

دکتر علیرضا رضانی - تزریق مجدد تریامسینولون به داخل زجاجیه در ادم ماکولای دیابتی مقاوم

## Reinjection of Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema

Ramezani AR, MD; Tabatabaie H, MD; Ahmadieh H, MD

**Purpose:** To evaluate the effect of intravitreal triamcinolone acetonide (IVT) reinjection on clinical and optical coherence tomographic (OCT) features in refractory diabetic macular edema (DME).

**Methods:** In an interventional case series, all IVT-treated patients enrolled in a previous clinical trial (45 subjects), were recalled for performing a new ophthalmologic examination and OCT. Suitable eyes for reinjection received 4 mg IVT. Complete ophthalmologic examination and OCT were performed after two and four months.

**Results:** From 45 recalled patients, 23 were included for the new study (51.1% response rate). Of these, only 12 cases were considered as candidates for reinjection. Visual acuity (VA) changes were not significant in the reinjected eyes after both the first and the second interventions, although there was a relative improvement (0.14 logMAR) at two months after the first injection. Central macular thickness (CMT) was reduced by 27 and 49  $\mu$  two and four months after the reinjection and 43 and 40  $\mu$  at two and four months after the first injection. None of the mentioned changes was significant. IOP elevation was significant two and four months after the second injection (3.6 and 2.4 mmHg, respectively,  $P < 0.05$ ). However, it was significant (5.58 mmHg,  $P = 0.001$ ) only two months after the first injection.

**Conclusion:** The transient beneficial effects of IVT on refractory DME are not repeated with second injections. However, IVT-related ocular hypertension is more persistent after reinjection.

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

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (1): 91-99.

### اثر تزریق مجدد تریامسینولون به داخل زجاجیه در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان

دکتر علیرضا رضانی<sup>۱</sup>، دکترهما طباطبایی<sup>۲</sup> و دکترحمید احمدیه<sup>۲</sup>

#### چکیده

**هدف:** ارزیابی اثر تزریق مجدد تریامسینولون به داخل زجاجیه بر یافته‌های بالینی و توموگرافیک در مبتلایان به ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان.

**روش پژوهش:** در یک مطالعه مجموعه موارد مداخله‌ای آینده‌نگر (prospective interventional case series)، همه بیماران گروه درمان کارآزمایی بالینی قبلی تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون، جهت معاینه دوباره چشم‌پزشکی و انجام OCT (optical coherence tomography) فراخوان شدند. در چشم‌های مناسب جهت تزریق مجدد، ۴ میلی‌گرم تریامسینولون به داخل زجاجیه تزریق شد. معاینه و OCT مجدد در ماه‌های دوم و چهارم تکرار گردید و با نتایج تزریق اول مقایسه شد.

**یافته‌ها:** از ۴۵ بیمار فراخوان شده گروه درمان، ۲۳ بیمار مراجعه کردند (مشارکت ۵۱/۱ درصد) که از این بین، ۱۵ چشم کاندید تزریق مجدد شدند و اطلاعات در ۱۲ مورد کامل گردید. تغییرات حدت بینایی پس از هر دو تزریق، به لحاظ آماری معنی‌دار نبود؛ هرچند که یک بهبود نسبی در حد ۰/۱۴ لوگمار (Log MAR)، دو ماه پس از تزریق اول مشاهده شد. کاهش ضخامت ماکولا در ماه‌های دوم و چهارم پس از تزریق، به ترتیب ۴۳ و ۴۰ میکرون پس از تزریق نخست و

۲۷ و ۴۹ میکرون پس از تزریق مجدد به دست آمد که هیچ‌کدام از این تغییرات معنی‌دار نبودند. افزایش فشار داخل چشم به دنبال تزریق مجدد در هر دو زمان پی‌گیری معنی‌دار بود (به ترتیب، ۳/۶ و ۲/۴ میلی‌متر جیوه،  $P < 0.05$ ) ولی به دنبال تزریق اول، این افزایش فقط در ماه دوم معنی‌دار بود (۵/۵۸ میلی‌متر جیوه،  $P = 0.001$ ).  
**نتیجه‌گیری:** اثرات مفید و گذرای ناشی از تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون بر ادم ماکولای دیابتی، در تزریق مجدد تکرار نمی‌شوند. افزایش فشار چشم ناشی از تزریق مجدد نسبت به تزریق نخست، طولانی‌تر است.  
• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۱: ۹۹-۹۱.

• پاسخ‌گو: دکتر علیرضا رضانی (e-mail: aramezani@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۲۴ اسفند ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۷ تیر ۱۳۸۴

۱- فلوشیپ شبکیه- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

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

#### مقدمه

ادم ماکولا، مهم‌ترین تظاهر رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو و شایع‌ترین عامل کوری قانونی در دیابتی‌هاست. درمان انتخابی در CSME (ادم ماکولای قابل توجه بالینی)، طبق معیارهای ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)، در حال حاضر، لیزردرمانی است ولی برخی از بیماران به لیزردرمانی مقاومند و یا پیش‌آگهی خوبی با لیزردرمانی ندارند<sup>۱</sup>. به تازگی، با تزریق داخل زجاجیه‌ای یا زیرتنونی تریامسینولون و یا فلوسینولون کاشتی در داخل چشم، نتایج مفیدی در بیماران مقاوم به درمان‌های لیزری، گزارش شده است<sup>۲-۵</sup>. در همین راستا، مطالعه‌ای توسط مرکز تحقیقات چشم دانشگاه شهید بهشتی در مورد روش تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون انجام شد و نتایج آن منتشر گردید<sup>۶</sup>.

تاکنون، مدت پی‌گیری در مطالعات مشابه، محدود بوده است و همچنین تعداد کمی از بیماران، تحت تزریق مجدد قرار گرفته‌اند که آن‌ها هم در قالب طرحی مجزا نبوده‌اند و نتایج دقیقی در این رابطه گزارش نشده است<sup>۷ و ۳</sup>. از آن‌جا که ممکن است پس از تزریق اول، بهبودی حاصل نشود یا بهبود حاصل‌شده، کامل نباشد و یا اثر دارو گذرا باشد و تزریق‌های مجدد لازم گردند؛ نویسندگان بر آن شدند که یک مطالعه تکمیلی در بیمارانی که در مطالعه قبلی<sup>۶</sup>، یک بار تحت تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون قرار گرفته بودند؛ انجام دهند. هدف از این مطالعه که در واقع مرحله دوم تحقیق قبلی

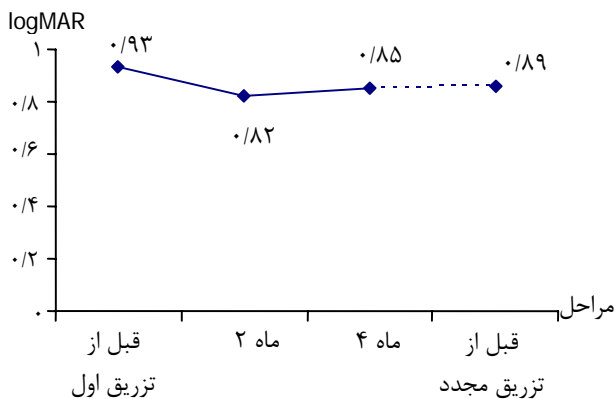
است؛ تعیین وضعیت بیماران در پی‌گیری‌های طولانی‌تر و ارزیابی تاثیر تزریق مجدد دارو در بیمارانی است که هنوز بهبود کامل نیافته‌اند.

#### روش پژوهش

در این مطالعه از نوع مجموعه موارد مداخله‌ای آینده‌نگر (prospective interventional case series)، بیماران گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در مطالعه پیشین<sup>۶</sup> (۴۵ نفر)، حدود ۱۰ ماه بعد از تزریق اول، فراخوان شدند و تحت معاینه کامل چشم‌پزشکی و اندازه‌گیری ضخامت مرکز ماکولا توسط دستگاه OCT (optical coherence tomography) قرار گرفتند. سپس در صورت مناسب بودن برای تزریق مجدد، تحت تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون قرار گرفتند. در شرایط ذیل، تزریق مجدد انجام نشد: (۱) ضخامت مرکز ماکولا در OCT کم‌تر از ۲۰۰ میکرون، (۲) یک‌چشمی بودن، (۳) چشم‌هایی که کاندید عمل جراحی بودند، (۴) سابقه عمل جراحی داخل چشمی پس از تزریق اول، (۵) دید ۲۰/۵۰ یا بهتر، (۶) سابقه افزایش فشار چشم بیش از ۳۰ میلی‌متر جیوه پس از تزریق اول، (۷) فشار چشم بالاتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه یا مصرف داروی پایین‌آورنده فشار چشم در زمان فراخوان، (۸) وجود آب‌مرورید در حدی که در ارزیابی ماکولا و اندازه‌گیری حدت بینایی و OCT تداخل نماید، (۹) عدم رضایت یا همکاری بیمار و (۱۰) عدم توانایی برای مراجعات بعدی.

دکتر علیرضا رضانی- تزریق مجدد تریامسینولون به داخل زجاجیه در ادم ماکولای دیابتی مقاوم

میانگین دید برحسب لوگمار (Log MAR) در معاینه قبل از تزریق مجدد و معاینات مطالعه قبلی، در این ۲۳ چشم، در نمودار (۱) ارایه شده است. تغییرات دید در این مراحل معنی دار نبود ولی تفاوت بین قبل و ۲ ماه بعد از تزریق اولیه، محسوس تر بود ( $P=0.095$ ). این روند حاکی از ثابت بودن حدت بینایی به دنبال یک بهبود نسبی در ماه دوم، پس از تزریق اول، طی به طور متوسط ۱۰/۸ ماه پی گیری می باشد.



نمودار ۱- میانگین حدت بینایی در زمان های قبل و ۲ و ۴ ماه بعد از تزریق اولیه و قبل از تزریق مجدد تریامسینولون داخل زجاجیه ای

میانگین تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا براساس OCT بعد از تزریق اول تا قبل از تزریق مجدد در جدول (۱) نشان داده شده است. آزمون t زوج نشان داد که میانگین ضخامت مرکز ماکولا در ماه دوم نسبت به قبل از تزریق اول، کاهش یافت ولی در ماه چهارم و نیز در زمان قبل از تزریق دوم، نسبت به ماه دوم بعد از تزریق اول، افزایش داشت (نمودار ۲).

جدول ۱- میانگین تغییرات ضخامت مرکز ماکولا بعد از تزریق اول تا تزریق مجدد به تفکیک فواصل زمانی مورد مقایسه

مراحل مورد مقایسه	تعداد تغییر (میکرون)*	میزان P**
ماه ۲ به ماه صفر †	۱۷	-۱۰۶/۵۹
ماه ۴ به ماه ۲	۱۶	+۹۱/۸۱
ماه ۴ به ماه صفر	۲۰	-۴۰/۰۵
معاینه اخیر به ماه صفر	۲۰	-۲۱/۴۵
معاینه اخیر به ماه ۲	۱۶	+۱۲۲/۰۰
معاینه اخیر به ماه ۴	۱۹	+۸/۷۹

\* علامت منفی، نشان دهنده کاهش و علامت مثبت، نشان دهنده افزایش است. \*\* آزمون t زوج. † ماه صفر، زمان قبل از تزریق نخست می باشد.

تزریق داخل زجاجیه ای به ترتیب زیر انجام شد: بی حسی با قطره تتراکاین، گذاشتن اسپکولوم، ریختن چند قطره بتادین ۵ درصد، تزریق ۰/۱ میلی لیتر (۴ میلی گرم) تریامسینولون (آمپول Kenalog یا Kenacort) با سرنگ انسولین و سوزن شماره ۲۷ به داخل زجاجیه از طریق ربع تحتانی- خارجی.

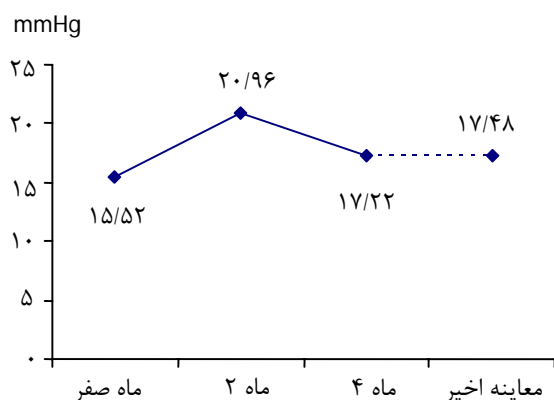
پس از تزریق، بیماران در هفته های ۲ و ۴ از نظر پیدایش عوارض احتمالی و تعیین فشار چشم معاینه شدند. در صورتی که فشار چشم بالاتر از ۲۱ میلی متر جیوه بود؛ داروی تیمولول دو بار در روز و در موارد مقاوم، قطره دورزولامید سه بار در روز تجویز گردید. سپس معاینه کامل و اندازه گیری ضخامت مرکز ماکولا توسط دستگاه OCT در ماه های دوم و چهارم تکرار شد. در پایان، یافته های ماه های دوم و چهارم پس از تزریق مجدد با قبل از آن مقایسه شدند و تغییرات با زمان های معادل پس از تزریق اول مقایسه گردیدند. هم چنین یافته های قبل از تزریق مجدد با یافته های قبل و بعد از تزریق نخست، تحت مقایسه آماری قرار گرفتند.

## یافته ها

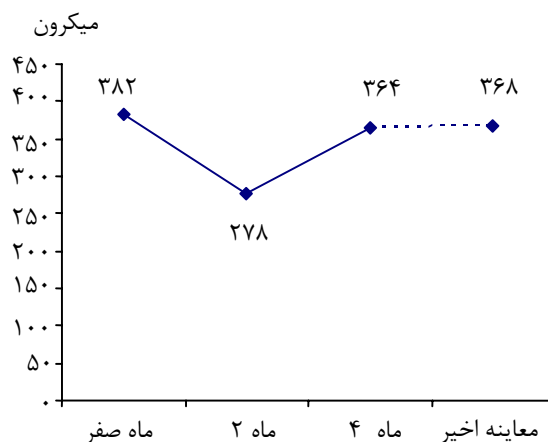
نخست مقایسه اطلاعات به دست آمده بالینی و پاراکلینیکی در معاینه قبل از تزریق مجدد با معاینات قبلی و سپس یافته های مربوط به تزریق مجدد تریامسینولون ارایه می گردد.

## یافته های قبل از انجام تزریق مجدد

از ۴۵ بیمار فراخوان شده که در مطالعه قبل در گروه درمان قرار داشتند؛ ۲۳ بیمار (۱۴ مرد و ۹ زن) مراجعه کردند (مشارکت ۵۱/۱ درصد) و تحت معاینه کامل چشم پزشکی و OCT قرار گرفتند. متوسط فاصله بین تزریق اول و معاینه مجدد در فراخوان،  $10.87 \pm 2.1$  ماه (۸ تا ۱۸ ماه) بود. طی این مدت، طبق اظهار بیماران، ۳۰ درصد افراد کاهش دید، ۴۵ درصد آن ها افزایش دید و ۲۵ درصد نیز عدم تغییر بینایی را در چشم مورد تزریق گزارش کردند. چهار بیمار سابقه PRP (فوتوکواولیشن کل شبکیه) اخیر را می دادند. وضعیت رتینوپاتی این ۲۳ بیمار شامل ۶۰/۹ درصد موارد رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو، ۲۶/۱ درصد رتینوپاتی پرولیفراتیو خاموش و ۱۳ درصد رتینوپاتی پرولیفراتیو فعال بوده است.



نمودار ۳- مقایسه میانگین فشار چشم از قبل از تزریق اول (ماه صفر) تا پیش از تزریق مجدد (معاینه اخیر)



نمودار ۲- میانگین ضخامت مرکزی ماکولا از پیش از تزریق اول (ماه صفر) تا پیش از تزریق مجدد (معاینه اخیر)

#### یافته‌های بعد از تزریق مجدد

از ۲۳ بیمار مراجعه کرده در فراخوان، ۸ مورد (۳۴٫۸ درصد) به دلایل زیر مناسب تزریق مجدد تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای نبودند: دید بالای ۲۰/۵۰ (یک مورد)، خونریزی زجاجیه‌ای (۲ مورد) و ضخامت مرکز ماکولای کم‌تر از ۲۰۰ میکرون، سابقه فشار چشم بالاتر از ۳۰ میلی‌متر جیوه پس از تزریق اول و فشار چشم فعلی بالای ۲۱ میلی‌متر جیوه، هرکدام یک مورد (در مجموع ۳ مورد)، یک بیمار دارای سابقه فشار بالای ۳۰ میلی‌متر جیوه بعد از تزریق نخست و دارای فشار فعلی بالای ۲۱ میلی‌متر جیوه که داروی ضد فشار چشم مصرف می‌کرد و یکی از مراجعان نیز تمایل به تزریق مجدد نداشت.

بدین ترتیب، تزریق مجدد در ۱۵ بیمار انجام شد. تزریقات بدون عارضه مهمی صورت پذیرفتند و تنها در ۳ بیمار، به دنبال افزایش فشار چشم پس از تزریق، مقداری از دارو به اتاق قدامی وارد شد. در طول پی‌گیری‌ها، دو بیمار به علت عدم مراجعه و یک بیمار به علت پیشرفت آب‌مرورید، از مطالعه خارج شدند و در نتیجه تحلیل آماری بر روی ۱۲ چشم انجام پذیرفت.

ارزیابی خود بیماران از تغییرات بینایی، بیانگر رضایت آن‌ها به ویژه در یک ماه پس از تزریق مجدد می‌باشد (جدول ۳).

تغییرات حدت بینایی پس از تزریق مجدد در مقایسه با تزریق اول در این ۱۲ چشم در نمودار (۴) ارائه شده است (کاهش عددی لوگمار، بیانگر افزایش دید است). گرچه تغییرات

میانگین فشار چشم قبل از تزریق مجدد در مقایسه با تغییرات آن‌ها در مطالعه قبل (جدول ۲)، حاکی از اختلاف معنی‌دار فشار چشم قبل از تزریق مجدد در مقایسه با قبل از تزریق اول می‌باشد ( $P=0.002$ )؛ به طوری که میانگین فشار چشم پس از متوسط ۱۰/۸ ماه پی‌گیری، حدود ۲ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشار چشم در زمان قبل از تزریق نخست بوده است. نمودار (۳) نشان می‌دهد که گرچه فشار چشم پس از یک افزایش در ماه دوم پس از تزریق نخست، به سمت طبیعی برمی‌گردد ولی طی به طور متوسط ۱۰/۸ ماه پی‌گیری، به حد قبل از مداخله باز نمی‌گردد.

جدول ۲- میانگین تغییرات فشار چشم بعد از تزریق اول تا قبل از تزریق مجدد به تفکیک زمان‌های مورد مقایسه در ۲۳ چشم

مرحله مورد مقایسه	تغییر (mmHg)*	ارزش P
ماه ۲ به ماه صفر †	+ ۵/۴۳	۰/۰۰۰
ماه ۴ به ماه ۲	- ۳/۷۴	۰/۰۱۸
معاینه اخیر به ماه صفر	+ ۱/۹۶	۰/۰۰۲
معاینه اخیر به ماه ۴	+ ۰/۲۶	۰/۷۶۶

\* علامت منفی، نشان‌دهنده کاهش و علامت مثبت، نشان‌دهنده افزایش است. † ماه صفر، زمان قبل از تزریق نخست می‌باشد.

جدول ۴- میانگین تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا به دنبال تزریق اول و تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون به تفکیک زمان‌های مورد مقایسه

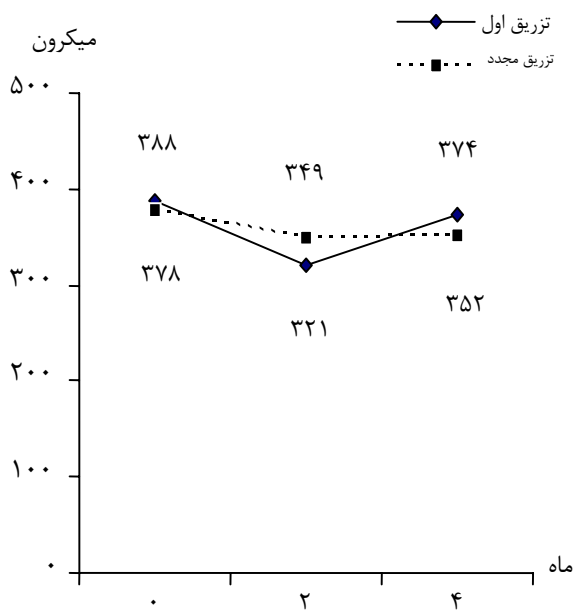
زمان‌های مورد مقایسه	تعداد	تغییر (μ) *	میزان P
تزریق اول: ماه ۲ به ماه صفر †	۷	-۴۳	۰٫۵۵۸
ماه ۴ به ماه صفر	۱۰	-۴۰	۰٫۵۷۱
ماه ۴ به ماه ۲	۷	+۱۰۲	۰٫۰۳۶
تزریق مجدد: ماه ۲ به ماه صفر	۱۰	-۲۷	۰٫۵۹۱
ماه ۴ به ماه صفر	۷	-۴۹	۰٫۴۳۰
ماه ۴ به ماه ۲	۶	+۱۱	۰٫۶۸۶

\* علامت منفی، نشان‌دهنده کاهش و علامت مثبت، نشان‌دهنده افزایش است. † ماه صفر، زمان قبل از تزریق می‌باشد.

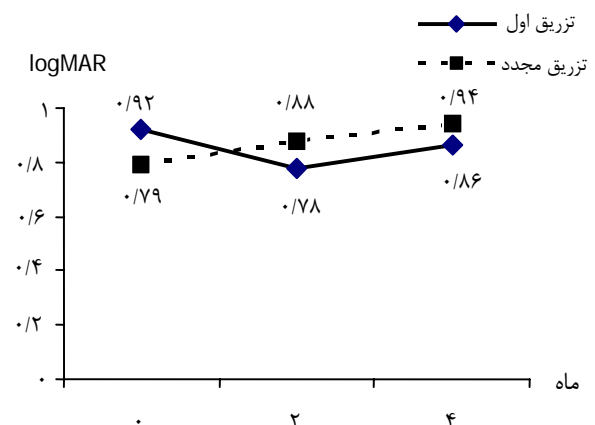
بعد از هر تزریق در فواصل ۲ و ۴ ماه و تفاوت بین زمان‌های متناظر دو تزریق به لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ولی افزایش دید در حد ۰٫۱۴ لوگمار تا ۲ ماه پس از تزریق اول، در تزریق دوم تکرار نشد.

جدول ۳- احساس فردی بیماران از تغییرات کیفی دید به دنبال تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون

زمان	افزایش بینایی	عدم تغییر	کاهش بینایی
ماه اول (n= ۱۱)	۷ (۶۳٫۶)	۳ (۲۷٫۳)	۱ (۹٫۱)
ماه دوم (n= ۱۲)	۴ (۳۳٫۳)	۴ (۳۳٫۳)	۴ (۳۳٫۳)
ماه چهارم (n= ۷)	۴ (۵۷٫۱)	۰	۳ (۴۲٫۹)



نمودار ۵- مقایسه روند تغییرات میانگین ضخامت مرکزی ماکولا به دنبال تزریق اول و تزریق مجدد داخل



نمودار ۴- مقایسه روند تغییرات میانگین حدت بینایی به دنبال تزریق اول و تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون (کاهش عددی، بیانگر بهبود دید است)

بررسی فشار چشم نشان داد که متوسط فشار اولیه در زمان قبل از تزریق دوم بالاتر از پیش از تزریق اول بوده است. جدول (۵) نشان می‌دهد که گرچه متوسط افزایش فشار به دنبال تزریق اول (۵٫۵۸ میلی‌متر جیوه) بیش‌تر از تزریق مجدد (۳٫۵۸ میلی‌متر جیوه) بود ولی عدم بازگشت به فشار اولیه تا ماه چهارم و بالا ماندن نسبی آن، به دنبال تزریق دوم مشخص‌تر بود (نمودار ۶). فشار چشم در ماه ۴ نسبت به ماه ۲، در مورد

هم‌چنین مقایسه تغییرات ضخامت مرکز ماکولا به دنبال تزریق اول و تزریق مجدد، در هر تزریق به تنهایی و در مقایسه با هم، به جز در یک مرحله، از نظر آماری معنی‌دار نبودند. متوسط کاهش ضخامت در ماه دوم بعد از تزریق اول ۴۳ میکرون بود. این مقدار در ماه دوم بعد از تزریق مجدد ۲۷ میکرون بوده است (نمودار ۵). همان‌گونه که در جدول (۴) مشهود است؛ این تغییرات تنها بین ماه دوم و چهارم بعد از تزریق اول معنی‌دار بودند که حاکی از کاهش اثر تریامسینولون پس از ماه دوم است (۱۰۲ میکرون،  $P=0.036$ ).

ماکولا تا ۲ ماه می‌شود. سپس این متغیرها تا ماه چهارم به سمت وضعیت ابتدایی بازگشت می‌نمایند و تا حدود ماه دهم پی‌گیری بدون تغییر مشخصی، باقی می‌مانند.

۲) فشار چشم افزایش یافته پس از نخستین تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون، از ماه دوم تا ماه چهارم کاهش می‌یابد ولی تا حدود ۱۰ ماه پی‌گیری به میزان ابتدایی خود بازمی‌گردد.

۳) اثرات مثبت این مداخله، پس از تزریق دوم، به اندازه تزریق نخست نمی‌باشند.

۴) بالا رفتن فشار چشم ناشی از تزریق دوم، نسبت به درمان مقاوم‌تر است و به سرعت کاهش آن نسبت به بعد از تزریق اول، کم‌تر است.

اثرات درازمدت تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی، هنوز خیلی مشخص نشده است. در مطالعه Jonas<sup>۱</sup> متوسط زمان پی‌گیری  $13/2 \pm 6/0$  ماه بود ولی اطلاعات ۷ بیمار تا ۱۰ ماه و فقط ۵ بیمار تا ۱۲ ماه کامل شد. در مطالعه مزبور، حدت بینایی به دنبال تزریق ۲۰ تا ۲۵ میلی‌گرم تریامسینولون به داخل زجاجیه، در عرض ۱ تا ۷ ماه به سطح تراز (plateau-like) رسیده و در ماه‌های ۸ و ۹ به سطح اولیه بازگشته بودند. نویسندگان آن مطالعه، باقی ماندن اثر مگادوز تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای بر روی ادم ماکولای دیابتی را تا ۷ الی ۸ ماه اعلام نمودند. افزایش دو خط در حدت بینایی تا ماه پنجم (در ۴۰ درصد) و سپس در ماه هفتم (در ۵۴ درصد) معنی‌دار بوده است.

طولانی‌تر بودن اثر بهبود دید تا ۶ و ۷ ماه در دو مطالعه Jonas<sup>۲</sup> نسبت به مطالعه ما (کم‌تر از ۴ ماه) را می‌توان ناشی از مقدار بالاتر داروی به کار رفته توسط ایشان دانست ولی به علت عدم بررسی حدت بینایی براساس لوگمار، تعداد کم بیماران پی‌گیری شده تا ماه هفتم و نبود اطلاعات مربوط به ضخامت ماکولا در آن مطالعات، نمی‌توان نتایج این دو تحقیق را با مطالعه حاضر مقایسه کرد و قضاوت مفیدی نسبت به مقدار دارو داشت. علاوه بر این که، به تازگی صحت روش تهیه مگادوز مذکور نیز مورد تردید قرار گرفته است.<sup>۳</sup>

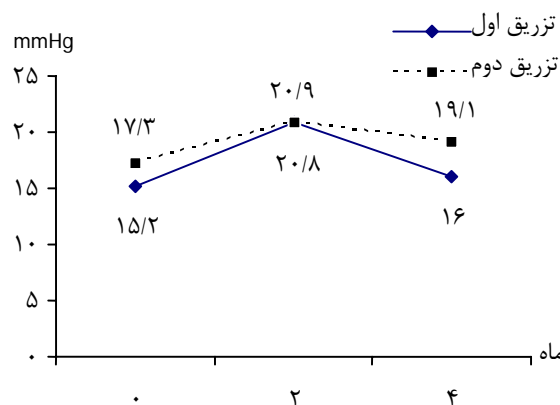
در مطالعات<sup>۳</sup> Martidis و<sup>۴</sup> Ciardella که با ۴ میلی‌گرم تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای همراه با بررسی ضخامت ماکولا انجام پذیرفته‌اند؛ حداکثر اثر دارو تا ۱ الی ۳ ماه بیان شده است

تزریق اول، ۴/۷۵ میلی‌متر جیوه کاهش و در مورد تزریق مجدد، ۰/۶۶ میلی‌متر جیوه افزایش نشان داد. در نتیجه، اختلاف روند تغییر فشار چشم بین ماه ۲ تا ۴ پس از تزریق دوم نسبت به تزریق اول، ۵/۴۱ میلی‌متر جیوه بود ( $P=0/006$ ) ولی مقایسه مشابه بین ماه صفر و ۲ تفاوتی را بین دو تزریق نشان نداد.

جدول ۵- میانگین تغییرات فشار چشم به دنبال تزریق اول و تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون

میزان P	تعداد تغییر (mmHg)*	تعداد	تجزیه و تحلیل
۰/۰۰۱	+۵/۵۸	۱۲	تزریق اول: ماه ۲ به ماه صفر <sup>†</sup>
۰/۴۰۰	+۰/۸۳	۱۲	ماه ۴ به ماه صفر
۰/۰۰۰	-۴/۷۵	۱۲	ماه ۴ به ماه ۲
۰/۰۲۱	+۳/۵۸	۱۲	تزریق مجدد: ماه ۲ به ماه صفر
۰/۰۲۸	+۲/۴۴	۹	ماه ۴ به ماه صفر
۰/۶۸۱	+۰/۶۷	۹	ماه ۴ به ماه ۲

\* علامت منفی، نشان دهنده کاهش و علامت مثبت، نشان دهنده افزایش است. <sup>†</sup> ماه صفر مربوط به قبل از تزریق است.



نمودار ۶- روند تغییرات میانگین فشار چشم به دنبال تزریق اول و تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون

## بحث

به طور خلاصه براساس یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت که:

۱) یک‌بار تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون باعث بهبود نسبی در حدت بینایی و کاهش معنی‌دار ضخامت مرکزی

کاهش یافته بود. البته در مطالعه مزبور دقیقاً مشخص نشد که این تغییر ضخامت، منحصر به این ۱۲ چشم بوده است یا خیر. مطالعه ما اولین گزارش نتایج حاصل از تزریق مجدد به فاصله نسبتاً مشخص از تزریق اول می‌باشد که اثرات آن هم به تنهایی و هم در مقایسه با درمان نخست، اعلام شده است. در مطالعه حاضر برای آن که روند پاسخ به دو تزریق، به دقت مشخص شود؛ تغییرات حاصل از تزریق دوم در حدت بینایی، ضخامت ماکولا و فشار چشم، دقیقاً با نحوه این تغییرات در همان چشم‌ها پس از تزریق اول مقایسه شد. گرچه بالا ماندن فشار چشم تا زمان فراخوان ادامه یافت ولی بر اساس همین مطالعه و مطالعات مشابه، احتمالاً اثر درمانی دارو تا ۱۰ ماه باقی نمی‌ماند. لذا می‌توان نتیجه گرفت که تغییرات ناشی از تزریق دوم، تقریباً بدون دخالت اثرات طول‌کشیده تزریق اول می‌باشند. برای تایید این مطلب به مقاله Beer و همکاران<sup>۱۳</sup> اشاره می‌شود که غلظت‌های قابل اندازه‌گیری تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در چشم‌های ویتراکتومی‌نشده را تا مدت ۲۸±۹۳ روز پس از تزریق اعلام کرده‌اند. لازم به ذکر است که در مطالعات اخیر، غلظت‌های قابل اندازه‌گیری تریامسینولون در داخل زجاجیه را تا ۱/۵ سال پس از تزریق نیز نشان داده‌اند<sup>۱۴</sup>. البته مطالعه اخیر به دنبال تزریق ۲۵-۲۰ میلی‌گرم تریامسینولون صورت گرفته بود.

متوسط دید اولیه ۱۲ چشم مطالعه حاضر، قبل از تزریق اول (۰/۹۳ لوگمار) کم‌تر از پیش از تزریق دوم (۰/۷۹ لوگمار) بوده است. در گزارش قبلی مشخص شد که به دنبال تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون، روند بهبود حدت بینایی در چشم‌های با دید کم‌تر، بهتر است<sup>۴</sup>. شاید این عامل، موجب تفاوت پاسخ بین دو تزریق بوده است ولی به هر حال، حدت بینایی پس از تزریق دوم در این چشم‌ها بر خلاف تزریق اول، نه تنها افزایش نیافته بلکه افت مختصری نیز داشته است.

کاهش ضخامت ماکولا تا ۴ ماه و به ویژه تا دو ماه پس از هر تزریق مشاهده شد. گرچه این تغییرات به لحاظ آماری معنی‌دار نشدند (به جز افزایش مجدد ضخامت پس از دو ماه بعد از تزریق اول) ولی باز میزان بهبود پس از تزریق اول بیش‌تر بوده است.

از نواقص مشخص این تحقیق، تعداد کم نمونه‌های دارای دو بار تزریق و نقص در اطلاعات مربوط به ضخامت ماکولا در

که مشابه نتایج ما می‌باشد. در این دو مطالعه نیز به دلیل عود بیماری، تعدادی از بیماران در حدود ماه ششم تحت تزریق مجدد قرار گرفته بودند.

تقریباً اکثر مولفان بر افزایش فشار چشم به دنبال تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون و قابل کنترل بودن آن با درمان دارویی اتفاق نظر دارند ولی تا قبل از مطالعه حاضر، بالا ماندن معنی‌دار متوسط فشار چشم نسبت به فشار اولیه، حتی ۱۰ ماه پس از تزریق، در هیچ تحقیقی نشان داده نشده بود. در برخی از مطالعات، به گزارش درصد بیماران دچار افزایش فشار به بالاتر از حد طبیعی، اکتفا شده است و مقایسه مشخصی بین متوسط IOP اولیه و نهایی بیماران صورت نپذیرفته است<sup>۱۰،۱۱</sup>.

Martidis<sup>۳</sup> بالا بودن IOP به میزان میانگین ۱/۹ میلی‌متر جیوه را در ۸ بیمار پس از ۶ ماه نشان داد که با بالا ماندن به میزان ۱/۹۶ میلی‌متر جیوه تا ماه دهم نسبت به قبل از تزریق در ۲۳ چشم مورد مطالعه ما، هم‌خوانی دارد. مدت زمان بالا ماندن معنی‌دار IOP در دو مطالعه توسط Jonas<sup>۱۱،۱۲</sup> تا ۵ و ۶ ماه بوده است. در بررسی دیگری از همین محقق، گرچه فقط در ماه سوم این افزایش معنی‌دار گزارش شد ولی ۸ تا ۹ ماه طول کشید تا متوسط IOP به حد قبل از تزریق آن برگردد<sup>۱۲</sup>. شاید پی‌گیری‌های با فواصل کوتاه‌تر نسبت به تحقیق ما و در نتیجه مصرف منظم‌تر داروهای ضد فشار چشم، باعث بازگشت سریع‌تر IOP بیماران به حد طبیعی در آن مطالعه شده باشد. نکته‌ای که موید اثر بلندمدت تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون بر IOP می‌باشد؛ این است که در همه بررسی‌های گفته‌شده، از جمله مطالعه حاضر، IOP در پی‌گیری‌های مختلف، در حد متوسط باقی مانده و به رغم مصرف داروهای ضد فشار چشم، زمان بالا ماندن آن طولانی بوده است.

حسب اطلاع ما، تاکنون هیچ مطالعه مقایسه‌ای برای بررسی اثر تزریق مجدد داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی انجام نشده است. این تزریق دوباره، در سه بیمار در مطالعه Mortidis<sup>۳</sup> انجام شد که نتایج آن اعلام نگردید.

در مطالعه Ciardella<sup>۷</sup> در ۱۲ چشم، تزریق مجدد انجام شد که فاصله بین دو تزریق، از ۲ تا ۱۱ ماه (۵/۷±۲/۶ ماه) متغیر بود. حدت بینایی یک ماه پس از تزریق مجدد، از متوسط ۰/۴۲±۰/۲۵ لوگمار به ۰/۲۷±۰/۱۵ لوگمار بهبود یافت. متوسط ضخامت ماکولا نیز از ۱۱۵±۴۶۳ میکرون به ۶۳±۲۱۳ میکرون

علت دقیقی را برای کاهش پاسخ درمانی در تزریق دوم نمی‌توان بیان کرد. طبق بررسی‌های انجام‌شده، تزریق داخل زجاجیه‌ای ۴ میلی‌گرم تریامسینولون، غلظتی را ایجاد می‌کند که ۱۰۰۰۰ بار بیش‌تر از غلظت لازم برای اشباع‌گیرنده‌های کورتون می‌باشد<sup>۱۵</sup>. لذا عدم پاسخ به تزریق مجدد، شاید به خاطر پیدایش مقاومت در گیرنده‌ها به این مقدار بالا، از طریق کاهش میل ترکیبی (affinity) یا کاهش تعداد گیرنده‌ها باشد. یک فرضیه مطرح دیگر برای این پاسخ کم نیز می‌تواند افزایش شدت ادم ماکولا در این چشم‌ها طی ۱۰ ماه پی‌گیری باشد. در مجموع با توجه به نتایج این تحقیق مبنی بر کاهش اثرات مفید و افزایش اثرات ناخواسته به دنبال تزریق دوم داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون و به‌رغم تمایلات روزافزون به استفاده از این تزریق‌ها به صورت مکرر، ما در حال حاضر تزریق مجدد این دارو را برای ادم ماکولای دیابتی مقاوم، به صورت همگانی توصیه نمی‌کنیم. البته تعداد بیماران در این تحقیق کافی نبود و مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بیش‌تر جهت نتیجه‌گیری قطعی لازم است.

برخی مراحل می‌باشد که به علل مختلف غیر قابل جبران ایجاد شد. لذا معنی‌دار نشدن تفاوت دو تزریق به لحاظ آماری، از نظر تغییرات حدت بینایی و ضخامت ماکولا، احتمالاً ناشی از قدرت پایین مطالعه در اثر حجم کم نمونه می‌باشد. به‌رغم این نقص، تفاوت در روند تغییرات فشار چشم به دنبال دو تزریق، معنی‌دار شد. مطالعه حاضر نشان داد که تزریق مجدد، حتی با فاصله بیش از ۱۰ ماه از تزریق اول، اثر مضاعف بر افزایش فشار چشم دارد و بعد از حداکثر افزایش فشار چشم در ماه دوم، بازگشت فشار به سمت طبیعی تا ماه چهارم، در تزریق دوم به خوبی تزریق اول نبود. با توجه به این که پس از ۱۰ ماه، غلظت قابل توجهی از دارو در داخل زجاجیه باقی نمی‌ماند<sup>۱۳</sup>؛ شاید اثرات طول‌کشنده و یا حتی غیر قابل برگشت دارو روی اجزای زاویه، باعث پیدایش این مقاومت به درمان در فشار چشم شوند. چنین پاسخی در مقایسه با گونه‌های دیگر تجویز کورتون، خیلی غیرقابل انتظار نیست؛ چرا که در این روش، یک کورتیکواستروئید با قدرت بالا، به‌طور پیوسته و نسبتاً طولانی‌مدت، بدون مانعی (هم‌چون قرنیه یا صلیبه) در مجاورت عناصر زاویه قرار می‌گیرد.

#### منابع

- 1- Benson WE. Diabetic retinopathy. In: Duane's Clinical Ophthalmology [on CD-ROM]. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2004: Chap 30.
- 2- Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
- 3- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
- 4- Marc FG. Posterior subtenon's corticosteroid injection in diabetic macular edema. 19th annual meeting of vitreous society. ([www.vitreoussociety.org](http://www.vitreoussociety.org))
- 5- Fluocinolone acetonide ophthalmic--Bausch & Lomb: fluocinolone acetonide Envision TD implant. *Drugs R D* 2005;6:116-119.(Abstract)
- ۶- دهقان محمدحسین، احمدیه حمید، رضانی علیرضا، انتظاری مرتضی، انیسیان آرش و محبی محمدرضا. تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان. *مجله چشم‌پزشکی بینا* ۱۳۸۴؛ سال ۱۰، شماره ۳: ۳۰۱-۲۸۲.
- 7- Ciardella AP, Klancknik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-1136.
- 8- Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, Kreissig I, Akkoyun I. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-160.
- 9- Rodriguez-Coleman H, Yuan P, Kim H, Gravlin L, Srivastava S, Csaky KG, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse macular edema. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1085-1086, Author reply 1086-1088. (Comment on: *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.)
- 10- Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular



- edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111:2044-2049.
- 11- Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-27.
- 12- Jonas JB, Degenring RF, Kampmeter BA, Kreissig I, Akkoyun I. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-160.
- 13- Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
- 14- Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137:560-562.
- 15- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolon acetonide and laser photocoagulation for diabetic macular edema. Version 4.0, Chap. 1, 2005: 13.