



# Comparative Clinical Efficacy of Erythropoietin, Methylprednisolone, and Combination Therapy for Acute Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Real-World Setting

Kaveh Abri Aghdam<sup>1</sup> , Hossein Aghaei<sup>1</sup>, Mostafa Soltan Sanjari<sup>1</sup>, Mahsa Taherkhani<sup>1</sup>, Amin Zand<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Eye Research Center, Moheb Kowsar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Clinical Research Development Unit, Shafa Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

## Abstract

### Article history:

Received: 10 January 2026

Revised: 15 March 2026

Accepted: 06 May 2026

ePublished: 15 June 2026

\*Corresponding author: Amin Zand, Clinical Research Development Unit, Shafa Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

E-mail: sandpost3@gmail.com

**Background and Objective:** Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is the most common cause of acute optic neuropathy in older adults, with no established treatment. This study compared the effects of intravenous erythropoietin, intravenous methylprednisolone, and their combination on visual outcomes in acute NAION.

**Materials and Methods:** In this retrospective cohort study, 212 eyes with acute NAION were assigned to three treatment groups, namely erythropoietin (10,000 IU twice daily for 3 days), methylprednisolone (500 mg twice daily for 3 days), or combination therapy. Systemic risk factors were documented. Best-corrected visual acuity (BCVA) was assessed at baseline and at 1, 3, 6, and 12 months. Paired t-tests evaluated within-group changes, Kruskal–Wallis and Chi-square tests compared groups, and multivariate linear regression identified predictors of final BCVA.

**Results:** Mean age of participants was  $57.8 \pm 11.7$  years, and 59% of them were male. The BCVA improvement at month 12 did not differ among groups ( $p=0.814$ ). Multivariate analysis showed baseline BCVA was the only independent predictor of final visual outcome ( $p<0.001$ ).


**Conclusion:** Baseline visual acuity predicts long-term outcomes in acute NAION. No significant differences were found between erythropoietin, corticosteroid, or combination therapy, highlighting the need for further studies.

**Keywords:** Erythropoietin, Ischemic Optic Neuropathy, Methylprednisolone, Visual Acuity

Please cite this article as follows: Abri Aghdam K, Aghaei H, Soltan Sanjari M, Taherkhani M, Zand A. Comparative Clinical Efficacy of Erythropoietin, Methylprednisolone, and Combination Therapy for Acute Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Real-World Setting. Avicenna J Clin Med. 2026; 33(1): 5-12. DOI: 10.53208/ajcm.33.1.5



## مقایسه اثربخشی بالینی اریتروپوئیتین، متیل پردنیزولون و درمان ترکیبی در فاز حاد نوروپاتی ایسکمیک قدامی غیر آرتزیتی عصب بینایی در محیط بالینی واقعی

کاوه ابری اقدم<sup>۱</sup> , حسین آقایی<sup>۱</sup>، مصطفی سلطان سنجرى<sup>۱</sup>، مهسا طاهرخانی<sup>۱</sup>، امین زند<sup>۲\*</sup> 

۱. گروه چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم، پژوهشکده سلامت حواس پنجگانه، بیمارستان محب کوثر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
۲. واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شفا، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** نوروپاتی ایسکمیک قدامی غیر آرتزیتی عصب بینایی ( Non-Arteritic Anterior Ischemic Neuropathy; NAION Optic) شایع ترین علت نوروپاتی حاد بینایی در سالمندان است و درمان قطعی برای آن مشخص نیست. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر سه رژیم درمانی، شامل اریتروپوئیتین وریدی، متیل پردنیزولون وریدی و ترکیب هر دو، در پیامدهای بینایی بیماران مبتلا به NAION حاد انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر شامل ۲۱۲ چشم مبتلا به NAION حاد بود که در سه گروه درمانی قرار گرفتند: اریتروپوئیتین وریدی (ده‌هزار واحد، دو بار در روز به مدت سه روز)، متیل پردنیزولون وریدی (۵۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز به مدت سه روز) و درمان ترکیبی از هر دو. عوامل خطر سیستمیک شامل دیابت، پرفشاری خون و دیس‌لیپیدمی ثبت شد. حدت بینایی اصلاح‌شده ( Best-Corrected Visual Acuity; BCVA) در ابتدا و ماه‌های اول، سوم، ششم و دوازدهم پیگیری شد. تغییرات BCVA با آزمون paired t-test و مقایسه گروه‌ها با Kruskal-Wallis و Chi-square بررسی شد. رگرسیون خطی چندمتغیره برای شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده BCVA نهایی به کار رفت.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران  $11/7 \pm 57/8$  سال بود و ۵۹ درصد مرد بودند. ۹۵ چشم اریتروپوئیتین، ۹۰ چشم متیل پردنیزولون و ۲۷ چشم درمان ترکیبی دریافت کردند. تغییر BCVA تا ماه دوازدهم بین گروه‌ها اختلاف معنادار نداشت ( $P=0/814$ ). تحلیل چندمتغیره نشان داد که BCVA پایه مهم‌ترین پیش‌بینی‌کننده BCVA نهایی است ( $P<0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** حدت بینایی پایه مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده پیامد بلندمدت بینایی در NAION حاد است. نتایج نشان داد تفاوتی بین اثر اریتروپوئیتین و کورتیکواستروئید سیستمیک در پیامد بینایی وجود ندارد، اما برای تأیید یافته‌ها، مطالعات بیشتر ضروری است.

**واژگان کلیدی:** اریتروپوئیتین، حدت بینایی، متیل پردنیزولون، نوروپاتی ایسکمیک عصب بینایی

### تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۲۰

ویرایش: ۱۴۰۴/۱۲/۲۴

پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۶

انتشار: ۱۴۰۵/۰۳/۲۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: امین زند، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شفا، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

ایمیل: sandpost3@gmail.com

**استناد:** ابری اقدم، کاوه؛ آقایی، حسین؛ سلطان سنجرى، مصطفی؛ طاهرخانی، مهسا؛ زند، امین. مقایسه اثربخشی بالینی اریتروپوئیتین، متیل پردنیزولون و درمان ترکیبی در فاز حاد نوروپاتی ایسکمیک قدامی غیر آرتزیتی عصب بینایی در محیط بالینی واقعی. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، بهار ۱۴۰۵؛ ۳۳(۱): ۱۲-۵

### مقدمه

آسیب فیبرهای عصبی منجر می‌شود. با این حال، محل دقیق آسیب عروقی و مکانیسم ایسکمی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. تظاهر بالینی اصلی این بیماری کاهش ناگهانی، یک‌طرفه و معمولاً بدون درد بینایی است که طی چند ساعت تا چند روز پیشرفت می‌کند. تشخیص بیماری براساس تاریخچه بالینی و معاینات شامل

نوروپاتی ایسکمیک قدامی غیر آرتزیتی عصب بینایی (Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy; NAION) شایع‌ترین علت نوروپاتی حاد بینایی در افراد بالای ۵۰ سال به شمار می‌آید. پاتوفیزیولوژی NAION عمدتاً ناشی از کاهش جریان خون سر عصب بینایی است که به ادم آکسونی و

قرار گرفتند. NAION حاد به عنوان کاهش بدون درد حدت بینایی یا اختلال میدان بینایی طی دو هفته گذشته، همراه با ادم یک طرفه دیسک بینایی با نمای هیپر میک و RAPD مثبت تعریف شد. در صورت وجود شک به علل دیگر نوروپاتی بینایی، تصویربرداری MRI مغز و اربیت یا آزمایش‌های ارزیابی علل عفونی انجام شد. وجود الگوی *disc-at-risk* در چشم مقابل، با نسبت  $cup-to-disc \leq 0.2$ ، به عنوان معیار کمکی تشخیصی در نظر گرفته شد [۱۱].

بیمارانی که علائم مشکوک به آرتیتریت سلول ژانت (GCA) داشتند، از جمله سردرد جدید، درد فک هنگام جویدن (Jaw Claudication)، حساسیت پوست سر یا کاهش وزن همراه با افزایش قابل توجه ESR یا CRP، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در مواردی که شک بالینی به GCA وجود داشت، بیوپسی شریان انجام می‌شد تا اطمینان حاصل شود که بیماران وارد شده در مطالعه صرفاً به NAION مبتلا هستند. دیگر معیارهای خروج عبارت بودند از: وجود بیماری‌های زمینه‌ای شبکیه مؤثر در بینایی (مانند رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو یا غیرپرولیفراتیو شدید)، گلوکوم و دیگر اختلالات چشمی کاهنده دید. با این حال، بیماران مبتلابه رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو خفیف، که فاقد ادم ماکولا بودند، وارد مطالعه شدند. همچنین، قطع اجباری درمان به دلیل عوارض جانبی گلوکوکورتیکوئیدها نیز به خروج بیمار از مطالعه منجر می‌شد.

عوامل خطر سیستمیک مرتبط با NAION شامل دیابت (DM)، پرفشاری خون یا هیپرتانسیون (HTN) و دیس لیپیدمی (DLP) بر اساس مصرف داروهای فعلی یا نتایج آزمایشگاهی اخیر ارزیابی شدند. هیپرتانسیون به صورت فشار سیستمیک  $\leq 140$  میلی‌متر جیوه، فشار دیاستولیک  $\leq 90$  میلی‌متر جیوه، یا دریافت درمان ضد فشار خون تعریف شد [۱۲]. دیس لیپیدمی بر اساس  $LDL \geq 130$  mg/dL، کلسترول تام  $\leq 200$  mg/dL HDL  $\leq 40$  mg/dL در مردان یا  $\geq 50$  mg/dL در زنان، تری‌گلیسرید  $\leq 150$  mg/dL، یا مصرف داروهای کاهنده چربی تعریف شد [۱۳]. دیابت بر اساس گلوکز ناشتا  $\leq 126$  mg/dL یا مصرف داروهای ضد دیابت تعریف شد [۱۴].

بیماران در سه گروه درمانی قرار گرفتند:

گروه ۱: اریتروپوئین وریدی (۱۰۰۰۰ IU) دو بار در روز به مدت سه روز؛

گروه ۲: متیل پردنیزولون وریدی (۵۰۰ mg) دو بار در روز به مدت سه روز؛

گروه ۳: ترکیبی از هر دو رژیم درمانی گروه‌های ۱ و ۲.

با توجه به ماهیت گذشته‌نگر مطالعه، تمام بیماران واجد شرایط در بازه زمانی تعیین شده به صورت سرشماری وارد مطالعه شدند و تخصیص به گروه‌های درمانی به صورت غیر تصادفی و بر اساس

کاهش حدت بینایی، اختلال دید رنگ، نقص میدان بینایی، هایپرمی و تورم دیسک و با حضور نمای *disc at risk* در چشم مقابل انجام می‌شود. به این معنا که دیسک بینایی کوچک و crowded و کاپ فیزیولوژیک کوچک است یا وجود ندارد [۱،۲]. تشخیص‌های افتراقی، از جمله NAION آرتیتریتی، ناشی از بیماری ژانت سل، ادم پایی حاد ناشی از افزایش فشار داخل جمجمه و نوریت اپتیک باید رد شوند [۳،۴].

در حال حاضر، درمان قطعی و مورد توافقی برای NAION وجود ندارد. روش‌های درمانی پیشنهادی شامل آسپرین و دیگر داروهای ضد پلاکت، داروهای ضد انعقاد، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، وازودیلاتورها، ترومبولیتیک‌ها و اریتروپوئین است، اما شواهد موجود درباره اثر بخشی آن‌ها محدود و متناقض است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که استروئیدهای سیستمیک یا اریتروپوئین ممکن است در بهبود پیامدهای بینایی مؤثر باشند، با این حال، داده‌های منتشر شده هنوز قاطع نیست و به بررسی‌های بیشتری نیاز است [۵-۱۰].

با توجه به شیوع زیاد NAION و تأثیر قابل توجه آن در کیفیت زندگی بیماران، انجام مطالعات بیشتر برای درک بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری و ارزیابی اثربخشی درمان‌های مختلف ضروری است. همچنین، با توجه به عوارض بالقوه کورتیکواستروئیدهای با دز بالا (مانند هایپرتانسیون، افزایش فشار خون و عوارض گوارشی) و نگرانی‌های ایمنی مرتبط با اریتروپوئین (مانند حوادث ترومبوآمبولیک)، تعیین اینکه آیا این مداخلات دارویی تهاجمی سودی فراتر از سیر طبیعی بیماری دارند یا خیر، اهمیت بالینی ویژه‌ای دارد.

از آنجاکه NAION شایع‌ترین علت نوروپاتی حاد بینایی در افراد بالای ۵۰ سال است و شیوع آن بین دو تا ده نفر در هر صد هزار نفر گزارش شده است و در عین حال، درمان یا پیشگیری پذیرفته شده‌ای برای آن وجود ندارد، بررسی و ارزیابی روش‌های درمانی پیشنهادی اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند [۱،۲]. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی و مقایسه سه رژیم درمانی، شامل اریتروپوئین، متیل پردنیزولون و ترکیب هر دو، در فاز حاد NAION در یک محیط بالینی واقعی طراحی و اجرا شد.

## روش کار

این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در بازه زمانی آذر ۱۳۹۰ تا آذر ۱۳۹۹ در بخش چشم پزشکی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) شهر تهران انجام شد. چشم‌هایی که تشخیص NAION برای آن‌ها مطرح شده بود، وارد مطالعه شدند. تمام شرکت‌کنندگان تحت معاینه کامل چشم پزشکی، شامل حدت بینایی اصلاح شده (Best Corrected Visual Acuity; BCVA Relative)، ارزیابی رفلکس نوری مردمک به منظور بررسی نقص آوران نسبی مردمک (Afferent Pupillary Defect; RAPD)، معاینه بیومیکروسکوپی با اسلیت لامپ، تونومتری گلدمن و معاینه فوندوس با مردمک دیلاته

بالینی و نتایج آنالیزهای تک‌متغیره (Univariate) شناسایی شدند. متغیرهایی که در آنالیز تک‌متغیره، مقدار  $P$  کمتر از  $0/2$  داشتند، به‌عنوان کاندیدهای اولیه در نظر گرفته شدند. باین‌حال، متغیرهای دارای اهمیت بالینی شناخته‌شده، حتی در صورت عدم معنی‌داری آماری در آنالیز تک‌متغیره، به‌منظور کنترل اثر مخدوش‌کنندگی (Cofounder Effect) در مدل حفظ شدند.

هم‌خطی (Collinearity) بین متغیرهای مستقل با استفاده از شاخص (Variance Inflation Factor)  $VIF$  ارزیابی شد و متغیرهای دارای هم‌خطی قابل توجه ( $VIF > 5$ ) از مدل نهایی حذف شدند. استقلال باقی‌مانده‌ها با استفاده از آماره Durbin-Watson بررسی شد و مقادیر  $1/5$  تا  $2/5$  نشان‌دهنده استقلال بودند. در پایان، متغیرهایی که ارتباط مستقل و معناداری با حدت بینایی نهایی داشتند، در مدل نهایی گزارش شدند. سطح معنی‌داری آماری برابر با  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه ۲۱۲ چشم از ۲۱۲ فرد وارد شدند که ۱۲۵ نفر (۵۹/۰ درصد) مرد بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان  $57/11 \pm 8/7$  سال (دامنه: ۲۷ تا ۹۴ سال) بود. از نظر چشم‌درگیر، ۱۱۰ مورد (۵۱/۹ درصد) چشم راست و ۱۰۲ مورد (۴۸/۱ درصد) چشم چپ بودند.

از میان چشم‌های واردشده، ۹۵ چشم (۴۴/۸ درصد) در گروه دریافت‌کننده اریتروپوئتین، ۹۰ چشم (۴۲/۵ درصد) در گروه دریافت‌کننده متیل‌پردنیزولون و ۲۷ چشم (۱۲/۷ درصد) در گروه درمان ترکیبی قرار گرفتند. از نظر بیماری‌های سیستمیک، ۶۲ نفر (۲۹/۲ درصد) دیابت، ۶۱ نفر (۲۸/۸ درصد) هیپرتانسیون و ۲۰ نفر (۹/۴ درصد) دیس‌لیپیدمی داشتند.

سه گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و بیماری‌های سیستمیک تفاوت معناداری نداشتند، به‌جز دیابت که در گروه اریتروپوئتین شایع‌تر بود ( $P=0/01$ ). به‌طور مشخص، ۳۸/۹ درصد از بیماران دریافت‌کننده اریتروپوئتین دیابت داشتند، درحالی‌که این میزان در گروه متیل‌پردنیزولون ۲۲/۲ درصد و در گروه درمان ترکیبی ۱۸/۵ درصد بود. همچنین، حدت بینایی اولیه بین سه گروه تفاوت معناداری داشت؛ بیماران دریافت‌کننده اریتروپوئتین در مقایسه با دو گروه دیگر، حدت بینایی اولیه بهتری داشتند ( $P=0/035$ ). ویژگی‌های اولیه بیماران هر گروه در جدول ۱ ارائه شده است.

تصمیم‌گیری بالینی انجام شد. این رژیم‌های دوزاژ براساس پروتکل‌های استانداردبخش و مطالعات بالینی قبلی در جمعیت مشابه [۷] انتخاب شدند تا امکان مقایسه نتایج فراهم باشد. تمام بیماران تحت بررسی‌های آزمایشگاهی، شامل شمارش کامل سلول‌های خون (CBC) و تست‌های عملکرد کبد قرار گرفتند. در بیماران دریافت‌کننده استروئید، رادیوگرافی قفسه سینه و نوار قلب انجام شد. متخصص داخلی پیگیری و مدیریت عوارض احتمالی گلوکوکورتیکوئیدی را برعهده داشت.

## ارزیابی عملکرد بینایی

حدت بینایی BCVA با چارت اسنلن (E-chart) در خط پایه (قبل از درمان) و در ماه‌های اول، سوم، ششم و دوازدهم ثبت شد. برای تحلیل آماری، مقادیر BCVA به  $\log_{10} \text{MAR}$  تبدیل شد. برای دیدن نور (LP)، حرکات دست (HM) و شمارش انگشتان (CF)، به‌ترتیب مقادیر  $\log_{10} \text{MAR}$  معادل  $2/5$ ،  $2/3$  و  $1/85$  اختصاص یافت. ارزیابی میدان بینایی (VF) با دستگاه Humphrey Field Analyzer (HFA; model 750; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) و با پروتکل 24-2 SITA Standard در ابتدا و ماه اول برای چشم‌هایی با  $BCVA \geq 20/200$  انجام شد. شاخص‌های میانگین انحراف (MD)، انحراف استاندارد الگو (PSD) و شاخص میدان بینایی (VFI) ثبت شدند. آزمون‌هایی که شاخص‌های قابل اعتماد نداشتند (شامل خطاهای مثبت یا منفی کاذب بیش از ۱۰ درصد) حذف شدند. تغییرات BCVA و پارامترهای VF درون‌گروهی و بین‌گروهی تحلیل شدند. همچنین، متغیرهای مستقل پیش‌بینی‌کننده برای BCVA نهایی ارزیابی شدند.

تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار IBM SPSS Statistics نسخه ۲۴ (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) انجام شد. برای متغیرهای پیوسته از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار و دامنه) و برای متغیرهای طبقه‌ای از فراوانی استفاده شد. مقایسه تغییرات BCVA ابتدا با ماه دوازدهم در هر گروه با آزمون paired t-test بررسی شد. آزمون Kruskal-Wallis برای مقایسه سن و BCVA بین گروه‌ها به کار رفت. متغیرهای طبقه‌ای شامل جنس و بیماری‌های سیستمیک با آزمون Chi-square ارزیابی شدند. به‌منظور بررسی ارتباط متغیرهای دموگرافیک و بالینی با BCVA نهایی (ماه دوازدهم)، رگرسیون خطی چندمتغیره (Multivariate) با رویکرد انتخاب هدفمند متغیرها (Purposeful Selection) استفاده شد. متغیرهای کاندیدای ورود به مدل ابتدا براساس اهمیت

متغیر	گروه ۱ (اریتروپوئین، ۹۵ چشم)	گروه ۲ (متیل پردنیزولون، ۹۰ چشم)	گروه ۳ (اریتروپوئین + متیل پردنیزولون، ۲۷ چشم)	مقدار P*
میانگین سن، (سال)	۱۱/۴ ± ۵۶/۵	۱۱/۶ ± ۵۹/۸	۱۲/۴ ± ۵۵/۹	۰/۰۶۸
مرد، تعداد (درصد)	۵۴ (۵۶/۸)	۵۲ (۵۷/۸)	۱۹ (۷۰/۴)	۰/۴۳۲
دیابت، تعداد (درصد)	۳۷ (۳۸/۹)	۲۰ (۲۲/۲)	۵ (۱۸/۵)	۰/۰۱۰
هیپرتانسیون، تعداد (درصد)	۲۳ (۲۴/۲)	۲۹ (۳۲/۲)	۹ (۳۳/۳)	۰/۴۸۷
دیس لیپیدمی، تعداد (درصد)	۱۳ (۱۳/۷)	۴ (۴/۴)	۳ (۱۱/۱)	۰/۰۷۶
چشم راست، تعداد (درصد)	۴۸ (۵۰/۵)	۴۸ (۵۳/۳)	۱۴ (۵۱/۹)	۰/۹۳۰
میانگین حدت بینایی اصلاح شده، (LogMAR)	۰/۷۴ ± ۰/۹۶	۰/۸۰ ± ۱/۲۶	۰/۸۳ ± ۱/۰۷	۰/۰۳۵

\*Kruskal-Wallis, Chi-square

میدان بینایی از تحلیل‌های بعدی کنار گذاشته شدند.

### تغییرات حدت بینایی

در ماه دوازدهم، حدت بینایی در مقایسه با ابتدا، در گروه متیل پردنیزولون ( $P=0/023$ ) و گروه درمان ترکیبی ( $P=0/027$ ) بهبود معناداری نشان داد. در گروه دریافت‌کننده اریتروپوئین، بهبود حدت بینایی از نظر آماری نزدیک به معناداری بود ( $P=0/052$ ). حدت بینایی نهایی در ماه دوازدهم بین سه گروه اختلاف معناداری نداشت ( $P=0/081$ ). همچنین، میزان بهبود حدت بینایی (تفاوت بین ابتدا و ماه دوازدهم) بین گروه‌ها تفاوت معناداری نشان نداد ( $P=0/814$ ) (جدول ۲).

در طول دوره پیگیری و درمان، هیچ عارضه جانبی جدی سیستمیک گزارش نشد؛ از جمله حوادث ترومبوآمبولیک در گروه اریتروپوئین یا عوارض شدید هایپرگلیسمیک منجر به کتواسیدوز در گروه استروئید.

### ارزیابی میدان بینایی

به دلیل محدودیت‌های آزمون میدان بینایی در بیماران با حدت بینایی کمتر از ۲۰/۲۰ و وجود خطای مثبت یا منفی کاذب بیش از ۱۰ درصد، تنها ۱۴ آزمون قابل اعتماد در مجموع سه گروه به دست آمد. به دلیل محدودیت تعداد و احتمال سوگیری، پارامترهای

جدول ۲. حدت بینایی پایه، نهایی و میزان تغییرات (بهبود) در بین گروه‌های درمانی

متغیر	گروه اریتروپوئین	گروه متیل پردنیزولون	گروه اریتروپوئین + متیل پردنیزولون	مقدار P (بین گروه‌ها)*
میانگین حدت بینایی اصلاح شده پایه، (LogMAR)	۰/۷۴ ± ۰/۹۶	۰/۸۰ ± ۱/۲۶	۰/۸۳ ± ۱/۰۷	۰/۰۳۵
میانگین حدت بینایی اصلاح شده در ماه ۱۲، (LogMAR)	۰/۷۵ ± ۰/۹۱	۰/۸۰ ± ۱/۱۳	۰/۸۰ ± ۰/۹۵	۰/۰۸۱
مقدار P (درون گروه)*	۰/۰۵۲	۰/۰۲۳	۰/۰۲۷	—
میانگین تغییرات حدت بینایی (نهایی - پایه، LogMAR)	۰/۳۰ ± -۰/۰۵	۰/۵۵ ± -۰/۱۳	۰/۲۷ ± -۰/۱۲	۰/۸۱۵

\* Kruskal-Wallis, \* Paired t-test

پیش‌بینی‌کننده مستقل باقی ماند ( $\beta=0/840$ ,  $P<0/001$ ). بنابراین، از میان تمام متغیرهای پایه، فقط حدت بینایی اولیه ضعیف‌تر پیش‌بینی‌کننده حدت بینایی نهایی بدتر بود.

در خصوص جنسیت، هیچ ارتباط معناداری با حدت بینایی نهایی یافت نشد ( $P=0/661$ ). همچنین، میان حدت بینایی نهایی با دیابت ( $P=0/113$ )، هیپرتانسیون ( $P=0/123$ )، دیس لیپیدمی ( $P=0/352$ ) یا نوع درمان ( $P=0/563$ )، ارتباط معناداری مشاهده نشد (جدول ۳).

### تحلیل پیش‌بینی‌کننده‌های حدت بینایی

در تحلیل تک‌متغیره، سن بالاتر ( $P<0/001$ )، وجود هیپرتانسیون ( $P=0/032$ ) و حدت بینایی اولیه ضعیف‌تر ( $P<0/001$ ) با حدت بینایی نهایی ضعیف‌تر در ماه دوازدهم ارتباط مثبت و معنادار داشتند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سن بیشتر، هیپرتانسیون و حدت بینایی اولیه ضعیف‌تر با پیامدهای بینایی بدتر همراه هستند.

باین حال، در تحلیل چندمتغیره، تنها حدت بینایی اولیه به عنوان

جدول ۳. تحلیل‌های رگرسیون تک‌متغیره و چندمتغیره برای بررسی تأثیر متغیرهای دموگرافیک و بالینی در حدت بینایی نهایی بر حسب LogMAR در ماه

متغیر	آنالیز تک‌متغیره*		آنالیز چندمتغیره*	
	ضریب جزئی (استاندارد $\beta$ )	بازه اطمینان (۹۵ درصد)	ضریب جزئی (استاندارد $\beta$ )	بازه اطمینان (۹۵ درصد)
سن	۰/۲۸۸	۰/۱۱۰،۰/۰۲۸	۰/۳۸	۰/۰۰۳،۰/۰۰۸
جنس	-۰/۰۱۶	-۰/۲۴۰، ۰/۱۸۹	-۰/۱۶	-۰/۱۴۱، ۰/۰۹۰
هیپرتانسیون	۰/۱۵۲	۰/۰۲۲، ۰/۴۹۳	۰/۶۳	-۰/۰۲۹، ۰/۲۴۱
دیابت	۰/۰۵۳	-۰/۱۴۸، ۰/۳۲۶	۰/۶۵	-۰/۰۲۶، ۰/۲۴۴
دیس لیپیدمی	-۰/۱۱۸	-۰/۶۹۹، ۰/۰۵۷	-۰/۳۷	-۰/۲۹۸، ۰/۱۰۷
BCVA پایه	۰/۸۶۴	۰/۷۸۶، ۰/۹۲۲	۰/۸۴۰	۰/۷۵۶، ۰/۹۰۸
نوع درمان	۰/۰۷۰	-۰/۰۷۴، ۰/۲۲۳	۰/۳۰۸	-۰/۱۱۰، ۰/۰۶۰

\* Univariate general linear model, \* Multivariate general linear model

## بحث

NAION شایع‌ترین علت نوروپاتی حاد بینایی در افراد بالای پنجاه سال است و شیوع آن بین دو تا ده نفر در هر صد هزار نفر گزارش شده است. این بیماری نوعی اختلال حاد یا تحت حاد عصب بینایی است که بر اثر ایسکمی ناشی از انسداد عروق کوچک سر عصب بینایی ایجاد می‌شود و با کاهش ناگهانی، یک‌طرفه تظاهر می‌کند. حدت بینایی بیماران می‌تواند از ۲۰/۲۰ تا عدم درک نور متغیر باشد و با اختلال دید رنگ و میدان بینایی بروز کند. معاینه شبکیه در مراحل اولیه، ادم دیسک را نشان می‌دهد و اغلب با خون‌ریزی‌های شعله‌ای شکل پیرامون دیسک همراه است. پس از چهار تا شش هفته، دیسک به صورت منتشر یا سگمنتال رنگ‌پریده (pale) می‌شود [۱،۲].

در این مطالعه، سه رژیم درمانی برای NAION حاد در محیط بالینی واقعی ارزیابی شدند: اریتروپوئتین، متیل‌پردنیزولون و ترکیب این دو. یافته اصلی مطالعه ما این بود که هیچ‌یک از رژیم‌های درمانی در بهبود حدت بینایی درازمدت (ماه دوازدهم) برتری معناداری به یکدیگر نشان ندادند.

میانگین سنی شرکت‌کنندگان با مطالعات پیشین همخوانی دارد. Kemchoknatee و همکاران میانگین سنی  $9/89 \pm 55/8$  سال [۱۵] و Zhao و همکاران  $9/7 \pm 56/4$  سال را گزارش کردند [۱۰]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که سن پیش‌بینی‌کننده مهمی برای بهبود حدت بینایی در NAION است و بیماران جوان‌تر معمولاً نتایج نهایی بینایی بهتری دارند. Behbehani و همکاران نشان دادند که بیماران زیر پنجاه سال بیشتر احتمال دارد به حدت بینایی نهایی  $20/40$  یا بهتر دست یابند [۱۱]. به‌طور مشابه، Kemchoknatee و همکاران گزارش کردند که سن بیشتر شانس بهبود بینایی را کاهش می‌دهد [۱۵]. در مطالعه ما، تحلیل یک‌متغیره با فاصله اطمینان بسیار دقیق ( $CI: 0.011-0.028$ ) نشان داد که سن بالا پیش‌گویی‌کننده دید ضعیف‌تر است، هر چند این ارتباط در تحلیل چندمتغیره در ماه دوازدهم و در حضور متغیر قدرتمند «دید اولیه»، معناداری مستقل خود را از دست داد. این

یافته با مطالعاتی که بین سن بیماران و حدت بینایی نهایی ارتباط معناداری گزارش نکرده‌اند، هم‌خوانی دارد [۱۶،۱۷]. نسبت جنسیت در بیماران NAION در مطالعات مختلف متفاوت است؛ برخی مطالعات غالبیت مردان [۱۵] و برخی دیگر غالبیت زنان [۱۰] را گزارش کرده‌اند. در نمونه ما، ۵۹/۰ درصد بیماران مرد بودند. باین‌حال، ما هیچ ارتباط معناداری بین جنسیت و حدت بینایی نهایی مشاهده نکردیم. این یافته تأییدکننده بی‌تأثیر بودن قطعی جنسیت بر پیامد نهایی بینایی است و با یافته‌های Hayreh و همکاران مبنی بر نبود تفاوت جنسیتی در نتایج بینایی پس از یک سال مطابقت دارد [۱۸].

شیوع عوامل خطر سیستمیک نیز در مطالعات مختلف متفاوت است. یک مطالعه دیابت را در ۶۴/۱ درصد، دیس لیپیدمی را در ۵۱/۳ درصد و هیپرتانسیون را در ۳۸/۵ درصد بیماران گزارش کرد [۱۱]. درحالی‌که شیوع این عوامل در مطالعه ما پایین‌تر بود ( $HTN: 28.8\%$ ,  $DLP: 9.4\%$ ,  $DM: 29.2\%$ ). Hayreh و همکاران در هر دو مطالعه خود هیچ ارتباطی بین بیماری‌های عروقی سیستمیک (دیابت، هیپرتانسیون و دیس لیپیدمی) و نتایج نهایی بینایی مشاهده نکردند [۱۸،۱۹]. Sharma و همکاران نیز گزارش کردند که دیابت در نتایج بینایی تأثیری ندارد [۲۰] و Cullen و همکاران همین نتیجه را در جمعیت سنگاپور گزارش کردند [۲۱]. در مقابل، Kemchoknatee و همکاران نشان دادند که هیپرتانسیون و دیابت با BCVA نهایی ارتباط معنادار دارند [۱۵]. در مطالعه ما، هر چند تحلیل تک‌متغیره ارتباطی بین هیپرتانسیون و BCVA نهایی بدتر نشان داد، این یافته در تحلیل چندمتغیره تأیید نشد که با اکثر مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد. برخی مطالعات پیشین نشان دادند که بین حدت بینایی اولیه و نتایج نهایی ارتباطی وجود ندارد [۱۷،۱۸]. باین‌حال، در مطالعه ما حدت بینایی اولیه تنها پیش‌بینی‌کننده معنادار BCVA نهایی در ماه دوازدهم بود.

یکی از نکات کلیدی در مطالعه حاضر، تفاوت‌های آماری در ویژگی‌های پایه بین گروه‌های درمانی بود؛ به‌طوری‌که بیماران گروه اریتروپوئتین حدت بینایی اولیه بهتر و شیوع بالاتر دیابت داشتند. این

(Microvascular Hypothesis)، در مطالعه ما دیابت در تحلیل چندمتغیره پیش‌بینی‌کننده پیامد بینایی بدتر نبود. با توجه به تجمع بیماران دیابتی در گروه اریتروپوئیتین، این یافته ممکن است نشان‌دهنده اثر محافظتی نسبی اریتروپوئیتین در خنثی کردن اثر منفی دیابت باشد، یا اینکه دیابت در فاز حاد NAION برخلاف تصور، عامل تعیین‌کننده اصلی نیست.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی دارد. نخست، نبود گروه کنترل بدون درمان، تفسیر دقیق اثربخشی داروها را درباره سیر طبیعی دشوار می‌کند. دوم، تعداد نمونه کم در گروه درمان ترکیبی (۲۷ چشم) ممکن است باعث کاهش توان آماری (Statistical Power) شده باشد و مشاهده نکردن تفاوت در این گروه ناشی از خطای نوع دوم باشد. سوم، فاصله زمانی دقیق بین شروع علائم و شروع درمان (Time-to-Treatment) به عنوان متغیر وارد آنالیز نشد که می‌تواند در پاسخ به درمان اثرگذار باشد. نهایتاً، استفاده نکردن از داده‌های ساختاری کمی مانند OCT RNFL برای بررسی میزان آتروفی نهایی عصب، از محدودیت‌های این مطالعه گذشته‌نگر است و ما صرفاً بر پیامدهای عملکردی تمرکز کردیم.

### نتیجه‌گیری

حدت بینایی اولیه تنها پیش‌بینی‌کننده معنادار نتایج نهایی بینایی در بیماران با NAION حاد است. درمان با اریتروپوئیتین تنها، متیل‌پردنیزولون تنها، یا ترکیب آن‌ها برتری مشخصی در بهبود طولانی‌مدت حدت بینایی در مقایسه با یکدیگر نشان ندادند. اگرچه اریتروپوئیتین تنها ممکن است از نظر آماری در مقایسه با رژیم‌های حاوی متیل‌پردنیزولون کمتر مؤثر به نظر برسد، این تفاوت احتمالاً ناشی از تفاوت‌های پایه بیماران است و ممکن است از نظر بالینی برای حدت بینایی طولانی‌مدت قابل توجه نباشد. بنابراین، با توجه به فقدان برتری بالینی واضح، انتخاب بین این داروها باید بیشتر براساس پروفایل ایمنی و عوارض جانبی و بیماری‌های زمینه‌ای بیمار (مانند وجود دیابت) صورت گیرد تا انتظار اثربخشی متفاوت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دکتری عمومی پزشکی و طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی ایران با شماره ۱۴۰۱-۲۳۱۴۶-۸۶-۱ است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از حمایت‌های مادی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی ایران و بیماران ارجمند شرکت‌کننده در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی کنند.

### تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی درباره نتایج مطالعه ندارند.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از تصویب طرح و اخذ مجوز از کمیته اخلاق

تفاوت‌ها بازتابی از تصمیم‌گیری بالینی در دنیای واقعی (Real-World Practice) است، نه خطا در طراحی مطالعه. احتمالاً به‌طور آگاهانه برای بیماران دیابتی (که ۳۸/۹ درصد گروه اریتروپوئیتین را تشکیل می‌دادند) به‌منظور پرهیز از عوارض هایپرگلیسمی ناشی از استروئید، درمان با اریتروپوئیتین ترجیح داده شده است. همچنین، ممکن است درمان کم‌خطرتر (اریتروپوئیتین) برای بیمارانی که دید اولیه بهتری داشتند انتخاب شده باشد. این سوگیری انتخاب (Selection Bias) درمان در مطالعات گذشته‌نگر اجتناب‌ناپذیر است. درخصوص مقایسه اثربخشی درمان‌ها، نتایج مطالعات پیشین متناقض است. نیک‌خواه و همکاران نشان دادند که اریتروپوئیتین در مقایسه با استروئید خوراکی یا درمان نکردن، در بهبود حداقل سه خط BCVA در ماه ششم مؤثرتر است؛ هرچند مطالعه آن‌ها بازوی درمانی استروئید وریدی نداشت [۶]. Zhao و همکاران گزارش کردند که درمان با استروئید (چه خوراکی و چه وریدی) در مقایسه با گروه کنترل، نتایج بینایی نهایی بهتری به همراه دارد، اگرچه تفاوت معناداری بین دو روش تجویز استروئید مشاهده نشد [۱۰]. در مقابل، پاکروان و همکاران هیچ اثر مفیدی از استروئید وریدی (به‌تنهایی یا در ترکیب با اریتروپوئیتین) در NAION حاد مشاهده نکردند [۷].

در مطالعه حاضر، اگرچه بهبود آماری معناداری در حدت بینایی بیماران دریافت‌کننده استروئید وریدی (به‌تنهایی یا ترکیبی) مشاهده شد و این بهبود در گروه اریتروپوئیتین دیده نشد، میزان کمی این بهبود از نظر بالینی ناچیز به نظر می‌رسد. این یافته نباید به‌عنوان برتری دارو تفسیر شود، بلکه احتمالاً ناشی از پدیده «بازگشت به میانگین» (Regression to the Mean) در گروه استروئید است که با دید اولیه بدتری شروع کردند و پتانسیل طبیعی بیشتری برای تغییر داشتند. در مقابل، گروه اریتروپوئیتین، که با دید بهتری وارد مطالعه شدند، احتمالاً دچار «اثر سقف» (Ceiling Effect) شدند و فضای کمتری برای نمایش بهبود چشمگیر داشتند. اگرچه آنالیز چندمتغیره اثر دید پایه را کنترل کرد، فقدان تفاوت معنادار در بهبودی نهایی نشان می‌دهد که حتی در گروه استروئید (که دید بدتر و جای پیشرفت بیشتری داشتند)، دارو تأثیر بالینی شگرفی نداشته است.

نکته حائز اهمیت دیگر مقایسه نتایج ما با سیر طبیعی بیماری است. میزان بهبود حدت بینایی در مطالعه ما (بین ۰/۰۵ تا ۰/۱۳ logMAR، معادل افزایش حدود یک خط دید) با نرخ بهبود خودبه‌خودی گزارش‌شده در مطالعات بزرگ تاریخچه طبیعی مانند IONDT (که تا ۴۳ درصد بیماران بهبود سه‌خطی داشتند) تفاوت چشمگیری ندارد. این موضوع پیشنهاد می‌کند که درمان‌های تهاجمی سیستمیک ممکن است مزیت بالینی قابل توجهی فراتر از مراقبت حمایتی (Observation) نداشته باشند.

علاوه بر این، تحلیل نقش دیابت در مطالعه ما نتایج جالبی را نشان داد. برخلاف فرضیه رایج، که دیابت به‌دلیل درگیری میکروواسکولار منجر به پیش‌آگهی بدتر می‌شود

بخش‌های مختلف طرح تحقیقاتی و همچنین نگارش، مرور و ویرایش مقاله سهم یکسانی دارند.

### حمایت مالی

مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی ایران از این تحقیق حمایت مالی کرده است.

دانشگاه علوم پزشکی ایران با شناسه IR.IUMS.FMD.REC.۱۳۹۹.۴۳۹ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران انجام شد و با اصول بیانیة هلسینکی مطابقت داشت. همچنین، از تمام بیماران رضایت‌نامه کتبی آگاهانه دریافت شد.

### سهم نویسندگان

نویسندگان اول، سوم و چهارم (پژوهشگران اصلی) و نویسندگان دوم و پنجم (پژوهشگران همکار) در اجرا و تدوین

## REFERENCES

- Arnold AC, Costa RMS, Dumitrascu OM. The spectrum of optic disc ischemia in patients younger than 50 years (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2013; 111:93-118. PMID: 24167327
- Kerr NM, Chew SSSL, Danesh-Meyer HV. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: A review and update. *J Clin Neurosci*. 2009;16(8):994-1000. PMID: 19596112 DOI: 10.1016/j.jocn.2009.04.002
- Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(2):157-163. PMID: 12782932 DOI: 10.1097/00041327-200306000-00012
- Storoni M, Chan KKM, Cheng ACO, Chan NCY, Leung CKS. The pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2013;2(2):132-135. PMID: 26108050 DOI: 10.1097/APO.0b013e3182902e45
- Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(1):47-63. PMID: 20006051 DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.06.008
- Nikkhah H, Golalipour M, Doozandeh A, Pakravan M, Yaseri M, Esfandiari H. The effect of systemic erythropoietin and oral prednisolone on recent-onset nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(10):2291-2297. PMID: 32506278 DOI: 10.1007/s00417-020-04781-x
- Pakravan M, Esfandiari H, Hassanpour K, Razavi S, Pakravan P. The effect of combined systemic erythropoietin and steroid on non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective study. *Curr Eye Res*. 2017;42(7):1079-1084. PMID: 28632028 DOI: 10.1080/02713683.2016.1270328
- Hayreh SS. Management of ischemic optic neuropathies. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(2):123-136. PMID: 21350282 DOI: 10.4103/0301-4738.77024
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(7):1029-1046. PMID: 18404273 DOI: 10.1007/s00417-008-0805-8
- Zhao FF, Chen Y, Li TP, et al. Visual outcome of various dose of glucocorticoids treatment in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy—a retrospective analysis. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):100. PMID: 38438845 DOI: 10.1186/s12886-024-03354-4
- Behbehani R, Ali A, Al-Moosa A. Risk factors and visual outcome of non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION): experience of a tertiary center in Kuwait. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247126. PMID: 33600480 DOI: 10.1371/journal.pone.0247126
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA*. 2014;311(5):507. PMID: 24352797 DOI: 10.1001/jama.2013.284427
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421. PMID: 12485966
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-553. PMID: 9686693 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)
- Kemchoknatee P, Singhakul C, Tangon D, Srisombut T. Factors associated with visual acuity in non-arteritic ischemic optic neuropathy patients: a five-year cross-sectional study. *Cureus*. 2022;14(9):e29156. PMID: 36259038 DOI: 10.7759/cureus.29156
- Sun MH, Liao YJ. Structure-function analysis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and age-related differences in outcome. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(3):258-264. PMID: 28538035 DOI: 10.1097/WNO.0000000000000521
- Lin MC, Hsu FM, Sheu SJ. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. *J Chin Med Assoc*. 2007;70(2):61-64. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70303-X
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(8):1107-1121. PMID: 17219123 DOI: 10.1007/s00417-006-0494-0
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*. 2008;115(2):298-305. PMID: 17698200 DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.05.027
- Sharma S, Kwan S, Fallano KA, Wang J, Miller NR, Subramanian PS. Comparison of visual outcomes of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2017;124(4):450-455. PMID: 28017420 DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.11.029
- Cullen JF, Chung SHR. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NA-AION): outcome for visual acuity and visual field defects, the Singapore scene 2. *Singapore Med J*. 2012;53(2):88-90. PMID: 22337180