pacientų amžius svyravo nuo 28 metų iki 95 metų, amžiaus vidurkis buvo 71,8 metai. Tyrimuose dalyvavusių moterų skaičius buvo 160, vyrų skaičius – 87. Moterys sudarė 65% visų tiriamųjų, vyrai – 35%. 6 iš 10 pateiktų klinikinių tyrimų buvo pateikta informacija dėl arterine hipertenzija (AH) sergančiųjų skaičiaus - šiuose

tyrimuose sergantieji AH sudarė 76% visų dalyvių ir tik 24% nesirgo AH. 9 iš 10 straipsnių buvo pateiktas dalyvių stebėjimo laikotarpis. Tyrimuose dalyvavusių pacientų stebėjimo laikotarpio vidurkis buvo 11,4 mėnesių.

Naujausiose publikacijose daugiausiai yra tiriamas anti-KEAF injekcijų kaip TAM gydymo metodo efektyvumas. Anti-KEAF injekcijos naudotas 7 tyrimuose, fotokoaguliacija lazeriu - 4 tyrimuose, Nd:YAG hialoidotomija - 2 tyrimuose, PPV – 4 tyrimuose, tamponada dujomis – 2 tyrimuose. Pagrindinės analizuojamų tyrimų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos

Autorius (metai)	Šalis	Tyrimo tipas	Imtis	Dalyvių amžius (vidurkis)	Lytis (M/V)	AH (serga/neserga)	Gydymo metodas	Stebėjimo laikotarpis (vidurkis)
Khadka ir kt. (2022) ⁽⁴⁴⁾	Nepalas	Retrospektyvinis	15	28 – 83 m. (62,46)	10/5	10/5	Nd:YAG hialoidotomija, anti-KEAF, lazeris PPV, stebėjimas*	7,2 mėn.
Wang ir kt. (2021) ⁽⁴⁵⁾	Kinija	Retrospektyvinis	10	51 – 78 m. (62,9 m.)	9/1	10/0	anti-KEAF + lazeris	6,0 mėn.
Kim ir kt. (2021) ⁽⁴⁶⁾	P. Korėja	Retrospektyvinis	49	70 – 86 m. (78 m.)	37/12	33/16	anti-KEAF, stebėjimas	24,8 mėn.
Cho ir kt. (2020) ⁽²⁴⁾	Taivanas	Retrospektyvinis	24	56 – 82 m. (69 m.)	13/11	14/10	anti-KEAF, stebėjimas	6,0 mėn.
Doi ir kt. (2020) ⁽⁴⁷⁾	Japonija	Retrospektyvinis	23	72 – 89 m. (82 m.)	18/5	IN	PPV + tamponada dujomis	6,0 mėn.
Mansour ir kt. (2019) ⁽⁴⁸⁾	Libanas	Retrospektyvinis	32	56 – 95 m. (75,9 m.)	18/14	24/8	anti-KEAF	16,8 mėn.
Kitagawa ir kt. (2019) ⁽⁴⁹⁾	Japonija	Retrospektyvinis	27	55 – 87 m. (76 m.)	20/7	IN	PPV, tamponada dujomis*	IN
Maltsev ir kt. (2018) ⁽³³⁾	Rusija	Retrospektyvinis	28	53 – 78 m. (66 m.)	6/22	IN	lazeris	11,4 mėn.
Chen ir kt. (2017) ⁽²⁰⁾	Taivanas	Retrospektyvinis	34	44 – 91 m. (72 m.)	25/9	34/0	lazeris, Nd:YAG hialoidotomija, anti-KEAF, PPV*	11,2 mėn.
Chatziralli ir kt. (2017) ⁽⁵⁰⁾	Graikija	Prospektyvinis	5	61 – 83 m. (73,4 m.)	4/1	IN	anti-KEAF	13,4 mėn.

* - tyrime taikytas kuris nors iš šių gydymo metodų atskirai ir kurių nors iš pateiktų gydymo būdų kombinacija.

M – moters; V – vyras; AH – arterinė hipertenzija; Nd:YAG - neodimio:itrio-aluminio-granato; anti-KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius; PPV – pars planum vitrektomija; IN – informacija nepateikta.

7.2 Straipsniuose pateiktų rezultatų analizė

Visuose analizuojamuose klinikiniuose tyrimuose TAM buvo diagnozuojama panašiai. Akies dugnas buvo apžiūrimas atliekant oftalmoskopiją ar apžiūrint akies dugną su plyšine lempa naudojant 90-D lęšį. Visuose tyrimuose, išskyrus Kitagawa ir kt., TAM diagnozės pavirtinimui atliktas FA. Kitagawa ir kt. tyrime visiems pacientams TAM patvirtinta atlikus ICGA. Wang ir kt., Doi ir kt. ir Mansour ir kt. tyrimuose, esant reikalui, kai FA buvo neinformatyvi, buvo atliekamas ICGA. 9 klinikiniuose tyrimuose atlikta OCT, viename tyrime atlikta įprasta OCT ir OCT-A.

Kim ir kt. ir Cho ir kt. tyrimuose buvo lyginami gydymo rezultatai tarp anti-KEAF injekcijomis gydytos pacientų grupės ir kontrolinės grupės. Vertinant Cho ir kt. tyrimo rezultatus pastebėta, kad žymiai geresni regėjimo aštrumo rezultatai gauti pacientų grupėje, gydytoje anti-KEAF injekcijomis. Tačiau Kim ir kt. tyrime nebuvo nustatytas joks statistiškai reikšmingas skirtumas tarp abiejų grupių. Šiame tyrime abeiose grupėse tiek regėjimo aštrumas, tiek centrinės geltonosios dalies storis pakito panašiai. Tokių tyrimų rezultatų skirtumą galima paaiškinti stebėjimo periodo trukmės skirtumu. Kim ir kt. tyrime buvo siekiama įvertinti ilgalaikį gydymo rezultatų skirtumą tarp anti-KEAF injekcijomis gydytų pacientų ir kontrolinės grupės pacientų, todėl stebėjimas vidutiniškai truko 24,8 mėn. Tuo tarpu Cho ir kt. tyrime pacientai vidutiniškai stebėti daug trumpiau. Panašūs rezultatai kaip ir Kim ir kt. tyrime buvo gauti ir anksčiau atliktame tyrime, kuriame pastebėta, kad praėjus mėnesiui po gydymo anti-KEAF injekcijomis gydytoje grupėje rezultatai buvo geresni nei kontrolinėje grupėje, tačiau stebėjimo pabaigoje, t.y. praėjus trimis mėnesiais nuo gydymo, rezultatai abeiose grupėse buvo panašūs ir statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo (51). Dėl tokių rezultatų, galima daryti prielaidą, kad anti-KEAF injekcijos pagreitina regėjimo aštrumo pagerėjimą, tačiau galbūt anti-KEAF neturi reikšmingos įtakos ilgalaikiams TAM gydymo rezultatams. Anti-KEAF kaip monoterapija buvo naudojama ir Khadka ir kt., Mansour ir kt. ir Chatziralli ir kt. tyrimuose, tačiau šiuose tyrimuose kontrolinės grupės nebuvo. Visuose trijuose tyrimuose stebėtas statistiškai reikšmingas regėjimo aštrumo pagerėjimas. Anksčiau atliktuose tokio pat pobūdžio tyrimuose, t.y. vertinant tik anti-KEAF injekcijų efektyvumą, nesant kontrolinei grupei, Gautos tokios pat išvados, kad anti-KEAF injekcijos reikšmingai pagerina regėjimo aštrumą (52)(53).

Khadka ir kt., Wang ir kt., Chen ir kt. tyrimuose vertinti kombinuoto anti-KEAF injekcijų ir fotokoaguliacijos lazeriu gydymo rezultatai. Khadka ir kt. ir Wang ir kt. tyrimuose nenustatytas joks statistiškai reikšmingas regėjimo aštrumo pokytis. Tačiau Chen ir kt. tyrime stebėtas reikšmingas regėjimo aštrumo pagerėjimas. Tokie prieštaringi tyrimų rezultatai rodo, kad yra reikalingi tolimesni kombinuoto gydymo anti-KEAF ir fotokoaguliacija lazeriu tyrimai.

Khadka ir kt. ir Chen ir kt. tyrimuose vertintas fotokoaguliacijos lazeriu efektyvumas. Abejuose tyrimuose stebėti statistiškai reikšmingi regėjimo aštrumo ir centrinės geltonosios dalies

storio pokyčiai. Fotokoaguliacijos lazeriu efektyvumą gydant TAM rodo ir anksčiau atlikti tyrimai (54)(55).

Maltsev ir kt. tyrime lyginta paprasto ir navigacinio lazerių efektyvumas gydant TAM. Rezultatai rodo, jog įprastos fotokoaguliacijos ir navigacinės fotokoaguliacijos efektyvumas yra panašūs. Tačiau šis tyrimas rodo, kad lyginant su įprastine lazerine fotokoaguliacija, navigacinė fotokoaguliacija mažiau žeidžia aplinkinius TAM audinius, nes jos metu reikalingas statistiškai reikšmingas mažesnis prideginimų lazeriu skaičius. Anksčiau atliktų tyrimų lyginančių navigacinį lazerį ir įprastą fotokoaguliaciją TAM gydymui nėra, todėl norint objektyviai vertinti šį gydymo metodą, reikalingi tolimesni tyrimai.

Premakulinė hemoragija, išsivysčiusi po TAM plyšimo, buvo gydoma Nd:YAG hialoidotomija Khadka ir kt. ir Chen ir kt. tyrimuose. Abejuose šiuose tyrimuose stebėtas statistiškai reikšmingas regėjimo aštrumo pagerėjimas. Tokie rezultatai atitinka ir anksčiau atliktų tyrimų, vertinusių Nd:YAG hialoidotomijos efektyvumą gydant submakulinę hemoragiją rezultatus (37)(56).

Doi ir kt. ir Kitagawa ir kt. tyrimuose vertinamas PPV ir tamponados dujomis kaip hemoraginės TAM gydymo efektyvumas. Doi ir kt. klinikiame tyrime buvo lyginamos dvi pacientų grupės – pacientai su submakuline ir intraretinine hemoragija ir pacientai su submakuline, bet be intraretinės hemoragijos. Abejose grupėse submakulinė hemoragija buvo gydyta atliekant PPV ir dujų tamponą. Bendras regėjimo aštrumas, vertinant abiejų grupių rezultatus kartu, pagerėjo reikšmingai. Tačiau vertinant abiejų grupių rezultatus atskirai, pastebėta, kad žymiai geresni regos rezultatai yra grupėje, kurioje nebuvo nustatyta intraretininė hemoragija. Kitagawa ir kt. tyrime taip pat pastebėta, kad mažiausias regėjimo aštrumo pokytis buvo stebimas akyse su intraretinine hemoragija. Esant kitų lokalizacijų hemoragijoms regėjimo aštrumas po gydymo PPV ir tamponada dujomis pagerėjo statistiškai reikšmingai. Taip pat Doi ir kt. ir Kitagawa ir kt. tyrimuose buvo pastebėta, kad akyse su intraretinine hemoragija po gydymo centrinis geltonosios dėmės storis sumažėjo labai ryškiai, t.y. tapo mažesnis nei apatinė normos riba. Galima daryti prielaidą, kad intraretinės hemoragijos nustatymas prieš operaciją rodo blogą regėjimo aštrumo pagerėjimo prognozę.

Chen ir kt. ir Khadka ir kt. tyrimuose hemoraginės TAM gydytos skirtingais metodais. Visose skirtingais metodais gydytose pacientų grupėse stebėti reikšmingi regėjimo aštrumo pagerėjimai.

Apibendrinant tyrimų rezultatus matome, kad TAM diagnostika įvairiose šalyse nelabai skiriasi ir apima akies dugno įvertinimą, FA ar ICGA ir OCT. Pastaraisiais metais daugiausiai tirtas TAM gydymo metodas yra anti-KEAF injekcijos į stiklakūnį. Vertinant naujausius tyrimus, galima daryti prielaidą, kad anti-KEAF injekcijos pagreitina regėjimo aštrumo pagerėjimą, tačiau anti-KEAF neturi reikšmingos įtakos ilgalaikiams TAM gydymo rezultatams. Tiriant kombinuoto gydymo anti-KEAF injekcijomis ir fotokoaguliacijos lazeriu efektyvumą buvo gauti skirtingi rezultatai, kurie rodo

tolimesnio šio gydymo metodo efektyvumo vertinimo poreikį. Naujausiuose tyrimuose pateikiami fotokoaguliacijos lazeriu kaip monoterapijos gydant TAM rezultatai yra tokie patys kaip ir anksčiau atliktų tyrimų, t.y. fotokoaguliacija lazeriu yra efektyvus ir tinkamas TAM gydymo metodas. Hemoraginės TAM gydymo metodas dažniausiai pasirenkamas pagal tai, kur yra lokalizuota hemoragija. Tiek premakulinės hemoragijos gydymas atliekant Nd:YAG hialoidotomiją, tiek submakulinės hemoragijos gydymas atliekant PPV ir tamponadą dujomis statistiškai reikšmingai pagerina regėjimo aštrumą. Taip pat nustatyta, kad intraretininės hemoragijos nustatymas rodo blogą regėjimo aštrumo pagerėjimo prognozę.

Analizuojamų tyrimų rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų rezultatai

Autorius (metai)	Pažeidimo charakteristika	Gydymo metodas	Regėjimo aštrumas pagal LogMAR		Centrinės geltonosios dėmės sritys storis (µm)	
			Prieš gydymą	Po gydymo	Prieš gydymą	Po gydymo
Khadka ir kt. (2022) ⁽⁴⁴⁾	Eksudacinė TAM	1. anti-KEAF 2. anti-KEAF + lazeris	1. 0,77 2. 1,10	1. 0,20 2. 1,10	IN	
	Premakulinė hemoragija	Nd:YAG hialoidotomija	1,29	0,075		
	Savaime nesirezorbuojanti stiklakūnio hemoragija	1. PPV + lazeris 2. PPV + anti-KEAF 3. lazeris 4. stebėjimas	1. 3 2. 3 3. 0,78 4. 0,78	1. 0,3 2. 0,78 3. 0 4. 0,3		
	Mišri – subhialoidinė ir stiklakūnio hemoragija	Nd:YAG hialoidotomija ir PPV	2	0,3		
Wang ir kt. (2021) ⁽⁴⁵⁾	Preretininė ir/ar intraretininė hemoragija su/be tinklainės atšoka	anti-KEAF + lazeris	0,98	0,75	534	200
Kim ir kt. (2021) ⁽⁴⁶⁾	Hemoraginė TAM	anti-KEAF	1,32	0,68	631	213
		stebėjimas	1,48	0,79	693	235
Cho ir kt. (2020) ⁽²⁴⁾	Hemoraginė ar eksudacinė TAM	anti-KEAF	1,52	0,78	505	243
		stebėjimas	1,62	1,34	IN	IN
Doi ir kt. (2020) ⁽⁴⁷⁾	Submakulinė hemoragija + intraretininė hemoragija	PPV + tamponada dujomis	1,36	0,89	IN	97
	Submakulinė hemoragija		1,28	0,16	IN	173
Mansour ir kt. (2019) ⁽⁴⁸⁾	Hemoraginė ar eksudacinė TAM	anti-KEAF	0,97	0,53	477	305
Kitagawa ir kt. (2019) ⁽⁴⁹⁾	Sub-ILM hemoragija	PPV	0,9	0,1	823	259
	Subretininė ar intraretininė hemoragija	tamponada dujomis	1,05	0,7	553	147
	Hemoragija per kelis sluoksnius	PPV ± tamponada dujomis	1,1	0,6	1044	101
Maltsev ir kt. (2018) ⁽³³⁾	Eksudacinė TAM	fotokoaguliacija įprastu lazeriu	0,65	0,26	515	295

		fotokoaguliacija navigaciniu lazeriu	0,57	0,29	494	286
Chen ir kt. (2017) ⁽²⁰⁾	Hemoraginė TAM	lazeris	0,47	0,2	IN	
		PPV + lazeris	1,8	0,4		
		Nd:YAG hialoidotomija	2,3	0,35		
		Nd:YAG hialoidotomija + PPV + lazeris + anti-KEAF	2,3	0,3		
	Eksudaciniė TAM	lazeris	0,57	0,17	434	214
		lazeris + anti-KEAF	0,67	0,22	361	234
Chatziralli ir kt. (2017) ⁽⁵⁰⁾	Subretininė ar intraretininė skysčių sankaupa ar hemoragija	anti-KEAF	0,62	0,37	631,4	256,6

TAM – tinklainės arterijos makroaneurizma; Nd:YAG - neodimio:itrio-aliuminio-granato; anti-KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius; PPV – pars planum vitrektomija; IN – informacija nepateikta.

7.3 Literatūros apžvalgos trūkumai

Ši literatūros apžvalga turi kelis trūkumus. Vienas iš trūkumų yra tas, kad šioje apžvalgoje analizuojami ir vertinami klinikiniai tyrimai su ganėtinai maža imtimi. Tačiau atsižvelgiant į patologijos dažnį, tyrimų su didesnėmis imtimis nėra atlikta ir net ir mažos imties tyrimai suteikia naudingos informacijos. Visų antrą šioje apžvalgoje vertinami tik tie tyrimai, kurie buvo publikuoti 2017 – 2022 metais ir parašyti anglų kalba. Naudojant šiuos kriterijus į literatūros apžvalgą nebuvo įtraukti kai kurie tyrimai, kuriuose nagrinėjama ta pati tema ir galėję suteikti papildomos informacijos. Taip pat 9 iš 10 analizuotų straipsnių buvo retrospektyviniai, kas nulėmė tai, kad kai kurių klinikiniam tyrimams naudingų duomenų (AH paplitimo, CTS pokyčio gydymo metu) nebuvo pateikta.

7.4 Interesų konfliktas

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

8. IŠVADOS

1. Tinklainės arterijos makroaneurizmą įtarti galima ištyrus pacientą kliniškai, įvertinus jo akies dugno vaizdą, tačiau patologijos patvirtinimui reikia atlikti tinklainės fluorescencinę angiografiją arba indocianino žaliojo angiografiją. Norint tiksliau įvertinti skysčių sankaupos ar hemoragijos lokalizaciją bei dydį naudinga atlikti optinę koherentinę tomografiją. Tinklainės arterijos makroaneurizmos diagnostikos metodai, nereikalaujantys dažų injekcijos, nėra labai paplitę pasaulyje ir kol kas klinikiniuose tyrimuose kaip pagrindinis tinklainės arterijos makroaneurizmos diagnostikos metodas naudojami labai retai.
2. Gydomos tik simptominės tinklainės arterijos makroaneurizmos.
3. Tinklainės arterijos makroaneurizmos gydymas fotokoaguliacija lazeriu yra tinkamas ir efektyvus.
4. Simptominės tinklainės arterijos makroaneurizmos gydymas endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijomis į stiklakūnį yra efektyvus ir padeda pagerinti regėjimo aštrumą greičiau negu pasirinkus stebėjimo taktiką. Tačiau endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijos į stiklakūnį neturi reikšmingos įtakos ilgalaikiams TAM gydymo rezultatams.
5. Hemoraginės TAM gydymas dažniausiai pasirenkamas pagal tai, kur yra lokalizuota hemoragija. Tiek premakulinės hemoragijos gydymas atliekant hialoidotomiją, tiek submakulinės hemoragijos gydymas atliekant vitrektomiją ir tamponadą dujomis statistiškai reikšmingai pagerina regėjimo aštrumą.

9. PASIŪLYMAI

Siekiant įvertinti tinklainės arterijos makroaneurizmos diagnostikos metodus, nereikalaujančių dažų injekcijos, specifiškumą ir jautrumą, reikia atlikti daugiau klinikinių tyrimų, kurių metu tinklainės arterijos makroaneurizma būtų diagnozuojama neinvaziniais metodais. Remiantis šia literatūros apžvalga galima teigti, kad yra reikalingi tolimesni tinklainės arterijos makroaneurizmos gydymo metodų tyrimai, siekiant įvertinti kuris gydymo metodas yra efektyviausias. Reikalingi tolimesni tyrimai, lyginantys fotokoaguliacijos lazeriu ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijų į stiklakūnį efektyvumą. Taip pat reikalingi tyrimai, vertinantys ilgalaikio kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių injekcijų į stiklakūnį efektyvumą. Remiantis šia literatūros apžvalga klinikinėje praktikoje rekomenduojama submakulinę hemoragiją gydyti per pirmą savaitę nuo jos atsiradimo.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Singh D, Tripathy K. Retinal Macroaneurysm. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [žiūrėta 2022 m. kovo 13 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576407/>
2. Chen H, Zhao X yu, Meng L hui, Zhang W fei, Chen Y xin. Clinical characteristics of retinal arterial macroaneurysms and prognosis of different interventions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022 m. vasario 1 d.;260(2):439–50.
3. Xu L, Wang Y, Jonas JB. Frequency of retinal macroaneurysms in adult Chinese: the Beijing Eye Study. Br J Ophthalmol. 2007 m. birželio;91(6):840–1.
4. Nangia V, Jonas JB, Khare A, Sinha A, Lambat S. Prevalence of retinal macroaneurysms. The Central India Eye and Medical Study. Acta Ophthalmol (Copenh). 2013 m.;91(2):e166–7.
5. Koinzer S, Heckmann J, Tode J, Roeder J. Long-term, therapy-related visual outcome of 49 cases with retinal arterial macroaneurysm: a case series and literature review. Br J Ophthalmol. 2015 m. spalio;99(10):1345–53.
6. Lavin MJ, Marsh RJ, Peart S, Rehman A. Retinal arterial macroaneurysms: a retrospective study of 40 patients. Br J Ophthalmol. 1987 m. lapkričio;71(11):817–25.
7. Diagnosis and Management of Retinal Arterial Macroaneurysm [Prieiga per internetą]. American Academy of Ophthalmology. 2018 [žiūrėta 2022 m. balandžio 11 d.]. Adresas: <https://www.aao.org/eyenet/article/diagnosis-of-retinal-arterial-macroaneurysm>
8. RUPTURED RETINAL ARTERIAL MACROANEURYSM ON THE OPTIC DISK - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. kovo 15 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829446/>
9. Ozgonul C, Besirli CG. Arterial macroaneurysm of the optic disc. Am J Ophthalmol Case Rep. 2018 m. birželio;10:279–81.
10. Venkatesh R, Gurav P. Optic nerve head retinal artery macroaneurysm: Report of a case. SAGE Open Med Case Rep. 2019 m.;7:2050313X19869470.
11. Houston NV MD, and Harry W Flynn Jr , MD, Miami Ella Leung, MD. Managing Retinal Macroaneurysms [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/managing-retinal-macroaneurysms>
12. Lin Z, Hu Q, Wu Y, Xu J, Zhang Q. Intravitreal ranibizumab or conbercept for retinal arterial macroaneurysm: a case series. BMC Ophthalmol. 2019 m. sausio 15 d.;19(1):18.
13. Ng RJ, Bae S. Retinal artery macroaneurysm without hypertension. Clin Exp Optom. 2021 m. kovo;104(2):250–2.

14. Pierro L, Battista M, Arrigo A, Manitto MP, Bandello F. Multimodal imaging in pediatric arterial macroaneurysm: A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2021 m. kovo;31(2):NP58–62.
15. Kumar V, Agarwal R, Chandra P. Retinal Macroaneurysm Associated with Congenital Anomalous Retinal Artery. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2017 m. liepos;94(7):781–5.
16. Alotaibi MD, Alsarhani WK, Al-Qahtani BS, AlBloushi AF, Abu El-Asrar AM. Familial Retinal Arterial Macroaneurysms with Peripheral Retinal Ischemia: A Characterization on Ultra-Widefield Fluorescein Angiography. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2020 m. gruodžio;27(4):228–30.
17. Speilburg AM, Klemencic SA. Ruptured retinal arterial macroaneurysm: Diagnosis and management. *J Optom*. 2014 m. liepos 1 d.;7(3):131–7.
18. Kumar A. *Retina: Medical & Surgical Management*. JP Medical Ltd; 2018. 734 p.
19. Pitkänen L, Tommila P, Kaarniranta K, Jääskeläinen JE, Kinnunen K. Retinal arterial macroaneurysms. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014 m.;92(2):101–4.
20. Chen YY, Lin LY, Chang PY, Chen FT, Mai ELC, Wang JK. Laser and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agent Treatments for Retinal Arterial Macroaneurysm. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017 m. spalio;6(5):444–9.
21. Sakaguchi S, Muraoka Y, Kadomoto S, Ooto S, Murakami T, Nishigori N, ir kt. Three-dimensional locations of ruptured retinal arterial macroaneurysms and their associations with the visual prognosis. *Sci Rep*. 2022 m. sausio 11 d.;12(1):503.
22. Hughes EL, Dooley IJ, Kennelly KP, Doyle F, Siah WF, Connell P. Angiographic features and disease outcomes of symptomatic retinal arterial macroaneurysms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2016 m. lapkričio;254(11):2203–7.
23. Zienkiewicz A, Francone A, Cirillo MP, Zompa T, Charles M. Near-Infrared Reflectance Imaging to Detect an Incipient Retinal Arterial Macroaneurysm. *Case Rep Ophthalmol*. 2021 m. balandžio;12(1):150–3.
24. Cho WH, Chiang WY, Chen CH, Kuo HK. To treat or not to treat: a clinical series of retinal arterial macroaneurysms: A single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 m. sausio;99(5):e19077.
25. Goldhagen BE, Goldhardt R. Retinal Arterial Macroaneurysms: Updating Your Memory on RAM Management. *Curr Ophthalmol Rep*. 2019 m. birželio 1 d.;7(2):73–9.
26. Moosavi RA, Fong KCS, Chopdar A. Retinal artery macroaneurysms: clinical and fluorescein angiographic features in 34 patients. *Eye*. 2006 m. rugsėjo;20(9):1011–20.

27. Hanhart J, Strassman I, Rozenman Y. EN FACE IMAGING OF RETINAL ARTERY MACROANEURYSMS USING SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retin Cases Brief Rep.* 2017 m. Summer;11(3):211–6.
28. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF RETINAL ARTERIAL MACROANEURYSMS - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. kovo 15 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697600/>
29. Alnawaiseh M, Schubert F, Nelis P, Wirths G, Rosentreter A, Eter N. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms. *BMC Ophthalmol.* 2016 m. liepos 22 d.;16:120.
30. Chang VS, Schwartz SG, Flynn HW. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Arterial Macroaneurysm before and after Treatment. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2018 m.;2018:5474903.
31. Bhat PA, Nisa AU. Subthreshold laser treatment for retinal arterial macroaneurysm associated with exudative maculopathy. *Oman J Ophthalmol.* 2019 m. rugpjūčio;12(2):122–4.
32. Battaglia Parodi M, Iacono P, Pierro L, Papayannis A, Kontadakis S, Bandello FM. Subthreshold laser treatment versus threshold laser treatment for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 m. balandžio 2 d.;53(4):1783–6.
33. Maltsev DS, Kulikov AN, Uplanchiwar B, Lima LH, Chhablani J. Direct navigated laser photocoagulation as primary treatment for retinal arterial macroaneurysms. *Int J Retina Vitreol.* 2018 m. rugpjūčio 22 d.;4(1):28.
34. Kishore K. Long-Term Management of Complications of Retinal Artery Macroaneurysms with Intravitreal Aflibercept Injection. *Case Rep Ophthalmol.* 2016 m. gruodžio;7(3):162–71.
35. Bormann C, Heichel J, Hammer U, Habermann A, Hammer T. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Macular Edema due to Complex Retinal Arterial Macroaneurysms. *Case Rep Ophthalmol.* 2017 m. balandžio;8(1):137–43.
36. Oztas Z, Nalcaci S, Akkin C. Intravitreal aflibercept for ruptured retinal arterial macroaneurysm. *Int J Ophthalmol.* 2017 m.;10(3):491–3.
37. Khadka D, Bhandari S, Bajimaya S, Thapa R, Paudyal G, Pradhan E. Nd:YAG laser hyaloidotomy in the management of Premacular Subhyaloid Hemorrhage. *BMC Ophthalmol.* 2016 m. balandžio 18 d.;16(1):41.
38. Zhao P, Hayashi H, Oshima K, Nakagawa N, Ohsato M. Vitrectomy for macular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysm. *Ophthalmology.* 2000 m. kovo;107(3):613–7.
39. Kumar A, Sundar MD, Chawla R, Agarwal D, Hasan N. Intraoperative optical coherence tomography-guided subretinal cocktail injection in a case of ruptured retinal artery macroaneurysm with multilevel bleed. *Indian J Ophthalmol.* 2020 m. liepos;68(7):1468–70.

40. Nourinia R, Behnaz N, Hassanpour H, Karjoo Z, Hassanpour K. Macular hole and submacular hemorrhage secondary to retinal arterial macroaneurysm - successfully treated with a novel surgical technique. *GMS Ophthalmol Cases*. 2020 m.;10:Doc31.
41. Abdelkader E, Yip KP, Cornish KS. Pneumatic displacement of submacular haemorrhage. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2016 m. gruodžio;30(4):221–6.
42. Tsuiki E, Kusano M, Kitaoka T. Complication associated with intravitreal injection of tissue plasminogen activator for treatment of submacular hemorrhage due to rupture of retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019 m. gruodžio;16:100556.
43. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, Gabel VP, Sachs HG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 m. sausio;248(1):5–11.
44. Khadka D, Tsaousis KT, Shrestha A, Suwal B, Shrestha N, Sharma S, ir kt. Clinical variations and therapeutic challenges in the management of symptomatic retinal artery macroaneurysm: a tertiary center experience. *Int Ophthalmol*. 2022 m. vasario 1 d.;42(2):497–507.
45. Wang C, Cao G, Xu X, Wang J, Zhang S. Outcomes of combined treatments in patients with retinal arterial macroaneurysm. *Indian J Ophthalmol*. 2021 m. gruodžio;69(12):3564–9.
46. Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lew YJ, Cho HJ. Influence of bevacizumab therapy and intraretinal hemorrhage in long-term outcomes of hemorrhagic retinal arterial macroaneurysm. *Sci Rep*. 2021 m. liepos 9 d.;11(1):14246.
47. Doi S, Kimura S, Morizane Y, Hosokawa MM, Shiode Y, Hirano M, ir kt. ADVERSE EFFECT OF MACULAR INTRARETINAL HEMORRHAGE ON THE PROGNOSIS OF SUBMACULAR HEMORRHAGE DUE TO RETINAL ARTERIAL MACROANEURYSM RUPTURE. *Retina Phila Pa*. 2020 m. gegužės;40(5):989–97.
48. Mansour AM, Foster RE, Gallego-Pinazo R, Moschos MM, Sisk RA, Chhablani J, ir kt. INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS FOR EXUDATIVE RETINAL ARTERIAL MACROANEURYSMS. *RETINA*. 2019 m. birželio;39(6):1133–41.
49. Kitagawa Y, Kawamorita A, Shimada H, Nakashizuka H. Treatment of macular hemorrhage in retinal arterial microaneurysm: anatomic site-oriented therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2019 m. kovo;63(2):186–96.
50. Chatziralli I, Maniatea A, Koubouni K, Parikakis E, Mitropoulos P. Intravitreal ranibizumab for retinal arterial macroaneurysm: long-term results of a prospective study. *Eur J Ophthalmol*. 2017 m. kovo 10 d.;27(2):215–9.

51. Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, Han JI, Lee DW, Cho SW, ir kt. Intravitreal bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol.* 2013 m. gegužės;155(5):898–904.
52. Pichi F, Morara M, Torrazza C, Manzi G, Alkabes M, Balducci N, ir kt. Intravitreal bevacizumab for macular complications from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol.* 2013 m. vasario;155(2):287-294.e1.
53. Erol MK, Dogan B, Coban DT, Toslak D, Cengiz A, Ozel D. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal arterial macroaneurysm. *Int J Clin Exp Med.* 2015 m. liepos 15 d.;8(7):11572–8.
54. Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, Oh H, Miyamoto K, Kita M, ir kt. Retinal structural changes associated with retinal arterial macroaneurysm examined with optical coherence tomography. *Retina Phila Pa.* 2009 m. birželio;29(6):782–92.
55. Meyer JC, Ahmad BU, Blinder KJ, Shah GK. Laser therapy versus observation for symptomatic retinal artery macroaneurysms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 m. balandžio 1 d.;253(4):537–41.
56. Rennie CA, Newman DK, Snead MP, Flanagan DW. Nd:YAG laser treatment for premacular subhyaloid haemorrhage. *Eye.* 2001 m. liepos;15(4):519–24.