

Confounding Factors on the Effect of Intravitreal Triamcinolone For Refractory Diabetic Macular Edema

Ahmadieh H, MD; Dehghan MH, MD; Ramezani AR, MD; Yazdani S, MD; Mohebbi MR, MS

Purpose: To evaluate the influence of different confounding factors on the effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection for refractory diabetic macular edema.

Methods: In a prospective placebo-controlled randomized clinical trial, 88 eyes with refractory diabetic macular edema were randomly assigned into two groups including 45 in the treatment group (4 mg intravitreal triamcinolone acetonide) and 43 in the placebo group. Multivariate analysis was performed for three main outcomes, including visual acuity, central macular thickness, and the amount of hard exudates. Confounding factors that showed some effect on the main outcomes were used for building multivariate models.

Results: It was revealed that blood urea nitrogen, fasting blood sugar, serum cholesterol, initial visual acuity, presence of cystoid macular edema, amount of hard exudates, and size of foveal avascular zone had some influence on visual acuity outcome; previous macular photocoagulation, serum cholesterol, baseline central macular thickness, initial intraocular pressure, amount of hard exudates, and size of foveal avascular zone had some influence on central macular thickness changes; and serum cholesterol, baseline central macular thickness, and amount of hard exudates had some influence on hard exudates in both groups. Size of foveal avascular zone, initial intraocular pressure, amount of hard exudates, and baseline central macular thickness also had an additive effect on the outcomes in the treatment group.

Conclusions: Many confounding factors may influence the effect of intravitreal triamcinolone. These factors should be considered when adopting intravitreal triamcinolone as a treatment strategy for refractory diabetic macular edema.

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (2): 164-175.

عوامل مداخله‌گر بر تاثیر تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان

دکتر حمید احمدیه^۱، دکتر محمدحسین دهقان^۲، دکتر علیرضا رمضانی^۳، دکتر شاهین یزدانی^۴ و دکتر محمدرضا مجبی^۵

چکیده

هدف: ارزیابی اثرات عوامل مداخله‌گر مختلف بر تاثیر تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در درمان ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان‌های متداول.

روش پژوهش: در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور شاهددار با دارونما، ۸۸ چشم از ۶۱ بیمار مبتلا به ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان به طور تصادفی به دو گروه درمان (تزریق ۴ میلی‌گرم تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای به حجم ۰/۱ میلی‌لیتر) و دارونما (تزریق ۰/۱ میلی‌لیتر لیدوکائین ۱۲ درصد به زیر ملتحمه) تقسیم شدند. تحلیل چندمتغیری با هدف تعیین اثرات عوامل مداخله‌گر بر روی سه پیامد اصلی حدت بینایی، ضخامت ماکولا و میزان آگزودای سخت انجام پذیرفت. ابتدا اثر عوامل مداخله‌گر احتمالی بر هر یک از پیامدهای اصلی، به‌طور جداگانه بررسی گردید و سپس از عوامل مداخله‌گر موثر، برای ساختن مدل‌های چندمتغیری استفاده شد.

دکتر حمید احمدیه- عوامل مداخله‌گر بر تاثیر تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای

یافته‌ها: در هر دو گروه درمان (۴۵ چشم) و شاهد (۴۳ چشم) دیده شد که ازت اوره خون، قند خون، کلسترول سرم، حدت بینایی اولیه، وجود ادم کیستی ماکولا، میزان اگزودای سخت و اندازه ناحیه بی‌رگ فووا، بر پیامد حدت بینایی اثر داشتند؛ سابقه لیزردرمانی ماکولا، کلسترول سرم، ضخامت اولیه ماکولا، فشار چشمی ابتدایی، میزان اگزودای سخت و اندازه ناحیه بی‌رگ فووا، بر پیامد تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا موثر بودند و کلسترول سرم، ضخامت اولیه ماکولا و میزان اگزودای سخت اولیه بر پیامد اگزودای سخت اثر داشتند. علاوه بر این، در چشم‌های گروه درمان، بزرگی ناحیه بی‌رگ فووا، فشار چشمی ابتدایی، میزان اگزودای سخت و ضخامت اولیه ماکولا نیز بر پیامدها اثرگذار بودند.

نتیجه‌گیری: در انتخاب و تعیین پیش‌آگهی تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون برای درمان ادم ماکولای دیابتی مقاوم، عوامل مداخله‌گر متعددی، به ویژه بزرگی ناحیه بی‌رگ فووا، فشار ابتدایی چشم، میزان اگزودای سخت و ضخامت اولیه ماکولا باید در نظر گرفته شوند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۲: ۱۷۵-۱۶۴.

• پاسخ‌گو: دکتر حمید احمدیه (e-mail: labbafi@hotmail.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دانشجوی PhD آمار زیستی- دانشکده بهداشت- دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

تاریخ دریافت مقاله: ۲۱ اردیبهشت ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۲ آذر ۱۳۸۴

مقدمه

نقش درمانی تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان، به تازگی مطرح شده است و با نتایج مفیدی، هرچند به طور گذرا، در حدت بینایی، ضخامت ماکولا و میزان اگزودای سخت همراه بوده است^{۱-۴}. پژوهش مشابهی توسط نویسندگان این مقاله به شکل کارآزمایی بالینی صورت پذیرفت که نتایج آن در راستای مطالعات مشابه بودند^۵. شدت ادم ماکولا در بیماران دیابتی، چندعاملی است. به عنوان نمونه، میزان قند یا چربی خون^۶، نارسایی کلیه^۷، مصرف سیگار و عوامل چشمی از جمله فشار چشم می‌توانند بر شدت گرفتاری ماکولا تاثیر بگذارند. حدت بینایی نیز می‌تواند تحت تاثیر عوامل مختلفی غیر از ضخامت ماکولا قرار گیرد؛ عواملی هم‌چون خون‌رسانی فووا^۸، وجود اگزودای سخت^۹ و ادم سیستمیید^۱. میزان اگزودای سخت نیز ممکن است تحت تاثیر عواملی از جمله چربی‌های خون باشد^۹.

با توجه به تاثیرات فوق، توصیه یک روش درمانی جدید بدون در نظر گرفتن عوامل متعدد و متنوع مداخله‌گر، منطقی به نظر نمی‌رسد. به این منظور، روی اطلاعات حاصل از تحقیق

اولیه که نتایج آن به صورت تحلیل‌های آماری تک‌متغیری ارایه شده^۵؛ یک بررسی و تحلیل چندمتغیری جهت ارایه عوامل مختلف زمینه‌ای، سیستمیک و چشمی موثر بر میزان تاثیر تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در درمان ادم ماکولای دیابتی مقاوم انجام پذیرفت.

روش پژوهش

این پژوهش در ادامه تحقیق قبلی^۵ انجام شد. در آن مطالعه که به شکل یک کارآزمایی بالینی تصادفی و شاهددار با دارونما طراحی و اجرا شده بود؛ همه چشم‌هایی که طبق تعریف ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) دچار ادم ماکولای دارای اهمیت بالینی (CSME) بودند ولی به دلیل وجود حداقل یکی از معیارهای زیر، پیش‌آگهی خوبی برای شروع لیزردرمانی و یا لیزردرمانی مجدد نداشتند؛ وارد مطالعه شدند: (۱) ایسکمی ماکولا، (۲) دید ۲۰/۲۰۰ یا کم‌تر، (۳) ادم منتشر ماکولا با مناطق متعدد نش، (۴) وجود اگزودای متراکم در فووا که احتمالاً با لیزردرمانی بهبود نیابد و (۵) مقاوم بودن به لیزردرمانی‌های قبلی که حداقل سه ماه از آخرین نوبت

۶/۵ سانتی‌متر که معادل ۶ میلی‌متر در شبکیه می‌باشد؛ بر اساس پیکسل محاسبه شد و مقایسه گردید. میزان نشت براساس شدت درخشش (luminosity) و بزرگی ناحیه بدون رگ فووا (FAZ) براساس وسعت ناحیه محصور به انتهای عروق اطراف FAZ در مرحله midvenous آنژیوگرافی، براساس پیکسل و با همین نرم‌افزار، به شکل کمی بیان گردید.

وجود یا نبود ادم سیستوئید ماکولا (CME) براساس مشاهده نمای پتالوئید در عکس‌های تاخیری در آنژیوگرافی توسط یک متخصص شبکیه اعلام گردید. داده‌های حاصل، در نرم‌افزار SPSS ذخیره شدند و تحلیل‌های آماری تک‌متغیری انجام شد که نتایج آن در مقاله قبلی اعلام گردید.^۵

در این مطالعه، بر روی داده‌های مرحله اول، تحلیل آماری جدیدی به شرح زیر صورت گرفت. برای بررسی چندمتغیری و با توجه به نتایج گزارش اول، ۳ پیامد هدف شامل حدت بینایی، CMT و میزان HE که در اثر تزریق تریامسینولون به داخل زجاجیه، تغییرات معنی‌داری یافته بودند؛ در نظر گرفته شدند. ابتدا اثر عواملی که احتمال تداخل آن‌ها می‌رفت؛ از جمله سن، جنس، مدت دیابت، نوع درمان دیابت، مدت علائم چشمی و سابقه فشار خون بالا، به صورت جداگانه بر هر یک از این سه پیامد بررسی گردید. سپس متغیرهایی که در این مرحله از بررسی، اثراتی را نشان دادند؛ وارد مدل تحلیل چندمتغیری شدند. این متغیرها عبارت بودند از سابقه MPC، PRP، میزان حدت بینایی ابتدایی، IOP اولیه و در ماه دوم، CMT، بزرگی FAZ، میزان HE، میزان نشت، وجود یا عدم CME در زمان قبل از تزریق و یافته‌های بیوشیمی خون شامل قند خون ناشتا، BUN، کراتینین، کلسترول و تری‌گلیسیرید.

از آن‌جا که آنژیوگرافی در تعدادی از بیماران انجام نپذیرفت و در مواردی هم به دلیل کیفیت نامطلوب، مورد ارزیابی قرار نگرفت؛ وارد کردن متغیرهای مربوط به یافته‌های تصویری (شامل بزرگی FAZ، میزان نشت و آگزودای سخت) در مدل‌های تحلیل چندمتغیری باعث افت زیادی در تعداد نمونه‌ها می‌شد. لذا این بررسی‌ها برای هر کدام از پیامدها، به دو صورت با و بدون یافته‌های تصویری آرایه شده است.

منظور از اصطلاح "عرض از مبدأ" (intercept) در مدل‌های آرایه‌شده در بخش یافته‌ها، عبارت است از مقدار میانگین پاسخ در گروه شاهد، هنگامی که هیچ مداخله‌ای وجود ندارد.

فوتوکواگولیشن ماکولا (MPC) گذشته باشد. افراد یک‌چشمی، بیماران دارای سابقه گلوکوم و یا فشار بالای چشمی، مبتلایان به آب‌مروارید و یا خون‌ریزی داخل چشمی در حدی که در بررسی‌های بالینی و پاراکلینیکی تداخل ایجاد نمایند، بیماران دارای سابقه ویتروکتومی عمیق، وجود کشش روی ماکولا و حدت بینایی ۲۰/۵۰ یا بهتر، از مطالعه حذف شده بودند.

ابتدا از همه بیماران در مورد مدت زمان کاهش دید، مدت دیابت و روش درمان آن، سابقه فشار خون بالا، مصرف سیگار و سابقه MPC و فوتوکواگولیشن کل شبکیه (PRP) سوال شد. سپس حدت بینایی با اصلاح عیب انکساری، وجود و یا عدم نورگزایی عنبیه (NVI)، وضعیت عدسی، میزان کدورت عدسی در بیماران دارای عدسی، فشار داخل چشمی (IOP) و درجه رتینوپاتی تعیین گردید. در همه بیماران مورد مطالعه OCT (optical coherence tomography)، عکس‌برداری رنگی شبکیه و آنژیوگرافی به عمل آمد. سپس در بیمارانی که هر دو چشم آن‌ها واجد شرایط مطالعه بودند؛ هر چشم به طور تصادفی در یکی از گروه‌های درمان یا شاهد قرار گرفت. در چشم‌های گروه درمان، ۴ میلی‌گرم (۰/۱ میلی‌لیتر) تریامسینولون به صورت داخل زجاجیه‌ای و در چشم‌های گروه شاهد، ۰/۱ میلی‌لیتر لیدوکائین ۲ درصد به صورت زیرملتحمه‌ای تزریق گردید.

گرفتن شرح حال و معاینات کامل چشم‌پزشکی در ماه‌های ۲ و ۴ در هر دو گروه انجام گردید. OCT در ماه‌های دوم و چهارم و عکس رنگی شبکیه و آنژیوگرافی در ماه چهارم در همه چشم‌ها تکرار شد. مجموعه‌ای از آزمایش‌های ساده بیوشیمی خون شامل قند خون ناشتا، اوره، کراتینین، تری‌گلیسیرید و کلسترول نیز از همه بیماران در مراجعه ماه دوم، به عمل آمد.

حدت بینایی پس از اصلاح عیب انکساری، براساس تابلوی اسنلن تعیین شد و برای تحلیل‌های آماری به صورت واحد لوگمار (LogMAR) ثبت گردید.

OCT با تحلیل نقشه‌های شبکیه (retinal map analysis) انجام شد و ضخامت در دایره‌ای به قطر یک میلی‌متر در مرکز ماکولا (CMT: central macular thickness) ثبت گردید.

میزان آگزودای سخت (HE) در دو زمان قبل و ۴ ماه بعد از تزریق در عکس‌های عاری از قرمز (red free) مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری به صورت کمی و با استفاده از نرم‌افزار فوتوشاپ (ویرایش هفتم) در دایره‌ای به مرکزیت فووئولا به قطر

یافته‌ها

چشم‌های گروه درمان (۴۵ چشم) و شاهد (۴۳ چشم) از نظر سه پیامد مورد بررسی، یعنی حدت بینایی، CMT و میزان HE در عکس عاری از قرمز در ماه‌های دوم و چهارم نسبت به قبل از تزریق، تفاوت داشتند؛ به طوری که میانگین بهبود حدت بینایی در ماه دوم و چهارم در مقایسه با قبل از تزریق، در گروه درمان، به ترتیب به میزان ۰/۱۵ لوگمار ($P=0.028$) و ۰/۱۱ لوگمار ($P=0.083$) بهتر از گروه شاهد بود. ضخامت مرکز ماکولا نیز در گروه درمان در زمان‌های مشابه، به ترتیب به میزان ۸۲ میکرون ($P=0.084$) و ۶۴ میکرون ($P=0.150$) بهتر از گروه شاهد بود. میزان HE در عکس عاری از قرمز نیز در ماه چهارم نسبت به قبل از تزریق، در گروه درمان به اندازه ۵۱۱۰ پیکسل بهتر بود ($P=0.007$). این بررسی در ماه دوم انجام نشده بود.

متغیرهای مداخله‌گر در تغییرات حدت بینایی

الف) بدون در نظر گرفتن متغیرهای تصویری: تغییرات حدت بینایی در خلال ۲ ماه اول، به میزان FBS، کلسترول و به ویژه حدت بینایی اولیه ارتباط داشت؛ به طوری که بالاتر بودن عدد لوگمار به اندازه ۰/۱ (معادل پایین‌تر بودن دید به اندازه یک خط اسنلن) باعث بهبود میانگین دید به میزان ۰/۰۶۱ لوگمار در چشم‌های هر دو گروه شده بود. این مدل نشان داد که در حالت حدت بینایی اولیه در حد ۰/۹۱ لوگمار (حدود ۲۰/۱۶۰) و تعدیل دو متغیر مداخله‌گر دیگر، میزان بهبود بینایی در ۲ ماه اول، در گروه درمان به میزان ۰/۰۸۵ لوگمار (حدود یک خط اسنلن) بیش‌تر از گروه شاهد بود (جدول ۱). به طور اتفاقی، دید اولیه در چشم‌های گروه درمان (۰/۹۷ لوگمار) کم‌تر از گروه شاهد (۰/۸۹ لوگمار) بود که این اختلاف، باعث تفاوت در بهبود بینایی به میزان ۰/۱۵ لوگمار بین دو گروه می‌گردید ولی با تعدیل کردن دید اولیه و دو عامل دیگر، این اختلاف به میزان حدود ۰/۱ لوگمار تقلیل یافت.

بررسی عوامل مداخله‌گر در تغییرات حدت بینایی از ماه صفر تا ماه چهارم نیز نشان داد که علاوه بر دید اولیه، میزان BUN بیماران نیز به لحاظ آماری اهمیت داشته است (جدول ۲). این مدل نیز حاکی از آن است که بالاتر بودن عدد لوگمار به اندازه ۰/۱ باعث بهبود میانگین بینایی به میزان ۰/۰۴ لوگمار

(حدود نیم خط اسنلن) شده است که در صورت تعدیل دید اولیه و BUN، تفاوت بهبود بینایی گروه درمان نسبت به گروه شاهد، ۰/۰۸۶ لوگمار بیش‌تر بوده است. این تحلیل نشان داد که تاثیر بهبود بینایی با تزریق دارو تا ۴ ماه نیز همانند اثر آن در ۲ ماه اول است.

جدول ۱- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (بدون متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات حدت بینایی (VA) تا ۲ ماه بعد از تزریق

عوامل	تغییر VA تا ۲ ماه (LogMAR)	میزان P
گروه شاهد	۰	۰/۱۵۷
گروه درمان	۰/۰۸۵	
حدت بینایی اولیه (LogMAR)	۰/۰۶۱۵	۰/۰۰۰
قند خون ناشتا (mg/dl)	۰/۰۰۰۸	۰/۰۶۱
کلسترول (mg/dl)	۰/۰۰۱۳	۰/۰۳۲

R squared= ۰/۴۴۱ و n=۶۹

• میزان عرض از مبدا تغییر VA در ماه دوم پس از تزریق، ۰/۳۱۷- لوگمار بوده است.

جدول ۲- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (بدون متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر روی تغییرات حدت بینایی (VA) تا ۴ ماه بعد از تزریق

عوامل	تغییر VA تا ۴ ماه (LogMAR)	میزان P
گروه شاهد	۰	۰/۰۹۱
گروه درمان	۰/۰۸۶	
حدت بینایی اولیه (LogMAR)	۰/۰۴۱۰	۰/۰۰۰
ازت اوره خون (mg/dl)	۰/۰۰۰۳	۰/۰۲۹

R squared= ۰/۴۴۱ و n=۶۵

• میزان عرض از مبدا تغییر VA در ماه چهارم پس از تزریق، ۰/۱۸۵- لوگمار بوده است.

ب) با در نظر گرفتن متغیرهای تصویری: میزان تغییر حدت بینایی در کوتاه مدت (۲ ماه)، علاوه بر دید اولیه، به وجود یا عدم CME و میزان اگزودای سخت نیز ارتباط داشته است (جدول ۳)؛ به طوری که وجود CME و کم بودن اگزودای سخت، باعث افزایش بهبود بینایی در هر دو گروه شده است ولی دو گروه از این نظر تفاوتی نداشتند.

جدول ۳- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (شامل متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات حدت بینایی (VA) تا ۲ ماه بعد از تزریق

عوامل	تغییر VA تا ۲ ماه (LogMAR)	میزان P
گروه شاهد	۰	۰,۳۷۱
گروه درمان	۰,۰۷۰	
حدت بینایی اولیه (لوگمار)	۰,۷۶۳	۰,۰۰۰
نمای پتالوید: منفی	۰	۰,۰۵۱
مثبت	۰,۱۵۳	
HE (به ازای ۱۰۰۰ پیکسل)	-۰,۰۱۱	۰,۰۶۲

R squared = ۰,۶۹۱, n = ۲۶, HE: hard exudate

• میزان عرض از مبدا تغییرات VA در ماه دوم، ۰,۴۲۷- لوگمار بود.

این مدل نشان داد که پس از تعدیل میزان آگزودای سخت و دید اولیه، بهبود بینایی در گروه درمان نسبت به گروه شاهد، ۰,۰۷ لوگمار و در چشم‌های با CME نسبت به چشم‌های بدون آن، ۰,۱۵ لوگمار بیش‌تر بوده است. به این ترتیب، بررسی‌های آماری در تعداد چشم‌هایی که متغیرهای تصویری آن‌ها موجود بود؛ حاکی از قوی‌تر بودن عامل مداخله‌گر CME نسبت به تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون می‌باشد. تاثیر هر دوی این عوامل در تغییرات میزان دید، در ۲ ماه اول در جدول (۴) ارایه شده است.

جدول ۴- میزان تاثیر وجود یا عدم ادم سیستوئید ماکولا (CME) بر تغییرات حدت بینایی (VA) تا ۲ ماه بعد از تزریق در

گروه	نمای CME	متوسط تغییر VA تا ۲ ماه (LogMAR)
شاهد	-	-۰,۰۶۷
	+	۰,۰۸۶
درمان	-	۰,۰۰۳
	+	۰,۱۵۷

n=۲۶ (۱۱ چشم در گروه شاهد، ۱۵ چشم در گروه درمان)، میزان آگزودای سخت معادل ۶۶۵۴ پیکسل، میزان حدت بینایی اولیه = ۰,۸۶ لوگمار

در پی‌گیری طولانی‌تر (۴ ماه) عوامل مداخله‌گر تغییر نمودند؛ به طوری که دیگر وجود CME تاثیری در حدت بینایی

نداشت. بزرگی FAZ قبل از تزریق، نقش تداخلی موثری، نه تنها به طور مستقل بلکه به صورت اثر متقابل با گروه نیز داشته است؛ به گونه‌ای که بزرگی FAZ اولیه به میزان ۱۰۰۰ پیکسل (نصف مساحت دیسک) باعث کاهش حدت بینایی به میزان ۰,۰۰۲ لوگمار در کل موارد گردید ولی بزرگی FAZ به همین میزان در گروه درمان، باعث بهبود حدت بینایی به میزان ۰,۰۲ لوگمار نسبت به گروه شاهد شد و تاثیر کلی اندازه FAZ اولیه را تحت‌الشعاع قرار داد (جدول ۵).

جدول ۵- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (شامل متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات حدت بینایی (VA) تا ۴ ماه بعد از تزریق

عوامل	تغییر VA تا ۴ ماه (LogMAR)	میزان P
گروه شاهد	۰	۰,۰۳۶
گروه درمان	-۰,۳۸۵	
VA اولیه (LogMAR)	۰,۵۷۲	۰,۰۰۰
بزرگی FAZ اولیه (۱۰۰۰ پیکسل)	-۰,۰۰۲	۰,۰۰۷
بزرگی FAZ اولیه: گروه شاهد (پیکسل)	۰	۰,۰۱۷
گروه درمان (پیکسل)	۰,۰۲	
HE اولیه (۱۰۰۰ پیکسل)	-۰,۰۱۲	۰,۰۳۰

R squared = ۰,۷۲۹, n = ۲۲, FAZ: foveal avascular zone,

HE: hard exudate

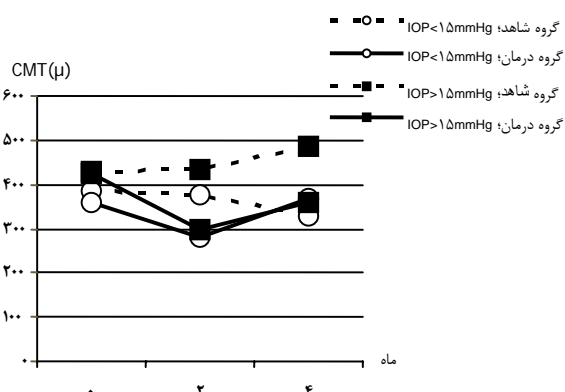
• میزان عرض از مبدا تغییر VA در ماه چهارم پس از تزریق، ۰,۳۲۶- لوگمار بوده است.

طبق این مدل با تنظیم عوامل مداخله‌گر، بهبود دید تا چهار ماه در گروه درمان، فقط ۰,۰۳ لوگمار نسبت به گروه شاهد بیش‌تر بوده است.

متغیرهای مداخله‌گر در ضخامت مرکز ماکولا

الف) بدون در نظر گرفتن متغیرهای تصویری: بالاتر بودن CMT اولیه و پایین‌تر بودن کلاسترول، با کاهش بیش‌تر CMT در ۲ ماه اول بعد از تزریق همراه بود؛ به طوری که هر میکرون CMT اولیه بیش‌تر، باعث کاهش ضخامت به میزان ۰,۸۲ میکرون طی ۲ ماه در هر دو گروه گردید ولی هر mg/dl کلاسترول بالاتر سرم، سیر بهبود را به مقدار ۰,۵۸ میکرون کم‌تر می‌نمود. این مدل نشان داد که با تعدیل این دو متغیر

کاهش ضخامت ماکولا در هر دو گروه، در چشم‌های دارای سابقه مثبت لیزردرمانی ماکولا و IOP اولیه بالاتر، بیش‌تر بود ولی IOP اولیه بالاتر در گروه درمان باعث بهبود مضاعفی نیز شده بود (۳۶ میکرون به ازای هر mmHg فشار اولیه بالاتر). نمودار (۱) تفاوت در تغییرات ضخامت ماکولا نسبت به IOP اولیه را در دو گروه نشان می‌دهد.



نمودار ۱- تغییرات ضخامت مرکز ماکولا (CMT) نسبت به فشار چشم (IOP) اولیه در دو گروه (متوسط IOP اولیه در تمام چشم‌ها = ۱۵ میلی‌متر جیوه)

این مدل نشان داد که در صورت تعدیل متغیرهای مداخله‌گر، بهبود ضخامت در گروه درمان نسبت به گروه شاهد، ۵۶ میکرون بیش‌تر و در چشم‌های دارای سابقه MPC نسبت به موارد بدون آن، ۸۷ میکرون بیش‌تر بوده است؛ یعنی سابقه انجام MPC، نقش تداخلی قوی‌تری نسبت به تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در بهبود ضخامت طی ۴ ماه داشته است (جدول ۸).

جدول ۸- میزان تاثیر سابقه مثبت یا منفی انجام MPC بر ضخامت مرکز ماکولا (CMT) تا ۴ ماه در دو گروه درمان و شاهد

گروه	سابقه MPC	تعداد (درصد)	متوسط تغییر CMT تا ۴ ماه (میکرون)
شاهد	-	۱۴ (۱۶٫۵)	-۱۰٫۹
	+	۲۷ (۳۱٫۸)	۲۰
درمان	-	۱۳ (۱۵٫۳)	۴
	+	۳۱ (۳۶٫۵)	۵۵

R squared = ۰٫۵۵, n = ۵۰, MPC: macular photocoagulation

فشار چشم اولیه: ۱۶ mmHg، CMT قبل از تزریق: ۴۰۳ میکرون

مداخله‌گر، میزان کاهش ضخامت مرکز ماکولا طی ۲ ماه در هر دو گروه، به طور کلی ۵۶ میکرون و در گروه درمان ۱۰۴ میکرون بیش‌تر از گروه شاهد بوده است (جدول ۶).

جدول ۶- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (بدون متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات ضخامت مرکز ماکولا (CMT) تا ۲ ماه بعد از تزریق

عوامل	تغییر CMT تا ۲ ماه (میکرون)	میزان P
گروه شاهد	۰	۰٫۰۰۴
گروه درمان	۱۰۴	
CMT اولیه (میکرون)	۰٫۸۲	۰٫۰۰۰
کلسترول (mg/dL)	-۰٫۵۸	۰٫۰۴۱

R squared = ۰٫۵۵۳, n = ۵۰

• میزان عرض از مبدا تغییر CMT تا ۲ ماه پس از تزریق، ۸۲- میکرون بوده است.

عوامل مداخله‌گر موثر بر ضخامت مرکز ماکولا، در پی‌گیری طولانی‌تر (۴ ماه) تغییر نمودند؛ به طوری، که علاوه بر ضخامت اولیه، سابقه MPC، فشار چشم اولیه و اثر متقابل گروه و IOP قبل از تزریق، در مدل معنی‌دار شدند (جدول ۷).

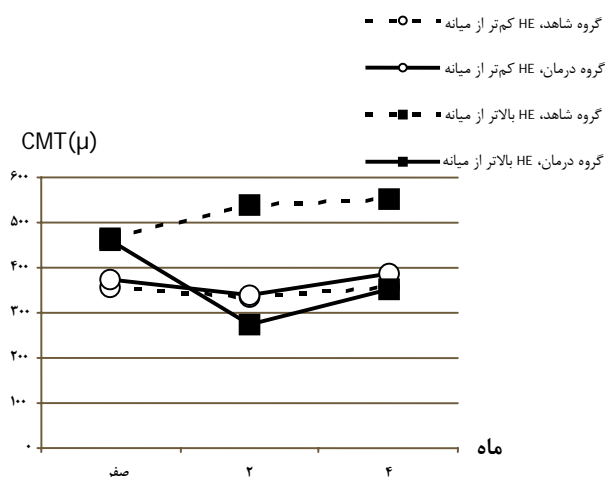
جدول ۷- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (بدون متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا (CMT) تا ۴ ماه بعد از تزریق

عوامل	تغییر CMT تا ۴ ماه (میکرون)	میزان P
گروه شاهد	۰	۰٫۰۰۲
گروه درمان	-۵۲۰	
سابقه MPC: منفی	۰	۰٫۰۱۲
مثبت	۸۷	
CMT اولیه (میکرون)	۰٫۸۲	۰٫۰۰۰
IOP اولیه (mmHg)	۵	۰٫۰۱۷
IOP اولیه: در گروه شاهد	۰	۰٫۰۰۰
در گروه درمان (mmHg)	۳۶	

R squared = ۰٫۵۹۱, n = ۶۵, IOP: intraocular pressure, MPC: macular photocoagulation

• میزان عرض از مبدا تغییر CMT تا ۴ ماه بعد از تزریق، ۳۵۶- میکرون بوده است.

بود (۲۰ میکرون به ازای ۱۰۰۰ پیکسل بزرگی FAZ). با تعدیل اندازه FAZ اولیه و ضخامت اولیه مرکز ماکولا، تفاوت کاهش ضخامت مرکز ماکولا در پی‌گیری ماه چهارم در گروه درمان نسبت به گروه شاهد، ۱۵۵ میکرون بیش‌تر بوده است.



نمودار ۲- تغییرات ضخامت مرکز ماکولا (CMT) نسبت به میزان آگزودای سخت اولیه (HE) در دو گروه (متوسط HE در تمام چشم‌ها، ۱۱۱۸۵ پیکسل بود)

جدول ۱۰- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (شامل متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات ضخامت مرکزی ماکولا (CMT) تا ۴ ماه بعد از تزریق

میزان P	تغییرات CMT تا ۴ ماه (میکرون)	عوامل
۰٫۰۵۶	۰	گروه شاهد
	-۲۷۲	گروه درمان
۰٫۰۰۰	۰٫۷۸۴	CMT اولیه (میکرون)
۰٫۰۱۱	۱٫۳۶	FAZ اولیه*
۰٫۰۰۴	۰	FAZ اولیه: در گروه شاهد
	۲۰	در گروه درمان

R squared = ۰٫۵۹۶, n = ۲۷, FAZ: foveal avascular zone

* میزان عرض از مبدا تغییرات CMT تا ۴ ماه بعد از تزریق، ۲۸۳- میکرون بود. * میزان FAZ به ازای ۱۰۰۰ پیکسل ارایه شده است.

به نظر می‌آید که ضخامت اولیه ماکولا یک عامل مداخله‌گر اصلی در هر دو زمان بوده است. برای بررسی بهتر، همه چشم‌ها

(ب) با در نظر گرفتن متغیرهای تصویری: در بررسی ضخامت مرکز ماکولا تا ۲ ماه، وقتی تحلیل آماری به مواردی محدود شد که متغیرهای تصویری آن‌ها موجود بود؛ دیگر میزان کلسترول سرم از مدل خارج گردید و به جای آن، عامل میزان آگزودای سخت به تنهایی و همچنین نقش متقابل آن با گروه اهمیت زیادی پیدا کرد (جدول ۹). این جدول حاکی از آن است که به ازای هر ۱۰۰۰ پیکسل (نصف سطح دیسک) بیش‌تر بودن میزان HE، کاهش ضخامت مرکز ماکولا حدود ۴ میکرون در هر دو گروه و ۲۰ میکرون (علاوه بر ۴ میکرون) در گروه درمان، بیش‌تر بوده است. نمودار (۲) تفاوت در تغییرات ضخامت ماکولا نسبت به میزان آگزودای سخت اولیه را در دو گروه نشان می‌دهد.

جدول ۹- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر (شامل متغیرهای تصویری) و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات ضخامت مرکز ماکولا (CMT) تا ۲ ماه بعد از تزریق

میزان P	تغییر CMT تا ۲ ماه (میکرون)	عوامل
۰٫۷۰۷	۰	گروه شاهد
	-۱۹	گروه مورد
۰٫۰۰۰	۰٫۷۵	CMT اولیه (میکرون)
۰٫۰۵۰	۴٫۳۸	HE اولیه*
۰٫۰۰۱	۰	HE اولیه: در گروه شاهد
	۲۰	در گروه درمان

R squared = ۰٫۷۴۳, n = ۳۰, HE: hard exudates

* میزان عرض از مبدا تغییرات CMT تا ۲ ماه بعد از تزریق، ۲۳۰- میکرون بوده است. * میزان HE به ازای ۱۰۰۰ پیکسل ارایه شده است.

با تعدیل این دو متغیر، تفاوت کاهش ضخامت مرکز ماکولا در ۲ ماه، در گروه درمان به میزان ۱۳۰ میکرون بیش‌تر بود ولی این متغیر مداخله‌گر قوی، در ماه چهارم اثری بر ضخامت مرکز ماکولا نداشت و جای خود را به بزرگی FAZ اولیه داد (جدول ۱۰).

گرچه این متغیر به عنوان یک عامل مداخله‌گر، در هر دو گروه اهمیت داشت (کاهش ۱٫۳ میکرونی به ازای بزرگی ۱۰۰۰ پیکسلی FAZ) ولی اثر آن در بهبود گروه درمان به مراتب بارزتر

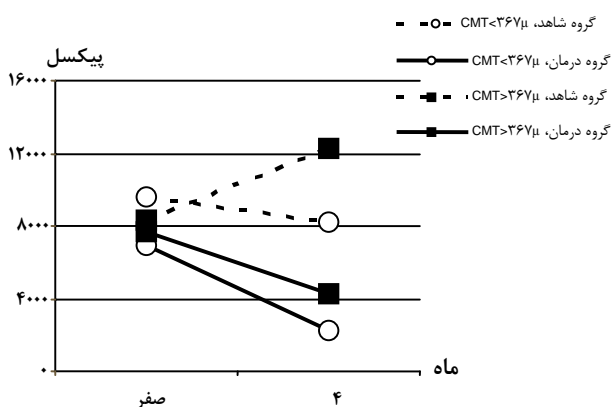
نهایی به میزان ۰/۴ پیکسل شد. بالاتر بودن ضخامت اولیه مرکز ماکولا علاوه بر آن که در هر دو گروه باعث افزایش بهبود در میزان HE شده است (۵ پیکسل به ازای هر یک میکرون ضخامت)؛ این اثر در گروه درمان بارزتر بوده است (۴۱ پیکسل اضافه به ازای هر یک میکرون ضخامت).

جدول ۱۱- آنالیز واریانس عوامل مداخله‌گر موثر و نحوه تاثیر آن‌ها بر تغییرات اگزودای سخت (HE) تا ۴ ماه بعد از تزریق

میزان P	تغییر میزان HE (پیکسل)	گروه شاهد
۰/۰۱۸	۰	گروه شاهد
	-۱۰۹۰۶	گروه درمان
۰/۰۰۰	-۴۵	کلسترول (mg/dl)
۰/۰۰۰	۰/۴۱	HE اولیه (پیکسل)
۰/۰۰۶	۵/۲۲	CMT اولیه (میکرون)
	۰	CMT اولیه: در گروه شاهد
۰/۰۰۰	۴۱/۱۳	CMT اولیه: در گروه درمان

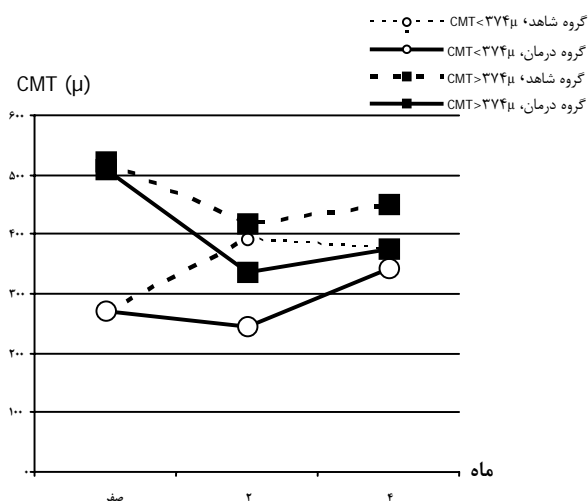
R squared = ۰/۷۴۴, n = ۳۳, CMT: central macular thickness

در صورت تعدیل متغیرهای مداخله‌گر، گروه درمان به میزان ۶۵۲۰ پیکسل (حدود سه برابر مساحت دیسک) نسبت به گروه شاهد بهبود بیشتری در میزان HE تا چهار ماه پس از تزریق داشته است. نمودار (۴) تفاوت در تغییرات اگزودای سخت نسبت به میزان CMT اولیه را در دو گروه نشان می‌دهد.



نمودار ۴- تغییرات اگزودای سخت نسبت به میزان ضخامت اولیه مرکز ماکولا (CMT) در دو گروه (متوسط CMT اولیه در تمام چشم‌ها، ۲۶۷ میکرون بود)

براساس متوسط ضخامت اولیه ماکولا (۳۷۴ میکرون) و نوع تزریق، به چهار گروه تقسیم شدند. سپس نمای تغییرات ضخامت مرکز ماکولا در طول مطالعه براساس ضخامت ابتدایی رسم گردید (نمودار ۳). همان‌گونه که دیده می‌شود؛ ابتدا یک کاهش در CMT طی ۲ ماه اول و سپس افزایش مجدد آن در هر دو گروه روی داد ولی در چشم‌های دارای CMT اولیه کم‌تر از ۳۷۴ میکرون، ضخامت در طول مطالعه افزایش داشت که البته این روند با تریامسینولون تعدیل یافت.



نمودار ۳- تغییرات ضخامت مرکز ماکولا (CMT) نسبت به میزان CMT اولیه در دو گروه (متوسط CMT اولیه در تمام چشم‌ها، ۳۷۴ میکرون بود)

متغیرهای مداخله‌گر در تغییرات میزان اگزودای سخت

پس از انجام آنالیز واریانس بر تمام متغیرهای مداخله‌گر احتمالی (تصویری و غیرتصویری)، تداخل تعدادی از عوامل در تغییرات میزان HE پس از ۴ ماه از تزریق نشان داده شد که در جدول (۱۱) ارائه شده‌اند.

مدل ساخته‌شده برای بررسی تغییرات میزان HE طی ۴ ماه حاکی از تداخل میزان کلسترول سرم، CMT اولیه، شدت HE اولیه و اثر متقابل ضخامت اولیه مرکز ماکولا و گروه می‌باشد. این تحلیل آماری بیانگر آن است که افزایش هر mg/dl کلسترول باعث کاهش بهبود HE به میزان ۴۵ پیکسل گردید و افزایش HE اولیه به میزان یک پیکسل باعث افزایش بهبود HE

بحث

از آن‌جا که نقش عوامل مختلف سیستمیک و چشمی بر ادم ماکولای دیابتی ثابت شده است؛ قبل از هرگونه نتیجه‌گیری از تاثیر یک روش درمانی جدید، لازم است که نقش تداخلی این عوامل نیز مشخص گردد. چنین رویکردی در تحقیق‌های مشابه صورت نپذیرفته است ولی در مطالعه حاضر دیده شد که تنظیم عوامل مداخله‌گر باعث تغییر در میزان اختلاف به دست آمده بین دو گروه براساس بررسی‌های تک‌متغیری می‌شود.

در نگاهی اجمالی به نتایج تحلیل‌های آماری چندمتغیری در این مطالعه، چند نکته جلب توجه می‌کند:

۱) مهم‌ترین عامل مداخله‌گر در هر کدام از متغیرهای هدف، میزان اولیه همان متغیر بوده است ($P=0.000$) در تمامی حالات).

۲) به غیر از میزان اولیه متغیرهای هدف، سایر عوامل مداخله‌گر، طی ۲ ماه و ۴ ماه کاملاً متفاوت بوده‌اند.

۳) در تحلیل‌های محدودشده به موارد موفق به انجام بررسی‌های تصویری، متغیرهای تصویری (شامل HE، بزرگی FAZ و نمای پتالوئید)، عوامل دیگر را از مدل خارج ساخته‌اند.

در هر دو گروه، حدت بینایی اولیه کم‌تر، باعث افزایش تغییرات دید شده است. از آن‌جا که حدت بینایی کم‌تر می‌تواند ناشی از ادم بیش‌تر ماکولا باشد و ادم بیش‌تر نیز احتمالاً به تغییرات خودبه‌خود و یا ناشی از هرگونه اقدام درمانی در جهت بهبود مستعدتر است؛ پس مشاهده تغییرات در جهت افزایش دید در بیماران با دید اولیه کم‌تر، غیر قابل انتظار نمی‌باشد.

عدم کنترل صحیح قند خون در بیماران دیابتی، با پیدایش عوارض دیابت ارتباط دارد. بالا بودن سطح Hb A_{1c} در مطالعه Knudsen^۶ با ماکولوپاتی، هم‌سویی داشت ولی در مطالعه Roy^۷ بر روی سیاه‌پوستان آمریکایی مبتلا به دیابت نوع ۱، بین ادم ماکولا با هموگلوبین گلیکوزیله و FBS ارتباطی پیدا نشد؛ هر چند با تزریق‌های فراموش‌شده انسولین، ارتباط مستقیم داشت. همراهی نارسایی کلیه و پروتئینوری با ادم ماکولا در بعضی از مطالعات نشان داده شده است^{۱۱و۷} ولی در مطالعه Knudsen^۶ ماکولوپاتی دیابتی ارتباطی با سطح کراتینین خون نداشته است. برخلاف انتظار، در این مطالعه دیده شد که سطوح بالاتر عواملی همچون BUN، FBS و کلسترول سرم، نقش مثبتی در بهبود دید داشته‌اند. سازوکار مشخصی را نمی‌توان برای این یافته در نظر

گرفت ولی می‌توان آن را بیانگر تغییرات بارزتر حدت بینایی در افرادی دانست که کنترل متابولیک خوبی ندارند.

گرچه میزان کلسترول سرم اثر مثبتی را در تغییرات حدت بینایی نشان داد ولی در روند بهبود ضخامت و آگزودا نقش منفی داشت. یافته‌های اخیر، با مطالعات قبلی سازگاری دارند؛ به طوری که در گزارش شماره ۲۲ مطالعه ETDRS، افزایش کلسترول تام سرم یا کلسترول LDL، با پیدایش HE و از دست دادن حدت بینایی ارتباط داشت^۱. ارتباط بین کلسترول تام سرم با HE در دیابت نوع ۱ (و نه در دیابت نوع II)، در مطالعه WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) نیز ثابت گردید^{۱۲}. در بررسی Roy^۷ در سیاه‌پوستان آمریکایی مبتلا به دیابت نوع ۱، کلسترول تام سرم و کلسترول LDL، نه تنها با میزان HE بلکه با شدت ادم ماکولا نیز رابطه مستقیم داشتند. کاهش ادم ماکولا و HE با مصرف داروهای پایین‌آورنده چربی خون نیز دیده شده است^{۱۳}.

IOP اولیه قبل از تزریق در هر دو گروه در کل و به طور مضاعف در گروه درمان، اثر مثبتی در بهبود ضخامت ماکولا داشته است ($P=0.000$). در مطالعه Roy^۷ ارتباطی بین وجود ادم ماکولا و میزان فشار چشم در بیماران سیاه‌پوست مبتلا به دیابت نوع ۱ دیده نشد ولی آنالیز چندمتغیری در مطالعه Jonas^{۱۴} احتمال افزایش حدت بینایی را در بیمارانی که فشار چشم آن‌ها به دنبال تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای بالا رفته بود؛ نشان داده است. گرچه در تحقیق فعلی، ارتباطی بین حداکثر IOP در ۲ ماه پس از تزریق با بهبود ضخامت مرکز ماکولا و یا حدت بینایی مشاهده نشد ولی صرف وجود بهبود بیش‌تر در بیماران دارای IOP اولیه بالاتر که به دنبال تزریق افزایش هم خواهد داشت؛ حاکی از بااهمیت بودن این عامل می‌باشد. شاید IOP بالا، طبق قانون Starling با افزایش فشار هیدروستاتیک بین یاخته‌ها، باعث کاهش نشت و یا افزایش بازجذب مایع و در نتیجه کاهش ادم شود.

برخلاف مطالعه ما، Jonas^{۱۴} معتقد است که سابقه MPC به شکل شطرنجی (grid)، باعث اثر منفی بر بهبود بینایی به دنبال تزریق تریامسینولون به داخل زجاجیه می‌شود ولی ما دریافتیم که سابقه MPC در هر دو گروه باعث کاهش بیش‌تر ضخامت ماکولا در زمان پی‌گیری گردید. گرچه سابقه MPC تا سه ماه قبل از ورود به مطالعه، از معیارهای حذف بوده است ولی شاید

در مجموع هر دو گروه، چنین اثری به میزان کم‌تر ملاحظه شد (جدول ۶). همچنین، چون سازوکار احتمالی اثر تریامسینولون، در کاهش نشت و شاید افزایش بازجذب است؛ توقع داشتیم که کاهش ضخامت ماکولا، بیش‌تر در چشم‌هایی روی دهد که عروق بیش‌تری ناحیه فووا را مشروب می‌نماید. شاید ارتباط بزرگی FAZ با وخامت بیماری (کمی حدت بینایی و افزایش ضخامت ماکولا) باعث این نتیجه شده است؛ زیرا ملاحظه کردیم که بهبود در چشم‌های با دید کم‌تر و CMT بیش‌تر، بارزتر بوده است.

در مطالعه ETDRS ارتباط بین شدت HE و حدت بینایی کم‌تر و یا از دست دادن دید، ثابت شد.^۹ در بررسی Roy^۷ در دیابت نوع ۱ و مطالعه WESDR^{۱۸} نیز ارتباط بین شدت HE و ادم ماکولا تایید گردید. در مطالعه حاضر نیز میزان اولیه HE به عنوان یک عامل مداخله‌گر در هر سه پیامد یعنی حدت بینایی، ضخامت ماکولا و اگزودا نقش داشته است. نقش شدید بودن HE اولیه در روند بهبود بینایی، در هر دو گروه به یک اندازه منفی بوده است که هم‌چون دیگر مطالعات، حاکی از آن است که شدید بودن HE، یک عامل بد از نظر پیش‌آگهی حدت بینایی است. ولی کاهش ضخامت طی ۲ ماه در پاسخ به تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای در چشم‌هایی که اگزودای اولیه بیش‌تری داشته‌اند؛ بارزتر بوده است.

در مطالعه حاضر دیده شد که ضخامت اولیه بیش‌تر ماکولا در بهبود ادم، حتا در گروه شاهد نقش داشته است (نمودار ۳). این تغییرات در گروه شاهد، همان‌گونه که در مطالعه Massin^۴ هم دیده شد و به آن اشاره گردید؛ لزوم وجود گروه شاهد را تایید می‌کند. یک فرض محتمل برای بهبود در گروه شاهد، توجه به کنترل بیماری‌های سیستمیک توسط بیماران پس از ورود به طرح می‌باشد. هم‌چنین این یافته می‌تواند ناشی از پدیده بازگشت متغیر به سمت میانگین در طی زمان باشد که در علم آمار، پدیده شناخته‌شده‌ای است. ضخامت بالای ماکولا در گروه درمان، علاوه بر اثر فوق، نقش مثبت مضاعفی را در کاهش HE داشته است که می‌تواند پیشنهادکننده مصرف این تزریق در این گونه چشم‌ها باشد.

در بررسی عوامل مداخله‌گر در این مطالعه، نقطه ضعف‌هایی نیز وجود داشت؛ از جمله عدم اندازه‌گیری هموگلوبین A_{1c}، کلسترول HDL و LDL و عدم بررسی بیماران از نظر پروتیینوری،

ادامه اثر انجام آن حتا بعد از سه ماه، باعث افزایش روند بهبود شده باشد. ضخامت ماکولا در چشم‌های فاقد سابقه MPC، بدون دخالت درمانی، در طول مدت مطالعه، به طور میانگین حدود ۱۰۹ میکرون بیش‌تر شده است و تزریق تریامسینولون در این گونه چشم‌ها، تنها باعث جلوگیری از این افزایش ضخامت شده است و نقش بهبودبخش قابل توجهی نشان نداده است.

نمای پتالوئید در آنژیوگرافی با فلورسین، حاکی از وجود ادم سیستمیید ماکولا می‌باشد. گرچه تا کنون اثر تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای بر این نما (که ممکن است در موارد شدید ادم ماکولای دیابتی دیده شود) بررسی نشده ولی اثر مفید آن در CME ناشی از یوئیت‌ها^{۱۵} و یا به دنبال جراحی آب‌مروارید^{۱۶} مشخص شده است.

در این مطالعه دیده شد که وجود CME باعث تغییرات بیش‌تر حدت بینایی در جهت بهبود طی دو ماه اول در هر دو گروه گردید و نبود CME علامت بدی از نظر پیش‌آگهی بوده است؛ به طوری که در این حالت، تزریق دارو تنها باعث جلوگیری از کاهش دید شده است. احتمالاً در این دسته از چشم‌ها، عوامل دیگری هم‌چون ایسکمی و یا اگزودا نقش بیش‌تری در کاهش دید داشته‌اند؛ عواملی که طی ۲ ماه، انتظار تغییر زیادی در آن‌ها نمی‌رود. در این مطالعه، وجود CME که حاکی از نشت فعال می‌باشد؛ به صورت علامت خوبی از نظر پیش‌آگهی نمود یافت که بیانگر برگشت‌پذیر بودن دید پس از کاهش ادم می‌باشد. این کاهش ادم در گروه دارونما شاید ناشی از افزایش دقت در کنترل دیابت توسط بیماران پس از قرار گرفتن در مطالعه باشد. در چشم‌های دچار CME در گروه درمان نیز می‌توان گفت که علاوه بر عامل فوق، اثر درمان تریامسینولون در کاهش نشت، باعث بهبودی مضاعف در حدت بینایی گردیده است.

بزرگی FAZ به عنوان یکی از شاخص‌های ایسکمی ماکولا، ارتباط کم‌تری با حدت بینایی دارد^{۱۷}. طبق نظر Jonas^{۱۳} ایسکمی شدید ماکولا نقش منفی در بهبود بینایی توسط تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای دارد ولی در مطالعه ما، برخلاف انتظار، بزرگی FAZ در روند بهبود حدت بینایی و ضخامت ماکولا طی ۴ ماه، نقش مثبتی را در گروه درمان ایفا نمود. انتظار می‌رفت چشم‌هایی که مولفه ایسکمی ماکولا در آن‌ها بارزتر است؛ بهبود بینایی کم‌تری داشته باشند. همان‌گونه که

درمانی دست یافت که ذکر می‌شوند:
 (۱) به رغم افزایش مجدد ضخامت ماکولا پس از ۲ ماه، بهبود حدت بینایی تا ۴ ماه باقی می‌ماند.
 (۲) در انواع شدیدتر بیماری شامل ضخامت بیش‌تر ماکولا، شدت بیش‌تر آگزودای سخت، ایسکمی شدیدتر ماکولا و همراهی CME، این درمان بیش‌تر پیشنهاد می‌گردد.
 (۳) احتمال پاسخ درمانی در چشم‌های با فشار بالاتر، بیش‌تر خواهد بود.

میزان آلبومین خون و وجود کم‌خونی و نیز جدا نکردن انواع دیابت و عدم موفقیت به انجام آنژیوگرافی مناسب در همه افراد (جهت جلوگیری از کمی حجم نمونه به تبع بالا رفتن هزینه).
 برای آن که بتوان معیارهای مشخص و مطمئنی را برای انجام تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان و پیش‌بینی میزان تاثیر آن ارایه داد؛ به مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بیش‌تر و رفع نواقص این مطالعه نیاز است ولی به هر حال، از این بررسی می‌توان به تعدادی نکات راهنمای احتمالی در به کارگیری این روش

منابع

- 1- Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
- 2- Ciardella AP, Klancnik 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.
- 3- 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.
- 4- Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-224.
- ۵- 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؛ دوره ۱۰، شماره ۳: ۲۸۲-۳۰۱.
- 6- Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, Hove MN, Rehling M, Mogensen CE. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care* 2002;25:2328-2334.
- 7- Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001;119:251-259.
- 8- Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113:610-614.
- 9- Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy 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.
- 10- 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.
- 11- Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 2):S253-262.
- 12- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-1265.
- 13- Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:675-682.
- 14- Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF, Moshfeghi

- DM. The debate: steroid vs laser for retinal edema- the steroid advantage. Retina/Subspecialty Day 2003 abstracts;81-83.
- 15- Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.
- 16- Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetate for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:27-33.
- 17- Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113:610-614.
- 18- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.