

Kockázati tényezők szemfenéki vénás keringészavarokban

Doktori értekezés

Dr. Szigeti Andrea

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Récsán Zsuzsanna, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Istenes Ildikó, egyetemi adjunktus
Dr. Varsányi Balázs, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Fidy Judit, az MTA tagja, professzor emeritus

Tagok: Dr. Papp András, egyetemi docens
Dr. Gombos Katalin, osztályvezető főorvos
Dr. Milibák Tibor, osztályvezető főorvos

Budapest
2021

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	1
Rövidítések jegyzéke.....	3
1. BEVEZETÉS.....	6
1.1. Szemfenéki vénás keringészavarok	6
1.1.1. A retina vénás keringészavarainak felosztása	6
1.1.2. Kockázati tényezők a retina vénás keringészavaraiban.....	10
1.1.2.1. Szisztémás kockázati tényezők	10
1.1.2.2. Okuláris kockázati tényezők.....	15
1.1.3. Érújdonképződéses szövődmények a retina vénás keringészavaraiban....	16
1.2. Az okuláris neovaszkuarizáció	18
1.2.1. Az okuláris neovaszkuarizáció patomechanizmusa	18
1.2.2. Az SDF1 kemokin szerepe okuláris neovaszkuarizációban	21
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	26
3. MÓDSZEREK	27
3.1. Betegek, vizsgálati csoportok.....	27
3.1.1. Az SDF1-3’G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány.....	27
3.1.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben.....	28
3.1.2.1. Unilaterális CRVO tanulmány.....	28
3.1.2.2. Unilaterális BRVO tanulmány.....	29
3.2. Mérési módszerek.....	29
3.2.1. Az SDF1-3’G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány.....	29
3.2.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben.....	32
3.2.2.1. Alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai (OLCR) biometria.....	32
3.2.2.2. Optikai koherencia tomográfia.....	33
3.3. Statisztikai elemzések.....	33

3.3.1. Az SDF1-3’G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány	33
3.3.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben.....	34
4. EREDMÉNYEK.....	35
4.1. Az SDF1-3’G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány.....	35
4.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben.....	39
4.2.1. Unilaterális CRVO tanulmány	39
4.2.2. Unilaterális BRVO tanulmány	41
5. MEGBESZÉLÉS	43
5.1. Az SDF1-3’G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban	43
5.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben.....	47
5.2.1. OLCR biométerrel végzett mérések CRVO és BRVO betegségben.....	47
5.2.2. SD-OCT készülékkel végzett mérések CRVO és BRVO betegségben.....	50
6. KÖVETKEZTETÉSEK – ÚJ EREDMÉNYEK	55
7. ÖSSZEFOGLALÁS	57
8. SUMMARY.....	58
9. IRODALOMJEGYZÉK	59
10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	79
10.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények.....	79
10.2. Egyéb közlemények.....	79
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	84

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACD	elülső csarnok mélység
AL	bulbushossz
BCVA	legjobban korrigált látóélesség
BMCs	csontvelő eredetű őssejtek
BMI	„body mass index”, testtömegindex
BMO	Bruch membrán („opening”) nyitottsága
bp	bázispár
BRVO	„Branch retinal vein occlusion”, retinális vénaág okklúzió
cAMP	ciklikus adenzin-monofoszfát
CCT	centrális corneavastagság
CdaR	cup/disc terület hányados
CDR	cup/disc hányados
Ch/Sc	chorioidea/sclera.
CRVO	„Central retinal vein occlusion”, centrális retina véna okklúzió
CXCL12	„CXC-motif ligand 12”, más néven stromasejt eredetű faktor 1 (SDF1)
CXCR4	CXC-receptor 4
CXCR7	CXC-receptor 7
DA	„disc area”, látóidegfő területe
DA _{korrigált}	Benett-féle kalkulációs formula segítségével korrigált látóideg terület
DAG	diacil-glicerol
DD	papilla átmérő
DNS	dezoxiribonukleinsav
ECM	extracelluláris mátrix
EPCs	endothelialis progenitor sejtek
EPO	erythropoetin
ER	endoplazmatikus retikulum
ETDRS	„Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”
g	nehézségi gyorsulás
G-CSF	granulocita kolonia stimuláló faktor
GDP	guanozin-difoszfát
GTP	guanozin-5'-trifoszfát

HCRVO	hemicentrális retina véna okklúzió
HIF-1	hipoxia indukálta faktor 1
HSCs	hematopoetikus őssejtek
ICAM-1	intercelluláris adhéziós molekula 1
ILM	membrana limitans interna
IP3	inozitol-trifoszfát
IOP	intraokuláris szemnyomás
K	keratometriás érték
K _{átl}	átlagos keratometriás érték
logMAR	„Logarithm of the minimum angle of resolution”
LT	lencsevastagság
M	mólos (oldat)
MAP	mitogén által aktivált protein kináz
MMP	mátrix metalloproteáz
mRNS	„messenger” ribonukleinsav
MSCs	mezenchimális őssejtek
NVD	érújdonsképződés a papillán
NVE	érújdonsképződés a papillán kívül máshol a retinán
NVI	rubeosis iridis, érújdonsképződés a szivárványhártyán
OCT	optikai koherencia tomográfia
OLCR	alacsony koherenciájú reflektometria
OR	„odds ratio”, esélyhányados
PCR-RFLP	restrikciós fragmentumhossz polimorfizmuson alapuló polimeráz láncreakció
PEDF	pigmentepithelium eredetű faktor
PI3-kináz	foszfatidil-inozitol-3-kináz
PIP2	foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfát
PKC	protein kináz C
POAG	primer nyitott zugú glaukóma
PVD	„posterior vitreous detachment”, hátsó üvegtesti határhártya leválás
Raf	„Rapidly Accelerated Fibrosarcoma” kináz
RAPD	relatív afferens pupillaris defektus

Ras	„Rat sarcoma” fehérje családba tartozó GTP-áz
ROP	retinopathia prematurorum
RPE	retinális pigmentepithelium
RVO	retina véna okklúzió
RVO-nNV	azon retina véna okklúziós betegek csoportja, akiknél nem alakult ki neovaszkularizációs szövődmény
RVO-NV	azon retina véna okklúziós betegek csoportja, akiknél kialakult neovaszkularizációs szövődmény
SD	standard deviáció
SDF1	stromasejt eredetű faktor 1, más néven CXCL12
SD-OCT	„Spectral Domain” optikai koherencia tomográfia
SER	manifeszt refrakció szférikus ekvivalensben kifejezve
UTR	„untranslated region”
VCAM1	vaszkuláris sejt adhéziós molekula 1
VCD	hátsó szegmenthossz
vCDR	vertikális cup/disc hányados
VE-cadherin	vaszkuláris endothelialis kadherin
VEGF	vaszkuláris endothelialis növekedési faktor
VEGFA	vaszkuláris endothelialis növekedési faktor A
VEGFC	Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor C
VEGFR1	Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptor 1
VEGFR2	Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptor 2
VEGFR3	Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptor 3

1. BEVEZETÉS

1.1 Szemfenéki vénás keringészavarok

Az ideghártya vénás keringészavarai a diabeteses retinopathiát követően a vaszkuláris eredetű súlyos látáskárosodás második leggyakoribb okát jelentik, mely becslések szerint a Földön mintegy 16,4 millió embert érint (1-3). A kórkép prevalenciáját különböző tanulmányok 0,3% és 1,6% közöttinek írták le (4, 5). A betegség három formája közül a leggyakoribb a vénás ágelzáródás (BRVO) 0,6-1,1% közötti prevalenciával (2, 6, 7). A BRVO-hoz képest kb. 5-6-szor ritkább a vénás törzselzáródás (CRVO, prevalencia 0,1-0,4% közötti) (2, 4, 8, 9). Legritkábban a hemiszférikus vénás keringészavarral találkozhatunk (prevalencia 0,08%) (2, 8, 10).

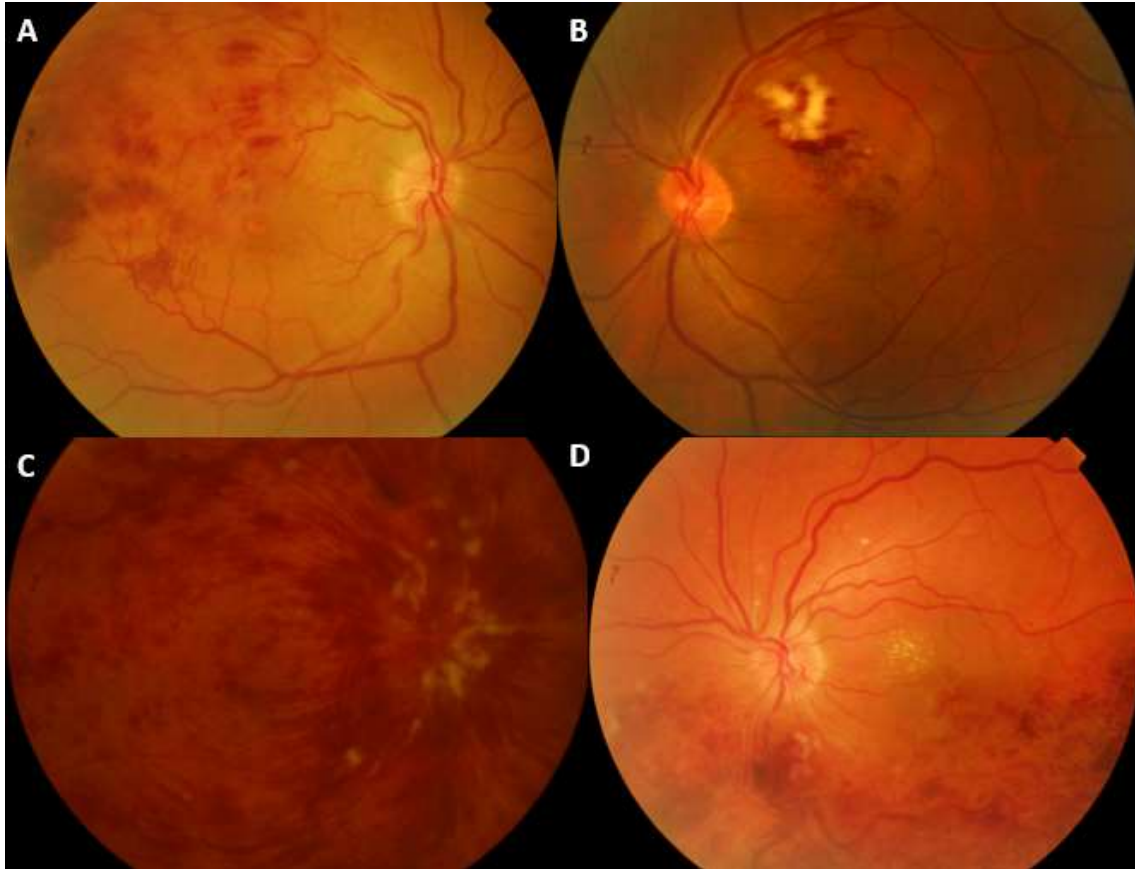
1.1.1. A retina vénás keringészavarainak felosztása

A szemfenéki vénás keringészavarok leggyakoribb típusának, a vénás ágelzáródásnak több megjelenése lehet. Elzáródhat egy teljes retinanegyedből összeszedődő fő vénás ág (ún. major BRVO), az okklúzió kialakulhat a retina fővéna perifériásabb részén, leggyakrabban a látóidegfőtől 1-2 papillányi távolságon belül lévő arteriovenosus kereszteződésnél. **(1. ábra A.)** Létrejöhet az elzáródás közvetlenül a makuláris régióból összegyűlő vénaágban, ez az ún. makuláris BRVO. **(1. ábra B.)** A vénás ágokklúzió leggyakrabban, az esetek kb. 2/3-ban a superotemporalis kvadránsban következik be, 22-43%-ban az inferotemporalis régiót ellátó fővénaágban, és ritkán, 0,5-2,6%-ban a nasalis retinafél vénáiban (3, 7, 11, 12).

Centrális vénás törzselzáródás esetén a retina mind a négy negyede érintett. **(1. ábra C.)** Az elzáródás létrejöhet a lamina cribrosa szintjében vagy mögötte. Ha a CRVO-t nem kíséri papilladuzzanat, akkor az okklúzió általában a lamina cribrosa szintjében alakult ki, ha a törzselzáródás mellett papillaödéma is megfigyelhető, az elzáródás a lamina cribrosa mögött jött létre (9, 13). A vénás szemfenéki keringészavarok két leggyakoribb típusának legfontosabb klinikai jellemzőit, tüneteit az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

1. táblázat. A két leggyakoribb szemfenéki keringészavar főbb klinikai jellemzői (7, 9, 14). (Rövidítések: BCVA = legjobb korrigált látóélesség, 1 mou = 1 méterről olvas ujjat)

Jellemzők	BRVO	CRVO
Leggyakoribb szubjektív tünetek	hirtelen vagy hetek alatt kialakuló látásromlás, homályos látás, torzlátás	hirtelen kialakuló homályos látás, torzlátás
Akut szak szemfenéki képe	az elzáródásnak megfelelően ék (tortaszelet) alakban telt, kanyargós, tágult vénák, lángnyelvszerű csíktolt és tócsás intraretinális vérzések, retrohyaloideális ill. üvegtesti vérzés is lehet, gyapottépés gócok, makula: ödéma, vérzések	telt, torz lefutású, sötétebb vénák, retina vérzések (ischaemiás típusban: összefolyóan, főleg a hátsó pólus körül, lehet retrohyaloideális ill. üvegtesti vérzés is), gyapottépés gócok, elmosódott papilla (ha az elzáródás a lamina cribrosa mögött van), a papilla felszínén lángnyelvszerű vérzések, makula: ödéma, vérzések
BCVA az akut szakban	1 mou – 1,0, általában $\leq 0,5$	nem ischaemiás CRVO: általában $\geq 0,4$; ischaemiás CRVO: $\leq 0,1$
Krónikus szak szemfenéki képe	erek: tágult kapillárisok, mikro- és makroaneurizmák, az alsó és felső vénatörzs között kollaterális erek, artériák és vénák behüvelykeztsége, makula: ödéma, pigmentzavar, epiretinalis membrán, foramenképződés (lamellaris / pseudoforamen/ teljes vastagságú) neovaszkularizáció, retina ablatio (serosus/ trakciós/ rhegmatogén)	erek: tágult kapillárisok, mikro- és makroaneurizmák, kapillárisok jelentős szűkülete, vénák behüvelykeztsége, optociliaris kollaterális erek képződhetnek, makula: cisztoid ödéma, pigmentzavart, circinata exsudatio, epiretinalis membrán, foramenképződés (lamellaris / pseudoforamen / teljes vastagságú) neovaszkularizáció, neovaszkularizációs glaukóma



1. ábra. A retina vénás keringészavarainak leggyakoribb megjelenési formái.

A. Felső temporális retina fővénaág okklúzió a jobb szemén, ún. major BRVO.

B. Makula vénaág okklúzió a bal szemén, ún. makuláris BRVO.

C. Jobb oldali CRVO.

D. Alsó hemiszférikus (hemiretinális) vénás elzáródás a bal szemén. (Saját felvételek)

Hemiszférikus vénás elzáródás során vagy a felső, vagy az alsó retinafélen alakul ki a keringészavar (**1. ábra D**). Leírnak hemiretinális és hemicentralis okklúziót, attól függően, hogy az elzáródás a lamina cribrosához viszonyítva hol következett be (10). A centrális vénatörzs ágoszlásainak számos anatómiai variációja lehet. Az esetek 20%-ában az alsó és a felső vénaágak a lamina cribrosa mögött ömlenek a centrális vénás törzsbe (10). Ilyen anatómiai variáns esetén, ha az elzáródás az opticus hüvelyben alakul ki, akkor hemicentrális okklúzióról beszélünk. Ha a nasalis retinafélből a vért a temporális vénaág gyűjti össze a lamina cribrosa előtt, és ez a közös ág záródik el, akkor ún. hemiretinális okklúzió alakul ki (**1. ábra D**). (10, 14-16). Sokszor a hemiszférikus vénás

okklúzió ezen két formáját nehéz egymástól elkülöníteni, azonban a prognózis és a terápiás megítélés miatt a differenciálásnak lehet jelentősége, mert a hemicentrális elzáródás klinikailag, szövödmények tekintetében a CRVO-hoz hasonlóan (sokszor hemi-CRVO-nak rövidítik), míg a hemiretinális okklúzió inkább a BRVO-hoz hasonlóan viselkedik (3, 10, 14, 15).

A retina véna okklúziókat (RVO) a nem perfundált kapilláris területek kiterjedése alapján ischaemiás és nem ischaemiás, valamint nem differenciálható formára oszthatjuk fel. Ezen elkülönítés hagyományosan fluoreszcein-angiográfiával történik, BRVO esetén 5 papillányi, CRVO esetén 10 papillányi vagy annál nagyobb kiterjedésű nem perfundált retinaterület esetén beszélünk ischaemiás formáról (17). A „*Central Vein Occlusion Study Group*” később ezt a kritériumot CRVO betegségben multicentrikus tanulmánya alapján kiegészítette azzal, hogy a 30 papillányi vagy annál kisebb kiterjedésű ischaemiás retinaterület esetén kicsi az esély elülső szegment neovaszularizációs szövödményre, míg 75 papillányi vagy annál nagyobb kiterjedésű nem perfundált retinaterület esetén ez a veszély kifejezetten nagy (18).

Ha az angiográfiás elkülönítést a kiterjedt vérzések nem teszik lehetővé, akkor ún. nem meghatározható formáról beszélünk. *Hayreh* vizsgálatai alapján a differenciálásban az angiográfia a vérzések miatt megtévesztő lehet, ezért egyéb funkcionális tesztek javasolt az ischaemiás CRVO elkülönítésére (9, 19). Ép társszem esetén, az érintett oldalon megfigyelt afferens pupillaris defektus, 0,1-nél rosszabb látóélesség, látótérszűkület, valamint elektroretinográfiai vizsgálat során csökkent b-hullám amplitúdó jó szenzitivitással és specificitással jelzi az ischaemiás formát (**2. táblázat**) (9, 19).

2. táblázat. Az ischaemiás CRVO elkülönítésére *Hayreh* szerint ajánlott négy funkcionális vizsgálati teszt szenzitivitása és specificitása (9, 19).

Vizsgálati teszt	Ischaemiás formára jellemző	A vizsgálat szenzitivitása (%)	A vizsgálat specificitása (%)
Látóélesség	$\leq 20/200$	91	88
Perifériás látótér (Goldmann-periméter)	I-2e jelet nem látja	97	73
	V-4e jelnél csökkenés	100	100
Relatív afferens pupillaris defektus	$\geq 0,9$ log units	80	87
Elektroretinográfia	b hullám amplitúdó $< 60\%$	80	80

1.1.2. Kockázati tényezők a retina vénás keringészavaraiban

1.1.2.1. Szisztémás kockázati tényezők

A retina vénás keringészavarainak egyik legismertebb kockázati tényezője az életkor. A betegek kb. fele 65 év feletti, az életkor előrehaladtával a betegség előfordulása szignifikánsan nő (2, 3, 9) (**3. táblázat**). Nem találtak szignifikáns különbséget prevalenciában a két nem és a különböző etnikai populációk között: fehérek, afroamerikaiak, ázsiaiak és a latin-amerikai népesség összehasonlító vizsgálata során (2, 20).

A retina vénás keringészavarainak legfontosabb szisztémás kockázati tényezőit a nagyobb esetszámú tanulmányok és metaanalízisek eredményeivel a **4. táblázatban** foglaltuk össze, melyek közül mindenképpen kiemelendő a hipertónia, mely a betegek kb. felénél jelen van az RVO diagnózisakor, illetve a metabolikus szindróma több komponensének együttes előfordulása (3, 5, 7, 9, 16, 20-32).

3. táblázat. A retinális vénás keringészavar (RVO) összeségében és két leggyakoribb típusának (BRVO, CRVO) prevalenciája (1000 főre nézve) a különböző életkori tartományokban (11 tanulmány, 49869 fő adatait magába foglaló metaanalízis alapján) (2).

Életkor (év)	Prevalencia (1000 főre)		
	RVO	BRVO	CRVO
30-39	1,62	1,62	0
40-49	1,65	1,37	0,27
50-59	6,78	6,09	0,69
60-69	10,82	9,29	1,67
70-79	15,03	12,27	2,87
80 felett	17,29	11,93	5,44

Stem és mtsai a csaknem félmillió (494165 résztvevő) főt magába ölelő CRVO-s betegeket vizsgáló tanulmányában összefüggést talált egyes szisztémás kockázati tényezők súlyossága és a CRVO betegség gyakorisága között (22). Míg az ún. „nem komplikált” (vese, kardio- vagy cerebrovaszkuláris érintettség nélküli) hipertonia csak 38%-kal növelte a CRVO kialakulásának kockázatát, addig az ún. „komplikált” (bármilyen magasvérnyomáshoz társuló szervkárosodással járó) hipertonia már 92%-kal. Míg a szövődmények és szervkárosodás nélküli diabetes mellitus nem jelentett fokozott kockázatot CRVO kialakulása szempontjából (OR: 0,87), addig a szervkárosodással (vese, kardio- vagy cerebrovaszkuláris érintettséggel) járó ún. „komplikált” diabetes mellitus már 53%-kal növelte a retina vénás törzselzáródás kialakulásának veszélyét. (A betegek „komplikált” hipertóniás vagy diabetes mellitusos csoportba való sorolása a kórlapokon szereplő betegkódok alapján történt) (22).

4. táblázat. Szisztémás kockázati tényezők előfordulása retinális vénás keringészavarban (RVO) összességében és két leggyakoribb típusában (BRVO, CRVO) a nagyobb esetszámú tanulmányokban és metaanalízisekben szereplő eredményekkel. A szisztémás betegség előfordulását az RVO diagnózisakor százalékban, kockázati szerepét odds ratio (OR) hányadosban tüntettük fel ott, ahol elérhető volt. A hyperlipidaemia típusai (hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia, kevert vérsírszint emelkedés) nem voltak külön nézve a közleményekben (3, 5, 7, 9, 16, 20-32). (BMI = testtömegindex)

Szisztémás kockázati tényező (irodalmi hivatkozás)	RVO (%, OR)	BRVO (%, OR)	CRVO (%, OR)
Hypertonia (3, 7, 9, 21, 22, 25, 26, 28, 32, 33)	48,0%-74,0% OR: 2,06-3,5	10,7%-67,7% OR: 1,99-6,85	39,9%-88,9% OR: 1,61-3,8
Diabetes mellitus (3, 5, 7, 9, 21, 22, 25, 26, 28-31, 33)	4,9%-14,6% OR: 1,18-1,5	0,4%-18,8% OR: 1,1-1,74	9,6%-42,9% OR: 1,14-2,0
Hyperlipidaemia (3, 7, 9, 16, 21, 30, 32, 33)	20,1%-35,1% OR: 1,98-2,5	26,0%-40,4% OR: 0,98-2,3	32,0%-60,0% OR: 0,91-2,9
Hypertonia és diabetes mellitus együtt (7, 9, 16, 33)	5,45%	3,1%-5,5% OR: 2,1	4,6%-9,8% OR: 2,34
Hypertonia, diabetes mellitus és hyperlipidaemia együtt (7, 9, 16, 23, 33)		35,3% OR: 1,88	37,4% OR: 1,58-2,0
BMI \geq 25 kg/m² (7, 9, 16, 23, 33)	31,18% OR: 3,88	39,22%	25,0%
Cerebrovaszkuláris keringészavar (3, 7, 9, 16, 20, 24, 27, 33)	7,5% OR: 2,08	6,3%-31,2% OR: 1,49-1,56	3,1%-34,5% OR: 1,44-1,66
Perifériás vaszkuláris betegség (7, 9, 16, 33)		11,2-31,4% OR: 1,25-1,83	4,2%-34,6% OR: 1,15-1,4

A hiperviszkozitással járó kórképek, úgy mint emelkedett vérsejtszámmal vagy plazma proteinnel járó betegségek (pl. leukémia, policitémia, makroglobulinémia, myeloma) fokozott kockázatot jelenthetnek szemfenéki vénás keringészavar szempontjából (5, 7, 9, 32, 34, 35). A plazma emelkedett fibrinogén szintje háromszoros kockázatot jelentett CRVO betegség kialakulása szempontjából *Wong és mtsai* tanulmánya alapján (32, 36). Az emelkedett hematokrit érték szintén fokozott rizikót jelentett retina véna okklúzió kialakulása szempontjából, a hematokrit 10%-os emelkedése 3,09-szer (OR) növelte a vénás keringészavar esélyét a „*Hisama*” tanulmány populációjában (37).

A retina vénás keringészavaraiban az öröklődő és szerzett hiperkoagulációs állapotokkal járó eltérések szerepét számos tanulmány vizsgálta már, ezek eredménye ellentmondásos (3, 7, 9, 36, 38, 39). *Janssen* és *mtsai* 26 tanulmányt magába foglaló metaanalízise alapján az RVO kockázata (OR) 8,9-szeres hiperhomociszteinémiában, 3,9-szeres magas anticardiolipin antitest jelenléte esetén, és 1,5-szörös Leiden mutációban (36). *Kuhli-Hattenbach* és *mtsai* prospektív tanulmánya alapján gyakoribb a hiperkoagulációs állapottal járó eltérés a 45 év alatti RVO-s betegekben, valamint azokban, akiknél kardiovaszkuláris rizikótényezőket nem találtak, vagy az anamnéziséjükben más, nem szemészeti thrombosis is szerepelt (39). *Nappal* és *mtsai* prospektív tanulmányában a retina vénás keringészavaraiban a betegek 13%-nál találtak öröklődő, míg 10%-ban szerzett thrombofiliát (antifoszfolipid antitest, anticardiolipin antitest, emelkedett homociszteinszint, hiperviszkozitással járó állapotok, mieloproliferatív betegségek) (38). Külön nézve az 50 év alatti RVO-s betegeket, az öröklődő thrombofilia aránya 36,4% volt, míg azokban a betegekben, akikben nem állt fenn kardiovaszkuláris kockázati tényező, az előfordulás még nagyobb, 50%-os volt (38). Az RVO betegségben előforduló legfontosabb öröklődő hiperkoagulációs állapottal járó eltéréseket az **5. táblázat**ban foglaltuk össze.

Az autoimmun betegségek közül kiemelendő a szisztémás lupus erythematosus (SLE) fokozott kockázati szerepe. *Yen* és *mtsai* 6756 SLE-s beteg retrospektív adatainak elemzése során 3,46-szoros, míg külön nézve az 50 év alatti betegeket 7,94-szer nagyobb kockázatot írt le retina véna okklúzió kialakulására nézve a kontrollcsoporthoz képest (40).

5. táblázat. A leggyakoribb öröklődő hiperkoagulációs állapotok és azok kockázati szerepe (OR) a retina vénás keringészavaraiban *Janssen* és *mtsai* 26 tanulmányt magába foglaló metaanalízise alapján (36). (n. a. = nem áll rendelkezésre adat)

Leggyakoribb öröklődő hiperkoagulációs állapotok	OR
Leiden mutáció	1,5
Protrombin mutáció (G20210A)	1,6
Hyperhomociszteinaemia	8,9
Metiléntetrahydrofolát-reduktáz gén mutáció (C677T)	1,2
Antithrombin deficiencia	n. a.
Protein C deficiencia	n. a.
Protein S deficiencia	n. a.

Néhány szisztémásan alkalmazott gyógyszer, készítmény kapcsán kialakult szemfenéki vénás keringészavarról találhatunk irodalmi közleményeket, bár ebben a témakörben legtöbbször hiányoznak a nagy esetszámú multicentrikus kontrollált tanulmányok. Egy 2012-ben megjelent metaanalízis szerint bizonyos orális kontraceptív szerek többszörösére fokozzák a vénás thrombosis kialakulásának lehetőségét (*Manzoli és mtsai* metaanalízise alapján OR: 3-5 között), hozzájárulhatnak egyes véralvadási faktorok (FII-, FVII, FVIII:C, vWF, FIX, FX, FXIII) szintjének emeléséhez, valamint az antithrombin és a protein S szint csökkentéséhez (41-43). *Vessey és mtsai* tanulmányában az orális kontraceptív szerek szedése 2,0-2,4 közötti relatív rizikót jelentett retina vaszkuláris lézió kialakulása szempontjából a fogamzásgátlót soha nem használt nőkhöz képest (44). A szelektív ösztrogén receptor módosító tamoxifen alkalmazása kapcsán szintén előfordultak retina érelzáródásos eseteket, több közleményben találhatunk retina véna ágokklúziós esetismertetést (45-47). Az erektilis diszfunkció kezelésére szolgáló szildenafil-citrát alkalmazását követően leírtak retina véna ág- és törzsokklúziót is több esetben (48-50). Néhány antipszichotikus gyógyszer, úgy mint risperidon, kvetiapin, szulpirid kezelések mellett kialakuló szemfenéki vénás keringészavarokról is találhatunk közleményeket (51-53).

1.1.2.2. Okuláris kockázati tényezők

A szemészeti betegségek közül RVO kialakulása szempontjából a zöldhályog kockázati szerepe ismert. *Rath és mtsai* felmérése alapján a primer nyitott zugú glaukóma (POAG) 2,8-szeres kockázatot (OR) jelentett 10 éves nyomonkövetés során a retina vénás keringészavarainak kialakulása szempontjából (54). Az „*Ocular Hypertension Treatment Study*” (1636 résztvevő) eredményei alapján a terápiában részesült okuláris hipertenziós betegeknél 1,4%-ban, míg a csak megfigyelt betegeknél 2,1%-ban alakult ki RVO a nyomonkövetés 10 éve alatt, a különbség nem volt szignifikáns (55).

Hayreh és mtsai adatai alapján a CRVO-s és hemi-CRVO-s betegek 9,9%-ában van jelen valamilyen típusú glaukóma (ebből 6,1% POAG), és 16,2%-ban okuláris hipertenzió, míg más szerzők CRVO-ban a POAG prevalenciáját 23-42% közöttinek írták le (9, 10, 56-61). *Stem és mtsai* metaanalízise alapján a POAG 1,57-szeres kockázatot jelentett CRVO betegség kialakulása szempontjából (22).

Newman-Casey és mtsai a csaknem félmillió (492488 résztvevő) főt magába ölelő metaanalízise alapján a BRVO-s betegek 20,2%-nál volt jelen POAG (OR: 1,11) és 2,7%-ban okuláris hipertenzió (OR: 0,98) (21). A *Beaver Dam Eye Study* eredményei alapján a BRVO 5 éves incidenciáját nem növelte szignifikánsan sem a POAG, sem az okuláris hipertenzió. Hosszabb távú megfigyelésben, 15 éve fennálló POAG esetén a BRVO kialakulásának kockázata 2,61-szeres, a CRVO-é 10,71-szeres volt a normál populációhoz képest (8, 62).

A retina éreltérések kockázati szerepét leginkább BRVO betegségben vizsgálták. A „*Beaver Dam Eye Study*”-ban az arteriolák szűkülete (OR: 16,75) és az arteriovenosus keresztetződési értünetek (OR: 22,86) rizikó szerepe volt a legkifejezettebb a BRVO prevalenciája szempontjából (8). *Kawasaki* a BRVO-s szemek 82,6%-nál írta le, hogy kisebb, mint 60°-os szögben keresztetződnek a retina artériák és vénák, valamint szignifikánsan kisebbnek találta az ágokklúziós szemekben az artéria / véna átmérő hányadost (63).

RVO kialakulása szempontjából fokozott kockázatot jelent, ha az egyik szemben korábban volt már retina vénás elzáródás. Ha az egyik szemben korábban már volt CRVO, akkor a másik szemben kb. 6%-ban alakult ki szintén CRVO, 9-16%-ban pedig

bármilyen retina érelzáródás (BRVO, CRVO, retina artéria ágelzáródás) (17, 61, 64, 65). *McIntosh és mtsai* metaanalízise alapján CRVO-t követően 1,4%-ban alakult ki a társszemben vénás törzselzáródás 3 éves nyomonkövetési idő alatt, míg BRVO ennél sokkal gyakrabban, az esetek 5%-ban az elzáródást követő 30 hónapban (66).

BRVO-ban a társszem érintettsége ennél nagyobb arányú, *Johnston és mtsai* adatai alapján a BRVO-s betegek 11%-ban bilaterális a betegség, és 6%-ban egy szemben alakul ki több vénás ágokklúzió (67). *Rogers és mtsai* metaanalízise alapján a diagnózis felállításakor bilaterális BRVO-t 4,5-6,5%-ban írtak le a korábbi közlemények, míg a társszemben 11%-ban alakult ki BRVO a tanulmányok különböző nyomonkövetési ideje alatt (6, 68-70).

A rövidebb szemtengelyhossz és a látóidegfő nagyságának illetve egyes paramétereinek kockázati szerepe retina véna okklúzió betegségben a korábbi közlemények eredményei alapján ellentmondásos, ezen tanulmányok összefoglalására és az általunk végzett mérések eredményével való összehasonlításra a disszertáció későbbi részében kerül sor. (Lásd 47. oldal)

1.1.3. Éréjdonképződéssel járó szövődmények a retina vénás keringészavaraiban

A retina vénás elzáródásainak egyik legrettegettebb nemkívánatos szövődménye az okuláris neovaszkuarizáció. A „*Beaver Dam Eye Study*” és a „*Blue Mountains Eye Study*” eredményei alapján BRVO-ban 7,3-9,7%-ban alakul ki retinális neovaszkuarizáció (4, 8). A „*Branch Vein Occlusion Study*”-ban azokban a BRVO-s szemekben, ahol a fluoreszcein angiográfiával kimutatott kapilláriság károsodás és következményesen nem perfundált retinaterület kiterjedése elérte vagy meghaladta az 5 papillányi méretet, 36%-ban alakult ki retinális éréjdonképződés (70). *Michels és mtsai* BRVO-s betegekénél 24%-ban írt le hátulsó szegment éréjdonképződéses szövődményt (68). *Hayreh és mtsai* 264 ágokklúziós szem (191 ún. major BRVO, 73 makuláris BRVO) vizsgálata során 21%-ban talált hátulsó szegment neovaszkuarizációt, míg a csak retina fővénaág érelzáródásos eseteket értékelve, ez az arány 29%-ra nőtt. (71). Makuláris BRVO-ban rendszerint nem alakul ki neovaszkuarizációs szövődmény (71).

BRVO-ban az érújdonképződés 10%-ban alakul ki a papillánál (NVD), 19%-ban a papillánál és a retina egyéb területén együttesen (NVD és NVE), 71%-ban a papilla megkímélésével a retina egyéb területén (NVE) jelenik meg (72). *Avunduk és mtsai* adatai alapján ischaemiás BRVO-ban teljes hátsó üvegtesti határhártya leválás (PVD) esetén 17%-ban, míg inkomplett PVD esetén 58%-ban alakult ki hátulsó szegment neovaszkuarizáció (73). Elülső szegment neovaszkuarizáció BRVO-t követően sokkal ritkábban fordul elő, a *SCORE* („*Standard Care Versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion*”) tanulmány eredményei alapján 36 hónapos nyomonkövetés alatt az iris neovaszkuarizáció (NVI) incidenciája 0,3%, míg a neovaszkuarizációs glaukómáé 2,2% volt (74). Más tanulmányok az elülső szegment neovaszkuarizáció kialakulásának gyakoriságát ún. major BRVO-ban 0,5-1,6% közöttinek találták (33) **(6. táblázat)**.

CRVO-ban általánosságban az elülső szegment neovaszkuarizáció 18-39%-ban alakul ki, míg az ischaemiás típusú CRVO-ban 21-70%-ban. A különböző tanulmányokban leírt százalékos gyakoriságbeli különbségeket az ischaemiás CRVO definíciójából adódó eltérések is magyarázzák (3, 9, 61, 75). Az elülső szegment érújdonképződés 44%-ban a pupillaris szegélyen, 12%-ban a csarnokzugban, 44%-ban a pupillaris szegélyen és a csarnokzugban egyszerre jelenik meg (76). Neovaszkuarizációs glaukóma CRVO-t követően átlagosan 9%-ban, míg a kezdetektől fogva egyértelműen ischaemiás típusú CRVO-ban 32%-ban fordul elő (61). Az elülső szegmentumban az érújdonképződés átlagos megjelenési ideje a „*Central Vein Occlusion Study*” eredményei alapján 61 napra tehető (6 nap és 8 hó között), *Browning és mtsai* tanulmánya alapján 75%-ban az első 3 hónapban, 90%-ban az első 9 hónapban jelenik meg (61, 76). CRVO-ban sokkal ritkább a hátulsó szegment neovaszkuarizáció, az esetek 10-26%-ban alakul ki, és sokkal gyakrabban találkozhatunk vele a papillánál, mint a retina egyéb részén (NVD 22%, NVE 4%) (57). A hátulsó szegment érújdonképződés szempontjából a hátsó üvegtesti határhártya szerepe ischaemiás CRVO-ban is felmerül, szignifikánsan gyakrabban fordul elő inkomplett PVD esetén (inkomplett vs teljes PVD: 57% vs 0%) (77).

CRVO-ban az ischaemiás retinaterület nagyságával nő az elülső szegment neovaszkuarizáció kialakulásának kockázata. Ha a nem perfundált retinaterület nagysága 11-19 papilla területnyi, akkor kb. 16%-ban, ha 75 vagy annál több papillányi, akkor kb. 52%-ban alakul ki az elülső szegmentum érújdonképződéses szövödménye (18). A

neovaszcularizációs szövődmény kialakulása szempontjából fokozott kockázatot írtak le CRVO betegségben, ha a társszemhez képest 1,2 log units vagy annál nagyobb fokú az afferens pupillaris defektus az érintett szemben, ha hypertonia vagy atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség is fennáll, ha az elektroretinográfián az érintett és társszem b hullám amplitúdójának hányadosa 0,7 vagy annál kevesebb, ha a csarnokvíz VEGF koncentrációja 849–1569 pg/ml közötti (61, 78-80). CRVO-ban érújdonképződéses szövődmény kialakulása tekintetében védelmet jelent, ha a papillánál kollaterális (optociliaris shunt) erek láthatóak (81) **(6. táblázat)**.

Hemicentrális retina véna okklúziót követően az esetek 11-17%-ban írtak le NVD-t és 9-24%-ban NVE-t, 21 hónapos átlagos nyomonkövetési idő esetén 8,5%-ban iris neovaszcularizációt és 2,8%-ban neovaszcularizációs glaukómát (19, 82).

6. táblázat. Az elülső és hátsó szegmenben megjelenő érújdonképződés, valamint neovaszcularizációs glaukóma százalékos előfordulása a szemfenéki vénás keringészavarok két leggyakoribb típusában (BRVO, CRVO) (3, 4, 6, 8, 9, 57, 61, 68, 71, 74, 75).

	Hátulsó szegment neovaszcularizáció	Elülső szegment neovaszcularizáció	Neovaszcularizációs glaukóma
BRVO	7,3-24%	0,5-1,1%	2,2% (3 év)
CRVO	10-26%	18-39%	9%

1.2. Az okuláris neovaszcularizáció

1.2.1. Az okuláris neovaszcularizáció patomechanizmusa

Új erek keletkezése a szervezetben kétféle módon, vaszkulogenezis vagy angiogenezis révén lehetséges. A korai embrionális fejlődés során az erek de novo

alakulnak ki angioblaszt sejtek felhasználásával, ezt nevezzük vaszkulogenezisnek. Ennek során a szikhólyag falának mezoderájában megjelenő haemangioblasztok alkotta vérszigetek összeolvadásából primitív kapilláris hálózat fejlődik ki (83-87). Ezzel szemben az angiogenezis alatt a már meglévő véredényekből angiogén stimulusok hatására kiinduló érképződést értjük, mely lehet fiziológiás (pl. embriogenezis, sebgyógyulás, szöveti regeneráció során) vagy patológiás folyamat (pl. gyulladás, tumor-indukálta angiogenezis) része (87, 88).

Egészen a közelmúltig úgy tartották, hogy a felnőtt szervezetben neovaszkularizáció kizárólag angiogenezis útján képzelhető el. 1997-ben azonban *Asahara és mtsai* az egészséges felnőtt szervezet vérkeringésében is jelenlévő VEGFR2+ (vaszkuláris növekedési faktor receptor 2 pozitív), CD133+, CD34+ endothelialis progenitor sejteket (EPCs), angioblasztokat mutatott ki (89). E sejtpopuláció tagjai magasabb proliferációs indexszel rendelkeznek, képesek beépülni az ischaemiás károsodást szenvedett szövet revaszkularizációja során felépülő kapilláris hálózatba (87, 89-92).

Az okuláris neovaszkularizációs folyamatokban kulcsszerepük van a csontvelő eredetű őssejteknek (BMCs): az EPCs-nek, a hematopoetikus őssejteknek (HSCs) és a mezenchimális őssejteknek (MSCs) (93-96). *Grant és mtsai* differenciálódni képes BMCs-t mutatott ki retinális ischaemiában (97). *Abu El-Asrar és mtsai* proliferatív diabeteses retinopathiás betegeknél epiretinális membrán eltávolítása kapcsán CD133+ EPCs-t és CD14+ monocitákat identifikált (98). Ezen csontvelő eredetű őssejtek képesek differenciálódni vaszkuláris endothelsejteké, vaszkuláris simazizomsejteké, pericitákká, valamint extravaszkuláris sejtekké (pl. miofibroblaszt, retinális pigment epithelsejt, gliasejt) (99). Ezenkívül fontos szerepük van az ischaemiás károsodás területére kilépő makrofágokkal együtt a neovaszkularizációs folyamat modulálásában angiogén faktorok szecernálásával (93).

A neovaszkularizációs folyamat négy fontos fázisa a mobilizáció, a migráció, az adhézió és a differenciálódás (93). A csontvelő eredetű őssejtek mobilizációjában kulcsfontosságú az ischaemiás károsodás helyén felszabaduló VEGF (vaszkuláris endothelialis növekedési faktor) és az SDF1 (stromasejt eredetű faktor 1) molekula, valamint egyéb citokinek, mint G-CSF (granulocita kolónia stimuláló faktor), EPO

(erythropoetin), PEDF (pigment epithelium eredetű faktor) (93). A VEGF és az SDF1 expresszió hipoxia által történő szabályozásban az egyik legfontosabb szerepet a hipoxia indukálta faktor 1 (HIF-1) játssza, mely az előbb említettekén kívül számos, az okuláris neovaszkularizációban alapvető fontosságú faktor és receptor expresszióját fokozza (93, 100).

A VEGF-nek és SDF1-nek receptorhoz való kötődése az endothelsejtekben az endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz rendszer aktivációjához is vezet. Már a kis koncentrációban jelen lévő peroxinitrit és reaktív oxigén szabadgyökök is képesek az inaktív formában lévő mátrix metalloproteázok (MMP) aktiválására (101, 102). Az extracelluláris mátrix (ECM) rezervoárként is szolgál a különböző citokinek, proteázok és növekedési faktorok számára. Ezek felszabadulása az extracelluláris mátrix MMP-k hatására történő átalakulásával párhuzamosan következik be (102, 103). A csontvelői ECM degradációjának következményeként megindul a csontvelő eredetű sejtek perifériás vérbe való áramlása (102).

Az ischaemiás károsodás következtében felszabaduló citokinek és proinflammatorikus faktorok komplex kemotaktikus hatása révén a BMCs a keringésből az okuláris neovaszkularizáció helyére migrálnak (102). Ebben fontos szerepe van számos kemokin mellett az SDF1 molekulának, mely a CXCR4+ (CXC-receptor 4 pozitív) sejteket (pl. EPCs, HSCs, MSCs) az ischaemiás károsodás helyére vonzza (102). Egérmodellben lézer által indukált chorioidea neovaszkularizációban a hipoxiás retina pigmentepithel (RPE) sejtekben felszabaduló HIF-1 α hatására fokozódik az SDF1 termelődése (104). A kemokinek szignáltranszdukciója két fő úton valósulhat meg, egyrészt a protein kináz C-től (PKC) független tirozin kináz aktiváción keresztül egy Ras („Rat sarcoma” fehérje családba tartozó GTP-áz) - Raf („Rapidly Accelerated Fibrosarcoma” kináz) – MAP (mitogén által aktivált protein) kináz útvonalon, másrészt a foszfolipáz C (PLC) – PKC - MAP kináz kaszkádon keresztül (102). Ezek eredményeképpen valósul meg a sejt citoszkeleton aktinjának polimerizációja, mely elengedhetetlen előfeltétele a sejt elmozdulásának. E folyamat létrejöttében döntően két hatásnak van szerepe, az inozitol-trifoszfát (IP3) indukálta intracelluláris kalciumion koncentráció emelkedésének, valamint a diacil-glicerol (DAG) indukálta PKC aktiválódásának (86, 102).

Az adhézió során a csontvelő eredetű őssejtek beépülnek az okuláris neovaszakularizáció helyére. Ebben számos adhéziós molekula játszik szerepet, mint a VCAM1 (vaszkuláris sejtadhéziós molekula 1), az ICAM-1 (intercelluláris adhéziós molekula 1) és a VE-cadherin (vaszkuláris endothelialis kadherin). Ezen molekulák szintje a neovaszakularizációs terület körüli retinaerekben megnövekszik, fokozzák a BMCs endothelsejtekhez való kapcsolódását (93, 100).

A BMCs sejtek egy része még a Bruch membránon való átlépés előtt, még a chorioidea erekben differenciálódásnak indul, endothelsejteké, vaszkuláris simaizomsejteké, makrofágokká képesek differenciálódni. A differenciálódásban szintén fontos szerepe van a RPE rétegben kimutatott fokozott SDF1 expresszióknak (104).

1.2.2. Az SDF1 kemokin szerepe az okuláris neovaszakularizációban

Az angiogenezis szabályozásában számos molekula játszik szerepet. Az angiogénikus faktorok segítik, az angiosztatikus faktorok gátolják az érújdonképződést. Az SDF1 (más néven CXCL12) egy 68 aminosavból álló (8 kilodalton tömegű) kemokin (kemotaxis indukáló citokin) peptid, melynek génje a 10-es kromoszóma hosszú karján (10q11.1) helyezkedik el. Az SDF1 kulcsfontosságú a CXCR4 expresszáló sejtek kemotaxisában, fokozza a CD34+ HSCs és EPCs sejtek transzendothelialis migrációját, differenciálódását és a vaszkuláris endotheliumhoz való sejtadhézióját, ezáltal alapvető fontosságú angiogénikus faktor az okuláris neovaszakularizációs folyamatokban is (105-110).

Az SDF1 gén expressziójának szabályozásában az egyik legfontosabb tényező a hipoxia (111). Az SDF1 gén promótere, hasonlóan a VEGF génhez, a hipoxia által történő szabályozásban az egyik legfontosabb szerepet játszó HIF-1 számára kötőhelyül szolgáló régiókat tartalmaz (112, 113). Hipoxia hatására fokozódik a HIF-1 transzkripciós faktor szintézise (114). A HIF-1 heterodimer molekula, amely HIF-1 α és HIF-1 β alegységekből épül fel (115). Normális oxigéntenzió esetén a HIF-1 α alegység hidroxilálódik és az ubikvitin rendszeren keresztül lebomlik. Hipoxia esetén a HIF-1 α degradációja nem történik meg, ilyenkor a sejtmagba transzlokálódik és heterodimer komplexet képez a HIF-1 β alegységgel, majd az így kialakult komplex – számos, mintegy 60 gén mellett –

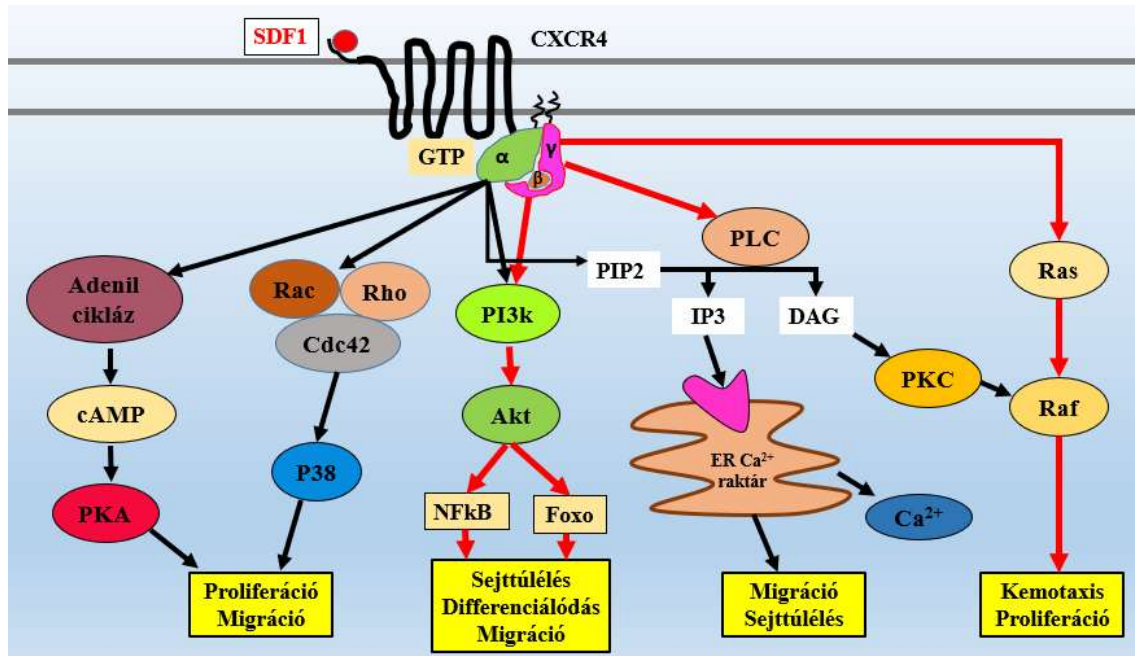
az SDF1 gén promoterén elhelyezkedő kötő régiókhöz is kapcsolódik. Ez végül az SDF1 gén hipoxia által indukált transzkripciófokozódásához vezet (112, 113).

Az SDF1 molekulának két transzmembrán receptora van, a CXCR4 és a CXCR7. A CXCR4 (más néven CD184) hét transzmembrán doménből álló G-proteinhez kapcsolt receptor. A receptor intracelluláris részén elhelyezkedő G-fehérjék három alegységből (α -, β - és γ) álló komplexek. Inaktív formában a G-fehérje α alegysége GDP-t (guanozin-5'-difoszfátot) köt. Ligandkötés hatására a GDP GTP-re (guanozin-5'-trifoszfát) cserélődik, ami egy aktív formát eredményez. Az aktív $G\alpha$ disszociál a komplexről és effektor fehérjékhez asszociálódik. Végül a GTP-t a $G\alpha$ hidrolizálja és az inaktív $G\alpha$ újból asszociálódik a $G\beta\gamma$ -hét transzmembrán-receptor komplexhez. A $G\gamma$ alegység C-terminális izoprenil láncsal rendelkezik, ami az alegységet a plazmamembránhoz horgonyozza. A $G\alpha$ az adenilát-cikláz gátolja és csökkenti cAMP (ciklikus adenzin-monofoszfát) szintet eredményez, az aktivált $G\beta\gamma$ alegységek kálium és kalcium ioncsatornákat, valamint PI3-kináz (foszfatidil-inozitol-3-kináz) izoformákat aktiválnak (116).

A CXCR4 receptorhoz kapcsolódó különböző jelátviteli utakat a **2. ábra** szemlélteti. Ezeknek szerepe van a kemotaxisban, a sejttúlélésben és proliferációban, daganatok esetén a metasztázisképzésben, a géntaszkrípcióban és az intracelluláris kalciumszint növelésében (117). Az SDF1 fokozza a MMP-k aktivációját, ezáltal részt vesz a neovaszkularizációhoz szükséges adhézios környezet kialakításában. Az SDF1 fokozza a β -integrin expressziót. *Butlers* és *mtsai* megnövekedett SDF1 expresszió kapcsán a VCAM-1 adhézios molekula szintjének növekedését is leírták retinális endothelsejtek felszínén, melynek szerepe van a HSCs-nek az okuláris érújdonképződés helyén való adhéziosjában (105, 118-121). Az SDF1 szint növekedése a tight junction-ban szerepet játszó occludin protein expresszió csökkenését is eredményezte, mely a tight junction lazulásával a vaszkuláris permeabilitás fokozódásában játszik szerepet (105, 110).

A CXCR7 receptor atípusos kemokin receptor, tízszer jobban köti az SDF1-t a CXCR4 receptornál, ezáltal képes az extracelluláris SDF1 koncentráció csökkentésére (122, 123). Azonkívül a CXCR4 receptorral heterodimert képes alkotni, és mialatt a CXCR4 intracellulárisan degradálódik, a CXCR7 receptor visszacirkulál a

sejtmembránba, ezáltal csökkenti az adott sejt SDF1 iránti szenzitivitását. Továbbá szerepe van az SDF1 antiapoptotikus hatásának közvetítésében is (123-125).



2. ábra. A CXCR4 receptorhoz kapcsolódó legfontosabb szignáltranszdukciós utak sémája. (Az ábrán szereplő rövidítések betűrendben: Akt = protein kináz B; cAMP = ciklikus adenozin-monofoszfát; Cdc42 = mitózis kontroll protein 42; DAG = diacilglicerol; ER = endoplazma retikulum; FOXO = „Forkhead box” protein; GTP = guanozin-5'-trifoszfát; IP3 = inozitol-triszfoszfát; NFκB = nukleáris faktor kappa B; p38 = p38 mitogén aktivált protein kináz; PIP2 = foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfát; PKA = protein kináz A; PKC = protein kináz C; PLC = foszfolipáz C; Rac = Ras családba tartozó GTP-áz protein; Raf = „Rapidly Accelerated Fibrosarcoma” kináz; Ras = „Rat sarcoma” fehérje családba tartozó GTP-áz; Rho = Ras családba tartozó GTP-áz protein.) (102, 116, 117, 126)

Az SDF1 és a VEGFA az angiogenezisben szinergista szerepet töltenek be, a receptorhoz való kötődésükkel elindított intracelluláris szignáltranszdukciós folyamataik is számos ponton találkoznak. Ezenkívül a két molekula egymásra is hatással van (127). Az SDF1 a CXCR4 receptorhoz való kötődése során a PI3-kináz aktiválásával és

következményes protein kináz B (Akt) foszforilációval fokozza a VEGFA és VEGFR1 mRNS (messenger ribonukleinsav) szintézisét, így az SDF1 kimutatottan VEGF proteinszint emelkedést okoz (128). Ezenkívül a VEGFC és VEGFR3 expresszió fokozása révén szerepe van a limfagiogenezisben is a cornealis neovaszkularizációs folyamatokban (129). A VEGFA pedig fokozza a CXCR4 receptor expresszióját az endothelialis sejteken (110, 120).

Lai és mtsai ischaemiás patkány retina modellben a HIF1 és SDF1 mRNS fokozott szintézisét találta, feltételezve ezzel az SDF1 hypoxiás retinakárosodásban betöltött szerepét (130). *Butler és mtsai* exogén módon bevitt SDF1 protein hatását vizsgálta proliferatív diabeteses egérmodellben, mely a HSCs és EPCs migrációt és beépülést eredményezett a retinális ischaemia területén, és így a retinális neovaszkularizáció szignifikáns progresszióját okozta (105).

Chen és mtsai proliferatív diabeteses retinopathiás betegek üvegtesti mintájában szignifikánsan magasabb SDF1 szintet mért, mint idiopathiás maculalyuk miatt operált betegekben. Az intraokuláris SDF1 szint korrelált az üvegtesti mintából mért VEGF szinttel (131). *Butler és mtsai* szintén diabetes mellitusos betegek intravitreális SDF1 szintjét mérte és hasonlította össze kontroll szemek eredményeivel. Kb. 50-szeres SDF1 szint emelkedést (>1000 pg/ml) találtak iris neovaszkularizációval járó diabeteses szemek üvegtesti mintáiban. 200 pg/ml feletti SDF1 szintet mértek proliferatív diabeteses retinopathiában, ahol diabeteses makulaödéma is jelen volt, míg diabeteses makulaödémás betegeknél (proliferáció nélküli) 75 pg/ml körüli SDF1 proteinszint volt kimutatható, a kontroll szemek értékei az ELISA módszer detektálhatósága alatt (<18 pg/ml) voltak (105). *Sonmez és mtsai* megnövekedett intravitreális SDF1 szintet írtak le vaszkulárisan aktív 4-es stádiumú ROP (retinopathia prematurorum)-ban kontrollokhoz illetve vaszkulárisan inaktív 4-es stádiumú ROP-os szemekkel való összehasonlítás során. Ezzel párhuzamosan a VEGF szint emelkedését is mérték (132).

AZ SDF1 szintjét vizsgálták RVO-ban vitrectomiák során vett üvegtesti mintákban is (133). Az SDF1 emelkedett intravitreális szintjét írták le iris neovaszkularizációval szövődött CRVO miatt gondozott szemekben, mely szignifikánsan nagyobb volt a kontroll (idiopathiás epiretinális membrán miatt operált) üvegtesti mintákhoz és az iris neovaszkularizációval nem járó RVO-s csoporthoz képest (133).

Mindez felveti az SDF1 protein szerepét a retina véna okklúzió szövődmenyeként kialakuló okuláris neovaszularizációs folyamatban.

Az SDF1 gén leggyakoribb és leginkább tanulmányozott, egy nukleotidot érintő mutációja a 3' UTR („3'-untranslated region”) régióban a 801-es pozícióban lévő guanin adeninre való cserélődése (134-136). Az SDF1-3'(801)A allél gyakorisága korábbi közlemények szerint a kaukázusi populációban 0,16-0,211 közötti, az orosz népességben: 0,2125, a kínai népességben 0,289, a tunéziai lakosság körében 0,268, a japán populációban 0,234-0,26 közötti (137-142). Ez a mutáció egy stabilabb mRNS átíródásával jár, mely az SDF1-3'(801)A allélt hordozókban szignifikánsan magasabb SDF1 protein szintet eredményez (143). *Gu XL és mtsai* magasabb mRNS és SDF1 protein szintet mértek egészséges egyének monocitáiban SDF1-3'(801)AA genotípus esetén a heterozigóta és GG genotípusúakhoz képest (143).

Az SDF1-3'G(801)A polimorfizmust számos onkológiai betegségben vizsgálták már, és találtak összefüggést a daganatos betegségben az A allél hordozása és a fokozott tumor-angiogenesis között, úgy mint tüdő-, mell-, prosztatadaganat, ovarium-carcinoma, akut mieloid leukémia esetén (135, 143-146).

Szemészeti kórképek közül csupán diabeteses retinopathia esetén tanulmányozták ezidáig a SDF1-3'G(801)A polimorfizmus szerepét. *Djuric és mtsai* 1-es típusú cukorbetegségben vizsgálta ezen génmutációt, és az SDF1-3'(801)AA genotípus nagyobb gyakoriságát találták proliferatív diabeteses retinopathia előfordulása esetén (147). Mindezek alapján felmerült, hogy az A allél hordozása prediszponálhat okuláris neovaszularizáció kialakulására.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk során célkitűzésünk volt retina véna okklúziós betegekben szisztémás (SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus) és lokális (a szemgolyó különböző szegmenseinek hosszúsága, a látóidegfő mérete) tényezők lehetséges befolyásoló szerepének vizsgálata.

1. Lehet-e szerepe az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmusnak szemfenéki vénás keringészavarokban a kórkép rosszabb prognózisú, neovaszcularizációval járó formájának kialakulásában?
2. Van-e különbség a szemgolyó hosszúságában, a szem különböző szegmenseinek hosszúságában, a látóidegfő nagyságában (ún. „disc area”) unilaterális RVO-s (CRVO, BRVO) szemekben a betegség által nem érintett társszemekhez, illetve kontroll szemekhez képest? Jelenthet-e fokozott kockázatot a rövidebb bulbushossz és hátulsó szegmenthossz, valamint a látóidegfő kisebb mérete a betegségre nézve?

3. MÓDSZEREK

3. 1. Vizsgálati csoportok/ Betegek

A vizsgálatba 2014. január és 2014. december között a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján centrális vénás törzselzáródás vagy retina véna ágokklúzió miatt gondozáson megjelent betegeket válogattuk be. A tanulmányt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Etikai Bizottsága engedélyezte (ETT TUKEB szám: 255/2014), a kutatás az Orvosok Világszövetsége Helsinki Deklarációjában foglaltaknak megfelelően történt. A vizsgálatok a bevont betegek és kontroll egyének tájékozott írásos beleegyezése mellett történt.

3.1.1. Az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány

A vizsgálatba 130 retina véna okklúzióval (átlagéletkor $69,0 \pm 13,2$ év, 58 férfi/72 nő) klinikánkon gondozott betegeket válogattunk be, akiknél legalább 18 hónapos klinikai nyomonkövetés állt rendelkezésre. Az átlagos nyomonkövetési idő 40,3 hónap (18-57 hónap) volt. 55 (42,3%) beteget CRVO, 75 (57,7%) beteget BRVO miatt gondoztunk. 63 betegnél (48,5%) jobb oldali, 67 betegnél (51,5%) bal oldali volt a betegség. A BRVO csoportban 54 esetben (72%) ún. major BRVO, 21 betegnél (28%) ún. makuláris ágelzáródás volt a diagnózis. 53 betegnél (70,7%) superotemporalis, 22 betegnél (29,3%) inferotemporalis ágokklúzió állt fenn. A korábbi klinikai nyomonkövetési idő alatt 40 (30,8%) betegnél (24 CRVO-s, 16 ún. major BRVO-s) alakult ki neovaszkularizációs szövődmény.

A kontroll csoport 125 nemből, korban illesztett önkéntes kontroll (átlagéletkor $68,0 \pm 13,5$ év, 53 férfi/72 nő) volt. A tanulmányból kizártuk azon betegeket, akiknél az anamnézisben korábbi intraokuláris beavatkozás vagy gyulladás, szemsérülés, gyulladással és vaszkuláris látóideg betegségek, úgy mint például elülső ischaemiás opticus neuropathia (EION), papillitis, vagy a retina egyéb vaszkuláris betegségei (pl. diabetes mellitusban az International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity

Scale szerinti enyhe vagy annál súlyosabb stádiumú diabeteses retinopathia ill maculopathia, a Keith-Wagener-Barker stádiumbeosztás szerint 2-es stádiumnál előrehaladottabb hypertoniás retinopathia) szerepelt (148-150).

3.1.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilateralis RVO betegségben

3.1.2.1. Unilateralis CRVO tanulmány

A vizsgálatba 37 egyoldali CRVO-s beteg (átlagéletkor $66,6 \pm 15,0$ év, 19 férfi/18 nő) mindkét szemét, és 40 nemben, korban illesztett önkéntes kontroll ($61,7 \pm 15,4$ év, 16 férfi/24 nő) véletlenszerűen választott egyik (névsor első felénél jobb, névsor második felénél bal) szemét vontuk be. A CRVO fennállása átlagosan 15,6 hónap (5-30 hónap) volt a vizsgálat idején.

Kizárási kritérium volt mindkét csoportban, ha az anamnézisben korábbi intraokuláris beavatkozás vagy gyulladás, szemsérülés, gyulladásos és vaszkuláris látóideg betegségek (pl EION, papillitis), a retina egyéb vaszkuláris betegségei (pl. diabetes mellitusban az International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale szerinti enyhe vagy annál súlyosabb stádiumú diabeteses retinopathia ill maculopathia az anamnézisben vagy az ellenoldali szemén, a Keith-Wagener-Barker stádiumbeosztás szerint 2-es stádiumnál előrehaladottabb hypertoniás retinopathia) szerepelt (148, 149). Nem kerültek a tanulmányba azok a szemek sem, amelyekben az optikai centrum nagyfokú, az optikai mérések kivitelezését lehetetlenné tevő homályt (pl. masszív lencsehomály) találtunk. A vizsgálatból kizártuk azon betegeket, akik anamnézisében glaukóma szerepelt, vagy ha glaukómás papillakárosodásra (diffúz vagy körülírt idegrostvesztés) volt gyanú bármelyik szemén, vagy, ha az intraokuláris nyomás nagyobb volt 21 Hgmm-nél.

3.1.2.2. *Unilateralis BRVO tanulmány*

A vizsgálatba 45 egyoldali BRVO-s beteg (átlagéletkor $66,4 \pm 11,9$ év; 43-89 év, 16 férfi/29 nő) mindkét szemét, és 40 nemben, korban illesztett önkéntes kontroll ($61,7 \pm 15,4$ év, 16 férfi/24 nő) véletlenszerűen választott egyik szemét vontuk. A BRVO fennállása átlagosan 14,4 hónap (4-30 hónap) volt a vizsgálat idején.

A BRVO 21 betegnél (46,7%) volt jobb oldali, 24 esetben (53,3%) volt baloldali a betegség. 32 esetben (71,1%) ún. major BRVO, 13 betegnél (28,9%) makuláris ágelzáródás volt a diagnózis. 30 betegnél (66,7%) superotemporalis, 15 betegnél (33,3%) inferotemporalis lokalizációjú volt az ágokklúzió.

A kontrollcsoport és a kizárási kritériumok a 3.1.2.1 pontban részletezett tanulmánnyal egyezők voltak.

3.2. Mérési módszerek

A tanulmányba bevont betegeknel rutin szemészeti vizsgálatot végeztünk, melynek során az anamnézis felvételét követően meghatároztuk a betegek automata refraktometria alapján mért legjobban korrigált látóélességét (BCVA) ETDRS tábla segítségével és a manifeszt refrakcióját szférikus ekvivalensben (SER) (szférikus dioptria + $\frac{1}{2}$ cilindrikus dioptria) kifejezve. Az elülső szegment réslámpás vizsgálata során kerestük az iris neovaszularizációra illetve goniorubeózisra utaló jeleket (gonioscopia), Goldman-féle applanatis módszerrel megmértük a szemnyomást. A pupillareflexek vizsgálata során kerestük az afferens pupillaris defektusra utaló eltérést. Pupillatágítást követően részletes szemfenék vizsgálatot végeztünk (Volk lencse segítségével), melynek során kerestük a retina és papilla neovaszularizációra utaló jeleket. Kérdéses esetben a neovaszularizáció bizonyítására fluorescein angiográfiát végeztünk.

3.2.1. **Az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány**

Az *SDF1-3'G(801)A* génpolimorfizmus meghatározásához az egyik alkar vénájából vett vérmintából a DNS-t (dezoxiribonukleinsav) Proteináz K enzim (Roche

Diagnostics, Mannheim, Germany) segítségével izoláltuk. Ötszáz µl heparinizált vérmintához 1 ml vörösvértest–lízis puffert [1,6 M (mólos) szacharóz, 5% Triton X-100, 25 mM MgCl₂·6H₂O, 60 mM TRIS-HCL] adtunk, majd 13000 g (nehézségi gyorsulás, 9,82m/s²)-vel 2 percig centrifugáltuk. A felülúszót leöntöttük, 1 ml desztillált vízzel mostuk. Ezután ismét 13000 g-vel 2 percig centrifugáltuk. A felülúszót leöntöttük, az üledéket 80 µl 15-szörös Proteináz K pufferrel (0,375 M NaCl, 0,12 M EDTA), 30 µl 10 mg/ml-es Proteináz K enzimmel, 40 µl 10%-os SDS-sel és 220 µl desztillált vízzel szuszpendáltuk. 55°C-on 30 percig inkubáltuk. Ezt követően szobahőmérsékletre hűtve 200 µl telített (6 M) NaCl oldatot adtunk hozzá. Tizenöt másodpercig kevertük, majd a kicsapódott fehérjét 6 percig 13000 g-vel centrifugáltuk, a felülúszót új csőbe átöntöttük és ismét 13000 g-vel 6 percig centrifugáltuk. A felülúszóhoz 500 µl izopropanolt adtunk. A DNS-t 2 percig hagytuk precipitálódni. Centrifugáltuk, majd a csapadékot 1 ml 70 %-os alkohollal mostuk. Végül az etanolt leöntöttük, a DNS-t 50 µl desztillált vízben feloldottuk. A kivont DNS mintákat -20°C-on tároltuk a polimorfizmus meghatározásáig (138, 150-152).

A SDF1-3'G(801)A polimorfizmus meghatározását restrikciós fragmentumhossz polimorfizmuson alapuló polimeráz lánreakcióval (PCR-RFLP, polymerase chain reaction -Restriction Fragment Length Polymorphism) végeztük. Az izolált DNS minták megfelelő szakaszát PCR reakcióval szaporítottuk fel. A PCR-t 50 µl végtérfogatú [10x PCR puffer, MgCl₂, 0,2 mM dNTP, szensz és antiszensz primerek, 1,5 U rekombináns Taq polimeráz (Gibco/BRL, Eggenstein, Németország)] reakcióelegyben végeztük 2 µl DNS felhasználásával. A SDF1-3'G(801)A polimorfizmus meghatározásához felhasznált primerek a következők voltak:

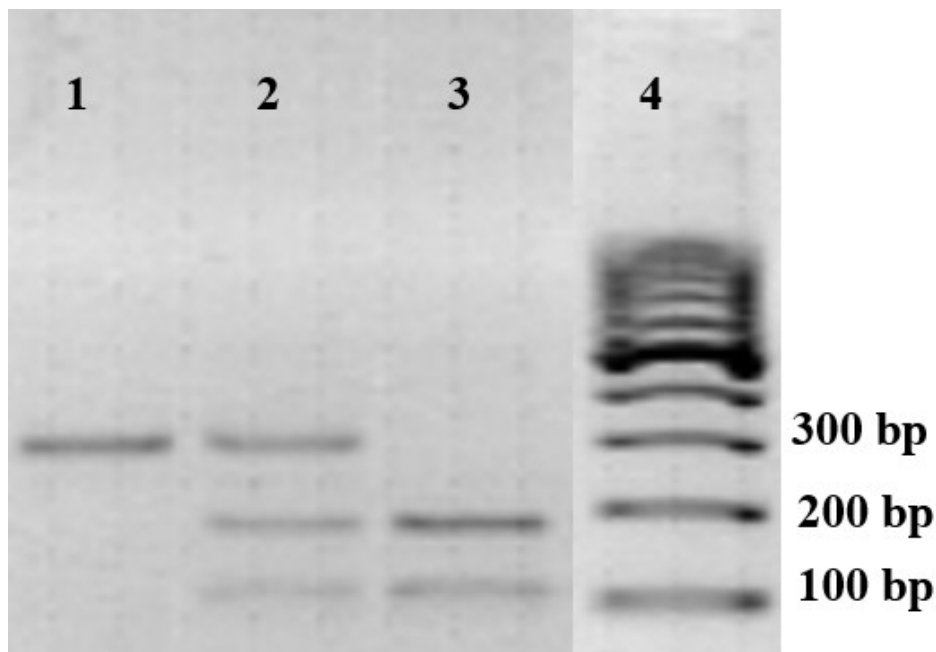
szensz: 5'CAGTCAACCTGGGCAAAGCC3'

antiszensz: 5'AGCTTTGGTCCTGAGAGTCC 3'.

A PCR során a kezdeti 5 perces 94 °C-on végzett denaturáció után a templátokat 34 cikluson [94 °C, 1 perc (denaturáció), 50°C, 1 perc (anneláció), 72 °C, 1 perc (extenzió)] keresztül szaporítottuk fel, végül egy 7 percig tartó 72 °C-on történő inkubáció során tettük teljessé az extenziót (138, 151, 152).

A PCR reakciókat negatív kontrollok felhasználásával végeztük. A termék várt hosszát 100 bp (bázispár) DNS marker mix Ready-Load™ (Gibco/BRL, Eggenstein,

Németország) felhasználásával kontrolláltuk (150). A PCR reakció 302 bázis hosszúságú végtermékét *MspI* (HpaII, Sigma Chemical Co., Budapest, Hungary) restriktációs endonukleázzal emésztettük. Az így kapott hasítási termékek SDF1-3'(801)GG genotípus esetén 202 and 100 bp hosszúságúak voltak. *SDF1*-3'(801)AA genotípusban 302 bp hosszúságúak maradtak, míg SDF1-3'(801)GA genotípusban 302, 202 és 100 bp hosszúságúak voltak (150). A PCR reakciók és az emésztés termékeit etidium-bromidot tartalmazó 3%-os agaróz-gélen futtattuk meg (**3. ábra**).



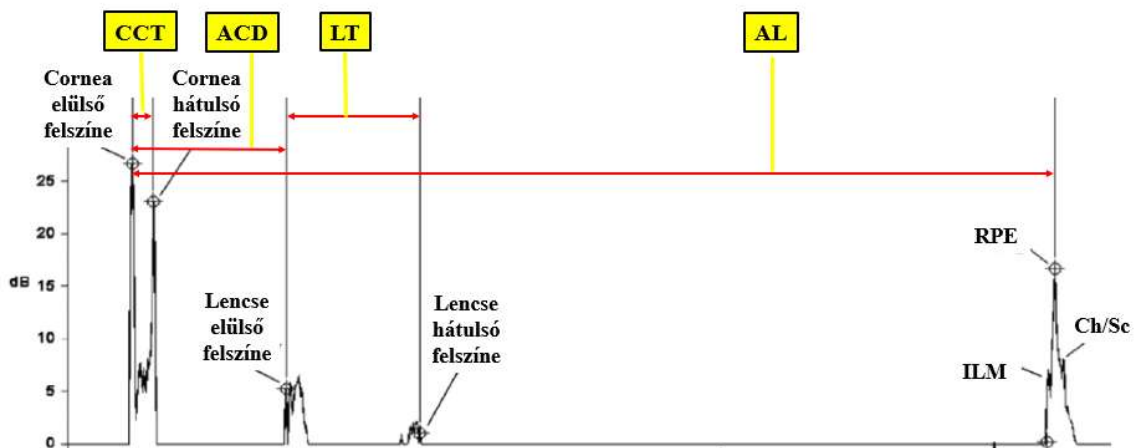
3. ábra. Az SDF1-3'(801)A génpolimorfizmus meghatározás végtermékei etidium-bromidot tartalmazó 3%-os agaróz-gélen futtatva.

1. oszlop: *SDF1*-3'(801)AA genotípus esetén csak 302bp hosszúságú fragment látható.
2. oszlop: SDF1-3'(801)GA genotípus esetén 302, 202 és 100 bp hosszúságú fragmentek láthatóak.
3. oszlop: SDF1-3'(801)GG genotípus esetén 202 és 100 bp hosszúságú fragmentek láthatóak.
4. oszlop: 100 bp DNS marker mix Ready-Load™ DNS létra.

3.2.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben

3.2.2.1. Alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai (OLCR) biometria

A szemek különböző részeinek hosszúságmérését alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai (OLCR) biométerrel végeztük (LenStar LS 900® Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland, software version: V1.3.0). Szemenként 5 mérés átlagát vettük, minden mérésnél a készülék 16 egymás utáni leképezés átlagát számította. A készülékből a leglaposabb és legmeredekebb keratometriás (K) értékek, a centrális corneavastagság (CCT), az optikai elülső csarnok mélység (ACD, cornea epithel és a lencse elülső felszíne közötti távolság), a lencsevastagság (LT) és a szemtengelyhossz (AL) értékek automatikusan kinyerhetőek voltak. Az átlagos keratometriát ($K_{\text{át}}$) a leglaposabb és legmeredekebb K értékek átlagaként számítottuk. A hátsó szegmenthosszt (VCD, vitreous chamber depth) a tengelyhosszból az optikai ACD és LT kivonásával származtattuk (153, 154) (4. ábra).



4. ábra. Az OLCR biométer által mért okulobiometrikus paraméterek szemléltetése. (Rövidítések: CCT = centrális cornea vastagság, ACD = elülső csarnok mélység, LT = lencse vastagság, AL= bulbushossz. ILM = membrana limitans interna, RPE = retina pigment epithelium, Ch/Sc = chorioidea/sclera)

3.2.2.2. *Optikai koherencia tomográfia*

A látóidegfő nagyságát, területét (ún. „disc area”, DA) spectral domain OCT (SD-OCT, RTVue-100 SD-OCT, Optovue Inc., Fremont, USA, software version 6.9.0.27) készülék ONH scan protokollja segítségével mértük pupillatágítást követően. A készülék 840 ± 10 nm hullámhosszú diódalézert használ, mely $5 \mu\text{m}$ axiális és $15 \mu\text{m}$ transverzális felbontást tesz lehetővé. Az ONH scan protokoll 12 db $3,4$ mm hosszúságú radiális és 6 db koncentrikus ($2,5$ - $4,0$ mm átmérőjű) scant készít, melynek centrumában a látóidegfő van. A szoftver a DA-t a retina pigment epithelium és Bruch membrán széléhez helyezett 24 referencia határpont segítségével méri. A szoftver által automatikusan behelyezett pontokat minden esetben ellenőriztük, és ha szükséges volt, akkor manuálisan korrigáltuk. A korrekció a készülék papilla analízise előtt a mérési pontosság növelése céljából korábbi ajánlásoknak megfelelően történt. (155, 156) Csak a megfelelő jelerősségű képeket elemeztük (Signal strength index > 35) (153, 157).

Mivel korábbi tanulmányok leírták a látóidegfő mérése során a szem, mint optikai rendszer SD-OCT készülék által mért DA értékeire gyakorolt befolyásoló hatását, ezért a különböző hosszúságú szemeken mért DA értékek összehasonlítását a Bennett-féle formula segítségével korrigálva ($DA_{\text{korrigált}}$) is elvégeztük (153, 158, 159). A Bennett-féle kalkulációs formula SD-OCT készülékekre: (158, 159)

$$DA_{\text{korrigált}} (\text{mm}^2) = (3,382^2) * (0,01306^2) * (AL - 1,82)^2 * DA.$$

3.3. Statisztikai elemzések

A statisztikai elemzéseket SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) segítségével végeztük. Az adatok normalitásának ellenőrzését Shapiro-Wilk és Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük el. A $p < 0,05$ értéke esetén tekintettük az eredmények közötti különbséget statisztikailag szignifikánsnak.

3.3.1. Az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány

Khi-négyzet tesztet alkalmaztunk a nemek arányának, a diabetes mellitus és hypertonia betegség előfordulásának összehasonlítására a két csoport (RVO vs kontrollcsoport) között.

Az RVO- és kontrollcsoport életkorának eloszlása nem mutatott normális eloszlást, ezért Mann-Whitney U nem parametrikus teszttel végeztük az összehasonlítást.

A Hardy-Weinberg egyensúly vizsgálatát az Arlequin™ szoftverrel (version 3.5.2.2; Computational and Molecular Population Genetics Lab, Bern, Switzerland, <http://lgb.unige.ch/arlequin/>) végeztük, mind az RVO, mind a kontrollok esetén. Khi-négyzet teszt segítségével hasonlítottuk össze a populációk genotípus frekvenciáit az allélgyakoriságok alapján elvárt genotípusfrekvenciákkal.

A különböző csoportok (RVO vs kontroll, RVO neovaszcularizációval vs RVO neovaszcularizáció nélkül) allél és genotípus frekvenciáit khi-négyzet teszt segítségével hasonlítottuk össze, 5 alatti elemszám esetén Fischer féle exact tesztet használtunk. Az esélyhányadost (odds ratio, OR) 95%-os konfidencia intervallummal [CI] határoztuk meg.

3.3.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben

Khi-négyzet tesztet alkalmaztunk a nemek arányának, a diabetes mellitus és hypertonia betegség előfordulásának összehasonlítására a két csoport (RVO vs kontrollcsoport) között.

Az RVO- és kontrollcsoport életkorának eloszlása nem mutatott normális eloszlást, ezért Mann-Whitney U nem parametrikus teszttel végeztük az összehasonlítást. A RVO-s betegcsoport szemei és a kontroll szemek közötti különbséget a SER, $K_{\text{átl}}$, CCT, ACD, LT, AL, VCD, DA, $DA_{\text{korrigált}}$ tekintetében kétmintás független t-próbával hasonlítottuk össze. A RVO-s betegcsoport érintett és társszemei közötti összehasonlításokat páros t-próba segítségével végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban tanulmány

Az RVO-s beteg- és kontrollcsoport nem különbözött egymástól átlagéletkorban, a nemek arányában, valamint a magasvérnyomás- illetve cukorbetegség előfordulásának arányában ($p > 0,05$) (7. táblázat).

7. táblázat. RVO-s beteg és kontrollcsoport jellemzői. († Khi-négyzet teszt, †† Mann-Whitney U teszt, n = esetszám) A diabetes mellitusos betegek többsége 2-es típusú cukorbeteg volt (1-es típusú cukorbetegek száma az RVO csoportban: 1 fő, a kontroll csoportban 5 fő volt).

	RVO	kontroll	P értékek
n	130	125	
Nem (férfi/nő)	58/72	53/72	0,818 [†]
Kor (év)	69,0 (35-93)	68,0 (36-95)	0,712 ^{††}
Hypertonia (n, %)	70 (53,8%)	66 (52,8%)	0,967 [†]
Diabetes mellitus (n, %)	25 (19,2%)	31 (24,8%)	0,356 [†]

A szemfenéki keringészavarok ismert szisztémás kockázati tényezőinek százalékos előfordulását az RVO-s betegeinknél a **8. táblázatban** foglaltuk össze.

A nyomonkövetési idő alatt 40 (30,8%) betegnél (24 CRVO-s, 16 ún. major BRVO-s) alakult ki neovaszkarizációs szövődmény. A 24 CRVO-s szemben elülső szegment érújdonképződés alakult ki, 7 esetben neovaszkarizációs glaukómával. A 16 BRVO-s szemben hátsó szegment érújdonképződés (12 esetben retina neovaszkarizáció, 2 esetben papilla neovaszkarizáció, 2 esetben papilla és retina neovaszkarizáció együtt) alakult ki.

8. táblázat. Az ismert kockázati tényezők előfordulása az RVO-s betegcsoportban. (n = esetszám)

Kockázati tényezők	RVO n = 130	CRVO n = 55	BRVO n = 75
> 65 év	79 (60,77%)	35 (63,64%)	44 (58,67%)
Hypertonia	70 (53,8%)	31 (56,36%)	39 (52,0%)
Diabetes mellitus	25 (19,2%)	10 (18,18%)	15 (20,0%)
Hyperlipideamia	44 (33,85%)	17 (30,90%)	27 (36,0%)
Hypertonia, diabetes mellitus és hyperlipidaemia együtt	23 (17,69%)	10 (18,18%)	13 (17,33%)
Cerebrovaszkuláris keringészavar (stroke)	4 (3,07%)	3 (5,45 %)	1 (1,33%)
Hemostasis eltérések:			
-Leiden mutáció	5 (3,85%)	2 (3,64%)	3 (4,0%)
-Protrombin mutáció (G20210A)	3 (2,31%)	1 (1,82%)	2 (2,67%)
-Hiperhomociszteinémia	3 (2,31%)	2 (3,64%)	1 (1,33%)
Anticardiolipin antitest	2 (1,54%)	1 (1,82%)	1 (1,33%)
Glaukóma (POAG)	13 (10,0%)	5 (9,09%)	8 (10,67%)

Az RVO-s betegcsoporton belül nem volt különbség azon betegek között, akiknél kialakult neovaszkularizációs szövődmény (RVO-NV) azokhoz képest, akiknél nem alakult ki érújdonképződéses szövődmény (RVO-nNV) átlagéletkorban, a nemek arányában, valamint magasvérnyomás- illetve cukorbetegség előfordulásának arányában ($p > 0,05$) (9. táblázat).

9. táblázat. RVO-nNV és RVO-NV betegcsoportok jellemzői. († Khi-négyzet teszt, †† Mann-Whitney U teszt, n = esetszám)

	RVO-nNV betegcsoport	RVO-NV betegcsoport	P értékek
n	90	40	
Nem (férfi/nő)	38/52	20/20	0,527 [†]
Kor (év)	67,5 (35-90)	70,0 (37-93)	0,226 ^{††}
Hypertonia (n, %)	43 (47,8%)	27 (67,5%)	0,059 [†]
Diabetes mellitus (n, %)	14 (15,6%)	11 (27,5%)	0,176 [†]

A Hardy-Weinberg egyensúly törvénye a genotípus frekvenciák eloszlását illetően teljesült a mintavételi teljes populációra nézve, és a kontroll valamint RVO-s betegcsoportra külön-külön nézve is. ($p = 0,967$, $p = 0,930$, $p = 1,0$).

Az *SDF1* 3'G(801)A allél és genotípus (AA homozigóta, AG heterozigóta, GG homozigóta) frekvenciák nem különböztek az RVO-s és a kontrollcsoportban ($p > 0,05$) (10. táblázat).

10. táblázat. Az *SDF1*- 3'G(801)A allél és genotípus frekvenciák az RVO-s és a kontrollcsoportban. (Khi-négyzet teszt) (n = esetszám)

Allél	A allél (n, %)	G allél (n, %)	P érték
RVO betegcsoport	58 (22,3%)	202 (77,7%)	
Kontrollcsoport	52 (20,8%)	198 (79,2%)	0,759
Genotípus	AA (n, %)	AG+GG (n, %)	P érték
RVO betegcsoport	7 (5,4%)	123 (94,6%)	
Kontrollcsoport	6 (4,8%)	119 (95,2%)	0,832
Genotípus	AA+AG (n, %)	GG (n, %)	P érték
RVO betegcsoport	51 (39,2%)	79 (60,8%)	
Kontrollcsoport	46 (36,8%)	79 (63,2%)	0,787

A **11. táblázat** mutatja az SDF1 3'G(801)A allél és genotípusok előfordulását az RVO-s csoporton belül, a neovaszkularizációval szövődött (RVO-NV, n = 40) és a neovaszkularizációval nem járó (RVO-nNV, n = 90) csoportokban. Az RVO-NV betegekben, mind az SDF1-3'(801)A allél, mind az SDF1-3'(801)AA genotípus előfordulása nagyobb volt, mint az RVO-nNV csoport betegeiben. Az SDF1-3'(801)A allél előfordulása (35,0% vs 16,7%, p = 0,002) 2,69-szer nagyobb rizikót [OR; 95% CI = 1,47–4,93], míg az SDF1-3'(801)AA genotípus (12,5% vs 2,2%, p = 0,028) 6,29-szer nagyobb rizikót [OR; 95% CI = 1,17–33,93] jelentett neovaszkularizáció kialakulása szempontjából. Az SDF1-3'(801)AA és SDF1-3'(801)AG genotípusok együttes előfordulása szintén nagyobb volt az RVO-NV csoportban. (57,5% vs 31,1%, p = 0,008, OR=3,00 [95% CI = 1,39–6,47]).

11. táblázat. Az SDF1- 3'G(801)A allél és genotípus frekvenciák az RVO-NV (n = 40) és RVO-nNV (n = 90) betegcsoportokban. (†Khi-négyzet teszt, ‡Fisher féle exact teszt)

Allél	A (n, %)	G (n, %)	P	OR (95% CI)
RVO-NV	28 (35,0%)	52 (65,0%)	0,002 [†]	2,69
RVO-nNV	30 (16,7%)	150 (83,3%)		(1,47-4,93)
Genotípus	AA (n, %)	AG+GG (n, %)	P	OR (95% CI)
RVO-NV	5 (12,5%)	35 (87,5%)	0,028 [‡]	6,29
RVO-nNV	2 (2,2%)	88 (97,8%)		(1,17-33,93)
Genotípus	AA+AG (n, %)	GG (n, %)	P	OR (95% CI)
RVO-NV	23 (57,5%)	17 (42,5%)	0,008 [†]	3,00
RVO-nNV	28 (31,1%)	62 (68,9%)		(1,39-6,47)

A neovaszkularizációval nem járó betegcsoport és a kontrollcsoport összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns különbséget sem az allél, sem a genotípus frekvenciák tekintetében. (SDF1-3'(801)A allél: 16,7% vs 20,8%, p = 0,282; SDF1-3'(801)AA genotípus: 2,2% vs 4,8% p = 0,473; SDF1-3'(801)AA+AG genotípus 31,1% vs 36,8%, p = 0,386). A neovaszkularizációval szövődött RVO-s betegcsoportban mind az SDF1-3'(801)A allél, mind az ezen allélt hordozó homozigóta és heterozigóta

genotípus együttes gyakorisága nagyobb volt a kontrollcsoportéhoz képest (SDF1-3'(801)A allél: 35,0% vs 20,8%, $p = 0,01$; SDF1-3'(801)AA+AG genotípus 57,5% vs 36,8%, $p = 0,021$).

4.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben

4.2.1. Unilateralis CRVO tanulmány

A CRVO-s beteg- és kontrollcsoport nem különbözött egymástól átlagéletkorban, a nemek arányában, valamint a magasvérnyomás- illetve cukorbetegség előfordulásának arányában ($p > 0,05$). (12. táblázat.)

12. táblázat. CRVO-s beteg és kontrollcsoport demografikus jellemzői, azok összehasonlítása. (\dagger KHI-négyzet teszt, $\dagger\dagger$ Mann-Whitney U teszt, $n =$ esetszám)

	CRVO-s betegek	Kontroll	p érték
Esetszám	37	40	
Nem (férfi/nő)	19/18	16/24	0,441 [†]
Kor	66,6 ± 15,0	61,7 ± 15,4	
(átlag ± SD, év)	(40-92)	(37-92)	0,160 ^{††}
Hypertóniások száma	24	24	
(n, %)	(64,9%)	(60,0%)	0,838 [†]
Diabetes mellitusos	5	6	
betegek száma (n, %)	(13,5%)	(15,0%)	1,000 [†]

A CRVO-s csoportban a legjobban korrigált látóélesség átlaga az érintett szemeken $0,37 \pm 0,35$ ($+0,70 \pm 0,63$ logMAR), a társszemeken $0,88 \pm 0,23$ ($+0,11 \pm 0,36$ logMAR), a kontroll szemeken $0,89 \pm 0,21$ ($+0,07 \pm 0,13$ logMAR) volt.

A CRVO-s szemek refrakciója, átlagos keratometriás értéke, cornea vastagsága, elülső csarnokmélysége, lencsevastagság értékei nem különböztek szignifikánsan a társszem és kontroll szemek értékeitől ($p > 0,05$) (**13. táblázat**).

13. táblázat. SER, $K_{\text{átl}}$, CCT, ACD, LT, VCD, DA és $DA_{\text{korrigált}}$ értékek (átlag \pm SD) CRVO-s betegek érintett és társszemen, ill a kontroll szemeken, azok összehasonlítása. († kétmintás független t-teszt, †† páros t-teszt, * $p < 0.05$ szignifikáns értékek.) (Rövidítések: SER = manifeszt refrakció szférikus ekvivalensben; $K_{\text{átl}}$ = átlagos keratometriás érték; CCT = centrális corneavastagság; ACD = elülső csarnok mélység; LT = lencsevastagság; VCD = hátulsó szegmenthossz; DA = látóidegfő terület; $DA_{\text{korrigált}}$ = Benett-féle kalkulációs formula segítségével számított korrigált látóidegfő terület, D = dioptria)

	Kontroll (n=40)		CRVO-s betegek (n=37)		P értékek		
					Társszem		
			Érintett szem	Társszem	Érintett vs kontroll szem [†]	vs kontroll szem [†]	Érintett vs társszem ^{††}
SER (D)	0,62 \pm 2,04	0,45 \pm 1,81	0,46 \pm 2,36		0,707	0,751	0,974
$K_{\text{átl}}$ (D)	43,24 \pm 1,46	43,63 \pm 1,43	43,65 \pm 1,41		0,892	0,190	0,686
	550,93 \pm	553,49 \pm	552,62 \pm				
CCT (μm)	47,11	29,29	29,75		0,774	0,850	0,702
ACD (mm)	3,14 \pm 0,33	3,04 \pm 0,43	3,05 \pm 0,36		0,249	0,263	0,693
LT (mm)	4,23 \pm 0,35	4,38 \pm 0,40	4,43 \pm 0,35		0,182	0,061	0,432
AL (mm)	23,48 \pm 0,62	22,91 \pm 0,91	23,33 \pm 0,87		0,002*	0,394	0,000*
VCD (mm)	16,11 \pm 0,63	15,49 \pm 0,92	15,85 \pm 0,85		0,002*	0,114	0,000*
DA (mm ²)	1,88 \pm 0,22	1,86 \pm 0,31	1,89 \pm 0,25		0,711	0,861	0,435
$DA_{\text{korrigált}}$ (mm ²)	1,72 \pm 0,22	1,61 \pm 0,28	1,70 \pm 0,25		0,058	0,754	0,017*

A CRVO-s szemek tengelyhossza és hátulsó szegmenthossza szignifikánsan kisebb volt a kontroll ($p = 0,002$, $p = 0,002$) és a betegség által nem érintett társszemekhez ($p < 0,001$, $p < 0,001$) képest. A látóidegfő mért területében (DA) nem volt különbség a

CRVO-s betegek érintett és társszeme valamint a kontroll szemek között ($p > 0,05$). A Benett-féle kalkulációs formula segítségével számított $DA_{\text{korrigált}}$ értékek összehasonlításakor szignifikánsan kisebbek voltak a CRVO-s betegek érintett szemeinek korrigált papillaterülete a társszemekéhez képest ($p = 0,017$), míg a kontroll szemekhez képest nem volt szignifikáns eltérés ($p = 0,058$) (13. táblázat).

4.2.2. Unilateralis BRVO tanulmány

A BRVO-s beteg- és kontrollcsoport nem különbözött egymástól átlagéletkorban, a nemek arányában, valamint a magasvérnyomás- illetve cukorbetegség előfordulásának arányában ($p > 0,05$) (14. táblázat).

14. táblázat. BRVO-s betegek és a kontrollcsoport demografikus jellemzői, azok összehasonlítása. (†Khi-négyzet teszt, ††Mann-Whitney U teszt, n = esetszám)

	BRVO-s betegek	Kontroll	p érték
Esetszám	45	40	
Nem (férfi/nő)	16/29	16/24	0,843 [†]
Kor	66,42 ± 11,93	61,7±15,4	
(átlag ± SD, év)	(43-89)	(37-92)	0,106 ^{††}
Hypertóniások száma	27	24	
(n, %)	(60,0%)	(60,0%)	1,000 [†]
Diabetes mellitusos	7	6	
betegek száma (n, %)	(15,6%)	(15,0%)	1,000 [†]

A BRVO csoportban a legjobban korrigált látóélesség átlaga az érintett szemeken $0,53 \pm 0,34$ ($+0,41 \pm 0,40$ logMAR), a társszemeken $0,91 \pm 0,21$ ($+0,06 \pm 0,14$ logMAR), a kontroll szemeken $0,89 \pm 0,21$ ($+0,07 \pm 0,13$ logMAR) volt.

A BRVO-s szemek refrakciója, átlagos keratometriás értéke, cornea vastagsága, elülső csarnokmélysége, lencsevastagság értékei nem különböztek szignifikánsan a

társszem és kontroll szemek értékeitől ($p > 0,05$). A BRVO-s és a társszemek tengelyhossza és hátulsó szegmenthossza szignifikánsan kisebb volt a kontroll szemekhez képest ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$, $p < 0,001$). A látóidegfő mért nagyságában (DA) és a Benett-féle kalkulációs formula segítségével számított $DA_{\text{korrigált}}$ értékekben nem volt különbség a BRVO-s betegek érintett és társszeme valamint a kontroll szemek között ($p > 0,05$) (15. táblázat).

15. táblázat. SER, $K_{\text{átl}}$, CCT, ACD, LT, VCD, DA és $DA_{\text{korrigált}}$ értékek (átlag \pm SD) BRVO-s betegek érintett és társszemen, és a kontroll szemeken, azok összehasonlítása. (\dagger kétmintás független t-teszt, \ddagger páros t-teszt, * $p < 0,05$ szignifikáns értékek.) (Rövidítések: SER = manifeszt refrakció szférikus ekvivalensben; $K_{\text{átl}}$ = átlagos keratometriás érték; CCT = centrális corneavastagság; ACD = elülső csarnok mélység; LT = lencsevastagság; VCD = hátulsó szegmenthossz; DA = látóidegfő terület; $DA_{\text{korrigált}}$ = Benett-féle kalkulációs formula segítségével számított korrigált látóidegfő terület; D = dioptria; n = esetszám)

	Kontroll (n = 40)	BRVO-s betegek (n = 45)		P értékek		
		Érintett szem	Társszem	Érintett vs kontroll szem [†]	Társszem vs kontroll szem [†]	Érintett vs társszem [‡]
SER (D)	0,62 \pm 2,04	1,06 \pm 1,74	1,26 \pm 1,75	0,285	0,125	0,295
$K_{\text{átl}}$ (D)	43,24 \pm 1,46	43,83 \pm 1,43	43,97 \pm 1,34	0,243	0,374	0,291
	550,93 \pm	551,24 \pm	556,56 \pm			
CCT (μm)	47,11	36,99	39,65	0,972	0,551	0,129
ACD (mm)	3,14 \pm 0,33	3,15 \pm 0,44	3,11 \pm 0,46	0,930	0,697	0,449
LT (mm)	4,23 \pm 0,35	4,40 \pm 0,42	4,39 \pm 0,41	0,129	0,133	0,942
AL (mm)	23,48 \pm 0,62	22,84 \pm 0,89	23,02 \pm 0,75	0,000*	0,003*	0,063
VCD (mm)	16,11 \pm 0,63	15,29 \pm 0,80	15,52 \pm 0,72	0,000*	0,000*	0,052
DA (mm²)	1,88 \pm 0,22	1,88 \pm 0,34	1,86 \pm 0,34	0,935	0,747	0,713
$DA_{\text{korrigált}}$ (mm²)	1,72 \pm 0,22	1,63 \pm 0,35	1,64 \pm 0,33	0,126	0,159	0,803

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus vizsgálata szemfenéki vénás keringészavarokban

Első tanulmányunkban az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmust vizsgáltuk retina véna okklúziós betegekben, és találtunk összefüggést az SDF1-3'(801)A allél hordozása és betegségben kialakuló neovaszkularizációs szövődmények előfordulási gyakorisága között (150).

Az SDF1 kemokin szerepe ismert és bizonyított az okuláris neovaszkularizáció kialakulásában. Az SDF1 fokozza a CXCR4 expresszáló sejtek, a CD34+ hemopoetikus őssejtek és endothelialis progenitor sejtek ischaemiás retinaterületre való kemotaxisát, transendothelialis migrációját, differenciálódását és a vaszkuláris endotheliumhoz való sejtadhézióját (105-108, 110).

Az SDF1 emelkedett intravitreális szintjét írták le iris neovaszkularizációval járó szemfenéki vénás okklúzióban vitrektómia során üvegtesti térből vett minták elemzésével. *Ki-I* és *mtsai* szignifikánsan magasabb SDF1 szintet mértek a kontroll (epiretinális membrán miatt operált betegek) és az iris neovaszkularizációval nem járó retinális vénás okklúziós betegek üvegtesti mintáihoz képest (133). Mindez már korábban felvetette az SDF1 protein szerepét a retina véna okklúzió szövődményeként kialakuló okuláris neovaszkularizációs folyamatban.

Az SDF1 gén leggyakoribb és leginkább tanulmányozott, egy nukleotidot érintő mutációja a 3' UTR régióban a 801-es pozícióban lévő guanin adeninre való cserélődése, az ún. SDF1-3'G(801)A polimorfizmus (134, 135). Ez a mutáció egy stabilabb mRNS átíródásával jár, mely az SDF1-3'(801)A allélt hordozókban szignifikánsan magasabb SDF1 protein szintet eredményez (143).

Az SDF1-3'G(801)A polimorfizmust számos onkológiai betegségben vizsgálták már, és találtak összefüggést számos daganatos betegségben (pl tüdő-, mell-, prosztatata-, ovarium-daganatban) az A allél hordozása és a fokozott tumor-angiogenezis között (135, 143-146, 160, 161).

Djuric és mtsai 1-es típusú cukorbetegekben vizsgálta az SDF1-3'G(801)A polimorfizmust. Az SDF1-3'(801)AA genotípus nagyobb gyakoriságát találták proliferatív diabeteses retinopathia előfordulása esetén (147). Mindezek alapján felmerült, hogy az A allél hordozása prediszponál okuláris neovaszcularizáció kialakulására.

Tudomásunk szerint tanulmányunk előtt még nem vizsgálták az SDF1-3'G(801)A polimorfizmust retina véna okklúzió betegségben. Vizsgált populációkban az SDF1-3'(801)A és G allél és genotípus (AA homozigóta, AG heterozigóta, GG homozigóta) frekvenciák nem különböztek az RVO-s betegek és a nemben, korban illesztett kontrollcsoportban (150). Az A allél gyakoriságát 0,208-0,223 közöttinek találtuk, hasonlóan a más populációkban (kaukázusi: 0,16-0,211; orosz népesség: 0,2125, kínai népesség: 0,289; tunéziai lakosság: 0,268; japán populáció: 0,234-0,26) leírt allélgyakoriságokhoz (137-142).

Vizsgálatunk alapján azokban a retina véna okklúziós betegekben, akiknél neovaszcularizációs szövödmény alakult ki, mind az SDF1-3'(801)A allél, mind az SDF1-3'(801)A allélt hordozó (AA homozigóta és AG heterozigóta) genotípusok előfordulása szignifikánsan nagyobb volt, mint azokban a betegekben, akiknél nem alakult ki érújdonképződéses szövödmény. Az SDF1-3'(801)A allél előfordulása kb. 2,7-szer nagyobb rizikót, míg az SDF1-3'(801)AA genotípus kb. 6,3-szor nagyobb rizikót jelentett a neovaszcularizációs szövödmény kialakulása szempontjából retina véna okklúzió betegségben (150).

CRVO-ban az érújdonképződéses szövödmények leggyakrabban az első 7-8 hónapig megjelennek, míg BRVO-ban általában az elzáródást követő 6-12 hónapban találkozhatunk vele, ezért a vizsgálatba csak olyan betegeket vontunk be, akiknél minimum 18 hónap klinikai nyomonkövetési idő már rendelkezésre állt (3, 9, 15, 66, 70, 71). Az átlagos nyomonkövetési idő ennél jóval nagyobb volt (40,3 hónap) betegcsoportunknál (150).

A BRVO-s betegeink mindegyikénél hátsó szegment neovaszcularizáció alakult ki. Hayreh és mtsai közleménye szerint BRVO-ban az érújdonképződés fő helye a hátsó szegment, vizsgálatukban egyik betegnél sem alakult ki neovaszcularizációs glaukóma (7, 71). A CRVO-s betegeinknél a klinikai nyomonkövetés alatt nem találtunk retinális

neovaszkarizációt, csupán elülső szegment érújdokképződést, hasonlóan Hayreh és mtsai egy másik tanulmányához, melyben CRVO-s betegekben a neovaszkarizációs szövődmény fő predilekciós helyének az elülső szegmentet találták (70).

Tanulmányunkban nem értékeltük külön az SDF1-3' G(801)A polimorfizmust a retina véna okklúzió betegség két fő alcsoportjában, a BRVO és CRVO betegségben, valamint a különböző lokalizációjú okuláris neovaszkarizációs formákban (150). *Butler és mtsai* diabetes mellitusos betegek intravitreális SDF1 szintjét mérte és hasonlította össze kontroll szemek eredményeivel. Kb. 50-szeres SDF1 proteinszint emelkedést találtak iris neovaszkarizációval járó diabeteses szemek üvegtesti mintáiban, és kb. 10-szeres SDF1 proteinszint emelkedést mértek proliferatív diabeteses retinopathiában iris rubeosis nélkül (105). Az elülső szegment neovaszkarizáció jelenléte esetén jelentősen emelkedett volt az SDF1 proteinszint. Mindezek alapján felmerülhet, hogy az eleve magasabb SDF1 szinttel járó SDF1-3'(801)A allél hordozása hajlamosíthat-e, fokozhatja-e az elülső szegment neovaszkarizáció kialakulásának a valószínűségét. Későbbiekben az esetszám növelésével érdemes lenne az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmust a különböző típusú retina véna okklúziókban és a különböző lokalizációjú neovaszkarizációs szövődmények esetében külön-külön megvizsgálni.

A diabetes mellitus előfordulási gyakorisága az RVO-s betegcsoportunkban 19,2% volt, egyezően más korábbi tanulmányokhoz, melyekben 14-34% közötti arányt írtak le (3, 142). *Dubois-Laforgue és mtsai* vizsgálatai alapján kaukázusi populációban az SDF1-3'(801)A polimorfizmus tekintetében nincs különbség a diabetes mellitusos és nem diabeteses egyének között (138).

A diabetes mellitus, mint szisztémás alapbetegség hatása RVO-ban a neovaszkarizációs szövődmény kialakulása szempontjából vitatott, a rendelkezésre álló irodalmi adatok ezzel kapcsolatosan ellentmondásosak. Egyes CRVO-s betegekben az érújdokképződéses szövődmények nagyobb arányát találták diabetes mellitus esetén, míg mások nem találtak ilyen jellegű összefüggést a cukorbetegséggel (15, 162-164). *Santiago és mtsai* vizsgálták centrális retina véna okklúzió betegségben a neovaszkarizációs szövődmény gyakoriságát különböző típusú diabetes mellitusos betegekben (162). Több, mint a hétszerese volt a neovaszkarizációs szövődmény

előfordulása 1-es típusú cukorbetegben, mint 2-es típusú diabetes mellitusos egyénekben (28,6% vs 3,7%). A neovaszkularizációs szövődmény kialakulása szempontjából védelmet jelentő optociliaris kollaterális erek kialakulása is kevesebb, mint a fele volt 1-es típusú cukorbetegben a 2-es típusú diabetes mellitusos betegekkel való összehasonlításakor. Az 1-es típusú CRVO-s cukorbetegéknél a diabetes fennállási ideje átlagosan 15 évvel volt több tanulmányukban, mint a 2-es típusú diabetes mellitusos CRVO-s csoportban. Ugyanakkor az 1-es típusú cukorbetegiek HbA1C értéke szignifikánsan rosszabb volt, és szignifikánsan több volt a kardiovaszkuláris betegség, hipertonia, és hyperlipidaemia társulása is a 2-es típusú CRVO-s cukorbeteg csoporthoz képest (162). Mi tanulmányunkból kizártuk azokat a diabeteses beteget, akinél az International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale szerinti enyhe vagy annál súlyosabb stádiumú diabeteses retinopathia ill maculopathia volt jelen, valamint betegeink egy fő kivételével mind 2-es típusú diabeteses csoportba tartoztak, így ez lehet magyarázata annak, hogy nem találtunk szignifikáns különbséget diabetes mellitus és hipertonia társbetegségek előfordulásában azokban az RVO-s betegekben, akiknél kialakult neovaszkularizációs szövődmény, mint akikben nem.

Tanulmányunkban a beteg és kontrollcsoport összehasonlítását a retina véna okklúzió betegség szisztémás rizikófaktorai közül csupán az életkorra, a diabetes mellitus és hipertonia betegségekre végeztük el, az egyéb rizikótényezők (mint pl. elhízás, hyperlipidaemia, hematológiai eltérések, stb.) előfordulását, lehetséges befolyásoló hatását nem elemeztük (150). Az általunk vizsgált szisztémás kockázati tényezők (RVO-s betegeink 61%-a 65 év feletti, 54%-ában magasvérnyomás betegség, 34%-ában hyperlipidaemia, és 18%-ában hyperlipidaemia, hipertonia és diabetes mellitus együttesen) százalékos előfordulása egyezett más korábbi tanulmányok, metaanalízisek eredményeivel (3, 5, 7, 9, 16, 20-32).

Az SDF1 és VEGFA az angiogenezisben szinergista szerepet töltenek be, a receptorhoz való kötődésükkel elindított intracelluláris szignáltranszdukciós folyamataik is számos ponton találkoznak. Ezenkívül a két molekula egymásra is hatással van, okuláris neovaszkularizációs folyamatban az SDF1 szint emelkedése korrelált az intravitreális VEGFA szint emelkedésével (127, 131). Az SDF1 fokozza a VEGFA és receptorának (VEGFR1) mRNS szintézisét, így az SDF1 kimutatottan VEGFA-szint emelkedést okoz (128). A VEGFA pedig fokozza az SDF1 receptorának, a CXCR4-nek

az expresszióját az endothelialis sejteken (110, 120). A vizsgálatunkba bevont betegek még az ún „anti-VEGF éra” előttiék, az SDF1-VEGFA közötti fenti ismert kölcsönhatások miatt tanulmányunkba nem vettük be a vizsgálat előtti klinikai nyomonkövetés alatt bármilyen intravitreális injekció terápiában részesült betegeket. Mivel az anti-VEGF kezelés jelenleg rutinszerűen alkalmazott, bizonyítottan hatékony terápiás lehetőség RVO betegségben, ezért érdemes lenne a polimorfizmus vizsgálatát prospektív módon kiterjeszteni anti-VEGF kezelésben részesülő betegekre is, vajon a neovaszularizációs szövődmény kialakulásával a kezelés és az az SDF1-3’ G(801)A polimorfizmus hogyan függhet össze.

5.2. A szem különböző szegmenseinek hosszúsága és a látóidegfő méretének vizsgálata unilaterális RVO betegségben

Második és harmadik tanulmányunkban centrális vénás törzselzáródás és retinális vénás ágelzáródás miatt gondozott betegek okulobiometrikus paramétereit vizsgáltuk, a szem különböző szegmenseinek hosszúságát alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai biométerrel, a látóidegfő területét SD-OCT készülék segítségével mértük (153, 154, 157). A két tanulmányt a műszeres vizsgálati mérések típusa és azok eredményei alapján együtt diszkutáljuk.

5.2.1. Az OLCR biométerrel végzett mérések CRVO és BRVO betegségben

A rövidebb bulbushossz szerepe CRVO és BRVO betegségben az elérhető irodalmi adatok alapján ellentmondásos, ezen tanulmányokat a **16. táblázatban** foglaltuk össze (165-177).

A korábbi tanulmányokban (egy kivételével) UH A-scan segítségével történtek a tengelyhossz mérések. Az általunk alkalmazott OLCR biométernek számos előnye van a hagyományos UH A-scannel szemben: jobb a felbontása (12 vs 200 micron), nagyobb pontosságú (12 vs 100-120 micron), nem kontakt, nem okoz cornea indentációt, a bulbushossz mérésénél referencia pontoknak a cornea epitheliumot és a retina pigment epitheliumot használja. Az OLCR biométer a tengelyhosszmérés mellett alkalmas keratometriára, centrális corneavastagság, elülső csarnok mélység és a lencsevastagság

meghatározására is egyaránt. Ezen adatok segítségével a hátulso szegment hosszúsága kiszámítható (108, 178).

16. táblázat. A korábban RVO-s szemek tengelyhosszával foglalkozó tanulmányok összefoglalása. A bulbushossz mérése mindegyik esetben UH A-scan segítségével történt, kivételt képez Moghimi és mtsai tanulmánya, melyben partialis lézerkoherencia interferometria elvén működő optikai biométer alkalmaztak. (Rövidítések: HRVO = hemiretinális vénás okklúzió, AL = bulbushossz, Δ AL= az összehasonlított két szem közötti AL különbség mm-ben, * szignifikáns különbséget jelez) (165-177)

Szerző [publikálás éve]	RVO típusa	N beteg/ kontroll	RVO-s szem AL \pm SD (mm)	Társszem AL \pm SD (mm)	Kontroll szem AL \pm SD (mm)	Érintett vs társszem Δ AL (mm)	Érintett vs kontroll Δ AL (mm)
Ariturk [1996] (165)	BRVO	41/66	22,89 \pm 0,11	22,99 \pm 0,12	23,22 \pm 0,09	0,10	0,33*
Timmerman [1997] (166)	BRVO	24/24	22,76 \pm 0,92	22,80 \pm 0,86	23,36 \pm 1,08	0,04	0,60*
Simons [1997] (167)	BRVO	36/36	23,55 \pm 0,96	-	23,62 \pm 1,37	-	0,07
Bandello [1998] (168)	BRVO	88/50	22,15 \pm 1,13	-	23,18 \pm 1,37	-	1,03
Kir [1998] (169)	BRVO	50/45	23,13 \pm 1,0	23,15 \pm 1,02	23,10 \pm 0,63	0,02	0,03
Cekic [1999] (170)	BRVO	27/17	22,89 \pm 0,79	23,02 \pm 0,84	23,26 \pm 0,91	0,13	0,37
Tsai [2003] (176)	BRVO	77/67	23,13 \pm 0,86	23,32 \pm 1,02	23,98 \pm 0,84	0,19*	0,85*
Goldstein [2004] (171)	BRVO	24	22,82 \pm 0,94	23,05 \pm 0,87	-	0,21*	-
Mehdizadeh [2005] (172)	BRVO	18/18	22,52 \pm 0,72	22,77 \pm 0,64	23,77 \pm 1,02	0,25*	1,25*
Brown [1990] (173)	CRVO	24/44	22,81 (20,16-24,43)	22,78 (19,62-24,28)	23,48 (21,09-27,87)	0,03	0,67*
Ariturk [1996] (165)	CRVO	17/66	22,25 \pm 0,19	22,61 \pm 0,13	23,22 \pm 0,09	0,36*	0,97*
Kir [1998] (169)	CRVO	39/45	23,20 \pm 1,16	23,13 \pm 1,40	23,10 \pm 0,63	0,07	0,10
Kir [1998] (169)	HRVO	13/45	23,29 \pm 0,77	23,14 \pm 0,61	23,10 \pm 0,63	0,15	0,19
Bandello [1998] (168)	CRVO	58/50	22,91 \pm 1,45		23,18 \pm 1,37	-	0,27
Cekic [1999] (170)	CRVO	19/25	22,36 \pm 0,87	22,98 \pm 0,96	23,31 \pm 0,73	0,62*	0,95*
Tsai [2003] (176)	CRVO	40/67	23,22 \pm 1,14	23,48 \pm 1,01	23,98 \pm 0,84	0,26	0,76*
Mehdizadeh [2005] (172)	CRVO	18/18	22,71 \pm 0,85	23,23 \pm 0,71	23,77 \pm 1,02	0,52*	1,06*
Mirshahi [2005] (177)	CRVO	30/29	22,88 \pm 1,02	22,90 \pm 1,06	23,11 \pm 0,86	0,02	0,23
Moghimi [2007] (174)	CRVO	29	23,26 \pm 0,33	23,33 \pm 0,83	-	0,07	-
Gupta [2010] (175)	RVO	25/25	21,73 \pm 0,74	22,56 \pm 1,0	23,49 \pm 0,426	0,83*	-

Ueda és mtsai makulaödémás betegek tengelyhosszát vizsgálta UH A-scan és parciális lézerkoherencia interferometria (PCLI) elvén működő optikai biométerrel (178). Pozitív korrelációt találtak a két módszerrel mért tengelyhosszértékek különbsége és a retina vastagsága között 200 mikrométernél vastagabb makulák esetén. Ez az eredmény a két készülék működési elvéből fakad, hiszen az UH A-scan a cornea epithelium és a lamina limitans interna közötti távolságot méri, ami a makulaödémával járó szemeknél tévesen rövidebb tengelyhosszt eredményezhet az optikai módszerrel szemben, míg az PCLI és az OLCR elvén működő optikai biométerek referencia pontoknak a cornea epitheliumot és a retina pigment epitheliumot tekintik (178, 179). Mindezek alapján felmerülhet, hogy a korábbi RVO-s betegeket vizsgáló ultrahangos tanulmányokban mért rövidebb tengelyhossz valóban valós-e.

Másokhoz hasonlóan mi is rövidebb bulbushosszt mértünk CRVO-s és BRVO-s szemeken nemben, korban illesztett önkéntesek kontrollszemeihez képest (153, 154, 165, 166, 170, 172, 173, 176).

Moghimi és mtsai 29 unilateralis CRVO-s beteget vizsgált PCLI optikai biométerrel (174). Bár nem találtak bulbushosszban különbséget az érintett és társszemek között, azonban az érintett szemek AL-ACD módon kalkulált, lencsevastagságot is tartalmazó hátsó szegmenthosszúsága szignifikánsan rövidebb volt tanulmányukban, így elsőként vetették fel ennek lehetséges szerepét a kórkép patogenezisében. A munkacsoport kontrollcsoportot nem vont a vizsgálatba, és a PCLI biométer lencsevastagságot nem tud mérni (174).

Mivel méréseinket OLCR biométerrel végeztük, lehetőségünk volt a szemek különböző szegmenseinek hosszúságmérésére és összehasonlítására. Vizsgálataink alapján a CRVO-s és BRVO-s szemek rövidebb bulbushossza a rövidebb hátulsó szegmentből (szemlencse hátulsó felszíne és a RPE közötti távolság) eredt, mivel a többi szegmentben (corneavastagság, elülső csarnokmélység, lencsevastagság), a refrakcióban és az átlagos keratometriás értékekben nem volt különbség a szemek között (153, 154).

Az unilateralis BRVO-s betegek érintett és társszeme között nem volt szignifikáns különbség az okulobiometrikus paraméterekben (154). Ez leginkább az interokuláris szimmetriával magyarázható. *Rajan és mtsai* vizsgálatai alapján 76%-ban a két szem

tengelyhossza között kevesebb, mint 0,3 mm különbség van (180). Jabbour mérései alapján az átlag interokuláris különbség egy ember két szeme között $0,0028 \pm 0,24$ mm volt (181).

Unilateralis CRVO-s pácienseinkben a betegség által nem érintett társszemek okulobiometrikus paraméterei nem különböztek szignifikánsan a kontroll szemek adataitól, azonban a társszemek bulbushossza és hátulsó szegmenthossza szignifikánsan különbözött a CRVO-s szemekétől, hasonlóan más szerzők korábbi UH A-scan tanulmányainak eredményeihez (153, 154, 165, 170, 172, 175). Ezen érdekes eredmény egybevág azzal a ténnyel, hogy CRVO betegségben a társszemen sokkal ritkábban alakul ki centrális vénás törzselzáródás, mint a BRVO-s betegek társszemén retinális vénás ágelzáródás (3 év alatt 1,4% vs 4,5-9%) (6, 66). Érdekes lenne a későbbiekben az okulobiometrikus paraméterek összehasonlítását kiterjeszteni kétoldali RVO-s betegek vizsgálatára is.

Mind majmokon végzett mérések, mind humán szemek vizsgálatai során negatív korrelációt találtak a bulbushossz és a lamina cribrosa vastagsága között, valamint a lamina cribrosa vastagsága pozitívan korrelált a peripapillaris sclera vastagságával (182-184). Mindezek alapján RVO betegségben a rövidebb bulbushossz és a kisebb hátulsó szegment társulhatnak olyan hajlamosító anatómia tényezőkkel (pl. vastagabb lamina cribrosa és peripapillaris sclera), melyek együttesen fokozhatják az erekben a turbulenciát, hajlamosíthatnak következményes endothelsejt károsodásra és így predisponálhatnak retinális véna thrombosis kialakulására.

5.2.2. A SD-OCT készülékkel végzett mérések CRVO és BRVO betegségben

A kisebb látóidegfő szerepe szintén vitatott szemfenéki vénás keringészavarokban. A kisebb látóidegfő kockázati szerepe ismert más vazookklúzív betegségben, úgymint nem arteritises eredetű elülső ischaemiás opticus neuropathiában („disc at risk”) (185). RVO betegségben korábbi tanulmányok felvetették a kisebb látóidegfő, szűkebb scleracsatorna kóroki szerepét, mely megnövekedett intraneuralis szöveti nyomással predisponálhat retina véna okklúzió kialakulására (186). *Lee és mtsai* 3887 fős vizsgálatában sztereoszkópos fundusfotók értékelése kapcsán kanyargósabb

vénák és artériák, valamint kisebb véna és artéria centralis retinae átmérő társulását írták le kisebb papillaméret esetén, mely szintén felvetheti a papillaméret szerepét RVO betegség kialakulásában (187).

RVO betegségben a papillamérettel foglalkozó tanulmányok eredményei egymással ellentmondásosak. A *Beijing Eye Study* egy 4439 kínai egyén vizsgálatát magába foglaló kohorsz tanulmány, melyben 58 fő 60 szemén találtak retinális vénás keringészavart. A látóidegről készített színes fotó alapján mérték a látóidegfő nagyságát, és nem találtak statisztikai összefüggést a látóidegfő mérete és a vénás keringészavar előfordulása között (188).

Hayreh és mtsai színes sztereofotók alapján értékelte 1222 retinális vénás keringészavaron átesett beteg (768 CRVO, 183 hemi-CRVO, 271 BRVO) ellenoldali, a betegség által nem érintett társszemét a cup/disc hányados (CDR) szempontjából (189). Három csoportot állított fel CDR alapján: 1. csoportban nem volt cup, 2. csoportban $CDR < 0,5$, a 3. csoportban $CDR \geq 0,5$. A CRVO és hemi-CRVO csoportban a $CDR \geq 0,5$ előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloknál. A munkacsoport csak a CDR-t értékelte, a papilla nagyságát nem (189).

Mansour a papilla horizontális és vertikális átmérőjét vizsgálta 67 BRVO-s beteg szemén, nemben, korban, refraktív hibában illesztett kontroll szemek bevonásával, és nem talált szignifikáns eltérést a szemek között ezen paraméterekben (190).

Klein és mtsai a „*The Beaver Dam Eye Study*” prospektív tanulmányban a papilla cup és RVO előfordulása között talált összefüggést (191). A nagyobb papilla cup és nagyobb vertikális CDR (vCDR) megnövelte az RVO kialakulásának rizikóját. (A vCDR 0,1-del való növekedése kb. 40%-kal növelte az RVO rizikóját) (191). Ezzel szemben *Ravalico és mtsai* nem találtak különbséget a CD hányadosokban BRVO-s betegekben a kontrollcsoportéhoz képest (192).

Ezen tanulmányok hátránya, hogy a látóidegfő paramétereiről csupán szemfenéki fotók alapján tudtak információt nyerni, sokszor a vizsgált betegcsoportok heterogének voltak, az összehasonlítást több esetben nem az okklúzió által érintett szemem, hanem az ellenoldali társszem vizsgálatával végezték, és a tengelyhosszt a vizsgálatokban nem vették figyelembe.

Citirik és mtsai kisebb látóidegfő területet mértek vénás ágelzáródásos szemeken az ellenoldali társszem és kontroll szemekhez képest 30 beteg 35 szemének vizsgálatakor Heidelberg retina tomográfia segítségével (186). *Actis és munkacsoportja* 48 retinális vénás keringészavarban átesett beteget vizsgált szintén Heidelberg retina tomográfival. Az ellenoldali, betegség által nem érintett társszem paramétereit hasonlították össze kontroll szemekkel. Retinális vénás keringészavarban a társszemben szignifikánsan kisebb peremterületet találtak, a DA-ban nem volt különbség a két csoport között (193).

A fent említett, Heidelberg retina tomográfival végzett vizsgálatok mindegyikében a statisztikai analízisek a bulbushosszt figyelmen kívül hagyták.

A „*Singapore Indian Eye Study*”-ban 3400 negyven év feletti szingapuri indiai látóideg paramétereit értékelték Heidelberg retina tomográfia készülékkel (194). 18 résztvevő 19 szemén találtak BRVO-t. A BRVO-s szemeken szignifikánsan nagyobb DA-t találtak, mint a nem BRVO-s szemeken, más látóideg paraméterben nem mértek különbséget. BRVO-ban nagyobb disc és cup területet és nagyobb cup/disc terület hányadost (CdaR) találtak, ha a statisztikai analízisben kontroll alatt tartották az életkort, nemet és egyes szisztémás (hypertonia, diabetes mellitus, myocardialis infarktus) és szemészeti faktorokat (intraokuláris nyomás, glaukóma, centrális corneavastagság, bulbushossz). A 2,1 mm² feletti DA, a 0,74 mm² feletti cup area és a 0,37 feletti CdaR fokozott kockázati tényezőt jelentett BRVO kialakulása szempontjából (OR= 5,07; 5,44; 5,02) (194).

CRVO-s tanulmányunkkal párhuzamosan *Longo és mtsai* 39 unilaterális CRVO-s beteget vizsgált Spectralis SD-OCT készülékkel. A betegek 15,4%-ának (6/39) az anamnézisében POAG miatti kezelés szerepelt (195). A Bruch membrán („opening”) nyitottságát (BMO) radiális scan segítségével és a papilla átmérőjét (DD) infravörös fundusfotón értékelték a CRVO-s szemeknél és a nemben, korban illesztett kontrollcsoportnál. A papilla 2 dimenziós paraméterét, a DA-t nem vizsgálták. A DD-t csupán 28 betegnél tudták definiálni. Korrelációt találtak a bulbushossz és a BMO között, de a BMO értékeket összehasonlító statisztikai tesztbe a bulbushosszt nem vonták be. Az átlagos BMO és DD értékekben nem találtak szignifikáns eltérést a szemcsoportok között. A betegek 28%-nál, akiknél csak a BMO-t tudták értékelni, szignifikánsan kisebb

Bruch membrán nyitottságot találtak a kontroll szemekhez képest, feltételezve ezzel ezen papillák kisebb méretét (195).

Jelen keresztmetszeti tanulmányainkban elsőként vizsgáltuk CRVO és BRVO betegségben a látóidegfő területét SD-OCT készülék segítségével (153, 157). A látóidegfő mért nagyságában (DA) nem találtunk különbséget sem a CRVO-s, sem a BRVO-s betegek érintett és társszeme valamint a korban és nemben illesztett kontrollcsoport szemei között (153, 157).

Korábbi humán tanulmányokban pozitív korrelációt írtak le a tengelyhossz és a papillaméret között, 1 mm-nyi bulbuszhossz növekedés a papilla területének $0,095 \text{ mm}^2$ -rel való növekedését jelentette (159, 196). *Bourne és mtsai* eredményei alapján 1 mm-nyi bulbuszhossz növekedés a papilla területének 3,7 %-kal való növekedését jelentette (197). Mivel korábbi vizsgálatok leírták a látóidegfő mérése során a szem, mint optikai rendszer SD-OCT készülék által mért DA értékeire gyakorolt befolyásoló hatását, és mivel találtunk bulbuszhosszban különbséget az RVO-s és kontroll szemek között, ezért a különböző hosszúságú szemeken mért DA értékek összehasonlítását a Bennett-féle formula segítségével korrigálva ($DA_{\text{korrigált}}$) is elvégeztük (158, 159). A CRVO-s szemek így számított $DA_{\text{korrigált}}$ értékei szignifikánsan kisebbek voltak a társszemek értékeinél, míg a kontroll szemekhez képest csupán szignifikánshoz közeli eltérést találtunk (153).

Korábbi szövettani vizsgálatokból tudjuk, hogy CRVO betegségben a thrombus a lamina cribrosa szintjében vagy ahhoz közel alakul ki (198). A lamina cribrosa szitaszerű, rétegesen felépülő lemezekből áll, extracellularis állományát asztrociták termelik. Kollagénrost tartalma felelős a nyomással szembeni ellenállásért, az elasztikus rostok és a nagy mennyiségű vizet megkötő hialuronsav és proteoglikán tartalom teszi rugalmassá a lamina cribrosát. Az életkor előrehaladtával a lamina cribrosa glikozaminoglikán és hialuronsav mennyisége csökken, a kollagénösszetétel és az elasztikus rostok szerkezete megváltozik, csökken a kollagének oldékonysága, nő a keresztkötések száma (199-202). Mindezen folyamatok következtében a lamina cribrosa az életkor növekedésével merevebbé válik, rugalmassága csökken, a rajta áthaladó erek expanziója még inkább akadályozott lesz, mely fokozhatja az erekben a turbulenciát és hajlamosíthat következményes endothelsejt károsodásra és így véna thrombosis kialakulására (199-201).

A látóidegfő területét és az okulobiometrikus paramétereket vizsgáló tanulmányainkból, másokhoz hasonlóan, mi is kizártuk a glaukómás betegeket (153, 157, 189). Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy a POAG gyakrabban társul nagyobb papillamérettel és nagyobb tengelyhosszal, myopiával (203-205). A glaukóma ismert rizikótényezője a RVO betegségnek, az intraokuláris nyomásnövekedés komprimálhatja a vénafalat és következményes intimaproliferációt eredményez, hajlamosítván retina véna okklúzióra (9). A POAG-gal társuló anatómiai tényezők zavaró hatásának kiküszöbölése céljából az okulobiometrikus paramétereket, papilla területét vizsgáló tanulmányainkban mi is csupán a nem glaukómás betegek adatait értékeltük (153, 157). Érdeemes lenne az esetszám növelésével a tanulmányt kiterjeszteni a glaukómás RVO-s betegekre is, és többváltozós modell segítségével vizsgálni a papillaméret lehetséges befolyásoló szerepét retina véna okklúziós betegeken.

Vizsgálataink egy másik, lehetséges gyengesége, hogy a beteg és kontrollcsoportban az összehasonlítást a szisztémás rizikófaktorok közül csupán az életkorra, a diabetes mellitus és hypertonia betegségekre végeztük el, az egyéb kockázati tényezők (mint pl. hyperlipidémia, emelkedett BMI, hematológiai eltérések, stb.) előfordulását, az RVO kialakulására gyakorolt akkori lehetséges befolyásoló hatását utólagosan nem volt lehetőségünk értékelni.

6. KÖVETKEZTETÉSEK - ÚJ EREDMÉNYEK

1.a. Elsőként végeztünk SDF1-3'G(801)A polimorfizmus vizsgálatot retina véna okklúzió betegségben.

1.b. Azokban a retina véna okklúziós betegekben, akikben érújdonképződéses szövődmény alakult ki, mind az SDF1-3'(801)A allél, mind az SDF1-3'(801)A allélt hordozó genotípusok (AA és AG) előfordulását szignifikánsan nagyobbak találtuk, mint azokban a betegekben, akikben nem alakult ki neovaszcularizációs szövődmény. Az SDF1-3'(801)A allél előfordulása 2,69-szer nagyobb kockázatot, míg az SDF1-3'(801)AA genotípus 6,29-szer nagyobb rizikót jelent a neovaszcularizációs szövődmény kialakulása szempontjából.

1.c. Az SDF1-3'G(801)A polimorfizmus ismerete segíthetne RVO betegségben a prognózis megítélésben.

2.a. Jelen tanulmányainkban elsőként vizsgáltuk unilaterális szemfenéki vénás törzselzáródásos és retinális vénás ágokklúziós szemek különböző szegmenseinek hosszúságát alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai biométerrel.

2.b. A CRVO-s és BRVO-s szemek tengelyhosszát és hátulsó szegmenthosszát szignifikánsan rövidebbnek mértük a korban és nemben illesztett kontrollcsoport szemével összehasonlítva. Mindezek alapján a rövidebb hátulsó szegmenthosszból eredő rövidebb bulbushossz anatómiai predisponáló faktor lehet centrális vénás törzsookklúzió és retinális vénás ágokklúzió betegségekben.

3.a. Jelen tanulmányainkban elsőként vizsgáltuk unilaterális szemfenéki vénás törzselzáródásos és retinális vénás ágokklúziós szemekben a látóidegfő területét SD-OCT készülékkel. Elsőként végeztünk összehasonlítást a betegség által nem érintett társszemekkel és nemben, korban illesztett kontrollok szemével a bulbushosszt is figyelembe vevő Bennett-féle formula segítségével korrigált papilla terület (disc area) kiszámítását követően.

3.b. A CRVO-s szemek Benett-féle kalkulációs formula segítségével számított korrigált papillaterület értéke szignifikánsan kisebb volt a társszemekhez képest. Mindeszek alapján CRVO betegségben a kisebb látóidegfő terület kóroki szerepe felmerülhet.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az ideghártya vénás keringészavarai a vaszkuláris eredetű súlyos látáskárosodás második leggyakoribb okát jelentik, melyek egyik legrettegettebb nemkívánatos szövődménye az okuláris érújdonképződés. Az SDF1 kemokin szerepe ismert és bizonyított az okuláris neovaszkuarizáció kialakulásában. Az SDF1 gén leggyakoribb mutációja, az SDF1-3'(801)A allél hordozása szignifikánsan magasabb SDF1 proteinszinttel jár. Első tanulmányunkban az SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmust vizsgáltuk retina véna okklúziós betegekben, és találtunk összefüggést az SDF1-3'(801)A allél hordozása és betegségben kialakuló neovaszkuarizációs szövődmények előfordulási gyakorisága között. Az SDF1-3'(801)A allél előfordulása 2,69-szer nagyobb, míg az SDF1-3'(801)AA genotípus 6,29-szer nagyobb kockázatot jelentett a neovaszkuarizációs szövődmény kialakulása szempontjából.

A rövidebb bulbushossz szerepe CRVO és BRVO betegségben az elérhető irodalmi adatok alapján ellentmondásos. Jelen tanulmányainkban unilaterális CRVO és BRVO betegségben a szemek különböző szegmenseinek hosszúságát vizsgáltuk alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai biométerrel. A CRVO-s és BRVO-s szemek tengelyhosszát és hátulsó szegmenthosszát szignifikánsan rövidebbnek mértük a korban és nemben illesztett kontrollcsoport szemével összehasonlítva. Mindezek alapján a rövidebb hátulsó szegmenthosszból eredő rövidebb bulbushossz anatómiai predisponáló faktor lehet CRVO és BRVO betegségekben.

A kisebb látóidegfő szerepe szintén vitatott szemfenéki vénás keringészavarokban. Jelen tanulmányainkban féloldali CRVO és BRVO betegségben vizsgáltuk a látóidegfő területét spectral-domain OCT készülékkel. Elvégeztük az összehasonlítást a betegség által nem érintett társszemekkel és nemben, korban illesztett kontrollok szemével a bulbushosszt is figyelembe vevő Bennett-féle formula segítségével korrigált papillaterület kiszámítását követően. A CRVO-s szemek Bennett-féle kalkulációs formula segítségével számított korrigált papillaterület értéke szignifikánsan kisebb volt a társszemekhez képest. Mindezek alapján CRVO betegségben a kisebb látóidegfő terület kóroki szerepe felmerülhet.

8. SUMMARY

Retinal vein occlusion (RVO) is the second most common form of retinal vascular diseases, it may result in permanent vision loss. The most serious complication of RVO is ocular neovascularization. The relevance of *SDF1* in retinal neovascularization has been already highlighted. SDF1-3'G(801)A polymorphism is the most common single nucleotide polymorphism of SDF1 gene, it can cause significant higher SDF1 protein level. The purpose of first study was to evaluate SDF1-3'G(801)A polymorphism in patients with RVO. We found significantly higher frequencies of the SDF1-3'(801)A allele in RVO patients with neovascularization compared to RVO patients without neovascularization. Carrying of SDF1-3'(801)A allele increased the risk of neovascularization complications of RVO by 2.69, the SDF1-3'(801)AA genotype increased the risk of neovascularization complications of RVO by 6,29.

Results of ocular biometric measurements in retinal vein occlusion eyes are still inconclusive and controversial. The aim of our studies was to evaluate the association between ocular biometric measurements and both central (CRVO) and branch retinal vein occlusions (BRVO) using optical low coherence reflectometry. In eyes with RVO, mean axial length and posterior segment length of the affected eyes was significantly shorter comparing with the control eyes. Shorter axial length and posterior segment length might be a potential anatomical predisposing factor for development either of CRVO or BRVO.

Results of optic disc measurements in retinal vein occlusion eyes are still inconclusive and controversial. The aim of our studies was to evaluate the association between optic disc measurements and both unilateral central and branch retinal vein occlusions using spectral domain optical coherence tomography. We compared the corrected disc area of affected and unaffected fellow eyes and control eyes using Bennett's Formula. The corrected disc area of affected CRVO eyes was significantly smaller than those of unaffected fellow eyes. Smaller disc area might be a potential anatomical predisposing factor for the development of CRVO.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Deramo VA, Cox TA, Syed AB, Lee PP, Fekrat S. (2003) Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 121: 1297-1302.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY, International Eye Disease C. (2010) The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117: 313-319 e311.
3. Tourville E, Schachat, A.P. Vascular Occlusive Disease. In: Jousseaume AM, Gardner, T.W., Kirchhof, B., Ryan, S.J. (szerk.), *Retinal vascular disease*. Springer Science Business Media, Heidelberg, 2007: 424-527.
4. Mitchell P, Smith W, Chang A. (1996) Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 114: 1243-1247.
5. Wong TY, Scott IU. (2010) Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*, 363: 2135-2144.
6. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. (2010) Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117: 1094-1101 e1095.
7. Hayreh SS. Branch Retinal Vein Occlusion. In: Hayreh SS (szerk.), *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer International Publishing Switzerland, 2015: 771-821.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. (2000) The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 98: 133-141; discussion 141-133.
9. Hayreh SS. Central retinal vein occlusion. In: Hayreh SS (szerk.), *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer International Publishing Switzerland, 2015: 621-743.
10. Hayreh SS. Hemicentral retinal vein occlusion. In: Hayreh SS (szerk.), *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer International Publishing, Switzerland, 2015: 745-769.

11. Hayreh SS, Zimmerman MB. (2014) Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol*, 132: 13-22.
12. Lang GE, Freissler K. (1992) [Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 201: 234-239.
13. Beaumont PE, Kang HK. (2002) Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*, 86: 572-580.
14. Récsán Z. (2012) Szemfenéki vénás keringészavarok. *Szemészet*, 149: 30-47.
15. Hayreh SS, Zimmerman MB. (2012) Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*, 32: 1553-1565.
16. Hayreh SS, Zimmerman, M.B, McCarthy M.J, Podhajsky P. (2001) Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, 131: 61-77.
17. (1993) Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol*, 111: 1087-1095.
18. (1995) A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*, 102: 1434-1444.
19. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. (1994) Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*, 117: 429-441.
20. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, Cushman M, Wong TY. (2008) Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 4297-4302.
21. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. (2014) Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology*, 121: 1939-1948.
22. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. (2013) A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 120: 362-370.

23. Kolar P. (2014) Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*, 2014: 724780.
24. Ehlers JP, Fekrat S. (2011) Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol*, 56: 281-299.
25. (1993) Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol*, 116: 286-296.
26. (1996) Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 114: 545-554.
27. Bertelsen M, Linneberg A, Rosenberg T, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. (2012) Comorbidity in patients with branch retinal vein occlusion: case-control study. *BMJ*, 345: e7885.
28. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. (2013) Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*, 33: 901-910.
29. Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, Khanal S, Tan S, Thapa SS, van Rens G. (2017) Prevalence, pattern and risk factors of retinal vein occlusion in an elderly population in Nepal: the Bhaktapur retina study. *BMC Ophthalmol*, 17: 162.
30. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. (2008) Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*, 126: 692-699.
31. Shin YU, Cho H, Kim JM, Bae K, Kang MH, Shin JP, Nam E, Kang SW, Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological S. (2016) Prevalence and associated factors of retinal vein occlusion in the Korean National Health and Nutritional Examination Survey, 2008-2012: A cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*, 95: e5185.
32. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Siscovick DS, Sharrett AR. (2005) Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*, 112: 540-547.
33. Hayreh SS. (1994) Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*, 42: 109-132.
34. Goel N, Pangtey B, Thakar M, Raina UK, Ghosh B. (2012) Chronic myeloid leukemia presenting with bilateral central retinal vein occlusion and massive retinal infiltrates. *J AAPOS*, 16: 406-408.

35. Wechsler DZ, Tay TS, McKay DL. (2004) Life-threatening haematological disorders presenting with ophthalmic manifestations. *Clin Exp Ophthalmol*, 32: 547-550.
36. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. (2005) Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 93: 1021-1026.
37. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T. (2010) Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 3205-3209.
38. Napal JJ, Neila S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez JL. (2016) The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*, 109: 97-102.
39. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. (2010) Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 103: 299-305.
40. Yen YC, Weng SF, Chen HA, Lin YS. (2013) Risk of retinal vein occlusion in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*, 97: 1192-1196.
41. Ruhl H, Schroder L, Muller J, Sukhithashvili S, Welz J, Kuhn WC, Oldenburg J, Rudlowski C, Potzsch B. (2014) Impact of hormone-associated resistance to activated protein C on the thrombotic potential of oral contraceptives: a prospective observational study. *PLoS One*, 9: e105007.
42. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzing EE, Dodson PM. (1997) Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*, 11 (Pt 1): 53-56.
43. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. (2012) Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*, 35: 191-205.

44. Vessey MP, Hannaford P, Mant J, Painter R, Frith P, Chappel D. (1998) Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. *Br J Ophthalmol*, 82: 538-542.
45. Onder HI, Kilic AC, Kose SA, Karatas A, Kaya E, Kaya M, Tunc M. (2013) Branch retinal vein occlusion associated with tamoxifen use. *Semin Ophthalmol*, 28: 88-90.
46. Demirci NS, Erdem GU, Ucgun NI, Bozkaya Y, Ozdemir NY, Dogan M, Zengin N. (2019) A rare case: Branch retinal vein occlusion associated with the use of tamoxifen. *J Cancer Res Ther*, 15: 722-724.
47. Gorin MB, Costantino JP, Kulacoglu DN, Demirci FY, Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N. (2005) Is tamoxifen a risk factor for retinal vaso-occlusive disease? *Retina*, 25: 523-526.
48. Feng S, Zhou L, Liu Q, He Q, Liao B, Wei X, Li H, Wang K, Zhu Y. (2018) Are phosphodiesterase type 5 inhibitors associated with increased risk of melanoma?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97: e9601.
49. Hafidi Z, Handor H, Laghmari M, Daoudi R. (2014) Cilioretinal artery and central retinal vein occlusion after sildenafil use. *Emerg Med J*, 31: 535.
50. Pinto LM, Morekar S, Mahashur AA. (2009) Central retinal vein occlusion in a patient after being commenced on sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 51: 249-251.
51. Taki K, Kida T, Fukumoto M, Sato T, Oku H, Ikeda T. (2017) Central Retinal Vein Occlusion in 2 Patients Using Antipsychotic Drugs. *Case Rep Ophthalmol*, 8: 410-415.
52. Agca A, Bayraktar Z, Cakr M, Bayraktar S, Ekinci O, Ylmaz OF. (2008) Central retinal vein occlusion in a young adult during risperidone therapy. *Retin Cases Brief Rep*, 2: 199-201.
53. Yong KC, Kah TA, Ghee YT, Siang LC, Bastion ML. (2011) Branch retinal vein occlusion associated with quetiapine fumarate. *BMC Ophthalmol*, 11: 24.
54. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. (1992) Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*, 99: 509-514.

55. Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, Kass MA, Gordon MO, Ocular Hypertension Treatment Study G. (2010) The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*, 117: 484-488.
56. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. (2004) Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 111: 133-141.
57. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK, 2nd. (1981) Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*, 88: 1095-1101.
58. Sherpa D, Shakya S, Shrestha JK. (2008) Association of primary glaucomas with retinal vein occlusion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 6: 49-54.
59. Vadala G, Zanini A, Favero C, Brogliatti B, Boles Carenini B. (1997) Evaluation of the clinical course of central retinal vein occlusion in eyes with and without glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*, doi:10.1111/j.1600-0420.1997.tb00451.x: 16-17.
60. Vannas S, Tarkkanen A. (1960) Retinal vein occlusion and glaucoma. Tonographic study of the incidence of glaucoma and of its prognostic significance. *Br J Ophthalmol*, 44: 583-589.
61. Browning DJ. Pathophysiology of Retinal Vein Occlusions. In: Browning DJ (szerk.), *Retinal Vein Occlusions: Evidence-based Management*. Springer Science & Business Media, New York, 2012: 33-72.
62. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. (2008) The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 126: 513-518.
63. Kawasaki R, Nagano E, Uno M, Okada M, Kawasaki Y, Kitamura A. (2013) Retinal vascular features associated with risk of branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*, 38: 989-993.
64. (1997) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 115: 486-491.
65. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. (1990) The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 110: 118-123.

66. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. (2010) Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117: 1113-1123 e1115.
67. Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. (1985) Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 103: 1831-1832.
68. Michels RG, Gass JD. (1974) The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 78: OP166-177.
69. (1984) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*, 98: 271-282.
70. (1986) Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 104: 34-41.
71. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. (1983) Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 90: 488-506.
72. Shilling JS, Kohner EM. (1976) New vessel formation in retinal branch vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 60: 810-815.
73. Avunduk AM, Cetinkaya K, Kapicioglu Z, Kaya C. (1997) The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 75: 441-442.
74. Chan CK, Ip MS, Vanveldhuisen PC, Oden NL, Scott IU, Tolentino MJ, Blodi BA, Group SSI. (2011) SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 118: 1364-1372.
75. Evans K, Wishart PK, McGalliard JN. (1993) Neovascular complications after central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*, 7 (Pt 4): 520-524.
76. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z. (1998) The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 105: 776-784.
77. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. (1995) Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina*, 15: 29-33.
78. Servais GE, Thompson HS, Hayreh SS. (1986) Relative afferent pupillary defect in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 93: 301-303.

79. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, Martin JF, Hykin PG. (2002) Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 120: 1644-1650.
80. Sinclair SH, Gragoudas ES. (1979) Prognosis for rubeosis iridis following central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 63: 735-743.
81. Fuller JJ, Mason JO, 3rd, White MF, Jr., McGwin G, Jr., Emond TL, Feist RM. (2003) Retinochoroidal collateral veins protect against anterior segment neovascularization after central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 121: 332-336.
82. Sanborn GE, Magargal LE. (1984) Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 91: 1616-1626.
83. Risau W, Flamme I. (1995) Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 11: 73-91.
84. Flamme I, Risau W. (1992) Induction of vasculogenesis and hematopoiesis in vitro. *Development*, 116: 435-439.
85. Auerbach R, Gilligan B, Lu LS, Wang SJ. (1997) Cell interactions in the mouse yolk sac: vasculogenesis and hematopoiesis. *J Cell Physiol*, 173: 202-205.
86. Kőhidai L. Alapfogalmak. In:Kőhidai L (szerk.), A kemotaxis biológiai és klinikai jelentősége. Semmelweis Egyetem, Budapest, 2012: 18-52.
87. Bogos K. Bevezetés. In:Bogos K (szerk.), A csontvelői eredetű haem-és lymphangiogén endothel progenitor sejtek szerepe tüdőrákokban. . Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola Phd értekezés. , Budapest, 2009: 11-36.
88. Jain RK, Schlenger K, Hockel M, Yuan F. (1997) Quantitative angiogenesis assays: progress and problems. *Nat Med*, 3: 1203-1208.
89. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. (1997) Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 275: 964-967.
90. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. (1997) AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*, 90: 5002-5012.

91. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. (2001) Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*, 7: 430-436.
92. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T. (1999) Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*, 5: 434-438.
93. Gao F, Hou H, Liang H, Weinreb RN, Wang H, Wang Y. (2016) Bone marrow-derived cells in ocular neovascularization: contribution and mechanisms. *Angiogenesis*, 19: 107-118.
94. Ozerdem U, Alitalo K, Salven P, Li A. (2005) Contribution of bone marrow-derived pericyte precursor cells to corneal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 3502-3506.
95. Hou HY, Wang YS, Xu JF, Wang YC, Liu JP. (2006) The dynamic conduct of bone marrow-derived cells in the choroidal neovascularization microenvironment. *Curr Eye Res*, 31: 1051-1061.
96. Li Calzi S, Neu MB, Shaw LC, Kielczewski JL, Moldovan NI, Grant MB. (2010) EPCs and pathological angiogenesis: when good cells go bad. *Microvasc Res*, 79: 207-216.
97. Grant MB, May WS, Caballero S, Brown GA, Guthrie SM, Mames RN, Byrne BJ, Vaught T, Spoerri PE, Peck AB, Scott EW. (2002) Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med*, 8: 607-612.
98. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Verbeke H, Van Damme J, Geboes K. (2011) Circulating bone-marrow-derived endothelial precursor cells contribute to neovascularization in diabetic epiretinal membranes. *Acta Ophthalmol*, 89: 222-228.
99. Hou HY, Liang HL, Wang YS. (2011) Bone marrow-derived cells in neovascular age-related macular degeneration: contribution and potential application. *Ophthalmic Res*, 45: 1-4.

100. Campochiaro PA. (2013) Ocular neovascularization. *J Mol Med (Berl)*, 91: 311-321.
101. Dejonckheere E, Vandenbroucke RE, Libert C. (2011) Matrix metalloproteinases as drug targets in ischemia/reperfusion injury. *Drug Discov Today*, 16: 762-778.
102. Nagy B. Bevezetés. In: Nagy B (szerk.), A mátrix metalloproteinázok és szöveti inhibitoraik változása szisztémás gyulladós és revaszkularizációs kórképekben Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Doktori Iskola Phd értekezés., Pécs, 2017: 1-27.
103. Huang PH, Chen YH, Wang CH, Chen JS, Tsai HY, Lin FY, Lo WY, Wu TC, Sata M, Chen JW, Lin SJ. (2009) Matrix metalloproteinase-9 is essential for ischemia-induced neovascularization by modulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1179-1184.
104. Zhang ZX, Wang YS, Shi YY, Hou HY, Zhang C, Cai Y, Dou GR, Yao LB, Li FY. (2011) Hypoxia specific SDF-1 expression by retinal pigment epithelium initiates bone marrow-derived cells to participate in Choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model. *Curr Eye Res*, 36: 838-849.
105. Butler JM, Guthrie SM, Koc M, Afzal A, Caballero S, Brooks HL, Mames RN, Segal MS, Grant MB, Scott EW. (2005) SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest*, 115: 86-93.
106. Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, Springer T, Gutierrez-Ramos JC. (1997) The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34⁺ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34⁺ progenitors to peripheral blood. *J Exp Med*, 185: 111-120.
107. Glass TJ, Lund TC, Patrinostró X, Tolar J, Bowman TV, Zon LI, Blazar BR. (2011) Stromal cell-derived factor-1 and hematopoietic cell homing in an adult zebrafish model of hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 118: 766-774.
108. Sahin AO, Buitenhuis M. (2012) Molecular mechanisms underlying adhesion and migration of hematopoietic stem cells. *Cell Adh Migr*, 6: 39-48.
109. De La Luz Sierra M, Yang F, Narazaki M, Salvucci O, Davis D, Yarchoan R, Zhang HH, Fales H, Tosato G. (2004) Differential processing of stromal-derived factor-1alpha and stromal-derived factor-1beta explains functional diversity. *Blood*, 103: 2452-2459.

110. Butler JM. (2006) Introduction and background. In: Role of stromal cell-derived factor-1 in proliferative retinopathy. A dissertation presented to the graduate school of the university of Florida in partial fulfillment of the requirements for the degree of doctor of philosophy., Florida
111. Youn SW, Lee SW, Lee J, Jeong HK, Suh JW, Yoon CH, Kang HJ, Kim HZ, Koh GY, Oh BH, Park YB, Kim HS. (2011) COMP-Ang1 stimulates HIF-1 α -mediated SDF-1 overexpression and recovers ischemic injury through BM-derived progenitor cell recruitment. *Blood*, 117: 4376-4386.
112. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC. (2004) Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*, 10: 858-864.
113. Sun X, Cheng G, Hao M, Zheng J, Zhou X, Zhang J, Taichman RS, Pienta KJ, Wang J. (2010) CXCL12 / CXCR4 / CXCR7 chemokine axis and cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*, 29: 709-722.
114. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. (1996) In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 225: 485-488.
115. Wang GL, Semenza GL. (1993) Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem*, 268: 21513-21518.
116. Berki T BF, Szabó M, Talabér G, Varcza Z. . Általános jelátviteli mechanizmusok. In: Berki T BF, Szabó M, Talabér G, Varcza Z. (szerk.), *Jelátvitel (Orvosi biotechnológia)*. Digitális tankönyvtár. Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2011.
117. Teicher BA, Fricker SP. (2010) CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 16: 2927-2931.
118. Burger M, Glodek A, Hartmann T, Schmitt-Graff A, Silberstein LE, Fujii N, Kipps TJ, Burger JA. (2003) Functional expression of CXCR4 (CD184) on small-cell lung cancer cells mediates migration, integrin activation, and adhesion to stromal cells. *Oncogene*, 22: 8093-8101.

119. Cardones AR, Murakami T, Hwang ST. (2003) CXCR4 enhances adhesion of B16 tumor cells to endothelial cells in vitro and in vivo via beta(1) integrin. *Cancer Res*, 63: 6751-6757.
120. Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Reca R, Marquez LA, Christofidou-Solomidou M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. (2001) The SDF-1-CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells. *Stem Cells*, 19: 453-466.
121. Rafii S, Heissig B, Hattori K. (2002) Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors. *Gene Ther*, 9: 631-641.
122. Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelier F. (2005) The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem*, 280: 35760-35766.
123. Zhu Y, Murakami F. (2012) Chemokine CXCL12 and its receptors in the developing central nervous system: emerging themes and future perspectives. *Dev Neurobiol*, 72: 1349-1362.
124. Naumann U, Cameroni E, Pruenster M, Mahabaleshwar H, Raz E, Zerwes HG, Rot A, Thelen M. (2010) CXCR7 functions as a scavenger for CXCL12 and CXCL11. *PLoS One*, 5: e9175.
125. Uto-Konomi A, McKibben B, Wirtz J, Sato Y, Takano A, Nanki T, Suzuki S. (2013) CXCR7 agonists inhibit the function of CXCL12 by down-regulation of CXCR4. *Biochem Biophys Res Commun*, 431: 772-776.
126. Cojoc M, Peitzsch C, Trautmann F, Polishchuk L, Telegeev GD, Dubrovskaya A. (2013) Emerging targets in cancer management: role of the CXCL12/CXCR4 axis. *Onco Targets Ther*, 6: 1347-1361.
127. Odent Grigorescu G, Rosca AM, Preda MB, Tutuianu R, Simionescu M, Burlacu A. (2017) Synergic effects of VEGF-A and SDF-1 on the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *J Tissue Eng Regen Med*, 11: 3241-3252.
128. Liang Z, Brooks J, Willard M, Liang K, Yoon Y, Kang S, Shim H. (2007) CXCR4/CXCL12 axis promotes VEGF-mediated tumor angiogenesis through Akt signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 359: 716-722.

129. Du LL, Liu P. (2016) CXCL12/CXCR4 axis regulates neovascularization and lymphangiogenesis in sutured corneas in mice. *Mol Med Rep*, 13: 4987-4994.
130. Lai P, Li T, Yang J, Xie C, Zhu X, Xie H, Ding X, Lin S, Tang S. (2008) Upregulation of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) expression in microvasculature endothelial cells in retinal ischemia-reperfusion injury. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246: 1707-1713.
131. Chen LY, Zhuo YH, Li YH, Huang XH, Zhang JL, Li SY, Wang XG, Lu L. (2010) Expression of stromal cell-derived factor-1 in diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl)*, 123: 984-988.
132. Sonmez K, Drenser KA, Capone A, Jr., Trese MT. (2008) Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 115: 1065-1070 e1061.
133. Ki IY, Arimura N, Noda Y, Yamakiri K, Doi N, Hashiguchi T, Maruyama I, Shimura M, Sakamoto T. (2007) Stromal-derived factor-1 and inflammatory cytokines in retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*, 32: 1065-1072.
134. Luan B, Han Y, Zhang X, Kang J, Yan C. (2010) Association of the SDF1-3'A polymorphism with susceptibility to myocardial infarction in Chinese Han population. *Mol Biol Rep*, 37: 399-403.
135. Colobran R, Pujol-Borrell R, Armengol MP, Juan M. (2007) The chemokine network. II. On how polymorphisms and alternative splicing increase the number of molecular species and configure intricate patterns of disease susceptibility. *Clin Exp Immunol*, 150: 1-12.
136. Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Kawamoto K, Dahiya AV, Suehiro Y, Tanaka Y, Dahiya R. (2007) CXCL12 G801A polymorphism is a risk factor for sporadic prostate cancer susceptibility. *Clin Cancer Res*, 13: 5056-5062.
137. Ide A, Kawasaki E, Abiru N, Sun F, Fukushima T, Takahashi R, Kuwahara H, Fujita N, Kita A, Oshima K, Uotani S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Kawabata Y, Fujisawa T, Ikegami H, Eguchi K. (2003) Stromal-cell derived factor-1 chemokine gene variant is associated with type 1 diabetes age at onset in Japanese population. *Hum Immunol*, 64: 973-978.
138. Dubois-Laforgue D, Hendel H, Caillat-Zucman S, Zagury JF, Winkler C, Boitard C, Timsit J. (2001) A common stromal cell-derived factor-1 chemokine gene

- variant is associated with the early onset of type 1 diabetes. *Diabetes*, 50: 1211-1213.
139. Warchol T, Lianeri M, Lacki JK, Jagodzinski PP. (2010) SDF1-3' G801A polymorphisms in Polish patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*, 37: 3121-3125.
 140. Amara S, Domenech J, Jenhani F. (2010) Stromal cell-derived factor 1 polymorphism in patients infected with HIV and implications for AIDS progression in Tunisia. *HIV AIDS (Auckl)*, 2: 203-209.
 141. Tiensiwakul P. (2002) Stromal cell-derived factor (SDF) 1-3'A polymorphism and sequences in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 20: 61-65.
 142. Riabov GS, Kazennova EV, Bobkov AF. (2002) [Frequencies of the CCR2-64I and SDF1-3'A alleles associated with progression of the HIV-1 disease in healthy individuals from Moscow]. *Genetika*, 38: 278-280.
 143. Gu XL, Ma N, Xiang DC, Huang J, Dong ZH, Lei HY, Ding R, Gong ZH, Wen YF, Qiu J, Ma L. (2014) Polymorphism of stromal cell-derived factor-1 selectively upregulates gene expression and is associated with increased susceptibility to coronary artery disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 443: 932-937.
 144. Razmkhah M, Talei AR, Doroudchi M, Khalili-Azad T, Ghaderi A. (2005) Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) alleles and susceptibility to breast carcinoma. *Cancer Lett*, 225: 261-266.
 145. Razmkhah M, Doroudchi M, Ghayumi SM, Erfani N, Ghaderi A. (2005) Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) gene and susceptibility of Iranian patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 49: 311-315.
 146. de Oliveira Cavassin GG, De Lucca FL, Delgado Andre N, Covas DT, Pelegrinelli Fungaro MH, Voltarelli JC, Watanabe MA. (2004) Molecular investigation of the stromal cell-derived factor-1 chemokine in lymphoid leukemia and lymphoma patients from Brazil. *Blood Cells Mol Dis*, 33: 90-93.
 147. Djuric Z, Sharei V, Rudofsky G, Morcos M, Li H, Hammes HP, Nawroth PP, Bierhaus A, Humpert PM, Jonas JB. (2010) Association of homozygous SDF-1 3'A genotype with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, 47: 79-82.

148. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, Global Diabetic Retinopathy Project G. (2003) Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110: 1677-1682.
149. Aissopou EK, Papathanassiou M, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tentolouris N, Theodossiadis PG, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Protogerou AD. (2015) The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *J Hypertens*, 33: 2303-2309.
150. Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, Lenart L, Lesch B, Nagy ZZ, Fekete A, Recsan Z. (2016) Stromal Cell-Derived Factor 1 Polymorphism in Retinal Vein Occlusion. *PLoS One*, 11: e0166544.
151. Khalid S, Hanif R. (2017) Association of rs1801157 single nucleotide polymorphism of CXCL12 gene in breast cancer in Pakistan and in-silico expression analysis of CXCL12-CXCR4 associated biological regulatory network. *PeerJ*, 5: e3822.
152. de Oliveira KB, Guembarovski RL, Oda JM, Mantovani MS, Carrera CM, Reiche EM, Voltarelli JC, da Silva do Amaral Herrera AC, Watanabe MA. (2011) CXCL12 rs1801157 polymorphism and expression in peripheral blood from breast cancer patients. *Cytokine*, 55: 260-265.
153. Szigeti A, Ecsedy, M., Schneider, M., Horváth, H., Lesch, B., Nagy, ZZs., Récsán, Zs. (2017) Oculobiometrikus paraméterek szemfenéki vénás törzselzáródásban. *Szemészet*, 154: 91-96.
154. Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZ, Recsan Z. (2015) Association between retinal vein occlusion, axial length and vitreous chamber depth measured by optical low coherence reflectometry. *BMC Ophthalmol*, 15: 45.
155. Garas A, Vargha P, Hollo G. (2011) Automatic, operator-adjusted, and manual disc-definition for optic nerve head and retinal nerve fiber layer measurements with the RTVue-100 optical coherence tomograph. *J Glaucoma*, 20: 80-86.
156. Iverson SM, Sehi M. (2013) The comparison of manual vs automated disc margin delineation using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)*, 27: 1180-1187.

157. Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZ, Reccsan Z. (2015) Optic disc morphology in unilateral branch retinal vein occlusion using spectral domain optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*, 15: 178.
158. Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. (1994) Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 232: 361-367.
159. Leung CK, Cheng AC, Chong KK, Leung KS, Mohamed S, Lau CS, Cheung CY, Chu GC, Lai RY, Pang CC, Lam DS. (2007) Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48: 3178-3183.
160. Colobran R, Pujol-Borrell R, Armengol MP, Juan M. (2007) The chemokine network. I. How the genomic organization of chemokines contains clues for deciphering their functional complexity. *Clin Exp Immunol*, 148: 208-217.
161. Yousry S, Shahin, G., El Demerdash, D., El Husseiny, N. (2015) SDF-1(CXCL12) polymorphisms in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a pilot study. . *Comp Clin Pathol*, 24: 1535–1540.
162. Santiago JG, Walia S, Sun JK, Cavallerano JD, Haddad ZA, Aiello LP, Silva PS. (2014) Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central vein occlusion. *Eye (Lond)*, 28: 259-268.
163. Funderburk RL, Feinberg EB. (1989) Diabetes as a risk factor for retinal neovascularization in retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*, 21: 65-66.
164. Mansour AM, Walsh JB, Goldberger S, Henkind P. (1992) Role of diabetes mellitus on the natural history of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 204: 57-62.
165. Ariturk N, Oge Y, Erkan D, Sullu Y, Mohajery F. (1996) Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol*, 80: 633-636.
166. Timmerman EA, de Lavalette VW, van den Brom HJ. (1997) Axial length as a risk factor to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 17: 196-199.
167. Simons BD, Brucker AJ. (1997) Branch retinal vein occlusion. Axial length and other risk factors. *Retina*, 17: 191-195.
168. Bandello F, Tavola A, Pierro L, Modorati G, Azzolini C, Brancato R. (1998) Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica*, 212: 133-135.

169. Kir E, Tulin Berk A, Osman Saatci A, Kaynak S, Ergin MH. (1997) Axial length and hyperopia in eyes with retinal vein occlusions. *Int Ophthalmol*, 21: 209-211.
170. Cekic O, Totan Y, Aydin E, Pehlivan E, Hilmioglu F. (1999) The role of axial length in central and branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*, 30: 523-527.
171. Goldstein M, Leibovitch I, Varssano D, Rothkoff L, Feitt N, Loewenstein A. (2004) Axial length, refractive error, and keratometry in patients with branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 14: 37-39.
172. Mehdizadeh MG, V. Ashraf, H., Mehryar, M. . (2005) Relationship between retinal vein occlusion and axial length of the eye. *Asian J Ophthalmol*, 7: 146–148.
173. Brown MM, Brown GC, Menduke H. (1990) Central retinal vein obstruction and axial length. *Ophthalmic Surg*, 21: 623-624.
174. Moghimi S, Mirshahi A, Lasheie A, Maghsoudipour M, Beheshtnejaad A. (2007) Biometric indices evaluation in central retinal vein occlusion using partial coherence laser interferometry. *Eur J Ophthalmol*, 17: 383-387.
175. Gupta RC, Mengi, R.K. (2010) To study the relationship between the axial length of the eye ball and the retinal vein occlusion. . *J K Sc*, 12: 180-183.
176. Tsai SC, Chen, H.Y., Chen, C.Y. . (2003) Relationship between retinal vein occlusion and axial length. *Kaohsiung J Med Sci*, 19: 453-457.
177. Mirshahi A, Moghimi, S., Rajai, M.T. . (2005) Central retinal vein occlusion: role of axial length. *Asian J Ophthalmol*, 7: 149-151.
178. Ueda T, Nawa Y, Hara Y. (2006) Relationship between the retinal thickness of the macula and the difference in axial length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244: 498-501.
179. Attas-Fox L, Zadok D, Gerber Y, Morad Y, Eting E, Benamou N, Pras E, Segal O, Avni I, Barkana Y. (2007) Axial length measurement in eyes with diabetic macular edema: a-scan ultrasound versus IOLMaster. *Ophthalmology*, 114: 1499-1504.
180. Rajan MS, Bunce C, Tuft S. (2008) Interocular axial length difference and age-related cataract. *J Cataract Refract Surg*, 34: 76-79.

181. Jabbour J, Irwig L, Macaskill P, Hennessy MP. (2006) Intraocular lens power in bilateral cataract surgery: whether adjusting for error of predicted refraction in the first eye improves prediction in the second eye. *J Cataract Refract Surg*, 32: 2091-2097.
182. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. (2004) Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 2660-2665.
183. Jonas JB, Jonas RA, Jonas SB, Panda-Jonas S. (2012) Lamina cribrosa thickness correlated with peripapillary sclera thickness. *Acta Ophthalmol*, 90: e248-250.
184. Jonas JB, Kutscher JN, Panda-Jonas S, Hayreh SS. (2016) Lamina cribrosa thickness correlated with posterior scleral thickness and axial length in monkeys. *Acta Ophthalmol*, 94: e693-e696.
185. Saito H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M, Wakakura M. (2008) Optic disc and peripapillary morphology in unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and age- and refraction-matched normals. *Ophthalmology*, 115: 1585-1590.
186. Citirik M, Sonmez K, Simsek T, Unal M. (2012) Optic disk analysis with heidelberg retina tomography in patients with branch retinal vein occlusion. *Retina*, 32: 985-989.
187. Lee KE, Klein BE, Klein R, Meuer SM. (2007) Association of retinal vessel caliber to optic disc and cup diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48: 63-67.
188. Xu L, You QS, Jonas JB. (2010) Central corneal thickness and retinal vein occlusions: the Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248: 759-760.
189. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky PA. (2012) Retinal vein occlusion and the optic disk. *Retina*, 32: 2108-2118.
190. Mansour AM. (1989) Optic disc size in branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*, 21: 367-369.
191. Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. (2006) The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 141: 859-862.

192. Ravalico G, Battaglia Parodi M. (1991) Cup/disk ratio in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 203: 53-56.
193. Actis AG, Belli L, Dall'orto L, Penna R, Brogliatti B, Rolle T. (2013) Morphology of optic disc through heidelberg retina tomograph in retinal vein occlusions alone or in combination with primary open angle glaucoma. *Open Ophthalmol J*, 7: 34-41.
194. Chan EW, Wong TY, Liao J, Cheung CY, Zheng YF, Wang JJ, Mitchell P, Loon SC, Saw SM, Aung T, Cheng CY. (2013) Branch retinal vein occlusion and optic nerve head topographic parameters: the Singapore Indian eye study. *Br J Ophthalmol*, 97: 611-616.
195. Longo A, Avitabile T, Uva MG, Bonfiglio V, Russo A, Toro MD, Gagliano C, Fallico M, Reibaldi M. (2017) Optic nerve head in central retinal vein occlusion by spectral-domain OCT. *Eur J Ophthalmol*, 27: 485-490.
196. Oliveira C, Harizman N, Girkin CA, Xie A, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. (2007) Axial length and optic disc size in normal eyes. *Br J Ophthalmol*, 91: 37-39.
197. Bourne RR, Foster PJ, Bunce C, Peto T, Hitchings RA, Khaw PT, Seah SK, Garway-Heath DF. (2008) The morphology of the optic nerve head in the Singaporean Chinese population (the Tanjong Pagar study): part 1--Optic nerve head morphology. *Br J Ophthalmol*, 92: 303-309.
198. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. (1981) Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*, 1: 27-55.
199. Albon J, Karwatowski WS, Avery N, Easty DL, Duance VC. (1995) Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*, 79: 368-375.
200. Albon J, Karwatowski WS, Easty DL, Sims TJ, Duance VC. (2000) Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*, 84: 311-317.
201. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. (2000) Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol*, 84: 318-323.

202. Holló G. A látóidegfő extracellularis anyagának változása glaucomában. In:Holló G (szerk.), Glaucoma: kórtan és klinikum. Inthera, Budapest, 1997: 45-48.
203. Tekeli O, Savku E, Abdullayev A. (2016) Optic disc area in different types of glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 9: 1134-1137.
204. Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, Volcker HE. (1992) Are large optic nerve heads susceptible to glaucomatous damage at normal intraocular pressure? A three-dimensional study by laser scanning tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 230: 552-560.
205. Perera SA, Wong TY, Tay WT, Foster PJ, Saw SM, Aung T. (2010) Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 128: 900-905.

10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

10.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZs, Récsán Zs. (2015) Association between retinal vein occlusion, axial length and vitreous chamber depth measured by optical low coherence reflectometry. BMC Ophthalmology, 15:45. DOI 10.1186/s12886-015-0031-1. **IF: 1,238**

Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZs, Récsán Zs. (2015) Optic disc morphology in unilateral branch retinal vein occlusion using spectral domain optical coherence tomography. BMC Ophthalmol, 15(1):178. doi: 10.1186/s12886-015-0165-1. **IF: 1,238**

Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, Lénárt L, Lesch B, Nagy ZZs, Fekete A, Récsán Zs. (2016) Stromal Cell-Derived Factor 1 Polymorphism in Retinal Vein Occlusion. PLoS One, 11(11):e0166544. doi: 10.1371/journal.pone.0166544. eCollection 2016. **IF: 2,806**

Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, Horváth H, Lesch B, Nagy ZZs, Récsán Zs. (2017) Oculobiometrikus paraméterek szemfenéki vénás törzselzáródásban. Szemészet, 154(2): 91-96.

10.2. Egyéb közlemények

Szigeti A, Fodor M, Németh J. (2009) Unusual form of esotropia: divergence weakness. SE Eur J Ophthalmol, 1 (1-2): 36-40.

Szigeti A, Németh J, Vámos R. (2010) Reduced retinal nerve fiber layer in morning glory disc anomaly. SE Eur J Ophthalmol, 2:(3-4): 43-49.

Ecsedy M, Varsányi B, **Szigeti A**, Szrnka Gy., Németh J, Récsán Zs. (2011) Assess of color vision function by electrophysiological method in children with a history of preterm birth. *Documenta Ophthalmologica*, 122: 141–148. DOI 10.1007/s10633-011-9268-z

IF: 2,107

Szigeti A. A látóélesség meghatározásának módszerei. (2011) *Orvosképzés*, 86 (4):390-391.

Szigeti A, Fodor M. (2007) Divergenciagyengeség. *Szemészet*, 144: 137-140.

Szigeti A, Hargitai J, Korányi K, Szamosi A. (2009) Orbitalis myositis és Crohn betegség. *Szemészet*, 146: 53-57.

Vámos R, **Szigeti A**, Lesch B, Varsányi B, Farkas Á. (2010) X-kromoszómához kötött, gyermekkorban kezdődő, nyctalopiával járó retina disztrófiák differenciáldiagnosztikája. *Szemészet*, 147: (2) 85-93.

Ecsedy M, Varsányi B, **Szigeti A**, Németh J, Récsán Zs. (2011) Enyhe fokú csapkárosodás volt koraszülött gyermekekben. *Szemészet*, 148: 155-160.

Szigeti A, Kránitz K, Takacs AI, Miháltz K, Knorz MC, Nagy ZZs. (2012) Comparison of Long-term Visual Outcome and IOL Position With a Single-optic Accommodating IOL After 5.5- or 6.0-mm Femtosecond Laser Capsulotomy. *J Refract Surg*, 28(9): 609-613.

IF: 2,474

Szigeti A, Bodrogi L, Fodor M. (2012) Esophoria, hypermetropia és chorioidea redők háttérben primer opticus hüvely meningocele. *Szemészet*, 149: (3) 103-107.

Szigeti A, Récsán Zs. (2012) Felnőttkorban diagnosztizált Coats-betegség. *Szemészet*, 149: (4) 9-15.

Szigeti A, Tátrai E, Szamosi A, Vargha P, Nagy ZZs, Németh J, Delia Cabrera DeBuc, Somfai GM. (2014) A Morphological Study of Retinal Changes in Unilateral Amblyopia Using Optical Coherence Tomography Image Segmentation. *PLoS ONE*, 9(2): e88363.

IF: 3,234

Ecsedy M, Kovacs I, Mihaltz K, Recsan Z, **Szigeti A**, Juhasz E, Nemeth J, Nagy ZZs. (2014) Scheimpflug imaging for long-term evaluation of optical components in Hungarian children with a history of preterm birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 51(4): 235–41. **IF: 0,745**

Szigeti A, Tátrai E, Varga BE, Szamosi A, DeBuc DC, Nagy ZZ, Németh J, Somfai GM. (2015) The Effect of Axial Length on the Thickness of Intraretinal Layers of the Macula. *PLoS One*, 6: 10(11):e0142383. **IF: 3,057**

Tóth G, Kránitz K, **Szigeti A**, Sándor GL, Juhász É, Kiss HJ, Nagy Z Zs. (2015) Comparison of diffractive-refractive multifocal and accommodating intraocular lenses. *SEEJO*, 1 (1): 7-10.

Szigeti A, Szamosi A. (2015) Bakteriális kötőhártya-gyulladás gyermekkorban. *Gyermekorvos Továbbképzés*, 14 (3): 129-133.

Szamosi A, **Szigeti A**, Nagy ZZs. (2016) A kötőhártya-gyulladások fajtái és kezelésük. *Háziorvos továbbképző szemle*, 21 (4): 238-241.

Maka E, **Szigeti A**. (2016) A gyermekkori szürkehályog típusai. *Mária utcai füzetek*. 2 (2): 8-11.

Maka E, **Szigeti A**. (2016) A szemlencse helyhagyása gyermekkorban. *Mária utcai füzetek*, 2:(2) 12-13.

Tóth G, **Szigeti A**, Maka E. (2016) A preoperatív időszak feladatai: Általános kivizsgálás. *Mária utcai füzetek*, 2 (2): 14-15.

Tóth G, **Szigeti A**, Maka E. (2016) A preoperatív időszak feladatai: Szemészeti vizsgálatok. *Mária utcai füzetek*, 2:(2): 16-17.

Lukáts O, **Szigeti A**. A könnytermelő és elvezető rendszer betegségei. In: Tulassay T (szerk.) *Klinikai gyermekgyógyászat*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2016: 788.

Szamosi A, **Szigeti A**. Strabismus. Tulassay T (szerk.) *Klinikai gyermekgyógyászat*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2016: 785-786.

Szamosi A, **Szigeti A**. A conjunctiva betegségei. Tulassay T (szerk.) Klinikai gyermekgyógyászat. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2016: 788-789.

Maka E, **Szigeti A**, Resch M, Nagy ZZs, Récsán Zs. (2017) A koraszülöttek ideghártyaelváltozásának szűrése, kezelése és az utógondozás. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 22:(2): 97-101.

Maka E, **Szigeti A**, Nagy ZZs. (2017) A retinoblastoma felismerése. Házi orvos Továbbképző Szemle, 22:(6): 353-355.

Németh O, Zsidegh P, **Szigeti A**, Tapasztó B, Nagy ZZs, Maka E. (2017) Kétoldali gyermekkori progresszív rövidlátás és lencsediszlokáció. Homocisztinúria egy esete. Szemészet, 154:(3): 154-157.

Szigeti A, Csákány B. A látóélesség vizsgálata. In: Nagy Z Zs (szerk.) Gyermekszemészet. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2017: 30-33.

Szigeti A. Az emmetropizáció folyamata. In: Nagy Z Zs (szerk.) Gyermekszemészet. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2017: 65-66.

Szigeti A. Exotropia. In: Nagy Z Zs (szerk.) Gyermekszemészet. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2017: 86-88.

Szigeti A, Csidey M, Takács ÁI, Antus Zs, Lukáts O, Bausz M, Imre L, Szamosi A, Nagy ZZs, Maka E. (2018) Ektodermális diszplázia szindróma szemészeti vonatkozásai gyermekkorban. Szemészet, 155:(1): 20-28.

Ecsedy M, Horváth H, Kovács I, Sándor G, **Szigeti A**, Nagy ZZs, Zsolt, Récsán Zs. (2018) Vénás elzáródást követő érújdonképződéses szövődmények alakulása anti-VEGF-kezelés alkalmazásakor. Szemészet, 155:(2) 98-102.

Kun L, **Szigeti A**, Bausz M, Nagy ZZs, Maka E. (2018) Preoperative biometry data of eyes with unilateral congenital cataract. JCRS, 44:(10): 1198-1202. **IF: 2,238**

DeBuc DC, Tian J, **Szigeti A**, Tátrai E, Varga BE, Somfai GM. (2019) Diagnostic Capability of Optical Coherence Tomography Based Quantitative Analysis for Various

Eye Diseases and Additional Factors Affecting Morphological Measurements. In: Chen, Haoyu SF; Chen X. Retinal Optical Coherence Tomography Image Analysis. Springer Singapore, Chapter 6: 131-167.

Nagy Z Zs, Bausz M, Knézy K, Lesch B, Lukáts O, Maka E, Récsán Zs, Szamosi A, **Szigeti A**, Jenei E, Nemechné P G, Pappné P K. A legfontosabb szemészeti betegségek. In: Alberth M, Nemes J, Ujhelyi E (szerk.) A korszerű gyermekellátás és - ápolás kézikönyve 2. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2020: 1143-1177.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom Récsán Zsuzsanna Tanárnőnek, témavezetőmnek, hogy PhD hallgatójaként mindenben támogatott, értékes szakmai és kutatási tapasztalataival, tanácsaival segített, mindvégig bíztatott.

Köszönettel tartozom Fekete Andrea docensnőnek, a SE-MTA Lendület Diabétesz Kutatócsoport vezetőjének és Bernáth Máriának, hogy a SE I. Gyermekklinika Anyagcsere laborjában lehetőséget teremtettek a DNS izolálás és SDF1-3'G(801)A génpolimorfizmus vizsgálatának megtanulására, és a laborvizsgálatok elvégzésére.

Köszönöm Nagy Zoltán Zsolt Professzor Úrnak, a Szemészeti Klinika igazgatójának támogatását és folyamatos érdeklődését a munkám iránt.

Köszönöm Süveges Ildikó Professzornőnek, a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola programvezetőjének, hogy a Szemészet programban PhD hallgatóként részt vehettem.

Köszönöm Ecsedy Mónika, Schneider Miklós, Lesch Balázs, Filkorn Tamás kollégáimnak szakmai tanácsaikat, és hogy számíthattam rájuk.

Köszönöm Jenei Erikának és Szeteyné Takács Piroskának a műszeres vizsgálatokban nyújtott segítségét.

Hálásan köszönöm Ancsin Zoltánné Gizinek és Varga Lászlóné Évikének a betegek irányításával és a kutatással kapcsolatos adminisztrációban nyújtott hallatlan sok segítségét, valamint a Szemklinika minden dolgozójának segítségét.

Köszönettel tartozom Egyetemünknek, hogy a „Simmelweis Klinikusi Kutatói ösztöndíj” elnyerésével támogatás kaphattam munkánk megvalósításához, publikálásához és kongresszusokon való prezentálásához.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni a családomnak, legfőképpen Jánosnak, a férjemnek és gyermekeimnek, Máténak és Vincének a megértést, időt és türelmet, amit tőlük kaptam. Nélkülük ez a munka nem jöhetett volna létre.