

The Correlation between Predictive Factors and Intravitreal Bevacizumab Therapy Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion

S. A. Rasoulinejad (MD)^{*1} , F. Maroufi (BSc)² , A. Alizadeh (PhD)³ 

1.Department of Ophthalmology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, IR.Iran.

2.Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran.

3.Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran.

Article Type ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common age-related vascular retinal disorder and is a condition in which the main vein of the retina is blocked partially or completely. This leads to macular edema (ME) and can cause blurred vision and loss of visual function. The aim of this study is evaluating the prognostic factors of visual acuity (VA) and macular thickness (MT) changes in response to intravitreal bevacizumab therapy.

Methods: In this historical cohort study, 107 patients with CRVO were examined and their hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus status were recorded. All of the patients were treated with an intravitreal injection of 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab. Visual acuity and macular thickness were examined at baseline and at all follow-up visits. Follow-up examinations were performed for three months and then VA and MT changes were analyzed.

Findings: After the intervention with bevacizumab, there was significant improvement in MT (0.104 ± 0.13 versus 0.296 ± 0.22) and VA (425.41 ± 64 versus 325.94 ± 51.82) ($p < 0.001$, for both). The improvement of MT in response to bevacizumab therapy in hyperlipidemic patients was significantly less than patients with normal lipid profile ($p = 0.035$). No significant relationship was found between MT reduction and hypertension or diabetes mellitus. Also, no significant relationship was observed between VA improvement and hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, age and gender.

Conclusion: Bevacizumab therapy was effective to successfully improve VA and MT. Hyperlipidemia has prognostic value in bevacizumab therapy in CRVO patients.

Keywords: Retinal Vein Occlusion, Bevacizumab, Vascular Endothelial Growth Factor, Visual Acuity.

Received:

Feb 18th 2022

Revised:

Apr 4th 2022

Accepted:

May 21st 2022

Cite this article: Rasoulinejad SA, Maroufi F, Alizadeh A. The Correlation between Predictive Factors and Intravitreal Bevacizumab Therapy Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2022; 24(1): 179-88.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: S. A. Rasoulinejad (MD)

Address: Department of Ophthalmology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, IR.Iran.

Tel: +98 (11) 32238301. E-mail: rasolisa2@gmail.com

ارتباط بین عوامل پیش بینی کننده و پیامدهای درمان با تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در انسداد ورید مرکزی شبکیه

سید احمد رسولی نژاد (MD)^{۱*}؛ فائزه معروفی (BSc)^۲؛ احد علیزاده (PhD)^۳

۱. گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳. مرکز تحقیقات بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

نوع مقاله

چکیده

مقاله پژوهشی

سابقه و هدف: انسداد ورید مرکزی شبکیه یک اختلال شایع عروقی وابسته به سن است که در آن ورید اصلی شبکیه به طور جزئی یا کامل مسدود می شود و منجر به ادم ماکولا می شود و این می تواند منجر به تاری دید و از دست دادن بینایی شود. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی عوامل پیش آگهی شامل تغییرات حدت بینایی و ضخامت ماکولا در پاسخ به درمان با تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه کوهورت تاریخی بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه انجام شد و وضعیت فشار خون، هایپرلیپیدمی و دیابت آنها ثبت شد. همه بیماران با تزریق داخل زجاجیه ای ۱/۲۵ میلی گرم در ۰/۰۵ میلی لیتر بواسیزوماب تحت درمان قرار گرفتند. حدت بینایی و ضخامت ماکولا در ابتدا و در تمام پیگیری های بعدی به مدت سه ماه انجام شد. سپس تغییرات حدت بینایی و ضخامت ماکولا مورد تجزیه و تحلیل و بررسی قرار گرفت.

یافته ها: پس از مداخله با بواسیزوماب، بهبود قابل توجهی در حدت بینایی ($0/104 \pm 0/13$ در مقابل $0/296 \pm 0/22$) و ضخامت ماکولا ($425/41 \pm 64$ در مقابل $325/94 \pm 51/82$) مشاهده شد ($P < 0/001$ ، برای هر دو). بهبود ضخامت ماکولا در پاسخ به درمان با بواسیزوماب در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی به طور قابل توجهی کمتر از بیماران با پروفایل لیپیدی نرمال بود ($P = 0/035$). ارتباط معنی داری بین کاهش ضخامت ماکولا و فشار خون بالا یا دیابت پیدا نشد. همچنین ارتباط معنی داری بین بهبود حدت بینایی و هایپرلیپیدمی، فشار خون بالا، دیابت، سن و جنسیت مشاهده نشد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه درمان با بواسیزوماب در بهبود موفقیت آمیز حدت بینایی و ضخامت ماکولا موثر می باشد. هایپرلیپیدمی نیز ارزش پیش آگهی در درمان با بواسیزوماب در بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه را دارد.

واژه های کلیدی: انسداد ورید شبکیه، بواسیزوماب، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، حدت بینایی.

استناد: سید احمد رسولی نژاد، فائزه معروفی، احد علیزاده. ارتباط بین عوامل پیش بینی کننده و پیامدهای درمان با تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در انسداد ورید مرکزی شبکیه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۱؛ ۲۴(۱): ۸۸-۱۷۹.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

مقدمه

انسداد ورید مرکزی شبکیه یک اختلال شایع عروقی مرتبط با افزایش سن است که در آن ورید اصلی شبکیه به طور جزئی یا کامل مسدود شده و منجر به ادم ماکولا می شود که می تواند باعث تاری دید و از دست دادن بینایی شود (۱). عوامل مختلفی در بیماریزایی انسداد ورید مرکزی شبکیه دخیل هستند اما علت اصلی آن هنوز ناشناخته است. بلوکه شدن ورید مرکزی شبکیه به دلیل لخته شدن خون یا به دلیل کاهش جریان خون منجر به ایجاد انسداد ورید مرکزی شبکیه می شود. بسیاری از مطالعات نشان می دهند که شرایط متعددی از جمله سطح بالای گلوکز خون، فشار خون بالا، افزایش سطح لیپیدها، اختلالات انعقادی و سایر عوامل مستعد کننده تشکیل لخته می توانند خطر ابتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه را افزایش دهند (۲-۴).

افزایش سطح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در اختلالات عروقی شبکیه از جمله انسداد ورید مرکزی شبکیه مشاهده شده است (۵،۶). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی اثرات بیولوژیکی زیادی دارد که شامل نئوواسکولاریزاسیون و رگ زایی می شود و همچنین می تواند با افزایش نفوذپذیری عروق شبکیه و مختل کردن سد خونی شبکیه، که منجر به تمایل به خونریزی می شود، ادم ماکولا را القا کند. بنابراین، مهار فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می تواند یک روش درمانی امیدوار کننده برای انسداد ورید مرکزی شبکیه باشد. با توجه به نتایج آزمایش های بالینی، تزریق داخل زجاجیه یک داروی ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی به چشم به صورت دوره ای است که می تواند رشد و تورم رگ های خونی جدید را کاهش دهد (۷،۸).

داروهای ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی عبارت از بواسیزوماب (آواستین)، رانیزوماب (لوسنتیس) و افلیبرسپت (ایلیا) می باشد. با این حال، درمان با داروی ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی موقتی بوده و اغلب نیاز به تزریق مجدد است. در دو دهه اخیر، شواهد زیادی مبنی بر اثر مثبت تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب (آواستین) به عنوان یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی کامل و ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بهبود حدت بینایی و کاهش ضخامت مرکزی شبکیه (CRT) یا ضخامت ماکولا در انسداد ورید مرکزی شبکیه ارائه شده است (۹،۱۰). البته پاسخ به درمان با بواسیزوماب در برخی از بیماران، علی رغم تزریق های متعدد داخل زجاجیه، ضعیف تر است یا مؤثر نیست (۱۱).

هنوز مشخص نیست که چه عواملی در تعیین میزان پاسخ به درمان با بواسیزوماب نقش دارند. همانطور که قبلاً ذکر شد، دیابت، فشار خون بالا و هایپرلیپیدمی عوامل خطر انسداد ورید مرکزی شبکیه هستند و شاید بتوانند بر پاسخ به بواسیزوماب مؤثر باشند و در واقع می توانند به عنوان پیش بینی کننده های بالقوه پیامدهای درمان ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در نظر گرفته شوند (۱۲-۱۴). لذا در این مطالعه نقش برخی از عوامل خطر مانند فشار خون، هایپرلیپیدمی و دیابت را در پاسخ به درمان با تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه بررسی گردید.

مواد و روش ها

این مطالعه کوهورت تاریخی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HRI.REC.1398.145 بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه که از سال ۹۹-۱۳۹۳ به مرکز چشم پزشکی بیمارستان آیت اله روحانی بابل مراجعه کردند، پس از اخذ فرم رضایت نامه آگاهانه انجام شد. استفاده آزمایشی از بواسیزوماب به تفصیل برای هر بیمار توضیح داده شد و کلیه شرکت کنندگان با آن موافق بودند. بیمارانی که هیچ گونه عارضه چشمی دیگری نداشتند و قبلاً برای انسداد ورید مرکزی شبکیه تحت درمان قرار نگرفته بودند، بیماران با کاهش دید ناگهانی، پیچ خوردگی عروق و اتساع در هر چهار ربع شبکیه که فوندوسکپی نشان داده بود، وارد مطالعه شدند. بیماران با رتینوپاتی دیابتی، دژنراسیون ماکولا وابسته به سن و جدا شدگی شبکیه از مطالعه خارج شدند.

قبل از تزریق، همه بیماران تحت معاینات چشمی، از جمله حدت بینایی و توموگرافی انسجام بینایی (OCT) قرار گرفتند. ارزیابی ماکولا با دستگاه Stratus OCT (شرکت کارل زایس، دوبلین، آمریکا) انجام شد و ضخامت ماکولا با پروتکل تجزیه و تحلیل نقشه شبکیه اندازه گیری شد. همان موقعیت برای اندازه گیری ضخامت ماکولا بر اساس مشخصه های مورفولوژیک عروق شبکیه قبل و بعد از مداخله انتخاب شد. همچنین تاریخچه دقیق بیماری زمینه ای و مصرف دارو برای هر بیمار دریافت شد که شامل فشار خون، قند خون و نیمرخ لیپیدی برای تعیین فشار خون بالا (فشار خون < ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه)، هایپرلیپیدمی (کلسترول ≤ 200 میلی گرم در دسی لیتر، تری گلیسیرید < ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) و دیابت (گلوکز پلازما ناشتا < ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر) در بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه می شد.

سپس بیماران با تزریق داخل زجاجیه ای ۱/۲۵ میلی گرم در ۰/۵ میلی لیتر بواسیزوماب (آواستین، روژ، آلمان) در فاصله ۳ تا ۴ میلی متری لیمبوس (۳ میلی متر در بیماران آفاک و سودوفاک و ۴ میلی متر در بیماران فاکیک) در شرایط استریل درمان شدند. برای جلوگیری از عفونت های ناخواسته، آنتی بیوتیک به مدت یک هفته، از سه روز قبل از تزریق تجویز شد. معاینات پیگیری به مدت سه ماه انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری با نرم افزار SPSS ۲۱ انجام شد. حدت بینایی برای تجزیه و تحلیل به LogMAR تبدیل شد و ضخامت ماکولا بر اساس میکرومتر (μm) برای همه بیماران ارزیابی شد. متغیرهای کمی با $Mean \pm SD$ و متغیرهای کیفی بر اساس درصد بیان شد. آزمون T برای ارزیابی تغییرات حدت بینایی و ضخامت ماکولا با ۹۵٪ CI انجام شد. همچنین برای مقایسه متغیرها در حضور عوامل خطر، از تحلیل کوواریانس چند متغیره (MANCOVA) و برای تحلیل چند متغیره از ویلکس لامبدا استفاده شد. همبستگی حدت بینایی و ضخامت ماکولا قبل و بعد از مداخله با بواسیزوماب، بر اساس همبستگی پیرسون محاسبه شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع ۱۰۷ چشم متعلق به ۱۰۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. سن بیماران بین ۳۲ تا ۸۴ سال و میانگین سنی بیماران $57/37 \pm 10/698$ سال بود. ۵۴ نفر (۵۰/۵٪) زن و ۵۳ نفر (۴۹/۵٪) مرد بودند. در این مطالعه، ۹۰ نفر (۸۴/۱٪) فشار خون، ۵۸ نفر (۵۴/۲٪) هایپرلیپیدمی و ۴۱ نفر (۳۸/۳٪) دیابت داشتند (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات بیماران و تغییرات MT و VA قبل و بعد از مداخله

پارامترها	بیماران (۱۰۷ نفر) تعداد(درصد) یا $Mean \pm SD$	p-value
جنسیت		
زن	۵۴(۵۰/۵)	
مرد	۵۳(۴۹/۵)	
سن (سال)	$57/37 \pm 10/69$	
عوامل خطر		
فشار خون بالا	۹۰(۸۴/۱)	
هایپرلیپیدمی	۵۸(۵۴/۲)	
دیابت	۴۱(۳۸/۳)	
ضخامت ماکولا (میکرومتر)		
قبل از تزریق	$425/41 \pm 64$	$< 0.001^*$
بعد از تزریق	$325/94 \pm 51/82$	
حدت بینایی (LogMAR)		
قبل از تزریق	$0/104 \pm 0/13$	$< 0.001^*$
بعد از تزریق	$0/296 \pm 0/22$	

* ضخامت ماکولا و حدت بینایی به طور قابل توجهی در مقایسه با قبل از تزریق بهبود یافته اند.

علاوه بر این، تفاوت معنی داری بین ضخامت ماکولا و حدت بینایی قبل و بعد از مداخله با بواسیزوماب وجود داشت ($p < 0.001$ ؛ برای هر دو). میانگین ضخامت ماکولا قبل از مداخله در بیماران $425/41 \pm 64$ میکرومتر بود و پس از تزریق داخل زجاجیه، به طور معنی داری تا $325/94 \pm 51/82$ میکرومتر کاهش یافت. همچنین، میانگین حدت بینایی بیماران و پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب، افزایش یافت ($p < 0.001$)، که نشان می دهد درمان با بواسیزوماب در بهبود ضخامت ماکولا و حدت بینایی موثر بوده است.

تجزیه و تحلیل تک متغیره در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی که بواسیزوماب دریافت کرده بودند نشان داد که پاسخ به درمان (کاهش ضخامت ماکولا) به طور قابل توجهی کمتر از سایر عوامل خطر بود ($p = 0.035$) (جدول ۲).

جدول ۲. رابطه بین متغیر (ضخامت ماکولا یا حدت بینایی) و عوامل خطر در پاسخ به درمان با بواسیزوماب

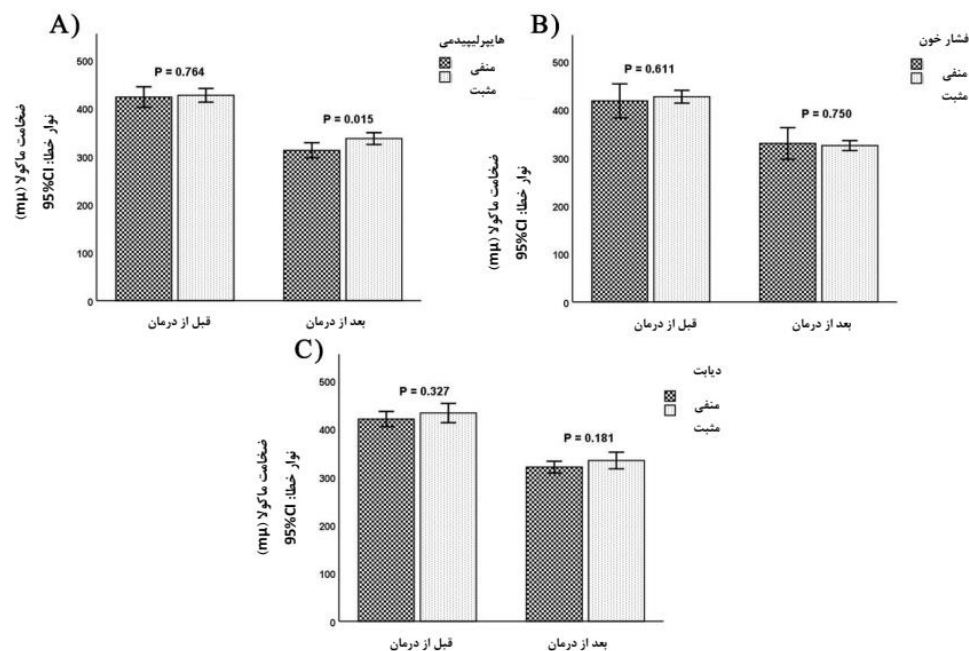
منبع	تحلیل چند متغیره		تحلیل تک متغیره	
	لامبدا ویلکس	p-value	ضخامت ماکولا	
			مربع اتای جزئی	حدت بینایی
جنسیت	۰/۹۸۶	۰/۴۹۶	۰/۰۱۲	۰/۲۸۲
فشار خون بالا	۰/۹۹۱	۰/۶۳۳	۰/۰۰۸	۰/۳۷۶
هایپرلیپیدمی	۰/۹۲۱	۰/۰۱۷	۰/۰۴۴	۰/۰۳۵
دیابت	۰/۹۸۸	۰/۵۵۵	۰	۰/۹۳۲
سن	۰/۹۸۲	۰/۴۰۵	۰/۰۰۳	۰/۵۶۱

به عبارت دیگر، ضخامت ماکولا پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی به طور معنی داری بیشتر از بیماران بدون هایپرلیپیدمی بود ($p=0/015$) (شکل ۱- A) و تغییرات ضخامت ماکولا (ΔMT) قبل و بعد از درمان در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی کمتر از بیماران بدون هایپرلیپیدمی بود. همچنین، تجزیه و تحلیل چند متغیره ارتباط معنی داری بین انواع ضخامت ماکولا و حدت بینایی با هایپرلیپیدمی نشان داد ($p=0/017$).

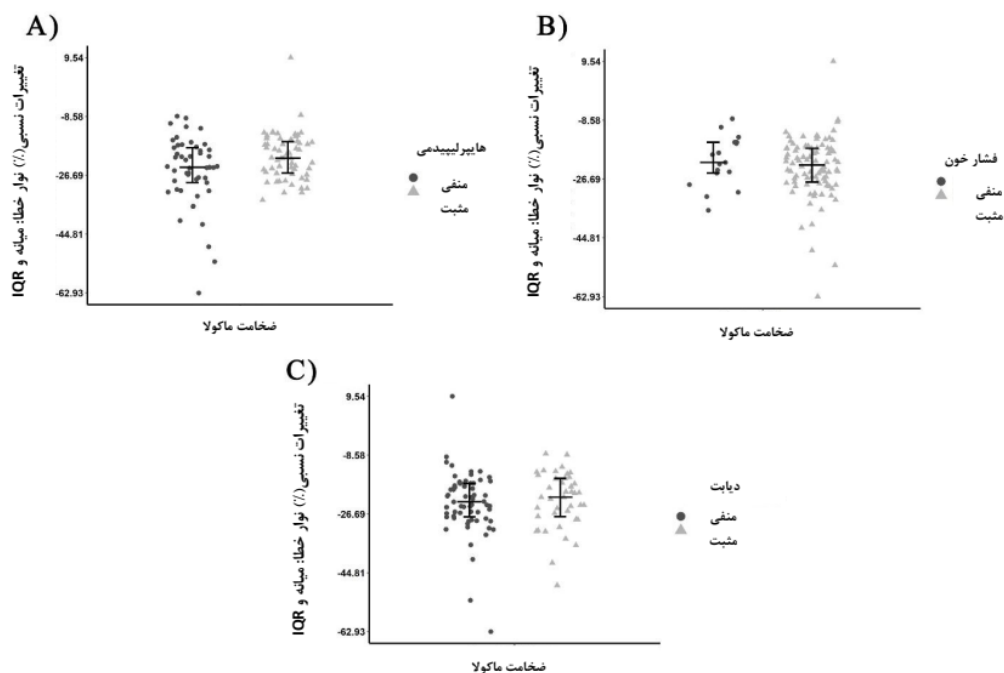
میانگین درصد تغییر نسبی ($\bar{Y}$) مربوط به بهبود ضخامت ماکولا در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی $21/42\%$ بود، یعنی ضخامت ماکولا در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی به طور متوسط $21/42\%$ کاهش یافت، اما میانگین درصد تغییر نسبی مربوط به کاهش ضخامت ماکولا در بیماران بدون هایپرلیپیدمی $24/24\%$ بود. بنابراین، به دلیل تفاوت آشکار بین میانگین درصد تغییر نسبی، بهبود ضخامت ماکولا در پاسخ به درمان با بواسیزوماب در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی کمتر از بیماران با پروفایل لیپیدی نرمال بود (شکل ۲- A).

با توجه به پاسخ به تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب، هیچ رابطه معنی داری بین کاهش ضخامت ماکولا و فشار خون بالا ($p=0/376$) یا دیابت ($p=0/932$) یافت نشد (جدول ۲). همچنین، میزان کاهش ضخامت ماکولا پس از درمان با بواسیزوماب در بیماران مثبت و منفی از نظر فشار خون بالا ($p=0/750$) و دیابت ($p=0/181$) تفاوت معنی داری نداشت (شکل های ۱- B و ۱- C). درصد تغییر نسبی در نرخ کاهش ضخامت ماکولا تفاوت آشکاری را در میانگین درصد تغییر نسبی ($\bar{Y}$) بین موارد منفی و مثبت از نظر فشار خون بالا ($\bar{Y}$ در موارد منفی $= 21/56\%$ ، $\bar{Y}$ در موارد مثبت $= 22/38\%$) (شکل ۲- B) و دیابت ($\bar{Y}$ در موارد منفی $= 22/91\%$ ، $\bar{Y}$ در موارد مثبت $= 21/55\%$) (شکل ۲- C) نشان نداد. همچنین، ارتباط معنی داری بین سن ($p=0/282$) و جنسیت ($p=0/561$) با تغییرات ضخامت ماکولا وجود نداشت. در نهایت، نتایج نشان داد که فشار خون و دیابت به عنوان عوامل خطر، تأثیر معنی داری بر بهبود ضخامت ماکولا در پاسخ به تزریق بواسیزوماب نداشت و تنها هایپرلیپیدمی نقش کاهنده‌ای در کاهش ضخامت ماکولا و همچنین نتیجه درمان داشت.

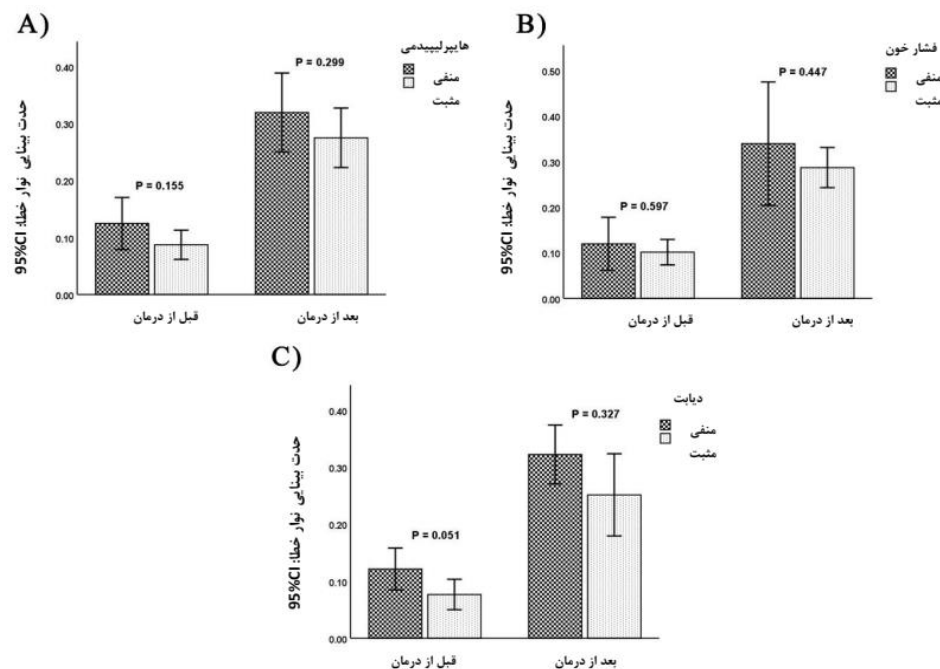
با توجه به نتایج تجزیه و تحلیل، رابطه معنی داری بین بهبود حدت بینایی و عوامل خطر شامل هایپرلیپیدمی ($p=0/169$)، فشار خون بالا ($p=0/56$) و دیابت ($p=0/284$) مشاهده نشد. همچنین سن ($p=0/186$) و جنسیت ($p=0/448$) تأثیری بر بهبود حدت بینایی نداشت. علاوه بر این، تفاوت معنی داری بین تغییرات حدت بینایی پس از تزریق بواسیزوماب در بیماران مثبت و منفی از نظر هایپرلیپیدمی ($p=0/299$)، فشار خون بالا ($p=0/447$) و دیابت ($p=0/327$) مشاهده نشد (شکل های ۳- A، ۳- B و ۳- C). مقایسه درصد تغییر نسبی در تغییرات حدت بینایی نشان داد که تفاوت قابل توجهی در $\bar{Y}$ بین موارد منفی و مثبت هایپرلیپیدمی ($\bar{Y}$ در موارد منفی $= 200$ ، $\bar{Y}$ در موارد مثبت $= 300$) (شکل ۴- A)، فشار خون بالا ($\bar{Y}$ در موارد منفی $= 166/6667$ ، $\bar{Y}$ در موارد مثبت $= 200/00$) (شکل ۴- B) و دیابت ($\bar{Y}$ در موارد منفی $= 200$ ، $\bar{Y}$ در موارد مثبت $= 250$) (شکل ۴- C) وجود نداشت. بنابراین، نتایج نشان داد که هیچ تأثیر قابل توجهی از جانب عوامل خطر شامل هایپرلیپیدمی، فشار خون بالا و دیابت بر بهبود حدت بینایی در پاسخ به درمان با بواسیزوماب وجود ندارد.



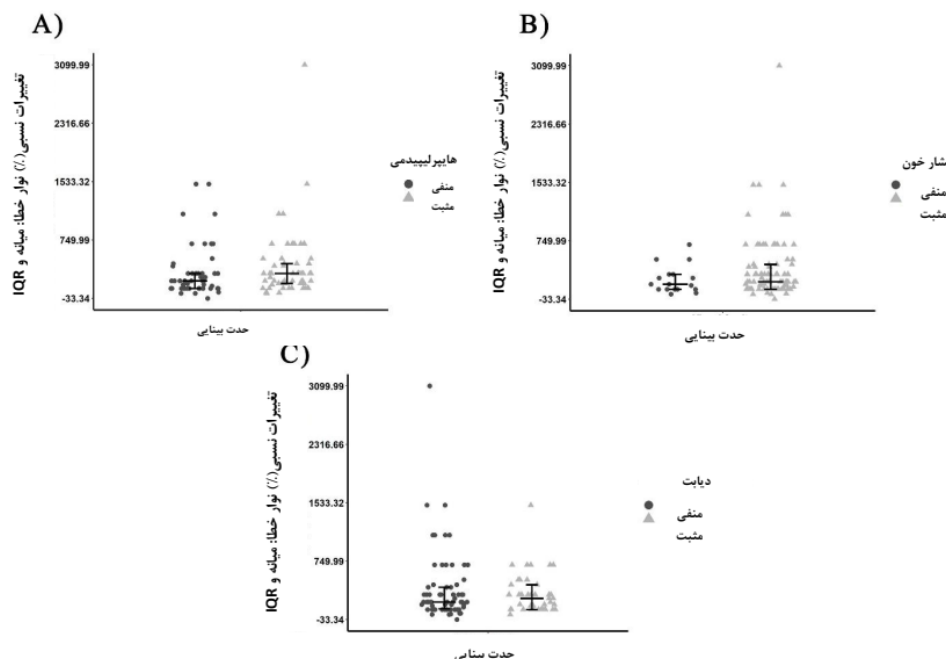
شکل ۱. مقایسه تغییرات ضخامت ماکولا در حضور یا عدم حضور عوامل خطر. A) هایپرلیپیدمی؛ ضخامت ماکولا پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی به طور معنی داری بیشتر از بیماران بدون هایپرلیپیدمی بود ($p=0/015$). B) فشار خون بالا؛ تفاوت معنی داری بین ضخامت ماکولا پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب بین بیماران مبتلا به فشار خون بالا و بیماران با فشار خون نرمال وجود نداشت ($p=0/750$). C) دیابت؛ تفاوت معنی داری بین ضخامت ماکولا پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب بین بیماران دیابتی و غیر دیابتی وجود نداشت ($p=0/181$).



شکل ۲. مقایسه درصد تغییرات نسبی ضخامت ماکولا در حضور یا عدم حضور عوامل خطر. A) هایپرلیپیدمی؛ میانگین و دامنه درصد تغییر نسبی ضخامت ماکولا در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی کمتر از بیماران بدون هایپرلیپیدمی بود. B) فشار خون بالا؛ تفاوت آشکاری در میانگین درصد تغییر نسبی بین موارد منفی و مثبت فشار خون بالا وجود نداشت. C) دیابت؛ تفاوت واضحی در میانگین درصد تغییرات نسبی بین بیماران منفی و مثبت دیابتی وجود نداشت.



شکل ۳. مقایسه تغییرات حدت بینایی در حضور یا عدم حضور عوامل خطر. (A) هایپرلیپیدمی؛ تفاوت معنی داری بین تغییرات حدت بینایی بین بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی و بیماران بدون هایپرلیپیدمی پس از تزریق بواسیزوماب وجود نداشت ($p=0.299$). (B) فشار خون بالا؛ هیچ ارتباط معنی داری در تغییرات حدت بینایی پس از تزریق بواسیزوماب میان بیماران مبتلا به فشار خون بالا و بیماران با فشار خون طبیعی مشاهده نشد ($p=0.447$). (C) دیابت؛ تفاوت معنی داری بین تغییرات حدت بینایی در پاسخ به درمان با بواسیزوماب در بیماران دیابتی و بیماران غیر دیابتی مشاهده نشد ($p=0.327$).



شکل ۴. مقایسه درصد تغییرات نسبی حدت بینایی در حضور یا عدم حضور عوامل خطر. (A) هایپرلیپیدمی؛ میانگین و محدوده درصد تغییر نسبی حدت بینایی پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی تفاوت قابل توجهی را بین بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی و بدون هایپرلیپیدمی نشان نداد. (B) فشار خون بالا؛ تفاوت آشکاری در میانگین درصد تغییرات نسبی تغییرات حدت بینایی بین موارد منفی و مثبت فشار خون بالا وجود نداشت. (C) دیابت؛ تفاوت آشکاری در میانگین درصد نسبی تغییر حدت بینایی بین بیماران دیابتی و بیماران غیر دیابتی وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که بواسیزوماب می تواند بینایی را با کاهش ضخامت ماکولا و افزایش حدت بینایی بهبود بخشد. در دو دهه اخیر که تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در درمان انسداد ورید مرکزی شبکیه رایج شده است، مطالعات مختلف ثابت کردند که درمان ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می تواند بیماری های عروقی شبکیه مانند انسداد ورید مرکزی شبکیه را بهبود بخشد (۱۸-۱۵). با این حال میزان پاسخ در همه بیماران یکسان نیست. برخی از آنها ضعیف تر پاسخ می دهند یا اصلاً پاسخ نمی دهند (۲۲-۱۹). برخی موقعیت ها و عوامل خطر می توانند بر بیماری زایی انسداد ورید مرکزی شبکیه (۲۶-۲۳) و میزان پاسخ به درمان با بواسیزوماب تأثیر بگذارند. بنابراین می توان نتیجه درمان را با این عوامل خطر که به عنوان عوامل پیش بینی کننده شناخته می شوند، پیش بینی کرد. یافته های ما نشان داد که پاسخ به درمان (کاهش ضخامت ماکولا) در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی با انسداد ورید مرکزی شبکیه در مقایسه با بیماران سالم با انسداد ورید مرکزی شبکیه به طور معنی داری کمتر بود. بنابراین، هایپرلیپیدمی پاسخ به درمان را کاهش می دهد و می تواند به عنوان عامل پیش بینی کننده پاسخ به درمان بواسیزوماب در بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه در نظر گرفته شود.

مطالعات مشابهی برای ارزیابی فاکتورهای پیش آگهی پاسخ به درمان با تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در انسداد ورید مرکزی شبکیه انجام شده است و بسیاری از آنها سن (۲۸ و ۲۷) و ضخامت مرکزی شبکیه (CRT) یا حدت بینایی را به عنوان عوامل پیش بینی کننده در درمان بواسیزوماب در بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه معرفی کردند (۳۹). Ach و همکاران دریافتند که بیماران جوان با ضخامت مرکزی شبکیه کمتر، در ابتدای درمان، به طور قابل توجهی پاسخ بهتری به درمان نشان می دهند (۳۰). همچنین Daien و همکاران دریافتند که تزریق زودهنگام بواسیزوماب در بیماران جوان منجر به بهبود قابل توجهی در حدت بینایی می شود (۳۱)، اما در مطالعه ما، سن و جنسیت ارزش پیش آگهی برای نتیجه درمان نداشت و ما تغییرات ضخامت ماکولا و حدت بینایی را به عنوان معیار اصلی برای بررسی پاسخ به درمان بواسیزوماب در نظر گرفتیم.

مطالعه Chen و همکاران ارتباط معنی داری بین گلوکوم با زاویه باز اولیه، واسکولیت شبکیه، حالت هایپرآنقادی تومور کاذب مغزی، سابقه ترومبوز ورید عمقی/آمبولی ریوی و هایپرلیپیدمی با انسداد ورید مرکزی شبکیه نشان داد. آنها دریافتند که هایپرلیپیدمی یک عامل خطر برای ابتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه است ($p=0.003$, $OR=3/60$). یافته های ما ارتباط معنی داری بین دیابت و انسداد ورید مرکزی شبکیه نشان نداد. برخلاف یافته های ما، Wang و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز، دیابت را به عنوان یک عامل خطر انسداد ورید مرکزی شبکیه معرفی کردند (۴).

البته مطالعه ما دارای کاستی هایی بود که از جمله آنها می توان به گذشته نگر بودن، نبود گروه کنترل، جمعیت نمونه کوچک و پیگیری کوتاه مدت اشاره کرد. اما با وجود این محدودیت ها، این نتایج امیدوار کننده بود و اطلاعات ما در مورد عوامل موثر در پاسخ به درمان با بواسیزوماب در بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه را افزایش داد. با توجه به نتایج این مطالعه، کاهش هایپرلیپیدمی می تواند پاسخ به درمان با بواسیزوماب را بهبود بخشد. مطالعات آینده می تواند سایر عوامل خطر موثر در پاسخ به درمان ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی مانند بیماری های زمینه ای از جمله کم کاری تیروئید، نارسایی کلیوی، بیماری های کبد، چاقی، بیماری های انعقادی و نارسایی قلبی یا داروهایی مانند داروهای هورمونی، کورتیکوئیدها، تیازیدها، آسپرین، داروهای ضد حساسیت و غیره را شناسایی کند.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می کنند که هیچ گونه تضاد منافع وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به جهت حمایت از تحقیق قدردانی می گردد.

References

1. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(3):63-79.
2. Rasoulinejad SA, Zarghami A, Hosseini SR, Rajaei N, Rasoulinejad SE, Mikaniki E. Prevalence of age-related macular degeneration among the elderly. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(3):141-7.
3. Rasoulinejad SA, Iri HO. Determination of serum lipid profile in patients with diabetic macular edema that referred to Shahid Beheshti and Ayatollah Rouhani Hospitals, Babol during 2011-2012. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(2):77-81.
4. Wang Y, Wu S, Wen F, Cao Q. Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9):e19319.
5. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
6. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest*. 1995;72(6):638-45.
7. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005;25(2):111-8.
8. Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, Jonas J. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(1):118-9.
9. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):336-9.
10. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Yadav NK, Shetty BK, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):601-6.
11. Zhang H, Xia Y. [Analysis of visual prognosis and correlative factors in retinal vein occlusion]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002;38(2):98-102.
12. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*. 1996;103(4):551-60.
13. Januschowski K, Feltgen N, Pielen A, Spitzer B, Rehak M, Spital G, et al. Predictive factors for functional improvement following intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(3):457-62.
14. Chen TY, Uppuluri A, Zarbin MA, Bhagat N. Risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2546-55.
15. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, Abraham P, Fineman MS, Samuel MA, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(8):1013-9.
16. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):452-6.

- 17.Schaal KB, Höh AE, Scheuerle A, Schütt F, Dithmar S. [Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie*. 2007;104(4):285-9.
- 18.Kashi Z, Mahrooz A, Kianmehr A, Alizadeh A. The role of metformin response in lipid metabolism in patients with recent-onset type 2 diabetes: HbA1c level as a criterion for designating patients as responders or nonresponders to metformin. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151543.
- 19.Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina*. 2007;27(8):1004-12.
- 20.Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(4):419-25.
- 21.Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26(3):279-84.
- 22.Kashi Z, Masoumi P, Mahrooz A, Hashemi-Soteh MB, Bahar A, Alizadeh A. The variant organic cation transporter 2 (OCT2)-T201M contribute to changes in insulin resistance in patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(1):78-83.
- 23.Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*. 1992;99(4):509-14.
- 24.Rasoulinejad SA, Hajian-Tilaki K, Mehdipour E. Associated factors of diabetic retinopathy in patients that referred to teaching hospitals in Babol. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(4):224-8.
- 25.Mahrooz A, Parsanasab H, Hashemi-Soteh MB, Kashi Z, Bahar A, Alizadeh A, et al. The role of clinical response to metformin in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: a monotherapy study. *Clin Exp Med*. 2015;15(2):159-65.
- 26.Rasoulinejad SA, Montazeri M. Retinopathy of Prematurity in Neonates and its Risk Factors: A Seven Year Study in Northern Iran. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:17-21.
- 27.Chen JC, Klein ML, Watzke RC, Handelman IL, Robertson JE. Natural course of perfused central retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol*. 1995;30(1):21-4.
- 28.Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513-8.
- 29.Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, et al. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):183-92.
- 30.Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(2):155-9.
- 31.Daien V, Navarre S, Fesler P, Vergely L, Villain M, Schneider C. Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(6):1013-8.