

study of the results of intra vitreal avastin injection on the macular edema after retinal vein occlusion

Dr. Fatema Bseitoun *

(Received 21 / 2 / 2017. Accepted 23 / 7 / 2017)

□ ABSTRACT □

Aim: discussion of the effect of the Bevacizumab(Avastin) on the improvement of visual acuity and macular oedema which intern will improve the quality of patients life.

-Study design: Retrospective study

-Methods:63eyes with non ischemic central and Branch retinal vein occlusion (BRVO) between 2011-2015 were studied : VA, IOP, gonioscopy , retinal flourocein angiography, OCT, fundoscopy, before and after injecting(1.25)mg of bevacizumab (Avastin) intravitreal

-results: avastin treatment subscribe the regression of the thickness of macula in branch retinal vein occlusion, the percentaged of between(51.9- 97.1) , it improved the visual acuity by percentaged of between (82.2 – 83.4) , the visual acuity's patients above 8/10 to 10/10 by percentaged of 41.93 in situation of BRVO . Non of patients with central retinal vein occlusion arrived to above 7/10 visual acuity. Avastin subscribe the regression of the thickness of the macula in 98.7% in CRVO and 91.4 % in visual acuity improvement.

-Conclusion : early treatment with bevacizumab intravitreal after CRVO and BRVO will improve macular oedema and visual acuity .

Key words: Bevacizumab, Macular oedema, retinal vein occlusion

*Ophthalmologist, Lattakia, Syria.

دراسة نتائج حقن الأفاستين على وذمة اللطخة التالية لانسداد الوريد الشبكي

الدكتورة فاطمة بسيتون*

(تاريخ الإيداع 21 / 2 / 2017. قُبل للنشر في 23 / 7 / 2017)

□ ملخص □

الهدف من الدراسة : هو دراسة تأثير الأفاستين على تحسن القدرة البصرية و تراجع وذمة اللطخة مما يؤثر إيجابياً على طبيعة الحياة لدى المريض

نمط الدراسة : دراسة راجعة

الطرق : دراسة راجعة شملت 63 عين مصابة بانسداد وريد شبكي (بنمطيه الانسداد المركزي الجذعي ، والانسداد الفرعي) وتم اختيار (النمط اللا إقفاري . حيث خضع هؤلاء المرضى لـ : فحص قدرة بصرية ، قياس ضغط عين ، تنظير زاوية البيت الأمامي وقعر العين ، تصوير ظليل بالفلورسئين للشبكية ، OCT قبل و بعد حقن الأفاستين ضمن الزجاجي بمقدار (1.25mg) .

النتائج: العلاج بالأفاستين يساهم في تراجع السماكة لحالة انسداد الوريد الشبكي الفرعي بنسبة تتراوح بين (51.9 – 97.1) % و حسن القدرة البصرية بنسبة تتراوح بين (82.2–83.4)% حيث بلغت نسبة المرضى الذين وصلت القدرة البصرية لديهم حتى 8/10-10/10 في الحالة BRVO إلى 41.93% و لم يصل أي مريض CRVO إلى قدرة بصرية أعلى من 7/10، و يساهم في تراجع سماكة اللطخة بنسبة 98.7 % في انسداد الوريد اشبكي المركزي، و بنسبة قدرها 91.4 % في تحسن القدرة البصرية

الاستنتاج : في دراستنا تبين أن حقن الأفاستين ضمن الزجاجي بشكل مبكر بعد الإصابة بانسداد الوريد الشبكي (المركزي أو الفرعي) يساهم في تحسن القدرة البصرية و تراجع وذمة اللطخة و ذلك بالشكل الفرعي أكثر منه في المركزي .

الكلمات المفتاحية : الأفاستين ، وذمة اللطخة ، انسداد الوريد الشبكي

* اخصائي بامراض العين وجراحاتها - اللاذقية- سورية

مقدمة :

يعد انسداد الوريد الشبكي من الحالات الإسعافية الوعائية المهمة في اختصاص العينية وكثر انتشاره في العصر الحديث بسبب زيادة انتشار التصلب العصيدي وارتفاع التوتر الشرياني - السكري - اضطرابات تخثر الدم - فرط اللزوجة - الأدوية الالتهابية الجهازية وغيرها ...

وبغض النظر عن مجمل العلاجات السابقة تعد وذمة اللطخة الصفراء من أهم التحديات التي تواجهنا وظهر في العقد الأخير من الممارسات الطبية مجموعة من الأدوية تدعى مضادات العامل البطاني الوعائي anti VEGF (anti Vascular Growth Endothelial Factor) والتي لها تأثير مميز في اعتلال الشبكية السكري لمعالجة وذمة اللطخة في سياقه ، لذلك حاولنا في هذا البحث دراسة مادة (Bevacizumab) الأفاستين و هو أحد أنواع anti VEGF) على انسداد الوريد الشبكي (المركزي والفرعي) .

أهمية البحث و أهدافه:

دراسة تأثير مادة Bevacizumab على تحسين الحالة البصرية و التشريحية لدى مريض انسداد الوريد الشبكي و خاصة انها مادة منخفضة الكلفة المادية نسبة للخيارات العلاجية الأخرى المشابهة في طريقة تطبيقها.

عينة البحث :

شملت الدراسة 63 عين بين عامي (2011-2015) مصابة بانسداد وريد شبكي غير إقفاري، بدأنا الحقن خلال الشهر الأول للإصابة لكل المرضى المشمولين بالدراسة .

طرائق البحث و مواده:

كل المرضى أجري لهم الاختبارات التالية (القدرة البصرية ، ضغط العين ، تنظير قعر العين،تنظير زاوية البيت الأمامي، تصوير الشبكية المقطعي المحوسب OCT، تصوير ظليل للشبكية بالفلورسئين لتمييز النمط الإقفاري من غير الإقفاري) حيث تم اتباع الخطة التالية بحقن الأفاستين بجرعة (1.25mg) ضمن الزجاجي لمدة 3 أشهر بمعدل حقنة كل شهر . جميع المرضى تمت معالجتهم معالجة محافظة مرافقة للحقن (باستخدام موسعات الأوعية - المميعات - حالات الخثرة) و إيقاف المميع قبل الحقن بأسبوع (عند استخدام الأسبرين) .

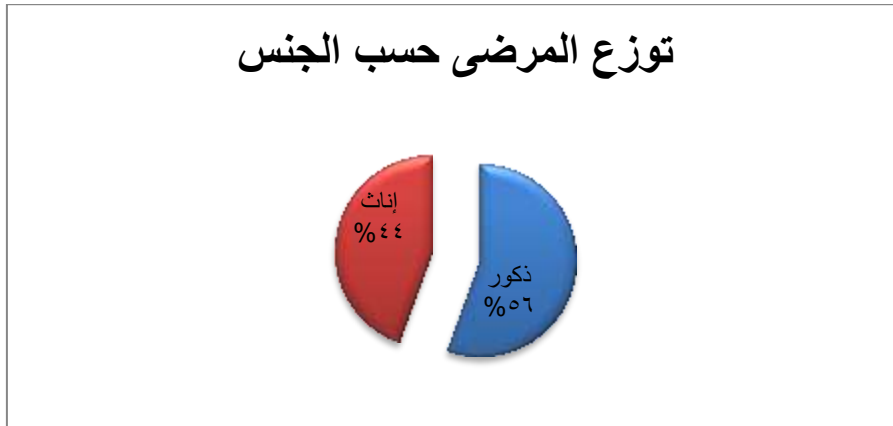
ثم متابعة الحقن عند المرضى الذين أبدوا تحسناً بالقدرة البصرية أعلى من 10\1 بثلاثة حقن إضافية.

التحليل الإحصائي

تم في هذا البحث تحليل البيانات ودراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة و هما متغير زمن المعالجة (عدد مرات الحقن) ، و متغير عدد المرضى (الاستجابة للعلاج بعقار الأفاستين حقناً بالزجاجي) و تم تحديد الاستجابة للعلاج من خلال تغير القدرة البصرية و تغير سماكة اللطخة لدى المرضى.

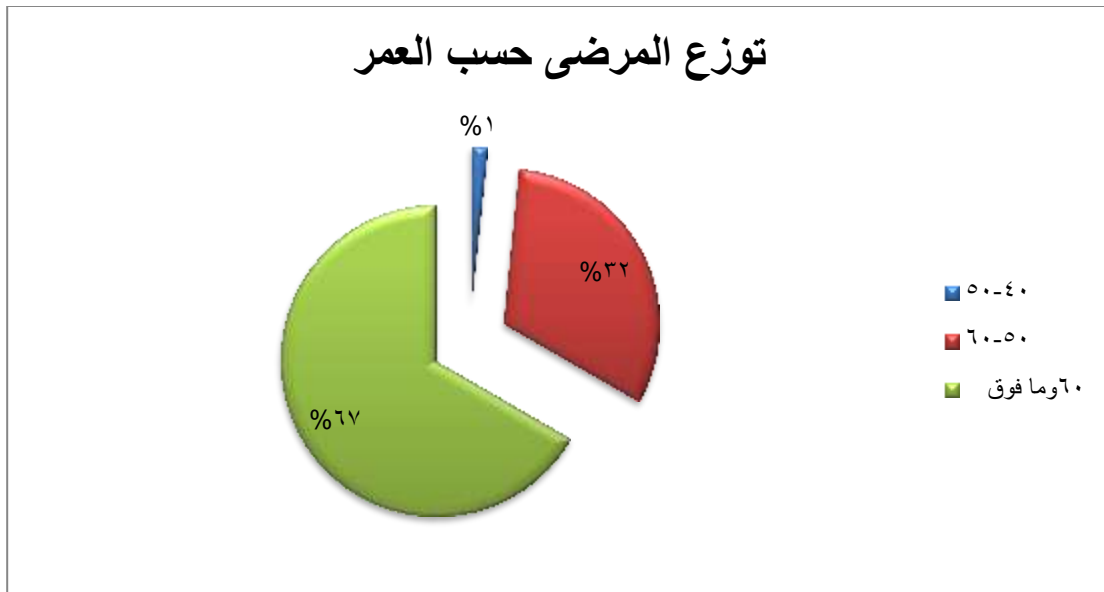
و قد تم دراسة الانحدار الخطي البسيط بين عدد مرات الحقن في كل فئة والاستجابة بتحسّن القدرة البصرية و تراجع سماكة اللطخة

النتائج والمناقشة :

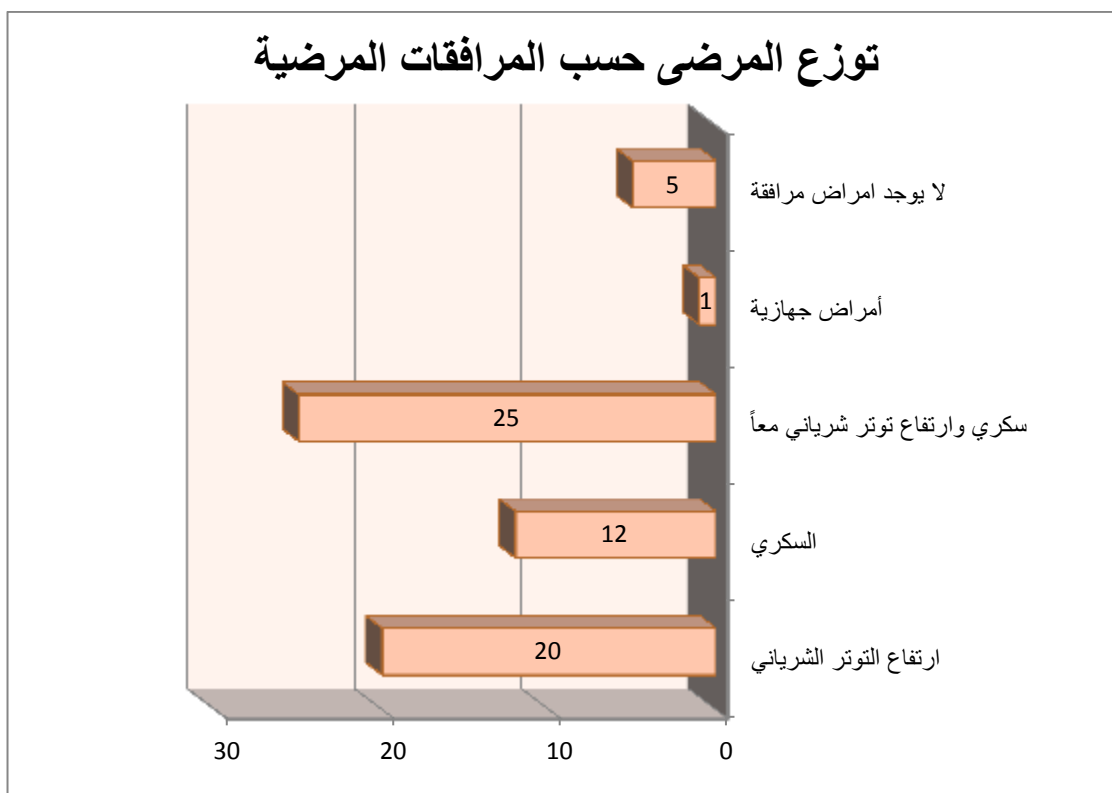


شكل (1) توزع المرضى حسب الجنس

حيث تبين ان نسبة الذكور 56% و هي اعلى من نسبة الاناث 44% ضمن عينة الدراسة



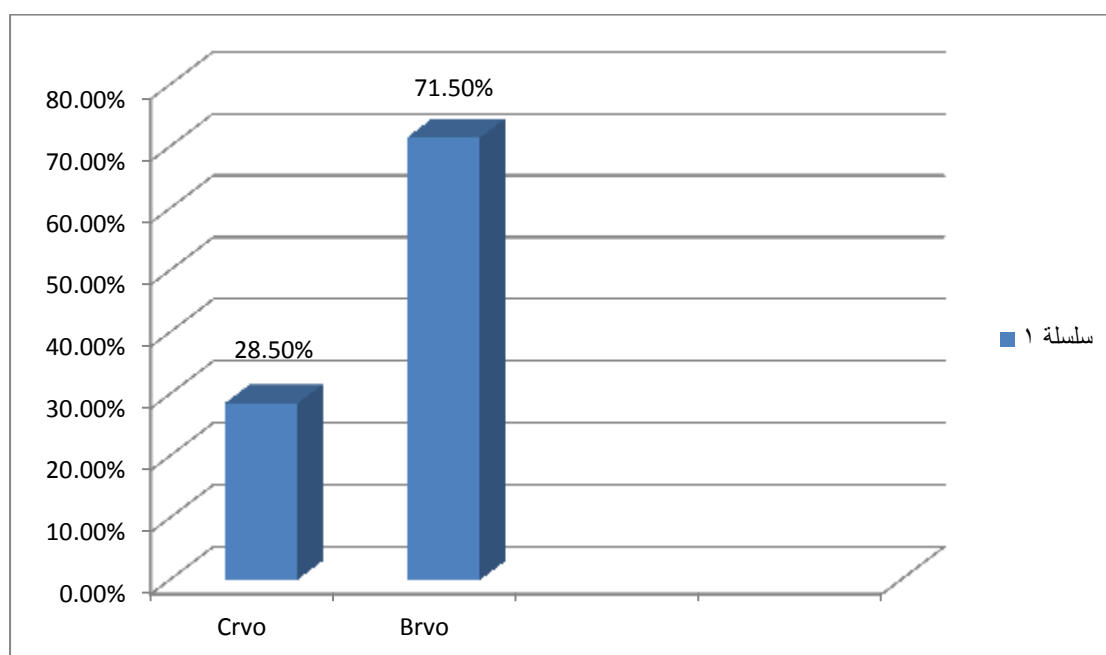
شكل (2) توزع المرضى حسب العمر



شكل (3) توزع المرضى حسب المرافقات المرضية

يبين الشكل (2,3) زيادة نسبة الاصابة مع التقدم بالعمر و وجود امراض مرافقة كالسكري و ارتفاع التوتر

الشرياني



شكل (4) توزع المرضى حسب نوع الاتسداد

يبين الشكل (4) أن نسبة حدوث انسداد الوريد الشبكي المركزي (CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) أقل من نسبة حدوث انسداد الوريد الشبكي الفرعي (BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion)

أولاً: القدرة البصرية

شملت هذه المرحلة (63) مريض و المراقبة مع حقن لمدة 3 أشهر

الحالة CRVO

جدول رقم 1: عدد المرضى في كل فئة قبل المعالجة و حتى ثلاثة أشهر بعد العلاج

الزمن	القدرة البصرية	<8/100	1/10-8/100	2/10-1/10	≥3/10
قبل الحقن	18	-	-	-	-
بعد أسبوع	17	1	-	-	-
بعد شهر	16	2	-	-	-
بعد ثلاثة أشهر	13	3	1	1	1

و الجدول التالي لتحليل النتائج إحصائياً:

جدول رقم 2

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	-.956	.914	21.333	.044	28.392	0.02

تحليل الانحدار: Regression:

معامل الارتباط: R

معامل التحديد: R Square

ويظهر الجدول أعلاه و جود علاقة ارتباطية عكسية بين عدد المرضى و زمن المعالجة حيث تناقص عدد المرضى مع زيادة زمن المعالجة (عدد الحقن) مما يدل على وجود تحسن في القدرة البصرية للمرضى الخاضعين للعلاج حيث قيمة (P-Value) المقابلة لاختبار F أصغر من 0.05 وهذا يدل على أن الارتباط معنوي و يأخذ الشكل الخطي و هو أقوى أنواع الارتباط كما أن قيمة (P-Value) المقابلة لاختبار T أيضاً أصغر من 0.05 وهذا يؤكد أن الارتباط موجود داخل العينة المدروسة و يمكن تعميم النتائج على كامل المجتمع الإحصائي بالإضافة إلى أن قيمة معامل التحديد (RSquare) تدل على أن الحقن بالأفاستين يتسبب بنسبة قدرها 91.4 % في تحسن القدرة البصرية

الحالة BRVO الفرعي:

و الجدول التالي جدول رقم (3) يبين عدد المرضى في كل فئة قبل المعالجة و حتى ثلاثة أشهر بعد المعالجة

الجدول رقم 3

الزمن	القدرة البصرية	<8/100	1/10-8/100	2/10-1/10	≥3/10
قبل الحقن	20	15	5	5	5
بعد أسبوع	13	10	11	11	11
بعد شهر	7	9	14	14	15
بعد ثلاثة أشهر	6	8	14	14	17

من خلال نتائج الجدول (3)، نلاحظ وجود ارتباط قوي جداً بين زمن المعالجة (زيادة عدد مرات الحقن) وعدد المرضى في كل فئة من فئات القدرة البصرية و ظهر هذا جلياً عند إجراء التحليل الإحصائي لعينة الدراسة الجداول رقم (4,5,6,7) حيث أن قيمة p-value أصغر من 0.05 .

الجدول رقم 4 يبين التحليل الإحصائي لفئة المرضى ذوي القدرة البصرية أقل من 8/100

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	-0.960	0.822	23.51	0.04	8.668	0.013

الجدول رقم 5 يبين التحليل الإحصائي لفئة المرضى ذوي القدرة البصرية بين 8/100-1/10

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	-0.914	0.834	10.83	0.086	8.433	0.014

الجدول رقم 6 يبين التحليل الإحصائي لفئة المرضى ذوي القدرة البصرية بين 1/10-2/10

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	+0.913	0.833	10.00	0.087	1.347	0.310

الجدول رقم 7 يبين التحليل الإحصائي لفئة المرضى ذوي القدرة البصرية $\geq 3/10$

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	+0.976	0.952	40.00	0.024	5.071	0.037

و بين معامل التحديد أن الحقن بالأفاسنتين حسن القدرة البصرية بنسبة تتراوح بين (82.2-83.4)% فإذا من النتائج السابقة يمكن القول أن حقن الأفاسنتين ضمن الزجاجي يعطي تحسناً ملحوظاً في القدرة البصرية و أعطى التحليل الإحصائي دليلاً على إمكانية المتابعة بالعلاج لمدة أطول.

ثم بعد مرور الـ 3 أشهر على المعالجة تم انتقاء (33) عين حيث أن (2) انسداد وريد شبكي مركزي و 31 انسداد وريد شبكي فرعي) من العينة الكلية الـ 63 مريض حيث أن هؤلاء أبدوا قدرة بصرية أكبر من 1/10 بعد إعطاء 3 حقن أفاستن وتابعا بمعدل حقنة واحدة لمدة 3 أشهر (أي 3 حقن) .

من خلال نتائج التحليل الإحصائي يمكننا التنبؤ بفاعلية العلاج مستقبلاً بزيادة فترة العلاج و هذا ما تم التوصل

إليه بعد ستة أشهر من العلاج كما هو موضح بالجدول رقم 8

جدول رقم 8: نتائج القدرة البصرية بعد 6 اشهر من العلاج للمرضى الذين نحسنت القدرة البصرية لديهم أكثر من 10/1 بالمرحلة الاولى:

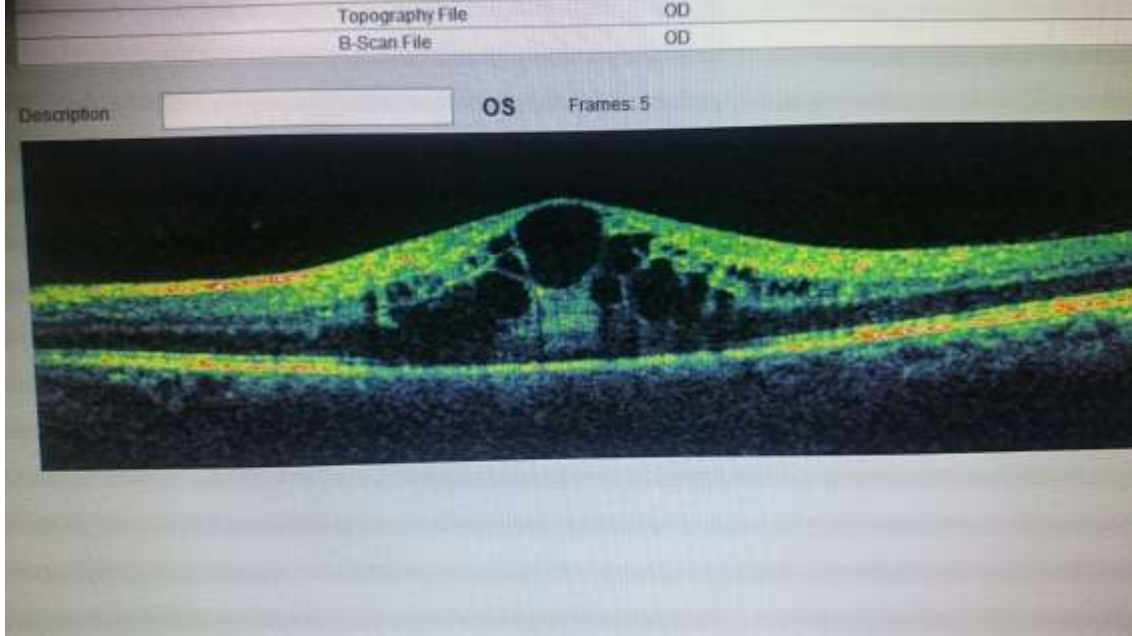
10/10-8/10	7/10-5/10	4/10-2/10	VA
-	1	1	CRVO
13	15	3	BRVO

حيث يلاحظ من الجدول تحسن ملحوظ في القدرة البصرية حيث بلغت نسبة المرضى الذين وصلت القدرة البصرية لديهم حتى 10/10-8/10 في الحالة BRVO إلى 41.93% .

ثانياً: سماكة اللطخة الصفراء :

الآن ننتقل لدراسة العامل الثاني و هو سماكة اللطخة حيث تم إجراء OCT للمرضى قبل الحقن صورة رقم

(1) و بعد الحقن



صورة رقم (1) وذمة لطخة صفراء قبل البدء بالمعالجة

أولاً: حالة CRVO

الجدول رقم 9 يبين سماكة اللطخة قبل الحقن و بعده بشهر و بثلاثة اشهر عند مرضى انسداد الوريد الشبكي المركزي (أجريت حقنة كل شهر)

سماكة اللطخة	الزمن	<300	300-400	>400
قبل الحقن		-	-	18
بعد شهر		-	2	16
بعد ثلاثة أشهر		1	4	13

الجدول رقم 10 فنة السماكة >400 اجري التحليل الإحصائي لفنة >400 فقط

لأن التغير في عدد المرضى المرافق للعلاج لوحظ في هذه الفنة فقط.

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
	-0.993	0.987	75.000	0.073	33.140	0.019

من الجدول رقم (9,10) نلاحظ وجد ارتباط عكسي قوي جدا و ذو دلالة معنوية حيث أن قيمة p-value

أصغر من 0.05، مما يدل على تراجع سماكة اللطخة مع استمرار الحقن ومن قيمة معامل التحديد نستنتج أن العلاج بالأفاستين يساهم في تراجع سماكة اللطخة بنسبة 98.7 % .

الحالة BRVO و سماكة اللطخة :

الجدول رقم 11 يبين سماكة اللطخة قبل الحقن و بعده بشهر و بثلاثة اشهر عند مرضى انسداد الوريد الشبكي الفرعي (اجريت حقنة كل شهر)

سماكة اللطخة	الزمن	<300	300-400	>400
قبل الحقن		-	-	45
بعد شهر		13	20	12
بعد ثلاثة أشهر		20	15	10

من الجدول رقم (11) نلاحظتناقص سماكة اللطخة مع تقدم الحقن

الجدول رقم 12 دراسة التحليل الإحصائي قبل الحقن:

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	-0.890	0.793	3.824	0.301	2.966	0.207

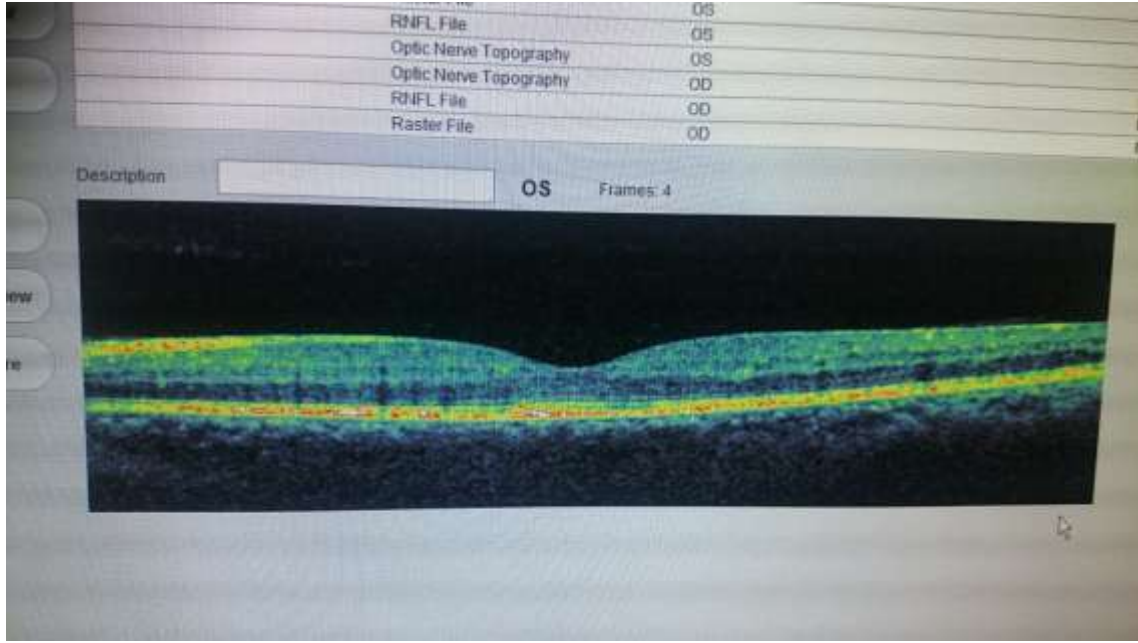
الجدول رقم 13 دراسة التحليل الإحصائي بعد الحقن بشهر

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	0.721	0.519	1.08	0.488	0.214	0.866

الجدول رقم 14 دراسة التحليل الإحصائي بعد الحقن بثلاثة أشهر

Model	R	R Square	F	Sig	T	Sig
Regression	-0.985	0.971	33.333	0.109	2.405	0.251

من خلال نتائج التحليل الإحصائي جدول رقم (12,13,14) وجدنا أن قيمة معامل التحديد تعطينا أن العلاج بالأفاسيتين يساهم في تراجع السماكة لحالة انسداد الوريد الشبكي الفرعي صورة رقم (2) بنسبة تتراوح بين (51.9 - 97.1) % و أن هناك ارتباط واضح بين فترة المعالجة (عدد الحقن) و تراجع سماكة اللطخة. وهذا الارتباط كان قوي وعكسي بالنسبة للفئة >400 ، وقوي جداً وعكسي بالنسبة <300.



صورة رقم (2) لطفة صفراء عند نفس المريض بعد العلاج بأربعة أشهر (الصورة لمريض استجاب لحقن الأفاستين)

ويمكن القول بأن الارتباط موجود لدى أفراد عينة البحث فقط و من غير المؤكد التنبؤ بتحسّن حالة المرضى مع زيادة فترة العلاج و للتأكد من ذلك لا بد من إجراء المعالجة فعلاً لمدة إضافية و هذا ما تم فعلاً في هذا البحث . كما أسلفنا حيث تابعنا الحقن لـ 33 عين منهم (31) عين BRVO و 2 عين CRVO وهم الحالات التي أبدت تحسناً بالقدرة البصرية أكبر من 1/10 بعد 3 أشهر من حقن الأفاستين . والناتج للمرحلة الثانية من العلاج (حقنة كل شهر لمدة 3 أشهر إضافية) و تأثيرها على سماكة اللطخة تظهر في الجدول التالي :

جدول رقم 15 سماكة اللطخة بعد 6 اشهر من بدء الحقن عند المرضى الذين اجري لديهم متابعة الحقن لثلاثة أشهر اضافية

السماكة	<250	250-300	>300
BRVO	21	5	5
CRVO	-	1	1

من خلال النتائج الآنفه الذكر : نجد أن استخدام الأفاستين (Bevacuzumab) كعلاج لوذمة اللطخة التالية لانسداد الوريد الشبكي المركزي أو الفرعي بنمطه غير الإقفاري بإعطائه حقناً متعددة ضمن الزجاجي وكما بينت دراسات أخرى (1,2) أنه من المواد الأكثر استخداماً في هذه الحالة نظراً لانخفاض كلفته المادية و فعاليته بإعطاء نتائج تفيد بتحسّن القدرة البصرية و تراجع سماكة اللطخة .

أظهرت دراستنا أن التقدم بالعمر يزيد من نسبة الإصابة بالـ RVO. بسبب زيادة عوامل الخطورة المرافقة شكل رقم(3) و هذا موافق للدراسات العالمية (3,4,5,6,7)

كما أن إنذار BRVO كما ظهر في دراستنا أفضل انذاراً من CRVO حيث بلغت نسبة المرضى الذين وصلت القدرة البصرية لديهم حتى 10/10-8/10 في الحالة BRVO إلى 41.93% و لم يصل أي مريض CRVO

إلى قدرة بصرية أعلى من 7/10 و هذا واضح من ملاحظة الجداول السابقة بالاستناد إلى تحسن القدرة البصرية وتراجع سماكة اللطخة وهذا متوافق مع الدراسات أيضاً (8)

كما أن معدل حدوث BRVO أكثر تواتراً من CRVO الشكل رقم (4) حيث بينت الدراسات العالمية (8) أن حالة BRVO تواتر حدوثها 2-6 مرات أكثر من CRVO

ويجب ملاحظة أنه كلما كانت القدرة البصرية قبل الحقن أفضل كلما كانت الاستجابة للمعالجة أفضل كما أن عمر الانسداد و زمن بدء المعالجة يلعب دوراً أيضاً في تحسن نتائج العلاج و هذا ما أظهرته دراستنا و الدراسات الأخرى مثل CRUISE – COPERNICOS – GALILEO (9) حيث أنه :

1- إذا كانت القدرة البصرية 10/5 أو أكثر مع وذمة لطخة و نزف غير شامل للبطخة فيتم دراسة المريض بالتصوير الظليل للشبكية بالفلورسئين و في حال عدم وجود أي إقفار تتم مراقبة المريض شهرياً لمدة 6 أشهر حيث أن نسبة 30% من المرضى يتحسنون عفويًا و خاصة BRVO غير إقفاري .

2- إذا كانت وذمة اللطخة متوسطة يجب البدء بالمعالجة لأن التحسن العفوي نادر في هذه الحالة و هنا نبدأ بحقن ANTIVGEF مثل الأفاستين .

3- في حال وجود إقفار بالبطخة فإن المريض يراقب و يعالج في حال وجود توعي حديث بالتخثير بالليزر و حقن الكورتيزون المديد مع مراقبة ضغط العين و تنظير زاوية البيت الأمامي .

4- إذا كانت القدرة البصرية 10/5 أو أقل مع وذمة لطخة و نزف شامل للبطخة يعطى المريض شهرياً ANTIVGEF لمدة 3 أشهر و يجري تصوير ظليل للشبكية بالفلورسئين بعد الحقن الثالث لتقييم اللطخة و تقصي وجود إقفار بالبطخة (لأن بعض الحالات اللا إقفارية تتحول للشكل الإقفاري) فإذا لم تتحسن القدرة البصرية نوقف المعالجة و نراقب كل 3 أشهر بتصوير الشبكية الظليل بالفلورسئين و التصوير المقطعي المحوسب (OCT) لمدة 18 شهر و في حال نكس وذمة اللطخة يطلب إعادة حقن الأفاستين .

الاستنتاجات والتوصيات :

- 1- ضرورة أرشفة بيانات المرضى و المتابعات لتسهيل الحصول على البيانات .
- 2- ضرورة التأكيد على البدء المبكر بالعلاج للحصول على أفضل النتائج .
- 3- تنقيف المرضى بضرورة المتابعة العلاجية والمراقبة اللاحقة لأن الحالة معرضة للنكس .
- 4- تعريف المريض بعوامل الخطر المرافقة لحالة RVO و ضرورة متابعتها لدى الطبيب المختص بهذه الأمراض و طبيب العينية.
- 5- إجراء OCT قبل كل حقن و المتابعة بـ OCT لمقارنة تحسن الحالة التشريحية و الحالة البصرية .
- 6- ضرورة إجراء التصوير الظليل بالفلورسئين للشبكية لكشف التحول للنمط الإقفاري لأن المتابعة و المعالجة تختلف بين الشكلين الإقفاري و غير الإقفاري و تحويل من يحتاج للمتابعة للعلاج بالتخثير بالليزر .

المراجع :

- 1- GADO AS, MACKY TA. *Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomised comparison*. Clin Experiment Ophthalmol 2014 Mar doi: 10.1111/ceo.123[Epub ahead of print]
- 2- EPSTEIN DL, ALGVERE PV, VON WENDT G, SEREGARD S, KVANTA A. *Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study*. Ophthalmology 2012; 119(12):2587 – 91
- 3- KLEIN R, MOSS SE, MEUER SM, KLEIN BE. *The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study*. Arch Ophthalmol 2008; 126(4):513 – 8.
- 4- *The Eye Disorders Case-Control Study Group Risk Factors for Central Retinal Vein Occlusion*. Arch Ophthalmol 1996; 114: 545 – 54.
- 5- ELMAN MJ, BHATT AK, QUINLAN PM, ENGER C. *The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion*. Ophthalmology 1990; 97(11):1543 – 8.
- 6- RATH EZ, FRANK RN, SHIN DH, KIM C. *Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study*. Ophthalmology 1992; 99:509 – 14.
- 7- DODSON, P M, GALTON, D J, HAMLTON, A M et al. *Retinal Vein Occlusion and the Prevalence of Lipoprotein Abnormalities*. Br J Ophthalmol 1982; 66: 161 – 164.
- 8- *Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial*. Arch Ophthalmol 1986; 104:34 – 41.
- 9- CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, AWH CC, LEE SY, GRAY S, SAROJ N, MURAHASHI WY, RUBIORG. *Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study*. Ophthalmology 2011;118(10):2041 – 9.