

بیماری‌های شبکیه‌ای مرتبط با بارداری و درمان آن‌ها

مترجم: دکتر پوریا صمدی: دستیار چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمدعلی جوادی: استاد - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* این مقاله ترجمه‌ای از مقاله "Pregnancy-associated Retinal Diseases and Their Management" از نشریه "Survey of Ophthalmology" سال ۲۰۱۳، شماره (۲) ۵۸، صفحات ۱۴۲-۱۴۷ می‌باشد.

بیماری‌های شبکیه‌ای مرتبط با بارداری بیماری‌هایی هستند که به دلایل مختلفی از جمله تغییرات خونی، متابولیک، هورمونی، قلبی-عروقی و ایمونولوژی در بارداری ایجاد یا تشدید می‌شوند. رتینوپاتی دیابتی شایع‌ترین بیماری شبکیه‌ای است که در طول بارداری تغییر می‌کند. دستورالعمل‌های بالینی دقیق در مورد درمان این بیماری وجود دارد. از عواملی که در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی موثرند می‌توان به عللی مانند فشار خون و کنترل ناکافی قند خون پیش از بارداری اشاره نمود. سایر بیماری‌های شبکیه‌ای مرتبط با بارداری به نسبت ناشایع هستند و درمان آن‌ها به خوبی مشخص نشده است. این موارد شامل White Dot Syndromeها از قبیل کوروئیدوپاتی نقطه‌ای داخلی (PIC)، سندرم هیستوپلاسموزیس چشمی (OHS) و نورگزیایی کوروئید ناشی از سایر بیماری‌ها می‌باشد. بیماری‌های شبکیه‌ای یا کوروئیدی که می‌توانند در بارداری روی دهند شامل کوروئیدوپاتی سرور مرکزی (CSCR)، بیماری‌های انسدادی عروقی مثل انسداد شریانی (Purtschers-like Retinopathy) و انسداد وریدی، رتینوپاتی مرتبط با پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، انعقاد منتشر داخل عروقی و آمبولی ناشی از مایع آمنیوتیک می‌باشند. اطلاعاتی در مورد بی‌خطر بودن استفاده از عوامل آنتی‌آنژیوژنیک مانند داروهای آنتی VEGF حین بارداری وجود ندارد و به طور معمول درمان رایج در این موارد شامل لیزر فتوکواگولاسیون و تزریق داخل زجاجیه استروئید می‌باشد. اغلب مقالات در مورد درمان نورگزیایی کوروئید مرتبط با بارداری به صورت تجربی می‌باشند.

دستورالعمل‌هایی برای مدیریت دیابت در بارداری توسط American Diabetic Association (ADA)^{۱۲} و UK National Institute for Health (NICE) ارائه شده است. در این دستورالعمل‌ها، راهکارهایی درباره مدیریت درمان رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR) و ماکولوپاتی دیابتی وجود دارد. به تازگی گزینه‌های درمان به فتوکواگولاسیون محدود شده‌اند اما بهترین زمان برای انجام آن مشخص نشده است، بنابراین برای درمان زنان باردار مبتلا به DR توصیه‌ای که بیش‌تر در مقالات به آن اشاره شده است شامل فتوکواگولاسیون پان‌رتینال (PRP) در بیماران NPDR شدید یا PDR که در معرض خطر زیاد نیستند و درمان زودهنگام لیزر استاندارد در بیماران دچار ادم ماکولای دیابتی می‌باشد. توصیه می‌شود زنان مبتلا به دیابت قبل از بارداری تحت معاینه شبکیه قرار گیرند، اگرچه ممکن است دیابت در سال اول بعد از زایمان پیش‌رفت کند ولی بارداری به عنوان یک عامل خطر طولانی‌مدت برای رتینوپاتی مطرح نمی‌باشد. معرفی داروهای ضد VEGF در سال‌های اخیر، موجب پیش‌رفت روش‌های درمانی بیماری‌های متعدد شبکیه‌ای شده است.

مقدمه

بارداری ممکن است باعث شعله‌ور شدن بیماری‌هایی مانند رتینوپاتی دیابتی شود. هم‌چنین اختلالات سیستمیک مرتبط با بارداری مانند پره‌اکلامپسی ممکن است موجب تغییرات وسیع سگمان خلفی شامل ایسکمی کوروئید و افزایش نفوذپذیری عروق گردند. سایر شرایط بالینی مانند CSCR می‌توانند با پره‌اکلامپسی تشدید یافته و یا حتی بدون پره‌اکلامپسی ایجاد شود (به ویژه در سه ماهه آخر) که احتمال می‌رود ناشی از افزایش میزان کاتاکول‌آمین‌ها طی بارداری باشند^۴. ممکن است ارتباطی بین بارداری و ایجاد نورگزیایی کوروئید (CNV) مرتبط با PIC و POHS، نزدیک‌بینی بالا یا علل ایدیوپاتیک وجود داشته باشد. این حالات را می‌توان به افزایش فعالیت عوامل آنژیوژنیک طی بارداری نسبت داد^{۱۲} و^۵. بارداری ممکن است با ایجاد یا تشدید رتینوپاتی دیابتی در زنان مبتلا به دیابت نوع I یا II در ارتباط باشد. شیوع دیابت نوع II با افزایش سن و چاقی افزایش می‌یابد و مطالعات اخیر افزایش شیوع رتینوپاتی دیابتی را در زنان باردار مبتلا به دیابت نشان داده‌اند.

توسط بارداری افزایش یابد^{۱۳۹}.

در افرادی که رتینوپاتی دیابتی آن‌ها حین بارداری به سمت PDR پیش‌رفت کرده است ممکن است بعد از زایمان ضایعه پس‌رفت کند^{۲۱}.

الف) عوامل خطر پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی در بارداری

پیش‌رفت رتینوپاتی در بارداری با تشدید آن به میزان یک مرحله بالینی (Stage) در فاصله بین دو معاینه مشخص می‌شود. این حالت به صورت شایع در دیابت نوع ۱ قابل مشاهده است^{۹۸}. ایجاد عروق جدید، ادم ماکولا و کاهش بینایی مرتبط با آن شایع‌ترین یافته‌های معاینه می‌باشند. مطالعاتی که عوامل خطر پیش‌رفت DR را بررسی کرده‌اند به اختصار بیان می‌شوند^{۱۰۲،۱۰۳،۱۰۴،۱۰۵،۱۰۶،۱۰۷،۱۰۸،۱۰۹،۱۱۰،۱۱۱،۱۱۲،۱۱۳،۱۱۴،۱۱۵،۱۱۶،۱۱۷،۱۱۸،۱۱۹،۱۲۰،۱۲۱،۱۲۲،۱۲۳،۱۲۴،۱۲۵،۱۲۶،۱۲۷،۱۲۸،۱۲۹،۱۳۰،۱۳۱،۱۳۲،۱۳۳،۱۳۴،۱۳۵،۱۳۶،۱۳۷،۱۳۸،۱۳۹،۱۴۰}.

۱) درجه شدت رتینوپاتی دیابتی، تنظیم قند خون و کاهش HbA_{1c} به سطح میزان پایه

Arun و همکاران، در بررسی ۵۹ بیمار دیابتی نوع ۱ در دوران بارداری و ۵ سال پس از زایمان، دریافتند که شرایط رتینوپاتی اولیه تنها عامل خطر مستقل برای پیش‌گویی پیش‌رفت رتینوپاتی می‌باشد^۸.

در مطالعاتی مانند مطالعه DIEP که کنترل قند خون در حالت پایه ناکافی بوده و میزان کاهش بیش‌تری در HbA_{1c} در سه ماهه اول بارداری روی می‌دهد، خطر پیش‌رفت بیماری بیش‌تر است^{۲۵}. Gaucher و همکاران نشان دادند که علل تشدید DR به دنبال کاهش سریع HbA_{1c} هنوز مشخص نیست^{۴۷}. در این رابطه دو نظریه مطرح است (۱) سطح IGF-1 در سرم افزایش می‌یابد^{۷۵} و (۲) اثرات ترکیبی سطوح بالای گلوکز و پس از آن کاهش سریع قند خون باعث آپوپتوز پری‌سیت‌ها در شریانچه‌های شبکیه می‌شود^{۷۶}. DCCT هنوز کنترل دقیق قند خون را نسبت به کنترل معمولی قند خون برتر می‌داند.

گروه درمان معمول در مقایسه با گروه تنظیم دقیق قند خون بیش‌تر تحت تاثیر اثرات مخرب بارداری قرار می‌گیرند^{۱۳۸} که نشان می‌دهد اثرات بارداری به تاثیر تنظیم نامطلوب قند خون اضافه می‌شود. با این حال در گروه درمان معمول تشدید رتینوپاتی در افرادی که کاهش بیش‌تری در HbA_{1c} دارند، روی می‌دهد^{۱۳۹}.

۲) مدت زمان دیابت

مدت زمان بیماری و درمان با انسولین قبل از بارداری عوامل خطر مهمی برای پیش‌گویی پیش‌رفت DR در بارداری می‌باشند^{۱۱۵،۱۱۶،۱۱۷،۱۱۸،۱۱۹،۱۲۰،۱۲۱،۱۲۲،۱۲۳،۱۲۴،۱۲۵،۱۲۶،۱۲۷،۱۲۸،۱۲۹،۱۳۰،۱۳۱،۱۳۲،۱۳۳،۱۳۴،۱۳۵،۱۳۶،۱۳۷،۱۳۸،۱۳۹،۱۴۰}. مطالعه DIEP بیان کرد که پیش‌رفت

نقش تاثیر تزریق داخل زجاجیه داروهای ضد VEGFها مانند رانیبیزوماب و بواسیزوماب در بارداری در حال بررسی است. مطالعات زیادی اثرات مضر بواسیزوماب بعد از تزریق داخل زجاجیه در مدل‌های حیوانی را گزارش کرده‌اند. هم‌چنین در بررسی مقالاتی درباره فارماکوکینتیک بواسیزوماب بعد از تزریق داخل زجاجیه، تاثیر استفاده از عوامل ضد VEGF در بیماری‌های شبکیه‌ای مرتبط با بارداری مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. قبل از این که استفاده از ضد VEGFها به عنوان درمان نورگ‌زایی کوروئیدال (CNV)های ثانویه به بیماری‌های مختلف شبکیه مطرح شود، درمان این بیماری‌ها محدود به استفاده از لیزر فتوکواگولاسیون (برای غشاهای خارج فووه‌آ) و استروئید بود.

اثرات بارداری بر رتینوپاتی دیابتی

شیوع رتینوپاتی دیابتی قبل از بارداری در هر دو نوع دیابت، ۳۶-۱۰ درصد است که این میزان در دیابت نوع ۱ در بارداری افزایش می‌یابد^{۱۰۹} و^{۵۳}. مطالعات پیشین شیوع ۶۲-۵۷ درصدی رتینوپاتی دیابتی در اولین معاینه زنان باردار مبتلا به دیابت نوع ۱ و شیوع ۲۸-۱۷ درصدی را در دیابت تیپ II گزارش کرده‌اند^{۹۸،۱۰۷،۱۰۹}. بارداری با تشدید DR در دیابت تیپ I و با شدت کم‌تر در دیابت تیپ II در ارتباط است^{۱۰۹،۳۴،۷۰}. اثرات بارداری روی پیش‌رفت DR در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است^{۱۴،۲۸،۳۳،۱۳۹،۱۵۳}.

در دو مطالعه گذشته‌نگر Diabetic Control and Complication Trial (DCCT) و Diabetes in early Pregnancy (DIEP) با حضور ۱۸۰-۱۴۰ بیمار، اطلاعات زیادی درباره اثرات بارداری بر ایجاد و تشدید DR فراهم شد^{۳۸،۲۵}. این مطالعات پیش‌رفت رتینوپاتی در بارداری را در محدوده ۸ تا ۷۰ درصد گزارش کردند^{۱۰۳،۱۰۷}.

مطالعه روی بانوان مبتلا به دیابت نوع I، تنظیم مطلوب قند خون قبل از بارداری را نشان داد که رتینوپاتی در این گروه در ۵ تا ۲۷ درصد از موارد طی بارداری ایجاد می‌شود و در ۵-۲ درصد موارد با پیش‌رفت به سمت شرایط تهدیدکننده بینایی همراه است^{۳۰،۳۵،۱۳۶،۱۴۶}. در دیابت تیپ II، شیوع DR کم‌تر بوده (۲/۹ تا ۱۴ درصد از زنان باردار در مراحل اولیه بارداری) و با خطر کم‌تری از پیش‌رفت به سمت پرولیفراسیون همراه است مگر این که تنظیم قند خون یا فشار خون آن‌ها مطلوب نباشد^{۳۰،۱۰۹}. به علاوه شدت رتینوپاتی در حالت پایه به صورت مشخص باعث پیش‌رفت رتینوپاتی به ویژه در سه ماهه دوم و سوم بارداری می‌شود^{۲۱،۲۵}. اگرچه میزان پیش‌رفت بیماری بلافاصله پس از زایمان مشخص نیست ولی به نظر نمی‌رسد خطر پیش‌رفت DR در طولانی مدت

پیش‌رفت می‌کند^{۱۳۹ و ۵۹،۶۴}، مطالعات نشان داده‌اند که در طولانی‌مدت، بارداری اثرات بیش‌تری روی پیش‌رفت بیماری ندارد^{۱۳۹ و ۱۰۶۴}. اثرات بارداری روی عروق شبکه‌ای نسبتاً گذراست، خطر پیش‌رفت به سمت PDR فقط در ۸ هفته اول بعد از زایمان بالاست. افزایش خطر ممکن است در سال اول بعد از زایمان بالا باشد ولی گاهی این خطر از بین می‌رود^{۱۳۹ و ۲۱}. مطالعه Pittsburgh در اپیدمیولوژی، مشکلات دیابت در مدت زمان ۲ سال پس از زایمان را مورد بررسی قرار داد. آن‌ها دریافتند که افزایش تقریباً سه برابر در شیوع PDR در مقایسه با گروه شاهد غیرباردار در دوره بعد از زایمان وجود دارد و میزان آن یک سال بعد به سطح قبل از بارداری بازمی‌گردد^{۶۰}.

به هر صورت اطلاعات DCCT و سایر مطالعات قبلی نشان دادند که به‌نمی‌رسد خطر طولانی‌مدت پیش‌رفت مراحل اولیه رتینوپاتی افزایش داشته باشد^{۱۴۵ و ۱۳۹، ۱۳۶، ۱۸۶}. بارداری ممکن است اثرات محافظتی داشته باشد و مانع پیش‌رفت DR در طولانی‌مدت شود^۸.

در مطالعه Eurodiab که نشان داده شد زنانی با سابقه زایمان در مقایسه با زنانی که زایمان نداشته‌اند، شیوع کم‌تری از رتینوپاتی داشته‌اند، شیوع یا پیش‌رفت اختلالات عروق زیر شبکه‌ای در دوره ۷/۳ ساله بعد از بارداری افزایش نداشت. این مطالعه نتایج مطالعه قبلی که در آن ۲۸ زن برای ۷ سال پی‌گیری شده بودند را تایید کرد. پیش‌رفت در کسانی که باردار شده بودند، ۱۹ درصد و در گروه شاهد که باردار نشده بودند، ۵۰ درصد بود^{۱۴۵}. بعضی‌ها اثرات موثر تنظیم قند خون در بارداری را علت پیش‌رفت آهسته DR در طولانی‌مدت دانسته‌اند این پدیده در مطالعه Epidemiology of Diabetes Intervention and Complication نشان داده شده است^{۱۵}. به عقیده Arun و همکاران بیمارانی که احتمال پیش‌رفت تدریجی رتینوپاتی در طول سال‌های بعد از زایمان را دارند ممکن است پیش‌رفت سریعی در دوران بارداری داشته و نیازمند درمان با لیزر باشند^{۱۴۶}. بنابراین این درمان ممکن است دارای اثرات محافظتی باشد. بیماران باید حداقل به مدت یک سال زیر نظر چشم‌پزشک باشند و به زنانی که در بارداری قبلی دچار تشدید رتینوپاتی شده‌اند توصیه شود باردار نشوند^{۱۴۵}. اگرچه این پیشنهاد توسط مطالعاتی که اثرات طولانی‌مدت بارداری بر روی رتینوپاتی را بررسی کردند مورد تایید قرار نگرفته است.

د) آسیب‌شناسی

سازوکار شعله‌ور شدن رتینوپاتی دیابتی

سازوکار دقیق شعله‌ور شدن رتینوپاتی دیابتی حین بارداری

به سمت DR پرولیفراتیو ۱۵ سال پس از گذشت بیماری، ۳۹ درصد و در گروهی که کم‌تر از ۱۵ سال از دیابت آن‌ها می‌گذشت ۱۸ درصد است^{۲۵}. در یک مطالعه از ۵۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱، Rahman و همکاران نشان دادند که میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت در بیمارانی که رتینوپاتی غیروابسته به بارداری داشتند، ۸/۲ سال در مقابل گروهی که دیابت وابسته به بارداری داشتند، ۱۶/۵ سال است. هم‌چنین در بیماران مبتلا به DR اولیه با پیش‌رفت بیماری طی بارداری، میانگین زمان ابتلا (۱۹/۷ سال) در مقایسه افراد بدون پیش‌رفت (میانگین بیماری آن‌ها ۱۳/۵ سال) بیش‌تر بود^{۹۸}، با ارایه شواهدی که نشان می‌داد مدت زمان بیماری دیابت یک عامل پیش‌گویی کننده قوی پیش‌رفت رتینوپاتی است، Gaucher و همکاران پیشنهاد کردند که بیماران دیابتی در سنین پایین‌تر تصمیم به بارداری بگیرند^{۴۷}. اگرچه رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو در دیابت ناشی از بارداری به ندرت گزارش شده است^{۵۴}.

۳) فشار خون

بیماران دیابتی با فشار خون مزمن و یا فشار خون بارداری یا پره‌اکلامپسی^{۸۲} در معرض خطر بیش‌تری برای پیش‌رفت DR می‌باشند^{۱۱۳ و ۱۳۸}. در مطالعه Rosenn و همکاران روی ۱۵۴ زن، پیش‌رفت DR در ۵۱ بیمار روی داد. هجده بیمار فشار خون شریانی زمینه‌ای و ۲۲ بیمار فشار خون بارداری داشتند^{۱۱۵}. سایر محققان نیز نشان دادند که هم فشار خون سیستمیک قبلی و هم فشار خون بارداری می‌توانند باعث اثرات تخریبی مشابه شوند^{۱۳۰}.

ب) سطوح پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی در بارداری

در چندین مطالعه شیوع ادم ماکولای دیابتی در بارداری بررسی شده است. در مطالعه انجام شده در دانمارک روی ۱۰۲ زن باردار مبتلا به دیابت نوع ۱، میزان بالای ادم ماکولا (۱۶ درصد) با پس‌رفت خودبه‌خودی طی بارداری گزارش شد. به علاوه ۱۰ درصد بیماران طی بارداری دچار ادم ماکولا شدند^{۱۴۶}. مطالعات اخیر، پیش‌رفت رتینوپاتی که نیاز به لیزر طی بارداری به خاطر ادم ماکولا یا PDR پیدا می‌کنند را در ۴ تا ۶/۸ درصد بیماران نوع ۱ گزارش می‌کنند^{۲۵ و ۴۶}. در دیابت نوع II شیوع ادم ماکولا حین بارداری ۳ درصد گزارش شده است (با بهبود در بارداری در صورت کنترل مناسب دیابت)^{۱۰۹}.

ج) پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی بعد از زایمان

اگرچه مشخص شده است که رتینوپاتی دیابتی حین بارداری

DR را گزارش کردند.

در یک مطالعه سطوح سرمی عوامل آنژیوپوئیتیک (آنژیوپوئیتین ۱، آنژیوپوئیتین ۱۱، VEGF عروق انسانی و میزان گیرنده محلول (VEGF-Receptor 1) با پیش‌رفت رتینوپاتی در بارداری مرتبط نبود.^{۷۹} به صورت معکوس ترکیب این عوامل ممکن است در پدیده بهبود DR مرتبط با بارداری نقش داشته باشد. جریان خون هایپرینامیک، سطوح افزایش یافته مواد آنژیوژنیک و سازوکار پیش التهابی از طریق پدیده چسبندگی Leukocyte-endothelium اثرات محافظتی دارد.^{۷۸}

هـ) درمان

۱- استراتژی پیش

زنان باردار دیابتی باید توسط پزشکان متخصص دیابت، زنان و زایمان و چشم‌پزشک پیش شوند. توصیه می‌شود زنان مبتلا به دیابت از خطرات بیماری و اصول کنترل آن آگاه شوند. باید اهمیت کاهش سطوح HbA_{1c} قبل از بارداری در دیابت نوع II حتی در صورت رتینوپاتی دیابتی مورد تاکید قرار گیرد.^{۹۳} برای زن‌هایی که از قبل مبتلا به دیابت نوع I و II هستند و قصد بارداری دارند، شرایطی که توسط ADA به عنوان شرایط ایده‌آل کنترل قند خون مطرح شده شامل موارد زیر است: قند خون قبل از غذا، قبل از خواب و در طول شب در محدوده ۶۰-۹۹ mg/dl، حداکثر قند بعد از غذا ۱۲۹-۱۰۰ mg/dl و HbA_{1c} کم‌تر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر.^{۶۳} همچنین شواهد حاکی از آن است که کنترل فشار خون اثرات مثبتی بر ادم ماکولا و پیش‌رفت DR دارد.^{۶۴} توصیه ADA بر کنترل فشار خون کم‌تر از ۱۳۰/۸۰ طی ۹ ماه بارداری است.^{۶۸} شواهدی از تغییرات سریع DR در بارداری دیده شده است (طبق نظر NICE) و کارکنان مراکز بهداشتی باید روی زنانی که کنترل قند خون نامطلوب برای مدت طولانی یا رتینوپاتی دیابتی پره‌پرولیفراتیو و یا PDR دارند، نظارت مستمر داشته باشند.^A English National Screening Program برای رتینوپاتی دیابتی براساس تصاویر دیجیتالی شبکه‌ی، یک طبقه‌بندی ارائه کرده است. NICE نیز برای زنان باردار دیابتی دستورالعمل تدوین کرده است. در این زنان باید بررسی شبکه‌ی با انجام فتوگرافی دیجیتال با مردمک باز توسط قطره تروپیکامید در معاینات قبل از بارداری و تکرار آن در صورتی که بررسی اولیه طبیعی باشد، در هفته ۲۸ بارداری صورت گیرد. در صورتی که ارزیابی شبکه‌ی در ۱۲ ماه قبل صورت نگرفته باشد باید زنان باردار دیابتی در اولین معاینه تحت بررسی شبکه‌ی قرار گیرند. اگر رتینوپاتی دیابتی وجود نداشت ارزیابی بعدی شبکه‌ی باید در هفته ۲۰-۱۶ دوباره تکرار شود.^A

مشخص نیست^{۸۱} اما تغییرات خونی، هورمونی، متابولیک، قلبی-عروقی و ایمنونولوژی همگی در این رویداد موثرند.^{۴۳} همودینامیک به علت تغییرات گسترده انتشار جریان خون و افزایش برون‌ده قلبی طی بارداری دستخوش تغییر می‌شود.^{۲۰} و^{۲۴}

به علاوه در زنان باردار و تا سه ماه پس از زایمان، جریان خون مویرگ‌های شبکه‌ی افزایش می‌یابد.^{۸۰} در تحقیقات اخیر Loukavarra مشخص شده که فعالیت پایین سیستم رنین آنژیوتانسین باعث افزایش جریان خون شبکه‌ی می‌شود.^{۸۱} آسیب سلول‌های اندوتلیال در سطح مویرگ‌ها به دنبال افزایش جریان خون شبکه‌ی ممکن است عامل پیش‌رفت رتینوپاتی در زنان باردار باشد (حتی زمانی که تنظیم متابولیک وجود دارد و تغییرات رتینوپاتی اولیه ناچیز باشد^{۹۷} و^{۱۵۳}). به علاوه تعدادی از مطالعات از جمله مطالعه بزرگ DCCT نشان داده‌اند که کنترل ناگهانی قند خون منجر به کاهش جریان خون شبکه‌ی ثانویه به هیپوکسی و در نتیجه تشدید رتینوپاتی می‌گردد.^{۲۱} و^{۷۳} اگرچه مطالعات پیشین موافق نتایج تحقیق Loukavarra هستند^{۲۴} و^{۵۰}، یک مطالعه کاهش حجم خون شبکه‌ی را در بارداری گزارش کرده است.^{۵۹}

تولید تعدادی از عوامل آنژیوپوئیتیک حین بارداری افزایش می‌یابد^{۹۷} و^{۱۲۳}. به عنوان مثال پروژسترون ممکن است تولید ناحیه‌ای^{۱۲۸} VEGF و سایر عوامل آنژیوپوئیتیک داخل چشمی دخیل در ایجاد تغییرات عروقی ایجاد شوند در DR طی بارداری را تقویت کند.^{۸۳} و^{۹۹} و^{۱۲۸} مطالعات تجربی اخیر مطرح داده‌اند که اثر این عوامل می‌تواند توسط هورمون رشد و IGF تعدیل یابد^{۴۱} و^{۶۷} و^{۷۹}. IGF یک سیستم پپتیدی ایجاد می‌کند که باعث میتوز و رشد تعدادی از اعضا مانند جنین در بارداری می‌شود.

Laaszus نشان داد که با وجود کنترل خوب قند خون در بارداری، افزایش سطوح سرمی IGF موجب پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی در بارداری می‌شود.^{۷۴} بقیه مطالعات هم نقش سطوح افزایش یافته گیرنده IGF-1 برای تشدید DR در بارداری را مطرح کردند^{۷۴} و^{۱۳۲}. اثرات IGF به صورت کامل شناخته شده نیست، اما واکنش بین IGF و رسپتور IGF-1 برای تحریک ایجاد نورگ‌زایی توسط VEGF در موش‌ها لازم است.^{۱۲۷}

پژوهشگران نشان داده‌اند که سطوح سرمی متوسط IGF و Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 در دوران بارداری یا پس از زایمان در زنان دیابتی نسبت به زنان غیردیابتی پایین‌تر است. بنابراین براساس نظر Loukavarra ارتباط واضحی بین سیستم IGF و پیش‌رفت DR در بارداری نمی‌توان ترسیم کرد.^{۷۸} سایرین نیز ارتباط متغیری بین عوامل آنژیوپوئیتیک و پیش‌رفت

شدید و PDR تشخیص داده شود باید در اولین فرصت در سه ماهه اول یا دوم تحت PRP قرار گیرد^{۳۸،۳۹}.

تصمیم برای انجام PRP قبل از بارداری ممکن است در موارد شدید رتینوپاتی دیابتی مناسب باشد^{۴۰،۴۱}. وقتی پیشرفت به سمت PDR در طول بارداری صورت گیرد خطر پیشرفت PDR درمان نشده زیاد است^{۶۸}. نظرات در مورد پایش و درمان متفاوت است. Gaucher و همکاران توصیه می‌کنند در بیماران NPDR شدید معاینه جهت تشخیص پیشرفت اولیه به سمت PDR هر دو ماه یک بار صورت پذیرد^{۴۷}. Chan و همکاران عقیده دارند ممکن است در بارداری انجام PRP در مرحله پرولیفراتیو جهت جلوگیری از پیشرفت خون‌ریزی و Rubeosis نامناسب باشد^{۲۵}. آن‌ها نتیجه نهایی حدت بینایی در گروه درمان تهاجمی با لیزر را قابل قبول بیان کردند (۶۹ درصد چشم‌ها حدت بینایی بیش‌تر از ۶/۱۲ را حفظ کردند). در کل در ۳۷/۵ درصد چشم‌ها با وجود درمان، ۳ خط افت بینایی ایجاد شد. آن‌ها علت این نتیجه نهایی نامطلوب بینایی در این زیرگروه را به تاخیر درمان اولیه PRP نسبت دادند^{۲۱}. Chen و همکاران با توجه به این داده‌ها، انجام فتوکواگولاسیون با لیزر در مرحله پرولیفراتیو شدید را توصیه نمودند. انجام PRP در موارد پرولیفراسیون طی سه ماه دوم ممکن است نتایج بینایی مطلوبی به همراه داشته باشد^{۳۹،۴۰}. در مورد پیشرفت DR در انتهای دوره بارداری هنوز بهبود خودبه‌خود در زمان بعد از زایمان امکان‌پذیر است^{۳۴،۳۵}. با توجه به این که توصیه‌های مختلفی وجود دارد به نظر می‌رسد در مرحله پرولیفراتیو یا پرولیفراتیو باید PRP با آستانه پایین انجام شود تا این که منتظر بهبود خودبه‌خودی آن باشیم.

• بیماری پرولیفراسیون و جراحی

شایع‌ترین اندیکاسیون‌های جراحی در بیماران باردار دیابتی، خون‌ریزی زجاجیه جذب نشده (بیش‌تر از ۳ ماه)، جداشدگی شبکیه کششی (TRD) و گلوکوم نورگزا (NVG) می‌باشند^{۲۱}. در سال ۲۰۰۴، Chan و همکاران اطلاعات اندکی از مقالاتی را که به درمان جراحی DR در بارداری و نتایج نهایی آن پرداخت بودند جمع‌آوری کردند. آن‌ها درمان تهاجمی بعد از زایمان مانند ویتروکتومی از طریق پارس پلانا (PPV) برای خون‌ریزی زجاجیه‌ای جذب نشده و PPV به همراه باکل اسکلا به علاوه روغن سیلیکون یا C۳F۸ برای ترکیب جداشدگی کششی و رگماتوزن و تراپکولکتومی به همراه میتومایسین C، قراردادن درجه گلوکومی احمد و سیکلوالیپیشن با لیزر diode برای NVG را توصیه کردند. براساس دانسته‌های ما، اطلاعات دیگری در این زمینه منتشر نشده

بعضی از صاحب‌نظران معتقدند باید معاینات چشمی در موارد عدم وجود DR بیش‌تر باشد و پیشنهاد می‌کنند حداقل یک بار در هر سه ماه و پس از زایمان شبکیه بیماران معاینه گردد. (براساس مطالعه اخیر فرانسه)^{۹۱،۹۲} این پی‌گیری دقیق براساس مطالعه DCCT به علت تشدید خطر پیشرفت DR طی سه ماهه دوم بارداری که برای یک سال بعد از زایمان نیز باقی می‌ماند توصیه شده است^{۱۳۹}.

• رتینوپاتی دیابتی زمینه‌ای

ADA عقیده دارد که نخستین معاینه باید در سه ماهه اول بارداری صورت گیرد و بیماران پس از آن به طور مستمر در طول بارداری و یک سال پس از زایمان پایش گردند^{۶۸}. هم‌چنین توصیه می‌شود بیمارانی که رتینوپاتی ندارند یا رتینوپاتی ناچیز دارند باید در سه ماهه اول و سوم و سپس هر ۱ تا ۶ ماه بر اساس خطر پیشرفت DR معاینه شوند^{۶۸}. در انگلستان براساس دستورالعمل NICE در صورت وجود رتینوپاتی در مراحل اول بارداری، زنان باید در فاصله ۴ هفته توسط چشم‌پزشک معاینه شوند، به جز در حالتی که بیمار PDR داشته باشد که در این حالت باید به صورت اورژانسی ارجاع داده شود^۸.

• رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو خفیف تا متوسط

ADA در مورد رتینوپاتی خفیف معاینه در هر سه ماه را توصیه می‌کند^{۶۸}. معاینات بعدی براساس وجود پیشرفت در DR، وجود فشار خون و یا هیپرکلسترومی، کنترل سریع قند خون در بارداری، میزان مصرف انسولین و... تعیین می‌گردد^۵. Schuttz و همکاران توصیه می‌کنند در موارد رتینوپاتی خفیف معاینه فوندوس یک بار در سه ماهه اول و دوم و در موارد رتینوپاتی متوسط و شدید هر ۴ تا ۶ هفته در سه ماهه دوم و سوم صورت گیرد^{۲۱}.

• NPDR شدید تا PDR

با وجود این حقیقت که ارزیابی و درمان DR توسط لیزر فتوکواگولاسیون از طریق ADA و NICE توصیه شده است^{۸،۹} ولی یک نقص در تعیین زمان دقیق استفاده از لیزر در PDR وجود دارد. در سال ۲۰۰۹، Maimunah و همکاران، دستورالعمل‌های موجود را بررسی کردند. براساس یافته‌های آن‌ها رتینوپاتی اولیه ممکن است طی بارداری به سرعت پیشرفت کند بنابراین باید قبل از بارداری تحت درمان قرار گیرند^{۸۷}. Massin و همکاران توصیه کردند در بیمارانی که رتینوپاتی پرولیفراتیو دارند یا در معاینات قبل از بارداری آن‌ها PDR مشخص می‌شود بارداری باید به بعد از درمان کامل PRP موکول شود^{۸۹}. در صورتی که در شروع بارداری NPDR

است.

Lauszus و همکاران میزان پایینی از پس‌رفت را در بارداری گزارش کرده‌اند (۸ درصد). در حالی که اکثر زنان بعد از زایمان دچار پس‌رفت شده‌اند. آن‌ها پیشنهاد می‌کنند با توجه به عوامل نامشخص که بعضی از زن‌ها را در خطر رتینوپاتی پایدار قرار می‌دهد، دوره بعد از زایمان ممکن است به اندازه دوره قبل از بارداری نیاز به توجه داشته باشد.^{۷۹}

بر طبق دستورالعمل‌های NICE، برای خانم‌هایی که تشخیص رتینوپاتی پره‌پرولیفراتیو طی بارداری برای آن‌ها مطرح شده باید پی‌گیری دقیق چشم‌پزشکی برای حداقل ۶ ماه پس از زایمان صورت گیرد.

بیماری‌های شبکه در بارداری طبیعی و غیرطبیعی

تشخیص بیماری‌های شبکه طی بارداری به علت نگرانی از اثرات خاصیت تراژونی فلورسین آنژیوگرافی مشکل است. این خطر بالقوه توسط شواهدی از عبور فلورسین از جفت و نفوذپذیری بالای سد خونی- مغزی جنین به فلورسین تقویت می‌شود.^{۳۶،۵۷} استفاده از فلورسین در بارداری مورد توافق نیست و برای جنین به ویژه در سه ماهه اول خطرناک است. البته همراهی آنژیوگرافی فلورسین با هیچ ناهنجاری جنینی یا مشکلات زایمانی گزارش نشده است.^{۱۵۳} نظر ما هم عدم استفاده از آنژیوگرافی فلورسین در بارداری است و تشخیص بیماری‌های شبکه بر مبنای تظاهرات بالینی و یافته‌های OCT مطرح می‌شود.

• کوریورتنوپاتی سرور مرکزی (CSCR)

CSCR با تجمع مایع زیرشبکیه که منجر به جداشدگی گرد ناحیه نوروسنسوری می‌گردد مشخص می‌شود.^{۴۴،۴۶} بارداری به عنوان عامل خطری برای CSCR مطرح است. بزرگ‌ترین مطالعه مورد شاهدهی از بیماران CSCR، نسبت برتری (Odd Ratio) ۷/۱ را در زنانی که بارداری قبلی یا فعلی داشته‌اند در مقایسه با زنانی که بارداری نداشته‌اند نشان داد.^{۵۶} آگزودای زیر رتین در CSCR مرتبط با بارداری شایع است.^{۱۳۲}

Sunnes و همکاران نتایج یک بررسی از ۱۴ بیمار مبتلا به CSCR در بارداری‌های عارضه‌دار نشده با پره‌اکلامپسی را تهیه کردند. نیمی از بیماران سه ماهه سوم بارداری و نیمی دیگر در سه ماهه اول و دوم دچار علائم شدند. در تمام بیماران پیش‌آگهی بهبود عالی بود. حدت بینایی در حدود زمان زایمان یا چند ماه پس از آن به حدود ۲۰/۲۰ یا بهتر بازگشت.^{۴۶} Gass (۵ درصد) از بیماران حامله با CSCR را گزارش کرد که بعدها دچار اشکال شدید بیماری همراه با دکولمان وسیع شبکه و افت شدید

Chen و همکاران مشکلات انجام جراحی حین بارداری را محدودیت در قرار دادن بیماران به وضعیت خوابیده به پشت و انجام جراحی با بی‌حسی ناحیه‌ای عنوان کردند.

۲- ادم ماکولا

وجود ادم ماکولا در مراحل اولیه بارداری یک عامل خطر بارز در ایجاد آسیب برگشت‌ناپذیر شبکه است.^{۱۰۹} برگشت بینایی حتی در موارد بهبود خودبه‌خودی ادم ماکولا پس از زایمان، محدود است.^۲ دستورالعمل‌های NICE از انجام لیزر در ادم ماکولای دیابتی حمایت می‌کند.^۸ ADA نیز انجام لیزر در CME را توصیه می‌کند.^{۵۶،۸} بنابراین بعضی از متخصصین درمان با لیزر ماکولا در مراحل اولیه جهت جلوگیری از آسیب برگشت‌ناپذیر شبکه و بینایی را پیشنهاد می‌کنند.^{۱۰۹} همراهی ادم ماکولا و PDR یک مشکل اضافی است مانند بیماران غیرباردار، در این شرایط نیز انجام PRP ممکن است باعث تشدید ادم ماکولا گردد. براساس توصیه EDTRS بهتر است ابتدا درمان ادم ماکولا انجام گیرد.^{۳۸} این توصیه‌ها مختص بارداری نمی‌باشد. به هر صورت بعضی از نویسندگان درمان و نتیجه نهایی ماکولوپاتی دیابتی در بارداری را گزارش کردند. گزارشاتی از تاثیر مثبت درمان با لیزر در دوران بارداری یا یک ماه پس از آن در ادم ماکولا ارایه شده است.^{۱۰۹،۱۴۶}

متاسفانه تعداد این مقالات جهت تصمیم‌گیری دقیق خیلی اندک است و توصیه ما درمان ادم ماکولای قابل ملاحظه از نظر بالینی توسط لیزر ماکولا با آستانه پایین می‌باشد. درمان باید متناسب با شدت ماکولوپاتی دیابتی و حدت بینایی در نظر گرفته شود. ادم ماکولا ممکن است بعد از زایمان به صورت خودبه‌خودی بهبود یابد.^{۱۹،۲۵،۱۰۹،۲۹،۱۹۶}

۳- مدیریت زایمان و پس از زایمان

مدیریت زایمان در زنانی که بیماری دیابت آن‌ها به خوبی کنترل نشده است مشکل است. اگرچه مطرح شده که زایمان طبیعی در افراد PDR ممکن است همراه با خطر خون‌ریزی داخل ویتره ناشی از مانور والسالوا باشد.^{۵۶،۹} به ادعای ADA هیچ مطالعه‌ای در مورد نقش زایمان در ایجاد خون‌ریزی جدی وجود ندارد. آن‌ها توصیه می‌کنند با انجام بی‌حسی اپیدورال همراه با مرحله دوم زایمان هدایت شونده یا انجام سزارین، از ایجاد فشار در مادر جلوگیری شود.^{۱۰۹،۵۸،۳} اگرچه پس‌رفت DR بعد از بارداری شایع است ولی غیرقابل پیشگویی بودن این پس‌رفت به معنی این است که پی‌گیری دقیق مورد نیاز می‌باشد.

Tano و Saito در مطالعه‌ای بر روی ۴۱ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی، شیوع ۴۳ درصدی تغییرات شبکه‌ای و کورویید^{۱۱۷} و هم‌چنین دکولمان سرورز شبکه‌ای و ضایعات زرد تیره RPE را در ۸۳ درصد از موارد طی ۳ هفته که بدون اسکار بهبود می‌یابند را گزارش کردند. علت احتمالی این ضایعات، ایسکمی گذرای کورویید عنوان شد. آنژیوگرافی فلورسین در بیماران پره‌اکلامپسی از این نظریه حمایت می‌کند. در آنژیوگرافی تاخیر در پر شدن کوریوکاپیلری‌ها و نواحی عدم پرشدگی کورویید دیده می‌شود.^{۱۹،۴۵،۸۵}

Larra-Torr مقالات سال‌های ۱۹۶۴ تا ۲۰۰۰ را بررسی کرد. وی گزارشاتی از کوری گذرا در بارداری مرتبط با پره‌اکلامپسی با بهبود کامل بینایی بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت ناشی از ادم کورتیکال مغز ثانویه به پره‌اکلامپسی را یافت. در اغلب بیمارانی که یافته‌های چشمی مرتبط با پره‌اکلامپسی دارند، بازگشت به بینایی کامل روی می‌دهد (به جز در رتینوپاتی Purtscher-like)^{۲۹-۷۲}. به نظر می‌رسد این یافته نادر ناشی از آمبولی مایع آمنیوتیک به ارتریول‌های شبکه‌ای باشد.^{۶۶}

• بیماری انسداد عروقی در بارداری - انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)

DIC می‌تواند در زمینه مشکلات بارداری از قبیل جفت سرراهی، آمبولی مایع آمنیوتیک، مرگ داخل رحمی، سقط یا اکلامپسی^{۱۳۳} رخ دهد. لخته‌های داخل عروقی منتشر منجر به انسداد عروق کورویید و دکولمان سرورز ثانویه، خون‌ریزی کورویید و انسداد عروقی می‌شود.^{۲۸} احتمال می‌رود دکولمان سرورز شبکه‌ای مربوط به اختلال کارکرد RPE در زمینه انسداد کوریوکاپیلاری‌ها باشد.^{۶۱}

- انسداد عروق شبکه‌ای

خطر ترومبوآمبولی وریدها در بارداری ۰/۰۵ تا ۱/۸ درصد است^{۳۹} و اغلب در سه ماهه سوم و یا بعد از زایمان رخ می‌دهد. اگرچه بارداری طبیعی و شرایط بیش‌انعقادی آن ممکن است انسداد عروق را تقویت کند، تغییرات ارثی یا اکتسابی در عوامل هموستاتیک خطر وقایع ترومبوآمبولی را افزایش می‌دهند.^{۱۲۹} انسداد عروق شبکه‌ای و پاپیلوفلبیت، طی یک بارداری بدون عارضه و بدون نقص انعقادی گزارش شده است.^{۹۰} از طرف دیگر در موارد انسداد دوطرفه عروق شبکه‌ای در بارداری، همراهی با موتاسیون در فاکتور ۷ لیدن وجود دارد.^{۹۴} سندرم HELLP (همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی، شمارش پایین پلاکت) که یک واسکولوپاتی

بینایی شدند^{۱۵۴}. OCT یک وسیله قابل دسترسی برای تشخیص و پی‌گیری CSCR در زنان باردار است.^{۱۱۱}

مشاهده و قطع درمان استروئید (در هر شکلی از قبیل اسپری، قرص، استنشاقی، کرم یا قطره) در صورتی که از نظر بالینی قابل اجرا باشد خط اول درمان است. انجام فتوکواگولاسیون با لیزر آرگون یا لیزر Micro-pulse Diode در صورت عدم انجام آنژیوگرافی فلورسین (جهت تعیین محل نشست مایع) مشکل است و امکان انجام درمان فتودینامیک در بارداری را نامشخص می‌کند. به علاوه شواهدی از این که انجام زایمان زودرس در CSCR شدید اثراتی بر پیش‌آگهی طولانی مدت بینایی دارد، وجود ندارد. اغلب گزارشات نشان دادند که انواع متوسط می‌توانند زمان بارداری کامل را طی کنند. به علاوه امکان توصیه کافی به زنان در مورد بارداری‌های بعدی وجود ندارد.^{۱۳۲، ۱۰۴، ۴۶، ۶۴}. اگرچه بعضی از گزارشات حاکی از ایجاد CSCR در بارداری‌های بعدی است ولی این قضیه در تمام موارد صدق نمی‌کند.^{۴۶}

• رتینوپاتی در پره‌اکلامپسی

پره‌اکلامپسی با ایجاد فشار خون در سه ماهه سوم بارداری همراه با سندرم بارداری فشارخون و پروتئین‌اوری با یا بدون سایر اختلالات سیستمیک یا سندرم جینی (محدودیت رشد جنین، کاهش مایع آمنیوتیک یا اکسیژناسیون غیرطبیعی) تعریف می‌شود. این بیماری با پاسخ غیرطبیعی عروق به تشکیل جفت همراه با افزایش مقاومت عروق سیستمیک، افزایش تجمع پلاکتی و اختلال سلول‌های اندوتلیال مشخص می‌شود.^{۱۵۱} درگیری بینایی در ۳۰ تا ۱۰۰ درصد موارد پره‌اکلامپسی رخ می‌دهد. علایم بالینی شامل تاری دید، فتوپیسی یا اختلال میدان بینایی است. اگرچه ممکن است خون‌ریزی شبکه‌ای Elshnig Spot، ادم و نقاط Cotton Wool ثانویه به آسیب عروقی ایجاد شود ولی شایع‌ترین یافته‌های چشمی شامل اسپاسم شدید عروقی و شواهدی از نازک‌شدگی تمام یا قسمتی از شریانچه‌های شبکه‌ای می‌باشند.^{۱۴۹} شدت تغییرات عروق شبکه‌ای به شدت وابسته به درجه وازواسپاسم زمینه‌ای و مقاومت جریان خون است.^{۱۶} دکولمان شبکه‌ای سرورز معمولاً همراه با پره‌اکلامپسی شدید (فشار خون بیش‌تر ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه) بوده و علت ثابت شده کاهش دید می‌باشد. این اختلال در کم‌تر از ۱ درصد بیماران پره‌اکلامپسی ایجاد می‌شود و در بیماران اکلامپسی فقط مختصری بیش‌تر است.^{۹۶} اکلامپسی با تشنج و یا کومای غیرقابل توجیه طی بارداری یا پس از زایمان در بیماری با علایم و نشانه‌های پره‌اکلامپسی مشخص می‌شود.

- نورگزایی ایدئوپاتیک کورویید

فقط دو مورد نورگزایی ایدئوپاتیک کورویید طی سه ماهه اول و سوم بارداری در مقالات گزارش شده است^{۱۱۲}.

• آسیب‌شناسی بارداری و رتینوپاتی

- کوریوریتینوپاتی سرور مرکزی

از آن‌جایی که آسیب‌شناسی CSCR به طور کامل مشخص نیست، احتمال می‌رود ایسکمی کورویید به دنبال فشارخون یکی از سازوکارهای مطرح می‌باشد. افزایش نفوذپذیری عروق و نشست پروتئین‌ها و مایع به داخل فضای زیر شبکه به عنوان پدیده ثانویه موجب جداشدگی سرور می‌شود^{۱۱۹}. علت زمینه‌ای CSCR در بارداری‌های غیرپره‌اکلامپسی مشخص نیست. افزایش کورتیزول سرم در بارداری ممکن است یک عامل موثر باشد. این افزایش سطوح کورتیزول خون ممکن است از طریق تغییر سطح خونی شبکه‌ای کوریوکاپیلاری‌ها و RPE که منجر به نواحی موضعی افزایش نفوذپذیری شود، در ایجاد CSCR موثر باشد^{۴۵}.

- نورگ زایی کورویید

ارتباط بین CNV و بارداری ممکن است با نتایج افزایش فعالیت عوامل آنژیوژنیک متعدد شامل VEGF، عامل رشد جفتی (PIGF)، اریتروپویتین و نیتریک اکساید که می‌توانند باعث تحریک نورگ‌زایی کورویید و شبکه‌گردند توجیه شود^{۱۱}. Rakic و همکاران نشان دادند که PIGF هم در PIGF-/-mice و هم در خنثی‌سازی گیرنده PIGF در موش‌های وحشی از ایجاد CNV ایجاد شونده توسط لیزر جلوگیری می‌کند. قبلاً نشان داده شده بود که PIGF یک عامل پروانژیوژنیک برای سلول‌های اندوتلیال شبکه‌ای است^{۲۰} و در مدل‌های رتینوپاتی ناکامل، نقص در PIGF باعث کاهش ۶۰ درصدی نورگ‌زایی شبکه‌ای می‌شود^{۱۷}. به نظر می‌رسد CNV در بیماران PIC و POHS در پاسخ به التهاب مزمن خفیف داخل چشمی ایجاد می‌شود. احتمال می‌رود عامل رشد آنژیوژنیک و سایتوکاین‌هایی که طی التهاب مزمن آزاد می‌شوند باعث رشد عروق جدید شوند^{۴۲}. با این وجود تا به امروز هیچ مقاله تجربی رابطه بین بارداری و CNV را نشان نداده است.

درمان بیماری‌های شبکه در بارداری

الف- ترانوژنیسیستی و درمان رتینوپاتی

استروئید سیستمیک

مطالعات بر روی حیوانات و مطالعات کوهورت مجموعه شواهدی را گردآوری کرده‌اند که ادعا می‌کنند دوزهای تکرارشونده

میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (Thrombotic Microangiopathic Vasculopathy) است با انسداد شریان مرکزی شبکه در دوره نفاس ایجاد می‌شود^{۵۱}. در موارد فقدان ترومبوفیلی که نیاز به ضدانعقاد دارد^{۱۰۶}، ممکن است بهبود خودبه‌خودی همراه با بهبود بینایی ایجاد شود^{۹۰}.

- انسداد شریان شبکه

جدا از بارداری‌های عارضه‌دار توام با پره‌اکلامپسی، انسداد ارتریول یا ارتریال ممکن است ناشی از افزایش انعقادپذیری همراه با نقص عوامل هموستاتیک اکتسابی یا مادرزادی یا همراه با سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی اولیه باشد^۱.

• نورگزایی کورویید در بارداری

براساس دانسته‌های ما ایجاد CNV در بارداری فقط در حد گزارش موارد (Case Report) بوده است. در این زمینه اطلاعات محدودی در مورد امکان این ارتباط وجود دارد.

- Punctate Inner Choroidopathy (PIC)

در سال ۲۰۰۷ خصوصیات جمعیت‌شناسی ۷۷ بیمار مبتلا به PIC، مورد بررسی قرار گرفت ولی ارتباطی بین این بیماری با بارداری بر اساس یافته‌های موجود حاصل نشد^{۴۹}. البته گزارشاتی از ایجاد یا عود CNV مرتبط با PIC در سه ماهه اول یا دوم بارداری وجود دارد که امکان شعله‌ور شدن این شرایط در بارداری را مطرح می‌کنند^{۱۱۲، ۱۲۴}.

- سندرم هیستوپلاسموز چشمی (POHS)

CNV مرتبط با POHS ممکن است در بارداری یا مدت کوتاهی بعد از زایمان پیش‌رفت کند^{۱۱۲}. در این مورد ۴ بیمار گزارش شده‌اند^{۱۳۴، ۱۵۲}.

- نزدیک‌بینی

نزدیک‌بینی بالا، شایع‌ترین علت ایجاد CNV در جوانان است. به گفته قائم مقامی و همکاران، بارداری علت پیش‌رفت CNV در بیماران مورد مطالعه آن‌ها بوده است^{۵۰}. آن‌ها نظریه کاهش ناگهانی جریان خون رحم بعد از زایمان و به دنبال آن افزایش حجم خون در گردش سیستمیک که ممکن است باعث پاره شدن عروق جدید مستعد گردد را مطرح کردند^{۵۰}. سزارین از این مشکل طی سه ماهه دوم بارداری در بیماران پره‌اکلامپسی جلوگیری نمی‌کند. Wu و همکاران، یک مورد CNV مرتبط با نزدیک‌بینی را ۳ ماه بعد از زایمان گزارش کردند که این مورد مشکلات مربوط به بارداری از قبیل پره‌اکلامپسی یا زایمان زودرس نبود^{۱۵۲}.

تراتوژنی دیده نشد.^۴ در مطالعه بر روی جنین حیوانات درمان شده با دوز ۲۵ mg/kg/day، انوفتالمی و میکروفتالمی مشاهده شد.^۴ خطر تماس جنینی با ورتپورفین فعال شده در رحم در صورتی که تماس با نور وجود نداشته باشد، کاهش می‌یابد.

• درمان با داروهای ضد VEGF (بواسیزوماب، رانبیزوماب)

در حال حاضر داروهای ضد VEGF جهت درمان CNV ناشی از علل مختلفی از جمله PIC، POHS، و نزدیک‌بینی در بیماران در سنین باروری به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها هم‌چنین در ادم ماکولای دیابتی، یوویت و گاهی اوقات جهت جلوگیری از نورگزایی عنبیه و شبکه در PDR کاربرد دارند. تزریق رانبیزوماب داخل زجاجیه با دوز تایید شده توسط FDA (۰/۵ میلی‌گرم) در خرگوش‌ها باعث ایجاد سطح سرمی نشده است.^{۱۲} در یک مطالعه بعد از تزریق دوطرفه داخل ویتره حداکثر دوز تجمعی داخل سرم ۱۵۰ mg/ml بود.^{۴۸} میزان سرمی کمی از بواسیزوماب بعد از تزریق داخل زجاجیه خرگوش (۳/۳۳ mg/ml) با بواسیزوماب با وزن ملکولی بالا ایجاد شد.^{۱۲} جذب سیستمیک کم‌ترین مقدار مورد انتظار بود و اگرچه بواسیزوماب نمی‌تواند از سد جفتی به علت وزن مولکولی بالا (۱۲/۹ KD) عبور کند ولی باید نظریه اثر روی عروق جفتی را در نظر داشت.^{۵۲}

در خرگوش‌ها بواسیزوماب سیستمیک با دوز ۱ تا ۱۲ برابر دوزهای داخل وریدی انسانی که در سرطان به کار می‌رود تراتوژنی است.^۵ سایر اثرات شامل افزایش شیوع تغییرات رشد و ناهنجاری‌های اسکلتی جنین، کاهش وزن مادر و جنین می‌باشد.

Genetech توصیه می‌کند در صورتی بواسیزوماب تجویز شود که اثرات سودمند آن بر مادر نسبت به اثرات مضر آن بر جنین برتری داشته باشد. این مطلب که بواسیزوماب در شیر مادر ترشح می‌شود یا خیر مشخص نیست.^۵ از آن‌جایی که بواسیزوماب در جریان خون وجود دارد با این که امکان عبور از سد جفتی را ندارد ولی ممکن است از طریق مہار VEGF بر روی جریان خون جفت اثر کند. در بارداری عامل رشد آنژیوژنیک باعث تعدیل تمایز سیتوتروفوبلاست‌ها و رشد عروق جنین می‌شود.^{۱۴۸} این مطلب ممکن است اثرات تراتوژنی درمان ضد VEGF را توجیه کند.^{۱۴۸}

به تازگی Namoto و همکاران سه گونه بواسیزوماب را در آزمایشگاه مشخص کردند. (فرگمنت‌های مولکول بواسیزوماب، تمام کمپلکس بواسیزوماب-VEGF و بواسیزوماب آزاد) و تجمع پلاسمایی بالایی ۲۰۰/۸ ± ۲۰۸/۷ ng/ml، دو هفته بعد از تزریق و نیمه عمر ۱/۸۵ هفته را گزارش کردند.^{۹۵}

کورتیکواستروئید ممکن است با اثرات زیان‌آور بر روی مغز و سایر ارگان‌ها همراه باشند.^{۱۴۳} کورتیکواستروئید تک‌دوز و تکرارشونده طی بارداری اثرات مشخص در میلی‌نیزاسیون عصب اپتیک و هم‌چنین مہار میلی‌نیزاسیون کورپوس کالوزوم در گوسفند دارد. اثرات طولانی‌مدت عملکردی کورتیکواستروئید تکرارشونده قبل از تولد بر روی رشد مغز در گوسفند نامشخص است، اما پس از تولد کاهش وزن مغز نشان داده شده است.^{۳۷،۶۳،۹۳} مطالعات حیوانی میزان مورد نیاز برای بلوغ ریه جنین را تعیین کرده‌اند ولی سمیت مقادیری که در بیماری‌های شبکه در زنان حامله استفاده می‌شود نامشخص است. سایر مطالعات حیوانی احتمال اختلال در عملکرد جفتی با درمان بتامتازون و دگزامتازون قبل از تولد را نشان داده‌اند.^{۱۴۴} Guinlivan و همکاران تاخیر بلوغ شبکه به دنبال تزریق مکرر بتامتازون قبل از تولد در جنین گوسفند را گزارش کردند.^{۱۰۵}

• تریامسینولون

در زنان سنین باروری تزریق داخل ویتره کورتیکواستروئید ممکن است در بیماری‌هایی از قبیل ادم ماکولای دیابتی و یوویت مفید باشد. Miyangi و همکاران تغییراتی را در جنین موش بعد از تزریق تریامسینولون استوناید به صورت افزایش شیوع شکاف کام (احتمالاً به علت مہار پرولیفراسیون سلول‌های مرانشیمال) ذکر کرده‌اند.^{۴۳،۹۱}

پیش‌تر گزارش شده است که اثرات تجویز گلوکوکورتیکوئید در موش‌ها علایم اصلی پره‌اکلامپسی را شبیه‌سازی می‌کند. نتایج مطالعه Hahn و همکاران درباره اثرات In vitro تریامسینولون استوناید بر تروفوبلاست و جفت بالغ، تغییر فعالیت هیدرولازها (که گفته می‌شود در تعدیل فشار خون ناحیه جفت نقش داشته باشد) را نشان داد.^{۵۵} وقتی که تریامسینولون داخل زجاجیه تزریق می‌شود سطح سرمی زیادی در جریان خون سیستمیک ایجاد نمی‌کند.^۷ بنابراین ممکن است در زنان حامله ایمن باشد.

• Verteporfin (فتودینامیک تراپی)

استفاده از ورتپورفین بعد از ظهور داروهای ضد VEGF کاهش یافته است. اما هم‌چنان به عنوان یک گزینه درمانی مطرح است. اطلاعاتی در مورد اثرات مضر تماس در دوره بارداری در انسان در دسترس نمی‌باشد ولی اثرات تراتوژنی تماس با ورتپورفین (آنوفتالمی، میکروفتالمی) در جنین موش با دوز ۴۰ تا ۱۲۵ برابر دوز انسانی دیده شده است.^۵ در جنین‌های خرگوش دوز مشابه باعث کاهش وزن‌گیری و کاهش مصرف غذا شد ولی اثرات

حدت بینایی نسبتاً خوب و در بیمار دیگر شرایط معاینه بعد از ۳ ماه ثابت بود. در بیمار سوم درمان با فتوکواگولاسیون لیزری انجام شد ولی آنژیوگرافی فلوئورسین به علت بارداری انجام نشد. به صورت مشابه Sunness و همکاران نتایج بینایی و آناتومیکی خوبی را در موردی که درمان فتوکواگولاسیون لیزری بر روی CNV انجام شده بود گزارش کردند.^{۱۳۱}

- فتودینامیک تراپی

یک گزارش، استفاده از ورتپورفین را در CNV زیرفووه‌آ ناشی از نزدیک‌بینی در هفته اول پس از لقاح توصیف کرده است. پس از ۲۶ ماه پی‌گیری هیچ ناهنجاری جنینی در کودک مشاهده نشد. مهم‌ترین زمان رشد جنینی در ۶ هفته اول بارداری است که تماس قبل از آن اتفاق افتاده بود.^{۳۴}

- بواسیزوماب

به تازگی، چندین مورد از زنان حامله مبتلا به CNV ثانویه به میوپی بالا، PIC (دو مورد) و POHS (دو مورد) یا یووییت سارکوییدوزی (یک مورد) که تحت درمان با تزریق داخل ویتره ۱/۲۵ میلی‌گرم بواسیزوماب در سه ماهه اول تا سوم بارداری قرار گرفته بودند، گزارش شده‌اند. در پی‌گیری ۱۲ تا ۱۸ ماهه، هیچ عارضه جانبی جنینی در این بیماران دیده نشد. تزریقات داخل زجاجیه در محدوده ۱ تا ۶ تزریق بود.^{۱۱۶،۱۱۹،۱۳۴،۱۵۲}

دو مورد سقط در سه ماهه اول بعد از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب گزارش شد.^{۱۱۱} هر دو بیمار مذکور از بارداری خود بی‌اطلاع بودند و به منظور CNV زیرفووه‌آ ناشی از نزدیک‌بینی بالا و خون‌ریزی زجاجیه ناشی از دیابت مورد درمان قرار گرفته بودند. گزارش این دو بیمار این حقیقت را که اثرات بواسیزوماب در سه ماهه اول بارداری ناشناخته است روشن می‌کند. به علاوه یک مورد متروازای دو هفته پس از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب گزارش شد.^{۱۱۴} تا زمانی که مطالعات بیشتر جهت اثبات این رابطه انجام شود، Petron و همکاران توصیه می‌کنند مشاوره قبل از درمان در زنان پیش از سنین یائسگی جهت جلوگیری از خطر سقط صورت گیرد.^{۵۲} یا حتی قبل از تزریق داروی ضد VEGF، آزمایش بارداری انجام شود. به زنانی که هنوز یائسه نشده‌اند باید توصیه نمود، از روش‌های پیش‌گیری از بارداری حین درمان با بواسیزوماب استفاده نمایند.^{۱۱۸} به تازگی به علت استفاده بیش‌تر از عوامل ضد VEGF برای درمان CNV ناشی از PIC، POHS، نزدیک‌بینی بالا یا گلوکوم نورگزا مرتبط با دیابت، در درمان افراد جوان‌تر و اغلب زنان در سنین بارداری احتمال تماس با داروی

تجمع خونی رانیبیزوماب و بواسیزوماب ممکن است حالت تراوژنی داشته باشد زیرا VEGF برای عملکردهای فیزیولوژی ترمیم بافتی و تولید ضروری است.^{۴۸،۴۹} از یک مدل میمون باردار جهت تعیین رشد جفت و جنین بعد از تزریق داخل ویتره رانیبیزوماب استفاده شد. در جنین‌هایی که با مقادیر بالای ۱ mg/eye (که ۱۳ برابر بیش‌تر ز سطوح حداکثر تجمعی در تزریق یک چشم انسان است) درمان شده بودند، ناهنجاری‌های اسکلتی دیده شد. هیچ ناهنجاری اسکلتی در چشم‌هایی که مقدار ۰/۱۲۵ mg/eye (که معادل دوز درمانی در انسانهاست) دریافت کرده بودند، حاصل نشد.^۵ اگرچه هنوز مشخص نیست در زن باردار تزریق رانیبیزوماب اثرات مضر بر روی جنین یا روی قدرت تولید مثل داشته باشد، ولی Gentech توصیه می‌کند این دارو فقط در مواقع مورد نیاز تزریق شود (دسته‌بندی C).^۵ مطالعه AMD Macugen نشان داد وقتی که پگپتانیب داخل زجاجیه تزریق می‌شود در پلاسما تجمع نمی‌یابد. در بررسی فشارخون و پروتیین ادراری (که هر دو تحت تاثیر مهارکننده‌های VEGF سیستمیک قرار می‌گیرند) شواهدی که نشان دهنده تحت تاثیر قرار گرفتن این عوامل توسط درمان با پگپتانیب باشند، وجود ندارد.^{۸۶} اگرچه پگپتانیب از جفت موش‌ها عبور می‌کند ولی اثرات مضر مادری یا جنینی یا مرگ جنین در موش درمان شده با دوزهای وریدی معادل ۷۰۰۰ برابر دوز مورد استفاده در انسان (دوز چشمی ۰/۳ mg/eye) حاصل نشد. به هر صورت در حال حاضر مطالعات کافی در مورد زنان باردار وجود ندارد. بنابراین FDA توصیه می‌کند وقتی پگپتانیب در بارداری مورد استفاده قرار گیرد که به طور مشخص مورد نیاز باشد (گروه B).^F تجویز در زنان دارای فرزند باید با احتیاط صورت گیرد.^F

ب- درمان دارویی در بیماری‌های شبکه‌ای مرتبط با بارداری

Taskapili و همکاران استفاده از تزریق داخل زجاجیه استروئید در بیماران مبتلا به HELLP و جداسدگی سرور شبکه‌ای دوطرفه را مورد بررسی قرار دادند.^{۱۳۵} بقیه مطالعات مربوط به درمان CNV در بارداری است.

۱- درمان نورگزایی کورویید در بارداری

- فتوکواگولاسیون لیزری

Rhee و همکاران در سال ۱۹۹۹ سه بیمار مبتلا به CNV مرتبط با POHS و CNV ایدیوپاتیک در بارداری و یا پس از زایمان را گزارش کردند.^{۱۱۲} دو بیمار از سه بیمار هیچ درمانی در بارداری دریافت نکردند که در یکی احتمال درگیری فووه‌آ وجود داشت و

ضد VEGF در بارداری افزایش یافته است.

Wu و همکاران بیان نمودند که مهار دارویی VEGF توسط بواسیزوماب یا رانیسیزوماب ممکن است سطوح سرمی عوامل رشد آنژیوژنیک را کاهش داده و به صورت بالقوه موجب افزایش خطر پره‌اکلامپسی شود.^{۱۵۲} این نظریه توسط این حقیقت که پره‌اکلامپسی همراه با سطوح بالای در گردش خون گیرنده VEGF محلول است (که با VEGF تشکیل کمپلکس‌های غیرفعال می‌دهد) حمایت می‌شود.^{۱۱۸} با این وجود مقالات کمی از تماس اتفاقی در بارداری و ایجاد اثرات تراتوژنی موجود است.^{۱۰۴، ۱۰۱} در حال حاضر به علت اطلاعات کمی که از ایمن بودن ضد VEGF در بارداری موجود است ما استفاده از آن را در بارداری منع می‌کنیم.

تریامسینولون

Sim و همکاران درمان سه بیمار مبتلا به PIC عودکننده و CNV مرتبط با آن در بارداری را گزارش نمودند. برای هیچ یک از بیماران آنژیوگرافی فلورسین صورت نگرفت. هر سه بیمار توسط OCT ارزیابی شدند. روش‌های درمانی مختلفی در سه بیمار به کار برده شد. بیمار اول که سابقه بهبود خودبه‌خودی داشت درمان نشد. در بیماران دوم و سوم درمان با استروئید برای چشم‌های بهتر آن‌ها انتخاب شد. در بیمار دوم تریامسینولون داخل ویتره تزریق و به بیمار سوم استروئید خوراکی برای CNV دوطرفه تجویز شد. وضعیت بالینی هر سه بیمار بعد از زایمان ثابت بود و هیچ اثری از درمان بر روی جنین دیده نشد.^{۱۲۴} گزارش Sim تجربه کنونی ما مبنی بر درمان CNV تهدیدکننده بینایی با استروئید داخل ویتره یا خوراکی را تایید کرد.

۲- بی‌حسی

توصیه می‌شود جهت انجام ویتراکتومی در زنان باردار، بی‌حسی پری‌بولبار صورت گیرد. جهت تعیین مناسب‌ترین نوع بی‌حسی در بیماران با خطر بالا در بارداری اطلاعات بالینی بیش‌تری لازم است.^{۸۴} FDA پنج طبقه جهت تقسیم‌بندی داروها مطابق با میزان خطر در بارداری را منتشر نموده است.^{۱۴۳}

داروهای طبقه A و B خطر شناخته شده‌ای در انسان ندارند. بی‌حسی‌های ناحیه‌ای (اتیدوکایین و پروکایین هیدروکلراید) در این طبقه قرار می‌گیرند، بنابراین جهت استفاده در بارداری مناسب می‌باشند. طبقه C مانند بوپی‌واکایین و می‌واکایین ممکن است موجب برادری‌کاردی در جنین شود، بنابراین باید در بارداری اجتناب شوند.^{۱۲۶} فقط یک مورد از تزریق رتروبولبار بوپی‌واکایین بدون عارضه در یک خانم حامله در هفته ۱۱ بارداری جهت

جراحی دکولمان شبکیه گزارش شده است.^{۹۲}

گزارشی از رازقی‌نژاد و همکاران در جراحی گلوکوم منتشر شد که در آن تزریق زیرتنون قدامی به خوبی تحمل شده بود.^{۱۱۰} ما از تزریق بی‌حسی ساب‌تنون در جراحی ویتراکتومی و باکل اسکلا در بارداری استفاده می‌کنیم. از بی‌حوشی عمومی به خاطر افزایش فشارخون و تغییرات فشار داخل مغزی ثانویه به لوله‌گذاری و افزایش خطر ورود مایع معده‌ای به داخل ریه‌ها حین انجام بی‌حوشی باید اجتناب نمود. هم‌چنین بی‌حوشی عمومی ممکن است باعث ایجاد خون‌ریزی مجدد شبکیه از طریق واژودیلاتاسیون ناشی از هیپوکسی و هیپرکاری و افزایش فشار وریدی شبکیه و داخل مغزی گردد.^{۲۷}

خون‌ریزی دوطرفه شبکیه به دنبال تزریق اپیدورال بوپی‌واکایین و استروئید در درمان کم‌درد به علت افزایش فشار وریدی شبکیه ثانویه به افزایش فشار فضای اپیدورال گزارش شده است.^{۱۴۷، ۷۷} Chidley و همکاران اثر روش بی‌حسی در سزارین روی رتینوپاتی ناشی از مانور والسالوا را بررسی کردند.^{۲۷} و عنوان کردند که دوز کم بی‌حسی اپیدورال، باعث افزایش فشار داخل چشمی نشده و حتی گاهی آن را می‌کاهد. ما در اغلب موارد انجام بی‌حوشی عمومی در بارداری را منع می‌کنیم.

بحث

بارداری ممکن است موجب اختلالات منحصر به فرد در شبکیه و هم‌چنین تغییر یا شروع بیماری‌های شبکیه‌ای که در افراد غیرحامله نیز ایجاد می‌شوند، گردد. بررسی مقالاتی که در زمینه بارداری منتشر شده است اگرچه یک ظن در مورد اثر بارداری بر روی بیماری‌های شبکیه‌ای می‌دهد ولی جامع نمی‌باشد. حتی در مورد اثر بارداری بر روی DR (شایع‌ترین حالتی که بررسی شده است) هنوز توافق عمومی در مورد درمان و بیماریابی قبل، حین و بعد از زایمان وجود ندارد.

در حقیقت نقش بارداری و این که آیا بارداری به عنوان یک عامل خطر مستقل در مواردی مانند تغییر قند خون و فشارخون مطرح است هنوز مورد توافق نیست. یکی از مشکلات، معاینه‌های بیماران در دوره زمانی از زندگی است که در آن سایر مداخلات نیز انجام می‌شود. به نظر می‌رسد تعداد خانم‌های باردار که با اختلالات شبکیه‌ای مراجعه می‌کنند کم باشد. در حقیقت بارداری به ویژه در صورت وجود دیابت یک حالت متغیر است که این متغیر بودن و هم‌چنین تعداد کم بیماران اطلاعات را محدود می‌کند و بحث در این باره را دشوار می‌کند. ما تصمیم داریم با

ضدرگ‌زایی (Soluble FMS-like tryosin kinase 1, soluble endoglin) باشد.

جمع‌آوری مقالات پراکنده در این زمینه بتوانیم به درمان این حالت ناشایع ولی بحث برانگیز کمک کنیم.

روش جستجو در مقالات

جستجو در Medline با استفاده از Pubmed صورت گرفت. جستجو با تمرکز بر کلمات زیر بود: رتینوپاتی همراه با بارداری، رتینوپاتی همراه با پره‌اکلامپسی، PIC یا کوریورتینوپاتی ایدیوپاتیک همراه با بارداری، کوریورتینوپاتی سرروز همراه با بارداری، سمیت بواسیزوماب، رتینوپاتی و فارماکوکینتیک، رانیبیزوماب و آنتی VEGF. نتایج مقالات به انگلیسی و فرانسوی محدود شد. در مواردی که تعداد مقالات بیش‌تر از ۵۰ عدد بود، مقالات مربوط به سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۱ انتخاب گردید.

نتیجه‌گیری

مطالعه ما و گزارش موردی که توسط Gomes و همکاران ارائه شد، بر خطر سقط بعد از تزریق بواسیزوماب در سه ماهه اول دلالت می‌کند^{۵۰}. در مقابل یک گزارش موردی دیگر از Introini و همکاران در مورد تزریق یک دوز داخل ویتره بواسیزوماب در سه ماهه اول بیمار CNV ناشی از نزدیک‌بینی نشان داد که درمان موثر بوده و هیچ عارضه‌ای رخ نداد است^{۶۴}. Cross و همکاران، گزارشی در مورد اثرات مضر بواسیزوماب که علائم پره‌اکلامپسی را تقلید می‌کرد، ارائه دادند. این حالت ممکن است ناشی از عدم تعادل بین عوامل پروانژیوژنیک (VEGF و عوامل رشد جفتی) و عامل

منابع

- Cheson JF, Gregson RMC, Merry P, et al. Vaso-occlusive retinopathy in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eye* 1991;5:48-55.
- Agardh E. A case of progression of diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:524-530.
- Ahmed A, Li XF, Dunk CE, et al. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its flt-1 receptor in human placenta. *Growth Factors* 1995;12:235-243.
- Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:760-776.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in *Diabetes Diabetes Care* 2009;32:S13-S61.
- Anastasilakis K, Symeonidis C, Kaprinis K, et al. Peripapillary neovascular membrane in a young pregnant woman and prompt response to ranibizumab injections following uneventful delivery. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2:129-133.
- Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, et al. Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137:572-574.
- Arun CS, Taylor R. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 *Diabetes Diabetologia* 2008;51:1041-1045.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:e1-15.
- Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103:1815-1819.
- Bainbridge JW, Mistry AR, Thrasher AJ, et al. Gene therapy for ocular angiogenesis. *Clin Sci*. 2003;104:561-575.
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-2182.
- Ben Mehidi A, Massin P, Paques M, et al. Retinopathie diabetique et grossesse. *J Fr Ophthalmol* 1999;22:602-610.
- Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:249-251.
- Borromeo CJ, Blike GT, Wiley CW, et al. Cortical blindness in a preeclamptic patient after a cesarean delivery complicated by hypotension. *Anesth Analg* 2000;91:609-611.
- Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, et al. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1229-1233.
- Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7:575-583.
- Carstensen LL, Frost-Larsen K, Fugleberg S, et al. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-independent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5:1-5.
- Cassar J, Kohner EM, Hamilton AM, et al. Diabetic retinopathy and pregnancy. *Diabetologia* 1978;15:105-111.
- Castellon R, Hamdi HK, Sacerio I, et al. Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2002;74:523-535.
- Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, et al. Management and outcome of sight threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004;18:826-832.
- Chantelau E. Evidence that upregulation of serum IGF-I concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:725-730.
- Chapman C, Blyden S, Clement S, et al. Utility of routine ophthalmologic examination in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1413-1414.
- Chen HC, Newsom RS, Patel V, et al. Retinal blood flow

- changes during pregnancy in women with *Diabetes Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3199-208.
25. Chew EY, Rand L, Mills JL, et al. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study: National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1993;18:631-637.
 26. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and the progression of retinopathy. The diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care* 1995;18:6317.
 27. Chidley KE, Law R, Vanner RG. Caesarean section following a recent retinal haemorrhage. *Anaesthesia* 1998;53:483-485.
 28. Cogan DG. Ocular involvement in intravascular coagulopathy. *Arch Ophthalmol* 1975;93:1-8. (28a) Cross SN, Ratner E, Rutherford TJ, et al. Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in nonpregnant women. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5:2-8.
 29. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1291-1298.
 30. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Skupien J, et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects. *Endocrine* 2011;40:243-249.
 31. Dahl-Jorgensen K, Rinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo Study. *Br Med J* 1985;290:811-815.
 32. Dandona P, Bolger JP, Boag F, et al. Rapid development and progression of proliferative retinopathy after strict diabetic control. *Br Med J* 1985;290:895-896.
 33. Davidorf FH, Chambers RB. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Clin Perinatol* 1993;20:571-581.
 34. De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al. First case of post-conception Verteporfin exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:623-624.
 35. Dibble CM, Kochenour NK, Worley RJ, et al. Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol* 1982;59:699-704.
 36. Dunk C, Shams M, Nijjar S, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol* 2000;156:2185-2199.
 37. Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, et al. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 1997;6:309-313.
 38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
 39. Eldor A. Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:23-30.
 40. Fastenberg DM, Fetkenhour CL, Choromokos E, et al. Choroidal vascular changes in toxemia of pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1980;89:362-368.
 41. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
 42. Fong KC, Thomas D, Amin K, et al. Photodynamic therapy combined with systemic corticosteroids for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy. *Eye* 2008;22:528-533.
 43. Furukawa S, Usuda K, Abe M, et al. Histopathological findings of cleft palate in rat embryos induced by triamcinolone acetonide. *J Vet Med Sci* 2004;66:397-402.
 44. Gass JDM. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. St Louis, MO, Mosby Year Book;1987. ed 3.
 45. Gass JD, Little H. Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 1995;102:737-747.
 46. Gass JD. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. St Louis, MO, Mosby; 1997. ed 4, pp 62--70.
 47. Gaucher D, Saleh M, Sauer A, et al. Progression de la retinopathie diabetique durant la grossesse. *J Fr Ophthalmol* 2010;33:355-361.
 48. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-733.
 49. Gerstenblith AT, Thorne JE, Sobrin L, et al. Punctate inner choroidopathy. A survey analysis of 77 persons. *Ophthalmology* 2007;114:1201-1204.
 50. haem-Maghamsi S, Cook H, Bird A, et al. High myopia and pre-eclampsia: a blinding combination. *BJOG*. 2006;113:608-609. (50a) Gómez Ledesma I, de Santiago Rodri'guez MA, Follana Neira I, et al. Neovascular membrane and pregnancy. Treatment with bevacizumab. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012;87:297-300.
 51. Gonzalvo FJ, Abecia E, Pinilla I, et al. Central retinal vein occlusion and HELLP syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:596-598.
 52. Gupta A, Kaliaperumal S, Setia S, et al. Retinopathy in preeclampsia: association with birth weight and uric acid level. *Retina* 2008;28:1104-1144.
 53. Hadden DR. Diabetes in pregnancy. *Diabetologia* 1986;29:1-9.
 54. Hagay ZJ, Schachter M, Pollack A, et al. Development of proliferative retinopathy in a gestational diabetes patient following rapid metabolic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;57:211-213.
 55. Hahn T, Graf R, Oney T, et al. Effects of the synthetic glucocorticoid triamcinolone acetonide on vasoactive hydrolases of the human placenta in vitro. *Placenta* 1994;15:377-388.
 56. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. The central serous chorioretinopathy case-control study group. Risk factors for central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004;111:244-249.
 57. Halperin LS, Olk RJ, Soubrane G, et al. Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1990;15:653-658.
 58. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:77-90.
 59. Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K, et al. Macular blood flow during pregnancy in patients with early diabetic

- retinopathy measured by blue-field entoptic simulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:659-663.
60. emachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995;18:950-954.
 61. Hoines J, Buettner H. Ocular complications of disseminated intravascular coagulation (DIC) in abruption placentae. *Retina* 1989;9:105-109.
 62. Horvat M, Maclean H, Goldberg L, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. *Br J Ophthalmol* 1980;64:398.
 63. Huang WL, Harper CG, Evans SF, et al. Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the pregnancy and the retina 139 corpus callosum in fetal sheep. *Int J Dev Neurosci* 2001;19:415-425.
 64. Hutchings K, Sangalli M, Halliwell T, et al. Bilateral retinal detachment in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2002;42:409 (64a) Introini U, Casalino G, Cardani A, et al. Intravitreal bevacizumab for a subfoveal myopic choroidal neovascularization in the first trimester of pregnancy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):553-555.
 65. Kaaja R, Sjoberg L, Hellsted T, et al. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. *Diabet Med* 1996;13:165-169.
 66. Kincaid MC, Green WR, Knox DL, et al. A clinicopathological case report of retinopathy of pancreatitis. *Br J Ophthalmol* 1982;66:219-226.
 67. Kingsley R, Ghosh G, Lawson P, et al. Severe diabetic retinopathy in adolescents. *Br J Ophthalmol* 1983;67:73-79.
 68. Kitzmiller JL, Aiello LM, Kaldany A, et al. Diabetic vascular disease complicating pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:107-123.
 69. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-1079.
 70. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34-40.
 71. Laatikainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, et al. A controlled study of the influence of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Med Scand* 1987;221:367-376.
 72. Lara-Torre E, Lee MS, Wolf MA, et al. Bilateral retinal occlusion progressing to long-lasting blindness in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;100:940-942.
 73. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, et al. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983;1:200-204.
 74. Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, et al. Increased serum IGF-I during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003;52:852-856.
 75. Lauszus FF. The clinical significance of IGF-I in maternal serum during pregnancy in type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2007;3:194-197.
 76. Li W, Liu X, He Z, et al. Expression of apoptosis regulatory genes by retinal pericytes after rapid glucose reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1535-1543.
 77. Ling C, Atkinson PL, Munton CG. Bilateral retinal haemorrhages following epidural injection. *Br J Ophthalmol* 1993;77:316-317.
 78. Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, et al. Retinal capillary blood flow in diabetic and non diabetic women during pregnancy and postpartum period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1486-491.
 79. Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, et al. Angiopoietic factors and retinopathy in pregnancies complicated with Type 1 *Diabetes Diabet Med* 2004;21:697-704.
 80. Loukovaara S, Immonen IJ, Yandle TG, et al. Vasoactive mediators and retinopathy during type 1 diabetic pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:57-62.
 81. Loukovaara S, Immonen IR, Loukovaara MJ, et al. Glycodelin: a novel serum anti-inflammatory marker in type 1 diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:46-49.
 82. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Aberg A, et al. Preeclampsias a potent risk factor for deterioration of retinopathy during pregnancy in diabetic type 1 patients. *Diabet Med* 1997;14:1059-1065.
 83. Lu M, Amano S, Miyamoto K, et al. Insulin-induced vascular endothelial growth factor expression in *Retina Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3281-3286.
 84. Luchetti M, Magni G, Marraro G. A prospective randomized double-blinded controlled study of ropivacaine 0.75% versus bupivacaine 0.5%-mepivacaine 2% for peribulbar anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:195-200.
 85. Mabie WC, Ober RR. Fluorescein angiography in toxemia of pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:666-671.
 86. Macugen AMD Study Group Apte RS, Modi M, Masonson H, et al. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1702-1712.
 87. Maimunah M, Mazza D. Preconception care of women with diabetes: a review of current guideline recommendations. *BMC Women's Health* 2010;31:5.
 88. Maloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982;93:745-756.
 89. Massin P, Ben Mehidi A, Paques M, et al. Management of diabetic complications during pregnancy using diabetic retinopathy as an example. *Diabetes Metab* 2001;27:S48--S52.
 90. McLoone EM, Best RM. Pregnancy-related papillophlebitis. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:65-66.
 91. Miyagi H, Kubota Y, Tsuda T, et al. Congenital anomalies induced by triamcinolone acetonide in murine embryos. *Eur J Pediatr Surg* 2008;18:164-167.
 92. Moore PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc* 1988;129:1281-1286.
 93. Moss TJ, Doherty DA, Nitsos I, et al. Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:146-152.
 94. Nelson ME, Talbot JF, Preston FE. Recurrent multiplebranch retinal arteriolar occlusions in a patient

- with protein C deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:443-447.
95. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4807-4813.
 96. Ober RR. Pregnancy-induced hypertension (pre eclampsia/eclampsia), in Ryan SJ (ed) *Retina* Volume 2. St Louis, MO, CV Mosby; 1994, pp 1393-1403.
 97. Olk RJ, Halperin LS, Soubrane G, et al. Fluorescein angiography-is it safe to use in a pregnant patient? *Eur J Ophthalmol* 1991;1:103-106.
 98. Omori Y, Minei S, Testuo T, et al. Current status of pregnancy in diabetic women. A comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;S273-S278.
 99. Otani A, Takagi H, Oh H, et al. Angiotensin II induces expression of the Tie2 receptor ligand, angiopoietin-2, in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes* 2001;50:867-875.
 100. Patel N, Riordan-Eva P, Chong V. Persistent visual loss after retinchoroidal infarction in pregnancy-induced hypertension and disseminated intravascular coagulation. *J Neuroophthalmol* 2005;25:128-130.
 101. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, et al. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e136.
 102. Phelps RI, Sakol P, Metzger BE, et al. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1806-1810.
 103. Price JH, Hadden DR, Archer DB, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:11-17.
 104. Quillen DA, Gass DM, Brod RD, et al. Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology*. 1996;103:72-79.
 105. Quinlivan JA, Beazley LD, Evans SF, et al. Retinal maturation is delayed by repeated, but not single, maternal injections of netamethasone in sheep. *Eye* 2000;14:93-98.
 106. Rahman I, Saleemi G, Semple D, et al. Pre-eclampsia resulting in central retinal vein occlusion. *Eye* 2006;20:955-957.
 107. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, et al. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Exper Ophthalmol* 2007;35:231-236.
 108. Rakic JM, Lambert V, Devy L, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-193.
 109. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, et al. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1076-1083.
 110. Razeghinejad R, Tai TYTT, Fudemberg SJ, et al. Pregnancy and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2011;56:324-335.
 111. Rezaei KA, Elliott D. Optical coherence tomographic findings in pregnancy-associated central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:1014-1016.
 112. Rhee P, Dev S, Mieler WF. The development of choroidal neovascularisation in pregnancy. *Retina* 1999;19:520-524.
 113. Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, et al. Pregnancy-induced increase in circulation IGF-I is associated with progression of DR in women with type I Diabetes Growth Horm IGF Res. 2011;11:25-30.
 114. Rodrigues EB, Shiroma H, Meyer CH, et al. Metrorrhagia after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:915-916.
 115. 115. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1214-1218.
 116. Rosen E, Rubowitz A, Ferencz JR. Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy. *Eye* 2009;23:1479.
 117. Saito Y, Tano Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischaemia in pre-eclampsia. *Retina* 1998;18:103-108.
 118. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004;7:193-201.
 119. Sathish S, Arnold JJ. Case report bilateral choroidal ischaemia and serous retinal detachment in pre-eclampsia. *Clin Exper Ophthalmol* 2000;28:387-390.
 120. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, et al. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol* 1999;128:477-484.
 121. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:308-314.
 122. Serup L. Influence of pregnancy on diabetic retinopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;122-124.
 123. Shams M, Ahmed A. Localisation of mRNA for basic fibroblast growth factor in human placenta. *Growth Factors* 1994;11:105-111.
 124. Sim DA, Sheth HG, Kaines A, et al. Punctate inner choroidopathy-associated choroidal neovascular membranes during pregnancy. *Eye* 2008;22:725-727.
 125. Sinclair SH, Nesler CL, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent Diabetes *Am J Ophthalmol* 1984;97:154-167.
 126. Smith RB, Linn JG Jr. Retrobulbar injection of bupivacaine (marcaine) for anesthesia and akinesia. *Invest Ophthalmol* 1974;13:157-158.
 127. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5:1390-1395.
 128. Sone H, Okuda Y, Kawakami Y, et al. Progesterone induces vascular endothelial growth factor on retinal pigment epithelial cells in culture. *Life Sci* 1996;59:21-25.
 129. Spagnolo BV, Nasrallah FP. Bilateral retinal vein occlusion associated with factor V Leiden mutation. *Retina* 1998;18:377-378.
 130. Stalnikiiewicz L, Floriot M, Guerci B, et al. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy: a retrospective analysis of a series of 77 consecutive patients. *J Fr Ophtalmol* 2010;33:481-486.
 131. Sunness JS, Gass JDM, Singerman LJ, et al. Retinal and

- choroidal changes in pregnancy, in Singerman LJ, Jampol LM (eds) *Retinal and Choroidal Manifestations of Systemic Disease*. Baltimore, MD, Williams and Wilkins; 1991, pp 262-286.
132. Sunness JS, Haller JA, Fine SL. Central serous chorioretinopathy and pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:360-364.
 133. Talbert LM, Blatt PM. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22:889-900.
 134. Tarantola RM, Folk JC, Boldt HC, et al. Intravitreal bevacizumab during pregnancy. *Retina* 2010;30:1405-1411.
 135. Taskapili M, Kocabora S, Gulkilik G. Unusual ocular complications of the HELLP syndrome: persistent macular elevation and localized tractional retinal detachment. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007;39:261-263.
 136. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, et al. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 *Diabetes Diabet Med* 2001;18:573-577.
 137. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
 138. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-886.
 139. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084-1091.
 140. Thornburg KL, Jacobson S-L, Giraud GD, et al. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol* 2000;24:11-14.
 141. Tooke JE. Microvascular function in human *Diabetes A physiological perspective*. *Diabetes* 1995;44:721-726.
 142. United States Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. *Fed Regist* 1979;44:37434-37467.
 143. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990;53:157-167.
 144. Vackova Z, Vagnerova K, Libra A, et al. Dexamethasone and betamethasone administration during pregnancy affects expression and function of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in the rat placenta. *Reprod Toxicol* 2009;28:46-51.
 145. Ve'rier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, et al. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med* 2005;22:1503-1509.
 146. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, et al. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with type 1 *Diabetes Diabet Med* 2010;27:431-435.
 147. Victory RA, Hassett P, Morrison G. Transient blindness following epidural analgesia. *Anaesthesia* 1991;46:940-941.
 148. Vuorela P, Hatva E, Lymboussaki A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol Reprod* 1997;56:489-494.
 149. Wagner HP. Arterioles of the retina in toxemia of pregnancy. *JAMA* 1933;101:1380-1384.
 150. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-812.
 151. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
 152. Wu Z, Huang J, Sadda S. Inadvertent use of bevacizumab to treat choroidal neovascularisation during pregnancy: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:143-145.
 153. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-617.

سایر منابع

- A. NICE Clinical Guideline 63. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complication from preconception to the postnatal period. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG063Guidance.pdf>. Accessed September 2012.
- B. Food and Drug Administration (2000). <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2000/Visudyne.PI.pdf>. Accessed June 2012.
- C. Food and Drug Administration (2005). <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/MarPI/Visudyne.PI.pdf>
- D. www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastinprescribing.pdf. Revised October 2012.
- E. www.gene.com/gene/products/information/pdf/lucentisprescribing.pdf. Revised August 2012.
- F. Food and Drug Administration (2011). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021756s0181bl.pdf. Accessed August 2012.