

مروری بر درمان‌های دارویی ادم سیستوئید ماکولای سودوفیکیک

***دکتر مهدی مدرس زاده:** استاد و متخصص چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*مؤلف مسئول) mmodarres51@yahoo.com
دکتر رضا صعودی: دستیار چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. rezasoudi@yahoo.com
دکتر شیما حتم خانی: دستیار داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. hatamkhani@razi.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۱/۲۶ تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: هدف این مطالعه مروری بر درمان‌های دارویی ادم سیستوئید ماکولای سودوفیکیک بود.
روش کار: این بررسی، مروری سیستماتیک بر روش‌های درمانی پذیرفته شده در ادم سیستوئید ماکولای سودوفیکیک (Pseudophakic Cystoid Macular Edema: PCME) است. پارامترهای سنجش شامل حدت بینایی و اندازه گیری ضخامت مرکز شبکیه (ماکولا) توسط توموگرافی کوهرنس نوری (Optical Coherence Tomography: OCT) می‌باشند. جستجوی اینترنتی در pubmed و با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی Pseudophakic cystoids macular edema و Treatment و Cataract surgery و Vascular Endothelial Growth Factor و Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs و Optical Coherence Tomography و Vitrectomy انجام و از مقالات انگلیسی به دست آمده استفاده گردید.

یافته‌ها: داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs -NSAIDs) موضعی جدیدی جهت درمان PCME عرضه شده‌اند و استفاده از برخی از آن‌ها با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده است. تحقیقات در زمینه استفاده از داروهای مختلف و نیز روش‌های مختلف تجویز داروها از جمله تزریق داخل زجاجیه‌ای کورتیکواستروئیدها، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و داروهای ضد فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) ادامه دارد. روش‌های جراحی در درمان بیماران مزمن و مقاوم به درمان شامل ویتربولیز قدامی با لیزر Nd:YAG و ویتراکتومی از طریق پارس پلانا می‌باشند.

کلیدواژه‌ها: ادم سیستوئید ماکولای سودوفیکیک، درمان‌های دارویی.

مقدمه

حساس‌ترین راه تشخیص CME می‌باشد و آنژیوگرافی و معاینه بالینی به ترتیب از حساسیت کمتری برخوردار می‌باشند (۳٪).
 میزان بروز CME آنژیوگرافیک پس از جراحی کاتاراکت به روش داخل کپسولی، بسیار بیشتر از روش خارج کپسولی می‌باشد (۶۰٪ در برابر ۲۰٪) (۵و۴). در گذشته که OCT در دسترس نبود، بیمارانی که حدت بینایی در حد ۲۰/۴۰ یا کمتر و علائم کلاسیک CME را در معاینه داشتند، به عنوان CME بالینی تعریف می‌شدند (۵و۴). CME بالینی در درصد کوچکی (۳٪) از جراحی‌های کاتاراکت دیده می‌شود و شیوع آن از CME آنژیوگرافیک و توموگرافیک (۴۱٪) بسیار کمتر است (۷).

ادم سیستوئید ماکولا (Cystoid Macular Edema-CME) یکی از علل شایع کاهش بینایی پس از جراحی کاتاراکت می‌باشد (۱-۳). علی‌رغم پیشرفت‌هایی چون برش‌های جراحی کوچک و تکنیک‌های نوین فیکوآمولسیفیکاسیون در حیطه جراحی کاتاراکت، این اختلال هنوز به طور شایع و حتی در جراحی‌های بدون عارضه دیده می‌شود. سه راه برای توصیف وجود یا عدم وجود CME وجود دارد: بررسی آنژیوگرافیک، معاینه بالینی و وجود ادم شبکیه یا افزایش ضخامت و حجم آن با اندازه‌گیری توسط OCT.
 میزان بروز CME بسته به روش به کاررفته جهت بررسی آن متفاوت می‌باشد. OCT

PCME کاملاً محسوس است و در حال حاضر هیچ رویکرد استاندارد جهت درمان PCME مزمن وجود ندارد. در این مطالعه سعی گردیده تا مروری بر روش‌های دارویی و جراحی با تاکید بر درمان موارد مزمن PCME بالینی (و نه آنژیوگرافیک) صورت گیرد.

روش بررسی

این مطالعه، مروری سیستماتیک و مبتنی بر شواهد است. روش‌های مختلف درمان PCME مورد بررسی قرار گرفته‌اند. پارامترهای اصلی سنجش شامل حدت بینایی و اندازه‌گیری ضخامت مرکز ماکولا (Central Macular Thickness: CMT) توسط OCT می‌باشند. جستجوی اینترنتی در pubmed و با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی pseudophakic cystoids macular edema و treatment و cataract surgery و Vascular Endothelial Growth Factor و Anti-inflammatory Drugs و Nonsteroidal Optical Coherence Tomography انجام vitrectomy و از ۱۸۹ مقاله انگلیسی به دست آمده، استفاده گردید.

یافته‌ها

نقش OCT: PCME در OCT به صورت افزایش ضخامت و حجم فووه آ (مرکز ماکولا)، اغلب همراه با تشکیل کیست داخل شبکیه بروز می‌کند و می‌تواند با کاهش بینایی همراه باشد. پیدایش OCT انقلابی در درمان بسیاری از مشکلات چشمی ایجاد کرده است که یکی از مهم‌ترین آن‌ها CME می‌باشد. در نسل جدید OCT که Spectral – Domain OCT نامیده می‌شود، سرعت جمع آوری داده‌ها و نیز وضوح تصاویر افزایش یافته است. انواع قدیمی‌تر OCT (Time – Domain OCT) قادر به انجام چهارصد A-Scan در ثانیه بودند، در حالی که نسل جدید OCT سرعتی در حدود چهل هزار A-Scan در ثانیه دارد. همچنین نوع Spectral – Domain ارزش فراوانی در کمی‌سازی پاسخ بیمار به درمان دارد.

سیر طبیعی CME به صورت بهبودی خود به خودی حتی بدون درمان است (۶ و ۵). در صورت عارضه دار شدن جراحی (پارگی کپسول خلفی عدسی، خروج زجاجیه از محل برش جراحی و یا آسیب به عنبیه) (۸)، ابتلای بیمار به دیابت (۹) و یا یووئیت قبلی (۱۰)، میزان بروز PCME بیشتر می‌شود.

اکثر بیماران مبتلا به PCME (تا ۸۰٪) در عرض ۳ تا ۱۲ ماه پس از جراحی، دیدشان خود به خود بهبود می‌یابد (۱۱). فقط در گروه کوچکی از این بیماران، PCME نیاز به درمان دارد و در تعداد کمتری از آنان، بیماری به درمان مقاوم است.

گرچه پاتوژنز PCME کاملاً مشخص نیست، علل زیادی از جمله التهاب به همراه آزاد شدن مدیاتورهایی چون پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها، ناپایداری عروقی (۴-۲ و ۱۵-۱۲)، کشش زجاجیه روی ماکولا (۴، ۲، ۱۲، ۲۰-۱۶)، هایپوتونی چشم (۴، ۲، ۲۲) و آسیب ناشی از اشعه ماوراءبنفش (۴، ۲۳، ۲۴) مطرح شده و بر مبنای هر یک درمان یا درمان‌هایی پیشنهاد شده است.

با وجود این از زمان توصیف این بیماری در سال ۱۹۵۳، تغییرات کمی در تشخیص، پیشگیری و درمان PCME ایجاد شده است. در حال حاضر سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) هیچ دارویی را برای درمان PCME تایید نکرده است.

پیشرفت‌های جدید شامل استفاده از OCT به جای فلورسئین آنژیوگرافی به عنوان روش اصلی برای تشخیص و پایش بیماری و نیز استفاده از NSAIDهای جدید که در برخی مطالعات اثرات امیدوارکننده‌ای در درمان PCME داشته‌اند، می‌باشد. علاوه بر کورتیکواستروئیدها، NSAIDها و مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز، داروهای جدید Anti-VEGF مورد توجه قرار گرفته‌اند. این داروها به روش موضعی، تزریق اطراف چشم و تزریق داخل زجاجیه به کار می‌روند. در موارد مزمن و مقاوم به درمان، می‌توان از روش‌های جراحی مانند ویتربولیز قدامی با لیزر Nd:YAG و ویتراکتومی از طریق پارس پلانا استفاده نمود.

با این حال فقدان کارآزمایی‌های بالینی دوسویه کور و کنترل شده در زمینه روش‌های درمان

پس از قطع دارو، بسیاری از پزشکان استفاده از NSAIDهای موضعی را بر کورتیکواستروئیدها ترجیح می دهند.

نقش NSAIDها در پیشگیری از PCME این داروها در صورت تجویز موضعی در مقایسه با تجویز سیستمیک، غلظت بیشتری در مایع زلالیه ایجاد می کنند. در دهه ۱۹۷۰ ایندومتاسین سیستمیک به عنوان یکی از درمان های بالقوه PCME معرفی گردید ولی اثربخشی مطلوبی نداشت (۳۳). استفاده موضعی از NSAIDها غلظت مناسبی از دارو را جهت مهار تولید پروستاگلاندین ها در اتاق قدامی چشم فراهم می سازد، اگرچه این امر الزاماً باعث ایجاد غلظت مناسب در اتاق خلفی نمی گردد. اینکه آیا دارو می تواند به شبکیه برسد و اینکه آیا پروستاگلاندین ها در محل دیگری مثل یووه قدامی هم ساخته می شوند، هنوز مشخص نشده است. همان طور که قبلاً اشاره شد NSAIDها با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز میزان تولید پروستاگلاندین ها را کاهش

می دهند. این آنزیم به صورت دو ایزوفرم COX1 و COX2 وجود دارد که نقش COX2 در شبکیه از اهمیت بیشتری برخوردار است و ایزوفرم غالب در سلول های اپی تلیوم پیگمانته شبکیه انسان می باشد (۳۴).

پروستاگلاندین ها نقش مهمی در القای تولید VEGF دارند (۳۵)، بنابراین مهارکننده های COX2 می توانند در برخی از بیماری های شبکیه مثل رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو و دژنراسیون ماکولای وابسته به سن اگزوداتیو مانع تولید عروق جدید گردند، اگرچه تاکنون مطالعه ای برای اثبات این امر در نمونه های انسانی انجام نشده است.

از نظر تئوری NSAIDها در درمان بیماری های التهابی شبکیه نسبت به کورتیکواستروئیدها - که COX را مهار نمی کنند- تاثیر بیشتری دارند. بسیاری از مطالعات اثربخشی NSAIDهای موضعی را در پیشگیری از PCME نشان داده اند (۴، ۲۸، ۲۹ و ۳۶-۴۰). در یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی، کتورولاک موضعی ۰.۵٪ حدت دید

یافته های جدید در مورد داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs): التهاب زمینه ساز PCME می تواند در اثر آزادسازی مدیاتورهای مختلفی مثل پروستاگلاندین ها، لوکوترین ها، هیستامین، استیل کولین، پپتیدهای کوچک، برادی کینین و سروتونین ایجاد شود (۱). در سال های اخیر پروستاگلاندین ها به عنوان ماده واسطه ای در التهابات چشمی توجه ویژه ای را به خود معطوف داشته اند و مسیر سنتز آن ها به خوبی شناخته شده است. لیپیدهای غشای سلولی در پاسخ به محرک های مختلف، توسط آنزیم فسفولیپاز A2 به آراشیدونیک اسید تبدیل می شوند که نهایتاً با دخالت آنزیم سیکلواکسیژناز (COX)، مواد واسطه ای پروستاگلاندینی (اندوپراکساید) آزاد می گردند. کورتیکواستروئیدها با مهار آنزیم فسفولیپاز A2، تولید پروستاگلاندین ها را مهار می کنند، در حالی که آسپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مثل ایندومتاسین با مهار آنزیم COX مانع ساخته شدن پروستاگلاندین ها می گردند (۱).

اشکال موضعی NSAIDهای موضعی سبب تسریع بهبود سد خونی -زلالیه ای پس از جراحی کاتاراکت گردیده (۲۷-۲۵) و التهاب ناشی از آن را کاهش می دهند (۳۱-۲۸). تا امروز چهار نوع NSAID موضعی برای کنترل التهابات چشمی توسط سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) تایید شده است که شامل دیکلوفناک (Diclofenac)، کتورولاک (Ketorolac)، نپافناک (Nepafevac) و برومفناک (Bromfenac) می باشند. با این حال هیچ یک از این داروها برای پیشگیری یا درمان PMCE تایید نشده اند.

اگرچه طبق نتایج حاصل از یک متآنالیز، NSAIDهای موضعی در پیشگیری و درمان PCME موثر بوده اند، ولی تاثیرات مثبت قطعی و طولانی مدت این داروها بر حدت بینایی بیماران نیاز به بررسی های بیشتری دارد (۳۲).

با در نظر گرفتن عوارض جانبی متعدد کورتیکواستروئیدها همچون افزایش فشار داخل چشمی، تاخیر در ترمیم زخم و عود مجدد ادم

بلند مدت (به مدت بیش از ۶ ماه) وجود داشته باشد (۴،۲۸،۲۹،۴۱،۴۲،۴۵ و ۴۶). مطالعات متعددی موثر بودن NSAID های موضعی را در درمان PCME نشان داده‌اند. در یک مطالعه نشان داده شد که کتورولاک و دیکلوفناک موضعی، هر دو به یک میزان در درمان PCME مزمن موثر می‌باشند، اگرچه حجم نمونه کوچک و فقدان گروه کنترل، می‌تواند نتایج این مطالعه را زیر سوال ببرد (۴۷). در حال حاضر NSAID های موضعی به صورت گسترده‌ای در درمان CME پس از جراحی کاتاراکت استفاده می‌شوند. برتری NSAID های موضعی نسبت به کورتیکواستروئیدها و تداوم اثر آن‌ها در مصرف بیش از یک سال هنوز ثابت نشده است.

سایر ملاحظات: لازم است عوارض NSAID های موضعی بر قرنیه، به ویژه در صورت استفاده در مواردی که توسط FDA تایید نشده است را در نظر داشته باشیم. عوارض شایع چشمی به صورت سوزش و پرخونی ملتحمه می‌باشند (۲۸). واکنش‌های افزایش حساسیت نیز با مصرف NSAID های موضعی گزارش شده است. اثرات سمی خفیف بر قرنیه مثل کراتیت سطحی نقطه‌ای، ارتشاح قرنیه و صدمه به اپیتلیوم در برخی از مطالعات دیده شده است (۵۰-۴۸). کدورت قرنیه و تاخیر در ترمیم زخم نیز در بعضی از مطالعات مشاهده شده‌اند. عوارض شدید قرنیه‌ای مثل ذوب شدن قرنیه (Corneal Melt) نیز با برخی فرآورده‌های دیکلوفناک، کتورولاک، نیافناک و برومفناک گزارش شده است (۵۶-۵۱). ادعا می‌شود که NSAID های موضعی جدیدتر مانند برومفناک و نیافناک که قیمت بالاتری هم دارند، از قابلیت نفوذ بیشتری به اتاق خلفی چشم برخوردارند، ولی این امر بیشتر در نمونه‌های حیوانی نشان داده شده است (۵۹-۵۷). در یک مطالعه (۵۷) بر روی خرگوش‌های آلبینوی نیوزیلندی، برومفناک ۰/۰۹٪ نفوذ قابل توجهی در تمام بافت‌های چشمی از جمله صلبیه، شبکیه و مشیمیه داشته است. در مطالعه دیگری (۵۸) تجویز تک دوز موضعی نیافناک ۰/۱٪ در چشم

بیماران مبتلا به CME مزمن آفایک یا سودوفیکیک را بهبود بخشید (۴۱ و ۴۲).

NSAID های موضعی به صورت گسترده‌ای در پیشگیری از PCME استفاده می‌شوند. با وجود این، مطالعه‌ای که تاثیرات مثبت طولانی مدت (بیش از ۱ سال) این درمان پیشگیرانه را نشان دهد، وجود ندارد.

در بسیاری از مطالعات کورتیکواستروئیدها به صورت همزمان با NSAID مصرف شده‌اند و این امر بررسی اثر NSAID ها به تنهایی را با دشواری روبرو کرده است (۳۰، ۳۹ و ۶۲). در یک مطالعه آینده نگر و چند مرکزی که اثرات دیکلوفناک موضعی ۱٪ را با فلورومتولون ۰/۱٪ در پیشگیری از PCME بعد از عمل مقایسه کرده بود، گروهی که تحت درمان با دیکلوفناک بودند (۵/۷٪) نسبت به گروه تحت درمان با فلورومتولون (۵۴/۷٪) به میزان کمتری به CME آنژیوگرافیک دچار شدند (۴۳). این مطالعه در واقع اثربخشی دیکلوفناک را در پیشگیری از CME، با پلاسبو مقایسه کرده بود، زیرا فلورومتولون نفوذ داخل چشمی بسیار محدودی دارد.

در سال ۱۹۹۸ نتایج یک متآنالیز نشان داد که NSAID های موضعی در پیشگیری از PCME در کوتاه مدت و میان مدت موثر می‌باشند، ولی اثربخشی طولانی مدت آن‌ها هنوز نامشخص می‌باشد (۳۲).

NSAID های انتخابی مثل والدکوکسیب (Valdecoxib) و روفه کوکسیب (Rofecoxib) که ایزوفریم COX2 را مهار می‌کنند گروه تازه‌ای از داروهای ضد التهابی می‌باشند که به صورت سیستمیک تجویز می‌شوند و در چند مطالعه کوچک در درمان PCME اثرات امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند (۴۴). با وجود این به دلیل بروز عوارض جانبی این داروها در مصرف خوراکی و جمع‌آوری آن‌ها از بازار دارویی توسط FDA، مطالعات بیشتری در این زمینه وجود ندارد.

نقش NSAID ها در درمان PCME ممکن است ادم سیستمیک ماکولا بعد از جراحی کاتاراکت به صورت کوتاه مدت (به مدت کمتر از ۶ ماه) و یا

تزریق اطراف چشم یا تزریق داخل زجاجیه‌ای تجویز می‌گردند.

اشکال سیستمیک: در مطالعه‌ای اثربخشی تجویز دوز بالای متیل پردنیزولون به صورت وریدی در درمان PMCE نشان داده شده است (۶۱). در این مطالعه به چهار بیمار مبتلا به PMCE مقاوم (سابقه درمان با پردنیزولون خوراکی، استازولامید خوراکی و دگزامتازون موضعی)، دوزهای بالای متیل پردنیزولون وریدی (۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) به مدت ۳ روز تجویز شد. CME در ۳ چشم از ۴ چشم از بین رفت و حدت بینایی بیماران بهبود پیدا کرد. البته تداوم این اثر مورد بررسی قرار نگرفت.

موضعی: کورتیکواستروئیدهای موضعی به طور شایع در پیشگیری و درمان PCME مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها معمولاً همزمان با NSAID های موضعی تجویز می‌شوند که این امر ارزیابی تاثیر استروئیدها را مشکل می‌سازد. به نظر می‌رسد که مصرف همزمان کورتیکواستروئیدها و NSAID ها به صورت موضعی، بیش از مصرف هریک به تنهایی موثر باشد (۶۲). البته برای اثبات این مطلب کارآزمایی‌های بالینی طولانی مدت باید انجام گیرد.

تزریق اطراف چشم (Periocular): تزریق‌های اطراف چشم کورتیکواستروئیدها (تزریق زیر ملتحمه، تزریق زیر تنون) به دلیل عوارض سیستمیک کمتر و آزادسازی دراز مدت تر نسبت به سایر روش های تجویز دارو ارجح می‌باشند. این روش برای پیشگیری از PCME (معمولاً حین جراحی) و یا درمان آن استفاده می‌شود.

تجویز داخل زجاجیه‌ای: تاثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون استوناید در PCME مقاوم تا حدودی امیدوارکننده بوده است، گرچه هنوز هیچ کارآزمایی بالینی در این زمینه در دسترس نمی‌باشد. در یک مطالعه، از این روش برای درمان PCME مقاوم در ۸ بیمار استفاده شد و بهبود PCME آنژیوگرافیک و بالینی در تمام بیماران دیده شد (۶۳).

اثربخشی این درمان در یک مطالعه گذشته‌نگر

خرگوش های آلبینوی نیوزیلندی، تولید پروستاگلاندین در شبکیه و مشیمیه را طی ۴ ساعت به میزان ۵۵٪ مهار کرده است، در حالی که میزان مهار با دیکلوفناک موضعی اندک بوده است. علاوه براین، مطالعه فوق با بررسی میزان تجمع پروستاگلاندین E2 در مایع زلالیه در مدل خرگوشی التهاب حاد چشمی ناشی از ضربه نشان داد که نپافناک موضعی در مقایسه با دیکلوفناک موضعی اثرات مهاری بهتر و طولانی‌تری دارد.

تعمیم نتایج این دو مطالعه به چشم انسان با توجه به تفاوت‌های موجود در ساختار چشم انسان و خرگوش آلبینوی نیوزیلندی (فقدان پیگمان، رفلکس پلک زدن با تواتر کمتر و سد خونی-زلالیه‌ای ناپایدارتر) باید با احتیاط صورت گیرد.

در مطالعه ای دیگر تجویز موضعی نپافناک ۰/۱٪، دگزامتازون ۰/۱٪، دیکلوفناک ۰/۱٪ یا کتورولاک ۰/۵٪ توانست التهاب اتاق خلفی و ادم شبکیه ناشی از concanavalin-A را در خرگوش‌های Dutch belted پس از ۷۲ ساعت از شروع مصرف دارو مهار کند. در این مطالعه نپفناک موضعی ۰/۱٪ ادم شبکیه را به میزان ۶۵٪ و ساخت پروستاگلاندین E2 را به میزان ۹۶٪ را کاهش داد؛ در حالی که هیچ کدام از داروهای کتورولاک و دیکلوفناک نتوانستند چنین تاثیری را نشان دهند (۵۹). با توجه به اینکه خرگوش فاقد ماکولا می‌باشد، تعمیم این نتایج به انسان‌ها به ویژه در مورد کاهش ادم شبکیه مورد تردید است. علاوه بر این هنوز مشخص نیست که آیا محل اثر اصلی دارو در یووه قدامی است و یا در شبکیه. تا امروز شواهدی مبنی بر برتری داروهای گران تر نسبت به کتورولاک وجود ندارد (۶۰). ممکن است روش های دیگر تجویز NSAID ها مانند تزریق اطراف چشم و/یا تزریق داخل زجاجیه نیز مورد استفاده قرار گیرد.

یافته‌های جدید در مورد کورتیکواستروئیدها: کورتیکواستروئیدها غلظت پروستاگلاندین‌ها و سایر واسطه‌هایی را که منجر به بروز PCME می‌شوند، کاهش می‌دهند و به روش‌های مختلفی مثل روش داخل وریدی، موضعی، خوراکی، و

کارآزمایی بالینی آینده نگر بر روی ۵۴ چشم (۵۴ بیمار) که تحت جراحی کاتاراکت قرار گرفته بودند، انجام دادند (۶۹). در ۲۷ بیمار پس از عمل جراحی، قطره کورتیکواستروئید و در ۲۷ بیمار دیگر از تزریق زیر تنون تریامسینولون در حین جراحی استفاده شد و حدت بینایی و CME به صورت بالینی مورد ارزیابی قرار گرفت. نهایتاً مطالعه فوق به این نتیجه رسید که تزریق زیرتنون می‌تواند همانند تجویز موضعی کورتیکواستروئیدها موثر و ایمن باشد، گرچه تعداد بیماران مبتلا به CME بالینی بسیار کم بود که این امر نتیجه‌گیری از مطالعه فوق را دشوار می‌سازد.

سایر ملاحظات: مواردی که استفاده از کورتیکواستروئیدها را در پیشگیری و درمان CME پس از جراحی کاتاراکت محدود می‌کند عبارتند از: ۱. افزایش موقت فشار داخل چشمی، ۲. افزایش فشار داخل چشمی مقاوم به درمان که ممکن است نیاز به جراحی گلوکوم داشته باشد، ۳. اندوفتالمیت عفونی پس از جراحی (۱:۱۰۰۰)، ۴. اندوفتالمیت غیر عفونی، ۵. اندوفتالمیت کاذب (رسوب کریستال استروئید در اتاق قدامی)، و ۶. تاخیر در ترمیم زخم.

در حال حاضر امکان جداسازی اثر ضدالتهای کورتیکواستروئیدها از اثر بالابرنده فشار داخل چشمی آنها، وجود ندارد. در نهایت، عود CME با قطع کورتیکواستروئیدها شایع است و اثرات طولانی مدت کورتیکواستروئیدها مشخص نمی‌باشد.

مهارکننده های کربنیک / انهیدراز: آنزیم کربنیک انهیدراز در سطوح آپیکال و بازال سلول های اپیتلیوم پیگمانته شبکیه وجود دارد. مهارکننده های کربنیک انهیدراز مثل استازولامید، بر تخلیه مایع از فضای زیرشبکیه از طریق سلول های اپیتلیوم پیگمانته شبکیه اثر می‌کنند. هیچ کارآزمایی بالینی که تداوم اثرات مثبت مهارکننده های کربنیک انهیدراز را در پیشگیری و درمان PCME نشان دهد، وجود ندارد.

غیر تصادفی در ۱۴ چشم از ۱۴ بیمار با اندازه‌گیری حدت بینایی، الکترورتینوگرافی مولتی فوکال و OCT مورد بررسی قرار گرفت. حدت بینایی تمام بیماران در عرض ۶ ماه بهبود پیدا کرد ($p < 0/001$) ولی میزان بهبود پس از گذشت ۱۲ ماه کمتر بود ($p < 0/01$). در پایان مطالعه دامنه امواج الکترورتینوگرافی مولتی فوکال در مناطق فووه آ و پارافووه آ، بهبود قابل توجهی نشان دادند. ضخامت متوسط فووه آ (اندازه‌گیری با OCT) پس از ۳ ماه بهبود قابل ملاحظه‌ای داشت ($p < 0/05$) ولی این بهبود پس از ۶ ماه و ۱۲ ماه قابل ملاحظه نبود. مطالعات بیشتری برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی طولانی مدت این درمان مورد نیاز است (۶۴).

ایمپلنت های داخل چشمی: ابزارهای دارو رسانی دائمی یا تجزیه پذیر مانند (Retisert, Bausch & Lomb Pharmaceuticals, Tampa, FL) و (Ozurdex and Posurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA) برای آزادسازی دراز مدت کورتیکواستروئیدها در زجاجیه در دسترس می‌باشند (۶۵ و ۶۶). ممکن است در آینده از این داروهای کاشتنی در پیشگیری و درمان PCME استفاده گردد. با وجود این، استفاده از آنها به گزارش‌های موردی که گروه کنترل مناسبی ندارند، محدود می‌شود. به عنوان مثال در یک مطالعه، کاشت داخل زجاجیه ایمپلنت دگزامتازون با سیستم دارورسانی Posurdex، در گروهی از بیماران مبتلا به PCME موثر بوده است (۶۷).

داروی کاشتنی دیگر IBI-20089 ساخت Icon Bioscience است که از یک تزریق داخل زجاجیه‌ای واحد برای رساندن تریامسینولون استوناید به داخل زجاجیه به مدت ۱ سال استفاده می‌کند و به تازگی فاز I کارآزمایی بالینی را به اتمام رسانده است و نتایج استفاده از آن در بیماران مبتلا به ادم مزمن سیتوئید ماکولا ناشی از انسداد ورید شبکیه و یا به دنبال جراحی کاتاراکت، امیدوارکننده بوده است (۶۸).

مقایسه تزریق زیرتنون با تجویز موضعی کورتیکواستروئیدها: Negi و همکارانش یک

کورتیکواستروئیدها و نیز طول مدت کوتاه PCME در بیماران، نتیجه گیری از این مطالعات را دشوار می سازد. خطرات این درمان شامل افزایش فشار داخل چشمی و نیز پارگی یا جدایی شبکیه می باشند. با این حال، ویتریولیز لیزری در درمان برخی از بیماران با PCME مزمن امیدوارکننده بوده است.

ویترکتومی: Fung (۷۵ و ۷۶) در یک مطالعه ۵ ساله آینده نگر، تصادفی و چند مرکزی، به این نتیجه رسید که بیماران با CME آفایک و همراه با اتصالات زجاجیه به زخم جراحی، از ویترکتومی از طریق پارس پلانا سود می برند. با این حال این بیماران تحت درمان همزمان کورتیکواستروئید قرار گرفتند که این امر می تواند مخدوش کننده باشد. اخیراً یک مطالعه گذشته نگر (۷۷) به بررسی اثر ویترکتومی در ۲۳ چشم مبتلا به PCME مزمن و مقاوم به درمان طی و لیزری پرداخت. بیماران با گیرافتادگی زجاجیه در محل زخم جراحی یا هرگونه تماس زجاجیه با قرنیه، از مطالعه کنار گذاشته شدند. فاصله متوسط میان جراحی کاتاراکت و ویترکتومی ۳۲ ماه بود. پس از ویترکتومی، به طور قابل ملاحظه ای تمام بیماران در معاینه بیومیکروسکوپی، بهبود یافتند. متوسط حدت بینایی اصلاح شده قبل از جراحی برابر ۲۰/۲۰ و بعد از جراحی برابر ۲۰/۶۰ بود ($p < 0/001$) و حدت بینایی پس از جراحی در مقایسه با قبل از جراحی، به طور متوسط ۳/۳ خط بهبود داشت. نتایج این مطالعه نشان داد که ویترکتومی می تواند حتی در چشم های بدون اختلال آشکار در زجاجیه نیز، در درمان PCME موثر باشد.

سایر روش های جراحی: خارج کردن لنز داخل چشمی (۷۸) و کارگذاری مجدد آن ها پس از یک دوره تاخیری (۷۹) می تواند در بهبود PCME مقاوم به درمان کمک کننده باشد. رویکرد دیگر، درمان با اکسیژن با فشار بالا (Hyperbaric) است. از آنجا که اکسیژن سبب انقباض عروقی، کاهش فشار وریدی و تقویت اتصالات میان سلول های

داروهای ضد فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (Anti VEGF): آزادسازی VEGF در محیط آزمایشگاهی و درون بدن منجر به ساخت عروق خونی می شود. این ماده باشکستن سد خونی-شبکیه ای و افزایش نفوذپذیری عروقی در بروز ادم التهابی ماکولا نیز نقش دارد (۱۳، ۷۰ و ۷۱).

در سال ۲۰۰۶، Mason و همکاران با تجویز بواسیزوماب (Bevacizumab) به صورت داخل زجاجیه ای، افق تازه ای در درمان PCME مقاوم گشودند (۷۲). در یک مطالعه مداخله ای گذشته نگر چندمرکزی و بدون گروه کنترل که اخیراً انجام شد (۷۳)، تزریق داخل زجاجیه ای بواسیزوماب (Avastin) به خوبی تحمل شد و در درمان بیماران مبتلا به PCME مقاوم، تاثیرات مطلوبی را نشان داد. در این مطالعه سی و شش چشم از ۳۱ بیمار مبتلا به PCME مقاوم، تحت درمان با حداقل یک تزریق داخل زجاجیه ای ۱/۲۵ یا ۲/۵ میلی گرمی بواسیزوماب قرار گرفتند. در ماه ۱۲ درمان، در ۲۶ چشم (۷۲/۲٪)، حدت بینایی اصلاح شد و در OCT کاهش قابل توجهی در ضخامت متوسط مرکز ماکولا از ۴۹۹/۹ میکرومتر به ۲۸۶/۱ میکرومتر دیده شد ($p < 0/001$). هیچ گونه عارضه چشمی یا سیستمیک در این مطالعه گزارش نشد.

متاسفانه مطالعاتی که تاکنون انجام شده اند حجم نمونه کوچکی داشته و مدت پیگیری بیماران کوتاه بوده است.

درمان جراحی: هدف از درمان های جراحی و لیزری در PCME، بهبود پایداری عروق شبکیه است و این امر با برداشتن رشته های زجاجیه متصل به محل زخم جراحی، لنز داخل چشمی، عنبیه و سایر ساختارهای اتاق قدامی، و رهاسازی کشش زجاجیه روی ماکولا محقق می گردد.

درمان با لیزر: چندین مطالعه غیرتصادفی و بدون گروه کنترل وجود دارند (۱۶ و ۷۴) که نشان می دهند رهاسازی اتصالات زجاجیه توسط لیزر Nd:YAG موثر بوده است. متغیرهای مخدوش کننده ای چون استفاده همزمان از NSAID ها یا

می‌دهند، ولی تاثیر آن‌ها بر بینایی نهایی بیماران هنوز مشخص نشده است. علاوه بر این در حال حاضر هیچ کارآزمایی بالینی با طراحی خوب و تصادفی در این مورد وجود ندارد که این امر فقدان وجود داروهای مورد تایید FDA را توجیه می‌کند. برای ارزیابی تاثیر NSAIDها و کورتیکواستروئیدها با راه‌های مختلف تجویز و نیز بررسی اثر سایر داروها در التهابات چشمی، مطالعاتی با طراحی مناسب، تصادفی و با گروه کنترل مورد نیاز است. با توجه به شیوع CME سودوفیکیک و بهبود خود به خودی، استفاده از داروهای جدید ولی گران تر مانند NSAIDهای موضعی چون نپافناک به عنوان پیشگیری روتین در PCME توصیه نمی‌شود. NSAIDهای ارزان تر یا کورتیکواستروئیدها را به عنوان درمان پیشگیری کننده و فقط در بیمارانی که ریسک بالایی دارند می‌توان استفاده کرد، اگرچه آثار درمانی درازمدت آن‌ها مشخص نمی‌باشد.

در صورتی که CME سودوفیکیک بیش از ۲ تا ۳ ماه بعد از جراحی بر روی عملکرد بینایی بیمار تاثیر داشته باشد، باید درمان شود. نقش تزریق داخل زجاجیه‌ای داروهای ضد VEGF در درمان PCME هنوز کاملاً مشخص نشده است. توصیه اکثر نویسندگان در حال حاضر استفاده از ترکیب NSAIDهای موضعی (از نوع ارزان قیمت) به همراه کورتیکواستروئیدهای موضعی به عنوان خط اول درمان PCME می‌باشد. در صورتی که پس از ۴-۶ هفته از مصرف دارو، بهبودی در دید بیمار ایجاد نشد می‌توان از داروهای NSAID موضعی گران تر استفاده نمود. چنانچه این روش نیز موثر واقع نشد، تزریق داخل زجاجیه‌ای کورتیکواستروئیدها را باید مدنظر داشت.

منابع

1. Jampol LM. Pharmacologic therapy of aphakic cystoid macular edema; a review. *Ophthalmology*. 1982;89:891-7.
2. Jampol LM. Pharmacologic therapy of aphakic and pseudophakic cystoid macular edema; 1985 update. *Ophthalmology*. 1985;92:807-10.

اندوتلیوم عروق شده و به پایداری عروق کمک می‌کند، از نظر تئوری می‌تواند در درمان PCME مفید باشد. در یک مطالعه (۸۰) اثربخشی اکسیژن با فشاربالا در درمان CME سودوفیکیک و آفایک نشان داده شد، با این حال به شواهد بیشتری نیاز است.

افق‌های پیش رو: به نظر می‌رسد تزریق داخل زجاجیه یا کاشت داخل چشمی NSAIDها در آینده برای پیشگیری و درمان PCME مورد استفاده قرار گیرند. اخیراً در یک مطالعه (۸۱)، تجویز تک دوز داخل زجاجیه‌ای دیکلوفناک در درمان ادم ماکولا با علل مختلف (یکی از بیماران مبتلا به PCME بود) مورد بررسی قرار گرفت. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به تعداد کم بیماران، دوره پیگیری کوتاه (۸ هفته) و نداشتن گروه کنترل اشاره نمود. در حال، با توجه به اینکه این دارو در مطالعه فوق عوارضی به همراه نداشته است، راه برای مطالعات بعدی هموارتر گشته است.

همان طور که قبلاً اشاره شد کورتیکواستروئیدهای کاشتنی داخل زجاجیه‌ای مثل دگزامتازون (۶۷) و تریامسینولون (۶۸) افق‌های تازه‌ای در درمان PCME پیش رو می‌گذارند. نهایتاً در یک مطالعه (۸۲) نقش احتمالی NSAIDهای موضعی در درمان PCME مزمن به صورت تقویت اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای توام کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد VEGF نشان داده شد. با توجه به حجم نمونه کوچک و فقدان گروه کنترل در این مطالعه، نتایج آن‌ها باید در مطالعات بزرگتری به اثبات برسند.

بحث و نتیجه گیری

علت پیشرفت اندک در زمینه درمان PCME، نامشخص بودن مکانیسم یا مکانیسم‌های افزایش نفوذپذیری اندوتلیال می‌باشد. بدون شک با روشن شدن این مکانیسم‌ها، روش‌های جلوگیری و درمان PCME نیز پیشرفت خواهند کرد. روشن است که داروهای ضدالتهابی تاثیراتی هرچند گذرا دارند و طول دوره بیماری را کاهش

- Ophthalmology. 1980;87:622-8.
19. Milch FA, Yannuzzi LA. Medical and surgical treatment of aphakic cystoid macular edema. *Int Ophthalmol Clin.* 1987;27:205-17.
 20. Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema: results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation; the Vitrectomy- ACME Study Group. *Ophthalmology.* 1985;92:1102-11. Discussion by T Hanson, 1111.
 21. Gehring JR. Macular edema following cataract extraction. *Arch Ophthalmol.* 1968;80:626-31.
 22. Dellaport A. Fundus changes in postoperative hypotony. *Am J Ophthalmol.* 1955;40:781-9.
 23. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:470-90.
 24. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Lieberman HL. Effect of an ultraviolet-filtering intraocular lens on cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 1985;92:366-9.
 25. Diestelhorst M, Aspacher F, Konen W, Kriegstein GK. The effect of flurbiprofen 0.03% eye drops on the blood aqueous barrier in extracapsular cataract extraction with IOL implantation. *Int Ophthalmol.* 1991;15:69-73.
 26. Flach AJ, Graham J, Kruger L, Stegman RC, Tanenbaum L. Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood aqueous barrier following administration of ketorolac tromethamine solution: a double-masked, paired comparison with vehicle-placebo solution study. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:344-7.
 27. Kraff MC, Sanders DR, McGuigan L, Raanan MG. Inhibition of blood-aqueous humor barrier breakdown with diclofenac: a fluorophotometric study. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:380-3.
 28. Flach AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Tasman W, ed. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology* [revised 2006, online]. Philadelphia, PA: Lippincott; 1994: 1-32.
 29. Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 1992;36:259-84.
 30. Flach AJ. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:1-11.
 31. Flach AJ. Treatment of postoperative inflammation in ophthalmology. *J Toxicol Cutan Ocular Toxicol.* 1991;10:253-77.
 32. Rosetti L, Chakudhuri J, Dickerson K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. Results of a meta-analysis. *Ophthalmology.* 1998;105:397-405.
 33. Klein RM, Katzin HM, Yannuzzi LA. The Effect of indomethacin pretreatment on aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1979;87:487-9.
 34. Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, Detrick B, Hooks JJ. Cyclooxygenase-2 gene expression and
 3. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol.* 1953;36:599-619.
 4. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998; 96:557-634.
 5. Stark WJ Jr, Maumenee AE, Fagadau W, Datiles M, Baker CC, Worthen D, et al. Cystoid macular edema in pseudophakia. *Surv Ophthalmol* 1984;28:442-51.
 6. Jampol LM, Sanders DR, Kraff MC. Prophylaxis and therapy of aphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:535-9.
 7. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:752-60.
 8. Frost NA, Sparrow, JM, Strong NP, Rosenthal AR. Vitreous loss in planned extracapsular cataract extraction does lead to a poorer visual outcome. *Eye.* 1995;9:446-51.
 9. Bonnet S. Repercussions of cataract surgery on development of cystoid macular edema in the diabetic patient. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1995; 256:127-9.
 10. Foster RE, Lowder CY, Meisler DM, Zakov ZN. Extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation in uveitis patients. *Ophthalmology.* 1992;99:1234-41.
 11. Bradford JD, Wilkinson CP, Bradford RH. Cystoid macular edema following extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Retina.* 1988;8:161-4.
 12. Yannuzzi LA. A perspective on the treatment of aphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:540-53.
 13. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:S203-S218.
 14. Michels RG, Green WR, Maumere AE. Cystoid macular edema following cataract extraction (the Irvine-Gass syndrome): a case studied clinically and histopathologically. *Ophthalmic Surg.* 1971;2:217-21.
 15. Norton AL, Brown WJ, Carlson M, Pilger IS, Riffenburgh RS. Pathogenesis of aphakic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:96-101.
 16. Katzen LE, Fleischman JA, Trokel S. YAG laser treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1983;95:589-92.
 17. Harbour JW, Smiddy WE, Rubsamen PE, Murray TG, Davis JL, Flynn HW Jr. Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:302-7.
 18. Federman JL, Annesley WH Jr, Sarin LK, Remer P. Vitrectomy and cystoid macular edema.

48. Gills JP. Voltaren associated with medication keratitis [letter]. *J Cataract Refract Surg.* 1994; 20:110.
49. Sher NA, Krueger RR, Teal P, Jans RG, Edmison D. Role of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the etiology of stromal infiltrates after excimer photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10:587-8.
50. Shimazaki J, Saito H, Yang HY, Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Persistent epithelial defect following penetrating keratoplasty: an adverse effect of diclofenac eyedrops. *Cornea.* 1995;14:623-7.
51. Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, Eagle RC Jr, Cohen EJ. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1129-32.
52. Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, Hata N, Tsuchiya T, Hotta Y. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea.* 2006;25:224-7.
53. Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:644-6.
54. Wolf EJ, Kleiman LZ, Schrier A. Nepafenac-associated corneal melt. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1974-5.
55. Bekendam PD, Narvaez J, Agarwal M. Case of corneal melting associated with the use of topical nepafenac. *Cornea.* 2007;26:1002-3.
56. Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001;99:205-10.
57. Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, Gow JA, McNamara TR. 24-Hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand White rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:392-8.
58. Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation.* 2000; 24:357-70.
59. Kapin MA, Yanni JM, Brady MT, McDonough TJ, Flanagan JG, Rawji MH, et al. Inflammation-mediated retinal edema in the rabbit is inhibited by topical nepafenac. *Inflammation.* 2003; 27:281-91.
60. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:108-13.
61. Abe T, Hayasaka S, Nagaki Y, Kadoi C, Matsumoto M, Hayasaka Y. Pseudophakic cystoid macular edema treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *J Cataract Refract Surg.* 1999; 25:1286-8.
- regulation in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2338-46.
35. Cheng T, Cao W, Wen R, Steinberg RH, LaVail MM. Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:581-91.
36. Miyake K, Sakamura S, Miura H. Long-term follow-up study on prevention of aphakic cystoid macular oedema by topical indomethacin. *Br J Ophthalmol.* 1980; 64:324-8.
37. Yannuzzi LA, Landau AN, Turtz AI. Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of topical indomethacin. *Ophthalmology.* 1981;88:947-54.
38. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Peyman GA, Lieberman HL. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology.* 1982; 89:885-90.
39. Solomon LD. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen-CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg.* 1995;21:73-81.
40. Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. *Ophthalmology.* 1990;97: 1253-8.
41. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo RV, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:514-9.
42. Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1987; 203:479-86.
43. Miyake K, Masuda K, Shirato S, Oshika T, Eguchi K, Hoshi H, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44:58-67.
44. Reiss A, Birnbaum F, Hansen L, Reinhard T. Successful treatment of cystoid macular edema with valdecoxib. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:682-5.
45. Yannuzzi LA, Klein RM, Wallyn RH. Ineffectiveness of indomethacin in treatment of chronic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1977;84:517-9.
46. Burnett J, Tessler H, Isenberg S, Tso MO. Double-masked trial of fenopofen sodium: treatment of chronic aphakic cystoid macular edema. *Ophthalmic Surg.* 1983;14:150-2.
47. Rho DS. Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2378-84.

laser anterior vitreolysis for Irvine-Gass cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 1989; 15:304-7.

75. Fung WE, Vitrectomy-ACME Study Group. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology.* 1985;92:1102-11.

76. Fung WE. The national, prospective, randomized vitrectomy study for chronic aphakic cystoid macular edema. Progress report and comparison between the control and nonrandomized groups. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:569-76.

77. Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:317-23.

78. Shammas HJF, Milkde CF. Cystoid macular edema following secondary lens implantation. *J Am Intraocul Implant Soc.* 1981;7:40-2.

79. Shepard DD. The fate of eyes from which intraocular lenses have been removed. *Ophthalmic Surg.* 1979;10:58-60.

80. Suttrop-Schulten MS, Riemsdag FC, Rothova A, van der Kley AJ, Riemsdag FC. Long-term effect of repeated hyperbaric oxygen therapy on visual acuity in inflammatory cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:329.

81. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Peyman G. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina.* 2010; 30:509-15.

82. Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2010;30:260-6.

62. Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2000;107:2034-8; discussion 2039.

63. Conway ME, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman G. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:27-33.

64. Koutsandrea C, Moschos MM, Brouzas D, Loukianou E, Apostolopoulos M, Moschos M. Intraocular triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema: optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Retina.* 2007;27:159-64.

65. Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: progress to date. *Drugs Aging.* 2010;27:117-34.

66. Hsu J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18: 235-9.

67. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1048-54.

68. Ochre Media. Icon Bioscience completes enrollment in phase I study of novel ophthalmic drug candidate [press release]. August 5, 2008 [online]. Available at: http://www.pharmafocusasia.com/press_releases/pressrelease_archives.asp?PID=424. Accessed 2010 June 28.

69. Negi AK, Browning AC, Vernon SA. Single perioperative triamcinolone injection versus standard postoperative steroid drops after uneventful phacoemulsification surgery: randomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32:468-74.

70. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:309-15.

71. Kent D, Vineros SA, Campochiaro PA. Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:542-5.

72. Mason JO III, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006; 26:356-7.

73. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Berrocal MH, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology.* 2009;116:1481-7.

74. Steinert RF, Wasson PJ. Neodymium YAG

An overview of pharmacologic treatment of pseudophakic macular edema

***Mehdi Modares-zadeh, MD.** Professor of Ophthalmology, Ophthalmology Research Center, Hazrat-e- Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). mmodarres51@yahoo.com

Reza Soudi, MD. Resident of Ophthalmology, Ophthalmology Research Center, Hazrat-e- Rasoul Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. rezasoudi@yahoo.com

Shima Hatamkhani, PharmD. Resident of Clinical Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. hatamkhani@razi.tums.ac.ir

Abstract

Background: To present an overview of the pharmacologic treatment of pseudophakic macular edema.

Methods: A systematic review of the currently accepted pharmacologic treatments for pseudophakic macular edema. Main outcome parameters include visual acuity and central macular thickness as determined by ocular coherence tomography. Articles retrieved by Pubmed search using keywords pseudophakic cystoids macular edema, cataract surgery, treatment, vascular endothelial growth factor, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Optical Coherence Tomography, and vitrectomy.

Results: New drugs including new nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents have been used in the treatment of pseudophakic cystoid macular edema. Furthermore, new routes for drug administration and surgical methods have been used in chronic cases, some showing good effects.

Keywords: Pseudophakic cystoid macular edema, Pharmacotherapy.