

Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema: A Randomized Clinical Trial

Dehghan MH, MD; Ahmadieh H, MD; Ramezani AR, MD; Entezari M, MD; Mohebbi MR, PhD;
Anisian A, MD

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal triamcinolone acetate (IVT) on clinical, angiographic, and optical coherence tomographic parameters in refractory diabetic macular edema (DME).

Methods: In a double-masked placebo-controlled randomized clinical trial, 88 eyes of 61 patients with DME refractory to previous laser therapy or not suitable for such treatment were included in the study. Eligible eyes were randomly assigned into two groups. The treatment group (45 eyes) received 4 mg IVT and the placebo group (43 eyes) received subconjunctival injection of placebo. Complete ophthalmologic examination, fluorescein angiography, and optical coherence tomography (OCT) were performed before intervention and repeated after 2 and 4 months. Quantitative measurement of variables on angiograms including hard exudates (HE), size of foveal avascular zone, and leakage severity was performed using Photoshop software.

Results: Two months after intervention, visual acuity (VA) improved in the treatment group (-0.13 LogMAR, $P=0.01$) but slightly deteriorated in the placebo group (0.02 LogMAR, $P=0.63$). The difference of the above changes (0.15 LogMAR) was statistically significant at 2 months ($P=0.02$) but reduced to 0.11 LogMAR ($P=0.08$) after 4 months. Mean (standard deviation) of central macular thickness (CMT) by OCT before and 2 and 4 months after injection was 393 (151), 293 (109), and 362 (119) microns in the treatment group and 393 (166), 404 (134), and 405 (160) microns in the placebo group, respectively. The second month difference was statistically significant ($P=0.01$). Reduction of the amount of HE (51%, $P=0.004$) and petaloid pattern ($P=0.012$) was significant in the treatment group as compared with the placebo group. There was no significant IVT-related side effects except for transient ocular hypertension in 32.6% of patients after 2 months.

Conclusion: The greatest therapeutic effect of IVT on DME according to CMT and VA occurs at 2 months and decreases up to the fourth month. However, concerning cystoid macular edema and hard exudates, the effect is maintained up to 4 months.

Key words: intravitreal, triamcinolone, refractory, diabetic macular edema

- Bina J Ophthalmol 2005; 10 (3): 282-301.

تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان

دکتر محمدحسین دهقان^۱، دکتر حمید احمدیه^۲، دکتر علیرضا رمضانی^۳، دکتر مرتضی انتظاری^۴، دکتر آرش انیسیان^۵ و دکتر محمدرضا محبی^۵

چکیده

هدف: تعیین اثر درمانی تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان.
روش پژوهش: در یک کارآزمایی بالینی، ۸۸ چشم از ۶۱ بیمار دیابتی مبتلا به ادم ماکولا که کاندید لیزردرمانی نبودند و یا به آن پاسخ نمی‌دادند؛ به طور تصادفی در دو گروه درمان (با تزریق ۴ میلی‌گرم تریامسینولون به داخل زجاجیه) و

دکتر محمدحسین دهقان - تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در ادم ماکولای دیابتی

گروه شاهد (تزریق دارونما به زیر ملتحمه) مطالعه شدند. معاینات کامل چشم‌پزشکی، OCT و آنژیوگرافی در ابتدای مطالعه و طی پی‌گیری‌های ۲ و ۴ ماهه صورت پذیرفت. در این پژوهش، میزان آگزودای سخت و شدت نشت، به صورت کمی و توسط نرم‌افزار فوتوشاپ، نگارش ۷، اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در ماه دوم بعد از تزریق، میانگین حدت بینایی اصلاح‌شده در گروه درمان به میزان ۰/۱۳ لاگمار (LogMAR) بهبود یافت ($P=0/01$) ولی در گروه شاهد، مختصری کاهش پیدا کرد (۰/۰۲ لاگمار، $P=0/63$). تفاوت میانگین تغییرات حدت بینایی در گروه درمان، در ماه دوم ۰/۱۵ لاگمار ($P=0/02$) و در ماه چهارم ۰/۱۱ لاگمار ($P=0/08$) بیش‌تر از گروه شاهد بود. براساس OCT، میانگین ضخامت مرکز ماکولا در ابتدا و در پی‌گیری‌های ۲ و ۴ ماهه، در گروه شاهد به ترتیب 393 ± 166 ، 404 ± 134 و 405 ± 160 میکرون و در گروه درمان 393 ± 151 ، 293 ± 109 و 362 ± 119 میکرون بود که این تفاوت در ماه دوم به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$). میزان آگزودای سخت تا ماه چهارم در گروه درمان ۵۱ درصد کاهش یافت ($P=0/004$) ولی در گروه شاهد ۱۶ درصد افزایش داشت ($P=0/376$). شانس بهبود نمای برگ‌شبدری در آنژیوگرام، در گروه درمان نسبت به گروه دارونما ۹ برابر بود ($P=0/012$). تغییرات در شدت نشت بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند. به جز افزایش موقت فشار چشم در ماه دوم در ۳۲/۶ درصد چشم‌های گروه درمان، عارضه مهم دیگری به دنبال این تزریق مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: گرچه تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون کم‌عارضه است ولی نقش موثر درمانی یک تزریق آن در ادم ماکولای دیابتی، موقت می‌باشد. بیش‌ترین اثر درمانی به دنبال این تزریق در ماه دوم است که به تدریج تا ماه چهارم کاهش می‌یابد ولی اثرات مربوط به ادم سیستوئید ماکولا و آگزودای سخت تا ۴ ماه باقی می‌ماند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ سال ۱۰، شماره ۳: ۳۰۱-۲۸۲.

• پاسخ‌گو: دکتر علیرضا رضانی

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- پزشک عمومی- مرکز تحقیقات چشم

۵- دانشجوی PhD آمار حیاتی- مرکز تحقیقات چشم

تهران- پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان لبافی‌نژاد- مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۲۱ اردیبهشت ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۲۲ تیر ۱۳۸۳

مقدمه

رتینوپاتی دیابتی، مهم‌ترین علت نابینایی‌های جدید در سنین کم‌تر از ۶۰ سال در آمریکا^۱ و ۸۰ درصد موارد افت بینایی در این بیماری، مربوط به مبتلایانی است که در مرحله رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو (NPDR) هستند و علت اصلی آن، گرفتاری ماکولا^۲ است. از آن‌جا که ادم ماکولای دیابتی بسیار شایع می‌باشد و مهم‌ترین علت کاهش بینایی در بیماران دیابتی به طور کلی است^۳، توجه به روش‌های درمانی برای بهبود این بیماران حایز اهمیت فراوان می‌باشد.

درمان‌های دارویی مختلفی در ادم ماکولای دیابتی امتحان شده‌اند که بسیاری از آن‌ها ناموفق بوده‌اند (از جمله اکسیژن پرفشار^۴، استازولامید خوراکی^۵، کلسیم دوسیلیات^۶) و بسیاری از آن‌ها در مرحله تحقیق و تجربه‌اند (از جمله ضداکسیدان‌ها^۷، مهارکننده‌های پروتئین‌کیناز-C^۸ و مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز^۹). از ویتروکتومی نیز در درمان این بیماران استفاده شده^{۱۰-۱۲} که در تعداد خاصی از افراد مبتلا به ادم ماکولا همراه با کشش ناشی از ضخیم‌شدگی هیالوئید خلفی موثر بوده است^{۱۳} ولی هنوز هیچ مطالعه تصادفی آینده‌نگری در این زمینه انجام نشده است.

روش پژوهش

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده دوسوکور با کنترل دارونما، انجام شد. حداقل حجم نمونه لازم ۳۹ نفر محاسبه شد. همه چشم‌هایی که به دلایل زیر، کاندید مناسبی برای شروع لیزردرمانی و یا لیزردرمانی مجدد نبودند، وارد طرح شدند: ایسکمی ماکولا، دید $20/200$ یا کمتر، ادم منتشر ماکولا با مناطق متعدد نشت، آگزودای متراکم در فووا که احتمالاً با لیزردرمانی بهبود نیابد و موارد مقاوم به لیزردرمانی‌های قبلی که حداقل سه ماه از آخرین فوتوکواگولیشن ماکولا (MPC) گذشته باشد. در موارد زیر، بیماران وارد مطالعه نشدند: بیماران یک‌چشمی، بیماران دارای سابقه گلوکوم و یا پرفشاری چشم، وجود آب‌مروارید و یا خون‌ریزی داخل چشمی درحدی که در بررسی‌های بالینی و پاراکلینیکی تداخل ایجاد کند، سابقه ویتراکتومی عمیق، دید $20/50$ یا بهتر و وجود کشش روی ماکولا.

به همه بیماران توضیح داده شد که تزریق چشمی در قالب یک طرح تحقیقاتی انجام می‌شود و ممکن است بی‌اثر باشد. همچنین برای ایشان چگونگی انجام تحقیق از جمله لزوم مراجعات بعدی و بررسی‌های پاراکلینیک و احتمال پیدایش عوارض نیز شرح داده شد و افرادی که رضایت می‌دادند، وارد مطالعه می‌شدند.

ابتدا از همه بیماران در مورد مدت زمان کاهش دید، مدت ابتلا به دیابت و روش درمان آن، سابقه فشار خون بالا، مصرف سیگار و سابقه MPC و فوتوکواگولیشن پان‌رتینال (PRP) پرسش به عمل آمد. معاینات چشم‌پزشکی شامل تعیین دید اصلاح‌شده، وجود یا عدم نورگ‌زایی عنبیه (NVI)، وضعیت عدسی، میزان کدورت عدسی در بیماران فاکیک، فشار داخل چشمی و درجه رتینوپاتی انجام شدند. در همه بیماران OCT (optical coherence tomography)، تهیه عکس رنگی شبکیه و آنژیوگرافی نیز به عمل آمد و سپس چشم‌ها به طور تصادفی به دو گروه درمان و شاهد تقسیم شدند. در بیمارانی که هر دو چشم آن‌ها واجد شرایط مطالعه بودند، هر چشم به طور تصادفی در یکی از گروه‌ها قرار گرفت.

تزریق‌ها در شرایط استریل و در اتاق عمل و تحت بی‌حسی موضعی با تتراکاین و گذاشتن اسپکولوم انجام شدند. در گروه

طبق پیشنهاد ETDRS، درحال حاضر درمان انتخابی ادم ماکولای دیابتی، لیزردرمانی است که به دو صورت اصلی کانونی و شطرنجی (grid) قابل انجام می‌باشد ولی لیزردرمانی، به دلایل زیر نمی‌تواند یک روش جامع و کافی باشد: (۱) بر اساس گزارش ETDRS، لیزردرمانی بعد از ۳ سال، احتمال کاهش دید (دو برابر شدن زاویه دید) را نصف می‌کند ولی از بین نمی‌برد و ۷ درصد بیماران در نهایت، کور قانونی خواهند شد^{۲،۳}. (۲) افزایش دید به میزان سه خط و یا بیشتر، فقط در ۳ درصد بیماران بعد از یک سال دیده می‌شود^{۳،۴}. (۳) در عرض ۵ سال، ۷۵ درصد موارد، نیاز به درمان مجدد پیدا می‌کنند^{۱،۷}. (۴) تعداد زیادی از بیماران، با لیزردرمانی بهبود دید ندارند و یا در کل، کاندید لیزردرمانی نیستند^{۲،۳،۱۷،۱۸}.

عواملی که نشانگر پاسخ بد نسبت به انجام فوتوکواگولیشن می‌باشند عبارتند از: الف) ادم منتشر همراه با نشت منتشر در آنژیوگرافی با فلورسین، ب) وجود ایسکمی ماکولا و نواحی بدون خون‌رسانی مویرگی پری‌فووا در آنژیوگرافی، ج) وجود آگزودای سخت در مرکز فووا^{۱۷} و د) وجود استحالته کیستی^{۱۸}. لذا در مواردی لازم است که از روش‌های دیگری به عنوان روش کمکی یا جایگزین استفاده گردد.

از آن‌جا که کورتیکواستروئیدها با افزایش پروتیین‌های ایجادکننده اتصالات سخت (نظیر Zonula occludence در آندوتلیوم عروقی)، باعث کاهش نشت عروقی می‌شوند و همچنین با ممانعت از فعال شدن لوکوسیت‌ها و VEGF (عامل رشدی آندوتلیومی عروقی)، خاصیت آنژیواستاتیک نیز دارند؛ ممکن است نقش موثری در درمان ادم ماکولای دیابتی داشته باشند^{۱۹}. کورتون، به اشکال و مقادیر مختلف و به صورت‌های پری‌اکولار^{۲۰}، تزریق داخل زجاجیه‌ای^{۲۱-۲۳} و یا آهسته‌رهش^{۲۴} استفاده شده و نتایج مفیدی داشته است. به عنوان نمونه در ۳ مطالعه که در ۳ سال گذشته انجام شده‌اند؛ تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای باعث بهبود بینایی در بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی شده است^{۲۱-۲۳}. تا آن‌جا که ما اطلاع داریم، هنوز هیچ مطالعه‌ای به شکل کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده در مورد تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای گزارش نشده است؛ لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر درمانی تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان، طراحی و انجام گردید.

میزان اگزودای سخت (HE) در دو زمان قبل و ۴ ماه بعد از تزریق در هر دو نوع عکس‌های رنگی و فاقد قرمز (red free) به طور مجزا مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری به صورت کمی و با استفاده از نرم افزار فوتوشاپ نگارش ۷ انجام شد. به کمک این روش، میزان اگزودای سخت در دواپری به مرکزیت فوئولا به اقطار ۶/۵ سانتی‌متر (برای عکس‌های فاقد قرمز) و ۴/۵ سانتی‌متر (برای عکس‌های رنگی) که معادل ۶ میلی‌متر در شبکه می‌باشند، بر حسب پیکسل محاسبه و مقایسه گردید.

میزان نشت نیز با همین نرم‌افزار براساس شدت درخشش (luminosity) در دایره ۶/۵ سانتی‌متری مرکز، روی عکس آنژیوگرافی حدود ۳ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد.

بزرگی منطقه بدون رگ فووا (FAZ) نیز با استفاده از ابزار Magnetic lasso در نرم‌افزار فوتوشاپ محاسبه شد. در این اندازه‌گیری، وسعت ناحیه محصورشده به انتهای عروق اطراف FAZ در مرحله میانه‌سیاهرگی (midvenous) آنژیوگرافی، براساس پیکسل به شکل کمی بیان گردید.

وجود یا نبود ادم سیستوئید ماکولا (CME) براساس مشاهده نمای پتالوئید در عکس‌های تاخیری در آنژیوگرافی توسط یک متخصص شبکه با تجربه که از مرحله گرفته شدن عکس‌ها (قبل یا بعد از تزریق) و نیز تعلق چشم‌ها به گروه درمان یا شاهد بی‌اطلاع بود، اعلام گردید.

بیماران از نوع تزریق بی‌اطلاع بودند و جهت رعایت دوسوکور بودن مطالعه، تعیین میزان عیب انکساری و حدت بینایی در هر نوبت توسط فرد خاصی که از چگونگی گروه‌بندی بی‌اطلاع بود، انجام پذیرفت. همه تزریقات و معاینات تعیین فشار، کدورت عدسی و درجه رتینوپاتی توسط یک شخص انجام شدند و در نتیجه مطالعه از نظر تغییرات مربوط به این شاخص‌ها، دوسوکور نبود ولی چون اهداف اصلی طرح، بررسی تغییرات در میزان حدت بینایی و یافته‌های OCT و آنژیوگرافی بود؛ می‌توان مطالعه را دوسوکور دانست.

تحلیل‌های آماری برای متغیرهای کیفی به وسیله آزمون‌های کای دو و Mantel-Haenszel و برای متغیرهای کمی به وسیله آزمون t و t زوج صورت پذیرفتند. نتایج به دست آمده در دو گروه به دنبال تجویز دارو در سه بخش یافته‌های بالینی، OCT و تصویری ذکر می‌گردند و سپس یافته‌های ناشی از تجویز تریامسینولون، فقط در گروه درمان ارایه می‌گردند.

شاهد ۰/۱ میلی‌لیتر لیدوکائین ۲ درصد به صورت زیر ملتحمه‌ای و در گروه درمان ۰/۱ میلی‌لیتر (۴ میلی‌گرم) از آمپول‌های Kenalog® یا Kenacort با سرنگ انسوین و سوزن شماره ۲۷ از ربع سوپراتمپورال به داخل زجاجیه تزریق شد. تزریق داخل زجاجیه‌ای در بیماران سودوفاک از ۳ میلی‌متری و در بیماران فاکیک از ۴ میلی‌متری لیمبوس انجام پذیرفت. حدود ۱۰ دقیقه پس از تزریق داخل زجاجیه‌ای، فشار چشم توسط تونومتر گلدمن اندازه‌گیری شد و در صورت بالاتر بودن از ۳۰ میلی‌متر جیوه، پاراستنز اتاق قدامی صورت پذیرفت.

گرفتن شرح حال و انجام معاینات کامل چشم‌پزشکی در ماه‌های ۲ و ۴ در هر دو گروه تکرار شد. چشم‌های گروه درمان، برای بررسی عوارض احتمالی، در هفته اول و ماه اول نیز مورد معاینه قرار گرفتند. OCT در ماه‌های دوم و چهارم و عکس رنگی شبکه و آنژیوگرافی در ماه چهارم، در همه چشم‌ها تکرار شدند. در مراجعه ماه دوم، از همه بیماران آزمایش‌های ساده خون شامل قند خون ناشتا، اوره، کراتینین، تری‌گلیسیرید و کلسترول نیز به عمل آمد.

حدت بینایی پس از اصلاح عیب انکساری، براساس تابلوی اسنلن اندازه‌گیری شد و برای تجزیه و تحلیل آماری به واحد لاگمار (LogMAR) تبدیل گردید. شدت NVI، بر حسب ساعت و میزان کدورت عدسی در بیماران فاکیک به صورت‌های کدورت هسته (NS)، کدورت کپسول خلفی (PSC) و کدورت قشری (CC)، بر حسب شدت کدورت از صفر تا ۴⁺ تعیین گردید. درجه رتینوپاتی نیز بر اساس معیارهای ETDRS تقسیم‌بندی شد.

OCT در همه چشم‌ها به صورت تحلیل نقشه‌ای شبکه (retinal map analysis) در دو دایره ۳/۵ و ۶ میلی‌متری به مرکزیت فوئولا انجام شد. برای بررسی تغییرات ضخامت، ۵ مولفه مورد ارزیابی قرار گرفت: (۱) ضخامت در دایره یک میلی‌متری مرکز ماکولا یا CMT، (۲) حجم ماکولا در دایره ۳/۵ میلی‌متری، (۳) حجم ماکولا در دایره ۶ میلی‌متری، (۴) ضخامت در حلقه پارافووا بر اساس میانگین چهار عدد محاسبه‌شده در حلقه یک میلی‌متری دور دایره یک میلی‌متری مرکز (مشخص‌شده در دایره ۶ میلی‌متری) و (۵) ضخامت در حلقه پری‌فووا بر اساس میانگین چهار عدد محاسبه‌شده در نوار ۱/۵ میلی‌متری دور دایره ۳ میلی‌متری مرکز (مشخص‌شده در دایره ۶ میلی‌متری).

یافته‌ها

پس از حذف سه بیمار (دو بیمار به علت عدم پی‌گیری و یکی به علت انجام ویتروکتومی به دنبال پیدایش جداشدگی کششی شبکیه)، در مجموع کارآزمایی بر روی ۸۸ چشم (۴۳ چشم در گروه شاهد و ۴۵ چشم در گروه درمان) از ۶۱ بیمار (۳۴ مرد و ۲۷ زن) انجام پذیرفت. در ۲۷ بیمار، هر دو چشم وارد مطالعه شدند.

میانگین سن بیماران ۶۱/۶ سال (۶۱/۸ در گروه شاهد و ۶۱/۴ در گروه درمان) با طیف سنی ۴۴ تا ۷۹ سال بود. متوسط سابقه بیماری دیابت ۱۴/۷ سال (از ۲ تا ۴۰ سال) ذکر شد. روش درمان دیابت در ۱/۷ درصد برنامه تغذیه‌ای، در ۶۶/۷ درصد قرص و در ۳۱/۷ درصد انسولین بود. متوسط زمان افت بینایی طبق اظهار بیماران، ۱۵/۲ ماه (۲ تا ۶۰ ماه) بود. مصرف سیگار و سابقه فشار خون بالا به ترتیب در ۹/۸ درصد و ۳۶/۱

درصد بیماران مثبت بوده است. از نظر وضعیت عدسی، ۸۷/۵ درصد بیماران فاکیک و ۱۲/۵ درصد سودوفاک بودند.

دو گروه از نظر سن، جنس، مدت بیماری دیابت و روش درمان آن، متوسط زمان افت بینایی، سابقه فشار خون بالا و وضعیت عدسی و همچنین دیگر متغیرهای قبل از تزریق از جمله شدت و درجه رتینوپاتی، وجود خون‌ریزی زجاجیه، کدورت عدسی و فشار چشم تقریباً مشابه بودند.

میانگین و انحراف معیار مقادیر مولفه‌های آزمایش خون بیماران شامل قند خون ناشتا، اوره، کراتینین، کلسترول و تری گلیسرید که در ماه دوم بعد از تزریق از بیماران به عمل آمد، در جدول (۱) ارائه شده است و تفاوتی از این نظر بین دو گروه وجود نداشت.

سابقه انجام MPC و PRP در گروه شاهد، به ترتیب ۶۶/۷ درصد و ۳۳/۳ درصد و در گروه درمان ۷۱/۷ درصد و ۳۷/۸ درصد بود و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار مولفه‌های آزمایش خون به تفکیک گروه‌ها

گروه‌ها	مولفه‌های خونی (mg/dL)	FBS	BUN	کراتینین	کلسترول	تری‌گلیسرید
شاهد	۱۹۳ ± ۱۳	۵۱ ± ۶	۱/۳۲ ± ۱۶	۲۳۸ ± ۱۰	۲۳۷ ± ۳۴	
درمان	۱۸۷ ± ۱۳	۵۱ ± ۶	۱/۳۲ ± ۱۶	۲۴۲ ± ۱۰	۲۳۵ ± ۳۲	

یافته‌های بالینی

احساس بینایی: احساس بیماران از تغییرات در وضعیت بینایی در ماه‌های ۲ و ۴ در دو گروه در جدول (۲) نشان داده شده است. احساس بهبود بینایی در هر دو مرحله، در گروه درمان نسبت به گروه شاهد بیش‌تر ذکر شد؛ هرچند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

وقتی مجموع عدم تغییر یا بهبود بینایی را به عنوان یک متغیر به حساب آوردیم، تفاوت بین دو گروه در ماه چهارم، معنی‌دار بود ($P=0.049$) (جدول ۳).

حدت بینایی: متوسط دید اصلاح‌شده در زمان قبل از تزریق، در گروه درمان ۰/۹۷ لاگمار و در گروه شاهد ۰/۸۹ لاگمار بود؛ یعنی در گروه درمان، ۰/۰۸ لاگمار بیش‌تر بود. در پی‌گیری‌های ماه ۲ و ۴، میانگین دید در گروه درمان به ترتیب

۰/۸۵ و ۰/۹ لاگمار و در گروه شاهد به ترتیب ۰/۹ و ۰/۹۴ لاگمار بود؛ یعنی در گروه درمان، حدود ۰/۰۵ لاگمار کم‌تر از گروه درمان بود. به عبارت دیگر، میانگین دید بیماران گروه درمان در مرحله قبل از تزریق، ضعیف‌تر از گروه شاهد بود ولی در مراحل بعد از تزریق، بهتر از گروه شاهد شد. گرچه تفاوت بین دو گروه در هر مرحله به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ولی تغییرات حدت بینایی در گروه درمان، در ماه دوم نسبت به قبل از تزریق بهبود داشته است ($P=0.01$). به طور خلاصه، تغییرات بیانگر بهبود وضعیت بینایی تا ۲ ماه پس از تزریق در گروه درمان و سپس کاهش آن تا ۴ ماه و نیز افت تدریجی دید در طول ۴ ماه در گروه شاهد بوده است (جدول ۴).

NVI: در گروه شاهد در زمان قبل از تزریق، ۲ چشم NVI داشتند که وسعت آن در یکی ۱۰ و در دیگری ۳ ساعت بود. در

گروه درمان بود (جدول ۵). هم‌چنین شدت کدورت عدسی در ماه چهارم در مقایسه با ماه دوم در گروه درمان، اندکی (کم‌تر از 1^+) افزایش یافت ($P < 0.02$).

رتینوپاتی: تفاوت وضعیت رتینوپاتی در چشم‌ها قبل از تزریق و در پی‌گیری‌ها، در بین دو گروه قابل توجه نبود (جدول ۶). در دوره پی‌گیری، یک چشم در گروه شاهد از مرحله NPDR به PDR و یک چشم از هر گروه نیز از مرحله PDR پس‌رفته (regressed) به PDR فعال تبدیل شدند.

در اولین معاینه، ۸ چشم از گروه شاهد و ۵ چشم از گروه درمان به دلیل وضعیت رتینوپاتی، کاندید لیزردرمانی محیطی شبکه‌یه بودند که البته به دلیل نداشتن فوریت (نبودن در مرحله PDR پرخطر) و جلوگیری از تداخل در نتیجه مطالعه، تا پی‌گیری ۴ ماه، فقط برای ۶ چشم (۴ چشم از گروه شاهد و ۲ چشم از گروه درمان) لیزردرمانی انجام شد. سه چشم در ماه دوم و ۶ چشم در ماه چهارم نیاز به لیزردرمانی داشتند که البته توزیع آن‌ها بین دو گروه یک‌نواخت بود. خون‌ریزی زجاجیه (نه به میزانی که باعث حذف بیمار از مطالعه شود) در سه مرحله قبل از تزریق و ۲ و ۴ ماه پس از تزریق، به ترتیب در ۳، ۴ و ۵ چشم وجود داشت که توزیع آن‌ها در هر سه مرحله، در دو گروه تقریباً یکسان بود و اختلاف معنی‌داری نداشت.

چشم اول، ۴ جلسه PRP نیز انجام شد و در پی‌گیری ماه ۲، وسعت NVI به ۷ ساعت رسید و بیمار پس از آن مراجعه نکرد. چشم دوم، بدون انجام لیزر پی‌گیری شد و میزان NVI پس از ۴ ماه، به ۵ ساعت رسید. در گروه درمان نیز ۳ چشم NVI در حد یک ساعت داشتند که در پی‌گیری‌های بعدی این نورگ‌ها دیگر دیده نشدند. با توجه به تعداد موارد کم چشم‌های دارای NVI، نتیجه ارزشمند آماری از آن نمی‌توان گرفت.

فشار چشم: همان‌گونه که در نمودار (۱) دیده می‌شود، فشار چشم‌ها قبل از تزریق در گروه‌های درمان و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشتند ولی در پی‌گیری‌های بعدی، فشار داخل چشمی در گروه درمان افزایش یافت و تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار شد ($P = 0.001$ برای ماه دوم و $P = 0.05$ برای ماه چهارم).

کدورت عدسی: کدورت عدسی به انواع CC, PSC, NS شدت آن از صفر تا ۴ درجه‌بندی شد که جمع جبری آن‌ها به صورت کمی، از صفر تا ۱۲ بیان گردید. آزمون t، اختلاف معنی‌داری را در شدت کدورت عدسی بین دو گروه در سه مرحله قبل و دو پی‌گیری بعد از تزریق نشان نداد ولی آزمون t زوج بیانگر افزایش معنی‌دار کدورت عدسی در ماه چهارم بعد از تزریق در گروه شاهد و در ماه دوم و چهارم بعد از تزریق در

جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران براساس احساس بینایی در ماه‌های ۲ و ۴ بعد از تزریق به تفکیک گروه‌ها

احساس فردی گروه‌ها	ماه ۲			ماه ۴		
	بهبود دید	عدم تغییر	کاهش دید	بهبود دید	عدم تغییر	کاهش دید
شاهد	۲۰ (۴۶٫۵)	۱۵ (۳۴٫۹)	۸ (۱۸٫۶)	۴۳ (۱۰۰)	۱۵ (۴۰٫۵)	۱۲ (۳۲٫۴)
درمان	۲۸ (۶۵٫۱)	۱۲ (۲۷٫۹)	۳ (۷)	۴۳ (۱۱۰)	۲۳ (۵۴٫۸)	۶ (۱۴٫۳)
جمع	۴۸	۳۰	۱۱	۸۶	۶۸	۱۸

جدول ۳- احساس فردی بیماران از تغییرات بینایی در ماه ۴ به تفکیک گروه‌ها

احساس فردی	گروه‌ها	شاهد	درمان
بهبود یا عدم تغییر بینایی	۲۵ (۶۷٫۶)	۲۶ (۸۵٫۷)	
کاهش بینایی	۱۲ (۳۲٫۴)	۶ (۱۴٫۳)	
جمع	۳۷ (۱۰۰)	۴۲ (۱۰۰)	

جدول ۴- مقایسه میانگین تغییرات حدت بینایی بر حسب LogMAR در زمان‌های مختلف به تفکیک گروه‌ها

اختلاف بین دو گروه	گروه درمان	گروه شاهد	تفاوت میانگین دید (LogMAR)	دو زمان مورد مقایسه
۰/۱۵	-۰/۱۳*	+۰/۰۲		ماه ۲ نسبت به قبل
۰/۱۱	-۰/۰۴	+۰/۰۷		ماه ۴ نسبت به قبل
-	+۰/۰۵	+۰/۰۵		ماه ۴ نسبت به ماه ۲

+: افزایش (افت دید)، -: کاهش (بهبود دید)، *: تغییرات تنها در این مورد معنی‌دار بوده است (P= ۰/۰۱).

جدول ۵- مقایسه تغییر شدت کدورت عدسی (براساس درجه‌بندی صفر تا ۱۲) در مراحل مختلف به تفکیک گروه‌ها

تغییر شدت کدورت عدسی	گروه شاهد	گروه درمان	دو زمان مورد مقایسه
(NS) +۰/۰۷	(P=۰/۰۰۸) +۰/۳۵		ماه ۲ نسبت به قبل
(p=۰/۰۱۶) +۰/۳۵	(P= ۰/۰۰۱) +۰/۶۲		ماه ۴ نسبت به قبل
(NS) +۰/۱۸	(P=۰/۰۱۸) +۰/۲۵		ماه ۴ نسبت به ماه ۲

NS: not significant

جدول ۶- توزیع فراوانی چشم‌ها براساس وضعیت رتینوپاتی در مراحل مختلف به تفکیک گروه‌ها

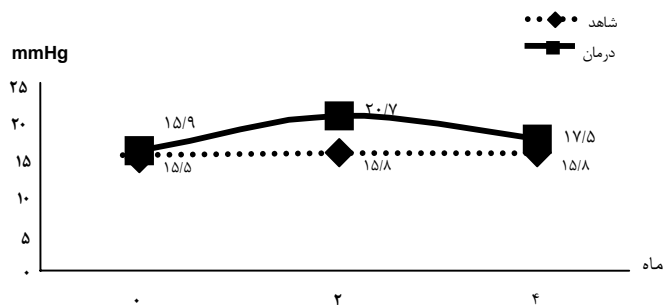
وضعیت رتینوپاتی	قبل از تزریق		ماه ۲		ماه ۴	
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد
NPDR	۲۵ (۵۸/۱)	۲۹ (۶۴/۵)	۲۵ (۵۸/۱)	۲۷ (۶۰/۷)	۱۹ (۵۲/۸)	۲۶ (۶۵)
PDR بدون PRP قبلی	۳ (۷)	۲ (۴/۴)	۳ (۷)	۲ (۴/۷)	۲ (۵/۶)	۱ (۲/۵)
PDR فعال به‌رغم لیزر قبلی	۴ (۹/۳)	۱ (۲/۲)	۲ (۴/۷)	۲ (۴/۷)	۴ (۱۱/۱)	۲ (۵)
PDR پس‌رفته (regessed)	۱۱ (۲۵/۶)	۱۳ (۲۸/۹)	۱۳ (۳۰/۲)	۱۲ (۲۷/۹)	۱۱ (۳۰/۵)	۱۱ (۲۷/۵)
جمع	۴۳ (۱۰۰)	۴۵ (۱۰۰)	۴۳ (۱۰۰)	۴۳ (۱۰۰)	۳۶ (۱۰۰)	۴۰ (۱۰۰)

NPDR: nonproliferative diabetic retinopathy, PDR: proliferative diabetic retinopathy, PRP: panretinal photocoagulation

یافته‌های OCT

تحلیل آماری بر روی پنج متغیر ضخامت مرکز ماکولا (CMT)، متوسط ضخامت در ناحیه پارافووا، متوسط ضخامت در ناحیه پری‌فووا و حجم ماکولا در استوانه‌هایی با قاعده‌هایی به اقطار ۳/۵ و ۶ میلی‌متری با مرکزیت فوونولا که به طور مجزا صورت پذیرفت، در این قسمت ارائه می‌گردد.

ابتدا هر یک از این متغیرها در دو گروه و در زمان ماه‌های صفر، ۲ و ۴ با هم مقایسه شدند که نتایج آن در جدول (۷)



نمودار ۱- میانگین فشار چشم در زمان‌های مختلف به تفکیک گروه‌ها

در سه زمان نسبت به هم معنی‌دار نبودند؛ هرچند که حاکی از مختصری افزایش ضخامت در ماه چهارم نسبت به ماه صفر و ماه دوم بودند. در گروه درمان، همه متغیرها (به جز ضخامت پری‌فووا) در ماه ۲ نسبت به ماه صفر کاهش معنی‌داری داشتند. همین تفاوت با میزان کم‌تری که به لحاظ آماری معنی‌دار نبود نیز در ماه ۴ نسبت به ماه صفر وجود داشت. مقایسه ماه ۴ نسبت به ماه ۲، افزایش ضخامت و حجم ماکولا را نشان داد که گرچه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ولی نشانگر کاهش اثر درمان می‌باشد.

درج گردیده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، بین متغیرهای دو گروه قبل از تزریق تفاوتی وجود نداشته است ولی همه متغیرهای OCT در گروه درمان در ماه ۲، کاهش مشخص و به لحاظ آماری معنی‌داری نشان دادند که البته این تفاوت در متغیرهایی که بیانگر ضخامت در نواحی نزدیک‌تر به فوئولا هستند، بیش‌تر بود. در ماه ۴ نیز متوسط تمامی متغیرها در گروه درمان کم‌تر بود (به ویژه در ضخامت‌های فووا و پارافووا) ولی این تفاوت‌ها معنی‌دار نبودند (نمودارهای ۲، ۳، ۴ و ۵). تغییر همین مولفه‌ها در سه زمان نسبت به هم، در هر گروه به طور مجزا، در جدول (۸) آمده است. در گروه شاهد، تفاوت‌ها

جدول ۷- مقایسه میانگین مولفه‌های OCT در دو گروه درمان و شاهد در سه زمان مختلف

مراحل	ماه صفر			ماه ۲			ماه ۴			
	تعداد	میانگین	ارزش P	تعداد	میانگین	ارزش P	تعداد	میانگین	ارزش P	
CMT	شاهد	۳۷	۳۹۳	۰/۹۸۸	۲۸	۴۰۴	۰/۰۰۱	۳۵	۴۰۵	۰/۱۹۵
	مورد	۴۱	۳۹۳		۳۱	۲۹۳		۳۷	۳۶۲	
Para	شاهد	۳۶	۳۸۸	۰/۸۸۵	۲۸	۳۹۵	۰/۰۰۳	۳۵	۳۹۵	۰/۲۹۵
	مورد	۳۹	۳۹۳		۳۱	۳۰۴		۳۷	۳۶۲	
Peri	شاهد	۳۶	۳۷۲	۰/۷۴۴	۲۸	۳۷۰	۰/۰۵۸	۳۵	۳۵۷	۰/۹۶۳
	مورد	۳۹	۳۸۳		۳۱	۳۱۱		۳۷	۳۵۴	
V _{۳/۵}	شاهد	۳۷	۳/۵۷	۰/۸۹۶	۲۸	۳/۶۷	۰/۰۰۴	۳۵	۳/۶۷	۰/۳۲۱
	مورد	۴۰	۳/۶۳		۳۱	۲/۸۵		۳۷	۳/۳۷	
V _۶	شاهد	۳۶	۱۰/۶۶	۰/۷۸۵	۲۸	۱۰/۴۸	۰/۰۲۷	۳۵	۱۰/۴۹	۰/۶۴۷
	مورد	۳۹	۱۰/۹۳		۳۱	۸/۵۹		۳۷	۱۰/۰۵	

CMT: ضخامت مرکز ماکولا، Para: ضخامت پارافووا، Peri: ضخامت پری‌فووا، V_{۳/۵}: حجم ماکولا در دایره ۳/۵ میلی‌متری مرکز، V_۶: حجم ماکولا در دایره ۶ میلی‌متری مرکز

یافته‌های تصویری

در این بخش، به علت عدم انجام عکس‌برداری و آنژیوگرافی در همه بیماران و حذف تعدادی از عکس‌ها به دلیل کیفیت نامطلوب جهت اندازه‌گیری‌های کمی توسط نرم‌افزار فوتوشاپ، اطلاعات برای همه چشم‌ها کامل نشد.

بزرگی FAZ (قابل بررسی در ۳۶ چشم): اندازه FAZ و تغییرات آن در دو گروه در زمان‌های قبل و ۴ ماه بعد از تزریق معنی‌دار نبوده است.

میزان HE در عکس‌های فاقد قرمز (قابل بررسی در ۴۳

چشم): به طور اتفاقی میانگین شدت HE در عکس‌های فاقد قرمز قبل از تزریق، در گروه درمان بیش‌تر از گروه شاهد بود (بدون اهمیت آماری) ولی ۴ ماه پس از تزریق، این وضعیت برعکس شد و شدت HE در گروه درمان از گروه شاهد کم‌تر بود (P= ۰/۰۳). آزمون t زوج نیز کاهش شدت HE در دو زمان فوق را فقط در گروه درمان نشان داد (P= ۰/۰۰۴) (نمودار ۶).

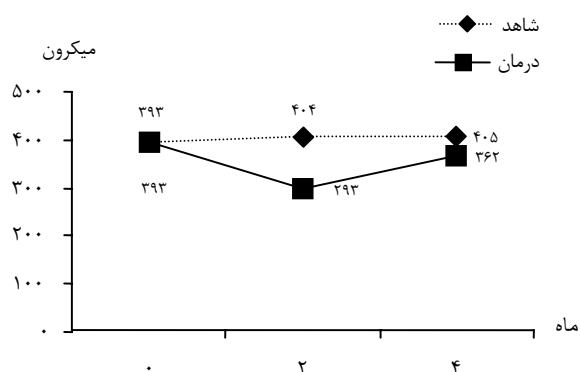
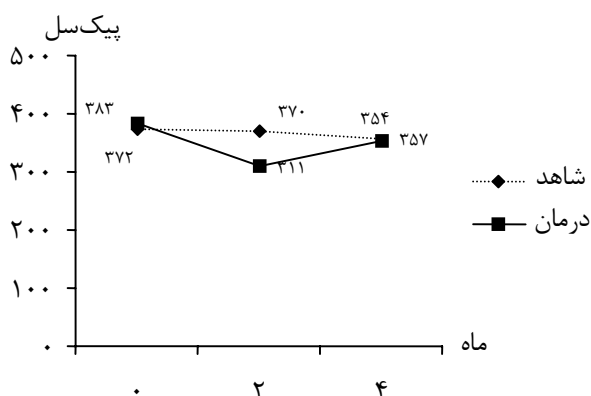
عدم وجود نمای پتالوئید (petaloid) محرز نبود؛ این یافته در ۲۲ چشم در گروه شاهد با ۲۹ چشم در گروه درمان مقایسه شد که نتیجه آن در زمان قبل از تزریق و ۴ ماه بعد از آن در جدول (۹) مشخص شده است.

با آزمون Mantel- Haenszel، تفاوت دو گروه معنی‌دار شد؛ به طوری که شانس بهبود CME بر اساس نمای پتالوئید در آنژیوگرافی، در گروه درمان نسبت به گروه شاهد، ۹ برابر محاسبه گردید ($P=0.012$).

میزان HE در عکس‌های رنگی (قابل بررسی در ۵۳ چشم): در این عکس‌ها نیز تغییرات مشابه تغییرات HE در عکس‌های فاقد قرمز بوده است ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۷).

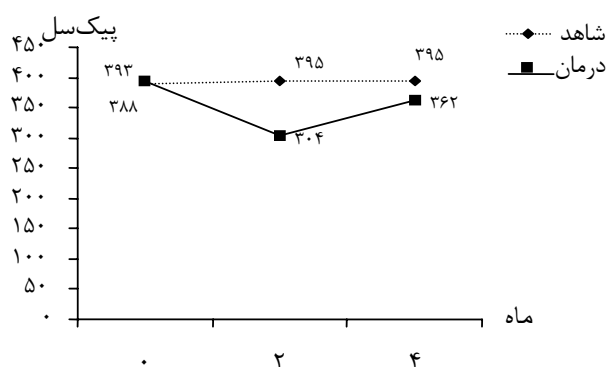
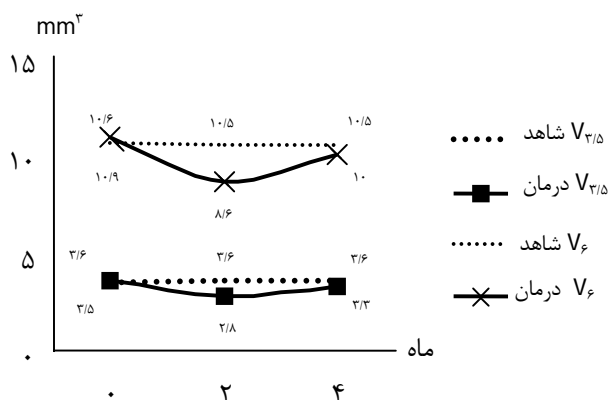
میزان نشت (قابل بررسی در ۵۷ چشم): شدت آن در گروه شاهد افزایش و در گروه درمان کاهش یافته بود ولی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۸).

وجود CME (قابل بررسی در ۵۱ چشم): پس از حذف مواردی که آنژیوگرافی انجام نشده بود و یا در عکس، وجود یا



نمودار ۴- مقایسه ضخامت در ناحیه پری‌فوآ در زمان‌های قبل و ۲ و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها

نمودار ۲- مقایسه ضخامت مرکزی ماکولا در زمان‌های قبل و ۲ و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها



V_{۲۱۵}: حجم ماکولا در دایره ۳٫۵ میلی‌متری مرکزی
V_۶: حجم ماکولا در دایره ۶ میلی‌متری مرکزی

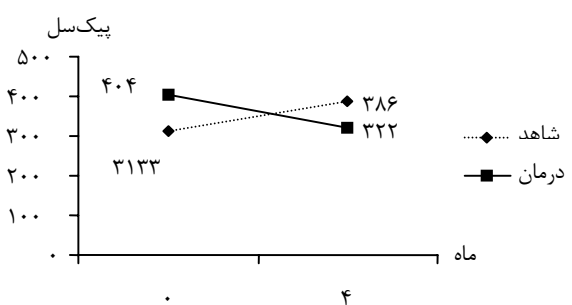
نمودار ۳- مقایسه ضخامت در ناحیه پارافوآ در زمان‌های قبل و ۲ و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها

نمودار ۵- مقایسه حجم ماکولا در دایره ۳٫۵ و ۶ میلی‌متری در زمان‌های قبل و ۲ و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها

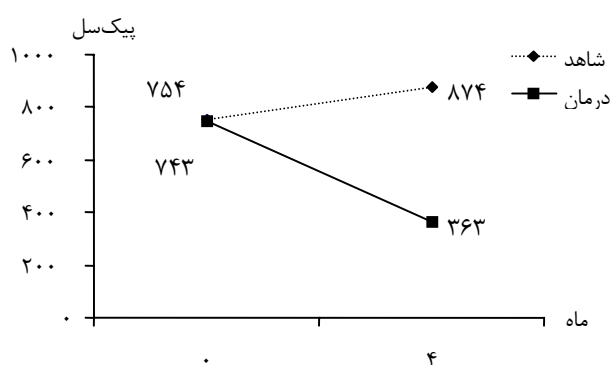
جدول ۸- مقایسه تغییرات مولفه‌های OCT در سه زمان مختلف نسبت به هم به تفکیک گروه‌ها

ماه ۴ نسبت به ماه ۲			ماه ۴ نسبت به ماه صفر			ماه ۲ نسبت به ماه صفر			مراحل مقایسه	مولفه‌های OCT و گروه‌ها
ارزش P	Δ	تعداد	ارزش P	Δ	تعداد	ارزش P	Δ	تعداد		
۰/۸۵۰	+۵	۲۳	۰/۵۲۵	+۲۱	۳۱	۰/۸۸۳	-۵	۲۶	شاهد	CMT
۰/۰۲۳	+۵۹	۲۸	۰/۱۵۱	-۴۲	۳۵	۰/۰۰۷	-۸۸	۲۹	مورد	
۰/۶۵۹	+۱۲	۲۳	۰/۴۹۰	+۲۱	۳۱	۰/۷۱۱	-۱۲	۲۵	شاهد	Para
۰/۰۷۴	+۴۴	۲۸	۰/۲۱۲	-۳۸	۳۳	۰/۰۱۹	-۷۳	۲۷	مورد	
۰/۹۳۴	+۲	۲۳	۰/۹۵۹	-۱	۳۱	۰/۴۰۳	-۲۸	۲۵	شاهد	Peri
۰/۴۷۴	+۱۹	۲۸	۰/۳۳۵	-۲۹	۳۳	۰/۱۲۶	-۴۴	۲۷	مورد	
۰/۶۵۴	+۰/۱۱	۲۳	۰/۴۸۷	+۰/۱۹	۳۱	۰/۷۴۹	-۰/۰۹	۲۶	شاهد	V _{۳/۵}
۰/۰۹۱	+۰/۳۸	۲۸	۰/۲۷۳	-۰/۳۱	۳۴	۰/۰۴۳	۰/۵۸	۲۸	مورد	
۰/۵۱۵	+۰/۵۳	۲۳	۰/۷۵۳	-۰/۲۷	۳۰	۰/۳۸۷	-۰/۸۰	۲۵	شاهد	V _۶
۰/۲۲۵	+۰/۹۰	۲۸	۰/۲۸۱	-۰/۹۴	۳۳	۰/۰۴۴	-۱/۶۶	۲۷	مورد	

CMT: ضخامت مرکز ماکولا، Para: ضخامت پارافوآ، Peri: ضخامت پری‌فوآ، V_{۳/۵}: حجم ماکولا در دایره ۳/۵ میلی‌متری مرکز، V_۶: حجم ماکولا در دایره ۶ میلی‌متری مرکز، Δ : میانگین تغییر



نمودار ۷- نحوه تغییرات میزان آگزودای سخت در عکس‌های رنگی، قبل و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها



نمودار ۶- نحوه تغییرات میزان آگزودای سخت در عکس‌های فاقد قرمز، قبل و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها

بیمار (۸/۹ درصد) انجام پاراستنز اتاق قدامی (AC tap) هم لازم شد.

در مجموع ۱۰ بیمار (۲۲ درصد) دچار عارضه‌های فوری غیر از افزایش فشار چشم در اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای شدند. ورود دارو به اتاق قدامی در ۷ بیمار (۱۵ درصد)، خون‌ریزی زیر

یافته‌های مربوط به تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون

عوارض فوری: دامنه فشار چشم‌ها ۱۵ دقیقه پس از تزریق، از ۱۲ تا ۴۵ میلی‌متر جیوه بود (متوسط ۲۲/۱). در ۵۲/۳ درصد چشم‌ها، به درمان دارویی با قرص استازولامید نیاز شد و در ۴

اول ۲/۰۵، در ماه دوم ۴/۷ و در ماه چهارم ۱/۴۳ میلی‌متر جیوه بود و متوسط کاهش فشار از ماه دوم تا چهارم، ۳/۳۸ میلی‌متر جیوه بوده است که حاکی از سیر صعودی فشار چشم تا ۲ ماه پس از تزریق و سپس کاهش آن تا ۴ ماه می‌باشد.

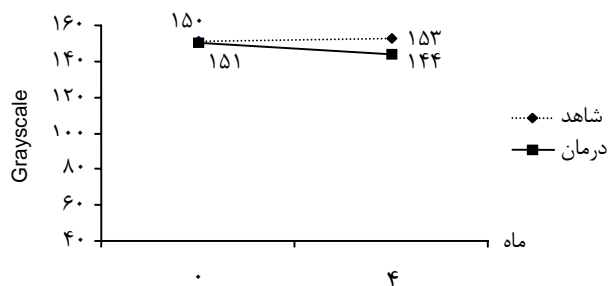
افزایش فشار چشم ارتباط مشخصی با مواردی که بلافاصله پس از تزریق، دارو وارد اتاق قدامی شده بود، نداشته است. از ۷ بیمار دچار این عارضه در پی‌گیری ماه دوم، یک بیمار فشار ۲۳ میلی‌متر جیوه و یک بیمار فشار ۳۶ میلی‌متر جیوه (بدون دارو) داشته است.

جدول ۹- مقایسه وجود یا عدم نمای پتالوئید در عکس‌های آنژیوگرافی در دو زمان قبل و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها

نمای پتالوئید		ماه ۴	
گروه‌ها	منفی	مثبت	گروه‌ها
شاهد	منفی	۱۳	۱
	مثبت	۴	۴
درمان	منفی	۱۷	۱
	مثبت	۸	۳

اطلاعات مربوط به نیاز چشم‌ها به تجویز داروی ضد فشار (جدول ۱۱) بیانگر این نکته است که بیش‌ترین میزان تجویز دارو در پی‌گیری‌های ماه ۲ بود که البته اکثر آن‌ها در آخرین معاینه قطع شدند. نیاز به ادامه دارو حتی پس از آخرین معاینه در ۷ بیمار وجود داشت که فشار چشم در همه آن‌ها پس از یک ماه از آخرین پی‌گیری، کاملاً کنترل شده بود و داروها قطع گردیدند. تنها در یک بیمار، فشار چشم کنترل نشد که به علت زاویه در خطر انسداد (occludable angle)، کاندید YAG PI شد. داروی تجویزی در همه بیماران، تیمولول بود و مصرف دو دارو (قطره Trusopt علاوه بر تیمولول) فقط در سه مورد نیاز شد که یکی در بیمار دارای گلوکوم زاویه‌بسته و در دو مورد دیگر به علت فشار بالای ۳۰ میلی‌متر جیوه در ماه دوم بود که در یک مورد، در پی‌گیری ماه ۴ و در دیگری، در پی‌گیری ماه ۵، هر دو دارو قطع شدند.

ملتحمه در ۲ بیمار (۴/۴ درصد) و نقص اپی‌تلیومی قرنیه (CED) در یک بیمار روی داد که در مورد آخر، شدت ضایعه باعث مراجعه شبانه بیمار به اورژانس شد که البته این ضایعه با درمان‌های دارویی، بدون عارضه بهبود یافت.



نمودار ۸- نحوه تغییرات میزان نشت در عکس‌های آنژیوگرافی قبل و ۴ ماه بعد از تزریق، به تفکیک گروه‌ها

مشاهده دارو توسط بیمار و پزشک: شکایت از فلوترینگ (floatering) در بیماران با گذشت زمان، کم شد؛ بدین ترتیب که در هفته اول ۸۰ درصد، ماه اول ۵۴/۸ درصد، ماه دوم ۳۷/۵ درصد و در ماه چهارم ۲۶/۳ درصد بیماران آن را بیان می‌کردند. این اعداد تا حدودی با درصد مشاهده دارو در زجاجیه توسط معاینه‌کننده هم‌خوانی داشتند؛ به این ترتیب که میزان مشاهده دارو در فضای زجاجیه در هفته اول و ماه‌های اول، دوم و چهارم به ترتیب ۹۰/۹ درصد، ۸۳/۳ درصد، ۶۲/۵ درصد و ۱۲/۵ درصد بوده است که کاهش زیاد بین ماه‌های دوم و چهارم حاکی از جذب تقریباً کامل دارو در این فاصله زمانی می‌باشد. در هفته اول، در ۴ بیمار دارو مشاهده نشد که هر ۴ بیمار از مواردی بودند که بلافاصله پس از تزریق، دارو وارد اتاق قدامی شده بود.

تغییر فشار چشم: یافته‌های مهم مربوط به فشار چشم در گروه درمان در زمان‌های مختلف در جدول (۱۰) ثبت شده است. لازم به یادآوری است که فشارها همراه با مصرف داروی ضد فشار در موارد مورد نیاز بوده است. مقایسه تغییرات فشار در زمان‌های مختلف با آزمون t زوج نشان داد که تغییرات فشار به‌رغم مصرف داروهای ضد فشار در موارد لزوم، در همه مقاطع زمانی نسبت به هم معنی‌دار بوده‌اند ($P < 0.05$). متوسط افزایش فشار نسبت به زمان قبل از تزریق در هفته اول ۱/۵۳، در ماه

جدول ۱۰- یافته‌های مربوط به تغییرات فشار چشم در زمان‌های مختلف در گروه درمان

زمان	IOP (mmHg)	حداقل	حداکثر	متوسط	≥ 21	مصرف داروی ضد IOP:
					تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
قبل از تزریق	۱۰	۲۲	۱۵٫۹	۱ (۲٫۲)	—	
یک هفته بعد	۱۳	۲۷	۱۷٫۴	۵ (۱۱٫۱)	—	
یک ماه بعد	۸	۲۶	۱۸٫۲	۵ (۱۱٫۹)	۲ (۴٫۹)	
دو ماه بعد	۱۱	۳۸	۲۰٫۷	۱۴ (۳۲٫۶)	۴ (۹٫۳)	
چهار ماه بعد	۱۲	۳۵	۱۷٫۵	۳ (۷٫۱)	۱۴ (۳۳٫۳)	

IOP: intraocular pressure

جدول ۱۱- چگونگی تغییرات در فراوانی تجویز داروی ضد فشار چشم در زمان‌های مختلف در گروه درمان

زمان پی‌گیری	مصرف داور	شروع	ادامه	جمع	قطع
یک هفته	۲ (۴٫۵)	—	—	۲ (۴٫۵)	—
یک ماه	۳ (۷٫۱)	—	۱ (۲٫۴)	۴ (۹٫۵)	۱ (۲٫۴)
دو ماه	۱۳ (۳۰٫۲)	—	۴ (۹٫۳)	۱۷ (۳۹٫۵)	—
چهار ماه	۲ (۴٫۸)	—	۵ (۱۱٫۹)	۷ (۱۶٫۷)	۹ (۲۱٫۴)

بحث

در شدت ادم ماکولا، عوامل همراه مهم سیستمیک یا چشمی دیگری نیز دخیلند. از نمونه عوامل سیستمیک می‌توان از میزان چربی و پروتئین خون، فشار خون بالا، وجود نارسایی قلبی یا کلیوی، انسداد سرخرگ کاروئید، نحوه کنترل قند خون، سابقه مصرف سیگار و بارداری نام برد^{۲۸-۳۵}. عوامل چشمی مهم موثر در ادم ماکولا عبارتند از سابقه جراحی آب‌مروراید^{۲۴ و ۳۵} یا ویتراکتومی^{۱۳-۱۵}، همراهی انسدادهای سیاهرگی^{۳۶ و ۳۷}، سابقه لیزر درمانی (MPC یا PRP)^{۳۸ و ۳۹}، وجود غشاهای اپی‌رتینال و یا کشش‌های زجاجیه^{۴۰ و ۴۱} و همراهی با CME^{۴۲}. عوامل احتمالی دیگری نظیر هموگلوبین گلیکولیزه^{۴۳}، افزایش سطح سوربیتول^{۴۴}، افزایش چسبندگی پلاکت‌ها و گویچه‌های قرمز و اختلال در فیبرینولیز، اختلال در ترشح هورمون رشد^{۴۳}، پیدایش عوامل وازوژن و تغییرات ویسکوزیته خون^{۴۵} نیز مطرح می‌باشند.

چنین مقدمه‌ای بیانگر این نکته مهم است که به علت تاثیر عوامل گوناگون در تغییرات ناشی از دیابت در شبکه، درمان

پاتوفیزیولوژی پیدایش رتینوپاتی و ادم ماکولای دیابتی، چندعاملی است و در این فرآیند نمی‌توان یک عامل تنها را دخیل دانست. تعدادی از سازوکارهای موثر در ایجاد این تغییرات و افت بینایی پس از آن عبارتند از: (۱) اختلالات عروقی ناشی از تغییرات پری‌سیت‌ها (pericytes)، یاخته‌های آندوتلیومی و پیدایش میکروآنوریزم‌ها و ایجاد نشت و ایسکمی، (۲) تغییرات در سد خونی-شبکیه‌ای به دنبال افزایش نفوذپذیری عروقی و اختلال در یاخته‌های RPE و عمل آن‌ها به دنبال آزاد شدن واسطه‌های شیمیایی ناشی از تغییرات در یاخته‌های ماکروگلیال، (۳) اختلالات گیرنده‌های نوری و یاخته‌های دوقطبی و گانگلیونی و (۴) افزایش تعداد و فعالیت یاخته‌های میکروگلیال و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر VEGF، IGF-1، FGF، اینترلوکین-۶ و TNF و که VEGF، خود باعث افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود^{۱۹ و ۲۴-۲۷}.

پاراسنتز اتاق قدامی قبل از تزریق داخل زجاجیه در تمام بیماران انجام می‌شد، درصد بروز ورود دارو به اتاق قدامی که در ۷ بیمار (۱۵ درصد) روی داد، کاهش می‌یافت ولی شاید احتمال ایجاد عوارض دیگر ناشی از آن بیش‌تر می‌شد.

مقدار مصرفی دارو در این مطالعه، مطابق بسیاری از مطالعات، ۴ میلی‌گرم در ۰/۱ میلی‌لیتر انتخاب شد^{۲۲،۴۶،۴۸ و ۴۹} ولی تزریق ۲۵ میلی‌گرم در ۰/۲ میلی‌لیتر از این دارو که توسط Jonas در بیش از ۳۰۰ بیمار انجام شد نیز عارضه مهمی نداشته است.^{۲۳} البته تزریق این غلظت، پس از جداسازی حامل (vehicle) دارو که برای بافت‌های چشم سمی دانسته شده است، صورت می‌گیرد و به تازگی برای این منظور از صافی‌هایی با سوراخ‌های ۵ میکرونی نیز استفاده شده است.^{۵۱} تا کنون مطالعه‌ای که بتواند اثر مقادیر متفاوت را بر ضخامت ماکولا نشان دهد، انجام نشده است ولی احتمال بهبود بیش‌تر و طولانی‌تر با مقادیر ۲۰ تا ۲۵ میلی‌گرم وجود دارد.

امکان افزایش فشار چشم به بیش از ۲۱ میلی‌متر جیوه با مقدار ۲۵ میلی‌گرم، ۳۴/۶ درصد^{۲۳} و ۵۲ درصد^{۵۲} گزارش شده است و احتمال آن با مقدار ۴ میلی‌گرم در مطالعه Martidis^{۲۲}، ۳۶ درصد و در مطالعه ما حدود ۴۰ درصد بود. ولی همه نویسندگان بر قابل کنترل و بدون عارضه بودن افزایش فشار چشم پس از تزریق، اتفاق نظر دارند.^{۵۲}

پیش‌رفت آب‌مرورید به عنوان دومین عارضه شایع پس از تزریق تریامسینولون به داخل زجاجیه مطرح شده است^{۲۲ و ۵۳}. گرچه در مطالعه حاضر، درجه‌بندی شدت کدورت عدسی بر اساس قضاوت بالینی بوده است و خیلی دقیق نمی‌باشد ولی چون همه آن‌ها توسط یک نفر درجه‌بندی شده‌اند؛ می‌تواند قابل اعتماد باشد. همان‌گونه که اشاره شد، سیر افزایش کدورت عدسی در گروه با تزریق دارو معنی‌دار بود که اگر گروه شاهدی در مطالعه نبود شاید تمام این افزایش به دارو نسبت داده می‌شد. یافته‌های گروه شاهد نیز بیانگر افزایش شدت کدورت می‌شد (هرچند به میزان کم‌تر از گروه درمان) در طول ۴ ماه پی‌گیری بوده است که با توجه به سن بیماران و دیابتی بودن ایشان، دور از انتظار نمی‌باشد. در مطالعه Jonas و همکاران نیز پیش‌رفت کدورت عدسی وجود داشت ولی معنی‌دار نبود.^{۲۳}

خوش‌بختانه هیچ یک از عوارض خطیر و نادر ناشی از تزریق داخل زجاجیه‌ای شامل جداشدگی شبکیه، آندوفتالمیت عفونی

آن‌ها نیز به راحتی با یک یا چند روش درمانی صورت نمی‌پذیرد و از هر کدام از درمان‌های پیشنهادی فقط باید انتظار یک بهبود نسبی و یا صرفاً توقف روند بیماری را داشت؛ چرا که هر روش بر روی یک یا چند عامل تاثیر دارد و بسیاری از تغییرات نیز غیرقابل برگشت می‌باشند. گرچه در بعضی مطالعات، تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون را به عنوان یک روش قابل انجام در مطب دانسته‌اند^{۴۶ و ۴۷} ولی چون ماده تزریقی کورتیکواستروئید است و بسیاری از بیماران ممکن است نقص ایمنی داشته باشند و این‌گونه تزریق‌ها یک مداخله اختیاری محسوب می‌شود؛ پیشنهاد ما همچون بعضی از نویسندگان^{۲۳} به انجام این تزریق تحت شرایط کاملاً استریل و در اتاق عمل می‌باشد.

محل تزریق در مطالعاتی که آن را ذکر کرده‌اند، در بیش‌تر موارد از ربع اینفروتیمپورال بوده است^{۱،۲۳،۴۶،۴۸ و ۴۹} که علت آن را بیش‌تر جلوگیری از کدر شدن محور بینایی توسط دارو می‌دانند و برای اجتناب از رسوب دارو روی ماکولا، وضعیت نشسته (upright) را بعد از تزریق به بیماران توصیه می‌نمایند.^{۲۳ و ۵۰} در این مطالعه، همه تزریق‌ها از ناحیه سوپروتیمپورال انجام گردید و به بیماران توصیه شد که پس از تزریق، تمام روز را در حالت خوابیده به پشت استراحت نمایند؛ با فرض این که با این اقدامات، مقدار بیش‌تری از دارو به قسمت‌های خلفی‌تر زجاجیه برسد و غلظت دارو در مجاورت ماکولا بیش‌تر شود. در بیماران ما، رسوب مستقیم دارو بر روی ماکولا در حدی که باعث اختلال دید شود، مشاهده نشد و فلوتر (floater) مزاحم در اکثر بیماران، در طول یک هفته از بین رفت و در ماه دوم فقط ۳۷/۵ درصد موارد اجسام شناور را در میدان دید مشاهده می‌کردند. البته در مواردی که دارو برای مواردی غیر از درگیری ماکولا تزریق می‌شود (مثل عروق جدید روی عنبیه)، انجام این اقدامات توصیه نمی‌شود.

انجام روتین پاراسنتز اتاق قدامی جهت کاهش فشار چشم به همراه تزریق داخل زجاجیه‌ای، در بعضی مقالات ذکر شده است^{۲۳،۴۶ و ۵۰}. این عمل بیش‌تر در مواردی که تزریق به میزان ۰/۲ میلی‌لیتر (برای ۲۰ تا ۲۵ میلی‌گرم دارو) صورت می‌گیرد، انجام می‌شود. ما در مواردی که فشار چشم پس از تزریق بالاتر از ۳۰ میلی‌متر جیوه بوده است این کار را انجام دادیم که فقط در ۴ بیمار (۸/۹ درصد) لازم شد. البته اگر به طور روتین

احساس بیمار از تغییرات دید، یک یافته غیرعینی (سابجکتیو) است و در نتیجه از آن نمی‌توان نتیجه‌گیری قطعی کرد؛ همان‌گونه که در دیگر مطالعات نیز به آن اشاره نشده است.^{۲۳،۲۴} ولی چون هدف از درمان، در نهایت رضایت بیمار از بینایی است و از طرفی تعیین حدت بینایی در معاینه، فقط یکی از جنبه‌های مختلف کیفیت دید را بیان می‌کند؛ بررسی این گزارش فردی می‌تواند تا حدودی بیانگر موفقیت درمان باشد. با توجه به این که وجود گروه شاهد با تزریق دارونما در این مطالعه، بیان بیش از واقع احساس بهبود از طرف بیمار را نیز که تنها ناشی از انجام یک مداخله درمانی است، کنترل کرده است.

همان‌طور که در بخش یافته‌ها آمده است، تفاوت‌های دو گروه از نظر احساس بیمار از تغییرات دید، به لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ولی چنانچه گزارش عدم تغییر و بهبود بینایی توسط بیمار را موفقیت درمانی محسوب نماییم؛ با اشاره به این که در مطالعاتی هم‌چون مطالعه ETDRS، کاهش میزان از دست دادن بینایی هدف بوده است و نه افزایش حدت بینایی، تفاوت بین دو گروه در آخرین پی‌گیری با ارزش P معادل ۰/۰۴۹، معنی‌دار می‌شود و این در حالی است که یافته‌های OCT در این زمان، کاهش اثر درمانی از دیدگاه آناتومیک را بیان می‌کنند.

پیش‌آگهی بینایی در چشم‌های واردشده در این طرح به طور معمول خوب نمی‌باشد. مطالعه ETDRS نشان داد که فقط ۳ درصد بیمارانشان که البته نسبت به بیماران ما وضعیت بهتری داشتند (ادم ماکولای موضعی و یا عدم درگیری مرکز فووا در بسیاری از بیماران) با لیزردرمانی بهبود بینایی (۳ خط اسنلن) پیدا کردند.^{۲۳} پس در این مطالعه هم با توجه به شدت و مدت گرفتاری ماکولا، سابقه لیزردرمانی‌های مکرر، همراهی ایسکمی، آگزودای شدید و دید اولیه کم، انتظار بهبود زیاد در حدت بینایی را نمی‌توان داشت ولی با این حال در ماه ۲ و ۴، به ترتیب ۰/۱۵ و ۰/۱۱ اختلاف در تغییر VA بر حسب لاگمار، بین دو گروه وجود داشت (یعنی حدود به ترتیب ۱/۵ و یک خط اسنلن) که در چنین بیمارانی با ارزش می‌باشد؛ هرچند که در مقایسه با مطالعه Martidis که ۲/۴ خط اسنلن در پی‌گیری‌های ۱ و ۳ ماه و ۱/۳ خط در پی‌گیری ۶ ماه بهبود داشته‌اند،^{۲۲} نتیجه ضعیف‌تری بوده است.

و خون‌ریزی زجاجیه، در بیماران ما نیز همانند مطالعه Martidis و Jonas روی نداد^{۲۳،۲۴}. در مطالعه‌ای که به تازگی توسط Kreissing و همکارانش بر ۳۲۷ چشم که تحت تزریق ۲۵ میلی‌گرم تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای قرار گرفته بودند، انجام شد؛ مشخص گردید که هیچ یک از چشم‌ها دچار آندوفتالمیت عفونی یا استریل نشدند.^{۵۴} هرچند در مطالعه Baker که بر روی ۱۷۷ بیمار انجام پذیرفت؛ ۳/۴ درصد آندوفتالمیت استریل و ۱/۷ درصد جداسدگی شبکیه گزارش شده است.^{۵۵} آندوفتالمیت استریل به دنبال تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در ۷ مورد از ۴۴۰ چشم (۱/۶ درصد) در بررسی Nelson^{۴۹} و ۰/۸۷ درصد موارد در مطالعه دکتر مشفق^{۴۷} ایجاد شده است. در یک مقاله دیگر نیز ۷ بیمار با این تشخیص گزارش شده‌اند^{۴۸} و جالب این که در همه موارد این گزارش و در تعدادی از چشم‌های مطالعه Nelson، سابقه عمل داخل چشمی (ویترکتومی یا آب‌مروراید) وجود داشته است. پس شاید نبود سابقه عمل در بسیاری از بیماران ما و یا تفاوت در نوع ژنریک داروی تزریقی و هم‌چنین تعداد موارد کم‌تر تزریق، باعث عدم وقوع آندوفتالمیت غیرعفونی در بیماران ما شده باشد.

در مطالعات، به ظهور ذرات تریامسینولون در اتاق قدامی، آندوفتالمیت کاذب اطلاق شده است^{۴۹} که در ۷ چشم از مطالعه ما که همه آن‌ها عدسی و یا کپسول سالم داشته‌اند نیز اتفاق افتاد. این پدیده بلافاصله پس از تزریق که فشار در حفره زجاجیه بالا می‌رود، اتفاق می‌افتد و یاخته التهابی در اتاق قدامی و زجاجیه نیز وجود ندارد لذا به راحتی با آندوفتالمیت‌های حقیقی (عفونی یا غیرعفونی) قابل افتراق است. دکتر مشفق این علامت را به عنوان هایپوپوپون کاذب (pseudohypopyon) مطرح کرده است و معتقد است که گرچه در بیماران بدون عدسی و یا سودوفاک شایع‌تر است ولی در افراد با ایریدکتومی محیطی و یا حتی افراد فاکیک هم مشاهده شده است.^{۴۷}

عارضه آندوفتالمیت عفونی به علت اثرات تریامسینولون که باعث مهار دستگاه ایمنی و مخفی کردن علائمی مثل درد و التهاب در این بیماران می‌شود، می‌تواند خطیر باشد ولی خوشبختانه این پدیده نادر^{۴۹} است و شیوع آن ۰/۵ درصد و ۰/۸۷ درصد^{۴۷} ذکر شده است.

در مطالعه حاضر، متوسط ضخامت مرکز ماکولا در دو گروه، به طور تصادفی تقریباً با هم برابر بود ولی در ماه ۲، اختلاف دو گروه ۱۱۱ میکرون شد. حال چنانچه میزان این تغییر فقط در گروه درمان و در افرادی که اطلاعات OCT آن‌ها در هر دو مرحله کامل است، مورد بررسی قرار گیرد؛ کاهش ضخامت در پی‌گیری‌های ۲ و ۴ ماه، به ترتیب ۸۸ و ۴۳ میکرون و یا به عبارتی ۲۲ درصد و ۱۱ درصد بوده است که در مقایسه با ۵۵ درصد و ۵۸ درصد کاهش به ترتیب در پی‌گیری‌های ۱ و ۳ ماه مطالعه Martidis، بسیار کمتر است. مطالعه Martidis و همکاران به شکل مجموعه موارد بالینی (clinical series) روی ۱۶ چشم بدون گروه شاهد با مقدار مشابه ۴ میلی‌گرم از تریامسینولون انجام شد.^{۲۲} در تحقیق Ciardella نیز بهبود ضخامت مرکزی از ۵۳۰ میکرون به ۲۵۷ میکرون ذکر شده است.^{۵۶} متوسط ضخامت اولیه ماکولا در این دو مطالعه (۵۴۰ و ۵۳۰ میکرون) نسبت به مطالعه ما بسیار بالاتر بود لذا این احتمال می‌رود که علت این کاهش زیاد (حدود ۳۰۰ میکرون)، ضخامت بالای اولیه باشد. به همین دلیل، برای بررسی این فرضیه، چشم‌های با ضخامت بالای ماکولا (متوسط ۵۰۸ میکرون) از گروه درمان انتخاب شدند و نتیجه درمانی روی آن‌ها بررسی شد و کاهش ضخامت در طول ۲ و ۴ ماه به ترتیب ۱۳۷ و ۱۲۶ میکرون، یعنی ۲۹ درصد و ۲۵ درصد محاسبه گردید که باز با دو مطالعه مشابه بسیار فاصله دارد.

ضخامت شبکیه در ناحیه پارافوآ در افراد طبیعی در سمت نازل 268 ± 20 میکرون و در سمت تمپورال 249 ± 19 میکرون و در افراد دیابتی به ترتیب، 353 ± 95 و 337 ± 88 میکرون محاسبه شده است.^{۵۸} مشابه ضخامت مرکز فوآ، میانگین ضخامت ناحیه پارافوآ نیز در چشم‌های مطالعه ما از این مقادیر بیش‌تر بوده است (391 ± 151 میکرون) که مربوط به نحوه انتخاب بیماران در این مطالعه می‌باشد.

بهبود ضخامت در نواحی‌های نزدیک‌تر به مرکز فوآ مثل ضخامت ناحیه پارافوآ و حجم در دایره $3/5$ میلی‌متری مرکزی، نسبت به نواحی دورتر مثل ناحیه پری‌فوآ و حجم در دایره ۶ میلی‌متری، بیش‌تر بوده است که می‌تواند به علت گرفتاری شدیدتر مناطق مرکزی‌تر در ادم ماکولای دیابتی باشد که در نتیجه، تاثیر درمان نیز در این نواحی مشهودتر می‌گردد.

در مطالعه Jonas و همکاران نیز افزایش حدت بینایی از میانگین $0/12$ به $0/19$ وجود داشته است و تا ۶ ماه پی‌گیری، این بهبود از نظر آماری معنی‌دار بوده است.^{۲۳} بر خلاف مطالعه ما که تا ۲ ماه معنی‌دار بود، البته مقدار تریامسینولون در مطالعه Jonas، ۲۵ میلی‌گرم یعنی تقریباً ۶ برابر مقدار مصرفی در مطالعه ما بوده است. هم‌چنین در مطالعه‌ای که به تازگی توسط Ciardella و همکاران بر روی ۳۰ چشم انجام شد، متوسط بهبود بینایی از $20/200$ به $20/80$ گزارش گردید.^{۵۶}

بهبود میانگین حدت بینایی چشم‌ها در بررسی ما، به‌رغم افزایش کدورت عدسی و خون‌ریزی‌های زجاجیه، جدید بوده است. البته توزیع این عوامل مداخله‌گر در حدت بینایی در دو گروه یکسان بود.

کورتیکواستروئیدها نقش احتمالی پیش‌گیری‌کننده در پیدایش و یا پیش‌رفت عروق جدید در عنبیه^{۵۵} و یا سگمان خلفی^{۵۷} نیز دارند. به همین دلیل، وضعیت NVI و درجه رتینوپاتی چشم‌ها در هر معاینه ثبت شدند ولی به دلایل کم‌بودن تعداد چشم‌های با NVI و چشم‌های با تغییر شدت رتینوپاتی، تداخل با لیزردرمانی در تعدادی از چشم‌ها و مدت کم پی‌گیری لازم برای بررسی از نظر نورگ‌زایی، نتیجه منطقی در این رابطه از این تحقیق نمی‌توان گرفت.

در حال حاضر یکی از دقیق‌ترین ابزارهای بررسی کمی ضخامت ماکولا، OCT است که در این مطالعه از آن استفاده شد. ضخامت طبیعی فوآ حدود 153 ± 15 میکرون است که به تنهایی برای بیماریابی در ادم ماکولا در حد قابل توجه بالینی (CSME)، تقریباً کافی می‌باشد و از حساسیت بالایی برخوردار است.^{۵۸} اگر چنانچه حداکثر ضخامت طبیعی فوآ را 182 میکرون ($153 + 2SD$) فرض نماییم؛ در $96/2$ درصد چشم‌های مطالعه ما، ضخامت فوآ از این میزان بیش‌تر بوده است که بیانگر صحت انتخاب می‌باشد.

متوسط ضخامت فوآ در 136 بیمار دیابتی با درجه‌های متفاوت از نظر رتینوپاتی، در مطالعه‌ای 307 ± 136 میکرون بوده است.^{۵۸} ولی در بیماران ما قبل از تزریق، 393 ± 158 میکرون محاسبه شد که این تفاوت، حاکی از شدت بیش‌تر ادم ماکولا در چشم‌های انتخاب‌شده برای این مطالعه بوده است. به بیان دیگر، در بیماران ما در 65 درصد موارد، ضخامت فوآ بالاتر از 307 میکرون بود.

تنها یافته تصویری یا آنژیوگرافیکی که در چگونگی تاثیر تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای بر روی CSME در مطالعات دیگر مورد ارزیابی قرار گرفته است، میزان نشت است^{۲۳} ولی ما در این تحقیق سعی کردیم چگونگی تغییر عوامل دیگر مثل بزرگی FAZ و شدت اگزودای سخت را نیز مورد بررسی قرار دهیم. انتظار تغییر مشخص در اندازه FAZ به دنبال تزریق تریامسینولون را نداشتیم و این‌طور هم نشد ولی بررسی بزرگی FAZ قبل از تزریق از نظر اثبات پراکندگی یکنواخت نمونه‌ها بین دو گروه، حایز اهمیت بود چرا که تفسیر تغییرات حدت بینایی باید با توجه به این متغیر مداخله‌گر باشد که البته از این نظر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

تا آن‌جا که ما اطلاع داریم، تغییرات کمی میزان HE به دنبال تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در هیچ مطالعه‌ای بررسی نشده است ولی در این مطالعه، کاهش معنی‌دار آن در گروه درمان به میزان ۵۱ درصد در عکس‌های فاقد قرمز و ۲۰ درصد در عکس‌های رنگی در پی‌گیری ۴ ماهه اثبات شد. پس گرچه اثر بهبود روی ضخامت ماکولا در ماه ۴ کم می‌شود و ضخامت تقریباً به حالت اولیه بر می‌گردد، ولی اثر دارو با توجه به میزان HE در این زمان وجود دارد. این یافته بیانگر آن است که تریامسینولون فقط در کاهش نشت مایع و مواد دخیل نیست (که در آن صورت همانند بعضی مطالعات، HE باید بیش‌تر هم می‌شد)^{۵۹} بلکه در افزایش بازجذب لیپوپروتئین‌های رسوب‌کرده نیز تاثیر دارد. البته احتمال دارد که رسوب مجدد این مواد نسبت به افزایش مجدد نشت و کاهش برداشت مواد از فضای بین‌باخته‌ای پس از نقصان اثر دارو، پدیده دیررس‌تری باشد لذا شاید در پی‌گیری‌های بعدی، میزان HE نیز همانند ضخامت به حالت اول باز گردد.

گزارش‌هایی از کاهش نشت در آنژیوگرافی با فلورسین به دنبال تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی وجود دارد^{۶۰،۶۳} که با تشخیص وسعت نشت در تصاویر دیجیتالی در مطالعه Jonas، کاهش ۱۷ درصدی در متوسط زمان پی‌گیری حدود ۶ ماه مشخص شده است^{۲۳}. در مطالعه ما نشت فلورسین در گروه درمان نسبت به شاهد، کاهش نشان داد ولی برخلاف تغییرات در ضخامت ماکولا، این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (کاهش ۴/۶ درصدی در گروه مورد).

این عدم هماهنگی را با سازوکارهای مختلف دیگری می‌توان توجیه کرد؛ نخست آن که ممکن است روش اندازه‌گیری کمیتی به کار رفته در این مطالعه، چندان دقیق نبوده باشد. از طرف دیگر، میزان نشت در ماه چهارم پی‌گیری بررسی شده است که در آن زمان، اثر درمانی دارو کاهش یافته است؛ شاید اگر میزان نشت در همان زمان که ضخامت ماکولا به طور معنی‌داری کاهش یافته بود (ماه ۲) اندازه‌گیری می‌شد، کاهش آن مشخص‌تر می‌گردید. دیگر این که طبق مطالعات متعددی، میزان نشت فلورسین با شدت ادم ماکولا، چندان منطبق نمی‌باشد^{۶۳-۶۸}. ادم، نتیجه بر هم خوردن تعادل بین دو پدیده نشت و بازجذب است. در مراحل اولیه بیماری ممکن است به رغم نشت زیاد، در نتیجه افزایش بازجذب، ادم به وجود نیاید ولی با مزمن شدن بیماری، به ویژه زمانی که مولکول‌های بزرگ‌تر مثل لیپوپروتئین‌ها از جدار عروق خارج می‌شوند؛ به دلیل ایجاد فشار انکوتیک بیش‌تر (و نه افزایش شدت نشت)، ادم ماکولا مشخص‌تر شود. پس بررسی نشت در آنژیوگرافی، یافته قابل اعتمادی برای ارزیابی تجمع مایع در ماکولا نمی‌باشد^{۶۳} و یادآور می‌شویم که ادم ماکولا در اکثر چشم‌های مطالعه ما نیز مزمن بوده است.

طبق مطالعات ETDRS، وجود هم‌زمان CME با ادم ماکولای دیابتی، از نشانه‌های پیش‌آگهی بد می‌باشد. پس درمان این نوع ادم، احتمالاً نه تنها باعث بهبود بینایی و جلوگیری از ضایعات برگشت‌ناپذیر می‌شود، بلکه امکان پاسخ بهتر به لیزردرمانی را نیز افزایش می‌دهد. در مطالعات مشابه، برای بررسی اثر درمانی تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در CSME، به طور محدودی به تغییرات میزان نشت اشاره شده است^{۲۳} ولی نقش این دارو در بهبود نمای پتالوئید ناشی از CSME مورد بررسی قرار نگرفته است. در مطالعه حاضر، اثر مثبت دارو بر این یافته مشخص شد، همان‌طور که نقش آن در موارد CME ناشی از جراحی آب‌مروراید نیز نشان داده شده است^{۶۴،۶۵}.

در مجموع، این مطالعه نیز هم‌چون مطالعات مشابه، اثر درمانی تریامسینولون را گرچه به طور گذرا و نسبی، بر روی موارد CSME مقاوم به درمان تایید کرد. از این تحقیق به طور خلاصه چند نتیجه می‌توان گرفت که بیان می‌گردند:

(۱) تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون، یک مداخله نسبتاً بدون عارضه خطیر است.

۸) بیش‌ترین اثر دارو با مقدار ۴ میلی‌گرم بر ضخامت ماکولا، در ماه دوم مشهود است. ولی ادامه اثر آن به اشکال رضایت بیمار، ضخامت کم ماکولا و کاهش میزان HE، تا ۴ ماه نیز باقی می‌ماند.

۹) این دارو بر روی CME همراه با ادم دیابتی ماکولا، نقش بهبوددهنده دارد.

ادامه این تحقیق جهت بررسی نحوه اثر تزریق مجدد در بیماران و هم‌چنین بررسی نقش عوامل مداخله‌گر و تحلیل‌های آماری چندمتغیری نیز در حال انجام است که به زودی منتشر می‌شود.

۲) تزریق را می‌توان از ناحیه سوپراتمپورال انجام داد.
۳) برای انجام تزریقی با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر، انجام روتین پاراسنتز اتاق قدامی لازم نیست.

۴) اولین زمان اندازه‌گیری فشار چشم، بهتر است ۲ هفته بعد از تزریق باشد.

۵) بیش‌ترین احتمال افزایش فشار چشم و نیاز به دارو، ۲ ماه بعد از تزریق است.

۶) افزایش فشار چشم ناشی از تزریق، معمولاً با یک دارو و تا زمان ۴ ماه از تزریق، کنترل می‌شود.

۷) علاوه بر کاهش ضخامت ماکولا، دارو نقش موثری در تقلیل HE نیز دارد.

منابع

- Ferris FL III, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28(Suppl):452-461.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-774.
- Olk RJ. Diabetic retinopathy. In: Yannuzzi LA (ed): Laser photocoagulation of the macula. Philadelphia: JB Lippincott; 1989: 67.
- McMeel JW, Trempe CL, Franks EB. Diabetic maculopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83:476-487.
- Krott R, Heller R, Aisenbrey S. Adjunctive hyperbaric oxygenation in macular edema of vascular origin. *Undersea Hyperb Med* 2000;27:195-204(Abstract).
- Novak MA. Acetazolamide for cystic macular edema from diabetic maculopathy. In: The scientific program and abstracts of the 15th annual meeting of the Macula Society. Scottsdale, AZ, 1992: 24.
- Stamper RL, Smith ME, Aronson SB, Cavender JC, Cleasby GW, Fung WE, et al. The effect of calcium dobesilate on nonproliferative diabetic retinopathy: a controlled study. *Ophthalmology* 1978;85:594-606.
- Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, Inshii H, Ballas LM, Jirousek MR, et al. Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995;269:E239-246.
- Aiello LP. The potential role of PKC B in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002;47(suppl):S263-S269.
- Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-1244.
- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo R. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-759.
- Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-260.
- Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Vitrectomy for cystoid macular edema with attached posterior hyaloid membrane in

- patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1999;83:12-14.
- 15- Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000;129:487-494.
 - 16- Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:123-125.
 - 17- 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* 1995;113:1144-1155.
 - 18- Cantrill HL. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int Ophthalmol Clin* 1984;24:13-29.
 - 19- Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW, Penn State Retina Research Group. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(suppl 2):S253-S256.
 - 20- Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:290-294.
 - 21- Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-427.
 - 22- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:902-927.
 - 23- Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
 - 24- Pearson PA, Abou-Jaoude E, Smith TJ, Ashton P. A phase I evaluation of sustained delivery fluocinolone in the treatment of diabetic macular edema. Annual meeting of the American Academy of Ophthalmology. October 2000; Dallas, TX. Final Program, p. 99.
 - 25- Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M. Diabetes reduces glutamine oxidation and glutamine synthesis in the retina. The Pen State Retina Research Group. *Exp Eye Res* 2000;70:723-730.
 - 26- Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl.2):S270-S277.
 - 27- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-1317.
 - 28- 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.
 - 29- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
 - 30- Chew EY, Mein ML, Ferris FL 3rd, Remaley HA, Marphy Rp, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-1084.
 - 31- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy: the diabetes in early pregnancy study. *Diabetes care* 1995;18:631-637.
 - 32- Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss; ETDRS report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 1998;39:233-252.
 - 33- Brown GC. Arterial occlusive disease. In : Regillo CA, Brown GC, Flynn HW J, eds. Vitreoretinal Disease: The Essentials. New York: Theime; 1999: 97-117.
 - 34- Burton TC, Jaffe GJ, Hartz A. A prospective study of visual outcome and progression of nonproliferative diabetic retinopathy following extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation. In: The Scientific Program and Abstract of the 15th Annual Meeting of the Macula Society. Scottsdale, AZ 1992: p 112.
 - 35- Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, Prescott A, Hartz A. Progression of nonproliferative diabetic

- retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992;114:448-456.
- 36- Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1831-1832.
- 37- Gutman FA, Zegarra H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol* 1984;28:462-470.
- 38- Ferris FL 3d, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in diabetic retinopathy study patients. Diabetic Retinopathy Study report number 12. *Ophthalmology* 1987;94:754-760.
- 39- ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report No. 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-272.
- 40- Kaback MB, Tanenbaum HL. The macula in diabetes. *Can J Ophthalmol* 1974;9:202-207.
- 41- Olk RJ, Lee CM. Diabetic retinopathy: practical management considerations. Philadelphia: JB Lippincott; 1993.
- 42- Patz A. Cystoid maculopathy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1976;94:761-768.
- 43- Garsia CA, Ruiz RS. Ocular complications of diabetes. Ciba-Geig clinically symposia. 1992; Vol. 44, No. 1.
- 44- Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy: a 1990 update. *Ophthalmology* 1991;98:586-593.
- 45- Widder RA, Bruner R, Walter P, Luke C, Bartz-schmidt KU, Heimann K, et al. Improvement of visual acuity in patients suffering from diabetic retinopathy after membrane differential filtration: a pilot study. *Transfus Sci* 1992;21:201-206(Abstract).
- 46- Beer PM, Bakri SJ. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
- 47- Moshfeghi DM. Complications of intravitreal steroids. *Retina/ Subspecialty Day* 2003: 65-68.
- 48- Roth DB, Chieh J, Spirn MJ. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
- 49- Nelson ML, Tentant MTS. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;23:686-691.
- 50- Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, Panda-Jonas S. Regression of nonvascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10:284-287.
- 51- Kressig I, Jonas J. High-dose intravitreal steroid injection. *Retina / Subspecialty Day* 2003:61-64.
- 52- Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-27.
- 53- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
- 54- Kreissig I, Degenring RF. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *American Academy / Free Papers* 2003:150
- 55- Baker BJ, Duker JS. Vision-threatening complications of intravitreal triamcinolone acetonide. *American Academy/ Free Papers* 2000:150
- 56- 54- Ciardella AP, Schiff WM. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema: an optical coherence tomography study. *American Academy/ FreePpapers* 2003:149.
- 57- Danis RP, Bingaman DP. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996;103:2099-2104.
- 58- Goebel W, Kretzchmar- Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy. *Retina* 2002;22:759-767.
- 59- Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:50-54.
- 60- Jonas JB. Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-426.
- 61- Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestin AG. Macular thickening and visual acuity: measurements in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1987;94:1134-1139.
- 62- Yasukawa I, Kiryu J, Tsujikawa A, Dong J, Suuma I, Takagi H, et al. Quantitative analysis

- of foveal retinal thickness in diabetic retinopathy with the scanning retinal thickness analyzer. *Retina* 1998;18:150-155.
- 63- Shahidi M, Ogura Y, Blair NP. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1115-1120.
- 64- Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;136:384-386.
- 65- Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid maculae edema. *J Cataract Refractive Surg* 2003;291:27-33.