الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض العين وجراحتها

تأثير قطرة النيبافيناك مع حقن الأفاستين داخل الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية

The effect of Topical Nipafenac with intravitreal Avastin on the treatment of Diabetic Macular Edema

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في أمراض العين وجراحتها

إشراف

الأستاذ الدكتور

أحمد باسم البريدي

برئاسة

الأستاذ الدكتور

جرجس الداود

إعداد طالب الدراسات العليا

محمد واسم غنيمه

صفحة قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- إن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وإنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- إنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتُبِس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخلَ الجمهوريةِ العربيةِ السورية أو خارجها

.

الاسم والتوقيع:

محمد واسم غنيمه

كلمة شكر

أتوجه بالشكر الجزيل إلى كل من ساندني في مسيرتي الدراسية والبحثية

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور

أحمد باسم البريدي

الذي أمدني بصادق النصح

وكان لفيض تجربته الطويلة أكبر الأثر في إنجاز هذا البحث العلمي المتواضع .

فهرس المحتويات

كلمة شكر iv

فهرس الأشكال vii

العنوان vii

رقم الصفحة vii

الملخص Xi

الفصل الأول**الإطار العام**..... 1

مقدمة..... 2

الفصل الثاني أدبيات البحث..... 11

الباب الأول..... 12

لمحة تشريحية وفيزيولوجية..... 12

الفصل الثالث: منهجية البحث واجراءاته..... 37

الباب الأول..... 38

منهج البحث..... 38

السؤال البحثي: 38

الفرضية البحثية: 38

تصميم البحث: 38

مكان الدراسة: 38

حجم العينة: 39

المعايير الأخلاقية : 39

معايير الاستبعاد: 39

تصميم الدراسة : 40

خطة البحث: 40

الموارد المستخدمة في البحث: 41

الفصل الرابع : تحليل البيانات واستخراج النتائج **43**

1)مقارنة سماكة اللطخة المركزية عند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية قبل العلاج بالأفاستين وبعده: 43

2)مقارنة سماكة اللطخة المركزية عند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر: 51

3) مقارنة قيم سماكة اللطخة المركزية بعد بالعلاج بالأفاستين وحده و بعد العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك 59

4) مقارنة حدة البصر بين مجموعة العلاج بالأفاستين وبين مجموعة العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك: 64

المناقشة..... **69**

الفصل الخامس محددات الدراسة والتوصيات..... **71**

محددات الدراسة:..... **75**

التوصيات:..... **71**

المراجع..... **72**

الملحقات .....

فهرس الأشكال

العنوان	رقم الصفحة
الشكل (1) مقطع عرضي في طبقات الشبكية والمشيمية.	10
الشكل (2) رسم توضيحي للخلايا العصبية في الشبكية.	11
الشكل (3) مظهر قعر العين الطبيعي .	13
الشكل (4) وذمة اللطخة الهامة سريريًا .	21
الشكل (5) جهاز التصوير المقطعي للتماكب البصري	32
الشكل (6) صورة لطبقات الشبكية كما تظهر بتصوير ال OCT.	33
الشكل (7) متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر	43
الشكل (8): التوزيع الطبيعي للبيانات: (قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر).	46
الشكل (9) متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر	49
الشكل (10): التوزيع الطبيعي للبيانات: (قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر).	53
الشكل (11) مقارنة متوسط سماكة اللطخة للمجموعة التي تم عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وللمجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	57

فهرس الجداول

العنوان	رقم الصفحة
الجدول (1)الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر	**42**
الجدول (2) قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر التي حصلنا عليها.	**44**
الجدول (3) يبين قيم أختبار (Shapiro–Wilk) قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر	**45**
الجدول (4) نتائج اختبار ت للعينات البسيطةOne–Sample T–test قبل حقن الأفاستين وبعده بشهر.	**47**
الجدول (5) الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر	**49**
الجدول (6) قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر التي حصلنا عليها من مجموعة المرضى.	**51**
الجدول (7) يبين قيم أختبار (Shapiro–Wilk) قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر	**52**
الجدول (8) نتائج اختبار ت للعينات البسيطةOne–Sample T–test قبل حقن الأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر.	**54**
الجدول (9) الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها من المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك	**56**
الجدول (10) اختبار (Shapiro–Wilk) للمجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وللمجموعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	**58**
الجدول (11) اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T–test للمقارنة بين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة	**59**

النيبافيناك.	
الجدول (12) الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها من المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	**61**
الجدول (13) البيانات التي تم الحصول عليها قبل العلاج من المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	**61**
الجدول (14) البيانات التي حصلنا عليها بعد العلاج بشهر من المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	**62**
الجدول (15) اختبار (Shapiro–Wilk) للمجموعة التي تم عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وللمجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	**63**
الجدول (16) اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T–test للمقارنة بحدة البصر بين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.	**64**

المصطلحات

IOP	الضغط داخل المقلة
DME	وذمة اللطخة السكرية
IVB	حقن الأفاستين داخل الزجاجي
NPDR	اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري
PDR	اعتلال الشبكية السكري التكاثري

الملخص

خلفية البحث:وذمة اللطخة السكرية هي أشيع سبب لتدني حدة البصر عند المرضى السكريين ،وازادت الدلائل حول أن الألية الأمراضية للإعتلال الشبكية السكري هي ألية إلتهابية بالدرجة الأولى ، إذ إنَّ العديد من السيتوكينات قبل الإلتهابية ترتفع في الزجاجي عند هؤلاء المرضى والعلاج بمضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية يمنع أو يؤخر هذا التطور في حيوانات التجربة .

هدف البحث : لتقييم فعالية النيبافيناك nepafenac%0.1 الموضعي بالمشاركة مع العلاج بحقن الأفاستين bevacizumab داخل الجسم الزجاجي في العين المصابة بوذمة اللطخة السكرية (DME).

الطريقة:52 عين من 32 مريض مصاب بوذمة لطخة سكرية DME إلى تم تقسيمهم إلى مجموعتين.

مجموعة الشاهد عولجت ب الأفاستين 1.25 مجم / 0,05 مل حقنًا داخل الزجاجي ومجموعة عولجت بمشاركة الأفاستين 1.25 مجم / 0,05 مل حقنًا داخل الزجاجي والنيبافيناك 0.1% الموضعي 4 مرات يومياً . قِيسَ سماكة الحفيرة المركزية (FT) عن طريق التصوير المقطعي البصري ، رُصِدَتْ حدة البصر (VA) بواسطة لوحة سنيلين snellen بعد شهر.

النتائج:كانت هناك فروق ذات دلالة مهمة إحصائيًا في سماكة الحفيرة بين مجموعة العيون التي تلقت المعالجة المشتركةبالنيبافيناك 0.1%والأفاستين وبين مجموعة الشاهد إذ يوجد فرق 20% في سماكة الحفيرة.

الاستنتاجات: على الرغم من أن المشاركة بين العلاج ب النيبافيناك nepafenac الموضعي و حقن الأفاستين داخل الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية لم يؤثر في حدة البصر ، إلا أنه يقلل من سماكة النقرة وقد يكون له ميزة تقليل عدد مرات تكرار الحقن.

الفصل الأول

الإطار العام

القسم التمهيدي :

مقدمـة

يعد اعتلال الشبكية السكري سببًا رئيسيًا لفقدان البصر في جميع أنحاء العالم بين المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 25 و 74 عامًا[1] . ، سيصاب ما يقدر بنحو 191.0 مليون شخص على مستوى العالم باعتلال الشبكية السكري بحلول عام 2030 ، وسيصاب ما يقرب من 56.3 مليون شخص باعتلال الشبكية السكري الذي يهدد الرؤية. أظهرت دراسة ويسكونسن الوبائية لمرض اعتلال الشبكية السكري (WESDR)[2] أنه بعد 20 عام من الإصابة بداء السكري ، 99٪ من المرضى المصابين بالسكري النمط الأول و 60٪ من مرضى السكري النمط الثاني سيكون لديهم درجة معينة من اعتلال الشبكية. هناك العديد من عوامل الخطر الرئيسية الأخرى لتطوير اعتلال الشبكية السكري غير عدد سنوات الإصابة بالسكري ونمط السكري. فضلاً عن ذلك ، ترتبط مستويات الخضاب السكري المرتفعة (HbA1c) وضغط الدم بزيادة خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري[1].

يمثل اعتلال الشبكية السكري تلف بالأوعية الدموية الدقيقة نتيجة لمرض السكري. وهو يتفاوت من اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري (NPDR) ومراحله إلى اعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR). مع تقدم المرض ، قد تظهر وذمة اللطخة المصاحبة لمرض السكري (DME) أيضًا.

تتضمنُ الإجراءاتُ الوقائية المثبتة لاعتلال الشبكية السكري خفضَ الضغط الشرياني وضبط سكر الدم، ولكن مع التطور العلمي زادت الدلائل حول أن الآلية الإمراضية للاعتلال الشبكية السكري هي آلية التهابية بالدرجة الأولى، وتأكيداً لما سبق إن العديد من السيتوكينات قبل الإلتهابية ترتفع ارتفاعاً مستمراً في الزجاجي عند هؤلاء المرضى والعلاج بمضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية يمنع أو يؤخر هذا

التطور في حيوانات التجربة[2] . الأبحاث الأخيرة أكدت ارتفاع البروستاغلاندين pg E2 في عينات الزجاجي المأخوذة من مرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي والتي تماشى مع ارتفاع مستويات العامل المنمي للأوعية VEG

دُرِسَت وظائف العوامل الالتهابية والمحرضة لتنمي الأوعية داخل الزجاجي في التسبب في اعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR) في مرض السكري من النوع 2[3] .

حصلنا على عينات السائل الزجاجي عن طريق قطع الزجاجي من 62 عين من مرضى PDR المصابين بداء السكري من النوع 2 ومن 20 عين لمرضى غير مصابين بالسكري من نفس العمر. تركيزات إنترلوكين 1 بيتا ((IL1B، IL6، IL8، IL10 ، كيموكين ، عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) ، وعامل نخر الورم (TNF) قِسْنَا العينات الزجاجية بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA).

كانت تركيزات LI1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في العينات الزجاجية أعلى بشكل ملحوظ في مرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي مقارنةً بالشاهد. ومع ذلك ، كان مستوى IL10 في مرضى PDR مشابهًا للمستوى الذي تم الحصول عليه في الشاهد. كشف تحليل ارتباطات العوامل المدروسة عن ارتفاع و IL6 و VEGF و EDN1 و IL8 و CCL2 و EDN1 و TNF في مرضى PDR. بالإضافة إلى ذلك ، لوحظ وجود ارتباط إيجابي معنوي بين TNF داخل الزجاجي وكذلك EDN1 ومستويات HbA1c في الدم في مرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي.

واستنتجوا أن السيتوكينات الالتهابية والعوامل المنمية للأوعية IL1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في الجسم الزجاجي تزداد في مرضى PDR دون زيادة IL−10. تضيف هذه النتائج دعمًا لوظيفة السيتوكينات الالتهابية والعوامل المولدة للأوعية في نشأة PDR

والذي يقدم الدعم الدليل للتأثير المرضي للبروستاغلاندينات في اعتلال الشبكية السكري[3] . في حيوانات التجربة البروستاغلاندينات تحرض ارتفاع العامل المنمي للأوعية ما يؤدي إلى حدوث تنمي وعائي في الشبكية و زيادة نفوذية الشعريات خصوصاً في اللطخة و التسريب منها . في زروعات خلايا مولر تبين ترافق ارتفاع البروستاغلاندينات PGE2 بشكل معتمد على الجرعة مع العامل المنمي للأوعية . تبين أن قطرة النيبافيناك 0.1 % تثبط من فعالية اعتلال الشبكية السكري والعلاج بالسيليكسوسيب يقلل من تعبيرية العامل المنمي للأوعية في الفئران المحرض لديها السكري بالستربتوزتوسين [4]. إن التأثير العلاجي للأفاستين على اعتلال الشبكية السكري يكون عبر منع العامل المنمي للأوعية من الإرتباط على مستقبلاته في الخلايا البطانية لأوعية الشبكية والمشيمية فبالتالي يوقف تنمي الأوعية ويوقف التسريب ويحرض الموت الخلوي المبرمج للخلايا البطانية المتشكلة حديثاً [5]. تبين أن النيبافيناك 0.1 % المعطى بشكل قطرة موضعياً يخترق القرنية ويصل بتراكيز فعالة إلى الزجاجي[4]. وألية تأثيره تكمن في تثبيط إنزيم COX2،COX1 والذي ينقص من إنتاج البروستاغلاندينات و لا سيما PGE2 الذي يعد من أهم محرضات إنتاج عامل المنمي للأوعية و بالتالي فإن للنيبافيناك وظيفة موازية للأفاستين، فالنيبافيناك يمنع إنتاج العامل المنمي للأوعية إلى حد ما و الأفاستين يمنعه من الارتباط بمستقبلاته.و بالتالي وجد الباحثون أنه قد يكون هناك فعل تأزري لإستخدام الدوائين معاً [6].

هدف البحث:

تهدف الدراسة إلى معرفة فعالية وأمان قطرة النيبافيناك 0.1 % في علاج وذمة اللطخة السكرية بالمشاركة مع حقن الأفاستين ضمن الزجاجي . قد يكون هناك تأثير تأزوري في علاج وذمة اللطخة السكرية.

أهمية البحث:

إن خط العلاج الأول لوذمة اللطخة السكرية هو حقن الأفاستين داخل الزجاجي بتكرار قد يصل إلى 6 مرات في 6 أشهر مع الأخذ بالحُسْبَان مخاطر و اختلاطات الحقن داخل الزجاجي، إن ما نقترحه من مشاركة دوائية مع النيبافيناك يهدف إلى التقليل من الحاجة إلى تكرار حقن الأفاستين والمباعدة بينها بفضل التأثير التأزري لهما على العامل المنمي للأوعية ، وبالتالي تقليل التسريب الوعائي وعلاج وذمة اللطخة .

السؤال البحثي:

هل هناك اختلاف مهمٌ في وذمة اللطخة السكرية عند العلاج المشارك بقطرة النبافيناك مع الأفاستين مقارنةً بالعلاج بالأفاستين وحده؟

الفرضية البحثية:

فرضية العدم: لا يوجد اختلاف مهمٌ في وذمة اللطخة السكرية عند العلاج ب قطرة النبافيناك مع الأفاستين مقارنةً بالعلاج بالأفاستين وحده.

الفرضية البديلة: يوجد اختلاف مهمُ في وذمة اللطخة السكرية عند العلاج ب قطرة النبافيناك مع الأفاستين مقارنةً بالعلاج بالأفاستين وحده.

تصميم البحث:

سيختارُ البحث العينةَ من المرضى المراجعين لعيادة الشبكية في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق .

مكان الدراسة:

قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي بجامعة دمشق.

حجم العينة:

المرضى المراجعون الذين يحققون معايير الاشتمال في مدة الدراسة على ألا يقل عدد المرضى الكلي عن 52 مريض بالاعتماد على برنامج G*Power نسخة 3.1.3 وبأخذ قيمة ألفا 0.05 وقوة إحصائية 0.80

مجموعة الدراسة:

المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي المصابين بوذمة اللطخة السكرية المهمة سريريًا بالمدة الزمنية بين 2019/3/1و2021/5/1

المعايير الأخلاقية :

امتثلت الدراسة لإعلان هلسنكي. و حصلنا على موافقة مستنيرة خطية من المرضى قبل الإجراء.

معايير الاستبعاد:

1- مرضى الزرق .

2- مرضى وذمة اللطخة غير السكرية.

3-المرضى الذين أجروا عمليات عينية قبل 6 أشهر.*

4-المرضى الذين لديهم التهاب عنبة.

5-المرضى الذين لديهم سوابق تحسسية على الأدوية المضادة للإلتهاب غيرالستيروئيدية.

6-مرضى العين الوحيدة.

تصميم الدراسة :

تجريبية تداخلية غير معشاة .

خطة البحث:

- إطلاع المرضى المشمولون بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة .

- إجراء استجواب سريري وفحص للمرضى المشمولين بالدراسة.

و يشتمل الاستجواب أسئلة عن :

* عمر المريض

* القصة العينية المفصلة الدوائية و الجراحية .

* القصة المرضية الجهازية.

_الفحص السريري ويشمل :

* تقييم حدة البصر المصححة لكافة المرضى على جهاز الإسقاط (نموذج E).

* فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي.

* تطبيق موسع حدقي tropicamide 0.5% ثم فحص قعر العين غير المباشر باستخدام عدسة VOLK® 78 dioptre.

_ إجراء تصوير الشبكية المقطعي التوافقي البصري OCT وقياس سماكة الحفيرة .

- التأكد من استيفاء المرضى لمعايير القبول.

سَيُقَسَّم المرضى لمجموعتين ، مجموعة الشاهد سيتم حقن أفاستين فقط بجرعة تبلغ 1.25 مجم، ومجموعة سَتُحْقَنُ أفاستين بجرعة تبلغ 1.25 مجم في الجسم الزجاجي مع قطرة نيبافيناك**0.1%** 4 مرات يومياً لمدة شهر وستفحص المرضى قبل الحقن وبعد الحقن بشهر وفي كل مرة سَتُجْرَى كل القياسات السابق ذكرها .

الموارد المستخدمة في البحث:

أجهزة متوفرة لدينا في العيادات العينية بمستشفى المواساة الجامعي وهي:

*مصباح شقي IS_600 TOPCON .

* VOLK® 78 dioptre

* جهاز تصوير الشبكية البصري المحوسب OCT.

محددات الدراسة:

2- دراسة تأثير مضادات الإلتهاب غير السيتروئيدية على المستوى النسيجي الخلوي وعلى المستوى الكيميائي الحيوي للتوصل لفهم أعمق للألية التي يعمل بها هذا النوع من العلاج متآزرًا مع الأفاستين.

3-اجراء متابعة لمدة أطول.

4- إجراء الدراسة على أدوية أخرى مضادة للإلتهاب موضعيا أو حقناً داخل العين .

الدراسات المرجعية :

الدراسة الأولى Jinzi Zhou, Shuhong Wang & Xiaobo Xia [24]

دُرِسَت وظيفة العوامل الإلتهابية والمحرضة لتنمي الأوعية داخل الزجاجي في التسبب في اعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR) في مرض السكري من النوع 2.

كانت تركيزات LI1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في العينات الزجاجية أعلى بشكل ملحوظ في مرضى PDR مقارنةً بالشاهد. ومع ذلك كان مستوى IL10 في مرضى PDR مشابهًا للمستوى الذي حصلنا عليه في الشاهد. كشف تحليل ارتباطات العوامل المدروسة عن ارتفاع VEGF و IL6 و و EDN1 و IL8 و CCL2 و EDN1 و TNF في مرضى PDR. بالإضافة إلى ذلك ، لوحظ وجود ارتباط إيجابي معنوي بين TNF داخل الزجاجي وكذلك EDN1 ومستويات HbA1c في الدم في مرضى PDR.

الدراسة الثانية: Faghihi H, Yahyapour H [25]

قُوْرِن تأثير ديكلوفينا كحقنًا داخل الزجاجي، وهو عقار مضاد للالتهاب غيرستيرويدي (NSAID) ،مع تأثير الأفاستين في علاج الوذمة البقعية السكري (DME. تم اختيار 64 عينًا من 32 مريضًا يعانون من وذمة اللطخة الثنائية DME و تم تعيين كل عينة عشوائياً للحقن داخل الزجاجة من بيفاسيزوماب (IVB) أوديكلوفيناك (IVD). بعد استبعاد بعض المرضى بسبب مدة المتابعة القصيرة أو أقل من حقنتين داخل الجسم الزجاجي ،أخذنا 52 عينًة من 26 مريضًا.

أظهرت المجموعتان انخفاضًا كبيرًا فيCMT منخط الأساس و لكن لم يكن هناك فرق كبير بين مجموعتيIVBوIVDأي أن تأثير الدكلوفيناك مماثل لتأثير الأفاستين

. ومن المثير للاهتمام،أن الدكلوفيناك قلل من ضغطى العين (IOP) بعكس الأفاستين ، و هو تأثير مرغوب فيه.

الدراسة الثالثة Vignesh [26] :

لتقييم فعالية nepafenac الموضعي 0.1 ٪ في علاج الوذمة اللطخة السكرية تم تضمين 14 عينًا من ثلاثة عشر مريضًا في الدراسة ، أُعْطُوا قطرات nepafenac الموضعية بنسبة 0.1 ٪ ثلاث مرات يوميًا ، لمدة 6 أشهر. دُرِسَتْ سماكة اللطخة في زيارات المتابعة. وتبين أن سماكة اللطخة قبل العلاج 463.4 ميكرومتر وبعد العلاج ب 6 أشهر 291.8 ميكرومتر ويوجد هناك فرق مهم إحصائيًا.

الدراسة الرابعة[Callanan [27]:

قيَّمْنَا تأثير قطرة النيبافيناك وحدها في علاج وذمة اللطخة السكرية . كان متوسط سماكة النقرة الأولي 417 ميكرون. بعد متوسط 178 يومًا كان متوسط سمك النقرة 267 ميكرون ، ما يدل على تحسن مهم إحصائيًا ($P < 0.05$).

الدراسة الخامسة Mohan S [28]

قيَّمْنَا تأثير قطرة النيبافيناك وحدها وتأثير الأفاستين مع النيبافيناك في علاج وذمة اللطخة السكرية في سلسلة حالات. أظهرت المشاركة بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية مع مضادات VEGF داخل الجسم الزجاجي آثار مفيدة من حيث النتائج البصرية ، و تقليل سمك اللطخة المركزية.

الفصل الثانـي

أدبيات البحث

الباب الأول

لمحة تشريحية وفيزيولوجية

1.1. الشبكية

هي الطبقة الداخلية من طبقات العين. يتميز هذا النسيج تشريحيًا بدرجة عالية من الانتظام في عناصره الهيكلية.

تتألف الشبكية من قسمين رئيسين الشكل (1):

أ- الشبكية الحسية العصبية neurosensory retina

ب- الظهارة الصباغية الشبكية retinal pigment epithelium .

تقع اللطخة بين الأقواس الوعائية الصدغية و يبلغ قطرها 5-6 مم ، في محيط الشبكية توجد الحاشية المشرشرة ora serrata و هي منطقة الوصل بين الشبكية و المنطقة الملساء للجسم الهديي و يمكن رؤيتها بمنظارقعر العين المباشر أثناء تفريض الصلبة Scleral indentation.

1 - الشبكية الحسية العصبية neurosensory retina

تشتق من الأديم الظاهر العصبي و تتألف من تسع طبقات تتضمن على الترتيب من الداخل باتجاه الخارج :

١- الغشاء المحدد الباطن internal limiting membrane ILM .

٢-طبقة الألياف العصبية nerve fiber layer NFL .

3- طبقة الخلايا العقدية ganglion cell layer GCL .

4 - الطبقة الضفيرية الداخلية inner plexiformn layer IPL .

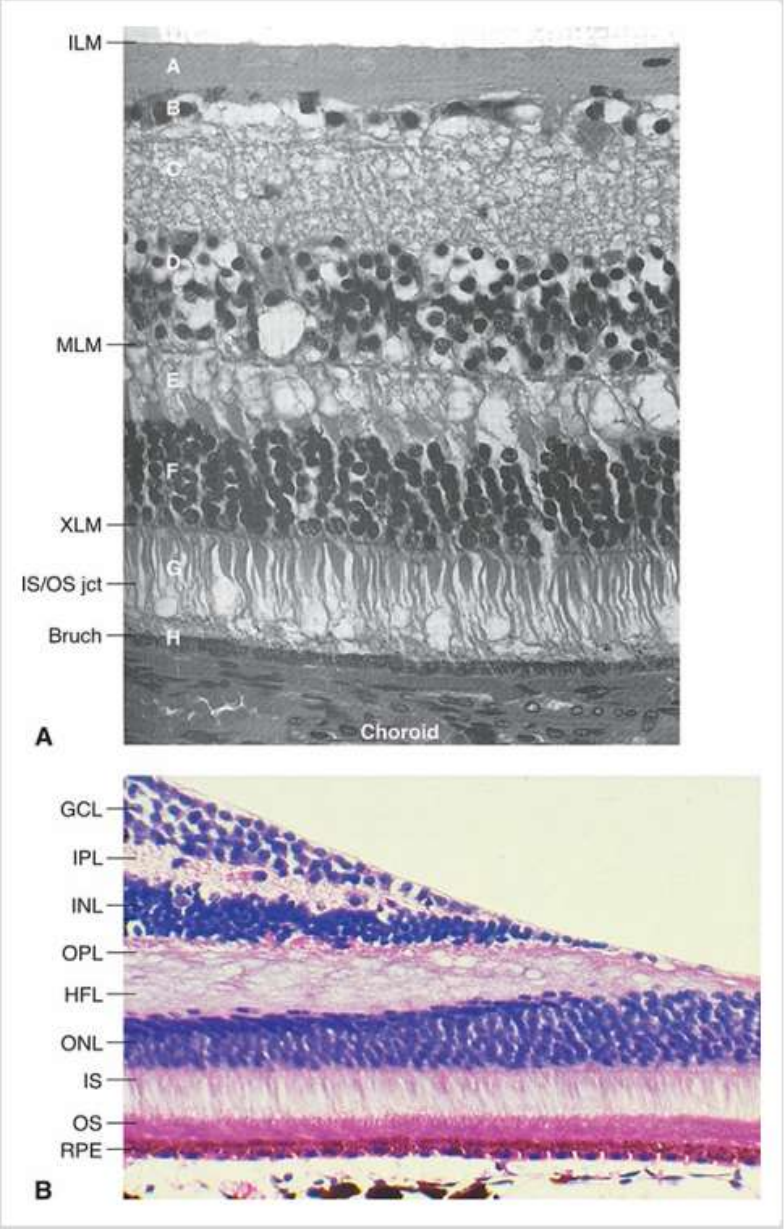
5- الطبقة النووية الداخلية inner nuclear layer INL .

6- الطبقة الضفيرية الخارجية outer plexiform layer OPL .

٧- الطبقة النووية الخارجية outer nuclear layer ONL .

8- الغشاء المحدد الظاهر outer lirriting membrane OLM .

٩-طبقة المستقبلات الضوئية photcreceptors .

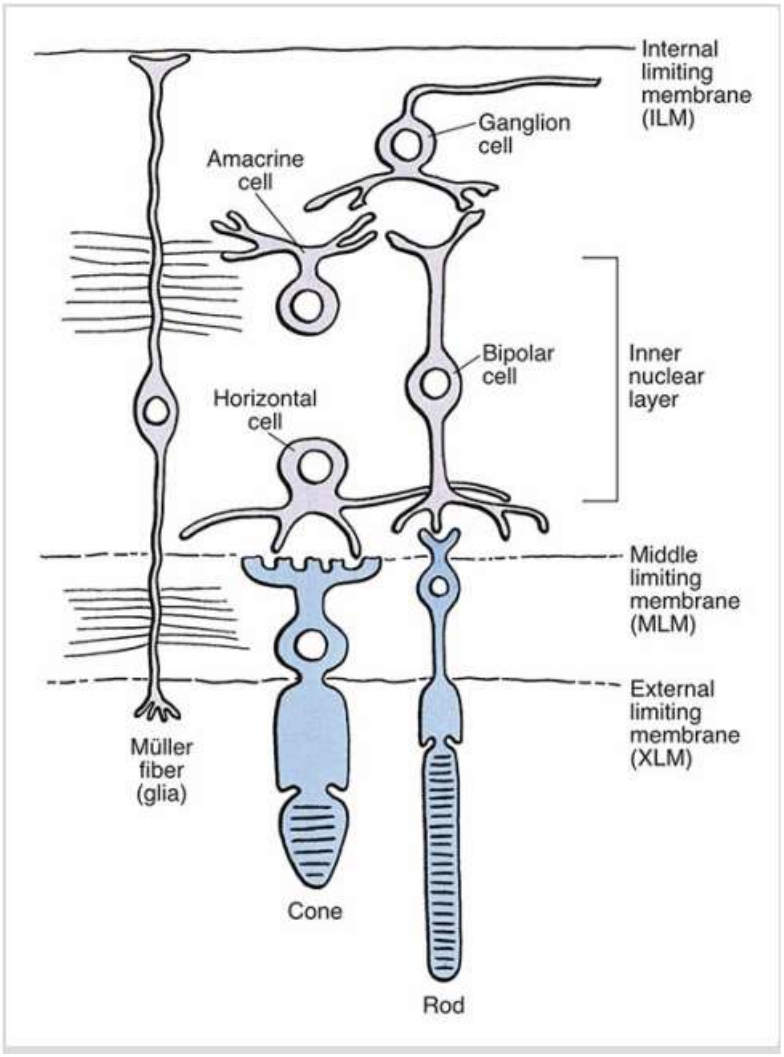


الشكل (1) مقطع عرضي في طبقات الشبكية والمشيمية[1].

تحتوي الشبكية الحسية العصبية على ثلاثة أنماط من الخلايا: العصبونات والخلايا الدبقية و الخلايا الوعائية .

تتضمن العصبونات: المستقبلات الضوئية و الخلايا ثنائية القطب و الخلايا العقدية و هي مسؤولة عن نقل الإشارات الكهربائية الناتجة عن التنبيه الضوئي الشكل (2). و تقوم الخلايا الأفقية و الخلايا عديمة

الاستطالات بالتنسيق الأفقي بين باقي العصبونات . تقوم الخلايا الديقية (مولر، الخلايا النجمية ، microglia) بالدعم الاستقلابي للأوعية الدموية والعصبونات. تتضمن الخلايا الوعائية : الخلايا البطانية الوعائية الشبكية و تربط بينها وصلات محكمة تشكل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي .



الشكل (2) رسم توضيحي للخلايا العصبية في الشبكية[1].

٢_الظهارة الصباغية الشبكية retinal pigment epithelium RPE :

تتألف من طبقة واحدة من الخلايا المكعبة المشتقة من الأديم الظاهر العصبي. تمتد من حافة القرص البصري حتى الحاشية المشرشرة، إذ تتمادى مع الظهارة الصباغية للمنطقة الملساء للجسم الهدبي . و تتميز خلايا هذه الظهارة باحتوائها على مركبات وصل محكمة بين الخلايا و زغابات قمية و تموجات في الغشاء القاعدي و حبيبات الميلانين و البالعات الخلوية.

و تتضمن وظائف الظهارة الصباغية الشبكية مايلي:

تشكيل الحاجز الدموي الشبكي الخارجي و اصطناع المطرق خارج الخلوي و تدرك القطع الخارجية المستقبلات الضوئية و قبط الريتينول و نقله و امتصاص الضوء المبعثر و تزويدالشبكية الخارجية بالمتطلبات الغذائية و تأمين اتصال الشبكية retinal adhesion.

***اللطخة macula** :

تعرف اللطخة سرسريًا بأنها المنطقة الواقعة ضمن الأقواس الوعائية الصدغية ، أما نسيجياً فتتميزاللطخة بمايلي:

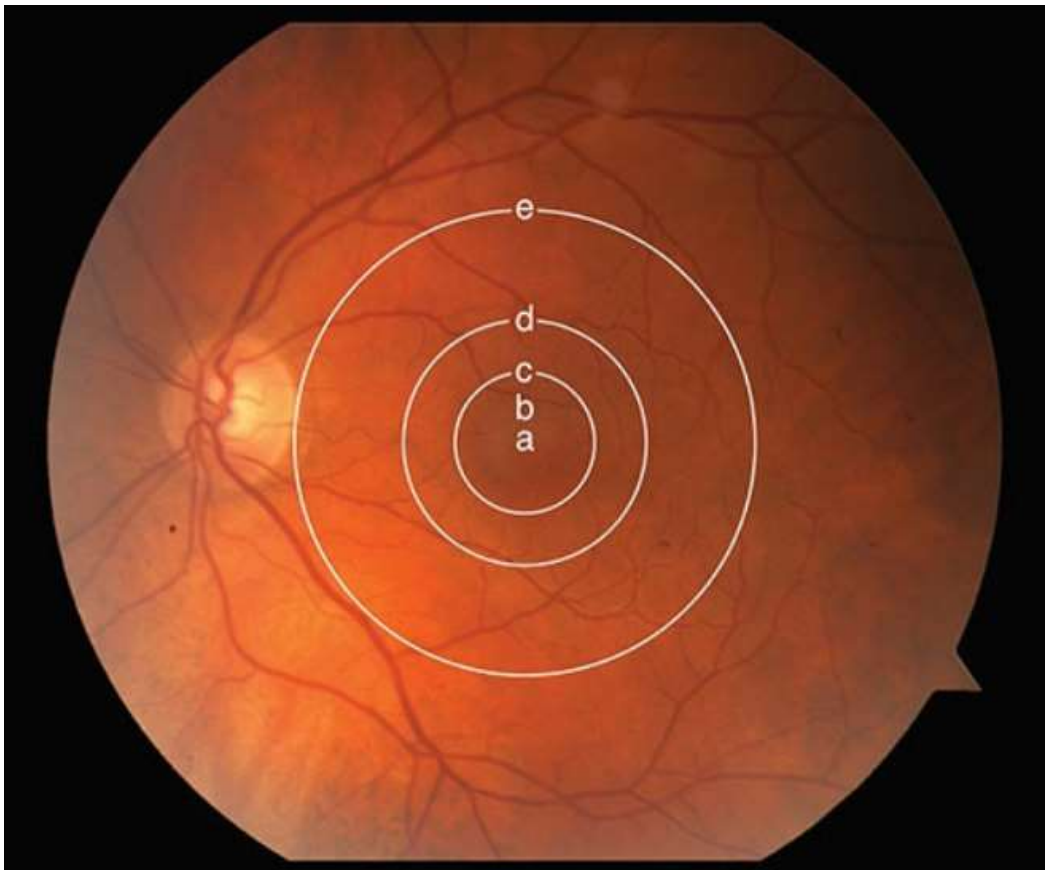
طبقة أو أكثر من الخلايا العقدية و وجود صباغ الكزانتوفيل و تكون خلايا ال RPE في هذه المنطقة أطول و أكثر اصطباغاً .

و تحتوي اللطخة في مركزها على المناطق التالية: الشكل (3)

* **النقرة fovea** : هي منطقة يبلغ قطرها 1500 ميكرون (قرص بصري واحد) تقع في مركز اللطخة إلى الأسفل قليلا من مركز القرص البصري، و لهذه المنطقة سطح مقعر بسبب انزياح الطبقات الداخلية للشبكية و التي تتضمن طبقة الألياف العصبية طبقة الخلايا العقدية، الطبقة الضفيرية الداخلية و النووية الداخلية باتجاه المحيط .

***المنطقة الخالية من الأوعية الدموية FAZ** : لا يحتوي مركز النقرة على أوعية دموية (fovealavascular Zone) و يبلغ قطر هذه المنطقة 500 ميكرون و يطلق عليها تسمية المنطقة الخالية من الأوعية الدموية (foveal avascular Zone).

***النقيرة foveola** : يسمى الانخفاض المركزي ضمن الفقرة بالنقيرة foveola ر تقع إلى الصدغي من مركز القرص البصري بحوالي 4 مم و أسفل مركز القرص بحوالي 1,8 مم و يبلغ قطرها حوالي 350 ميكرون. و هي تحتوي فقط على المخاريط و خلايا مولر و يعرف مركزالنقيرة بال umboو تكون مخاريط منطقة النقرة محتشدة و متقاربة و هذا ما يجعلها مسؤولة عن القدرة البصريةالعالية لهذه المنطقة الصغيرة.



الشكل (3) مظهر قعر العين الطبيعي . a: الحفيرة المركزية Umbo. B: النقيرة . c: النقرة . d: المنطقة المحيطة بالنقرة. e: اللطخة.[2].

اعتلال الشبكية السكري

يمثل اعتلال الشبكية السكري تلف بالأوعية الدموية الدقيقة نتيجة لمرض السكري. وهو يتفاوت من اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري (NPDR) ومراحله إلى اعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR). مع تقدم المرضُ قد تظهر وذمة اللطخة المصاحبة لمرض السكري (DME) أيضًا.

يعد اعتلال الشبكية السكري سببًا رئيسيًا لفقدان البصر في جميع أنحاء العالم بين المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 25 و 74 عامًا . ، سيصاب ما يقدر بنحو 191 مليون شخص على مستوى العالم باعتلال الشبكية السكري بحلول عام 2030 ، وسيصاب ما يقرب من 56.3 مليون شخص باعتلال الشبكية السكري الذي يهدد الرؤية. أظهرت دراسة ويسكونسن الوبائية لمرض اعتلال الشبكية السكري (WESDR) أنه بعد 20 عام من الإصابة بداء السكري ، 99٪ من المرضى المصابين بالسكري النمط الأول و 60٪ من مرضى السكري النمط الثاني سيكون لديهم درجة معينة من اعتلال الشبكية. هناك العديد من عوامل الخطر الرئيسية الأخرى لتطوير اعتلال الشبكية السكري غير عدد سنوات الإصابة بالسكري ونمط السكري. فضلاً عن ذلك ، ترتبط مستويات الخضاب السكري المرتفعة (HbA1c) وضغط الدم بزيادة خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري[1].

الآلية الإمراضية للداء السكري

يتميز الداء السكري من النمط الأول بتدمير خلايا بيتا في البنكرياس عن طريق آلية المناعة الذاتية ، في حين أن سبب الداء السكري من النمط الثاني هو علاقة بين نمط الحياة والوراثة. يصف المسببات لهذين النوعين الفرعيين مسببات اعتلال الشبكية السكري ، إذ إنَّ مرض الشبكية هو مظهر من مظاهر إصابة الأعضاء النهائية للمرض الرئيسي[1].

عوامل خطر الإصابة بإعتلال الشبكية السكري

- مدة الإصابة بمرض السكري
- ارتفاع ضغط الدم
- فرط الشحوم
- العرق
- الحمل
- التدخين

الأنواع الرئيسية لاعتلال الشبكية السكري هي اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري (NPDR) واعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR). السمة المميزة بين هاتين الفئتين هي وجود أو غياب الأوعية الدموية الجديدة غير الطبيعية (في الشبكية ، العصب البصري ، أو القزحية / أو زاوية البيت الأمامي الزاوية).

المسببات المرضية الرئيسية التي تؤدي لتدني القدرة البصرية عند هؤلاء المرضى هي :

1. التسريب من الشعيرات الدموية Capillary leakage.

2. انسداد الشعيرات الدموية Capillary occlusion.

3. عقابيل نقص تروية الشبكية (توعي جديد في شبكية العين ، نزيف زجاجي ، انفصال شبكي شدي ، زرق التوعي الجديد)

إن حدوث نقص تروية بالشبكية يؤدي إلى إفراز عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) من الشبكية. ويؤدي VEGF إلى :

أ) زيادة نفاذية الأوعية الدموية مما يؤدي إلى توذم الشبكية .

(ب) تكوين أوعية دموية جديدة angiogenesis.

تصنيف اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري

يمكن تصنيف اعتلال الشبكية السكري[9] غير التكاثري إلى مراحل بناءً على وجود أو عدم وجود نزيف في الشبكية أو انحناء غير طبيعي للجدار الوريدي (venous beading) أو وجود أوعية غير طبيعية (تشوهات الأوعية الدموية الدقيقة داخل الشبكية IRMA).

- اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري الخفيف جدًا Very mild : قليل من أمهات الدم الدقيقة microaneurysms

- اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري الخفيف mild : زيادة عدد أمهات الدم الدقيقة ونزيف نقطي. قد توجد بقع من الصوف القطني Cotton wool spots ونتحات صلبة hard exudates.
- اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري المتوسط Moderate :وجود نزوف في ربع إلى ثلاث أرباع من الشبكية أو وجود انحناء في جدران الاوردة (venous beading) في ربع واحد.
- اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري الشديد: "قاعدة 4-2-1" – 4 أرباع بها نزوف شبكية منتشرة وأمهات الدم الدقيقة ، أو ربعان أو أكثر بها انحناء غير طبيعي لجدران الأوردة (venous beading)، أو ربع واحد أو أكثر من تشوهات الأوعية الدموية الدقيقة داخل الشبكية IRMA [12].

لا يتم عادةً إجراء أي علاج في هذه المرحلة على الرغم من وجود دليل على أن حقن مضادات عامل النمو البطاني للأوعية الدموية (VEGF) قد يساعد في تقليل شدة اعتلال الشبكية وتقليل مخاطر حدوث مضاعفات في الرؤية[10].

اعتلال الشبكية السكري التكاثري PDR

***اعتلال الشبكية السكري التكاثري المعتدل إلى المتوسط mild / moderate PDR**

توعي جديد على العصب البصري(NVD) أو توعي جديد في مكان آخر (NVE) ، ولكن امتداد التوعي غير كافٍ لتلبية معايير اعتلال الشبكية السكري التكاثري عالي الخطورة.

***اعتلال الشبكية السكري التكاثري عالي الخطورة** High risk PDR

يتضمن وجود أي من الخصائص التالية :

– توعي جديد على العصب البصري NVD أكبر من 1\3 مساحة القرص.

– أي توعي جديد على العصب البصري NVD مع نزيف زجاجي.

–تزعي جديد في أي مكان NVE أكبر من 1\2 مساحة القرص مع نزف في الزجاجي.

وذمة اللطخة السكرية (DME)

اعتلال اللطخة السكري هو السبب الأكثر شيوعًا لضعف البصر لدى مرضى السكري، و لا سيما السكري من النمط 2[13]. وذمة الشبكية المنتشرة سببها تسريب شعري واسع النطاق أما الوذمة الموضعية سببها التسريب البؤري من أمهات الدم الدقيقة و الشعيرات الدموية المتوسعة. السائل يقع في البداية بين طبقتي الضفيرة الخارجية والنووية الداخلية. في وقت لاحق ، قد يشمل أيضًا الضفيرة الداخلية وطبقة الألياف العصبية، حتى يصبح بكامل سماكة الشبكية. مع التراكم المركزي للسوائل ، تصبح اللطخة بمظهر كيسي – وذمة اللطخة الكيسية (CMO) .

• **اعتلال اللطخة البؤري:** سماكة شبكية محددة تحديداً جيداً و المرتبطة بحلقات كاملة أو غير مكتملة من النتحات .

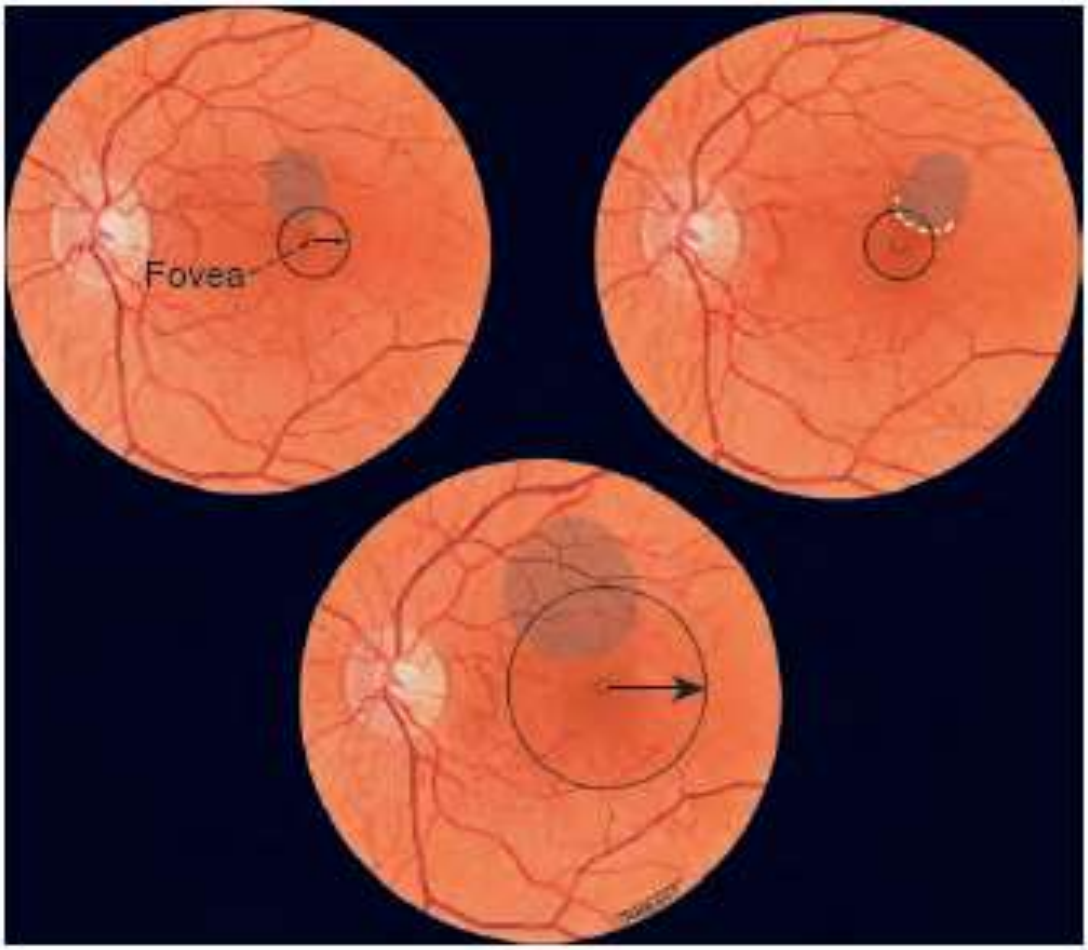
• **اعتلال اللطخة المنتشر:** سماكة شبكية المنتشرة ، والتي قد تكون مرتبطة بالتغيرات الكيسية cystoid .

• **اعتلال اللطخة الإقفاري:** العلامات متغيرة وقد تبدو اللطخة طبيعية نسبيًا على الرغم من انخفاض حدة البصر يظهر تصوير الشبكية بالفلوروسيئين FA انعدام تروية لمنطقة النقرة (FAZ متضخم) وفي كثير من الأحيان مناطق أخرى من انعدام التروية في القطب الخلفي ومحيط الشبكية.

***وذمة اللطخة الهامة سريريا (CSME)**

وذمة اللطخة المهمة سريريًا (CSMO) تُشَخَّصُ من الفحص السريري على النحو المحدد في دراسة Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS)[14]كما يلي:

- سماكة الشبكية في حدود 500 ميكرومتر من مركز اللطخة (الشكل 4 ، أعلى اليسار).
- نتحات ضمن 500 ميكرومتر من مركز اللطخة مع وجود سماكة الشبكية. قد تكون السماكة نفسها خارج 500 ميكرومتر (الشكل 4 ، أعلى اليمين).
- سماكة الشبكية بمساحة قرص واحد (1500 ميكرومتر) أو أكبر ، مع وجود أي جزء منها داخل قطر قرص بصري واحد من مركز اللطخة (الشكل 4 ، السفلية).



الشكل (4) وذمة اللطخة المهمة سريريًا [1] .

علاج اعتلال الشبكية السكري

عموماً :

• تثقيف المريض أمر بالغ الأهمية ، بما في ذلك الحاجة إلى الالتزام بالمراجعة والجداول الزمنية للعلاج من أجل التحسين

النتائج المرئية. في مرض السكري من النمط 2 ، يتضمن هذا أيضًا تقديم المشورة لبرامج إنقاص الوزن والتأكيد على الحاجة لزيادة التمرين.

• يجب تحسين السيطرة على مرض السكري.

• عوامل الخطر الأخرى ، و لا سيما ارتفاع ضغط الدم الجهازي (خاصة داء السكري من النوع 2) وفرط شحوم الدم يجب أن يكون بالاشتراك مع طبيب السكري الخاص بالمريض.

• ثبت أن فينوفايبرات 200 مجم يومياً يقلل من تتطور اعتلال الشبكية السكري في مرضى السكري من النمط 2 .

• يجب التوقف عن التدخين ، على الرغم أنه لم يثبت ثبوتاً قاطعاً تأثيره في اعتلال الشبكية.

• عوامل أخرى قابلة للتعديل مثل فقر الدم والفشل الكلوي.

علاج وذمة اللطخة السكرية :

كان التخثير الضوئي بالليزر هو الدعامة الأساسية للعلاج بالنسبة لوذمة اللطخة السكرية حتى وقت قريب ، ما يقلل من مخاطر فقدان البصر بنسبة 50٪ عموماً مقارنة بالمراقبة ()). توفر مضادات لعامل نمو بطانة الأوعية anti-VEGF ووجود أدلة قوية لدعم فعاليتها غيرت تغييراً كبيراً نهج العلاج في الآونة الأخيرة . نشأت العديد من خطط العلاج guidelines من التجارب التي أجرتها شبكة البحوث السريرية لاعتلال الشبكية السكري [15]Diabetic Retinopathy Clinical Research Network . يجب أن نتذكر أن هذه الدراسات تقدم متوسط النتائج في مجموعات من المرضى والمريض قد تختلف استجابته بشكل كبير ، مع وجود بعض المرضى الذين يحصل عندهم تحسن قليل أو لا يستفيد من هذه التداخلات. يجب أن يتم مناقشة الخيارات دائمًا مناقشةً كاملة مع المريض. على وجه الخصوص ، مع المرضى الذين لديهم حدة بصر جيدة (0.7 أو أفضل) الذين يستوفون معايير العلاج. قد يتم تفضيل مراقبتهم على أن يتعرضوا لمخاطر التدخلات المختلفة والأخذ بالحسبان . الحاجة للمتابعة الدقيقة وقد تكون تكلفة العلاج المقترح أيضًا مشكلة بالنسبة لبعض المرضى ويجب أخذها في الحسبان عند مناقشة العلاج.

- حقن في الخلط الزجاجي مضادات عامل نمو بطانة الأوعية Intravitreal anti-VEGF

○ يخلص بروتوكول I في دراسة DRCR إلى أن رانيبيزوماب ranibizumab يحسن حدة البصر بشكل أكثر فعالية من العلاج بالليزر البؤري والشبكي focal /grid laser treatment في وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز. يجب تأجيل العلاج بالليزر لمدة 6 أشهر بعد بدء العلاج بمضادات VEGF. يمكن توقع نتائج جيدة لمدة خمس سنوات على الأقل ، على الرغم من التخفيض التسلسلي في عدد الحقن المضادة لـ VEGF.

○ يستنتج بروتوكول T في دراسة DRCR أن المرضى الذين يعانون من اعتلال اللطخة السكري وحدة البصر لديهم أفضل من 10/4 لا توجد اختلافات في حدة البصر بعد خمس سنوات بغض النظر عما إذا كان العلاج قد تم ب أفليبرسبت aflibercept ، بيفاسيزوماب bevacizumab أو رانيبيزوماب ranibizumab. ومع ذلك ، من المرجح أن أفليبرسبت aflibercept أفضل لتحسين حدة البصر من بيفاسيزوماب bevacizumab لدى المصابين برؤية 10/4أو أسوأ (الشكل 13.17).

• التخثير الضوئي بالليزر

○ على الرغم من أن العلاج بمضادات VEGF قد حل محل العلاج بالليزر بالنسبة لمعظم الحالات ،ولكن يبقى الليزر علاجًا مثبت الفاعلية. يجب أن يؤخذ بالحسبان في حالات الوذمة خارج المركزية عندما تهدد النتحات مركز اللطخة.

○ الليزر البؤري. يُطَبَّقُ حروق بليزر الديود على أمهاد الدم الدقيقة المسربة ضمن 500–3000 ميكرومتر من foveola.

○ الليزر الشبكي (الشكل 13.18). تُطَبَّقُ الحروق على المناطق اللطخة عند وجود سماكة منتشرة بالشبكية ، مع مراعاة عدم المعالجة ضمن 500 ميكرومتر من مركز الحفيرة foveola و 500 ميكرومتر من حافة القرص البصري .

○ الليزر النبضي تحت العتبة . تستخدم هذه الطريقة مدة نبضة الليزر قصيرة جدًا (بترتيب ميكرو ثانية) مجتمعة بفاصل زمني أطول نسبيًا (على سبيل المثال 5٪ دورة عمل) ، مما يسمح بتبديد الطاقة. هذا يقلل من الأضرار الجانبية التي تلحق بـ شبكية العين والمشيمية مع تحفيز خلايا الظهارة الصباغية الشبكية (RPE). ما يمكن العلاج تحت الحفيرة بأمان Subfoveal ممكن. النتائج من الخبرات السريرية مع العلاج بالليزر النبضي تحت العتبة جيدة ، ولكن لا توجد تجارب سريرية كافية تظهر التفوق على العلاج بالليزر التقليدي أو مضادات VEGF.

○ تريامسينولون داخل الجسم الزجاجي. في العيون التي فيها عادسة صنعية pseudophakic حقن تريامسينولون ضمن الزجاجي متبوعًا بالليزر يمكن مقارنته بـ ranibizumab فيما يتعلق بالتحسين البصري وتقليل سماكة اللطخة . يعدُّ هذا العلاج خياراً جيداً في الحمل أو عندما يوجد مضادات استطباب للعلاج بمضادات الـ VEGF (على سبيل المثال سوابق احتشاء قلبي حديث). ومع ذلك ، هناك خطر كبير من إحداث ارتفاع بضغط العين (IOP) ويجب مراقبة ذلك مراقبة منتظمة . وقد أثبتت غرسات الستيرويد داخل الجسم الزجاجي ذات الإطلاق المديد نتائج واعدة.

قطع الزجاجي عبر المنطقة الملساء Pars plana vitrectomy (PPV)

يُلْجَأُ لجراحة قطع الزجاج عند وجود وذمة لطخة مترافقة مع شد زجاجي على اللطخة و يُقْتَرَحُ أن بعض العيون دون شد زجاجي قد تستفيدُ أيضًا من قطع الزجاجي.

العلاجات المضادة لتوليد الأوعية Antiangiogenic therapies:

إن عملية تكوين أوعية دموية جديدة تحدث عبر تنبت من الأوعية الموجودة تتميز بسلسلة معقدة من الأحداث. تتضمن الخطوة الأولى في هذه العملية[16] توسع الأوعية الموجودة وزيادة نفوذية الأوعية الدموية. يتبع هذه العملية تدهور في المطرق خارج الخلوي المحيط ، ما يسهل الهجرة وتكاثر الخلايا البطانية. تتحد الخلايا البطانية معًا لتشكل لمعة لوعاء دموي شعري جديد. تنضج الأوعية بعد ذلك وتخضع لإعادة قولبة لتشكيل شبكة من الأوعية الدموية. يتطلب التنفيذ الناجح لهذه السلسلة توازن بين العوامل المولدة للأوعية المعززة للنمو والعوامل المثبطة للنمو. المنشطات التي حُدِّدَت لتكوين الأوعية الدموية هي: عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) ، وعامل نمو الخلايا الليفية (FGF) ، عامل النمو المحول (TGF−α)α و TGF−βو angiopoietin−1 و angiopoietin−2. مثبطاتتكوين الأوعية الدموية هي : ثرومبوسبوندينthrombospondin ، أنجيوستاتينangiostatin ، إندوستاتين endostatin، والعامل المشتق من الظهارة الصبغية(PEDF).

ركزت غالبية الأبحاث الحديثة المضادة لتولد الأوعية على تثبيط عامل نمو البطانة الوعائية VEGF.

يزداد إفراز عامل نمو البطانة الوعائية في الخلايا الظهارية الصباغية عند حدوث اعتلال الشبكية السكري ، ما يشير إلى أن عامل نمو البطانة الوعائية VEGFيؤدي وظيفةً سببيةً في بدء تكوين الأوعية الدموية.

عامل نمو البطانة الوعائية هو بروتين سكري متجانس وهو عامل نمو مرتبط بالهيبارين محدد للخلايا البطانة الوعائية، يمكن أن يحفز تكوين الأوعية الدموية ، و زيادة نفوذية الأوعية ، وتكوين الأوعية اللمفاوية وقد يكون بمنزلة عامل البقاء على قيد الحياة للخلايا البطانية عن طريق منع موت الخلايا المبرمج.

* **بيغابتانيبPegaptanib** ، هو RNA قليل النوكليوتيد (أو aptamer) يرتبط بـVEGF165 البشري بألفة ونوعية عالية ، كان أول علاج داخل الزجاجي مضاد لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) ، في عام 2004. أظهرت الدراسات أنه يبطئ من فقدان البصر ، لكنه منذ ذلك الحين حلت محل عوامل أكثر فاعلية.

* **رانيبيزوماب Ranibizumab**عبارة عن جزء من الجسم المضاد البشري (Fab) الذي

يربتط مع عامل نمو بطانة الأوعيةVEGF. على عكس pegaptanib ، يرتبط Ranibizumab بجميع الأشكال المماكبة النشطة لـ VEGF-A ويمنعها و منتجات التحلل النشطة الخاصة بهم.

أظهرت الدراسات أمان العلاج ب رانيبيزوماب داخل الجسم الزجاجي. الحقن داخل الجسم الزجاجي يرتبط أحيانًا بمضاعفات موضعية طفيفة مثل نزيف تحت الملتحمة و

تهيج موضعي. ومع ذلك ، فإن حدوث مضاعفات خطيرة ومهددة بصريًا مثل نزف الزجاجي أو انفصال الشبكية أو التهاب باطن المقلة منخفضًا للغاية. يمكن أن يحدث إنسدادت تخثرية للشرايين الجهازية أثناء العلاج بالرانيبيزوماب ، ولكن لم تحدد أي دراسة تحديداً قاطعاً زيادة في حدوثها متعلقة بحقن الدواء.

***أفليبرسبت Aflibercept** (المعروف أيضًا باسم VEGF Trap) هو بروتين قابل للذوبان يعمل كمستقبل يربطVEGFويرتبط خاصة بالقطعة الثابتة Fc للغلوبيولين المناعي IGg.

Aflibercept يربط كلا VEGFوعامل نمو المشابه المشيمة ويخترق جميع طبقات الشبكية اختراقاً كاملاً.

* **بيفاسيزوماب Bevacizumab** هو جسم مضاد أحادي النسيلة كامل الطول ضد VEGF الذي تمت الموافقة عليهمن قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2004 لعلاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي. وُصِفَ للاستخدام " off label" عن طريق الحقن داخل الجسم الزجاجي. على حد سواء ، يُصَنَّع bevacizumab و ranibizumab بواسطة نفس شركة الأدوية ، وهناك اختلافات مهمة بين الأدوية: يكون بيفاسيزوماب أكبر ويحتوي على مجالين لربط المستضد مقارنة بالمجال الفردي لـ ranibizumab ، والاختلافات في التكلفة بينهما كبيرة. لأن أجزاءالأجسام المضادة بشكل عاملها فترات نصف عمر جهازية أقصر من تلك الخاصة بالأجسام المضادة كاملة الطول (2.2 ساعة للرانيبيزوماب مقابل ~ 21أيام بيفاسيزوماب) ، الحقن داخل الجسم الزجاجي من رانيبيزوماب لها عمر نصفي جهازي أقصر منحقن بيفاسيزوماب داخل الجسم الزجاجي.

بسبب التكلفة المنخفضة 50 ضعفًا والفعالية المماثلة لـ bevacizumab مقارنة مع رانيبيزوماب ، أجريت العديد من دراسات الفعالية المقارنة.

* **التريامسينولون:** قد يكون حقن الستيرويد تريامسينولون متبوعًا بالليزر في العيون التي فيها عدسة صنعية له نتائج مشابهة مقارنةً بـ ranibizumab فيما يتعلق بالتحسين البصري و تقليل سماكة الشبكية. قد يكون علاجا جيدا في حال الحمل أو عند وجود موانع للعلاج المضاد لـ VEGF (مثلاً عند احتشاء عضلة القلب).

*** العوامل المضادة للإلتهاب غير السيتروئيدية :**

في دراسة ل Kern TS, Miller CM, Du Y, et al[17] لتأثير نيبافيناك الموضعي على حيوانات التجربة . قُسِّمَتْ الفئران المصابة بداء السكري الناجم عن الستربتوزوتوسين إلى مجموعات (مجموعة معالجة بقطرات نيبافيناك للعين 0.3 ٪ ، ومجموعة تحكم غير معالجة) و قُورِنَتْ هذه المجموعات مع حيوانات شاهد غير مصابة بالسكري ومطابقة لها بالعمر. أُعطيت القطرات في كلتا العينين أربع مرات يوميًا لمدة شهرين و لمدة 9 أشهر. بعد شهرين من الإصابة بالسكري ، أظهرت هذه الفئران التي تعاني من نقص الأنسولين زيادات كبيرة في البروستاغلاندين (E 2) ، والأكسيد الفائق superoxide ، وعامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) ، وأكسيد النيتريك (NO) ، وانزيمات الأكسدة الحلقية 2- (cyclooxygenase-2)، وزيادة التوسع الوعائي داخل الأوعية الدقيقة للشبكية. مُنعت كل هذه التغيرات المرضية منعاً كبيراً بواسطة النيبافيناك باستثناء زيادة NO و وإرتفاع VEGF. بعد 9 أشهر من الإصابة بمرض السكري ، قِيْسَتْ زيادة كبيرة في عدد الخلايا الشعرية الإيجابية للعلامات المنقولة عبر dUTP ، والشعيرات الدموية اللاخلوية ، و pericyte في الفئران المصابة بداء السكري مقابل مجموعة الشاهد غير المصابة بمرض السكري ، وأدى النيبافيناك الموضعي إلى تثبيط كل هذه التغيرات . تم تثبيط التنشيط الناجم عن مرض السكري لكاسبيز 3 و 6- caspase-3 and -6 في شبكية العين جزئيًا بواسطة نيبافيناك. ووجدوا أنه لم يكن للنيفافيناك تأثير كبير على فقدان الخلايا الناجم عن مرض السكري في طبقة الخلايا العقدية أو في نشاط إنزيم البروتياز في القرنية. حقق التطبيق الموضعي لـ Nepafenac توصيل دواء كافٍ إلى شبكية العين ، و مُنِعَتْ التغيرات التي يسببها مرض السكري في التمثيل الغذائي للأوعية الدموية في شبكية العين ، والوظيفة ، والتشكل. في المقابل ، لوحظ تأثير ضئيل أو معدوم على التغيرات التي يسببها مرض السكري في بقاء الخلايا العقدية الشبكية. وقد اقترحوا أن التثبيط الموضعي للمسارات الالتهابية في العين قد يشكل نهجًا علاجيًا جديدًا لمنع تطور آفات اعتلال الشبكية السكري.

وفي دراسة ل Takahashi وزملائه[18] أُجْرِيَتْ تجربة مقنعة masked trial لمقارنة التأثيرات الموضعية للتركيزات العديدة للنيبافيناك (٪0.01 ، ٪0.03 ، ٪0.1 ، أو ٪0.5) ، ٪0.1 ديكلوفيناك ، أو ٪0.5 كيتورولاك تروميثامين في الفئران لديها اعتلال شبكية اِفْتُعِلَ بنقص الأوكسجين والفئران مع وجود توعي مشيمي حديث CNV ناجم عن شقوق بغشاء بروك اِفْتُعِلَت بالليزر أو الفئران المعدلة وراثيا مع زيادة التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) في المستقبلات الضوئية (الفئران المعدلة وراثيا rho / VEGF). وكانت النتائج كالتالي: كان لدى الفئران التي عولجت بـ ٪0.1 أو ٪0.5 nepafenac توعي مشيمي حديث CNV أقل بكثير وتوعي حديث بالشبكية ناجم عن نقص التروية أقل بكثير مقارنة بالفئران غير المعالجة. كما قلل نيبافيناك الزيادة في mRNA الخاص ب VEGF في شبكية العين التي يسببها نقص التروية. في الفئران المعدلة وراثيا rho / VEGF ، فشل nepafenac في تثبيط الأوعية الدموية الجديدة. في دراسات إضافية ، ومقارنةً الفئران غير المعالجة ، كان لدى الفئران التي عولجت بـ ٪0.1 أو ٪0.03 nepafenac توعي مشي حديث CNV أقل بكثير ، بينما لم تظهر العيون المعالجة بـ ٪0.1 ديكلوفيناك أي فرق هام. الفئران التي عولجت بـ ٪0.5 كيتورولاك تروميثامين لمدة 14 يومًا كان لديها معدل وفيات مرتفع ، ولكن عندما قُيِّمَتْ بعد سبعة أيام من العلاج لم تظهر أي فرق .

في دراسة لJinzi Zhou, Shuhong Wang & Xiaobo Xia [19] دُرِسَتْ وظائف العوامل الإلتهابية والمحرضة لتنمي الأوعية داخل الزجاجي في التسبب في اعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR) في مرض السكري من النوع 2.

حصلنا على عينات السائل الزجاجي عن طريق قطع الزجاجي من 62 عين من مرضى PDR المصابين بداء السكري من النوع 2 ومن 20 عين لمرضى غير مصابين بالسكري من نفس العمر. تركيزات إنترلوكين 1 بيتا ((IL1B، IL6، IL8، IL10 ، كيموكين ، عامل نمو بطانة الأوعية

الدموية (VEGF) ، وعامل نخر الورم (TNF) في تم قياس العينات الزجاجية بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA).

كانت تركيزات LI1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في العينات الزجاجية أعلى بشكل ملحوظ في مرضى PDR مقارنةً بالشاهد. ومع ذلك كان مستوى IL10 في مرضى PDR مشابهًا للمستوى الذي حصلنا عليه في الشاهد. كشف تحليل ارتباطات العوامل المدروسة عن ارتفاع VEGF و IL6 و EDN1 و IL8 و CCL2 و EDN1 و TNF في مرضى PDR. بالإضافة إلى ذلك ، لوحظ وجود ارتباط إيجابي معنوي بين TNF داخل الزجاجي وكذلك EDN1 ومستويات HbA1c في الدم في مرضى PDR.

و استنتجوا أن السيتوكينات الالتهابية والعوامل المنمية للأوعية IL1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في الجسم الزجاجي تزداد في مرضى PDR دون زيادة IL−10. تضيف هذه النتائج دعمًا لوظيفة السيتوكينات الالتهابية والعوامل المولدة للأوعية في نشأة PDR.

التصوير المقطعي للتماكب البصري

التصوير المقطعي (OCT) هو طريقة تصوير غير جراحية وغير ملامسة تنتج صورًا مقطعية بدقة ميكرومترية لأنسجة العين. يعتمد OCT على تصوير الضوء المنعكس. يستخدم OCT مبدأ قياس التداخل منخفض التماسك[20] ، والذي يسمح بقياس الانعكاس البصري بدلاً من الانعكاس الصوتي. استخدام الضوء بدلا من الصوت يعزز الدقة بسرعة الضوء الكامنة. تقدم ماسحات OCT التجارية الحالية دقة وضوح تبلغ 5–10 ميكرومتر ، وهو ما يعادل 10 مرات على الأقل من الموجات فوق الصوتية.

تقدم تقنية(SD–OCT) في المجال الطيفي تحسنًا بمقدار 100 ضعف في السرعة من الماسحات الضوئية OCT ذات النطاق الزمني من الجيل السابق. مع صور SD–OCT ، الدقة المحورية عادة ما تكون أقل من 7 ميكرومتر ، ممثلة ب 2048 بكسل لكل مسح ضوئي ، و تبلغ سرعة المسح 18000–70000 مسح ضوئي في الثانية.

يتم التقاط صور SD–OCT التقاطاً أسرع وبأقل تشوه حركي بالصورة artifact ودقة أعلى من المجال الزمنيtime–domain OCT وهذا يتيح إعادة الإعمار ثلاثي الأبعاد والتسجيل من نقطة إلى نقطة للمتابعة القابلة للتكرار. كثافة عمليات المسح على منطقة معينة هي أيضا أكبر ، ما يقلل فجوات التصوير .

المسح الضوئي الواحد single–scan OCT، يعطي مظهر من شبكية العين تبدو مشابهة للعينات النسيجية و سمِّيَتْ "الخزعات البصرية" (5). الأنسجة ذات الانعكاسية العالية ، مثل الظهارة الشبكية الصباغية RPE أو طبقة الألياف العصبية (RNFL) ،

تظهر أكثر إشراقًا على الصور ذات المقياس الرمادي ؛ التراكيب ذات العكوسية المنخفضة ، مثل الزجاجي و السائل تحت الشبكية ، تبدو أغمق.

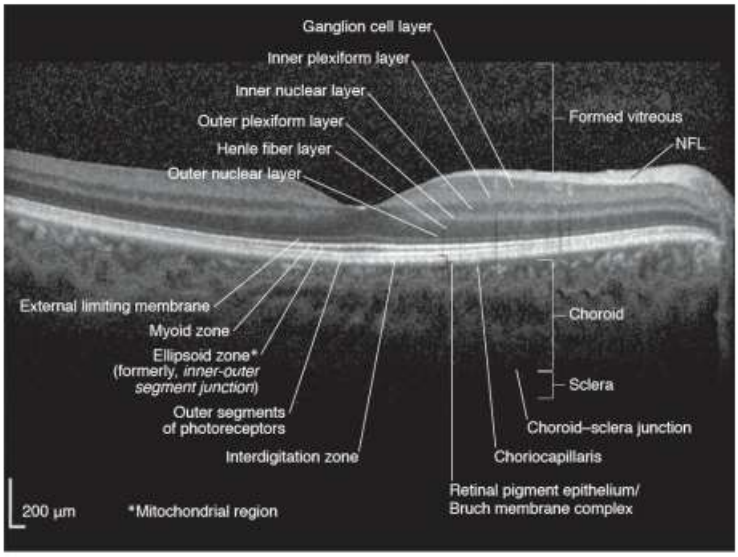


الشكل (5) جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري[21] .

عادةً ما تمثل أنظمة OCT التي تستخدم صورًا متدرجة الألوان انعكاسية عالية مثلا الأحمر والأبيض ، انعكاسية متوسطة بألوان مختلطة ، وانعكاسية منخفضة مثل الأزرق.OCT مفيد للكشف عن الأغشية فوق الشبكية أو وذمة اللطخة الكيسية ، و تميز ثقوب اللطخة الصفائحي عن ثقوب اللطخة الكاذبة والكاملة السماكة ، ولتشخيص الشد

الزجاجي اللطخي ، والتفريق بين أشكال وذمة اللطخة السكرية ، و اتخاذ قرارات العلاج في ضمور اللطخة المرتبط بالعمر (AMD) ، والكشف الدقيق عن السائل تحت الشبكية أو التشوهات الهيكلية التي لا يمكن في كثير من الأحيان كشفها عن طريق تصوير الأوعية. ميزة الدقة العالية تتضمن تحديد أفضل لطبقات شبكية العين ، بما في ذلك الحدود الداخلية والخارجية والأغشية و الظهارة الصباغية الشبكيةRPE.

يمكن استخدام OCT لإنشاء خريطة سمكة للطخة الصفراء.يقوم برنامج OCT تلقائيًا بالكشف عن الأجزاء الداخلية والحدود الخارجية للشبكية وتنتج خريطة طبوغرافية ذات ألوان تحدد المناطق المتسمكة بألوان فاتحة والمناطق الأرق بألوان أغمق الشكل (6). بواسطة تقييم التغيرات في حجم الشبكية أو سمكتها بمرور الوقت ، يمكن للطبيب أن يحكم على فعالية العلاج.



الشكل (6) صورة لطبقات الشبكية كما تظهر بالتصوير المقطعي التوافقي البصري OCT[21] .

الفصل الثالث

منهجية البحث

وإجراءاته

الباب الأول

منهج البحث

- **السؤال البحثي:**

هل هناك اختلاف مهم في وذمة اللطخة السكرية عند العلاج المشارك بقطرة النبافيناك مع حقن الأفاستين في الزجاجي مقارنةً بالعلاج بحقن الأفاستين وحده؟

- **الفرضية البحثية:**

فرضية العدم: لا يوجد اختلاف مهم في وذمة اللطخة السكرية عند العلاج ب قطرة النبافيناك مع الأفاستين مقارنةً بالعلاج بالأفاستين وحده.

الفرضية البديلة: يوجد اختلاف مهم في وذمة اللطخة السكرية عند العلاج ب قطرة النبافيناك مع الأفاستين مقارنةً بالعلاج بالأفاستين وحده.

- **تصميم البحث:**

سنختار العينة من المرضى المراجعين لعيادة الشبكية .

- **مكان الدراسة:**

قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي بجامعة دمشق.

- **حجم العينة:**

المرضى المراجعون الذين يحققون معايير الاشتمال في مدة الدراسة على ألا يقل عدد المرضى الكلي عن 52 مريض بالاعتماد على برنامج G*Power نسخة 3.1.3 وبأخذ قيمة ألفا 0.05 وقوة إحصائية 0.80

- **مجموعة الدراسة:**

المراجعين للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي المصابين بوذمة اللطخة السكرية الهامة سريريًا بالمدة الزمنية بين 2019/3/1و2021/5/1

- **المعايير الأخلاقية :**

امتثلت الدراسة لإعلان هلسنكي. و حصلنا على موافقة مستنيرة خطية من المرضى قبل الإجراء.

- **معايير الاستبعاد:**

1- مرضى الزرق .

2- مرضى وذمة اللطخة غير السكرية.

3-المرضى الذين أجروا عمليات عينية قبل 6 أشهر.*

4-المرضى الذين لديهم إلتهاب عنبة.

5-المرضى الذين لديهم سوابق تحسسية على الأدوية المضادة للإلتهاب غيرالستيروئيدية.

6-مرضى العين الوحيدة.

- **تصميم الدراسة :**

تجريبية تداخلية غير معشاة .

- **خطة البحث:**

– اطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة .

– إجراء استجواب سريري وفحص للمرضى المشمولين بالدراسة.

و يشتمل الاستجواب أسئلة عن :

* عمر المريض

* القصة العينية المفصلة الدوائية و الجراحية .

* القصة المرضية الجهازية.

_الفحص السريري ويشمل :

* تقييم حدة البصر المصححة لكافة المرضى على جهاز الإسقاط (نموذج E).

* فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي.

* تطبيق موسع حدقي tropicamide 0.5% ثم فحص قعر العين غير المباشر باستخدام عدسة VOLK® 78 dioptre و المصباح الشقي .

_ إجراء تصوير الشبكية المقطي التوافقي البصري OCT وقياس سماكة الحفيرة المركزية.

– التأكد من استيفاء المرضى لمعايير القبول.

ستقسِّمُ الدراسةُ المرضى لمجموعتين ، محموعة ستحقن أفاستين في الزجاجي فقط بجرعة تبلغ 1.25 مجم، ومجموعة سَتُحْقَنُ أفاستين في الزجاجي بجرعة تبلغ 1.25 مجم مع قطرة نيبافيناك **0.1%** 4 مرات باليوم لمدة شهر وسَيُفْحَصُ المرضى قبل الحقن وبعد الحقن بشهر وفي كل مرة سَتُجْرَى كل القياسات السابق ذكرها .

الموارد المستخدمة في البحث:

أجهزة متوفرة لدينا في العيادات العينية بمستشفى المواساة الجامعي وهي:

*مصباح شقي IS_600 TOPCON .

* VOLK® 78 dioptre

* جهاز تصوير الشبكية التوافقي البصري OCT.

الفصل الرابع

نتائج البحث

والمناقشة

الباب الأول

تحليل البيانات واستخراج النتائج

سيتم في هذا الجزء من الدراسة القيام بمقارنة وذمة اللطخة السكرية عند العلاج بلأفاستين حقناً في الزجاجي وعند العلاج المشارك بقطرة النبافيناك مع حقن الأفاستين بالزجاجي ، إذ اعتمادنا في الدراسة على الحصول على بياناتها من مجموعة المرضى البالغ عددهم 52 مريض المصابين بوذمة اللطخة السكرية ومتابعتها قبل وبعد العلاج ، لمعرفة إذا ما كان هناك فروقات ذات دلالات إحصائية في قيمة سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج وبعد العلاج بشهر وفق التقسيمات الآتية:

1. مقارنة سماكة اللطخة المركزيةعند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية قبل العلاج بحقن الأفاستين في الزجاجي وبعده:

تُدَرِسُ سماكة اللطخة المركزية عند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية قبل العلاج حقن بالأفاستين في الزجاجي وبعده بشهر بالاستناد إلى قيم سماكة اللطخة المركزية للمجموعة ككل قبل الحقن ومقارنتها مع قيم السماكة بعد شهر .

ستعرضُ المقارنة بعرض البيانات التي حصلنا عليها ، كما ستُجْرَى الإحصاءات الوصفية اللازمة والتعليق عليها، ثم الوقوف على الاختبار الإحصائي المناسب فسيتم اختبار إذا ما كانت البيانات تتبع للتوزيع الطبيعي أم لا، ومن ثم تطبيق الاختبار الإحصائي المناسب، إستخلاص النتائج المتعلقة فيما إذا كان هناك اختلاف ذو دلالة إحصائية بين قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بحقن الأفاستين في الزجاجي وبعده بشهر.

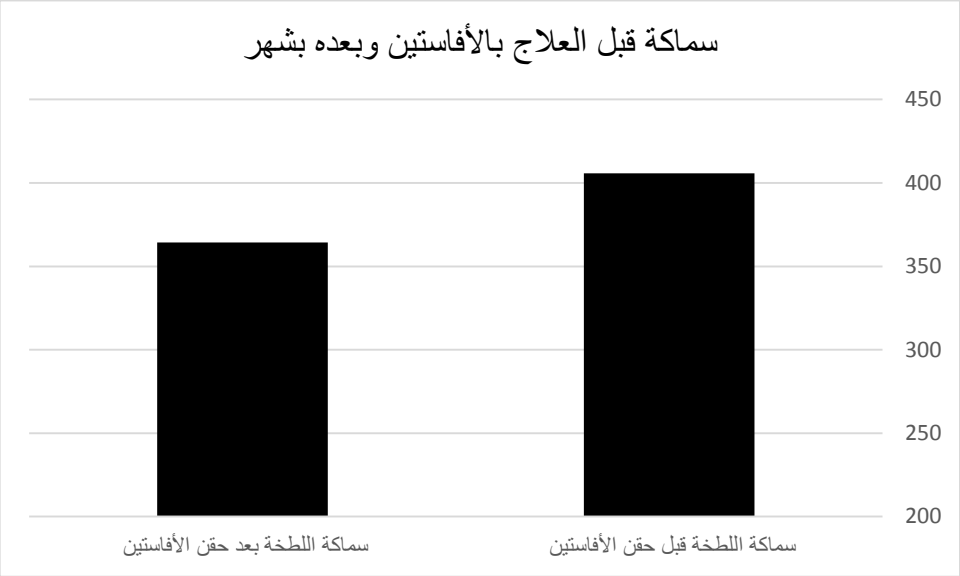
1.1. الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول (1) التالي الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها من 26عيناً ل 15 مريضًا قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وبعده بشهر و يبين الشكل (2-) سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر. ويبين الجدول (4-2) قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بحقن الأفاستين في الزجاجي وبعده التي تم الحصول عليها.

Statistics

المجموعة		سماكة اللطخة قبل الحقن	سماكة اللطخة بعد الحقن بشهر
محموعة حقن الأفاستين بالزجاجي	N Valid	26	26
	Missing	0	0
	Mean	405.77	364.38
	Std. Deviation	70.757	73.936
	Minimum	278	236
	Maximum	521	574

الجدول (1)الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي تم الحصول عليها قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وبعده بشهر



الشكل (7) متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر

التسلسل	سماكة اللطخة قبل حقن الأفاستين	سماكة اللطخة بعد حقن الأفاستين بشهر
1	396	371
2	397	357
3	462	574
4	309	280
5	438	351
6	506	384
7	521	459

8	479	459
9	369	315
10	303	376
11	413	375
12	479	380
13	397	325
14	450	420
15	340	240
16	348	334
17	355	321
18	380	310
19	391	305
20	381	409
21	427	320
22	518	438
23	332	321
24	427	370
25	511	438
26	340	332

الجدول (2) قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر التي تم الحصول عليها.

مما سبق نجد أن متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين بلغ 405.77 بينما نجد أنه أصبح بعد حقن الأفاستين بشهر 364.38 أي بانخفاض وقدره 41.39 ، كما نلحظ من الجدول السابق أن انحراف القيم عن المتوسط الحسابي في المجموعة يقترب من 70.757قبل حقن الأفاستين ومن73.936بعد حقن الأفاستين بشهر.

2.1.1. اختبار التوزيع الطبيعي للبيانات: (مجموعة العلاج بالأفاستين).

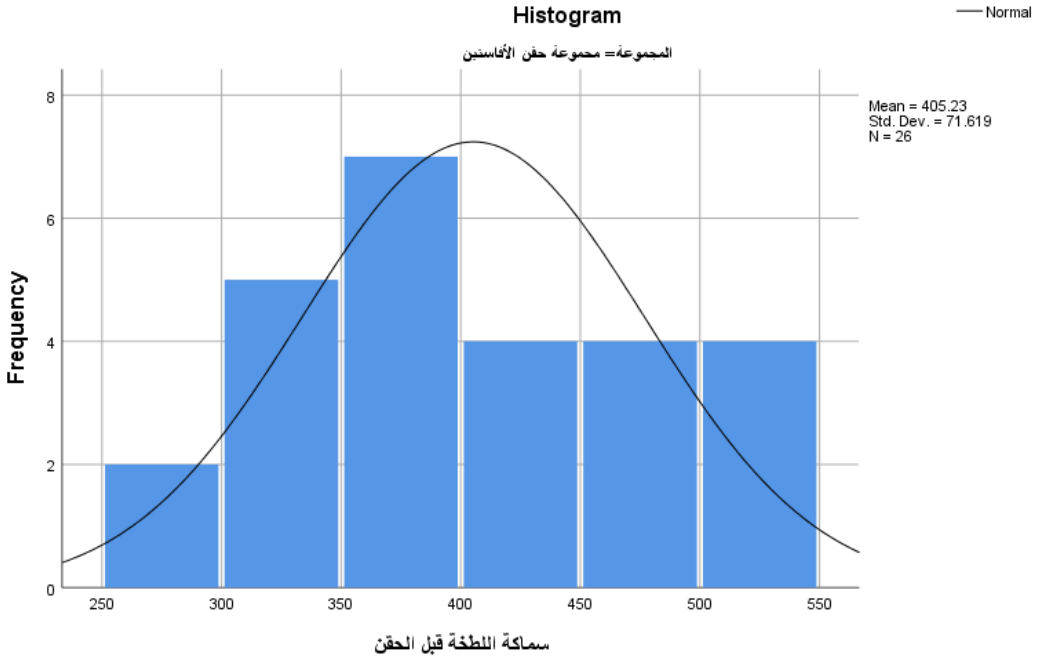
يجب اختبار فيما إذا كانت البيانات المتعلقة بسماكة اللطخة المركزية تتبع التوزيع الطبيعي أم لا ، و ذلك لمعرفة أي الاختبارات الإحصائية هي الاختبارات المناسبة للاستخدام في التحليل الإحصائي (اعتدالية أو غير اعتدالية) من جهة، ولمعرفة قابلية البيانات للدراسة من جهة أخرى، وباستخدام اختبار (Shapiro–Wilk) المناسب لتعداد بيانات الدراسة تبين أن احتمالية القيم كانت كما الجدول(3–2)

Tests of Normality

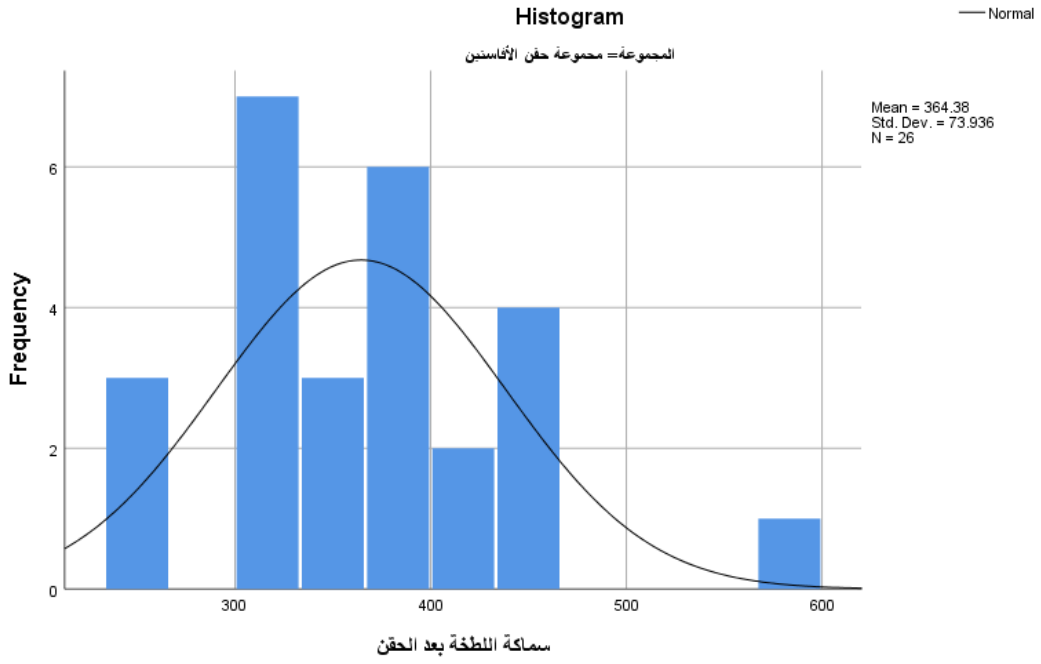
المجموعة	Shapiro–Wilk		
	Statistic	df	Sig.
محموعة حقن الأفاستين	.965	26	.504
	.952	26	.263

الجدول (3) يبين قيم أختبار (Shapiro–Wilk) قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر

ومن الجدول تبين أن قيم الأهمية لجميع البيانات هي أكبر من 0.05 وبالتالي فإن البيانات تتوزع طبيعياً وبالتالي فإن الاختبارات المناسبة هي الاختبارات الاعتدالية الشكل (3-4).



الشكل (أ)



الشكل (ب)

الشكل (8): التوزيع الطبيعي للبيانات: (قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وبعده بشهر).

3.1.1. تطبيق اختبار استيودنت للعينات المترابطة Paired samples T-test::

يُجْرَى الاختبار لنتبين إذا ما كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية في قيم سماكة اللطخة المركزية قبل حقن الأفاستين وبعده بشهر، وبناء عليه فقد جمعت البيانات من نفس المجموعة، وبالتالي فإن الاختبار المناسب هو اختبار استيودنت للعينات المترابطة Paired samples T-testلأنه اختبار اعتدالي يطبق على البيانات الخاضعة للتوزيع الطبيعي . وبإجراء الاختبار تبين النتائج كانت كما بالجدول (4-4) .

Paired Samples Test

		Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
المجموعة									
محموعة حقن الأفاستين	سماكة اللطخة قبل الحقن – سماكة اللطخة بعد الحقن	41.385	53.295	10.452	19.858	62.911	3.960	25	.001

الجدول (4) نتائج اختبار ت للعينات البسيطةOne-Sample T-test قبل حقن الأفاستين وبعده بشهر.

وتبين أن متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية بعد حقن الأفاستين بشهر هي أقل من متوسط قيم قيم سماكة اللطخة المركزية قبل حقن الأفاستين ، وبمستوى ثقة 95%، وبما أن القيمة المعنوية P = 0.001 وهي أصغر من قيمة الدالة الاحتمالية إلفا والتي تساوي 0.05 وعليه فإننا نقوم برفض فرضية العدم وقبول الفرضية البديلة، أي هناك فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين متوسط قيم سماكة اللطخة قبل وبعد حقن الأفاستين في المجموعة.

2. مقارنة سماكة اللطخة المركزية عند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر:

تُدْرَسُ هنا سماكة اللطخة المركزية عند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر ، بالاستناد إلى قيم سماكة اللطخة المركزية للمجموعة ككل قبل الحقن وتطبيق القطرة ومقارنتها مع قيم سماكة اللطخة المركزية بعد شهر .

سيتم عرض المقارنة بعرض البيانات التي حصلنا عليها ، كما ستُجْرَى الإحصاءات الوصفية اللازمة والتعليق عليها، ثم الوقوف على الاختبار الإحصائي المناسب فسيتم اختبار إذا ما كانت البيانات تتبع للتوزيع الطبيعي أم لا، ومن ثم تطبيق الاختبار الإحصائي المناسب، استخلاص النتائج المتعلقة فيما إذا كان هناك اختلاف ذو دلالة إحصائية بين قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وقطرة النيبافيناك وبعد تطبيق العلاج بشهر.

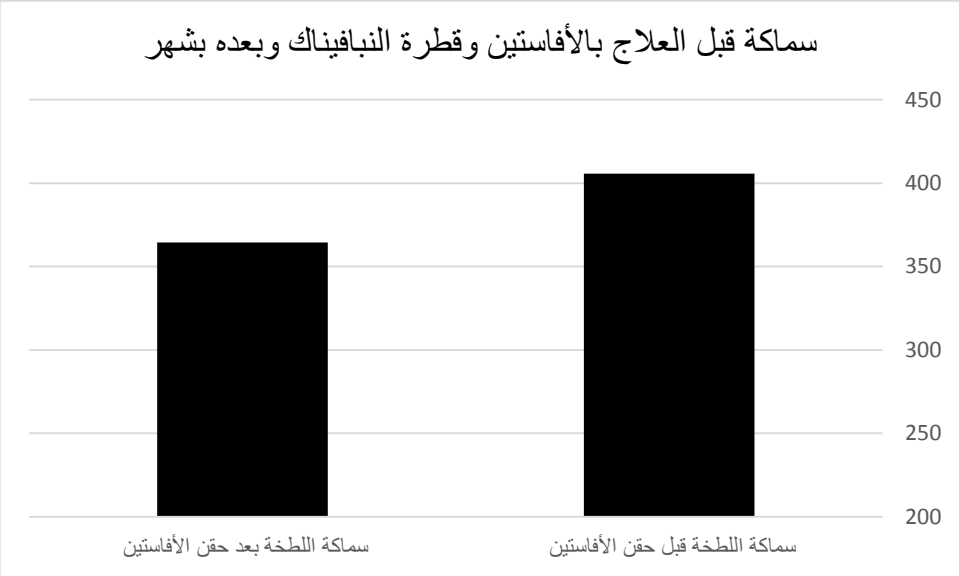
2.1. الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول (5) التالي الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي تم الحصول عليها من 26 عيناً ل 17 مريضًا سماكة اللطخة قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر ويبين الشكل (9) سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر. ويبين الجدول (6) قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين و قطرة النيبافيناك وبعده بشهر التي حصلنا .

Statistics

المجموعة			سماكة اللطخة قبل الحقن	سماكة اللطخة بعد الحقن
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	N	Valid	26	26
		Missing	0	0
	Mean		407.69	355.77
	Std. Deviation		63.963	67.517
	Minimum		306	272
	Maximum		503	470

الجدول (5)الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي تم الحصول عليها قبل العلاج بالأفاستينوقطرة النيبافيناك وبعده بشهر



الشكل (9) متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر

التسلسل	سماكة اللطخة قبل حقن الأفاستين	سماكة اللطخة بعد حقن الأفاستين بشهر
1	503	422
2	496	345
3	408	319
4	386	328
5	325	272
6	346	312

304	398	7
320	382	8
350	421	9
470	433	10
361	484	11
359	420	12
360	435	13
390	490	14
429	447	15
360	417	16
366	306	17
459	391	18
366	436	19
325	416	20
380	412	21
360	448	22
308	348	23
321	355	24
322	320	25
342	377	26

الجدول (6) قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي و قطرة النيبافيناك وبعده بشهر التي حصلنا عليها من مجموعة المرضى.

مما سبق نجد أن متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وقطرة النيبافيناك بلغ 407.69بينما نجد أنه أصبح بعد العلاج بالأفاستين و قطرة النيبافيناك بشهر بلغ 355.77 أي بانخفاض وقدره 51.92 ، كما نلحظ من الجدول السابق أن انحراف القيم عن المتوسط الحسابي في المجموعة يقترب من 63.963 قبل حقن الأفاستين و قطرة النيبافيناك ومن 67.517 بعد العلاج بالأفاستين و قطرة النيبافيناك بشهر.

2.2. اختبار التوزيع الطبيعي للبيانات: (قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر).

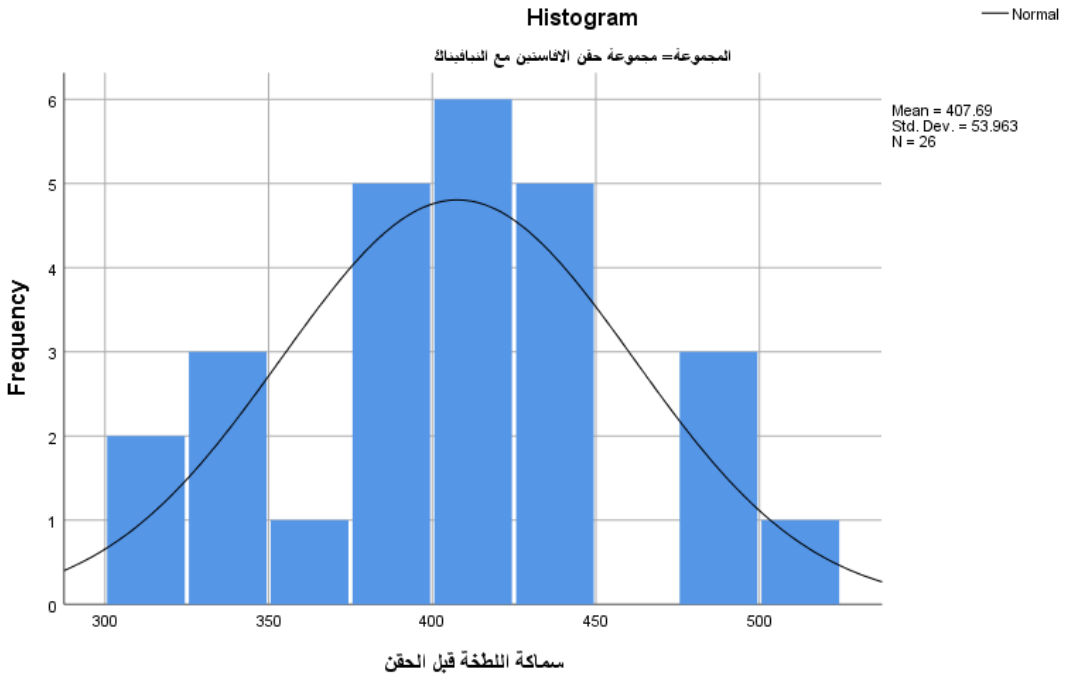
يجب اختبار فيما إذا كانت البيانات المتعلقة بسماكة اللطخة المركزية تتبع التوزيع الطبيعي أم لا وذلك لمعرفة أي الاختبارات الإحصائية هي الاختبارات المناسبة للاستخدام في التحليل الإحصائي (اعتدالية أو غير اعتدالية) من جهة، ولمعرفة قابلية البيانات للدراسة من جهة أخرى، وباستخدام اختبار (Shapiro–Wilk) المناسب لتعداد بيانات الدراسة تبين أن أحتمالية القيم كانت كما الجدول(7)

Tests of Normality

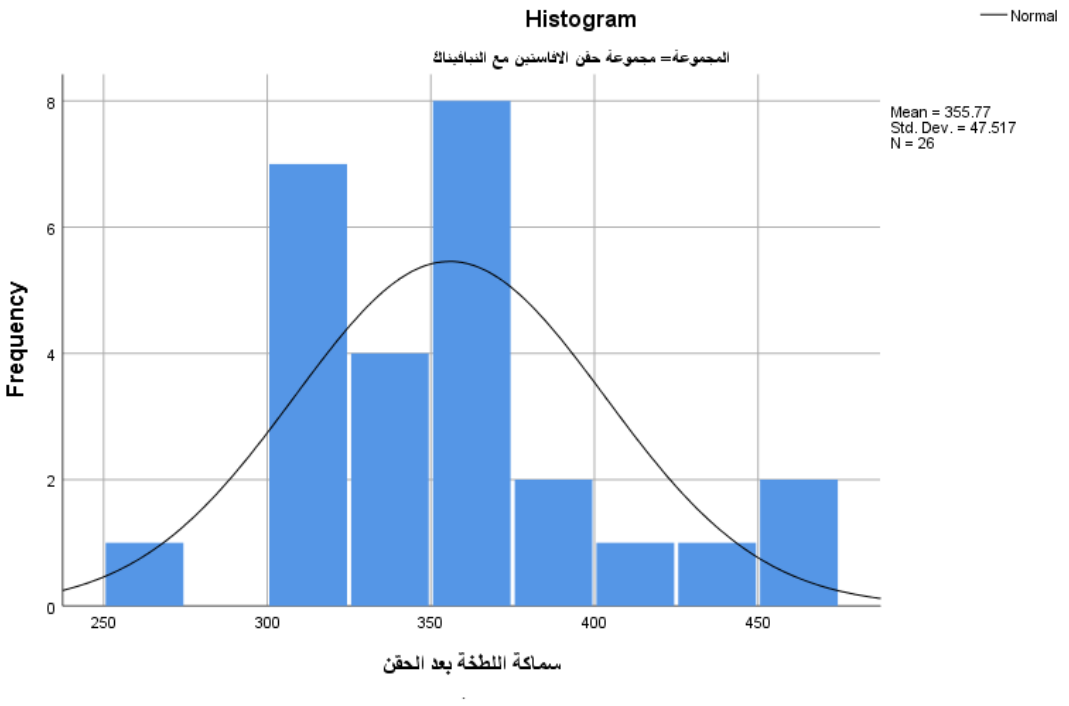
المجموعة		Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	سماكة اللطخة قبل الحقن	.971	26	.648
	سماكة اللطخة بعد الحقن	.926	26	.062

الجدول (7) يبين قيم أختبار (Shapiro-Wilk) قبل العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر

ومن الجدول تبين أن قيم الأهمية لجميع البيانات هي أكبر من 0.05 وبالتالي فإن البيانات تتوزع طبيعياً وبالتالي فإن الاختبارات المناسبة هي الاختبارات الإعتدالية الشكل (10).



الشكل (أ)



الشكل (ب)

الشكل (10): التوزيع الطبيعي للبيانات: (قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر).

3.1.1. تطبيق اختبار استيودنت للعينات المترابطة Paired samples T-test:

يُجْرَى الاختبار لنتبين إذا ما كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية في قيم سماكة اللطخة المركزية قبل حقن الأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر، وبناء عليه فقد تُجْمَعُ البيانات من المجموعة نفسها ، وبالتالي فإن الاختبار المناسب تطبيق اختبار استيودنت للعينات المترابطة Paired samples T-testلأنه اختبار اعتدالي يطبق على البيانات الخاضعة للتوزيع الطبيعي . وبإجراء الاختبار تبين النتائج كانت كما بالجدول (4-4) .

Paired Samples Test

المجموعة		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	سماكة اللطخة قبل الحقن - سماكة اللطخة بعد الحقن	51.923	51.308	10.062	31.199	72.647	5.160	25	.000

الجدول (8) نتائج اختبار ت للعينات البسيطةOne-Sample T-test قبل حقن الأفاستين وقطرة النيبافيناك وبعده بشهر.

وتبين أن متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية بعد العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك بشهر هي أقل من متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك ، وبمستوى ثقة 95%، وبما أن القيمة المعنوية P = 0.000 وهي أصغر من قيمة الدالة

الاحتمالية إلفا والتي تساوي 0.05 وعليه فإننا نقوم برفض فرضية العدم وقبول الفرضية البديلة، أي هناك فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية في المجموعة.

3)مقارنة قيم سماكة اللطخة المركزية بعد بالعلاج بالأفاستين وحده و بعد العلاج بحقن الأفاستين بالزجاجي وقطرة النيبافيناك:

تُدْرَسُ هنا مقارنة قيم سماكة اللطخة المركزية في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك، وستُجْرَى الإحصاءات الوصفية اللازمة والتعليق عليها، ثم الوقوف على الاختبار الإحصائي المناسب، واستخلاص النتائج المتعلقة فيما إذا كان هناك اختلاف ذو دلالة إحصائية بين قيم سماكة اللطخة المركزية بعد بالعلاج بالأفاستين وبين سماكة اللطخة المركزية بعد العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك.

3.1.1. الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول (9) التالي الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها من المجموعتين. والشكل (11) يبين مقارنة لمتوسط سماكة اللطخة للمجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة حقن الأفاستين بالزجاجي وقطرة النيبافيناك.

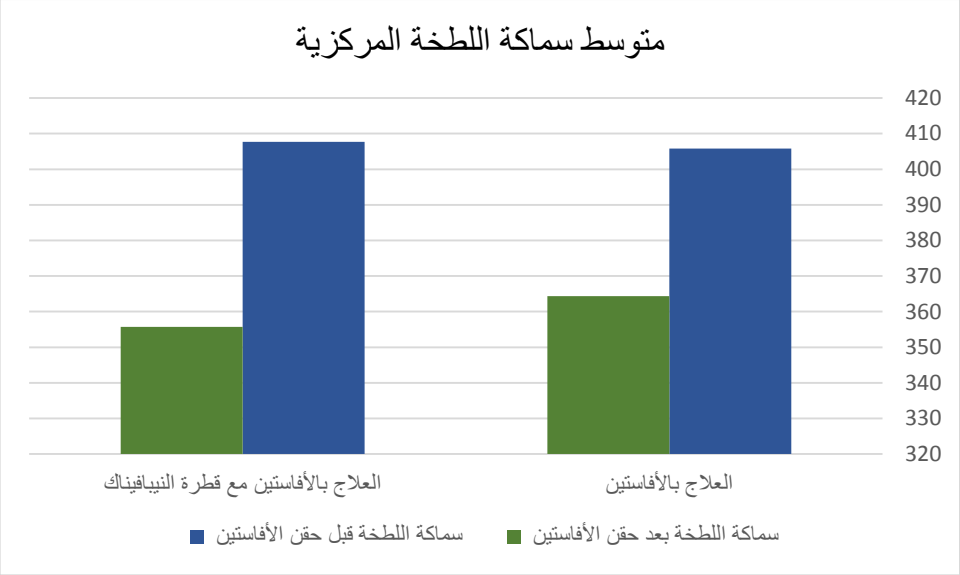
كان عدد العيون التي عُوْلِجَتْ في كل مجموعة 26 عينًا وكان عدد المرضى في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده 15 مريضًا و وعدد المرضى في المجموعة التي علاجها بمشاركة الأفاستين والنيبافيناك 17 مريضًا .

Statistics

التغير بسماكة اللطخة

محموعة حقن الأفاستين	N	Valid	26
		Missing	0
	Mean		-41.62
	Std. Deviation		52.613
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	N	Valid	26
		Missing	0
	Mean		-51.92
	Std. Deviation		51.308

الجدول (9) الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها من المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك



الشكل (11) مقارنة متوسط سماكة اللطخة للمجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وللمجوعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

3.1.2 اختبار التوزيع الطبيعي للبيانات: (في المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك).

يجب اختبار فيما إذا كانت البيانات المتعلقة بقيم سماكة اللطخة المركزية في المجموعتين تتبع التوزيع الطبيعي أم لا وذلك لمعرفة أي الاختبارات الإحصائية هي الاختبارات المناسبة للاستخدام في التحليل الإحصائي (اعتدالية أو غير اعتدالية) من جهة، ولمعرفة قابلية البيانات للدراسة من جهة أخرى، وباستخدام اختبار (Shapiro–Wilk) المناسب لتعداد بيانات الدراسة تبين أن احتمالية القيم كانت كما الجدول(10) .

من الجدول تبين قيم الأهمية.sig لجميع البيانات هي أكبر من 0.05 وبالتالي فإن البيانات تتوزع طبيعياً وبالتالي فإن الاختبارات المناسبة هي الاختبارات الإعتدالية.

Tests of Normality

	المجموعة	Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.
التغير بسماكة اللطخة	محموعة حقن الأفاستين	.923	26	.054
	مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	.940	26	.137

الجدول (10) اختبار (Shapiro-Wilk) للمجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وللمجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

2.1.4. تطبيق اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T-test: (بين المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك) .

اختُبر فيما إذا كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين قيم سماكة اللطخة المركزية في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك ، وبناء على ما ورد سابقًا فلقد أُجري اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T-test ، والجدول (9-4) يبين نتائج الإختبار.

تبين بإجراء الاختبار وبمستوى ثقة 95%، أن القيمة المعنوية أصغر من 0.05 وهي بذلك أصغر من قيمة الدالة الاحتمالية إلفا والتي تساوي 0.05 وعليه فإن متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية في المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك، يوجد فرق مهم إحصائيًا وهو لصالح المجموعة الأعلى بالمتوسطات وهي المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين والنيبافيناك .

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
التغير بسماكة اللطخة	Equal variances assumed	.017	.898	.715	50	.0.001	10.308	14.412	-18.640	39.256
	Equal variances not assumed			.715	49.968	.0.002	10.308	14.412	-18.641	39.256

الجدول (11) اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T-test للمقارنة بين المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

4)مقارنة حدة البصر بين مجموعة العلاج بالأفاستين وبين مجموعة العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك::

تدرس هنا مقارنة حدة البصر قبل وبعد العلاج في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك، وسيتم إجراء الإحصاءات الوصفية اللازمة والتعليق عليها، ثم الوقوف على الاختبار الإحصائي المناسب، واستخلاص النتائج المتعلقة فيما إذا كان هناك اختلاف ذو دلالة إحصائية بين قيم حدة البصر بعد بالعلاج بالأفاستين وبعد العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك.

3.1.1. الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول (12) التالي الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي حصلنا عليها من المجموعتين.الجدول (13) يبين البيانات التي حصلنا عليها قبل العلاج من المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك، و الجدول (14) يبين البيانات التي حصلنا عليها بعد العلاج من المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

Statistics

المجموعة			حدة البصر بعد العلاج	حدة البصر قبل العلاج
محموعة حقن الأفاستين	N	Valid	26	26
		Missing	0	0
	Mean		.1462	.1481
	Std. Deviation		.07473	.07139
	Minimum		.05	.05

	Maximum		.30	.40
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	N	Valid	26	26
		Missing	0	0
	Mean		.1481	.1519
	Std. Deviation		.08183	.07277
	Minimum		.05	.05
	Maximum		.30	.50

الجدول (12) الإحصاءات الوصفية المتعلقة بالبيانات التي تم الحصول عليها من المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

حدة البصر قبل الحقن

المجموعة			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
مجموعة حقن الأفاستين	Valid	.05	2	7.7	7.7	7.7
		.10	14	53.8	53.8	61.5
		.20	7	26.9	26.9	88.5
		.30	3	11.5	11.5	100.0
		Total	26	100.0	100.0	
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	Valid	.05	3	11.5	11.5	11.5
		.10	13	50.0	50.0	61.5
		.20	6	23.1	23.1	84.6
		.30	4	15.4	15.4	100.0
		Total	26	100.0	100.0	

الجدول (13) البيانات التي تم الحصول عليها قبل العلاج من المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

حدة البصر بعد العلاج بشهر

المجموعة			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
محموعة حقن الأفاستين	Valid	.05	3	11.5	11.5	11.5
		.10	11	42.3	42.3	53.8
		.20	10	38.5	38.5	92.3
		.30	2	7.7	7.7	100.0
		Total	26	100.0	100.0	
مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	Valid	.05	1	3.8	3.8	3.8
		.10	14	53.8	53.8	57.7
		.20	8	30.8	30.8	88.5
		.30	3	11.5	11.5	100.0
		Total	26	100.0	100.0	

الجدول (14) البيانات التي تم الحصول عليها بعد العلاج بشهر من المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

3.1.2 اختبار التوزيع الطبيعي للبيانات: (في المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك).

يجب اختبار فيما إذا كانت البيانات المتعلقة بقيم حدة البصر في المجموعتين تتبع التوزيع الطبيعي أم لا وذلك لمعرفة أي الاختبارات الإحصائية هي الاختبارات المناسبة للاستخدام في التحليل الإحصائي (إعتدالية أو غير إعتدالية) من جهة، ولمعرفة قابلية البيانات للدراسة من

جهة أخرى، وباستخدام اختبار (Shapiro–Wilk) المناسب لتعداد بيانات الدراسة تبين أن أحتمالية القيم كانت كما الجدول(15) .

من الجدول تبين قيم الأهمية .sig لجميع البيانات هي أكبر من 0.05 وبالتالي فإن البيانات تتوزع طبيعياً وبالتالي فإن الاختبارات المناسبة هي الاختبارات الإعتدالية.

Tests of Normality

المجموعة		Shapiro–Wilk		
		Statistic	df	Sig.
ة	محموعة حقن الأفاستين	.923	26	.061
	مجموعة حقن الافاستين مع النبافيناك	.940	26	.096

الجدول (15) اختبار (Shapiro–Wilk) للمجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وللمجموعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

2.1.4. تطبيق اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T–test: (بين المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك) .

اختبِر فيما إذا كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية بحدة البصر في المجموعة التي تم علاجها بالأفاستين وحده وبين المجوعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك، وبناء على ما ورد سابقًا فلقد أُجري اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T– test ، والجدول (16) يبين نتائج الإختبار.

تبين بإجراء الاختبار وبمستوى ثقة 95%، أن القيمة المعنوية أكبر من 0.05 وهي بذلك أكبر من قيمة الدالة الاحتمالية إلفا والتي تساوي 0.05 وعليه فإنه لا يوجد فرق مهم إحصائيا.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
التغير بسماكة اللطخة	Equal variances assumed	.017	.898	.715	50	.0.142	10.308	14.412	-18.640	39.256
	Equal variances not assumed			.715	49.968	.0.166	10.308	14.412	-18.641	39.256

الجدول (16) اختبار استيودنت للعينات المستقلة Independent samples T-test للمقارنة بحدة البصر بين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده وبين المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

الباب الثالث

المناقشة

تعد وذمة اللطخة السكرية أهم سبب لنقص حدة البصر في مرضى السكري. على الرغم من أن الآلية الفيزيولوجية المرضية الدقيقة المسؤولة عن DME ما تزال غير مؤكدة ، فمن المعروف أن اضطراب الحاجز الدموي الداخلي في شبكية العين يرتبط بالتغيرات الأيضية التي تؤثر على ظهارة الشبكية أو البطانة الوعائية للشبكية . أظهر ETDRS[14]التأثير المفيد للتخثير الضوئي بالليزر على منع فقدان البصر في العيون التي تعاني من وذمة لطخة سكرية. ومع ذلك قد تستمر وذمة اللطخة في بعض العيون على الرغم من العلاج بالليزر. إن حقن IVTA علاج جيد لوذمة اللطخة السكرية، ولا يخلو هذا العلاج من المخاطر ، ويمكن أن تُعزى المضاعفات إلى إجراءات الحقن. تشمل المضاعفات المتعلقة بالحقن المبلغ عنها التهاب باطن المقلة ، وإصابات العدسة ، والنزيف الزجاجي ، وانفصال الشبكية .علاوة على ذلك ، فإن فعالية IVTA عابرة والحقن المتكرر مطلوب.

يؤدي VEGF وظيفة مهمةً في انهيار الحاجز الدموي في شبكية العين مع زيادة نفاذية الأوعية الدموية مما يؤدي إلى وذمة الشبكية[23]. يستخدم الأفاستين حقنًا داخل الزجاجي لتقليل انهيار الحاجز الدموي الداخلي في شبكية العين ، والتسريب من الأوعية الدموية ، وتثبيط الأوعية الدموية الجديدة ومنع إطلاق VEGF ، والمساهمة في سلامة الحاجز الدموي الداخلي في شبكية العين ، وتقليل التسرب من الأوعية الدموية ، وله تأثير مفيد في العلاج من الوذمة البقعية.

في دراسة ل [24] Jinzi Zhou, Shuhong Wang & Xiaobo Xia دُرِسَتْ وظيفة العوامل الإلتهابية والمحرضة لتنمي الأوعية داخل الزجاجي في التسبب في اعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR) في مرض السكري من النوع 2.

تم الحصول على عينات السائل الزجاجي عن طريق قطع الزجاجي من 62 عين من مرضى PDR المصابين بداء السكري من النوع 2 ومن 20 عين لمرضى غير مصابين بالسكري من نفس العمر. تركيزات إنترلوكين 1 بيتا ((IL1B، IL6، IL8، IL10 ، كيموكين ، عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) ، وعامل نخر الورم (TNF) في تم قياس العينات الزجاجية بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA).

كانت تركيزات LI1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في العينات الزجاجية أعلى بشكل ملحوظ في مرضى PDR مقارنةً بالشاهد. ومع ذلك كان مستوى IL10 في مرضى PDR مشابهًا للمستوى الذي حصلنا عليه في الشاهد. كشف تحليل ارتباطات العوامل المدروسة عن ارتفاع VEGF و IL6 و VEGF و EDN1 و IL8 و CCL2 و EDN1 و TNF في مرضى PDR. فضلاً عن ذلك ، لوحظ وجود ارتباط إيجابي معنوي بين TNF داخل الزجاجي وكذلك EDN1 ومستويات HbA1c في الدم في مرضى PDR.

و استنتجوا أن السيتوكينات الالتهابية والعوامل المنمية للأوعية IL1B و IL6 و IL8 و CCL2 و EDN1 و VEGF و TNF في الجسم الزجاجي تزداد في مرضى PDR دون زيادة IL−10. تضيف هذه النتائج دعمًا لوظيفة السيتوكينات الالتهابية والعوامل المولدة للأوعية في نشأة PDR.

في دراسة [25] **Faghihi H, Yahyapour H**تمت مقارنة تأثير ديكلوفيناك حقنًا داخل الزجاجي، و هو عقار مضاد للالتهاب غير ستيرويدي (NSAID) ،مع تأثير الأفاستين في علاج الوذمة البقعية السكري (DME. تم اختيار 64 عينًا من 32 مريضًا يعانون من وذمة اللطخة الثنائية DME و تم تعيين كل عين عشوائياً للحقن داخل الزجاجة من بيفاسيزوماب (IVB) أوديكلوفيناك (IVD). بعد استبعاد بعض المرضى بسبب فترة المتابعة القصيرة أو أقل من حقنتين داخل الجسم الزجاجي ،حَلَّلْنَا أخيرًا تحليل 52 عينًا من 26 مريضًا. من بين هؤلاء ، تلقت 26 عينًا 500 ميكروغرام / 0.1 مل من

دكلوفيناك و تلقت 26 عينًا 1.25 مجممن الافاستين. بعد 6 أشهر من المتابعة ، أشارت النتائج إلى أن حدة البصر قد تحسنت تحسناً ملحوظاً من 0.50 ± 0.13 فيIVBو 0.52 ± 0.12 فيIVDعند خطا لأساسLogMAR إلى 0.2 ± 0.1 و 0.29 ± 0.07 ،على التوالي. قِيسَتْ سماكة اللطخة المركزية (CMT) بناءً على التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) في الأشهر 1 و 3 و 6. أظهرت المجموعتان انخفاضًا كبيرًا في CMT من خط الأساس ولكن لم يكن هناك فرق كبير بين مجموعتي IVBوIVDأي إن تأثير الدكلوفيناك مماثل لتأثير الأفاستين

. ومن المثير للاهتمام، أنا لدكلوفيناك قلل من ضغط العين (IOP) بعكس الأفاستين، و هو تأثير مرغوب فيه.

. في دراستنا قُسمتْ المرضى إلى مجموعتين ، مجموعة عُوْلِجَتْ بحقن الأفاستين وحده ومجموعة تم علاجها بحقن الأفاستين وتقطير النبافيناك . كان عدد العيون التي تم علاجها في كل مجموعة 26 عينًا وكان عدد المرض في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده 15 مريضًا و وعدد المرضى في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين والنيبافيناك 17 مريضًا.

في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بالأفاستين وحده . نجد أن متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين بلغ 405.77 بينما نجد أنه أصبح بعد حقن الأفاستين بشهر 364.38 أي بإنخفاض وقدره 41.39وهو يساوي تقريباً انخفاض بنسبة 11% ، كما نلحظ من الجدول السابق أن انحراف القيم عن المتوسط الحسابي في المجموعة يقترب من 70.757 قبل العلاج ومن 73.936بعده.

في المجموعة التي عُوْلِجَتْ بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك نجد أن متوسط سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك بلغ 407.69 بينما نجد أنه أصبح بعد العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك بشهر بلغ 355.77 أي بإنخفاض وقدره 51.92وهو يساوي تقريباً انخفاض بنسبة 13.8%

، وكان انحراف القيم عن المتوسط الحسابي في المجموعة يقترب من 63.963 قبل العلاج ومن 67.517 بعده.

وتبين أن متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية بعد العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك بشهر هي أقل من متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية قبل العلاج بالأفاستين وقطرة النيبافيناك ، وكانت قيمة p=0.00أي أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين متوسط قيم سماكة اللطخة المركزية بين المجموعتين لصالح المجموعة التي تم علاجها بمشاركة الأفاستين وقطرة النيبافيناك.

من ناحية القدرة البصرية لم نجد فرقاً مهماً إحصائيًا بين المجموعتين.

بعد حقن الأفاستين داخل الجسم الزجاجي ، قد تحدث مضاعفات مثل التهاب الغرفة الأمامية والتهاب باطن المقلة والنزيف الزجاجي ونزيف تحت الملتحمة وانفصال الشبكية. في دراستنا ، أصيبت عينين بالتهاب خفيف في البيت الأمامي بعد حقن الأفاستين ، والذي حُلَ تمامًا في غضون أسبوع بعد التطبيق الموضعي للستيرويدات. لم يلحظ أي مضاعفات أخرى في مدة المتابعة.

في دراسة ل Vignesh[26]لتقييم فعالية nepafenac الموضعي 0.1 ٪ في علاج الوذمة اللطخة السكرية تم تضمين 14 عينًا من ثلاثة عشر مريضًا في الدراسة ، وتم إعطاؤهم قطرات nepafenac الموضعية بنسبة 0.1 ٪ ثلاث مرات يوميًا ، لمدة 6 أشهر. دُرِسَتْ سماكة اللطخة في زيارات المتابعة. وتبين أن سماكة اللطخة قبل العلاج 463.4 ميكرومتر وبعد العلاج ب 6 أشهر 291.8 ميكرومتر ويوجد هناك فرق مهم إحصائيًا.

في دراسة ل [27],Callananتم تقييم تأثير قطرة النيبافيناك وحدها في علاج وذمة اللطخة السكرية . كان متوسط سمك النقرة الأولي 417 ميكرون. بعد متوسط 178 يومًا كان متوسط سمك النقرة 267 ميكرون ، ما يدل على تحسن مهم إحصائيًا (P <0.05).

في دراسة ل [28]Mohan S قُيِمَ تأثير قطرة النيبافيناك وحدها وتأثير الأفاستين مع النيبافيناك في علاج وذمة اللطخة السكرية في سلسلة حالات. أظهرتالمشاركة بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية مع مضادات VEGF داخل الجسم الزجاجي آثار مفيدة من حيث النتائج البصرية ، و تقليل سماكة اللطخة المركزية.

الفصل الخامس

محددات الدراسة

والتوصيات

محددات الدراسة:

2- دراسة تأثير مضادات الإلتهاب غير السيتروئيدية على المستوى النسيجي الخلوي وعلى المستوى الكيميائي الحيوي للتوصل لفهم أعمق للآلية التي يعمل بها هذا النوع من العلاج متآزرًا مع حقن الأفاستين في الزجاجي .

3-اجراء متابعة لمدة أطول.

4- إجراء الدراسة على أدوية أخرى مضادة للالتهاب موضعيا أو حقناً داخل العين .

التوصيات:

إن مشاركة حقن الأفاستين بالزجاجي مع النيبافيناك لهما تأثير تآزري على العامل المنمي للأوعية ، وبالتالي تقليل التسريب الوعائي وعلاج وذمة اللطخة وقد يقلل من الحاجة إلى تكرار الحقن داخل الزجاجي .

المراجع

1. Cantor LB, Christopher J, Rapuano GA. Choroidal disease. In: American Academy of Ophthalmology: Retina & vitreous. Basic and Clinical Science Course Section 12. American Academy of Ophthalmology; 2015. Chapter 9, p. 169-82.Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. New England Journal of Medicine. 2012;366(13):1227–1239.
2. Hirai, F. E., Moss, S. E., Klein, B. E., & Klein, R. (2008). Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Diabetes care*, *31*(3), 493-497.
3. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Seminars in Immunopathology. 2008;30(2):65–84.
4. Faghihi H, Yahyapour H, Mahmoudzadeh R, Faghihi S. Comparison of Intravitreal Bevacizumab and Intravitreal Diclofenac in the Treatment of Diabetic Macular Edema: a 6-month Follow-up. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2017 Fall;6(3):67-75. PMID: 29392145; PMCID: PMC5787025.
5. 4-Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology. 1995;102(4):647–661.
6. Kern TS, Miller CM, Du Y, et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes.* 2007;**56**:373–9.
7. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. United

Kingdom Prospective Diabetes Study Group. British Medical Journal. 1998;317(7160):703–713.

8. Lange CA, Stavrakas P, Luhmann UF, et al. Intraocular oxygen distribution in advanced proliferative diabetic retinopathy. American Journal of Ophthalmology. 2011;152(3):406–412
9. 2-Bishop, PN., Mayne, R., Morris, RE., & McLeod, D. (2001). Fundamentals and Principles of Ophthalmology. In *American Academy and Ophthalmology Basic and Clinical Science Course, Section 2* (pp. 348-354). American Association of Ophthalmologists .
10. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AEB, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW: Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:442–445.
11. Lang GE, Lang SJ: Clinical treatment of diabetic macular edema. Klin Monatsbl Augenheilkd 2011;228:R1–R11.
12. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gaton D, Priel E, Yassur Y: Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol 1995;79:728-731.
13. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaran R, Verdaguer JT, Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003;110:1677-1682.
14. [EDTRS] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796–806.
15. Baker, Carl W., Yi Jiang, and Thomas Stone. "Recent advancements in diabetic retinopathy treatment from the Diabetic Retinopathy

Clinical Research Network." *Current opinion in ophthalmology* 27.3 (2016): 210.

16. Deissler HL, Lang GE: In vitro studies on the mechanism of action of VEGF and its inhibitors. Klin Monatsbl Augenheilkd 2008;225:623–628.

17. Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, Kim M, Jamison JA, Bingaman DP. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. Diabetes. 2007 Feb;56(2):373-9. doi: 10.2337/db05-1621. PMID: 17259381.
18. Takahashi, K., Saishin, Y., Saishin, Y., Mori, K., Ando, A., Yamamoto, S., ... & Campochiaro, P. A. (2003). Topical nepafenac inhibits ocular neovascularization. Investigative ophthalmology & visual science, 44(1), 409-415.
19. Jinzi Zhou, Shuhong Wang & Xiaobo Xia (2012) Role of Intravitreal Inflammatory Cytokines and Angiogenic Factors in Proliferative Diabetic Retinopathy, Current Eye Research, 37:5, 416-420, DOI: 10.3109/02713683.2012.661114
20. Rebolleda, G., Diez-Alvarez, L., Casado, A., Sánchez-Sánchez, C., De Dompablo, E., González-López, J. J., & Muñoz-Negrete, F. J. (2015). OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. *Journal of Ophthalmology*, *29*(1), 9-25.
21. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. Dev Ophthalmol. 2016;56:1-5. doi: 10.1159/000442768. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27022921.
22. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al: Safety and efficacy of ranibzumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-

month randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010;33:2399–2405.

23. Lang GE: Pharmacological treatment of diabetic retinopathy. Ophthalmologica 2007;221:112–117.
24. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. Dev Ophthalmol. 2016;56:1-5. doi: 10.1159/000442768. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27022921.
25. Faghihi H, Yahyapour H, Mahmoudzadeh R, Faghihi S. Comparison of Intravitreal Bevacizumab and Intravitreal Diclofenac in the Treatment of Diabetic Macular Edema: a 6-month Follow-up. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2017 Fall;6(3):67-75. PMID: 29392145; PMCID: PMC5787025.
26. Vignesh, T. P. (2019). Topical nepafenac in the treatment of center involving diabetic macular edema. TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research, 57(2), 109.
27. Callanan, D., & Williams, P. (2008). Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.), 2(4), 689–692.
28. Mohan S, Chawla G, Surya J, Raman R. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor with and without topical non-steroidal anti-inflammatory in centre-involving diabetic macular edema. Indian J Ophthalmol. 2021 Nov;69(11):3279-3282. doi: 10.4103/ijo.IJO_1465_21. PMID: 34708787; PMCID: PMC8725128.
29. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Survey of Ophthalmology. 2009;54(1):1–32.
30.

الملحقات

الجمهورية العربية السورية
Syrian Arab Republic
جامعـة دمشــق
Damascus University
كليــة الطب البشـري
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تأثير قطرة النيبافيناك مع الأفاستين في علاج وذمة اللطخة السكرية

– مستشفى المواساة الجامعي بدمشق

أنا الطبيب محمد واسم غنيمه طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحتها في كلية الطب البشري – جامعة دمشق ، أنجز هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة تأثير تصنيع التربيق بالليزر ذو النبضات المكروية في علاج الرزق مفتوح الزاوية تحت إشراف الأستاذ الدكتور أحمد باسم البريدي .

و يتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية :

1- فحص عيني قبل العلاج بالأفاستين أو الأفاستين مع قطرة النيبافيناك.

2- فحص عيني بعد شهر من العلاج بالأفاستين أو الأفاستين مع قطرة النيبافيناك.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث ، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية 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 تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد .

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات و سينال حقه من العناية الطبية اللازمة .

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

الجمهورية العربية السورية
Syrian Arab Republic
جامعـة دمشــق
Damascus University
كليــة الطب البشـري
Faculty of Medicine

المخاطر و الفوائد

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث .
- الفوائد تكمن معرفة تأثير الأفاستين أو الأفاستين مع قطرة النيبافيناك 0.1%في علاج وذمة اللطخة السكرية.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت و أدركت محتوى الموافقة المستنيرة و أوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث و أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الاجابة كما و أملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء و دون أن يعرضني ذلك لأي ضرر و عليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / / .

ملحوظة

بالنسبة للاشخاص الذين لا يجيدون القراءة و الكتابة ، شُرِحَ هدف البحث لهم و أخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته .

دمشق في / / .

د. محمد واسم غنيمه 0948829407

البريد الالكتروني

استمارة المريض الخاصة بالبحث

المعلومات الشخصية	
رقم الحالة :	
الإسم :	
العمر :	الجنس :
رقم الهاتف :	العلاج:
العين المعالجة :	
القصة المرضية العينية: القصة المرضية الجهازية:	

تاريخ الزيارة		ملاحظات

Abstract

Background/aims: To evaluate the effectiveness of topical nepafenac during treatment with intravitreal injections of bevacizumab (IVB) in eyes with diabetic macular oedema (DME) .

Methods: 52 eyes of 32 patients with DME were divided into two group .

The group that received 1.25 mg/0.1 mL of IVB and the group that received 1.25 mg/0.1 mL of IVB and of topical nepafenac . The clinical course of foveal thickness (FT) was measured by optical coherence tomography; Visual acuity (VA) by senllen chart was monitored after a month.

Results: There were significant differences in Foveal Thichness, between the nepafenak-treated eyes and the control eyes at the final examination

Conclusions: Although topical nepafenac during IVB therapy in eyes with DME did not affect the visual acuity, but it reduced foveal thickness and may have the advantage of reducing the number of injections.

الجمهورية العربية السورية

Syrian Arab Republic

جامعـة دمشــق

Damascus University

كليــة الطب البشـري

Faculty of Medicine

The effect of Topical Nipafenac with Avastin on the Treatment of Diabetic Macular Edema

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in ophthalmology

Head of the Department

professor doctor

gergous dawod

Supervisor

professor doctor

ahmad bassem albredi

By

Mohammed Wasm Ghanemieh

2021 A.D