

# Ocular Ischemic Syndrome

---

**Tanyatuth Padungkiatsagul, MD\***

*\*Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400 Thailand*

## **Abstract**

Ocular ischemic syndrome (OIS) is a rare, but visual-threatening, condition comprise of a spectrum of clinical findings resulting from chronic ocular hypoperfusion. Establishing an accurate diagnosis is challenging due to its variable presentations. OIS usually signifies underlying carotid occlusive disease and may be its sole clinical presentation. Other etiologies that cause reduce blood flow to the orbital area may also responsible for OIS. Majority of the patients experience visual loss and orbital pain. Ocular manifestations include iris neovascularization, iris atrophy and characteristic posterior segment findings such as dilated retinal veins, mid-periphery retinal hemorrhages, microaneurysms and optic disc neovascularization. Carotid artery imaging and fundus fluorescein angiography assist establishing the diagnosis of ocular ischemic syndrome. Apart from ocular manifestations, affected patients are also at risk for cerebral and cardiovascular morbidities. Timely diagnosis and proper multidisciplinary team treatment are crucial not only to visual prognosis but also to patient survival. This review article presents the current knowledge on ocular ischemic syndrome.

**Keywords:** carotid artery occlusion, carotid artery imaging, chronic ocular hypoperfusion, ocular ischemic syndrome (J Thai Stroke Soc. 2019;18(1):42-58)

---

*Corresponding author: Tanyatuth Padungkiatsagul, MD (E-mail: blu\_c16@hotmail.com, tpadungkiatsagul@gmail.com)*

*Received 18 February 2019 Revised 13 March 2019 Accepted 28 March 2019*

# Ocular Ischemic Syndrome

นพ.ธัญญทัต ผดุงเกียรติสกุล\*

\*ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

## บทคัดย่อ

ภาวะ ocular ischemic syndrome (OIS) แม้จะเป็นภาวะที่พบได้น้อยแต่มีส่งผลให้สูญเสียการมองเห็นอย่างรุนแรง อาการและอาการแสดงต่าง ๆ ของภาวะดังกล่าวเป็นผลมาจาก chronic ocular hypoperfusion ความแตกต่างของอาการแสดงที่นำมาในผู้ป่วยแต่ละรายส่งผลให้การวินิจฉัยภาวะ OISทำได้ยาก ภาวะ OIS เป็นสัญญาณสำคัญบ่งถึง carotid occlusive disease รวมถึงความผิดปกติทางตาอาจเป็นเพียงอาการแสดงเพียงอย่างเดียวของโรคดังกล่าว อย่างไรก็ตามยังคงมีสาเหตุอื่น ๆ ที่ส่งผลให้เกิดภาวะ OIS ได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการการตามัว และปวดบริเวณกระบอกตา ความผิดปกติที่สามารถตรวจพบได้คือ iris neovascularization, iris atrophy และความผิดปกติของจอประสาทตาที่มีความจำเพาะต่อภาวะ OIS เช่น dilated retinal veins, mid-periphery retinal hemorrhages, microaneurysms และ optic disc neovascularization เป็นต้น การตรวจ carotid artery imaging และ fluorescein angiography เพิ่มเติมช่วยให้วินิจฉัยภาวะ OIS ได้แม่นยำมากขึ้น นอกเหนือจากผลกระต่อการมองเห็น ผู้ป่วย OIS ยังมีความเสี่ยงต่อโรคของระบบประสาทและระบบหัวใจสูงมากขึ้น ดังนั้นการวินิจฉัยที่ถูกต้องและทันท่วงทีมีความสำคัญในการนำไปสู่การให้การตรวจรักษาผู้ป่วย OIS อย่างบูรณาการ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจตามมาให้ได้มากที่สุด ในบทความวิชาการนี้จะกล่าวถึงองค์ความรู้เกี่ยวกับภาวะ OIS ในปัจจุบัน

**คำสำคัญ:** ภาวะหลอดเลือดคาโรติดอุดตัน, ภาพหลอดเลือดคาโรติด, chronic ocular hypoperfusion, ocular ischemic syndrome (J Thai Stroke Soc. 2019;18(1):42-58)

## Introduction

ภาวะ ocular ischemic syndrome (OIS) เป็นกลุ่มอาการที่แม้จะมีอุบัติการณ์ไม่มาก แต่ส่งผลกระทบต่อการระบบมองเห็นได้รุนแรง อาการสำคัญที่พบได้คือ ตามัว (visual loss) ตามัวชั่วคราว (transient visual loss) ปวดบริเวณตาจากการขาดเลือด (ischemic orbital pain) รวมถึงต้อหินชนิดทุติยภูมิ (secondary glaucoma)<sup>1-4</sup> ภาวะ OIS นั้นมีเหตุตั้งต้นจากการตีบ (stenosis) หรือตัน (occlusion) ของ common carotid artery (CCA), internal carotid artery (ICA) หรือทั้งสองเส้น ส่งผลให้เกิด chronic ocular hypoperfusion ตามมา โดย atherosclerosis นับเป็นสาเหตุหลักของความผิดปกติที่พบใน CCA และ ICA

Hedges ได้บรรยายความผิดปกติของจอประสาทตาในผู้ป่วย complete ICA obstruction ในปี ค.ศ. 1963 โดยพบ blot hemorrhages บริเวณ peripheral retina ร่วมกับ dilated retinal veins ขณะนั้นเชื่อว่าเป็นผลจาก retinal hypoxia สืบเนื่องจาก ICA obstruction<sup>1</sup> ในขณะเดียวกัน Kearns และ Hollenhorst ได้บรรยายภาวะ venous stasis retinopathy ไว้ในผู้ป่วยที่มี retinal blot hemorrhages, dilated retinal veins เช่นกัน โดยสามารถพบความผิดปกติของจอประสาทตาลักษณะดังกล่าวได้ 5% ของกลุ่มผู้ป่วยที่มี ICA stenosis หรือ occlusion และทั้งหมดมีระดับความดันเลือดใน central retinal artery (CRA) ต่ำกว่าปกติ จึงตั้งสมมติฐานว่าความผิดปกติที่ตรวจพบเป็นผลมาจากการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดแดงที่ผิดปกติไป<sup>5</sup> ในอดีตมีการใช้คำเรียกภาวะต่าง ๆ ตาม clinical presentation ทางตาที่พบได้ในผู้ป่วย ICA หรือ CCA obstruction เช่น ischemic ocular inflammation<sup>6</sup> หรือ ischemic ophthalmopathy<sup>7</sup> และในกรณีที่มีความผิดปกติทั้งในส่วน anterior segment และ posterior segment ของดวงตานิยมใช้คำว่า ocular ischemic syndrome (OIS)

ทั้ง CCA และ ICA obstruction ไม่เพียงแต่เป็นสาเหตุของภาวะ OIS เท่านั้นแต่ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด cerebral infarction<sup>8</sup> อีกทั้งยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย<sup>9</sup>

## Epidemiology

ภาวะ OIS มักพบในกลุ่มผู้สูงอายุ โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 65 ปี แต่พบได้น้อยมากในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 50 ปี เพศชายมีโอกาสเกิดภาวะ OIS มากกว่าเพศหญิง 2 เท่า<sup>2</sup> อาจอธิบายได้จากอุบัติการณ์ของ cardiovascular diseases ที่สูงกว่าในเพศชาย ความแตกต่างทางเชื้อชาติไม่มีผลต่ออุบัติการณ์ของภาวะ OIS ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะ OIS เพียงข้างเดียว มีเพียง 20% ที่เกิดโรคทั้งสองข้าง (bilateral involvement)<sup>10</sup> ในภาพรวม OIS มีอุบัติการณ์ประมาณ 7.5 รายต่อล้านประชากรต่อปี แต่คาดว่าตัวเลขดังกล่าวอาจน้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัย<sup>11</sup>

## Pathogenesis

ภาวะ OIS มีสาเหตุหลักคือการไหลเวียนเลือดจากเส้นเลือด CCA หรือ ICA เข้าสู่บริเวณเบ้าตา (orbit) ได้น้อยลงกว่าปกติ พบว่าในผู้ป่วยภาวะ OIS มักมีเส้นเลือด CCA หรือ ICA ในข้างเดียวกันตีบ (stenosis) ตั้งแต่ 90% ขึ้นไป<sup>4</sup> การตีบของเส้นเลือดดังกล่าวลด perfusion pressure ใน central retinal artery ไปประมาณครึ่งหนึ่งจากระดับปกติ<sup>10</sup> การไหลเวียนเลือดที่ไม่เพียงพอส่งผลให้เกิดการขาดเลือด (ischemia) ของโครงสร้างภายในลูกตา (ocular) เช่น กระจกตา (cornea) ม่านตา (iris) จอประสาทตา (retina) และ คอรอยด์ (choroid) รวมถึงโครงสร้างภายในเบ้าตา (orbit) เช่น กล้ามเนื้อตา (extraocular muscles) และ เส้นประสาท cranial nerve ต่าง ๆ โดยพบว่า 29% ของผู้ป่วย symptomatic carotid occlusion จะมีความผิดปกติของเส้นเลือดในจอประสาทตาแม้ว่าจะไม่มีความผิดปกติในการมองเห็นก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะดำเนินโรคต่อจนเป็น symptomatic OIS ในอัตรา 1.5% ต่อปี<sup>12</sup>

อีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการดำเนินของภาวะ OIS นอกเหนือจากระดับความรุนแรงของ carotid artery occlusion คือระบบ collateral circulation ระหว่าง internal และ external carotid artery (ECA) ในผู้ป่วยที่มี collateral circulation ดี แม้จะมี total occlusion ของ ICA ก็อาจไม่เกิดภาวะ OIS แต่ในทาง

กลับกันหากในกลุ่มที่ collateral circulation ไม่เพียงพอ สามารถพบภาวะ OIS ได้ แม้มี ICA stenosis ไม่ถึง 50% ก็ตาม<sup>2, 13</sup>

ในผู้ป่วยภาวะ OIS จะมีการไหลเวียนเลือด บริเวณ retrobulbar ลดลง และมีการไหลเวียนกลับ ทิศทาง (reversal of flow) ใน ophthalmic artery ในกรณีนี้ ophthalmic artery ประพุดติตัวเป็น steal artery ดึงการไหลเวียนเลือดจากบริเวณลูกตาและ เบ้าตาไปสู่ intracranial circulation ที่มีความต้านทาน การไหลเวียนเลือดต่ำกว่า (low-resistance) ส่งผลให้ ลดปริมาณการไหลเวียนเลือดเข้าสู่บริเวณ retrobulbar และนำมาซึ่งการขาดเลือด (ischemic) ของเบ้าตา ทั้งหมดในท้ายที่สุด<sup>2, 14-16</sup>

สาเหตุของการรบกวนการไหลเวียนเลือดที่นำ มาสู่ภาวะ OIS มีได้หลากหลาย อาทิ เช่น carotid artery dissecting aneurysm, giant cell arteritis, Takayasu arteritis, aortic arch syndrome, anti-VEGF intravitreal injection เป็นต้น<sup>2, 17, 18</sup> แต่ สาเหตุที่สำคัญและพบได้บ่อยที่สุดคือ atherosclerosis<sup>4</sup> ในผู้ป่วย atherosclerosis นอกเหนือจากอาการทางตา แล้วมักมี cardiovascular co-morbidities อื่น ๆ ร่วมด้วย 73% ของผู้ป่วยภาวะ OIS มี hypertension 56% มี diabetes mellitus และ 4% เกิด myocardial infarction ร่วมกับภาวะ OIS จาก co-morbidities ข้างต้นทำให้มีอัตราการเสียชีวิต (mortality rate) ใน 5 ปี สูงถึง 40%<sup>3</sup> โดยสาเหตุอันดับที่หนึ่งของการ การเสียชีวิตคือ cardiovascular disease รองลงมาคือ การเสียชีวิตจาก cerebral infarction<sup>10</sup>

กล่าวโดยสรุปพยาธิกำเนิดของภาวะ OIS ขึ้น กับปัจจัยที่สำคัญดังนี้ degree of stenosis ใน carotid artery, collateral vessels, chronicity และ associated co-morbidities<sup>2</sup>

## **Clinical Presentation**

### **1. Symptoms**

#### **1.1 Visual loss**

อาการตามัวสามารถพบได้ในภาวะ OIS สูงถึง 90% โดยส่วนใหญ่มีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป gradual onset ในช่วงสัปดาห์หรือเดือน (67%)

บางส่วนอาการตามัวเกิดขึ้นในหลักวัน (12%) และมี บางส่วนที่เกิดอาการแบบเฉียบพลัน (sudden onset) ภายในหลักนาทีหรือวินาที (12%)<sup>4</sup> ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว สามารถตรวจพบ cherry red spot ในจอประสาทตาได้ จากการที่มี central retinal artery obstruction<sup>10</sup>

ระดับการมองเห็น (visual acuity) (ประเมิน ด้วย Snellen chart) ในผู้ป่วย OIS สามารถพบได้ ตั้งแต่ 20/20 จนถึงแย่กว่าระดับ counting finger โดย 43% จะมี visual acuity อยู่ในช่วง 20/20 ถึง 20/50 และ 37% มี visual acuity ต่ำกว่า counting finger ลง ไป<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม visual acuity ของผู้ป่วยมักจะไม่แย่ ลงถึงระดับ no light perception ในระยะแรกของโรค แต่อาจพบได้ในกรณีเกิด neovascular glaucoma แทรกซ้อนขึ้นในภายหลัง<sup>10</sup>

ผู้ป่วยภาวะ OIS 10-15% มีประวัติ transient visual loss ร่วมด้วย<sup>4, 13</sup> อาการดังกล่าวส่วนใหญ่เกิด จากลิ่มเลือด (emboli) อุดตัน central retinal artery หรือ branch retinal artery ชั่วขณะ บางส่วนเชื่อว่า อาจอธิบายได้จาก vasospasm ของ retinal artery<sup>19</sup> ใน กลุ่มนี้ผู้ป่วยจะมีอาการลักษณะเห็นม่านดำ (black shade) พาดบัง visual field มีระยะเวลาประมาณวินาที ถึงระดับนาที บางครั้ง transient visual loss สามารถ เกิดจาก severe carotid stenosis ที่ทำให้มี choroidal hypoperfusion เมื่อมีเหตุการณ์ที่มี retinal metabolic demand เพิ่มขึ้น หรือมี perfusion pressure บริเวณ ตาที่ลดลง จะส่งผลให้เกิดการขาดเลือดของจอประสาท ตาไปชั่วคราว โดย transient visual loss จากสาเหตุ ดังกล่าวมีรายงานถึงเหตุการณ์ที่กระตุ้นอาการได้หลาก หลาย เช่น การมองแสงจ้า<sup>20, 21</sup> การเปลี่ยนท่าทาง<sup>22</sup> หรือหลังมื้ออาหาร<sup>23</sup> เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีอาการอยู่นาน หลายนาทีจนถึงหลักชั่วโมง และอาจพบ positive visual phenomena ร่วมด้วย

ความผิดปกติของลานสายตา (visual field defect) ในระยะแรกของโรคสามารถพบได้หลาย ลักษณะ เช่น central scotoma, cecentral scotoma, nasal field defect เป็นต้น อย่างไรก็ตาม 23% ของ ผู้ป่วยยังพบว่าไม่มีลานสายตาปกติ<sup>13</sup>

## 1.2 Pain

อาการปวดบริเวณตา (ocular) หรือรอบ ๆ เบ้าตา (periorbital) สามารถพบได้ใน 40% ของผู้ป่วย OIS อาการปวดดังกล่าวสามารถเกิดได้จากความดันลูกตาสูง (increased intraocular pressure, IOP) หรือจากการขาดเลือด (ischemia) โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (94%) ที่มีอาการปวดจะตรวจพบ iris neovascularization ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี IOP อยู่ในระดับปกติ พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 70% ที่มี IOP สูงกว่า 25 mmHg<sup>4</sup> ในกลุ่มที่ IOP ปกติเชื่อว่าอาการปวดเกิดจาก hypoxia ของตา หรือ dura mater ผู้ป่วยมักอธิบาย ischemic pain ไว้ในลักษณะอย่างช้า ๆ (gradual onset) เพิ่มขึ้นในหลักหลายชั่วโมงถึงวัน มีอาการแบบ constant, dull pain บริเวณตา เบ้าตา หรือใบหน้าผิวด้านเดียวกับ OIS อาการมักดีขึ้นเมื่อเอนตัวลง ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากอาจต้องคำนึงถึงภาวะที่อันตรายอื่น ๆ เช่น giant cell arteritis<sup>2</sup>

## 2. Ocular manifestation

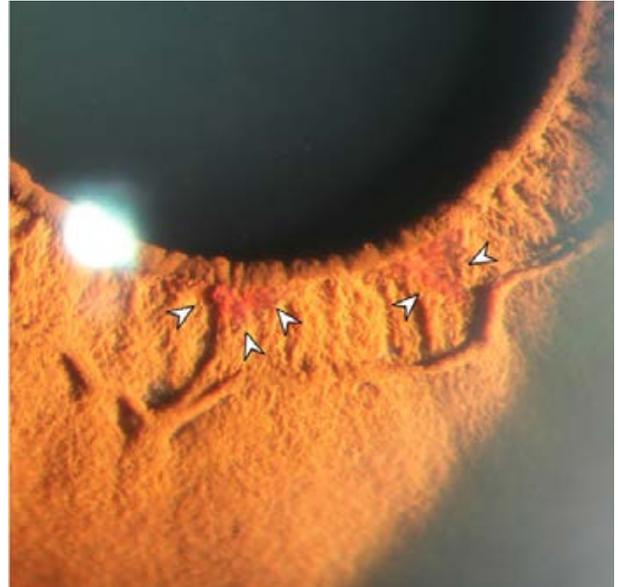
### 2.1 Anterior segment signs

ความผิดปกติของ anterior segment อาจเป็นเพียงอาการแสดงเดียวที่ตรวจพบได้ในผู้ป่วย OIS บางราย<sup>24</sup> โดยสามารถตรวจพบอาการตาแดงจาก dilated conjunctival vessels และ episcleral vessels<sup>2, 25, 26</sup> กระจุกตาในผู้ป่วย OIS จะมีอาการแสดงของการขาดเลือด เช่น บวมและขุ่นขึ้น (corneal edema) และมี Descemet's membrane fold<sup>27</sup>

ความผิดปกติของม่านตาที่ตรวจพบได้ในภาวะ chronic anterior segment ischemia คือ iris atrophy และ iris neovascularization<sup>2, 4, 27, 28</sup> รูม่านตา (pupil) จะอยู่ในลักษณะ fixed, semi-dilated และ sluggish react to light เป็นผลจากการขาดเลือดของ iris sphincter ในกลุ่มที่มี extensive retinal ischemia อาจตรวจพบ relative afferent pupillary defect ได้<sup>26</sup>

Neovascularization พบได้บ่อยในบริเวณ pupillary border (NVI) (รูปภาพ 1) และ iridocorneal angle (NVA) fibrovascular tissue ที่เกิดขึ้นจะดึงรั้งโครงสร้างบริเวณ angle จนเกิดเป็น angle closure neovascular glaucoma (NVG) ตามมาได้ neovascularization ใน anterior segment สามารถ

พบได้ประมาณสองในสามของผู้ป่วย OIS ทั้งหมด ทั้งนี้ NVG ในผู้ป่วย OIS มีความแตกต่างจาก NVG จากสาเหตุอื่น ๆ ที่มักจะมี IOP สูง แต่ NVG ที่พบในผู้ป่วย OIS นั้นมีเพียงครั้งหนึ่งที่มี IOP สูงเกิน 22 mmHg<sup>4</sup> อีกทั้งในบางรายอาจพบว่ามี IOP ต่ำกว่าปกติ (hypotony) ซึ่งเกิดจากการขาดเลือดของ ciliary body ที่ทำหน้าที่สร้าง aqueous humor



รูปภาพ 1 : ภาพถ่าย anterior segment แสดงถึง Iris neovascularization (NVI) ที่บริเวณขอบ pupillary border (หัวลูกศร) (อภินิทัศน์การภาพโดย พ.ญ.ญานิน สุวรรณ)

ผู้ป่วย OIS สามารถตรวจพบ aqueous humor ที่มีความขุ่นกว่าปกติ และอาจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวใน aqueous humor ทั้งนี้เกิดจากภาวะiritis ที่เกิดขึ้นใน 20% ของผู้ป่วย OIS อย่างไรก็ตามไม่ควรพบเซลล์เม็ดเลือดขาวอยู่บน corneal endothelium (keratic precipitate)<sup>4, 26, 29</sup>

### 2.2 Posterior segment signs

ความผิดปกติในบริเวณ posterior segment สามารถพบได้บ่อยกว่า anterior segment<sup>30</sup> จากการตรวจ funduscopy สามารถพบ retinal artery ตีบลงทั่วทั้งจอประสาทตา และ retinal vein มีการ dilate แต่ไม่ tortuous<sup>2, 25, 27, 28</sup> ซึ่งจะเป็นความแตกต่างที่สำคัญในการแยกภาวะ OIS ออกจาก central retinal vein obstruction (CRVO) ที่มี retinal vein dilate และ tortuous ในบางครั้งอาจตรวจพบ spontaneous retinal

artery pulsation ได้ในผู้ป่วย OIS

Retinal hemorrhage สามารถพบได้ใน 80% ของผู้ป่วย OIS โดยตำแหน่งของ hemorrhage มักอยู่บริเวณ mid-periphery แต่บางครั้งอาจพบ hemorrhage บริเวณ posterior pole ได้เช่นกัน<sup>2, 25, 31</sup> ระดับชั้นของจอประสาทตาที่พบ hemorrhage ได้บ่อยคือชั้น external retinal layer จึงพบเป็นลักษณะ dot หรือ blot hemorrhage บ่อยกว่า flame-shaped hemorrhage ในภาวะ OIS จำนวน hemorrhage มักมีปริมาณไม่มาก และมักไม่รวมเป็นพื้นที่ใหญ่ (confluent)<sup>4</sup> จุด hemorrhage ที่พบในจอประสาทตาคาดว่าเกิดจากการรั่วของเส้นเลือดขนาดเล็กที่ได้รับ ความเสียหายในชั้น endothelium จาก ischemic process หรืออาจเกิดจากการแตกออกของ retinal capillary microaneurysm

ความผิดปกติอีกชนิดที่พบได้บ่อยในภาวะ OIS คือ microaneurysm ในบริเวณ mid-periphery และ macula<sup>4, 10, 25, 28</sup> โดย microaneurysm ดังกล่าวเมื่อพบร่วมกับ macular capillary telangiectasia สามารถนำไปสู่การรั่วของน้ำออกจากเส้นเลือดเกิดเป็น macular edema ซึ่งส่งผลให้ระดับการมองเห็น (visual acuity) แย่ลง<sup>2, 28</sup>

Cherry-red spot บริเวณ macula สามารถพบได้ใน 12% ของผู้ป่วย OIS เป็นอาการแสดงที่บ่งบอกถึง retinal ischemia จาก central retinal artery occlusion (CRAO) โดยมักพบในผู้ป่วย NVG ที่มี IOP สูงเกิน perfusion pressure ของ central retinal artery บางส่วนมีสาเหตุจาก embolic occlusion ใน central retinal artery<sup>4</sup> ความผิดปกติอื่น ๆ ที่อาจตรวจพบได้จาก funduscopy มีดังนี้ cotton-wool spot, retinal emboli และ retinal artery pulsation โดยอาจพบได้ทั้ง spontaneous pulsation และ pulsation เมื่อมีการกด pressure ลงบนลูกตาด้านน้อย<sup>4, 25-27</sup>

ผู้ป่วย OIS ที่มีการไหลเวียนเลือดบริเวณ retrobulbar ลดลง ส่งผลให้เกิด ischemia ของ optic disc และมีการเสื่อมลงของ retinal nerve fiber โดยที่ IOP นั้นยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงเกิดเป็นภาวะ normal-tension glaucoma ในที่สุด นอกจากนี้ OIS

ยังมีภาวะแทรกซ้อนเป็น anterior ischemic optic neuropathy (AION) ได้ 2-18%<sup>4, 27, 28</sup>

Vascular endothelial growth factor (VEGF) ถูกสร้างออกมามากขึ้นในผู้ป่วย OIS เพื่อตอบสนองต่อการขาดเลือดของ retina และ choroid VEGF นี้จะกระตุ้นให้เกิด neovascularization ขึ้น โดยเส้นเลือดดังกล่าวสามารถพบได้บ่อยบริเวณ optic disc และ บริเวณอื่นของ retina พบได้รองลงมา<sup>4, 28</sup> neovascular เหล่านี้มีความผิดปกติและมีเลือดออกได้ง่าย ส่งผลให้เกิด vitreous hemorrhage หรือบางครั้งเกิด fibrovascular ดึงรั้งจอประสาทตาได้<sup>2, 28</sup>

### 2.3 Orbital Infarction Syndrome

เป็นภาวะที่มี infarction ของทั้งโครงสร้าง intraocular และ extraocular โดยผู้ป่วยจะมีอาการ orbital pain, anterior segment ischemia, posterior segment ischemia, hypotony, ophthalmoplegia, ptosis และ corneal hypoesthesia ถึงแม้จะพบได้น้อยมากในภาวะ OIS แต่สามารถบ่งบอกได้ถึง การไม่มี collateral circulation ที่เพียงพอจาก ECA, carotid artery ผังตรงข้าม หรือ cervical artery อื่น ๆ<sup>2, 32</sup>

การตรวจร่างกายผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ OIS ต้องพิจารณาถึงความผิดปกติในโครงสร้างต่าง ๆ ตั้งแต่ conjunctiva, IOP, anterior chamber inflammation และควรมีการตรวจดูโครงสร้างมุมตา (gonioscopy) เพื่อหาภาวะ NVA, NVI ที่จะเกิดข้อแทรกซ้อนเป็น NVG ตามมา ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจ funduscopy โดยหยอดยาขยายม่านตา ให้มุ่งความสนใจที่ความผิดปกติของ retinal vessel, optic disc, retinal hemorrhage บริเวณ mid-periphery ของ retina และ neovascularization ในตำแหน่งต่าง ๆ อาการแสดงทางตาในภาวะ OIS สรุปไว้ในตาราง 1

ตาราง 1: Clinical presentation of the ocular ischemic syndrome<sup>2,10</sup>

<b>Anterior segment</b>
Conjunctival and episcleral injection
Scleral melting
Corneal edema (Descemet's fold, bullous keratopathy)
Rubeosis iridis and neovascular glaucoma
Spontaneous hyphema
Iris atrophy
Fixed semi-dilated pupil/ sluggish react to light
Iridocyclitis
Asymmetrical cataract
<b>Posterior segment</b>
Attenuated retinal arteries
Dilated retinal veins
Spontaneous retinal artery pulsations
Retinal hemorrhages (mid-periphery)
Microaneurysms
Cotton-wool spots
Neovascularization on optic disc (NVD) and retina (NVE)
Choroidal neovascular membrane
Vitreous hemorrhage
Glaucoma
Anterior ischemic optic neuropathy (AION)
<b>Orbital infarction syndrome</b>
Orbital pain
Anterior and posterior segment ischemia
Hypotony
Ophthalmoplegia
Ptosis

**Differential diagnosis**

ภาวะสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการวินิจฉัยแยกโรคร่วมกับภาวะ OIS คือ diabetic retinopathy (DR) และ central retinal vein occlusion (CRVO) ความแตกต่างที่สำคัญคือภาวะ OIS จะมี retinal artery pressure ต่ำ โดยอาจตรวจพบ retinal artery

pulsation เมื่อกดเพิ่มความดันไปบนดวงตาเพียงเล็กน้อย ความแตกต่างของสิ่งที่ตรวจพบในแต่ละภาวะแสดงในตาราง 2

ภาวะ OIS และ DR สามารถเกิดขึ้นร่วมกันได้ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี DR ในตาข้างเดียวหรือมีความรุนแรงแตกต่างกันมากระหว่างตาทั้งสองข้าง พบว่า 20% มี carotid occlusive disease ร่วมด้วย<sup>33</sup>

ตาราง 2: Differential diagnosis of ocular ischemic syndrome (OIS), central retinal vein occlusion (CRVO) and diabetic retinopathy (DR)<sup>2,10</sup>

	OIS	CRVO	DR
<b>Posterior segment signs</b>			
Retinal veins	Dilated but not tortuous	Dilated and tortuous	Dilated and beaded
Hemorrhages	Dot and blot (mid-periphery)	Flame-shaped (diffuse)	Dot and blot (posterior pole, mid-periphery)
Microaneurysms	Mid-periphery	Uncommon	Posterior pole
Other vascular abnormalities	Macular telangiectasia, retinal arteriovenous malformation	Opto-ciliary shunts	Intraretinal microvascular abnormalities (IRMA)
Hard exudate	No	Rare	Common
Optic disc	Normal	Optic disc edema	Normal
Retinal artery perfusion pressure	Decreased	Normal	Normal
<b>Fluorescein angiography</b>			
Arterio-venous transit time	Prolonged	Prolonged	Usually normal
Choroidal filling	Delayed, patchy	Normal	Usually normal
Retinal vessel staining	Arteries > veins	Veins > arteries	Usually absent

## Diagnosis and Investigation

### 1. Ophthalmological investigation

#### 1.1 Fluorescein angiography (FA)

การฉีดสีถ่ายภาพเพื่อตรวจระบบการไหลเวียนเลือดของจอประสาทตามีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะ OIS 60% ของผู้ป่วยมี delayed choroidal filling time ซึ่งเป็นความผิดปกติที่มีความจำเพาะสูงที่สุดในการวินิจฉัยภาวะ OIS จาก FA (most specific sign) (ค่า choroidal filling time ปกติคือ 5 วินาที นับจากเริ่มเห็นสีเข้าไปใน choroidal artery จนถึงเห็นสีเต็มทั้ง choroid) ความผิดปกติอีกชนิดที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ prolonged arteriovenous transit time ซึ่งมีความไวสูงที่สุดในการวินิจฉัย OIS จาก FA (most sensitive) พบว่า 95% ของผู้ป่วย OIS มี prolonged arteriovenous transit time<sup>2, 4</sup> อย่างไรก็ตามในระยะอื่น ๆ ของการตรวจ FA เช่น arterial phase, early venous หรือ

late venous phase ก็พบ delay circulation ได้เช่นกัน กล่าวโดยสรุป ความผิดปกติใน choroidal circulation มีจำเพาะ (specific) ต่อ OIS มากกว่าความผิดปกติใน retinal circulation ที่สามารถพบความผิดปกติได้ในโรคอื่น ๆ

จากการตรวจ FA อาจพบ retinal vessel staining ได้ 85% ของตาที่มีภาวะ OIS โดยสามารถพบ staining ในฝั่ง arterial circulation มากกว่า venous circulation สาเหตุที่มีการ staining ของ retinal vessel อธิบายจากการที่มี chronic ischemic injury ต่อ endothelium ของเส้นเลือด และทำให้ blood-retinal barrier เสียหาย<sup>4, 28</sup>

#### 1.2 Indocyanine green angiography (ICG)

การตรวจ ICG มีจุดเด่นในการประเมินการไหลเวียนเลือดใน choroid ได้ดี โดยสิ่งที่จะช่วยในการ

วินิจฉัยคือ ระยะเวลา arm-to-choroid circulation time นับตั้งแต่เริ่มฉีดสีจนเริ่มเห็นสีใน choroidal artery (ปกติประมาณ 10 วินาที) และ intrachoroidal circulation time นับตั้งแต่เริ่มเห็นสีใน choroidal artery จนกระทั่งสีเต็ม choroidal vein (ปกติประมาณ 5 วินาที) ในผู้ป่วย OIS ทั้งสองช่วงเวลาจะนานกว่าปกติ<sup>34</sup> การตรวจ ICG ยังสามารถพบ choroidal hypoperfusion ได้ทั้งบริเวณ posterior pole, mid-periphery รวมถึงบริเวณ central watershed zone (อยู่ระหว่าง optic disc และ macula) ของ choroidal circulation

### 1.3 Ophthalmodynamometry

เป็นการตรวจาคาดคะเน pressure ในเส้นเลือด ophthalmic artery (OA) ในส่วนที่เป็นจุดเริ่มต้นของเส้นเลือด CRA การตรวจเริ่มต้นด้วยการเพิ่ม IOP อย่างช้า ๆ โดยการกดที่ลูกตา ในขณะที่เพิ่ม IOP ผู้ตรวจจะสังเกตเห็น pulsation ของ retinal artery ที่ optic disc เมื่อพบว่าเริ่มมี pulsation ของ retinal artery ค่าแรงดันที่จุดดังกล่าวจะอ่านค่าเป็น OA diastolic pressure หลังจากนั้นจะเพิ่ม pressure จน retinal artery pulsation หยุดลง ค่าแรงดันที่จุดดังกล่าวจะอ่านค่าเป็น OA systolic pressure<sup>35, 36</sup> ในผู้ป่วย OIS จะมี perfusion pressure ใน OA ที่ต่ำลง ดังนั้นค่า diastolic pressure ที่วัดได้จะมีค่าลดลงกว่าปกติ<sup>37</sup> และพบว่าค่านี้จะสูงขึ้นหลังจากทำการผ่าตัดรักษาการตีบของ carotid artery<sup>38</sup> ในปัจจุบันมีเครื่องมือที่อาศัยหลักการข้างต้นแต่มีการปรับปรุงความแม่นยำในการวัด pressure และการตรวจจับ pulsation

### 1.4 Electroretinography (ERG)

การตรวจคลื่นไฟฟ้าของจอประสาทตาเมื่อตอบสนองต่อแสง a-wave กำเนิดจากการทำงานของ photoreceptor (outer retina) เมื่อได้รับแสงกระตุ้น ส่วน b-wave กำเนิดจากการทำงานของเซลล์ชั้นในของจอประสาทตา (inner retina) ประกอบด้วย bipolar cell และ Müller cell ในภาวะ OIS ซึ่งเกิดพยาธิสภาพทั้ง retinal และ choroidal circulation จึงสูญเสียการทำงานของทั้ง inner และ outer retina ดังนั้นผลการตรวจ ERG ในผู้ป่วย OIS จะพบว่าทั้ง a-wave และ b-wave มี decreased amplitude<sup>4</sup> แตกต่างกับ

ในผู้ป่วย CRAO ที่สูญเสียการทำงานเฉพาะ inner retina เนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดเฉพาะใน retinal circulation จึงมี ERG ที่ decreased amplitude เฉพาะ b-wave

การรักษาภาวะ OIS จนสามารถเพิ่ม ocular blood flow ได้ สามารถเพิ่มการตอบสนองของจอประสาทตาได้ โดยการตรวจ ERG อาจพบ a-wave และ b-wave มี amplitude เพิ่มขึ้น<sup>39</sup>

## 2. Imaging studies for the evaluation of carotid disease

### 2.1 Carotid duplex ultrasound (CDUS)

CDUS เป็นวิธีการตรวจชนิด non-invasive ที่ได้รับความนิยมสูงที่สุด เป็นการควมรวม B mode ultrasound และ doppler ultrasound เข้าไว้ด้วยกัน ทำให้สามารถบอกถึงข้อมูลเชิง anatomical และ flow velocity ของเส้นเลือดที่ต้องการศึกษาได้พร้อมกัน<sup>40</sup> ค่า parameter ที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity และ ICA/CCA PSV ratio โดยในปัจจุบัน carotid duplex ultrasound มีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยภาวะ symptomatic carotid artery stenosis อยู่ที่ 89% และค่าความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ 84%<sup>41</sup> หากเป็นการใช้เพื่อวินิจฉัยการอุดตัน (occlusion) ค่า sensitivity และ specificity จะสูงขึ้นเป็น 96% และ 100% ตามลำดับ<sup>42</sup>

อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย CDUS นั้นมีข้อจำกัดที่สำคัญคือ operator หรือ machine dependent และ ข้อจำกัดในเชิง anatomy ของเส้นเลือด เช่นในกรณีที่มี high bifurcation, long ICA plaque (>3 เซนติเมตร) หรือ calcific shadow เป็นต้น ดังนั้นเมื่อมีข้อจำกัดข้างต้นควรพิจารณาด้วยข้อมูลการตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติม<sup>2, 43</sup>

### 2.2 Color doppler imaging of retrobulbar vessel (CDI)

CDI สามารถช่วยเพิ่มเติมข้อมูลการตรวจจาก carotid duplex ultrasound ในการดู blood flow profile ของเส้นเลือดที่สำคัญ เช่น ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) หรือ short posterior ciliary artery (SPCA) เป็นต้น ในกรณีที่

มีการตีบ (stenosis) ของ carotid artery ส่งผลให้เกิดการลดลงของ blood pressure ในจุดที่ distal ต่อ stenosis สามารถตรวจพบ doppler effect และ flow velocity ลดลงกว่าปกติ เมื่อเทียบ parameter ต่าง ๆ ในกลุ่มผู้ป่วย OIS และ age-matched control จะพบว่าค่า flow velocity และ pulsatility indices ของ orbital artery ลดลงอย่างชัดเจน<sup>44-46</sup>

CDI ยังมีประโยชน์ในการช่วยบอกทิศทางของ flow ใน OA หากพบ reversed flow pattern ใน OA ถือว่าเป็นข้อบ่งชี้ถึงการมี high-grade ICA obstruction ในข้างเดียวกัน<sup>47</sup> ในหลายการศึกษาพบว่า การเกิด OA flow reversal ทำให้เกิด steal phenomenon ดึงเลือดจาก ocular circulation ไปสู่ intracranial circulation ที่มี pressure น้อยกว่า จนเกิดภาวะ OIS ในที่สุด<sup>16, 48, 49</sup> อย่างไรก็ตามทิศทางของ flow ใน OA นั้นขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น collateral circulation หรือ degree ของ ECA obstruction ในกรณีที่เกิดร่วมกับ ICA obstruction เป็นต้น จึงควรระมัดระวังในการแปลผล<sup>2, 49</sup>

### 2.3 Magnetic Resonance Angiography (MRA) และ Computerized tomographic angiography (CTA)

ปัจจุบันการตรวจ MRA และ CTA เริ่มได้รับความนิยมรองลงมาจาก CDUS โดยสำหรับ MRA เมื่อใช้วินิจฉัย ภาวะ carotid stenosis ที่มีระดับ stenosis 70-90% มีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัย 95% และมีความจำเพาะ (specificity) 90% เมื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะ complete obstruction MRA จะมี sensitivity และ specificity เท่ากับ 98% และ 100% ตามลำดับ<sup>42</sup> โดยมีข้อจำกัดที่สำคัญคือ ผู้ป่วยกลัวที่แคบ (claustrophobia), ผู้ป่วยที่ใส่ pacemaker หรือ metallic stent เป็นต้น

ส่วน CTA เมื่อใช้วินิจฉัย ภาวะ carotid stenosis ที่มีระดับ stenosis 70-90% มี sensitivity 85% และ specificity 93% เมื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะ complete obstruction CTA จะมี sensitivity และ specificity เท่ากับ 97% และ 99% ตามลำดับ CTA นั้นมีประสิทธิภาพสูงในการวินิจฉัย severe carotid artery disease โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี complete

obstruction<sup>50</sup> แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการพัฒนา software reconstruction เพื่อให้ได้ภาพที่มีความละเอียดมากขึ้น และลดเวลาการตรวจลง แต่ CTA ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายด้าน อาทิเช่น ความละเอียดของข้อมูลที่ได้ยังไม่ดีเท่าที่ควร ความจำเป็นในการฉีดสารทึบรังสีที่ส่งผลกระทบต่อไต การโดนรังสี (ionizing radiation) และข้อจำกัดในการตรวจเส้นเลือดที่มี circumferential calcification เป็นต้น

ประโยชน์ของการตรวจ MRA และ CTA นี้มีข้อได้เปรียบกว่าการตรวจ conventional angiography ในการบอกลักษณะหรือรายละเอียดของ vulnerable carotid plaque รวมถึงบอกข้อมูลของ brain parenchyma และ intracranial atherosclerotic steno-occlusive disease และยังให้ประโยชน์ในการเตรียมพร้อมก่อนการผ่าตัดรักษา carotid occlusive disease อีกด้วย<sup>2, 51-53</sup>

ในกรณีที่ใช้ทั้ง MRA, CTA ร่วมกับ CDUS จะสามารถเพิ่มความแม่นยำของการวินิจฉัย high-grade symptomatic carotid stenosis ได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ผลการตรวจ CDUS อย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะสรุปผลได้<sup>42, 54</sup>

### 3. Carotid Arteriography

Intra-arterial digital subtraction angiography เป็นวิธีการมาตรฐาน (gold standard) ที่ใช้ในการวินิจฉัย carotid stenosis และคัดเลือกผู้ป่วยในงานวิจัยระดับนานาชาติ<sup>55, 56</sup> อย่างไรก็ตามวิธีการนี้มีข้อจำกัดในการใช้คัดกรองผู้ป่วย หรือใช้ติดตามการรักษาเนื่องจากเป็นวิธีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนสูง อีกทั้งยังมีค่าใช้จ่ายที่สูง ในกลุ่มผู้ป่วย atherosclerosis มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนดังนี้ ความเสี่ยงต่อ transient ischemic attack หรือ minor cerebral infarction (4%) ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (น้อยกว่า 1%)<sup>57, 58</sup> จากความเสี่ยงข้างต้นผู้ป่วย OIS ที่มี severe carotid artery stenosis ร่วมกับ poor collateral circulation จะยังมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนสูงขึ้นอีก

โดยสรุปในการเลือกวิธีการตรวจวินิจฉัย ชั้นแรกควรเลือก CDUS ในผู้ป่วยที่มีสงสัยภาวะ carotid

stenosis หากพบว่ามีคามผิดปกติที่มีโอกาสต้องได้รับการผ่าตัดรักษา หรือได้ผลไม่ชัดเจน ควรส่งทำการตรวจ contrast-enhanced MRA หรือ CTA หากผลเป็นไปในทิศทางเดียวกัน อาจพิจารณาละเว้นการทำ carotid angiography แต่ในกรณีที่ยังไม่ได้ข้อสรุปจากการตรวจข้างต้นควรพิจารณาทำ carotid angiography โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเสมอ

### **Management of Ocular Ischemic Syndrome**

การให้การรักษาผู้ป่วย OIS ที่เหมาะสมควรมีการดูแลร่วมกันจากหลายฝ่าย เช่น ophthalmologist, neurologist, cardiologist, vascular surgeon เป็นต้น โดยตั้งเป้าหมายในการรักษา ocular complications รวมถึงป้องกัน ocular complications ที่อาจเกิดขึ้นตามมา รวมถึงตรวจรักษา vascular risk factors และทำการผ่าตัดรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้<sup>2</sup>

#### **1. Ocular treatment**

มีจุดมุ่งหมายหลักในการลดความรุนแรงของ complication หรือความเสี่ยงในการเกิด complication ต่อดวงตา ส่วนของ anterior segment ปัญหาที่สามารถพบได้คือ anterior segment inflammation, increased IOP จาก neovascular glaucoma (NVG) ในขั้นแรกของการรักษามีการใช้ topical steroid, long-acting cycloplegic drug เพื่อคงความเสถียรของ blood-aqueous barrier รวมถึงลดการเคลื่อนไหวของม่านตา เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในช่องหน้าม่านตา (spontaneous hyphema) จาก NVI ส่วนของยาลดความดันตาสามารถพิจารณาใช้ยา topical beta-adrenergic blockers, topical alpha-adrenergic agonists ร่วมกับ oral หรือ topical carbonic anhydrase inhibitor ได้ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม prostaglandin agonist หรือ cholinergic agonist เนื่องจากด้วยยาอาจเพิ่ม ocular inflammation ได้

ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะ NVG ในระยะที่รุนแรงมักไม่สามารถควบคุม IOP ได้ด้วยยา ดังนั้นการผ่าตัด trabeculectomy, aqueous shunt implant รวมถึงการทำ diode laser cyclophotocoagulation จึงมีความจำเป็นในกรณีเหล่านี้ การพิจารณาทางเลือกในการรักษาต้องคำนึงถึงโอกาสของ visual recovery

ของผู้ป่วย ในกลุ่มที่ยังมีโอกาสเกิด visual recovery ได้ดี ควรพิจารณาทำ trabeculectomy หรือ aqueous tube shunt implant เพื่อลด IOP และลด corneal edema ทำให้สามารถ panretinal laser photocoagulation (PRP) บริเวณ peripheral retina ลด oxygen demand ของ ischemic retina ได้ ในท้ายที่สุดมุ่งเป้าให้ neovascularization ลดลง หากเป็นในกรณีผู้ป่วยที่มี visual prognosis ที่ไม่ดี และมีอาการปวดจาก IOP ที่สูง การเลือกทำ cycloablation เพื่อลดการสร้าง aqueous humor และลด IOP ที่สูงลงนั้น เป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าการผ่าตัด invasive surgery ชนิดอื่น ๆ<sup>59</sup>

PRP เพื่อลด oxygen demand ช่วยให้เกิดการ regress ของ neovascularization ได้ใน 36% ของผู้ป่วย OIS<sup>3</sup> โดยในบางรายแม้ว่าจะได้รับการ PRP อย่างเหมาะสมแล้วยังสามารถพบ posterior segment neovascularization เป็นมากขึ้นกว่าระดับเดิม<sup>60</sup> ทั้งนี้ข้อมูลข้างต้นสนับสนุนแนวคิดของการเกิด neovascularization ว่าอาจเกิดจาก uveal ischemia อย่างเดียวโดยไม่จำเป็นต้องมี retinal ischemia ร่วมด้วย ดังเช่นการทดลองในสัตว์<sup>61</sup> เพราะฉะนั้นควรพิจารณาทำ PRP เฉพาะในกรณีที่มีหลักฐานของ retinal ischemia จากการตรวจ FA เพื่อหลีกเลี่ยงการทำ PRP ที่ไม่ได้ประโยชน์และยังอาจเกิดผลเสีย เช่น อาการปวด หรือสูญเสียลานสายตาที่ดีไป<sup>2, 62</sup>

การฉีด anti-VEGF เข้าวันตา (intravitreal injection) สามารถช่วยให้เกิด NVI regression ได้ นอกจากนี้ยังสามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ผู้ป่วย OIS มีระดับการมองเห็นลดลง เช่น macular edema ได้ ยาที่มีการศึกษาในการรักษาทั้ง NVI และ macular edema คือ intravitreal bevacizumab โดยรวมมีการตอบสนองต่อ intravitreal bevacizumab เช่น NVI regression หรือ macular edema ลดลง แต่มักมีความจำเป็นต้องฉีดยามากกว่าหนึ่งครั้ง และไม่มีผลแตกต่างสำหรับ ultimate outcome เช่น visual acuity หรือ IOP<sup>63</sup> ดังนั้นการศึกษารักษาภาวะ OIS ด้วย anti-VEGF intravitreal injection ในระยะยาวยังมี ความจำเป็นอย่างมากในปัจจุบัน

## 2. Medical Treatment

ผู้ป่วย OIS ควรได้รับการจัดการกับความเสียหายต่อ cerebrovascular และ cardiovascular mortality ที่สูง ควรพิจารณาให้ antiplatelet agent และรักษา comorbidities อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องเช่น hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, coronary artery disease รวมถึงการปรับลดน้ำหนัก และการหยุดสูบบุหรี่ เป็นต้น

## 3. Surgical Treatment

### 3.1 Carotid Artery Endarterectomy (CEA)

จากข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบการป้องกันการเกิด stroke ระหว่างการทำ CEA ร่วมกับการให้ aspirin และการให้ aspirin เพียงอย่างเดียว ทั้งในกลุ่ม symptomatic และ asymptomatic carotid artery stenosis มีคำแนะนำจาก American Heart Association/American Stroke Association และ American Academy of Neurology ว่าควรทำ CEA ในรายที่เป็น symptomatic และมีระดับ stenosis 50-99% และมี perioperative risk ต่อการเสียชีวิตหรือเกิด stroke น้อยกว่า 6%<sup>64</sup> ทั้งนี้การทำ CEA จะได้ประโยชน์สูงสุดเมื่อทำภายใน 14 วันหลังเกิดอาการ (onset) ส่วนในกรณีผู้ป่วย asymptomatic แนะนำให้ทำ CEA ในกลุ่มที่มีระดับ stenosis 60-99% และมี perioperative risk ต่อการเสียชีวิตหรือเกิด stroke น้อยกว่า 3%<sup>65</sup>

ผลการรักษาของ CEA ที่มีต่อ retrobulbar circulation ในผู้ป่วย OIS พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ ipsilateral retrobulbar blood flow จากการตรวจด้วย CDI และสามารถป้องกันไม่ให้ visual acuity แย่ลงได้ อีกทั้งช่วยให้การมองเห็นดีขึ้นในบางราย ผลจากหลายการศึกษาช่วยสนับสนุนว่า CEA มีส่วนช่วยป้องกันและฟื้นฟูภาวะ chronic ocular ischemia รวมถึงเพิ่ม ocular blood flow<sup>66, 67</sup> อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาที่รวมผู้ป่วยที่มีระดับ visual acuity เริ่มต้นไม่ดี และมี NVG ที่รุนแรง พบว่าหลังจากการทำ CEA มีผู้ป่วย 60% ยังคงมีระดับ visual acuity แย่ลง และ ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รักษาด้วย CEA<sup>3, 13</sup> โดยการทำผู้ป่วยมี NVI เป็นจุดบ่งถึงความรุนแรงของโรค และนับเป็นข้อจำกัดสำหรับ

visual recovery potential ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่า CEA นั้นมีประโยชน์อย่างชัดเจนในการรักษา OIS ในระยะแรก ก่อนที่จะมี NVG แทรกซ้อน หรือเกิดความเสียหายของดวงตาอย่างถาวร

### 3.2 Carotid artery stenting (CAS)

CAS นับเป็นทางเลือกในการรักษา carotid artery stenosis แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง CAS , CEA และ medical treatment ในการรักษา carotid artery stenosis ที่เพียงพอต่อการตัดสินใจ โดย CAS จะเหมาะสมกว่าการทำ CEA ในบางกรณี เช่น เคยผ่าตัดบริเวณคอ, มีประวัติการฉายแสงบริเวณคอ, เกิด recurrent stenosis หลังจาก CEA หรือ มีตำแหน่ง stenosis สูงกว่าระดับกระดูกสันหลัง C2 ขึ้นไป เป็นต้น<sup>68, 69</sup> ในผู้ป่วยที่มี cardiac comorbiditiesร่วมด้วย เช่น recent myocardial infarction, congestive heart failure หรือ multivessel coronary disease ควรพิจารณาการรักษาด้วย CAS เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อ cardiac morbidities จากการผ่าตัดได้น้อยกว่าการรักษาด้วย CEA<sup>68, 69</sup>

แม้ว่าผลการศึกษายังมีไม่มากนัก ผลการรักษาด้วย CAS ในภาวะ OIS พบว่าช่วยลดอาการหรือความผิดปกติที่อาจตรวจพบในภาวะ OIS และ ลดอัตราการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีการตีบของ ICA origin มากกว่า 80% ขึ้นไป

### 3.3 Extracranial-Intracranial arterial bypass surgery (EC-IC bypass)

การรักษาวิธีนี้มีเป้าหมายเพิ่มการไหลเวียนเลือดเข้าสู่สมอง โดยการเชื่อมต่อ superficial temporal artery (extracranial) เข้ากับแขนงของ middle meningeal artery (intracranial) พิจารณาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี ICA หรือ CCA complete occlusion หรือในกรณีตำแหน่งที่มี stenosis เข้าถึงได้ยากในการทำ CEA (อยู่สูงกว่าระดับ C2) ผลการรักษาด้วยวิธีนี้พบว่าช่วยเพิ่ม CRA pressure รวมถึงลดอาการและอาการแสดงของ OIS ได้<sup>70</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาระดับ visual acuity หลังการรักษาด้วย EC-IC

bypass พบว่า 23% มีระดับ visual acuityคงที่ 77% มีระดับการมองเห็นที่แย่งในระยะเวลาปี<sup>3</sup> ในปัจจุบัน ผลการศึกษาด้วย EC-IC bypass ยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการรักษาด้วยวิธีนี้

### **บทสรุป (conclusion)**

Ocular ischemic syndrome (OIS) เป็นภาวะที่พบได้น้อย แต่ส่งผลกระทบต่อ การมองเห็นได้รุนแรง มักมีความสัมพันธ์กับ carotid occlusive disease ผู้ป่วยมักมีอาการปวดบริเวณเบ้าตา ตามัวลง หรือบางกรณีมีตาขาวไปชั่วขณะ โดยการตรวจร่างกายทางจักษุวิทยาจะสามารถพบความผิดปกติที่บ่งชี้ถึงภาวะ OIS ได้ เช่น neovascularization บริเวณ iris (NVI), retinal hemorrhage และ microaneurysm บริเวณ mid-periphery, dilated retinal veins และ spontaneous pulsation ของ retinal arteries เป็นต้น หากพบอาการแสดงข้างต้น การตรวจยืนยันด้วย fluorescein และ indocyanine green angiography จะพบ delayed arteriovenous transit time ร่วมกับ delayed patchy choroidal filling ได้

การตรวจรักษา carotid occlusive disease ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของภาวะ OIS ในปัจจุบันมีทางเลือกหลากหลาย โดยการตรวจแต่ละชนิดมีจุดเด่นที่แตกต่างกันไป การเลือกวิธีตรวจวินิจฉัยควรคำนึงถึงความแม่นยำในการวินิจฉัยและความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ส่วนการรักษาในปัจจุบันควรมีการบูรณาการการดูแลร่วมกันในสหสาขาวิชา เพื่อควบคุมความเสี่ยงทาง cerebrovascular, cardiovascular disease รวมถึงรักษาป้องกันการสูญเสียการมองเห็น

กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางตาเข้าได้กับภาวะ OIS ควรได้รับการประเมินโรคทางระบบเส้นเลือดอย่างครบถ้วน เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตในช่วง 5 ปี สูงถึง 40% และผู้ป่วยบางกลุ่มมีอาการทางตาก่อนอาการในระบบอื่น ๆ ดังนั้นจักษุแพทย์มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการตรวจวินิจฉัยภาวะ OIS และส่งตรวจคัดกรองภาวะ carotid occlusive disease รวมถึงปรึกษาแพทย์สาขาที่เกี่ยวข้องเพื่อรักษาปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ นอกเหนือจากการให้การรักษาทางจักษุวิทยาอย่างเหมาะสมและทันท่วงที่จะช่วยป้องกันการสูญเสียการมองเห็นได้

### **องค์ความรู้ใหม่**

รวบรวมอาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อยในภาวะ OIS รวมถึงกลุ่มที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีข้อบ่งชี้ให้ตรวจหาภาวะ OIS ในผู้ป่วยรายนั้น ด้านการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในปัจจุบันให้ความสำคัญกับ non-invasive vascular imaging ทั้ง MRA, CTA และ CDUS เป็นต้น

ในด้านการรักษาทางตาได้ให้คำแนะนำกับการยิงเลเซอร์ PRP เฉพาะในรายที่มีหลักฐานของ retinal ischemia จาก FFA ที่ชัดเจน ส่วนการฉีด intravitreal anti-VEGF อาจช่วยลดข้อแทรกซ้อนที่สำคัญของ OIS ได้ เช่น neovascularization และ macula edema อย่างไรก็ตามข้อมูลในการศึกษายังมีไม่เพียงพอในปัจจุบัน เนื่องจากผู้ป่วยภาวะ OIS มีอัตราการเสียชีวิตในช่วง 5 ปีแรกสูงถึง 40% การตรวจคัดกรองภาวะ carotid occlusive disease ร่วมกับแพทย์สาขาที่เกี่ยวข้องเพื่อรักษาปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ นั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่ง

### **References**

1. Hedges TR, Jr. Ophthalmoscopic findings in internal carotid artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1963;55:1007-12.
2. Mendrinos E, Machinis TG, Pournaras CJ. Ocular ischemic syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(1):2-34.
3. Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol.* 1991;15(1):15-20.
4. Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol.* 1988;11(2):239-51.
5. Kearns TP, Hollenhorst RW. Venous-Stasis Retinopathy of Occlusive Disease of the

- Carotid Artery. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1963;38:304-12.
6. Knox DL. Ischemic ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 1965;60(6):995-1002.
  7. Diener HC, Ruprecht KW. Ocular key symptoms of extracranial cerebrovascular disease. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970).* 1981;230(2):129-39.
  8. Biousse V. Carotid disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8(6):16-26.
  9. Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE, Menduke H. The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol.* 1989;13(3):187-91.
  10. Sharma S, Brown GC. Ocular Ischemic Syndrome. 4th ed. Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, editors. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2006.
  11. Sturrock GD, Mueller HR. Chronic ocular ischaemia. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(10):716-23.
  12. Klijn CJ, Kappelle LJ, van Schooneveld MJ, Hoppenreijns VP, Algra A, Tulleken CA, et al. Venous stasis retinopathy in symptomatic carotid artery occlusion: prevalence, cause, and outcome. *Stroke.* 2002;33(3):695-701.
  13. Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology.* 1977;104(5):859-64.
  14. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leão P, Carvalho CA. Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology.* 1997;104(12):1994-2002.
  15. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leão P, Carvalho CA. Collateral blood supply through the ophthalmic artery: a steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology.* 1998;104(4):689-93.
  16. Kerty E, Eide N, Horven I. Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia. II. Clinical findings. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73(1):72-6.
  17. Peter J, David S, Danda D, Peter JV, Horo S, Joseph G. Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Retina.* 2011;31(6):1170-78.
  18. Huang ZL, Lin KH, Lee YC, Sheu MM, Tsai RK. Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome. *Ophthalmologica.* 2010;224(2):86-9.
  19. Winterkorn JM, Beckman RL. Recovery from ocular ischemic syndrome after treatment with verapamil. *J Neuroophthalmol.* 1995;15(4):209-11.
  20. Furlan AJ, Whisnant JP, Kearns TP. Unilateral visual loss in bright light. An unusual symptom of carotid artery occlusive disease. *Arch Neurol.* 1979;36(11):675-6.
  21. Kaiboriboon K, Piriyaawat P, Selhorst JB. Light-induced amaurosis fugax. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):674-6.
  22. Hollenhorst RW, Kublin JG, Millikan CH. Ophthalmodynamometry in the diagnosis of intracerebral orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc.* 1963;38:532-47.
  23. Levin LA, Mootha VV. Postprandial transient visual loss. A symptom of critical carotid stenosis. *Ophthalmology.* 1997;104(3):397-401.
  24. Lopez Sanchez E, Frances Munoz E, Mondejar Garcia JJ, Espana Gregori E, Menezo JL. [Anterior pole ischemia and carotid stenosis].

- Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia. 2000;75(6):421-4.
25. Chen CS, Miller NR. Ocular ischemic syndrome: review of clinical presentations, etiology, investigation, and management. *Comprehensive ophthalmology update*. 2007;8(1):17-28.
  26. Kerty E, Eide N. Chronic ocular ischaemia. *Acta ophthalmologica*. 1989;67(4):386-92.
  27. Dhooge M, de Laey JJ. The ocular ischemic syndrome. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie*. 1989;231:1-13.
  28. Brown GC, Brown MM, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome and neovascularization. *Transactions - Pennsylvania Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. 1986;38(1):302-6.
  29. Jacobs NA, Ridgway AE. Syndrome of ischaemic ocular inflammation: six cases and a review. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(9):681-7.
  30. Mills RP. Anterior segment ischemia secondary to carotid occlusive disease. *Journal of clinical neuro-ophthalmology*. 1989;9(3):200-4.
  31. McCrary JA, 3rd. Venous stasis retinopathy of stenotic or occlusive carotid origin. *Journal of clinical neuro-ophthalmology*. 1989;9(3):195-9.
  32. Bogousslavsky J, Pedrazzi PL, Borruat FX, Regli F. Isolated complete orbital infarction: a common carotid artery occlusion syndrome. *European neurology*. 1991;31(2):72-6.
  33. Duker JS, Brown GC, Bosley TM, Colt CA, Reber R. Asymmetric proliferative diabetic retinopathy and carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1990;97(7):869-74.
  34. Utsugi N, Takahashi K, Kishi S. Choroidal vascular occlusion in internal carotid artery obstruction. *Retina*. 2004;24(6):915-9.
  35. Krieglstein GK, da Silva FA. [Comparative measurements of the ophthalmic arterial pressure using the Mikuni dynamometer and the Stepanik-arteriotonograph (author's transl)]. *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 1979;212(2):77-91.
  36. Sisler HA. A review of ophthalmodynamometry. *Am J Ophthalmol*. 1960;50:419-24.
  37. Jonas JB, Niessen A. Ophthalmodynamometric diagnosis of unilateral ischemic ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(6):911-2.
  38. Kawaguchi S, Iida J-I, Uchiyama Y. Ocular Circulation and Chronic Ocular Ischemic Syndrome before and after Carotid Artery Revascularization Surgery. *Journal of ophthalmology*. 2012;2012:350475-.
  39. Story JL, Held KS, Harrison JM, Cleland TP, Eubanks KD, Brown WE, Jr. The ocular ischemic syndrome in carotid artery occlusive disease: ophthalmic color Doppler flow velocity and electroretinographic changes following carotid artery reconstruction. *Surgical neurology*. 1995;44(6):534-5.
  40. Taylor DC, Strandness DE, Jr. Carotid artery duplex scanning. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1987;15(9):635-44.
  41. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9521):1503-12.
  42. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(5):1324-32.
  43. Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, Hamilton P, Grotta JC. Grading carotid stenosis with

- ultrasound. An interlaboratory comparison. *Stroke*. 1997;28(6):1208–10.
44. Hu HH, Sheng WY, Yen MY, Lai ST, Teng MM. Color Doppler imaging of orbital arteries for detection of carotid occlusive disease. *Stroke*. 1993;24(8):1196–203.
  45. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1991;109(4):527–31.
  46. Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Medlock RD, Brown GC, Bosley T, et al. Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1991;98(4):548–52.
  47. Reynolds PS, Greenberg JP, Lien LM, Meads DC, Myers LG, Tegeler CH. Ophthalmic artery flow direction on color flow duplex imaging is highly specific for severe carotid stenosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2002;12(1):5–8.
  48. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA. Collateral blood supply through the ophthalmic artery: a steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology*. 1998;105(4):689–93.
  49. Ho AC, Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Bosley TM, et al. Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1453–62.
  50. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 2004;35(10):2306–12.
  51. Fayad ZA, Sirol M, Nikolaou K, Choudhury RP, Fuster V. Magnetic resonance imaging and computed tomography in assessment of atherosclerotic plaque. *Current Atherosclerosis Reports*. 2004;6(3):232–42.
  52. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36(12):2764–72.
  53. Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*. 2007;244(1):64–77.
  54. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2002;24(1):43–52.
  55. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8752):1235–43.
  56. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine*. 1991;325(7):445–53.

57. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1993;56(9):967-72.
58. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990;21(2):209-22.
59. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1767-76; quiz77, 800.
60. Turut P, Malthieu D. [Failure of laser photocoagulation in ischemic retinopathy associated with carotid occlusion]. *Bulletin des societes d'ophtalmologie de France*. 1986;86(11):1297-9.
61. Hayreh SS, Baines JA. Occlusion of the vortex veins. An experimental study. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(4):217-38.
62. Malhotra R, Gregory-Evans K. Management of ocular ischaemic syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1428-31.
63. Amselem L, Montero J, Diaz-Llopis M, Pulido JS, Bakri SJ, Palomares P, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):122-4.
64. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65(6):794-801.
65. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(6):1583-633.
66. Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T, Nishikawa N. Effect of carotid endarterectomy on chronic ocular ischemic syndrome due to internal carotid artery stenosis. *Neurosurgery*. 2001;48(2):328-32; discussion 2-3.
67. Cohn EJ, Jr., Sandager GP, Benjamin ME, Lilly MP, Hanna DJ, Flinn WR. Assessment of ocular perfusion after carotid endarterectomy with color-flow duplex scanning. *Journal of vascular surgery*. 1999;29(4):665-71.
68. Chaer RA, Makaroun MS. Evolution of carotid stenting: indications. *Seminars in vascular surgery*. 2008;21(2):59-63.
69. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: a systematic review. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(3):661-72.
70. Kearns TP, Siekert RG, Sundt TM. The ocular aspects of carotid artery bypass surgery. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1978;76:247-65.