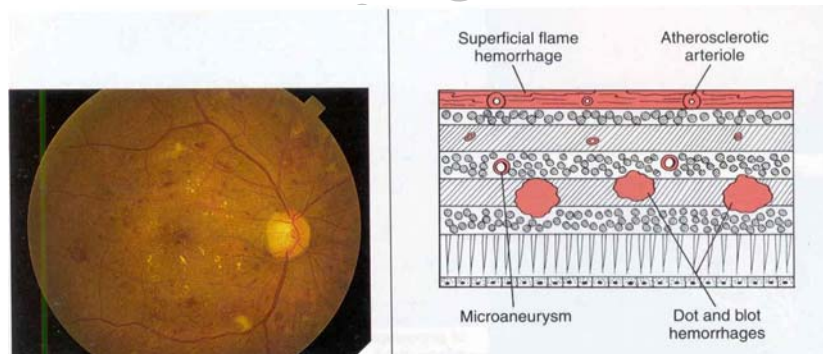


ماکولوپاتی‌های دیابتی: تشخیص و درمان

دکتر مسعود سهیلیان^۱ و دکتر امیر رضایی^۲

چکیده

ادم ماکولا شایع‌ترین علت کاهش دید در بیماران دیابتی است و در همه سنین ممکن است روی دهد ولی در دیابت نوع بزرگسالان زودتر بروز می‌کند. ادم ماکولا در اثر سازوکارهای بیماری‌زاد مختلفی به وجود می‌آید و به انواع کانونی، منتشر، سیستوئید و ایسکمیک و یا نوع مرکب تقسیم‌بندی می‌گردد. در بیماران دیابتی، پیدایش غشاهای اپی‌رتینال و جداسدگی کششی ماکولا در اثر سفت شدن لایه هیالوئید خلفی و هم‌چنین ادم ثانوی به بیماری‌های انسداد عروقی از قبیل انسدادهای سیاهرگی شبکیه و ادم ماکولای ثانوی به عمل آب‌مرورید نیز شایعند. درحال حاضر، فوتوکواولیشن لیزری، موثرترین درمان شناخته‌شده برای ادم ماکولای دیابتی است ولی کنترل قند و فشار خون و درمان نارسایی قلبی و کلیوی در صورت وجود، درمان‌های موثر و تکمیلی همراه با لیزر ماکولا می‌باشند. به تازگی، استفاده از استازولامید خوراکی در درمان ادم ماکولای دیابتی مقاوم به درمان با لیزر، تاثیر کمی نشان داده است؛ به همین دلیل در حال حاضر درمان‌های دارویی دیگری از قبیل مهارکننده‌های پروتئین کیناز-C و تزریق داخل زجاجیه‌ای استروئیدها (فلوسینولون و تریامسینولون) تحت بررسی می‌باشند. البته، هنوز گزارش مبتنی بر شواهدی برای درمان طبی ادم ماکولای دیابتی وجود ندارد. درمقابل، گزارش‌های اخیر، تاثیر خوب ویتراکتومی را به ویژه در انواعی که همراه با ماکولوپاتی‌های اگزوداتیو و اثر کششی زجاجیه می‌باشند، نشان داده‌اند.



شکل ۱- ادم ماکولای دیابتی

Abbreviations: **A/C:** anterior chamber, **AGE:** advanced glycosylation end-products, **BRVO:** branch retinal vein occlusion, **CRVO:** central retinal vein occlusion, **CSME:** clinically significant macular edema, **DCCT:** The Diabetes Control and Complication Trial, **DD:** disc diameter, **DRS:** Diabetic Retinopathy Study, **ERG:** electroretinogram, **ERM:** epiretinal membrane, **ETDRS:** Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study, **FA:** fluorescein angiography, **FAZ:** foveal avascular zone, **GFAP:** glial fibrillary acid protein, **MPC:** macular photocoagulation, **NFL:** nerve fiber layer, **NPDR:** nonproliferative diabetic retinopathy, **NVD:** neovascularization of disk, **NVE:** neovascularization elsewhere, **OCT:** optical coherence tomography, **PDR:** proliferative diabetic retinopathy, **PKC:** protein kinase C, **PRP:** panretinal photocoagulation, **RD:** retinal detachment, **ROS:** reactive oxygen species, **RPE:** retine pigment epithelium, **SRNM:** subretinal neovascular membrane, **TNF:** tumor necrosis factor, **VEGF:** vascular epithelial growth factor, **VPF:** vascular proliferative factor, **ZO:** zonula occludence

• پاسخ‌گو: دکتر مسعود سهیلیان

تاریخ دریافت مقاله: ۱ اردیبهشت ۱۳۸۲

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ تایید مقاله: ۶ مرداد ۱۳۸۲

۲- پزشک عمومی- مرکز تحقیقات چشم

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

مقدمه

رتینوپاتی دیابتی یکی از بیماری‌های شایع کاهش‌دهنده بینایی محسوب می‌گردد و مهم‌ترین علت نابینایی‌های جدید در سنین کم‌تر از ۶۰ سال در آمریکا^۱ و در سنین ۳۰ تا ۶۴ سالگی در انگلستان^۲ می‌باشد. عوارض رتینوپاتی دیابتی در هر سال، تقریباً علت ۱۲ تا ۱۴ درصد موارد جدید کوری را تشکیل می‌دهند.^۳

مهم‌ترین عوارض چشمی دیابت عبارتند از رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو (NPDR)، رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR) و ادم ماکولا که می‌تواند همراه هر کدام از رتینوپاتی‌ها باشد. اگرچه NPDR علت ۸۰ درصد موارد کاهش بینایی را تشکیل می‌دهد ولی درحقیقت گرفتاری ماکولاست که باعث کاهش دید می‌شود.^{۴،۵}

PDR با یا بدون گرفتاری ماکولا، معمولاً پیش‌رونده است و به سبب ارگانیزه شدن زجاجیه و جداسدگی کشری شبکیه، منجر به نابینایی می‌شود. بعضی از مطالعات همه‌گیرشناسی، نشان داده‌اند که در آمریکا تقریباً ۷۰۰۰۰۰ نفر دچار PDR و ۵۰۰۰۰۰ نفر دچار ادم ماکولای دیابتی می‌باشند و یک بروز ۶۵۰۰۰ مورد جدید PDR و ۷۵۰۰۰ مورد جدید ادم ماکولای دیابتی در هر سال گزارش شده است.^۳ چنانچه همین ارقام در کشور ما نیز قابل تعمیم باشند؛ با توجه به جمعیت، تعداد موارد ذکرشده در کشور ما تقریباً یک‌چهارم موارد ذکرشده می‌باشد.

پیدایش رتینوپاتی در هر دو نوع دیابت جوانان (نوع ۱) و بزرگسالان (نوع ۲)، مستقیماً بستگی به طول مدت بیماری دارد. اختلالات شبکیه‌ای در دیابت جوانان، آهسته‌تر پیش‌رفت می‌کنند و به همین سبب یک متوسط ۱۷ ساله طول مدت بیماری قبل از پیدایش PDR مشاهده شده است. برعکس در دیابت بزرگسالان، این مدت ۱۰ سال است و به سبب شروع بی‌سروصدای دیابت نوع ۲، تغییرات چشمی معمولاً اولین علامت بالینی در این بیماران می‌باشد.^۶

گرفتاری ماکولا در بیماری دیابت بسیار بااهمیت است. بیماران مبتلا به مرحله NPDR، چنانچه ادم ماکولا نداشته باشند، معمولاً دید خوب و پیش‌آگهی بهتری دارند.^۶ با آن‌که بسیاری از بیماران دیابتی در مرحله PDR به سبب عوارض پرولیفراتیو، دید

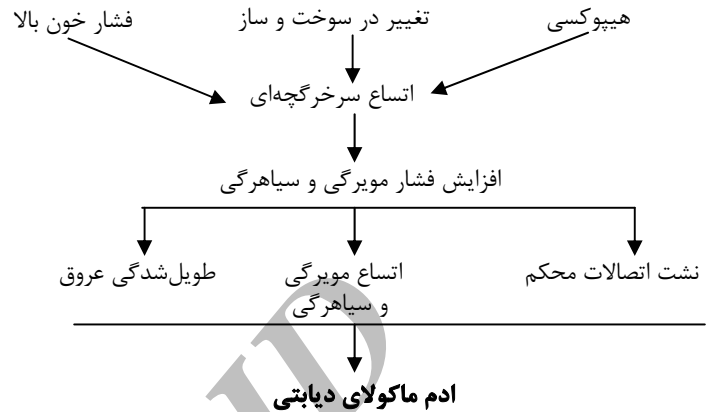
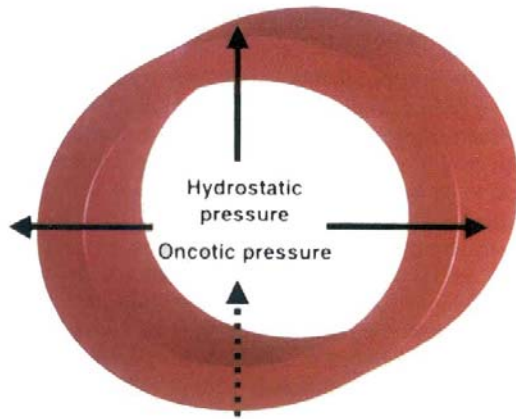
خود را از دست می‌دهند؛ با این حال، ادم ماکولا مهم‌ترین علت کاهش بینایی در بیماران دیابتی به طور کلی است.^{۷،۸}

سازوکار ایجاد رتینوپاتی دیابتی

پیش‌تر تصور می‌شد که رتینوپاتی دیابتی فقط یک اختلال میکروواسکولار است ولی خواهیم دید که همه یاخته‌های شبکیه تحت تاثیر قرار می‌گیرند. در واقع، رتینوپاتی دیابتی شامل استحاله عصبی شبکیه و عوارض میکروواسکولار، هر دو می‌باشد. وقتی همه تغییرات سیستمیک و شبکیه‌ای با هم در نظر گرفته شوند، یک تصویر التهابی مزمن از این وضعیت ایجاد می‌گردد. اگرچه اختلالات متابولیک دخیل در سازوکار ایجاد رتینوپاتی دیابتی، به طور دقیق شناخته نشده‌اند ولی تظاهرات نهایی این بیماری، به صورت اختلالات عروقی (سرخ‌رگچه‌ها) و انسداد مویرگ‌ها، شناخته شده‌اند. تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیماری دیابت، یک روند چندعاملی را که بر روی میکروسیرکولیشن شبکیه تاثیر می‌گذارد، از قبیل اختلالات خون و غدد درون‌ریز، در ایجاد بیماری مطرح می‌نماید. سازوکارهای مختلفی نظیر اختلال در سوخت‌وساز گلوکز، اختلال در حمل اکسیژن، فشار خون بالا و سایر اختلالات خونی و گرفتاری عروق کوچک و عوامل وازوژن ممکن است در ایجاد و تشدید رتینوپاتی موثر باشند.^{۹-۱۰} (شکل ۲).

چهار رده یاخته‌ای اصلی در شبکیه

پزشکان به خاطر وجود هموگلوبین در داخل خون، متوجه تغییرات عروقی شبکیه می‌شوند ولی شبکیه عصبی، به دلیل شفاف بودن و نداشتن رنگدانه (به جز گزانتوفیل زرد)، از نظر بالینی قابل تشخیص نمی‌باشد. به طور کلی چهار رده یاخته‌ای در شبکیه وجود دارند: (۱) عروقی؛ پری‌سیت‌ها (pericytes) و یاخته‌های آندوتلیالی؛ (۲) ماکروگلیال؛ یاخته مولر و آستروسیت‌ها، (۳) عصبی؛ گیرنده‌های نوری، یاخته‌های دوقطبی، یاخته‌های آماکرین و یاخته‌های گانگلیونی و (۴) میکروگلیاها (شکل ۳).^{۱۱}



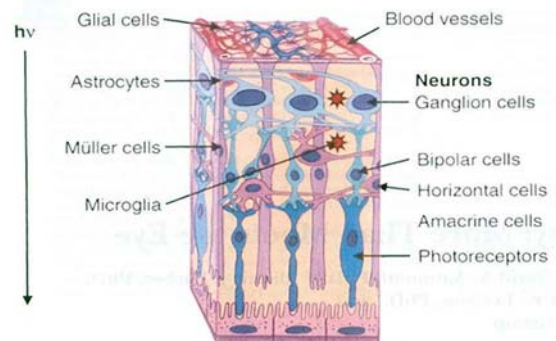
شکل ۲- کاربرد قانون استارلینگ و قانون لاپلاس در ایجاد ادم ماکولای دیابتی نظیر آنچه در سایر بیماری‌های قبلی- عروقی روی می‌دهد.

می‌نمایند و بقیه پروتیین‌ها از جمله ZO-۱ و ZO-۳ از طریق چندین پروتیین دیگر، سرانجام اتصالات محکم را سازمان‌دهی می‌کنند. در بیماری دیابت، میزان occludin در یاخته‌های آندوتلیال کم می‌شود و بالاخره وضعیت طبیعی اتصالات محکم از بین می‌رود.^{۱۱}

از طرف دیگر VEGF نیز تغییرات مشابهی ایجاد می‌نماید و نفوذپذیری عروقی را زیاد می‌کند و به علاوه، سبب افزایش فعالیت پروتیین کیناز PKC- β نیز می‌شود. به طور خلاصه به نظر می‌رسد که ادم ماکولا در دیابت بیش از هر چیز، ناشی از اثر VEGF بر روی پروتیین‌های اتصالات محکم می‌باشد. هرچند مشخص شده است که سیتوکین‌های دیگر نظیر IGF-۱، FGF، اینترلوکین-۶ و TNF نیز در ایجاد رتینوپاتی دیابتی نقش دارند.^{۱۱}

یاخته‌های ماکروگلیال در رتینوپاتی دیابتی

آستروسیت‌ها به وسیله زواید هشت‌پایی خود، در لایه‌های داخل شبکیه به دور عروق می‌پیچند و همین وضعیت در ایجاد پروتیین‌های اتصالات محکم و حفظ سد خونی-شبکیه‌ای بسیار موثر است؛ البته سازوکار آن مشخص نیست. در بیماری دیابت، نشان داده شده است که

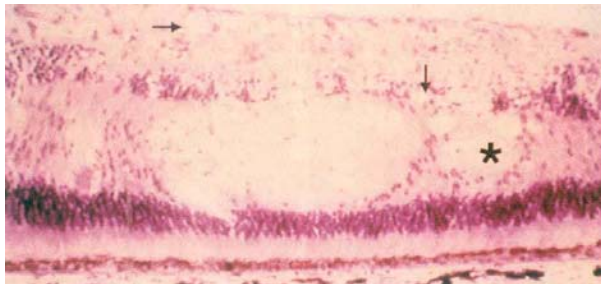


شکل ۳- نمای چهار رده یاخته‌ای اصلی در شبکیه

اجزای مولکولی سد خونی-شبکیه‌ای

نقش اصلی این سد، حفظ اجزای عصبی شبکیه از تماس مستقیم با مواد موجود در گردش خون می‌باشد (از قبیل یاخته‌های التهابی و سیتوکین‌های آن‌ها). محل اصلی این سد در سطح اتصالات محکم، در بین یاخته‌های آندوتلیوم عروقی است. دو پروتیین occludin و claudins بر روی غشای پلاسمایی قرار دارند ولی بقیه پروتیین‌های مربوط، در سیستم پلاسم محیطی واقعند. occludin و claudin بر روی جریان مایع دخالت

تعداد یاخته‌های گانگلیونی مشاهده می‌گردد (شکل ۴). علت این پدیده نامعلوم است ولی عوامل زیر را دخیل دانسته‌اند: (۱) از بین رفتن trophic support، (۲) اثرات تخریبی ناشی از ازدیاد هگزوزآمین‌ها و glutamate و یا TNF^{۱۲} و^{۱۳}.



شکل ۴- کاهش یاخته‌های عصبی شبکه در ادم ماکولای دیابتی: برش بافت‌شناختی نشان می‌دهد که علاوه بر غشاهای سیستویید، کاهش مشخص یاخته‌های گانگلیونی و لایه هسته‌های داخلی (پیکان) همراه با هیستوسیت‌های حاوی چربی دیده می‌شود (ستاره).

چشم‌پزشکان عادت کرده‌اند که تنها به تغییرات عروقی شبکه و افزایش ضخامت شبکه و ادم ماکولا توجه کنند ولی به از بین رفتن نورون‌ها که به وسیله افتالموسکوپ، آنژیوگرافی با فلورسین و OCT قابل مشاهده نیست، توجه نمی‌نموده‌اند و این مساله مهمی است، به ویژه اگر ادم ماکولا به وسیله لیزر و یا ویتراکتومی قابل درمان باشد.

بنابراین می‌توان تصور نمود که علت اصلی کاهش دید در این میان، غیر از عیب انکساری و کدورت‌های مدیا، حتی اگر همراه با ادم ماکولا، ایسکمی ماکولا و یا RD هم باشد؛ باز به علت اختلال فعالیت نورون‌هاست. حال متوجه می‌شویم که هرچند بخش عروقی شبکه، یکی از عوامل مهم در رتینوپاتی دیابتی محسوب می‌شود ولی تغییرات و تعامل یاخته‌های میکروگلیال، ماکروگلیال و سایر نورون‌ها نیز بسیار مهمند^{۱۴}.

ممکن است که تغییرات ابتدایی مربوط به خرابی سد خونی- شبکه‌ای و یا لوکوستاز باشد و خرابی یاخته‌های نورونی، میکروگلیال و ماکروگلیال بعدها به وجود آید ولی در مقابل، این مساله هم مطرح است که ممکن است یک تغییر متابولیک در ابتدا سبب تاثیر بر یاخته‌های نورونی شود که بعد یک پارچگی سد خونی- شبکه‌ای را تحت تاثیر قرار دهد. به عنوان مثال

آستروسیت‌ها از بین می‌روند و یا تشکیل (glial fibrillary acid protein) GFAP بر روی آن‌ها کم می‌شود و از طرف دیگر با دادن انسولین، وضعیت پیدایش این پروتئین در آستروسیت‌ها به سمت طبیعی می‌گراید^{۱۱}.

یاخته‌های مولر نیز در دیابت تغییرات زیادی می‌کنند و تصور می‌شود که پیدایش غشاهای ERM در PDR به علت ارتشاح همین یاخته‌هاست. در دیابت، فعالیت یاخته‌های گلیال نیز مختل می‌شود و لذا خاصیت ایجاد سد توسط این یاخته‌ها از بین می‌رود. از طرف دیگر یاخته‌های گلیال و نیز سایر نورون‌ها با ترشح VEGF، نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهند^{۱۱}.

به طور خلاصه، در دیابت خاصیت ایجاد سد توسط یاخته‌های ماکروگلیال کاهش می‌یابد و عوامل افزایش‌دهنده نفوذپذیری عروقی زیاد می‌شوند که نشان‌دهنده تاثیر یاخته‌های گلیال در تنظیم نفوذپذیری عروقی است.

یاخته‌های میکروگلیال در دیابت

یاخته‌های میکروگلیال به طور طبیعی در حالت خاموشی به سر می‌برند ولی به تازگی در مطالعات تجربی بر روی حیوانات نشان داده شده است که در دیابت، هم تعداد و هم فعالیت آن‌ها زیاد می‌شود و نشانگر OX-۴۲ بر روی آن‌ها ظاهر می‌گردد که در لایه یاخته‌های گانگلیونی و لایه هسته‌ای داخلی قابل مشاهده است. از آن‌جا که یاخته‌های فعال‌شده میکروگلیال، سیتوکین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌نمایند (نظیر VEGF و TNF)؛ به نظر می‌رسد که نفوذپذیری عروقی را بیش‌تر مختل می‌نمایند. به هر حال، تحقیقات بیش‌تری در این زمینه ادامه دارند^{۱۱}.

تغییرات نورون‌های شبکه در دیابت

از سال‌های دور حتی پیش از تغییرات عروقی شبکه، تغییرات الکتروفیزیولوژیک شبکه (ERG) به صورت کاهش پتانسیل oscillatory در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی جلب توجه کرده بود. دید رنگ و حساسیت کنتراست نیز مختل می‌شود^{۱۱}.

به تازگی مشخص شده است که یاخته‌های گانگلیونی و یاخته‌های لایه هسته‌ای داخلی، در بیماری دیابت، خیلی سریع در اثر پدیده آپوپتوز می‌میرند و کاهش ضخامت شبکه و کاهش

دیابت موجب تغییرات ساختمانی در هموگلوبین و بعضی تغییرات rheologic در خون و افزایش نفوذپذیری دیواره‌های مویرگی شبکه می‌شود. گلیکوهموگلوبین (HbA_{1c}) که از گلیکوزیله شدن والین در انتهای زنجیره بتا در مولکول هموگلوبین ایجاد می‌شود، تمایل زیادتری برای پیوند شدن با اکسیژن دارد که در نهایت، آزادسازی و انتشار اکسیژن را مختل می‌کند و منجر به هیپوکسی شبکه، حتی در حضور فشار طبیعی اکسیژن می‌گردد.^{۱۴} هموگلوبین A_{1c} در افراد طبیعی، ۳ تا ۶ درصد میزان هموگلوبین را تشکیل می‌دهد ولی میزان آن در افراد دیابتی به ۱۰ تا ۲۰ درصد می‌رسد.^{۱۴}

تغییرات ایجادشده در عناصر خونی نیز منجر به هیپوکسی بیش‌تری می‌شوند. افزایش تجمع‌پذیری گویچه‌های سرخ و افزایش چسبندگی پلاکت‌ها منجر به کند شدن جریان خون و تشدید آنژیوپاتی می‌گردد. میزان ترومبوسان B_۲ نیز در بعضی از افراد دیابتی بالاتر است. ترومبوسان B_۲ یک متابولیت غیرفعال ترومبوسان A_۲ می‌باشد که سبب افزایش چسبندگی پلاکت‌ها می‌شود. فعالیت ترومبوسان A_۲ که منجر به چسبندگی بیش‌تر پلاکت‌ها و گویچه‌های سرخ خون می‌شود، باعث انسداد عروق ریزتر و اختلال بیش‌تر گردش خون می‌گردد. هیپرویسکوزیته در اثر افزایش پروتئین‌های دیگری از قبیل فیبرینوژن و ماکروگلوبولین آلفا-۲ که بیش‌تر آن‌ها در کبد، تحت تاثیر افزایش میزان هورمون رشد، زیاد می‌شوند؛ در بعضی از بیماران دیابتی ملاحظه می‌گردد.^{۱۴}

میزان هورمون رشد به موازات افزایش میزان گلوکز خون، افزایش می‌یابد و این رابطه نیز نشان می‌دهد که هیپرگلیسمی باعث افزایش آگلوتینه شدن پلاکت‌ها و سایر عناصر خونی می‌گردد و جریان خون را بیش‌تر مختل می‌نماید.^{۱۴}

عوارض بیش‌تری نیز ناشی از کاهش ساخت ماده فعال‌کننده پلاسمینوژن به وسیله یاخته‌های آندوتلیوم ایجاد می‌شوند. افزایش فعالیت فاکتور VIII یا فون ویلبراند نیز در افراد دیابتی مشاهده می‌گردد که همه نشان‌دهنده صدمه به یاخته‌های آندوتلیوم هستند. نتیجه کلی این اختلالات خونی تشکیل میکروترومبوس‌هاست.^{۱۴}

صدمه به عروق کوچک شبکه در دیابت، اشکال مختلفی دارد ولی سرانجام در همه موارد، خون‌رسانی کاهش می‌یابد و

استرس متابولیک، در یاخته‌های نرونی و گلیال سبب تغییرات جریان خون شبکه و تغییرات نفوذپذیری عروقی می‌گردد. نکته مهم دیگر این‌که معلوم نیست نقش اولیه VEGF، افزایش نفوذپذیری عروقی است یا این‌که نوروها را از پدیده استحاله محافظت می‌کند. از طرف دیگر، انسداد عروقی شبکه ممکن است ناشی از پدیده‌های داخل عروقی از قبیل لوکوستاز و میکروترومبوز و یا ناشی از پدیده‌های خارج عروقی از قبیل تهاجم یاخته‌های مولر به داخل مجرای رگ باشد ولی به هر حال معلوم نیست که این پدیده انسداد، یک پدیده اولیه است و یا ثانویه به تغییرات متابولیسم شبکه می‌باشد.^{۱۴}

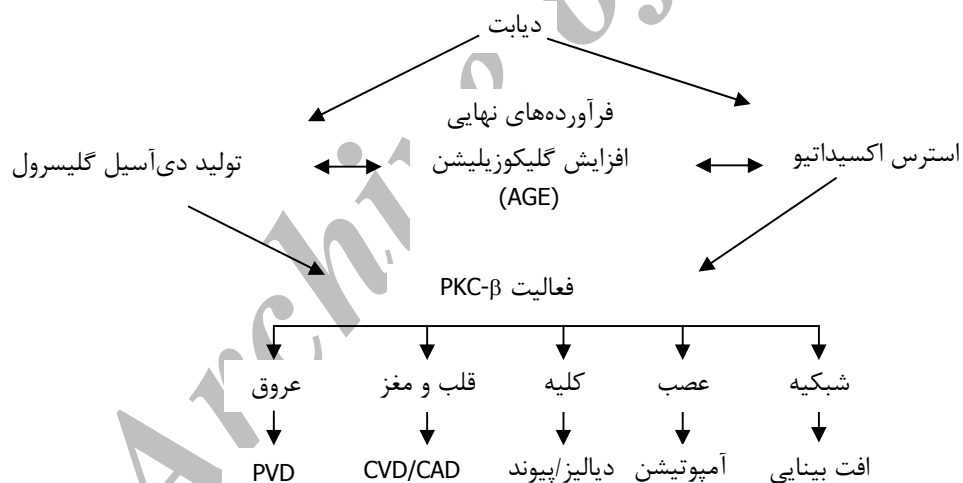
هیپرگلیسمی در دیابت در نهایت منجر به افزایش فعالیت‌های آنزیمی به ویژه آلدوز- ردوکتاز و سوربیتول- دهیدروژناز می‌شود که بالاخره منجر به تجمع سوربیتول از طریق مسیر پلی‌اول (polyol) می‌گردد. افزایش غلظت سوربیتول داخل یاخته‌ای که به آسانی متابولیزه نمی‌شود، باعث افزایش فشار اسمزی به ویژه داخل یاخته اپی‌تلیوم عدسی و پری‌سیت‌ها می‌شود. با از بین رفتن پری‌سیت‌ها، دیواره مویرگ‌ها ضعیف می‌گردد و سپس میکروآنوریزم ایجاد و در نهایت گردش خون مختل می‌شود. اختلال در بیوسنتز غشای یاخته‌ای و سازوکارهای انتقال‌دهنده نیز در این یاخته‌ها دیده می‌شود. افزایش سوربیتول با کاهش میواینوزیتول که یک ماده قندی است و در تشکیل فسفوانوزیتول‌ها دخالت دارد همراه می‌باشد. این ماده نیز در بیوسنتز غشای یاخته‌ها دخالت دارد. به علاوه فعالیت آنزیم‌های انتقال‌دهنده نظیر پروتئین کیناز-C و ATPase⁻ در این یاخته‌ها کاهش می‌یابد و به طرز جالبی، وقتی کاهش فعالیت آلدوز- ردوکتاز روی دهد، فعالیت آنزیم‌های فوق به سمت عادی شدن می‌گراید.^{۱۵}

در یاخته‌های داخل شبکه، افزایش فشار اسمزی منجر به ادم یاخته‌ای می‌گردد. این ادم موضعی باعث اختلال در انتشار و در نهایت هیپوکسی یاخته‌های آندوتلیال می‌گردد. در مراحل ابتدایی رتینوپاتی دیابتی، این هیپوکسی باعث تحریک سازوکارهای خودتنظیمی عروق شبکه می‌شود که در واقع جریان خون شبکه را افزایش می‌دهد ولی بعد، این سازوکار نیز اشباع می‌گردد و سرانجام ایسکمی چیره می‌شود.^{۱۵}

چربی‌ها نیز به تدریج نشت می‌کنند و هم‌چنین گویچه‌های قرمز نیز از طریق دیاپدز، در شبکه تجمع می‌یابند. در نهایت، در اثر هیپوکسی و تجمع اسید لاکتیک، بافت‌های مجاور، هر چه بیش‌تر تخریب می‌گردند و این تغییرات آسیب‌شناختی به شدت افزایش می‌یابند. باید توجه داشت که ضایعات و عوارض رتینوپاتی دیابتی، خرابی وضعیت عروقی را در سراسر بدن منعکس می‌کنند.^{۱۶}

سازوکار بیوشیمیایی ایجادکننده اختلالات عروق کوچک را در اثر پدیده گلیکوزیله شدن پروتئین‌ها ذکر کرده‌اند. بر این اساس، مولکول گلوکز به انتهای اپسیلون- آمینوی لیزین می‌چسبد و حاصل نهایی آن ایجاد پروتئین‌های AGE (advanced glycosylation enproducts) است. پدیده فوق مانع فعالیت طبیعی پروتئین‌های ساختمانی و تشکیل‌دهنده آنزیم در یاخته‌های شبکه می‌گردد و نسبت مستقیمی با میزان هیپرگلیسمی دارد.^{۱۹}

تغذیه بافت مختل می‌گردد که نتیجه کلی، یک هیپوکسی نسبی است.^{۱۶} در همه افراد دیابتی، پری‌سیت‌ها در دیواره مویرگ‌ها از بین می‌روند^{۱۷} و غشای پایه یاخته‌های آندوتلیوم، افزایش ضخامت نشان می‌دهد که میزان کلفت شدن آن بستگی به میزان و مدت هیپرگلیسمی دارد.^{۱۸} سرانجام سرخرگ‌های پیش‌مویرگی به وسیله هیالینیزه شدن تدریجی دچار انسداد می‌شوند و گردش خون کاهش می‌یابد و در شبکه مویرگی نیز به تدریج پری‌سیت‌ها و یاخته‌های آندوتلیال به علت آتروفی از بین می‌روند. کانون‌های متعدد بافت هیپوکسیک ایجاد می‌شوند و در نتیجه عروق جانبی با قطرهای مختلف ظاهر می‌گردند. بعدها در این عروق، میکروآنوریزم نیز ایجاد می‌گردد و چون این عروق قادر به حفظ سد خونی- شبکه‌ای فیزیولوژیک نمی‌باشند و نیز به علت نشت مداوم؛ ادم‌های بافتی موضعی همراه با اسیدوز ایجاد می‌شود. چنان‌چه این پدیده تداوم یابد؛ به علت نشت پروتئین از عروق، به تدریج اگزودا ایجاد می‌گردد.



AGE: advanced glycosylation end-products, **PKC-β:** proteine kinase C beta, **PVD:** peripheral vascular disease, **CVD:** cerebrovascular disease, **CAD:** coronary artery disease

شکل ۵- القای فعالیت پروتئین کیناز- C در اثر دیابت

داده می‌شود.^{۲۰} با استفاده از ولوسیمتری (velocymetry) داپلر لیزری، افزایش جریان خون و کاهش ضریب می‌تواند نشان داده شود.^{۲۱} خود هیپرگلیسمی نیز جریان خون را افزایش می‌دهد و همان‌گونه که گفته شد، اتساع زودرس عروقی در شبکه، یک

از نظر افتالموسکوپی، ابتدایی‌ترین یافته رتینوپاتی دیابتی که اتساع سیاهرگ‌ها به علت افزایش جریان خون می‌باشد، به آسانی از نظر دور می‌ماند ولی در همین مرحله با استفاده از فلوروفوتومتری زجاجیه، نشت فلوروسین از دیواره این عروق نشان

پدیده گاهی با تغییر شکل و حتی جابه‌جایی ماکولا توام است که علت آن هم می‌تواند وجود یک بافت عروقی نوساز در محیط شبکیه باشد^{۲۶} و یا در اثر تغییرات انقباضی در زجاجیه باشد. در مرحله رتینوپاتی پرولیفراتیو نیز ادم ماکولا چه به صورت موضعی و یا منتشر، در اثر ایسکمی و عدم خون‌رسانی در شبکیه مویرگی اطراف فووا دیده می‌شود.^۷

ادم ماکولای دیابتی

ادم ماکولای دیابتی می‌تواند بعد از عمل جراحی آب‌مروراید^{۲۸ و ۲۹} و یا در اثر بیماری‌های انسدادی سیاهرگ‌های شبکیه^{۳۰} تشدید گردید. به همین دلیل، شناسایی و تشخیص به موقع این بیماری‌های همراه که گاهی نیز مشکل می‌باشد بسیار مهم است؛ زیرا هرکدام از این بیماری‌ها نیاز به درمان منحصر به فردی دارند. در این‌جا ابتدا به انواع بیماری‌های ماکولا در مرحله NPDR و هم‌چنین به ادم منتشر ماکولا در مرحله پرولیفراتیو (PDR) می‌پردازیم.

همه‌گیرشناسی

ادم ماکولا در محدوده‌ای به وسعت یک قطر دیسک از مرکز ماکولا، سرانجام در ۹ درصد بیماران دیابتی اتفاق می‌افتد^{۱۰، ۳۱ و ۳۲}. در مطالعه‌ای که در شهر Wisconsin آمریکا انجام گردید نشان داده شد که در ۴۰ درصد افرادی که ادم ماکولا داشتند، مرکز ماکولا گرفتار بود^{۱۰، ۳۲}.

شیوع ادم ماکولا با افزایش شدت رتینوپاتی افزایش می‌یابد؛ بدین ترتیب که شیوع آن در مرحله NPDR خفیف ۳ درصد است و در مرحله PDR به ۷۰ درصد می‌رسد. شیوع ادم ماکولا نیز نظیر خود رتینوپاتی، در دیابت نوع ۱ و نوع ۲ و هم‌چنین بسته به طول مدت بیماری متفاوت است^{۳۱}. فقط ۰/۵ درصد بیماران جوان (نوع ۱) مبتلا به دیابت در ظرف ۱۰ سال بعد از تشخیص دیابت، ادم ماکولا را نشان می‌دهند ولی برعکس، ادم ماکولا در ۳ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یا دیابت غیر وابسته به انسولین و در ۸ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ولی وابسته به انسولین، در عرض ۳ سال بعد از تشخیص دیابت مشاهده می‌گردد؛ این ارقام بعد از ۱۰ سال ابتلا، حتی به ۵ و ۱۰ درصد افزایش می‌یابند^{۱۰، ۳۲}. ادم ماکولا در مرحله NPDR متوسط و

عکس‌العمل خودتنظیمی نسبت به هیپوکسی است^{۳۳}. سرانجام پیدایش عروق نامنظم و میکروآنوریسم‌ها همراه با ضخیم‌شدن شبکیه و آگزودا در ناحیه ماکولا و خون‌ریزی‌های نقطه‌ای شکل، از بین رفتن پری‌سیت‌ها^{۳۳} و پرولیفریشن یاخته‌های آندوتلیوم داخل میکروآنوریسم^{۳۴} و ضخیم‌شدن غشای پایه یاخته‌های RPE^{۳۵}، همگی نشانه‌هایی از نارسایی سد خونی- شبکیه‌ای هستند.

به طور خلاصه بسیاری از اختلالات موجود در دیابت از قبیل هموگلوبین گلیکوزیله و افزایش سطح سوربیتول، افزایش چسبندگی پلاکت‌ها و گویچه‌های قرمز و اختلال در فیبرینولیز، اختلال در ترشح هورمون رشد، پیدایش عوامل آزوژن و تغییرات ویسکوزیته خون، رابطه مستقیمی با شدت رتینوپاتی نشان می‌دهند و شاید هم، همه این تغییرات از تظاهرات هیپرگلیسمی باشند. ولی به هر حال، نقش دقیق هرکدام از عوامل گفته‌شده در پاتوبیولوژی رتینوپاتی دیابتی هنوز دقیقاً مشخص نیست و تحقیقات در این زمینه به شدت ادامه دارد^{۳۶}.

رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو (NPDR)

نمای بالینی رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو محدود به تغییرات داخل شبکیه و یا در سطح شبکیه می‌باشد. ماکولوپاتی دیابتی در مرحله NPDR به دلایل زیر می‌تواند منجر به کاهش دید شود: (۱) ادم در مرکز ماکولا، (۲) آگزودای سخت در مرکز ماکولا، (۳) وجود خون در مرکز ماکولا، (۴) وجود یک غشای اپی‌رتینال که مرکز ماکولا را نیز گرفتار نماید و (۵) عدم خون‌رسانی به شبکیه و کورویید^{۳۷}.

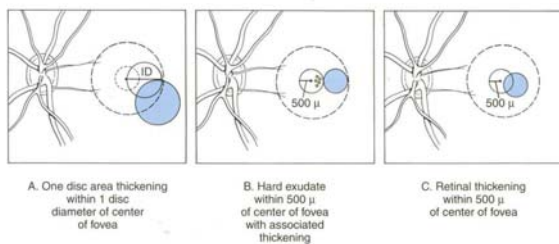
تغییرات آسیب‌شناختی خارج از شبکیه نیز می‌توانند ادم ماکولا را تشدید نمایند؛ نظیر سفت شدن سطح خلفی هیالوئید (tight posterior hyaloid face) که منجر به کشش روی ماکولا (vitreomacular traction) و حتی گاهی جداسدگی کششی ماکولا می‌شوند^{۳۷}.

رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR)

پرولیفریشن پره‌رتینال و تشدید انقباض در بافت‌های فیبروگلیال که اغلب همراه رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو دیده می‌شود می‌تواند منجر به جداسدگی کششی ماکولا گردد. این

۱۵۰۰ میکرونی (یک قطر دیسک) از مرکز ماکولا، به شرطی که مرکز ماکولا گرفتاری نداشته باشد^{۴۵}.

CSME با وجود یکی از ۳ موارد زیر مشخص می‌گردد: (۱) افزایش ضخامت شبکیه در داخل ناحیه ۵۰۰ میکرونی از مرکز فووا، (۲) وجود اگزودای سخت در محدوده ۵۰۰ میکرونی از مرکز فووا همراه با افزایش ضخامت شبکیه مجاور آن (بقیای اگزودا در حین برطرف شدن افزایش ضخامت شبکیه، ملاک نمی‌باشد) و (۳) وجود یک ناحیه با افزایش ضخامت شبکیه به اندازه حداقل ۱۵۰۰ میکرون (۱ قطر دیسک) یا بیش‌تر به شرطی که قسمتی از آن داخل ناحیه ۱۵۰۰ میکرونی (۱ قطر دیسک) از مرکز فووا قرار داشته باشد (شکل ۶)^{۴۵}.



شکل ۶- ادم ماکولای با اهمیت از نظر بالینی (CSME) برحسب تعریف EDTRS، با وجود یکی از ۳ مورد فوق مشخص می‌گردد.

نشت فلورسین به تنهایی نیز در تعریف CSME ملاک نیست و براساس مطالعه ETDRS، وجود هرکدام از سه معیار فوق، یک عامل خطرناک مهم برای کاهش دید در طول ۱ تا ۳ سال، در صورت عدم درمان خواهد بود^{۴۵} و ۲۵ درصد بیمارانی که این یافته‌ها را داشته باشند، دچار کاهش دید شدید (دو برابر شدن زاویه دید) می‌شوند^{۴۵،۹}.

ادم منتشر ماکولا

ادم ماکولای منتشر برحسب تعریف عبارت است از ناحیه‌ای به قطر دو دیسک یا بیش‌تر که دچار افزایش ضخامت شبکیه باشد و مرکز فووا (FAZ) را نیز گرفتار کرده باشد که معمولاً از یک میکرووسکولوپاتی شدیدتر ناشی می‌شود^{۳۳-۳۶، ۲۰} و با وجود بعضی از بیماری‌های سیستمیک نظیر نارسایی قلبی و کلیوی و

شدید، در ۲۰ درصد بیماران جوان، بعد از ۱۰ سال ابتلا به دیابت و در ۶۳ درصد بیماران مسن، بعد از ۱۵ سال ابتلا به دیابت مشاهده می‌گردد. شیوع ادم ماکولا در مرحله PDR، از این هم بیش‌تر است و به ۷۰ درصد می‌رسد که در همه گروه‌ها، صرف‌نظر از سن شروع بیماری و یا طول مدت بیماری مشاهده می‌گردد^{۳۱}.

کمی دید در اثر ادم ماکولا در بیماران مسن شایع‌تر است و در ۴۰ درصد آن‌ها، دید به کم‌تر از ۲۰/۴۰ کاهش می‌یابد. در مقایسه، ۲۰ درصد افراد جوان مبتلا به دیابت، دیدشان در این حد کم می‌شود^{۳۱}.

ویژگی‌های بالینی و تشخیص افتراقی

ادم ماکولای دیابتی ممکن است به شکل کانونی (focal) باشد که در این صورت در اثر نشت لیپوپروتئین از میکروآنورسیم، از لحاظ بالینی، شکل ناحیه‌ای یا حلقه‌ای به خود می‌گیرد. گاهی ادم ماکولا به شکل منتشر (diffuse) است که معمولاً همراه با افزایش ضخامت شبکیه می‌باشد و گاهی مرکز شبکیه را نیز گرفتار می‌کند^{۳۳-۳۶، ۲۰}.

ادم کانونی ماکولا

در چشم‌های مبتلا به ادم کانونی ماکولا، در داخل ماکولا میکروآنورسیم به وجود می‌آید و به علاوه، به علت نشت از این میکروآنورسیم‌ها، افزایش ضخامت شبکیه نیز وجود دارد. همچنین اگزودای سخت با نشت پلاسما که محتوی لیپوپروتئین می‌باشد، در لایه‌های خارجی شبکیه و گاهی در ناحیه زیر شبکیه به وجود می‌آید. برطبق مطالعه ETDRS، تشخیص ادم ماکولا به طور بالینی و به وسیله اسلیت لامپ و با استفاده از لنز تماسی و یا لنزهای ۶۰، ۷۸ یا ۹۰ صورت می‌گیرد. همچنین عکس‌های رنگی سه‌بعدی فوندوس نیز خیلی کمک‌کننده‌اند^{۴۵}.

لازم به ذکر است که همه تغییرات مشاهده‌شده در ماکولا، نیاز به درمان ندارند. برحسب معیارهای ETDRS، باید ادم ماکولای با اهمیت از نظر بالینی (CSME) را از سایر موارد ادم ماکولا افتراق داد و تنها CSME نیاز به درمان دارد. نوعی از ادم ماکولا که نیاز به درمان ندارد، برحسب تعریف عبارت است از افزایش ضخامت شبکیه و یا وجود اگزودا در داخل محدوده

افزایش تجمع مایع در ناحیه ماکولا که در واقع در فضای خارج عروقی می‌باشد؛ در لایه هنله به علت مایل قرار گرفتن رشته‌های عصبی، به طور بارزتری دیده می‌شود. در ادم منتشر ماکولا، اگر آنژیوگرافی فلورسین صورت گیرد؛ نه تنها مویرگ‌های انسدادیافته را می‌توان دید بلکه نواحی گشادشدگی مویرگی در نزدیکی نواحی انسداد مویرگی، منجر به افزایش قابلیت مشاهده عروق مویرگی می‌شود. وجود از دست رفتن مویرگ‌ها و گشاد شدن عروق باعث بهتر دیده شدن و افزایش بستر مویرگی در مراحل اولیه آنژیوگرام می‌گردد. این یافته‌های آنژیوگرافی با یافته‌های آسیب‌شناسی بالینی در یک بیمار مبتلا، با استفاده از Trypsin digest نشان داده شده است. ولی این که آیا انسداد مویرگ‌ها و یا گشاد شدن آن‌ها، کدام‌یک اولیه محسوب می‌گردد، مورد بحث است.^{۳۷}

ماکولوپاتی سیستمی دیابتی

نوع دیگری از ماکولوپاتی دیابتی گزارش شده است که در افراد مبتلا به NPDR خفیف دیده می‌شود. در این بیماران، تغییرات دوطرفه به صورت ماکولوپاتی سیستمی و کاهش دید می‌باشد. در این موارد، در آنژیوگرافی فلورسین، پرفیوژن عروق اطراف فووا خوب است ولی در مجموع، کل بستر مویرگ‌های شبکه در ماکولا گشاد شده است و یک نشت پان‌آندوتلیالی مشاهده می‌گردد. همه این بیماران، سابقه دیابت به مدت طولانی داشتند و همه آن‌ها نیز سیگار به میزان زیاد مصرف می‌کردند. سیگار کشیدن به میزان زیاد، به نظر می‌رسد که باعث اختلال فعالیت یاخته‌های آندوتلیوم مویرگی ماکولا شود. تغییرات ثانوی ساختمانی در شبکه که به واسطه ادم شبکه ایجاد می‌شود، باعث پیش‌آگهی بسیار بدی می‌گردد. در مطالعات معدودی، با انجام لیزر grid، فضاهای سیستمی این بیماران از بین رفتند ولی در مرکز ماکولا، چون مستقیماً قابل درمان نبود، به صورت کیستی باقی ماندند؛ بنابراین در هیچ‌کدام از بیماران گزارش شده، بهبودی در دید مشاهده نگردید. از این رو، هنوز هیچ‌گونه توجیهی برای درمان این گونه بیماران وجود ندارد.^{۳۹}

هیپرگلیسمی کنترل نشده، تشدید نیز می‌یابد^{۳۸،۳۹}. ادم منتشر ماکولا، با سرخرگچه‌ها و مویرگ‌های گشادشده مشخص می‌شود (علاوه بر وجود میکروآنوریزم که در نوع کانونی نیز دیده می‌شود) که باعث نشت مایع به داخل شبکه می‌شوند. این نشت منتشر از یک ناحیه وسیع مویرگ‌های صدمه‌دیده در سرتاسر قطب خلفی، نشانگر یک گسستگی وسیع و جنرالیزه سد داخلی خونی- شبکه‌ای می‌باشد. به علاوه، همه مایع تجمع‌یافته، ناشی از نشت مایع از عروق نشت‌کننده نمی‌باشد؛ وجود اختلالات در ایپی‌تلیوم پیگمانته (RPE) نیز علت این ادم منتشر گزارش شده است زیرا این یاخته‌ها، لایه خارجی سد خونی- شبکه‌ای را می‌سازند.^{۳۱}

یک احتمال، نقص نفوذپذیری یاخته‌های RPE است که اجازه حرکت مایع زیادی را از طرف کوریوکاپیلاریس به داخل شبکه می‌دهد. احتمال دیگر، اختلال در پمپ RPE است که سبب کاهش خروج طبیعی مایع از شبکه به داخل کوریوکاپیلاریس می‌گردد. به علاوه، عمل سد نمودن یا پمپ کردن مایع توسط RPE، می‌تواند از حد توان یاخته خارج باشد و سبب تجمع مایع در ماکولا شود.^{۳۷}

برخلاف ادم کانونی که ناشی از نشت مایع از چند میکروآنوریزم است و یا در CME که ناشی از نشت مویرگ‌های اطراف فووا می‌باشد؛ در نوع منتشر، ادم ماکولا ناشی از بسته بودن بستر مویرگ‌هاست که ایجاد هیپوکسی بافتی می‌نماید. به علاوه، گشادشدن مویرگ‌ها، افزایش جریان خون و افزایش فشار پرفیوژن در مویرگ‌ها نیز هرکدام سهمی در حرکت مایع از بستر مویرگ‌ها به طرف بافت شبکه دارند.^{۳۷}

هم‌چنین برخلاف ادم کانونی، در نوع منتشر به ندرت آگزودا دیده می‌شود، حتی هنگامی که ادم خودبه‌خود جذب بشود. دو علت برای عدم ایجاد آگزودا در این حالت ذکر شده است^{۳۷}:

۱) اختلال انتخابی انتشار در سد خونی- شبکه‌ای که مانع از خروج مولکول‌های درشت نظیر لیپوپروتئین‌ها از داخل گردش خون می‌شود.

۲) افزایش قدرت پاک شدن لیپوپروتئین‌ها از شبکه به وسیله مویرگ‌های شبکه و یا یاخته‌های RPE که دیدن تغییرات سیستمی در ماکولا (CME) در معاینه بالینی نیز موید وجود ادم منتشر ماکولا می‌باشد.

غشاهای اپی‌رتینال در ماکولوپاتی دیابتی

تشکیل غشاهای پره‌رتینال گاهی در بیماران دیابتی دیده می‌شود که معمولاً یا ثانوی به ایسکمی است و یا در اثر اسکار حاصل از لیزر ماکولا به وجود می‌آید. این غشاها چنانچه باعث کشش ماکولا و یا چین‌خوردگی (wrinkling) گردند، دید بیمار را کاهش می‌دهند. برای پیش‌گیری از پیدایش آن‌ها، قدرت دستگاه لیزر را نباید خیلی بالا ببریم و هم‌چنین در مناطقی که خون‌ریزی شبکیه‌ای و پره‌رتینال وجود دارد، تا حد امکان نباید لیزر صورت گیرد. از نظر درمانی، ویتراکتومی و برداشتن این غشاها شاید به بهبود دید کمک کنند ولی باید وضعیت خون‌رسانی ماکولا و وجود افزایش ضخامت شبکیه در اثر CSME را که قبلاً توضیح داده شد در نظر داشته باشیم^{۱،۴،۵}.

ماکولوپاتی دیابتی ناشی از ایسکمی

انسداد مویرگ‌ها در ناحیه اطراف ماکولا و فووا ممکن است موجب CSME گردد که تشخیص آن از ادم ناشی از نشت از میکروآنوریسم‌ها، بسیار دشوار است. به طور نمادین، معمولاً چندین کانون ایسکمی کوچک که قادر به ایجاد علایم بالینی نمی‌باشند وجود دارند که به وسیله آنژیوگرافی فلورسین که نواحی بدون خون‌رسانی را نشان می‌دهد، قابل تشخیص می‌باشند^۴. چشم‌های دارای نواحی بدون خون‌رسانی (capillary nonperfusion)، پیش‌آگهی بدی از نظر درمانی دارند و معمولاً افت دید این گونه چشم‌ها دایم است. بنابراین به این گونه بیماران باید پیش از لیزر توضیح لازم داده شود تا انتظار بهبود دید قابل توجهی را نداشته باشند^{۴،۵}.

نواحی دچار انسداد مویرگی، به صورت جزایر متعدد همراه با ادم وسیع و گاهی خون‌ریزی و وجود مویرگ‌های گشاد و کاهش جریان خون و میکروآنوریسم‌های نشت‌کننده متعدد همراه می‌باشند. این نواحی به ویژه در ناحیه تمپورال به ماکولا، به طور شایع‌تری دیده می‌شوند. در موارد شدید ماکولوپاتی دیابتی ناشی از ایسکمی، عروق نوساز سر عصب (NVD) نیز به وجود می‌آیند و ادم شدید ماکولا نیز دیده می‌شود. اگرچه در این موارد نیز برای از بین بردن ادم از لیزر استفاده می‌شود ولی باید توجه داشت که دید افزایش نخواهد یافت^{۴،۵،۱۶}.

ادم سیستوئید ماکولا در بیماران پسودوفاک

همراه با ادم ماکولای دیابتی

بیماران دیابتی چنانچه آب‌مرورید نیز پیدا کنند، احتمال پیدایش و پیش‌رفت رتینوپاتی و ادم ماکولا (CSME) در آن‌ها زیاد می‌شود^{۲۸،۲۹،۴۲،۴۳}. در یک مطالعه از ۲۱ بیمار با NPDR که تحت عمل آب‌مرورید خارج‌کپسولی و کارگذاری لنز داخل چشمی قرار گرفتند و حتی در ۶ چشم نیز قبل از عمل، لیزر کانونی ماکولا انجام شده بود؛ رتینوپاتی در ۱۷ چشم پیش‌رفت نشان داد که در ۱۳ چشم CSME ایجاد و در ۴ چشم دیگر علاوه بر پیش‌رفت CSME، پیش‌رفت رتینوپاتی به سمت مرحله پرولیفراتیو نیز مشاهده گردید. در ۹ بیمار، پیش‌رفت یک‌طرفه رتینوپاتی در چشم عمل‌شده و در ۸ نفر، پیش‌رفت دوطرفه رتینوپاتی مشاهده گردید. نکته جالب این که در هیچ‌کدام از چشم‌های عمل‌نشده (fellow-eyes)، پیش‌رفت یک‌طرفه رتینوپاتی دیده نشد. عوامل پیش‌گویی‌کننده پیش‌رفت NPDR بعد از عمل جراحی آب‌مرورید عبارتند از: ابتلا به دیابت نوع ۲ به ویژه در زنانی که داروهای خوراکی کاهش‌دهنده قند خون مصرف می‌نمایند، فشار خون بالا در افراد چاق و وجود بیماری‌های قلبی - عروقی و هم‌چنین کشیدن سیگار^{۲۸،۲۹}.

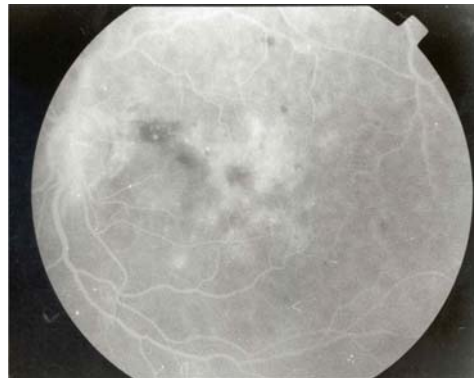
اگرچه بهبود دید در ۷۵ درصد افراد عمل‌شده مشاهده گردید ولی فقط ۳۳ درصد آن‌ها دید بهتر از ۲۰/۳۰ پیدا کردند. دید نهایی بیماران ارتباط مستقیمی با دید قبل از عمل (potential acuity) دارد. فقط در ۳ بیمار (۱۴ درصد) دید نهایی در چشم عمل‌شده بهتر از چشم عمل‌نشده بود^{۲۸،۲۹}.

CSME همراه با نشانگان Irvine-gass، یکی از مشکلاتی است که ممکن است چشم‌پزشکان با آن مواجه شوند زیرا ادم ماکولا ناشی از شکسته شدن سد خونی- چشمی در اثر جراحی، بر عوارض عروقی دیابت اضافه می‌شوند و در نتیجه درمان این گونه بیماران، بسیار بحث‌انگیز می‌باشد (شکل ۷). حتی وقتی عمل جراحی آب‌مرورید به طور موفقیت‌آمیز و بدون عارضه صورت گرفته باشد، درمان استاندارد ادم ماکولا بعد از جراحی آب‌مرورید (که معمولاً مصرف قطره استروئید است) موثر نمی‌باشد^{۲۸،۲۹}.

خون‌ریزی و ادم ماکولا، بستگی به محل سیاهرگ گرفتار دارد. از آن‌جا که جریان سیاهرگی نسبت به محل انسداد، محیطی است؛ گرفتاری ماکولا در انسداد سیاهرگ مرکزی و یا انسداد شاخه تمپورال سیاهرگ در اثر مختل نمودن خروج جریان خون ماکولا، سبب شیوع بیش‌تر ادم ماکولا می‌شوند.^{۴۴} CRVO نه تنها در دیابت بلکه در جریان بیماری‌های قلبی-عروقی و فشار خون بالا نیز بیش‌تر دیده می‌شود.^{۴۶}

BRVO نیز به طور شایع‌تر، همراه با فشار خون بالا و دیابت دیده می‌شود. هم‌چنین هم CRVO و هم BRVO، همراه با گلوکوم زاویه‌باز نیز دیده می‌شوند که آن هم ممکن است همراه دیابت به وجود آید.^{۴۷} بنابراین در افتراق ادم ماکولا در دیابت باید وجود احتمالی انسداد سیاهرگی شبکه را نیز در نظر داشت.

در حضور گرفتاری ماکولا در اثر دیابت، تشخیص انسدادهای عروقی همراه که معمولاً خفیف می‌باشند، بسیار مشکل است. به هر حال، علائم هر دو بیماری دیابت و انسدادهای سیاهرگی عبارتند از گشادی سیاهرگی، خون‌ریزی‌های داخلی شبکه، آگزودا، وجود غشاهای اپی‌رتینال، انسداد مویرگ‌های اطراف فووا و ادم ماکولا. بنابراین برای تشخیص انسداد سیاهرگی باید ابتدا به کمپرس سیاهرگی در محل تقاطع A-V (سرخرگی-سیاهرگی) توجه کنیم و هم‌چنین به خون‌ریزی شعله‌شمعی در طول سیاهرگ مبتلا و نیز در آنژیوگرافی فلورسین باید به تأخیر در پرشدن سیاهرگ‌ها و عدم میکروآنوریزم‌های ویژه دیابت در مناطقی که شبکه ضخیم شده است (ضخیم‌شدگی ماکولا)، برای افتراق توجه نمود. هم‌چنین در هر دو بیماری دیابت و انسداد سیاهرگی ممکن است نواحی مویرگی بدون خون‌رسانی و پیدایش عروق نوساز (NVE) ملاحظه شود. نکته مهم دیگر، افتراق عروق شانتی و عروق جانبی، در نواحی گرفتار، از عروق نوساز می‌باشد.^{۴۴}



شکل ۷- ادم ناشی از CSME همراه با CME ایجاد شده بعد از جراحی آب‌مرورید در یک بیمار دیابتی

بنابراین تشخیص و درمان CSME قبل از عمل آب‌مرورید در پیش‌آگهی نهایی بسیار موثر است. یک روش معقول برای جراحان آب‌مرورید این است که در همه افراد دیابتی، قبل از عمل، معاینه دقیقی برای یافتن علائم احتمالی CSME انجام شود و در صورت مشاهده این علائم، لیزر کانونی یا grid برای بیمار صورت گیرد. چنان‌چه به علت پیش‌رفت آب‌مرورید، انجام لیزر قبل از عمل ممکن نباشد؛ این کار باید بلافاصله بعد از عمل صورت گیرد. برای درمان بیمارانی که بعد از عمل، پیش‌رفت ادم ماکولا در اثر CSME را نشان می‌دهند (که گاهی افتراق آن از ادم ماکولا ناشی از جراحی آب‌مرورید دشوار می‌باشد)؛ بهتر است ابتدا ادم ایجادشده در اثر عمل جراحی آب‌مرورید با این هدف درمان شود که سد خونی-چشمی در حد قبل از عمل، دوباره برقرار گردد و بعد نواحی دچار افزایش ضخامت شبکه نیز با روش modified grid درمان شوند. هم‌چنین لازم به یادآوری است که تاکنون هیچ‌گونه مطالعه آینده‌نگری بر روی تأثیر کپسولوتومی با لیزر یاگ در تشدید CSME گزارش نشده است.^{۲۶،۲۸،۲۹}

نتایج بعضی از مطالعات مهم در ادم ماکولای دیابتی

مطالعه Wisconsin^{۴۵}

این مطالعه مبتنی بر جمعیت، بعضی از عوامل موثر در ایجاد ادم ماکولا را به شرح زیر تعیین کرد:
در افراد زیر ۳۰ سال، عوامل موثر عبارت بودند از افزایش طول مدت ابتلا به بیماری دیابت، وجود پروتئینوری، مصرف

ادم ماکولا ناشی از وجود هم‌زمان انسداد سیاهرگی شبکه

و ماکولوپاتی دیابتی

انسداد سیاهرگ مرکزی و یا شاخه‌های آن، سبب افزایش فشار سیاهرگی و انتقال آن به شبکه مویرگی اطراف ماکولا می‌شود که نتیجه نهایی آن نیز خروج مایع از رگ و ایجاد ادم ماکولاست. شدت تغییرات ایجادشده در شبکه از قبیل

۱) نبود ادم ماکولا، دید بهتر یا مساوی ۲۰/۴۰ و NPDR متوسط و شدید و یا PDR خفیف و یا

۲) ادم ماکولا، دید مساوی یا بهتر از ۲۰/۲۰۰ و NPDR خفیف، متوسط یا شدید و یا PDR خفیف.

در این مطالعه، موارد زیر مورد بررسی قرار نگرفتند: افراد با دید کمتر از ۲۰/۲۰۰ و یا وجود PDR پرخطر همراه با ادم ماکولا، افراد بالای ۷۰ سال، افراد در حال دیالیز، افراد دارای سابقه پیوند کلیه و یا افراد در حال مصرف کومادین.

مطالعه ETDRS نشان داد که با ۳ سال پی‌گیری؛ چشم‌های درمان‌نشده به وسیله لیزر، بدتر از چشم‌های درمان‌شده بودند. به عنوان مثال، ۲۴ درصد چشم‌های گروه درمان‌نشده، در مقایسه با ۱۲ درصد چشم‌هایی که درمان شده بودند؛ دو برابر شدن زاویه دید را نشان دادند. همچنین ۱۲ درصد چشم‌های درمان‌نشده، کور قانونی شده بودند؛ در مقایسه با ۷ درصد چشم‌های درمان‌شده. همچنین در افرادی که در شروع مطالعه، دید ۲۰/۴۰ یا بدتر داشتند بعد از یک سال پی‌گیری در ۴۰ درصد افراد درمان‌شده در مقایسه با ۱۴ درصد افراد درمان‌نشده افزایش دید مشاهده گردید.

بعد از مشخص شدن موفقیت درمان در مطالعه ETDRS، پژوهشگران به بررسی گروه‌های فرعی‌تر در این مطالعه نیز پرداختند که بعضی از نتایج آن به طور خلاصه ذکر می‌شود:^{۵۷}

۱) هیچ‌کدام از عواملی از قبیل شدت اگزودای سخت، وسعت عدم خون‌رسانی مویرگی، شدت نشت در آنژیوگرافی، محل نشت، وجود فضاهای سیستویید و میزان ضخامت فووا تأثیری در نتیجه نهایی نداشتند.

۲) درمان با لیزر در مواردی که نواحی وسیع‌تری دچار افزایش ضخامت شبکیه یا فووا بودند، موثرتر بود.

۳) در بیمارانی که شدت رتینوپاتی بیش‌تر بود، احتمال کاهش ناگهانی دید بلافاصله بعد از درمان بیش‌تر و تأثیر درمان نیز کم‌تر بود.

از آن‌جا که در این مطالعه، براساس یافته‌های فوتوگرافی و آنژیوگرافی با فلورسین، برای بیماران یک درجه‌بندی نسبتاً پیچیده‌ای تعریف شد؛ در واقع این درجه‌بندی توسط عکاسان حرفه‌ای غیرچشم‌پزشک که تعلیمات خاصی دیده بودند، صورت می‌پذیرفت. این سوال مطرح می‌شود که وقتی یک چشم‌پزشک

داروهای مدر، جنس مذکر، عدم سابقه بیماری قلبی-عروقی و ازدیاد هموگلوبین A_{1c}.

در افراد بالای ۳۰ سال نیز عوامل موثر در ایجاد ادم ماکولا عبارت بودند از افزایش طول مدت ابتلا به بیماری دیابت، فشار سیستولی بالا، پروتئینوری، افزایش سطح هموگلوبین A_{1c} و افزایش وزن.

تشخیص عوامل فوق در این مطالعه، منجر به انجام یک مطالعه تصادفی دیگر برای بررسی کنترل قند و فشار خون و تأثیر آن‌ها بر پیشرفت رتینوپاتی دیابتی گردید که به مطالعه DCCT معروف است.^{۴۶ و ۴۷}

مطالعه DCCT^{۴۶ و ۴۷}

این مطالعه نشان داد که کنترل شدید قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، سبب کاهش بروز ادم ماکولا در عرض ۹ سال تا ۲۹ درصد گردید و به کارگیری درمان لیزری کانونی را نیز تا نصف کاهش داد. همین مطالعه نشان داد که کنترل شدید قند خون سبب تأخیر در پیدایش و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی نیز می‌گردد.

The United Kingdom Prospective Diabetes^{۴۸ و ۴۹}

این مطالعه شبیه مطالعه DCCT بود، با این تفاوت که دیابت نوع ۲ را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه، کنترل بهتر قند خون نیاز به لیزر را در عرض ۱۰ سال، تا ۲۹ درصد کاهش داد. در مقابل، در گروه شاهد در ۷۸ درصد موارد درمان به وسیله لیزر برای ادم ماکولا صورت گرفت. همین مطالعه نشان داد که کاهش فشار خون سیستولی به میزان ۱۰ میلی‌متر جیوه و کاهش فشار خون دیاستولی به میزان ۵ میلی‌متر جیوه، طی مدت متوسط ۸٫۴ سال، باعث کاهش ۳۵ درصد در نیاز به درمان لیزر به طور کلی گردید که ۷۸ درصد آن مربوط به ادم ماکولا بود.

گزارش‌های ETDRS^{۴۵-۵۰ و ۵۱}

تعاریف ETDRS در مورد ادم ماکولای دیابتی، پیش از این مورد بحث قرار گرفت. در این مطالعه بزرگ تصادفی، ۳۷۱۱ بیمار که هر دو چشم آن‌ها حداقل یکی از معیارهای زیر را داشت مورد مطالعه قرار گرفتند:

در مطالعه ETDRS، اکثر مراکز مطالعه وابسته به دانشگاه‌ها بودند و لذا نتایج آن مطالعه قابل تعمیم به همه بیماران که اکثر آن‌ها در مراکز غیردانشگاهی درمان می‌شوند نمی‌باشد. به عنوان مثال، میزان پی‌گیری در مطالعه ETDRS، در ۸۰ درصد موارد تا یک سال بعد از درمان بود^{۴۵} ولی براساس یک مطالعه در مراکز غیردانشگاهی، این میزان کم‌تر از ۶۲ درصد بود^{۵۸} و لذا تعمیم نتایج بیمارانی که شکایت زیادتری دارند به بیمارانی که شکایت کم‌تری دارند، شاید منطقی به نظر نرسد.

انتقادهای وارد بر مطالعه ETDRS

الف) ۶۳ درصد چشم‌های مورد مطالعه در مطالعه ETDRS، دید ۲۰/۲۵ یا بهتر داشتند^{۴۵} در مقایسه با ۲۵ درصد در یک مطالعه در یک مرکز غیردانشگاهی^{۶۲}.

ب) ۱۷ درصد بیماران مورد مطالعه در ETDRS، ۲۹ سال یا کم‌تر داشتند^{۴۷} که این میزان در مراکز غیردانشگاهی تقریباً ۱ درصد بود^{۶۲}.

ج) هیچ‌کدام از بیماران مطالعه ETDRS در واقع دچار PDR پرخطر نبودند در حالی که حدود ۱۴ تا ۲۵ درصد بیماران مراکز غیردانشگاهی، ادم ماکولا همراه با PDR پرخطر را نشان می‌دادند^{۶۲،۶۳}.

د) در مطالعه ETDRS، تابلوهای بینایی ویژه‌ای ایجاد شده بود و برای اندازه‌گیری دید بیماران، تکنسین‌های آموزش‌دیده، برای هر بیمار، دست‌کم نیم ساعت وقت صرف می‌نمودند که در شرایط معمولی این زمان صرف نمی‌شود و تابلوهای بینایی نیز متفاوتند^{۶۴}.

ه) درجه‌بندی بیماران به وسیله افراد غیرچشم‌پزشک در مطالعه ETDRS، با درجه‌بندی چشم‌پزشکان که با معاینه فوندوس صورت می‌گیرد، قابل مقایسه نیست و در واقع نشان داده شده است که ضریب توافق بین معاینه بالینی توسط چشم‌پزشک و معاینه فوتوگرافی، بسیار کم می‌باشد (kappa = ۰٫۲۵)^{۶۵}.

و) در مطالعه ETDRS در معاینات و پی‌گیری‌های بیماران، تعداد موارد انجام آنژیوگرافی با فلورسین خیلی زیاد است و انجام آن به طور عادی پرخرج و تا حدی هم غیراقتصادی می‌باشد.

با یک بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی مواجه می‌گردد آیا ارزیابی وی از بیمار می‌تواند سازگار و منطبق بر تعاریف ETDRS (که افراد غیرچشم‌پزشک درجه‌بندی بیماری را از روی عکس‌های فوتوگرافی صورت می‌دادند) باشد و به عبارت بهتر، اگر چنین سازگاری و انطباقی از نظر تشخیصی در کار روزمره چشم‌پزشکان روی دهد آیا کاملاً شانس نیست؟ زیرا انجام این درجه‌بندی‌های پیچیده در جریان کار روزمره، غیر قابل انجام است. به علاوه عوامل دیگری از قبیل سن، جنس، نژاد، دید اولیه، روش کنترل بیماری قند و مسایل دیگری که در تنظیم روش درمان و لیزر دخالت می‌نمایند؛ در مطالعه ETDRS کم‌تر مورد توجه واقع شدند^{۵۸}.

نکته دیگر این که در گزارشی از مطالعه ETDRS، نشان داده شد که افزایش خطر از دست دادن دید با وسعت نواحی اگزودای سخت ارتباط دارد و خطر پیدایش اگزودای سخت در بیمارانی که کلسترول تام خون آن‌ها بالاتر و یا کلسترول LDL آن‌ها پایین‌تر باشد، بیش‌تر است^{۵۹}.

درست برعکس این مطلب، در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در بیماران جوان‌تر مبتلا به دیابت، نشان داده شد که وقتی عواملی مانند طول مدت ابتلا به دیابت و هموگلوبین A_{1c}، میزان فشار خون دیاستولی و وجود پروتئینوری و وزن بدن هم دخالت داده شوند؛ ارتباطی بین میزان کلسترول و بروز ادم ماکولا ملاحظه نمی‌شود. در همین مطالعه، در افراد مسن‌تر مبتلا به دیابت که از انسولین استفاده نمی‌کردند نیز رابطه‌ای بین میزان کلسترول و شدت پیدایش اگزودای سخت مشاهده نگردید^{۶۰،۶۱}. بنابراین چنین یافته‌هایی این احتمال را مطرح می‌سازند که شاید در مطالعه ETDRS، احتمالاً بین گروه‌ها تورش (bias) وجود داشته است.

به هر حال، در به کارگیری عملی نتایج مطالعه ETDRS باید احتیاطات لازم را نیز مد نظر داشت. در مطالعه ETDRS، طراحی مطالعه به گونه‌ای بود که روایی داخلی (internal validity) پژوهش بسیار بیش از روایی خارجی (external validity) آن مورد توجه پژوهشگران بود و به همین دلیل، این سوال مطرح است که آیا جمعیت مورد مطالعه ETDRS با یک جمعیت معمولی بیماران مورد نظر قابل مقایسه است؟ به عبارت بهتر، آیا نتایج مطالعه قابل تعمیم به همه بیماران می‌باشد یا نه؟ چرا که

نقش برخی عوامل بر روی نتایج مطالعه ETDRS**نقش ویژگی‌های فردی بیماران**

در یک مطالعه، روش درمانی مشابه توصیه‌های ETDRS به کار گرفته شد ولی آن دسته از عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی که در مطالعه ETDRS کم‌تر مورد توجه قرار گرفته بودند، بررسی شدند. عوامل با اهمیت از نظر پیش‌آگهی در این مطالعه عبارت بودند از سن بیمار، روش کنترل دیابت، دید اولیه و مدت پی‌گیری.^{۶۲}

در این مطالعه، به این مساله مهم پرداخته شد که چنانچه در نظر بگیریم یک بیمار ۴۲ ساله مبتلا به CSME که بیماری دیابت وی با برنامه درمانی، کنترل‌شده است و دید چشمش ۲۰/۲۵ می‌باشد؛ با بیمار دیگری که مثلاً ۶۸ سال دارد و به علت CSME، دید یک چشمش به ۲۰/۲۰۰ کاهش یافته است، تأثیر لیزردرمانی در پیش‌آگهی کاملاً متفاوت می‌باشد.^{۴۵} براساس معیارهای ETDRS، هر دو، نامزد درمان با لیزر ماکولا می‌باشند. بیمار دوم مطابق یافته‌های مطالعه ETDRS، بعد از ۳ سال پی‌گیری، ۱۵ درصد احتمال از دست دادن سه خط یا بیش‌تر را دارد و بیمار اول بعد از ۱ سال پی‌گیری، ۱۰ درصد احتمال از دست دادن سه خط یا بیش‌تر را دارد. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، به کارگیری توصیه‌های ETDRS در بیمار دوم دقیق نمی‌باشد زیرا در این مطالعه، کلیه بیماران با دید ۲۰/۶۰ یا کم‌تر ملاک قرار گرفته‌اند ولی با ملاک‌های مطالعه فوق مشخص گردید که بیماران تقریباً مشابه با بیمار دوم بعد از سه سال پی‌گیری، احتمال بیش‌تری برای حفظ همان میزان دید ۲۰/۲۰۰ را بعد از درمان دارند و در بیمار اول نیز احتمال حفظ دید اولیه به میزان ۲۰/۲۵، خیلی زیاد است. البته فراموش نباید کرد که بر حسب نتایج این مطالعه عوامل دیگری از قبیل جنس، نژاد، مصرف داروهای پایین‌آورنده فشارخون، وجود فشارخون سیستولی بالا، سیگارکشیدن، فشار خون دیاستولی بالا، میزان قند خون، مدت دیابت و وضعیت عدسی و وضعیت اقتصادی-اجتماعی بیمار، تأثیری بر پیش‌آگهی نداشت.^{۵۸،۶۳}

نقش جراح

در مطالعه ETDRS، بیش از ۷۰ چشم‌پزشک در انجام لیزر در مطالعه شرکت داشتند ولی نتایج بر حسب نقش این عامل

بررسی نشد. البته بعضی از مطالعات اخیر نیز نتوانستند اختلافی بین نتایج بین دو نفر متخصص شبکیه که لیزر ماکولا را انجام داده بودند مشاهده نمایند ولی هنوز مطالعه‌ای که مقایسه انجام لیزر ماکولا توسط متخصصان شبکیه را با غیرمتخصص شبکیه بررسی نماید وجود ندارد.^{۶۴}

تأثیر طول موج لیزر به کاررفته

هنوز انتخاب بهترین طول موج برای لیزر مورد بحث است. در مطالعه ETDRS، لیزر آرگون سبز و یا سبز-آبی با نسبت تقریباً مساوی به کار گرفته شد ولی مقایسه‌ای از نظر نتایج بین آن‌ها صورت نگرفت. بعضی مطالعات دیگر، تأثیر بسیار خوب لیزر کریپتان قرمز-زرد و هم‌چنین لیزر دیود را نشان داده‌اند ولی مقایسه‌ای بین نتایج به کارگیری طول موج‌های مختلف، هنوز وجود ندارد و شاید به علت اختلاف در طراحی روش‌های مطالعه، انجام چنین مطالعه‌ای عملاً ممکن نباشد. در بعضی از مطالعات اخیر از روش درمان لیزری آستانه (threshold laser treatment) استفاده شده است و در اینجا سعی نکرده‌اند که حتماً میکروآنوریزم‌ها و مویرگ‌های گشادشده را با لیزر ببندند. در یک روش دیگر، بعد از انجام روش مرسوم ETDRS، در پایان سعی نموده‌اند که با لیزر زرد (dye) نیز میکروآنوریزم را با شدت بیش‌تری در همان جلسه ببندند. به کارگیری این روش در مقایسه با روش معمول ETDRS برتری خاصی را نشان نداد.^{۶۷-۷۱}

تأثیر جراحی آب‌مرورید

برخی از مطالعات انجام‌شده نشان دادند که انجام جراحی آب‌مرورید بعد از انجام لیزر ماکولا، دید را بدتر نمی‌کند^{۶۲،۷۲} و برعکس، انجام جراحی آب‌مرورید در بیماران مبتلا به ادم ماکولا که درمان نشده باشند، منجر به ادم بیش‌تر ماکولا و کاهش بیش‌تر دید می‌شود.^{۷۳} به همین دلیل توصیه شده است که قبل از انجام جراحی آب‌مرورید، حتماً بیماران از نظر وجود CSME بررسی گردند و حتی قبل از پیش‌رفت شدید آب‌مرورید در حدی که معاینه فوندوس را مختل نماید، درمان با لیزر در این‌گونه بیماران صورت گیرد.^{۷۴} در مطالعه‌ای نیز نشان داده شد که به‌رغم این که قبل از جراحی آب‌مرورید در بیماران هیچ‌گونه ادم ماکولایی وجود نداشت و با پی‌گیری مرتب بیماران بعد از

یافته‌های OCT در ادم ماکولای دیابتی

ضخامت طبیعی شبکیه در مرکز فووا در افراد طبیعی حدود 20 ± 175 میکرون است که در افراد دیابتی، بسته به مرحله پیشرفت بیماری، بر این ضخامت افزوده می‌شود و درجه این افزایش ضخامت، با کاهش دید نسبت مستقیم دارد.^{۷۷} مناظر مختلفی از وجود ادم ماکولا در دیابت در OCT ممکن است دیده شوند که عبارتند از:

(۱) **ادم ماکولای دیابتی متداول:** به صورت افزایش ضخامت شبکیه همراه با کاهش بازتابش (reflectivity) داخل شبکیه ملاحظه می‌شود. به علت وجود ادم در لایه‌های خارجی شبکیه، حالتی شبیه اسفنج ایجاد می‌شود که علت آن تورم یاخته‌های مولر در لایه هنله می‌باشد. در این حالت، OCT حتی وقتی که ادم ماکولا هنوز به لحاظ بالینی قابل تشخیص نیست، قادر به تشخیص آن می‌باشد. نواحی آگزودای سخت در OCT به صورت نقاط دارای بازتابش بالا و سایه‌ای در پشت آن‌ها و در لایه‌های خارجی شبکیه قابل تشخیص می‌باشند.^{۷۷}

(۲) **ادم سیستوئید ماکولا:** در این حالت، فضاهای سیستوئید با بازتابش پایین که به وسیله لایه‌های نازک دارای بازتابش بالا احاطه شده‌اند، مشخص می‌شوند. با بزرگ شدن این فضاها، به تدریج ماکولا حالت گنبدی پیدا می‌کند. این فضاها نیز در لایه‌های خارجی شبکیه قرار دارند.^{۷۷}

(۳) **جداشدگی ماکولا بدون اثر کششی هیالوئید خلفی:** در این حالت، جداشدگی ماکولا با تجمع مایع در زیر شبکیه مشخص می‌شود و هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر کشش هیالوئید مشاهده نمی‌شود.^{۷۸،۷۹}

(۴) **جداشدگی ماکولا در اثر کشش هیالوئید خلفی:** در این حالت، اثر کشش هیالوئید که به صورت مماسی (tangential) اعمال می‌شود قابل تشخیص است و گاهی با جداشدگی ماکولا نیز همراه است. وجود این یافته یعنی جداشدگی کشش ماکولا، در واقع توضیح‌دهنده منظره معروف آنژیوگرافیک (نشت عمیق و منتشر) نیز می‌باشد چرا که فلورسین در فضای بین RPE و شبکیه تجمع می‌یابد. هم‌چنین این یافته نشان می‌دهد که چرا در موارد کشش ماکولا در اثر دیابت همراه با ادم، درمان لیزری موثر نمی‌باشد و عمل

عمل و درمان لیزری به موقع در صورت نیاز، باز نتوانستند مانع پیدایش ادم ماکولا در این‌گونه بیماران شوند.^{۷۵} در یک مطالعه نیز تاثیر بد درمان را در زنان چاق مصرف‌کننده داروهای خوراکی کنترل قند خون نشان دادند.^{۷۴}

تاثیر وجود PDR اولیه و یا PDR پرخطر

در مطالعه ETDRS، تعداد کمی از بیماران دچار PDR مراحل اولیه بودند ولی نتایج درمان این بیماران مورد تحلیل قرار نگرفت. مطالعه ETDRS نشان داد در کسانی که رتینوپاتی شدیدتر دارند، چنانچه فوتوکواگولیشن اسکاتر نسبت به انجام لیزر ماکولا به تعویق انداخته شود، نتایج بهتر است و چنانچه لیزر ماکولا و فوتوکواگولیشن اسکاتر هم‌زمان انجام شوند، نتایج بدتر است و لذا توصیه شد که ابتدا لیزر ماکولا صورت گیرد و انجام فوتوکواگولیشن اسکاتر تا جذب ادم ماکولا به تعویق انداخته شود. در مطالعه قبلی DRS نیز نشان داده شده بود که بیماران دارای ادم ماکولا که برای آن‌ها PRP صورت گرفته بود؛ بعد از ۶ هفته پی‌گیری، دو برابر بیش‌تر از افراد بدون ادم ماکولا، احتمال از دست دادن دید داشتند و لذا نتیجه گرفته شده بود که انجام اولیه PRP، ادم ماکولا را تشدید می‌نماید و بنابراین توصیه شد که اگر احتمال پیدایش خون‌ریزی زجاجیه وجود ندارد، ابتدا ادم ماکولا درمان گردد و بعد PRP صورت گیرد.^{۶۵،۷۷} ولی برعکس نتایج فوق، در یک مطالعه گذشته‌نگر در مورد بیماران مبتلا به ادم ماکولا همراه با PDR پرخطر که به طور هم‌زمان لیزر ماکولا و PRP شده بودند، در مقایسه با بیمارانی که PDR پرخطر نداشتند و لذا PRP نشده بودند، نتایج تقریباً مساوی بود.^{۵۸} هرچند مطالعه آینده‌نگر و شاهداری در این زمینه وجود ندارد ولی به نظر می‌رسد انجام هم‌زمان لیزر ماکولا و PRP در برخی از بیماران لازم باشد.

درمان مجدد ادم ماکولا

در مطالعه ETDRS نشان داده شد که در ۴۰ درصد بیماران در طول یک سال، نیاز به درمان مجدد پیدا می‌شود و در عرض ۵ سال، ۷۵ درصد بیماران نیاز به لیزر مجدد پیدا می‌کنند.^{۵۷}

درمان کانونی

بیماران مبتلا به ادم کانونی ماکولا در صورت مشاهده CSME براساس تعریف ETDRS، ممکن است برای فوتوکواگولیشن کانونی در نظر گرفته شوند. ETDRS نشان داد که انجام لیزر کانونی و یا grid با استفاده از لیزر آرگون، خطر کاهش دید متوسط را کم و احتمال بهبود بینایی را بیش‌تر می‌کند و تنها باعث تغییرات خفیفی در میدان بینایی فرد می‌شود. بنابراین وجود یا عدم CSME، مهم‌ترین و تنها عامل مشخص‌کننده نیاز یا عدم نیاز به درمان می‌باشد.^۴

البته این که چه موقع در بیماران دچار CSME که دید خوبی دارند و علامت‌دار هم نیستند، درمان صورت می‌گیرد؛ هم‌چنان مورد بحث است. در این وضعیت، پزشک باید قضاوت نماید که آیا مرکز ماکولا گرفتار است یا به وسیله ادم در معرض تهدید است یا نه و خطرات تاخیر در انجام درمان را با عوارض درمان با لیزر، سبک- سنگین نماید. روش درمان ادم ماکولا در مطالعه ETDRS بسته به نوع ضایعه فرق دارد و سه نوع ضایعه قابل درمان ذکر گردیده‌اند: الف) نشت کانونی از میکروآنوریسم‌ها که حداقل ۳۰۰ میکرون از مرکز فووا فاصله داشته باشند، ب) نشت منتشر و ج) نواحی بی‌رگ (avascular) غیر از FAZ. همه ضایعات قابل درمان باید در محدوده ۲ قطر دیسک از مرکز فووا قرار داشته باشند.^۴

فوتوکواگولیشن کانونی ماکولا معمولاً با لیزر آرگون سبز و به صورت سرپایی و استفاده از بی‌حسی موضعی صورت می‌گیرد. به طور همگانی، درمان در دو چشم به طور مجزا و یک‌طرفه صورت می‌گیرد ولی در شرایط خاصی نظیر دوری راه و احتمال انجام مسافرت بیمار، می‌توان درمان دوطرفه را به طور هم‌زمان انجام داد. برای درمان، وجود یک آنژیوگرافی دقیق و جدید الزامی است که باید با استفاده از لنز تماسی (ترجیحاً Mainster مخصوص قطب خلفی) دارای بزرگ‌نمایی کافی و دید عمق (استریوسپس) مناسب صورت گیرد.^۵

در مطالعه ETDRS، هدف از درمان کانونی، بستن و انسداد نشت‌های مشاهده‌شده در آنژیوگرافی است. نشت‌های ناحیه فووا ابتدا با لیزر به طور سبک با اندازه ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرون درمان می‌شوند و هدف، ایجاد واکنش خفیف به رنگ خاکستری روشن می‌باشد. سپس انسداد نشت‌های کانونی با لیزر با اندازه ۵۰ تا ۱۰۰ میکرون تکمیل می‌گردد. زمان لیزر (exposure) برای نشت‌های داخل محدوده ۵۰۰ میکرونی از مرکز فووا باید ۰/۰۵

ویترکتومی به نظر می‌رسد با فراهم نمودن چسبندگی مجدد ماکولا بهتر تاثیر می‌نماید.^{۸۲و۸۰}

البته ممکن است در اغلب موارد، ترکیبی از مناظر ذکرشده فوق در OCT دیده شود.

درمان

درمان انسدادهای عروقی شبکیه اضافه‌شده بر رتینوپاتی دیابتی، مانند درمان انسدادهای عروقی به تنهایی است و هم‌چنین برای درمان ادم ماکولا در این حالت نیز توصیه‌های ETDRS به کار می‌رود.

چنانچه CRVO در زمینه رتینوپاتی دیابتی رخ دهد باید بیمار هر ۳ تا ۴ هفته از نظر پیدایش گلوکوم نورک‌سازی تا ۴ ماه پی‌گیری شود. درمان ادم ماکولای ناشی از این وضعیت نیز با لیزر به طریق grid و معمولاً بعد از ۴ تا ۶ ماه صورت می‌گیرد.^{۸۳و۴۴}

لیزر ماکولا

قبل از انجام لیزر ماکولا باید بیمار از نظر وضعیت عمومی کنترل شده باشد و هموگلوبین HbA_{1c} نیز از ۱۰ mg/dl کم‌تر و فشار خون دیاستولی نیز از ۱۰۰ mmHg کم‌تر باشد و نارسایی کلیه نیز وجود نداشته باشد. در غیر این صورت، بیمار باید برای رسیدن به این وضعیت، به متخصص داخلی ارجاع گردد و حدود ۳ ماه بعد برای ارزیابی مجدد ماکولا مراجعه نماید. به محض تشخیص ادم ماکولا به وسیله اسلیت‌لمپ و با استفاده از لنز ۷۸ یا ۹۰، باید محل دقیق افزایش ضخامت شبکیه نسبت به فووا و نیز وسعت این ناحیه به طور دقیق تعیین گردد و به وجود آگزودا و علایم استحالته کیستی (cystoid degeneration) هم توجه شود. انجام آنژیوگرافی با فلورسین کمک می‌کند تا ادم ماکولا را بتوان به انواع زیر تقسیم‌بندی نمود: ادم کانونی، ادم منتشر، ادم همراه با ایسکمی و یا ترکیبی از این انواع. عواملی که نشانگر پاسخ بد نسبت به انجام فوتوکواگولیشن می‌باشند عبارتند از: الف) ادم منتشر همراه با نشت منتشر فلورسین در آنژیوگرافی، ب) وجود ایسکمی ماکولا و نواحی بدون خون‌رسانی مویرگی پری‌فووا در آنژیوگرافی، ج) وجود آگزودای سخت در مرکز فووا و د) وجود استحالته کیستی.^{۸۴}

کار، ۲ تا ۳ ردیف نقطه لیزری (spot) ۱۰۰ میکرونی تا لبه ناحیه FAZ قرار داده می‌شود که فاصله نقاط لیزر از هم باید به اندازه یک نقطه لیزری باشد. در فاصله دورتر نیز تعدادی نقطه لیزری ۱۵۰ تا ۲۰۰ میکرونی با شدت کم‌تر و زمان ۰/۱ ثانیه بعد از نقطه‌های قبلی قرار داده می‌شود. به علاوه با نقطه‌های ۱۵۰ تا ۲۰۰ میکرونی به طور confluent، باید تمام نواحی نشت کانونی درمان شوند^{۳۳،۳۵،۳۶}.

عمل grid ممکن است از لبه FAZ در تمام جهات گسترش یابد و حتی ناحیه papillomacular bundle را نیز در برگیرد ولی باز تاکید می‌شود که درمان باید تنها نواحی دچار ازدیاد ضخامت و نواحی ایسکمیک را دربر گیرد و در مناطقی که شبکه طبیعی به نظر می‌رسد، نباید درمان صورت گیرد. ناحیه grid تا ناحیه PRP قبلی می‌تواند توسعه یابد. نکته مهم این که باید سعی شود نقاط لیزر شده، سوختگی شدید ایجاد نکنند و شدت لیزر خیلی سبک باشد و فقط اثر آن در لایه‌های خارجی شبکه قابل رویت گردد. قدرت متوسط لازم برای این کار، ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌وات است و تعداد متوسط نقطه‌های لیزری بین ۱۵۰ تا ۳۰۰ در هر جلسه درمان می‌باشد. در این‌جا نیز نظیر درمان کانونی، بیماران هر سه تا چهار ماه، معاینه می‌شوند و در صورت لزوم، لیزر تکمیلی grid اصلاح‌شده در مناطقی که ادم شبکه باقی‌مانده است انجام می‌شود^{۳۳،۳۵،۳۶}.

در موارد زیادی، ادم منتشر تمپورال به فووا همراه با نشت کانونی در ناحیه چوکستافووا مشاهده می‌گردد. در این موارد، نواحی نشت منتشر به روش grid همراه با درمان کانونی در ناحیه نزدیک فووا، درمان می‌گردند^{۳۳،۳۵،۳۶} (شکل ۸).

درمان ترکیبی

درمان‌های مختلفی برای بیماران مبتلا به PDR پرخطر (high risk PDR) هم‌زمان با CSME توضیح داده شده‌اند. در بیماران مبتلا به PDR خفیف، ابتدا درمان کانونی ماکولا با لیزر صورت می‌گیرد و به تدریج که PDR پیشرفت می‌کند، بعداً scatter PRP نیز انجام می‌شود^{۸۵}. این روش به این دلیل توصیه می‌شود که تا جایی که می‌توان از خطر تشدید ادم ماکولا در اثر لیزر PRP جلوگیری شود^{۸۶}؛ این ادم در اثر التهاب و یا تغییرات جریان خون بعد از PRP ایجاد می‌شود. به تازگی، فوتوکواگولیشن به

ثانیه باشد. قدرت لیزر نیز باید طوری تنظیم گردد که سبب سفید یا تیره شدن میکروآنوریزم گردد. در اولین جلسه درمان، همه نواحی نشت‌کننده کانونی در خارج از ناحیه ۵۰۰ میکرونی از مرکز ماکولا درمان می‌شوند. چنانچه نشت‌های کانونی در فاصله کم‌تر از ۵۰۰ میکرون از مرکز ماکولا مشاهده گردند، در صورتی درمان می‌شوند که دید بیمار ۲۰/۴۰ یا کم‌تر باشد و به علاوه با انجام لیزر، بقایای شبکه مویرگی اطراف فووا را از بین ببریم^{۸۵}.

بیماران باید هر ۳ تا ۴ ماه برای بررسی ازدیاد ضخامت شبکه و وجود CSME معاینه گردند. آنژیوگرافی با فلورسین نیز در صورت لزوم، برای تشخیص نواحی نشت کانونی و یا منتشر جدید و یا باقی‌مانده از قبل انجام شود. برای تعیین این که بیمار دوباره به درمان با لیزر احتیاج دارد یا خیر نیز باید مجموعه یافته‌ها در نظر گرفته شوند. همین روش، باید هر سه تا چهار ماه دوباره تکرار گردد تا مطمئن شویم همه نواحی نشت از میکروآنوریزم‌ها بسته شده‌اند^{۸۵}.

درمان ادم منتشر

برای درمان ادم منتشر از فوتوکواگولیشن grid اصلاح‌شده (modified) که ترکیبی از درمان کانونی و grid می‌باشد، استفاده می‌شود. درمان کانونی تنها، در این موارد جوابگو نمی‌باشد زیرا ادم منتشر ماکولا منجر به افزایش ضخامت شبکه در حد حداقل DD ۲ یا بیشتر گردیده است و در آنژیوگرافی با فلورسین نیز نواحی نشت مشخص و مجزایی مشاهده نمی‌گردند. معیارهای درمانی این‌گونه بیماران عبارتند از: (۱) دید اصلاح‌شده ۲۰/۲۰۰ یا بهتر و (۲) وسعت ایسکمی در آنژیوگرافی (juxtafoveal capillary nonperfusion) بیش از ۶ ساعت نباشد. در این‌جا نیز بیماران باید از نظر عمومی، کنترل‌شده باشند و درمان به طور سرپایی و یک‌طرفه یا دوطرفه با استفاده از بی‌حسی موضعی صورت می‌گیرد. برای انجام لیزر نیز یک آنژیوگرافی جدید لازم است و لنز تماسی Mainster، همان‌گونه که پیش از این توضیح داده شد، به کار می‌رود^{۳۳،۳۵،۳۶}.

فوتوکواگولیشن به روش grid اصلاح‌شده

از لیزر آرگون سبز و با اندازه‌های ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میکرون استفاده می‌شود که باید تمام نواحی دچار نشت منتشر و ایسکمیک مشاهده‌شده در آنژیوگرافی درمان گردند. برای این

لزوم، بررسی و صورت گیرد ولی در این روش باید توجه داشت که ادم ماکولا به علت تاخیر در درمان ممکن است تشدید یابد.^{۸۷}

عوارض جانبی لیزردرمانی

اغلب بیماران بعد از عمل فوتوکواگولیشن ماکولا دچار تاری دید می‌شوند که این مساله قبل از انجام لیزر باید به بیماران گوشزد شود. بعد از انجام لیزر ماکولا، به ویژه در نوع grid یا grid اصلاح‌شده، بیماران از وجود اسکوتوم پاراسترال شکایت دارند که این نیز با گذشت زمان، تاحدی بهبود می‌یابد. پیدایش این‌گونه اسکوتوم‌ها در فوتوکواگولیشن به روش grid، شایع‌تر از روش کانونی است زیرا در روش grid، نقاط لیزر شده به هم نزدیک‌ترند. به هر حال بیش‌تر بیماران با گذشت زمان، بهبود قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهند و به عبارت دیگر سازگار می‌شوند.^{۸۸} در مطالعه ETDRS، پیدایش اسکوتوم نسبت به نقاط هدف I-۲-e ایزوپتر، بین گروه درمان‌شده و گروه شاهد درمان‌نشده تفاوتی نشان نداد.^{۸۹}

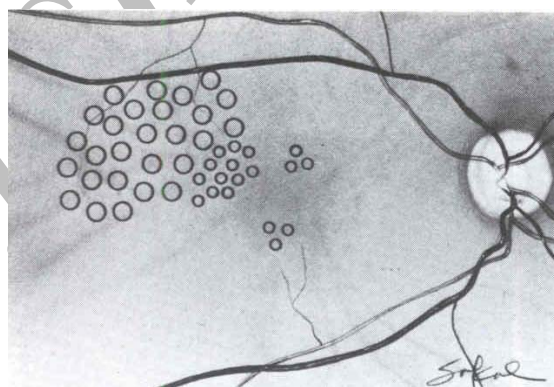
استفاده از لیزر با طول موج آبی- سبز نیز پیش از لیزر با طول موج سبز خالص، به لایه رشته‌های عصبی (NFL) صدمه می‌زند. به همین دلیل، استفاده از لیزر با طول موج سبز خالص ارجح است. زیرا احتمال پیدایش اسکوتوم کم‌تر و هم‌چنین امکان جذب نور آبی به وسیله رنگدانه زانتوفیل ماکولا نیز کم‌تر می‌باشد.^{۸۹}

گاهی نیز بیماران از نقص دید رنگی و حس تشخیص نقاط (hue discrimination) شکایت می‌کنند. باید توجه داشت که گاهی حس دید رنگ خوبی در بعضی از بیماران قبل از درمان نیز وجود نداشته است بنابراین بعد از انجام فوتوکواگولیشن ماکولا، این وضعیت تشدید می‌گردد.^{۹۰}

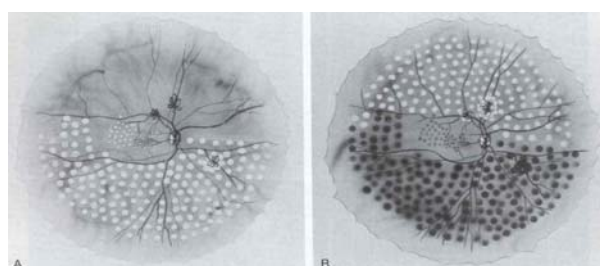
عارضه‌دار شدن درمان لیزری

(۱) فوتوکواگولیشن فووا: خطرناک‌ترین عارضه عمل لیزر ماکولا می‌باشد و هنگامی رخ می‌دهد که پزشک، حین لیزر، ناحیه مرکزی ماکولا را گم کند. برای اجتناب از این عارضه، بهتر است در چشم‌هایی که ادم شدید ماکولا دارند و به همین لحاظ ساختار کالبدشناختی ماکولا به هم خورده است، درمان در چند جلسه صورت گیرد.

روش grid اصلاح‌شده برای ادم ماکولا و scatter PRP هم‌زمان برای درمان بیماران مبتلا به CSME با نوع متوسط تا شدید PDR به کار می‌رود و نتایج نسبتاً خوبی نیز گزارش شده است (شکل ۹). درمان PRP معمولاً در ۲ تا ۴ جلسه صورت می‌گیرد. ادم ماکولا و PDR باید بعد از ۳ تا ۴ ماه، دوباره مورد ارزیابی بالینی قرار گیرند و هم‌چنین آنژیوگرافی نیز دوباره تکرار شود تا چنانچه به grid یا scatter PRP اضافی نیاز بود، برای بیمار انجام گردد.^{۸۷} در یک مطالعه به روش فوق، ادم ماکولا بعد از ۲ سال در ۹۳ درصد موارد و PDR نیز در ۸۶ درصد موارد بهبود یافته بود.^{۸۸}



شکل ۸- تصویر نمایشی درمان توام فوتوکواگولیشن grid اصلاح‌شده و کانونی در CSME



شکل ۹- درمان ترکیبی: لیزر grid اصلاح‌شده برای ادم منتشر ماکولا همراه با PRP برای PDR پرخطر؛ ابتدا grid اصلاح‌شده صورت می‌گیرد و پس از آن باید PRP انجام شود.

روش دیگر درمان در مقابل درمان ترکیبی این است که ابتدا PDR با روش scatter PRP درمان گردد و بعد از مشاهده بهبود در PDR، در ۳ تا ۴ ماه بعد، درمان برای ادم ماکولا در صورت

شایع‌ترین علت کاهش دید در نزد بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد و از طرف دیگر بعضی از مطالعات، میزان بروز آن را در عرض ۱۰ سال در نزد افراد دیابتی بین ۱۳/۹ درصد تا ۲۵/۴ درصد نشان داده‌اند و با توجه به این که ۴۲ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ در طول زندگی خود، ادم ماکولا را نشان خواهند داد؛ مساله ادم ماکولا یک مشکل بهداشت عمومی در تمام جوامع محسوب می‌شود که باعث از کارافتادگی و غیرمولد شدن زودرس افراد می‌گردد.^{۹۴}

همان‌گونه که در مباحث قبلی گفته شد، مطالعه ETDRS نشان داد که اگرچه ادم ماکولا در افراد مبتلا به دیابت ممکن است به طور خودبه‌خود نیز جذب شود ولی همین مطالعه نشان داد که در افراد مبتلا به ادم ماکولای دیابتی، چه با لیزر درمان شوند و چه درمان نشوند، کاهش پیش‌رونده بینایی به وجود خواهد آمد.^{۹۴}

مطالعه ETDRS نشان داد که لیزر ماکولا (MPC) سبب کاهش میزان بروز افت بینایی متوسط تا ۵۰ درصد می‌شود ولی با این حال فقط ۳ درصد بیماران در این مطالعه، بهبود بینایی در حد ۳ خط یا بیش‌تر را نشان دادند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که درمان لیزر سبب جلوگیری از کاهش بینایی می‌شود ولی تاثیر چندانی در بهبود بینایی ندارد. این‌گونه مسایل باعث شد تا پژوهشگران به فکر درمان‌های جایگزین دیگر بیفتند. از جمله این درمان‌های جدید، ویتراکتومی است که در سال ۱۹۹۲ اولین گزارش آن توسط دکتر Lewis ارائه گردید.^{۹۵}

حال باید دید چه شواهدی وجود دارد که نشان دهد زجاجیه در پیدایش و تشدید ادم ماکولا در بیماران دیابتی نقش دارد و چرا برداشتن آن ممکن است سودمند باشد:

الف) شیوع PVD ناکامل در بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی بیش از بیماران دیابتی بدون ادم ماکولا می‌باشد.^{۹۶}

ب) جداسازی زجاجیه از ماکولا ممکن است باعث جذب ادم ماکولا در افراد دیابتی شود.^{۹۷}

ج) چندین مطالعه تاکنون نشان داده‌اند که ویتراکتومی ممکن است در افرادی که ادم ماکولا همراه با کشش ناشی از ضخیم‌شدگی هیالوئید خلفی دارند موثر باشد.^{۹۸}

در بعضی مطالعات کوچک نشان داده شد که عمل ویتراکتومی حتی در افرادی که ادم ماکولا در آنها با

ادم نواحی نزدیک به فووا (جوکستافووا) تا زمانی که ادم ناحیه خارج از فووا (اکسترافووا) جذب نشده است، بهتر است درمان نشود زیرا با کم شدن ادم و مشخص‌تر شدن عناصر ساختمانی فووا، فرصت درمان مطمئن‌تری فراهم می‌آید.

در همه جلسات درمانی، نگاه دقیق به قطب خلفی و در نظر داشتن فووا برای اجتناب از این عارضه، الزامی است. به علاوه اگر از لنز Mainster استفاده می‌کنیم، چون تصویر معکوس است و چنانچه از لنز Goldman استفاده می‌کنیم، چون تصویر مستقیم است؛ باید نشانگرها در آنژیوگرام را که غالباً عروق می‌باشند و موقعیت آنها نسبت به فووا را در تمام لحظات در نظر داشته باشیم.

۲) پیدایش عروق نوساز زیر شبکه‌ای (SRNM): در

همه گزارش‌هایی که از این عارضه بعد از انجام لیزر کانونی برای درمان ادم ماکولای دیابتی منتشر شده‌اند، از لیزر آرگون با طول موج سبز یا آبی-سبز استفاده شده بود و اندازه نقطه لیزر نیز ۵۰ میکرون بوده است. وقتی نقطه لیزر تا این حد کوچک بشود، انرژی زیادی در این نقطه کوچک متمرکز می‌گردد و باعث پارگی لایه بروکس می‌شود. به طور کلی استفاده از لیزر با قدرت ۱۵۰ میلی‌وات و اندازه نقطه ۱۰۰ میکرونی برای کم کردن این عارضه توصیه شده است.^{۹۱}

۳) فیبروز زیر شبکه‌ای: استفاده از اندازه کوچک نقطه

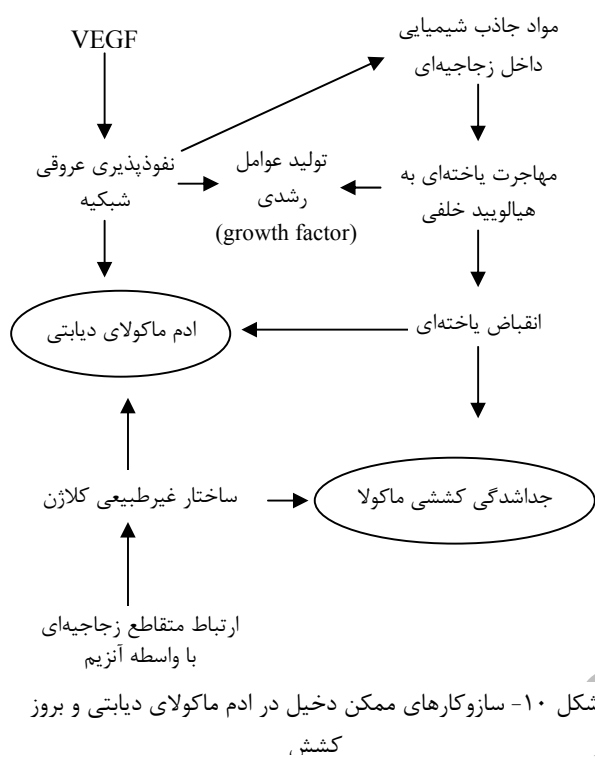
(۵۰ تا ۱۰۰ میکرونی) و قدرت زیاد لیزر منجر به پیدایش فیبروز زیر شبکه‌ای می‌گردد. لازم به یادآوری دوباره است که برای جلوگیری از این عارضه نیز باید قدرت لیزر کم باشد و اندازه نقطه نیز نباید کوچک باشد.^{۹۲}

۴) بزرگ شدن اسکار ناشی از فوتوکواگولیشن: بزرگ

شدن اسکار ناشی از فوتوکواگولیشن و آتروفی RPE در ۵ درصد بیماران که به خاطر ادم منتشر ماکولا به روش grid درمان شده بودند گزارش گردیده است که در بعضی نیز دید کاهش یافته بود ولی در برخی، دید خوب حفظ شده بود.^{۹۳}

درمان جراحی ادم ماکولای دیابتی

با توجه به این که ادم ماکولای دیابتی تقریباً باعث ایجاد ۷۵۰۰۰ مورد ابتلای جدید در هر سال در آمریکا می‌شود و



ضخیم‌شدگی هیالوئید خلفی و کشش همراه نباشد نیز سودمند می‌باشد^{۹۹-۱۰۲}.

البته تعداد بیماران در این‌گونه مطالعات، بسیار کم بوده و هیچ‌کدام نیز تصادفی نبوده‌اند. توجیه تاثیر سودمند ویتراکتومی ممکن است مربوط به این واقعیت می‌شد که با انجام ویتراکتومی، کلیه نیروهای کششی ناشی از هیالوئید خلفی که باعث جداشدگی خفیف ماکولا شده‌اند، آزاد می‌شوند و این جداشدگی خفیف که حتی با انجام افتالموسکوپی و معاینه بالینی نیز ممکن است قابل تشخیص نباشد؛ سرانجام بعد از ویتراکتومی منجر به دوباره چسبیدن ماکولا بشود و همین مساله، افزایش دید این‌گونه بیماران را نیز توجیه می‌نماید. به علاوه، این مساله در بعضی مطالعات با انجام OCT نیز نشان داده شده است^{۱۰۳}.

هنگامی که یک جداشدگی خفیف ماکولا در اثر کشش وجود داشته باشد، با انجام آنژیوگرافی با فلورسین ممکن است تجمع فلورسین را در ناحیه جداشده شبکه نئوروسنسوری که نمای مشخص نشت عمیق منتشر دیررس را نشان می‌دهد ملاحظه نماییم. بعد از انجام ویتراکتومی و چسبندگی مجدد و خودبه‌خود ماکولا، بهبود فعالیت بینایی را ملاحظه می‌نماییم و این مساله به وسیله OCT نیز به خوبی قابل نشان دادن است^{۱۰۳}. به طور خلاصه، شواهد موجود نشان می‌دهند که زجاجیه در پیدایش و تشدید ادم ماکولا نقش مهمی ایفا می‌نماید که چه از طریق مکانیکی و چه از طریق فیزیولوژیک، در مجموع باعث افزایش نفوذپذیری عروقی از طریق ایجاد VEGF می‌گردد (شکل ۱۰).

در هر حال، به طور عملی در برخورد با این‌گونه بیماران باید ابتدا برای بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی، OCT انجام شود و عمل ویتراکتومی در افرادی مدنظر قرار گیرد که علاوه بر ازدیاد ضخامت شبکه، جداشدگی خفیف ماکولا نیز داشته باشند. البته باید در نظر داشت که تاثیر ویتراکتومی نیز هنوز در هیچ مطالعه تصادفی‌شده‌ای به اثبات نرسیده است و لذا در بیمارانی که فقط CSME دارند و هیچ‌گونه شواهدی از کشش هیالوئیدی خلفی ندارند؛ هنوز باید نتایج و دستورات ارایه‌شده در مطالعه ETDRS، راهنمای عمل باشد.

درمان دارویی

درمان دارویی ادم ماکولای دیابتی با موفقیت همراه نبوده است و همان داروهایی که در برقراری تعادل مایعات موثرند در اینجا نیز به کار برده شدند تا بلکه از تجمع مایعات داخل یاخته‌ای جلوگیری نمایند. به عنوان مثال، داروهای مدر و عوامل هیپراسمزی، فقط اثری موقت را نشان می‌دهند. درمان با استازولامید خوراکی در درمان ادم‌های مقاوم، نسبت به درمان با لیزر نیز خیلی موثر واقع نگردید. به علاوه در برخی، عوارض دارویی نیز به مشکلات بیمار اضافه شد. اگرچه سازوکار اثر استازولامید روشن نیست ولی به نظر می‌رسد بر روی ایزوآنزیم‌های کربنیک آنهیدراز در RPE اثر می‌نماید و باعث بهبود عمل پمپ RPE می‌گردد^{۱۰۴}.

استفاه از کلسیم دوسیلیات که نفوذپذیری مویرگی را کاهش می‌دهد نیز در درمان ادم ماکولای ناشی از دیابت موثر نبوده است^{۱۰۵}. اصلاح کم‌خونی بیماران و دادن اریتروپویتین نیز ممکن است تا حدی هیپوکسی بافتی را بهتر نماید، چون کم‌خونی باعث تشدید هیپوکسی ناشی از دیابت می‌گردد^{۱۰۶}.

دارد. به علاوه، β -PKC در فعال کردن VEGF که خود واسطه مهم ایجاد عروق نوساز است، دخالت دارد.

دو مهارکننده PKC هم‌اکنون به طور تجربی تحت مطالعه می‌باشد. یکی LY۳۳۳۵۳۱ که متوقف‌کننده β -PKC می‌باشد و دومی PKC۴۱۲ که مهارکننده ایزوفرم‌های مختلف PKC از قبیل α ، β و γ می‌باشد. مهارکننده‌های PKC ممکن است در جلوگیری از رتینوپاتی دیابتی و هم‌ادم ماکولا ناشی از آن تاثیر زیادی داشته باشند.

۳) مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز و AGE: افزایش گلوکز خون سبب افزایش فعالیت احیای آلدوزی و ساخته شدن سوربیتول می‌شود که آن هم سبب آسیب اسمزی به بافت‌های عروقی می‌گردد. نتیجه مطالعات مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز تاکنون ناامیدکننده بوده‌اند^{۱۱۰}. از طرف دیگر، افزایش گلوکز خون سبب اتصال گلوکز به پروتئین‌ها می‌گردد که سبب تشکیل AGE می‌شود. استفاده از موادی از قبیل آمینوگوانیدین که مانع تشکیل AGE بشوند ممکن است از پیدایش تغییرات عروقی دیابت (کاهش پری‌سیت) نیز جلوگیری نمایند ولی عارضه مهم این داروها، کم‌خونی است^{۱۱۱}.

۴) تزریق داخل زجاجیه‌ای استروئیدها: بنا به تعریف، التهاب مزمن زمانی اطلاق می‌گردد که از نظر زمانی، التهاب طولانی و فعال باشد و به علاوه همراه با پدیده تخریب بافتی و ترمیم بافتی باشد که هم‌زمان اتفاق می‌افتد. در بیماری دیابت نیز اتفاقات مذکور مشاهده می‌شوند و بنابراین، دیابت یک بیماری التهابی مزمن نیز محسوب می‌گردد. علاوه بر منظره بالینی و افتالموسکوپی، پدیده‌های لوکوسیتوز، فعال شدن مولکول‌های چسبندگی، تنظیم افزایشی پروستاگلین (Prostacyclin up-regulation) و پیدایش VEGF که همگی سبب پدیده آپوپتوز در بافت‌های عصبی می‌شوند نیز در بیماری دیابت مشهودند. جالب است که در گذشته به یافته‌های رتینوپاتی دیابتی، فقط رتینیت دیابتی گفته می‌شد که به نظر می‌رسد امروزه نیز تعبیر بامسمایی می‌باشد^{۱۱۲، ۱۱۳}.

به دلایل فوق و با در نظر گرفتن شباهت‌های ادم بافتی شبکه در بیماری دیابت و یوویت؛ پژوهشگران تصمیم به مصرف استروئید برای درمان رتینوپاتی دیابتی و به ویژه ادم ماکولای ناشی از آن گرفتند. به همین منظور، استفاده از

هیپرگلیسمی در دیابت موجب تغییرات بیوشیمیایی در بافت‌های عروقی می‌شود که عبارتند از^{۱۰۷}: (۱) تولید انواع رادیکال‌های آزاد و ROS (reactive oxygen species)، (۲) فعال شدن مسیر پروتیین‌کیناز - C، (۳) افزایش جریان از طریق مسیر آلدوز - ردوکتاز و (۴) پیدایش AGEs (advanced glycosylation end-products).

مطالعات تجربی نشان دادند که توقف هر یک از مسیرهای گفته‌شده در بافت شبکه ممکن است مانع پیدایش ضایعات رتینوپاتی از قبیل از بین رفتن پری‌سیت‌ها و پیدایش میکروآنوریزم و تغییرات همودینامیک و تشکیل عروق نوساز گردد و بسیاری از این داروها هنوز در مرحله تحقیق و تجربه هستند:

۱) ضد اکسیدان‌ها: نظیر ویتامین E که با جلوگیری از تاثیر رادیکال‌های آزاد اکسیژن ممکن است مانع از اختلال کارکرد عروقی در دیابت شود و باعث بهبود جریان خون گردد. البته هنوز میزان موثر آن‌ها مشخص نشده است و تحت بررسی می‌باشند^{۱۰۸}.

۲) مهارکننده‌های پروتیین‌کیناز - C: با توجه به این که هیپرگلیسمی سبب افزایش دی‌آسیل‌گلیسرول می‌شود و آن هم سبب افزایش فعالیت PKC می‌گردد و با توجه به نقش PKC در انتقال سیگنال و تاثیر بر نسبت VEGF به VPF، که این نسبت نیز در ایجاد پیدایش عروق نوساز و تشدید ادم ماکولا دخالت دارد و هم‌چنین با توجه به تاثیر PKC بر جریان خون نظیر آنچه در دیابت اتفاق می‌افتد، پژوهشگران در حال بررسی نتایج تجویز ایزومر بتای مهارکننده‌های PKC می‌باشند که ممکن است بتوانند سبب کاهش ادم ماکولا در اثر کاهش نفوذپذیری عروقی ناشی از PKC بشوند.

شواهد زیادی مبنی بر تاثیر هیپرگلیسمی در ایجاد اختلالات عروقی وجود دارد. افزایش فعالیت PKC باعث افزایش پروتیین‌هایی نظیر کلاژن و فیبرونکتین و بعضی از عناصر واسطه از قبیل آندوتلین می‌شود. تاثیر همه این‌ها به صورت افزایش ضخامت غشای پایه و تغییرات نفوذپذیری عروقی و جریان خون نشان داده می‌شوند. تاکنون از دیاد فعالیت انواع مختلفی از PKC از قبیل (آلفا، بتا-۱، بتا-۲ و E) در دیابت گزارش شده است ولی به نظر می‌رسد که افزایش فعالیت ایزومر بتا-۲ بیش‌ترین اثر را

صورت گیرد. از عوارض دیگر این تزریقات نظیر سایر تزریقات؛ جاشدگی شبکیه، صدمه به عدسی (آب‌مروراید) و خون‌ریزی کوروئید و زجاجیه می‌باشد.

نظر به این که استروئید قادر به مهار VEGF و دیگر سیتوکین‌های موثر در PDR می‌باشد، برخی بررسی‌های ابتدایی نشان داده‌اند که ادم ماکولا را نیز در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد.^{۱۱۴}

۵) پمپ تزریق انسولین: استفاده از این وسیله باعث کنترل بهتر قند خون می‌شود و هم‌چنین ممکن است سبب بهبود رتینوپاتی دیابتی نیز بشود.^{۱۱۵}

۶) پیوند یاخته‌های جزیره‌ای لوزالمعده: هدف این است که بتوان یاخته‌های تولیدکننده انسولین را در دیابت نوع ۱ جایگزین یاخته‌های غیرفعال نمود و در واقع نیاز به مصرف انسولین خارجی برطرف گردد ولی هنوز این روش محدودیت‌های فراوانی دارد؛ از قبیل مشکل روش کار و تهیه بافت پانکراس دهنده، هم‌چنین نیاز به مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و عوارض آن‌ها را نیز به همراه دارد.^{۱۱۶}

۷) داروهای دیگری که ممکن است در کاهش ادم ماکولا و رتینوپاتی دیابتی دخالت داشته باشند: هورمون رشد حین بلوغ باعث افزایش فعالیت رتینوپاتی می‌گردد و برعکس افراد مبتلا به کم‌کاری هیپوفیز، دچار رتینوپاتی نمی‌گردند. لذا مساله استفاده از عوامل متوقف‌کننده هورمون رشد و آنالوگ‌های سوماتواستاتین، برای درمان PDR پیش‌رفته مطرح گردید. هر چند شاید مصرف این عوامل، پیش از پیدایش تغییرات پرولیفراتیو، موثرتر باشد.^{۱۱۷}

مصرف اوکتروتید (octreotide) [آنالوگ سوماتواستاتین] نیز باعث کاهش نیاز به لیزر در بعضی از بیماران گردیده است.^{۱۱۷}

اصلاح برنامه غذایی بیماران با هدف کاهش چربی سرم و لیپوپروتئین‌ها، باعث کاهش تجمع لیپید در ماکولا می‌شود ولی در هیچ‌کدام از مطالعات، افزایش دید بیماران مشاهده نشد. به هر حال در بیماران دیابتی توصیه می‌شود که HbA_{1c} (هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی، هیپرتنشن، HbA_{1c}، هیپوآلبومینی و heart failure) به شدت کنترل گردد تا از آن طریق، ادم ماکولا نیز تا حدود زیادی کنترل گردد.

ترکیبات استروئیدی نظیر فلوسینولون به صورت vitasert که دارو را به آهستگی طی سه سال داخل زجاجیه آزاد می‌کند و محتوی ۰/۶ میلی‌گرم فلوسینولون استونید می‌باشد در حال بررسی است و تریامسینولون استنویید که به صورت تزریقات پری‌اکولار (۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم) و یا به صورت تزریق داخل زجاجیه‌ای به میزان ۴ میلی‌گرم مصرف می‌گردد، به تازگی نتایج خوبی در بعضی مطالعات نشان داده است. به علاوه، مرحله سوم مطالعه بالینی فلوسینولون استنویید که به صورت آهسته‌رهش در داخل زجاجیه مصرف می‌شود، در حال انجام است.^{۱۱۳ و ۱۱۲}

سازوکار اثر استروئیدها را قابلیت آن‌ها در افزایش پروتئین‌های ایجادکننده اتصالات سخت (نظیر zonula occludence و آندوتلیوم عروق) می‌دانند و لذا سبب کاهش نشت عروقی می‌گردند. هم‌چنین استروئیدها مانع فعال شدن لوکوسیت‌ها و VEGF نیز می‌شوند و لذا خاصیت آنژیواستاتیک نیز دارند.^{۱۱}

با توجه به باب شدن تزریقات داخل زجاجیه‌ای ترکیبات دیراثر استروئید نظیر تریامسینولون استنویید، باید به عوارض آن‌ها توجه داشت؛ از جمله پیدایش علائمی شبیه آندوفتالمیت بعد از تزریق آن‌ها که به آن آندوفتالمیت کاذب می‌گویند.^{۱۱} به نظر بعضی، ممکن است یک واکنش ایدیوسنکرازی نسبت به ناخالصی‌ها و یا مواد نگه‌دارنده همراه آن‌ها وجود داشته باشد و یک مورد نیز عفونت واقعی بعد از تزریق آن‌ها با یک ارگانیسیم ناشنا (Mycobacterium chelonae) روی داده است (مطالعه منتشر نشده، ارائه شده در آکادمی چشم‌پزشکی آمریکا، اورلاندو، ۲۰۰۲). از عوارض شایع دیگر تزریقات داخل چشمی تریامسینولون، افزایش فشار داخل چشمی است که در ۳۰ درصد موارد اتفاق می‌افتد و لذا بیماران باید تا سه ماه بعد از عمل (زمان تقریبی که تریامسینولون داخل چشم می‌ماند) از نظر فشار چشم کنترل شوند و توصیه می‌شود که بلافاصله بعد از تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون، A/C tap صورت گیرد و فشار چشم در حد ۶ میلی‌متر جیوه نگاه داشته شود. از دیگر عوارض این تزریقات که بیماران را شاکی می‌سازد، پیدایش فلوتر است که علت آن همان تزریق سوسپانسیون‌های سفیدرنگ می‌باشد که تا ۲ ماه داخل چشم باقی می‌ماند. برای کاهش این شکایت بیماران، توصیه می‌شود تزریق در ربع‌های تحتانی

(ماکولا) می‌گردد. در مرحله پرولیفراتیو نیز پیدایش عروق نوساز و گلیوز، از مشخصات جاری در این مرحله می‌باشند.

مباحث قبلی نشان می‌دهند که به طور خلاصه در رتینوپاتی دیابتی در مرحله غیرلیفراتیو، اتساع عروقی و افزایش جریان خون و بالاخره افزایش نفوذپذیری عروقی منجر به ادم شبکیه

منابع

- 1- Ferris FL III, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28(suppl):452.
- 2- Conway MD, Olk RJ. Diabetic maculopathies: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin N Am* 1993;6:213-230.
- 3- Patz A, Smith RE. The ETDRS and Diabetes 2000 (Guest Editorial). *Ophthalmology* 1991;98(suppl):739.
- 4- 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.
- 5- 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.
- 6- Olk RJ. Diabetic retinopathy. In: Yannuzzi LA (ed): Laser Photocoagulation of the macula. Philadelphia: JB Lippincott; 1989:67.
- 7- McMeel JW, Trempe CL, Franks EB. Diabetic maculopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83:476.
- 8- Chase HP, Garg SK, Jackson WE, et al. Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1990;97:155.
- 9- Garsia CA, Ruiz RS. Ocular complications of diabetes. Ciba-Geig clinically symposia, 1992;Vol. 44, No. 1.
- 10- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864.
- 11- 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.
- 12- Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated mechanism that reduces the activation of caspase. *J Biol Chem* 2001;276:32814-32821.
- 13- Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M. Diabetes reduces glutamine oxidation and glutamine synthesis in the retina. The Penn State Retina Research Group. *Exp Eye Res* 2000;70:723-730.
- 14- Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl.2):S270-S277.
- 15- Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy: a 1990 update. *Ophthalmology* 1991;98:586.
- 16- Rubinstein K, Myska V. Pathogenesis and treatment of diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1974;58:76.
- 17- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular pattern IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366.
- 18- Yamashita T, Becker B. The basement membrane in the human diabetic eye. *Diabetes* 1961;10:1 67.
- 19- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complication. *N Engl J Med* 1988;38:1315.
- 20- Cunha-Vaz JG. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1978;62:351.
- 21- Feke GT, Yoshida A, Green GJ, et al. Retinal circulatory changes during the natural history of diabetes. In: Scientific Program and Abstracts of the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Sarasota, FL, 1983. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(suppl):14.
- 22- Ernest TJ, Goldstik TK, Engerman RL. Hyperglycemia impairs retinal oxygen autoregulation in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:985.
- 23- Tilton RG, Hoffman PL, Kilo C, et al. Pericyte degeneration and basement membrane thickening in skeletal muscle capillaries of human diabetics. *Diabetes* 1981;30:326.

- 24- Buzney SM, Massicotte SJ, Hetu N, et al. Retinal vascular endothelial cells and pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:470.
- 25- Grimes PA, Laties AM. Early morphological alteration of the pigment epithelium in streptozotocin-induced diabetes. Increased surface area of the basal cell membrane. *Exp Eye Res* 1980;30:631.
- 26- Heckenlivery JR, Abrams GW, Chung EL, et al. Basic and clinical science course 1992-1993. Section 11. Retina and Vitreous, American Academy of Ophthalmology. San Francisco: 1992.
- 27- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753.
- 28- 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.
- 29- Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992;114:448.
- 30- Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, et al. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1831.
- 31- Bresnick GH. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:989.
- 32- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464.
- 33- Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986;93:938.
- 34- Olk RJ. Argon green vs. krypton red modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema. A preliminary report. In: Gitter K, Schatz H, Yannuzzi LA, et al (eds). Laser photocoagulation of retinal disease. San Francisco: Pacific Medical Press;1988:75.
- 35- Olk RJ. Diabetic macular edema. In: Deutsch TA (ed). Ophthalmic Clinical Debates. Chicago: Yearbook Medical Publishers;1988.
- 36- Olk RJ. Diabetic macular edema. In: Bradbury MD (ed). Ophthalmic Laser Therapy. New York: MaryAnn Liebert;1988.
- 37- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301.
- 38- Gitter KA, Schatz H, Yannuzzi LA. Diabetic retinopathy. In: Yannuzzi LA, Gitter KA, Schatz H (eds). The macula. A comprehensive text and atlas. Baltimore: Williams & Wilkins 1979:83.
- 39- Schatz H, Patz A. Cystoid maculopathy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1976;94:761.
- 40- Kaback MB, Tanenbaum HL. The macula in diabetes. *Can J Ophthalmol* 1974;9:202.
- 41- Olk RJ, Lee CM. Diabetic retinopathy: practical management considerations. Philadelphia: JB Lippincott; 1993, in press.
- 42- Jaffe GJ, Burton TC. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy following cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1988;106:745.
- 43- Pollack A, Dotan S, Oliver M. Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1991;75:2.
- 44- Gutman FA, Zegarra H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol* 1984;28:462.
- 45- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
- 46- Diabetes Control and Complications Trial Research. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-661.
- 47- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial [published erratum appears in Arch Ophthalmol 1998;116:1469]. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-886.
- 48- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- 49- 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.
- 50- ETDRS Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of

- diabetic retinopathy: ETDRS Report Number 13. *Ophthalmology* 1991;98:834-840.
- 51- The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study design: ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991;98:741-756.
- 52- ETDRS 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.
- 53- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
- 54- ETDRS Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photograph -an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
- 55- ETDRS Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-822.
- 56- ETDRS Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98:823-833.
- 57- 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.
- 58- Browning DJ. Diabetic macular edema: a critical review of the early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) series and subsequent studies. *Comp Ophthalmol Update* 2000;1:69-83.
- 59- Chew EY, Mein ML, Ferris FL 3rd, 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.
- 60- Klein BE, Klein R, Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger-onset diabetes of long duration? *Am J Ophthalmol* 1999;128:652-654.
- 61- 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;98:261-265.
- 62- Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, Scott AQ. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;104:466-472.
- 63- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term Usual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
- 64- Margo CE. The placebo effect. *Surv Ophthalmol* 1999;44:31-44.
- 65- 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.
- 66- Browning DJ, Antoszky AN. The effect of the surgeon and the laser wavelength on the response to focal photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:243-248.
- 67- Akduman L, Olk RJ. Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;104:1433-1441
- 68- Karacorlu S, Burumcek E, Karacorlu M, Arslan O. Treatment of diabetic macular edema: a comparison between argon and dye lasers. *Ann Ophthalmol* 1993;25:138-141.
- 69- Khairallah M, Brahim R, AHagui NI, Chachia N. Comparative effects of argon green and krypton red laser photocoagulation for patients with diabetic exudative maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:319-322.
- 70- Olk RJ, Wallow IH, Poulsen GH. Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990;97:1101-1112; discussion 1112-3.
- 71- Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM. Diode laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 1995;79:318-321.
- 72- Chew EY, Benson WE, Remaley NA, et al. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 25. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1600-1606.
- 73- Jaffe GJ, Burton TC. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy following cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1988;106:745-749.
- 74- Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after

- cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-668.
- 75- Bressler NM, Bressler SB. Exacerbation of diabetic macular edema after cataract surgery. *Wilmer Retina Update* 1996;2:70-85.
- 76- Jaffe CJ, Burton TC, Kuhn F, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation [see comments]. *Am J Ophthalmol* 1992;114:448-456.
- 77- ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report No. 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-272.
- 78- Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:50-54.
- 79- Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000;129:487-494.
- 80- 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.
- 81- Kaiser P, Riemann C, Sears J, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44-49.
- 82- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamens PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:40S-413.
- 83- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271.
- 84- Cantrill HL. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int Ophthalmol Clin* 1984;24:13.
- 85- Ferris FL III, Podgor MJ, Davis MD, et al. Macular edema in diabetic retinopathy study patients. Diabetic retinopathy study report number 12. *Ophthalmology* 1987;94:754.
- 86- McDonald RH, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5.
- 87- Olk RJ. Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990;97:1101.
- 88- Lee CM, Olk RJ. Combined macular and panretinal photocoagulation for diffuse diabetic macular edema and proliferative retinopathy. In The Scientific Program and Abstract the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology. Anaheim, CA, 1991. *Ophthalmology* 1991;98 (suppl):163.
- 89- Peyman GA, Conway MD, House B. Transpupillary CW-Yag coagulation: a comparison with argon and krypton red lasers. *Ophthalmology* 1983;90:992.
- 90- Striph GG, Hart WM, Olk RH. Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema: the effect on the central visual field. *Ophthalmology* 1988;95:1673.
- 91- Varley MR, Frank E, Purnell EW. Subretinal neovascularization after focal argon laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:567.
- 92- Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992;113:513.
- 93- Schätz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1549.
- 94- Javitt JC, Canner JK, Sommer A. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology* 1989;96:255-264.
- 95- 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.
- 96- Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:1335-1339.
- 97- 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 11 diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473-478.
- 98- Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:123-125.
- 99- Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-260.
- 100- 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.
- 101- Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Attached posterior hyaloid membrane and the pathogenesis of honeycombed cystoid macular

- edema in patients with diabetes. *Am J Ophthalmol* 1999;127:478-479.
- 102- Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000;129:487-494.
- 103- Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment secondary to posterior hyaloidal traction is the cause of syndrome: diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2000.
- 104- 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.
- 105- Stamper RL, Smith ME, Aronson SB, et al. The effect of calcium dobesilate on nonproliferative diabetic retinopathy: a controlled study. *Ophthalmology* 1978;85:594.
- 106- Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-252.
- 107- Fong DS. Changing times for the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2002;47(suppl):S238-S245.
- 108- Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, 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.
- 109- Aiello LP. The potential role of PKC B in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002;47(suppl):S263-S269.
- 110- Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-144.
- 111- Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 2001;27:535-542.
- 112- Estafanous MFG, Kaiser PK, Bowen A. Posterior sub-tenons Kenalog injections in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S115.
- 113- Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-427.
- 114- 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.
- 115- Puklin JE, Tamborlane WV, Felig P, Genel M, Sherwin RS. Influence of long-term insulin infusion pump treatment of type 1 diabetes on diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:735-747.
- 116- Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, et al. Islet transplantation in seven patients with type-1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-238.