

Visual Prognostic Factors in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Bevacizumab at Samutprakarn Hospital

ปัจจัยพยากรณ์ระดับการมองเห็นของผู้ป่วยโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานที่ได้รับการฉีดยา Bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาในโรงพยาบาลสมุทรปราการ



ศิริพร ประสิทธิ์มณฑล, พ.บ.¹

Siriporn Prasitmonthol, MD¹

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: วิเคราะห์หาปัจจัยจากลักษณะของภาพสแกนจอประสาทตา (Optical Coherence Tomography หรือ OCT) เบื้องต้นเพื่อใช้พยากรณ์ระดับการมองเห็นของผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานด้วยการฉีดยา Bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตา

วิธีการศึกษา: ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังที่มารับการรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานที่โรงพยาบาลสมุทรปราการ ตั้งแต่สิงหาคม พ.ศ. 2561 ถึงมกราคม พ.ศ. 2563 จำนวน 54 คน ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จะได้รับการฉีดยา Bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาอย่างน้อย 3 เข็ม ภายในเวลา 6 เดือน โดยจะได้รับการวัดระดับสายตา และการตรวจจอประสาทตาด้วยเครื่อง OCT ก่อนและหลังจากได้รับการรักษา ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็นที่ดีขึ้น ≥ 10 letter scores จะถือเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (Good response group)

Corresponding author: กลุ่มงานจักษุวิทยา โรงพยาบาลสมุทรปราการ 71 ถนนจ๊กกะพาก อำเภอเมือง จังหวัดสมุทรปราการ 10270 โทร. 02-1738361-5 ต่อ 2201 โทรสาร. 02-1738551

เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้สะดวก โทร. 085-9199100

¹กลุ่มงานจักษุวิทยา โรงพยาบาลสมุทรปราการ

¹Department of Ophthalmology, Samutprakarn Hospital

ผลการศึกษา: หลังจากได้รับการรักษาผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็นเฉลี่ยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ระดับการมองเห็นที่แรกรับ, ที่ 6 เดือน และที่การตรวจติดตามครั้งหลังสุดคิดเป็น Letter score เท่ากับ 49.2, 58.5 และ 56.5 ตามลำดับ (20/100, 20/70 และ 20/80 Snellen Equivalent) หลังจากได้รับการรักษาครบ 3 เดือน มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (Good response group) จำนวน 27 คน (50%) ในการวิเคราะห์ปัจจัยลักษณะทาง OCT พบว่ายังไม่มีลักษณะ OCT ใด ที่มีความสัมพันธ์ต่อ good response group อย่างชัดเจน โดยปัจจัย OCT ที่มีแนวโน้มอาจจะมีความสำคัญ ได้แก่ การมี Subretinal fluid (SRF) ใน OCT เบื้องต้น (p-value 0.051)

สรุปผลการวิจัย: จากการวิจัยพบว่ายังไม่มีลักษณะของ baseline OCT ใดที่สามารถพยากรณ์ระดับการมองเห็นของผู้ป่วยภายหลังได้รับการฉีดยาได้ แต่การมี Subretinal fluid ใน baseline OCT อาจมีแนวโน้มสัมพันธ์กับระดับการมองเห็นที่ดีภายหลังได้รับการรักษา

คำสำคัญ: OCT characteristics, OCT predictors, Diabetic macular edema, Intravitreal Bevacizumab

ผู้นิพนธ์ทั้งหมดไม่มีส่วนเกี่ยวข้องหรือผลประโยชน์ใดๆ กับผลิตภัณฑ์ที่ได้กล่าวอ้างถึงในงานวิจัยนี้

Abstract

Purpose: To analyze the factors from baseline characteristics of optical coherence tomography (OCT) for predicting the visual acuity after receiving the intravitreal Bevacizumab injection for treatment of diabetic macular edema.

Methods: Retrospective study of 54 patients with diabetic macular edema at Samutprakarn Hospital from August 2018 to January 2020 was analyzed. Patients who met the criteria received monthly intravitreal Bevacizumab injection at least 3 injections within 6 months. The visual acuity measurement and OCT were performed in each visit. Patients who improved VA ≥ 10 letter scores were considered in a good response group.

Results: After receiving treatment, patients had a significant improvement in VA. The mean VA at baseline, at 6 months and at last follow-up were 49.2, 58.5 and 56.5 letter scores (20/100, 20/70 and 20/80 Snellen Equivalent). After 3 months of treatment, there were 27 patients in good response group (50%). The analysis found that there was no OCT characteristic which had a significant relationship with the good response group. The OCT characteristic that tended to be significant for good VA response was the presence of subretinal fluid (SRF) in the baseline OCT (p-value 0.051).

Conclusion: There was no characteristic of any baseline OCT which can predict VA response after the injection. However, the presence of subretinal fluid in the baseline OCT may tend to correlate with the good VA response after receiving treatment.

Keywords: OCT characteristics, OCT predictors, Diabetic macular edema, Intravitreal Bevacizumab

The author has no financial or proprietary interest in the material or method mentioned

บทนำ

ในปัจจุบันนี้พบว่ามีการแพร่กระจายทั่วโลกเป็นเบาหวานจำนวนมากขึ้น โดยเมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนหนึ่งจะมีภาวะแทรกซ้อนทางตา ได้แก่ เบาหวานขึ้นจอตา และมีการบวมของจุดภาพชัดอันเกิดเนื่องมาจากโรคเบาหวาน (Diabetic macular edema) หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ก็จะไปสู่ภาวะสายตาสั้นหรือตาบอดในอนาคต^{1,2}

โรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานนั้นมีสาเหตุมาจากการที่ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง ทำให้หลอดเลือดที่จอประสาทตามีลักษณะที่เปลี่ยนแปลงไป กล่าวคือมีการลดลงของ retinal blood flow มีการสูญเสียของ blood-retinal barrier และมีการเพิ่มขึ้นของ retinal vascular permeability กระบวนการต่างๆ นี้ทำให้เกิด retinal ischemia ทำให้เกิดการสร้างสารกลุ่ม Vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดงอกใหม่ (Neovascularization) และจุดภาพชัดจอตาบวมในที่สุด³

ปัจจุบันพบว่ามีการฉีดยากลุ่ม Anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) เข้าหน้าวุ้นตาเป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการตามัวจากภาวะจุดภาพชัดจอตาบวมที่ศูนย์กลางจากเบาหวาน (Center-involved diabetic macular edema)¹ ซึ่งในประเทศไทยนั้นก็มีระบบการอนุมัติการใช้ยา Bevacizumab ซึ่งเป็น Anti-VEGF ชนิดหนึ่ง ในข้อบ่งชี้โรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานตามสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ⁴

ในการตรวจติดตามผลการรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน นิยมใช้ Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญ เนื่องจากสามารถทำการตรวจได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว แม่นยำและมีความปลอดภัยสูง (non-invasive)⁵ สามารถนำมาใช้แยกลักษณะการบวมของจุดภาพชัดจอตา รวมถึงการตรวจติดตามความบวมของจอประสาทตาในระหว่างการรักษาได้อย่างดี

จากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาพบว่าลักษณะของ OCT เบื้องต้นบางประการในผู้ป่วยจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานที่อาจจะใช้พยากรณ์ระดับการมองเห็นของผู้ป่วย ได้แก่ การตรวจพบ Subretinal fluid (SRF), Disruption of ellipsoid zone, Disruption of external limiting membrane (ELM), Hyperreflective foci (HRF), Cystoid macular edema (CME) และ Disorganization of the retinal inner layers (DRIL) เป็นต้น

ทางคณะวิจัยได้จัดทำวิจัยนี้ขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อหาความสัมพันธ์ในปัจจัยลักษณะของ OCT เบื้องต้นที่อาจจะสามารถพยากรณ์ระดับการมองเห็นของผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา Bevacizumab เข้าหน้าวุ้นตา นอกจากนี้ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานในโรงพยาบาลสมุทรปราการ และสามารถนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้เป็นแนวทางประกอบการตัดสินใจในการรักษาของผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

วิธีการศึกษา

ทางคณะผู้วิจัยได้คำนวณขนาดตัวอย่างประชากรสำหรับ Finite population (โดยใช้ค่า population size = 408, mean baseline VA SD = 11.4, Error = 3) พบว่าขนาดตัวอย่างประชากรที่เหมาะสมคือไม่น้อยกว่า 49 ราย

คณะผู้วิจัยได้รวบรวมผู้ป่วยย้อนหลัง (Retrospective review) ที่เข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 54 ราย ที่มารับการรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานด้วยการฉีดยา Bevacizumab เข้าหน้าวุ้นตา ที่โรงพยาบาลสมุทรปราการ ตั้งแต่สิงหาคม พ.ศ. 2561 ถึงมกราคม พ.ศ. 2563 เป็นเวลา 16 เดือน โดยเกณฑ์การคัดเลือกประชากร (Inclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน (Center-involved Diabetic macular edema) ด้วยอาการทางคลินิก และมีผลการตรวจด้วยเครื่อง Spectral-

Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT, Spectralis) พบว่าจุดรับภาพชัดตรงกลางมีความหนา มากกว่าหรือเท่ากับ 320 ไมครอน (Central subfield thickness $\geq 320 \mu\text{m}$) 3) มีระดับการมองเห็นแรกเริ่ม (Presenting visual acuity) อยู่ในระดับแย่กว่า 20/20 แต่ดีกว่าหรือเท่ากับ 5/200 4) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา Bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตา อย่างน้อยจำนวน 3 เข็ม ภายในระยะเวลา 6 เดือน

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ (Exclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางตาอื่นๆ ที่ทำให้มีการบวมของจุดรับภาพชัด 2) เคยได้รับการฉีดยาเข้าวุ้นตาภายใน 12 เดือนก่อนการวิจัยนี้ 3) เคยได้รับการยิงเลเซอร์ที่จุดภาพชัดจอตา (focal/grid laser for diabetic macular edema) ก่อนเริ่มการวิจัยนี้ 6 เดือน 4) ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นลูกตา เช่น มีความดันลูกตาสสูง, มีการติดเชื้อรอบดวงตา เป็นต้น 5) ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (myocardial infarction), Stroke หรือ มีประวัติได้รับการรักษา Acute congestive heart failure ภายใน 1 ปีก่อนการวิจัย 6) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต้อกระจกในระหว่างช่วงการวิจัย

ทางคณะวิจัย ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (Electronic Medical Record, EMR) ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา โรคประจำตัว ระดับน้ำตาลก่อนได้รับการรักษาทางตา (Fasting Blood Sugar และ HbA1C) การตรวจตาเบื้องต้น ได้แก่ โรคทางตาอื่นๆ ต้อกระจก ต้อหิน และระดับความรุนแรงของเบาหวานจอตา ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาเรื่องจอประสาทตาบวม จำนวนครั้งของการฉีดยา และการรักษาพร้อมๆ ที่ได้รับ ได้แก่ การเลเซอร์จอประสาทตา (Focal / Grid laser photocoagulation)

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยทุกคนจะได้รับการฉีดยา Bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) เข้าน้ำวุ้นตาอย่างน้อยจำนวน 3 เข็ม ภายในระยะเวลา 6 เดือน โดยเกณฑ์การฉีดยาคือ ในช่วง 6 เดือนแรกผู้ป่วยจะได้รับการฉีดยาเข้าวุ้นตาทุก 1 เดือน จนกว่าระดับการมองเห็น (Visual

Acuity, VA) จะดีกว่าหรือเท่ากับ 20/20 ประกอบกับความหนาของบริเวณจุดภาพชัดจอตาจะดีขึ้นกว่าเกณฑ์ (Central subfield thickness or CST $< 320 \mu\text{m}$) และระดับการมองเห็นคงที่อย่างน้อยสองครั้งหลังสุดที่ได้รับการฉีดยา ภายหลังจากการรักษา 6 เดือน อาจพิจารณาหยุดยาหาก VA และ CST คงที่หลังจากฉีดยาติดต่อกัน 2 ครั้ง แต่หากหลังจากหยุดยาแล้ว VA และ CST แย่ลง ผู้ป่วยก็จะได้รับการพิจารณาฉีดยารักษาต่อไป

นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการพิจารณาทำการรักษาจอตาบวมด้วยเลเซอร์ (Focal/Grid laser photocoagulation) ภายหลังจากการรักษาด้วยการฉีดยาไปแล้วเกิน 6 เดือน

สำหรับข้อมูลในการรักษา ประกอบไปด้วย ระดับการมองเห็น (Visual acuity, VA) โดยใช้ ETDRS chart และผลการตรวจจอประสาทตาด้วยเครื่อง Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT, Spectralis) โดยในเบื้องต้นก่อนการฉีดยาเข็มแรก (เดือนที่ 0) จะทำการเก็บข้อมูลระดับการมองเห็นเบื้องต้น (Initial VA) และข้อมูล OCT ในเรื่องความบวมของจุดภาพชัดกลางจอตา (Central subfield thickness, CST) ข้อมูลการตรวจเชิงคุณภาพของจอตา ได้แก่ Subretinal fluid (SRF), Ellipsoid layer, External limiting membrane (ELM), Hyperreflective foci (HRF), Cystoid macular edema (CME) และ Disorganization of the retinal inner layers (DRIL) สำหรับในเดือนที่ 3, 6 และครั้งสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามผล ทางคณะวิจัยได้เก็บข้อมูลในเรื่อง VA และ CST จาก OCT

ในการตรวจระดับการมองเห็นของผู้ป่วย (Visual acuity, VA) ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจด้วย ETDRS chart และนำไปแปลผลเป็น LogMAR และ Letter scores เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ต่อไป โดยผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็นที่ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 10 letter scores หลังจากได้รับการรักษาครบ 3 เดือนจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (Good response group)

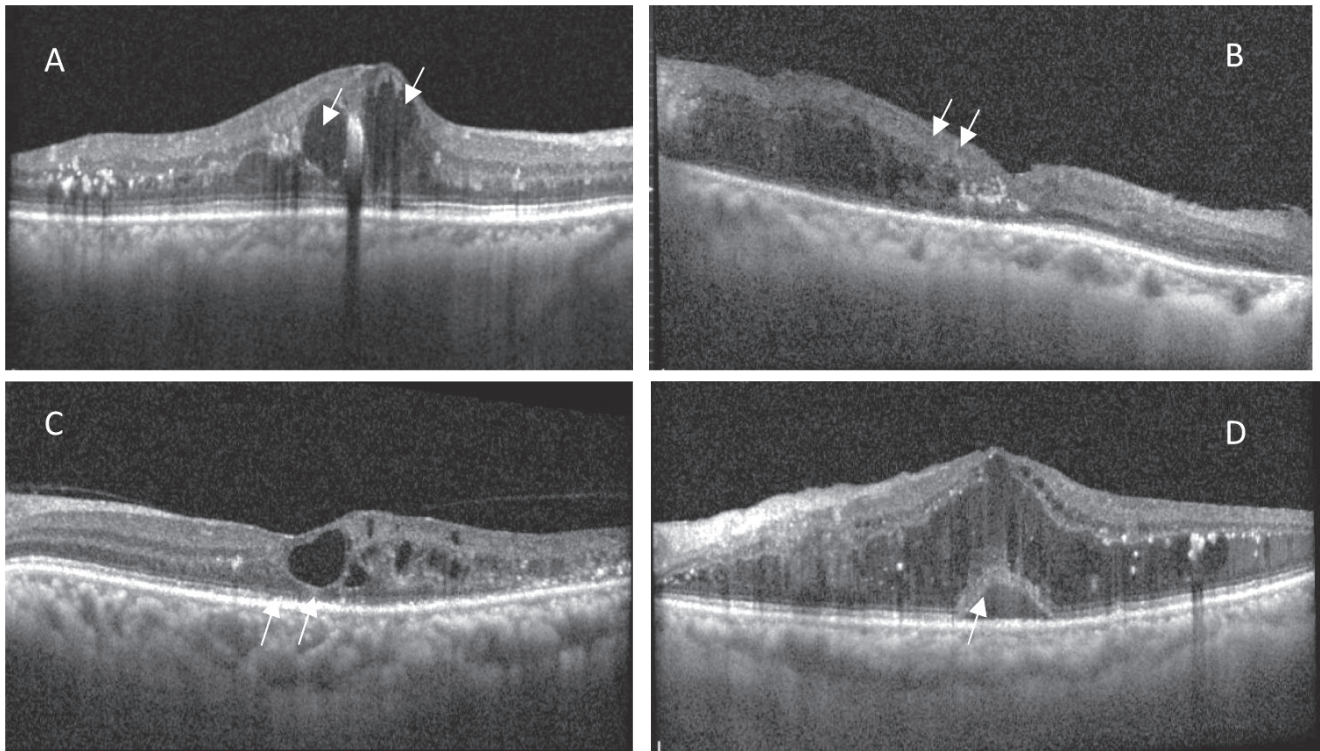


Figure 1 ลักษณะ OCT ที่พบได้ในโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน **A.** Cystoid macular edema มีลักษณะเป็น intraretinal cystoid-like cavities, **B.** Disorganization of the retinal inner layers (DRIL) ลักษณะของชั้นจอประสาทตาชั้นในไม่สามารถแยกชั้นระหว่าง ganglion cell-inner plexiform layer complex, inner nuclear layer, และ outer plexiform layer ได้อย่างชัดเจนภายในขอบเขต 1 mm ที่กึ่งกลางของ fovea, **C.** Disruption of ellipsoid zone, **D.** Subretinal fluid

การวิเคราะห์ทางสถิติ

สำหรับ Demographic data ที่เป็น qualitative data ได้แก่ เพศ สิทธิการรักษา โรคประจำตัว ตาข้างที่ศึกษา ลักษณะของเลนส์ตาผู้ป่วย ระดับของเบาหวานจอประสาทตาและการได้รับการยิงเลเซอร์รักษาจุดภาพชัดจอตาบวม จะวิเคราะห์แสดงข้อมูลเป็นเปอร์เซ็นต์ของจำนวนผู้ป่วย และในส่วนที่เป็น quantitative data ได้แก่ อายุ ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนการรักษาทางตา จำนวนครั้งที่ฉีดยา และระยะเวลาการติดตามการรักษา จะวิเคราะห์แสดงข้อมูลเป็นค่ากลางที่มีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและค่ามัธยฐาน

ในการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลง VA และ CST นั้น ใช้ General linear model (repeated ANOVA) ในการทดสอบหาค่า P-value โดยค่า P-value ที่น้อยกว่า 0.05

นั้นจะพิจารณาว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับในการหาความสัมพันธ์ของตัวแปรปัจจัย initial OCT กับ good VA response นั้นได้ใช้ Independent t test สำหรับตัวแปร Numerical data ได้แก่ CST และ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรที่เป็น categorical data โดยประมวลผลด้วยซอฟต์แวร์ STATA/IC 14.0

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง พบว่ามีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวิจัยทั้งหมด 54 คน โดยมีลักษณะข้อมูลทั่วไปดังตารางที่ 1 โดยพบว่ามีผู้ป่วยเพศชาย 31 คน (57%) เพศหญิง 23 คน (43%) ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 58 ± 8 ปี ส่วนใหญ่ใช้สิทธิการรักษาเป็นสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (บัตรทอง) (52/54, 96.3%) ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเบาหวาน DM

Table 1 Demographic data (n=54)

Variables	Statistics data	
	N (%) or mean $\pm$ SD.	Median [min - max]
Sex : Female	23 (42.6)	
Male	31 (57.4)	
Age (year)	57.78 $\pm$ 7.62	58.5 [40 - 83]
สิทธิ์การรักษา		
บัตรทอง	52 (96.3)	
เบิกจ่ายตรง	2 (3.7)	
Underlying diseases		
DM type 2	54 (100)	
Hypertension	40 (74.1)	
Dyslipidemia	34 (63)	
Chronic kidney dis.	13 (24.1)	
Ischemic heart dis.	2 (3.7)	
Stroke	3 (5.6)	
Eye studied : Left	20 (37)	
Right	34 (63)	
FBS (mg/dl)	170.5 $\pm$ 62.39	152.5 [83-291]
HbA1C (%)	8.56 $\pm$ 2.52	7.75 [5.6-13.3]
Lens status : Phakic	47 (87)	
IOL	7 (13)	
DR status		
Moderate NPDR	14 (25.9)	
Severe NPDR	12 (22.2)	
PDR	28 (51.9)	
Number of injection		
First 6 months	5.04 $\pm$ 0.93	5 [3-6]
Total	6.81 $\pm$ 1.96	6 [3-11]
Follow-up time (months)	10.26 $\pm$ 3.59	
Focal/grid laser photocoagulation	7 (13.1)	

type 2 โดยมีระดับน้ำตาล (FBS) แรกรับเฉลี่ย 170 ± 62 mg/dl และมีระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย HbA1C 8.5 ± 2.5 % ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่เคยได้รับการผ่าตัดต้อกระจกในตาข้างที่นำมาศึกษาวิจัย (47/54, 87%) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยเป็น PDR (28/54, 51.9%) นอกนั้นเป็น moderate NPDR (14/54, 25.9%) และ severe NPDR (12/54, 22.2%) ระยะเวลาติดตามอาการเฉลี่ยคือ 10 เดือน (10.26 ± 3.59) ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการฉีดยาเข้าวุ้นตาเฉลี่ย 5 เข็ม (5.04 ± 0.93) ใน 6 เดือนแรกของการรักษา และเฉลี่ย 7 เข็ม (6.81 ± 1.96) ตลอดระยะเวลาที่ได้รับการรักษา ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาเข้าวุ้นตาไม่น้อยกว่า 6 เดือน มีผู้ป่วยที่ได้รับเลเซอร์ focal/grid laser photocoagulation เป็นจำนวน 7 คน (13.1%)

ระดับการมองเห็นเริ่มต้นก่อนการรักษา และภายหลังจากได้รับการรักษาเป็นดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วยทั้ง 54 คน มีระดับการมองเห็นที่แรกรับ, ที่ 6 เดือน และที่การตรวจติดตามครั้งหลังสุดคิดเป็น Letter score เท่ากับ 49.2 (49.17 ± 17.56), 58.5 (56.57 ± 14.47) และ 56.5 (56.57 ± 14.47) ตามลำดับ (20/100, 20/70 และ 20/80 Snellen Equivalent) โดยในเดือนที่ 6 หลังได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะมี VA Letter score ดีขึ้นเฉลี่ยมากที่สุด คือ 9.4 letter scores (9.35 ± 14.01) จากข้อมูลระดับการมองเห็นของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็นที่ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 10 letter scores หลังจากได้รับการรักษาครบ 3 เดือนจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (Good response group) ซึ่งคิดเป็นจำนวน 27 คน (50%) และมีจำนวนเท่ากับผู้ป่วยนอกเหนือจากกลุ่มดังกล่าว (Poor to fair response group)

ตารางที่ 3 แสดงให้เห็นระดับความหนาของจุดภาพชัดที่จอตา (Central Subfield Thickness, CST) จาก OCT ของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มต้นก่อนการรักษา และภายหลังจากได้รับการรักษา โดย CST มีแนวโน้มลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเข้าวุ้นตาอย่างมีนัยสำคัญ (Mean CST

Table 2 การเปรียบเทียบค่าระดับสายตา (Letter Score Visual Acuity) ก่อนและภายหลังได้รับการรักษาที่ 3 เดือน, 6 เดือน และการตรวจครั้งสุดท้าย (Letter scores)

Visual Acuity	Mean $\pm$ SD.	Mean change $\pm$ SD.	p-value
Initial	49.17 $\pm$ 17.56	Reference	1
3 months	58.24 $\pm$ 14.48	9.07 $\pm$ 12.59	<0.001
6 months	58.52 $\pm$ 13.27	9.35 $\pm$ 14.01	<0.001
Last F/U	56.57 $\pm$ 14.47	7.41 $\pm$ 16.68	0.002*

P-value by General Linear Mode (GLM)

Table 3 การเปรียบเทียบ Central subfield thickness (CST) ก่อนและภายหลังได้รับการรักษาที่ 3 เดือน, 6 เดือน และการตรวจครั้งสุดท้าย (μ m)

OCT CST	Mean $\pm$ SD.	Mean change $\pm$ SD.	p-value
Initial	474.3 $\pm$ 147.67	Reference	1
3 months	345.81 $\pm$ 85.2	-128.48 $\pm$ 123.03	<0.001
6 months	342.17 $\pm$ 84.61	-132.13 $\pm$ 133.08	<0.001
Last F/U	346.96 $\pm$ 87.66	-127.33 $\pm$ 126.89	<0.001

P-value by General Linear Model (GLM)

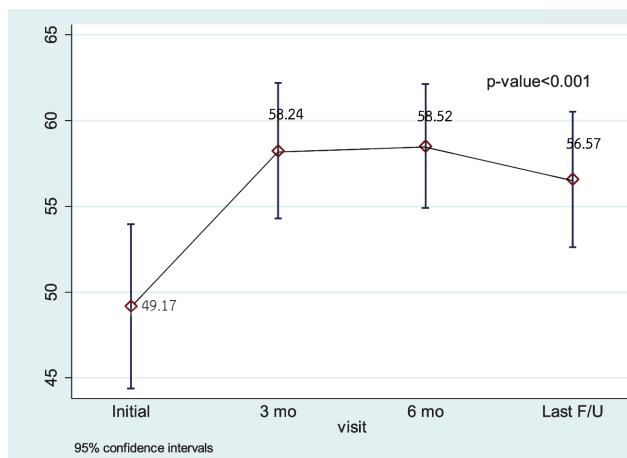


Figure 2 การเปรียบเทียบค่าระดับสายตา (Letter Score Visual Acuity) ก่อนและภายหลังได้รับการรักษาที่ 3 เดือน, 6 เดือน และการตรวจครั้งสุดท้าย (Letter scores)

change 128.48 และ 132.13 μ m ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ) และสอดคล้องกับระดับการมองเห็นที่ดีขึ้นตามลำดับในช่วง 6 เดือน

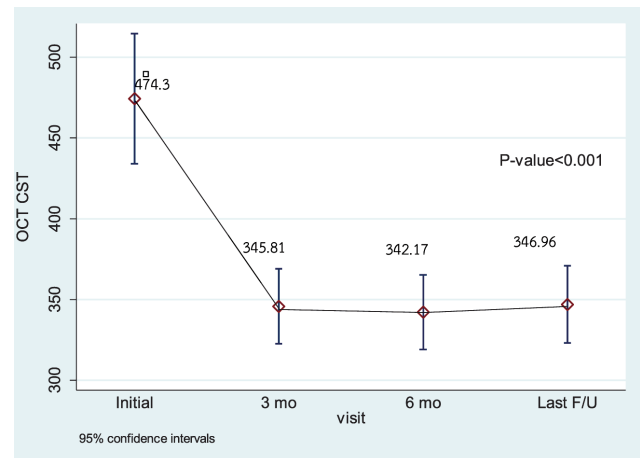


Figure 3 การเปรียบเทียบ Central subfield thickness (CST) ก่อนและภายหลังได้รับการรักษาที่ 3 เดือน, 6 เดือน และการตรวจครั้งสุดท้าย (μ m)

สำหรับลักษณะข้อมูลการตรวจเชิงคุณภาพของจอตาด้วย OCT ได้แสดงดังในตารางที่ 4 และจากการใช้ Univariate analysis เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยทาง OCT ที่อาจ

Table 4 ลักษณะของ OCT เบื้องต้นก่อนรับการรักษา

Baseline OCT characteristics	Statistics data N (%)
Cystoid macular edema (CME)	49 (90.7)
Subretinal fluid (SRF)	32 (59.3)
Hyperreflective foci (HRF)	17 (31.5)
Disruption of ellipsoid zone	14 (26)
Disruption of External limiting membrane (ELM)	11 (20.4)
Disorganization of the retinal inner layers (DRIL)	7 (13)

Table 5 ลักษณะ OCT เบื้องต้นที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็นที่ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 10 letter scores (Good response) ที่เวลา 3 เดือน

Initial OCT	Good response (n=27)	Poor to fair response (n=27)	p-value
* Central Subfield Thickness (CST)	501.81 ± 148.06	446.78 ± 144.76	0.173
** Presence of Subretinal fluid (SRF) (%)	20 (74.1)	12 (44.4)	0.051
** Ellipsoid			
Disruption (%)	6 (22.2)	8 (29.6)	0.757
Normal (%)	21 (77.8)	19 (70.4)	0.757
** Disorganization of the retinal inner layers (%)	3 (11.1)	4 (14.8)	1
** External limiting membrane (ELM) (%)			
Distortion (%)	5 (18.5)	6 (22.2)	1
Normal (%)	22 (81.5)	21 (77.8)	1
** Hyperreflective foci (HRF) (%)	10 (37)	7 (25.9)	0.559

*Independent t test, **Fisher's exact test

มีความสัมพันธ์ต่อ good response group ดังในตารางที่ 5 พบว่ายังไม่มีปัจจัย OCT ใด ที่มีความสัมพันธ์ต่อ good response group อย่างชัดเจน โดยปัจจัย OCT ที่มีแนวโน้มอาจจะมีความสำคัญ ได้แก่ การมี Subretinal fluid (SRF) ใน initial OCT (p-value 0.051)

วิจารณ์

จากงานวิจัยนี้จะพบว่าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยที่ยังควบคุมได้ไม่ดี (FBS 170 mg/dL, HbA1C 8.5%) ซึ่งจากงานวิจัยในอดีต ได้แก่ The Diabetes Control and

Complication Trial (DCCT)⁶, The Kumamoto Study⁷ และ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁸ พบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ให้มี HbA1C น้อยกว่า 7% จะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนของเบาหวานจากหลอดเลือดเล็กได้ (microvascular complication) ซึ่งสอดคล้องกับเป้าหมายการควบคุมระดับน้ำตาลตามแนวทางของ American Diabetes Association (ADA 2020 Standards of Medical Care in Diabetes)⁹ กล่าวคือ HbA1C < 7% และ FBS 80-130 mg/dL ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้เกณฑ์เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งใน

การรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน

สำหรับการรักษาโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานในการวิจัยนี้ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเข้าหน้าจุนตาเฉลี่ย 5 เข็มในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรก พบว่าผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็น และความหนาของจุดภาพชัดจอตาไปในแนวทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และสอดคล้องกับการวิจัยในอดีตที่ผ่านมา¹⁰ สำหรับระยะเวลาหลังจาก 6 เดือนแรก พบว่าระดับการมองเห็นของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงที่ลดลงเล็กน้อย แต่ยังอยู่ในระดับที่ดีกว่าแรกเริ่มอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยที่เริ่มมีระดับการมองเห็นและ Central retinal thickness ที่คงที่ ติดต่อกัน 2 ครั้ง จะได้รับการงดเว้นการฉีดยาในครั้งถัดไป และอาจนัดตรวจติดตามที่ห่างขึ้นในการตรวจครั้งต่อไปตามลำดับ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเท่าที่จำเป็นมากที่สุด

ในปัจจุบันมีบางงานวิจัยพบลักษณะของ OCT เบื้องต้นที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็นของผู้ป่วยภายหลังได้รับการฉีดยา Anti-VEGF เข้าหน้าจุนตา Gerendas และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษเกี่ยวกับลักษณะของ OCT โดยลักษณะงานวิจัยเป็น Subanalysis ของ RESTORE Extension trial ซึ่งทำการวิเคราะห์ลักษณะ OCT ของผู้ป่วยจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน 345 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฉีดยา Ranibizumab จะมีการลดลงของ intraretinal cyst ใน OCT อย่างรวดเร็ว สำหรับผู้ป่วยที่มี Subretinal fluid ใน baseline OCT จะมีการลดลงของ Central retinal thickness อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการที่ผู้ป่วยมี Subretinal fluid ใน baseline OCT อาจมีแนวโน้มทำให้ระดับการมองเห็นดีขึ้นภายหลังได้รับการฉีดยา ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้เช่นกัน

อย่างไรก็ดี Vujosevic และคณะ¹² ได้ทำการวิจัยเรื่อง Subretinal fluid ในผู้ป่วยจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานเช่นกัน พบว่าผู้ป่วยที่มี Subretinal fluid ใน baseline OCT จะสัมพันธ์กับการมี Central retinal thickness, การมี Hyperreflective retinal spots และการมี disruption of ELM ที่มากกว่า รวมไปถึงการมี macular function ที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบ Subretinal

fluid ใน OCT

ในปี ค.ศ. 2014 Sun และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษาวิจัยลักษณะของ OCT ในผู้ป่วยจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน พบว่า Disorganization of retinal inner layers (DRIL) ใน baseline OCT สัมพันธ์กับระดับการมองเห็นแรกเริ่มที่แย่กว่า และการที่ DRIL มากขึ้นในช่วง 4 เดือนแรกสัมพันธ์กับระดับการมองเห็นที่แย่ลงในช่วง 8 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ

ในปี ค.ศ. 2018 Santos และคณะ¹⁴ ได้ทำการวิจัยลักษณะ baseline OCT ที่อาจจะสามารถนำมาใช้พยากรณ์ระดับการมองเห็นภายหลังการฉีดยาเข้าหน้าจุนตาในผู้ป่วยจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 67 คน ซึ่งได้รับการฉีดยา Ranibizumab เข้าหน้าจุนตา ทุก 1 เดือน ในช่วง 3 เดือนแรก ตามด้วย PRN treatment พบว่า ลักษณะ OCT ที่มี Ellipsoid zone disruption และ Disorganization of retinal inner layers (DRIL) เป็นตัวชี้วัดที่ดีในการพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็น โดยการที่มี Ellipsoid zone disruption และ DRIL ก่อนได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา มีความสัมพันธ์กับระดับการมองเห็นที่แย่กว่าภายหลังได้รับการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว

ถึงแม้ว่างานวิจัยนี้จะไม่พบปัจจัย OCT ใดที่มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วย good response ก็ตาม แต่อย่างไรก็ดีพบว่าลักษณะ baseline OCT ในเรื่องการมี Subretinal fluid (SRF) นั้นมีแนวโน้มที่อาจจะมีความสำคัญทางสถิติได้ (p-value = 0.051) หากมีการวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

งานวิจัยนี้ทำให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยโรคจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวาน ในโรงพยาบาลสมุทรปราการ ซึ่งอยู่ในช่วงปีแรกที่ได้เริ่มมีการรักษาโรคดังกล่าว ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยจึงอาจยังมีไม่มาก อย่างไรก็ดี ในอนาคตหากมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยมากขึ้น และมีการติดตามผู้ป่วยไปในระยะยาวมากขึ้น ก็จะทำให้เห็นประสิทธิภาพการรักษาโรคในระยะยาว และเห็นถึงปัจจัยพยากรณ์โรคจากลักษณะของ initial OCT ได้ดียิ่งขึ้นต่อไป

สรุป

การฉีดยา Bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตา ในผู้ป่วยจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานนั้นสามารถช่วยเพิ่มระดับการมองเห็นให้ผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรก สำหรับลักษณะของ baseline OCT พบว่ายังไม่มีลักษณะของ baseline OCT ไตที่สามารถพยากรณ์ระดับการมองเห็นของผู้ป่วยภายหลังได้รับการฉีดยาได้ อย่างไรก็ตาม การมี Subretinal fluid ใน baseline OCT อาจมีแนวโน้มสัมพันธ์กับระดับการมองเห็นที่ต่ำภายหลังได้รับการฉีดยา

เอกสารอ้างอิง

1. International Council of Ophthalmology (ICO) Updated 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>. Assessed January, 2017.
2. Varma R, Bressler NM, Doan QV. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1334-40.
3. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-39.
4. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2561. <https://www.nhso.go.th/files/userfiles/file/2017/005/N007.pdf>. 2017. Accessed October, 2017.
5. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
6. 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;329:977-86.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
9. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S66-76.
10. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015; 372(13): 1193-203.
11. Gerendas BS, Prager SG, Deak GG, et al. Morphological parameters relevant for long-term outcomes during therapy of diabetic macular edema in the RESTORE Extension trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(7):4686.
12. Vujosevic S, Torresin T, Berton M, et al. Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two Different Morphologic and Functional Entities. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:149-55.
13. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-16.
14. Santos AR, Costa MA, Schwartz C, et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: The CHARTRES Study. *Retina*. 2018;38(6):1110-9.