

## Intravitreal Triamcinolone for Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema

Faghihi H, MD; Vahedi A, MD; Riazi M, MD; Alami Harandi Z, MD; Tabatabaei A, MD; Lasheie A, MD; Mansouri MR, MD; Piri N, MD; Nili M, MD; Mirshahi A, MD; Karkhaneh R, MD; Javadian A, MD; Farahvash MS, MD; Movasat M, MD

**Purpose:** To determine if intravitreal injection of triamcinolone acetonide is safe and effective in the treatment of diabetic macular edema unresponsive to prior laser photocoagulation.

**Methods:** Fifty-four eyes of 38 patients with clinically significant macular edema which had received at least two sessions of laser photocoagulation according to Early Treatment Diabetic Retinopathy Study guidelines were enrolled in this study. At least four months after laser therapy; eyes with residual central macular thickness (CMT) greater than 250  $\mu\text{m}$  on optical coherence tomography (OCT) and visual loss from baseline were offered intravitreal injection of 4 mg triamcinolone acetonide. Visual and anatomic responses as well as complications related to the injection procedure and corticosteroid medication were observed.

**Results:** Mean baseline best corrected visual acuity (BCVA) and CMT were  $0.77 \pm 0.5$  LogMAR and  $443 \pm 138$   $\mu\text{m}$ , respectively. All patients completed one month of follow up and 39 of 54 eyes (72.2%) completed 6 months of follow up. Mean BCVA was  $0.64 \pm 0.45$ ,  $0.56 \pm 0.48$ , and  $0.79 \pm 0.55$  LogMAR at months 1, 3, and 6, respectively. Central macular thickness measured by OCT decreased by 39% and 23.5%, at the third and sixth month visits, respectively. Intraocular pressure exceeded 21 mmHg in 36.3% of the eyes. Cataract progression was noted in 12.8% of phakic eyes.

**Conclusions:** Intravitreal triamcinolone seems a promising therapeutic method for diabetic macular edema refractory to conventional laser photocoagulation without any significant complication, however the effect seems to be temporary. Further studies are warranted to assess the long-term efficacy and safety and also the need for retreatment.

- Bina J Ophthalmol 2007; 12 (2): 132-140.

### تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون استوناید برای درمان ادم ماکولای دیابتی منتشر مقاوم به لیزر

دکتر هوشنگ فقیهی<sup>۱</sup>، دکتر ابوالقاسم واحدی<sup>۲</sup>، دکتر محمد ریاضی<sup>۱</sup>، دکتر زهرا اعلمی هرندی<sup>۱</sup>، دکتر علی طباطبایی<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا لاشیعی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا منصور، دکتر نیلوفر پیری<sup>۱</sup>، دکتر مهدی نیلی احمدآبادی<sup>۱</sup>، دکتر احمد میرشاهی<sup>۱</sup>، دکتر رضا کارخانه<sup>۱</sup>، دکتر احمد جوادیان<sup>۱</sup>، دکتر محمدصادق فرهوش<sup>۱</sup> و دکتر مرتضی مواسات<sup>۱</sup>

هدف: تعیین نتایج اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون استوناید بر روی ادم ماکولای دیابتی منتشر مقاوم به لیزر. روش پژوهش: در یک مجموعه موارد مداخله‌ای، ۵۴ چشم از ۳۸ بیمار مبتلا به ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان با لیزر که حداقل ۴ ماه از آخرین جلسه لیزر آن‌ها گذشته بود؛ وارد مطالعه شدند. تشخیص ادم ماکولا بر اساس معاینه بالینی و OCT (optical coherence tomography) گذاشته شد. در همه موارد، ضخامت مرکزی ماکولا در OCT بیش از ۲۵۰ میکرون بود. تزریق داخل زجاجیه‌ای ۴ میلی‌گرم تریامسینولون استوناید انجام شد و بیماران از نظر ضخامت ماکولا، دید اصلاح‌شده (BCVA)، فشار چشم (IOP) و عوارض احتمالی در یک دوره ۶ ماهه بررسی شدند. یافته‌ها: از ۵۴ چشم مورد مطالعه، در ماه سوم و ششم به ترتیب ۴۷ و ۳۹ چشم معاینه شدند. در OCT اولیه، متوسط

دکتر هوشنگ فقیهی- تریامسینولون استوناید داخل زجاجیه‌ای در ادم ماکولای دیابتی

ضخامت مرکزی ماکولا  $443 \pm 138 \mu\text{m}$  بود که در ماه سوم و ششم به ترتیب به میزان ۳۹ درصد و ۲۳/۵ درصد کاهش یافت. متوسط BCVA در معاینه اولیه  $0.77 \pm 0.15$  لوگمار بود که در ماه اول، سوم و ششم، به ترتیب ۶۱/۴، ۷۵ و ۵۱/۴ درصد بهبود یافت. طی مدت پی‌گیری در ۳۶/۳ درصد موارد، IOP بالاتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه مشاهده شد که تحت درمان دارویی قرار گرفتند. همه موارد IOP بالا به درمان دارویی پاسخ دادند و پس از ۱۲ ماه، بدون دارو، تحت کنترل بودند. پیشرفت کدورت کپسول خلفی در ماه ششم در ۱۲/۸ درصد موارد روی داد. عوارضی مثل عفونت، خون‌ریزی و جداشدگی شبکیه مشاهده نشدند.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون، روش مناسبی برای درمان ادم ماکولای دیابتی مقاوم به لیزر باشد ولی اثر آن موقت است و نیاز به بررسی بیشتر دارد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۲، شماره ۲: ۱۴۰-۱۳۲.

• پاسخ‌گو: دکتر هوشنگ فقیهی (e-mail: HFaghihi@sina.tums.as.ir)

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- فلوشیپ ویترو و رتین- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

📍 تهران- میدان قزوین- بیمارستان فارابی- مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۳ بهمن ۱۳۸۵

تاریخ تایید مقاله: ۹ مرداد ۱۳۸۵

## مقدمه

ادم ماکولا یک علت مهم کاهش بینایی در بیماران دیابتی است و در ۲۹ درصد بیماران که به مدت ۲۰ سال یا بیشتر دچار دیابت هستند؛ ایجاد می‌شود.<sup>۱</sup> بیش از ۵۰ درصد این افراد طی دو سال، دچار کاهش بینایی به میزان دو خط یا بیشتر می‌گردند.<sup>۲</sup> هرچند انجام لیزردرمانی در ادم کانونی ماکولا، میزان افت متوسط بینایی (moderate visual loss) را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد ولی احتمال بهبود بینایی حاصل از آن ۳ تا ۱۴/۵ درصد است.<sup>۳،۴</sup> به علاوه، در مطالعات قبلی نشان داده شد که ادم منتشر ماکولا، ایسکمی ماکولا، استحاله کیستی و آگزودای سخت در فووا، به‌رغم انجام لیزردرمانی، پیش‌آگهی خوبی ندارند.<sup>۳-۶</sup> این وضعیت باعث شد تا درمان‌های دیگری مثل ویتروکتومی یا درمان دارویی مانند استروئید، آنتی-VEGF (vascular endothelial growth factor) و مهارکننده پروتیین کیناز C به صورت تزریق داخل زجاجیه‌ای مورد توجه قرار گیرند.<sup>۷-۱۰</sup>

تریامسینولون استوناید یک سوسپانسیون استروئیدی است که از طریق افزایش اتصالات بین یاخته‌ای در اندوتلیوم عروق (مثل zonula occludence) باعث کاهش نشت عروقی می‌گردد

و با کاهش فعالیت لوکوسیت‌ها و VEGF، دارای اثر آنژیواستاتیک نیز می‌باشد. استروئید به صورت تزریق دورچشمی، برای درمان ادم سیستوئید ماکولا ثانویه به یووئیت یا جراحی داخل چشمی، استفاده شده است.<sup>۱۱،۱۲</sup> تزریق داخل زجاجیه‌ای استروئید هم‌چنین برای درمان یا پیش‌گیری ویترورتینوپاتی پرولیفراتیو، ادم ماکولای دیابتی و نورگزایی شبکیه و مشیمیه مورد استفاده قرار گرفته است. با توجه به مقدار متفاوت تریامسینولون که از ۲ تا ۲۵ میلی‌گرم بوده است؛ مدت اثر درمان نیز متفاوت گزارش شده است.<sup>۱۳-۱۸</sup> هدف این مطالعه، بررسی اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در بیماران دیابتی مبتلا به ادم ماکولای منتشر مقاوم به لیزر بوده است.

## روش پژوهش

پنجاه و چهار چشم از ۳۸ بیمار دیابتی با تشخیص ادم منتشر ماکولا مطابق با معیارهای ETDRS<sup>۱۹</sup> وارد مطالعه شدند. ضخامت مرکز ماکولا در چشم‌های مورد مطالعه براساس OCT (optical coherence tomography) بیش از  $250 \mu\text{m}$  بود. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: یک‌چشمی نبودن بیمار، وجود ادم ماکولای منتشر بدون وجود کشش زجاجیه بر

Hb A<sub>1c</sub> و در ماه ششم آزمایش تری‌گلیسرید و کلسترول سرم انجام شد. BCVA براساس تابلوی اسنلن اندازه‌گیری شد و برای تجزیه و تحلیل آماری به واحد لوگمار (LogMAR) تبدیل گردید. کاهش بیش‌تر یا مساوی ۰/۲ لوگمار در BCVA به عنوان بهبود بینایی در نظر گرفته شد. کدورت عدسی در بیماران فاکیک به صورت کدورت هسته (NS)، کدورت کپسول خلفی (PSC) و کدورت قشری (CC) و هر کدام بر حسب شدت کدورت از صفر تا ۴<sup>+</sup> تقسیم‌بندی گردید. معاینات بیماران قبل و بعد از تزریق توسط یک نفر انجام شدند. در موارد IOP بالاتر از ۲۱ mmHg برای بیماران قطره تیمولول، تروساپت یا هر دو تجویز گردید. داده‌ها در برنامه نرم‌افزاری SPSS، نسخه ۱۱/۵ جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون‌های t زوج و مربع کای برای تحلیل‌های آماری استفاده شد.

#### یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه شامل ۲۲ زن (۵۷/۹ درصد) و ۱۶ مرد (۴۲/۱ درصد) با میانگین سنی متوسط ۶۰/۹±۸/۱ سال (۴۳ تا ۸۲ سال) بودند. چشم‌ها در ۱۸/۵ درصد موارد دارای لنز داخل چشمی (IOL) بودند. سابقه فوتوکواگولیشن کل شبکیه (PRP) در ۲۹/۴ درصد چشم‌ها وجود داشت. هیچ یک از بیماران رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی فعال نداشتند. از ۵۴ چشم که وارد مطالعه شده بودند؛ در ماه سوم ۴۷ چشم (۸۷ درصد) و در ماه ششم ۳۹ چشم (۷۲ درصد) معاینه شدند.

میانگین تری‌گلیسرید و کلسترول سرم در بدو مطالعه، به ترتیب ۱۷۰/۴±۶۹/۰ mg/dl و ۲۱۵/۳±۵۵/۰ mg/dl و در ماه ششم، به ترتیب ۱۸۰/۹±۹۴/۴ mg/dl و ۲۱۶/۲±۴۶/۸ mg/dl بود. فشار خون اولیه در ۵۶/۵ درصد موارد بدون دارو و در ۳۳/۸ درصد موارد با دارو، در حد طبیعی بود و ۹/۷ درصد موارد فشار خون بالا داشتند.

در معاینه اولیه، متوسط ضخامت مرکزی ماکولا ۴۴۳±۱۳۸ میکرون بود که با کاهش ۳۹ درصد در ماه سوم پس از تزریق تریامسینولون به ۲۷۱±۸۳ میکرون رسید (P=۰/۰۰۱). دامنه کاهش ضخامت ماکولا در ماه سوم بین ۲۴۰ تا ۴۹۰ میکرون بود و هیچ موردی از افزایش ضخامت ماکولا مشاهده نشد.

روی شبکیه در OCT، سابقه انجام حداقل ۲ بار لیزر ماکولا و گذشتن حداقل ۴ ماه از آخرین جلسه لیزر بدون کاهش ادم ماکولا (مقاومت به لیزردرمانی)، وجود نشت منتشر در آنژیوگرافی با فلورسین (FA)، فقدان سایر علل ایجادکننده ادم ماکولا مثل یوویت و انسداد عروقی شبکیه، نداشتن غشای روی شبکیه‌ای، نداشتن پرولیفریشن فیبروسکولار که سبب جداشدگی ماکولا شده باشد، نداشتن کدورت قابل توجه مدیا مثل آب‌مروراید یا خون‌ریزی زجاجیه، عدم سابقه گلوکوم یا فشار داخل چشمی (IOP) بالاتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه، وجود رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR) پایدار و پس‌رفت نموده (stable regressed PDR)، نداشتن ایسکمی ماکولا در FA در ناحیه بدون رگ فووا بیش از ۱ DD و عدم سابقه ویتراکتومی.

روش درمان برای همه بیماران به طور کامل توضیح داده شد و رضایت‌نامه گرفته شد. در همه بیماران معاینه اولیه شامل بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA)، OCT، FA، IOP، وضعیت عدسی و فشار خون و آزمایش خون شامل کلسترول، تری‌گلیسرید و Hb A<sub>1c</sub> انجام شد. فشار سیستولی ۱۶ mmHg یا بیش‌تر و فشار دیاستولی ۹۵ mmHg یا بیش‌تر به عنوان فشار خون بالا در نظر گرفته شد. همه چشم‌ها تحت تزریق داخل زجاجیه‌ای ۴ میلی‌گرم تریامسینولون استوناید با نام تجاری Kenalog (Bristol-Myers Squibb, Noble Park, Australia) قرار گرفتند. به این منظور، ابتدا قطره تتراکاین ۰/۵ درصد بر روی سطح چشم و سپس بتادین ۵ درصد در داخل فورنیکس ریخته شد و پس از آن پوست اطراف چشم با بتادین تمیز گردید. برای همه بیماران ابتدا ۰/۱ ml از مایع زلالیه اتاق قدامی به وسیله سوزن شماره ۲۷ کشیده شد و سپس ۴ میلی‌گرم تریامسینولون استوناید به حجم ۰/۱ ml داخل زجاجیه در قسمت اینفروتیمپورال گلوب به فاصله ۳ و ۴ میلی‌متر از لیمبوس، به ترتیب در افراد فاکیک و سودوفاک، تزریق گردید. روی محل تزریق به مدت چند ثانیه به وسیله اپلیکاتور فشار وارد گردید و سپس بتادین ۵ درصد داخل فورنیکس ریخته شد و قطره آنتی‌بیوتیک روزی ۴ بار، به مدت پنج روز تجویز گردید.

بیماران در روز اول، پایان هفته اول و پایان ماه اول، دوم، سوم، پنجم و ششم معاینه شدند. در ماه سوم و ششم OCT و

درصد ( $P=0.539$ ) و در ۳ mm مرکزی، به ترتیب ۲۵ درصد ( $P=0.003$ ) و ۱۹/۵ درصد ( $P=0.181$ ) بود. مشخصات OCT بیماران در جدول (۱) ارائه شده‌اند. نمای ادم شبکیه در OCT به صورت اسفنجی (۸۶ درصد)، کیستی (۵۵ درصد) و سرریزی (۱۳ درصد) بود که اغلب بیش از یک نما در OCT دیده می‌شد.

ضخامت مرکزی ماکولا در ماه ششم به  $339 \pm 101$  میکرون رسید که نسبت به قبل از تزریق، ۲۳/۵ درصد کاهش و نسبت به ماه سوم، ۲۰ درصد افزایش داشت ( $P=0.013$ ). در مقایسه با قبل از تزریق، کاهش حجم ماکولا در ماه سوم و ششم، در ۶ mm مرکزی، به ترتیب ۱۸/۸ درصد ( $P=0.032$ ) و ۱۶/۸

جدول ۱- شاخص‌های OCT در مقاطع زمانی مورد بررسی در چشم‌های مورد مطالعه

شاخص	M±SD (دامنه)		
	ماه سوم (n=۴۷)	ماه ششم (n=۳۰)	قبل از تزریق (n=۵۴)
ضخامت ماکولا در ۱ mm مرکزی ( $\mu\text{m}$ )	$271 \pm 83$ (۱۸۵-۵۸۲)	$339 \pm 101$ (۱۵۹-۵۷۰)	$443 \pm 138$ (۲۶۹-۸۰۰)
حجم شبکیه در ۳ mm مرکزی ( $\text{mm}^3$ )	$270 \pm 0.4$ (۲۱۰۲-۳۱۷۳)	$290 \pm 0.5$ (۱۹۹۳-۴۱۴۷)	$360 \pm 0.9$ (۲۱۶۸-۶۱۲۷)
حجم شبکیه در ۶ mm مرکزی ( $\text{mm}^3$ )	$872 \pm 1.2$ (۶۱۴۵-۱۰۱۴)	$874 \pm 1.3$ (۶۱۳۸-۱۱۱۹)	$1011 \pm 2.2$ (۶۱۶۸-۱۵۱۴۵)

OCT: optic coherence tomography, M: mean, SD: standard deviation

به ترتیب ۴۰/۴، ۲۸/۹ و ۶/۲ درصد و افزایش آن به میزان بیش از ۱۰ میلی‌متر جیوه در همان مدت، به ترتیب ۴/۲، ۲/۶ و صفر درصد بود. IOP در ۹۰/۶ درصد چشم‌ها در ماه ششم کم‌تر از ۲۱ میلی‌متر جیوه و در ۹/۴ درصد موارد بیش‌تر از ۲۱ میلی‌متر جیوه بود ولی نسبت به IOP اولیه، کم‌تر از ۵ میلی‌متر جیوه افزایش داشت که این موارد نیز در پایان ماه دوازدهم بدون دارو تحت کنترل بودند. حداقل حداکثر و متوسط IOP قبل و بعد از تزریق تا ماه ششم در نمودار (۲) ارائه شده‌اند.

در آخرین پی‌گیری، پیش‌رفت آب‌مروارید در ۱۲/۸ درصد موارد دیده شد که به صورت افزایش PSC بود. هیچ موردی از افزایش کدورت هسته‌ای و قشری مشاهده نشد.

در اولین فوندوسکوپی هفته اول، تریامسینولون در قسمت تحتانی گلوب مشاهده شد. در هیچ موردی، ورود تریامسینولون به داخل اتاق قدامی رخ نداد و سایر عوارض تزریق، مثل خون‌ریزی زجاجیه، جداشتگی شبکیه و اندوفتالمیت نیز مشاهده نشدند.

پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی طی پی‌گیری در هیچ چشمی مشاهده نشد. یک بیمار به علت ایجاد عوارض فشار خون بالا در چشم (انسداد سیاهرگ مرکزی شبکیه)، از مطالعه حذف شد.

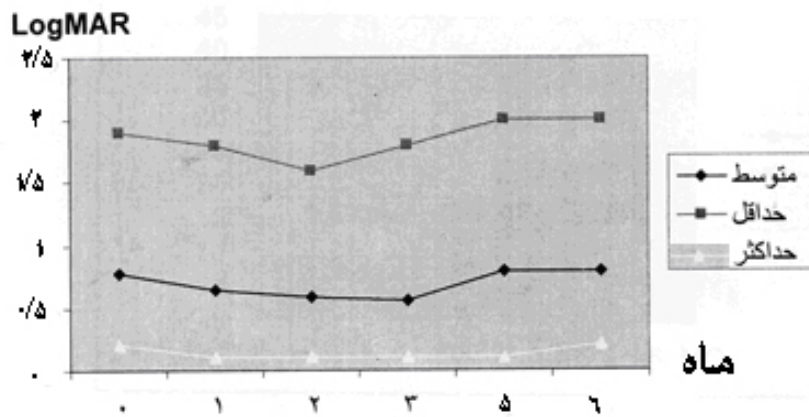
میانگین BCVA چشم‌های مورد بررسی قبل از تزریق  $0.777 \pm 0.45$  لوگمار بود که در ماه اول، سوم و ششم به ترتیب  $0.644 \pm 0.45$  ( $P=0.006$ )،  $0.566 \pm 0.48$  ( $P=0.005$ ) و  $0.799 \pm 0.55$  ( $P=0.115$ ) رسید (جدول ۲ و نمودار ۱). در ماه اول، سوم و ششم، موارد بهبود بینایی، به ترتیب ۶۱/۴ درصد، ۷۵ درصد و ۵۱/۴ درصد و موارد عدم تغییر بینایی، به ترتیب ۳۱/۸ درصد، ۱۵ درصد و ۱۸/۹ درصد بودند (جدول ۳). بین کلسترول، تری‌گلیسرید، فشار خون و  $\text{Hb A}_{1\text{C}}$  با ضخامت شبکیه و BCVA، هم‌چنین بین سن و BCVA رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (داده‌ها ارائه نشده‌اند).

متوسط IOP قبل از تزریق  $15.4 \pm 2.6$  میلی‌متر جیوه بود که در ماه اول، سوم و ششم، به ترتیب به  $19.1 \pm 3.9$  ( $P=0.08$ )،  $18.6 \pm 3.6$  ( $P=0.07$ ) و  $16.7 \pm 2.7$  ( $P=0.1$ ) رسید (جدول ۲). افزایش IOP بالای ۲۱ میلی‌متر جیوه در ماه اول، سوم و ششم، به ترتیب ۲۱/۳ درصد ( $P=0.001$ )، ۲۱ درصد ( $P=0.008$ ) و ۹/۴ درصد ( $P=0.005$ ) بود. به طور کلی ۳۶/۲ درصد چشم‌ها تحت درمان با یک یا دو داروی موضعی جهت کنترل IOP قرار گرفتند. افزایش IOP به میزان بیش از ۵ میلی‌متر جیوه نسبت به قبل از تزریق در ماه اول، سوم و ششم،

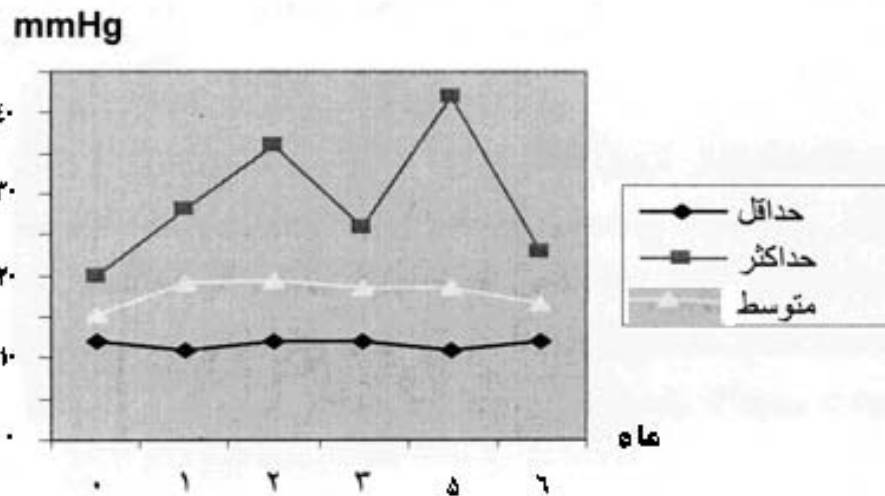
جدول ۲- شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران در مقاطع زمانی مورد بررسی

دامنه (M±SD)			مراحل
Hb A <sub>1c</sub> (%)	IOP (mmHg)	BCVA (LogMAR)	
۸/۶±۲/۱ (۴/۲-۱۲/۹)	۱۵/۴±۲/۶ (۱۲-۲۰)	۰/۷۷±۰/۴۵ (۱/۹-۰/۲)	قبل از تزریق
-	۱۹/۱±۳/۹ (۱۱-۲۸)	۰/۶۴±۰/۴۵ (۱/۸-۰/۱)	ماه اول
-	۱۹/۵±۵/۶ (۱۲-۳۶)	۰/۵۹±۰/۴۵ (۱/۶-۰/۱)	ماه دوم
۸/۴±۲/۱ (۴/۲-۱۱/۰)	۱۸/۵±۳/۶ (۱۲-۲۶)	۰/۵۶±۰/۴۸ (۱/۸-۰/۱)	ماه سوم
-	۱۸/۶±۵/۵ (۱۱-۴۲)	۰/۷۹±۰/۶ (۲/۰-۰/۱)	ماه پنجم
۸/۳±۲/۲ (۴/۵-۱۲/۰)	۱۶/۷±۲/۷ (۱۲-۲۳)	۰/۷۹±۰/۵۵ (۲/۰-۰/۲)	ماه ششم

M: mean, SD: standard deviation, BCVA: best corrected visual acuity, IOP: intraocular pressure



نمودار ۱- روند تغییرات بهترین دید اصلاح‌شده چشم‌های مورد بررسی



نمودار ۲- روند تغییرات فشار داخل چشمی در چشم‌های مورد بررسی

### جدول ۳- توزیع فراوانی چشم‌ها براساس تغییر بینایی در

شاخص	درصد		
	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم
بهبود بینایی	۶۱٫۴	۷۵	۵۱٫۴
عدم تغییر بینایی	۳۱٫۸	۱۵	۱۸٫۹
کاهش بینایی	۶٫۸	۱۰	۲۹٫۷

### بحث

ادم ماکولای دیابتی، عبارت از یک تجمع مایع در داخل و زیر شبکه است که به علت افزایش نفوذپذیری عروق ناشی از اختلال در سد خونی- شبکه‌ای می‌باشد. نشت از عروق شبکه به صورت موضعی از میکروآنوریزم، به علت اختلال یاخته‌های اندوتلیوم و پری‌سیت و یا به صورت منتشر از اختلال در سد بین شبکه با عروق و اپی‌تلیوم پیگمانته شبکه می‌باشد<sup>۵۶</sup>. در ادم منتشر ماکولا، عواملی مثل VEGF، پروستاگلندین و ... بر روی نفوذپذیری عروق موثرند<sup>۱۹</sup>. عوامل مهم دیگری مثل مدت دیابت، سطح Hb A<sub>1c</sub>، استفاده از انسولین، میزان چربی و پروتئین خون، پروتیینوری، نارسایی کلیه و قلب، فشار خون بالا، شدت رتینوپاتی دیابتی، کشش زجاجیه بر روی شبکه و PRP از علل موثر در ایجاد ادم ماکولا و شدت این عارضه می‌باشند<sup>۲۰-۲۳</sup>.

با توجه به تاثیر عوامل مختلف در ادم ماکولای دیابتی، درمان نیز با یک روش انجام نمی‌شود و درمان‌های کنونی به طور نسبی باعث توقف یا بهبود موقت می‌شوند. اما گاهی اوقات تغییرات قابل برگشت نیستند. علت انتخاب روش تزریق داخل زجاجیه‌ای، میان‌بر زدن سد بین عروق و شبکه و رسیدن به سطح درمانی بالاتر و هم‌چنین کاهش عوارض سیستمیک است. علت استفاده از تریامسینولون، نیمه‌عمر بیش‌تر آن، مدت بالاتر ماندگاری آن در حفره زجاجیه (هفته‌ها تا ماه‌ها) به علت حداقل حلالیت در آب و اثر ضدالتهابی و ضدآنژیوژنی و هم‌چنین غیرسمی بودن آن بوده است<sup>۲۴-۲۹، ۱۷، ۱۸</sup>. در چشم ویتراکتومی‌نشده انسان، تریامسینولون دارای نیمه‌عمر ۷۰ روز است و با دوز ۴ میلی‌گرم تا حدود ۳ ماه و با دوز ۲۵ میلی‌گرم

تا ۹ ماه، در زجاجیه قابل اندازه‌گیری است<sup>۲۲-۲۹</sup>.

برای پیش‌گیری از افزایش IOP به همراه تزریق داخل زجاجیه‌ای، انجام پاراسنتز اتاق قدامی در بعضی مطالعات ذکر شده است<sup>۳۲، ۴۰</sup>. این عمل بیش‌تر برای تزریق مقادیر ۲۰ تا ۲۵ میلی‌گرم صورت می‌گیرد. در یک مطالعه که پاراسنتز انجام نشده بود؛ ورود تریامسینولون به اتاق قدامی در ۱۵ درصد موارد روی داده بود<sup>۱۳</sup>. در مطالعه ما هیچ موردی از ورود تریامسینولون در اتاق قدامی دیده نشد که می‌تواند به علت انجام پاراسنتز اتاق قدامی و کاهش فشار چشم باشد.

در مطالعه Audren و همکاران<sup>۳۳</sup> حداکثر مدت اثر تریامسینولون  $17 \pm 14$  روز بود و اثر درمانی آن بر روی ضخامت ماکولا را در سه مرحله شامل کاهش سریع، پایدار و عود گزارش کردند. کاهش ضخامت ماکولا از یک هفته پس از تزریق شروع می‌شود و حداکثر کاهش ضخامت در ماه سوم ذکر شده است<sup>۳۴، ۳۵</sup>. در مطالعات مختلف، کاهش ضخامت شبکه در ماه سوم، ۴۶٫۵ تا ۵۹٫۴ درصد و در ماه ششم، ۳۰٫۵ تا ۳۸ درصد متفاوت بوده است<sup>۳۶-۳۹</sup>.

شروع بهبود بینایی از یک هفته و حداکثر بهبود بینایی، بین ماه دوم تا چهارم گزارش شده است. حداکثر بهبود بینایی در ماه چهارم ۵۸٫۸ درصد ذکر شده است<sup>۳۴، ۳۵</sup>. در ماه سوم، بهبود بینایی در ۷۹٫۲ درصد، عدم تغییر در ۱۲٫۵ درصد و کاهش بینایی در ۸٫۳ درصد موارد گزارش شده است<sup>۳۹</sup> که در مطالعه ما در ماه سوم به ترتیب ۷۵، ۱۵ و ۱۰ درصد و در ماه ششم به ترتیب ۵۱٫۴، ۱۸٫۹ و ۲۹٫۷ درصد دیده شد. چنان‌که مشاهده می‌شود؛ اثر بهبود بینایی بعد از سه ماه به تدریج کاهش می‌یابد و احتمال نیاز به تزریق مجدد وجود دارد.

بروز IOP بالا با دوز ۴ میلی‌گرم، در مطالعات دیگر بین ۲۵ تا ۴۱ درصد و زودترین زمان بروز آن، دو روز بعد از تزریق گزارش شده است<sup>۳۰، ۳۹، ۴۰، ۱۸، ۲۶</sup>. در مطالعه ما، ۳۶٫۲ درصد موارد IOP بالای ۲۱ میلی‌متر جیوه داشتند که تحت درمان قرار گرفتند. Martidis و همکاران<sup>۳۶</sup> IOP بالا در ماه اول، سوم و ششم را به ترتیب ۴۵، ۲۰ و ۱۳ درصد گزارش نمودند. افزایش IOP به میزان ۵ میلی‌متر یا بیش‌تر در ۳۰ تا ۴۸٫۸ درصد و افزایش ۱۰ میلی‌متر جیوه یا بیش‌تر در ۱۱ تا ۲۷٫۹ درصد موارد مشاهده شده است<sup>۴۱، ۴۲، ۲۶</sup>.

شده است که معمولاً در یک تا دو هفته بعد از تزریق مشاهده می‌گردد<sup>۴۴-۴۸</sup>. در مطالعه ما این عوارض مشاهده نشدند. از عوارض دیگر، خونریزی زجاجیه و جداسدگی شبکیه ذکر شده‌اند<sup>۲۶،۳۶،۴۸</sup> که در مطالعه ما این عوارض نیز مشاهده نشدند. در بعضی مطالعات، عوامل موثر در ادم ماکولا را سن بالا، فشار خون بالا و Hb A<sub>1c</sub> بالا عنوان کرده‌اند<sup>۱</sup>. در مطالعه ما رابطه معنی‌داری از این نظرها پیدا نشد که می‌تواند به علت تعداد کم نمونه باشد.

با توجه به این که در مطالعه ما گروه شاهد وجود نداشت؛ توصیه به انجام مطالعه‌ای با حجم نمونه بزرگ‌تر و دارای گروه شاهد می‌گردد. به نظر می‌رسد که انتخاب بیمار با دقت بیش‌تر از نظر سن، فشار خون و Hb A<sub>1c</sub>، در نتیجه درمان اثر بهتری داشته باشد. توصیه می‌شود بیمارانی که بعد از تزریق تریامسینولون، بهبود بینایی مناسبی داشته و افزایش IOP نداشته‌اند؛ از نظر تزریق مجدد بررسی شوند. در مطالعه ما، همانند سایر مطالعات قبلی، نشان داده شد که تریامسینولون دارای اثر درمانی نسبی ولی موقت بر روی ادم ماکولای دیابتی منتشر می‌باشد.

پیشرفت آب‌مرورید در مطالعات مختلف در پی‌گیری ۶ تا ۱۲ ماه، از عدم پیشرفت تا ۲۳ درصد گزارش شده است<sup>۱۷،۲۹،۴۰،۴۳</sup>. در مطالعه Cekic و همکاران<sup>۴۳</sup> با حداقل پی‌گیری ۱۲ ماه، پیشرفت PSC فقط با یک تزریق ولی پیشرفت کدورت قشری- مرکزی با چند تزریق مشاهده شد. در مطالعه ما در ۱۲/۸ درصد موارد، افزایش PSC دیده شد که معنی‌دار نبود. البته در مطالعه ما درجه‌بندی پیشرفت آب‌مرورید براساس قضاوت بالینی بود اما تمام معاینات توسط یک نفر انجام شدند.

اندوفتالمیت کاذب یا هایپوپيون کاذب به علت ورود کریستال‌های سفید در اتاق قدامی است که بیش‌تر در افراد دارای سابقه جراحی و معمولاً به فاصله کوتاهی پس از انجام تزریق ایجاد می‌شود. اندوفتالمیت غیر عفونی یا استریل، احتمالاً یک واکنش ایدیوسنکراتیک به مواد نگه‌دارنده دارو یا به آلودگی داروست و در مطالعات تا ۱/۶ درصد گزارش شده است که معمولاً در چند روز اول بعد از تزریق مشاهده می‌شود. اندوفتالمیت عفونی که همراه با هایپوپيون و درگیری زجاجیه‌ای شدید می‌باشد؛ در مطالعات مختلف ۰/۵ تا ۱ درصد گزارش

#### منابع

- 1- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMetes DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
- 2- Ferris FL III, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28(suppl):452-461.
- 3- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- 4- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
- 5- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-1317.
- 6- Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986;93:989-997.
- 7- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-759.
- 8- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-413.
- 9- Ikeda T, Sato S, Katano T, Hayashi Y. Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1999;83:12-14.
- 10- Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178-186.
- 11- Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA, Cosentino

- RT. Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology* 1981;88:942-946.
- 12- Suckling RD, Maslin KF. Pseudophakic cystoid macular oedema and its treatment with local steroids. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988;16:353-359.
- ۱۳- دهقان محمدحسین، احمدیه حمید، رضانی علیرضا، انتظاری مرتضی، محبی محمدرضا، انیسیان آرش. تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون در ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان. *مجله چشم‌پزشکی بینا* ۱۳۸۴؛ سال ۱۰؛ شماره ۳: ۲۸۲-۳۰۱.
- 14- Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1064-1067.
- 15- Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:34-40.
- 16- Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996;103:2099-2104.
- 17- Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:277-281.
- 18- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
- 19- Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, deJuan E Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-1159.
- 20- Tsujikawa A, Kirya J, Dong J, Yasukawa T, Suzuma I, Takaqi H, et al. Quantitative analysis of diabetic macular edema after scatter laser photocoagulation with the scanning retinal thickness Analyzer. *Retina* 1999;59-64.
- 21- Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-1510.
- 22- Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473-478.
- 23- McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
- 24- McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788.
- 25- Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:171-180.
- 26- Wingate RJB, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-432.
- 27- Busbee BG, Prenner JL. The use of intravitreal triamcinolone in vitreoretinal diseases. *Tech Ophthalmol* 2004;2:155-161.
- 28- Canakis C, Livir-Rallatos C, Zafirakis P, Livir-Rallatos G. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1158-1159.
- 29- McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788.
- 30- Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1046-1048.
- 31- Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101:190-195.
- 32- 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.
- 33- Audren F, Tod M, Massin P, Benosman R,



- Haouchine B, Erginay A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3435-3441.
- 34- Islam MS, Negi A, Vernon SA. Improved visual acuity and macular thickness 1 week after intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Eye* 2005;19:1325-1327.
- 35- Lam DS, Chan CK, Tang EW, Li KK, Fan DS, Chan WM. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:569-572.
- 36- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafiro CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
- 37- 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.
- 38- Kreissig I, Degenring RF, Jonas JB. Diffuse diabetic macular edema. Intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmologie* 2005;102:153-157.
- 39- Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-224.
- 40- Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Pentoid P, Hunyor AB, Chua W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-673.
- 41- Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, Challa P, Herndon LW, Allingham RR, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:286-287.
- 42- Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:386-390.
- 43- Çekic O, Chang S, Tseng JJ, Akar Y, Barile GR, Schiff WM. Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2005;139:993-998.
- 44- Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;23:686-691.
- 45- Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
- 46- Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;87:972-974.
- 47- Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1663-1664.
- 48- Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-796.