

فعالية حقن Bevacizumab داخل الزجاجي مع أو بدون Triamcinolone Acetonide في علاج وذمة اللطخة الصفراء السكرية

د. يوسف سليمان*

د. قحطان جلول*

روني منلا محمد**

(تاريخ الإيداع 29 / 11 / 2020. قُبل للنشر في 3 / 1 / 2021)

□ ملخص □

الهدف: دراسة تأثير Bevacizumab 2.5mg حقنا ضمن الزجاجي Intravitreal IV لوحده أو Bevacizumab 1.25 mg مع Triamcinolone Acetonide 2mg على سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية DME.

المرضى و طرائق البحث: تم إجراء دراسة مقارنة Comparative study على 61 عين (36 عين تم حقنها IVB، و 25 عين تم حقنها IVB + IVTA)، تم متابعة المرضى خلال الأسابيع 4,8,12، تم خلالها قياس سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT وأفضل قدرة بصرية مصححة BCVA والضغط داخل المقلة IOP.

النتائج: متوسط انخفاض سماكة اللطخة الصفراء هام إحصائياً في كل من مجموعتي الدراسة خلال مراحل المتابعة ($P<0.001$)، بالمقارنة بين المجموعتين كان هذا الانخفاض أكثر أهمية إحصائية في مجموعة العلاج المشترك IVB + IVTA عند الأسبوع 4 من المتابعة ($P<0.05$). التحسن في أفضل قدرة بصرية مصححة كان هاماً إحصائياً عند كل من مجموعتي الدراسة خلال مراحل المتابعة ($P<0.001$)، ولكن لم تكن القروقات في هذا التحسن بين مجموعتي الدراسة ذات دلالة إحصائية هامة خلال مراحل المتابعة $P>0.05$. بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة كان إجمالي عدد الحقن أقل في مجموعة العلاج المشترك IVB + IVTA وكان هذا الاختلاف ذو دلالة إحصائية هامة ($P=0.0045$). أظهر مريض واحد ازدياد في ضغط العين <21 ملم زئبقي عولج بمضادات الزرق الدوائية.

الخلاصة: حقن Bevacizumab 2.5mg لوحده أو Bevacizumab 1.25 mg مع Triamcinolone Acetonide 2mg له تأثير هام في إنقاص سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT عند مرضى وذمة اللطخة السكرية، وقد يكون هذا التأثير أهم في المرحلة الباكرة عند حقن IVB + IVTA، أفضل قدرة بصرية مصححة تحسنت بشكل متماثل عند حقن Bevacizumab لوحده أو مع Triamcinolone Acetonide 2mg. العلاج المشترك قد يقلل من عدد الحقن. لم تشاهد تأثيرات جانبية هامة ناتجة عن الحقن داخل الزجاجي خلال هذه الدراسة.

الكلمات المفتاحية: وذمة اللطخة الصفراء السكرية، سماكة اللطخة الصفراء المركزية، أفضل قدرة بصرية مصححة.

* أستاذ - قسم أمراض العين وجراحاتها، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم أمراض العين وجراحاتها، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

The Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab with or without Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema Treatment

Dr. Yusuf Suleiman*
Dr. Kahtan Jalloul*
Rooni Menla Mohammed**

(Received 29 / 11 / 2020. Accepted 3 / 1 / 2021)

□ ABSTRACT □

Purpose To study effectiveness of Intravitreal Bevacizumab 2.5mg IVB alone or Bevacizumab 1.25mg in combination with 2 mg Triamcinolone Acetonide IVTA in center-involved diabetic macular edema.

Patients and methods: 61 eyes enrolled in this prospective, non-randomized, comparative study (36 eyes were injected with IVB, 25 eyes were injected with IVTA + IVB). Evaluation of best-corrected visual acuity BCVA, central macular thickness CMT, and intraocular pressure IOP was conducted at 4,8,12 weeks after treatment.

Results: Significant CMT reduction was observed in each group along the follow-up period ($P < 0.001$). The mean reduction of CMT was more significant in combination IVTA + IVB at 4 weeks ($P < 0.05$). Significant BCVA improvement was observed each group along the follow-up period ($P < 0.001$). BCVA changes between two groups were not significant different at follow-up period ($P > 0.05$). The number of injections was significantly lower in IVTA + IVB group than IVB group ($P = 0.0045$). One patient developed IOP raised more than 21 mmHg, which were treated with anti glaucoma medications.

Conclusion: Bevacizumab 2.5mg Intravitreal injection alone or Bevacizumab 1.25mg in combination with 2 mg Triamcinolone Acetonide had significantly reduced CMT, and this effect was more significant in combination term at short term. Although treatment in both terms had significantly improved BCVA at all follow-up period with no differentiation between the two groups. The combination therapy may reduce the number of injections. Intravitreal injections were not accompanied with significant IOP increas.

Key words: Central macular thickness CMT, best-corrected visual acuity BCVA, diabetic macular edema DME.

* Professor - Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.
** Postgraduate Student (MSc) - Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

المقدمة:

- يعتبر اعتلال الشبكية السكري واحدا من أكثر أمراض العين المهددة للبصر في كل أنحاء العالم. [1,2]
- وذمة اللطخة الصفراء السكرية Diabetic Macular Edema DME هي أحد تظاهرات هذا المرض، الذي يتسبب في فقدان الرؤية المركزية ويؤثر بشكل مهم على نوعية حياة المريض.
- نسبة انتشار وذمة اللطخة الصفراء السكرية هي 3.8 % إلى 23.8 % من مرضى السكري وفق دراسات متعددة. العديد من المرضى يكونون غير مشخصين بسبب قلة الوعي ونقص برامج مسح اعتلال الشبكية السكري في بعض المجتمعات. [3,4]
- توجد العديد من الطرق العلاجية لعلاج وذمة اللطخة الصفراء السكرية DME، حيث كان يعتبر التخثير الضوئي بالليزر الخيار العلاجي الأول لسنوات عديدة، والآلية المقترحة هي تحسين أكسجة الظهارة المصطبغة الشبكية RPE والشبكية الخارجية، أظهر مركز الدراسة المبكرة لاعتلال الشبكية السكري ETDRS أن التخثير الضوئي بالليزر ينقص متوسط فقدان القدرة البصرية بنسبة 50 %، بينما تتحسن القدرة البصرية فقط في 17 % من العيون المعالجة و فقط 3 % سجلوا تحسن بمقدار 3 سطور في القدرة البصرية. [5,6]
- الآثار الجانبية وتحدد استخدام الليزر وتطور العلاج الدوائي حقنا ضمن الزجاجي أعاد فهم علاج وذمة اللطخة الصفراء السكرية في السنوات الأخيرة.
- تم التحقق من فعالية وأمان العلاج بالستيروئيدات ومضادات عوامل النمو البطانية الوعائية Anti - VEGF حقنا ضمن الزجاجي ضمن دراسات سريرية مختلفة. [7,8]
- لوحظ ارتفاع مستويات عوامل النمو البطانية الوعائية VEGFs عند مرضى السكري مع وذمة اللطخة الصفراء [9]، وتؤثر مضادات عوامل النمو البطانية الوعائية على بروتينات البطانة الوعائية وبالتالي تنقص من النفوذية الوعائية. [10]
- الستيروئيدات تستطيع أن تنقص من سماكة الشبكية عبر آليات مختلفة مثل إنقاص النفوذية الوعائية، التقليل من انكسار الحاجز الدموي الشبكي، وتثبيط العوامل الالتهابية. [7,9,10]
- Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab هي أدوية مضادة لعوامل النمو البطانة الوعائية، وان التكلفة القليلة والتوافر والفعالية المشابهة ل Bevacizumab مقارنة بالأنواع الأخرى لمضادات عوامل النمو البطانية الوعائية جعلت منه خيار علاجي مهم في العديد من الدول.
- تم تقييم فعالية حقن الستيروئيدات ومنها التريام سينلون Triamcinolone Acetonide في العديد من الدراسات في علاج وذمة اللطخة الصفراء السكرية [12]. لكن الجرعة المناسبة، مدة العلاج، عدد الحقن، فعالية المزج بين

أكثر من دواء والآثار الجانبية لها على الشبكية هي من الأسئلة التي لم يتم الإجابة عليها بشكل واضح على الرغم من الانتشار الواسع لهذه الأدوية.

- ارتفاع الضغط داخل المقلة Intra Ocular Pressure IOP وتشكل الساد، يعتبران من الآثار الجانبية الرئيسية لحقن الستيروئيدات ضمن الزجاجي، والتي تبدو أنها متعلقة بالتركيز العلاجي المستخدم. [13]

- حيث تم ملاحظة أن تطبيق تركيز أقل من 4 ملغ من التريام سينلون حقنا ضمن الزجاجي IVT له آثار جانبية أقل من التراكيز الأعلى المطبقة في العلاج. [13]

- في هذه الدراسة سوف نقوم بمقارنة فعالية وأمان Bevacizumab 2.5mg لوحده أو Bevacizumab 1.25 mg مع Triamcinolone Acetonide 2mg في تحسين سماكة اللطخة الصفراء المركزية والقدرة البصرية عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية ، وتأثيرها في ارتفاع الضغط داخل المقلة.

أهمية البحث:

- اعتلال الشبكية السكري هو الاختلاط الأكثر شيوعاً للداء السكري، ويعتبر السبب الرئيسي لفقد الرؤية والعمى في المجتمعات الصناعية. [14]

- تعتبر وذمة اللطخة الصفراء السكرية السبب الرئيسي لفقد الرؤية عند مرضى السكري، حيث تؤثر على 30% ممن لديهم المرض لأكثر من 20 سنة. [15]

- وتستمر لتصبح مرض مزمن من النادر تراجعاً عفوياً، وإن لم يعالج، فإن 25% إلى 30% من المرضى سوف يعانون من تدني رؤية شديد، وحتى العديد منهم من العمى. [5]

- أظهرت العديد من الدراسات أن تشكل وذمة اللطخة قد تحدث بسبب عوامل التهابية مثل IL-6 ، VEGF التي بدورها تزيد من رشح السوائل وبالتالي زيادة شدة الوذمة بازدياد تراكيز عوامل النمو البطانية الوعائية في الجسم الزجاجي. [16,17]

- لذا تم التوجه إلى العلاج بحقن مضادات عوامل نمو البطانة الوعائية والستيروئيدات داخل الزجاجي.

- ولذلك تأتي هذه الدراسة لتحديد فعالية وأمان حقن Bevacizumab ضمن الزجاجي مع أو بدون Triamcinolone Acetonide لعلاج وذمة اللطخة الصفراء السكرية.

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي:

دراسة تأثير Bevacizumab 2.5mg حقنا ضمن الزجاجي لوحده أو Bevacizumab 1.25 mg مع Triamcinolone Acetonide 2mg على سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية DME.

الأهداف الثانوية:

- تقييم أفضل قدرة بصرية مصححة بعد الحقن.
- تقييم العلاقة بين الحقن داخل الزجاجي وارتفاع الضغط داخل العين.
- تقييم العلاقة بين المادة الدوائية المحقونة وعدد الحقن خلال فترة المتابعة.

المرضى وطرائق البحث:

- تصميم الدراسة: Comparative study (prospective)
- مكان وزمان الدراسة: عينة من المرضى اللذين راجعوا العيادة العينية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام 2019 بعد أخذ الموافقة المستنيرة.
- حجم العينة: 61 مريض (40 عين)
- معايير الإدخال: مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية المشخصين بالفحص عبر المصباح الشقي حسب تصنيف ETDRS لتصنيف وذمة اللطخة الصفراء الهامة سريريا CSME، أو عبر جهاز التصوير التوافقي المقطعي البصري OCT بحيث تكون سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT < 300 ميكرون مترافق مع تدني قدرة بصرية بسبب الوذمة > 10/7.
- معايير الاستبعاد:

- وذمة اللطخة الصفراء لأسباب غير اعتلال الشبكية السكري.
- وجود شد على اللطخة الصفراء (غشاء فوق شبكي ERM - VMT)
- جراحة الساد في حال كانت مجراة خلال أقل من 3 أشهر من الحقن.
- سوابق حقن داخل الزجاجي أو تحت التينون.
- جراحة قطع زجاجي سابقة.

- تخثير ضوئي بالليزر للشبكية خلال أقل من 3 أشهر.

- اعتلال شبكية سكري تكاثري فعال.

- استخدام الستيروئيدات القموية خلال أقل من 30 يوم من الحقن.

• الفحوصات العينية قبل الحقن:

- أفضل قدرة بصرية مصححة: تم أخذ القدرة البصرية VA وإجراء التصحيح اللازم لتحقيق أفضل قدرة بصرية لدى المريض، وتسجيل القيم المسجلة بحسب عدد الأسطر المحققة من 10.

- فحص الأقسام الأمامية للعين عبر المصباح الشقي.

- تنظير قعر العين وفحص الأجزاء الخلفية للعين بعد توسيع الحدقة الدوائي.

- قياس سماكة اللطخة الصفراء المركزية: عبر جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري Spectral domain Optical coherence tomography (SD-OCT)، حيث تم قياس سماكة اللطخة الصفراء المركزية ضمن دائرة 3.5 ملم مركزة على نقطة التثبيت، وتم أخذ السماكة المسجلة على الخريطة ضمن دائرة 1 ملم مركزة على مركز اللطخة.

- قياس ضغط العين: تم قياس الضغط داخل المقلة عبر جهاز غولدمان التماسي Goldman applanation tonometry.

- تم أيضا قياس سكر الدم لدى المرضى، بالإضافة إلى الخضاب الغلوكوزي HbA1c.

• بروتوكول الحقن داخل الزجاجي المعتمد:

يتم تحضير المريض وفحصه جيدا قبل الحقن، من الضروري التأكد من عدم وجود أي التهاب عيني وعلاجه في حال وجوده، بالإضافة إلى إيقاف الأدوية المميعة للدم.

بعد تحديد العين المراد حقنها، يتم تقطير مخدر موضعي، ثم تعقيم العين والأنسجة المحيطة وغسل الملتحمة باليودينون 5% Povidone iodine .

يتم استخدام إبرة قياسها 27-30g وطولها نصف أنش، يتم الحقن على مسافة 4 ملم من الحوف عند المريض ذو العدسة الطبيعية و3.5 ملم في حال العدسة الصناعية، يتم القياس باستخدام الفرجار.

يتم حقن العين إما بال Bevacizumab 2.5mg/0.1ml لوحده أو بالعلاج المشترك Bevacizumab 1.25mg/0.05ml + Triamcinolone acetonide 2mg/0.05ml

• الفحوصات العينية بعد الحقن:

- يتم التأكد بعد الحقن مباشرة من ضغط العين بالجرس الإصبعي بالإضافة إلى اختبار رؤية المريض من حيث عد الأصابع أو حركة اليد على الأقل، لنفي انسداد الشريان الشبكي المركزي.
- تتم المراجعة أول يومين بعد الحقن للتأكد من عدم وجود رد فعل التهابي.
- المراجعات اللاحقة تتم بعد 4 و 8 و 12 أسبوع، يتم خلالها:
- قياس سماكة اللطخة الصفراء المركزية، أفضل قدرة بصرية مصححة، قياس الضغط داخل المقلة.
- تم إعادة الحقن في حال بقاء الوذمة بشكل كبير والقدرة البصرية أقل من سبعة أسطر، تم أخذ قرار إعادة الحقن من قبل الأخصائي المعالج.

المسألة الأخلاقية:

تم الحصول على موافقة مستنيرة خطية من جميع المرضى المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين) كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين.

الدراسة الإحصائية Statistical Study :

إحصاء وصفي Description Statistical :

سيتم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بالمتوسط الحسابي $\pm SD$.

سيتم التعبير عن المتغيرات النوعية qualitative بالنسب المئوية.

إحصاء استدلالي Inferential Statistical

اختبار (Repeated measures Anova) لقياس فروقات متوسطات العلاج خلال الأوقات المتعددة.

اختبار (Independent T Student) لدراسة فروقات متوسطات سماكة اللطخة المركزية بين المجموعتين

تحليل القياسات المتكررة الأحادية One way repeated measures analysis of variance لمقارنة متوسطات سماكة اللطخة المركزية عند أزمنة متتابعة.

تعتبر النتائج هامة إحصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

اختبار (chi-square) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية.

اعتماد البرنامج (IBM SPSS statistics) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج:

توزيع العينة:

شارك في الدراسة 40 مريضاً (61 عين)، تم توزيع المرضى ضمن مجموعتين، المجموعة الأولى 25 عين تم حقنها IVTA + IVB (13 ذكور، 12 إناث)، والمجموعة الثانية 36 عين تم حقنها IVB فقط (21 ذكور، 15 إناث)، من المرضى المراجعين العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2019-2020. تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 45 إلى 87 سنة وبلغ متوسط أعمارهم 59.75 ± 7.8 سنة، حيث كان متوسط أعمار مرضى المجموعة الأولى 59 ± 11.3 ، والمجموعة الثانية 61 ± 13.5 . - نلاحظ من الجدول أن الفروق بين متوسطات الأعمار، الجنس، نسبة الخضاب الغلوكوزي HbA1c، أفضل قدرة بصرية مصححة BCVA، سماكة اللبخة الصفراء المركزية CMT وضغط العين، ووجود عدسة صناعية IOL، لم تكن هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة.

جدول 1: توزيع عينة الدراسة

P-value	IVB	IVB + IVTA	
N.S	61.3 ± 13.5	59 ± 11.3	العمر (بالسنة)
N.S	22:14	13:12	الجنس (ذكر:أنثى)
N.S	7.63 ± 1.6	7.25 ± 1.03	HbA1c
N.S	442 ± 118	454 ± 121	CMT (ميكرون)
N.S	2.03 ± 1.2	2.25 ± 1.067	BCVA (بالأسطر)
N.S	12.55 ± 1.5	12.41 ± 1.24	IOP (ملم زئبقي)
N.S	66.67%	72%	عدسة صناعية Pseudophakic

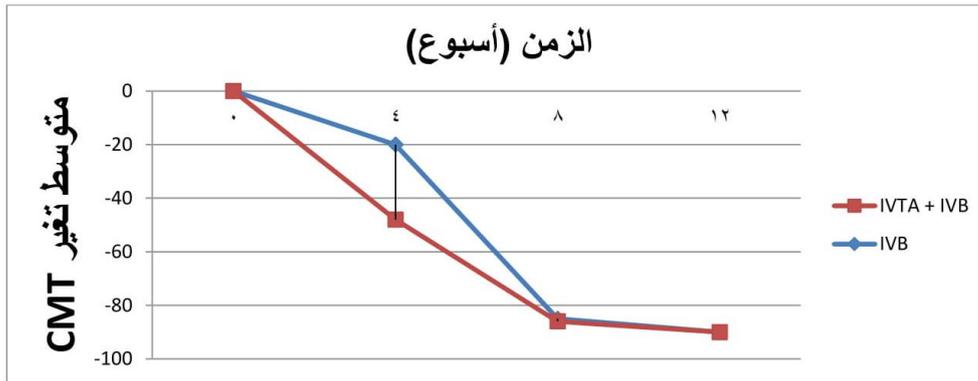
- استبعد من الدراسة أثناء فترات متفاوتة خلال المتابعة 5 عيون من المجموعة الأولى (IVTA+IVB) (3 عيون احتاجت إلى جلسات ليزر للشبكية ومريض وذمة ثنائية الجانب لم يستمر بالمتابعة اللاحقة)، و 4 عيون من المجموعة الثانية (IVB) (2 احتاجت جلسات ليزر، و 2 لم تستمر بالمتابعة اللاحقة).

قياس سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT بعد الحقن خلال مراحل الدراسة:

نلاحظ أن قيم متوسطات سماكة اللطخة الصفراء عند مرضى كلا المجموعتين انخفضت عن القيم الأساسية وكان هذا الانخفاض هام إحصائياً ضمن المجموعة الواحدة في كلا المجموعتين ($P<0.001$). بالمقارنة بين المجموعتين نلاحظ أن مقدار الانخفاض في سماكة اللطخة عند الأسبوع 4 من الحقن كان أكبر في المجموعة الأولى ($P<0.05$)، بينما لم تكن الفروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين عن الأسبوع 8 و 12.

جدول 2 : متوسطات سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT ومقدار التغير عن السماكة الأساسية بعد 4، 8، 12 أسبوع من الحقن في مجموعتي الدراسة

الزمن أسبوع	متوسط السماكات	المتوسط الحسابي \pm SD ميكرون	المتوسط الحسابي \pm SD ميكرون	IVB
قبل الحقن	متوسط السماكات	454 \pm 121	442 \pm 118	
الأسبوع 4	متوسط السماكات	401 \pm 99	420 \pm 113	
	متوسط التغير	-48 \pm 41	-20 \pm 22	
	P-value	0.001>	0.001>	
الأسبوع 8	متوسط السماكات	372 \pm 75	385 \pm 80	
	متوسط التغير	-82 \pm 70	-75 \pm 77	
	P-value	0.001>	0.001>	
الأسبوع 12	متوسط السماكات	381 \pm 78	377 \pm 71	
	متوسط التغير	-90 \pm 100	-92 \pm 101	
	P-value	0.001>	0.001>	



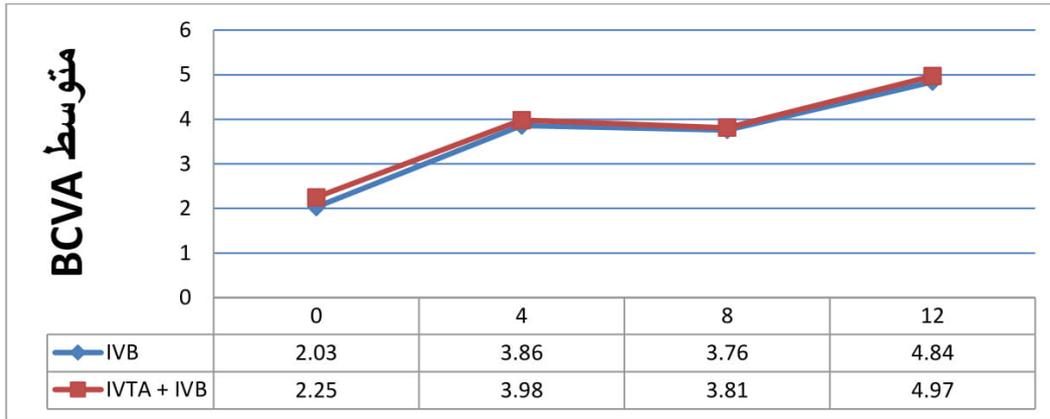
الشكل 13 : مخطط بياني يظهر متوسط تغير سماكة اللوحة الصفراء المركزية CMT عن القيم الأساسية خلال مراحل المتابعة في المجموعتين

أفضل قدرة بصرية مصححة BCVA بعد الحقن في المجموعتين خلال كل مراحل الدراسة:

نلاحظ أن التحسن في القدرة البصرية كان هاماً إحصائياً في كل من المجموعتين ($P < 0.001$) ، لكن عند المقارنة بين المجموعتين لم نلاحظ أية فروقات هامة إحصائياً $P > 5\%$.

جدول 3 : متوسطات أفضل قدرة بصرية مصححة BCVA ومقدار التغير عن القيمة الأساسية بعد 4، 8، 12 أسبوع من الحقن في مجموعتي الدراسة

الزمن أسبوع	متوسط BCVA (سطر)	متوسط التغير	P-value
قبل الحقن	2.25 ± 1.067	2.03 ± 1.2	
الأسبوع 4	3.98 ± 1.89	3.86 ± 1.83	0.001>
الأسبوع 8	3.81 ± 1.75	1.85 ± 0.87	0.001>
الأسبوع 12	4.97 ± 2.01	3.8 ± 0.98	0.001>



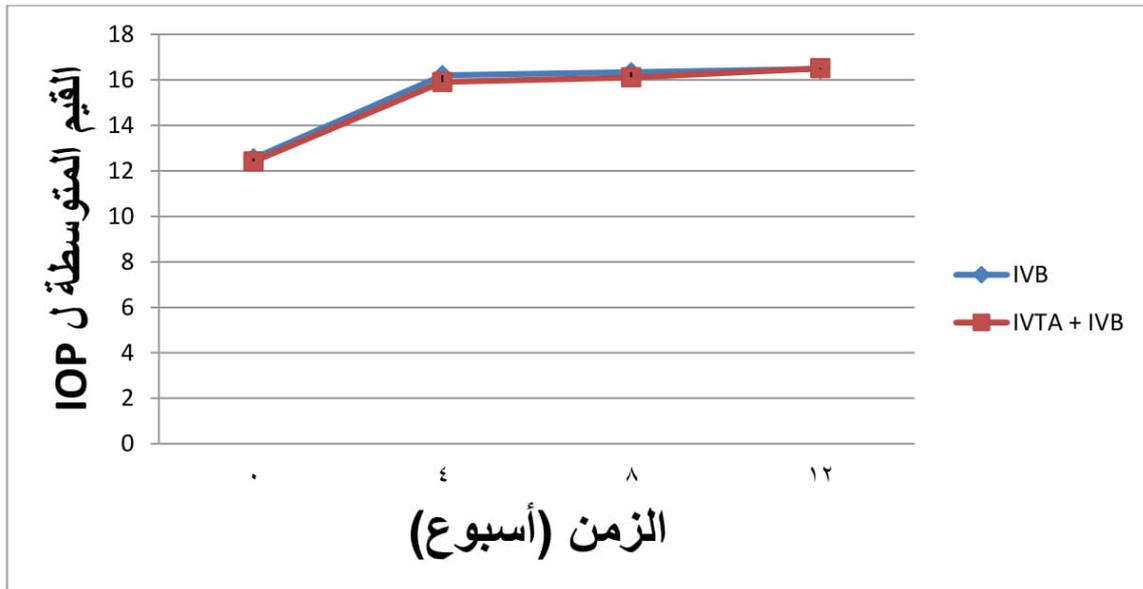
الشكل 14 : مخطط بياني يظهر متوسط تغير أفضل قدرة بصرية مصححة BCVA عن القيم الأساسية خلال مراحل المتابعة في المجموعتين.

العلاقة بين نوع الحقن ضمن الزجاجي والضغط داخل المقلة IOP في مجموعتي الدراسة:

نلاحظ أن الحقن داخل الزجاجي في كلتا المجموعتين ترافق بازدياد الضغط داخل المقلة في مراحل المتابعة بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ضمن المجموعة الواحدة سواء للمجموعة الأولى أو المجموعة الثانية وكان الارتفاع بنفس السوية في المجموعتين إلا أنه بين المجموعتين في مختلف مراحل المتابعة لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

جدول 4: متوسط قيم الضغط داخل المقلة IOP خلال مراحل المتابعة عند مجموعتي الدراسة.

P-value	IVB ملم زئبقي	IVTA + IVB ملم زئبقي	الأزمنة (أسبوع)
N.S	12.55 ± 1.5	12.41 ± 1.24	0
N.S	16.21 ± 1.94	15.91 ± 2.32	4
N.S	16.34 ± 2.8	16.11 ± 1.88	8
N.S	16.48 ± 2.23	16.51 ± 2.89	12



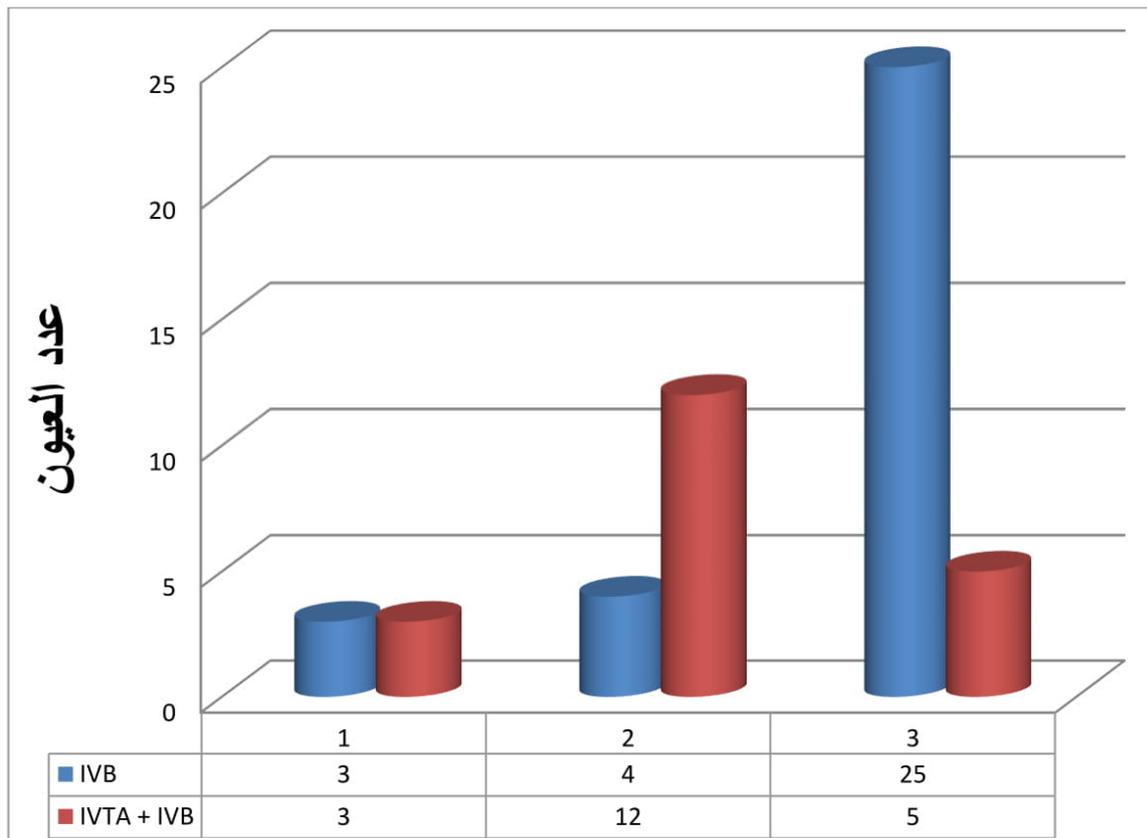
الشكل 15: مخطط بياني يظهر تغيرات متوسط قيم الضغط داخل المقلة IOP خلال مراحل المتابعة عند مجموعتي الدراسة.

العلاقة بين نوع الحقن ضمن الزجاجي وعدد الحقن في مجموعتي الدراسة:

نلاحظ أن في المجموعة الأولى التي حقنت IVTA + IVB: 5 عيون احتاجت إلى 3 حقن 25%، 3 عيون إلى حقنة واحدة 15%، و 12 عين إلى حقنتين 60%.

أما في المجموعة الثانية التي حقنت IVB فقط: 25 عين احتاجت إلى 3 حقن 78.125%، 3 عيون إلى حقنة واحدة 9.38%، 4 عيون احتاجت إلى حقنتين 12.5%.

نلاحظ أن غالبية المرضى ضمن المجموعة الأولى في كلتا المجموعتين احتاجوا إلى حقنتين عند نهاية مرحلة المتابعة، بينما غالبية العيون ضمن المجموعة الثانية احتاجت إلى 3 حقن عند نهاية مرحلة المتابعة، كانت الفروقات بين المجموعتين بالنسبة لعدد الحقن ذات دلالة هامة إحصائياً $P=0.00457$.



الشكل 16: مخطط ترسميمي يظهر عدد الحقن خلال مراحل المتابعة عند كل من مجموعتي الدراسة

المناقشة:

وجدت هذه الدراسة أن سماكة اللطخة الصفراء المركزية انخفضت بشكل هام عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء المركزية المعالجين بال Bevacizumab حقنا ضمن الزجاجي IVB مع أو بدون Triamcinolone Acetonide خلال جميع مراحل المتابعة (الأسابيع 4-8-12).

- و هذه النتيجة تتفق مع النتائج التي وصل إليها كل من (Riazi-Esfahani et al. , 2017) و (Leonardo et al. , 2012) في دراساتهم.

- حيث أنه في الدراسة التي أجراها (Riazi-Esfahani et al. , 2017) [18] في جامعة العلوم الطبية/طهران، تم مقارنة فعالية حقن Bevacizumab 1.25mg ضمن الزجاجي مع أو بدون Triamcinolone Acetonide 1mg، وذلك عند 46 مريض لديهم وذمة لطفة صفراء سكرية هامة سريرياً، حيث وجدوا أن انخفاض في سماكة اللطخة الصفراء المركزية عند جميع مراحل المتابعة 2,4,8,12,24 أسبوع كان ذو دلالة إحصائية هامة.

- وفي دراسة (Leonardo et al. , 2012) [19] التي أجراها على 22 عين ل 11 مريض في جامعة فيدرال /جوياس/ البرازيل، تم مقارنة تأثير Bevacizumab 1.25mg حقنا ضمن الزجاجي مع Triamcinolone Acetonide 4mg لوحده، على سماكة اللطخة الصفراء المركزية DME، حيث وجدوا أن لكلا الدوائين فعالية ملحوظة في إنقاص سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT عند الأسبوع 4 و 12.

- وتفسر هذه النتائج بالآلية المفسرة لتشكيل وذمة اللطخة الصفراء السكرية DME، حيث أظهرت دراسات متعددة تدخل العديد من العوامل الالتهابية بالإضافة لعوامل النمو البطانية الوعائية VEGFs (Petal et al.2008, .Funatsu et al.2008).

- ولكن في دراسة أجراها (Song et al.2011) [20] على 58 عين ل 35 مريض في جامعة كوزين / بوسان / كوريا الجنوبية، حيث قارن تأثير Bevacizumab 1.25mg مع Triamcinolone Acetonide 4mg، عند مرضى وذمة لطخة صفراء سكرية DME، حيث وجد أن التريام سنلون أنقص من سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT بينما لم يكن تأثير Bevacizumab هاما إحصائيا عند الأسابيع 6,8,12، حيث فسر ذلك بأن أخذ جرعات متعددة من Bevacizumab للحقن قد يؤدي إلى تغيير بنية أضداد عوامل النمو البطانية الوعائية Anti-VEGFs، حيث أن الحقن المعدة مسبقا والمحفوظة ضمن درجة حرارة 4 c قد تحافظ على فعاليتها على مدى 3 أسابيع دون تغيير. [21,22]

- كما أظهرت هذه الدراسة أن انخفاض سماكة اللطخة الصفراء يكون بشكل أكبر عند حقن Bevacizumab مع Triamcinolone Acetonide عما هي عليه عند حقن Bevacizumab لوحده الأسبوع الرابع ولكن هذا التأثير كان عابرا، حيث أنه عند الأسبوع 4 و 8 لم يكن هناك فروقات هامة بين المجموعتين، وهذا يتفق مع دراسة (Riazi- Triamcinolone مع Bevacizumab 1.25mg [18]، حيث وجد أن المزج بين Bevacizumab 1.25mg مع Acetonide 1mg كان له قدرة أكبر في إنقاص سماكة اللطخة الصفراء المركزية عند الأسبوع 2 و 4 مقارنة مع حقن Bevacizumab 1.25mg لوحده عند الأسبوع 2 و 4 ولم يستمر هذا التأثير عند بقية مراحل المتابعة.

- وهذا ما أكدته دراسة (Ahmadieh et al.2007) [23]، أن إضافة التريام سينولون ل Bevacizumab له تأثير إضافي في إنقاص سماكة اللطخة عند الأسبوع 6.

- وقد يفسر ذلك بتداخل الآلية الامراضية عند بعض المرضى بين عوامل النمو البطانية الوعائية VEGFs والعوامل الالتهابية عند بعض المرضى، حيث أن الستيروئيدات تؤثر بالإضافة على VEGFs، فهي تؤثر أيضا على النفوذية الوعائية والسيتوكينات الالتهابية خاصة في الودمات المزمنة. [24]

- وقد يعزى التأثير العابر إلى أن التركيز المستخدم في دراستنا هو 2 ملغ، حيث وجد (Massin et al.2004)[25] أن تأثير التريام سنلون قد يدوم لمدة 3 أشهر لكن عند تركيز 4 ملغ أو أكثر.

- وقد يكون هذا التأثير السريع في إنقاص سماكة اللطخة عند حقن IVTA + IVB مفيدا في العديد من الحالات، مثل الوذمات الشديدة المهدة بالانتقاب حيث يكون الهدف الرئيسي للعلاج هو عدم حدوث ثقب لطفة وبالتالي عدم تعريض المريض إلى عملية قطع زجاجي خلفي لعلاج الثقب، كما يكون مفيدا في المرضى الذين يكونون بحاجة إلى تدخل جراحي إسعافي داخل المقلة أو إلى جلسات تخثير ضوئي شامل بالليزر Pan retinal Photocoagulation (PRP).

- وهذا ما أكد عليه ((Paccola et al.2008) [27] و (Yilmaz et al.2015) [26])، حيث وصل إلى أن إضافة التريام سنلون له تأثير أقوى في خفض سماكة اللطخة من حقن IVB لوحده.

أما فيما يتعلق بأفضل قدرة بصرية مصححة BCVA، حيث وجدت الدراسة أن التحسن في القدرة البصرية كانت ذو دلالة إحصائية هامة عند حقن Bevacizumab 1.25mg لوحده أو مع Triamcinolone Acetonide 2mg، حيث تحسنت القدرة البصرية سطرين أو أكثر تقريبا في كلا المجموعتين عند الأسبوع 4، بينما عند الأسبوع 8 انخفضت القدرة البصرية قليلا إلى تحسن بين سطر إلى سطرين في كلا المجموعتين لكن بقي ذو دلالة هامة إحصائيا بالمقارنة مع القدرة البصرية قبل الحقن، وعند الأسبوع 8 وصل التحسن ال 3 أسطر أو أكثر تقريبا في كلا المجموعتين، ولكن لم تكن الفروقات بين المجموعتين هامة إحصائياً.

- وهذا يتفق مع دراسة (Riazi-Esfahani et al. , 2017) [18] حيث وجد أن القدرة البصرية تحسنت بشكل هام عند كلا المجموعتين خلال الأسابيع 2,4,8,12,24، ولكن عند الأسبوع 24 لاحظت دراستهم أن أفضل قدرة بصرية مصححة كانت أفضل عند حقن IVB لوحده.

- وهذا ما توصلت إليه دراسة (Jin et al.2015) [28] التي أجراها في جامعة بكين / الصين، حيث قارن حقن Bevacizumab 1.25mg مع Triamcinolone Acetonide 2mg، ولاحظ أن تحسن القدرة البصرية كان متماثلاً عند مجموعتي الحقن حتى الأسبوع 12، إلا أنه عند الأسبوع 24 كانت التحسن في القدرة البصرية أفضل عند حقن Bevacizumab 1.25mg، وفسر ذلك بسبب الآثار الجانبية ل Triamcinolone Acetonide 4mg على المدى البعيد في تشكيل الساد والتأثير على القدرة البصرية.

- وقد يفسر عدم وجود اختلاف في درجة التحسن في القدرة البصرية بين مجموعتي الحقن هو أن نسبة أن 66.67% من العيون التي عولجت ب IVB و 72% من العيون التي عولجت ب IVTA + IVB، لها عدسة صناعية Pseudophakic IOL مما لم يظهر الأثر العلاجي.

- وهذا ما حدث أيضا في دراسة (Leonardo et al. , 2012) [19]، حيث لم يلاحظ فرقا في درجة التحسن بين العيون التي حقنت IVTA 4mg والعيون التي حقنت IVB 1.25mg، حيث 90% من المرضى كانوا لديهم عدسة صناعية.

- ويفسر عدم وجود الاختلاف في التحسن في القدرة على الرغم من وجود فرق هام إحصائياً في إنقاص سماكة اللطخة عند الأسبوع 4، إلى عدم وجود علاقة بين شدة سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT وأفضل قدرة بصرية مصححة BCVA، والتي تتعلق بشكل أساسي بسلامة طبقة المستقبلات البصرية والطبقات الشبكية الداخلية. [29] على الرغم من الآثار الجانبية المعروفة للتريام سئلون في رفع الضغط داخل المقلة IOP وتحريض تشكل الساد، إلا أنه ولم تجد هذه الدراسة فرقا هاما بين حقن IVB لوحده أو IVTA + IVB في قيم ازدياد الضغط داخل المقلة IOP بعد الحقن، حيث كانت درجة الازدياد ضمن المجموعتين ضمن الحدود الطبيعية >21 ملم زئبقي، فقط مريض واحد احتاج إلى العلاج الدوائي بخافضات الضغط بعد يوم من الحقن، ولم تلاحظ هذه الدراسة ازدياد في درجة الساد أو حدوثه عند العيون ذات العدسة الطبيعية Phakic عند حقن IVTA + IVB، وقد يكون ذلك بسبب عدد العيون ذات العدسة الطبيعية قليل (5 عيون) أو بسبب تركيز التريام سئلون المستخدم في الدراسة (2 ملغ) أو بسبب فترة المتابعة خلال مدة قصيرة (12 أسبوع).

- وهذا يتفق مع دراسة (Riazi-Esfahani et al. , 2017) [18]، حيث لم يحدث ارتفاع في ضغط العين عند حقن IVB 1.25mg أو عند حقن IVTA 1mg + IVB1.25mg، وتم تفسير ذلك بأن التراكيز المنخفضة من التريام سئلون قد لا تتوافق مع آثار جانبية. [30]

- أيضا في دراسة (Audern et al.2006) [30]، وجد أن التركيز 4 ملغ من التريام سئلون له آثار جانبية أكثر في رفع ضغط العين من التركيز 2 ملغ.

- ما يؤكد ذلك دراسة (Leonardo et al. , 2012) [19]، حيث كان ارتفاع الضغط داخل المقلة عند حقن IVTA 4mg أعلى مما هو عليه عند حقن IVB 1.25mg.

- ووجدت دراسة (Protocol H DRCR) [31] حقن IVTA بتركيز 4 ملغ أو أعلى له آثار جانبية أكثر شدة على مدى 3 سنوات.

و وجدت هذه الدراسة أن عدد الحقن عند حقن IVTA + IVB كان أقل مما هو عليه عند حقن IVB، حيث أن 12 عين احتاجت حقنتين من IVTA + IVB، بينما احتاجت 25 عين إلى 3 حقن IVB، وذلك خلال فترة المتابعة حتى 12 أسبوع.

- وهذه يتفق مع دراسة (Yilmaz et al.2015) [28]، حيث قارن بين حقن IVB 2.5mg مع IVTA 2.5mg، ووجد أن 30% م العيون التي حقنت ب IVTA احتاجت حقنة ثانية، بينما 90% من العيون التي حقنت IVB احتاجت إلى حقنتين وأكثر خلال فترة المتابعة.

- ويفسر ذلك بأن مدة تأثير التريام سئلون أطول ولذلك بسبب طول نصف عمره الحيوي الذي يقدر 6-18 يوم. [24]

- إلا أنه في دراسة (Song et al., 2011) [20]، احتاجت العيون التي حقنت IVTA إلى حقنة واحدة خلال 12 أسبوع، بينما احتاجت العيون التي حقنت IVB إلى 3 حقن خلال نفس الفترة، وقد يكون ذلك بسبب التركيز المستخدم 4 ملغ، بينما في دراستنا احتاجت غالبية العيون إلى حقنتين خلال فترة 12 أسبوع، حيث تم استخدام تركيز 2ملغ. - والتقليل من عدد الحقن أمر مهم جداً، حيث وجدت دراسة راجعة أن نسبة حدوث إنتان باطن العين Endophthalmitis عند حقن IVTA تتراوح بين 0% إلى 0.87% [32,33]، بينما تتراوح نسبة حدوث إنتان باطن العين عند حقن IVB بين 0.019% إلى 0.016% [34,35]. بالإضافة إلى التقليل من الكلفة المادية على المريض.

الاستنتاجات:

وجدت هذه الدراسة:

- انخفاض في سماكة اللطخة الصفراء المركزية عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية عند حقن Bevacizumab 2.5mg لوحده أو 1.25 mg مع Triamcinolone Acetonide 2mg على سماكة اللطخة الصفراء المركزية CMT عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية DME.
- الانخفاض في سماكة اللطخة الصفراء كان أكبر عند الأسبوع الرابع عند حقن Bevacizumab مع Triamcinolone Acetonide، ولكنه كان عابراً، حيث أنه عند الأسبوع 8 و12 لم تكن الفروقات ذو دلالة إحصائية هامة.
- تحسن القدرة البصرية عند مرضى وذمة اللطخة الصفراء السكرية DME عند حقن Bevacizumab لوحده أو مع Triamcinolone Acetonide، لكن لم نجد فرقا هاما إحصائيا في مقدار التحسن في القدرة البصرية عند حقن Bevacizumab لوحده أو مع Triamcinolone Acetonide.
- لم يترافق الحقن في كلا المجموعتين مع ارتفاع مهم في الضغط داخل المقلة IOP.
- كان عدد الحقن أقل عند حقن IVTA+ IVB بالمقارنة مع حقن IVB لوحده خلال فترة المتابعة.

التوصيات والمقترحات:

- يمكن إضافة Triamcinolone Acetonide 2mg إلى Bevacizumab حقنا داخل الزجاجي في بعض الحالات التي نحتاج فيها إلى استجابة سريعة مثل الوذمات الشديدة المهددة بالانتقاب، المرضى الذين يكونون بحاجة إلى تداخل جراحي إسعافي داخل المقلة أو إلى جلسات تخثير ضوئي شامل بالليزر Pan retinal Photocoagulation.

- قد يقلل حقن IVTA + IVB من عدد الحقن أثناء العلاج، مما يقلل من الكلفة المادية وخطورة الاختلاطات المتعددة للحقن داخل الزجاجي.
- القيام بدراسات تقارن بين تراكيز مختلفة من Triamcinolone Acetonide، لدراسة تأثيراتها الجانبية فيما يتعلق بارتفاع الضغط داخل المقلة IOP وتحريض تشكل الساد.
- القيام بدراسات تقارن بين عدد حقن مختلفة بين مجموعات الدراسة، لدراسة العلاقة بين عدد الحقن وتأثيرها على العلاج.
- إجراء دراسات يتم فيها متابعة المرضى لفترات أطول، لتحديد العلاقة بين نوع العلاج وحدوث النكس عند المرضى، ولمتابعة فعالية وأمان العلاج على المدى البعيد.

المراجع:

1. Munoz B, West SK, Rubin GS et al., *Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: the Salisbury Eye Evaluation Study*. Arch Ophthalmol 118, 2000,819-825.
2. Moss SE, Klein R, Klein BE .*The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population*. Ophthalmology 105,1998 ,998–1003.
3. Yau JW, Si Rogers, Kawasaki R et al., *Meta-analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes Care 35, 2012,556–564.
4. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R.*Serum lipids and proliferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long term type 1 diabetes: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy*. JAMA Ophthalmol 133(5), 2015 ,503–510
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group *Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1*. Arch Ophthalmol 103, 1985 ,1796–1805.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group .*Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to Fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19*. Arch Ophthalmol 113, 1995,1144 – 1155.
7. Chun DW, Heier JS, Topping TM et al.,*A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema*. Ophthalmology 113, 2006,1706–1712
8. Rakhee A, Ajay A, Sagdeo M .*Effect of combined intravitreal injections of bevacizumab and triamcinolone acetonide vs intravitreal bevacizumab in diffuse diabetic macular edema*. IOSR J Dent Med Sci: IOSR-JDMS 13(6 Ver. IV), 2014,01–06

9. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA et al. *Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives*. Diabetes Metab Res Rev 19, 2003,442–455.
10. Antcliff RJ, Marshall J. *The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy*. Semin Ophthalmol 14, 1999,223–232
11. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT et al., *Macular edema*. Surv Ophthalmol 49, 2004,470–490
12. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM et al., *Intravitreal Triamcinolone for refractory diabetic macular edema: twoyear results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial*. Ophthalmology 113, 2006,1533–1538.
13. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A et al., *Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg*. AmJ Ophthalmol 142, 2006,794–799.
14. Romero-Aroca P. *Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness*. World J Diabetes 2011;2:98-104.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema*. Ophthalmology. 1984;91:1464-1474.
16. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P. *Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema*. Retina 32,2012,2150-2157.
17. Romero-Aroca P. *Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema* Diabetes Care. 2010;33:2484-2485.
18. Riazi-Esfahani M, Riazi-Esfahani H, et al. *Intravitreal bevacizumab alone or combined with 1 mg triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial*. Int Ophthalmol 2017. 10792-017-0496-4.
19. Leonardo D, Isaac M et al. *Comparing Intravitreal Triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized doubleblind study*. Acta Ophthalmol. 2012: 90: 56–60.
20. WANG Yu, LI Xiao, et al. *Intravitreal bevacizumab combined with/without Triamcinolone acetonide in single injection for treatment of diabetic macular edema*. Chin Med J 2011;124(3):352-358.
21. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, et al. *Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing*. Retina 2006;26:519-22.
22. Chen YH, Wu PC, Shiea J, et al. *Evaluation of the sterility, stability stability, and efficacy of Bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months*. J Ocul Pharmacol Ther 2009;25:65-9.
23. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. *Intravitreal Bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a placebo-controlled, randomized clinical trial*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.2008;246:483-489.

24. Clinical Research Network. *Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema* *Diabetic Retinopathy Ophthalmology*. 2008 Sep; 115(9):1447–1450. doi: 10.1016/j.
25. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. *Intravitreal Triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial*. *Ophthalmology* 2004; 111:218-24
26. Aksoy S, Yilmaz G, Akkoyun I, Yazici AC *Comparison of Intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide therapies for diffuse diabetic macular edema*. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(3):550-555.
27. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS et al. *Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study)*. *Br J Ophthalmol* 92(1), 2008,76–80.
28. Enzhong Jin, Ling Luo et al. *Comparative Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab With or Without Triamcinolone Acetonide for Treatment of Diabetic Macular Edema*. *Annals of Pharmacotherapy* 2015, Vol. 49(4) 387– 397.
29. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD *Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema*. *JAMA Ophthalmol* 133(7), 2015,820–825.
30. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A et al. *Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg*. *Am J Ophthalmol* 142, 2006,794–799.
31. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK et al () *A phase II randomized clinical trial of intravitreal Bevacizumab for diabetic macular edema*. *Ophthalmology* 114(10), 2007,1860–1867.
32. Konstantopoulos A, Williams CP, Newsom RS, Luff AJ. *Ocular morbidity associated with intravitreal Triamcinolone acetonide*. *Eye (Lond)* 2007; 21:317-20.
33. AC, Osborn A, Kuhl D, et al. *Acute Endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone*. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1075-7.
34. Wu L, Martinez - Castellanos MA, Quiroz - Mercado H, et al. *Twelve-month safety of intravitreal injections of Bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
35. Diago T, McCannel CA, Bakri SJ, et al. *Infectious Endophthalmitis after intravitreal injection of antiangiogenic agents*. *Retina* 2009;29:601-5.