

Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Injection Alone or Combined with Triamcinolone versus Macular Photocoagulation as Primary Treatment for Diabetic Macular Edema; an Interim Analysis

Soheilian M, MD; Ramezani A, MD; Salehipoor M, MD; Bijanzadeh B, MD; Yaseri M, PhD;
Sedigh Rahimabadi M, MD; Mirzadeh M, MD; Ahmadi H, MD; Dehghan MH, MD;
Azarmina M, MD; Moradian S, MD; Tabatabaei H, MD

Purpose: To report the efficacy of a single intravitreal injection of bevacizumab (IVB) alone or in combination with intravitreal triamcinolone acetonide (IVT) versus macular laser photocoagulation (MPC) as primary treatment for diabetic macular edema (DME).

Methods: This randomized three-arm clinical trial included 103 eyes of 97 patients with clinically significant DME and no previous treatment. The eyes were randomly assigned to one of the three study arms: the IVB group received 1.25 mg IVB (37 eyes), the IVB/IVT group received 1.25 mg IVB together with 2 mg IVT (33 eyes), and the MPC group underwent focal or modified grid laser photocoagulation (33 eyes). Primary outcome measure was change in best-corrected visual acuity (BCVA).

Results: Changes in BCVA (logMAR) at 12 weeks were -0.22 ± 0.23 , -0.13 ± 0.31 and $+0.08 \pm 0.31$ in the IVB, IVB/IVT and MPC groups, respectively. The marginal regression model based on generalized estimating equation analysis demonstrated that changes in visual acuity was statistically significant in the IVB group at both 6 ($P < 0.001$) and 12 ($P = 0.024$) weeks but only at 6 weeks in the IVB/IVT group. Significant decrease in central macular thickness (CMT) was observed in the IVB and IVB/IVT groups at 6 weeks.

Conclusion: Up to 12 weeks, IVB treatment in eyes with DME yielded better visual outcome than laser photocoagulation, although it was not associated with a significant decrease in CMT. IVT seemed to have no further beneficial effect in combination with IVB.

- Bina J Ophthalmol 2009; 14 (2): 99-108.

تغییرات بینایی در اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (اواستین) با یا بدون تریامسینولون در مقایسه با فوتوکواگولیشن ماکولا به عنوان درمان اولیه ادم ماکولای دیابتی براساس تحلیل میان دوره‌ای

دکتر مسعود سهیلیان^۱، دکتر علیرضا رضانی^۲، دکتر بیژن بیژن‌زاده^۳، دکتر مسعود صالحی‌پور^۴، دکتر مهدی یاسری^۵، دکتر مسیح صدیق رحیم‌آبادی^۶، دکتر منیرالسادات میرزاده^۷، دکتر حمید احمدیه^۸، دکتر محمدحسین دهقان^۹، دکتر محسن آذرمینا^{۱۰}، دکتر سیامک مرادیان^{۱۱} و دکتر هما طباطبایی^{۱۲}

هدف: تعیین تاثیر یک بار تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (اواستین) به تنهایی یا همراه با تریامسینولون و مقایسه آن با فوتوکواگولیشن لیزری ماکولا (MPC) به عنوان درمان اولیه ادم ماکولای دیابتی (DME).

روش پژوهش: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه‌بازویی، بر روی ۱۰۳ چشم مبتلا به DME بارز بالینی از ۹۷ بیمار بدون سابقه درمان قبلی، انجام شد. چشم‌های مورد مطالعه به صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (IVB) شامل ۳۷ چشم، گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب و تریامسینولون (IVB/IVT) شامل ۳۳ چشم و گروه MPC شامل ۳۳ چشم. پیامد اصلی مورد سنجش، بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA) بود. نتایج تحلیل میان‌دوره‌ای مطالعه در این جا ارائه می‌شوند.

یافته‌ها: میانگین تغییرات BCVA براساس لوگمار در هفته ۱۲ در سه گروه IVB، IVB/IVT و MPC به ترتیب به قرار زیر بود: -0.22 ± 0.23 ، -0.13 ± 0.31 و $+0.08 \pm 0.31$. آنالیز رگرشنی GEE (generalized estimating equation) نشان داد که بهبود بینایی در گروه IVB در هر دو مقطع ۶ ($P < 0.001$) و ۱۲ ($P = 0.024$) هفته معنی‌دار بود؛ در حالی که بهبود بینایی در گروه

IVB/IVT تنها در هفته ششم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$). ضخامت مرکزی ماکولا در گروه‌های IVB و IVB/IVT، تنها در هفته ششم کاهش قابل توجهی را نشان داد ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: در مقطع سه ماهه، بهبود بینایی در بیماران دچار DME، در صورت استفاده از تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب بیش‌تر از درمان با فوتوکواگولیشن لیزری است به علاوه، به نظر می‌رسد که اضافه کردن تریامسینولون به IVB، با فایده بیش‌تری همراه نیست.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۷؛ دوره ۱۴، شماره ۲: ۹۹-۱۰۸.

• پاسخ‌گو: دکتر مسعود سهیلیان (email: masoud_soheilian@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۶ مهر ۱۳۸۷

تایید مقاله: ۷ دی ۱۳۸۷

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- چشم‌پزشک- فلوشیپ سگمان خلفی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دانشجوی PhD آمار حیاتی- مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- پزشکی عمومی- مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۶- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- خیابان امیر ابراهیمی- نبش بوستان نهم- پلاک ۵- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

ادم ماکولای دیابتی (DME)، با شیوع حدود ۱۰ درصد، یکی از علل عمده کاهش بینایی در بیماران دیابتی است^{۱,۲}. درمان متداول DME، فوتوکواگولیشن لیزری است که احتمالاً با سازوکار نوسازی یاخته‌های اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه یا بهبود اکسیژن‌رسانی به لایه‌های بیرونی شبکیه، باعث بهبود دید می‌شود^{۳,۴}. مطالعه ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)^۵ نشان داد که فوتوکواگولیشن لیزری ماکولا (MPC) در بیماران دچار DME شدید، موثر است؛ این درمان سبب کاهش خطر افت بینایی متوسط به میزان ۵۰ درصد می‌شود. در این تحقیق، تقریباً ۱۷ درصد از چشم‌های درمان‌شده، بهبودی در حد ۳ خط را در حدت بینایی نشان دادند. به علاوه، مشخص شده است که استفاده از MPC باعث اسکار ناشی از لیزر می‌گردد که در طول زمان به تدریج بزرگ‌تر می‌شود و بنابراین ممکن است احتمال بهبود دید را کم کند. در موارد DME منتشر، نتایج درمانی MPC محدودترند. Lee و Oik^۶ نشان دادند که با استفاده از modified grid MPC، دید در ۶۰/۹ درصد بیماران ثابت می‌ماند، در ۲۴/۶ درصد بیماران کاهش و تنها در ۱۴/۵ درصد از آن‌ها افزایش می‌یابد.

با توجه به موارد فوق، توجه به درمان‌های دیگری مثل تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون استوناید (IVT)^{۷-۱۱} یا تزریق عوامل ضد VEGF (vascular endothelial growth factor)^{۱۲-۱۵} افزایش یافته است. درمان با کورتیکواستروئید نیز احتمالاً از طریق افزایش

پروتئین‌های اتصال محکم (tight-junction protein) که باعث انقباض موضعی عروق^{۱۶-۳} و کاهش نشت مواد از جدار رگ‌ها می‌شوند و یا به واسطه خواص آنژیواستاتیکی ناشی از مهار VEGF^{۱۷}، در درمان DME مفید واقع می‌شوند^{۷-۱۱}.

همه انواع VEGF به ویژه VEGF-A در افزایش نفوذپذیری جدار عروق از طریق تاثیر بر پروتئین‌های اتصال محکم اندوتلیومی در بیماری‌های عروقی چشم مثل DME نقش دارند^{۱۸}. نشان داده شده است که مقادیر VEGF-A در بیماران دچار DME با نفوذپذیری جدار عروقی بالا، به میزان قابل ملاحظه‌ای بیش‌تر از بیمارانی است که نفوذپذیری جدار عروقی آن‌ها کم است^{۱۹,۲۰}. حداقل ۹ ایزوفرم برای VEGF-A یافت شده‌اند. از داروهای ضد VEGF فعلی، پگاپتانیب (Pegaptanib) فقط ایزوفرم VEGF-۱۰۵ را مورد هدف قرار می‌دهد و به تازگی تاثیر مثبت آن بر روی DME گزارش شده است^{۲۱}. رانی‌بیزوماب (ranibizumab) و بواسیزوماب (bevacizumab)، آنتی‌بادی‌های نوترکیب با فعالیت مهارکنندگی کامل VEGF-A هستند که نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان DME نشان داده‌اند^{۱۶,۲۲}. استفاده از داروهای ضد VEGF به طور فزاینده‌ای متداول شده است ولی برخی موارد ابهام، نظیر برنامه درمانی مطلوب، مدت درمان، کارایی درمان‌های ترکیبی و ایمنی مربوط به مهار طولانی‌مدت VEGF، نیازمند تحقیقات بیش‌تری می‌باشند.

حسب اطلاع ما، تاثیر بواسیزوماب در درمان اولیه DME مورد بررسی قرار نگرفته و اثرات این دارو با MPC مرسوم، مقایسه نشده

Avastin, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA made for F. Hoffmann- La Roche, Ltd., Basel, Switzerland J) به وسیله سوزن شماره ۲۷ و از ناحیه سوپراتمپورال، به صورت داخل زجاجیه‌ای تزریق شد. در گروه IVB/IVT، علاوه بر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به روش فوق، ۲ میلی‌گرم (۰/۰۵ ml) تریامسینولون نیز با سوزن شماره ۲۷ دیگر، از ناحیه اینفروتیمپورال به صورت داخل زجاجیه‌ای تزریق شد. در مواردی که دو چشم یک بیمار وارد این گروه شده بودند؛ تزریق چشم دوم دو روز بعد از چشم اول انجام شد. گروه MPC نیز تحت درمان با MPC موضعی یا modified grid MPC قرار گرفت.

همه چشم‌های گروه‌های IVB و IVB/IVT در روزهای اول و هفتم پس از تزریق تحت معاینه کنترلی جهت بررسی IOP و واکنش اتاق قدامی قرار گرفتند. معاینات کامل چشم‌پزشکی و OCT در هفته‌های ششم و دوازدهم بعد از عمل تکرار شدند. فلورسین آنژیوگرافی در هفته ۱۲ تکرار شد. اندازه‌گیری فشار خون در شروع مطالعه و سپس در هر ویزیت صورت گرفت. میانگین ضخامت دایره مرکزی فووا (به قطر ۱ mm) به عنوان ضخامت مرکزی ماکولا (CMT) مورد ارزیابی آماری قرار گرفت.

پایامد اصلی مورد بررسی، تغییر BCVA در هفته‌های ۶ و ۱۲ بود. شاخص‌های ثانویه مورد بررسی شامل موارد زیر بودند: میزان تغییرات CMT تعیین‌شده به وسیله OCT، مقدار تغییرات در نشت فلورسین آنژیوگرافی، میزان عوارض ناشی از تزریق از قبیل افزایش IOP، واکنش اتاق قدامی و افزایش کدورت عدسی.

برای ماسک کردن درمان، در گروه‌های IVB و IVB/IVT، به وسیله تاباندن یک منبع نوری (aiming beam) به مدت ۲۰ ثانیه به ماکولا که خاصیت درمانی نداشت؛ عمل MPC شبیه‌سازی شد. در گروه MPC نیز یک شبیه‌سازی از تزریق موضعی دارونما (sham) به وسیله فشار دادن سرنگ بدون سوزن در قسمتی از ملتحمه صورت گرفت. جهت تکمیل جریان ماسک کردن، از مشاهده سرنگ به وسیله بیماران در زمان تزریق جلوگیری شد. این اقدامات همگی به وسیله کارکنان (نه توسط محققان) انجام شدند.

در ابتدای مطالعه و سپس در پایان هر ویزیت، رفرکشن BCVA تعیین گردید. محققان از جزییات تخصیص‌دهی بیماران مطلع نبودند. OCT به وسیله معاینه‌کننده‌های صلاحیت‌دار که هیچ‌گونه اطلاعی درباره تصادفی‌سازی و یافته‌های اندازه‌گیری‌شده قبلی نداشتند؛ انجام شد. فلورسین آنژیوگرافی قبل و بعد از مداخلات درمانی، توسط یک معاینه‌کننده که نسبت به نوع گروه‌های مطالعاتی

است. ما در این کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده سه‌بازویی، تاثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب را به تنهایی یا در ترکیب با تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در مقایسه با MPC، به عنوان درمان اولیه DME، بررسی کردیم.

روش پژوهش

این کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۳ چشم از ۹۷ بیمار دارای ادم ماکولای بارز بالینی (CSME) بر اساس معیارهای بیان‌شده در EDTRS^۵ انجام شد. معیارهای حذف از مطالعه شامل سابقه فوتوکواگولیشن لیزری موضعی یا کامل شبکه، سابقه عمل یا تزریق داخل چشمی، تاریخچه گلوکوم یا افزایش فشار داخل چشمی (IOP)، بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA) بهتر یا مساوی ۲۰/۴۰ یا بدتر از ۲۰/۳۲۰، وجود نورگزایی عنبیه، کدورت واضح مدیا و رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو با خطر بالا و فعال بودند. تک‌چشمی بودن، بارداری و کراتینین سرم بیش از ۳ mg/dl نیز از دیگر معیارهای خروج بودند.

طراحی مطالعه به وسیله هیات بررسی و کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم بیمارستان لبافی‌نژاد تایید شد. روش مداخله و کارآیی و عوارض احتمالی آن برای همه بیماران توضیح داده شد و رضایت‌نامه آگاهانه از همه بیماران اخذ گردید.

در ابتدا ارزیابی‌های کامل چشمی شامل اندازه‌گیری BCVA، بیومیکروسکوپی با اسلیت‌لمپ، تونومتری، فوندوسکوپی، فوتوگرافی فوندوس، OCT (optical coherence tomography) و فلورسین آنژیوگرافی انجام شد. BCVA به وسیله جدول اسنلن اندازه‌گیری و بر حسب لوگمار ثبت شد. کدورت عدسی به صورت بالینی از صفر تا +۴ تقسیم‌بندی شد. OCT با استفاده از تجهیزات موجود انجام پذیرفت (Zeiss, Dublin, CA, USA). ضخامت شبکه در دایره‌ای به قطر ۳/۵ mm در اطراف نقطه تثبیت (fixation) اندازه‌گیری شد. چشم‌های واجد شرایط، به طور تصادفی (در بلوک‌های تصادفی ۶ و ۱۲ تایی)، به طور مساوی در یکی از ۳ گروه زیر وارد شدند: گروه IVB که تحت تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به تنهایی قرار گرفتند؛ گروه IVB/IVT که تحت تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب همراه با تریامسینولون قرار گرفتند و گروه MPC که تحت فوتوکواگولیشن لیزری ماکولا قرار گرفتند. در موارد دوچشمی، هر چشم به طور جداگانه وارد مطالعه شد.

تزریق در شرایط استریل، تحت بی‌حسی موضعی و با استفاده از یک اسپکلوم پلکی انجام شد. در گروه IVB، ۱/۲۵ میلی‌گرم

IVB/IVT (۳) تا در هفته ششم و ۴ تا در هفته دوازدهم) و یک مورد در گروه MPC (در هفته دوازدهم) اطلاعات ناکامل بود.

نسبت‌ها و میانگین بهبود BCVA و CMT در هر گروه و در هر ویزیت، در جداول ۲ و ۳ نشان داده شده‌اند. جهت حذف تاثیر مقادیر متفاوت BCVA و CMT پایه بر روی نتایج، بررسی‌های آماری پس از در نظر گرفتن این مقادیر انجام شدند (جدول ۳). BCVA در گروه‌های IVB و IVB/IVT در هفته ششم پی‌گیری، به ترتیب 0.21 ± 0.19 و 0.21 ± 0.12 - لوگمار بهبود یافت ($P < 0.001$). برعکس، BCVA در گروه MPC در هفته ششم به میزان 0.05 ± 0.17 لوگمار کاهش یافت ($P = 0.055$). دوازده هفته بعد از مداخلات، همان‌طور که در جدول (۳) نشان داده شده است؛ بهبود BCVA در مقایسه با مقادیر پایه، فقط در گروه IVB معنی‌دار بود ($P < 0.001$). اگرچه BCVA در گروه IVB/IVT نیز بهبود داشت ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0.055$). در گروه MPC نیز اگرچه کاهش BCVA مشاهده شد ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0.229$).

مدل رگرشنی GEE ثابت کرد که تغییرات BCVA در بین گروه‌ها، هم در هفته ششم ($P < 0.001$) و هم در هفته دوازدهم ($P = 0.024$) از نظر آماری معنی‌دار بودند (جدول ۳). تحلیل Bonferroni post hoc تفاوت معنی‌داری را در BCVA بین گروه IVB و گروه MPC هم در هفته ششم ($P < 0.001$) و هم در هفته دوازدهم ($P = 0.003$) نشان داد ولی اختلاف بین گروه‌های IVB/IVT و MPC از این نظر فقط در هفته ششم معنی‌دار بود ($P < 0.001$). تفاوت BCVA بین گروه‌های IVB و IVB/IVT در هفته ششم ($P = 1.00$) و نیز در هفته دوازدهم ($P = 0.83$) معنی‌دار نبود.

CMT به طور معنی‌داری در مقایسه با مقادیر پایه در هر دو گروه IVB و IVB/IVT، تنها در هفته ششم، به ترتیب به میزان 62 ± 102 و 90 ± 133 میکرومتر ($P < 0.001$) کاهش یافت. با این حال، کاهش CMT در هفته دوازدهم در هیچ‌کدام از این دو گروه معنی‌دار نبود. تغییرات CMT در گروه MPC، در هیچ‌کدام از معاینات پی‌گیری در هفته ۶ و ۱۲ معنی‌دار نبود. مدل رگرشنی GEE اختلاف آماری معنی‌داری در مقادیر CMT در میان ۳ گروه در هفته ششم و دوازدهم نشان نداد (جدول ۳).

برای حذف خطاهای احتمالی مربوط به بیماران دارای اطلاعات ناکامل، در هر ویزیت، تغییرات CMT و حدت بینایی این بیماران را با بیماران دارای پی‌گیری کامل، مقایسه کردیم که هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری یافت نشد.

بی‌اطلاع بود؛ به صورت افزایش یا کاهش در میزان نشت، مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای شناسایی اختلافی به اندازه ۰٫۲ لوگمار (معادل ۲ خط اسنلن) در میانگین BCVA افراد شرکت‌کننده در گروه‌ها، با قدرت ۹۰ درصد، خطای آلفای ۰٫۰۵ و انحراف معیار ۰٫۳۳، به ۵۰ چشم در هر گروه نیاز داشتیم. در این مطالعه، تحلیل میان‌دوره‌ای (interim analysis) پس از ورود حداقل ۵۰ درصد از بیماران در هر گروه که پی‌گیری ۱۲ هفته‌ای آن‌ها کامل شده بود؛ انجام شد.

میزان بهبود BCVA و CMT در هر گروه و در هفته‌های ششم و دوازدهم با استفاده از تناسب‌های زیر بیان شد: (۱) میزان تغییر BCVA در هفته‌های ششم و دوازدهم نسبت به BCVA پایه تقسیم بر BCVA پایه و (۲) میزان تغییر CMT در هفته‌های ششم و دوازدهم نسبت به CMT پایه تقسیم بر CMT پایه. آزمون t زوج جهت مقایسه BCVA و CMT نهایی با مقادیر پایه آن‌ها در هر گروه درمانی انجام شد. از مدل رگرشنی حاشیه‌ای GEE (generalized estimating equation) برای مقایسه تاثیر درمان بر روی حدت بینایی و CMT در گروه‌ها و حذف تاثیرات ارتباطی ممکن بین دو چشم بیماران در موارد دوچشمی استفاده شده است. در این مدل، مقادیر پایه BCVA و CMT به طور جداگانه جهت حذف تاثیرات اختلاف اولیه آن‌ها بر روی نتایج، بررسی شده‌اند. با توجه به این که این تحلیل، یک تحلیل میان‌دوره‌ای است؛ جهت ثابت نگه داشتن خطای نوع اول در سطح ۰٫۰۵، مقادیر P کم‌تر از ۰٫۰۲۹ را به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفتیم (این شیوه به وسیله Pocock^{۲۳} پیشنهاد شده است).

یافته‌ها

از مهر ۱۳۸۴ تا دی ۱۳۸۶، ۱۰۳ چشم از ۹۷ بیمار با میانگین سنی 61 ± 62 سال (۵۷-۴۷ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران شامل ۴۶ مرد (۴۷٫۴ درصد) و ۵۱ زن (۵۲٫۶ درصد) بودند. در ۹۴ چشم (۹۱٫۳ درصد) رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو و در ۹ چشم (۸٫۷ درصد) رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو اولیه وجود داشت. مشخصات پایه گروه‌های درمانی در جدول (۱) ارائه شده است.

در نهایت، ۳۷ چشم در گروه IVB، ۳۳ چشم در گروه IVB/IVT و ۳۳ چشم در گروه MPC بررسی شدند. در گروه اخیر، ۱۵ چشم تحت MPC موضعی (focal) و ۱۸ چشم تحت MPC grid-type قرار گرفتند. گروه‌ها از نظر سنی و جنسی مشابه بودند. در ۹ مورد، شامل یک مورد در گروه IVB (در هفته دوازدهم)، ۷ مورد در گروه

(خونریزی زجاجیه، اندوفتالمیت، جدانشدگی شبکیه) مواجه نشدیم. افزایش IOP (≥ 23 mmHg) در ۳ چشم (۹/۱ درصد) از گروه IVB/IVT رخ داد که به درمان‌های دارویی پاسخ داد. واکنش گذرای اتاق قدامی (خفیف تا +۱ یاخته) در ۷ چشم (۱۸/۹ درصد) از گروه IVB و ۴ چشم (۱۲/۱ درصد) از گروه IVB/IVT مشاهده شد که در همه چشم‌ها بعد از یک هفته، به طور خودبه‌خود برطرف شد. در طول دوره مطالعه هیچ موردی از پیشرفت آب‌مروارید که به صورت بالینی قابل ملاحظه باشد؛ دیده نشد.

میزان نشت ماکولا در فلورسین آنژیوگرافی بعد از هفته دوازدهم در ۲۶ چشم (۷۰/۲ درصد) از گروه IVB، در ۱۹ چشم (۵۷/۶ درصد) از گروه IVB/IVT و در ۱۷ چشم (۵۱/۵ درصد) از گروه MPC کاهش نشان داد؛ البته این کاهش، از نظر آماری معنی‌دار نبود. نورگزایی شبکیه ابتدا در ۳ چشم از گروه IVB، ۲ چشم از گروه IVB/IVT و ۲ چشم از گروه MPC مشاهده شد که به جز یک چشم در گروه MPC، بقیه موارد بهبود یافتند. حین مطالعه با مواردی از قبیل افزایش شدید فشار خون، وقایع ترومیوآمبولیک و عوارض چشمی جدی

جدول ۱- توزیع مشخصات پایه در هر گروه درمانی

میزان *P	گروه‌ها			شاخص‌ها
	MPC	IVB/IVT	IVB	
-	۳۳	۳۳	۳۷	تعداد چشم‌ها
۰/۰۹	۶۳/۱±۶/۷	۶۳/۶±۵/۹	۶۰/۹±۵/۹	سن به سال (M±SD)
۰/۷	۱۷/۱۶	۱۸/۱۵	۲۰/۱۷	نسبت زن به مرد
۰/۵۸	۹/۷±۳/۲	۹/۴±۳/۸	۱۰/۲±۳/۴	سال‌های ابتلا به دیابت (M±SD)
۰/۴۳	۱۵/۴±۲/۳	۱۵/۱±۲/۵	۱۴/۸±۲/۳	IOP بر حسب mmHg (M±SD)
۰/۹۹	۳۱/۲	۳۰/۳	۳۳/۴	نسبت NPDR به early PDR
<۰/۰۰۱	۰/۵۰±۰/۲۵	۰/۸۱±۰/۳۲	۰/۷۸±۰/۲۸	BCVA بر حسب لوگمار (M±SD)
۰/۴۲	۳۱۹±۱۴۰	۳۷۱±۱۳۵	۳۵۲±۱۴۰	CMT بر حسب μ m (M±SD)

IVB: intravitreal bevacizumab, IVB/IVT: intravitreal bevacizumab and triamcinolone, MPC: macular photocoagulation, IOP: intraocular pressure, PDR: proliferative diabetic retinopathy, NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy, BCVA: best-corrected visual acuity, CMT: central macular thickness, M: mean, SD: standard deviation.

* آزمون مربع کای برای مقایسه فراوانی‌ها و آزمون t برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شده است.

جدول ۲- مقایسه BCVA و CMT بیماران در هر گروه درمانی در مراحل قبل و ۶ و ۱۲ هفته بعد از درمان

زمان	Mean±Standard deviation					
	BCVA (logMAR)			CMT (μ m)		
	گروه MPC	گروه IVB/IVT	گروه IVB	گروه MPC	گروه IVB/IVT	گروه IVB
ابتدای مطالعه	۳۱۹±۱۴۰	۳۷۱±۱۳۵	۳۵۲±۱۴۰	۰/۵۰±۰/۲۵	۰/۸۱±۰/۳۲	۰/۷۸±۰/۲۸
هفته ششم	۳۱۴±۱۴۳	۲۸۵±۱۰۱	۲۷۵±۹۷	۰/۵۹±۰/۲۶	۰/۶۰±۰/۳۰	۰/۵۴±۰/۲۷
هفته دوازدهم	۳۵۴±۱۶۴	۳۱۰±۱۳۸	۳۱۱±۱۴۴	۰/۵۶±۰/۳۹	۰/۶۷±۰/۳۸	۰/۵۳±۰/۳۳
میزان P _۱	۰/۰۴۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۴۲	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
میزان P _۲	۰/۲۲۹	۰/۰۵۵	<۰/۰۰۱	۰/۳۲۷	۰/۰۹	۰/۱۲۷

BCVA: best-corrected visual acuity, CMT: central macular thickness, IWB: intravitreal bevacizumab, IVB/IVT: intravitreal bevacizumab and triamcinolone, MPC: macular photocoagulation.

P_۱: مقایسه هفته ششم و ابتدای مطالعه (آزمون t زوج)، P_۲: مقایسه هفته دوازدهم و ابتدای مطالعه (آزمون t زوج).

جدول ۳- مقایسه تغییرات BCVA و CMT در هر گروه درمانی و در بین گروه‌های درمانی در هفته‌های ششم و دوازدهم

میزان P _۲ (بین گروه‌ها)	گروه‌ها			تغییرات BCVA (لوگمار)
	MPC	IVB/IVT	IVB	
				از ابتدا تا هفته ۶ (M±SD)
	+۰٫۰۰۵±۰٫۱۱۷	-۰٫۲۱±۰٫۲۲	-۰٫۲۱±۰٫۱۹	درصد بهبود
<۰٫۰۰۱	-۵٫۹۰	+۳۸٫۷۰	+۴۶٫۱۰	میزان P _۱ (داخل گروهی)
	۰٫۰۴۵	<۰٫۰۰۱	<۰٫۰۰۱	
				از ابتدا تا هفته ۱۲ (M±SD)
	+۰٫۰۸±۰٫۳۱	-۰٫۱۳±۰٫۳۱	-۰٫۲۲±۰٫۲۳	درصد بهبود
۰٫۰۲۴	-۴٫۸۰	+۳۷٫۱۰	+۴۲٫۴۰	میزان P _۱ (داخل گروهی)
	۰٫۲۲۹	۰٫۰۵۵	<۰٫۰۰۱	
				تغییرات CMT (μm)
				از ابتدا تا هفته ۶ (M±SD)
	-۱۹±۶۲	-۹۰±۱۳۳	-۶۲±۱۰۲	درصد بهبود
۰٫۰۷۰	+۲۲٫۷۰	+۵۳٫۲۰	+۳۳٫۲۰	میزان P _۱ (داخل گروهی)
	۰٫۰۴۲	<۰٫۰۰۱	<۰٫۰۰۱	
				از ابتدا تا هفته ۱۲ (M±SD)
	+۲۳±۱۰۷	-۵۷±۱۵۳	-۳۲±۱۱۹	درصد بهبود
۰٫۱۴۵	-۱۹٫۰۰	+۵۰٫۷۰	+۲۷٫۳۰	میزان P _۱ (داخل گروهی)
	۰٫۳۲۷	۰٫۰۹	۰٫۱۲۷	

BCVA: best-corrected visual acuity, CMT: central macular thickness, IWB: intravitreal bevacizumab, IVB/IVT: intravitreal bevacizumab and triamcinolone, MPC: macular photocoagulation.

P_۱: آزمون t زوج، P_۲: آزمون t نمونه‌های مستقل.

علامت + به معنی افزایش مقدار عددی یا بهبود و علامت - به معنی کاهش مقدار عددی یا بدتر شدن است.

ترکیب با بوسیزوماب، باعث کاهش نتایج دلخواه در مورد حدت بینایی نیز می‌شود.

جهت کشف اختلافی معادل ۰٫۲ لوگمار در تغییرات حدت بینایی بین گروه‌ها به عنوان مقیاس اصلی، هر بازوی درمان می‌بایست ۵۰ بیمار داشته باشد. البته بعد از تحلیل میان دوره‌ای اولیه که پس از ورود حداقل ۵۰ درصد نمونه‌های هر گروه صورت گرفت؛ اختلافات مشاهده شده در شاخص‌های اصلی مورد بررسی، به حد معنی‌داری از لحاظ آماری رسید.

ظهور ترکیبات ضد VEGF باعث پیشرفت مهمی در درمان بیماری‌های مختلف چشمی شده است. VEGF-A اثرات گوناگونی بر روی جریان‌های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک از قبیل نفوذپذیری عروق، کموتاکسی، التهاب و میتوز دارد.^{۲۴} علاوه بر تحریک نورگزایی، به عنوان عامل حیاتی برای ایجاد رگ‌ها و یاخته‌های عصبی ایفای نقش می‌کند.^{۲۵} از یک طرف، هاپوکسی و رادیکال‌های آزاد اکسیژن به عنوان عواملی جهت تحریک بروز

بحث

نتایج تحلیل میان‌دوره‌ای در این مطالعه بالینی ۳ بازویی ثابت کرد که یک بار تزریق داخل زجاجیه‌ای بوسیزوماب چه به تنهایی و چه در ترکیب با تریامسینولون، تا هفته‌های ششم و دوازدهم، اثر اصلاحی بر روی BCVA در بیماران دارای DME دارد. البته این اثرات سودمند در هفته دوازدهم، در گروه IVB/IVT به سطح معنی‌داری از لحاظ آماری نرسیدند. برعکس، انجام MPC موجب بدتر شدن حدت بینایی چشم‌ها در این مطالعه شد. به‌رغم این که در گروه‌های IVB و IVB/IVT در مقایسه با مقادیر پایه، کاهش معنی‌داری در CMT در هفته ششم مشاهده شد؛ مقایسه تغییرات دیده‌شده در میزان CMT بین گروه‌ها از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری در هیچ یک از مقاطع ۶ و ۱۲ هفته نشان نداد (جدول ۳). هم‌چنین این مطالعه ثابت کرد که تریامسینولون به عنوان درمان اولیه DME، نه تنها نمی‌تواند اثر تقویت‌کننده بر روی بوسیزوماب جهت اصلاح حدت بینایی داشته باشد بلکه در صورت

حجم نمونه، نوع طراحی، شاخص‌های ورود و خروج و مقدار و نحوه تجویز دارو، با مشکل یا محدودیت‌هایی مواجه شده است.

تأثیر تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای به عنوان درمان DME^{۱۴}، نورگزایی^{۲۷} و رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو^{۲۲} به ترتیب تا پایان هفته‌های ششم، هشتم و یازدهم گزارش شده است. در مطالعه ما، اثرات درمانی دارو بیش از ۱۲ هفته پایدار ماند و نشان می‌دهد که احتمالاً در نظر گرفتن فاصله زمانی ۱۲ هفته بین تزریقات داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب جهت درمان DME، عاقلانه است. جهت جلوگیری از آتروفی شبکه به علت مهار سایتوکاین‌های محافظ عصبی و حفظ نورون‌ها از آسیب‌های حاد و مزمن، احتیاط در انجام تزریقات مکرر مهارکننده‌های VEGF توصیه شده است.^{۲۸،۲۹}

مطالعات تصادفی شده و آینده‌نگر محدودی تأثیر تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای را بر روی DME ارزیابی کرده‌اند^{۹-۱۱}. نتایج مطالعه ۲ ساله Gillies و همکاران^۹ نشان می‌دهد که تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون باعث اصلاح دید و کاهش CMT در چشم‌های مبتلا به DME مقاوم به درمان می‌شود. آن‌ها دریافتند که با تکرار تزریقات، فواید این روش بیش از ۲ سال باقی می‌ماند. در مطالعه بالینی دیگری که توسط Audren و همکاران^{۱۱} انجام پذیرفت؛ کاهش کوتاه‌مدت CMT و اصلاح حدت بینایی بعد از تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در DME منتشر نشان داده شد.

ما برای افزایش اثرات درمانی، از تزریق داخل زجاجیه‌ای ترکیب بواسیزوماب و تریامسینولون استفاده کردیم. جالب توجه این که هیچ‌گونه اثرات اضافی از تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون بر روی اصلاح حدت بینایی و کاهش CMT مشاهده نشد. در ضمن، افزایش IOP در ۳ چشم (۹/۱ درصد) از این گروه دیده شد. ما در این مطالعه به دو دلیل از تزریق ۲ mg تریامسینولون، یعنی نصف مقدار معمول آن (۴ mg)^{۳۰-۳۲} استفاده کردیم: (۱) برای کاهش اثرات جانبی دارو و (۲) برای اجتناب از حجم تزریق داخل زجاجیه‌ای بیش از ۰/۱ میلی‌لیتر، زیرا تزریق بیش از ۰/۱ میلی‌لیتر ممکن است نیازمند پاراسنتز اتاق قدامی باشد. مقدار مطلوب تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای، یکی از موارد بحث‌برانگیز است. بیش‌تر محققان، تزریق داخل زجاجیه‌ای ۴ mg تریامسینولون را توصیه کرده‌اند. گرچه، به تازگی Audren و همکاران^{۳۳}، ایمنی و کارایی تزریق داخل زجاجیه‌ای ۲ mg تریامسینولون را با مقدار ۴ mg در درمان DME مقایسه نمودند و هیچ تفاوت معنی‌داری در CMT، تغییرات حدت بینایی و IOP بین

VEGF شناخته شده‌اند و از طرف دیگر، VEGF به طور زمینه‌ای در مقادیر پایین در اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکه ترشح می‌شود که از طریق حمایت تغذیه‌ای نورون‌ها و شبکه مویرگی شبکه و تسهیل در تبادل اکسیژن و مواد غذایی، نقش فیزیولوژیک خود را ایفا می‌کند^{۲۴،۲۶}.

با توجه به نقش کلیدی VEGF در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی دیابتی، مهار کردن VEGF، روش درمانی جالبی به نظر می‌رسد. با استفاده از بواسیزوماب و رانی‌بیزوماب، مهار تمام ایزوفرم‌های VEGF امکان‌پذیر است. شواهدی به نفع حمایت از این نظریه وجود دارند که استفاده از مهارکننده انتخابی ایزوفرم‌های VEGF-۱۶۵ می‌تواند روشی برای کاهش اثرات پاتولوژیک VEGF همراه با حفظ عملکرد فیزیولوژیک طبیعی آن باشد^{۱۲}. به علاوه، نشان داده شده است که مهارکننده غیرانتخابی VEGF باعث اختلال در عملکرد فیزیولوژیک طبیعی به واسطه VEGF و در نتیجه، باعث بدتر شدن سامانه عروقی طبیعی و کاهش خاصیت محافظت عصبی VEGF می‌شود^{۲۴،۲۵}. نتایج حاصل از مهار همه فعالیت‌های VEGF توسط بواسیزوماب، می‌تواند به عنوان نقطه ضعف احتمالی استفاده از این دارو، مدنظر قرار گیرد. با این وجود، شناخت اخیر ما از موارد مصرف این دارو در کنار در دسترس بودن و قیمت مناسب آن باعث شد که در این مطالعه از آن استفاده کنیم.

در یک مطالعه غیرمقایسه‌ای آینده‌نگر در بیماران دچار DME مقاوم به درمان، بهبود حدت بینایی به میزان متوسط ۰/۱ لوگمار، ۶ هفته بعد از تزریق داخل زجاجیه‌ای ۱/۲۵ mg بواسیزوماب گزارش شد^{۱۴}. مطالعه ما نشان‌دهنده بهبودی معادل ۰/۲ لوگمار (معادل ۲ خط اسنلن) در حدت بینایی بود که برای ۱۲ هفته پایدار ماند. البته باید خاطر نشان کرد که بیماران ما قبلاً تحت درمان با MPC قرار نگرفته بودند.

گروه مطالعه رتینوپاتی دیابتی ماکوگان (Macugen)، اثر پگپتانیب را به عنوان خط اول درمان DME در مقایسه با MPC ارزیابی کرد. در این مطالعه بالینی ۴ بازویی تصادفی شده شاهددار، بیماران گروه پگپتانیب دارای حدت بینایی بهتر، احتمال کاهش CMT بیش‌تر و احتمال نیاز به درمان اضافی با فوتوکواولیشن کم‌تری در طول پی‌گیری بودند^{۱۲}. در یک مطالعه مقدماتی که به تازگی صورت گرفته، فواید کوتاه‌مدت درمان با بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای جهت اصلاح حدت بینایی و کاهش CMT در بیماران مبتلا به DME گزارش شده است^{۱۳}. جمع‌بندی نهایی در مورد مطالعات به عمل آمده بر روی کارایی داروهای پگپتانیب، رانی‌بیزوماب و بواسیزوماب در درمان DME، به علت اختلاف در

ما در این مطالعه با افزایش خطیر IOP، مشکلات ترومبواآمبولیک و عوارض جدی مرتبط با تزریق داخل زجاجیه‌ای مواجه نشدیم. افزایش IOP (بیش از ۲۳ mmHg) در ۳ چشم (۹/۱ درصد) در گروه IVB/IVT مشاهده شد که در همگی آن‌ها با درمان‌های ضد گلوکوم کنترل شد. واکنش خفیف اتاق قدامی یک روز پس از تزریق در ۱۸/۹ درصد از چشم‌های گروه IVB و ۱۲/۱ درصد از چشم‌های گروه IVB/IVT روی داد که در طول یک هفته، خود به خود از بین رفت.

در مطالعه اخیر، کاهش CMT در هر دو گروه IVB و IVB/IVT، فقط در هفته ششم معنی‌دار بود ($P < 0.001$). عدم مشاهده اختلاف معنی‌دار در تغییرات CMT در میان گروه‌ها ممکن است در نتیجه کوچک بودن حجم نمونه باشد. لذا ممکن است که با افزایش تعداد نمونه تا پایان مطالعه، اختلاف معنی‌داری در این خصوص به وجود آید. کاهش مقادیر CMT در گروه‌های IVB و IVB/IVT به اندازه میزان بهبود حدت بینایی مشاهده‌شده، قابل توجه نبود. اصلاح حدت بینایی مرتبط با بواسیزوماب را می‌توان بیش‌تر ناشی از افزایش جریان خون ماکولا دانست تا کاهش نشت و یا افزایش جذب مایع اطراف عروق. از طرفی، نشان داده شده است که تغییرات حدت بینایی همیشه با تغییرات CMT همراه نیست^{۴۱}.

بر اساس اطلاعات ما، این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی در خصوص مقایسه اثرات داروهای ضد VEGF (بواسیزوماب و تریامسینولون) و MPC در درمان DME می‌باشد. در مقایسه با MPC، تزریق داخل زجاجیه‌ای منفرد بواسیزوماب به طور موثرتری باعث افزایش حدت بینایی تا هفته دوازدهم می‌شود. در این تحقیق ما نتوانستیم تاثیرات اضافی تزریق توام تریامسینولون را ثابت کنیم. در حال حاضر، در بیماران مبتلا به DME که برای اولین بار مراجعه می‌کنند؛ MPC درمان استاندارد است اگرچه با توجه به دلایل بیان‌شده پیشین، این درمان ممکن است ایده‌آل نباشد.

بر اساس نتایج این مطالعه، تزریق داخل زجاجیه‌ای می‌تواند یک درمان جایگزین و یا حتی اولین خط درمانی در این بیماران باشد. البته این تحقیق تنها یک مطالعه مقدماتی کوتاه‌مدت است و هیچ‌گونه مدرکی دال بر سودمند بودن یا نبودن تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به عنوان درمان بلندمدت DME ارائه نمی‌دهد. علاوه بر این، مطالعه ما ثابت کرده است که ادم شبکه ممکن است به طور گذرا در بعضی چشم‌ها بعد از تزریق بواسیزوماب اصلاح شود. به علت کوچک بودن حجم نمونه و کوتاه بودن دوره پی‌گیری، نتوانستیم ایمنی داروها را ارزیابی کنیم. این مطالعه هنوز

دو مقدار گفته‌شده مشاهده نکردند. در مطالعه ما، فواید درمانی بیش‌تری با افزودن ۲ mg تریامسینولون به بواسیزوماب مشاهده نشد. با این حال میزان افزایش IOP در ارتباط با تزریق ۲ mg (۹۰ درصد) کم‌تر از تزریق ۴ mg بود^{۳۰}. این عدم مشاهده تاثیر اضافی از تزریق توام تریامسینولون را می‌توان به مقدار پایین (۲ mg) این دارو نیز نسبت داد. البته نشان داده شده است که حتی در مقادیر پایین‌تری از تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای نیز گیرنده‌های کورتیکواستروئید داخل چشمی اشباع می‌شوند^{۳۴}.

در مطالعه حاضر، بهبود BCVA در هفته ششم در هر دو گروه IVB و IVB/IVT معنی‌دار بود ($P < 0.001$)؛ هرچند این میزان در گروه IVB/IVT تا هفته دوازدهم معنی‌دار باقی نماند ($P = 0.055$). به لحاظ نظری، ایجاد کدورت عدسی، افزایش IOP و تاثیرات مضر مواد نگه‌دارنده تریامسینولون می‌توانند علت به وجود آمدن این پدیده باشند.

مطالعه درمان زودرس رتینوپاتی دیابتی (ETDRS) نشان داده است که MPC موضعی باعث کاهش میزان افت متوسط حدت بینایی در چشم‌های مبتلا به CSME می‌شود^۵. Lee و Oik نشان دادند که ۲۴/۶ درصد از چشم‌های دچار DME منتشر، بعد از MPC modified grid دچار افت بینایی برابر یا بیش از ۳ خط اسنلن شده‌اند. با این درمان فقط ۱۴/۵ درصد از بیماران اصلاح دید داشتند. در مطالعه ما، BCVA کاهشی معادل یک خط اسنلن را در گروه MPC در هفته دوازدهم نشان داد و در مقابل، بهبودی معادل ۲ خط اسنلن در حدت بینایی در هر دو گروه IVB و IVB/IVT رخ داد. علاوه بر این، برخی مطالعات، اثرات جانبی MPC شامل افزایش گذرای ادم ماکولا، اسکوتوم پاراسنترال، فیبروز زیرشبکیه‌ای، سوختگی غیر عمدی فوئولا (که می‌تواند منجر به کاهش دید شود) را گزارش کرده‌اند^{۳۵-۳۷}. با این وجود، باید بر این نکته تاکید شود که اثرات مثبت MPC ممکن است زودتر از ۱۲ هفته مشاهده نشوند و حتی احتمال دارد حداکثر اثر آن، دیرتر نیز ظاهر شود. بنابراین این مطالعه نمی‌تواند نظری در مورد موثرتر بودن تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب در مقایسه با MPC در مدت زمان طولانی داشته باشد.

مواردی از پس‌رفت نورگ‌زایی شبکیه در چشم‌های مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو به علت درمان با بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای گزارش شده‌اند^{۳۸،۳۹،۴۰}. Adamis و همکاران^{۴۰} ایجاد ۶۲ درصد پس‌رفت در نورگ‌زایی را بعد از تزریق پگاپتانیب گزارش کرده‌اند. در مطالعه ما، رویداد مشابهی در ۵ چشم از گروه‌های IVB و IVB/IVT و یک چشم از گروه MPC مشاهده شد.

زیرگروه‌های دچار کاهش بینایی، مانند مقایسه انواع کاهش بینایی خفیف یا متوسط و یا ادم ماکولای موضعی یا منتشر بررسی نشده است. بنابراین انجام مطالعات چندمرکزی با گروه‌های بزرگ‌تر و مدت پی‌گیری طولانی‌تر با تمرکز بر روی تظاهرات مختلف DME توصیه می‌شود. مطالعات آینده بایستی دوره درمانی لازم برای داروهای مهارکننده VEGF و دفعات مناسب تزریق را تعیین کنند.

سپاس‌گزاری

نویسندگان این مقاله تشکر ویژه خود را از آقای دکتر فرید زائری (PhD آمار زیستی) به خاطر یاری ایشان در تحلیل آماری این مطالعه ابراز می‌دارند و همچنین از کارکنان بخش لیزر و مرکز تحقیقات چشم بیمارستان لبافی‌نژاد، نهایت سپاس‌گزاری را دارند.

ادامه دارد تا اثرات طولانی‌مدت دارو بر روی تعداد بیش‌تری از بیماران ارزیابی شود.

به طور ناخواسته، ناهمگونی اولیه در مقادیر پایه حدت بینایی و CMT در گروه‌ها وجود داشت و ما تلاش کردیم با همانندسازی‌های آماری، تاثیرات مخدوش‌کنندگی این عوامل را کاهش دهیم. علاوه بر این، اطلاعات ۹ بیمار ناکامل بود که می‌توانست مشکل‌ساز باشد. لذا اطلاعات این افراد نیز مورد بررسی قرار گرفت و با بیمارانی که پی‌گیری کامل داشتند؛ مقایسه شد که اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. با این وجود، این نکته باید خاطر نشان شود که روش‌های آماری همیشه نمی‌توانند بر مشکلات توزیع نابرابر عوامل در میان گروه‌ها غلبه کنند.

در این مطالعه، تحلیل آماری زیرگروه‌های DME انجام نشده است؛ به عبارت دیگر، نتایج حاصل از مداخلات مختلف در

منابع

- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
- Hardy RA, Crawford JB. Retina. In: Vaughn D, Asbury T, Riordan-Eva P, eds. General Ophthalmology. 15th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999: 178-199.
- Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-490.
- Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason L. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993;115:64-67.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
- Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111:2044-2049.
- Massin P, Aurden F, Houchine B, Erginy A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-225.
- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-1538.
- Jonas JB, Kampeter BA, Harder B. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective randomized study. *Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-207.
- Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84: 624-630.
- Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
- Chun DW, Heier JS, Topping TM. A pilot study of multiple, intravitreal injection of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-1712.
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (Macugen®) in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2007;39:122-148.
- Sears IE, Hoppe G. Triamcinolone acetonide destabilizes VEGF mRNA in Muller cells under continuous-cobalt stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4336-4341.
- Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ. Penn State Retina Research Group. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47:S253-S256.
- Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14: 223-232.
- Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-1696.
- Funatsu H, Yamashita H, Sakata K. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor intracellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema.

- Ophthalmology* 2005;112:806-816.
21. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
 22. Avery RL, Pearlman J, Pieramici OJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-1695.e15.
 23. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1997;64:191-199.
 24. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-1547.
 25. Gillies MC. What we don't know about Avastin might hurt us. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1478-1479.
 26. Schlingemann RO. Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:91-101.
 27. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-278.
 28. Jin K, Zhu Y, Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitreo and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11946-11950.
 29. Oosthlyse B, Moons L, Storkebaum E. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131-138.
 30. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-926.
 31. Beer PM, Bakri SJ. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
 32. Nelson ML, Tentant MTS. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;23:686-691.
 33. Audren F, Lccleire-Collet A, Erginay A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-799.
 34. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone aAcetonide and laser photocoagulation for diabetic macular edema. Version 4.0.2005: 13: http://www.tldiabetes.nih.gov/investigator/resources/Protocol_protocol_B.pdf.
 35. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1173-1179.
 36. Thompson MJ, Ip MS. Diabetic macular edema: a review of past, present and future therapies. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:51-67.
 37. Christoforidis JB, D'Amico DJ. Surgical and other treatments of diabetic macular edema: an update. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:139-160.
 38. 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;36:336-339.
 39. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-688.
 40. Adamis AP, Altaweei M, Bressler NM. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
 41. Schmid KE, Neumaier-Ammerer B, Stolba U, Binder S. Effect of grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema in correction to glycosylated hemoglobin (HbA1c). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1446-1452.