



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض العين وجراحتهما

**مقارنة بين قطرة البريمونيدين العينية والأسيتازولاميد
الفموي في ضبط ارتفاع الضغط داخل المقلة التالي لحقن
البيفاسيزوماب داخل الزجاجي**

**Comparison of Brimonidine Eyedrops and Oral
Acetazolamide in Ocular Hypertension Control after
Intravitreal Bevacizumab Injection**

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا "الماجستير" في أمراض العين وجراحتهما

برئاسة

الأستاذة الدكتورة

يسرى حده

بإشراف

الأستاذ الدكتور

جرجس الداود

إعداد طالب الدراسات العليا

د.بشار سليمان فضول

دمشق 2020 م

الإعراب

كلمة شكر

**لا بد لي وأنا أخطُ كلماتي هذه من التقدم بأسمى آيات الامتنان والمحبة
إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة.. إلى جميع أساتذتنا الكرام وأخص
بالشكر:**

**الأستاذ الدكتور جرجس الداود الذي أشرف على هذا البحث ومد لي يد
العون دائماً**

**والأستاذة الدكتورة يسرى حده التي لا تفيها كلمات الشكر والعرفان
بالجميل**

**ومن علمني أن أقف بثبات، صاحب اليد الطاهرة التي أزالَت من
أمامي أشواك الطريق ورسمت المستقبل بخطوطٍ من الأمل والثقة،
المدرس الدكتور إياد شُدود.**

إلى القلب الكبير.. من أحمل اسمه بكل فخر واعتزاز..

أبي الحبيب

إلى ملاكي في الحياة.. إلى معنى الحب والحنان والتفاني

أمي الغالية

إلى القلب الناصع البياض ومن هي أقرب إليّ من روعي

أختي لين

إلى من بوجودهم اكتسب قوة ومحبة لا حدود لها

ديما وفادي

إلى من أخذ بيدي، ورسم الأمل في كل خطوة خطيتها

د. عادل مطر

إلى من رافقني منذ حملنا حقائبنا الصغيرة وسرنا الدرب سويةً

صديقي حبيب

إلى رفاق الفرح والحزن، من تحملت برفقتهم مشقة الدرب وتقاسمنا

الضحكات

أصدقائي فارس و خلدون ومحمد

إلى أصحاب القلوب النقية والوجوه المليئة بالحب

جدتاي - أقبائاي-أصدقائي

فهرس المحتويات

الفصل الأول – الإطار النظري

مقدمة

البحث الأول – لمحة تشريحية وفيزيولوجية

- 1.1.1 العوامل المحددة للضغط داخل المقلة
- 1.1.2 تشريح زاوية الغرفة الأمامية
- 1.1.3 تشريح الجسم الهدبي
- 1.1.4 فيزيولوجيا شبكة التربيق
- 1.1.5 فيزيولوجيا الجسم الهدبي والخلط المائي
- 1.1.6 الضغط داخل المقلة

البحث الثاني – قياس الضغط داخل المقلة

- 1.2.1 مبدأ قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح
- 1.2.2 قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح عبر جهاز غولدمان وبيركنس
- 1.2.3 مصادر الخطأ عند استخدام جهاز غولدمان وبيركنس
- 1.2.4 قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح دون تماس عبر جهاز نفث الهواء
- 1.2.5 جهاز تحليل الاستجابة العينية (Ocular Response Analyzer)
- 1.2.6 قياس الضغط داخل المقلة بطريقة التفريض بمقياس شبيوتز والتونوبين
- 1.2.7 مقياس الضغط داخل المقلة الارتدادي (ICare)
- 1.2.8 مقياس باسكال (Pascal Dynamic Contour Tonometer)

البحث الثالث – الحقن داخل الزجاجي

- 1.3.1 مقدمة
- 1.3.2 البيفاسيزوماب (Bevacizumab)
- 1.3.3 اعتبارات هامة للحقن داخل الزجاجي
- 1.3.4 مخاطر واختلاطات الحقن داخل الزجاجي
- 1.3.5 الأدوية الشائع استخدامها حقناً داخل الزجاجي

البحث الرابع – الأدوية الخافضة للضغط داخل المقلة

- 1.4.1 مقدمة
- 1.4.2 الأدوية الكابحة لإنتاج الخلط المائي
- 1.4.3 الأدوية التي تزيد تدفق الخلط المائي خارج المقلة
- 1.4.4 مستحضرات المشاركة الدوائية

1.4.5 العوامل مفرطة الحلولية

الفصل الثاني – القسم العملي

البحث الأول – منهج البحث

2.1.1 عنوان البحث

2.1.2 خلفية البحث

2.1.3 هدف البحث

2.1.4 المواد والطرائق

2.1.5 القضايا الأخلاقية

البحث الثاني – نتائج البحث

2.2.1 عينة البحث

2.2.2 توزيع عينة البحث حسب الجنس

2.2.3 توزيع عينة البحث حسب جهة العين المجرى لها الحقن

2.2.4 توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن

2.2.5 توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن والجنس

2.2.6 توزيع عينة البحث حسب العمر

2.2.7 توزيع استطباب الحقن وفق العمر

2.2.8 التوزيع العمري لمرضى عينة البحث وفق استطباب الحقن والجنس

2.2.9 مقارنة تبدلات الضغط داخل المقلة IOP بين المجموعات الثلاثة

البحث الثالث – المناقشة والتوصيات

2.3.1 المناقشة

2.3.2 التوصيات

البحث الرابع – الملاحق

2.4.1 الموافقة المستنيرة

2.4.2 استبيان البحث

الفصل الثالث – المراجع

الاختصارات :

عامل النمو البطاني الوعائي	VEGF
الضغط داخل المقلة	IOP
ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة التالية للحقن داخل الزجاجي	IOP peak
Fibroblast Growth Factor	FGF
Transforming Growth Factor Beta	TGFβ
Insulin-like Growth Factor 1	IGF1
ثخانة القرنية المركزية	CCT
مثبطات الكاربونيك أنهيدراز	CAI

الفصل الأول

الإطار النظري

مقدمة

يعتبر العامل النمّي للبطانة الوعائية Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [1][3] [2] العنصر الأكثر أهمية في تحريض عملية التّمي الوعائي الحديث في العين، وزيادة النفوذية الوعائية المرافقة للعديد من الإِمراضيات العينية كاعتلال الشبكية السكري، والانسداد الوريدي الشبكي (المركزي و الفرعي)، واعتلال اللطخة الشبكي الرطب وغيرها؛ حيث أظهرت الدراسات أن نقص الأكسجة الحاصل في العديد من هذه الآفات يحرض التّمي الوعائي الحديث بتفعله للجين المسؤول عن تركيب ال (VEGF) مما يحفز إنتاجه ويرفع تركيزه ضمن الزجاجي والخلط المائي.

بينت الدراسات فعالية استخدام مضادات ال (VEGF) ومنها البيفاسيزوماب [4][5][6] (AVASTIN®) عبر حقنها داخل الزجاجي في تثبيط كل من التّمي الوعائي الحديث

والنفوذية الوعائية الزائدة المشاهدة في اعتلال الشبكية السكري واعتلال اللطخة الشبكية الرطب.

إن حقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي يحدث ارتفاعاً حاداً في الضغط داخل المقلة (IOP) [7] بشكل مشابه لحدوث هجمة زرق حادة ولهذا الارتفاع تأثيرات سلبية على ألياف العصب البصري في جميع العيون المحقونة وتأثيرات أشد خطورة في العيون الزرقية التي تبدي إصابة مسبقة مؤدية لنقص عدد ألياف العصب البصري (مجموعة عالية الخطورة للحقن).

ولعلّ التواتر المرتفع لتطبيق الحقن داخل الزجاجي لعلاج الأمراض العينية السابقة وغيرها، دعا إلى ضرورة إجراء هذه الدراسة لإيجاد الطريقة الأكثر فعالية وأماناً للوقاية من ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة (IOP peak) هذه التالية للحقن.

البحث الأول

لمحة تشريحية وفيزيولوجية

1.1.1 العوامل المحددة للضغط داخل المقلة

يتحدد الضغط داخل المقلة (IOP) من خلال التوازن بين معدل إنتاج الخلط المائي وسهولة مغادرته المقلة.

معادلة غولدمان:

$$P_o = (F/C) + P_v$$

P_o : الضغط داخل المقلة (IOP) مقدراً بالملم زئبقي.

F : معدل إنتاج الخلط المائي.

C : سهولة التدفق.

P_v : الضغط في الأوردة فوق الصلبة.

1.1.2 تشريح زاوية الغرفة الأمامية

1. خط شوالبة: هو البنية الأكثر أمامية، يظهر كخط عاتم غير منتظم يحدد

النهاية المحيطية لغشاء ديسمييه والحد الأمامي لشبكة التريبق تشريحياً. وقد

يكون تحديده صعباً وخصوصاً في المرضى الأصغر عمراً.

2. شبكة الترييق: هي بنية شبيهة بالغربال في زاوية البيت الأمامي ويغادر من

خلالها 90% من الخلط المائي العين وهي مكونة من ثلاثة أقسام:

أ- الشبكة العنابية: وهي القسم الأكثر داخلية ويتألف من حبال مغطاة

بخلايا بطانية تنشأ من القرزية ولحمة الجسم الهدي وتمتد بين جذر القرزية

وخط شوالبة والفراغات داخل الشبكة العنابية كبيرة نسبياً وتقدم مقاومة صغيرة

لمرور الخلط المائي.

ب- الشبكة الصلبة القرنية: وتشكل القسم الأوسط والأكبر وتمتد من

مهماز الصلبة إلى خط شوالبة. هذه الطبقة أشبه بصفائح تتألف من حبال

من النسيج الضام مبطنة بخلايا بطانية والفراغات داخل الترييق أصغر من

تلك في الشبكة العنابية لذا فهي تسبب مقاومة أكبر لتدفق الخلط المائي.

ت- الشبكة المجاورة للقناة: هي الجزء الخارجي من شبكة الترييق وترتبط

بالشبكة الصلبة القرنية وببطانة قناة شليم، وهي تؤمن المقاومة العظمى

لتدفق الخلط المائي وتتألف من خلايا في مادة خارج خلوية كثيفة مع

مسافات بين خلوية صغيرة.

ث- قناة شليم: قناة بيضوية في اللم بداخلها حواجز، جدارها الداخلي

مبطن بخلايا بطانية تشكل طيات وتتضمن فجوات، الجدار الخارجي يتشكل

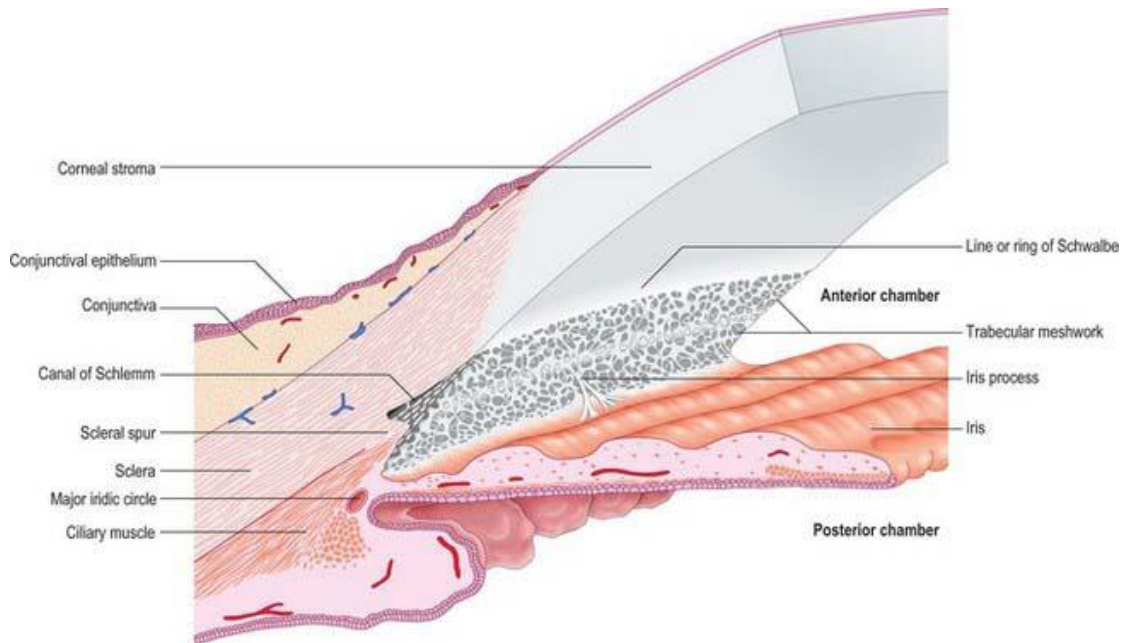
من خلايا ملساء مسطحة ويحوي فتحات الأفقية الجامعة التي تغادر قناة

شليم بزوايا مائلة وتتصل بشكل مباشر أو غير مباشر مع الأوردة فوق الصلبة.

3. مهماز الصلبة: هو القسم الأكثر أمامية من الصلبة ومكان ارتكاز العضلات الطولانية للجسم الهدبي ويقع مباشرة خلف شبكة الترقيق ويظهر كخط ضيق أبيض لامع كثيف.

4. الجسم الهدبي: يقع خلف مهماز الصلبة مباشرة كشریط يتراوح لونه بين الوردي والبني والرمادي، يعتمد عرضه على موضع اندخال القزحية ويميل لأن يكون ضيقاً في الأعين المديدة وأعرض في الأعين الحسيرة.

يظهر الشكل 1_1 تشريح زاوية البيت الأمامي.

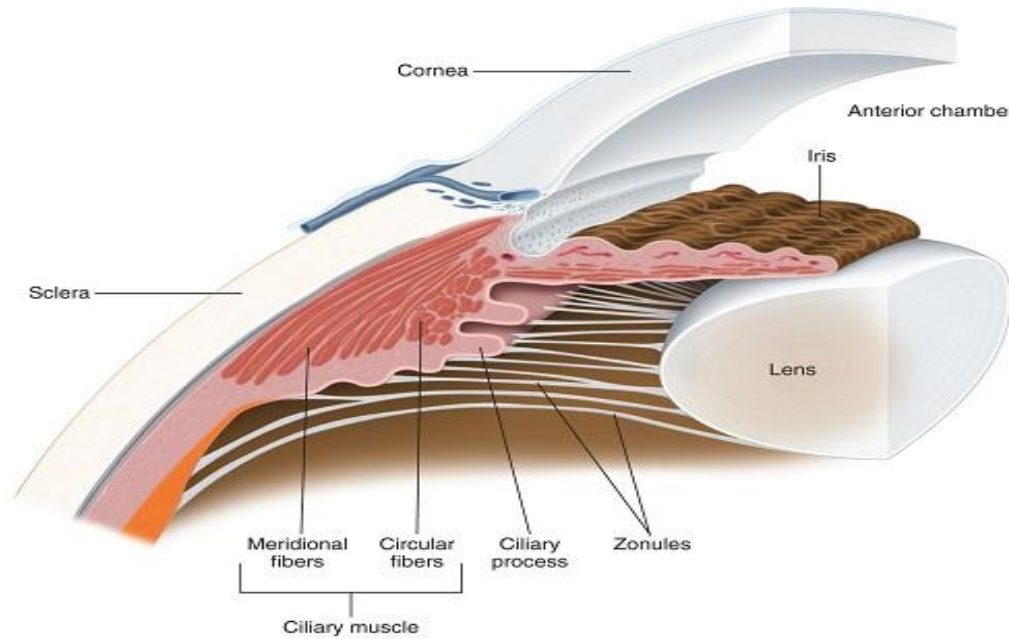


الشكل (1_1) زاوية الغرفة الأمامية

1.1.3 تشريح الجسم الهدبي

الجسم الهدبي بنية حلقية مؤلفة من لحمة وطبقتان من الظهارة وعضلات هديرية وأوعية، مستمر مع المشيمية خلفياً عند المنطقة الملساء ومع القزحية المحيطة أمامياً. يتألف من قسم أمامي يدعى المنطقة المثناة بعرض 2 ملم وقسم خلفي يدعى المنطقة الملساء بعرض 4 ملم، وتشكل المنطقة المثناة حوالي سبعين من النواتئ الهدبية المتجهة بشكل شعاعي نحو الغرفة الخلفية، وتغطي كل استطالة ببشرة مصطبغة تتماهى مع الظهارة الشبكية الصباغية وبشرة غير مصطبغة تتماهى مع الشبكية العصبية.

يظهر الشكل (2_1) تشريح الجسم الهدبي



الشكل (2_1) تشريح الجسم الهدبي

1.1.4 فيزيولوجيا شبكة الترييق

شبكة الترييق هي نسيج ضام معقد يضم حمض الهيالورونيك، الكوندرويتين، الهيباران، الديرماتان، الكيراتان، الفيبرونيكتين، الإيلاستين، اللامينين، الكولاجين (الأنماط 1، 3، 4، 5، 6)، عضلات ملساء، خلايا حاوية على الميوسين وغيرها، وتؤثر هذه المكونات على تدفق الخلط المائي بشكل مباشر أو غير مباشر.

1.1.5 فيزيولوجيا الجسم الهدبي والخلط المائي

الخلط المائي سائل شفاف يملأ البيتين الأمامي والخلفي، يتم إفرازه من الظهارة الهدبية غير المصطبغة بثلاث طرق:

1. الإفراز الفاعل: يساهم بنسبة (70%) من إنتاج الخلط المائي.
2. الرش الفائق: يساهم بنسبة (20%) من إنتاج الخلط المائي.
3. الحلولية: وتسهم بنسبة (10%) من إنتاج الخلط المائي.

ويقدر معدل تدفق الخلط المائي في العين الطبيعية بـ 2.75 ملمول/ل والمكونات الكهرلية للخلط المائي مشابهة للبلازما فتركيز الصوديوم يبلغ 140 ملمول/ل وتركيز البوتاسيوم 4 ملمول/ل ويبلغ تركيز الغلوكوز 80% من تركيزه في البلازما، لذا فالخلط المائي يلعب وظيفة تغذية هامة للعدسة والقرنية ويؤمن سبيلاً للتخلص من نتائج الاستقلاب، ويبلغ تركيز حمض الأسكوربيك 50 ضعفاً من تركيزه في

البلازما وتوجد له عدة أدوار منها امتصاص الأشعة فوق البنفسجية وهو مضاد للأكسدة، وبالمقابل اللاكتات المنتجة من قبل القرنية والبلورة تطرح للخلط المائي مما يجعل تركيز اللاكتات ضعفي تركيزه في البلازما، ويحوي الخلط المائي كذلك عدة أنزيمات كالكاربونيك أنهيدراز، الليزوزيم، الدوبامين أوكسيداز، دوبامين ب-كربوكسيلاز، الفوسفوليپاز A2، بالإضافة إلى البروستاغلاندينات، الأدينوزين الحلقي أحادي الفوسفات، الكاتيكولامينات، الهيالورونيك أسيد والهرمونات الستيروئيدية.

IGG, IGM هي الغلوبولينات المناعية الوحيدة المشخصة في الخلط المائي للعين الطبيعية. ومن الملاحظ أن الخلط المائي يحوي عدداً هائلاً من عوامل النمو متضمنة TGF β , FGF, IGF1 بالإضافة إلى نسبة ضئيلة من البروتينات.

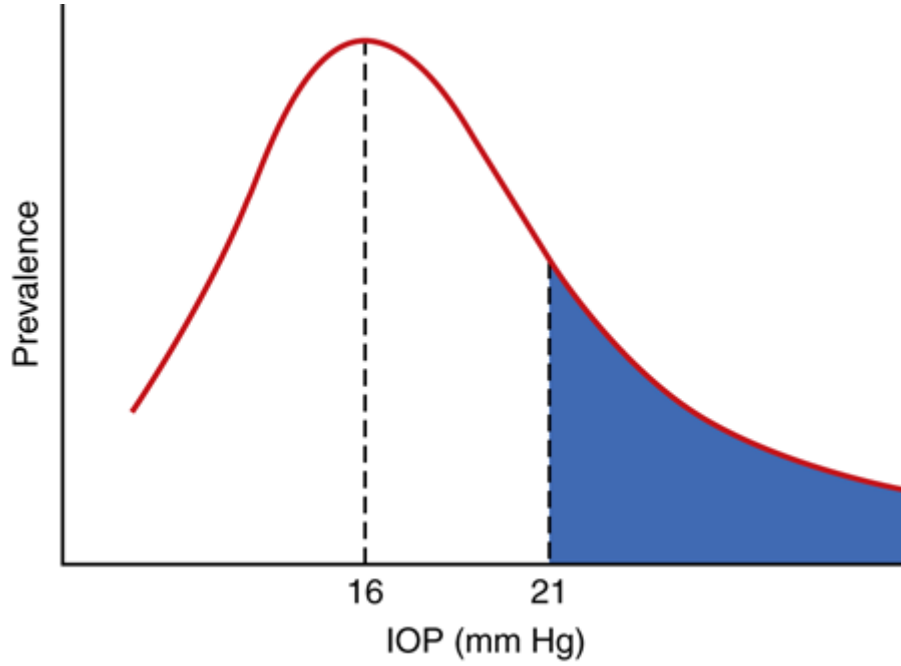
1.1.6 الضغط داخل المقلة

يتراوح الضغط داخل المقلة بين 11-21 ملم زئبق [8] وليس هناك نقطة ثابتة تحدد القيم غير الطبيعية للضغط داخل المقلة لكن القيمة 21 ملم زئبق تعتبر الحد الأعلى الطبيعي والأرقام الأعلى منها تعتبر مريبة.

يميل الضغط داخل المقلة للارتفاع مع التقدم بالعمر نتيجة للتبدلات البنيوية في شبكة الترقيق، في حين تكون قيمه لدى الأطفال والمواليد الجدد الطبيعيين أقل من القيم المرجعية لدى البالغين. القيمة الوسطية للضغط داخل المقلة هي 16 ملم زئبق

وتأخذ القيم الطبيعية للضغط داخل المقلة شكل توزيع غاوس الجرس المنزاح للأيمن.

يوضح الشكل (3_1) منحنى التوزيع الطبيعي للضغط داخل المقلة.



الشكل (3_1) التوزيع الطبيعي المنزاح للأيمن للضغط داخل المقلة عند مجموع السكان

البحث الثاني

قياس الضغط داخل المقلة

1.2.1 مبدأ قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح

يتطلب القياس السريري للضغط داخل المقلة قوة لتسطيح أو تفريغ المقلة. قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح هو الأكثر شيوعاً وهو يعتمد على مبدأ إمبرت-فيك (Imbert-Fick). وفقاً لهذا المبدأ فإن الضغط داخل كرة جافة رقيقة الجدار مساوٍ القوة اللازمة لتسطيح مساحة محددة من سطح هذه الكرة مقسماً على هذه المساحة.

$$\text{الضغط} = \text{القوة} \div \text{المساحة}$$

1.2.2 قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح عبر جهازي غولدمان و بيركينس

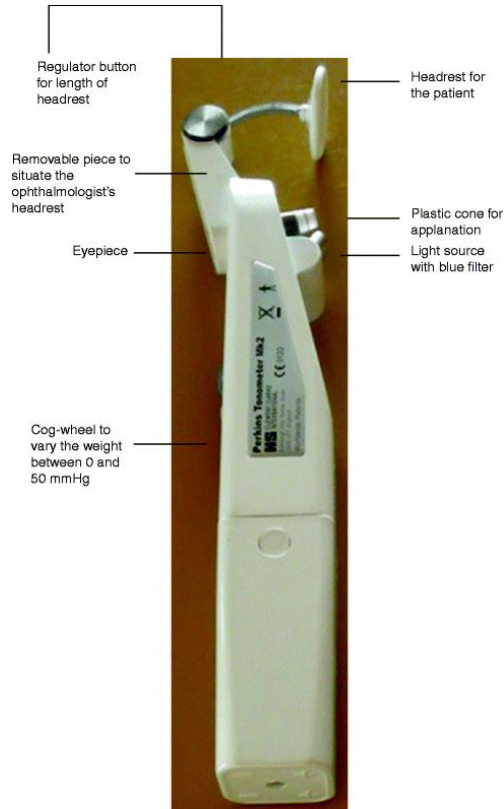
يقيس مقياس التوتر غولدمان (Goldmann) القوة اللازمة لتسوية مساحة من القرنية قطرها 3.06 ملم. في هذا القطر ، تلغى مقاومة القرنية للتسطيح من خلال خاصية الجذب الشعري لفيلم الدمع لرأس مقياس التوتر. يساوي الضغط داخل المقلة (IOP) بالمليمتر الزئبقي قوة التسطيح (بالغرام) مضروبة في عشرة. يتم وضع صبغة الفلورسئين في عين المريض لتلوين فيلم الدمع. يسمح الموشوران المتقابلان

بالرأس في الأسطوانة برؤية صورة فيلم الدمع على شكل قوسين علوي وسفلي. يتم اعتبار قيمة الضغط داخل المقلة عندما يتم محاذاة هذه الأقواس بحيث تتلامس هوامشها الداخلية.

مقياس توتر بيركنس Perkins هو في الأساس مقياس توتر Goldman محمول يمكن استخدامه والمريض إما في وضعية الجلوس أو الاستلقاء.

تتأثر قياسات مقياس التوتر بالتسطيح بثخانة القرنية المركزية (CCT). تعطي قيم (CCT) العالية قراءات (IOP) أعلى من القيم الصحيحة في حين تعطي قيم (CCT) المنخفضة قيم (IOP) أقل. في حال وجود حرج قرني أكثر من 3 كسيرات يجب تدوير الموشور المضاعف 45 درجة عن محور الحرج وإلا فسيحدث خطأ في قيمة الضغط داخل المقلة يبلغ حوالي 2-3 ملم زئبقي.

يوضح الشكل (1_2) مقياسي غولدمان وبيركنس.



الشكل (2_1) مقياس غولدمان في الأيمن ومقياس بيركنس في الأيسر

1.2.3 مصادر الخطأ عند استخدام جهازي غولدمان وبيركنس

أهم مصادر الخطأ في قياس الضغط داخل المقلة عبر جهازي غولدمان وبيركنس:

1. عصر الأجفان أو الضغط من قبل الفاحص على المقلة.
2. حبس النفس أو مناورة فالسالفا أو ربطة عنق مشدودة.
3. وضعية مريض خاطئة.
4. مقلة محصورة (داء عيني درقي، نزف خلف المقلة..).
5. كمية فلورسيئين قليلة أو زائدة.
6. جهاز قياس غير معايير بشكل دقيق.
7. ثخانة قرنية مرتفعة أو منخفضة.

8. كثافة أو وذمة أو اعتلال شريطي بالقرنية أو عدم انتظام سطح القرنية.

9. حرج قرني عالٍ.

1.2.3 قياس الضغط داخل المقلة بالتسطيح دون تماس عبر جهاز نفث

الهواء

يعتمد على تسطيح جزء محدد من القرنية بمساحة معروفة عبر دفقة هواء تزداد قوتها بشكل خطي ويقوم حساس بصري بتحديد نقطة التسطيح المطلوبة وتغلق مضخة الهواء عند هذه النقطة. يقوم الجهاز بحساب القوة اللازمة وبالتالي الضغط داخل المقلة. يعطي قيم أقل من الطبيعي في حالات الضغط المرتفع وقيم أعلى من الطبيعي في الضغوط المنخفضة.

1.2.4 جهاز تحليل الاستجابة العينية (Ocular Response)

(Analyzer)

هو النمط الأحدث من أجهزة قياس الضغط بالتسطيح دون تماس. يستخدم هذا الجهاز أيضا دفقة من الهواء المتزايدة ويحدد الجهاز نقطة التسطيح في الوقت الذي تستمر فيه دفقة الهواء بالتزايد إلى أن تؤدي إلى تفريص القرنية وبعدها تأخذ شدة دفقة الهواء بالتناقص حتى العودة إلى نقطة التسطيح من جديد. إن الاختلاف في قيم الضغوط بين نقطتي التسطيح يقيس مرونة القرنية أو ما يعرف بالتلكؤ القرني (corneal hysteresis). تستخدم معادلات رياضية خاصة لتعديل قيمة نقطة

التسطيح بحسب مرونة القرنية. يعتبر هذا النمط الأقل تأثراً بتبدلات قيمة ال (CCT).

يوضح الشكل (2_2) جهاز تحليل الاستجابة العينية.



الشكل (2_2) جهاز تحليل الاستجابة العينية

1.2.5 قياس الضغط داخل المقلة بطريقة التفريغ بمقياس

شيوتر والتونوبين

مبدأ القياس بالتفريغ هو أن القوة أو الوزن سوف يسبب انخفاضاً أو يغوص في

العين الطرية أكثر من العين القاسية. توصل طبيب العيون النرويجي Hjalmar

August Schiotz لجهاز يقيس الضغط داخل العين بطريقة التفريغ الميكانيكي لا

يزال مستخدماً حتى يومنا هذا. يستخدم هذا الجهاز والمريض بوضعية الاستلقاء بحيث يندفع الغاطس المزود بثقل ضمن القرنية بمقدار يزداد كلما كان الضغط داخل المقلة أكثر انخفاضاً. يمكن تحديد قيمة ال IOP بمعرفة قراءة المؤشر ومقدار الوزن المحمل للغاطس وبالرجوع إلى جدول التحويل الملحق بالجهاز. يستعمل في حال عدم توافر مقياس غولدمان أو بيركينس.

يعتمد Tono-Pen على التسطيح والتفريغ معا لقياس ال IOP . هو عبارة عن جهاز صغير محمول باليد يعمل بالبطارية. يحتوي مقياس التوتر على سطح مستوٍ مع مكبس صغير يبرز من المركز بالمجهر. يمتلك الجهاز جزء تسطيح مع غطاس مجهري يبرز من مركزه. عند التماس مع العين، يحصل الغطاس والجزء المسطح على مقاومة من القرنية والضغط داخل العين ينتج عنه قوة معاكسة بحسب منها الجهاز ال IOP الكهرونيًا. تجرى قراءات متعددة ويؤخذ متوسطها وهو يعطي قياسات جيدة مشابهة لجهازي غولدمان وبيركنس. [9][10][11]

1.2.5 مقياس الضغط داخل المقلة الارتدادي (ICare):

أحدث إصدار لمقياس التوتر الارتدادي هو جهاز ICare . يتألف من كرة بلاستيكية بقطر 1.8 ملم محمولة على سلك من الفولاذ المقاوم للصدأ ضمن حقل كهرومغناطيسي لجهاز محمول يعمل بالبطارية. عندما يتم الضغط على الزر، يدفع السلك والكرة إلى الأمام بسرعة. عندما تصدم الكرة القرنية، تتباطأ الكرة والأسلاك.

يكون التباطؤ أكبر إذا كان IOP مرتفعًا وأقل إذا كان IOP منخفضًا. يتم قياس سرعة التباطؤ وتحويلها بواسطة الجهاز إلى قيمة ال IOP. لا حاجة لاستخدام قطرة مخدر موضعي، وهو يعطي قراءات جيدة.

1.2.5 مقياس باسكال (Pascal Dynamic Contour Tonometer)

يعتمد على حساس كهربي ضغطي متوضع في ذروة المقياس يقوم بقياس التبدلات الديناميكية النابضة لل IOP. يتم عرض النتائج عبر شاشة الكترونية. [12]

يظهر الشكل (3_2) مقياس باسكال.



الشكل (3_2) مقياس باسكال

البحث الثالث

الحقن داخل الزجاجي

1.3.1 مقدمة

أصبح الحقن داخل الزجاجي طريقة شائعة لعلاج العديد من أمراض الشبكية وازداد تواتر إجراء هذا الحقن بشكل كبير منذ إدخال الأدوية المضادة لـ VEGF وعلى رأسها البيفاسيزوماب حتى أصبح جزءاً من الممارسة اليومية لأطباء العيون، ونظراً لأهمية هذا العلاج فلا بد من إيجاد الطريقة الأسلم لتطبيقه، وإتقان طريقة الحقن، والالتزام بالتدابير الوقائية لمنع حدوث الاختلاطات المرافقة أو التالية للحقن.

1.3.2 البيفاسيزوماب (Bevacizumab) [5][6]

يرتبط البيفاسيزوماب بجزيئات VEGF المنحلة ويمنعها من الارتباط بمستقبلاتها على سطح الخلايا البطانية. هو ضد وحيد النسيلة للـ VEGF غير نوعي يحتوي كل جزيء منه على موقعين للارتباط. وبارتباطه بالـ VEGF-A ومشابهاته يثبط تشكل الأوعية الدموية الحديثة ويمنع ازدياد النفوذية الوعائية.

تمت الموافقة على البيفاسيزوماب من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في علاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي بالمشاركة مع العلاج الكيميائي الوريدي بال 5-فلورويوراسيل كخط علاجي أول أو ثاني.

كما تمت الموافقة عليه للاستخدام في سرطان الرئة ذو الخلايا غير الحشوية وغير الصغيرة، بالمشاركة مع كاربوبلاتين وباكليتاكسيل كخط علاج أول في الأورام

الخبیثة الغير قابلة للاستئصال، والسرطانات المنتشرة موضعياً بشكل واسع، وتلك الناکسة والانتقالية.

يستطب البيفاسيزوماب أيضاً كعنصر علاجي وحيد في سرطانات الدماغ من منشأ أرومي دبقي (Glioblastoma) في الحالات المتقدمة بعد العلاج الأولي.

في طب العيون يعتبر البيفاسيزوماب علاجاً فعالاً في حالات التئمي الوعائي المشيمي الحديث المشاهد لدى مرضى اعتلال اللطخة الصفراء الشیخي الرطب، وأظهرت دراسة ال [\[13\]](#) (CATT) (the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials) تحسناً مقداره 7.8 حرف عن القيمة القاعدية عند الإعطاء الشهري للبيفاسيزوماب.

وفي مجال علاج وذمة اللطخة السكرية بين أريفالو ورفاقه [\[14\]](#) تحسناً عند الحقن الشهري للبيفاسيزوماب مقداره 11.68 حرفاً مقابل 3.66 حرفاً للمجموعة المطبق لديها ليزر بؤري في دراسة استمرت 24 شهراً.

وفي مجال وذمة اللطخة بسبب انسداد الوريد الشبكي أظهرت دراسة [\[15\]](#) PARCORES لانسداد الوريد الشبكي المركزي والتي لم تحتوي على مجموعة شاهد دون علاج تحسناً مقداره 19 حرفاً عن القدرة البصرية القاعدية خلال 12 شهراً من الحقن (الشهري/عند الحاجة) للبيفاسيزوماب داخل الزجاجي، في الوقت الذي

أظهرت المجموعة التي لم تتلقى علاجاً في دراسة ال [16] (CVOS) خسارة 5 حروف من القدرة البصرية القاعدية.

إن إعطاء البيفاسيزوماب في طب العيون يتم عادة عبر الحقن داخل الزجاجي مروراً بالملتحمة والصلبة، والمنطقة الملساء من الجسم الهدبي؛ علماً أن البعض استخدمه على شكل قطرات موضعية أو حقناً تحت الملتحمة. عادة ما يتم تكرار الحقن داخل الزجاجي لأمراض الشبكية بفاصل 4-6 أسابيع، تبعاً للمرض والاستجابة. الجرعة النموذجية هي 1.25 ملغ في 0.05 مل عند البالغين ، ويعطى نصف هذه الجرعة عند الأطفال. تم تقييم جرعات أخرى (2.5 ملغ) في تجارب كبيرة، ولم تظهر فائدة من زيادة الجرعة عن الجرعة القياسية 1.25 ملغ. [17]

1.3.3 اعتبارات هامة للحقن داخل الزجاجي

إن الميزة الأهم لاستخدام الحقن داخل الزجاجي كطريق لإيصال المادة الدوائية هو تحقيق تراكيز علاجية كافية من هذه المادة دون تعريض الجسم لتأثيراتها، وإن التواتر المرتفع لتطبيق هذا التداخل العلاجي وكذلك الاختلاطات الممكنة للحقن أدت إلى ظهور مجموعة من الخطوط العريضة الواجب اتباعها عند إجراء الحقن.

في العام 2004 اجتمع فريق من الخبراء في مدينة نيويورك لوضع مبادئ توجيهية عامة لإجراء الحقن داخل الزجاجي وتم نشر التوصيات التي تم الاتفاق عليها كملحق لمجلة RETINA لذلك العام. تم بعدها نشر مجموعة كبيرة من المؤلفات العلمية المتعلقة بمختلف جوانب هذا التداخل؛ إلى أن قامت لجنة مؤلفة من 16

اختصاصياً في كانون الأول من العام 2014 بمراجعة التوصيات السابقة والدراسات المنشورة وخرجت بمجموعة من التوصيات والتعديلات للبروتوكول الصادر في عام 2004.

توصيات لم تتغير منذ العام 2004: [18]

1. يبقى الاستخدام الروتيني للبوفيدون الميودن كمظهر موضعي أساسياً. ويشير الدليل إلى أن تطبيق التطهير بمحلول البوفيدون اليودي هو الخطوة الأكثر أهمية للتقليل من خطر حدوث إنتان باطن العين التالي للحقن. [19] وبشكل خاص، تم الاتفاق على أن محلول البوفيدون اليودي (5% - 10%) المطبق قبل الحقن، ينبغي أن يكون آخر عامل يلامس سطح المقلة في موقع الحقن المقصود. وفي الحالات التي تستخدم فيها مستحضرات مخدرة لزجة أو جل مخدر، ينبغي تطبيق محلول البوفيدون اليودي على السطح العيني قبل وبعد هذه المستحضرات. [20]

2. يجب تجنب تدليك الجفون بشكل كبير قبل الحقن أو بعده، حيث أن الضغط الزائد على الأجفان قد يؤدي إلى إخراج محتويات غدد ميبوميوس وتلوث السطح العيني .

3. التخدير الكافي مهم. وإنّ استخدام التخدير الموضعي ضروري عادة، سواء تم أو لم يتم القيام بحقن إضافي لمخدر تحت الملتحمة. لم يتم الاتفاق حول طريقة التخدير الأنسب ولكن اتفق أعضاء الفريق بالإجماع على ضرورة استخدام التخدير الكافي للتقليل من قلق المريض.

4. لا يوصى بإجراء البزل الروتيني للبيت الأمامي، حيث أن هذا الإجراء لا يخلو من المخاطر ويحتفظ به لحالات محددة فقط. [21] [22]

توصيات العام 2004 التي تبديلت جذرياً أو ألغيت:

1. استخدام فاتح الأجفان ليس أساسياً. على عكس توصيات عام 2004، لم يعد استخدام فاتح الأجفان مطلوباً تبعاً لتوصيات عام 2014. غير أن اللجنة شددت على أهمية الانتباه لحافة الجفن كمصدر لتلوث إبرة الحقن أو سطح المقلة [24] [23] وأوصت اللجنة باستخدام فاتح الأجفان أو سحب الجفن اليدوي أو أي مناورة مماثلة لإبقاء حواف الجفن بعيداً عن موقع الحقن والإبرة أثناء إجراء الحقن.

2. توسيع الحدقة الروتيني ليس ضرورياً. وكان هناك توافق قوي في الآراء في المبادئ التوجيهية لعام 2004 على ضرورة توسيع الحدقة من أجل تسهيل الفحص الكامل للقسم الخلفي بعد الحقن. ولم يتمكن فريق عام 2014 من التوصل إلى إتفاق بشأن أهمية هذا الموضوع، إذ أن العديد من المشاركين لا يجد ضرورة لهذا الإجراء. ونظراً لعدم وجود توافق في الآراء، أسقطت التوصية بتوسيع الحدقة الروتيني.

توصيات العام 2014 :

1. حقن الصادات الحيوية حول المقلة ليس ضرورياً. وفي عام ٢٠٠٤، لم يتم التوصل إلى توافق واضح في الآراء بشأن استخدام الصادات الحيوية حقناً حول المقلة. ومنذ ذلك الحين، ظهرت مجموعة كبيرة من الأدلة التي تقترح بقوة أن حقن الصادات الحيوية حول المقلة لا يقلل من خطر إنتان باطن العين بعد الحقن [25][26]. كما برزت أدلة قوية على أن الإعطاء الدوري لقطرات الصادات العينية يؤدي إلى تطوير سلالات مقاومة من الجراثيم ذات فوعة عالية [27][28] ،

وبالتالي، لم يوصى الفريق باستخدام الروتين للصادات الحيوية قبل أو بعد الحقن.

2. غسل اليدين و استخدام القفازات الجراحية المعقمة أمر مهم. ويوصى عموماً بغسل اليدين قبل وبعد التماس مع المريض. بالرغم من توافق شبه تام بين أعضاء اللجنة على ضرورة ارتداء القفازات الجراحية إلا أن الدراسات لم تظهر ارتفاعاً في معدل إنتان باطن العين في حال الامتناع عن استخدامها. [25] [29]

3. يوصى باستخدام قناع الوجه الجراحي و تجنب التحدث أثناء إجراء الحقن، حيث أظهرت العديد من الدراسات أن النسبة المرتفعة لإنتان باطن العين بعد الحقن مسؤول عنه التلوث بذراري العقديات [31][30] المنقولة بالقطيريات التنفسية المحمولة في الهواء في غرفة الحقن. [32]

4. مراقبة الضغط داخل المقلة قبل وبعد الحقن أساسي. يمكن تقييم ذروة الارتفاع في الضغط داخل المقلة بوجود أو غياب الرؤية السابقة. في بعض الحالات يحصل ارتفاع حاد مسبباً انعدام الرؤية السابقة، مما يقترح حدوث انسداد في الشريان الشبكي المركزي يحدث بارتفاع الضغط الحاد داخل المقلة وهنا لا بد من التدبير الفوري بإجراء بزل بيت أمامي. يشير الدليل إلى ارتفاع مستمر في الضغط داخل المقلة عند مرضى الحقن المتكرر لمضادات ال-VEGF، ما يستدعي قياس الضغط داخل المقلة لديهم قبل الحقن. [33] [34]

5. تتطلب عمليات الحقن ثنائية الجانب [36][35] خلال نفس الزيارة اتخاذ تدابير وقائية خاصة. ويوصى في مثل هذه الحالات بأن تعالج كل عين كإجراء منفصل، وأن تستخدم دفعات مختلفة من الدواء المحقون.

6. لا دليل على ضرورة الاستخدام الروتيني للرفادات المعقمة. وفي الواقع، أظهرت الدراسات عدم ارتفاع في معدل حدوث انتان باطن عين في حال عدم استخدامها. [25] [37]

ولا بد من علاج كل مريض يعاني من آفة عينية قد تؤثر سلباً على عملية الحقن.

يتم إجراء الحقن في الربع العلوي أو السفلي الوحشي على بعد 3.5-4 ملم من اللم عبر المنطقة الملساء للجسم الهدبي بواسطة إبرة قياس G27 أو أصغر وبحيث يتم إدخالها باتجاه مركز العين، يتم حقن المادة بدفع المدحم بانسيابية دون إجراء سحب ثم تسحب الإبرة ويُضغط مكان فوهة الدخول بواسطة عود قطني معقم لمنع القلس.

1.3.4 مخاطر واختلاطات الحقن داخل الزجاجي

يعتبر الحقن داخل الزجاجي من التداخلات السليمة مع نسبة اختلاطات قليلة، إلا أنه من الواجب التنويه للمخاطر المرافقة لهذا التداخل وهي:

1. الألم
2. النزف (تحت الملتحمة، نزف الزجاجي)
3. الشقوق الشبكية، انفصال الشبكية
4. الساد (بسبب إصابة عدسة العين الطبيعية أثناء الحقن)

5. الإنتان (التهاب باطن العين)
6. فقدان الرؤية (بسبب أحد الاختلاطات السابقة)
7. فقدان العين (نتيجة إنتان عين شامل شديد)
8. ارتفاع الضغط داخل المقلة، مع أذية العصب البصري (الستيروئيدات)
9. الحاجة إلى الجراحة (لمعالجة بعض الاختلاطات)
10. السكتة الدماغية، الاحتشاء القلبي (مع الأدوية المضادة للVEGF، وهي نقطة خلافية)
11. استخدام بدون تصريح (Off Label) (البيفاسيزوماب ، التريامسينولون أسيتونايد ، وغيرهم)
12. الحاجة إلى إجراء عدة حقن في المستقبل (يجب مناقشة ذلك مع المريض قبل بدء العلاج)

1.3.5 الأدوية الشائع استخدامها حقناً داخل الزجاجي

- Bevacizumab (Avastin®) 1.25mg/0.05ml - (0.675mg/0.03ml for infants)
- Ranibizumab (Lucentis®) 0.5mg/0.05ml
- Aflibercept (Eylea®) 2.0 mg /0.05 ml
- Brolicizumab (Beovu®) 6 mg/ 0.05 ml
- Triamcinolone acetonide (Kenalog®) 0.1cc of 4mg/ml
- Ganciclovir Intravitreal 4mg/0.1mL
- Foscarnet Intravitreal 2.4mg/0.1ml
- Cidofovir 20 micrograms

- Fomvirsen 330 micrograms
- Methotrexate 400 micrograms
- Vancomycin 1mg/0.1ml
- Ceftazidime 2.25mg/0.1ml
- Amikacin 0.4mg/0.1ml
- Amphotericin B - 5 micrograms/0.1 mL
- Voriconazole 50-100 micrograms/0.1 mL
- Dexamethasone 0.4mg/0.1ml

البحث الرابع

الأدوية الخافضة للضغط داخل المقلة

1.4.1 مقدمة

إن الطريقة الناجعة الوحيدة لمنع الخسارة المترقية لألياف العصب البصري في الزرق هو خفض الضغط داخل المقلة، وتعتبر الأدوية الخافضة للضغط داخل المقلة أهم العلاجات المطبقة لذلك وهي تعمل بآليتين: [38][47] [46] [45] [44] [43] [42] [41] [40] [39]

1. تقليل إنتاج الخلط المائي.

2. زيادة تدفق الخلط المائي خارج المقلة.

1.4.2 الأدوية الكابحة لإنتاج الخلط المائي

1. حاصرات بيتا:

آلية التأثير: تقلل حاصرات بيتا كالتيمولول Timolol إنتاج الخلط المائي عبر تثبيط اصطناع الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي c-AMP في الظهارة الهدبية وبالتالي تقلل من إنتاج الخلط المائي.

التأثيرات الجانبية: التأثيرات الجانبية العينية طفيفة وتشمل حس حرق بالعينين بالإضافة إلى نقص حس القرنية.

التأثيرات الجانبية الجهازية أشد وتتضمن بطء القلب، اللانظميات، قصور القلب، حصار قلبي، الغشي، تشنج قصبي وانسداد الطرق الهوائية، تأثيرات على الجهاز

العصبي المركزي كالاكتئاب والوهن العام والأهلاسات، العناية، وارتفاع مستويات الكولسترول في الدم. وقد ثبت أن حاصرات بيتا الموضعية تقلل من معدل وفيات الأطفال الرضع وزيادة الكولسترول. قد يعاني مرضى السكري من نقص تحمل الجلوكوز ويمكن أن تتنوع أعراض نقص السكر. وقد يؤدي استخدام حاصرات بيتا إلى تفاقم مرض الربو والوهن العضلي اللين. حاصرات بيتا-1 الانتقائية كالbetaxelol، تمتلك تأثيرات جانبية رئوية أقل.

2. مقلدات الودي:

آلية التأثير: تخفض الضغط داخل المقلة بتنشيط إنتاج الخلط المائي عبر تفعيلها للمستقبلات ألفا-2 وبشكل ثانوي عبر زيادة تدفق الخلط المائي خارج المقلة.

*** مقلدات الودي غير الانتقائية:**

مثل الإبينفرين epinephrine، تنقص ال IOP بآليات مختلفة. فالتأثير المقبض للأوعية يخفض إنتاج الخلط المائي، في حين يعمل اصطناع الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي c-AMP على زيادة سهولة التدفق.

التأثيرات الجانبية: وتتضمن التأثيرات الجانبية العينية التهاب ملتحمة جريبي، حس حرق، احتقان ارتكاسي، تجمعات صباغية شبيهة بالميلانين تعرف بالأدريونوكروم Adrenochrome Deposites، توسع الحدقة، اعتلال لطفة في العيون اللابلورية، أذية الخلايا البطانية للقرنية. أدت التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة لمشابهات الودي غير الانتقائية إلى تراجع استخدامها.

*** مقلدات الودي الانتقائية**

تشمل الأبراكلونيدين apraclonidine، والبريمونيدين (0.1-0.2 %)،

brimonidine (0.1-0.2%) مع وجود انتقائية أكبر بكثير للبريمونيدين لمستقبلات ألفا 2 .

ويبدو أيضاً أن البريمودين (٠.١-٠.٢ %) يزيد من التدفق العنبي-الصلبي إلى خارج المقلة ويخفض ال IOP بحوالي ٢٦٪.

التأثيرات الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الشائعة لمقلدات الودي الانتقائية التهاب الجلد بالتماس (٤٠ % مع الأبراكلونيدين، أقل من ١٥ % للبريمونيدين، وأقل من ٠.٢ % للبريمونيدين-النقي (brimonidine-purite)، والتهاب الملتحمة الجريبي، وتراجع الجفن العلوي، توسع الحدقة، وبيضاض الملتحمة.

جهازياً قد تسبب الصداع، جفاف الفم، الإرهاق، بطء القلب، وانخفاض التوتر الشرياني. لا تستخدم لدى الرضع أو الأطفال، ويعاني الأطفال الرضع وصغار السن من تزايد خطر الإصابة بالنعاس، هبوط الضغط، الاختلاجات، وتوقف التنفس والتي يعتقد أنها ترجع إلى زيادة النفوذية إلى الجهاز العصبي المركزي للمادة الدوائية بسبب حبها للشحوم. عموماً، يبدو أن البريمونيدين ينتج آثاراً جانبية عينية أقل من الأبراكلونيدين.

3. مثبطات الكربونيك أنهيدراز CAI:

آلية التأثير: تنقص ال IOP عبر إنقاص إنتاج الخلط المائي بمعاكسة الكربونيك أنهيدراز الموجودة في الجسم الهدبي بشكل مباشر. وينبغي تعطيل أكثر من 90% من نشاط الأنزيم في الظهارة الهدبية حتى ينخفض إنتاج الخلط المائي وينخفض ال IOP. وتشمل ال CAI الجهازية أسيتازولاميد acetazolamide وميثازولاميد methazolamide. في حين تشمل ال CAI الموضعية البرينزولاميد 1% (Azopt) والدورزولاميد 2%. وهي وتحدث انخفاضاً مقداره 14-17% في ال IOP.

التأثيرات الجانبية: يرتبط استخدام ال CAI الجهازية بالعديد من التأثيرات الجانبية، بما في ذلك حسر البصر العابر، خدر الأصابع وأصابع القدم والمنطقة ما حول الفم،

تعدد البيلات، الحماض الاستقلابي، التوعك، التعب، فقدان الوزن، الاكتئاب، نقص البوتاسيوم، أعراض هضمية؛ تشكل الحصيات الكلوية، ونادراً اضطرابات دموية. ونظراً لتأثيراتها الجانبية، فإنها أكثر فائدة في الحالات الحادة أو كعلاج مؤقت قبل التداخل الجراحي. تمتلك الـ CAI الموضعية تأثيرات جانبية أقل من نظيرتها الجهازية وأكثرها توارداً الطعم المر، تشوش الرؤية، اعتلال القرنية النقطي، والوسن.

1.4.3 الأدوية التي تزيد تدفق الخلط المائي خارج المقلة

1. مضاهيات البروستاغلاندين:

آلية التأثير: تنقص الـ IOP عبر زيادة التدفق العنبي - الصلبي. الآلية الدقيقة غير مفهومة بالكامل، ولكنها قد تتضمن استرخاء العضلة الهدبية وإعادة تنظيم العناصر خارج الخلوية ضمنها. وقد ثبت أنها تزيد من التدفق بنسبة تصل إلى 50%. تمثل اللاتانوبروست Latanoprost والترافابروست travaprost والبيماتوبروست bimatoprost الفئة الأحدث والأكثر فعالية والأكثر استخداماً منها. تنقص الـ IOP بحوالي 25-30 %.

التأثيرات الجانبية: إن الآثار الجانبية العينية والجهازية كاحتقان الملتحمة، زيادة نمو الأهداب، داء الشعرة، فرط تصبغ الجلد حول العين ونمو الأشعار حول العينين، كانت جيدة التحمل بشكل عام. تميل هذه التأثيرات إلى أن تكون عكوسة مع إيقاف الدواء. من الآثار الجانبية الفريدة زيادة تصبغ القزحية الذي يُعتقد أنه ثانوي لزيادة محتوى الميلانين في خلايا لحمة القزحية دون تكاثر الخلايا. يميل هذا إلى أن يحدث في 10-20 % من القزحيات الزرقاء في غضون 18-24 شهراً من بدء العلاج، و 60 % من العيون ذات القزحيات الخضراء-البنية أو الزرقاء-البنية.

ارتبط استخدام مضاهيات البروستاغلاندين مع تفاقم التهاب القرنية الحائي والتهاب العنبة الأمامي ووذمة البقعة الصفراء الكيسية لدى الأشخاص المؤهين.

2.مقلدات نظير الودي:

تنقص ال IOP بزيادة التدفق نتيجة تقلص العضلة الهدبية في العيون مفتوحة الزاوية، ويتقيض الحدقة في حالات الحصار الحدقي.

العوامل المباشرة كالبيلوكاربين pilocarpine هي مشابهات مستقبلات الكولين، والعوامل غير المباشرة كالإيكوثيوفات الودي تثبط الكولين استراز وتطيل عمل الأستيل كولين الموجود، أما الكارباكلول Carbachol فهو يعمل بالآليتين معاً. التأثيرات الجانبية: الآثار الجانبية الجهازية للبيلوكاربين نادرة، إلا أن الآثار الجانبية العينية شائعة. تشمل الآثار الجانبية العينية آلام الحجاب، حسر البصر المحدث دوائياً، وتقبض الحدقة (مما يؤدي إلى اضطرابات في الرؤية)، وضحالة البيت الأمامي، انفصال الشبكية، وتأثيراتها السمية على بطانة القرنية ، وتحطم الحاجز الدموي الدماغي، فرط الحساسية أو رد الفعل السمي، الفقاع الندي في الملتحمة، واعتلال القرنية الشريطي غير النموذجي. العوامل المقلدة لنظير الودي غير المباشرة لها آثار جانبية على العين أكثر حدة من العوامل المباشرة، وقد تراجع استخدامها عموماً في السنوات الأخيرة مع توافر الأدوية الجديدة التي لها فعالية مماثلة وأعراض جانبية أقل.

3.مثبطات ال Rho Kinase:

تمت الموافقة على نيتارسوديل (0.02%) (Rhopressa®) (0.02%) Netarsudil من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) الأمريكية في عام 2017 كأول مثبط لل Rho

Kinase لعلاج الزرق مفتوح الزاوية أو مرضى ارتفاع التوتر العيني. يزيد النيتارسوديل Netarsudil من تدفق الخلط المائي من خلال الشبكة التريبقية ويقلل الضغط في الأوردة فوق الصلبة عن طريق تثبيط تأثير ال Rho kinase على تقلص الأكتين والميوسين. في التجارب السريرية لـ ROCKET ، وجد أن استخدام النيتارسوديل Netarsudil لمرة واحدة يوميًا يضاهي استخدام التيمولول مرتين يوميًا، مما يقلل من IOP بحوالي 4 مم زئبقي. قد يكون لـ Netarsudil دور مهم بشكل خاص في علاج المرضى مع IOP منخفض عند التشخيص. بالإضافة إلى لتأثيراته على الشبكة التريبقية لزيادة التدفق، يمكن للنيتارسوديل Netarsudil خفض الضغط الوريدي في الأوردة فوق الصلبة بشكل فريد واستثنائي لقيم تبلغ 8-12 ملم. التأثيرات الجانبية: النيتارسوديل Netarsudil آمن الاستخدام. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا احتقان الملتحمة (50%) ، واعتلال القرنية الدوامي وهو غير ذي أهمية سريرية أو بصرية (20%) Corneal Verticillata، والنزف تحت الملتحمة (20%).

يظهر الشكل (4_1) اعتلال القرنية الدوامي



الشكل (4_1) اعتلال القرنية الدوامي

4.أكسيد النيتريك:

آلية التأثير: تمت الموافقة على اللاتانوبروست بيونود Latanoprostene bunod (Vyzulta®) 0.024% من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) الأمريكية في عام 2017 لعلاج الزرق مفتوح الزاوية أو مرضى ارتفاع الضغط العيني جامعاً بين تأثيرات البروستاغلاندين والنيتريك أكسيد على شبكة الترقيق.

من المعروف أن مستويات أكسيد النيتريك (NO) أقل في العيون الزرقية، وقد يؤدي نقص الـ NO إلى تقلص شبكة الترقيق وانخفاض معدل التدفق. بالإضافة إلى ذلك، عند تقطيره في العين، ينتشر الـ NO إلى الشبكة الترريقية لتعزيز استرخاء الخلايا وزيادة تدفق الخلط المائي وبالتالي انخفاض الـ IOP.

تشبه تأثيراته الجانبية تلك الناتجة عن استخدام مضاهيات البروستاغلاندينات.

1.4.4 مستحضرات المشاركة الدوائية:

المشاركة الدوائية بقطرة واحدة لها ميزات عديدة كزيادة المطاوعة ونقص الكلفة والتآزر الدوائي لبعض العناصر. أهم المشاركات:

1. dorzolamide hydrochloride 2% and timolol maleate ophthalmic solution 0.5%
2. brimonidine tartrate 0.2%, timolol maleate ophthalmic solution 0.5%
3. brimonidine tartrate 0.2% and brinzolamide 1%
4. netarsudil and latanoprost ophthalmic solution 0.02%/0.005%

قبل البدء بالعلاج الأحادي بمستحضر يحوي مشاركة عنصرين دوائيين، من المهم إثبات فعالية كل عنصر دوائي مكون لوحده لدى المريض. تشبه الآثار الجانبية للمستحضرات الحاوية على مشاركة آثار كل من العناصر الداخلة في تركيبها.

1.4.5 العوامل مفرطة الحلولية:

يمكن للعوامل مفرطة الحلولية مثل الغليسرين الفموي والمانيتول الوريدي أن تخفض بسرعة الـ IOP عن طريق تقليل حجم الزجاجي. فهي لاتعبر الحاجز الدموي-العيني وبالتالي تمارس ضغطاً تناضحياً غروانياً يعمل على جذب الماء من الجسم الزجاجي. يمكن أن تكون الآثار الجانبية المرتبطة بالعوامل مفرطة الحلولية شديدة وتشمل الصداع وآلام الظهر وإدرار البول وزيادة الحمل الدموي مع الذبحة الصدرية والوذمة الرئوية وفشل القلب بالإضافة للتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي مثل اضطرابات الوعي والاختلاجات والنزيف الدماغي. بسبب هذه الآثار الجانبية الخطيرة المحتملة، لا يتم استخدامها كعلاجات طويلة الأمد. وعادة ما يتم استخدامها في الحالات الحادة للتخفيض المؤقت للـ IOP المرتفع، إلى أن يمكن تقديم علاجات أكثر نجاعة.

الفصل الثاني

القسم العملي

البحث الأول – منهج البحث

2.1.1 عنوان البحث Title of research

مقارنة بين قطرة البريمونيدين العينية والأسيتازولاميد الفموي في ضبط ارتفاع الضغط داخل المقلة التالي لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي.

Comparison of Brimonidine Eyedrops and Oral Acetazolamide in Ocular Hypertension Control after Intravitreal Bevacizumab Injection.

2.1.2 خلفية البحث Background

يزداد تواتر إجراء الحقن داخل الزجاجي في الممارسة العينية اليومية نظراً لإمكانية إيصال المادة الدوائية عبره للبنى العميقة في العين، ويعتبر البيفاسيزوماب من أكثر المواد المستخدمة حقناً ضمن الزجاجي ولعلاج طيف واسع من الأمراض التي تصيب الشبكية، وإن حقن 1.25 ملغ/0.05 مل من البيفاسيزوماب داخل الزجاجي يسبب ارتفاعاً في الضغط داخل المقلة يقدر بـ (28.3 - 55.2) ملم زئبقي ويستمر الارتفاع في الضغط داخل المقلة الناتج عن التأثير الحجمي لمادة

البيفاسيزوماب المحقونة في حيز محدود الحجم غير قابل للتمدد لمدة 30 دقيقة تقريباً.

إن ارتفاع الضغط داخل المقلة هو العامل الأهم المسبب لأذيات غير عكوسة في طبقة الألياف العصبية للعصب البصري، وإن ال IOP Peak الحاصلة تلو الحقن تحمل خطورة خسارة قسم من هذه الألياف العصبية يزداد بازدياد قيمة ال IOP Peak بعد الحقن مباشرة، ويحمل الإجراء مقداراً أكبر من الخطورة لدى مرضى الزرق المتقدم وعند مرضى الحقن المتكرر داخل الزجاجي حيث ترتفع القيمة القاعدية للضغط داخل المقلة قبل الحقن، كما تزداد احتمالية حدوث هذه الأذية بسبب تكرار الحقن.

بيّنت كاتياما ورفاقها في دراسة نُشرت في عام 2014 أن إجراء بزل للبيت الأمامي مباشرة بعد حقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي يمنع ارتفاع الضغط داخل المقلة التالي للحقن في حين استخدام 250 ملغ من الاستازولاميد الفموي أو تقطير البريمونيدين مرة واحدة قبل الحقن بـ 90 دقيقة يساعد في العودة السريعة للقيمة القاعدية للضغط داخل المقلة قبل الحقن مباشرة دون أن يمنع الارتفاع التالي للحقن.

إن إجراء بزل البيت الأمامي بشكل روتيني تداخل لا يخلو من الخطورة ولا بد من التوصل للطريقة الأمثل والأكثر أماناً للسيطرة على ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة

التالية للحقن هذه IOP Peak، والتي يمكن أن تطبق كبروتوكول لدى مرضى الحقن داخل الزجاجي بشكل آمن.

2.1.3 هدف البحث Aim of research

المقارنة بين قطرة البريمونيدين العينية وحبوب الأسيتازولاميد الفموي للسيطرة على ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة العابرة التالية لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي.

2.1.4 المواد والطرائق Materials and Methods

2.1.4.1 تصميم البحث Design

تجربة منضبطة معشاة Randomized Control Trail.

2.1.4.2 مكان البحث Setting

قسم أمراض العين وجراحاتها، مشفى المواساة الجامعي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.

2.1.4.3 مدة البحث Duration:

الفترة ما بين 2019/5/23 و 2020/06/01

2.1.4.4 حجم العينة Sample size

المرضى الذين حققوا معايير الاشتمال حيث بلغ العدد الكلي 51 عين مدروسة مقسمة على ثلاث مجموعات بحيث احتوت مجموعة الشاهد 15 عين وكل من مجموعتي التداخل 18 عين، وتم حساب حجم العينة بالاعتماد على برنامج G*Power نسخة 3.1.9.4 وبأخذ قيمة ألفا 0.05 وقوة إحصائية 0.95.

2.1.4.5 معايير الإدخال Inclusion criteria:

- المرضى البالغين، ما بين 18 و 85 عام.
- المرضى المحولين لحقن البيفاسيزوماب لعلاج اعتلال لطفة شلخي رطب، وذمة لطفة في سياق الداء السكري أو اعتلال الشبكية السكري المنمي.
- المرضى الواعين والقادرين على منح موافقة مستتيرة.

2.1.4.6 معايير الاستبعاد Exclusion criteria:

- المرضى المشخص لديهم زرق أو ارتفاع ضغط العين.
- الحسر المتوسط والعالي < 4 درجات.
- المد المتوسط والعالي < 4 درجات.

- وجود مرض كلوي.
- وجود مرض رئوي.
- الحساسية لأي مستحضر دوائي مستخدم في الدراسة.
- وجود سوابق احتشاء عضلة قلبية أو نشبة دماغية خلال الأشهر ال 4 السابقة.

2.1.4.7 طريقة العمل :

بعد إطلاع كل شخص من العينة المدروسة على ورقة المعلومات الخاصة بالدراسة تم أخذ الموافقة المستتيرة وفحص عيني شامل يشمل:

- الأجفان - الملتحمة - القرنية - القزحية - الحدقة - العدسة - الشبكية .
- تحديد أسوء الانكسار.
- قياس الضغط بالجهاز الذي يعمل بآلية نفث الهواء.
- قدرة بصرية غير مصححة ومصححة UCVA+BCVA .
- توزيع المرضى عشوائياً في ثلاث مجموعات بحسب توقيت الوصول إلى المشفى يوم الحقن كما يلي:

1. المجموعة الأولى: مجموعة الشاهد، على أن يتم حقن البيفاسيزوماب لديهم دون استخدام لقطرة عينية أو حبوب فموية خافضة للضغط داخل المقلة.
2. المجموعة الثانية: مجموعة مرضى الحقن مع تطبيق قطرة البريمونيدين العينية وقد تم استخدام المستحضر التجاري بريموغان 2% (2 ملغ/مل) من إنتاج شركة دياموند فارما (Brimogan 2% (2mg/ml لجميع مرضى هذه المجموعة، نقطة داخل العين ثلاث مرات قبل الحقن ب 30-60-90 دقيقة.
3. المجموعة الثالثة: مجموعة الحقن بعد إعطاء الأسيتازولاميد فمويًا قبل الحقن ب 90 دقيقة، وتم استخدام المستحضر التجاري زولاميد (250 ملغ/مضغوطات فموية) من إنتاج مختبرات الشهباء للصناعات الدوائية (Zolamid (250mg tablets لجميع مرضى هذه المجموعة.

• تم قياس ضغط العين بجهاز بيركينس بوضعية الاستلقاء لكل مريض من

المجموعات الثلاثة كما يلي:

1. قبل الحقن ب 90 دقيقة Tb1.

2. قبل الحقن مباشرة Tb0.

3. بعد الحقن ب 3 دقائق T3.

4. بعد الحقن ب 15 دقيقة T15.

5. بعد الحقن ب 30 دقيقة T30.

تم ضبط جرعة البيفاسيزوماب المعدة للحقن بدقة لتبلغ (1.25 ملغ / 0.05 مل)، والذي أجري بنفس التقنية باستخدام إبرة حقن قياس 30G في الربع العلوي الوحشي للعين، مع تطبيق ضغط ميكانيكي لطيف باستخدام عود قطني معقم مكان دخول إبرة الحقن وفور سحبها مباشرة لمدة 20 ثانية لمنع ارتداد المادة المحقونة عبر مسار إبرة الحقن، وتم التأكد من الحفاظ على قدرة بصرية رؤية حركة اليد في كل عين محقونة فور انتهاء الحقن، ولم يتم فقدانها أو اللجوء لإجراء بزل بيت أمامي، عند أي من المرضى.

2.1.4.8 تحليل البيانات Data analysis:

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي SPSS V.24.

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، مجال الثقة 95%.

تم إجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة للمقارنة بين قيم المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة، واعتبر المتغير المدروس له قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة أقل أو تساوي 0.05 ($P \leq 0.05$) في الاختبار المجري.

2.1.5 القضايا الأخلاقية :Ethical issues

لم يتضمن البحث أي إجراء يحمل خطراً على المريض.

استخدمت البيانات في البحث بشكل مرّمز، مما يغفل الإشارة إلى هوية المشارك.

تم أخذ الموافقة قبل الإدخال في البحث.

البحث الثاني _ نتائج البحث

2.2.1 عينة البحث

تكونت عينة البحث من 51 شخص (51 عين) ممن حققوا شروط البحث، وأجري لهم حقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجة وفق الآتي:

1. مجموعة الشاهد : 15 عين.
2. مجموعة الحقن بعد قطرة البريمونيدين العينية : 18 عين.
3. مجموعة الحقن بعد الأسيتازولاميد : 18 عين.

2.2.2 توزيع عينة البحث حسب الجنس

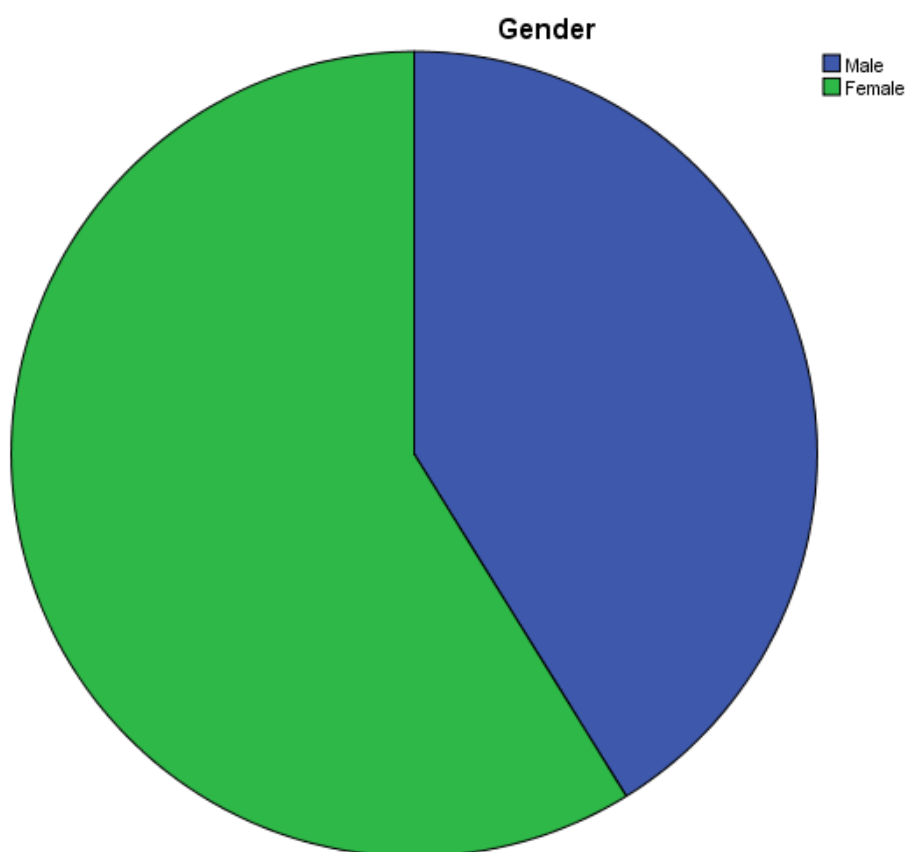
بلغ عدد الذكور في عينة البحث 21 بنسبة 41.2%، في حين بلغ عدد الإناث 30 وبنسبة 58.8%.

يبين الجدول (1) توزيع عينة البحث وفق الجنس.

Gender		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Male	21	41.2	41.2	41.2
	Female	30	58.8	58.8	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

الجدول (1) توزيع عينة البحث وفق الجنس

يبين المخطط البياني (1) توزيع الأشخاص في عينة البحث وفق الجنس.



المخطط البياني (1) توزيع الأشخاص في عينة البحث وفق الجنس

2.2.3 توزيع عينة البحث حسب جهة العين المجرى لها الحقن

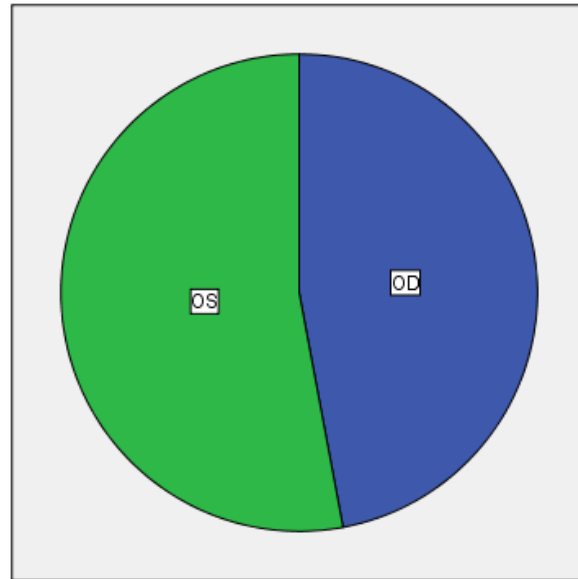
بلغ عدد العيون اليمنى المجرى لها الحقن 24، بنسبة 47.1%، في حين بلغ عدد العيون اليسرى 27، وبنسبة 52.9%.

يبين الجدول (2) توزيع عينة البحث حسب جهة العين المجرى لها الحقن.

Eye		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	OD	24	47.1	47.1	47.1
	OS	27	52.9	52.9	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

الجدول (2) توزيع عينة البحث حسب جهة العين المجرى لها الحقن

يبين المخطط البياني (2) توزيع عينة البحث حسب جهة العين المجرى لها الحقن.



المخطط البياني (2) توزيع عينة البحث وفق جهة العين المجرى لها الحقن

2.2.4 توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن

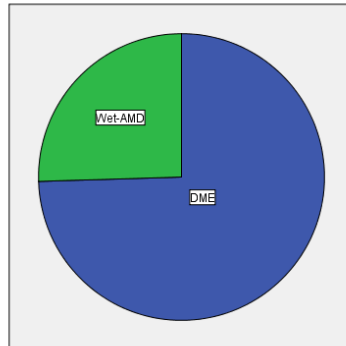
إن عدد العيون في عينة البحث والتي أجري لها الحقن لعلاج وذمة اللطخة في سياق الداء السكري أو اعتلال الشبكية السكري المنمي بلغ 38 عيناً بنسبة مئوية 74.5%، في حين بلغ عدد العيون المحقونة لعلاج اعتلال اللطخة الشبكي من النمط الرطب 13 عيناً بنسبة مئوية 25.5%.

يبين الجدول (3) توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن.

Indication of Injection				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
DME	38	74.5	74.5	74.5
Valid Wet-AMD	13	25.5	25.5	100.0
Total	51	100.0	100.0	

الجدول (3) توزيع عينة البحث وفق استطباب الحقن

يبين المخطط البياني (3) توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن.



المخطط البياني (3) توزيع عينة البحث وفق استطباب الحقن

2.2.5 توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن والجنس

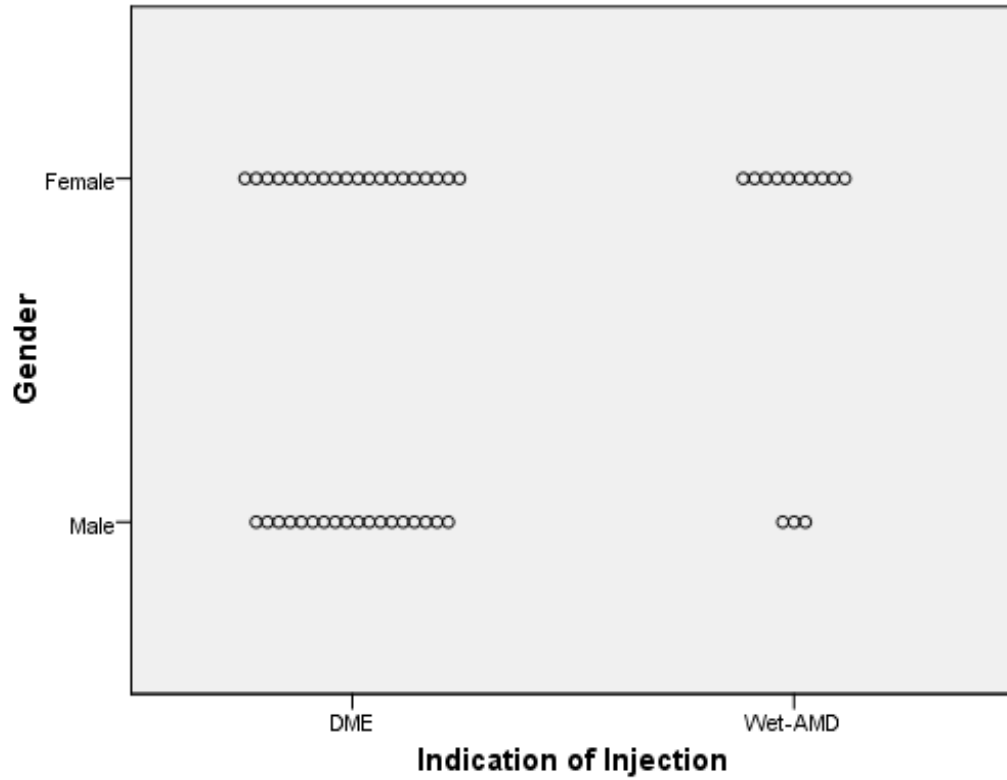
أجري الحقن لـ 18 عيناً من الذكور لعلاج وذمة لطخة في سياق داء سكري أو اعتلال شبكية سكري منمي و 20 عيناً للإناث من المجموعة نفسها، في حين تم حقن 3 عيون لذكور مع اعتلال لطخة شخي رطب، و 10 إناث من المجموعة نفسها.

يبين الجدول (4) توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن والجنس معاً.

		Gender	
		Male	Female
		Count	Count
Indication of Injection	DME	18	20
	Wet-		
	AMD	3	10

الجدول (4) توزيع عينة البحث وفق استطباب الحقن والجنس

يبين المخطط البياني (4) توزيع عينة البحث حسب استطباب الحقن والجنس معاً.



المخطط البياني (4) توزع عينة البحث وفق استقطاب الحقن والجنس معاً

2.2.6 توزع عينة البحث حسب العمر

بلغ المتوسط الحسابي لعمر مرضى عينة البحث 60.74 سنة.
 بلغت القيمة الأدنى لعمر مرضى عينة البحث 25 سنة، في حين بلغت
 القيمة العظمى 83 سنة.

يبين الجدول (5) الإحصائيات العمرية لمرضى عينة البحث.

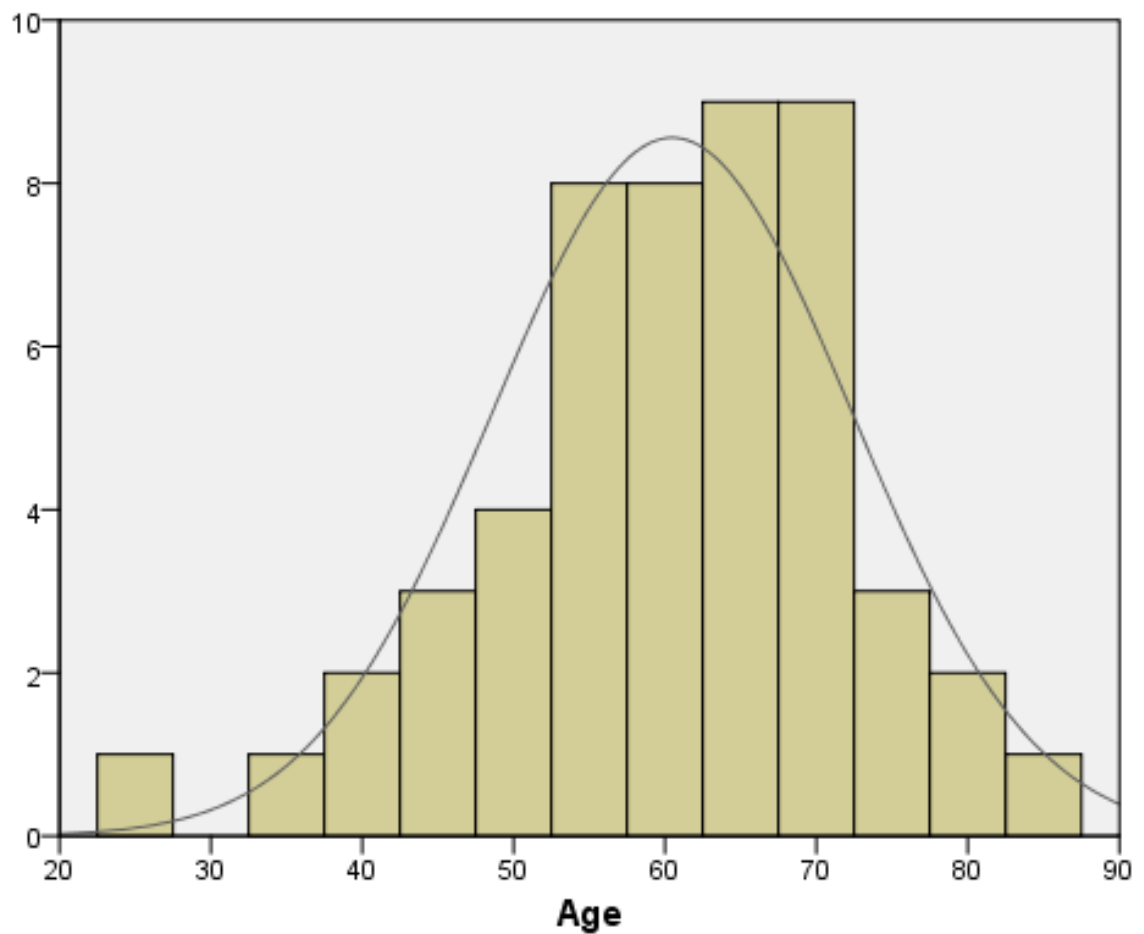
Report

Age				
Mean	N	Std. Deviation	Minimum	Maximum
60.47	51	11.883	25	83

الجدول (5) الإحصائيات العمرية لعينة البحث

يبين المخطط (5) توزيع عينة البحث حسب العمر، ويأخذ المنحني شكل توزيع

طبيعي منزاح قليلاً للأيمن.



المخطط (5) توزيع عينة البحث وفق لعمر

2.2.7 توزيع استطباب الحقن وفق العمر :

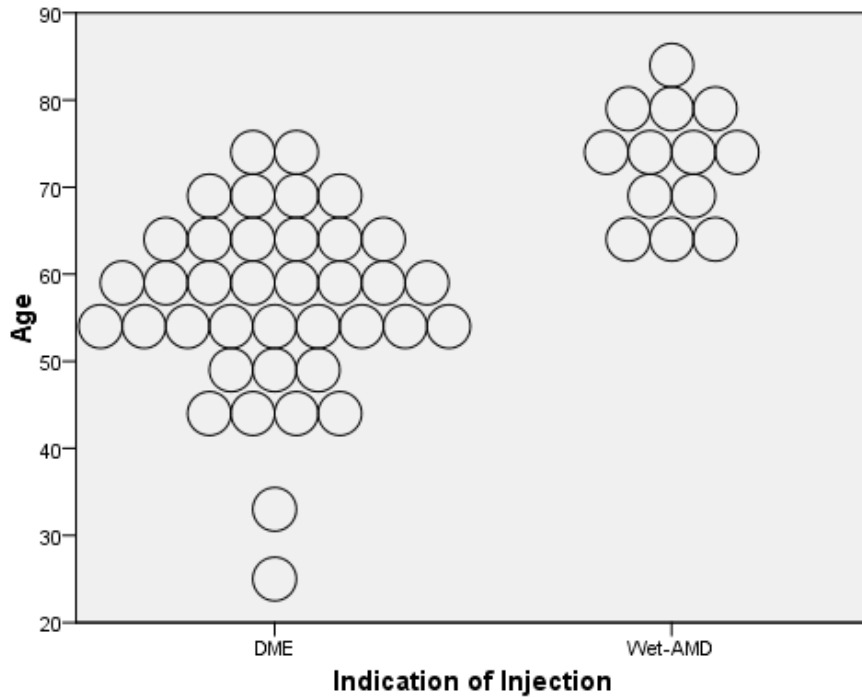
بلغ متوسط عمر مرضى الحقن بسبب وذمة لخرة في سياق داء سكري او اعتلال شبكية سكري منمي 56.8 سنة، في حين بلغ متوسط مرضى الحقن بسبب اعتلال لخرة شخبي من النمط الرطب 72.54 سنة.

يبين الجدول (6) الإحصائيات المتعلقة بتوزيع استطباب الحقن وفق العمر.

Report					
Age					
Indication of Injection	Mean	N	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DME	56.34	38	10.427	25	72
Wet-AMD	72.54	13	6.437	64	83
Total	60.47	51	11.883	25	83

الجدول (6) توزيع عينة البحث وفق استطباب الحقن

يبين المخطط البياني (6) الإحصائيات المتعلقة بتوزيع استطباب الحقن وفق العمر.



المخطط البياني (6) توزيع عينة البحث وفق استطباب الحقن والعمر

يُلاحظ وجود اختلاف في العمر بين مرضى الحقن بسبب الداء السكري، ومرضى الحقن بسبب اعتلال اللطخة الشبكي من النمط الرطب في عينة البحث، حيث أن عمر أصغر مصاب بالداء السكري أجري له الحقن هو 25 سنة و الأكبر عمراً في هذه المجموعة بلغ 72 عاماً. أما في مجموعة اعتلال اللطخة الشبكي الرطب فبلغ عمر المريض الأصغر 64 سنة وعمر المريض الأكبر سنّاً 83 سنة.

2.2.8 التوزع العمري لمرضى عينة البحث وفق الجنس واستطباب

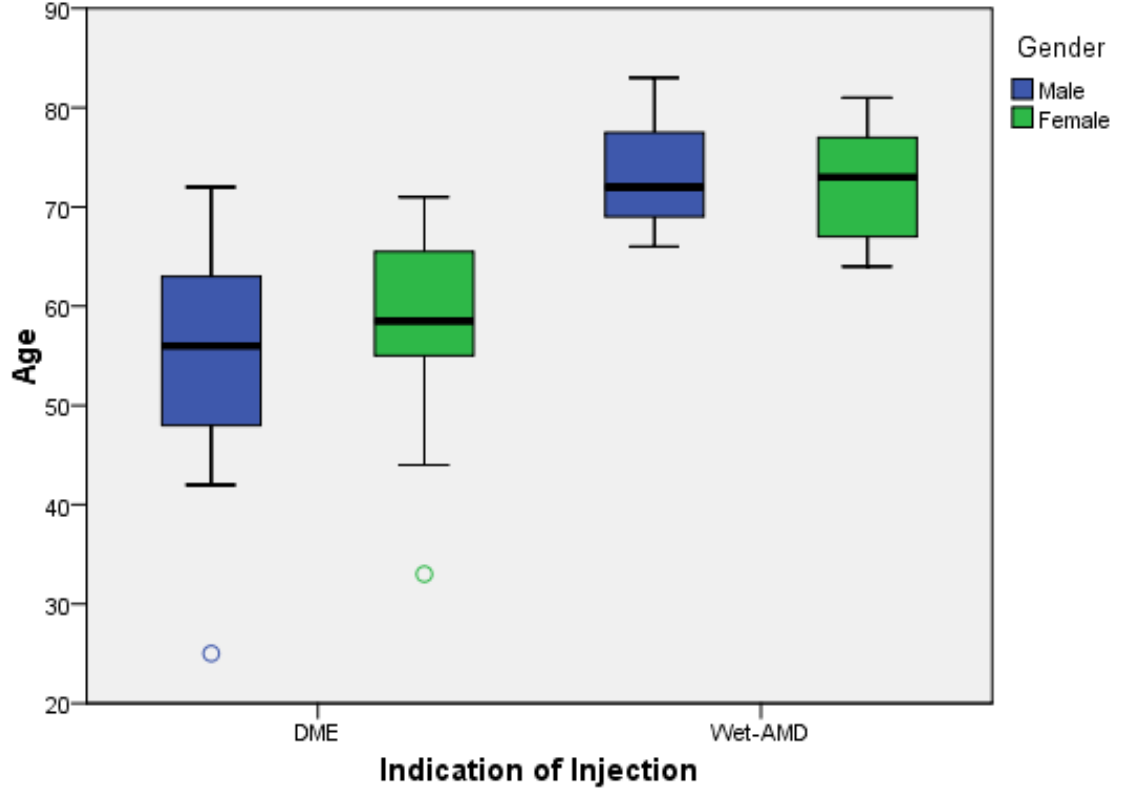
الحقن:

يبين الجدول رقم (7) متوسط أعمار مرضى عينة البحث وفق الجنس واستطباب الحقن.

				Age
				Mean
Gender	Male	Indication of Injection	DME	55
			Wet AMD	74
	Female	Indication of Injection	DME	58
			Wet AMD	72

الجدول (7) متوسط أعمار مرضى عينة البحث وفق الجنس واستطباب الحقن

يبين المخطط البياني (7) التوزيع العمري لمرضى عينة البحث وفق الجنس واستطباب الحقن.



المخطط البياني (7) التوزيع العمري لمرضى عينة البحث وفق الجنس واستطباب الحقن

2.2.9 مقارنة تبدلات الضغط داخل الحفلة IOP بين المجموعات الثلاثة

تمت مقارنة تبدلات الـ IOP بين المجموعات الثلاثة في خمس نقاط زمنية (قبل الحقن بـ 90 دقيقة - قبل الحقن مباشرة - بعد الحقن بـ 3 دقائق - بعد الحقن بـ 15 دقيقة - بعد الحقن بـ 30 دقيقة)، وبعد التحقق من التوزيع الطبيعي للمجموعات الثلاثة بتطبيق اختبارات Shapiro-Wilk و Kolmogorov-Smirnov، وتجانس التباين، تم تطبيق اختبار Repeated measures ANOVA

وبعد الحصول على النتائج الموضحة في الجداول التالية، تبين عدم وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعات الثلاثة قبل الحقن بـ 90 دقيقة وبعد الحقن بـ 15 و 30 دقيقة وذلك لأن $p\text{-value}$ التي تم الحصول عليها من الاختبار أكبر من مستوى الدلالة المعتمد والبالغ 5% ($p\text{-value} > 0.05$).
الفرق بين المجموعات المدروسة غير هام إحصائياً في النقاط الزمنية الخمسة ($p\text{-value} > 0.05$).

وبإجراء التحليل الإحصائي للمجموعات الثلاثة قبل الحقن فوراً وبعد الحقن بـ 3 دقائق، تبين وجود فرق هام إحصائياً قبل الحقن فوراً وبعد الحقن بـ 3 دقائق. ($p\text{-value} < 0.05$)؛ وهذا يشير إلى تفاوت الضغوط داخل المقلة بشكل هام سريرياً.

الجدول (8) الإحصائيات الوصفية لتبدلات الضغط داخل المقلبة لمجموعات الدراسة الثلاثة في مختلف النقاط الزمنية المدروسة

Descriptives									
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
IOP 90 min. Before Intraocular Injection	Control	15	14.60	2.354	.608	13.30	15.90	12	19
	Brimondine eye drops	18	14.22	3.191	.752	12.64	15.81	9	20
	Acetazolmide	18	15.33	2.808	.662	13.94	16.73	10	20
	Total	51	14.73	2.815	.394	13.93	15.52	9	20
IOP Immediately Before Intraocular Injection	Control	15	14.60	2.354	.608	13.30	15.90	12	19
	Brimondine eye drops	18	10.50	2.792	.658	9.11	11.89	7	16
	Acetazolmide	18	10.89	2.139	.504	9.83	11.95	7	16
	Total	51	11.84	3.002	.420	11.00	12.69	7	19
IOP 3 min. After Intraocular Injection	Control	15	40.20	6.538	1.688	36.58	43.82	31	58
	Brimondine eye drops	18	26.67	4.947	1.166	24.21	29.13	21	40
	Acetazolmide	18	25.78	4.400	1.037	23.59	27.97	20	37
	Total	51	30.33	8.270	1.158	28.01	32.66	20	58
IOP 15 min.	Control	15	20.80	4.246	1.096	18.45	23.15	14	29
	Brimondine eye drops	18	20.44	3.276	.772	18.82	22.07	16	29
	Acetazolmide	18	21.22	3.606	.850	19.43	23.02	16	27
	Total	51	20.82	3.637	.509	19.80	21.85	14	29
IOP 30 min. After Intraocular Injection	Control	15	15.60	3.291	.850	13.78	17.42	12	23
	Brimondine eye drops	18	14.61	3.346	.789	12.95	16.27	9	21
	Acetazolmide	18	15.94	3.152	.743	14.38	17.51	10	21
	Total	51	15.37	3.249	.455	14.46	16.29	9	23

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
IOP 90 min. Before Intraocular Injection	.541	2	48	.586
IOP Immediately Before Intraocular Injection	.552	2	48	.579
IOP 3 min. After Intraocular Injection	.347	2	48	.709
IOP 15 min. IOP 30 min. After Intraocular Injection	.492	2	48	.614
	.017	2	48	.983

الجدول (9) يبين نتائج اختبار تجانس التباين

ANOVA

		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
IOP 90 min. Before Intraocular Injection	Between Groups	11.446	2	5.723	.714	.495
	Within Groups	384.711	48	8.015		
	Total	396.157	50			
IOP Immediately Before Intraocular Injection	Between Groups	162.867	2	81.434	13.578	.000
	Within Groups	287.878	48	5.997		
	Total	450.745	50			
IOP 3 min. After Intraocular Injection	Between Groups	2075.822	2	1037.911	37.082	.000
	Within Groups	1343.511	48	27.990		
	Total	3419.333	50			
IOP 15 min.	Between Groups	5.456	2	2.728	.200	.820
	Within Groups	655.956	48	13.666		
	Total	661.412	50			
IOP 30 min. After Intraocular Injection	Between Groups	17.099	2	8.550	.803	.454
	Within Groups	510.822	48	10.642		
	Total	527.922	50			

الجدول (10) يبين نتائج تطبيق اختبار ANOVA على المجموعات المدرسة الثلاثة

الجدول (11) يبين طريقة اتخاذ معاملات التباين

Contrast Coefficients			
Contrast	Group of Study		
	Control	Brimondine eye drops	Acetazolmide
1	-1	.5	.5
2	-1	1	0
3	-1	0	1
4	0	-1	1

الجدول (11) يبين نتائج اختبارات التباين

Contrast Tests							
		Contrast	Value of Contrast	Std. Error	t	Df	Sig. (2-tailed)
IOP 90 min. Before Intraocular Injection	Assume equal variances	1	.18	.870	.204	48	.839
		2	-.38	.990	-.382	48	.704
		3	.73	.990	.741	48	.462
		4	1.11	.944	1.177	48	.245
	Does not assume equal variances	1	.18	.788	.226	33.084	.823
		2	-.38	.967	-.391	30.605	.699
		3	.73	.899	.816	30.995	.421
		4	1.11	1.002	1.109	33.457	.275
IOP Immediately Before Intraocular Injection	Assume equal variances	1	-3.91	.753	-5.189	48	.000
		2	-4.10	.856	-4.789	48	.000
		3	-3.71	.856	-4.335	48	.000
		4	.39	.816	.476	48	.636
	Does not assume equal variances	1	-3.91	.736	-5.308	27.436	.000
		2	-4.10	.896	-4.577	30.990	.000
		3	-3.71	.790	-4.699	28.701	.000
		4	.39	.829	.469	31.843	.642
IOP 3 min. After Intraocular Injection	Assume equal variances	1	-13.98	1.626	-8.597	48	.000
		2	-13.53	1.850	-7.317	48	.000

IOP 15 min.			3	-14.42	1.850	-7.798	48	.000
			4	-.89	1.764	-.504	48	.617
			1	-13.98	1.860	-7.516	20.235	.000
		Does not assume equal variances	2	-13.53	2.052	-6.597	25.723	.000
			3	-14.42	1.981	-7.280	23.774	.000
			4	-.89	1.560	-.570	33.544	.573
			1	.03	1.136	.029	48	.977
		Assume equal variances	2	-.36	1.292	-.275	48	.784
			3	.42	1.292	.327	48	.745
			4	.78	1.232	.631	48	.531
			1	.03	1.238	.027	22.045	.979
		Does not assume equal variances	2	-.36	1.341	-.265	26.055	.793
			3	.42	1.387	.304	27.660	.763
			4	.78	1.148	.677	33.691	.503
			1	-.32	1.003	-.321	48	.749
		Assume equal variances	2	-.99	1.140	-.867	48	.390
			3	.34	1.140	.302	48	.764
			4	1.33	1.087	1.226	48	.226
IOP 30 min. After Intraocular Injection			1	-.32	1.008	-.320	25.926	.752
			2	-.99	1.159	-.853	30.109	.400
			3	.34	1.129	.305	29.428	.762
			4	1.33	1.083	1.231	33.881	.227

ولتحديد مصدر الفرق بين المجموعات الثلاثة تم الاعتماد على الاختبارات البعدية المتمثلة بـ Games-Howell و LSD ، وفيما يلي النتائج التي تم التوصل إليها.

الجدول (12) يبين نتائج المقارنات المتعددة بالاعتماد على اختباري LSD و Games-Howell

Multiple Comparisons								
Dependent Variable	(I) Group of Study	(J) Group of Study	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
IOP 90 min. Before Intraocular Injection	LSD	Control	Brimondine eye drops	.378	.990	.704	-1.61	2.37
		Control	Acetazolmide	-.733	.990	.462	-2.72	1.26
		Brimondine eye drops	Control	-.378	.990	.704	-2.37	1.61
		Brimondine eye drops	Acetazolmide	-1.111	.944	.245	-3.01	.79
		Acetazolmide	Control	.733	.990	.462	-1.26	2.72
		Acetazolmide	Brimondine eye drops	1.111	.944	.245	-.79	3.01
	Games-Howell	Control	Brimondine eye drops	.378	.967	.920	-2.00	2.76
		Control	Acetazolmide	-.733	.899	.696	-2.94	1.48
		Brimondine eye drops	Control	-.378	.967	.920	-2.76	2.00
		Brimondine eye drops	Acetazolmide	-1.111	1.002	.515	-3.57	1.35
		Acetazolmide	Control	.733	.899	.696	-1.48	2.94
		Acetazolmide	Brimondine eye drops	1.111	1.002	.515	-1.35	3.57
IOP Immediately Before Intraocular Injection	LSD	Control	Brimondine eye drops	4.100*	.856	.000	2.38	5.82
		Control	Acetazolmide	3.711*	.856	.000	1.99	5.43

IOP 3 min. After Intraocular Injection	Games-Howell	Brimondine eye drops	Control	-4.100*	.856	.000	-5.82	-2.38
			Acetazolmide	-.389	.816	.636	-2.03	1.25
		Acetazolmide	Control	-3.711*	.856	.000	-5.43	-1.99
			Brimondine eye drops	.389	.816	.636	-1.25	2.03
		Control	Brimondine eye drops	4.100*	.896	.000	1.90	6.30
			Acetazolmide	3.711*	.790	.000	1.76	5.66
		Brimondine eye drops	Control	-4.100*	.896	.000	-6.30	-1.90
			Acetazolmide	-.389	.829	.886	-2.43	1.65
		Acetazolmide	Control	-3.711*	.790	.000	-5.66	-1.76
			Brimondine eye drops	.389	.829	.886	-1.65	2.43
		Control	Brimondine eye drops	13.533*	1.850	.000	9.81	17.25
			Acetazolmide	14.422*	1.850	.000	10.70	18.14
IOP 15 min.	LSD	Brimondine eye drops	Control	-13.533*	1.850	.000	-17.25	-9.81
			Acetazolmide	.889	1.764	.617	-2.66	4.43
		Acetazolmide	Control	-14.422*	1.850	.000	-18.14	-10.70
			Brimondine eye drops	-.889	1.764	.617	-4.43	2.66
		Control	Brimondine eye drops	13.533*	2.052	.000	8.43	18.63
			Acetazolmide	14.422*	1.981	.000	9.47	19.37
	Games-Howell	Brimondine eye drops	Control	-13.533*	2.052	.000	-18.63	-8.43
			Acetazolmide	.889	1.560	.837	-2.94	4.72
		Acetazolmide	Control	-14.422*	1.981	.000	-19.37	-9.47
			Brimondine eye drops	-.889	1.560	.837	-4.72	2.94
		Control	Brimondine eye drops	.356	1.292	.784	-2.24	2.95
			Acetazolmide	-.422	1.292	.745	-3.02	2.18
	LSD	Brimondine eye drops	Control	-.356	1.292	.784	-2.95	2.24

IOP 30 min. After Intraocular Injection	Games-Howell	Acetazolmide	Acetazolmide	-.778	1.232	.531	-3.26	1.70	
			Control	.422	1.292	.745	-2.18	3.02	
		Control	Brimondine eye drops	.778	1.232	.531	-1.70	3.26	
			Brimondine eye drops	.356	1.341	.962	-2.98	3.69	
		Brimondine eye drops	Acetazolmide	-.422	1.387	.950	-3.86	3.01	
			Control	-.356	1.341	.962	-3.69	2.98	
		Acetazolmide	Acetazolmide	-.778	1.148	.778	-3.59	2.04	
			Control	.422	1.387	.950	-3.01	3.86	
		Acetazolmide	Brimondine eye drops	.778	1.148	.778	-2.04	3.59	
			Brimondine eye drops	.989	1.140	.390	-1.30	3.28	
	LSD	Control	Acetazolmide	-.344	1.140	.764	-2.64	1.95	
			Control	-.989	1.140	.390	-3.28	1.30	
		Brimondine eye drops	Acetazolmide	-1.333	1.087	.226	-3.52	.85	
			Control	.344	1.140	.764	-1.95	2.64	
		Acetazolmide	Brimondine eye drops	1.333	1.087	.226	-.85	3.52	
			Brimondine eye drops	.989	1.159	.673	-1.87	3.85	
		Control	Acetazolmide	-.344	1.129	.950	-3.13	2.44	
			Control	-.989	1.159	.673	-3.85	1.87	
		Games-Howell	Brimondine eye drops	Acetazolmide	-1.333	1.083	.444	-3.99	1.32
			Control	.344	1.129	.950	-2.44	3.13	
	Acetazolmide	Brimondine eye drops	1.333	1.083	.444	-1.32	3.99		

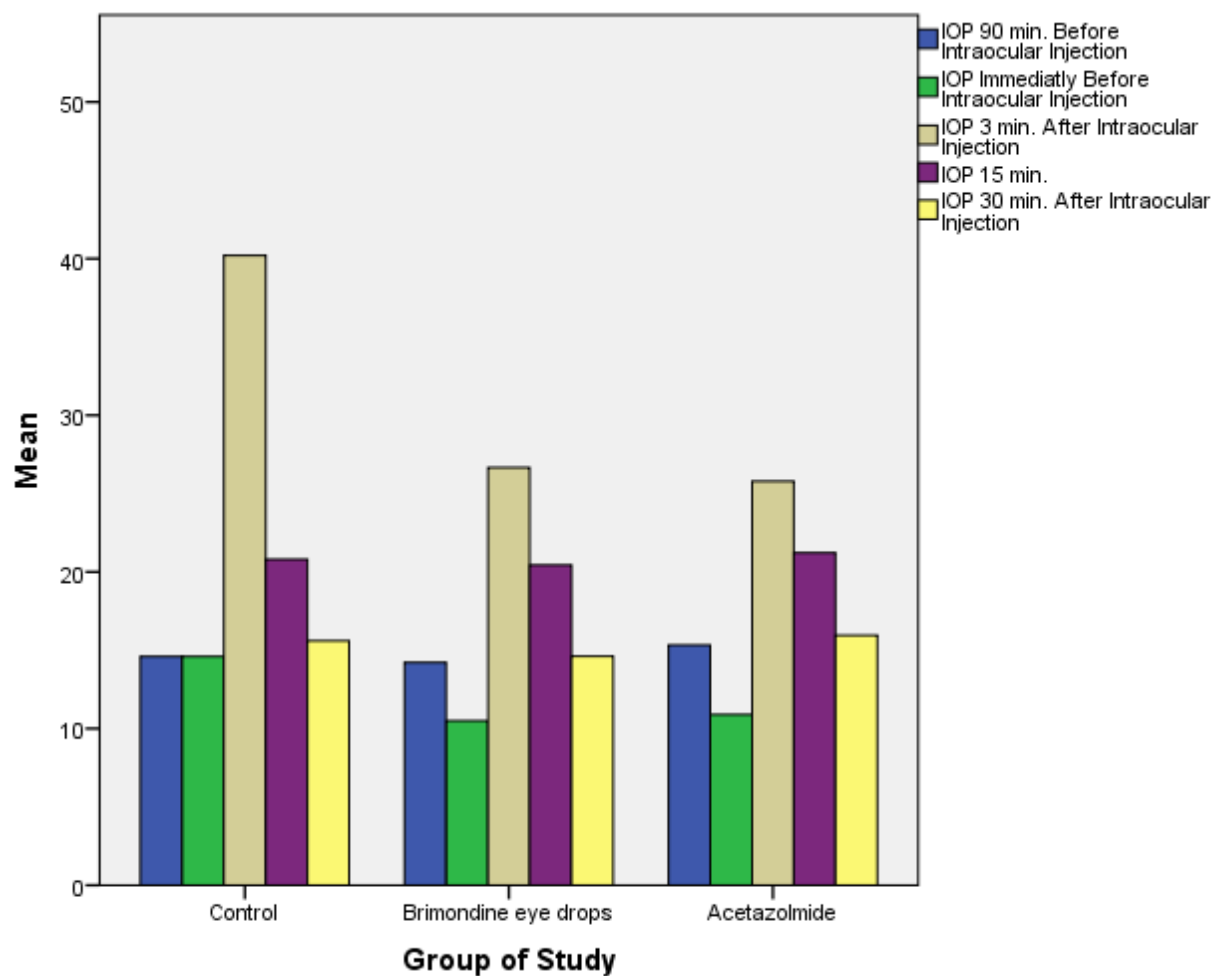
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

بالاعتماد على المقارنات المتعددة نجد أنه بالمقارنة بين مجموعة قطرة البريمونيدين العينية ومجموعة الشاهد يوجد فرق هام إحصائياً قبل الحقن فوراً وبعد الحقن ب 3 دقائق حيث أن قيمة $p > 0.05$

الدلالة الإحصائية ل p هامة أيضاً عند المقارنة بين مجموعة حبوب الأسيتازولاميد الفموية ومجموعة الشاهد قبل الحقن فوراً وبعد الحقن ب 3 دقائق حيث أن قيمة $p > 0.05$ أيضاً.

لا يوجد فارق هام إحصائياً بين مجموعتي قطرة البريمونيدين العينية وحبوب الأسيتازولاميد الفموية قبل الحقن فوراً وبعد الحقن ب 3 دقائق حيث أن قيمة $p < 0.05$ وهذا يدل على فعالية متقاربة لكل منهما في ضبط ال IOP Peak التالية للحقن.

يظهر المخطط البياني (8) متوسطات قيم الضغط داخل المقلة للمجموعات الثلاثة في النقاط الزمنية الخمسة.



المخطط البياني (8) تبدلات الضغط داخل المقلة بين المجموعات الثلاثة

البحث الثالث _ المناقشة والتوصيات

2.3.1 المناقشة

في الحالات التي تترافق بذروة ارتفاع ضغط شديدة داخل المقلة يصبح إجراء بزل البيت الأمامي ضرورياً لمنع حدوث الاختلاطات المهددة للبصر. لم تدعُ الحاجة لإجراء بزل بيت أمامي لأي من مرضى الدراسة.

تقارن هذه الدراسة الضغوط داخل المقلة لدى مجموعات الحقن الثلاثة. المجموعة الأولى دون وقاية، المجموعة الثانية استخدمت لديهم قطرة البريمونيدين العينية ، أما المجموعة الثالثة فاستخدمت لديهم حبوب الأسيتازولاميد الفموية قبل الحقن.

أظهرت المقارنة بين مجموعة قطرة البريمونيدين العينية ومجموعة الشاهد أن استخدام القطرة قبل الحقن فعال في خفض الضغط داخل المقلة قبل الحقن وذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة التالية للحقن.

كما بينت دراستنا بمقارنة المجموعة المطبق لها حبوب الأسيتازولاميد الفموية ومجموعة الشاهد أن حبوب الأسيتازولاميد فعالة في خفض الضغط داخل المقلة في الفترة قبل الحقن وفي خفض ذروة الضغط داخل المقلة الحاصلة بعد الحقن داخل الزجاجي.

بمقارنة كلٍ من مجموعة قطرة البريمونيددين العينية ومجموعة حبوب الأسيتازولاميد الفموية، تبين أن كلاهما فعال في خفض الضغط داخل المقلة قبل الحقن مباشرة و في خفض ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة في الفترة التالية للحقن مباشرة ، وهذا يحد أو يمنع من حدوث خسارة في ألياف العصب البصري ونقصان التروية الشبكية في الفترة التالية للحقن ولهذا أهمية خاصة كون الأذية الحاصلة غير عكوسة.[48]

أظهرت الدراسات السابقة لارتفاع الضغط داخل المقلة قيماً تصل ل 83 ملم زئبقي، مع عودة لقيمة 30 ملم زئبقي أو أقل خلال 30 دقيقة[49] ، في حين بلغت قيمة أكبر ارتفاع لل IOP في دراستنا بعد الحقن بثلاث دقائق لدى مجموعة الشاهد 58 ملم زئبقي مع عودة لقيمة 30 ملم زئبقي أو أقل خلال 15 دقيقة. أظهرت دراسة ANCHOR و MARINA [50] [51] ، بقاء قسم صغير من الأعين المحقونة مع قيمة ضغط داخل المقلة أعلى من 40 ملم زئبقي بعد مرور 60 دقيقة على الحقن وهذا لم يحصل عند أي من مرضى دراستنا. قد يكون التأخر في العودة للقيمة القاعدية للضغط داخل المقلة قبل الحقن نتيجة قصة مرضية لوجود زرق سابقاً أو نتيجة للتعرض ل IOP Peaks متكررة بعد الحقن.[52] [53]

بهدف الحد من مصادر الخطأ في دراستنا تم استبعاد مرضى الزرق مع عينة مرضى ضمن مجال التوزع الطبيعي للضغط داخل المقلة. إن الزيادة في الحجم ضمن حيز محدود الحاصلة بعد الحقن تكون أشد عند عدم حصول قلنس للمادة

المحقونة تبعاً لدراسة استخدمت فيها إبرة قياس G 27 [54]، وقد بين بانغ ورفاقه [55] أن ذروة ارتفاع الضغط التالية للحقن أخفض بشكل هام عند استخدام إبرة قياس 30 G بالمقارنة بإجرائه بإبرة قياس 31 G أو 32 G. كما أن إجراء الحقن عبر مسار مباشر دون إجراء نفق مائل عبر الصلبة في دراستنا قد ساهم في كون ذروة الضغوط التالية للحقن أقل ونتيجة لحدوث قلنس للمادة المحقونة. [56]

البريمونيديين طرطرات هو مشابه عالي الانتقائية لمستقبلات α_2 الأدرينرجية مما يكبح إنتاج الخلط المائي ويزيد التدفق عبر الطريق العنبي الصلب، كما أنه يملك سجل أمان جيد. أما الأسيتازولاميد فينقص ال IOP عبر إنقاص إنتاج الخلط المائي بمعاكسة الكاربونيك أنهيدراز الموجودة في الجسم الهدبي بشكل مباشر. تصل قطرة البريمونيديين لذروة تأثيرها خلال ساعتين من بدء الاستخدام، وكذلك هو الحال بالنسبة للأسيتازولاميد، لذلك تم إجراء التقطير لمرضى مجموعة قطرة البريمونيديين قبل إجراء الحقن ب 90 و 60 و 30 دقيقة، أي ثلاث مرات في حين أُعطي الأسيتازولاميد 250 ملغ قبل الحقن ب 90 دقيقة.

إن أهم محددات الدراسة هو اختلاف الكمية المقلوسة بعد الحقن من عين لأخرى وصعوبة السيطرة على هذا القلنس رغم إجراء كل ما يمكن للحد من تأثيراته كاستخدام نفس طريقة الحقن ونفس قياس الإبرة، والضغط بلطف ومباشرةً لمدة 30 ثانية مكان فوهة دخول الإبرة فور سحبها.

2.3.2 التوصيات

بالنظر لما تقدم تبرز الأهمية لما يلي:

- يفضل استخدام قطرة البريموغان وقائياً قبل إجراء الحقن داخل الزجاجي بشكل روتيني عند جميع المرضى، وفي حال عدم اللجوء لاستخدام الوقاية من ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة بشكل روتيني لا بد من ضبط ال IOP بشكل جيد ومراقبته في الفترة التالية للحقن خصوصاً في حال كون ال IOP في الحدود العليا قبل الحقن داخل الزجاجي حيث أن الذروة التالية للحقن ترتفع قيمتها بارتفاع القيمة القاعدية للضغط داخل المقلة قبل الحقن.
- إن إدخال قطرة البريمونيدين كاستخدام وقائي قبل الحقن بتقطيرها قبل الحقن ب 90 و 60 و 30 دقيقة أو الأسيتازولاميد الفموي قبل الحقن ب 90 دقيقة إجراء آمن وسهل التطبيق وتتفوق قطرة البريمونيدين على الأسيتازولاميد بكونها تطبق موضعياً وبندرة تأثيراتها غير المرغوبة بالمقارنة معه، وفي حال استخدام حبوب الأسيتازولاميد أو قطرة البريمونيدين العينية، فيجب أن يعطى الأسيتازولاميد قبل الحقن بفترة تتراوح بين 90 و 120 دقيقة، ويجب أن يتم استخدام قطرة البريمونيدين العينية قبل 20 دقيقة من الحقن على الأقل حيث

أن هناك الكثير من الممارسات الخاطئة بالنسبة لتوقيت استخدامهما وقائياً
لخفض ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة.

الخلاصة :

إن الاستخدام الموضعي للقطرة وقدرتها على ضبط ذروة ارتفاع الضغط داخل
المقلة التالي للحقن داخل الزجاجي، بالإضافة للتأثيرات الجانبية الغير مرغوبة
لحبوب الأسيتازولاميد يجعل من استخدام قطرة البريموغان العينية 2% قبل
الحقن إجراءً وقائياً مفضلاً وآمناً.

ملخص البحث باللغة العربية:

الهدف:

مقارنة فعالية قطرة البريموغان العينية 2% وحبوب الأسيتازولاميد الفموي 250 ملغ
في القدرة على ضبط ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة التالية لحقن البيفاسيزوماب
داخل الزجاجي.

المواد والطرائق:

تجربة منضبطة معشاة شملت 51 شخصاً ممن حققوا معايير الدراسة، أجريت
الدراسة في مشفى المواساة الجامعي، قسم أمراض العين وجراحاتها وتم توزيع العينة
المدرسة إلى 3 مجموعات بحيث يجرى الحقن داخل الزجاجي دون استخدام قطرة
عينية أو دواء خافض للضغط داخل المقلة لمرضى المجموعة الأولى، ويتم تقطير
نقطة من قطرة البريموغان 2% قبل الحقن ب 90 دقيقة و 60 دقيقة و 30 دقيقة
لمرضى المجموعة الثانية، وأما مرضى المجموعة الثالثة فيعطى المريض مضغوة
أسيتازولاميد فموي قبل إجراء الحقن ب 90 دقيقة؛ ويقاس الضغط لمرضى

المجموعات الثلاث قبل الحقن بـ 90 دقيقة، قبل الحقن مباشرة، بعد الحقن بـ 3 دقائق، بعد الحقن بـ 15 دقيقة، وبعد الحقن بـ 30 دقيقة.

النتائج:

بلغت نسبة الذكور 41.2% في عينة البحث في حين بلغت نسبة الإناث 58.8%، 74.5% من مرضى الدراسة أجري لهم الحقن في سياق الداء السكري و 25.5% بسبب اعتلال اللطخة الشبكي من النمط الرطب، وأظهرت نتائج البحث أن قطرة البريموغان العينية 2% فعالة في خفض ذروة ارتفاع الضغط داخل المقلة التالية للحقن داخل الزجاجي عند استخدامها قبل الحقن بساعة ونصف من إجراء الحقن وفق بروتوكول البحث، وكذلك الحال عند استخدام حبوب الأسيتازولاميد الفموية قبل الحقن بساعة ونصف دون أن يكون لأحدهما أفضلية على الآخر في السيطرة على هذا الارتفاع، وإن السيطرة على هذه الذروة هامة جداً لدى المجموعات عالية الخطورة كمرضى الزرق المتقدم، كما تمنع تأذي ألياف العصب البصري المحتمل عند مرضى الحقن داخل الزجاجي المتكرر.

Purpose:

To compare the efficiency of brimonidine 2% eyedrops and acetazolamide 250mg. tabs to control the IOP peak that follows intravitreal injection of bevacizumab.

Material and methods:

A randomized controlled trial, which included 51 persons who met the study criteria. The study was conducted at Al Mouasat University Hospital – Department of Ophthalmology. The study sample was assigned to 3 groups. The first group received intravitreal injection without the use of an eye drop or ocular antihypertensive drug, the second group have brimogan 2% eye drop instilled at 90 minute, 60 minute and 30 minute before injection, and the third one took 250 mg acetazolamide tablet 90 minutes before injection. The IOP was measured for all patients of the three groups 90 minutes before injection, just before injection, 3 minutes after injection, 15 minutes after injection, and 30 minutes after injection.

Results:

The percentage of males was 41.2% in the research sample, while the percentage of females reached 58.8%, 74.5% of the study patients received intravitreal injection in the context of diabetes and 25.5% because of the wet AMD, and the results of the research revealed that brimonidine eye drops 2% is effective in reducing the IOP peak rise following intravitreal injection, if it is used an hour and a half before the injection according to the research protocol, and the same result output with the use of acetazolamide oral tablets an hour and a half before the injection without one of them having an advantage over the other in controlling this height, and controlling this IOP peak is very important in high-risk groups such as advanced

glaucoma patients, and it also prevents possible optic nerve fibers damage in patients with frequent vitreous injections.

Conclusions:

The advantage of topical use of the eye drops and its efficiency in controlling IOP peak following intravitreal injection, and in addition to the undesirable side effects of acetazolamide, makes the use of the brimonidine 2% eye drops before injection a preferred preventative and safe procedure.

البحث الرابع _ الملاحق

2.4.1 الموافقة المستنيرة:

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

**مقارنة بين قطرة البريمونيدين العينية والأسيتازولاميد
الفموي في ضبط ارتفاع الضغط داخل المقلة التالي لحقن
البيفاسيزوماب داخل الزجاجي.**

أنا الطبيب بشار سليمان فضول - دراسات عليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحاتها في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى المقارنة بين قطرة البريمونيدين العينية والأسيتازولاميد الفموي في ضبط ارتفاع الضغط داخل المقلة التالي لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي.

و يتضمن هذا البحث توزيع المرضى إلى ثلاث مجموعات بشكل عشوائي:

1. مجموعة مرضى الحقن العاديين (الشاهد)، على أن يتم حقن البيفاسيزوماب لديهم دون استخدام لقطرات عينية أو حبوب فموية خافضة للضغط داخل المقلة.

2. مجموعة مرضى الحقن مع تطبيق قطرة البريمونيدين العينية نقطة داخل العين قبل الحقن ب 30-60-90 دقيقة.

3. مجموعة مرضى الحقن مع تناول 250 ملغ حب أسيتازولاميد فموي قبل الحقن ب 90 دقيقة.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات الصحيحة الضرورية لاستكمال البحث، علماً بأن هذه المعلومات أساسية لمتابعة حالتكم الصحية، و أودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء). كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض و عدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد. كما أود أن أشير إلى أن المشارك (الحالة / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب بالمشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة .



المخاطر و الفوائد

لا توجد أي مخاطر للأدوية أو القطرات العينية المستخدمة لدى المرضى المشاركين في البحث.

الفوائد تكمن في المقارنة بين البريمونيدين والاسيتازولاميد الفموي للسيطرة على ارتفاع الضغط قصير الأمد داخل المقلة التالي لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الاجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع

التاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / / .

2.4.2 استبيان البحث

مقارنة بين قطرة البريمونيدين العينية والأسيتازولاميد الفموي في ضبط ارتفاع الضغط داخل

المقلة التالي لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي.

الإسم: الرمز المعطى:

الجنس : العمر :

المجموعة: شاهد - قطرة بريمونيدين - أسيتازولاميد فموي

الفحص العيني	العين اليمنى	العين اليسرى
الوجه		
الاجفان		
قلم الدمع		
الملتحمة		
القرنية		
الصلبة		
الببت الامامي		
القزحية		
الحدقة		

		العدسة
		الزجاجي
		قعر العين
		ضغط العين
		القدرة البصرية غير المصححة UCVA
		القدرة البصرية المصححة BCVA
		أسوء الانكسار

قيم الضغط داخل المقلة	العين اليمنى	العين اليسرى
1	قبل الحقن ب 90 دقيقة	
2	قبل الحقن فوراً	شاهد
	قطرة بريمويندين	
	أسيثازولاميد فموي	
3	بعد الحقن ب 3 دقائق	شاهد
	قطرة بريمويندين	
	أسيثازولاميد فموي	
4	بعد الحقن ب 15 دقيقة	شاهد
	قطرة بريمويندين	
	أسيثازولاميد فموي	
5	بعد الحقن ب 30 دقيقة	شاهد
	قطرة بريمويندين	
	أسيثازولاميد فموي	

السوابق العينية:

السوابق المرضية:

السوابق التحسسية:

السوابق الدوائية:

الفصل الثالث _ المراجع

1. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407(6801):242-8.
2. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003;9(6):653-60.
3. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med*. 2003;9(6):685-93.
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581-611.
5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):391-400.
6. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol*. 1999;293(4):865-81.
7. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):24- 27. doi:10.1136/bjo.87.1.24
8. Alimuddin M. Normal Intra-ocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1956; 40(6): 366-72.
9. Stamper R. A History of Intraocular Pressure and its Measurement. *Optom Vis Sci* 2011; 88(1): E16-28.
10. Bhan A, Browning AC, Shah S, et al. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(5): 1389-92.
11. Gupta V, Sony P, Agarwal HC , et al. Inter-instrument agreement and influence of central corneal thickness on measurements with Goldmann, Pneumotonometer and noncontact tonometer in glaucomatous eyes. *Indian J Ophthalmol* 2006; 43(5): 1389-92.
12. Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al. Clinical comparison of contour and applanation tonometry and their relationship to pachymetry. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1532-1537.
13. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
14. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Diaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R, Alezzandrini AA et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser

- photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2013;33(2):403-13.
15. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Cantón V et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. *Retina*. 2010;30(7):1002-11.
 16. Group M, PubMed P. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study report Ophthalmology Oct 9097788. 1995;102(10):1425-33.
 17. Wu L, Arevalo JF, Maia M, Berrocal MH, Sanchez J, Evans T et al. Comparing outcomes in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated with two different doses of primary intravitreal bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at the 12-month follow-up. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(2):125-30.
 18. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr., D'Amico DJ, Flynn HW Jr., Grillone LR, Hutcherson S, Liebmann JM, O'Brien TP, Scott IU, Spaide RF, Ta C, Trese MT. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004 Oct;24(5 Suppl):S3-19..
 19. Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989;96:289-92.
 20. Doshi RR, Leng T, Fung AE. Povidone-iodine before lidocaine gel anesthesia achieves surface antisepsis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:346-349.
 21. Helbig H, Noske W, Kleinedam M, et al. Bacterial endophthalmitis after anterior chamber paracentesis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:866.
 22. Joondeph BC, Joondeph HC. Purulent anterior segment endophthalmitis following paracentesis. *Ophthalmic Surg* 1986;17:91-93.
 23. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, et al. Post-Injection Endophthalmitis (PIE) Study Team. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2011;118:2028-2034.
 24. Fineman MS, Hsu J, Spiran MJ, Kaiser RS. Bimanual assisted eyelid retraction technique for intravitreal injections. *Retina* 2013;33:1968-1970.
 25. Bhavsar AR, Googe JM Jr., Stockdale CR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: The diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1581-1583.

26. Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: Effect on endophthalmitis rate. *Retina* 2011;31:2032-2036.
27. Kim SJ, Toma HS. Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1180-1188.
28. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant staphylococcus epidermidis: A controlled, longitudinal study. *Ophthalmology* 2011;118:2035-2040.
29. Cheung CS, Wong AW, Lui A, et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012;119:1609-1614.
30. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: Causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011;31:654-661.
31. Chen E, Lin MY, Cox J, Brown DM. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1525-33. doi: 10.1097/IAE.0b013e318221594a
32. Wen JC, McCannel CA, Mochon AB, Garner OB. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1551-1554.
33. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 Jul;246(7):955-8. doi: 10.1007/s00417-008-0819-2. Epub 2008 Apr 19.
34. Choi DY, Ortube MC, McCannel CA, Sarraf D, Hubschman JP, McCannel TA, Gorin MB. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib. *Retina* 2011;31:1028-35. doi: 10.1097/IAE.0b013e318217ffde.
35. Chao DL, Gregori NZ, Khandji J, Goldhardt R. Safety of bilateral intravitreal injections delivered in a teaching institution. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:991-993.
36. Lima LH, Zweifel SA, Engelbert M, et al. Evaluation of safety for bilateral same-day intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2009;29:1213-1217.
37. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol* 2008;145:879-882.
38. Gordon MO, J.A. Beiser, J.D. Brandt, D.K. Heuer, E.J. Higginbotham, C.A Johnson et al. and Ocular Hypertension Treatment Study, Baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma, *Arch Ophthalmol* 120:714, 2002
39. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 108(2):247, 2001

40. Sommer AE, Tielsch JM, Katz J et al: Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey Arch Ophthalmol 109: 1090,1991
41. Quigley HA, Enger C, Katz J: Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension Arch Ophthalmol 112:644, 1994
42. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al: Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. Ophthalmology 111:1627, 2004
43. Bengtsson B, Leske MC, L. Hyman, A. Heijl and Early Manifest Glaucoma Trial Group: Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophthalmology 114: 205, 2007
44. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. Am J Ophthalmol 135: 688, 2003
45. Coakes RL, Brubaker RF: The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye. Arch Ophthalmol 96:2045, 1978
46. Schuman JS: Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. Surv Ophthalmol 41:S27, 1996
47. Bietti G, Virno M, Pecori-Giraldi J et al: Acetazolamide, metabolic acidosis, and intraocular pressure. Am J Ophthalmol 80:360, 1975
48. Kyhn MV, Warfvinge K, Scherfig E, et al. Acute retinal ischemia caused by controlled low ocular perfusion pressure in a porcine model. Electrophysiological and histological characterisation. Exp Eye Res 2009;88:1100–6.
49. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. Am J Ophthalmol 2008;146:930–4.
50. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419–31.
51. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432–44.
52. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. Am J Ophthalmol 2008;146:930–4.
53. Bressler SB, Almukhtar T, Bhorade A, et al. Repeated intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema and the risk of sustained elevation of intraocular pressure or the need for ocular hypotensive treatment. JAMA Ophthalmol 2015;133:589–97.

54. Benz MS, Albin TA, Holz ER, et al. Short-term Course of Intraocular Pressure after Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide. *Ophthalmology* 2006;113:1174–8.
55. Pang CE, Mrejen S, Hoang QV, et al. ASSOCIATION between needle size, postinjection reflux, and intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Retina* 2015;35:1401–6.
56. Hohn F, Mirshahi A. Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1371–5.