

## Three Intravitreal Bevacizumab versus Two Intravitreal Triamcinolone Injections in Recent Onset Branch Retinal Vein Occlusion

Ramezani A, MD; Esfandiari H, MD; Entezari M, MD; Moradian S, MD; Soheilian M, MD;  
Feizi M, MD\*; Yaseri M, PhD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
\*Corresponding Author: mohadeseh\_feizi@yahoo.com

**Purpose:** To compare repeated intravitreal injections of bevacizumab (IVB) with triamcinolone acetonide (IVT) for treatment of acute branch retinal vein occlusion (BRVO).

**Methods:** This randomized clinical trial included, 86 eyes with recent onset (less than 12 weeks) BRVO. Participants were randomly assigned to two treatment groups: the IVB group (43 eyes) consisted of patients who received monthly injections of 1.25 mg IVB, and the IVT group (43 eyes) comprised of patients who received 2 injections of 2 mg IVT two months apart. Patients were examined 1, 2, 3, 4, and 6 months after enrollment. The main outcome measure was change in best-corrected visual acuity (BCVA) at 6 months. Secondary outcome measures were central macular thickness (CMT) and intraocular pressure (IOP) changes at month 6.

**Results:** Mean BCVA improved significantly up to 6 months in both groups from  $0.25 \pm 0.68$  to  $0.31 \pm 0.21$  LogMAR (logarithm of minimum angle of resolution) in the IVB group, and from  $0.67 \pm 0.29$  to  $0.46 \pm 0.31$  LogMAR in the IVT group, ( $P < 0.001$  for both groups). However, inter-group differences reached significant levels at months 4 ( $P = 0.013$ ) and 6 ( $P < 0.001$ ) in favor of the IVB group. In terms of CMT reduction, similarly, both groups showed a significant decrease at months 3 and 6, and the differences between the groups was statistically significant ( $P = 0.031$ ) at final visit. Dividing the cases into ischemic and non-ischemic types, a significant difference was noted only in ischemic cases regarding BCVA improvement and CMT reduction in favor of the IVB group. Mean IOP rise was significantly higher in the IVT group at all visits.

**Conclusion:** Both 3 times monthly IVB injections and 2 times IVT injections with two month interval could be effective for improving BCVA and CMT in cases with recent onset BRVO up to 6 months. However, considering the better visual and anatomic outcomes after IVB injections and the potential complications of IVT injections, we would recommend prescheduled repeated IVB injections for such cases. The favorable responses were more pronounced in the ischemic types of BRVO in this trial; nevertheless, this should be confirmed in larger studies.

**Keywords:** Branch Retinal Vein Occlusion, Intravitreal Bevacizumab, Intravitreal Triamcinolone, Retinal Vein Occlusion

• Bina J Ophthalmol 2012; 18 (2): 156-168.

Received: 4 March 2012

Accepted: 11 September 2012

سه تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در مقایسه با دو تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون در انسداد حاد ورید شاخه‌ای شبکیه

دکتر علیرضا رمضانی<sup>۱</sup>، دکتر حامد اسفندیاری<sup>۲</sup>، دکتر مرتضی انتظاری<sup>۱</sup>، دکتر سیامک مرادیان<sup>۱</sup>، دکتر مسعود سهیلیان<sup>۲</sup>،  
دکتر محدثه فیضی<sup>۲</sup> و دکتر مهدی یاسری<sup>۲</sup>

هدف: بررسی تاثیر تزریق مکرر داخل زجاجیه بواسیزوماب در مقایسه با تریامسینولون در درمان انسداد حاد ورید شاخه‌ای شبکیه.

روش پژوهش: در این کارآزمایی بالینی، ۸۶ چشم که طی ۱۲ هفته اخیر دچار انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه شده بودند، وارد

مطالعه شدند. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند. گروه تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب (گروه IVB، ۴۳ بیمار): در این گروه به فاصله هر یک ماه، ۳ بار تزریق داخل زجاجیه ۱/۲۵ میلی‌گرم بواسیزوماب انجام شد و گروه تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون (گروه IVT، ۴۳ بیمار): در این بیماران ۲ بار تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون به فاصله ۲ ماه صورت گرفت. بیماران در فواصل ۱، ۲، ۳، ۴ و ۶ ماه پس از تزریق معاینه شدند. معیار اصلی ارزیابی بر مبنای تغییرات دید اصلاح شده بعد از ۶ ماه و معیارهای ثانویه شامل بررسی ضخامت مرکزی ماکولا و تغییرات فشار داخل چشمی پس از ۶ ماه بود.

**یافته‌ها:** در هر دو گروه، متوسط دید اصلاح شده بعد از ۶ ماه بهبودی قابل توجه داشت، به صورتی که در گروه تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب دید بیماران از  $0.68 \pm 0.25$  لوگمار به  $0.31 \pm 0.21$  لوگمار (لگاریتم کم‌ترین زاویه دقت بینایی) و در گروه تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون، دید بیماران از  $0.67 \pm 0.29$  لوگمار به  $0.46 \pm 0.31$  لوگمار افزایش داشت ( $P < 0.001$ ) برای هر دو گروه). هر چند در ماه‌های چهارم ( $P = 0.03$ ) و ششم ( $P < 0.001$ ) در گروه تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب برتری بارزی وجود داشت. در بررسی کاهش ضخامت مرکزی ماکولا، هر دو گروه کاهش بارزی را در ماه‌های ۳ و ۶ نشان دادند و تفاوت بین دو گروه (برتری گروه IVB) در آخرین معاینه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.031$ ). با تقسیم‌بندی بیماران به ۲ گروه ایسکمیک و غیرایسکمیک، بهتر شدن دید اصلاح شده و کاهش ضخامت مرکزی ماکولا در بیماران ایسکمیک تنها در گروه تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب مشاهده شد. میانگین افزایش فشار داخل چشمی در گروه تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون در تمام معاینه‌ها بالاتر بود.

**نتیجه‌گیری:** هر دو روش تزریق داخل زجاجیه (بواسیزوماب، ۳ بار به فاصله یک ماه و تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون، به صورت ۲ تزریق با فاصله ۲ ماه) می‌توانند در بهبود دید اصلاح شده و ضخامت مرکزی ماکولا در بیماران با انسداد اخیر ورید شاخه‌ای شبکیه طی ۶ ماه موثر باشند. اما با توجه به نتایج بهتر تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب بر روی دید و آناتومی و همچنین عوارض احتمالی تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون، ما تزریق مکرر داخل زجاجیه بواسیزوماب را برای این بیماران توصیه می‌کنیم. در این مطالعه نتیجه درمان در نوع ایسکمیک انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه مطلوب‌تر بود اگرچه مطالعات وسیع‌تری برای اثبات آن مورد نیاز است.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۸، شماره ۲: ۱۶۸-۱۵۶.

• پاسخ‌گو: دکتر محدثه فیضی (e-mail: mohadeseh\_feizi@yahoo.com)

۱- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دکترای آمار زیستی - دانشکده بهداشت و آمار - دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

#### مقدمه

انسداد وریدی شبکیه دومین علت شایع بیماری‌های عروقی شبکیه در ایالات متحده آمریکا می‌باشد.<sup>۱</sup> شیوع انسداد وریدی شبکیه در مطالعه Blue Mountain Eye Study، ۱/۶ درصد محاسبه شد که ۶۹/۵ درصد آن‌ها دچار انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه بودند.<sup>۲</sup>

کاهش دید به دنبال انسداد اخیر ورید شاخه‌ای شبکیه می‌تواند به علت ادم ماکولا (شایع‌ترین)، خونریزی فوّه‌آ و یا ایسکمیک ماکولا باشد.<sup>۳-۵</sup>

در مطالعه انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه (BVOS) ثابت شد که در مواردی از انسداد این ورید که عروق فوّه‌آ بدون تغییر بوده و میزان دید بین ۲۰/۴۰ تا ۲۰/۲۰۰ باشد،<sup>۱</sup> درمان لیزر فتوکواگولاسیون سبب بهبود قابل توجه بینایی می‌شود.

بنابراین درمان با لیزر فتوکواگولاسیون تنها در شرایطی که خون‌رسانی ماکولا دست نخورده بوده و حدت بینایی در محدوده مشخصی باشد، قابل انجام است. هم‌چنین این درمان باید حداقل ۳ ماه به تعویق بیفتد تا حداکثر جذب خودبه‌خودی ادم و خونریزی شبکیه صورت گیرد. اما از آن‌جایی که پیش‌گیری از

### شرکت کنندگان

کلیه بیمارانی که بر اساس شرح حال در ۱۲ هفته اخیر دچار انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه شده بودند، وارد مطالعه شدند. وجود سابقه هر گونه درمان قبلی از جمله لیزر ماکولا یا تزریق داخل زجاجیه، ابتلا به گلوکوم، هیپرتانسیون چشمی، دید بهتر از ۲۰/۴۰ و یا ضخامت مرکزی ماکولا کم‌تر ۲۵۰ میکرون، کدورت مدیا، هر نوع نورگ‌زایی یا همراهی با انسداد شریانی شبکیه و یا علایمی به نفع ازمان بیماری از قبیل شانت سیلیورتینال و رتینال، وجود هر نوع بیماری شبکیه و یا عدم همکاری بیمار باعث حذف از مطالعه می‌شد.

### معاینات چشمی

برنامه و روش مطالعه در تصویر ۱ نشان داده شده است. تمامی چشم‌ها در ابتدا و در فواصل ۱، ۲، ۳، ۴، ۶ ماه بعد، مورد معاینه کامل چشمی قرار می‌گرفتند. معاینات شامل دید اصلاح شده با استفاده از تابلوی اسنلن و تبدیل آن به لوگمار (لگاریتم کم‌ترین زاویه دقت بینایی)، معاینه با اسلیت‌لامپ، تونومتری با استفاده از دستگاه گلدمن، معاینه فوندوس، درجه‌بندی کدورت عدسی بر مبنای سیستم تقسیم‌بندی کدورت عدسی (LOCS II) برای هر یک از ۳ نوع آب مروارید: اسکروز هسته، کدورت زیر کپسولی خلفی و کورتیکال صورت می‌گرفت و هر میزان افزایش درجه کدورت، به عنوان پیشرفت آب مروارید در نظر گرفته می‌شد. بررسی‌های تکمیلی دیگر شامل فلورسئین آنژیوگرافی، OCT در ابتدا و در فواصل ۳ و ۶ ماه بعد صورت می‌پذیرفت.

در فلورسین آنژیوگرافی، انسداد وریدی بر مبنای گسترش نواحی عدم خون‌رسانی عروق مویرگی به دو دسته ایسکمیک، (مساحت نواحی عدم خون‌رسانی بیش از ۵ قطر دیسک) و غیرایسکمیک (مساحت نواحی عدم خون‌رسانی کم‌تر از ۵ قطر دیسک) تقسیم‌بندی می‌شد. عدم درگیری ماکولا یا ماکولای خشک به مواردی اطلاق می‌شد که ضخامت مرکزی ماکولا کم‌تر از ۲۵۰ میکرون بود (تصویر ۱).

### تصادفی کردن

تصادفی کردن با استفاده از روش Block Permutation با برنامه کامپیوتری انجام شد. طول هر بلوک به صورت تصادفی متغیر بود. (۴،۸) متخصص آمار حیاتی ترتیب اختصاص یافته به گروه‌های تصادفی را مرتب می‌نمود و هر موقعیت تصادفی در یک پاکت قرار داده می‌شد. هنگام ورود هر بیمار به مطالعه، یک پاکت گشوده و گروه درمانی مشخص می‌شد.

درهم ریختگی ساختار ماکولا با استفاده از کاهش مقدار ادم در مراحل اولیه پس از انسداد و تا زمان تشکیل عروق جانبی (کولترال) در این بیماران اهمیت زیادی دارد،<sup>۶-۷</sup> به تعویق انداختن درمان برای مدت ۳ ماه می‌تواند سبب از دست دادن زمان مفید شود.

در بیماران با انسداد وریدی شبکیه، سطح فاکتور رشد اندوتلیوم عروق (VEGF) بالا می‌باشد. در برخی مطالعات بهبود بینایی و کاهش ضخامت ماکولا در تزریق داخل زجاجیه داروهای ضد فاکتور رشد اندوتلیوم عروق (Anti VEGF) مثل بواسیزوماب به اثبات رسیده است.<sup>۸-۱۴</sup>

تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون به علت اثرات ضد ادم و ضد رشد عروق (آنژیوژنز) که از مطالعات آزمایشگاهی و بالینی به دست آمده است<sup>۱۵،۱۶</sup>، برای ادم ماکولای ثانویه به انسداد ورید شبکیه موثر بوده و نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است.<sup>۱۷،۱۸</sup> در مطالعه (SCORE)، برای انسداد وریدی شبکیه درمان استاندارد با تزریق کورتیکواستروئید مقایسه شد که در نتیجه نهایی بعد از ۱۲ ماه تفاوتی بین درمان با لیزر ماکولا و یا تزریق ۱ یا ۴ میلی‌گرم تریامسینولون داخل زجاجیه وجود نداشت.<sup>۱۹</sup>

در اکثر مطالعات تلاش شده که تاثیر تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب یا تریامسینولون را به صورت تک دوز یا دوزهای مکرر (به هنگام نیاز) در ادم ماکولای حاد یا مقاوم به درمان و در انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه نشان داده شود. بر مبنای بررسی‌های ما تاکنون هیچ مطالعه آینده‌نگری جهت مقایسه اثر تزریق مکرر و از پیش برنامه‌ریزی شده بواسیزوماب یا تریامسینولون صورت نپذیرفته است.

در این کارآزمایی بالینی، اثر سه تزریق برنامه‌ریزی شده IVB (به فاصله هر یک ماه) با دو تزریق برنامه‌ریزی IVT (به فاصله هر ۲ ماه) در انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه اخیر (کم‌تر از ۱۲ هفته) با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفته‌اند.

### روش پژوهش

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده و یک‌سوکور می‌باشد. از کلیه بیماران بعد از شرح کامل روش مطالعه و ایمنی و کارآمدی آن، رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. این کارآزمایی بالینی توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تایید قرار گرفت و در پایگاه اینترنتی <http://www.clinicaltrials.gov> با شماره NCT01044329 ثبت شد.

۴۳ چشم در گروه بواسیزوماب وریدی

ابتدای مطالعه: معاینه فلورسین آنژیوگرافی OCT, IVT	ماه ۱: معاینه	ماه ۲: معاینه	ماه ۳: معاینه، OCT	ماه ۴: معاینه	ماه ۶: معاینه، OCT
---	---------------	---------------	--------------------	---------------	--------------------

۴۳ چشم در گروه تریامسینولون وریدی

ابتدای مطالعه: معاینه فلورسین آنژیوگرافی OCT, IVT	ماه ۱: معاینه	ماه ۲: معاینه	ماه ۳: معاینه، OCT	ماه ۴: معاینه	ماه ۶: معاینه، OCT
---	---------------	---------------	--------------------	---------------	--------------------

IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه

تصویر ۱- پروتکل مطالعه برای هر گروه

### مداخله

چشم‌ها به صورت تصادفی در گروه‌های IVB و یا IVT قرار می‌گرفتند، در گروه IVB بر مبنای برنامه از پیش مشخص شده ۳ تزریق داخل زجاجیه  $1/25 \text{ mg} / 0.5 \text{ cc}$  بواسیزوماب به فاصله هر یک ماه انجام می‌شد و در گروه IVT، ۲ تزریق داخل زجاجیه  $2 \text{ mg} / 0.5 \text{ cc}$  تریامسینولون به فاصله ۲ ماه صورت می‌گرفت. تمام موارد تزریق داخل زجاجیه در اتاق عمل بعد از آماده کردن چشم با بتادین و بی‌حسی با استفاده از قطره تتراکائین ۰/۵ درصد، قراردادن اسپکولوم پلکی و استفاده از سوزن ۲۷ G از قسمت سوپراتمپورال با فاصله ۴ میلی‌متر از لیمبوس انجام می‌گرفت. بعد از تزریق برای مدت ۵ روز آنتی بیوتیک موضعی روزانه ۴ بار تجویز می‌شد.

### نتیجه اصلی مورد بررسی

نتیجه اصلی مورد بررسی، ارزیابی تغییرات دید اصلاح شده طی ۶ ماه و ارزیابی‌های ثانویه شامل سنجش تغییر ضخامت مرکزی ماکولا به وسیله OCT و تغییرات فشار داخل چشمی بود.

### روش کور کردن

این مطالعه، به صورت یک سوکور طراحی شد. در ابتدا و در هر مراجعه، رفراکشن، دید اصلاح شده و OCT توسط یک فرد مجرب که نسبت به گروه‌های تصادفی و یافته‌های معاینات قبلی

اطلاعی نداشت، ارزیابی می‌شد. اگرچه بیماران نیز از نوع داروی تزریق شده آگاهی نداشتند، اما چون تزریق IVT سبب فلوتر می‌شود این مطالعه، دوسوکور در نظر گرفته نشد.

### تحلیل آماری

برای داشتن اطمینان معادل ۹۵ درصد جهت سنجش اختلاف در حد ۰/۲ لوگمار در تغییرات دید اصلاح شده نسبت به دید اولیه با انحراف معیار معادل ۰/۲۴ و خطای نوع اول معادل ۰/۰۵، حجم نمونه‌ی معادل ۳۹ چشم برای هر گروه برآورد شد. با در نظر گرفتن عدم موفقیت در پی‌گیری بیماران به میزان ۱۰ درصد، ۴۳ بیمار برای هر گروه در نظر گرفته شد.

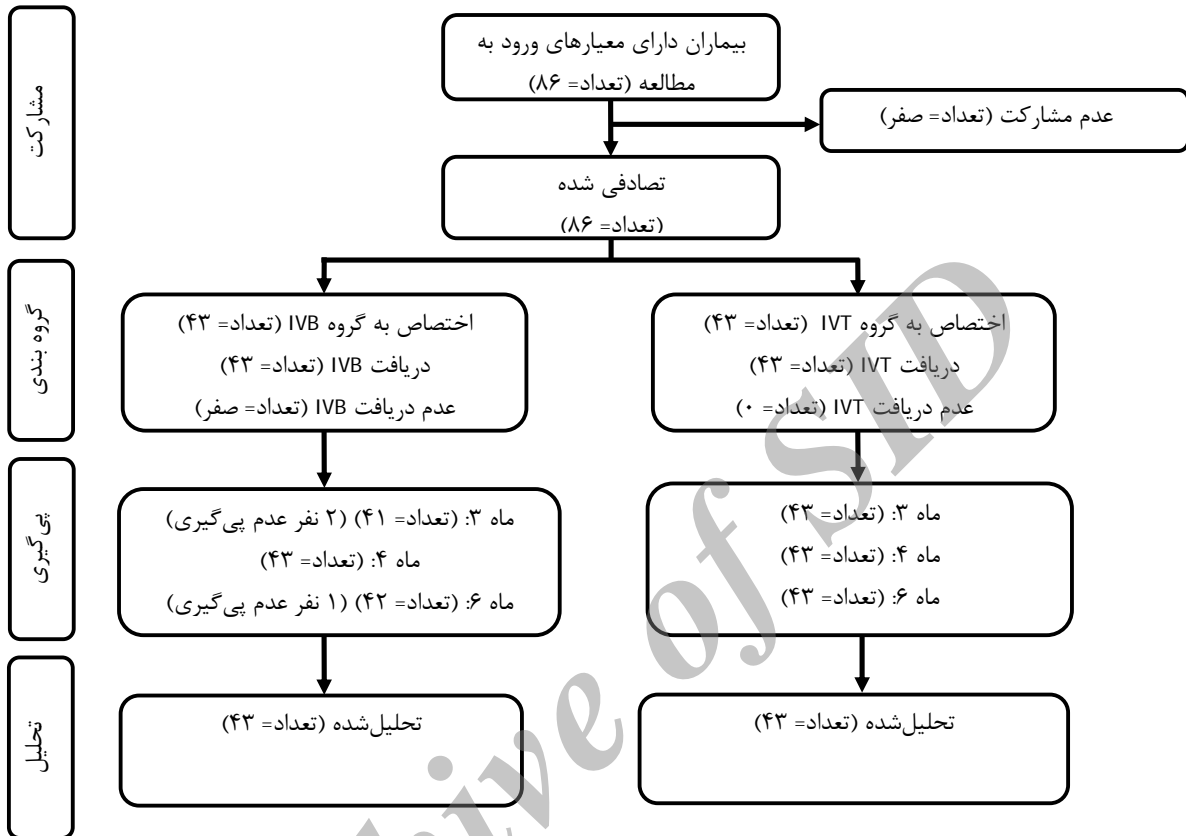
داده‌ها با استفاده از شیوع (درصد)، میانگین  $\pm$  انحراف معیار، میانه، دامنه تغییرات و فاصله اطمینان ۹۵ درصد توصیف شدند. ارزیابی تفاوت اولیه بین دو گروه با استفاده از آزمون‌های t مستقل، من‌ویتنی، کای مربع و در مقایسه بین گروهی از نظر وضعیت ایسکمیک همراه با دخیل کردن شرایط اولیه، از تحلیل کوواریانس استفاده شد. تغییرات داخل هر گروه با تحلیل اندازه‌گیری‌های مکرر انجام شد و بررسی و مقایسات چندگانه با روش Benferroni تطبیق یافت.

مقادیر کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنادار آماری در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری به وسیله نرم افزار SPSS و پیرایش ۱۷ صورت گرفت.

### یافته‌ها

هشتاد و شش چشم مورد مطالعه قرار گرفتند ( برای گروه‌های IVB و IVT هر یک ۴۳ بیمار) که همه بیماران معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند. تصویر ۲ نشان دهنده نمودار نحوه ورود بیماران به مطالعه است.

ویژگی‌های اولیه بیماران در جدول ۱ نمایش داده شده است. دو گروه از نظر سن، جنسیت، مدت زمان شروع علائم، دید اصلاح شده اولیه، فشار داخل چشمی، ضخامت ماکولا و همین‌طور انسداد ایسکمیک یا غیرایسکمیک اختلاف معناداری نداشتند.



تصویر ۲- نحوه ورود بیماران به مطالعه

جدول ۱- ویژگی‌های پایه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

میزان P	گروه IVT (تعداد=۴۳)	گروه IVB (تعداد=۴۳)	کل بیماران (تعداد=۸۶)
			سن (سال)
۰/۵۱۸۱	۵۹±۹ (۴۰-۸۰)	۶۰±۷ (۴۲-۷۱)	۵۹±۸ (۴۰-۸۰)
>۰/۹۹۹*	۲۲/۲۱ (۵۱)	۲۲/۲۱ (۵۱)	۴۴/۴۲ (۵۱)
۰/۳۲۹±	۲/۹±۲/۰ (۱-۱۲)	۲/۴±۱/۲ (۱-۸)	۲/۷±۱/۷ (۱-۱۲)
۰/۸۴۳±	۰/۶۷±۰/۲۹ (۰/۲۲-۱/۷)	۰/۶۸±۰/۲۵ (۰/۳-۱/۲)	۰/۶۸±۰/۲۷ (۰/۲۲-۱/۷)
۰/۷۸۳±	۱۳±۳ (۸-۲۰)	۱۳±۳ (۸-۱۹)	۱۳±۳ (۸-۲۰)
۰/۹۴۴±	۳۷۲±۹۹ (۲۵۳-۶۷۹)	۳۷۰±۱۳۳ (۲۵۰-۷۵۳)	۳۷۱±۱۱۷ (۲۵۴-۷۵۳)
۰/۳۳۰*	۲۸/۱۵ (۶۵)	۲۴/۱۹ (۵۵)	۵۲/۳۴ (۶۰)

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه  
IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

۰/۳۱±۰/۲۱ لوگمار در ماه‌های ۳، ۴ و ۶ رسید ( $P < 0.001$ ) و در گروه IVT تغییرات دید از میزان اولیه  $0.67 \pm 0.29$  لوگمار به  $0.5 \pm 0.33$  لوگمار و  $0.46 \pm 0.31$  لوگمار در ماه‌های ۴ و ۶ رسید

تحلیل داخل گروهی نشان داد که بهبودی قابل توجه در دید اصلاح شده بیماران در گروه IVB از میزان اولیه  $0.68 \pm 0.25$  لوگمار به ترتیب به  $0.51 \pm 0.27$  لوگمار،  $0.41 \pm 0.26$  لوگمار و

( $P < 0.001$ ) (جدول ۲). تغییرات دید اصلاح شده در گروه IVT بعد از ۳ ماه از نظر آماری معنادار نبود. میانگین تغییرات دید اصلاح شده در گروه IVB در تمام معاینه‌ها بهتر بود و در تحلیل

بین دو گروه این تفاوت در ماه‌های ۴ و ۶ از نظر آماری به صورت بارزی معنادار بود ( $P = 0.013$  و  $P < 0.001$ ).

**جدول ۲- تغییرات دید اصلاح شده بر اساس لگاریتم حداقل زاویه تفکیک‌پذیری در هر گروه قبل و پس از مداخله همراه با مقایسه داخل و بین گروهی**

میزان P بین گروهی	(حدود اطمینان ۹۵ درصد) اختلاف	گروه IVT	گروه IVB	
				قبل
	۰٫۱ (۰٫۱۱ ، ۰٫۱۳)	۰٫۶۷±۰٫۲۹	۰٫۶۸±۰٫۲۵	
۰٫۳۰۵	-۰٫۱۹ (۰٫۵۲ ، ۰٫۱۴)	۰٫۷±۱٫۰۳	۰٫۵۱±۰٫۲۷	۳ ماه مقدار
	-۰٫۱۹ (۰٫۵۳ ، ۰٫۱۴)	۰٫۳±۱٫۰۶	-۰٫۱۶±۰٫۱۶	تغییر
		۰٫۸۶۴	< ۰٫۰۰۱	میزان P داخل گروهی
۰٫۰۱۳	-۰٫۰۹ (۰٫۲۲ ، ۰٫۰۳)	۰٫۵±۰٫۳۳	۰٫۴۱±۰٫۲۶	۴ ماه مقدار
	-۰٫۱۰ (۰٫۱۸ ، -۰٫۰۲)	-۰٫۱۷±۰٫۱۶	-۰٫۲۷±۰٫۲۱	تغییر
		< ۰٫۰۰۱	< ۰٫۰۰۱	میزان P داخل گروهی
	-۰٫۱۶ (۰٫۲۷ ، -۰٫۰۴)	۰٫۴۶±۰٫۳۱	۰٫۳۱±۰٫۲۱	۶ ماه مقدار
< ۰٫۰۰۱	۰٫۱۷ (۰٫۲۶ ، -۰٫۰۸)	-۰٫۲۱±۰٫۲۲	-۰٫۳۸±۰٫۲۱	تغییر
		< ۰٫۰۰۱	< ۰٫۰۰۱	میزان P داخل گروهی

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه  
IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

در تحلیل بین گروهی، کاهش ضخامت مرکز ماکولا در هر دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود. ( $101 \pm 60$  میکرون و  $103 \pm 103$  میکرون در گروه IVB در مقابل  $85 \pm 69$  و  $74 \pm 67$  در گروه IVT به ترتیب در ماه‌های سوم و ششم) با این وجود تفاوت بین ۲ گروه، تنها بعد از ۶ ماه به حد قابل توجه رسید ( $P = 0.03$ )، به این صورت

که کاهش ضخامت در گروه IVB بیش تر بود (جدول ۳)، ماکولای خشک (میکرون  $250 < CMT$ ) در ۱۳ (۳۲ درصد) و ۲۲ (۵۳ درصد) چشم از گروه IVB و ۹ (۲۱) و ۱۴ (۳۳ درصد) چشم در گروه IVT به ترتیب در ماه‌های ۳ و ۶ حاصل شد.

**جدول ۳- تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا در مقیاس میکرون در هر گروه قبل و بعد از مداخله همراه با مقایسه داخل و بین گروهی**

میزان P بین گروهی	(حدود اطمینان ۹۵ درصد) اختلاف	گروه IVT	گروه IVB	
				قبل
	-۲ (-۵۲ ، ۴۹)	۳۷۲±۹۹	۳۷۰±۱۳۳	
۰٫۹۱۴	-۵ (-۴۴ ، ۳۵)	۳۰۳±۸۶	۲۹۸±۹۵	۳ ماه مقدار
	۹ (-۳۲ ، ۴۹)	-۶۹±۸۵	-۶۰±۱۰۱	تغییر
		< ۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۱	میزان P داخل گروهی
۰٫۰۳۱	-۳۹ (-۷۸ ، ۱)	۲۹۸±۱۰۱	۲۶۰±۸۲	۶ ماه مقدار
	-۲۹ (-۶۶ ، ۹)	-۷۴±۶۷	-۱۰۳±۱۰۳	تغییر داخل گروهی
		< ۰٫۰۰۱	< ۰٫۰۰۱	میزان P

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه  
IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

اولیه در حدود ۰٫۲ لوگمار در گروه غیرایسکمیک نسبت به ایسکمیک بهتر بود. BCVA در تمام معاینه‌ها به صورت بارزی هم

در مراجعه اولیه بیماران، توزیع BRVO ایسکمیک و غیر ایسکمیک در دو گروه تفاوت بارزی نداشت (جدول ۱). BCVA

هر حال عامل ایسکمیک یا غیرایسکمیک بودن در تغییرات BCVA به عنوان یک عامل مداخله‌گر موثر نبوده است و این بدان معناست که اثر IVB یا IVT بر روی BCVA در بیماران BRVO تحت تاثیر ایسکمیک یا غیرایسکمیک بودن قرار نمی‌گیرد (جدول ۴).

در گروه ایسکمیک و هم غیرایسکمیک در هر دو گروه IVT و IVB بهتر شده بود، اما در تحلیل تفاوت بین گروهی، تغییرات BCVA در موارد ایسکمیک تنها در گروه IVB بارز بود. ( $0.25 \pm 0.22$  و  $0.4 \pm 0.2$  لوگمار در گروه IVB در مقابل  $0.14 \pm 0.13$  لوگمار و  $0.18 \pm 0.2$  لوگمار در گروه IVT به ترتیب در ماه‌های ۴ و ۶)، اما به

جدول ۴- تغییرات دید اصلاح شده براساس لگاریتم حداقل زاویه تفکیک‌پذیری در زیر گروه ایسکمیک و غیر ایسکمیک در هر گروه

میزان P بین گروهی	غیرایسکمیک		ایسکمیک		میزان P بین گروهی	میزان P داخل گروهی	تغییر	مقدار
	IVT (تعداد=۱۵)	IVB (تعداد=۱۹)	IVT (تعداد=۲۸)	IVB (تعداد=۲۴)				
۰/۳۲۳	$0.52 \pm 0.17$	$0.57 \pm 0.22$	$0.75 \pm 0.31$	$0.77 \pm 0.24$	قبل			
۰/۸۳۹	$0.35 \pm 0.23$	$0.38 \pm 0.22$	$0.64 \pm 0.3$	$0.6 \pm 0.27$	ماه ۳			
	$-0.17 \pm 0.17$	$-0.16 \pm 0.15$	$-0.11 \pm 0.11$	$-0.17 \pm 0.17$	تغییر			
۰/۶۵۷	$0.11$	$0.03$	$<0.001$	$<0.001$	میزان P داخل گروهی			
۰/۳۸۰	$0.31 \pm 0.23$	$0.28 \pm 0.2$	$0.61 \pm 0.32$	$0.52 \pm 0.26$	ماه ۴			
	$-0.21 \pm 0.22$	$-0.29 \pm 0.19$	$-0.14 \pm 0.13$	$-0.25 \pm 0.22$	تغییر			
۰/۰۷۹	$0.13$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	میزان P داخل گروهی			
۰/۴۹۴	$0.25 \pm 0.24$	$0.22 \pm 0.21$	$0.58 \pm 0.29$	$0.37 \pm 0.19$	ماه ۶			
	$-0.26 \pm 0.24$	$-0.34 \pm 0.23$	$-0.18 \pm 0.2$	$-0.4 \pm 0.2$	تغییر			
	$0.005$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	میزان P داخل گروهی			

IVB: تزریق بواسیزوماپ داخل زجاجیه  
IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

چندانی در میانگین IOP ملاحظه نشد. در گروه IVT افزایش IOP در تمام معاینات پی‌گیری مشاهده شد که در ماه‌های ۳ و ۴ از لحاظ آماری معنادار بود ( $0.1 \pm 2/3$  و  $1/6 \pm 2/4$  میلی‌متر جیوه به ترتیب در ماه‌های ۳ و ۴). در گروه IVT، ۸ چشم افزایش IOP بیش از ۲۵ میلی‌متر جیوه داشتند. هفت بیمار به یک و ۲ بیمار به ۲ نوع قطره برای کنترل فشار چشم نیاز پیدا کردند. در هیچ‌یک از بیماران در طول مطالعه، IOP بیش‌تر از ۳۵ حاصل نشد.

کدورت لنز در یک چشم در گروه IVB (۲/۳ درصد) و در ۱۷ چشم (۳۹/۵ درصد) در گروه IVT پیشرفت کرد و اختلاف آن‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار بود. ( $P < 0.001$ ). در طول مطالعه هیچ‌یک از بیماران دچار نورگزیایی که احتیاج به فتوکواگولاسیون شبکیه داشته باشد، نشدند و هیچ تزریقی سبب عوارض جدی از قبیل اندوفتالمیت، جداشتگی و یا خون‌ریزی شبکیه نشد.

در تمام طول مطالعه میانگین ضخامت مرکزی ماکولا (CMT) در مقایسه با مقدار اولیه آن در هر دو گروه ایسکمیک و غیر ایسکمیک کاهش داشت (جدول ۵) این کاهش در هر دو گروه در ماه‌های ۳ و ۶ از نظر آماری معنادار بود به جز در نوع ایسکمیک گروه IVT در ماه سوم. در تحلیل بین گروهی، تنها در گروه IVB در نوع ایسکمیک آن در ماه ۶ تفاوت معنی‌دار مشاهده شد که نشان می‌دهد برتری IVB نسبت به IVT در کاهش CMT تنها در نوع ایسکمیک BRVO و در آخرین معاینه مشاهده می‌شود، ( $125 \pm 101$  - در مقابل  $68 \pm 75$  میکرون به ترتیب در گروه IVB و IVT) به همین صورت اثر عامل ایسکمیک یا غیر ایسکمیک بودن بر روی کاهش CMT در ماه ۶ بارز می‌شود ( $P = 0.004$ ).

میانگین فشار داخل چشمی (IOP) در گروه IVT در تمام معاینه‌ها بالاتر بود (جدول ۶). با در نظر گرفتن تحلیل داخل گروهی، در گروه IVB (در طول معاینه‌های پی‌گیری) تغییرات

جدول ۵- تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا در مقیاس میکرون در زیر گروه ایسکمیک و غیرایسکمیک در هر گروه

میزان P بین گروهی	غیرایسکمیک		ایسکمیک		میزان P بین گروهی	میزان P بین گروهی
	میزان P بین گروهی	IVT (تعداد= ۱۵)	IVB (تعداد= ۱۹)	IVT (تعداد= ۲۴)		
۰/۰۹۸	۰/۲۴۹	۳۱۴±۶۱	۳۶۱±۱۵۸	۴۰۳±۱۰۲	۳۸۱±۱۱۵	قبل
		۲۴۵±۷۸	۲۹۳±۱۳۱	۳۳۳±۷۴	۳۰۹±۵۴	ماه ۳ مقدار
		-۶۸±۷۱	-۴۰±۱۰۱	-۶۹/۳۲±۹۳	-۷۲±۱۰۲	تغییر
۰/۰۰۴	۰/۴۳۶	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۳۷۵	۰/۰۰۸	میزان P داخل گروهی
		۲۳۰±۵۶	۲۶۵±۱۱۴	۳۳۵±۱۰۲	۲۵۶±۵۰	ماه ۶ مقدار
		-۸۴±۵۰	-۷۷±۱۰۴	-۶۸±۷۵	-۱۲۵±۱۰۱	تغییر
		<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۴۰	<۰/۰۰۱	میزان P داخل گروهی

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه

IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

جدول ۶- تغییرات فشار داخل چشمی در هر گروه قبل و بعد از مداخله همراه با مقایسه داخل و بین گروهی (توجه: بعضی بیماران در گروه IVT تحت درمان با داروهای ضد گلوکوم بودند)

میزان P بین گروهی	اختلاف (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	گروه IVT	گروه IVB	
	۰/۲ (-۱, ۱/۳)	۱۳/۱±۲/۷	۱۳/۳±۲/۷	قبل
		۸-۲۰	۸-۱۹	دامنه
۰/۰۰۲	-۱/۳ (-۲/۴, -۰/۲)	۱۴/۱±۲/۸	۱۲/۹±۲/۱	ماه ۳ مقدار
		۱۰-۲۳	۸-۱۷	دامنه
	-۱/۵ (-۲/۶, ۰/۵)	۱/۰±۲/۳	-۰/۵±۲/۴	تغییر
		۰/۰۲۳	۰/۴۲۵	میزان P داخل گروهی
<۰/۰۰۱	-۱/۳ (-۲/۳, -۰/۳)	۱۴/۷±۲/۵	۱۳/۴±۲/۱	ماه ۴ مقدار
		۱۰-۲۲	۱۰-۱۹	دامنه
	-۱/۵ (-۲/۵, -۰/۶)	۱/۶±۲/۴	۰/۱±۲/۱	تغییر
		۰/۰۰۱	>۰/۹۹۹	میزان P داخل گروهی
<۰/۰۰۱	-۲/۸ (-۳/۹, -۱/۸)	۱۵/۱±۲/۴	۱۲/۳±۲/۳	ماه ۶ مقدار
		(۱۰-۲۲)	(۹-۱۹)	دامنه
	-۳/۱ (-۴/۲, -۲/۰)	۲±۲/۶	-۱/۱±۲/۲	تغییر
		۰/۳۸۴	۰/۲۹۴	میزان P داخل گروهی

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه

IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

اگرچه این اختلاف در هیچ یک از معاینه‌های پی‌گیری به ۰/۲ لوگمار که از قبل به عنوان معیار تفاوت بارز در نظر گرفته شده بود، نرسید.

در مورد نتایج آناتومیک درمان، کاهش ضخامت ماکولا در هر دو گروه در تمام معاینات قابل توجه بود اما در گروه IVB این

### بحث

در این تحقیق، اثر ۳ تزریق IVB با ۲ تزریق IVT در ادم ماکولای ثانویه به BRVO مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد تزریقات مکرر IVB سبب بهبود بینایی بیش‌تری نسبت به تزریقات مکرر IVT در ماه‌های ۴ و ۶ می‌شود،



کاهش در ماه ۶ بیش‌تر بود. هم‌چنین مشخص شد که تفاوت بین دو گروه در تغییرات BCVA و CMT در موارد ایسکمیک BRVO بارزتر بود.

در مطالعات قبلی نشان داده شد که VEGFها (فاکتورهای رشد اندوتلیوم عروق) عوامل کلیدی برای ادم ماکولا در انسداد ورید شبکه‌هستند.<sup>۲۰-۲۱</sup> به همین علت مهار VEGF از نظر تئوری باید در درمان BRVO مؤثر باشد. این اثر در داروهای Anti- VEGF (ضد فاکتور رشد اندوتلیوم عروق) مثل بواسیزوماب<sup>۲۲،۲۳،۲۴</sup> و رانی‌بیزومب<sup>۲۵،۲۶</sup> و پگاپتینیب<sup>۲۷</sup> در مورد بهبود بینایی و کاهش ضخامت مرکزی ماکولا نشان داده شده است، اما نگرانی‌هایی در مورد ایمن بودن و عوارض آن‌ها بر خون‌رسانی ماکولا وجود دارد.<sup>۲۸،۳۰</sup> از سوی دیگر IVT برای درمان ادم ماکولا در بیماران BRVO توصیه شده است. اکثر مطالعات اثرات مفید آن را (اگرچه موقتی بوده است) در بهبود دید و CMT اثبات کرده‌اند ولی این اثر عاری از عوارض، به ویژه افزایش فشار چشمی و ایجاد کدورت لنز نبوده است.<sup>۳۱-۳۸،۶</sup>

در این مطالعه از ۱/۲۵ میلی‌گرم بواسیزوماب که دوز توصیه شده متعارف برای IVB است، استفاده شد. دوزهای بالاتر (۲/۵ میلی‌گرم) در بیماران BRVO نتایج بهتری در برابر تزریقات مکرر و کاهش CMT و تغییرات BCVA نداشته است.<sup>۱۴</sup> به جای دوز معمولی IVT (۴ میلی‌گرم)<sup>۳۹،۴۰</sup> ما از دوز ۲ میلی‌گرم برای کاهش عوارض دارویی استفاده کردیم.

اکثر مطالعات اثرات مفید اما موقتی را در به کار بردن هر دو داروی IVB<sup>۲۰،۲۲،۴۱</sup> و IVT<sup>۲۰،۳۱،۳۷،۴۱</sup> در درمان اثبات کرده‌اند. در مطالعه دکتر مرادیان و همکاران<sup>۲۲</sup>، با مقایسه ۲ تزریق IVB به فاصله ۶ هفته و گروه شمع در ۸۱ بیمار BRVO، اثر درمانی IVB در هفته ۶ نشان داده شد اما این اثر تا هفته ۱۲ دوام نداشت. دکتر Cakir و همکاران<sup>۳۱</sup> اثبات کردند که IVT در درمان ادم ماکولای ناشی از BRVO مؤثر است. با توجه به این گزارش‌ها که مبنی بر عود ادم ماکولا بعد از تزریق داخل زجاجیه است، ما تزریق دوزهای مکرر هر دو دارو را از قبل برنامه‌ریزی کردیم. این تزریقات پیاپی و از پیش برنامه‌ریزی شده، به عنوان القا درمان به کار گرفته شدند. تصویربرداری‌های غیرضروری در فواصل تزریق‌ها انجام نشد که از نظر هزینه نیز به صرفه بود. البته تزریق دو تا سه بار IVB در مدت ۵ تا ۶ ماه اول توسط برخی محققان به کار گرفته شده است.<sup>۴۲،۴۳</sup>

در این مطالعه، ۳ بار تزریق IVB سبب بهبود قابل توجه بینایی از دید اولیه ۰/۶۸±۰/۲۵ لوگمار به ۰/۳۱±۰/۲۱ لوگمار در مدت ۶ ماه شد و این نتیجه با تزریق به طور متوسط ۲ بار IVB در یک گروه ۵۰ نفری از بیماران که به علت ادم ماکولای ثانویه به BRVO تحت درمان قرار گرفتند و بهبود بینایی بارزی از ۰/۵۳ لوگمار به ۰/۲۶ لوگمار بعد از ۱۲ ماه داشتند<sup>۲۳</sup>، قابل مقایسه بود.

در پژوهش ما پس از ۲ بار تزریق IVT، بهبود قابل توجه بینایی از دید اولیه ۰/۶۷±۰/۲۹ لوگمار به ۰/۵۳±۰/۳۳ لوگمار و ۰/۴۶±۰/۳۱ لوگمار به ترتیب در ماه‌های ۳ و ۶ حاصل شد و این بهبود علی‌رغم پیشرفت قابل توجه آب مروارید در گروه IVT

در این مطالعه از ۱/۲۵ میلی‌گرم بواسیزوماب که دوز توصیه شده متعارف برای IVB است، استفاده شد. دوزهای بالاتر (۲/۵ میلی‌گرم) در بیماران BRVO نتایج بهتری در برابر تزریقات مکرر و کاهش CMT و تغییرات BCVA نداشته است.<sup>۱۴</sup> به جای دوز معمولی IVT (۴ میلی‌گرم)<sup>۳۹،۴۰</sup> ما از دوز ۲ میلی‌گرم برای کاهش عوارض دارویی استفاده کردیم.

اکثر مطالعات اثرات مفید اما موقتی را در به کار بردن هر دو داروی IVB<sup>۲۰،۲۲،۴۱</sup> و IVT<sup>۲۰،۳۱،۳۷،۴۱</sup> در درمان اثبات کرده‌اند. در مطالعه دکتر مرادیان و همکاران<sup>۲۲</sup>، با مقایسه ۲ تزریق IVB به فاصله ۶ هفته و گروه شمع در ۸۱ بیمار BRVO، اثر درمانی IVB در هفته ۶ نشان داده شد اما این اثر تا هفته ۱۲ دوام نداشت. دکتر Cakir و همکاران<sup>۳۱</sup> اثبات کردند که IVT در درمان ادم ماکولای ناشی از BRVO مؤثر است. با توجه به این گزارش‌ها که مبنی بر عود ادم ماکولا بعد از تزریق داخل زجاجیه است، ما تزریق دوزهای مکرر هر دو دارو را از قبل برنامه‌ریزی کردیم. این تزریقات پیاپی و از پیش برنامه‌ریزی شده، به عنوان القا درمان به کار گرفته شدند. تصویربرداری‌های غیرضروری در فواصل تزریق‌ها انجام نشد که از نظر هزینه نیز به صرفه بود. البته تزریق دو تا سه بار IVB در مدت ۵ تا ۶ ماه اول توسط برخی محققان به کار گرفته شده است.<sup>۴۲،۴۳</sup>

نیمه عمر تریامسینولون استوناید در زجاجیه (۲۳) روز با تزریق ۴ میلی‌گرم IVT<sup>۴۴</sup> طولانی‌تر از بواسیزوماب (۹/۸) روز با تزریق

نیمه عمر تریامسینولون استوناید در زجاجیه (۲۳) روز با تزریق ۴ میلی‌گرم IVT<sup>۴۴</sup> طولانی‌تر از بواسیزوماب (۹/۸) روز با تزریق

نیمه عمر تریامسینولون استوناید در زجاجیه (۲۳) روز با تزریق ۴ میلی‌گرم IVT<sup>۴۴</sup> طولانی‌تر از بواسیزوماب (۹/۸) روز با تزریق

بهبتر در این گروه باشد. اما در گروه IVT با گذشت زمان تاثیر بروز آب مروارید بر BCVA ممکن است دلیل دیگری برای آن اختلاف در ۶ ماه باشد.

در این مطالعه BCVA اولیه در بیماران با BRVO از نوع غیرایسکمیک بهتر بود که قابل پیش‌بینی بود. نوع BRVO ایسکمیک یا غیرایسکمیک به عنوان یک عامل مخدوش‌گر مهم محسوب می‌شود. به طور مثال نشان داده شده که ایسکمی ماکولا قبل از تزریق IVB می‌تواند یک عامل پیشگویی کننده برای بهبود بینایی بعد از تزریق باشد<sup>۵۷</sup> اما این عامل در اکثر مطالعات که IVB را با IVT مقایسه کرده‌اند در نظر گرفته نشده است. در یک مطالعه این عامل را تنها به عنوان یک مداخله‌گر اولیه در تحلیل بین دو گروه وارد کرده‌اند<sup>۲</sup>. اما در مطالعه ما مشخص شد که نتیجه بهتر دید و بهبودی آناتومی در گروه IVB در چشم‌های ایسکمیک بیش‌تر اتفاق می‌افتد و در نوع غیرایسکمیک پاسخ مشابه به هر دو نوع درمان می‌تواند به علت سیر طبیعی بهتر این نوع از BRVO باشد که بهبودی آن را به نوع مداخله غیر وابسته کرده است. تزریق مکرر IVB موثرتر از IVT است اما به هر حال این نتیجه‌گیری با توجه به حجم نمونه کم این مطالعه برای این نوع تحلیل باید با احتیاط صورت گیرد.

تزریق IVT با عوارض بالقوه‌ای مثل افزایش IOP<sup>۳۶،۴۹،۵۴،۵۸</sup> و پیش‌رفت آب مروارید<sup>۳۶،۵۴،۵۹،۶۰</sup> و اندوفتالمیت غیر عفونی<sup>۶۰-۶۲</sup> همراه است. در مطالعه ما میانگین IOP در گروه IVT در تمام پی‌گیری‌ها به صورت پارزی بالاتر بود و این با مطالعه دکتر Kim و همکاران<sup>۵۴</sup> قابل مقایسه بود که در آن بعد از تزریق IVB افزایشی در IOP حاصل نشد اما افزایش قابل توجه فشار داخل چشمی در گروه IVT در هفته‌های ۴، ۸، ۱۲ پس از تزریق مشاهده شد.

در این مطالعه، ما از معیارهای OCT اولیه ماکولا در پاسخ به درمان استفاده نکردیم و هم‌چنین درمان ترکیبی فتوکواگولاسیون لیزری ماکولا با تزریق داخل زجاجیه را بررسی نمودیم. درمان هم‌زمان یا متوالی تزریق داخل زجاجیه با فتوکواگولاسیون لیزری ماکولا در بیماران BRVO ممکن است اثرات درمانی بیش‌تری نسبت به تزریق داخل زجاجیه به تنهایی داشته باشد و به ما کمک کند تا اثر این داروها را بیش‌تر شوند. این موضوع می‌تواند زمینه‌ای برای بررسی در مطالعات آینده باشد. بررسی عوامل دیگر که ممکن است در پاسخ به تزریقات IVB یا IVT، عوامل مخدوش‌کننده باشند می‌تواند موضوع مطالعات آینده با حجم نمونه بیش‌تر و دوره پی‌گیری طولانی‌تر باشد.

مقایسه با گروه IVB اتفاق افتاد. نتایج مشابه در مورد بهبود بینایی توسط دکتر Cheng و همکاران<sup>۵۱</sup> در درمان بیماران BRVO با تزریق IVT گزارش شده است (از  $0.77 \pm 0.43$  لوگمار به  $0.44 \pm 0.43$  لوگمار).

تا به امروز مطالعات کمی در زمینه مقایسه IVB با IVT در درمان ادم ماکولای ثانویه به BRVO صورت گرفته‌اند<sup>۴۸،۵۲،۵۵</sup> و بر اساس اطلاعات ما تنها یکی از آن‌ها به صورت آینده‌نگر، اثر IVB و IVT و درمان ترکیبی این دو را با هم مقایسه کرده است<sup>۵۶</sup>. در این مطالعه کاهش قابل توجه CMT در هر سه گروه حاصل شد. (به ترتیب  $P=0.04$ ،  $P=0.02$ ،  $P=0.02$ ). اما فقط درمان IVB به تنهایی تاثیر قابل توجهی در بهبود دید بعد از ۶ ماه از درمان داشت ( $P=0.01$ ).

در یک مطالعه گذشته‌نگر در مقایسه ۱۳۴ مورد که با IVB یا IVT برای ادم ماکولای ناشی از BRVO درمان شده بودند، بهبود قابل توجه بینایی در گروه IVT از  $0.87$  لوگمار به  $0.49$  لوگمار و در گروه IVB از  $0.91$  لوگمار به  $0.45$  لوگمار ۱۲ ماه بعد از تزریق مشاهده شد ( $P<0.001$ )<sup>۴۸</sup>. ضخامت مرکزی ماکولا کاهش قابل توجهی در گروه IVT از  $491$  میکرون به  $255$  میکرون و در گروه IVB از  $477$  میکرون به  $218$  میکرون داشت ( $P<0.001$ ). اما در تحلیل بین گروهی هیچ یک از متغیرهای دید و ضخامت مرکزی ماکولا در ۲ گروه با هم تفاوت معناداری از لحاظ آماری نداشتند و نویسنده نتیجه گرفت که هر دو دارو به صورت مشابهی سبب بهبود بینایی می‌شوند. با این وجود IVT سبب مدت زمان بهبودی طولانی‌تر و عود کم‌تر شده و احتیاج به تزریقات کم‌تر دارد.

در مطالعه‌ی مقایسه‌ای گذشته‌نگر دیگری بر روی ۵۰ چشم مبتلا به BCVA در هفته‌های ۱، ۴، ۸، ۱۲ بعد از تزریق IVB و در هفته‌های ۱، ۴، ۸ پس از تزریق IVT، در دو گروه تفاوت معناداری به جز در هفته ۱۲ وجود نداشت و نویسنده با یادآوری عوارض بالقوه IVT نتیجه‌گیری کرد که IVB در مقایسه با آن یک روش ساده و بی‌خطر است و می‌تواند به صورت موثر سبب بهبود بینایی و کاهش CMT شود<sup>۵۴</sup>. نتیجه‌گیری مشابهی در مطالعه دیگری در بررسی نتایج کوتاه مدت مطرح شد که در آن اثرات درمانی هر دو دارو در زمینه بهتر شدن آناتومی و عملکرد یکسان بود ولی در گروه IVT در مقایسه با IVB عوارض بیش‌تری حاصل شد<sup>۵۵</sup>. برتری IVB در مقایسه با IVT بر بهبود بینایی بعد از ۳ ماه در مطالعه ما نیز وجود داشت و نتایج همسو در مورد کاهش بیش‌تر CMT در گروه IVB در ۶ ماه به دست آمد، که می‌تواند توجیه کننده BCVA

## نتیجه‌گیری

سه تزریق IVB با فواصل یک ماه و نیز دو تزریق IVT با فواصل دو ماه در بیمارانی که به تازگی دچار انسداد ورید شاخه‌ای شبکیه شده‌اند، بر روی دید و نتایج آناتومیک موثر می‌باشد. با توجه به عوارض بالقوه IVT، توصیه ما برای این بیماران تزریق مکرر از پیش

برنامه‌ریزی شده IVB است و این درمان نباید ما را از انجام فتوکواگولاسیون لیزری ماکولا در فقدان خون‌ریزی متراکم در ماکولا باز دارد.

## منابع

- Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-282.
- Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-1247.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
- Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1427-1434.
- McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007;114:835-854.
- H JY, Seo JH, Ahn JK, et al. Early versus late intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:18-20.
- Lin JM, Chiu YT, Hung PT. Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior sub-tenon triamcinolone acetonide. *Retina* 2007;27:180-189.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-1487.
- 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.
- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-284.
- Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92:351-355.
- Gunduz K, Bakri SJ. Intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2008;22:1168-1171.
- Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina* 2008;28:212-219.
- Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2009;29:1396-1403.
- Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-1159.
- Penfold PL, Wong JG, Gyory J, et al. Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:188-192.
- Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)* 2005;19:165-171.
- Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.
- Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-1128.
- Chen CH, Chen YH, Wu PC, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J* 2010;33:424-435.
- Lim JW. Intravitreal bevacizumab and cytokine levels in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2011;225:150-154.
- Moradian S, Faghihi H, Sadeghi B, et al. Intravitreal bevacizumab vs. sham treatment in acute branch retinal vein occlusion with macular edema: results at 3 months (Report 1). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:193-200.
- Kondo M, Kondo N, Ito Y, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina* 2009;29:1242-1248.
- Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2009;223:124-127.
- Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein

- occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina* 2010;30:893-902.
26. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-1112.
  27. Wroblewski JJ, Wells JA, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149:147-154.
  28. Gillies MC. What we don't know about avastin might hurt us. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1478-1479.
  29. Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131-138.
  30. Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina* 2010;30:781-786.
  31. Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation. *Retina* 2008;28:465-472.
  32. Pathai S. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2007;21:255-256.
  33. Lubczynska A, Kociejki J. Intravitreal triamcinolone acetonide injections in the treatment of cystoid macular edema due to the central or branch retinal vein occlusion. *Klin Oczna* 2007;109:169-172.
  34. Prasad AG, Shah GK. Intravitreal triamcinolone for ischemic branch retinal vein occlusion with serous retinal detachment. *Retina* 2006;26:234-236.
  35. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2006;20:13-17.
  36. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141:876-883.
  37. Bearely S, Cooney MJ, Stinnett S, et al. Intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema related to branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2006;38:317-320.
  38. Tsujikawa A, Fujihara M, Iwawaki T, et al. Triamcinolone acetonide with vitrectomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:861-867.
  39. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
  40. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
  41. Hara S, Sakuraba T, Kataoka H, et al. Effect of repeated intravitreal bevacizumab injections for secondary macular edema of branch retinal vein occlusion. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2010;114:1013-1018.
  42. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-425.
  43. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1429-1436.
  44. Kim H, Csaky KG, Gravlin L, et al. Safety and pharmacokinetics of a preservative-free triamcinolone acetonide formulation for intravitreal administration. *Retina* 2006;26:523-530.
  45. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-812.
  46. Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1606-1608.
  47. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:645-663.
  48. Byun YJ, Roh MI, Lee SC, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab therapy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:963-971.
  49. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1601-1606.
  50. Jaisle GB, Szurman P, Feltgen N, 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;249:183-192.
  51. Cheng KC, Wu WC. Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:321-330.
  52. Hou J, Tao Y, Jiang YR, et al. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: a matched study. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:2695-2699.
  53. Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, et al. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in a pair-matched analysis. *Ophthalmologica* 2010;224:319-324.
  54. Kim JY, Park SP. Comparison between intravitreal bevacizumab and triamcinolone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:259-265.
  55. Cheng KC, Wu WC, Chen KJ. Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2009;23:2023-2033.
  56. Cekic O, Cakir M, Yazici AT, et al. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of

- macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2010;35:925-929.
57. Chung EJ, Hong YT, Lee SC, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1241-1247.
58. Jonas J, Heatley G, Spaide R, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and secondary ocular hypertension. *J Glaucoma* 2005;14:168-171.
59. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2005;139:993-998.
60. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-248.
61. Roth DB, Chieh J, Spirm MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
62. Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;87:972-974.

Archive of SID