



โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน กับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง Acute Central Retinal Artery Occlusion with Hyperbaric Oxygen Therapy

ชัชฎาภรณ์ ไกรศรพรสรร* ทศพร วิลมเก้** นภาพค์ เกษโกวิท***

Chatchadaporn Kraisornpornsan,* Thosporn Vimolkej,** Napang Kedkovid***

* แพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ป้องกัน แขนงเวชศาสตร์ทางทะเล กรมแพทย์ทหารเรือ กรุงเทพมหานคร

* Resident in Preventive Medicine (Maritime Medicine), Naval Medical Department, Royal Thai Navy, Bangkok

* นิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการวิจัยและการจัดการด้านสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

* Graduate Student in Health Research and Management Program, Faculty of Medicine,

Chulalongkorn University, Bangkok

** คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

** Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok

*** โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า กรมแพทย์ทหารเรือ กรุงเทพมหานคร

*** Somdech Phra Pinklao Hospital, Naval Medical Department, Royal Thai Navy, Bangkok

* Corresponding Author: k.chatchadaporn@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันเป็นหนึ่งในภาวะฉุกเฉินทางจักษุวิทยา ผู้ป่วยมีอาการสูญเสียการมองเห็นแบบเฉียบพลันโดยไม่มีอาการปวดตาาร่วมด้วย ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน แต่มีการรักษาทางเลือกหลายรูปแบบ เช่น การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง การให้ยาละลายลิ่มเลือด การเจาะเอาในช่องหน้าลูกตาออก เป็นต้น การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงนั้นเป็นอีกวิธีการรักษาที่จะเพิ่มความดันของออกซิเจนในบริเวณชั้นคอร์อยด์ ออกซิเจนที่เพิ่มขึ้นจะสามารถแพร่ผ่านไปยังชั้นจอประสาทตา จากการทบทวนวรรณกรรมผลการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน พบว่า โดยรวมแล้วมีผู้ป่วยที่ระดับการมองเห็นดีขึ้น ร้อยละ 65 บทความนี้ทบทวนความรู้เรื่องกายวิภาคและสรีรวิทยาของลูกตา โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันและแนวทางการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง

Received: April 14, 2019; Revised: July 30, 2019; Accepted: October 18, 2019



คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง การสูญเสียการมองเห็นเฉียบพลัน

Abstract

Acute central retinal artery occlusion is one of the ophthalmologic emergency conditions. Patients develop acute painless visual loss and require emergency medical treatment. Nowadays, there is not any recommended definite treatment. Nevertheless, there are many kinds of optional treatment including hyperbaric oxygen therapy, fibrinolytic agent, anterior chamber paracentesis, etc. Hyperbaric oxygen therapy is a kind of optional treatment as it provide oxygen supplementation at choroid layer. Consequently, oxygen diffusion to retina is increased. The literature of the retinal artery occlusion cases treated with hyperbaric oxygen therapy (HBOT). Overall 64% of cases have shown improvement when treated with HBOT. This article reviews anatomy and physiology of visual systems, acute central retinal artery occlusion and treatment using hyperbaric oxygen.

Keywords : acute central retinal artery occlusion, hyperbaric oxygen therapy, acute visual loss

บทนำ

โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน (Acute Central retinal artery occlusion) เป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยอายุประมาณ 60 - 64 ปี มีอุบัติการณ์ต่ำ พบผู้ป่วยเพียงประมาณ 0.85 คน ในประชากร 100,000 คน¹ มีสาเหตุเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่จอประสาทตาโดยลิ่มเลือด (Emboli) หรือเกิดจากการอักเสบของหลอดเลือด (Arteritis) ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการมองเห็นลดลงเฉียบพลันโดยไม่มีอาการปวดหรืออาการอื่นนำมาก่อน การมองเห็นสามารถลดลงได้จนอาจเหลือเพียงสามารถนับนิ้วของผู้ตรวจ (Finger count) หรือเพียงสามารถบอกทิศทางที่มาของแสง (Light perception) แม้จะพบอุบัติการณ์ต่ำ แต่มีความสำคัญและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก เนื่องจากส่งผลกระทบต่อการทำงาน การตรวจร่างกายทางจักษุวิทยาจะตรวจพบหลอดเลือด

จอประสาทตาตีบแคบลง จอประสาทตาเปลี่ยนเป็นสีขาวจากการขาดเลือด จุดรับภาพชัด (Macula) มีจุดสีแดงเข้ม (Cherry red spot) การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า เมื่อเซลล์ประสาทตาขาดเลือดไปหล่อเลี้ยง (Complete occlusion) เป็นระยะเวลา 90 - 100 นาที จะมีการสูญเสียเซลล์ประสาทตาอย่างถาวร (Irreversible damage) โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันจึงจัดเป็นภาวะฉุกเฉินทางจักษุวิทยาโรคหนึ่งซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน²

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ได้แก่ ความผิดปกติของเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (Platelet and factor abnormalities) การใช้ยาคุมกำเนิด (Oral contraceptive) โรคโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดง



รูปเคียว (Sickle cell anemia) กลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของคอลลาเจน (Collagen vascular disease) ซึ่งเป็นกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune disease) เช่น Lupus หรือ Giant cell arteritis เป็นต้น

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาใดที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน อย่างไรก็ตามมีทางเลือกการรักษาแบบต่างๆ ได้แก่ การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง (Hyperbaric Oxygen Therapy) การลดความดันภายในตาโดยการให้ยาลดความดันตา การเจาะเอาในช่องหน้าลูกตาออก การขยายหลอดเลือดโดยการให้ยา Pentoxifylline หรือการสูดดม Carbogen (การผสมระหว่าง 95% oxygen และ 5% Carbon dioxide)

สำหรับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง (Hyperbaric Oxygen Therapy : HBOT) นั้นจะทำให้ความดันย่อยของออกซิเจน (Partial Oxygen Pressure) ในบริเวณชั้นคอรอยด์ (Choroid) เพิ่มขึ้น ออกซิเจนที่เพิ่มขึ้นจะสามารถแพร่ผ่าน (Diffuse) ไปยังชั้นจอประสาทตา (Retina) ซึ่งอยู่ติดกับชั้นคอรอยด์ (Choroid) ได้ มีผลให้จอประสาทตาที่ขาดออกซิเจนเนื่องจากหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันจะได้รับออกซิเจนจากชั้นคอรอยด์ (Choroid) แทน

เมื่อปี ค.ศ. 2008 Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) อนุมัติให้การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง (HBOT) เป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน โดยมีระดับหลักฐานเชิงประจักษ์อยู่ในระดับ II b เมื่อใช้เกณฑ์จากสมาคมแพทย์โรคหัวใจอเมริกา (American Heart Association) โดยให้รายละเอียดว่ามีหลักฐานเชิงประจักษ์จากรายงานกลุ่มผู้ป่วยย้อนหลัง (Retrospective case series) ในระดับพอใช้ถึงดีที่สนับสนุนการรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอ

ประสาทตาอุดตันเฉียบพลันด้วยการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมไปข้างหน้า (Prospective randomized controlled trials) การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงถือว่าเป็นวิธีการที่ยอมรับได้ปลอดภัย และเชื่อได้ว่ามีประสิทธิภาพแม้จะขาดประจักษ์พยานจากการรักษาระดับที่ 1 ไม่ปรากฏอันตรายจากการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวและยังได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น อีกทั้งยังไม่มีวิธีการรักษาอื่นที่ได้ผลการรักษาดีเท่า³ สอดคล้องกับการศึกษาที่ Hennepin County Medical Center ที่เมืองมินนีแอโพลิส รัฐมินนิโซตา ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง โดยมีระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงเวลาที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงน้อยกว่า 6 ชั่วโมง พบว่า ร้อยละ 83 ของผู้ป่วยจะมีระดับการมองเห็นดีขึ้น โดยเฉลี่ย 6 แถว Snellen eye chart ส่วนผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่เริ่มมีอาการจนถึงเวลาที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง 6 - 12 ชั่วโมง พบว่า ร้อยละ 73 จะมีระดับการมองเห็นดีขึ้น โดยเฉลี่ย 5 แถว Snellen eye chart⁴

≡ กายวิภาคของหลอดเลือดในเบ้าตา ≡ และพยาธิสภาพการเกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน

หลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงในเบ้าตาเป็นแขนงที่มาจาก Ophthalmic artery ซึ่งแตกแขนงออกมาจาก Internal carotid artery และ Ophthalmic artery ยังแตกแขนงไปเลี้ยงโครงสร้างเบ้าตา (Orbital structures) และ

เนื้อเยื่อรอบเบ้าตา (Tissues of the globe)⁴ โดย Central retinal artery เข้ามาในเบ้าตาทาง Optic nerve แตกเป็นหลายแขนงเลี้ยงจอตาชั้นใน (Inner layers of the retina) และ long posterior ciliary arteries เลี้ยงคอร์อยด์ (Choroid) และจอประสาทตาชั้นนอก (Outer layers of the retina)⁵

จอประสาทตาของมนุษย์มีหลอดเลือดมาเลี้ยงเป็นคู่ (Dual blood supply) ระบบไหลเวียนเลือดในจอประสาทตาจะเลี้ยงจอประสาทตาชั้นใน และระบบไหลเวียนเลือดในชั้นคอร์อยด์จะเลี้ยงจอประสาทตาชั้นนอก ในภาวะปกติระบบไหลเวียนเลือดในชั้นคอร์อยด์จะส่งออกซิเจนไปเลี้ยงจอประสาทตาเป็นส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 60 มีเฉพาะจอประสาทตาชั้นในที่ได้รับออกซิเจนโดยตรงจากระบบไหลเวียนเลือดในชั้นจอประสาทตา มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า ออกซิเจนจากระบบไหลเวียนเลือดในชั้นคอร์อยด์สามารถแพร่ผ่านไปเลี้ยงจอประสาทตาชั้นในได้เพียงพอเมื่อได้รับออกซิเจนเพิ่ม (Hyperoxic conditions) เพื่อรักษาการทำงานของ Ganglion cell และจอประสาทตา เมื่อระบบไหลเวียนเลือดในจอประสาทตาถูกขัดขวาง⁶ ซึ่งจอประสาทตาสามารถแลกเปลี่ยนออกซิเจนระหว่างระบบไหลเวียนเลือดชั้นในจอประสาทตาและชั้นคอร์อยด์ได้

ในประชากรทั่วไปจะมีประชากรบางส่วนที่มีการปรากฏของ Cilioretinal artery จากการศึกษานี้ผู้ป่วย 1,000 คน โดยใช้วิธีการตรวจหลอดเลือดจอตาด้วยการฉีดสารทึบสี (Fundus fluorescein angiography) พบว่า ร้อยละ 49.5 ของผู้รับการตรวจมีหลอดเลือด Cilioretinal artery⁷ โดยหลอดเลือดนี้จะไปเลี้ยงส่วน Papillomacular bundle ซึ่งมีเซลล์รับแสง (Photoreceptor) จำนวนมากและจำเป็นต่อการมองเห็นบริเวณส่วนตรงกลาง (Central vision) หากเกิดภาวะจอประสาทตาขาดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะยังมีเลือดจากเส้น

เลือดนี้มาช่วยเลี้ยงจอประสาทตา ทำให้รักษาการมองเห็นส่วนกลางไว้ได้ จึงจัดว่าเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ดี

ตำแหน่งที่มักจะเกิดการอุดตันของ Central retinal artery คือ ตำแหน่งที่หลอดเลือดทางทะลุชั้น Dural sheath ของเส้นประสาทจักษุ (Optic nerve) เป็นตำแหน่งที่เกิดหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันมากที่สุด ส่วนการอุดตันของลิ่มเลือด (Thrombus) มักเกิดที่ตำแหน่ง Laminar cribrosa⁵

ลิ่มเลือดอุดตัน (Embolism) เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันโดยมาจากหลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอ (Carotid artery disease) มักเกิดจาก atherosclerotic plaques หลอดเลือด carotid stenosis และหัวใจเป็นแหล่งสำคัญของ emboli⁸

ในปี ค.ศ. 1982 Arruga & Sanders⁹ ได้ศึกษาเกี่ยวกับชนิดของ emboli ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน แบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ 1) Cholesterol 74% 2) Calcific emboli 10.5% 3) Fibrin platelet 15.5%

ยาละลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic agents) ใช้รักษาได้เฉพาะ Platelet-fibrin emboli แต่ไม่สามารถละลาย Cholesterol หรือ Calcified emboli ได้ ดังนั้นการใช้ยาละลายลิ่มเลือดจึงสามารถรักษาผู้ป่วยได้บางส่วน อย่างไรก็ตามการให้ยาละลายลิ่มเลือดยังไม่สามารถรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 85 ที่เกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันจากสาเหตุอื่นได้⁹

≡ โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตา ≡ อุดตันเฉียบพลัน

โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน ได้รับการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1859 โดย Von Graefe ซึ่งพบการเกิดโรคนี้ใน

ผู้ป่วยโรคเยื่อหัวใจอักเสบ (Endocarditis)¹⁰ โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน พบได้ประมาณ 1 คนจาก 10,000 คน ของผู้ป่วย นอกที่มาตรวจตา⁴ โดยมักเกิดในผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ย 60 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดโรคนี้ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นเช่นกัน โดยพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง มักเป็นในตาข้างเดียวและโอกาสเป็นสองข้างประมาณร้อยละ 1 – 2 เท่านั้น⁸

ประเภทของโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน แบ่งเป็น 4 ประเภท¹¹

1. Non-arteritic permanent CRAO

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันส่วนใหญ่ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมดจัดอยู่ในประเภทนี้ มีสาเหตุเกิดจาก Platelet fibrin, Thrombi และ Emboli ซึ่งเป็นผลมาจากโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Artherosclerotic disease) ปัจจัยเสี่ยงประกอบด้วย

- โรคความดันโลหิตสูง (Arterial hypertension)
- โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus)
- โรคหลอดเลือดแดงคาโรติด (Carotid artery disease)
- โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease)
- โรคหลอดเลือดสมอง (Transient ischemic attacks or Cerebral vascular accidents)
- การสูบบุหรี่ (Smoking tobacco)
- โรคไตเสื่อม (Renal disease)

จากการศึกษาแบบ Aged-matched cohort study ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันทั้งหมด 249 คน (บางรายมีการอุดตันตาทั้งสองข้าง ทำให้การศึกษานี้ครอบคลุมตาของผู้ป่วยรวม 289 ข้าง) พบว่า โรคไตเสื่อมมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹²

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดชนิดต่างๆ ในครอบครัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย (อายุน้อยกว่า 50 ปี) กลุ่มโรคทางพันธุกรรมที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (Proatherogenic state) เช่น Hyperhomocystenemia, Factor V Leiden, Protein C, Protein S และโรคขาด Anti-thrombin prothrombin การผ่าเหล่าของยีน (Gene mutations) โรค Sickle Cell หลอดเลือดหดตัวในโรคไมเกรน และกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็ง (Paraneoplastic syndromes) ทั้งหมดอาจมีส่วนร่วมทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันชนิด Non-arteritic¹³

ปัจจัยเสี่ยงทางตา เช่น ความดันในลูกตาเพิ่มขึ้น ภาวะที่มีความผิดปกติของหัวประสาทตา (Optic nerve head drusen) และ Preretinal arterial loop สิ่งเหล่านี้ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงหัวประสาทตาลดลง¹⁴

2. Non-arteritic transient CRAO

พบได้ประมาณร้อยละ 15 - 17 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน และมีการพยากรณ์โรคดีที่สุด¹⁵ มีลักษณะคล้ายภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวแต่มีผลที่ตา การฟื้นฟูการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือด Central retinal artery เป็นผลให้อาการหายไป การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า การหดตัวชั่วคราวของหลอดเลือดเกิดจากซีโรโทนินที่ปล่อยออกมาจากเกล็ดเลือดบน Atherosclerotic plaques เชื่อว่าเป็นกลไกที่ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดชั่วคราวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน¹⁶

3. Non-arteritic CRAO with cilioretinal sparing

คล้ายกับ Non-arteritic CRAO แตกต่างที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีหลอดเลือด Cilioretinal artery พบประมาณร้อยละ 49.5 ของผู้ป่วยหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน⁷ ส่งผลให้ยังคงมี



เลือดบางส่วนไปเลี้ยงจอประสาทตาได้ขณะที่หลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน ทั้งนี้จำนวนเลือดที่ไปเลี้ยงจอประสาทตาจะแปรผันตามจำนวนแขนงของหลอดเลือด¹⁵

4. Arteritic CRAO

พบได้ประมาณร้อยละ 4.5 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน มักมีสาเหตุจาก Giant cell arteritis¹⁵

≡ อาการและอาการแสดงทางคลินิก ≡

ผู้ป่วยโรคนี้มักจะเกิดอาการตามัวอย่างรวดเร็วในเวลาไม่กี่วินาทีโดยไม่มีอาการปวดตา บางรายมีอาการตามืดบอดชั่วคราว (Amaurosis fugax) นำมาก่อน เป็นภาวะที่จอตาขาดเลือดเฉียบพลันแบบชั่วคราว เป็นการบ่งบอกว่ามี Embolic อุดตันในหลอดเลือด⁸ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับ Giant cell arteritis¹⁷ การมองเห็นของผู้ป่วยมักอยู่ในระดับ Finger count ถึง Light perception ประมาณร้อยละ 74 - 90¹⁸ ในรายที่ยังมี Cilioretinal artery มาเลี้ยง Fovea ระดับสายตาดูขึ้นได้เกือบเท่าระดับปกติ ผลของระดับการมองเห็นหลังการรักษาสัมพันธ์กับระดับสายตาและระยะเวลาของการเกิดโรคก่อนมารับการรักษา¹⁵

ในปี ค.ศ. 1891 มีรายงานของ Nettleship ได้อธิบายลักษณะที่ตรวจพบจาก Ophthalmoscope ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันไว้ว่า บริเวณจอตามีสีขาวขุ่น มีจุดขอบเขตชัดที่ไม่มียืดออก หลอดเลือดแดงและดำมีขนาดปกติไม่พบการหดหรือขยายตัวของหลอดเลือดเมื่อเพิ่มแรงดันด้วยการใช้นิ้วกดที่ลูกตา¹⁹ Hayreh และ Zimmerman ได้ตรวจลักษณะการเปลี่ยนแปลงของจอตาในราย CRAO ทำเป็น Large retrospective review ปี ค.ศ. 2007 จาก 248 ข้าง ของผู้ป่วย 240 คน

ในระยะเฉียบพลันตรวจพบ จุดสีแดงเข้ม (Cherry-red spot) ร้อยละ 90 จอตาซีดขาว (Posterior pole retinal opacity or whitening) ร้อยละ 58 box-carring of retinal arteries and veins (ร้อยละ 19 และร้อยละ 20 ตามลำดับ) หลอดเลือดแดงตีบ (Retinal arterial attenuation) ร้อยละ 32 ขั้วประสาทตาบวม (Optic disc edema) ร้อยละ 22 และขั้วประสาทตาซีด (Optic nerve pallor) ร้อยละ 39 มักตรวจพบความผิดปกติบริเวณ Posterior pole แต่ลักษณะโดยรอบปกติ²⁰

เนื่องจากการศึกษาพบความชุกของโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และการสูบบุหรี่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน^{21,22} ดังนั้นจึงควรตรวจหาสาเหตุของการเกิดโรคและควรตรวจเพิ่มเติมหาแหล่งที่มาของ Emboli โดยการตรวจหลอดเลือด Carotid และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง รวมถึงตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์อย่างครบถ้วนในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน

≡≡≡ แนวทางการรักษาโรค ≡≡≡

หลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันในปัจจุบัน

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันมีทั้งวิธี Conservative และ Invasive treatment ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันมีโอกาสน้อยมากที่จะหายเองได้ จากการศึกษาเชิงทดลองในลิง (Rhesus monkey) พบว่า จอตาหนการถูกทำลายได้นาน 97 นาที และจะถูกทำลายอย่างถาวรหลังจากเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมงจากการที่มีการอุดตันของหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์ จากการศึกษา²³นี้แสดงให้เห็น



เห็นว่าระยะเวลาที่ขาดเลือดนานขึ้นจะทำให้ใช้เวลาฟื้นตัวนานขึ้น²³ แต่การศึกษาในสัตว์นั้นไม่ได้เหมือนลักษณะการเกิดโรคในมนุษย์ ซึ่งมีโอกาสน้อยมากที่จะเกิดการอุดตันในหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงจอประสาทตาอย่างสมบูรณ์ จึงแนะนำว่าควรให้การรักษา โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันภายใน 24 ชั่วโมงหลังมีอาการ²⁴ ปัจจุบัน Conventional therapy ประกอบด้วย การทำให้ Emboli หลุด การลดความดันในลูกตา และเพิ่มการไหลเวียนเลือดในจอประสาทตา

Rumelt, Dorenboim & Rehany ศึกษาพบว่า การให้การรักษหลายวิธีและต่อเนื่องกัน ช่วยให้ผลการมองเห็นดีขึ้นเทียบกับการเลือกใช้วิธีการรักษาแบบ Conservative เพียงอย่างเดียว ซึ่งวิธีที่นำมาใช้ในการรักษา ประกอบด้วย การนวดตา (Ocular massage) การอมยาใต้ลิ้น เพื่อขยายหลอดเลือด (Sublingual isosorbide dinitrate) การให้ยา Acetazolamide หรือ Mannitol ทางหลอดเลือดดำหรือการให้รับประทานยา Glycerol เพื่อลดความดันในลูกตา การเจาะระบายน้ำในช่องหน้าม่านตา (Anterior chamber paracentesis) การให้ยา Methylprednisolone, Streptokinase ทางหลอดเลือดดำ และการให้ยา Tolazine ทางด้านหลังของลูกตา (Retrobulbar) การรักษาแบบ Conservative เพียง 1 ถึง 2 วิธี นั้นไม่เพียงพอ²⁵ มีการศึกษาของ Cochrane controlled trials เพื่อหาวิธีที่ดีที่สุดในการรักษา โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน Fraser และ Siriwardena พบว่า ไม่มี Randomized controlled trials ใดที่เข้าได้กับเกณฑ์คัดเข้าที่ตั้งไว้ จึงสรุปว่าไม่มีข้อมูลที่เพียงพอที่จะตัดสินใจว่าการรักษารูปแบบใดมีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน²⁶

การรักษาแบบอื่นๆ เช่น การให้หายใจด้วย 95% Oxygen และ 5% Carbon dioxide

(Carbogen) เพื่อเพิ่มระดับออกซิเจนที่ผิวของจอตาให้สูงขึ้น ปัจจุบันมีการรักษาด้วยวิธีใหม่ๆ ในปัจจุบัน เช่น การยิงแสงเลเซอร์ Nd-YAG²⁷ (Neodymium : Yttrium-Aluminium Garnet) เพื่อทำให้เกิดการหลุดออกไปของ Embolus และการผ่าตัด การผ่าตัดนำวุ้นลูกตา (Vitrectomy) ร่วมกับกรีดหลอดเลือดแดง แล้วนำ Embolus ออกไปหรือเลื่อน (Manipulation) ให้ Embolus นั้นแตกและเคลื่อนไปยังด้านปลายๆ ของหลอดเลือดแดง เป็นต้น อย่างไรก็ตามผลการรักษาที่ได้ยังไม่แน่นอน

ปี ค.ศ. 2010 European Assessment Group and Lysis in the Eye (EAGLE) ได้เผยแพร่ผลการศึกษาแบบ Prospective randomized clinical trial ครั้งแรก เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาวิธี Intra-arterial T-PA กับ Conservative treatment โดยตรวจติดตามไป 1 เดือน พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับการมองเห็นดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ระดับการมองเห็นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.3 logMAR) ร้อยละ 60 ในกลุ่ม Conservative treatment และร้อยละ 57.1 ในกลุ่มที่ใช้ Thrombolytic แต่การศึกษาดังกล่าวต้องยุติลงเนื่องจากมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (Adverse event rate) สูงขึ้น ได้แก่ เลือดออกในสมอง (Cerebral hemorrhage) ในกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Intra-arterial rt-PA group)²⁸

≡ โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตา ≡ อุดตันเฉียบพลันกับการบำบัดด้วย ออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง

การรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน มีจุดประสงค์เพื่อรักษาระดับออกซิเจนในจอประสาทตาไว้จนกว่าจะมีเลือด



มาเลี้ยงอีกครึ่ง ส่วนใหญ่ใช้เวลา 72 ชั่วโมง มีรายงานผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จจากการรักษาด้วยวิธีนี้^{29,30} โรคหลอดเลือดแดงจ่อประสาทตาอุดตันเฉียบพลันเป็นภาวะฉุกเฉินทางจักษุวิทยาและเป็น 1 ใน 4 โรคที่ศูนย์เวชศาสตร์ความดันบรรยากาศสูง โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า กรมแพทย์ทหารเรือ มีแนวทางปฏิบัติให้การรักษาโดยช่องทางด่วนพิเศษ (Fast track) โดยกำหนดช่วงระยะเวลาภายใน 24 ชั่วโมง

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจ่อประสาทตาอุดตันเฉียบพลันโดยการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงที่โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า ได้ใช้แนวทางปฏิบัติตาม Undersea and Hyperbaric Medical Society ปี 2012 (UHMS 2012)³¹ ซึ่งเป็นแนวทางเวชปฏิบัติล่าสุดโดยมีแนวทางปฏิบัติ ดังนี้

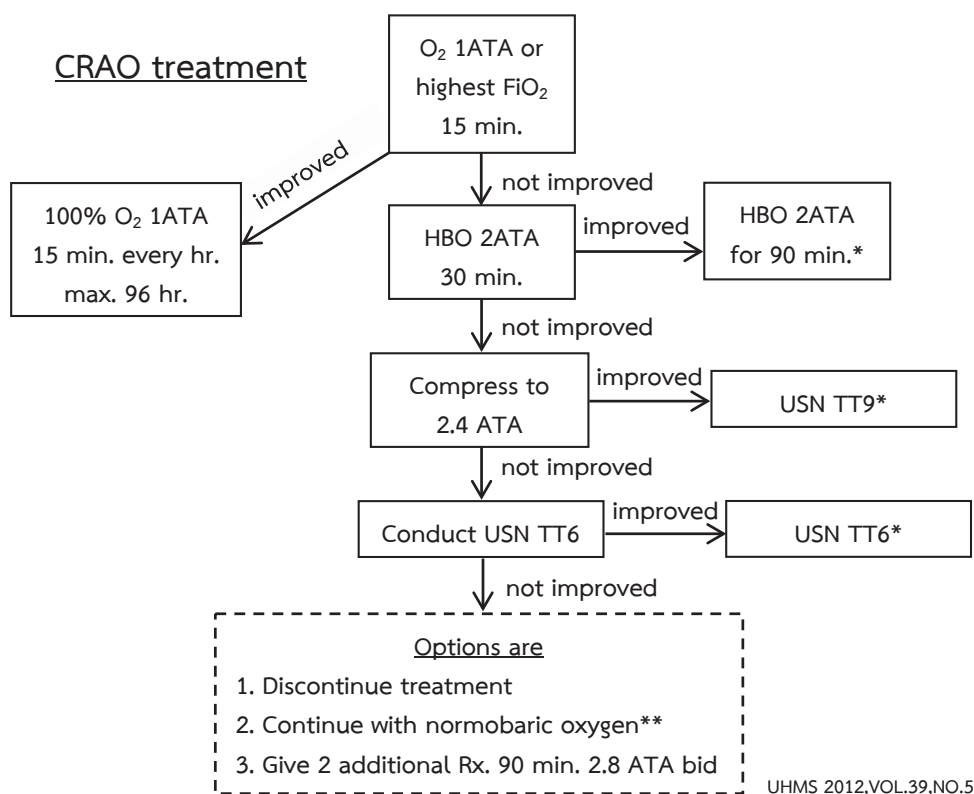
1. ให้ออกซิเจนทันทีที่ 1 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) โดยให้ FiO_2 สูงที่สุด
2. ประเมินการมองเห็นหลังให้ออกซิเจน 15 นาที หากระดับการมองเห็นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ให้รับผู้ป่วยรักษาต่อในโรงพยาบาล โดยให้หายใจด้วยออกซิเจน 15 นาที ทุกชั่วโมง ประเมินระดับการมองเห็นทุกครั้งที่หายใจด้วยอากาศ ให้การรักษาด้วยวิธีนี้จนกว่าระดับการมองเห็นของผู้ป่วยคงที่ที่ 1 บรรยากาศสัมบูรณ์ (Normobaric) 2 ชั่วโมง หรือมากกว่า 96 ชั่วโมง
3. ส่งไปรักษาด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง (Hyperbaric Oxygen Therapy) หากไม่มีการตอบสนองใน 15 นาทีแรก
4. เพิ่มความกดดันบรรยากาศไปที่ 2 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) ให้ผู้ป่วยหายใจด้วยออกซิเจนความเข้มข้น 100% หากระดับการ

มองเห็นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอย่างน้อย 2 ระดับ ให้บำบัดอยู่ที่ระดับความลึกนี้นาน 90 นาที ถ้าระดับการมองเห็นไม่ดีขึ้นที่ 2 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) ประเมินช่วงที่หายใจด้วยอากาศครั้งแรก (หรือ 30 นาทีแรก) ให้เพิ่มความกดดันบรรยากาศไปที่ 2.4 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) หากระดับการมองเห็นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ให้ใช้ตารางการบำบัดโรคของกองทัพเรือสหรัฐอเมริกาที่ 9 (United States Navy Treatment Table 9 : USN TT9)

5. ถ้าระดับการมองเห็นไม่ดีขึ้นที่ 2.4 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) ให้เพิ่มความกดดันบรรยากาศไปที่ 2.8 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) และใช้ตารางการบำบัดโรคของกองทัพเรือสหรัฐอเมริกาที่ 6 (United States Navy Treatment Table 6 : USN TT6) หลังจากนั้นให้รักษาต่อเนื่องโดยการให้หายใจด้วยออกซิเจนที่ 1 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) (Normobaric) หรือการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงที่ระดับความดัน 2.8 บรรยากาศสัมบูรณ์ (ATA) นาน 90 นาที วันละ 2 ครั้ง

6. ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง ระดับการมองเห็นดีขึ้นให้รับเป็นผู้ป่วยในเพื่อสังเกตอาการและให้หายใจด้วยออกซิเจนเป็นช่วงๆ และควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดอย่างต่อเนื่องโดยจักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านจ่อประสาทตา

7. ควรสังเกตอาการต่อหลังรับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง 2 ชั่วโมง ถ้าการมองเห็นปกติคงที่สามารถออกจากโรงพยาบาลได้ ควรรับการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงต่อเนื่องจนกว่าผล Angiogram กลับมาปกติหรือระดับการมองเห็นของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นในการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง 3 ครั้ง³¹



แผนภาพที่ 1 แนวทางปฏิบัติในการรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันโดยการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง (UHMS 2012)³¹

ผลการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง

ผลของการมองเห็นขึ้นอยู่กับระดับและตำแหน่งหลอดเลือดที่อุดตัน สาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะสูญเสียการมองเห็นอย่างเฉียบพลัน ไม่มีอาการปวดตา ซึ่งมีความรุนแรงในการสูญเสียการมองเห็นระดับ Light perception ถึง Finger count แต่ถ้ามมีการสูญเสียการมองเห็นถึงระดับมองไม่เห็นแสง (No light perception) อาจเป็นข้อบ่งชี้ว่ามีการอุดตันในหลอดเลือดแดง

Ophthalmic ทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงทั้งในส่วนองจอประสาทตาชั้นในและชั้นคอร์อยด์¹⁵

เมื่อขยายม่านตาตรวจผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลัน พบว่า Macular ซีดขาว ชั้นเส้นใยประสาท (Nerve fiber layer) และ ganglion cell บวม จุดสีแดงเข้ม (Cherry red spot) มักปรากฏที่บริเวณ Fovea แต่ลักษณะที่ตรวจพบดังกล่าวนี้อาจจะไม่ปรากฏในรายที่มีการอุดตันที่หลอดเลือด Ophthalmic artery

Cilioretinal artery เป็นส่วนของ Ciliary artery (ไม่ใช่ Retinal artery) จะเลี้ยงส่วนของ



จอประสาทตารอบๆ Macula (Central vision area) ถ้ามี Cilioretinal artery ปรากฏการณ์มองเห็นบริเวณส่วนกลางจะยังคงอยู่ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดจอประสาทตาอุดตัน แต่ลานสายตารอบๆ มักจะลดลง³²

ในการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันที่ใหญ่ที่สุดของ Hayreh อธิบายผลของการรักษาโดยไม่ใช้การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง พบว่าผู้ป่วยที่มีแขนงหลอดเลือดแดง Cilioretinal ผลการมองเห็นหลังจากรักษาดีกว่าคนที่ไม่มี ในผู้ป่วยที่ไม่มีแขนงหลอดเลือดแดง Cilioretinal ร้อยละ 80 มีระดับการมองเห็นเพียง Counting finger หรือน้อยกว่านี้ มีเพียงร้อยละ 1.5 ที่การมองเห็นหลังการรักษาครั้งสุดท้ายได้ 20/40 หรือดีกว่า¹⁵

ระบบไหลเวียนเลือดสามารถกลับมาทำงานได้เองหลังเกิดการอุดตันในหลอดเลือดจอประสาทตามีโอกาสเกิดในผู้ป่วยจำนวนน้อย อย่างไรก็ตามการไหลเวียนเลือดที่กลับมาทำให้การมองเห็นดีขึ้น สันนิษฐานว่าเนื้อเยื่อจอประสาทตาถูกทำลายระหว่างช่วงที่ขาดเลือด¹⁹ ซึ่งจอประสาทตามีอัตราการใช้ออกซิเจนสูงที่สุดของอวัยวะในร่างกาย 13 มิลลิลิตร/กรัม/นาที ดังนั้นจะมีการได้รับผลกระทบอย่างมากเมื่อมีการขาดเลือด³⁰

การบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงต้องเริ่มภายในเวลาที่เนื้อเยื่อจอประสาทตาสามารถกลับฟื้นคืนได้ มีการศึกษาระยะเวลาที่จอประสาทตาสามารถทนการขาดเลือดในลิง Hayreh, Kolder & Weingeist ศึกษาโดยการทำให้หลอดเลือดแดง Ophthalmic ของลิงอุดตันที่

ระยะเวลาต่างๆ กัน พบว่า เมื่อจอประสาทตาขาดเลือดนานเกิน 105 นาที จะถูกทำลายโดยถาวร ถ้าระยะเวลาขาดเลือดน้อยกว่า 97 นาที จอประสาทตาจะกลับมาทำงานได้ปกติ การรักษาโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันมีเป้าหมายเพื่อให้ออกซิเจนสามารถกลับไปเลี้ยงจอประสาทตาชั้นในที่ขาดเลือดได้เพียงพอ จนกว่าการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดแดงจอประสาทตาจะกลับมา มีการศึกษาเชิงทดลองในสัตว์ที่ทำให้เป็นโรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตัน พบว่า สามารถลดการบาดเจ็บของจอประสาทตาแสดงผลจากการตายของเซลล์จากร้อยละ 58 เหลือร้อยละ 30 ในสัตว์ที่รักษาด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง²³

สรุป

โรคหลอดเลือดแดงจอประสาทตาอุดตันเฉียบพลันเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำ แต่เป็นโรคที่รุนแรงทำให้สูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรซึ่งส่งผลอย่างยิ่งต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ปัจจุบันการรักษาด้วยการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงเป็นหนึ่งในการรักษาทางเลือกที่ได้รับการยอมรับและได้ผลดี เวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงเวลาที่ได้รับการรักษาเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งต่อผลการรักษา ดังนั้นควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสม รวมถึงแนวทางการบำบัดด้วยออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงในระยะเวลาและปริมาณที่เหมาะสมเพื่อผลการรักษาที่ดีที่สุด



เอกสารอ้างอิง

1. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Wiedemann P, Freund KB, Sarraf D. Ryan's retina e-book. 6th ed. New York: Elsevier Health Sciences; 2018.
2. Menzel-Severing J, Siekmann U, Weinberger A, Roessler G, Walter P, Mazinani B. Early hyperbaric oxygen treatment for nonarteritic central retinal artery obstruction. *American Journal of Ophthalmology* 2012;153(3):454-59.
3. Murphy-Lavoie H, Butter FK, Hagan C. Central retinal artery occlusion. In: Gesell LB, editor. *Hyperbaric oxygen therapy indications*. 12th ed. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report, Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2008. p. 57-66.
4. Masters T, Westgard B, Hendriksen S, Walter J, Logue C. Central retinal artery occlusion treated with hyperbaric oxygen: a retrospective review. Montreal: Paper presented at UHMS Annual Scientific Meeting; 2015.
5. Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. *Ophthalmology textbooks for medical students and general practitioners*. Bangkok: Faculty of Medicine, Chulalongkorn University; 2013. (in Thai).
6. Landers MB. Retinal oxygenation via the choroidal circulation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978;76:528-56.
7. Justice J, Lehmann RP. Cilioretinal arteries: a study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings. *Arch Ophthalmol* 1976;94(8):1355-8.
8. Marshall J, Meadows S. The natural history of amaurosis fugax. *Brain* 1968;91(3):419-34.
9. Arruga J, Sanders MD. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology* 1982;89(12):1336-47.
10. Graefe AV. Ueber embolie der arteria centralis retinae als Ursache plotzlicher Erblindung. *Archiv für Ophthalmologie* 1859;5(1):136-57.
11. Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye* 2013;27(6):688-97.
12. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology* 2009;116(10):1928-36.
13. Chen CS, Lee AW. Management of acute central retinal artery occlusion. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(7):376-83.
14. Brown GC, Magargal L, Augsburger JJ, Shields JA. Preretinal arterial loops and retinal arterial occlusion. *Am J Ophthalmol* 1979;87(5):646-51.
15. Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):376-91.

16. Hayreh SS, Piegors DJ, Heistad DD. Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys: implications for ischemic disorders of the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1997;115(2):220-8.
17. Alwitry A, Holden R. One hundred transient monocular central retinal artery occlusions secondary to giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1802-3.
18. Brown GC, Magargal LE. Central retinal artery obstruction and visual acuity. *Ophthalmology* 1982;89(1):14-9.
19. Duker JS, Brown GC. Iris neovascularization associated with obstruction of the central retinal artery. *Ophthalmology* 1988;95(9):1244-50.
20. Nettleship E. Unusual appearances in a case of retinal embolism about 30 hours after its occurrence. In: *Festschrift zur Feier Siebzigsten Geburtstage*, vol. 7. Stuttgart: Hermann von Helmholtz; 1891. p. 7-8.
21. Koh V, Cheung CY, Li X, Tian D, Wang JJ, Mitchell P, Cheng CY, Wong TY. Retinal vein occlusion in a multi-ethnic Asian population: the Singapore Epidemiology of Eye Disease Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(1):6-13.
22. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(6):3205-9.
23. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology* 1980;87(1):75-8.
24. Hayreh SS. Central retinal artery occlusion. In: Hayreh SS, editor. *Ocular vascular occlusive disorders*. New York: Springer International Publishing; 2015. p. 239-305.
25. Rumelt S, Dorenboim Y, Rehany U. Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 1999;128(6):733-8.
26. Fraser SG, Siriwardena D. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 January 21. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001989>.
27. Opremcak E, Rehmar AJ, Ridenour CD, Borkowski LM, Kelley JK. Restoration of retinal blood flow via transluminal Nd: YAG embolysis/embolectomy (TYL/E) for central and branch retinal artery occlusion. *Retina* 2008;28(2):226-35.
28. Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, et al. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 2010;117(7):1367-75.