



کنزنتکویت و مانند آن) ویزیت شدند. ۳۰ روز پس از تزریق اولیه، متغیرهای گفته شده بار دیگر ارزیابی و ثبت شدند. پروتکل مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و همه بیماران رضایت آگاهانه امضا شده جهت شرکت در این طرح را برای مرکز تحقیقات چشم اصفهان فراهم کردند. پیش از مداخله، تمام بیماران تحت معاینه‌ی چشم پزشکی قرار گرفتند (بهترین دید بینایی تصحیح شده، رفاکسیون، اسلیت لامپ بیومیکروسکوپی، تونومتری، فوندوسکوپی). چنین معایناتی در روز ۳۰ پس از مداخله تکرار شد. همچنین، برای تشخیص عوارض در روزهای ۱، ۳ و ۱۰ پس از تزریق، بیماران تحت اسلیت لامپ بیومیکروسکوپی و تونومتری قرار گرفتند. داده‌های مربوط به سن، جنس، تاریخچه پزشکی گذشته (فشارخون، دیابت، بیماری‌های داخلی پیشین) وضعیت لنز، یافته‌های فوندوس، بهترین حدت بینایی اصلاح شده بر اساس چارت اسنلن (Snellen) و تصحیح عینک، گردآوری شدند. بهترین حدت بینایی اصلاح شده در مقیاس لوگمار (LogMAR visual acuity) ثبت شد. براساس فلوئورسین آنژیوگرافی اولیه، بیماران در دو گروه ایسکمیک و غیرایسکمیک تقسیم بندی شدند.

بیماران مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه درمان نشده که به تازگی تشخیص داده شده بودند و ادم ماکولا ( $\geq 300 \mu\text{m}$ ) به علت انسداد ورید مرکزی شبکیه حاد (کمتر از یک ماه از شروع علائم بیماری) داشتند، وارد مطالعه شدند. نیاز به تزریق باید در درمانگاه شبکیه بیمارستان و توسط دو چشم پزشکی مورد تایید قرار می گرفت. بیماران دچار شرایط زیر در هر یک از چشم‌ها از مطالعه حذف شدند: ادم ماکولای دیابتی، دژنراسیون ماکولای مربوط به سن، انسداد ورید مرکزی شبکیه به علت شرایط انتهایی مانند پایلوپلیت، میوپی پاتولوژیک و نئوواسکولاریزاسیون کورویید. در صورتی که هر یک از درمان‌های زیر در چشم دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه یا در چشم مقابل بیمار پیش یا حین انجام مطالعه انجام شده بود، بیماران از مطالعه حذف می شدند: جراحی داخل چشمی پیشین (به جز جراحی آب مروارید دوطرفه و بدون عارضه)، هرگونه لیزر فوتوکواگولاسیون شبکیه، هرگونه تزریق چشمی (برای نمونه تزریق کورتیکواستروئید داخل ویتره یا ساب تونون).

تزریق با استفاده از سوزن ۲۷ گاژ از طریق ربع سوپروتیمپورال انجام شد. مقدار روتین "1.25mg/0.1ml" از ویال بواسیزوماب با ویژگی‌های زیر تزریق شد: [Avastin; Genentech, Inc., South San Francisco]

ایسکمی این بافت می‌شوند، وضعیت نسجی و عروقی کورویید نقشی کلیدی ایفا می‌کند.<sup>۱-۳</sup> به نظر می‌رسد که یکی از علل اصلی دژنراسیون میوپیک رتین و دژنراسیون ماکولار وابسته به سن آتروفیک، ایسکمی ناشی از آتروفی کورویید اولیه یا ثانویه باشد. همچنین در بیماری کوروییدوپاتی سروزی مرکزی، اختلالات کلی در جریان خون کوروییدی دوطرفه که سبب افزایش ضخامت کورویید و جدانشدگی سروز ماکولا می‌شود، گزارش شده است.<sup>۴-۶</sup> افزون‌براین، در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی، التهاب کورویید، فعال شدن سلول‌های گلیال و مهاجرت سلولی از شبکیه به کورویید، از موارد مطرح شده هستند.<sup>۷-۱۰</sup> این مطالعه به منظور بررسی ارزش ضخامت پایه کورویید به عنوان یک شاخص برای پاسخ بینایی و آناتومیک چشم‌های دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه به تزریق بواسیزوماب انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر (Prospective observational)، ۲۳ بیمار با انسداد ورید مرکزی شبکیه جدید درمان نشده که از بهمن ۱۳۹۵ تا تیر ۱۳۹۶ در بیمارستان فیض اصفهان ویزیت شده بودند، وارد شدند.

بیماران پس از تایید تشخیص و گذراندن معیارهای شرکت در مطالعه، پروتکل روتین درمانی در بیمارستان فیض برای ادم ماکولای مربوط به انسداد ورید مرکزی شبکیه (در ادامه گفته شده است) را دریافت کردند. بنابراین، در مطالعه همگروهی (Cohort study) حاضر، پروتکل‌های درمانی روتین بیماران دستخوش تغییر نشده است. این یک مطالعه مقایسه بین چشمی (Contra-lateral eye study) است، به این معنی که چشم سالم هر بیمار جهت مقایسه با چشم بیمار او بررسی می‌شود. در بدو تایید تشخیص بیماری توسط دو متخصص چشم، داده‌های زمینه‌ای و به همراه تصاویر فلوئورسین آنژیوگرافی چشم درگیر و OCT با عمق افزایش یافته پایه (Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography, EDI SD-OCT) دوطرفه (چشم دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه و چشم سالم مقابل) گردآوری شدند. براساس پروتکل روتین و پس از تایید ورم ماکولا، در عرض ۲۴ ساعت یک دوز تزریق بواسیزوماب داخل ویتره، انجام شد. بیماران یک و سه روز پس از تزریق برای بررسی عوارض احتمالی (اندوفتالمیت، یوئیت،

سالم مقابل در روز اول مطالعه به عنوان یک شاخص پایه برای نشان دادن شدت افزایش ضخامت کورویید در چشم بیمار نسبت ضخامت مرکز ماکولا ثانویه به اولیه، نسبت ضخامت مرکزی ماکولا در روز ۳۰ به روز اول مطالعه در چشم درگیر به عنوان یک شاخص پاسخ آناتومیک نسبت ضخامت زیر فوآی کورویید، نسبت ضخامت زیر فوآی کورویید روز ۳۰ به روز اول مطالعه در چشم درگیر به عنوان یک شاخص پاسخ آناتومیک تغییرات بهترین دید اصلاح شده در مقیاس لوگمار، تغییرات بهترین دید اصلاح شده در مقیاس لوگمار به عنوان یک شاخص پاسخ بینایی نسبت ضخامت مرکز ماکولا ثانویه به اولیه به عنوان متغیر مستقل و سایر متغیرها (تغییرات بهترین دید اصلاح شده در مقیاس لوگمار، نسبت تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا، نسبت تغییرات ضخامت مشیمیه زیر فوآ) به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شدند.

بهترین دید اصلاح شده پایه در چشم‌های دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه در مقیاس لوگمار  $0.47 \pm 0.10$  بود. ضخامت زیر فوآی کورویید در چشم‌های مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه ( $467.09 \pm 251.91$ ) بود که به طور معناداری بیشتر از چشم سالم ( $267.62 \pm 206.95$ ) بود ( $P < 0.0001$ ). به طور مشابه ضخامت مرکزی چشم پایه در چشم‌های مورد مطالعه ( $531.04 \pm 38.22 \mu m$ ) در مقایسه با چشم مقابل ( $333.30 \pm 33.59$ ) بزرگ‌تر بود ( $P < 0.0001$ ). در چشم‌های مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه، در روز ۳۰، بهترین دید اصلاح شده در مقیاس لوگمار به طور معناداری به  $0.79 \pm 0.50$  بهبود یافت ( $P < 0.0001$ ). در این چشم‌ها همچنین، ضخامت زیر فوآی کورویید به  $210.73 \pm 32.53$  کاهش یافته ( $P < 0.0001$ ) و ضخامت مرکزی ماکولا نیز به  $467.21 \pm 38.75$  تقلیل پیدا کرد ( $P < 0.0001$ ).

در چشمان مبتلا، مورفولوژی بالینی انسداد ورید مرکزی شبکیه در ۱۷ چشم غیرایسکمیک و در ۶ چشم ایسکمیک بود. در آنالیزهای ANCOVA موجود در جدول، تست‌ها در بیماران دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه غیرایسکمیک در مورد ضخامت مرکزی ماکولا معنادار بود، گرچه این آنالیزها با وجود ترند قابل فهم ظاهری، به علت کم بودن پاور آنالیز، معنادار نشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، نسبت ضخامت زیر فوآی کورویید (میانگین:  $1/22 \pm 0.19$ ) با تغییرات لوگمار ( $BCVA$ ) *Changes of best-corrected visual acuity*

[CA, USA (F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland)] تمام بیماران تحت تصویربرداری دوچشمی OCT با عمق افزایش یافته با استفاده از دستگاه Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) قرار گرفتند. ضخامت کورویید زیر فوآ (*Subfoveal choroidal thickness*) در ابتدای مطالعه و پس از ۳۰ روز با استفاده از کالیپر موجود در نرم‌افزار دستگاه اندازه‌گیری شد. در یک نقطه زیر فوآ از لایه‌ی هایپرفلکتیو لایه‌ی بروخ تا لایه‌ی هایپرفلکتیو در محل اتصال اسکلوکرووییدال، ضخامت کورویید اندازه‌گیری شد. تمام اسکن‌ها توسط دو چشم‌پزشک تفسیر شده و هرگونه اختلاف بین آن‌ها توسط یک فوق تخصص شبکیه حل شد. ضخامت مرکزی ماکولا برای تمامی بیماران با استفاده از نرم‌افزار خودکار دستگاه به شکل ترام سطری در ۲۵ خط ثبت شد. داده‌های پایه بین چشم‌های سالم و چشم دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه مورد مقایسه قرار گرفت. همچنین، متغیرهای پاسخ به درمان در چشم‌های دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه، پیش و پس از درمان با هم مقایسه شد.

این آنالیزهای مقایسه‌ای بین دو گروه بیماران ایسکمیک و غیرایسکمیک نیز تکرار شد. داده‌های توصیفی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار یا تعداد (درصد) گزارش شد. Paired sample t-test, Fisher's exact test, Independent samples t-test, Wilcoxon signed-rank و تجزیه و تحلیل کواریانس (ANCOVA) مورد استفاده قرار گرفتند. تست Spearman's correlation coefficient به منظور بررسی وابستگی مقادیر مورد استفاده قرار گرفت. تمامی تست‌ها Two tailed بوده و  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS software, version 24 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد.

## یافته‌ها

در کل ۲۳ چشم دچار انسداد ورید مرکزی شبکیه و ۲۳ چشم سالم از ۲۳ بیمار (۱۵ مرد، ۸ زن) وارد مطالعه شدند. فاصله زمانی بین شروع علائم تا تزریق  $6/73 \pm 5/55$  روز بود. برای بررسی نتایج، متغیرهای زیر در بیماران در نظر گرفته شد: نسبت ضخامت مشیمیه زیر فوآ نسبت ضخامت زیر فوآی کورویید چشم درگیر به چشم

اندوتلیوم عروقی درمان انتخابی اولیه در مبتلایان به ادم ماکولا ثانویه به انسداد ورید مرکزی شبکیه هستند.<sup>۱۰-۱۶</sup>

با توجه به ایسکمی اولیه شبکیه در انسداد ورید مرکزی شبکیه فرض بر این است که افزایش سطح فاکتور ضد رشد اندوتلیال عروقی داخل چشمی سبب افزایش نفوذپذیری عروق کوروییدی و به دنبال آن افزایش ضخامت کورویید می‌شود.<sup>۱۶-۱۸</sup> در مقابل کاهش ضخامت کوروییدی پس از درمان فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی به احتمال به دلیل کاهش نفوذپذیری عروقی بوده، به سبب کاهش سطح فاکتور ضد رشد اندوتلیال عروقی است و این کاهش ضخامت نشان از پاسخ بالینی بهتر به درمان دارد. در مقالات علمی اخیر، درمان فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی سبب کاهش ضخامت کورویید در بسیاری از بیماری‌های عروقی شبکیه مانند ادم ماکولای دیابتی و ادم وابسته به دژنراسیون ماکولار وابسته به سن شده و شدت این کاهش با مقدار پاسخ بینایی و آناتومیک (تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا) مرتبط بوده است.<sup>۹-۱۲، ۱۷</sup>

فرضیه ما در پژوهش کنونی این بود که شدت افزایش ضخامت پایه کوروییدی در ابتدای سیر انسداد ورید مرکزی شبکیه ممکن است حاکی از شدت افزایش سطح فاکتور ضد رشد اندوتلیال عروقی در چشم باشد و این موضوع می‌تواند توضیح دهد که چرا چشم‌های با ضخامت اولیه بیشتر کورویید به درمان فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی پاسخ بهتری دادند. در مقابل یک کورویید نازک حاکی از فرآیند پاتوفیزیولوژیک غیروابسته به فاکتور ضد رشد اندوتلیال عروقی را پیش‌بینی می‌کند که این روند پاسخ ضعیف‌تری به درمان فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی خواهد داشت. از آنجاکه کورویید در حفظ پرفیوژن به لایه‌های خارجی شبکیه نقش دارد و تنها منبع مبادله متابولیک برای فوآ محسوب می‌شود، کورویید ضخیم‌تر ممکن است پرفیوژن بهتری به لایه‌های خارجی شبکیه را سبب شود و در پی آن امکان دید بهتر به دنبال کاهش ادم با درمان فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی فراهم شود.<sup>۱۹-۲۱</sup> Rayess و همکاران در مطالعه‌ای بر روی پرونده بیماران انسداد ورید مرکزی شبکیه به تازگی به نتایج شبیه به نتایج مطالعه کنونی رسیده‌اند.<sup>۲۰</sup> آنان نشان دادند که چشم‌های مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه با ضخامت پایه کوروییدی بیشتری نسبت به چشم سالم مقابل داشتند، در گروه "پاسخ‌دهنده" به درمان فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی قرار گرفتند. در عوض

(میانگین:  $0/17 \pm 0/21$ ) همبستگی قوی ( $R = -0/816, P < 0/0001$ )، با نسبت ضخامت مرکز ماکولا ثانویه به اولیه (میانگین:  $0/88 \pm 0/06$ ) همبستگی متوسط ( $R = 0/519, P = 0/011$ )، و با نسبت Subfoveal choroidal thickness (SFCT)2/1 (میانگین:  $0/85 \pm 0/11$ ) همبستگی قوی ( $R = 0/916, P < 0/0001$ ) داشت. هیچ عارضه‌ای ناشی از تزریق داخل ویتره مانند اندوفتالمیت و خونریزی شبکیه‌ای طی ۳۰ روز پیگیری مشاهده نشد.

## بحث

نشان داده شد که افزایش ضخامت پایه کورویید در چشم‌های مبتلا به انسداد ورید مرکزی شبکیه نسبت به چشم سالم مقابل، با بهبود بیشتر بینایی و آناتومیکی در روز ۳۰ همراهی دارد. همچنین نتایج پژوهش کنونی با نتایج پژوهش‌های پیشین مبنی بر افزایش اولیه ضخامت کورویید در سیر انسداد ورید مرکزی شبکیه منطبق است.<sup>۱۱، ۱۲</sup> کشف این نکته که ضخامت پایه کورویید در ابتدای سیر انسداد ورید مرکزی شبکیه افزایش می‌یابد شگفت‌انگیز نیست چراکه به خوبی می‌دانیم که کورویید به شدت به فاکتور VEGF واکنش‌پذیر بوده و تحت اثر آن نفوذپذیرتر می‌شود.<sup>۹-۱۱، ۱۵، ۱۶</sup> پس از گزارش اولیه توسط Spaide و همکارانش در استفاده از OCT با عمق افزایش یافته جهت بررسی کورویید، مطالعات متعددی وضعیت ضخامت کورویید را در بیماری‌های مختلف شبکیه توصیف کردند.<sup>۱۰-۱۲</sup> با توجه به شواهد موجود و امکاناتی که در دهه گذشته در عرصه تصویربرداری کورویید فراهم آمده، مطالعاتی در زمینه پایش وضعیت کورویید در بیماری‌های متنوع ویتورینال انجام شده است. در این عرصه، بر روی بیماری‌های ورم ماکولای دیابتی و ورم ماکولای مرتبط با دژنراسیون ماکولار وابسته به سن از نوع Wet بررسی‌های جامعی انجام شده و حتی تغییرات و پاسخ نسج کورویید در این گونه بیماری‌ها به درمان‌های ضد فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی مورد بررسی قرار گرفته است. به طور خلاصه نشان داده شده است که ضخامت اولیه بالاتر کورویید در ابتدای سیر بیماری‌های ورم ماکولای دیابتی و ورم ماکولای مرتبط با ماکولار وابسته به سن از نوع Wet، با پاسخ بهتر آناتومیکی و بینایی به داروهای فاکتور ضد رشد اندوتلیوم عروقی مانند بواسیزوماب همراه بوده است.<sup>۹، ۱۷</sup> فاکتور ضد رشد



## Baseline subfoveal choroidal thickness as an indicator for bevacizumab outcomes in central retinal vein occlusion

Ali Salehi M.D.<sup>1,2</sup>  
 Mohammad-Ali Abtahi M.D.<sup>1,2</sup>  
 Seyed-Hossein Abtahi M.D.<sup>1,2</sup>  
 Hasan Razmjou M.D.<sup>1,2\*</sup>  
 Mohammad Tohidi M.D.<sup>1,2</sup>  
 Mojtaba Akbari Ph.D.<sup>3</sup>  
 Hamidreza Jahanbani-Ardakani M.D.<sup>4</sup>

1- Eye Research Center, Feiz Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
 2- Department of Ophthalmology, Feiz Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
 3- Department of Epidemiology, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.  
 4- Isfahan Medical Students Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

\* Corresponding author: Feiz Hospital, Qods Sq., Isfahan, Iran.  
 Tel: +98 31 34450016  
 E-mail: hasan\_razmjou@yahoo.com

### Abstract

Received: 24 Jan. 2019 Revised: 31 Jan. 2019 Accepted: 12 Aug. 2019 Available online: 22 Aug. 2019

**Background:** Retinal vein occlusions are one of the most common form of retinal vascular disorders and could lead to vision loss due to macular edema, macular ischemia and sequelae from neovascularization. Anti-venous endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment is the choice strategy of treatment for patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO). There is an evidence of body with the controversies regarding increment of choroidal thickness in CRVO condition. The current study was designed to determine whether baseline subfoveal choroidal thickness may be an indicator for visual and anatomical outcome of bevacizumab in patients with CRVO macular edema.

**Methods:** This study was a prospective clinical cohort study that enrolled in 23 new cases of treatment-naïve central retinal vein occlusion (CRVO) from February to July 2017 who were visited in Feiz Eye Hospital, Isfahan, Iran. Patients received a single injection of bevacizumab and were followed for 30 days. Ratio of subfoveal choroidal thickness (SFCT) was measured using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography (EDI-OCT). Ratio of SFCT of the CRVO eye to the fellow healthy eye ( $SFCT^{1/F}$ ) was taken as independent variable. Changes of best-corrected visual acuity (BCVA) in LogMAR ( $\Delta BCVA$ , functional response) and secondary to baseline central macular thickness ratio ( $CMT^{2/1}$ , anatomical response) in the CRVO eyes were taken for comparative and correlative analytics.

**Results:** A total of 46 eyes from 23 patients with the mean age of  $64.60 \pm 10.19$  years were included in this study. Baseline SFCT was higher in CRVO eyes ( $251.91 \pm 46.09 \mu m$ ) in comparison to the fellow eye ( $206.95 \pm 26.62$ ,  $P < 0.0001$ ). Also central macular thickness in CRVO eyes were significantly higher in CRVO eyes in comparison with fellow eye ( $531.04 \pm 38.22$  vs  $303.30 \pm 33.59$ , respectively,  $P < 0.05$ ).  $SFCT^{1/F}$ , correlated moderately with anatomical ( $CMT^{2/1}$ ) and strongly with functional response ( $\Delta BCVA$ ).

**Conclusion:** Bilateral evaluation of SFCT by EDI-OCT in all newly diagnosed CRVO cases is recommended to determine if there is a relative increase in choroidal thickness. This may help predict short-term response to anti-VEGF therapy.

**Keywords:** bevacizumab, choroid, cohort studies, endothelial growth factors, intravitreal injections, optical coherence tomography, retinal vein occlusion, visual acuity.