الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلّيّة الطب البشري
قسم أمراض العين وجراحتها

تأثير السوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم أمراض العين وجراحتها

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. علا عبد الخالق بلال

بإشراف:

م.د. إياد شدود

رئيس قسم أمراض العين وجراحتها:

أ.م.د. معتز سعد الدين

العام الدراسي

2025 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

١. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني 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).

٢. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور إياد شدود صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي، وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

إهداء

إلى العزيز الذي لم يحد عن مبادئه، فخري ومن به أرفع رأسي،

أدعو الله أن يتقبله مع الشهداء والصدّيقين ..

والدي رحمه الله عبد الخالق بلال

إلى صاحبة الفضل الأول، من حصّنت مسيري بيديها قبل دعائها،

واسترشدت خطواتي بخطواتها، فكانت قدوتي ودافعي ..

والدتي تماثيل عيوش

إلى الأقرب إليّ في بعدهم وقربهم، من أعطوا للذكريات تفاصيلها

وللحاضر دفأه، إلى من بهم أشدد أزري ..

أخوتي عائشة، حسين، نور، محمد

إلى من قاسموني الطريق وهونوه عليّ، فخُطّت أسماؤهم وبصماتهم

في عمق صخوره ..

رفاق الاختصاص والسكن

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

<u>الجزء الأول: الدراسة النظرية:</u>

الفصل الأول: تنكس اللطخة المرتبط بالعمر.....(8)

- **أولاً: مقدمة.....(9)**
- **ثانياً: التصنيف.....(11)**
- **ثالثاً: عوامل الخطر.....(12)**
- **رابعاً: التبدلات المرضية.....(13)**
- **خامساً: الآلية الإمراضية.....(18)**
- **سادساً: التشخيص.....(21)**
- **سابعاً: الوقاية.....(29)**
- **ثامناً: العلاج.....(30)**
- **تاسعاً: المضاعفات.....(39)**

الفصل الثاني: سوائل الشبكية.....(42)

- **أولاً: السائل تحت الشبكية.....(43)**
- **ثانياً: السائل ضمن الشبكية.....(46)**
- **ثالثاً: السائل تحت الظهارة الصباغية الشبكية.....(50)**

❖ رابعاً: وجود أكثر من نمط من السوائل.....(52)
❖ خامساً: التأثير الفيزيولوجي للسوائل الشبكية.....(53)
❖ سادساً: هدف العلاج في سوائل الشبكية.....(54)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(58)
الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(62)
الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(81)
الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(86)
الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(90)

- المراجع.....(91)
- الملاحق.....(113)

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	علاقة ال AMD مع العمر	(10)
الشكل (2)	تصنيف ال AMD	(11)
الشكل (3)	عوامل خطر ال AMD	(13)
الشكل (4)	أنواع الترسبات القاعدية في ال AMD	(15)
الشكل (5)	تبدلات الشبكية في ال AMD	(17)
الشكل (6)	الآلية الإمراضية في ال AMD	(19)
الشكل (7)	علاقة سبيل المتممة مع ال AMD	(20)
الشكل (8)	شبكة أمسلر	(21)
الشكل (9)	جهاز Preferential Hyperacuity Perimeter	(22)
الشكل (10)	الدروزن	(23)
الشكل (11)	الضمور الجغرافي	(23)
الشكل (12)	CNV الكلاسيكية	(25)
الشكل (13)	CNV الخفية	(26)
الشكل (14)	أنماط ال CNV بالتصوير المقطعي التوافقي	(27)
الشكل (15)	مقارنة ال PCV مع ال AMD	(29)
الشكل (16)	أدوية سبيل المتممة في ال AMD	(34)
الشكل (17)	بعض اضداد ال VEGF	(36)
الشكل (18)	زرعة Susvimo	(36)
الشكل (19)	آلية عمل Faricimab	(37)
الشكل (20)	النزف تحت الشبكي	(39)
الشكل (21)	النزف الزجاجي	(40)
الشكل (22)	السائل تحت الشبكية	(43)

الشكل (23)	تسمك المشيمية في اعتلال الشبكية المصلي المركزي	(44)
الشكل (24)	السائل ضمن الشبكية	(46)
الشكل (25)	لكيسات داخل الشبكية وأنابيب الشبكية الخارجية	(48)
الشكل (26)	أنواع ال PED	(51)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	المخطط البياني	الصفحة
المخطط البياني (1)	العينة البدئية والنهائية	(63)
المخطط البياني (2)	توزع العينة حسب الجنس	(64)
المخطط البياني (3)	توزع المرضى حسب العمر	(65)
المخطط البياني (4)	توزع العينة حسب الجهة	(66)
المخطط البياني (5)	توزع العينة حسب مجموعات السوائل قبل العلاج	(67)
المخطط البياني (6)	توزع العينة حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج	(69)
المخطط البياني (7)	تغير سوائل الشبكية خلال العلاج	(71)
المخطط البياني (8)	علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل ضمن الشبكية	(74)
المخطط البياني (9)	علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل تحت الشبكية	(77)
المخطط البياني (10)	علاقة تغير حدة الإبصار مع انفصال الظهارة الصباغية الشبكية	(80)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	توزع العينة حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج	(68)
الجدول (2)	تغير سوائل الشبكية خلال العلاج	(71)
الجدول (3)	علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل ضمن الشبكية	(73)
الجدول (4)	علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل تحت الشبكية	(76)
الجدول (5)	علاقة تغير حدة الإبصار مع انفصال الظهارة الصباغية الشبكية	(79)
الجدول (6)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(89)

قائمة الاختصارات

AMD	**Age-Related Macular Degeneration**
nAMD	**Neovascular Age-Related Macular Degeneration**
CNV	**Choroidal Neovascularization**
RPE	**Retinal Pigment Epithelium**
FFA	**Fundus Fluorescein Angiography**
OCT	**Optical Coherence Tomography**
RAP	**Retinal Angiomatous Proliferation**
PED	**Pigment Epithelial Detachment**
SRF	**Subretinal Fluid**
IRF	**Intraretinal Fluid**
CSCR	**Central Serous Chorioretinopathy**

-الملخص-

خلفية البحث: لا يزال تأثير السوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث مثاراً للجدل بين الدراسات

هدف البحث: يهدف البحث لدراسة تأثير السوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث

مواد البحث وطرائقه: دراسة رقابيّة حشديّة تقدميّة وتراجعيّة شملت ٦٠ عيناً من المرضى المصابين بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث المراجعين للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي من ٢٠٢٤/١/١ حتى ٢٠٢٥/١/١ بالإضافة لمراجعة سجلات المرضى خلال عامي ٢٠٢٣ و٢٠٢٢ وتم إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري وقياس حدة الإبصار في كل زيارة بعد إجراء حقن لمضاد عامل النمو البطاني الوعائي ثم تم جمع البيانات وتحليلها إحصائياً

النتائج: كانت نسبة الذكور ٥٤,٤%، ومتوسط العمر ٦٢,٧ سنة، ونسبة الإصابة ثنائية الجانب ٣٦,٤% من المرضى. كانت أشيع السوائل قبل العلاج هي السوائل تحت الشبكية بنسبة ٨٠%. كان متوسط تغير حدة الإبصار بعد سنة عند وجود السوائل ضمن الشبكية ٠,٦٣ سطر، وعند غيابها ١,٩ سطر (P Value = 0.035). كان متوسط تغير حدة الإبصار بعد سنة عند وجود السوائل تحت الشبكية ٠,٣٨ سطر، وعند غيابها ١,٨ سطر (P Value = 0.027). كان متوسط تغير حدة الإبصار بعد سنة عند وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية ١,٣١ سطر، وعند غيابها ١,٥١ سطر (P Value = 0.217).

الاستنتاجات: وجدت دراستنا أن وجود السوائل ضمن الشبكية كان له تأثير سلبي على حدة الإبصار مقارنة مع غيابها، ووجدت أن وجود السوائل تحت الشبكية كان له تأثير سلبي على حدة الإبصار مقارنة مع غيابها، ووجدت أن وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية لم يؤثر على حدة الإبصار مقارنة مع غيابه.

الكلمات المفتاحية: تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث، السوائل ضمن الشبكية، السوائل تحت الشبكية، انفصال الظهارة الصباغية الشبكية.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

يعد تنكس اللطخة المرتبط بالعمر (AMD) مرضاً مُنهِكاً، وله تأثير هام على الجوانب الأساسية للحياة اليومية (1,2). السمة الرئيسية لتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) هي التوعي اللطخي الحديث (MNV) في الأعين المصابة باعتلال اللطخة، ويرتبط التوعي الحديث عادة بالنتح والنزف تحت أو ضمن الشبكية. يختلف كل من الشِّدة والإنذار بين تحت المجموعات، ولكن عموماً تكون نتيجة تنكس اللطخة المرتبط بالعمر غير المعالج تكوُّن أغشية ليفية وندبات قرصية الشكل تحت الشبكية (3).

ومنذ طرح الحقن داخل الزجاجي لمضاد عامل النمو البطاني الوعائي (anti-VEGF)، أدى العلاج به إلى تحسين إنذار تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث إلى حدٍّ كبير، إذ يقلِّل العلاج به من النفوذية الوعائية، ويمنع تشكل أوعية جديدة وما يرتبط بذلك من تخريب للنسيج الشبكي.

وقد أثبت استخدام العوامل المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي (anti-VEGF) أنّها شكَّلت نقطة تحوُّل فيما يخصّ الوقاية من العمى المتعلِّق بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر (4).

يعد تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث مرضاً مزمناً يتطلب الآن مراقبة مدى الحياة، ونظراً لشيخوخة السكان، فمن المتوقع أن يرتفع عدد المصابين به على مستوى العالم من ١٩٦ مليوناً في عام ٢٠٢٠ إلى ٢٨٨ مليوناً في عام ٢٠٤٠ (5).

ولذلك تمت مناقشة نظام العلاج على نطاق واسع. أظهرت تجارب MARINA وANCHOR أنّ العلاجات الشهرية نجحت في تخفيف تشكُّل التوعي اللطخي الحديث (MNV) (6,7)، وللحدّ من العبء الاقتصادي والسريري لهذا العلاج، يستخدم الأطباء أنظمة جرعات أخرى مثل نظام "العلاج عند الحاجة" pro-re-nata (PRN)، حيث يتطلب هذا النظام زيارات شهريّة لكن يتم إعطاء العلاج فقط عندما يكون التوعي اللطخي الحديث فعّالاً (8)، وخطة "العلاج والتمديد" treat and extend (T&E) حيث تتم زيادة الفواصل بين الزيارات والعلاجات إذا كان التوعي اللطخي الحديث غير فعّال (9)، ونظام "المراقبة والتخطيط" observe and plan

(O&P) الذي يبدأ بثلاث جرعات تحميل تليها فترة مراقبة تقيس فواصل الحقن– نكس الفردية ليطبق أخيرا فواصل أقصر قليلاً في سلسلة مخطَّطَة من الحُقَن دون زيارات مراقبة تتوسطها (10). يمكن أن يؤدي نظام العلاج الفردي إلى تقليل عبء العلاج بتقليل عدد الزيارات والحُقَن إلى الحد الأدنى. غير أنّ اختيار نظام العلاج العلاج يعتمد بشكل كبير على قدرة الطبيب على تمييز ما إذا كانت الآفة فعّالة أم لا.

وجد تقرير حديث بإجماع الآراء أنّ علامات التوعي اللطخي الحديث الفعّال هي النزيف أو السائل تحت الشبكية (SRF) أو السائل ضمن الشبكية (IRF) أو تفاقم انفصال الظهارة المصطبغة (PED)المصلي (11). بَيد أنّ المقارنة الكبيرة بين تجارب علاج تنكس اللطخة المرتبط بالمر (CATT) وجدت أنّ السائل ضمن الشبكية (IRF) كان له تأثير سلبيّ أكبر على القدرة البصرية من السائل تحت الشبكية (SRF) (12).

لذلك كان الغرض من هذه الدراسة استكشاف أبعد للارتباط بين الموجودات التشريحية وتغيرات القدرة البصرية لدى مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث المعالجين بمضادات العامل البطاني الوعائي، لتقييم القيمة التنبُئية للتغيرات في كلٍّ من السائل تحت الشبكية والسائل ضمن الشبكية وانفصال الظهارة المصطبغة على النتائج البصرية.

2.بعض الدراسات السابقة:

يمكن المقارنة مع دراسة **<Sharma et al>**[13] عام ٢٠١٦ في جامعة Duke في الولايات المتحدة الأمريكية. وهي دراسة حشديّة تقدّميّة ضمن تجربة سريريّة معشّاة، تضمنّت ٩٩٣ مريضاً. وجدت هذه الدّراسة أنّ العيون مع سائل تحت الشبكيّة (SRF) كان لديها قدرة بصرية وسطيّة أفضل من العيون دون سائل تحت الشبكيّة (SRF)، وكانت قوّة هذا التأثير أكبر في السائل تحت الشبكية اللطخي والسائل تحت الشبكية بكميات قليلة. كما وجدت أن العيون مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديها قدرة بصريّة أسوأ من العيون دون سائل ضمن الشبكيّة (IRF).

كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Simader et al>**[14] في جامعة Vienna في النمسا عام ٢٠١٤، وهي تحليل فرعي لبيانات من تجربة سريريّة معشّاة، تضمّنت ٣٥٣ مريضاً. وجدت هذه الدراسة أنّ المرضى مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديهم قدرة بصرية أسوأ وبقيت أسوأ طيلة فترة الدراسة، بينما نكس السائل ضمن الشبكية

(IRF) خلال فترة المتابعة لم يظهر تأثير سلبي إضافي. كما وجدت أن وجود السائل تحت الشبكية (SRF) لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري، لكن نكس السائل تحت الشبكية (SRF) خلال المتابعة أظهرَ ميلاً نحو تأثير سلبي إضافي على القدرة البصريّة. ووجدت أيضاً أن انفصال الظهارة المصطبغة (PED) أظهر تأثيراً سلبياً على القدرة البصرية فقط في حال ترافقه مع السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكية (SRF).

ويمكن أيضاً المقارنة مع دراسة **<Ritter et al>**[15] في جامعة Vienna في النمسا عام ٢٠١٤ ، وهي تحليل لبيانات من تجربة سريرية معشّاة، تضمّنت ٢٥٥ مريضاً. وجدت هذه الدراسة أن المرضى مع سائل ضمن الشبكية (IRF) أظهروا مستويات أخفض من القدرة البصرية، وأنّ السائل ضمن الشبكية (IRF) كان صاحب القيمة التنبئية السلبية الأقوى لتحسن القدرة البصرية طيلة فترة الدراسة، وأن السائل تحت الشبكية (SRF) وانفصال الظهارة المصطبغة (PED) أظهروا قيمة تنبئية سلبية للقدرة البصرية فقط في حال الترافق مع السائل ضمن الشبكية (IRF).

كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Chakravarthy et al>**[16] في جامعة Belfast في المملكة المتحدة عام ٢٠٢١، وهي دراسة حشدية تراجعية. تضمّنت ٣٢١ مريضاً. وجدت الدراسة أنّ غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) أو السائل تحت الشبكية (SRF) في مراجعتين أو أكثر، ترافَق مع تحسُّن في القدرة البصرية عن القيمة القاعدية أكبر بالمقارنة مع الحالات التي أظهرت غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) أو السائل تحت الشبكية (SRF) في أقل من مراجعتين.

ويمكن أيضاً المقارنة مع دراسة **<Kim et al>**[17] في جامعة Seoul في كوريا الجنوبية عام ٢٠٢٠، وهي مراجعة تراجعية للمخططات (retrospective chart review)، تضمّنت ٦٠٠ مريضٍ. وجدت هذه الدراسة أنّ وجود السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكية (SRF) والسائل تحت الظهارة المصطبغة للشبكية (sub–RPE fluid) ترافق مع نتائج أسوأ للقدرة بصريّة، وهذا يقترح أنّ كلّ سوائل الشبكيّة مَرَضيّة. كما وجدت أن المرضى الذين حقّقوا حالة خالية من السوائل في مرحلة باكرة من العلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي anti–VEGF وأولئك الذين كان لديهم فترة أطول خالية من السوائل الشبكيّة أظهروا ميلاً نحو نتائج أفضل للقدرة البصريّة.

3. مشكلة البحث:

دراسة تأثير سوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث.

4.هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير السوائل الشبكية (السائل ضمن الشبكية والسائل تحت الشبكية والسائل تحت الظهارة المصطبغة للشبكية) على تغيرات القدرة البصرية خلال العلاج بمضادات عامل النمو البطاني الوعائي (anti–VEGF) للعيون المشخصة بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD).

5.أهمية البحث:

إنّ معرفة تأثير كل نمط من أنماط السوائل الشبكية على القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) تتيح إمكانية توجيه العلاج بما يتناسب مع كل حالة، مع تحديد أي من مشعرات الفعالية للتوعي اللطخي الحديث تتطلب علاج هجومي أكثر، وأيّ الحالات التي يمكن فيها الاكتفاء بالمراقبة اللصيقة أو بعلاج أقل هجومية، وبالتالي التقليل من التعرض للمعالجة المفرطة وما يرافقها من اختلاطات محتملة للعلاج، إضافة إلى زيادة المطاوعة على العلاج.

كما قد يفيد ذلك في تخفيف العبء الاقتصادي الاجتماعي لتنكس اللطخة المرتبط بالعمر على كل من المريض ونظام الرّعاية الصحية.

6.مسوغات البحث:

إنّ دراسة العلاقة بين السوائل الشبكيّة والقدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) قد تساهم في توجيه العلاج بما يتناسب مع كل حالة فرديّة، لا تزال هذه العلاقة بحاجة لمزيد من الدراسة، كما لم يسبق أن دُرِست هذه العلاقة بشكل واسع في منطقتنا.

7.محددات البحث:

- القرار فيما يتعلق بخطّة العلاج تمّ اتّخاذه بناءً على تقدير أطبّاء معالجين مختلفين.
- هذه الدراسة تقيّم تأثير كل نمط من أنماط سوائل الشبكية على القدرة البصريّة بشكل منفصل، دون دراسة تأثير التواجد المشترك لنمطين أو أكثر.
- لم يتم تقييم تأثير حجم أو موقع السائل (لطخي أو خارج اللطخة) وإنّما اقتصرت هذه الدراسة على تقييم وجود أو غياب السائل.
- اقتصرت فترة المتابعة على ١٢ شهراً، وبالتالي لم يتم تقييم النتائج بعيدة المدى على القدرة البصريّة.

8.حدود البحث:

- العينة: ٦٠ عيناً فقط
- الحد الزماني: عام واحد فقط
- الحد المكاني: مستشفى المواساة الجامعي في دمشق

9.منهج البحث وأدواته:

- جهاز المصباح شقي من أحد الأنواع التالية:
  - Topcon Slit Lamp SL-D7, Tokyo, Japan

- Topcon Slit Lamp IS −600, Tokyo, Japan
- Topcon Slit Lamp SL −3C, Tokyo, Japan

- جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي من نوع:
  - Topcon Autorefractor KR−8100P, Tokyo, Japan
- جهاز إسقاط مزوّد بلوحة Snellen(نموذج E) من مسافة ٦ أمتار: Topcon projector ACP8, Tokyo, Japan
- جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الهوائي Topcon air puff CT−80, Tokyo, Japan
- جهاز قياس ضغط العين بطريقة التسطيح Goldmann Applanation Tonometer من نوع Goldmann Applanation Tonometry HAAG−STREITT INTERNATIONAL AT900.
- عدسة Volk 78 diopter.
- جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصريّ للشبكية Spectralis Spectral−Domain OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن تنكس اللطخة المرتبط بالعمر من حيث الشيوع والأسباب وعوامل الخطر والأنواع والتشخيص والعلاج
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن السوائل ضمن الشبكية من حيث أنواعها وخصائصها والتشاخيص التفريقية لكل منها وإنذارها وتأثيرها على الرؤية

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

تنكس اللطخة المرتبط بالعمر

أولاً: مقدمة Introduction

١-١- لمحة تاريخية History

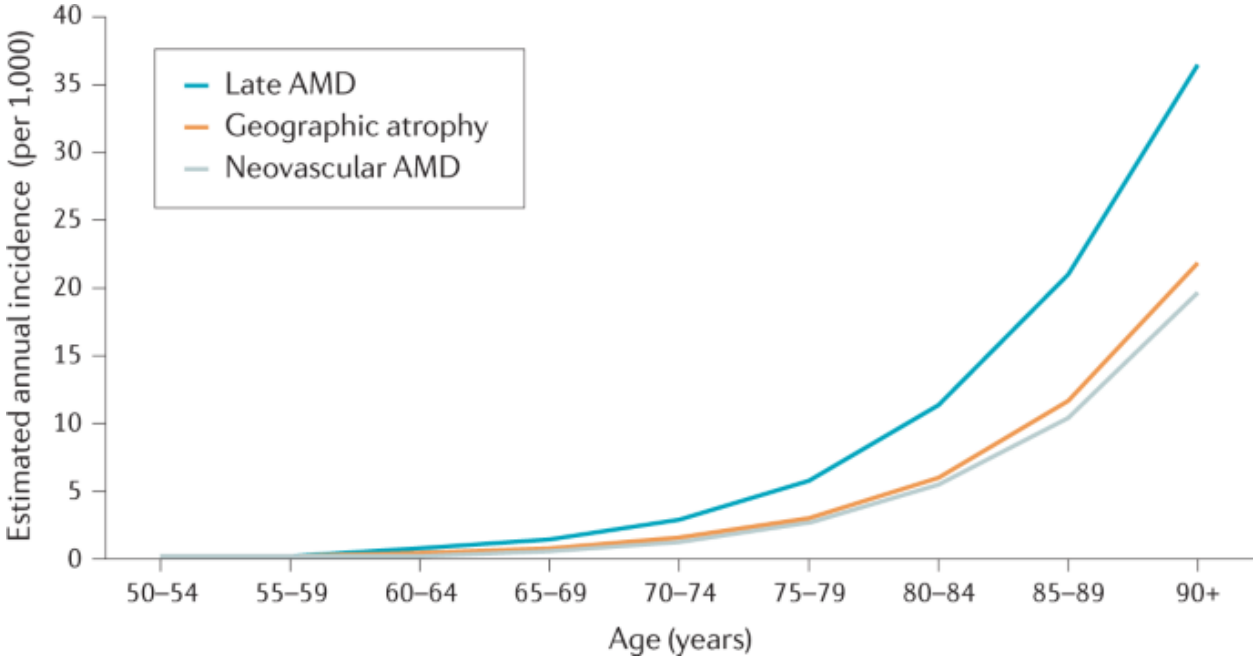
تمت ملاحظة الدروزن Drusen والآفات القرصية disciform lesions معًا لأكثر من ١٠٠ عام.(١٨) إن العلامة المميزة للضمور البقعي المرتبط بالعمر age-related macular degeneration هي وجود الدروزن داخل البقعة. تشتق كلمة "دروزن Drusen" من جمع الكلمة الألمانية Druse التي تعني حجر الجيود geode (١٩)

١-٢- التسمية Etymology

- تنكس اللطخة المرتبط بالعمر Age-related Macular degeneration (AMD)
- AMDغير النتحي Nonexudative، الجاف dry، أو غير الوعائي non-neovascular
- AMD النتحي Exudative ، الرطب wet، أو الوعائي neovascular (nAMD)
- الضمور الجغرافي Geographic Atrophy (GA)
- التكون الوعائي المشيمي Choroidal neovascularization (CNV) والأغشية الوعائية المشيمية choroidal neovascular membranes (CNVM) (٢٠-٢٥)

١-٣- انتشار المرض Prevalence

كان انتشار التنكس البقعي المتقدم في دراسة Beaver Dam Eye Study يبلغ ١,٦%، مع وجود الشكل النتحي في عين واحدة عند ١,٢%، والضمور الجغرافي في عين واحدة عند ٠,٦%.(٢٠) مثلت هذه العينة ٤,٩٢٦ شخصًا تتراوح أعمارهم بين ٤٣ إلى ٨٦ عامًا. تم ملاحظة بيانات انتشار مماثلة في دراسة Framingham Eye Study، التي أفادت بانتشار التنكس البقعي النتحي لدى أولئك الذين تزيد أعمارهم عن ٥٢ عامًا بنسبة ١,٥%.(٢٥) يزداد انتشار التنكس البقعي المرتبط بالعمر بشكل كبير لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم ٧٥ عامًا أو أكثر.(٢٠)



الشكل (١) علاقة ال AMD مع العمر (٢٠)

٤-١- **العبء الاقتصادي للمرض** Macroeconomic disease burden

يتم تقسيم تكاليف AMD على المجتمع والمريض إلى تكاليف مباشرة (تكاليف عينية مباشرة وتكاليف غير عينية مباشرة) وتكاليف غير مباشرة.(٢٢) تشمل التكاليف العينية المباشرة تكلفة العلاجات (الحقن داخل الزجاجي، العلاج بالليزر، التصوير التشخيصي، وغيرها). شمل التكاليف غير العينية المباشرة الخدمات والمعدات الخاصة مثل خدمات إعادة التأهيل، وأدوات الرؤية المنخفضة. قياس هذه التكاليف أكثر صعوبة وأقل انتشارًا في الأدبيات. تشمل التكاليف غير المباشرة فقدان الإنتاجية وتكاليف مكان العمل. (٢٢) تم حساب الخسارة السنوية في الناتج المحلي الإجمالي بسبب AMD الوعائي في دراسة واحدة لتكون ٥,٣٩٦ مليار دولار، و٢٤,٣٩٥ مليار دولار لـ AMD غير الوعائي.(٢٣)

ثانياً: التصنيف Classification:

- **AMD المبكر Early:** يُعرف بوجود العديد من الدروزن الصغيرة (أقل من ٦٣ ميكرون) أو المتوسطة (من ٦٣ ميكرون حتى ١٢٤ مكرون). إن الدروزن الصغيرة تُرى بشكل متكرر في الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم ٥٠ عامًا أو أكثر، ويمكن أن تمثل تبدلات طبيعية للشيخوخة، لذلك فإن الدروزن المتوسطة أكثر تحديدًا لل AMD (٢٠،٢١)
- **AMD المتوسط Intermediate:** مرض بقعي يتميز إما بوجود انتشار واسع من الدروزن من الحجم الصغير أو المتوسط، أو وجود أي دروزن من الحجم الكبير (أكبر من 124 ميكرون)(٢١)

(إن 124 ميكرون هو متوسط قطر الوريد الشبكي عند حافة القرص البصري).

- **الضمور البقعي المرتبط بالعمر المتقدم Advanced:** يُعرّف بوجود ضمور جغرافي geographic atrophy أو غشاء وعائي جديد في المشيمية choroidal neovascular membrane (مع مضاعفاته مثل نزف تحت الشبكية أو تحت الظهارة الصباغية الشبكية أو سائل مصلي، وتليف تحت الشبكية subretinal fibrosis). (٢١)

Classification	Characteristics
No abnormal findings	No aging changes: • Absence of drusen • No pigmentary abnormalities Normal aging changes: • Drupelets only (small drusen ≤63 μm) • No pigmentary abnormalities
Early AMD	• Medium-sized drusen >63 μm and ≤125 μm • No pigmentary abnormalities
Intermediate AMD	• Large drusen >125 μm and/or pigmentary abnormalities
Late AMD	• Neovascular AMD and/or any geographic atrophy

Abbreviation: AMD, age-related macular degeneration.

الشكل (٢) تصنيف ال AMD (٢١)

ثالثاً: عوامل الخطر Risk Factors

٣-١- العمر Aging

يزداد خطر AMD مع تقدم العمر. يزداد الخطر بأكثر من ثلاثة أضعاف لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٧٥ عامًا مقارنة بمجموعة المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ٦٥-٧٤ عامًا(٢٠،٢٥)

٣-٢- التدخين Smoking

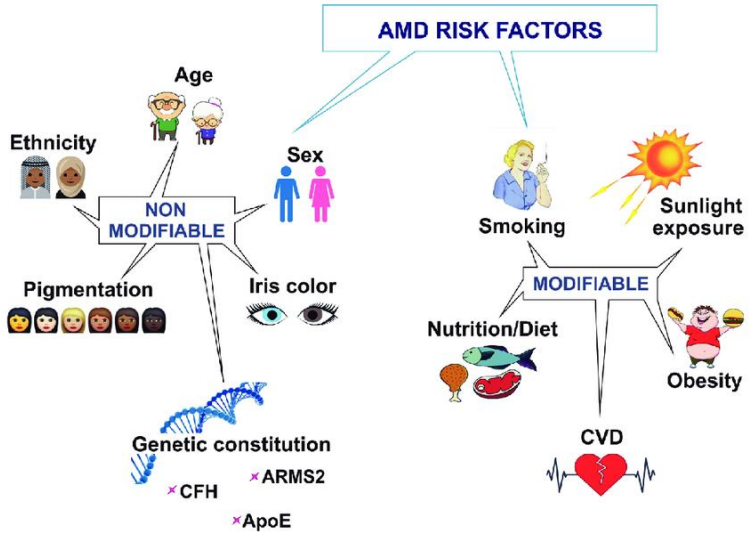
يرتبط تاريخ التدخين لمدة عشر سنوات بزيادة تطوير التنكس البقعي المرتبط بالعمر النتحي.(٢٦،٢٧) تم حساب معدلات AMD ذات الأهمية البصرية لدى المدخنين وغير المدخنين الذين تزيد أعمارهم عن ٧٥ عامًا في دراسة مقطعية في المملكة المتحدة بعد تحييد العوامل الأخرى مثل استهلاك الكحول، وأمراض القلب والأوعية الدموية. كان المدخنون الحاليون أكثر عرضة مرتين لفقدان الرؤية المرتبط بـ AMD مقارنة بغير المدخنين، وكان لدى المدخنين السابقين خطر متزايد قليلاً، ولم يكن أولئك الذين توقفوا عن التدخين قبل أكثر من ٢٠ عامًا في خطر متزايد لتطوير فقدان الرؤية بسبب AMD (٢٨)

٣-٣- الاستعداد الوراثي Genetic susceptibility

بالإضافة إلى زيادة خطر تطوير AMD ، تم ربط بعض المواقع الجينية بتأثيرات متغيرة على استجابة العلاج، مثل العوامل المضادة لـ VEGF داخل الجسم الزجاجي.(٢٩) يُعتبر عامل المتممة H (CFH) جينًا مهمًا في مسببات AMD. قد توجه الدراسات الصيدلانية الجينية أنظمة العلاج في المستقبل، أو قد توفر على الأقل توقعًا أكثر دقة لاستجابة العلاج. تم مؤخرًا ربط اختلال تنظيم microRNA بتطوير AMD ، وقد يوفر تعديل ذلك علاجات محتملة للمرض.(٣٠)

٣-٤- عوامل الخطر الأخرى Other Risk factors

تشمل عوامل الخطر الأخرى أمراض القلب والأوعية الدموية، ارتفاع ضغط الدم، الجنس الأنثوي، العرق الأبيض،(٣١) فرط كوليسترول الدم، السمنة، الحسر،(٣٢) التاريخ العائلي، قزحية العين الفاتحة.



الشكل (٣) عوامل خطر ال AMD (٢١)

رابعاً: التبدلات المرضية Pathologic Changes:

٤-١- مقدمة:

تتفاعل مجموعة من عوامل الخطر لتعديل معقد غشاء بروك/المشيمية Bruch's membrane/choroid complex، والظهارة الصباغية الشبكية retinal pigment epithelium، وخلايا المستقبلات الضوئية photoreceptor cells. يُعتقد أن التغيير في أحد هذه المكونات النسيجية يؤثر على الباقي.(٢٤) في المراحل النهائية من هذه التبدلات الشبكية يتطور الضمور الجغرافي، وتكوين الأوعية الدموية الجديدة في المشيمية، وانفصال الظهارة الصباغية. تعتبر العلاجات التي تستهدف الآليات المرضية أو عوامل بدء المرض قليلة، ولكن قد تقدم نهجًا أكثر نجاحًا للحفاظ على الرؤية مقارنة بتلك التي تستهدف خطوات لاحقة نسبيًا في فيزيولوجيا مرض التنكس البقعي المرتبط بالعمر.(٢٤)

٤-٢- التغيرات المرضية وتغيرات الشيخوخة الطبيعية Pathology Vs. Normal Aging

يمكن ملاحظة التغيرات المرتبطة بالشيخوخة الطبيعية في الشبكية الخارجية، والظهارة الصباغية الشبكية، وغشاء بروك، والشعيرات الدموية المشيمية، والعديد من هذه التغيرات يصعب فصلها عن تلك التي تُرى في سياق

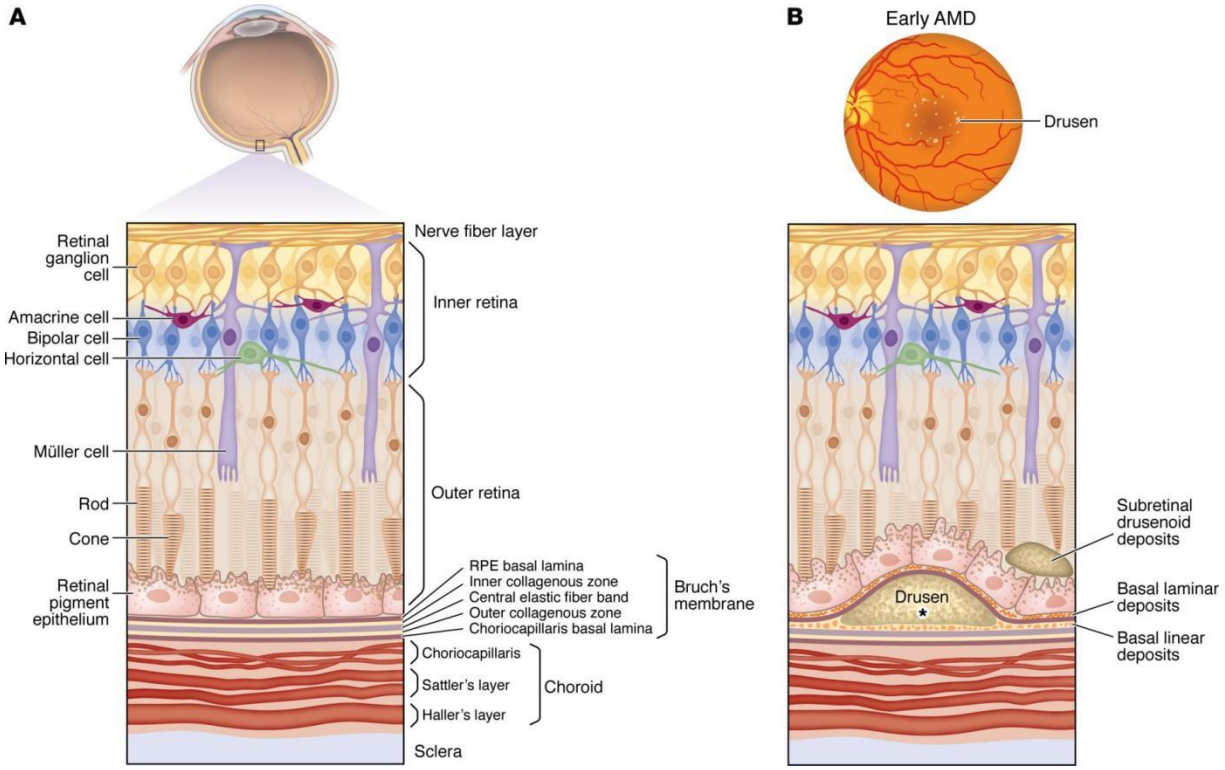
AMD.(٣٣) في العديد من الحالات لم يتم تحديد تصنيف طبيعي وغير طبيعي حتى الآن. علاوة على ذلك نظرًا لأن الشيخوخة قد تكون واحدة من أهم عوامل الخطر للتنكس البقعي المرتبط بالعمر، فإن التغيرات الفيزيولوجية في الشيخوخة قد تعكس التغيرات الفيزيولوجية المرضية في التنكس البقعي المرتبط بالعمر. قد تكون الإصابات التأكسدية التراكمية Cumulative oxidative injury هي السبب وراء التغيرات التي تُرى في كل من الشيخوخة و AMD.(٣٤) مع تقدم العمر تصبح كثافة المستقبلات الضوئية في الشبكية الخارجية أقل. تتناقص حبيبات الميلانين داخل الظهارة الصباغية الشبكية، وتتكون حبيبات الليبوفوسين lipofuscin.(٣٣،٣٤) تتطور ترسبات شبيهة بالصفائح تُسمى الترسبات القاعدية الصفيحية basal laminar deposits وتتوضع تحت الظهارة الصباغية وفوق الغشاء القاعدي للظهارة الصباغية. تُلاحظ تغييرات ضمورية داخل الشعيرات الدموية المشيمية. كما يحدث نقصان في تدفق الدم في المشيمية، وقطر الأوعية، وعدد الشعيرات الدموية المشيمية مع تقدم العمر.(٣٤) لا يمكن أن تكون الدروزن الصغيرة، الصلبة، والنادرة وحدها دليلاً مميزًا للتنكس البقعي المرتبط بالعمر، حيث يتم العثور على ترسبات من الحطام الخلوي بين الظهارة الصباغية وغشاء بروك بشكل شائع في الأفراد المسنين، وهي نتيجة طبيعية في الشيخوخة.(٣٤،٣٥) ومع ذلك فإن الدروزن المرتبطة بالعمر تختلف كيميائيًا عن الدروزن المرتبطة ب AMD .(٣٦) من المرجح أن تكون الدروزن الكبيرة أو الطرية soft علامة على التنكس البقعي المرتبط بالعمر أكثر من كونها نتيجة طبيعية للشيخوخة.(٣٧)

٤-٣- الترسبات القاعدية الصفيحية Basal laminar deposits

تقع الترسبات القاعدية الصفيحية بين الظهارة الصباغية الشبكية (RPE) والغشاء القاعدي للظهارة الصباغية. تتكون من مواد دهنية وألياف كولاجين متباعدة.

٤-٤- الترسبات القاعدية الخطية Basal linear deposits

تقع الترسبات القاعدية الخطية داخل الجانب الداخلي من غشاء بروك. تتكون من حويصلات فوسفوليبيدية وحبيبات EDG electron-dense granules.



الشكل (٤) أنواع الترسبات القاعدية في ال AMD (٢١)

٤-٥- الدروزن Drusen

تتكون الدروزن من ترسبات خارج خلوية غنية بالدهون والبروتينات ومكونات التهابية، وتعتبر العلامة المميزة للتنكس البقعي المرتبط بالعمر (AMD). (٣٨) في التشريح المرضي النسيجي تظهر الدروزن العقدية nodular drusen كبنى مقببة محبة للأيوزين eosinophilic تقع بين غشاء بروك والظهارة الصباغية الشبكية. تُظهر الدروزن تلويناً إيجابياً بال PAS. قد تصبح الدروزن محبة للأساس basophilic أكثر مع تراكم الكالسيوم فيها. قد يكشف صباغ فون كوسا Von Kossa عن حبيبات كلسية أو نقاط كلسية داخل الدروزن المتكلسة. قد تحدث الدروزن اللينة soft أو الكبيرة مع تطور انفصالات موضعية للترسبات القاعدية الصفيحية أو الخطية.(٣٩) يعتبر حجم وكثافة الدروزن عاملاً حاسماً في تقييم المرض.(٤٠)

٤-٦- الانفصالات المصلية للظهارة الصبغية الشبكية Serous detachments of the RPE

يمكن أن ترتبط الانفصالات المصلية للـ RPE بزيادة سماكة الجانب الداخلي من غشاء بروك.(٤١)

٤-٧- ضمور الظهارة الصباغية الشبكية RPE atrophy

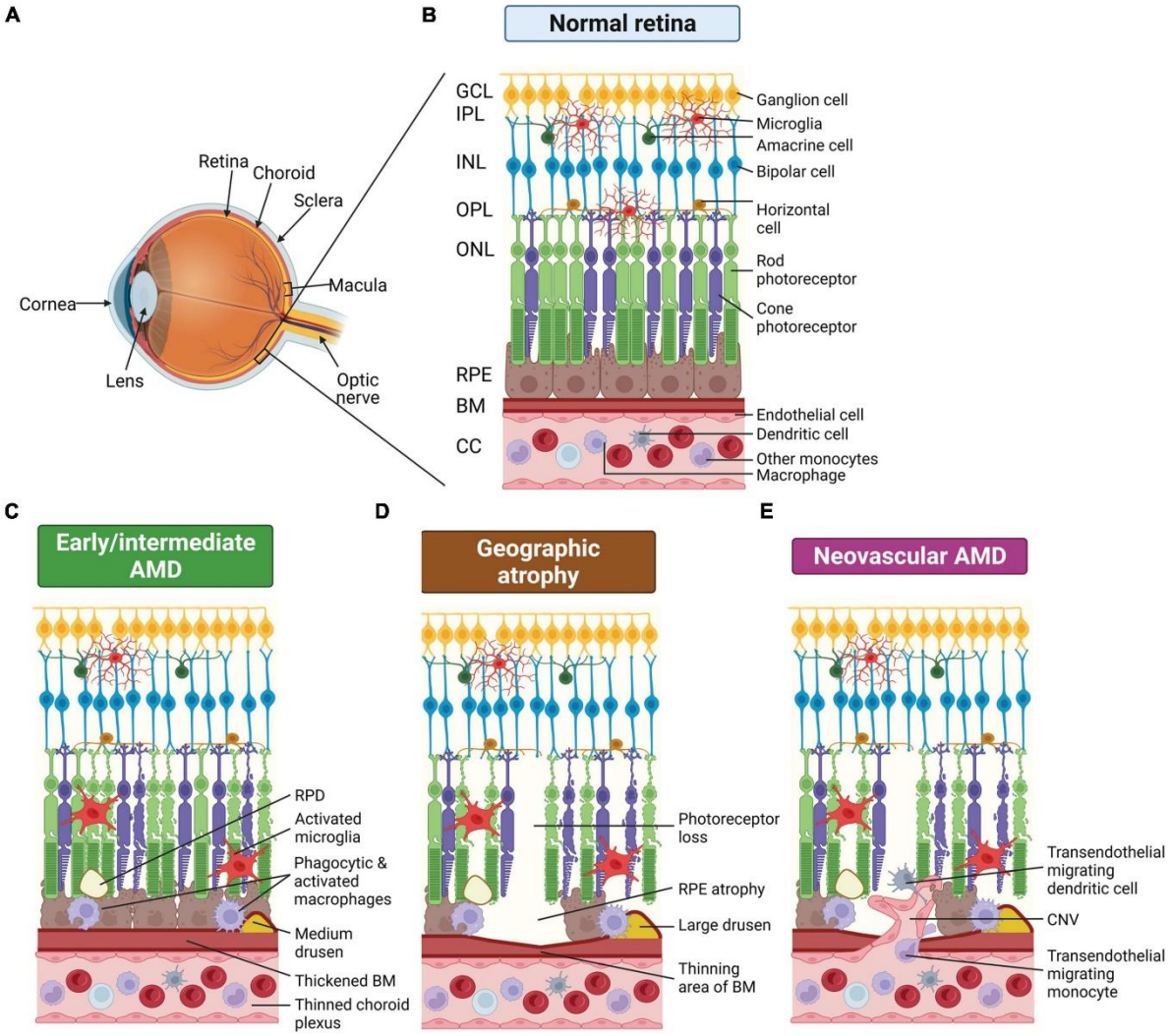
يرتبط ضمور الـ RPE بإزالة الأصبغة، وهجرة وتكاثر خلايا الـ RPE في طبقة المستقبلات الضوئية. مع ترقي الإصابة يُلاحظ تدهور الـRPE ، مع فقدان المستقبلات الضوئية المجاورة، والتقاء غشاء بروك مع الطبقة النووية الداخلية. (٤٢)

٤-٨- تكوين الأوعية الدموية تحت الشبكية أو تحت الظهارة الصباغية الشبكية Subretinal or sub-RPE neovascularization

تقع الأوعية الدموية الجديدة تحت الظهارة الصباغية الشبكية Sub-RPE neovascularization ضمن غشاء بروك، وعادةً بين الجانب الداخلي السميك من غشاء بروك وبقية غشاء بروك. يمكن أن يمتد غشاء الأوعية الدموية تحت الظهارة الصباغية الشبكية إلى الأسفل في المناطق التي لا يكون فيها غشاء بروك سليمًا. (٤٣)

٤-٩- الندبات قرصية الشكل Disciform scars

عادةً ما تكون الندبات القرصية الشكل الليفية نتيجة لتكوين الأوعية الدموية تحت الـ RPE .يتطور النسيج الليفي داخل غشاء بروك أو بين الـ RPE والشبكية. عادةً ما يكون الهيموسيديرين موجودًا، مما يشير إلى حدوث نزف سابق. قد يكون تضخم الـRPE سمة بارزة من سمات الندبات القرصية الشكل، وأحيانًا يُلاحظ ارتشاح لمفاوي في المشيمية المجاورة. تتعرض الشبكية العلوية لتدهور كيسي مع فقدان المستقبلات الضوئي. (٤٤)



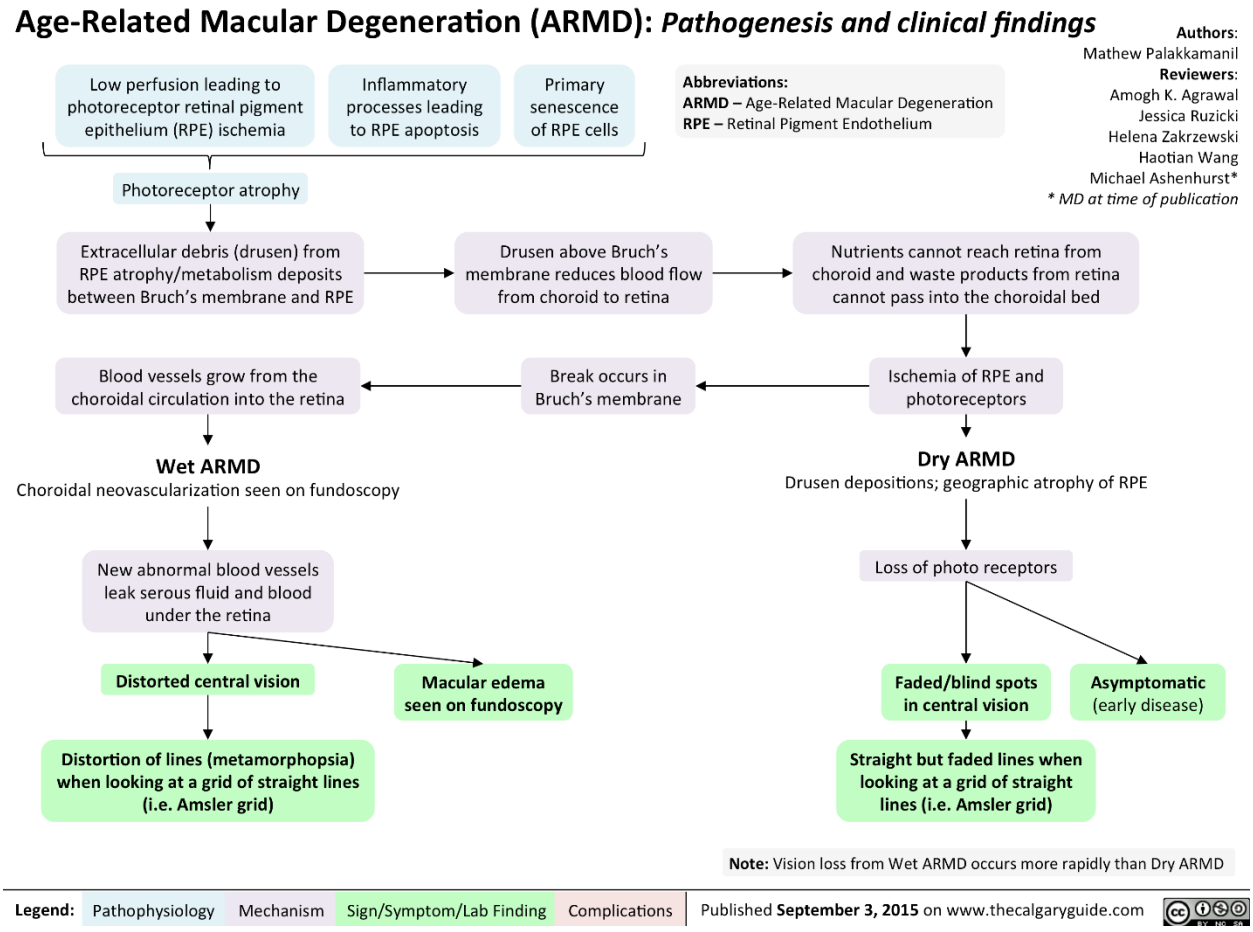
الشكل (٥) تبدلات الشبكية في ال AMD (٢١)

خامساً: الآلية الإمراضية Pathophysiology

٥-١- المسارات الجينية والبيوكيميائية Genetic and Biochemical pathways

سلطت الدراسات حول المسارات البيوكيميائية والدراسات المرتبطة بالجينات الضوء على المسارات البيوكيميائية المحتملة التي تتعطل في AMD. قد تكون هناك تعديلات جينية، مثل Tyr402His في 10q26 (موقع عامل المتممة H) و(LOC387715) Ala69Ser، مسؤولة عن ما يصل إلى ٥٠-٧٥% من خطر الإصابة الجيني بـ AMD. (٤٥،٤٦) يجب الانتباه أن الخطر المرتبط بهذه الأليلات لم يتم التحقق منه في مجموعات عرقية غير القوقازيين. كشفت هذه المواقع الجينية أيضاً عن مسارات بيوكيميائية جديدة لم ترتبط سابقًا بمسببات AMD ، مما يوفر أهدافًا علاجية جديدة. تتزايد بسرعة طرق العلاج المستندة إلى المسارات التي تستهدف الأذية التأكسدية، وتراكم الليبوفوسين، والالتهابات، والاضطرابات في تنشيط المتممة. (٤٧) تمثل القائمة التالية المسارات البيوكيميائية المتورطة في AMD والمواقع الجينية المعنية.

- مسار المتممة (عامل المتممة ٢،(٤٨) عامل المتممة ٣،(٤٩) عامل المتممة B،(٥٠) عامل المتممة H، عامل المتممة I (٥١-٥٥)
- جزيئات التصاق الخلايا Fibulin نمط ٥ و٦ في المطرق خارج الخلوي (Fibulin نمط ٥ (٥٦) ونمط ٦ (٥٧،٥٨)
- مستقبلات Toll-like نمط ٣ و٤ في المناعة الفطرية (٥٩-٦٣)
- إنزيم Serine protease HTRA1 المرتبط باستقلاب الدروزن (٦٤،٦٥)
- إصلاح الحمض النووي (جين ERCC6) (٦٦)
- نسخ الحمض النووي (جين RAX2) (٦٧)
- بروتين ABCA4 المرتبط باستقلاب الشحوم (٦٨-٧١)
- جينات أخرى (LOC387715)، جين افتراضي (٧٢،٧٣)

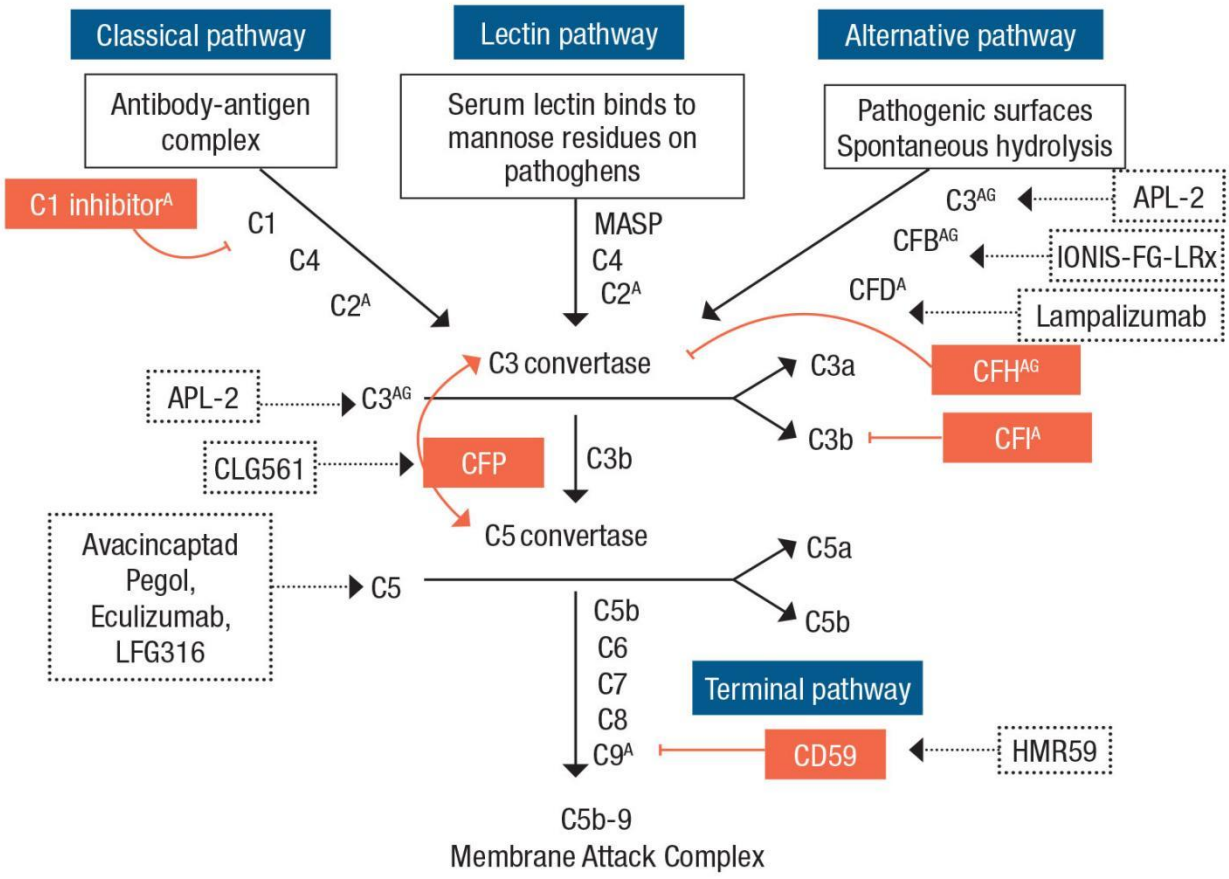


الشكل (٦) الآلية الإمراضية في ال AMD (٤٥)

٥-٢- نظام المتممة The Complement System

نظام المتممة هو مسار ثلاثي الفروع three-pronged pathway يشارك في المناعة الطبيعية والمكتسبة. يتكون من حوالي ٣٠ بروتينًا، بعض منها مستقبلات على سطح الخلايا، بينما يمتلك البعض الآخر نشاطًا تحفيزيًا. تشمل الفروع الثلاثة لمسار المتممة المسار الكلاسيكي classical، والمسار البديل alternative، ومسار الليكتين lectin. يعتمد المسار الكلاسيكي على التنشيط بواسطة معقد الضد-المستضد antigen-antibody complexes، بينما يعتمد مسار الليكتين على بقايا الكربوهيدرات، ويعتمد المسار البديل على التنشيط التلقائي. قد يزداد نشاط المتممة استجابةً للمستضدات السطحية على الجراثيم. قد تؤدي مكونات السجائر أيضًا إلى تحفيز هذا النشاط. يؤدي تنشيط نظام المتممة إلى أذية الخلايا الذي يعد مركزيًا في ال AMD الجافة والرطبة، ويدعم ذلك وجود العديد من بروتينات نظام المتممة داخل الدروزن في المرضى الذين يعانون من

AMD.يتم تنشيط المسار البديل من خلال عملية تُعرف باسم "التنشيط العفوي". في الظروف العادية تمنع البروتينات المعبر عنها على خلايا الجسم هذه العملية، مما يمنع أذية الخلايا. يحدث فقدان هذا التثبيط عندما تزداد العوامل المحفزة للمتممة محليًا أو جهازياً، أو عندما تنخفض مثبطات المتممة ومن أهم هذه المثبطات هو العامل H.(٧٤) لذلك هناك حاجة إلى التحكم المستمر في المسار البديل لتجنب تدمير الأنسجة الذاتية. في AMDيُعتقد أن ضمور الظهارة الصباغية الشبكية مع وجود الحطام الخلوي يحفز تنشيط الجهاز المناعي في معقد RPE–المشيمية–غشاء بروك.(٧٥) بعد ذلك يؤدي تفعيل المتممة لتنشيط معقد الهجوم الغشائي membrane attack complex مما يؤدي لأذية أنسجة الشبكية. تسبب هذه الأذية حدوث الضمور الجغرافي وتكوين غشاء الأوعية الدموية المشيمية. في عام ٢٠٠٥ أفادت أربع دراسات بشكل مستقل أن تعدد الأشكال في موضع الحمض الأميني ٤٠٢ من عامل المتممة H مرتبط بـAMD. (٧٦–٧٩) يُعتبر العامل H المثبط الرئيسي للمسار البديل لنظام المتممة.(٨٠)



الشكل (٧) علاقة سبيل المتممة مع ال AMD (٨٠)

سادساً: التشخيص Diagnosis

٦-١- التاريخ الطبي History

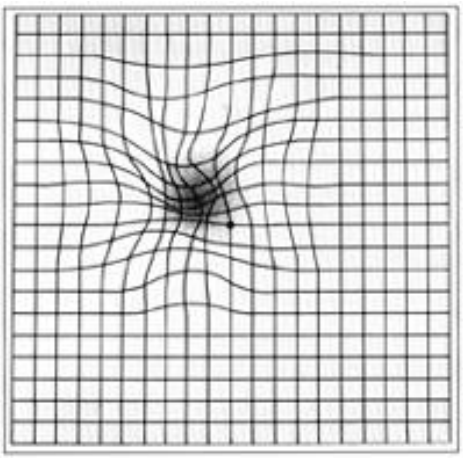
قد لا يكون هناك انخفاض في حدة البصر المركزية فيAMD ، خاصة في المراحل المبكرة، وهو ليس مؤشرًا موثوقًا لشدة المرض. في الواقع قد يرتبط AMD المتقدم بحدة بصر جيدة. قد تكون التغيرات في AMD النتحي مرتبطة بانخفاض حاد إلى شبه حاد في الرؤية، أو حدوث تشوه مرئيات metamorphopsia

٦-٢- الفحص Examination

يجب إجراء الفحوصات الدورية لقعر العين عند مرضى ال AMD لتمييز تطوره للنمط الوعائي قبل ظهور الأعراض.

يجب إجراء الفحص بشبكة أمسلر Amsler grid بشكل دوري لتحديد التغيرات الجديدة في AMD

يعتبر جهاز قياس الفروق البصرية المفضل Preferential Hyperacuity Perimeter (PreView PHP, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA/ ForeseeHome) مفيدًا لتحديد التغيرات الجديدة في AMD الوعائي حيث يحدد العتمات وتموج الأشكال. (٨١)



الشكل (٨) شبكة أمسلر (٨١)



الشكل (٩) جهاز Preferential Hyperacuity Perimeter (٨١)

٦-٣- العلامات Signs

- الدروزن Drusen
- الضمور الجغرافي Geographic atrophy
- التليف تحت الشبكي Subretinal fibrosis
- التغييرات في الظهارة الصباغية الشبكية RPE changes
- السوائل تحت الشبكية أو النزف Subretinal fluid or hemorrhage



الشكل (١٠) الدروزن (٨١)



الشكل (١١) الضمور الجغرافي (٨١)

٦-٤- الأعراض Symptoms

- انخفاض حدة البصر، سواء بشكل تدريجي أو مفاجئ، حيث يشكل AMD الجاف ٨٥-٩٠% من حالات AMD، وعادةً لا يسبب فقدانًا شديدًا للرؤية. ويشكل AMD الرطب ١٠-١٥% من حالات AMD وهو السبب الرئيسي لفقدان الرؤية الشديد.

- العتمات
- تشوه المرئيات metamorphopsia
- صغر الأجسام micropsia (٨١)

٦-٥- التشخيص السريري Clinical Diagnosis:

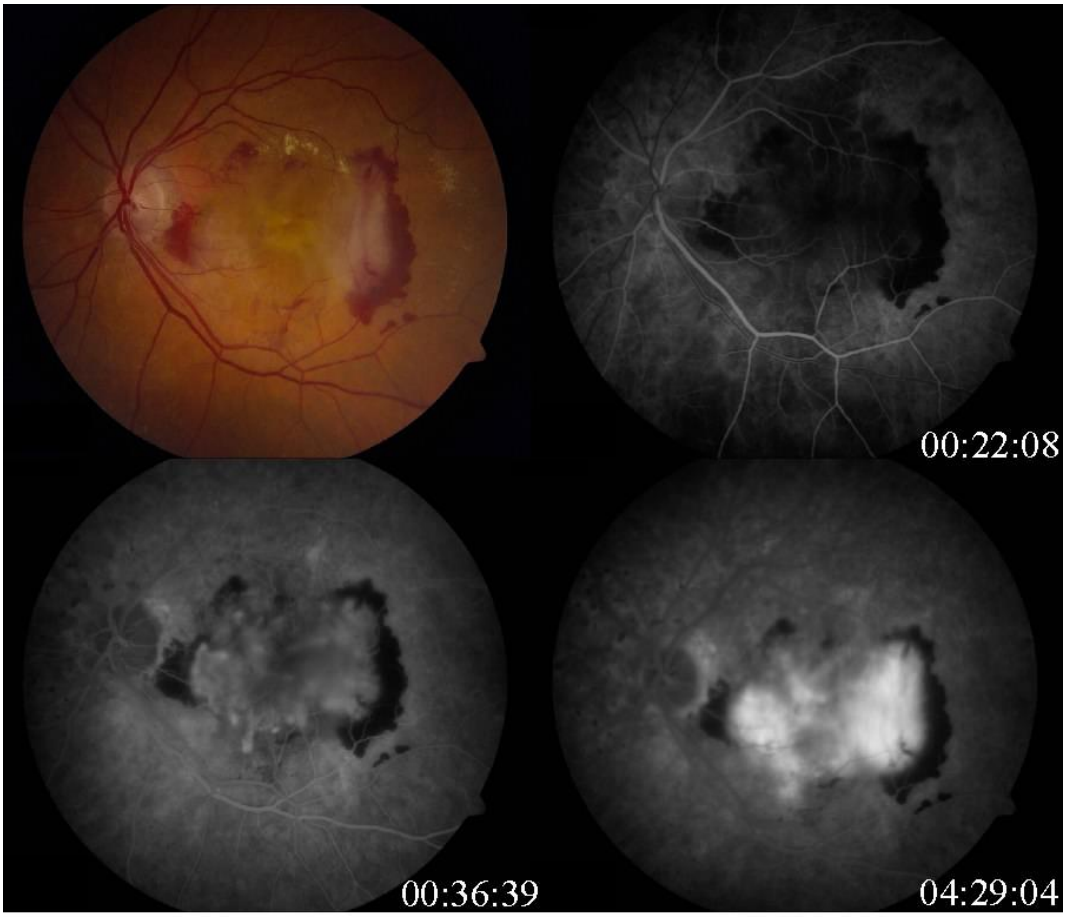
تعتبر العلامات المميزة في AMD غير النتحي هي الدروزن، والتغييرات الظهارية الصباغية الشبكية(RPE)، والضمور الجغرافي. في حالات AMD المتقدمة، قد تتلاشى الدروزن أو تُمتص في مناطق الضمور الجغرافي. قد تظهر مناطق كبيرة من الضمور الجغرافي أوعية مشيمية عميقة بارزة مع ضمور في الشعيرات المشيمية.

تصوير قعر العين بالفلوريسئين FFA Fundus Fluorescein Angiography:

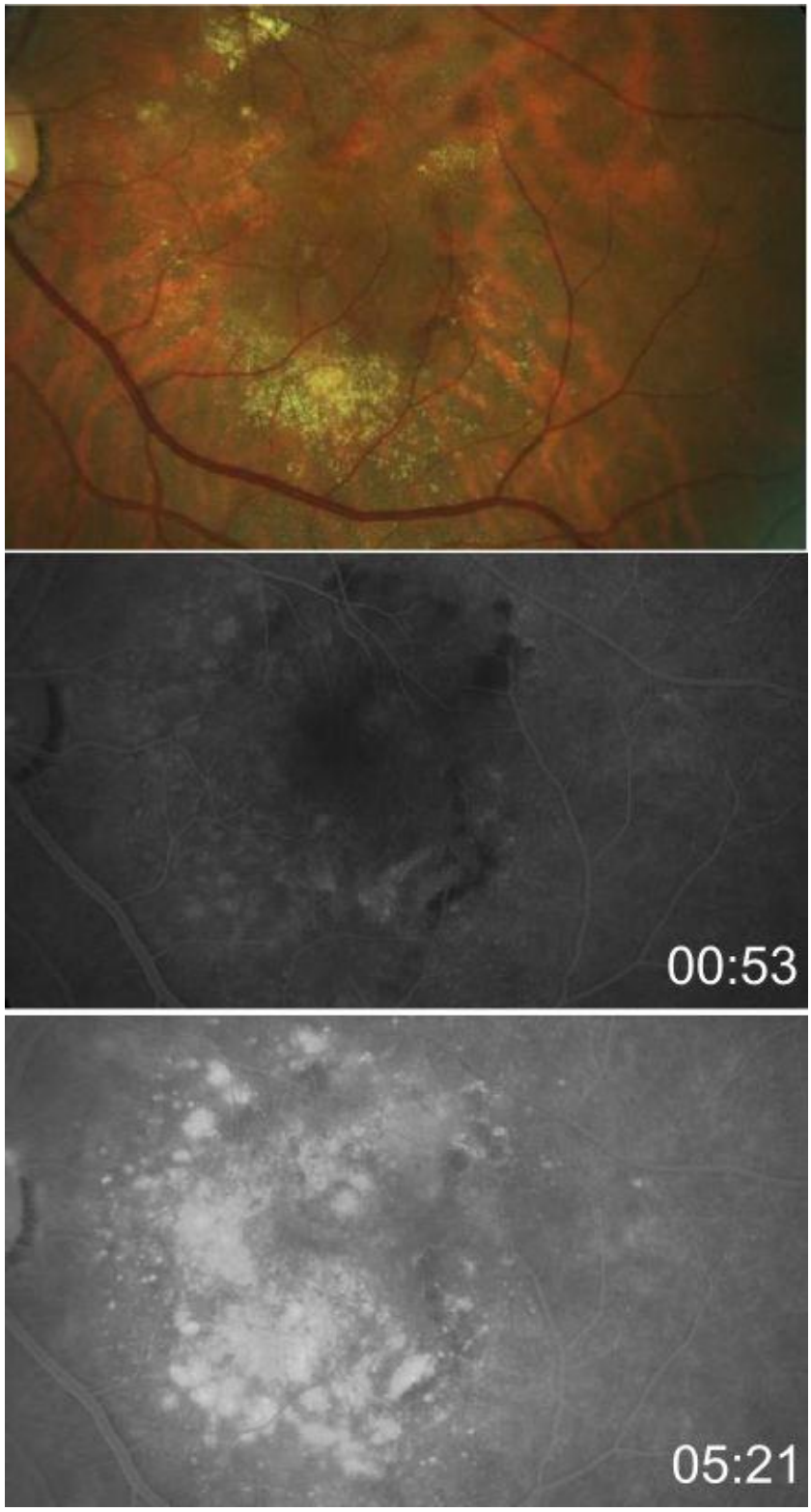
يعتبر تصوير قعر العين بالفلوريسئين والتصوير المقطعي البصري مفيدين في تقييم وجود AMD النتحي. يتم إجراء تصوير قعر العين بالفلوريسئين عندما يكون هناك اشتباه في تكوين غشاء وعائي مشيمي (CNVM). يمكن تقسيم التبدلات المرضية المرتبطة بـ AMD في تصوير قعر العين بالفلوريسئين إلى تغييرات عالية التألق وتغييرات منخفضة التألق. التغييرات في AMD منخفضة التألق قليلة، وتشمل النزف، والشحم، وزيادة صباغ الخلايا. أما أسباب الآفات عالية التألق فهي أكثر، وتشمل الدروزن، ضمور الـ RPE (عيوب النقل transmission defects)، الأغشية الوعائية المشيمية، الانفصالات المصلية للظهارة الصباغية، والتليف أو الندبات تحت الشبكية (عيوب التصبغ staining defects).(٨٢) يمكن أن تظهر الأغشية الوعائية المشيمية بشكل مختلف على التصوير الوعائي. هناك تصنيفين رئيسيين هما "الكلاسيكي classic" و "الخفي occult". تساعد ميزات التصوير الوعائي بالفلوريسئين في تمييز تكوين الأوعية الدموية المشيمية الكلاسيكية وتكوين الأوعية الدموية المشيمية الخفية. يُعتقد أن "الآفات الكلاسيكية" تخترق الظهارة الصباغية الشبكية، وبالتالي تكون موجودة أمام الـRPE ، و"الآفات الخفية" تكون تحت الـ RPE. (٨٣) ترتبط الأغشية الكلاسيكية بمنطقة عالية التألق مبكرة محددة جيدًا، والتي تزداد في الكثافة والانتشار بعد حدود المرحلة المبكرة بحلول المرحلة المتوسطة إلى المتأخرة. تشمل الأغشية الخفية:

١. **انفصال الظهارة الصباغية الوعائي الليفي** Fibrovascular pigment epithelial (FVPED) detachment بعد ١-٢ دقيقة، يظهر ارتفاع غير منتظم للـ RPE مع زيادة التألق بشكل حبيبي. مع مرور الوقت قد تظهر الحدود تسريبًا. قد تكون حافة انفصال الظهارة الصباغية الوعائي الليفي واضحة حوالي ١-٢ دقيقة من FFA ، أو قد يكون من الصعب تحديد الحافة في بعض الحالات.

٢. **التسرب المتأخر من مصدر غير محدد** Late leakage of an undetermined source: في المرحلة المبكرة أو المتوسطة لا توجد منطقة محددة جيدًا من التألق العالي كما هو الحال مع CNVM الكلاسيكي أو FVPED.يكون التسرب عادةً عميقًا أو عند الـRPE ، وفي وقت لاحق يرتبط بمظهر منقط وتجمع الصباغ في الحيز تحت الشبكي.



الشكل (١٢) CNV الكلاسيكية (٨٣)

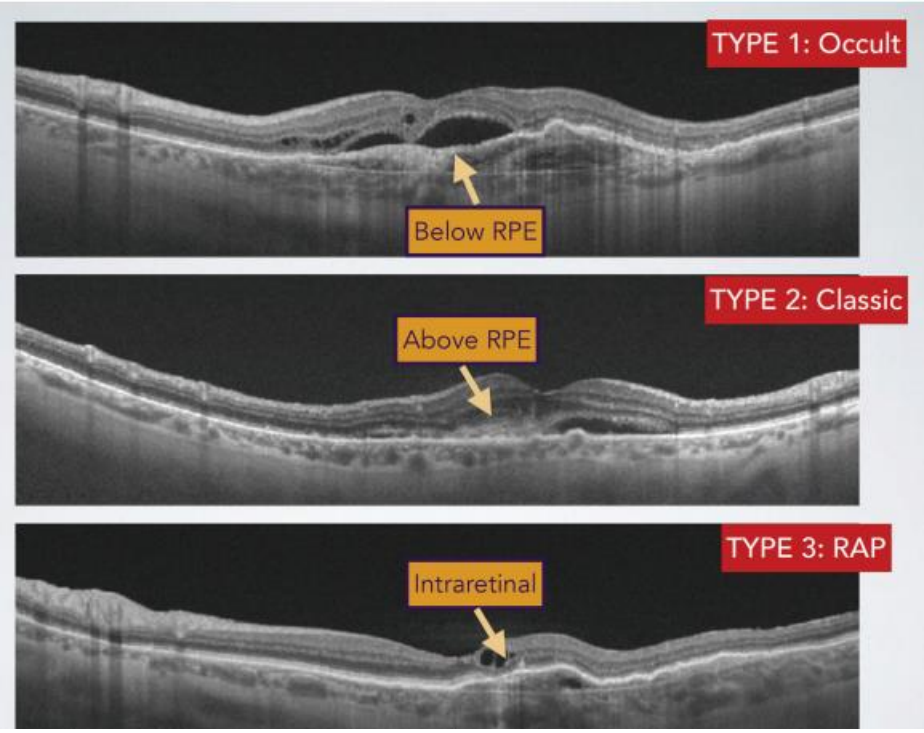


الشكل (١٣) CNV الخفية (٨٣)

التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT):

يقدم التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) طريقة غير تداخلية وعالية الدقة لتصوير طبقات الشبكية، ويستخدم التداخل منخفض التماسك low–coherence interferometry.(٨٤) أصبح OCT لا غنى عنه في تقييم المرضى الذين يعانون من AMD. يساعد التصوير في تقييم الأغشية الوعائية، بالإضافة إلى مراقبة استجابة العلاج، يوجد ٣ أنماط لل CNV في التصوير المقطعي التوافقي البصري:

- **CNV من النوع ١:** تحت الـRPE ، عادةً ما يرتبط بال CNV الخفي على FFA
- **CNV من النوع ٢:** تحت الشبكية (سطحي بالنسبة للـRPE) ، وعادةً ما يتوافق مع ال CNV الكلاسيكي على FFA
- **CNV من النوع ٣:** تكاثر الأوعية الدموية الشبكية retinal angiomatous proliferation (RAP)



الشكل (١٤) أنماط ال CNV بالتصوير المقطعي التوافقي (٨٤)

٦-٦- الفحوصات المخبرية Laboratory tests

لا توجد اختبارات دم روتينية متاحة لتشخيص AMD، وعلى الرغم من أن ارتفاع المشعرات الالتهابية (مثل البروتين الارتكاسي CRP C) قد ارتبط بزيادة خطر تطوير AMD المتقدم، إلا أن هذه الاختبارات لا تُستخدم بشكل روتيني.

٦-٧- التشخيص التفريقي

يختلف التشخيص التفريقي لضمور البقعة المرتبط بالعمر بشكل كبير اعتمادًا على ما إذا كان هناك تكوين أوعية دموية مشيمية (CNV) أم لا، لذا من المفيد تنظيم التشخيص التفريقي إلى ضمور البقعة المرتبط بالعمر غير النتحي وضمور البقعة المرتبط بالعمر النتحي

ضمور البقعة المرتبط بالعمر النتحي:

يشمل التشخيص التفريقي لضمور البقعة المرتبط بالعمر الوعائي تكوين الأوعية الدموية المشيمية الناتجة عن حالات أخرى غير AMD ، مثل متلازمة الهيستوبلازما العينية ocular histoplasmosis syndrome، الحسر المرضي، تمزق المشيمية chroidal rupture، الخطوط الوعائية angioid streaks، أو الأسباب مجهولة السبب.(٨١) قد ينتج اعتلال الأوعية الدموية المشيمية المتعددة (polypoidal choroidal vasculopathy) عن PEDs نزفية يمكن أن تشبه تلك الموجودة في AMD ، ولكن غياب الدروزن، والموقع المحيطي غالبًا لهذه الآفات، ونتائج حدة البصر الأفضل لاعتلال الأوعية الدموية المتعددة تساعد في تمييزها عن AMD. (٨٥) قد تخفي الأورام المشيمية التي تُغطى بنزف تحت شبكي أو تغييرات في الـ RPE أيضًا أعراض AMD النتحي، ولكن يمكن أن تساعد الإصابة الأحادية والموجات فوق الصوتية في تمييز الورم عن AMD. (٨١) يعتبر اعتلال الشبكية المركزي المصلي Central serous retinopathy (CSR) مهمًا بشكل خاص في التشخيص التفريقي لـ CNV الخفي.

	Typical AMD	PCV
Manifestations and phenotypic pattern	Grayish membrane, tendency to grow through RPE	Reddish mass, nodular elevation at sub-RPE level
	Solitary; tendency at central macula	Multiple centers; vascular lesion at paramacular region
	Other features of AMD, such as drusen in fellow eye	Commonly no drusen in fellow eye
Demographic	Patients older	Patients younger
Natural course	More aggressive in growth; rapid drop in vision	Slow growing; waxes and wanes; can last for months to years
	Vascular fragility causing massive bleeding is occasionally possible	Vascular fragility causing massive bleeding is very likely
	End stage: fibrotic scarring is likely	End stage: atrophic maculopathy; massive scarring is unlikely (unless with secondary CNV)
Fluorescein angiography	Angiographic leakage into subretinal and retinal	Angiographic leakage usually localized

الشكل (١٥) مقارنة ال PCV مع ال AMD (٨١)

ضمور البقعة المرتبط بالعمر غير النتحي:

يشمل التشخيص التفريقي لضمور البقعة المرتبط بالعمر غير الوعائي تغييرات في الظهارة الصباغية الشبكية ثانوية لاعتلال الشبكية المشيمية المصلي المركزي (CSR)، الحثل النمطي pattern dystrophy، الدروزن القشرية cuticular drusen، وسُمّية الأدوية (مثل سمية الكلوروكين chloroquine). تتداخل هذه الحالات مع التغيرات المرضية المختلفة الملاحظة في AMD الجاف، ولكنها تحدث إما في الأعمار الأصغر، أو تفتقر إلى ميزات AMD الرئيسية، مثل الدروزن. على سبيل المثال، قد يظهر CSR مع عدة PED مصلية وتغييرات في الـRPE ، ولكن بدون دروزن. عادةً ما يؤثر الحثل النمطي على المرضى الأصغر سنًا مقارنةً بـ AMD، وله نمط تصوير قعر العين بالفلوريسئين مميز، مع حجب مبكر للفلوريسئين مع فرط تألق محيطي، وتلوين staining متأخر للمادة vitelliform.

سابعاً: الوقاية Prevention

يجب معالجة عوامل الخطر القابلة للتعديل مثل الإقلاع عن التدخين، وتقليل مؤشر كتلة الجسم body mass index، وعلاج ارتفاع ضغط الدم لدى المرضى المعرضين لخطر الإصابة بـ AMD أو الذين يعانون من مراحل مختلفة من المرض.(٢١) استنادًا إلى دراسات مقطعية قائمة على السكان، فإن انتشار AMD في

المدخنين السابقين أقل من المدخنين، مما يشير إلى فائدة محتملة للإقلاع عن التدخين في تقليل عبء مرض AMDعلى المجتمع.(٢٨) لم تسفر الدراسات حول التأثير المفيد لمضادات الأكسدة الغذائية وأحماض أوميغا ٣ الدهنية في الوقاية من AMD عن نتائج كافية.(٨٦،٨٧)

ثامناً: العلاج Management

٨-١- مقدمة:

تعتبر المراقبة مع تعديل عوامل الخطر والتكملة الغذائية هي الأساس في علاج AMD غير النتحي. ومع ذلك تُجرى حاليًا دراسات لتقييم تثبيط مسار المتممة لعلاج الضمور الجغرافي في المرضى الذين يعانون من AMDغير النتحي، على الرغم من عدم وجود طريقة علاج معتمدة حاليًا من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) لعلاج الضمور الجغرافي. يتم علاج AMD النتحي من خلال فحوصات متقاربة أكثر وحقن داخل الزجاجي لعوامل مضادة لـ VEGF أو علاجات بالليزر. يجب على المرضى الذين يعانون من مرض متقدم في كلا العينين الخضوع للتقييم وإعادة التأهيل باستخدام وسائل الرؤية المنخفضة. (٨٨)

٨-٢- المكملات الغذائية بمضادات الأكسدة والمعادن Antioxidant and mineral supplementation

أظهرت الدراسات أن إعطاء مضادات الأكسدة والمعادن يمكن أن تقلل من خطر ترقي AMD.(٨٩) الكميات اليومية من مضادات الأكسدة والزنك في تركيبة AREDS هي كما يلي(٢١،٩٠)

- 500 ملغ من فيتامين C
- 400 وحدة دولية من فيتامين E
- 15 ملغ من البيتا كاروتين (ما يعادل ٢٥,٠٠٠ وحدة دولية من فيتامين A)
- 80 ملغ من الزنك كأكسيد الزنك
- 2 ملغ من النحاس كأكسيد النحاس

نظرًا لأن الجرعات العالية من الزنك يمكن أن تؤدي إلى فقر الدم الناتج عن نقص النحاس من خلال تثبيط امتصاص النحاس على مستوى الخلايا المعوية، تم إضافة النحاس إلى تركيبة AREDS. (٢١) يجب تحذير المدخنين من الخطر المحتمل الصغير للإصابة بسرطان الرئة مع الجرعات العالية من البيتا كاروتين في تركيبةAREDS. تعتبر المتممات التي لا تحتوي على البيتا كاروتين أكثر ملاءمة لهذه المجموعة من المرضى.(٨٨)

استنادًا إلى البيانات التي تشير إلى أن زيادة تناول اللوتين lutein + زياكسانثين zeaxanthin، وأحماض أوميغا−٣ الدهنية طويلة السلسلة (حمض الدوكوساهيكسانويك + [DHA] حمض الإيكوسابنتاينويك [EPA])قد تقلل من خطر تطوير AMD المتقدم، تم بدء دراسة AREDS2، وهي تجربة عشوائية مزدوجة التعمية. تم تصميم AREDS2 لاختبار ما إذا كان إضافة اللوتين + زياكسانثين، DHA + EPA، أو اللوتين + زياكسانثين +DHA + EPA إلى تركيبة AREDS ستقلل بشكل أكبر من خطر التقدم إلى AMD المتقدم. كان هدف آخر من AREDS هو اختبار تأثيرات إزالة البيتا كاروتين وتقليل جرعة الزنك من تركيبة AREDS. التعديلات التالية في AREDS2 هي:

- 10 ملغ لوتين lutein و ٢ ملغ زياكسانثين zeaxanthin
- 350 ملغ DHA و ٦٥٠ ملغ EPA
- عدم إعطاء بيتا كاروتين
- 25 ملغ زنك كأكسيد الزنك

في دراسةAREDS2 ، لم يكن لليوتين/زياكسانثين أو DHA/EPA تأثير إضافي على خطر الإصابة بـ AMDالمتقدم. أظهر المشاركون في الدراسة الذين تناولوا تركيبة AREDS التي تحتوي على اليوتين/زياكسانثين وبدون بيتا كاروتين انخفاضًا طفيفًا في خطر الإصابة بـ AMD المتقدم، مقارنةً بأولئك الذين تناولوا تركيبة AREDSمع بيتا كاروتين وبدون لوتين/زياكسانثين. من المهم أن نلاحظ أن المدخنين السابقين الذين تناولوا

تركيبة AREDS مع بيتا كاروتين كان لديهم معدل أعلى من الإصابة بسرطان الرئة. لم تؤدِ جرعات أكسيد الزنك المنخفضة (٢٥ ملغ) إلى زيادة في خطر الإصابة بـ AMD المتقدم. تحل التركيبات الأحدث محل البيتا كاروتين باليوتين/زياكسانثين، ولكنها تحافظ على نفس جرعة الزنك أكسيد.(٩٠)

- 500 ملغ من فيتامينC
- 400 وحدة دولية من فيتامينE
- 80 ملغ من الزنك كأكسيد الزنك
- 2 ملغ من النحاس كأكسيد النحاس
- 10ملغ لوتين و٢ ملغ زياكسانثين
- بدون بيتا كاروتين

٨-٣- مثبطات عامل المتممة Complement Factor Inhibitors

تم تقييم بيغسيتاكوبلان pegcetacoplan وهو مثبط عامل المتممة ٣ لعلاج الضمور الجغرافي في التجارب السريرية DERBY و OAKS. (٩١) في تجربة DERBY أدت الجرعات الشهرية من بيغسيتاكوبلان إلى انخفاض بنسبة ٣٦% في نمو الآفات، بينما أدت الجرعات كل شهرين إلى انخفاض بنسبة ٢٩% في نمو الآفات بعد ٢٤ شهرًا. أظهرت تجربة OAKS انخفاضًا بنسبة ٢٤% في نمو الضمور الجغرافي مع الجرعات الشهرية، وانخفاضًا بنسبة ٢٥% في نمو الآفات مع الجرعات كل شهرين. لم تُلاحظ اختلافات ذات دلالة سريرية في النتائج الوظيفية (٩١).

فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية في تجارب DERBY وOAKS، كان لدى الجرعة الشهرية من بيغسيتاكوبلان معدل ١٢% من تكوين الأوعية الدموية المشيمية (CNV) ، و٣,٨% خطر الالتهاب داخل العين، و١,٧% معدل اعتلال العصب البصري الإقفاري، بينما كان لدى الجرعة كل شهرين معدل ٧% منCNV ، و٢,١% من خطر الالتهاب داخل العين، و٠,٢% من اعتلال العصب البصري، مقارنةً بخطر ٣% منCNV ،

و٠,٢% من خطر الالتهاب داخل العين، و٠% من اعتلال العصب البصري في مجموعة الغفل. تم اعتماد البيغسيتاكوبلان لعلاج الضمور الجغرافي من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) في ١٧ فبراير ٢٠٢٣. (٩١)

تم تقييم أفاسينكابتاد بيغول وهو مثبط عامل المتممة ٥ لعلاج الضمور الجغرافي في التجارب السريرية GATHER1 و GATHER2.(٩٣،٩٤) قامت GATHER1 بتقييم جرعات متعددة من الأفاسينكابتاد، حيث قارنت بالجزء الأول بين ١ و٢ ملغ شهريًا والغفل، بينما قارن الجزء الثاني ٢ و٤ ملغ شهريًا مقابل الغفل.(٩٢) قامت GATHER2 بتقييم ٢ ملغ من الأفاسينكابتاد شهريًا مقابل الغفل.(٩٣) من الجدير بالذكر أن معايير الدخول تتطلب وجود ضمور جغرافي لا يصيب النقرة، وبالتالي لم يكن لدى هؤلاء المرضى ضمور بالنقرة على عكس تجارب OAKS و DERBY. في ١٢ شهرًا أظهرت GATHER1 انخفاضًا بنسبة ٣٥% في نمو الضمور الجغرافي، بينما أظهرت GATHER2 انخفاضًا بنسبة ١٧,٧% في نمو الضمور الجغرافي. لم تُلاحظ تأثيرات ذات دلالة إحصائية في أفضل حدة إبصار مصححة (BCVA) بين المجموعات المعالجة ومجموعة الغفل. كان لدى جرعة ٢ ملغ من الأفاسينكابتاد في GATHER1 خطر ٩% من CNV ، و١,٥% من الاتهاب داخل العين، وعدم وجود حالات من اعتلال العصب البصري مقارنةً بخطر ٢,٧% من CNV في مجموعة الغفل. فيGATHER2 كان هناك خطر ٦,٧% من CNV مقابل ٤,١% في مجموعة الغفل، وعدم وجود حالات من الاتهاب داخل العين أو اعتلال العصب البصري. تم اعتماد الأفاسينكابتاد بيغول لعلاج الضمور الجغرافي من قبل FDA في ٦ أغسطس ٢٠٢٣. (٩٢،٩٣)

Candidates targeting the complement cascade to treat geographic atrophy

Target	Candidate	Mechanism	Phase	Clinicaltrials.gov identifier	Trial name	Effect on GA Growth
CFB	IONIS-FB-LRx	Atisense oligo-nucleotide	II	NCT03815825	GOLDEN	Ongoing
CFD	Lampalizumab	Monoclonal antibody	II	NCT02288559		Unpublished
			II	NCT01229215	MAHALO	20-percent reduc-tion at 18 months
			III	NCT02247479	CHROMA	No reduction
			III	NCT02247531	SPECTRI	No reduction
CFP	CLG561	mAb	II	NCT02515942		Unpublished
C3	APL-2	Compstatin	II	NCT02503332	FILLY	29-percent reduc-tion at 12 months
			III	NCT03525600	OAKS	Ongoing
			III	NCT03525613	DERBY	Ongoing
C5	LFG316	mAb	II	NCT01527500		No reduction
	Eculizimab	mAb	II	NCT00935883	COMPLETE	No reduction
	Avacincaptad pegol	Aptamer	II/III	NCT02686658	GATHER1	28-precent reduc-tion at 12 months
			III	NCT04435366	GATHER2	Ongoing
CD59	HMR59	Adeno-associ-ated virus	II	NCT04358471		Ongoing

الشكل (١٦) أدوية سبيل المتممة في ال AMD (٩٣)

٨-٤- التخثير الضوئي للشبكية Macular Photocoagulation

تم إجراء دراسات لتقييم فعالية التخثير الضوئي بالليزر في الحد من الأضرار التي تسببها الآفات الوعائية المشيمية. قامت هذه الدراسات بتقييم العلاج بالليزر للأغشية الوعائية خارج النقرة، وحول النقرة، وفي النقرة. (٩٤،٩٥) أظهر المرضى الذين تلقوا تخثيرًا ضوئيًا مباشرًا بالليزر لمواقع خارج النقرة أو حول النقرة نتائج أفضل من أولئك الذين تلقوا العلاج بالليزر للأغشية في النقرة. على الرغم من أنه تم تجنب فقدان الرؤية الشديد، إلا أن التخثير الضوئي بالليزر له استخدام محدود حاليًا بسبب ارتفاع معدلات النكس، وخطر التسبب في فقدان الرؤية (خاصة مع الأغشية في النقرة)، وعدم القدرة على تحسين الرؤية مقارنةً بحدة البصر الأساسية. في عصر

العلاجات المضادة لـVEGF تتناقص استطبابات التخثير الضوئي المباشر. ومع ذلك، يمكن النظر في استخدامه في حالات CNV الصغيرة خارج النقرة.

٨-٥- العلاج الضوئي الديناميكي باستخدام الفيرتيبورفين verteporfin (vPDT) Photodynamic therapy

تم استخدام المواد الحساسة للضوء (مثل الفيرتيبورفين) التي تتجمع في الأغشية الوعائية وتنتج بعد ذلك الأكسجين التفاعلي عند تنشيطها بواسطة ضوء بطول موجي محدد. في عصر العلاجات المضادة لـVEGF تتناقص استطبابات العلاج الضوئي الديناميكي، ومع ذلك يلعب دورًا محددًا في علاج اعتلال الأوعية الدموية المشيمية المتعددة واعتلال الشبكية المشيمية المصلي المركزي. أظهرت تجربة EVEREST أنه بعد ١٢ شهرًا كان العلاج من رانيبيزوماب مع vPDT متفوقًا على العلاج الأحادي برانيبيزوماب في حدة البصر. (٩٦)

٨-٦- العلاجات المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي VEGF

أحدثت تقنيات التصوير المقطعي البصري والعلاج بمضادات عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) ثورة في علاج AMD النتحي. يستخدم Ranibizumab (Lucentis) و Bevacizumab (Avastin) و Aflibercept (Eylea)بشكل شائع في علاج AMD النتحي. كان Pegaptanib (Macugen) هو أول علاج مضاد لـ VEGF يحصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء (FDA) لعلاج AMD في عام ٢٠٠٤.(٩٧)

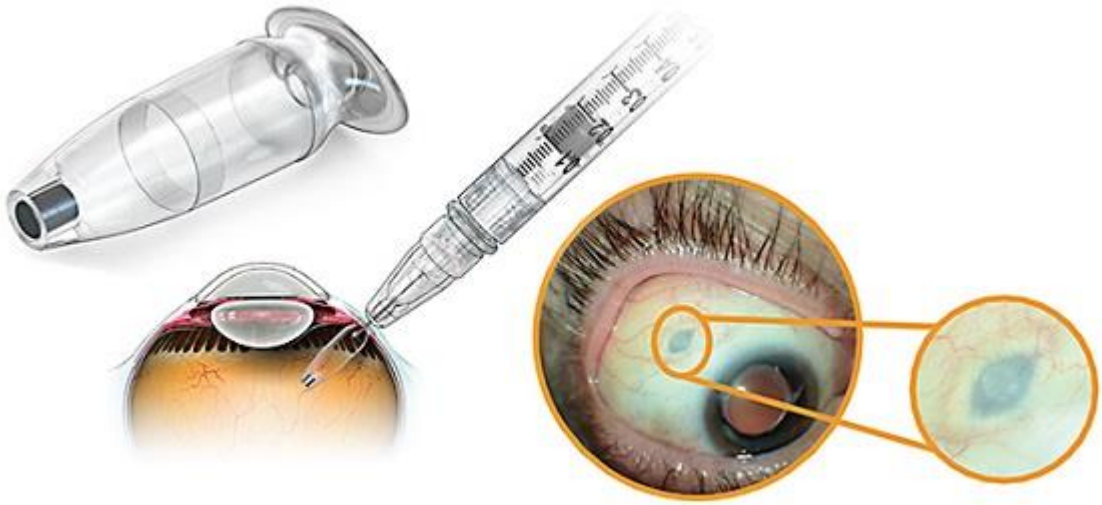
البيغابتانيب هو جزيء صغير من الحمض النووي الريبوزي يتفاعل بشكل محدد مع الشكل المتغير VEGF-165.أحدث عامل مضاد لـ VEGF تم اعتماده هو Brolucizumab (Beovu) وهو جزء من الأجسام المضادة أحادية السلسلة ضدVEGF ، وقد وُجد أنه بنفس فعالية الأفليبرسيبت، حيث تمكن أكثر من نصف المرضى من تمديد فترة الجرعات إلى ٣ أشهر مع البرولوسيزوماب خلال السنة الأولى كما تم توضيحه في تجارب HAWK وHARRIER. (٩٧)

TABLE. Molecular Properties of Anti-VEGF Agents

Agent	Bevacizumab (Avastin, Roche/Genentech)[1]	Ranibizumab (Lucentis, Roche/Genentech)[1]	Aflibercept (Eylea, Regeneron)[1]	Brolucizumab (Novartis)[2]
Format	Full antibody (IgG1)	Monoclonal humanized antibody fragment	VEGF receptor 1/2-Fc fusion protein	Short-chain variable fragment
Molecular structure				
Molecular Weight	149 kDa	48 kDa	115 kDa	26 kDa
Clinical dose for nAMD	1.25 mg (off-label use)	0.5 mg	2 mg	6 mg
Equivalent molar dose[3]	0.8	Reference	1.7 to 2	22

الشكل (١٧) بعض أضداد الVEGF (٩٧)

في محاولة لتمديد فترات الجرعات تم تطوير نظام توصيل جديد من قبل Genentech لتوفير مستويات مستمرة من الرانيبيزوماب. نظام توصيل رانيبيزوماب يسمى Susvimo هو زرعة جراحية فريدة يتم وضعها داخل الزجاجي، وتوفر توصيلًا مستمرًا للرانيبيزوماب. تم اعتماد هذه الزرعة من قبل إدارة الغذاء والدواء في أكتوبر ٢٠٢١، ويمكن إعادة ملء هذا النظام كل ٦ أشهر. أظهرت دراسة Archway عدم تفوق نظام الزرع مقارنةً بحقن الرانيبيزوماب الشهرية. تمكن ٩٨% من المرضى من الانتظار لمدة ٦ أشهر قبل إعادة ملء الزرعة الأولى.(٩٨)



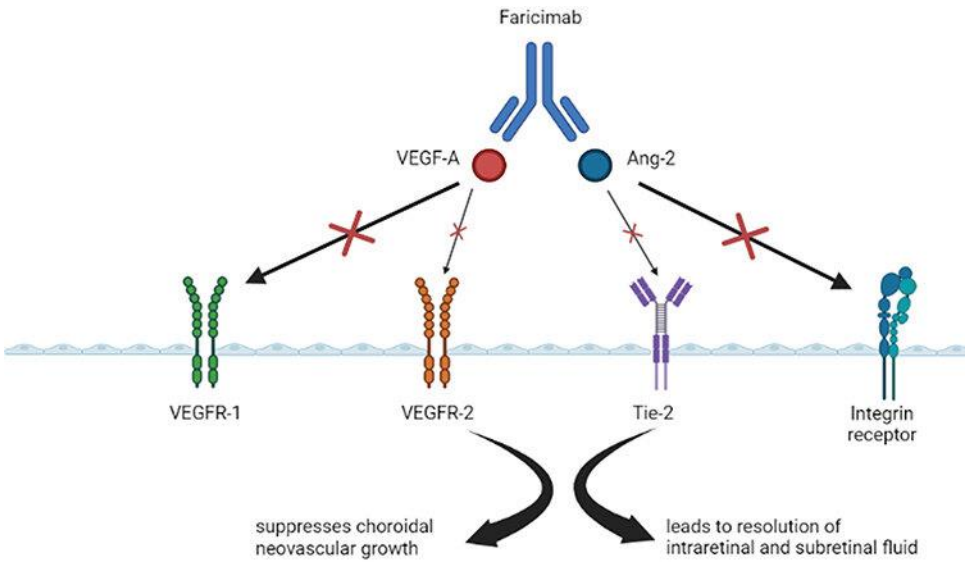
الشكل (١٨) زرعة Susvimo (٩٨)

٨-٧- العلاج الإشعاعي Radiation therapy

تم استخدام العلاج الإشعاعي في حالات AMD الوعائي تحت فرضية أن الإشعاع يمكن أن يثبط التكاثر الخلوي المفرط اللازم لإنشاء الغشاء الوعائي المشيمي. ومع ذلك لم تُظهر الدراسات حول فعالية هذا العلاج فائدة واضحة لهذه الطريقة العلاجية. (٨١)

٨-٨- العلاج المضاد لكل من ال VEGF وال Ang2

تمت الموافقة مؤخرًا على أول علاج بالأجسام المضادة ثنائية التخصص لعلاج AMD الوعائي من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) في ٣١ يناير ٢٠٢٢. Faricimab (Vabysmo) هو جسم مضاد ثنائي التخصص يستهدف كل من VEGF وأنجيوبيوتين-٢. وُجد أن هذا العلاج المزدوج يمكن أن يُعطى بفواصل تصل إلى ٤ أشهر، ولم يكن أقل فعالية من الأفليبرسيبت الذي يُعطى كل شهرين في السنة الأولى. في تجارب TENAYA وLUCERNE تمكنت الغالبية العظمى من المرضى من تلقي العلاج بفواصل ٣ أشهر أو أكثر، مما أظهر فعالية محسنة واستدامة للعلاج مقارنةً بمثبطات VEGF وحدها.(٩٩)



الشكل (١٩) آلية عمل Faricimab (٩٩)

٨-٩- العلاجات الواعدة Emerging Treatments

تُختبر العلاجات التي تستهدف المسارات البيوكيميائية المتورطة في الفيزيولوجيا المرضية لـ AMD بنشاط في التجارب السريرية. (٤٧،١٠٠) تشمل العوامل التي تخضع حاليًا للتقييم ما يلي:

- جزيئات RNA المثبطة الصغيرة
- الأجسام المضادة وحيدة النسيلة
- العلاج الجيني
- الأدوية المضادة للالتهابات
- مضادات الأكسدة
- العلاجات المعتمدة على الخلايا

تُظهر هذه العلاجات الناشئة إمكانيات واعدة في معالجة AMD ، وقد تُحدث ثورة في كيفية علاج هذا المرض في المستقبل. (١٠١)

٨-١٠- الجراحة Surgery

تضمنت الجراحة تحت اللطخة Submacular surgery في حالات AMD أساليب لنقل البقعة، إما من خلال قطع الزجاجي وخزع الشبكية retinotomy أو من خلال قطع الزجاجي وتقليل طول الصلبة والشبكية sclerochroidal foreshortening (الذي يتم تحقيقه خارجيًا)، ومع ذلك لم تحظَ هذه الإجراءات بشعبية واسعة.(٨١) في الحالات التي يحدث فيها نزف تحت شبكي كبير، يمكن إجراء إزاحة هوائية pneumatic displacement مع وضعية الوجه لأسفل وحقن غاز داخل العين. استخدم البعض استئصال الزجاجي، وخزع الشبكية، وحقن منشط البلازمينوجين النسيجي (tPA) في حالات النزف تحت الشبكية الكبير. قامت التجارب المدعومة من المعهد الوطني للعيون (NEI) بتقييم نتائج حدة البصر والمضاعفات الناتجة عن استئصال الأغشية الوعائية المشيمية. في المرضى الذين يعانون من النزف تحت الشبكي المركزي الكبير بسبب تكوين الأوعية الدموية المشيمية لم يكن هناك فرق كبير في أفضل حدة إبصار مصححة بين مجموعة الجراحة ومجموعة المراقبة

في الدراسة. يمكن أن تختلف التداخلات الجراحية من مريض لآخر، ولكن كان الهدف هو إزالة الغشاء الوعائي بالكامل، وأي دم، وأي نسيج ندبي موجود.(١٠٢)

تاسعاً: المضاعفات Complications

٩-١- النزف تحت الشبكي Subretinal hemorrhage

يمكن أن يسبب النزف تحت الشبكي أذية في مستقبلات الضوء حيث يكون الدم على اتصال بمستقبلات الضوء، مما يتطلب علاجًا مبكرًا. قد يكون النزف تحت الشبكي بدرجات متفاوتة من الشدة. يُعتقد عادةً أن النزف تحت الشبكي الضخم مرتبط بالعلاج بمضادات التخثر، وبشكل خاص العلاج بالوارفارين.(٨١)

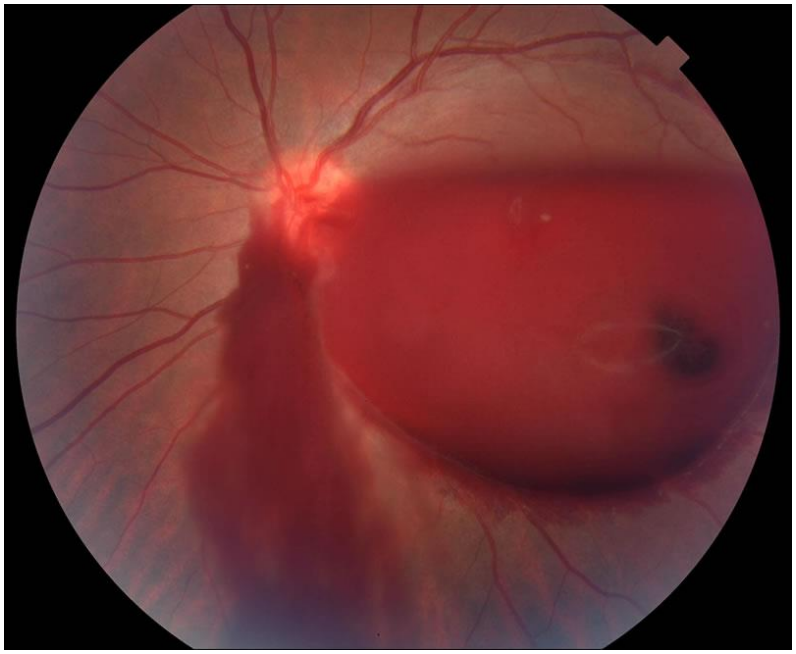


الشكل (٢٠) النزف تحت الشبكي (٨١)

٩-٢- النزف الزجاجي Vitreous hemorrhage

يعتبر النزف الزجاجي الناتج عن AMD الوعائي اختلاطاً نادراً. يُلاحظ فقدان مفاجئ في مجال الرؤية

المحيطية والرؤية المركزية في هذه الحالات، ويجب تمييزها عن الشكاوى المتعلقة بالمجال المركزي التي تُلاحظ عادةً مع AMD. يجب أيضًا أخذ أسباب أخرى في الاعتبار، مثل تمزقات الشبكية الناتجة عن انفصال الزجاجي النزفي، وأمراض الأوعية الشبكية مثل اعتلال الشبكية السكري أو انسدادات الأوردة.(٨١)



الشكل (٢١) النزف الزجاجي (٨١)

٩-٣- الشفع Diplopia

يمكن أن يحدث الشفع نتيجة شد الغشاء الوعائي المشيمي للنقرة dragging the fovea. يشكو هؤلاء المرضى من شفع الرؤية المركزية الثنائية. يُشار إلى هذا المتلازمة باسم متلازمة الشفع الناتجة عن شد اللطخة dragged-fovea diplopia syndrome، وعادةً ما يتم التعامل معها ببعض أشكال الإغلاق الجزئي للعين الواحدة (مثل استخدام شريط).(١٠٣)

٩-٤- فقدان الرؤية Legal blindness

يعتبر فقدان الرؤية المركزية الشديد الذي يؤدي إلى العمى (حدة البصر أقل من ٢٠/٢٠٠) أشيع في حالات AMD الوعائي مقارنةً بـ AMD غير الوعائي. استنادًا إلى بيانات من دراسة Framingham Eye Study (٢٥) ودراسة Hyman (١٠٤) تم مقارنة نسب AMD الوعائي وغير الوعائي في المرضى الذين يعانون من العمى القانوني في عين واحدة بسبب AMD المتقدم.(١٠٨) وُجد أن ٧٩% إلى ٩٠% من حالات العمى القانوني في حالات AMD المتقدمة كانت مرتبطة بالمرض الوعائي وليس غير الوعائي.(١٠٥)

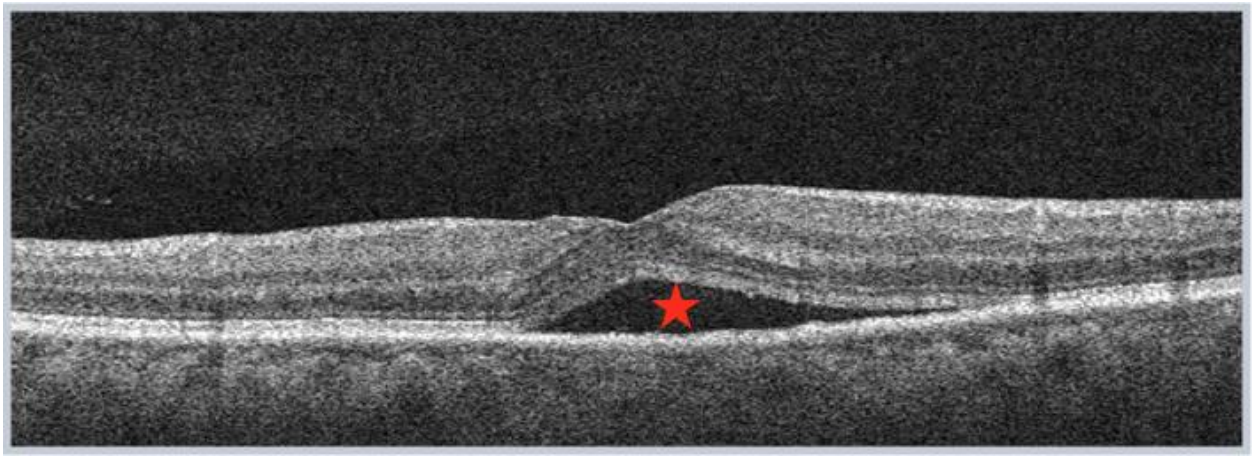
الفصل الثاني

سوائل الشبكية

أولاً: السائل تحت الشبكية (SRF) Subretinal Fluid:

١-١- الخصائص Characteristics

السائل تحت الشبكية SRF هو تراكم للسوائل بين الحدود الخارجية للمستقبلات الضوئية والحدود الداخلية للظهارة الصباغية الشبكية (RPE).(١٠٦) في النمط الفعال من اعتلال البقعة المرتبط بالعمر AMD، يؤثر SRF بشكل منتشر على منطقة البقعة بأكملها، مع هيمنة في القسم السفلي المحيطي، ويظهر في التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT كمساحات غير عكوسة بين حدود الشبكية العصبية والRPE.(١٠٧،١٠٨)



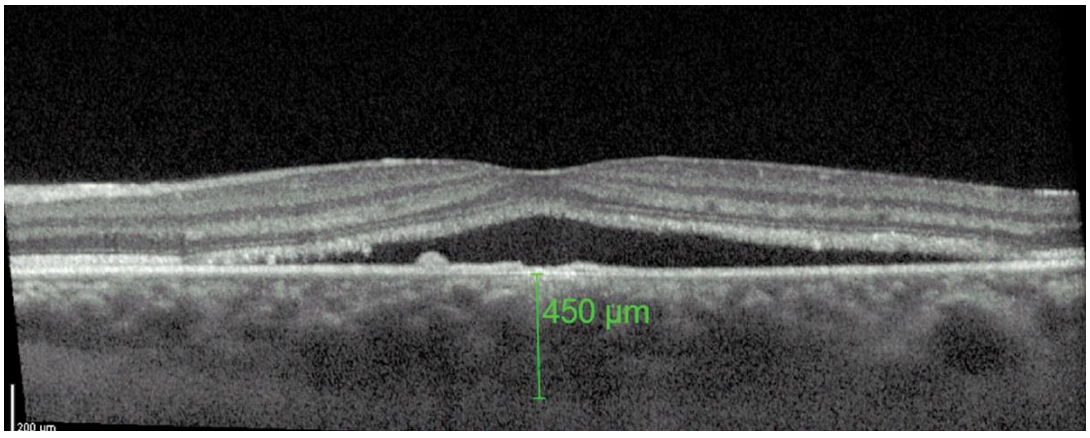
الشكل (٢٢) السائل تحت الشبكية

١-٢- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

هناك تحديان رئيسيان في التشخيص التفريقي لـ SRF في النمط الفعال من AMD. أولاً إمكانية حدوث SRF في AMD في غياب التوعية المستحدثة.(١١١-١٠٩) الثاني هو إمكانية ملاحظة SRF بسبب أمراض تقلد AMD.(١١٢،١١٣) لذلك من المهم التأكد من استخدام تسميات ومعايير تشخيصية متسقة. قد يحدث SRF في غياب التوعية المستحدثة تحت الشبكية في عدة حالات. في العيون التي تعاني من انفصال ظهارة صبغية مصلية (PED)، قد يحدث SRF من أصل غير وعائي فوق PED.(١٠٩،١١٠) قد يصاحب SRF أيضًا الدروزن في غياب التوعية الوعائية، ربما بسبب الضغط الميكانيكي.(١٠٩،١١١) قد تفشل مثل هذه الحالات في الاستجابة للعلاج بمضادات ال VEGF.(١١٠)

يمكن أن تكون هناك حالات مختلفة مرتبطة بـ SRF وتبدو مشابهة لـ nAMD. من بين هذه الحالات يُعتبر اعتلال الشبكية المصلي المركزي CSCR الحالة الأكثر أهمية، مع أكبر خطر في أن يتم الخلط بينها وبين الnAMD. (١١٢) اعتلال الشبكية المصلي المركزي هو حالة جيدة الإنذار تتميز بانفصال شبكي مصلي، مع أو بدون PED مصلي. يرتبط اعتلال الشبكية المصلي المركزي في معظم المرضى بزيادة سماكة المشيمية، حيث تكون المشيمية سميكة (> ٣٩٥ ميكرون)، مصحوبة بتوسع أوعية هالر، وزيادة نفوذيتها.(١١٦-١١٤) يجب أن يثير وجود PED غير المنتظم الشك في وجود التوعية المستحدثة المشيمية.(١١٧،١١٨) غالبًا ما يتم تشخيص التوعية المستحدثة بشكل غير كافٍ في هذه الحالة. في الفئات العمرية الأكبر، قد يكون CSC عامل خطر لتطور ال CNV. وجدت إحدى الدراسات أن CNV حدث في ٤٤,٤% (n=11) من المرضى الذين يعانون من CSCR الذين تتراوح أعمارهم بين ٦٥ و ٩١ عامًا.(١١٢) قد يستجيب المرضى الذين يعانون من CSCR و CNV لعلاج مضادات VEGF مع حل SRF؛ ومع ذلك، فإن العلاج العرضي لـ CNV لا يعالج السبب الجذري لل CSCR. (١١٢)

يمكن أن تكون تصوير الأوعية باستخدام OCT مفيداً للتشخيص ولتسهيل التمييز بين الأمراض الشبكية مثل CSCR و SRF المرتبط بـ nAMD . في حالة CSCR يمكن أن يكشف تصوير الأوعية باستخدام OCT عن مناطق ذات إشارة عالية وتوسع غير طبيعي لأوعية هالر، بالإضافة إلى الكشف عن أنماط تدفق دم غير طبيعية محاطة بزيادة تدفق الدم، مما يدل على نقص تروية مشيمية بؤرية. (١١٩)



الشكل (٢٣) تسمك المشيمية في اعتلال الشبكية المصلي المركزي

٣-١- الإنذار Prognosis

يعد تحديد تأثير السوائل في مختلف أقسام الشبكية على الإنذار أمرًا أساسيًا لتحسين النتائج وتقليل عبء العلاج على المرضى الذين يعانون من التنكس البقعي الفعال (nAMD) [59] كانت عوامل مضادات VEGF لفترة طويلة هي المعيار المتبع في علاج nAMD، ومع ذلك في الدراسات التي أجريت قبل الاستخدام العام لعلاج مضاداتVEGF ، كان المرضى الذين يعانون من nAMD عمومًا يعانون من فقدان بصري كبير مرتبط بـ nAMDفي أول عامين بعد التشخيص.(١٢٠) أظهرت الدراسات الحديثة التي أجريت على المرضى الذين تم علاجهم بعلاج مضادات VEGF تحسنًا كبيرًا في الإنذار. على سبيل المثال تُظهر دراسة SEVEN–UP متعددة المراكز نتائج بصرية جيدة في العديد من المرضى بعد ٧ سنوات من بدء العلاج بعوامل مضادات VEGF. تشير هذه الملاحظات إلى أن العلاج الذي يقلل السوائل الشبكية قد أدى إلى تحسين النتائج البصرية في nAMD(١٢١)

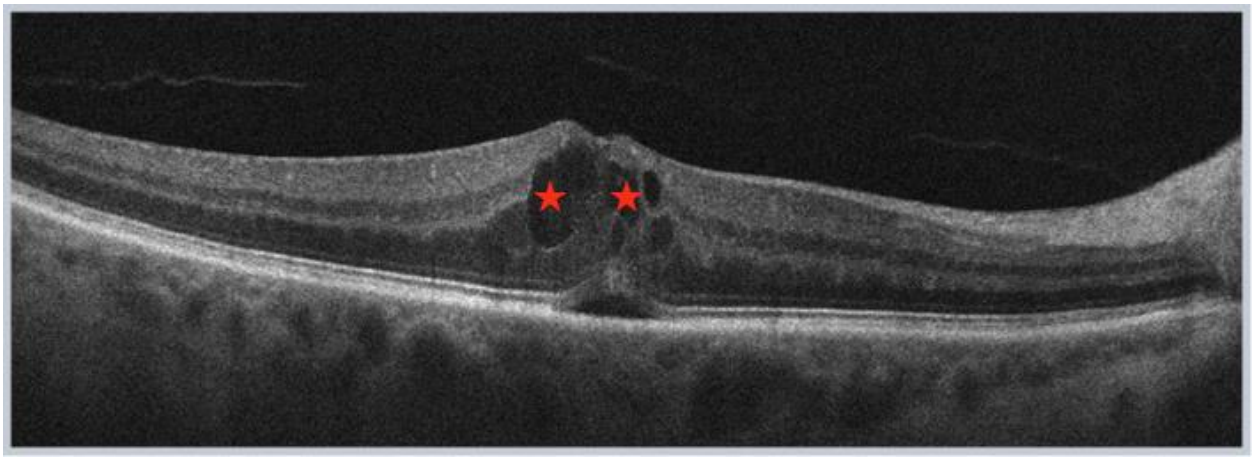
أظهر تحليل تجربة EXCITE على ٣١٩ مريضًا يعانون من nAMD أن العيون التي كانت تعاني من SRFعند خط الأساس حققت نتائج جيدة في حدة الإبصار(VA) بغض النظر عما إذا كان المرضى قد تلقوا علاج مضادات VEGF شهريًا أو بشكل ربع سنوي.(١٢٢) وبالمثل في تحليل تجارب VIEW الذي شمل 1815 مريضًا يعانون من nAMD أظهرت العيون التي كانت تعاني من SRF عند خط الأساس تدهورًا أقل في VA بعد ٩٦ أسبوعًا من علاج مضادات VEGF مقارنةً بتلك التي لا تعاني من SRF [64] في تجربة VIEW 2 تم الإبلاغ عن انخفاض أقل في أفضل حدة إبصار مصححة (BCVA) في العيون التي تعاني من SRF مقارنةً بأنواع السوائل الأخرى بعد ١٢ أسبوعًا من علاج مضادات VEGF. (١٢٣) ومع ذلك وجدت دراسة تحليلية HARBORعلى المرضى الذين يعانون من nAMD الذين يتلقون علاج مضادات VEGF عدم وجود فرق كبير في نتائج VA على مدى فترة ٢٤ شهرًا للعيون ذات سماكات SRF المختلفة. (١٢٤)

أظهرت تجربة HARBOR أن وجود SRF عند خط الأساس كان مرتبطًا بانخفاض خطر الضمور على مدى ٢٤ شهرًا مقارنةً بالعيون التي لا تعاني منSRF ؛ وكان هذا متسقًا مع النتائج من تجارب IVAN. (١٢٥) لذلك يمكن الافتراض أن وجود SRF في العيون التي تعاني من nAMD قد يكون علامة حيوية واقية ضد الضمور والتليف وتقدم فقدان البصر.(١٢٦) بناءً على نتائج دراسة FLUID التي أظهرت أن نتائج BCVA لم تكن أدنى إذا تم بقاء بعض ال SRF مقارنةً بالزوال الكامل،(١٢٧) فإن الأمر يعود إلى تقدير الطبيب المعالج فيما إذا كانت الحاجة إلى الزوال الكامل لل SRF أم لا.

ثانياً: السائل ضمن الشبكية Intraretinal Fluid (IRF):

٢-١- الخصائص Characteristics

يمكن تعريف السائل ضمن الشبكية IRF على أنه تراكم للسوائل داخل الطبقات الداخلية للشبكية، وعادة ما يتركز في مركز النقرة، وغالبًا ما يرتبط بزيادة سماكة الشبكية.(١٠٧) في التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT يتم رؤية IRF كمساحات دائرية، ذات عكوسية منخفضة داخل الشبكية العصبية.(١٠٨)



الشكل (٢٤) السائل ضمن الشبكية

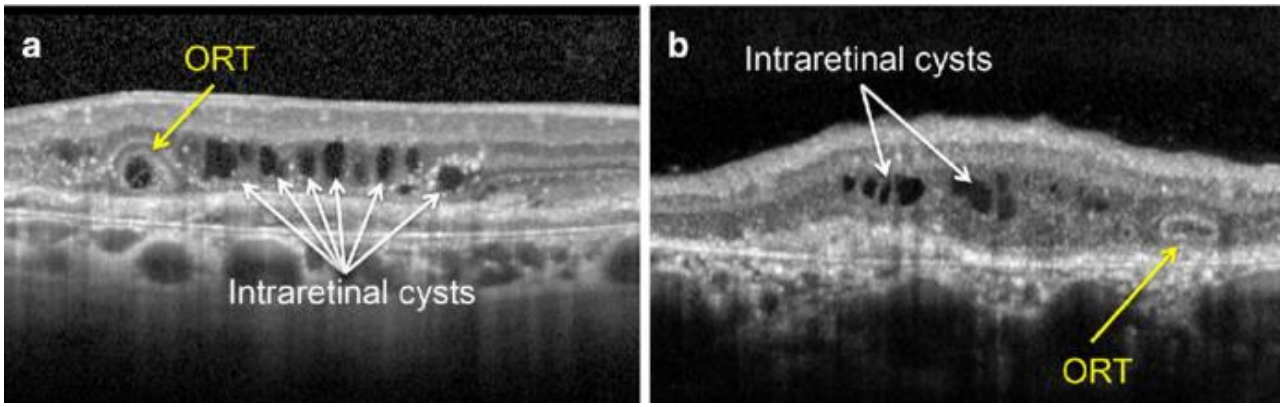
٢-٢- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

يمكن أن تقلد عدة حالات السائل ضمن الشبكية IRF الناتج عن ال AMD. قد يتم التعرف على IRF بشكل خاطئ على أنها كيسات شبكية retinal cysts، أو كيسات كاذبة تحت شبكية subretinal pseudocysts، أو أنابيب شبكية retinal tubulation. في تجربة CATT تم استخدام مصطلح السائل ضمن الشبكية IRF لوصف البنى الكيسية داخل الشبكية ذات العكوسية المنخفضة ولكن لم يتم التمييز بين البنى ذات الحواف العاكسة العالية أو بدونها.(١٢٨) حتى عند أخذ عكوسية الحواف بعين الاعتبار، فإن مظهر IRF في تصوير OCT يشبه بشكل وثيق مظهر الكيسات الشبكية. يمكن تمييزهما بناءً على الاستجابة للعلاج، حيث إن IRFحساسة للعلاج بمضادات VEGF وتزول بسرعة، بينما الكيسات الشبكية لا تتحسن بهذا العلاج.(١٢٩)

أطلق شميت–إيرفورث Schmidt–Erfurth وزملاؤه على كل من IRF والكيسات الشبكية اسم الكيسات داخل الشبكية intraretinal cyst، وقاموا بتقسيمها إلى كيسات نتحية exudative وتنكسية degenerative (١٢٣)

يتم تعريف الكيسات النتحية exudative من خلال زوالها السريع بعد جرعة تحميل أولية من مضادات VEGFداخل الزجاجي، بينما يتم تعريف الكيسات التنكسية من خلال استمرارها رغم العلاج، حيث تسمى أيضاً باسم "الكيسات الكاذبة" (١٢٣،١٣٠) وهي مساحات كيسية تحت شبكية فارغة بصريًا ذات حدود عاكسة عالية، مع وجود حد واحد مقعر أو مستقيم على الأقل. تحدث عند الحدود المباشرة للشبكية العصبية المنفصلة أو داخل الحيز تحت الشبكي، ومن المحتمل أن تكون تغييرات عابرة في الأجزاء الخارجية للمستقبلات الضوئية والRPE. (١٣١،١٣٢) أحد الفروق الرئيسية للكيسات الزائفة هو أنه لا يحدث زيادة في سماكة الشبكية في المنطقة المعنية مقارنةً بالشبكية المجاورة، على عكس IRF أو الكيسات الشبكية.(١٣٣) هذه الكيسات الزائفة ليست مرتبطة بالتوعية الوعائية ولكنها شائعة في الضمور الجغرافي.(١٣٣،١٣٤) يمكن رؤية هذه الكيسات الزائفة في العيون التي تعاني من ندبات ليفية، مما يشير إلى أن هذه التغييرات غير نتحية بطبيعتها وبالتالي لا تتطلب العلاج بمضادات VEGF. (١٣٢)

كما يمكن تمييز IRF عن أنابيب الشبكية الخارجية outer retinal tubulation (ORT)، وهي سمة شائعة في nAMD تتميز بإعادة ترتيب دائري أو أنبوبي للمستقبلات الضوئية بعد إصابة الشبكية. في التصوير بالOCT تشاهد هذه البنى كمساحات دائرية تشبه الكيسات في الطبقة النووية الخارجية، وغالبًا ما تكون عند الحدود بين الشبكية الطبيعية وغير الطبيعية، مع حدود عالية العكوسية يُعتقد أنها مشتقة من الطبقة الإهليلجية ellipsoid layer .(١٢٨،١٣٥) تحدث أنابيب الشبكية في أغلب الأحيان في العيون التي تعاني من مرض CNVمن النوع ٢، حيث قد يكون انكماشها عاملًا مسببًا.(١٣٦) لا تستجيب أنابيب الشبكية للعلاج بمضادات VEGF.(١٣٨)



الشكل (٢٥) الكيسات داخل الشبكية وأنابيب الشبكية الخارجية

٢-٣- الإنذار Prognosis

على عكسSRF ، يرتبط IRF بنتائج بصرية أسوأ وزيادة خطر تطور الضمور والتليف، وكلاهما يساهم في فقدان البصر.(١٢٢،١٢٥) في تجربة CATT للعيون التي تعاني من nAMD والتي تم علاجها بمضادات VEGF، وُجد أن IRF له تأثير أكبر على حدة البصر (VA) مقارنةً بـ SRF أو السوائل تحت RPE في جميع النقاط الزمنية.(١٣٩،١٤٠) كان هذا واضحًا بشكل خاص بالنسبة لـ IRF في مركز النقرة، مما يشير إلى أن موقع السوائل الشبكية قد يكون مهمًا فيما يتعلق بالتأثير طويل الأمد.(١٤٠) في تحليل رجعي لـ ٣٠١ عينًا تعاني من nAMD تم علاجها بعلاج مضادات VEGF على مدى ١٢ شهرًا، كانت الكميات الكبيرة من IRF مرتبطة أيضًا بنتائج VA أسوأ.(١٤١) عكست دراسة VIEW 2 هذه النتائج، حيث أظهرت أيضًا أن IRF كان النوع الوحيد من السوائل المرتبط بشكل كبير بنقصان الBCVA (١٢٣)

قامت دراسة "Fight Retinal Blindness" بمتابعة ٩٧٣ عينًا تعاني منnAMD ، وكان IRF مرتبطًا بانخفاض VA وزيادة خطر تطور الضمور مقارنةً بـ SRF. [68] وجدت دراسة أخرى على مرضى يعانون من nAMDيتلقون علاج مضادات VEGF على المدى الطويل أن IRF عند خط الأساس كان مرتبطًا بزيادة خطر تطور الضمور.(١٤٢) وبالمثل تم الإبلاغ عن IRF عند خط الأساس كعامل خطر لتطور الضمور البقعي بحلول الشهر ٢٤ من علاج مضادات VEGF في تحليل لاحق لتجربة HARBOR (١٢٥)

يدعم ذلك أيضًا نتائج تجربة CATT التي أظهرت أن IRF عند خط الأساس وبعد عامين من العلاج بعامل مضاد لـ VEGF كان عامل خطر للضمور.(١٤٣) على الرغم من أن تأثيرًا أكبر لوحظ من IRF في مركز النقرة، إلا أن IRF خارج هذه المنطقة كان مرتبطًا أيضًا بزيادة خطر الضمور مقارنةً بغياب IRF.(١٤٣)

يعتبر IRF أيضًا عامل خطر للتليف، حيث أفادت دراسة "Fight Retinal Blindness" بزيادة حدوث التليف خارج البقعة في العيون التي تعاني بشكل رئيسي من IRF مقارنةً بتلك التي تعاني بشكل رئيسي من SRF أو المرض غير الفعال.(١٤٤) علاوة على ذلك أظهرت دراسة على ٣٥٩ مريضًا يعانون من nAMD أن وجود IRF في أي زيارة كان مرتبطًا بشكل قوي بتطور وتقدم التليف تحت الشبكي.(١٤٢) أخيرًا وجدت دراسة تحليلية لـ ٥٦٩ عينًا مصابة بال nAMD والتي تم علاجها بنظام مضادات VEGF يعتمد على نشاط المرض، أن زيادة حجم IRF كانت مرتبطة بزيادة خطر تطور التليف، بدلاً من وجود أو غياب IRF.(١٤٥) في ضوء الأدلة المقدمة يمكننا القول إن IRF هو علامة حيوية لتوقعات سيئة للعيون التي تعاني من nAMD، ويجب أن يكون زوالها هدفًا رئيسيًا للعلاج.

ثالثاً: السائل تحت الظهارة الصباغية الشبكية (Sub-RPE Fluid):

٣-١- الخصائص Characteristics

السائل تحت الظهارة الصباغية الشبكية هو تراكم للسوائل بين الظهارة الصباغية الشبكية (RPE) والطبقة الكولاجينية الداخلية من غشاء بروك، مما يسبب انفصالًا مصلياً للظهارة الصباغية الشبكية.(١٠٦،١٢٣)

يعتبر انفصال الظهارة الصباغية PEDمظهراً شائعاً لـ nAMD. (١٤٦) ومع ذلك فإن PED له العديد من الأسباب الأخرى مثل اعتلال الشبكية والمشيمية المصلي المركزي CSC. يوجد ثلاث آليات لتكوينPED :

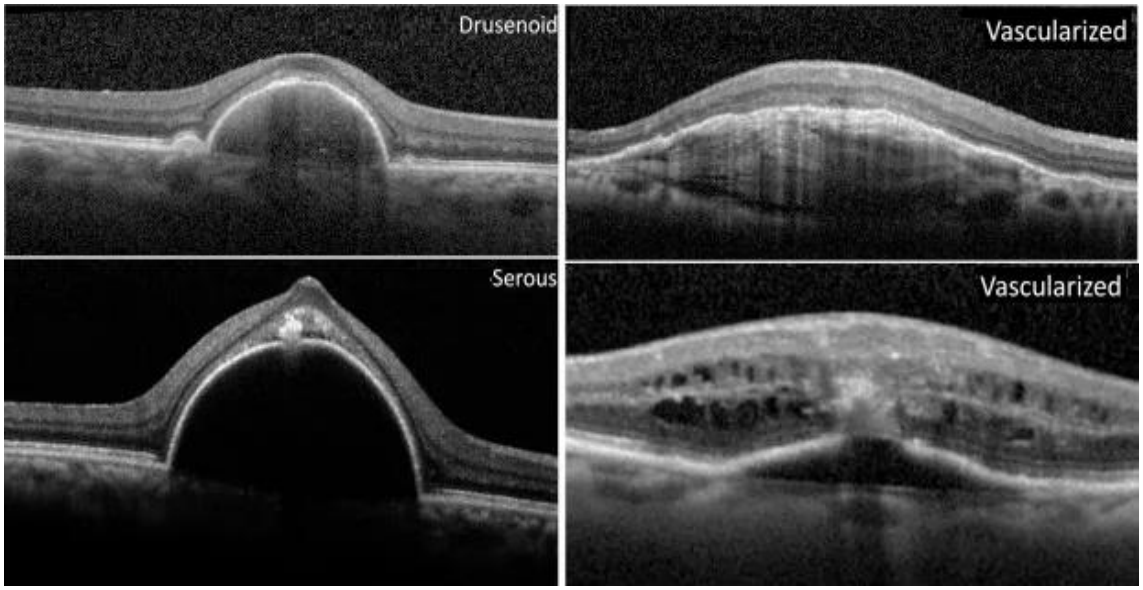
- **PED مصلية (Serous PED)**: يحدث ترسب تدريجي للمواد وزيادة سماكة غشاء بروك مع تقدم العمر، مما يؤدي إلى زيادة تدريجية في السوائل في الحيز تحت الظهارة الصباغية.(١٤٦)
- **PED دروزيني (Drusenoid PED)**: يحدث تراكم تدريجي لجزيئات البروتين الدهني lipoprotein في الحيز تحت الظهارة الصباغية، مما يؤدي إلى تكوين الدروزن وانفصال تدريجي لـ RPE عن غشاء بروك.(١٤٧،١٤٨)
- **PED ليفي وعائي/نزفي (Fibrovascular/Hemorrhagic PED)**: تكوين MNV يؤدي إلى نمو الأوعية في الحيز تحت الظهارة الصباغية من خلال غشاء بروك.(١٤٦،١٤٨)

توجد PED المصلية في حوالي ١٠% من العيون التي تعاني من AMD في أي مرحلة، وغالبًا ما تكون بدون أعراض، مع تأثير ضئيل أو معدوم على الرؤية، ومع ذلك فإن ٣٢-٣٩% منها ستتطور إلى MNV [٨٨]. في التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT تظهر PED المصلية كارتفاعات على شكل قبة من ال RPE مع حدود واضحة فوق مساحة ذات عكوسية منخفضة. كما يمكن رؤية غشاء بروك كخط مستقيم ورقيق وعالي العكوسية في قاعدة الارتفاع.(١٤٦) حاليًا لا توجد علاجات متاحة لـ PED المصلية غير الوعائية، ويتم تدبير معظم الحالات من خلال المتابعات المنتظمة والمراقبة.(١٤٦)

تعتبر PED الدروزينية سمة من سمات AMD الجاف المتوسط، وتحدث في ٨% من جميع حالات AMD وتظهر كارتفاعات RPE فوق مساحات متجانسة ذات عكوسية مرتفعة قليلاً، وغالبًا ما يكون غشاء بروك مرئيًا في القاعدة في التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT.(١٤٦) وجدت دراسة "Age-Related Eye Disease Study"أنه على مدار فترة ٥ سنوات يتطور AMD من المرحلة المتوسطة إلى المتقدمة في ٤٢%

من العيون التي تعاني من PED دروزيني، و١٩% تطور لديها الضمور الجغرافي(GA) ، وانخفضت حدة البصر بمقدار ≤١٥ حرفًا في ٤٠% من العيون، مما يشير إلى أنه قد يكون علامة على الترقي.(١٤٩) حاليًا لا توجد توصيات لعلاج PED الدروزينية، ولكن يجب مراقبتها بحثًا عن علامات التقدم. (١٤٦)

يعتبر PED الليفي الوعائي الشكل الوحيد من PED الذي ينتج عن MNV، ويحدث في ٦٢–٨٠% من العيون التي تعاني من nAMD. يرتبط هذا الشكل من PED بنتائج بصرية سيئة، حيث يعاني حوالي ٥٠% من المرضى من فقدان كبير في حدة البصر إذا تُرك دون علاج [٨٨]. يظهر PED الليفي الوعائي كارتفاع لل RPEذو سطح غير منتظم، وغالبًا ما يتضمن مناطق مصلية ومناطق ليفية أو نزفية. على عكس PED المصلية، تظهر PED الليفية الوعائية عادةً كارتفاعات غير منتظمة لل RPE مع داخل غير فارغ بصريًا في التصوير المقطعي التوافقي البصري.(١٤٦) أحد الفروق الرئيسية عن PED الدروزينية هو الداخل غير المتجانس بصريًا مع طبقات عالية ومنخفضة العكوسية.(١٤٦) على عكس الأشكال الأخرى منPED ، يمكن علاج PEDالليفي الوعائي بمضادات VEGF. ومع ذلك من المهم ملاحظة أنه حتى مع العلاج المناسب ترتبط العيون التي تعاني من PED الليفي الوعائي بنتائج بصرية أسوأ ومقاومة للعلاج مقارنةً بالعيون التي لا تعاني من PED الليفي الوعائي.(١٤٦)



الشكل (٢٦) أنواع الPED

٣–٢– الإنذار Prognosis

العلاقة بين السوائل تحت الظهارة الصباغية وحدة الإبصار في nAMD أقل وضوحًا من تلك الخاصة بـ SRF أو IRF. حيث في تجربة CATT كان لوجود السوائل تحت الظهارة الصباغية، سواء كانت مركزية أو غير مركزية، تأثير سلبي كبير على نسبة المرضى الذين حققوا زيادة في حدة البصر بمقدار ثلاث خطوط أو أكثر بعد ٥٢ أسبوعًا من العلاج بمضادات VEGF. (١٥٠) ولكن وجد تحليل إضافي لتجربة CATT أن السوائل تحت الظهارة الصباغية كانت واقية ضد تطور الضمور.(١٥١)

عندما يتقدم تراكم السوائل في الحيز تحت الظهارة الصباغية يؤدي ذلك إلى تكوين PED، وهو مؤشر سلبي على نشاط المرض. ومع ذلك وجدت دراسة VIEW 2 أن وجود IRF ترافق مع انخفاض حدة الإبصار، وأن وجود أو غياب PED كان له تأثير محدود نسبيًا على حدة الإبصار.(١٢٣) تعتبر PED التي تزيد عن ٤٠٠ ميكرون معرضة لخطر تمزقات RPE.(١٥٢) يعتبر تمزق RPE اختلاطاً سيئاً حيث يؤدي لتدني الرؤية عند معظم المرضى. بينما تُعتبر PEDs الكبيرة عامل خطر رئيسي لتمزقات RPE، هناك أيضًا أدلة على أن حقن مضادات VEGF قد تزيد من خطر تمزقات RPE. (١٥٢)

رابعاً: وجود أكثر من نمط من السوائل Combination Of Features

في الممارسة العملية لا تحدث السوائل الشبكية الثلاثة فقط بشكل منفصل؛ لذلك يجب أيضًا مراعاة تأثير وجود أكثر من نمط من السوائل الشبكية. وجدت دراسة في العالم الحقيقي على مرضى يعانون من nAMD يتلقون علاجًا طويل الأمد أن العيون التي تحتوي على كل من SRF و IRF كانت لديها حدة إبصار مشابهة لتلك التي تحتوي على IRF فقط بعد مرحلة التحميل من مضادات VEGF. كما وجدت هذه الدراسة أن التليف وترقي الإصابة كانا أكثر شيوعًا في المرضى الذين يعانون من كل من SRF و IRF مقارنةً بأولئك الذين يعانون من SRFفقط.(١٤٢) بالإضافة إلى ذلك في دراسة HARBOR كانت التحسينات في حدة الإبصار على مدى ٢٤ شهرًا هي الأكبر في العيون التي تحتوي على SRF بدون IRF. بينما كانت العيون التي تحتوي على SRF و IRF، والعيون التي تحتوي على IRF بدون SRF لديها أسوأ النتائج.(١٥٣) تشير هذه الأدلة إلى أن IRF هو المحدد الرئيسي للتوقعات، وأن SRF يبدو أن له أهمية قليلة بالنسبة للنتائج البصرية مقارنة مع الIRF.

خامساً: التأثير الفيزيولوجي للسوائل الشبكية Physiology:

قد يفسر موقع SRF و IRF ضمن طبقات الشبكية تأثيراتهما المختلفة نسبيًا على الرؤية. أظهر تحليل لاحق لتجربة HARBOR أن ال SRF وال IRF في منطقة اللطخة كانا مرتبطين بشكل أقوى بحدة البصر (VA)مقارنةً بالسوائل في المنطقة المحيطية لدى مرضى nAMD.(١٥٤) ومع ذلك وجدت دراسة فرعية منفصلة من نفس التجربة أن IRF كان مرتبطًا بنتائج بصرية أسوأ من SRF بغض النظر عن الشدة أو الموقع.(١٢٤)

في حالات nAMD قد يكونSRF في وجود IRF مؤشرًا على مرض أخف ذو إنذار افضل.(١٠٦) على الرغم من أن SRF يزيد من مسافة الانتشار بين RPE والمستقبلات الضوئية إلا يبدو أن تأثيره على الرؤية أفضل نسبيًا من الIRF.(١٠٦)

يعتبر سماكة SRF أيضًا عاملًا رئيسيًا عند النظر في التأثير الفيزولوجي. تشير الأدلة إلى أن سماكة SRFتصل إلى ١٥٠ ميكرون يمكن تحملها مع تأثير ضئيل على الرؤية، ولكن عندما تتجاوز السماكة ٢٠٠ ميكرون، يبدأ التأثير على الرؤية.(١٥٥) في غياب الضمور والSHRM (subretinal hyperreflective material) يزداد التأثير على الرؤية مع زيادة سماكة SRF ، ولكن إذا كانت هناك علامات على الضمور و/أو SHRM، فإن زيادة سماكة SRF تصبح أقل تأثيراً على الرؤية.(١٥٥)

يتم استخدام زوال السوائل غالبًا كنقطة نهاية في التجارب السريرية للأمراض الشبكية كعلامة حيوية لفعالية المرض في nAMD (١٠٧) ومع ذلك قد لا يترجم زوال السوائل الشبكية دائمًا إلى تأثيرات على حدة الإبصار .(VA) لذلك من المهم ربط التغيرات التشريحية الناتجة عن زوال السوائل الشبكية مع التحسن الذاتي المبلغ عنه في الوظيفة البصرية لضمان أن التغيير البنيوي يعكس تحسن الأعراض. قد يؤدي التقييم الدقيق لنتائج العلاج أيضًا إلى تقليل الحاجة إلى علاجات غازية ومرهقة.(١٥٦) كما قد يتسبب الضمور في ترقق الشبكية، مما يخفي أي زيادة في السماكة الناتجة عن تراكم السوائل.

قد تؤثر التقلبات في كمية السوائل الشبكية بمرور الوقت أيضًا على النتائج، على الرغم من أن هذا الأمر لا يزال غير مفهوم جيدًا. وجدت تحليل لاحق لتجربة OSPREY المرحلة الثانية من Ehlers وزملائه أن زيادة تقلبات SRF كانت مرتبطة بزيادة أكبر في ال (SHRM) وتحسن أقل في سلامة المنطقة الإهليلجية ellipsoid zone. (١٥٧) ويعد كلاهما مشعرات تنبئية سلبية للنتائج البصرية، مما يشير إلى أن التقلبات في كمية السوائل قد تكون ضارة بالبنى التشريحية في nAMD (١٥٧)

سادساً: هدف العلاج في سوائل الشبكية Target:

تشير الأدلة إلى أن العلاقة بين السوائل الشبكية والنتائج البصرية معقدة، وأنه يجب أن يكون هدف العلاج هو زوالIRF ، ولكن قد لا يكون من الضروري دائمًا تحقيق زوال كامل للSRF.(١٢٤) يمكن تحقيق نتائج تشريحية ووظيفية مقبولة من خلال بقاء بعض SRF ، مما قد يمكّن المرضى الذين يعانون من nAMD من تلقي عدد أقل من الحقن. تقدم تجربةFLUID التي استمرت ٢٤ شهرًا رؤى مهمة في هذا الصدد. كان أحد أهداف FLUID هو تحديد ما إذا كان SRF يتطلب زوالاً كاملاً لدى المرضى الذين يعانون من nAMD. (١٢٧) تم توزيع المشاركين عشوائيًا لتلقي رانيبيزوماب شهريًا باستخدام إما نظام "مكثف" يتطلب زوالاً كاملاً لـ IRF و SRFقبل تمديد فترة العلاج، أو نظام "مريح" يتطلب زوالاً كاملاً لـ IRF مع تحمل SRF المتبقي حتى ٢٠٠ ميكرون في مركز النقرة.(١٢٧) كانت النتائج البصرية مشابهة بين النظامين المكثف والمريح، مما يشير إلى أنه يمكن تمديد فترات المراقبة مع وجود بعض SRF المتبقي. (١٢٧) بالإضافة إلى ذلك أظهرت تحليل رجعي لـ ٥٠ مريضًا يعانون من nAMD يتلقون أفليبرسيبت أن النظام "المريح" حقق نتائج فعالية وسلامة مشابهة بعد ١٢ شهرًا مقارنةً بالنظام "المكثف".(١٥٨) يقترح أحد النماذج أن SRF يتم تحمله بشكل جيد إذا كانت الغشاء الخارجي المحدد سليمًا، وأقل بكثير إذا لم يكن كذلك،(١٥٩) وأن SRF حتى ١٥٠ ميكرون له تأثير ضئيل على الرؤية(١٥٥).

أفاد تحليل لاحق لتجربة CATT أنه في المرضى الذين يعانون منnAMD كانت السوائل تحت الشبكية مرتبطة بشكل كبير بانخفاض خطر تطور الضمور الجغرافي (GA) على مدى متابعة لمدة عامين.(١٢١) علاوة على ذلك أظهر تحليل لاحق للنتائج الوظيفية لدراسة HARBOR أن SRF في منطقة النقرة وليس في المنطقة المحيطية كان مرتبطًا بتحسن أفضل في حدة الإبصار عند خط الأساس والزيارات اللاحقة، وأنه بعد الحقنة الأولى كان نقصان SRF مرتبطاً بزيادة في حدة الإبصار.(١٥٤) لذلك قد يكون هناك حاجة لتحقيق توازن بين النتائج البصرية وعبء العلاج المنتظم والمكثف.

يجب أيضًا أخذ تفضيلات المرضى في الاعتبار عند اتخاذ قرارات العلاج. في دراسات المرضى الذين يتلقون علاجًا لـ nAMD، تم اعتبار الرؤية الجيدة والحفاظ عليها كأهم عامل في علاج المرضى. ومع ذلك تم تصنيف عوامل أخرى باعتبارها مفضلة لدى بعض المرضى، بما في ذلك إجراء التشخيص والعلاج في نفس الزمان والمكان، وزيارات المتابعة الأقل تكرارًا، وتقليل أوقات الانتظار.(١٦٠) تدعم هذه النتائج جنبًا إلى جنب مع نتائج دراسات تفضيلات المرضى الأخرى، فكرة أن SRF قد لا يحتاج إلى أن يتم شفاؤه بالكامل في جميع الحالات لتحقيق أفضل النتائج للمرضى.(١٦٢-١٦٠)

يثير السؤال حول أي المرضى الذين يعانون من nAMD قد يتحملون بعض SRF المتبقي دون تدهور سريري، وبالتالي يمكن علاجهم بعدد أقل من مضادات VEGF. قد يكون تحديد نوع MNV مهمًا عند تحديد المرضى الذين قد يتحملون بعض SRF. ليس كل SRF الناتج عن MNV الفعال سيشير إلى الحاجة إلى علاج مضادات VEGF. (١٢٧) تشمل العوامل الأخرى وجود SHRM، والتليف، والضمور، والتي ارتبطت باستجابة ضعيفة للعلاج،(١٦٥–١٦٣) ويجب أيضًا تقييمها عند تحديد العلاج المناسب.(١٦٦) هذه الميزات هي في الغالب علامات على ضرر بنيوي دائم بدلاً من كونها علامات حيوية لفعالية المرض.(١٢٥) لذلك فإن زوال SRF بشكل تام لن يحسن بالضرورة الرؤية حيث ستظل مشكلة الضرر البنيوي الدائم غير محلولة.

على النقيض من SRF فإن IRF يعتبر عاملاً مهماً في تدني حدة الإبصار ويجب علاجه.(١٢٢،١٣٩) ومع ذلك يمكن أن تحاكي حالات أخرى مظهر الIRF ، مثل الأنابيب Tubulations التي تحدث في AMD المتقدم، حيث تشكل المستقبلات الضوئية آفات دائرية أو بيضاوية أثناء تنكسها،(١٣٧) ولا تشفى هذه الأنابيب بواسطة مضادات VEGF. (١٦٧) وبالمثل قد يتم الخلط بين الكيسات الشبكية وIRF؛(١٣٠) حيث لا تؤثر عوامل مضادات VEGF على هذه الكيسات بسبب طبيعتها غير النتحية.(١٣٠) إن تحديد الكيسات في هؤلاء المرضى أمر مهم حيث إن العلاج المفرط بمضادات VEGF قد يكون ضارًا.

وجدت بعض الدراسات أن العلاج المكثف والطويل الأمد بمضادات VEGF قد يؤدي إلى تفاقم التدهور في الشبكية، مما قد يؤدي إلى تقدم مبكر نحو الضمور الجغرافي.(١٧٠–١٦٨)

في تجربة CATT كان هناك زيادة بنسبة ٥٩% في الضمور الجغرافي (GA) على مدى عامين مع الحقن الشهري لمضادات VEGF مقارنةً بالعلاج حسب الحاجة، بغض النظر عن نوع مضاد VEGF المستخدم. في معظم الدراسات يتم متابعة المرضى لمدة تصل إلى عامين؛ وهناك حاجة إلى دراسات طويلة الأمد حول نتائج علاج مضادات VEGF لتقييم التأثير الحقيقي لهذه الحقن

قد يساعد تحديد علامات حيوية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT لـnAMD في تقديم علاج مخصص يتناسب مع الخصائص الفردية لكل مريض. قد يسمح ذلك أيضًا بتحسين مراقبة مسار المرض، مما يقلل من عبء العلاج.(١٠٦)

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة رقابية حشدية تقدمية وتراجعية

مجموعة الدراسة:

المرضى المصابون بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث المراجعون للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي من ٢٠٢٤/١/١ حتى ٢٠٢٥/١/١، بالإضافة إلى دراسة سجلات المرضى المراجعين للعيادة العينية خلال عامي ٢٠٢٢ و٢٠٢٣.

مكان الدراسة:

مشفى المواساة الجامعي – كلية الطّب البشريّ– جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدّراسة من ٢٠٢٤/١/١ حتى ٢٠٢٥/١/١.

أهداف الدراسة:

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير السوائل الشبكية (السائل ضمن الشبكية والسائل تحت الشبكية والسائل تحت الظهارة المصطبغة للشبكية) على تغيرات القدرة البصرية خلال العلاج بمضادات عامل النمو البطاني الوعائي (anti–VEGF) للعيون المشخصة بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD).

معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ المرضى بأعمار ٥٠ سنة أو أكثر من كلا الجنسين.
- ✓ الّذين تلقّوا علاجهم الأوّل المضاد لعامل النموّ البطاني الوعائي (anti–VEGF) في قسم العينية لمستشفى المواساة الجامعي.
- ✓ قدرة بصرية تتراوح بين ٠,٠٥ و٠,٨ حسب النظام العشري.
- ✓ العين هي وحدة التحليل، لذلك يمكن إدخال إحدى العينين للمريض أو كلتاهما في الدراسة.
- ✓ موافقة المشاركين بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ☒ قدرة بصرية أسوأ من ٠,٠٥ أو أفضل من ٠,٨ حسب النظام العشري.
- ☒ وجود تندب في اللطخة أو أذية لطبقة المستقبلات الضوئية.
- ☒ كثافات الأوساط الكاسرة أو حركات العين الشّاذة التي تؤثّر على جودة ونوعيّة صورة ال OCT.
- ☒ سوابق جراحة على العين عدا جراحة الساد غير المُختلطة (شرط مرور ٦ أشهر على الأقل على الجراحة).
- ☒ اعتلال الشبكية السكري.

☒ آفات الشـــبكية التي تعود لأســـباب غير تنكّس اللطخة المرتبط بالعمر (حُثول اللطخة، اعتلال اللطخة السمّي..).

☒ رفض المريض المشاركة.

خطة البحث:

- إطلاع المشاركين المشمولين في الدراسة على هدفها وإجراءاتها، وأخذ الموافقة المستنيرة منهم بشكل طوعيّ.
- إدخال كلٌ من المرضى المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي الموافقين لمعايير الاشتمال خلال فترة جمع العينة، بالإضافة للمرضى المراجعين سابقاً في العيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي والمحققين لمعايير الاشتمال وذلك من خلال العودة لسجلاتهم.
- تطبيق الإجراءات التالية على المرضى المراجعين للمرة الأولى أثناء فترة البحث، كما أنّ هذه الإجراءات مُطبَّقة على المرضى المراجعين قبل فترة إجراء البحث والذين عدنا لسجلاتهم وذلك تبعاً للممارسة السريريّة المُتبعة في قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي بدمشق:
  - استجواب سريري يشمل القصّة العينية والجهازية والدوائية والجراحية والتحسسية.
  - فحص عيني شامل يتضمن فحص سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام مصباح شقي من أحد الأنواع التالية:
    - Topcon Slit Lamp SL-D7, Tokyo, Japan
    - Topcon Slit Lamp IS -600, Tokyo, Japan
    - Topcon Slit Lamp SL -3C, Tokyo, Japan
  - قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي من نوع:
    - Topcon Autorefractor KR-8100P, Tokyo, Japan

- تقييم القدرة البصرية المصحّحة BCVA باستخدام النظام العشري عن طريق جهاز إسقاط مزوّد بلوحة Snellen(نموذج E) من مسافة ٦ أمتار :Topcon projector ACP8, Tokyo, Japan .
- قياس ضغط العين باستخدام جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الهوائي ,Topcon air puff CT-80 Tokyo, Japan أو قياسه بطريقة التسطيح بجهاز Goldmann Applanation Tonometer من نوع Goldmann Applanation Tonometry HAAG-STREITT INTERNATIONAL AT900.
- فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر عبر المصباح الشقي باستخدام عدسة Volk 78 diopter.
- إجراء تصوير للشبكيّة بتقنية التصوير المقطعي التوافقي البصريّ باستخدام جهاز

  Spectralis Spectral-Domain OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany.

- ثم تصوير المرضى بنفس جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT بعد شهر من كل إجراء حقن لمضاد عامل النمو البطاني الوعائي، وتحديداً الأفاستين (بيفاسيزوماب) (Bevacizumab) ®Avastin، بمعدّل ٣ مرّات متتالية بفاصل شهر بين المرّة والأخرى، كعلاج لتنكّس اللطخة المرتبط بالعمر الموعّي الحديث، ثمّ المتابعة والعلاج وفق الخطّة العلاجيّة المتّبعة، حيث تم فحص الصّور وتقييم وجود أو غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكية (SRF) وانفصال الظهارة المصطبغة (PED) وتسجيل العلاقة بين كل منها و تغير حدة الإبصار، ثم تسجيل النتائج بفواصل هي: قبل العلاج ثم بعد ١ و٢ و٣ و٦ و٩ و١٢ شهر.

الفصل الثاني

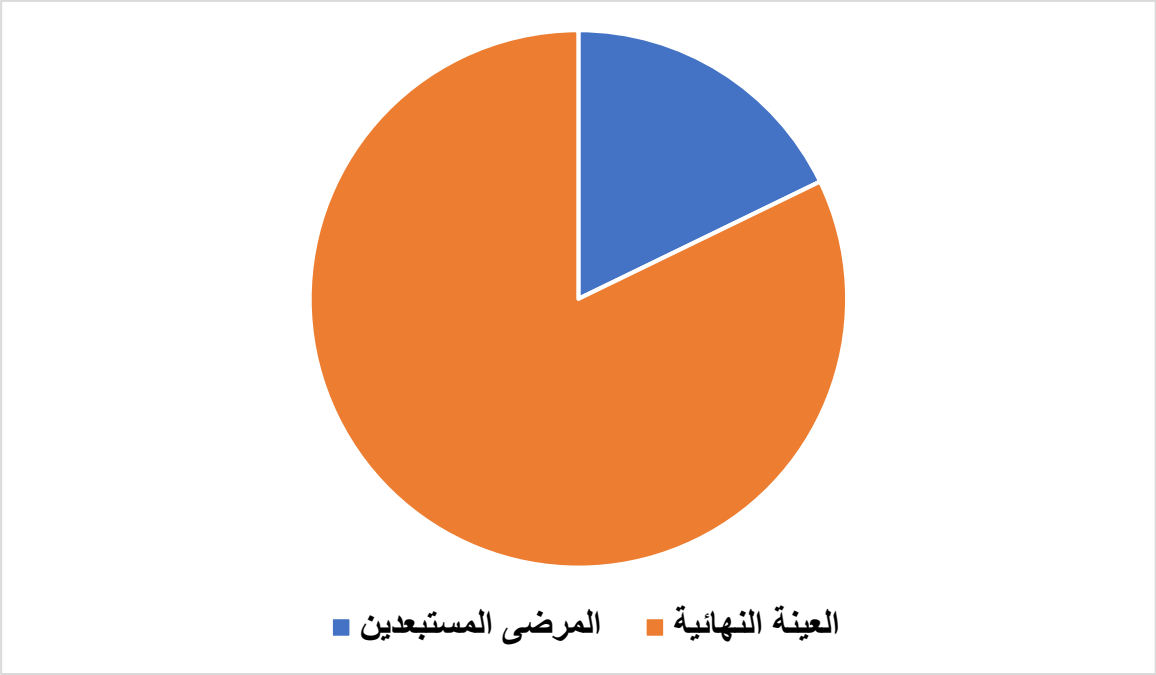
النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ تم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ ثم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- العينة البدئية والنهائية:

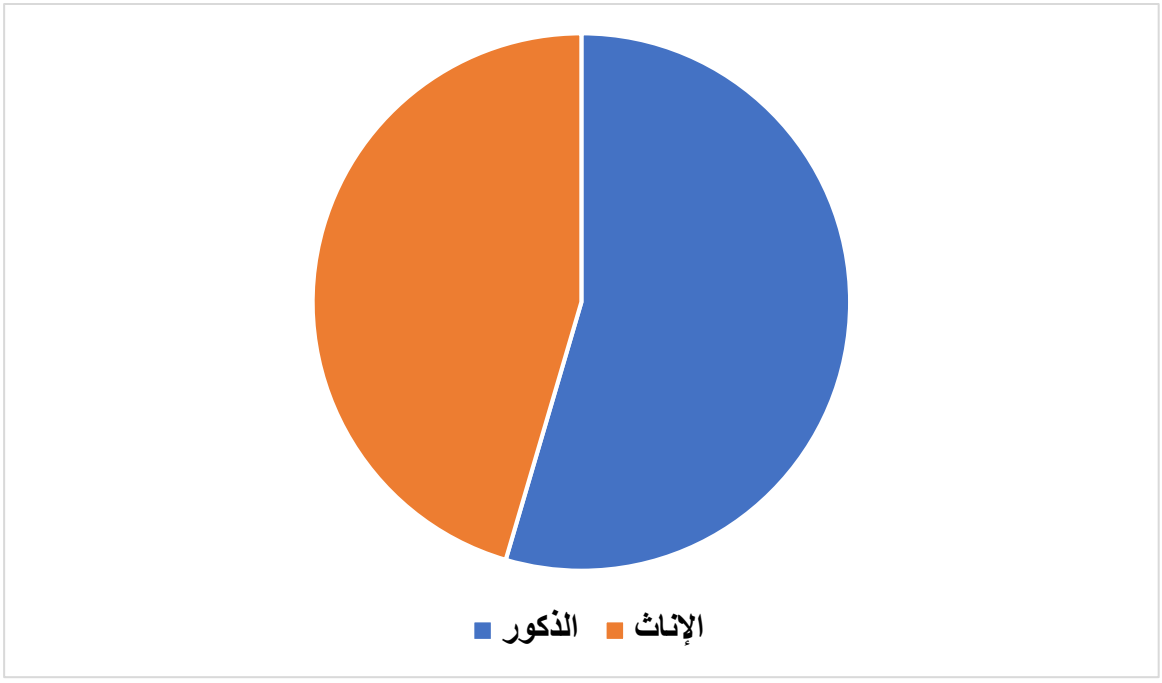
شملت العينة البدئية ٧٣ عيناً وتم استبعاد ١٣ عيناً بسبب عدم المتابعة فأصبحت العينة النهائية ٦٠ عيناً من ٤٤ مريض



المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية

2- توزع المرضى حسب الجنس:

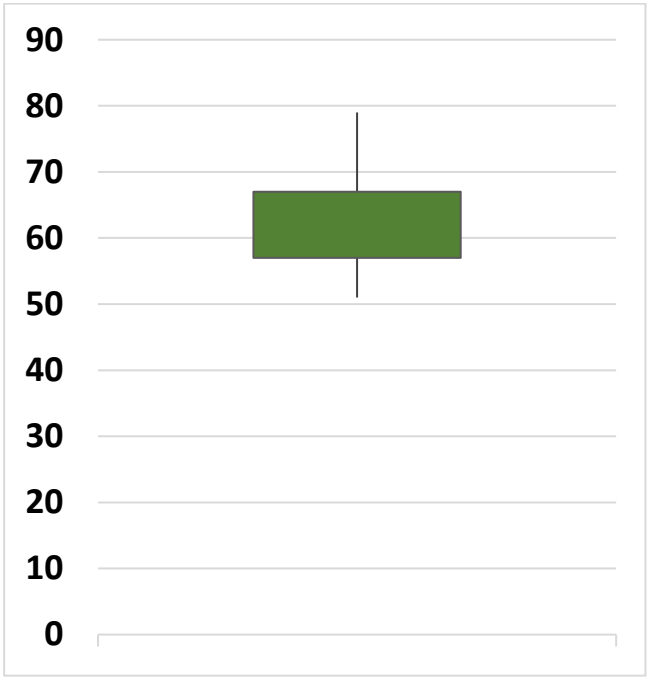
شملت العينة ٤٤ مريضاً منهم ٢٤ ذكراً بنسبة ٥٤,٥٪، و ٢٠ أنثى بنسبة ٤٥,٥٪



المخطط البياني (2) توزع العينة حسب الجنس

3- توزع المرضى حسب العمر:

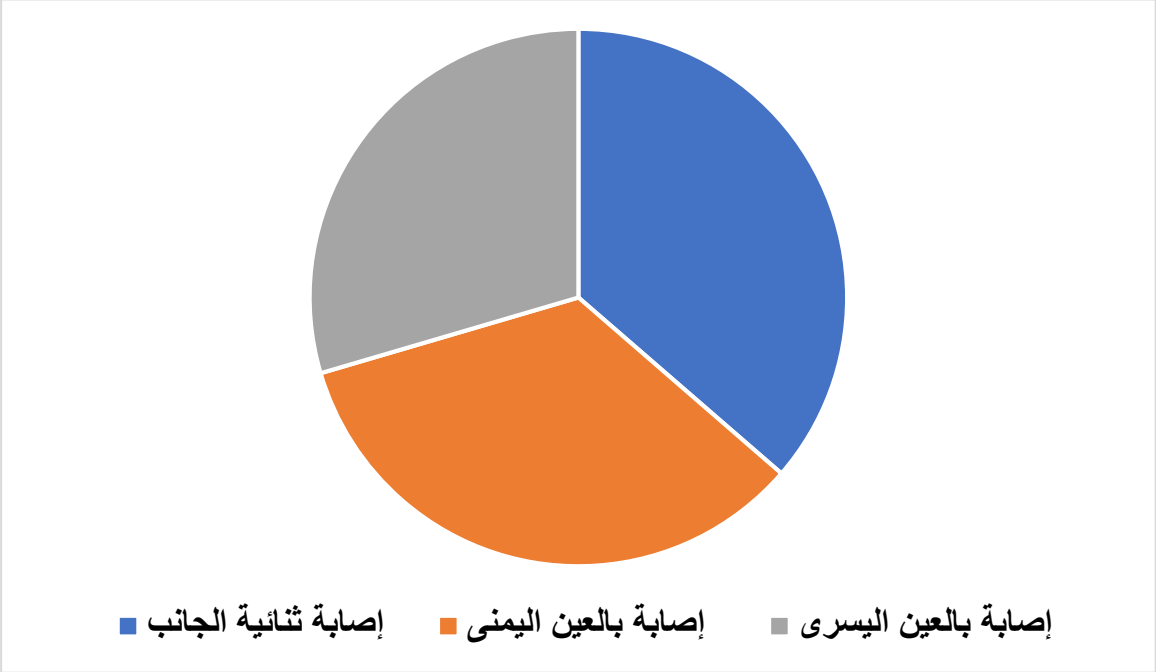
كان متوسط العمر ٦٢,٧ سنة، والانحراف المعياري ٧,٩٣ وتراوحت القيم بين ٥١-٧٩ سنة



المخطط البياني (3) توزع المرضى حسب العمر

4- توزع المرضى حسب الجهة:

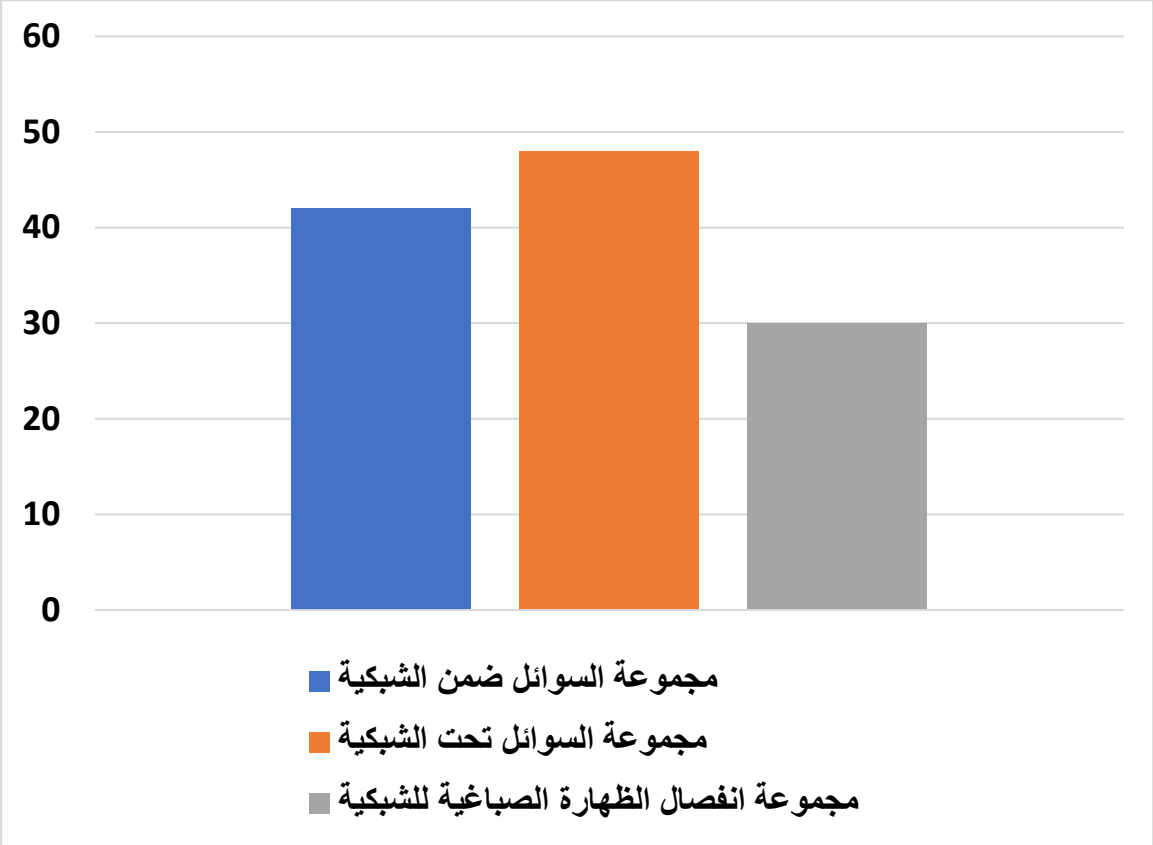
شملت العينة ٦٠ عيناً من ٤٤ مريض منهم ١٦ مريض لديه إصابة ثنائية الجانب بنسبة ٣٦,٤٪، و ١٥ مريض لديه إصابة بالعين اليمنى بنسبة ٣٤,١٪، و١٣ مريض لديه إصابة بالعين اليسرى بنسبة ٢٩,٥٪.



المخطط البياني (4) توزع العينة حسب الجهة

5- توزع العينة حسب مجموعات السوائل قبل العلاج:

- **مجموعة السوائل ضمن الشبكية IRF:** شملت ٤٢ عيناً بنسبة ٧٠٪
- **مجموعة السوائل تحت الشبكية SRF:** شملت ٤٨ عيناً بنسبة ٨٠٪
- **مجموعة انفصال الظهارة الصباغية للشبكية PED:** شملت ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪



المخطط البياني (5) توزع العينة حسب مجموعات السوائل قبل العلاج

6- توزع العينة حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج:

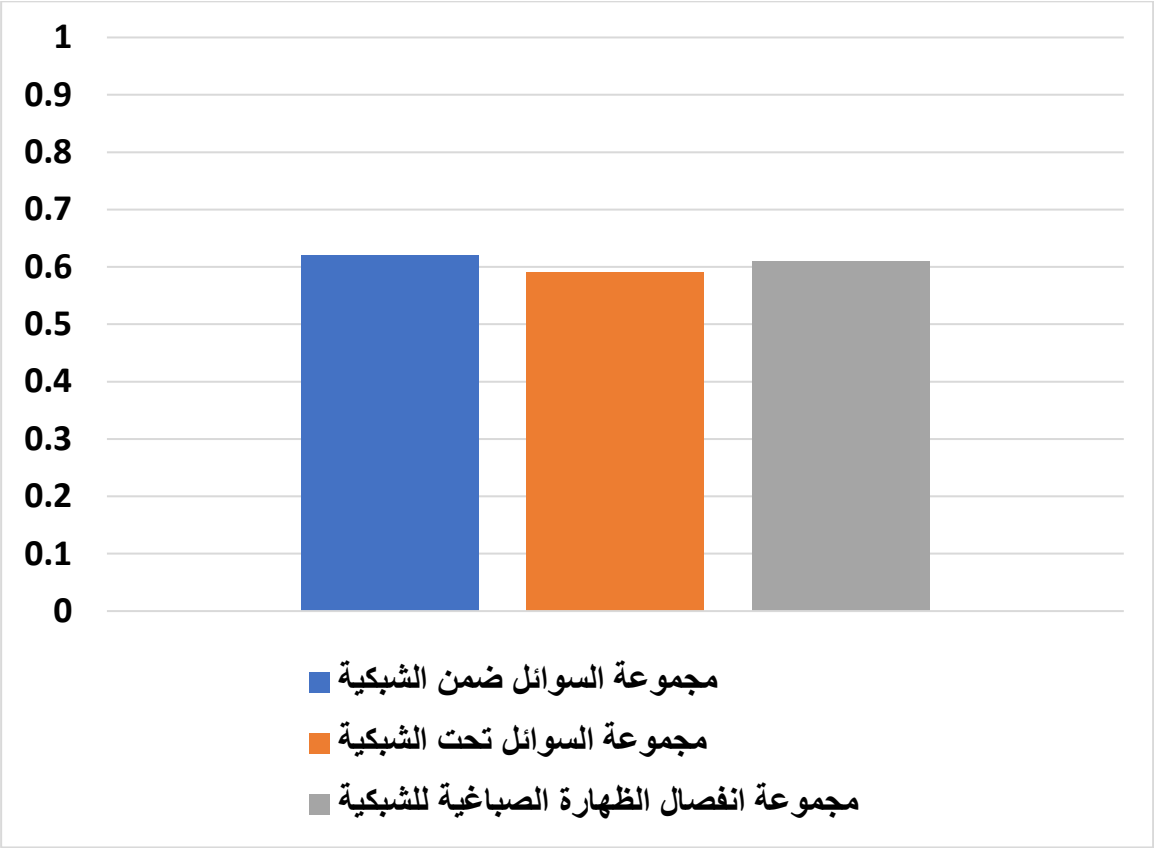
- **مجموعة السوائل ضمن الشبكية IRF:** كان متوسط حدة الإبصار ٠,٦٢ والانحراف المعياري ٠,١٧، وتراوحت القيم بين ٠,٥ وبين ٠,٨
- **مجموعة السوائل تحت الشبكية SRF:** كان متوسط حدة الإبصار ٠,٥٩ والانحراف المعياري ٠,١٣، وتراوحت القيم بين ٠,٥ وبين ٠,٨
- **مجموعة انفصال الظهارة الصباغية للشبكية PED:** كان متوسط حدة الإبصار ٠,٦١ والانحراف المعياري ٠,١٤، وتراوحت القيم بين ٠,٥ وبين ٠,٨

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط حدة الإبصار بين المجموعات قبل العلاج

عند إجراء اختبار Paired Samples Student T test كانت قيمة T=0.817 وقيمة P value = 0.318 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة متوسط حدة الإبصار بين المجموعات قبل العلاج

الجدول (١) توزع العينة حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج

	المتوسط (سطر)	الانحراف المعياري	المدى (سطر)
مجموعة السوائل ضمن الشبكية	0.62	0.17	0.5-0.8
مجموعة السوائل تحت الشبكية	0.59	0.13	0.5-0.8
مجموعة انفصال الظهارة الصباغية للشبكية	0.61	0.14	0.5-0.8
T Test	0.817		
P value	0.318		



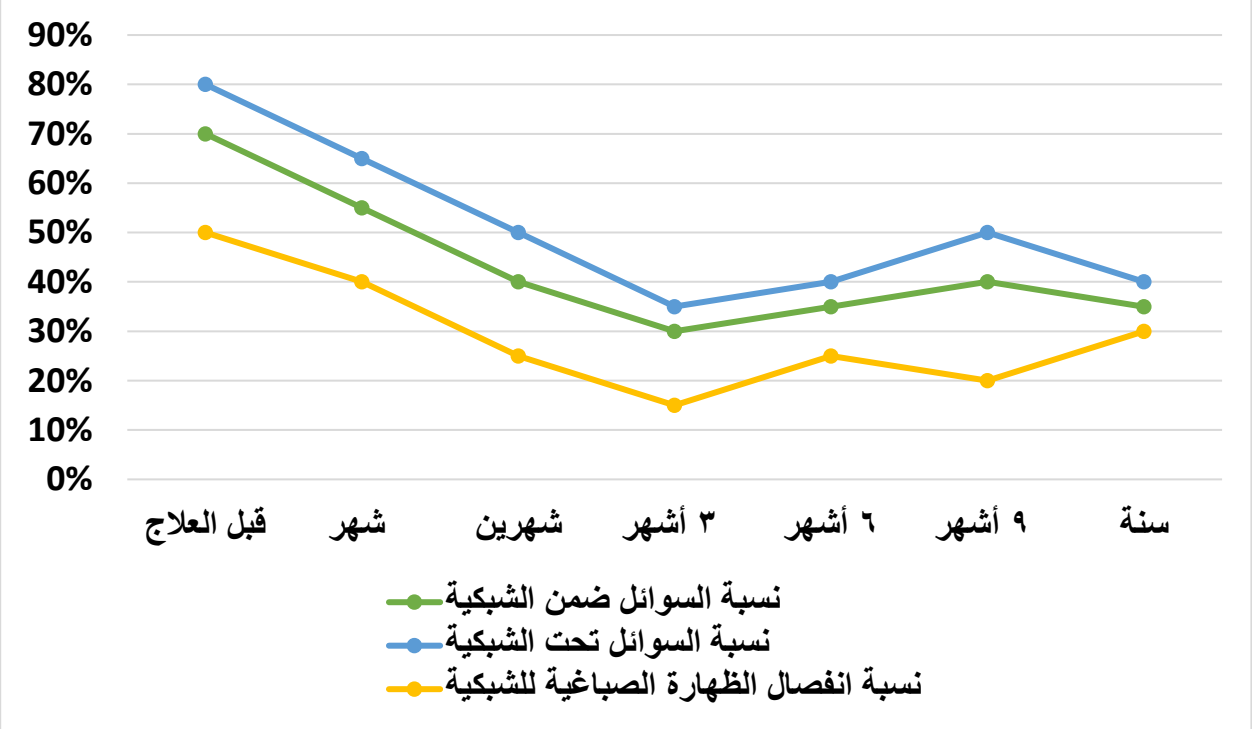
المخطط البياني (6) توزع العينة حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج

7- تغير سوائل الشبكية خلال العلاج:

- **قبل العلاج:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٤٢ عيناً بنسبة ٧٠٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٤٨ عيناً بنسبة ٨٠٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪
- **بعد شهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٣٣ عيناً بنسبة ٥٥٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٣٩ عيناً بنسبة ٦٥٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪
- **بعد شهرين:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٥ عيناً بنسبة ٢٥٪
- **بعد ٣ أشهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ١٨ عيناً بنسبة ٣٠٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ٩ عيون بنسبة ١٥٪
- **بعد ٦ أشهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٥ عيناً بنسبة ٢٥٪
- **بعد ٩ أشهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٢ عيناً بنسبة ٢٠٪
- **بعد سنة:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٨ عيناً بنسبة ٣٠٪

الجدول (2) تغير سوائل الشبكية خلال العلاج

	السوائل ضمن الشبكية		السوائل تحت الشبكية		انفصال الظهارة الصباغية الشبكية	
	عدد العيون	النسبة المئوية	عدد العيون	النسبة المئوية	عدد العيون	النسبة المئوية
قبل العلاج	42	70%	48	80%	30	50%
بعد شهر	33	55%	39	65%	24	40%
بعد شهرين	24	40%	30	50%	15	25%
بعد ٣ أشهر	18	30%	21	35%	9	15%
بعد ٦ أشهر	21	35%	24	40%	15	25%
بعد ٩ أشهر	24	40%	30	50%	12	20%
بعد سنة	21	35%	24	40%	18	30%



المخطط البياني (7) تغير سوائل الشبكية خلال العلاج

8- علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل ضمن الشبكية IRF:

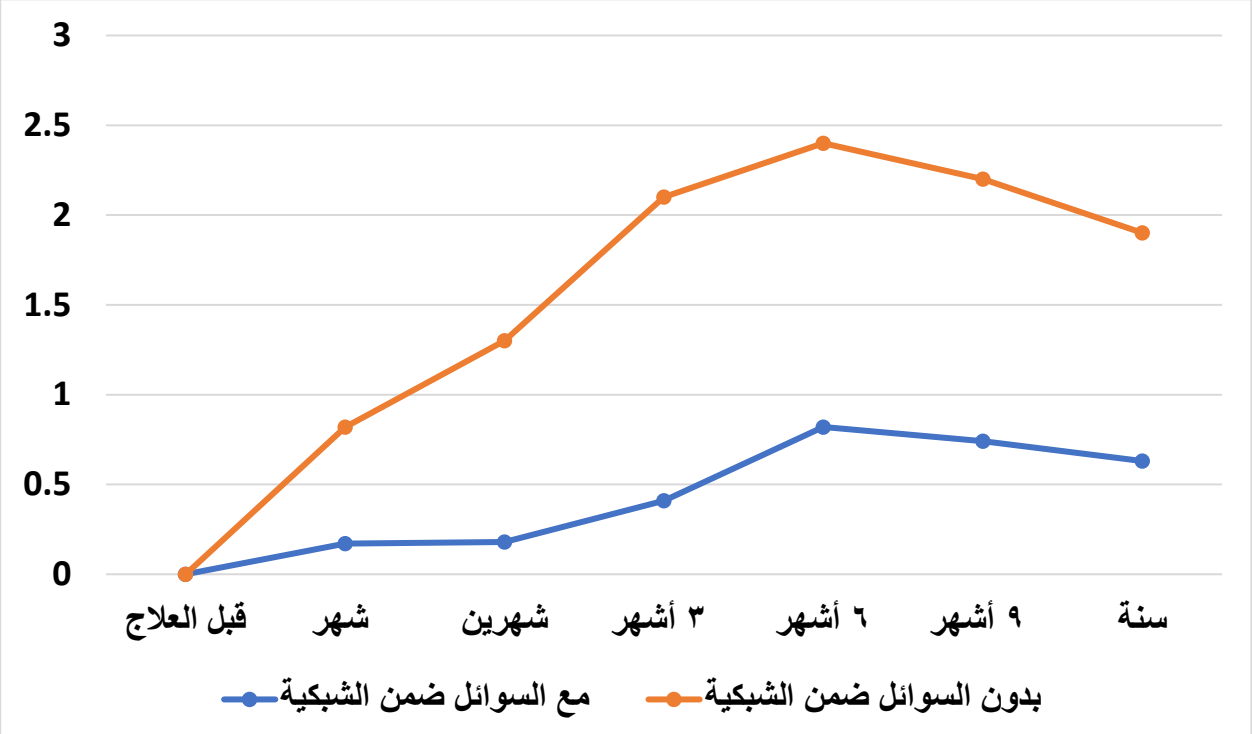
- **قبل العلاج:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٤٢ عيناً بنسبة ٧٠٪، وكان متوسط حدة الإبصار ٠,٦٢
- **بعد شهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٣٣ عيناً بنسبة ٥٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,١٧ سطر، وكانت السوائل ضمن الشبكية غير موجودة عند ٢٧ عيناً بنسبة ٤٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٨٢ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.831 وقيمة P value = 0.031 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل ضمن الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد شهر.
- **بعد شهرين:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,١٨ سطر، وكانت السوائل ضمن الشبكية غير موجودة عند ٣٦ عيناً بنسبة ٦٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٣ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.874 وقيمة P value = 0.027 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل ضمن الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد شهرين.
- **بعد ٣ أشهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ١٨ عيناً بنسبة ٣٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٤١ سطر، وكانت السوائل ضمن الشبكية غير موجودة عند ٤٢ عيناً بنسبة ٧٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٢,١ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.815 وقيمة P value = 0.019 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل ضمن الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٣ أشهر.
- **بعد ٦ أشهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٨٢ سطر، وكانت السوائل ضمن الشبكية غير موجودة عند ٣٩ عيناً بنسبة ٦٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٢,٤ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.174 وقيمة P value = 0.038 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل ضمن الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٦ أشهر.
- **بعد ٩ أشهر:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٧٤ سطر، وكانت السوائل ضمن الشبكية غير موجودة عند ٣٦ عيناً بنسبة ٦٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٢,٢ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة

متوسط التغير كانت قيمة T = 2.261 وقيمة P value = 0.036 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل ضمن الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٩ أشهر.

- **بعد سنة:** كانت السوائل ضمن الشبكية موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٦٣ سطر، وكانت السوائل ضمن الشبكية غير موجودة عند ٣٩ عيناً بنسبة ٦٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٩ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.317 وقيمة P value = 0.035 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل ضمن الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد سنة.

الجدول (3) علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل ضمن الشبكية

	مع السوائل ضمن الشبكية		بدون السوائل ضمن الشبكية		Paired T-test	
	النسبة	متوسط تغير حدة الإبصار (سطر)	النسبة	متوسط تغير حدة الإبصار (سطر)	T	P Value
بعد شهر	55%	0.17	45%	0.82	2.831	0.031
بعد شهرين	40%	0.18	60%	1.3	2.874	0.027
بعد ٣ أشهر	30%	0.41	70%	2.1	2.815	0.019
بعد ٦ أشهر	35%	0.82	65%	2.4	2.174	0.038
بعد ٩ أشهر	40%	0.74	60%	2.2	2.261	0.036
بعد سنة	35%	0.63	65%	1.9	2.317	0.035



المخطط البياني (8) علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل ضمن الشبكية

9- علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل تحت الشبكية SRF:

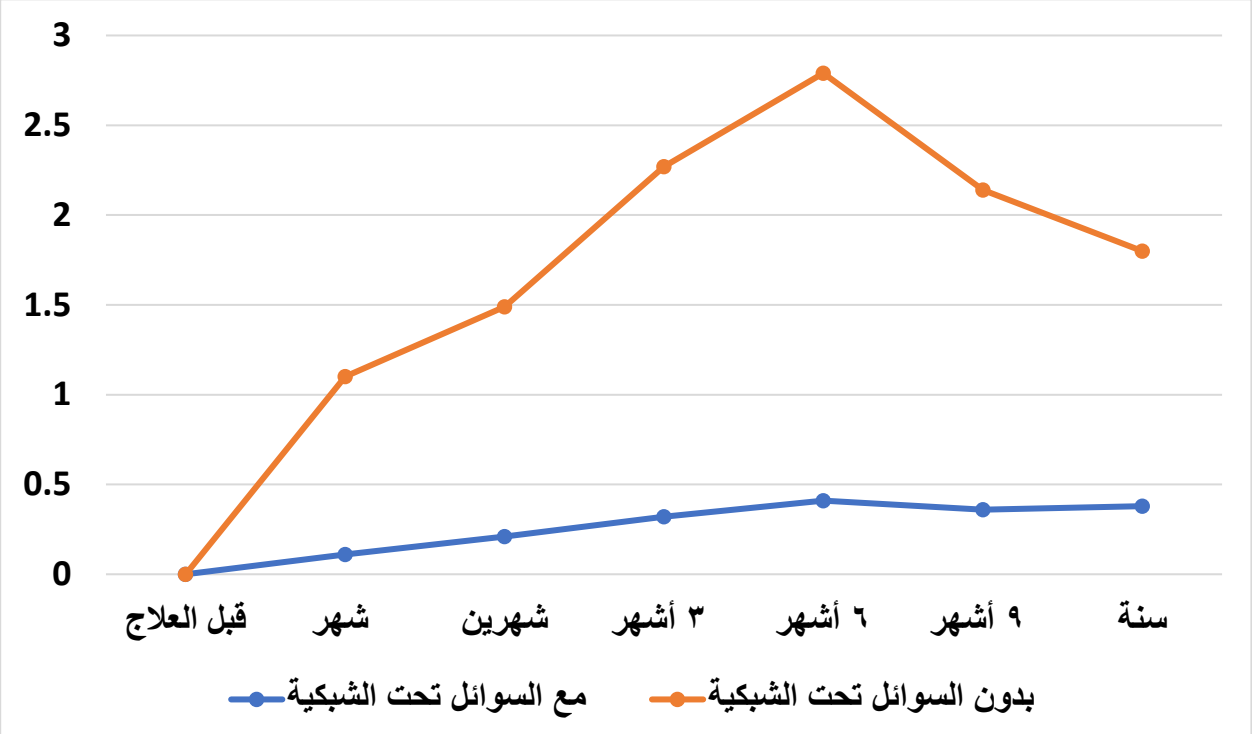
- **قبل العلاج:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٤٨ عيناً بنسبة ٨٠٪، وكان متوسط حدة الإبصار ٠,٥٩
- **بعد شهر:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٣٩ عيناً بنسبة ٦٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,١١ سطر، وكانت السوائل تحت الشبكية غير موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,١ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.348 وقيمة P value = 0.028 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل تحت الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد شهر.
- **بعد شهرين:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٢١ سطر، وكانت السوائل تحت الشبكية غير موجودة عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٤٩ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.619 وقيمة P value = 0.017 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل تحت الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد شهرين.
- **بعد ٣ أشهر:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٢١ عيناً بنسبة ٣٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٣٢ سطر، وكانت السوائل تحت الشبكية غير موجودة عند ٣٩ عيناً بنسبة ٦٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٢,٢٧ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.623 وقيمة P value = 0.028 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل تحت الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٣ أشهر.
- **بعد ٦ أشهر:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٤١ سطر، وكانت السوائل تحت الشبكية غير موجودة عند ٣٦ عيناً بنسبة ٦٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٢,٧٩ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.813 وقيمة P value = 0.019 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل تحت الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٦ أشهر.
- **بعد ٩ أشهر:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٣٦ سطر، وكانت السوائل تحت الشبكية غير موجودة عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٢,١٤ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة

متوسط التغير كانت قيمة T = 2.614 وقيمة P value = 0.038 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل تحت الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٩ أشهر.

- **بعد سنة:** كانت السوائل تحت الشبكية موجودة عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٣٨ سطر، وكانت السوائل تحت الشبكية غير موجودة عند ٣٦ عيناً بنسبة ٦٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٨ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 2.718 وقيمة P value = 0.027 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود السوائل تحت الشبكية وغيابها من حيث تغير حدة الإبصار بعد سنة.

الجدول (4) علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل تحت الشبكية

	مع السوائل تحت الشبكية		بدون السوائل تحت الشبكية		Paired T-test	
	النسبة	متوسط تغير حدة الإبصار (سطر)	النسبة	متوسط تغير حدة الإبصار (سطر)	T	P Value
بعد شهر	65%	0.11	35%	1.1	2.348	0.028
بعد شهرين	50%	0.21	50%	1.49	2.619	0.017
بعد ٣ أشهر	35%	0.32	65%	2.27	2.623	0.028
بعد ٦ أشهر	40%	0.41	60%	2.79	2.813	0.019
بعد ٩ أشهر	50%	0.36	50%	2.14	2.614	0.038
بعد سنة	40%	0.38	60%	1.8	2.718	0.027



المخطط البياني (9) علاقة تغير حدة الإبصار مع السوائل تحت الشبكية

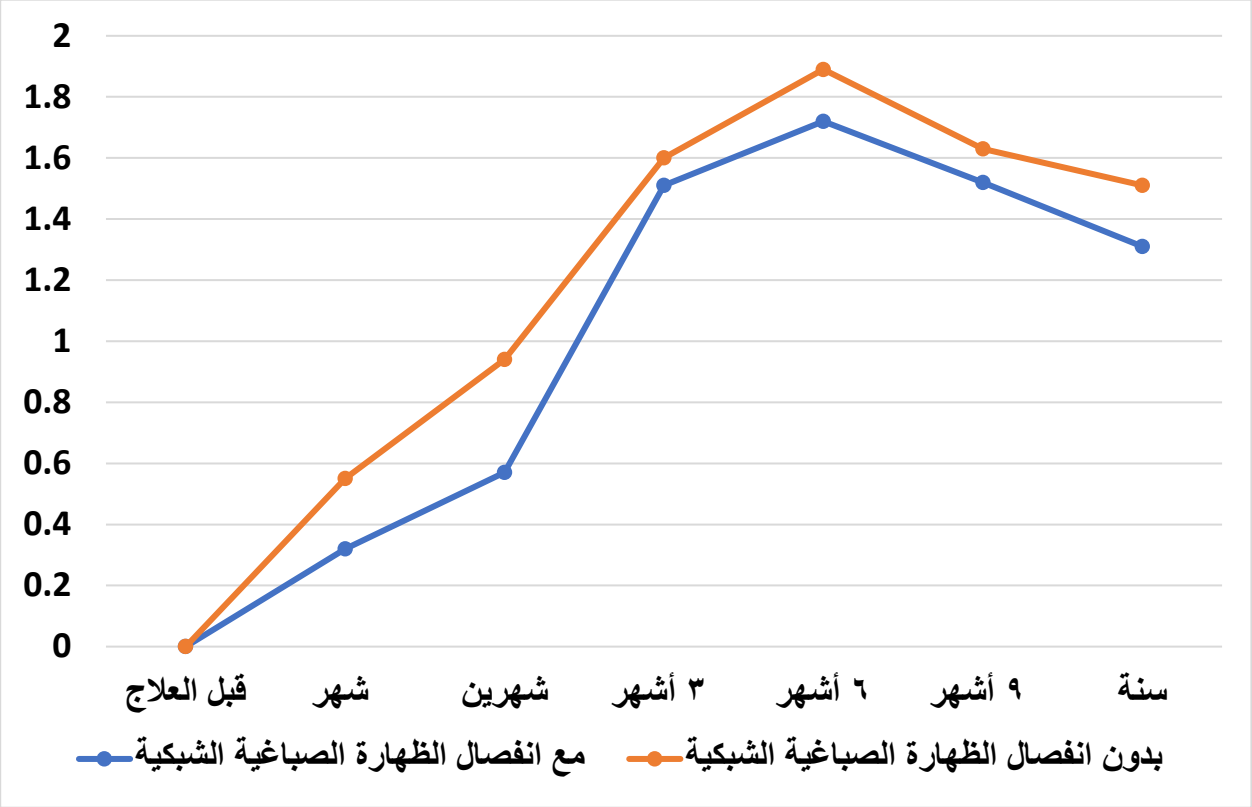
10- علاقة تغير حدة الإبصار مع انفصال الظهارة الصباغية الشبكية PED:

- **قبل العلاج:** كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ٣٠ عيناً بنسبة ٥٠٪، وكان متوسط حدة الإبصار ٠,٦١
- **بعد شهر:** كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ٢٤ عيناً بنسبة ٤٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٣٢ سطر، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية غير موجود عند ٣٦ عيناً بنسبة ٦٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٥٥ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 0.751 وقيمة P value = 0.131 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية وغيابه من حيث تغير حدة الإبصار بعد شهر.
- **بعد شهرين:** كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٥ عيناً بنسبة ٢٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٥٧ سطر، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية غير موجود عند ٤٥ عيناً بنسبة ٧٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ٠,٩٤ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 0.241 وقيمة P value = 0.216 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية وغيابه من حيث تغير حدة الإبصار بعد شهرين.
- **بعد ٣ أشهر:** كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ٩ عيون بنسبة ١٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٥١ سطر، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية غير موجود عند ٥١ عيناً بنسبة ٨٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٦ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 0.714 وقيمة P value = 0.162 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية وغيابه من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٣ أشهر.
- **بعد ٦ أشهر:** كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٥ عيناً بنسبة ٢٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٧٢ سطر، كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية غير موجود عند ٤٥ عيناً بنسبة ٧٥٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٨٩ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 0.821 وقيمة P value = 0.211 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية وغيابه من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٦ أشهر.

- **بعد ٩ أشهر**: كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٢ عيناً بنسبة ٢٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٥٢ سطر، كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية غير موجود عند ٤٨ عيناً بنسبة ٨٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٦٣ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 0.851 وقيمة P value = 0.142 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية وغيابه من حيث تغير حدة الإبصار بعد ٩ أشهر.
- **بعد سنة:** كان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية موجوداً عند ١٨ عيناً بنسبة ٣٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٣١ سطر، وكان انفصال الظهارة الصباغية الشبكية غير موجود عند ٤٢ عيناً بنسبة ٧٠٪، وكان متوسط تغير حدة الإبصار ١,٥١ سطر، وعند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط التغير كانت قيمة T = 0.916 وقيمة P value = 0.217 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية وغيابه من حيث تغير حدة الإبصار بعد سنة.

الجدول (5) علاقة تغير حدة الإبصار مع انفصال الظهارة الصباغية الشبكية

	مع انفصال الظهارة الصباغية الشبكية		بدون انفصال الظهارة الصباغية الشبكية		Paired T-test	
	النسبة	متوسط تغير حدة الإبصار (سطر)	النسبة	متوسط تغير حدة الإبصار (سطر)	T	P Value
بعد شهر	40%	0.32	60%	0.55	0.751	0.131
بعد شهرين	25%	0.57	75%	0.94	0.241	0.216
بعد ٣ أشهر	15%	1.51	85%	1.6	0.714	0.162
بعد ٦ أشهر	25%	1.72	75%	1.89	0.821	0.211
بعد ٩ أشهر	20%	1.52	80%	1.63	0.851	0.142
بعد سنة	30%	1.31	70%	1.51	0.916	0.217



المخطط البياني (10) علاقة تغير حدة الإبصار مع انفصال الظهارة الصباغية الشبكية

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

يتم تعريف فعالية المرض في الضـــمور البقعي المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) بناءً على ٣ معايير: (١) فقدان ≤ ٥ أحرف في حدة الإبصـار، (2) دليل على نزف جديد، و(٣) وجود سـوائل الشـبكية بما في ذلك السوائل ضمن الشبكية IRF والسوائل تحت الشبكية SRF .(١٧١) توصـي إرشادات الممارسـة السريرية من الأكاديمية الأمريكية لطب العيون (١٧٢) والجمعية الأوروبية لأخصائيي الشبكية (١٧٣) بإعادة العلاج بمضادات VEGF إذا تم الكشـف عن سـوائل الشـبكية في التصـوير المقطعي البصـري لأنه مؤشـر على فعالية المرض. أظهرت دراسـة تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث nAMD في المملكة المتحدة شـملت ١١٩٠ عينًا أن وجود السوائل ضمن الشبكية IRF والسوائل تحت الشبكية SRF له تأثير أكبر على قرارات إعادة العلاج المضاد لـ VEGF في العالم الحقيقي مقارنة بوجود انفصال الظهارة الصبغية أو نقصان حدة الإبصار (١٧٤).

في الدراسة الحالية كان الانخفاض في نسبة العيون التي تعاني من السوائل ضمن الشبكية والسوائل تحت الشـبكية وانفصـال الظهارة الصـباغية الشـبكية أكثر وضـوحًا بعد ٣ أشـهر، على الرغم من وجود ٣٠% من العيون تعاني من السوائل ضمن الشبكية بعد ٣ أشهر، و٣٥% من العيون تعاني من السوائل تحت الشبكية بعد ٣ أشهر، و١٥% من العيون تعاني من انفصـــال الظهارة الصـــباغية بعد ٣ أشـــهر من العلاج. ومع ذلك كان ٣٥% من العيون تعاني من السوائل ضمن الشبكية بعد سنة من العلاج، و٤٠% من العيون تعاني من السوائل تحت الشبكية بعد سنة من العلاج، و٣٠% من العيون تعاني من انفصـال الظهارة الصـباغية بعد سنة من العلاج. أحد الأسباب المحتملة لارتفاع نسـبة المرضـى الذين لم تتحسـن لديهم سـوائل الشـبكية في هذه الدراسـة هو اسـتخدام نظام الحقن

عند الحاجة PRN في المرضى لدينا بسبب التكلفة المادية العالية نسبياً لباقي الأنظمة، كما أن مضاد VEGF الذي تلقاه المرضى الذين يعانون من الضمور البقعي المرتبط بالعمر الموعي الحديث في دراستنا هو الأفاستين (البيفاسيزوماب) بسبب اعتماده في مستشفى المواساة الجامعي وعدم توافر باقي مضادات VEGF.

هناك العديد من العلاجات الناشئة لمرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) قيد البحث، بما في ذلك عوامل مضادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) طويلة المفعول، وعلاجات موضعية، وعلاجات جينية، وجزيئات تستهدف نقاط جديدة لتكوين الأوعية الدموية (١٧٥،١٧٦). والجدير بالذكر أن هناك عوامل جديدة يمكنها تمديد فترات العلاج حتى ١٢ إلى ١٦ أسبوعًا (١٧٩-١٧٧). يشمل أحدث علاج مضاد لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) لمرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) دواء برولوسيزوماب، وهو مثبط لجميع أشكال عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF-A).(١٧٧) أظهرت جرعة ٦ ملغ من برولوسيزوماب سيطرة أفضل على المرض، حيث عولج أكثر من ٥٠% من المرضى بفاصل زمني كل ١٢ أسبوعًا بعد التحميل حتى الأسبوع ٤٨، مقارنةً بجرعة ٢ ملغ من أفليبيرسيبت كل ٨ أسابيع. (١٧٧،١٧٨) تمت الموافقة على برولوسيزوماب من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام ٢٠١٩ والوكالة الأوروبية للأدوية في عام ٢٠٢٠ لعلاج تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (١٨٠)

أظهرت مراجعة منهجية وتحليل تلوي قيم فعالية رانيبيزوماب وأفليبيرسيبت لدى مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث غير المعالجين أن زيادة حدة الإبصار في ١٢ شهرًا كانت +٤,٢٤ حرفًا مع العلاج بالرانيبيزوماب، و+٥,٣٠ حرفًا مع العلاج بالأفليبيرسيبت (١٨١). في دراسة LUMINOUS العالمية أظهر مرضى الضمور البقعي المرتبط بالعمر غير المعالجين الذين عولجوا بالرانيبيزوماب لمدة عام واحد متوسط

زيادة VA بمقدار ٣,١ حرفًا (١٨٢). أظهرت دراسة من الولايات المتحدة شملت ٢٢١٣ مريضًا بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث أن المرضى الذين عولجوا بمضادات VEGF (رانيبيزوماب أو أفليبيرسيبت أو بيفاسيزوماب) لمدة عامين كان لديهم متوسط تغيير في VA بمقدار +٣,١ حرفًا (١٨٣). في هذه الدراسة كان مقدار تحسن حدة الإبصار المبلغ عنه بعد ١٢ شهرًا عند غياب السوائل ضمن الشبكية ١,٩ سطر، وعند غياب السوائل تحت الشبكية ١,٨ سطر، وعند غياب انفصال الظهارة الصباغية الشبكية ١,٥١ سطر.

توضح هذه الدراسة أن وجود السوائل الشبكية أثر على نتائج حدة الإبصار في كل زيارة، حيث حقق المرضى الذين لديهم غياب السوائل تحت الشبكية مكاسب أفضل في حدة الإبصار مقارنة مع المرضى الذين يعانون من السوائل تحت الشبكية. كما حقق المرضى الذين لديهم غياب السوائل ضمن الشبكية مكاسب أفضل في حدة الإبصار مقارنة مع المرضى الذين يعانون من السوائل ضمن الشبكية. في بعض الدراسات السابقة لم يُعثر على وجود علاقة بين السوائل تحت الشبكية والنتائج البصرية (١٨٤،١٨٥). وبالمثل أفاد Core وآخرون أن السوائل تحت الشبكية المستمرة على المدى الطويل لم يكن لها تأثير على نتائج حدة الإبصار خلال عامين من المتابعة لدى مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث.(186) ومع ذلك أظهرت العديد من الدراسات الحديثة نتائج معاكسة (١٧٤،١٨٧). اقترح التحليل اللاحق لدراسة FLUID أن السوائل ضمن الشبكية في ال ١ ملم المركزية والسوائل تحت الشبكية في ١ إلى ٦ ملم من منطقة البقعة كانا مرتبطين بحدة الإبصار (١٨٧).

لا يزال السؤال حول ما إذا كان يمكن تحمل السوائل تحت الشبكية قيد المناقشة. في الدراسة الحالية كان لدى المرضى الذين يعانون من غياب السوائل تحت الشبكية اكتساب حدة إبصار أفضل بشكل عام مقارنة بأولئك

الذين لديهم السوائل تحت الشبكية. قد تشير هذه النتيجة إلى التأثير السلبي المحتمل للسوائل تحت الشبكية على النتيجة البصرية، مما يعني الحاجة إلى التحكم المناسب في السوائل تحت الشبكية.

يمثل المرضى الذين يعانون من وجود السوائل ضمن الشبكية IRF في البداية مجموعة ذات تنكس لطخة مرتبط بالعمر أكثر تقدمًا، مما يسلط الضوء على الحاجة إلى علاج السوائل ضمن الشبكية IRF بشكل كامل حتى يتم تحقيق أقصـــى قدر من زوالها. (١٨٨) في الآونة الأخيرة أفاد Core et al أن وجود IRF في ≤ ٨٠٪ من الزيارات خلال الســنة الثانية كان مرتبطًا ارتباطًا وثيقًا بتطور حدة الإبصــار وندبة أســوأ على المدى الطويل لدى مرضـى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث nAMD، مما يؤكد التأثير السلبي لاستمرار السوائل ضمن الشبكية IRF على الإنذار البصري (١٨٩). أكدت نتائجنا أن وجود السوائل ضمن الشبكية IRF و السوائل تحت الشبكيةSRF يرتبط بنتيجة حدة إبصـار أسوأ، ولكن لم تجد أن وجود السوائل تحت الظهارية الصباغية الشبكية (RPE) يرتبط بالإنذار البصري (١٩٠). أشارت دراسات قليلة إلى إمكانية وجود ارتباط بين السوائل تحت الظهارة الصباغية الشبكية (RPE) والإنذار البصري في بعض الحالات (١٩١،١٩٢).

بشكل عام تُعدّ نتائج هذه الدراسة ذات دلالة سريرية، إذ تعكس الظروف السريرية الفعلية في سوريا، وتُقدّم رؤىً مهمة لاستراتيجيات علاج السوائل الشبكية. تشمل محددات الدراسة استخدام الأفاستين (البيفاسيزوماب) فقط ونظرًا لاحتمال اختلاف الفعالية باختلاف العوامل المضـادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية المسـتخدمة، فإن هذا يُمثّل محدداً رئيســيًا للدراســة. كما كان بروتوكول العلاج المتبع هو العلاج عند الحاجة واتُّخذت القرارات المتعلقة بالعلاج بناءً على تقدير الأطباء، وقد تختلف متغيرات التقييم، مثل تفسـير صـور الشـبكية بناءً على خبرة الطبيب المعالج. علاوة على ذلك لم نســتطع في الدراســة الحالية تقييم تأثير وجود أكثر من نوع من الســوائل على النتائج

البصـرية مقارنة مع وجود نوع واحد فقط. كما لم تقيَّم الدراسـة الفرق في تأثير مواقع السـائل المختلفة (البقعة مقابل خارج البقعة).

في الختام وجدت دراستنا أن نسبة عالية من المرضـى السوريين المصـابين بتنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) والذين يتلقون علاجات مضـــادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) المتاحة حاليًا قد أبلغوا عن وجود سوائل شبكية في العام الأول. يُظهر المرضـى الذين حققوا زوال السوائل ضـمن الشـبكية والسـوائل تحت الشـبكية بعد العلاج بمضـادات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية ميلًا نحو نتائج بصـرية أفضـل. يمكن أن تؤدي العلاجات الجديدة المضـــادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية التي توفر ســيطرة مســتدامة على المرض بمدة تأثير أطول إلى تحسين النتائج وتخفيف العبء العلاجي المرتفع للمرضـى الذين يحتاجون إلى علاج أكثر فعالية، مما قد يُلبي الاحتياجات غير الملباة لمرضـــى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث (nAMD) في سوريا.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت المقارنة مع دراسة **<Sharma et al>**[13] عام ٢٠١٦ في جامعة Duke في الولايات المتحدة الأمريكية. وهي دراسة حشديّة تقدّميّة ضمن تجربة سريريّة معشّاة، تضمنّت ٩٩٣ مريضاً. وجدت هذه الدّراسة أنّ العيون مع سائل تحت الشبكيّة (SRF) كان لديها قدرة بصرية وسطيّة أفضل من العيون دون سائل تحت الشبكيّة (SRF)، وكانت قوّة هذا التأثير أكبر في السائل تحت الشبكية اللطخي والسائل تحت الشبكية بكميات قليلة. كما وجدت أن العيون مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديها قدرة بصريّة أسوأ من العيون دون سائل ضمن الشبكيّة (IRF).

كما تمت المقارنة مع دراسة **<Simader et al>**[14] في جامعة Vienna في النمسا عام ٢٠١٤، وهي تحليل فرعي لبيانات من تجربة سريريّة معشّاة، تضمّنت ٣٥٣ مريضاً. وجدت هذه الدراسة أنّ المرضى مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديهم قدرة بصرية أسوأ وبقيت أسوأ طيلة فترة الدراسة، بينما نكس السائل ضمن الشبكية (IRF) خلال فترة المتابعة لم يظهر تأثير سلبي إضافي. كما وجدت أن وجود السائل تحت الشبكية (SRF) لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري، لكن نكس السائل تحت الشبكية (SRF) خلال المتابعة أظهرَ ميلاً نحو تأثير سلبي إضافي على القدرة البصريّة. ووجدت أيضاً أن انفصال الظهارة المصطبغة (PED) أظهر تأثيراً سلبياً على القدرة البصرية فقط في حال ترافقه مع السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكية (SRF).

وتمت أيضاً المقارنة مع دراسة **<Ritter et al>**[15] في جامعة Vienna في النمسا عام ٢٠١٤ ، وهي تحليل لبيانات من تجربة سريرية معشّاة، تضمّنت ٢٥٥ مريضاً. وجدت هذه الدراسة أن المرضى مع سائل ضمن الشبكية (IRF) أظهروا مستويات أخفض من القدرة البصرية، وأنّ السائل ضمن الشبكية (IRF) كان صاحب القيمة التنبئية السلبية الأقوى لتحسن القدرة البصرية طيلة فترة الدراسة، وأن السائل تحت الشبكية (SRF) وانفصال الظهارة المصطبغة (PED) أظهروا قيمة تنبئية سلبية للقدرة البصرية فقط في حال الترافق مع السائل ضمن الشبكية (IRF).

كما تمت المقارنة مع دراسة **<Chakravarthy et al>**[16] في جامعة Belfast في المملكة المتحدة عام ٢٠٢١، وهي دراسة حشدية تراجعية. تضمّنت ٣٢١ مريضاً. وجدت الدراسة أنّ غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) أو السائل تحت الشبكية (SRF) في مراجعتين أو أكثر، ترافَق مع تحسُّن في القدرة البصرية عن القيمة القاعدية أكبر بالمقارنة مع الحالات التي أظهرت غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) أو السائل تحت الشبكية (SRF) في أقل من مراجعتين.

وتمت أيضاً المقارنة مع دراسة **<Kim et al>**[17] في جامعة Seoul في كوريا الجنوبية عام ٢٠٢٠، وهي مراجعة تراجعية للمخططات (retrospective chart review)، تضمّنت ٦٠٠ مريضٍ. وجدت هذه الدراسة أنّ وجود السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكية (SRF) والسائل تحت الظهارة المصطبغة للشبكية (sub–RPE fluid) ترافق مع نتائج أسوأ للقدرة بصريّة، وهذا يقترح أنّ كلّ سوائل الشبكيّة مَرَضيّة. كما وجدت أن المرضى الذين حقّقوا حالة خالية من السوائل في مرحلة باكرة من العلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي anti–VEGF وأولئك الذين كان لديهم فترة أطول خالية من السوائل الشبكيّة أظهروا ميلاً نحو نتائج أفضل للقدرة البصريّة.

بالنسبة لمقارنة تأثير السائل تحت الشبكية (SRF) وجدت دراستنا أن العيون مع سائل تحت الشبكيّة (SRF) كان لديها قدرة بصرية وسطيّة أسوأ من العيون دون سائل تحت الشبكيّة (SRF)، وهو ما يتفق مع دراسة **<Chakravarthy et al>**[16] التي وجدت أنّ غياب السائل تحت الشبكية (SRF) في مراجعتين أو أكثر ترافَق مع تحسُّن في القدرة البصرية عن القيمة القاعدية أكبر بالمقارنة مع الحالات التي أظهرت غياب السائل تحت الشبكية (SRF) في أقل من مراجعتين، ومع دراسة **<Kim et al>**[17] التي وجدت أنّ وجود السائل تحت الشبكية (SRF) ترافق مع نتائج أسوأ للقدرة بصريّة. بينما وجدت دراسة **<Sharma et al>**[13] أن العيون مع سائل تحت الشبكيّة (SRF) كان لديها قدرة بصرية وسطيّة أفضل من العيون دون سائل تحت الشبكيّة (SRF)، وكانت قوّة هذا التأثير أكبر في السائل تحت الشبكية اللطخي والسائل تحت الشبكية بكميات قليلة. ووجدت دراسة **<Simader et al>**[14] أن وجود السائل تحت الشبكية (SRF) لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري، لكن نكس السائل تحت الشبكية (SRF) خلال المتابعة أظهرَ ميلاً نحو تأثير سلبي إضافي على القدرة البصريّة.

ووجدت دراسة **<Ritter et al>**[15] أن السائل تحت الشبكية (SRF) أظهر قيمة تنبئية سلبية للقدرة البصرية فقط في حال الترافق مع السائل ضمن الشبكية (IRF).

بالنسبة لمقارنة تأثير السائل ضمن الشبكيّة (IRF) وجدت دراستنا أن العيون مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديها قدرة بصرية وسطيّة أسوأ من العيون دون سائل ضمن الشبكيّة (IRF)، وهو ما يتفق مع دراسة **<Sharma et al>**[13] حيث وجدت أن العيون مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديها قدرة بصريّة أسوأ من العيون دون سائل ضمن الشبكيّة (IRF)، ومع دراسة **<Simader et al>**[14] حيث وجدت أنّ المرضى مع سائل ضمن الشبكيّة (IRF) كان لديهم قدرة بصرية أسوأ وبقيت أسوأ طيلة فترة الدراسة، بينما نكس السائل ضمن الشبكية (IRF) خلال فترة المتابعة لم يظهر تأثير سلبي إضافي، ومع دراسة **<Ritter et al>**[15] حيث وجدت أن المرضى مع سائل ضمن الشبكية (IRF) أظهروا مستويات أخفض من القدرة البصرية، وأنّ السائل ضمن الشبكية (IRF) كان صاحب القيمة التنبئية السلبية الأقوى لتحسن القدرة البصرية طيلة فترة الدراسة، ومع دراسة **<Chakravarthy et al>**[16] أنّ غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) في مراجعتين أو أكثر، ترافَق مع تحسُّن في القدرة البصرية عن القيمة القاعدية أكبر بالمقارنة مع الحالات التي أظهرت غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) في أقل من مراجعتين، ومع دراسة **<Kim et al>**[17] حيث وجدت أنّ وجود السائل ضمن الشبكية (IRF) ترافق مع نتائج أسوأ للقدرة بصريّة.

بالنسبة لمقارنة تأثير السائل تحت الظهارة الصباغية للشبكية (sub–RPE fluid) لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً في العيون مع سائل السائل تحت الظهارة الصباغية للشبكية (sub–RPE fluid). وهر ما يتفق مع دراسة **<Simader et al>**[14] حيث وجدت أن انفصال الظهارة المصطبغة (PED) أظهر تأثيراً سلبياً على القدرة البصرية فقط في حال ترافقه مع السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكية (SRF)، كما وجدت دراسة **<Ritter et al>**[15] أن انفصال الظهارة المصطبغة (PED) أظهر قيمة تنبئية سلبية للقدرة البصرية فقط في حال الترافق مع السائل ضمن الشبكية (IRF)، بينما وجدت دراسة **<Kim et al>**[17] أنّ وجود السائل تحت الظهارة الصباغية للشبكية (sub–RPE fluid) ترافق مع نتائج أسوأ للقدرة بصريّة.

الجدول (6) المقارنة مع الدراسات العالمية

	دراستنا	<Sharma et al>[13]	<Simader et al>[14]	<Ritter et al>[15]	<Chakravarthy et al>[16]	<Kim et al>[17]
المكان	سوريا	أمريكا	النمسا	النمسا	بريطانيا	كوريا الجنوبية
الزمان	2025	2016	2014	2014	2021	2020
العينة	60	993	353	255	321	600
تأثير السائل تحت الشبكية (SRF)	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أفضل **مع فرق هام**	لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري	أظهر قيمة تنبئية سلبية للقدرة البصرية فقط في حال الترافق مع السائل ضمن الشبكية (IRF)	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أسوأ **مع فرق هام**
تأثير السائل ضمن الشبكيّة (IRF)	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أسوأ **مع فرق هام**	وجوده أسوأ **مع فرق هام**
تأثير السائل تحت الظهارة الصباغية للشبكية (sub-RPE (fluid	لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري	–	لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري	لم يظهر تأثيراً على التحسّن البصري	–	وجوده أسوأ **مع فرق هام**

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدت دراستنا أن وجود السوائل ضمن الشبكية كان له تأثير سلبي على حدة الإبصار مقارنة مع غيابها، ووجدت أن وجود السوائل تحت الشبكية كان له تأثير سلبي على حدة الإبصار مقارنة مع غيابها، ووجدت أن وجود انفصال الظهارة الصباغية الشبكية لم يؤثر على حدة الإبصار مقارنة مع غيابه.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع.
- إجراء دراسة تأخذ بالاعتبار تأثير مكان وجود السوائل وحجمها على تغير حدة الإبصار.
- إجراء دراسة تعتمد على الأنواع الأخرى من مضادات عامل نمو البطانة الوعائية المتوافرة مثل الرانيبيزوماب.

المراجع

1. Stein, J.D., Brown, M.M., Brown, G.C., Hollands, H. & Sharma, S. (2003) Quality of life with macular degeneration: perceptions of patients, clinicians, and community members. *The British Journal of Ophthalmology*, 87, 8–12

2. Williams, R.A., Brody, B.L., Thomas, R.G., Kaplan, R.M. & Brown, S.I. (1998) The psychosocial impact of macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 116, 514–520

3. Lim, L.S., Mitchell, P., Seddon, J.M., Holz, F.G. & Wong, T.Y. (2012) Age-related macular degeneration. *Lancet*, 379, 1728–1738

4. Bloch, S.B., Larsen, M. & Munch, I.C. (2012) Blindness, incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *American Journal of Ophthalmology*, 153, 209–213

5. Wong, W.L., Su, X., Li, X., Cheung, C.M.G., Klein, R., Cheng, C.Y. et al. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2, e106–e116

6. Brown, D.M., Michels, M., Kaiser, P.K., Heier, J.S., Sy, J.P., Ianchulev, T. et al. (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116, 57–65

7. Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S., Boyer, D.S., Kaiser, P.K., Chung, C.Y. et al. (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 355, 1419–1431

8. Lalwani, G.A., Rosenfeld, P.J., Fung, A.E., Dubovy, S.R., Michels, S., Feuer, W. et al. (2009) A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *American Journal of Ophthalmology*, 148, 43–58

9. Gillies, M.C., Hunyor, A.P., Arnold, J.J., Guymer, R.H., Wolf, S., Ng, P. et al. (2019) Effect of ranibizumab and aflibercept on Best-corrected visual acuity in treat-and- extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 137, 372–379

10. Gianniou, C., Dirani, A., Ferrini, W., Marchionno, L., Decugis, D., Deli, A. et al. (2015) Two year outcome of an observe-and- plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (London, England)*, 29, 342–349

11. Miotto, S., Zemella, N., Gusson, E., Panozzo, G., Saviano, S., Scarpa, G. et al. (2018) Morphologic criteria of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration: a consensus article. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34, 298–308

12. CATT Research Group, Maguire, M.G., Martin, D.F., Ying, G.-S., Jaffe, G.J., Daniel, E. et al. (2016) Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 123, 1751–1761

13. Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the second Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management 2133 year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2016;123:865–75

14. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deak GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age related macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121:1237–45

15. Ritter M, Simader C, Bolz M, Deak GG, Mayr-Sponer U, Sayegh R, et al. Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. Br J Ophthalmol. 2014;98:1629–35

16. Chakravarthy, U., Havilio, M., Syntosi, A., Pillai, N., Wilkes, E., Benyamini, G. et al. (2021) Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (London, England)*, 35, 2983–2990

17. Kim JH, Sagong M, Woo SJ, Kim YC, Cho H, Lee YH, Byon I, Jo YJ, Chin HS, Lee Y, Chae JE, Kang SW. A real-world study assessing the impact of retinal fluid on visual acuity outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration in Korea. Sci Rep. 2022 Aug 19;12(1):14166. doi: 10.1038/s41598-022-18158-z. PMID: 35986074; PMCID: PMC9391430.

18. Hutchinson J, Tay W. Symmetrical central chorio-retinal disease occurring in senile persons. Roy Lond Ophthalmol Hosp Rep 1875; 83:275.

19. German dictionary. Accessed 6/2012 @ http://dict.tu-chemnitz.de/

20. Klein R, Klein BEk, Linton KLP (1992). Prevalence of Age-related Maculopathy-The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 99(6): 933-943.

21. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL III, Chew EY. Age-related macular degeneratio. 2008. Lancet 372(9652):1835-1845.

22. Gupta OP, Brown GC, Brown MM (2007) Age-related macular degeneration: the costs to society and the patient. Curr Opin Ophthalmol 18:201-205.

23. Brown MM, Brown GC, Stein JD, et al (2005). Age-related macular degeneration: economic burden and value-vased medicine analysis. Can J Ophthalmol 40:277-287.

24. Bird AC (2010). Therapeutic targets in age-related macular disease. The Journal of Clin Invest. 120(9):3033-3041.

25. Leibowitz Hm, Krueger DE, Maunder LR, et al (1980) The Framingham Eye Study Monograph. Surv Ophthalmol 24:335-610.

26. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Sedon JM, Ferris FL III (2005). Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. Ophthalmology 112:533-539.

27. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, Moore AT, Bird AC (2006). Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of cigarete smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularization. Br J Ophthalmol 90:75-80.

28. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL (2005). 28,000 Cases of age related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. Br J Ophthalmol 89: 550-553.

29. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, Johannes PHV, Keunen JEE, Kirchhof B, Yoyng CB, Klevering BJ, Koenekoop RK, Fauser S, den Hollander AI (2012). Cumulative Effect of Risk Alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the Response to Ranibizumab Treatment in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology (in press). p 1-8.

30. Berber, P., Grassmann, F., Kiel, C. and Weber, B.H., 2016. An Eye on Age-Related Macular Degeneration: The Role of MicroRNAs in Disease Pathology. Molecular Diagnosis & Therapy, pp.1-13.

31. Friedman, D. S., Katz, J., Bressler, N. M., Rahmani, B., & Tielsch, J. M. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore eye survey. Ophthalmology, 106(6), 1049-1055.

32. Sandberg MA, Tolentino Mj, Miller S, Berson El, Gaudio AR. (1993) Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 100: 1009-113.

33. Guymer R, Bird AC. Chapter 59. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structures. Retina, 4th Ed (2006). Volume II Schahcat AP, Ryan SJ. Elsevier Mosby.

34. Zarbin MA 2004. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmology 122:598-614.

35. Jager RD, Mieler WF, Miller JW (2008). Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 358;24: 2606-2617.

36. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99:3842-3847.

37. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. 1989. The Grading and Prevalence of Macular Degeneration in Chesapeake Bay Waterman. Archives of Ophthalmology 107: 847-852.

38. Zhang X, Sivaprasad S. Drusen and pachydrusen: the definition, pathogenesis, and clinical significance. Eye 2020; 35: 121-133.

39. Green W.R. 1996. Ophthalmic Pathology, Volume 2, Chapter 9-Retina, pp 982-1047 W.B. Saunders Company.

40. Davis MD, Gangnon RE,Lee L-Y, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol 2005; 123(11): 1484–1498.

41. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1986 Feb;93(2):224-30.

42. Hanus J, Anderson C, Wang S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD. Ageing Res Rev. 2015 Nov;24(Pt B):286-98.

43. Fragiotta S, Parravano M, Sacconi R, Costanzo E, De Geronimo D, Prascina F, Capuano V, Souied EH, Han IC, Mullins R, Querques G. Sub-retinal pigment epithelium tubules in non-neovascular age-related macular degeneration. Sci Rep. 2022 Sep 7;12(1):15198.

44. Coco RM, Sala-Puigdollers A. Management of significant reactivation of old disciform scars in wet age-related macular degeneration. BMC Ophthalmol. 2014 Jun 25;14:82.

45. Bowne J, Daiger SP, Rossiter BJF, Sullivan LS. RetNetTM, Retinal Information Network. https://sph.uth.edu/retnet/ Accessed Jan 11, 2021.

46. Shaw, P. X., Stiles, T., Douglas, C., Ho, D., Fan, W., Du, H., & Xiao, X. (2016). Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. AIMS molecular science, 3(2), 196.

47. Zarbin MA, Rosenfeld PJ (2010). Pathway-based therapies for age-related macular degeneration. Retina 30(9):1350-1368.

48. B Gold, JE Merriam, J Zernant, LS Hancox, AJ Taiber, K Gehrs, K Cramer, J Neel, J Bergeron, GR Barile, RT Smith, AMD Genetics Clincal Study Group, GS Hageman, M Dean, R Allikmets. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat. Genet. 38:458-462 (2006).

49. JB Maller, JA Fagerness, RC Reynolds, BM Neale, MJ Daly, JM Seddon. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat. Genet. 39:1200-1201 (2007).

50. JRW Yates, T Sepp, BK Matharu, JC Khan, DA Thurlby, H Shahid, DG Clayton, C Hayward, J Morgan, AF Wright, AM Armbrecht, B Dhillon, IJ Deary, E Redmond, AC Bird, AT Moore, The Genetic Factors in AMD Study Group. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 357:553-561 (2007).

51. GS Hageman, DH Anderson, LV Johnson, LS Hancox, AJ Taiber, LI Hardisty, JL Hageman, HA Stockman, JD Borchardt, KM Gehrs, RJ Smith, G Silvestri, SR Russell, CC Klaver, I Barbazetto, S Chang, LA Yannuzzi, GR Barile, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 20:7227-7232 (2005)

52. JL Haines, MA Hauser, S Schmidt, WK Scott, LM Olson, P Gallins, KL Spencer, SY Kwan, M Noureddine, JR Gilbert, N Schnetz-Boutaud, A Agarwal, EA Postel, MA Pericak-Vance. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science 308:419-421 (2005).

53. RJ Klein, C Zeiss, EY Chew, J-Y Tsai, RS Sackler, C Haynes, AK Henning, JP SanGiovanni, SM Mane, ST Mayne, MB Bracken, FL Ferris, J Ott, C Barnstable, J Hoh. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308:385-389 (2005).

54. AO Edwards, R Ritter III, KJ Abel, A Manning, C Panhuysen, LA Farrer. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science 308:421-424 (2005).

55. Wang Q, Zhao H-S, Li L. Association between complement factor I gene polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis of literature. Int J of Ophthalmol 2016; 9(2): 298–305.

56. EM Stone, TA Braun, SR Russell, MH Kuehn, AJ Lotery, PA Moore, CG Eastman, TL Casavant, VC Sheffield. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 351:346-353 (2004).

57. ML Klein, DW Schultz, A Edwards, TC Matise, K Rust, CB Berselli, K Trzupek, RG Weleber, J Ott, MK Wirtz, TS Acott. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. Arch. Ophthalmol. 116:1082-1088 (1998).

58. DW Schultz, ML Klein, AJ Humpert, CW Luzier, V Persun, M Schain, A Mahan, C Runckel, M Cassera, V Vittal, TM Doyle, TM Martin, RG Weleber, PJ Francis, TS Acott. Analysis of the AMD1 locus: Evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. Hum. Mol. Genet. 12:3315-3123 (2003).

59. Z Yang, C Stratton, PJ Francis, ME Kleinman, PL Tan, D Gibbs, Z Tong, H Chen, R Constantine, X Yang, Y Chen, J Zeng, L Davey, X Ma, VS Hau, C Wang, J Harmon, J Buehler, E Pearson, S Patel, Y Kaminoh, S Watkins, L Luo, et al. Toll-like receptor 3 and geographic atrophy in age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 359:1456-1463 (2008b).

60. AO Edwards, A Swaroop, JM Seddon. Geographic atrophy in age-related macular degeneration and TLR3. N. Engl. J. Med. 360:2254-2255 (2009).

61. R Allikmets, AA Bergen, M Dean, RH Guymer, GS Hageman, CC Klaver, K Stefansson, BH Weber, Int. Age-Related Macular Degeneration Genetics Consortium. Geographic atrophy in age-related macular degeneration and TLR3. N. Engl. J. Med. 360:2252-2254 (2009).

62. S Zareparsi, M Buraczynska, KEH Branham, S Shah, D Eng, M Li, H Pawar, BM Yashar, SE Moroi, PR Lichter, HR Petty, JE Richards, GR Abecasis, VM Elner, A Swaroop. Toll-like receptor 4 variant D299G is associated with susceptibility to age-related macular degeneration. Hum. Mol. Genet. 14:1449-1455 (2005a).

63. AO Edwards, D Chen, BL Fridley, KM James, Y Wu, G Abecasis, A Swaroop, M Othman, K Branham, SK Iyengar, TA Sivakumaran, R Klein, BE Klein, N Tosakulwong. Toll-like receptor polymorphisms and age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49:1652-1659 (2008).

64. Z Yang, NJ Camp, H Sun, Z Tong, D Gibbs, DJ Cameron, H Chen, Y Zhao, E Pearson, X Li, J Chien, A DeWan, J Harmon, PS Bernstein, V Shridhar, NA Zabriskie, J Hoh, K Howes, K Zhang. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. Science 314:992-993 (2006).

65. A DeWan, M Liu, S Hartman, SS-M Zhang, DTL Liu, C Zhao, POS Tam, WM Chan, DSC Lam, M Snyder, C Barnstable, CP Pang, J Hoh. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. Science 314:989-992 (2006).

66. J Tuo, B Ning, CM Bojanowski, Z-N Lin, RJ Ross, GF Reed, D Shen, X Jiao, M Zhou, EY Chew, FF Kadlubar, C-C Chan. Synergic effect of polymorphisms in ERCC6 5' flanking region and complement factor H on age-related macular degeneration predisposition. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:9256-9261 (2006).

67. Q-L Wang, S Chen, N Esumi, PK Swain, HS Haines, G Peng, BM Melia, I McIntosh, JR Heckenlively, SG Jacobson, EM Stone, A Swaroop, DJ Zack. QRX, a novel homeobox gene, modulates photoreceptor gene expression. Hum. Mol. Genet. 13:1025-1040 (2004).

68. R Allikmets, NF Shroyer, N Singh, JM Seddon, RA Lewis, PS Bernstein, A Peiffer, NA Zabriskie, Y Li, A Hutchinson, M Dean, JR Lupski, M Leppert. Mutation of the stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. Science 277:1805-1807 (1997).

69. R Allikmets, N Singh, H Sun, NF Shroyer, A Hutchinson, A Chidambaram, B Gerrard, L Baird, D Stauffer, A Peiffer, A Rattner, P Smallwood, Y Li, KL Anderson, A Lewis, J Nathans, M Leppert, M Dean, JR Lupski. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. Nat. Genet. 15:236-246 (1997a).

70. J Kaplan, S Gerber, D Larget-Piet, J-M Rozet, H Dollfus, J-L Dufier, S Odent, A Postel-Vinay, N Janin, M-L Briard, J Frézal, A Munnich. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. Nat. Genet. 5:308-311 (1993).

71. R Allikmets. Simple and complex ABCR: genetic predisposition to retinal disease. Am. J. Hum. Genet. 67:793-799 (2000).

72. J Jakobsdottir, YP Conley, DE Weeks, TS Mah, RE Ferrell, MB Gorin. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. Am. J. Hum. Genet. 77:389-407 (2005).

73. A Rivera, SA Fisher, LG Fritsche, CN Keilhauer, P Lichtner, T Meitinger, BHF Weber. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration contributing independently from complement factor H to disease risk. Hum. Mol. Genet. 14:3227-3236 (2005).

74. Thurman and Holers (2006). The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. Journal of Immunology 176(3): 1305-1310.

75. Hageman GS. Age-related macular degeneration. Webvision. http://webvision.med.utah.edu/book/part-xii-cell-biology-of-retinal-degenerations/age-related-macular-degeneration-amd/

76. Klein, R. J., C. Zeiss, E. Y. Chew, J. Y. Tsai, R. S. Sackler, C. Haynes, A. K. Henning, J. P. SanGiovanni, S. M. Mane, S. T. Mayne, et al 2005. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308: 385-389.

77. Edwards, A. O., R. Ritter, 3rd, K. J. Abel, A. Manning, C. Panhuysen, L. A. Farrer. 2005. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science 308: 421-424.

78. Haines, J. L., M. A. Hauser, S. Schmidt, W. K. Scott, L. M. Olson, P. Gallins, K. L. Spencer, S. Y. Kwan, M. Noureddine, J. R. Gilbert, et al 2005. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science 308: 419-421.

79. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI. et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(20):7227–32.

80. Thurman and Holers (2006). The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. Journal of Immunology 176(3): 1305-1310.

81. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Chapter 61. Neovascular (Exudative) Age-Related Macular Degeneration in Retina, Volume II, 4th Edition. Elsevier, Mosby. 2006. Editor: Andrew SP. Schachat.

82. Bressler SB, Do DV, Bressler NM. Age-related macular degeneration: drusen and geographic atrophy. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008: ch. 144.

83. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY (2012). Age-related macular degeneration. The Lancet 379:1728-1738.

84. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Shuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. 1991. Optical coherence tomography. Science 254 (5035): 1178-1181.

85. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. ARch Ophthalmol. 1999; 117: 1503-1510.

86. Chong, E.W., Wong, T.Y., Kreis, A.J., Simpson, J.A. and Guymer, R.H., 2007. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. Bmj, 335(7623), p.755.

87. Chong, Elaine WT, Andreas J. Kreis, Tien Y. Wong, Julie A. Simpson, and Robyn H. Guymer. "Dietary ω-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis." Archives of ophthalmology 126, no. 6 (2008): 826-833.

88. Bressler NM, Bressler SB, Sarks SH, Sarks JP. Chapter 60. Age-Related Macular Degeneration: Nonneovascular Early AMD, Intermediate AMD,

and Geographic Atrophy, Volume II, 4th Edition. Elsevier, Mosby. 2006. Editor: Andrew SP. Schachat.

89. Scripsema, N.K., Hu, D.N. and Rosen, R.B., 2015. Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin in the Clinical Management of Eye Disease. Journal of ophthalmology, 2015.

90. National Eye Institute. AREDS/AREDS2 Clinical Trials. National Eye Institute (NEI) https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2 Accessed Jan 11, 2021.

91. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, Grossi F, Baumal CR, Korobelnik JF, Slakter JS, Waheed NK, Metlapally R, Pearce I, Steinle N, Francone AA, Hu A, Lally DR, Deschatelets P, Francois C, Bliss C, Staurenghi G, Monés J, Singh RP, Ribeiro R, Wykoff CC; OAKS and DERBY study investigators. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. Lancet. 2023 Oct 21;402(10411):1434-1448.

92. Patel SS, Lally DR, Hsu J, Wykoff CC, Eichenbaum D, Heier JS, Jaffe GJ, Westby K, Desai D, Zhu L, Khanani AM. Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. Eye (Lond). 2023 Dec;37(17):3551-3557. doi: 10.1038/s41433-023-02497-w. Epub 2023 Mar 24. Erratum in: Eye (Lond). 2023 Dec;37(17):3705.

93. Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, Tadayoni R, Danzig CJ, Eichenbaum DA, Hsu J, Wykoff CC, Heier JS, Lally DR, Monés J, Nielsen JS, Sheth VS, Kaiser PK, Clark J, Zhu L, Patel H, Tang J, Desai D, Jaffe GJ; GATHER2 trial investigators. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. Lancet. 2023 Oct 21;402(10411):1449-1458

94. Macular Photocoagulation Study Group (1986). Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1982 100: 912-18.

95. Macular Photocoagulation Study Group (1982). Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Three-year results from randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 104:694-701.

96. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, Lai TY, Pilz S, Ruamviboonsuk P, Tokaji E, Weisberger A, Lim TH. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 2012 Sep;32(8):1453-64.

97. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2020 Jan;127(1):72-84.

98. Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA, Miller D, Pieramici D, Adamis AP, Brittain C, Evans E, Kaufman D, Maass KF, Patel S, Ranade S, Singh N, Barteselli G, Regillo C; all Archway Investigators. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2022 Mar;129(3):295-307.

99. Khanani AM, Kotecha A, Chang A, Chen SJ, Chen Y, Guymer R, Heier JS, Holz FG, Iida T, Ives JA, Lim JI, Lin H, Michels S, Quezada Ruiz C, Schmidt-Erfurth U, Silverman D, Singh R, Swaminathan B, Willis JR, Tadayoni R; TENAYA and LUCERNE Investigators. TENAYA and LUCERNE: Two-Year Results from the Phase 3 Neovascular Age-Related Macular Degeneration Trials of Faricimab with Treat-and-Extend Dosing in Year 2. Ophthalmology. 2024 Aug;131(8):914-926.

100. Meleth AD, Wong WT, Chew EY (2011). Treatment for atrophic macular degeneration. Curr Opin Ophthal 22: 190-193.

101. U.S. National Institutes of Health Clinical Trials Database, accessed on-line on 05/2012 @ http://clinicaltrials.gov

102. Surgery for Hemorrhagic Choroidal Neovascular Lesions of Age-Related Macular Degeneration: Ophthalmic Findings, SST Report No. 13.Submacular Surgery Trials (SST) Research Group*

103. De Pool ME, Campbell JP, Broome SO, Guyton DL.Source (2005). The dragged-fovea diplopia syndrome: clinical characteristics, diagnosis, and treatment. Ophthalmology 112(8): 1455-62.

104. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL III, et al (1983) Senile macular degeneration: A case-control study. American Journal of Epidemiology 118:213-227.

105. Jump up to:84.0 84.1 Ferris FL III, Fine SL, Hyman L (1984). Age-Related Macular degeneration and Blindness due to Neovascular Maculopathy. Arch Ophthalmol 102: 1640-1642.

106. Metrangolo C, Donati S, Mazzola M, et al. OCT biomarkers in neovascular age-related macular degeneration: a narrative review. J Ophthalmol. 2021;2021:9994098

107. Reiter GS, Schmidt-Erfurth U. Quantitative assessment of retinal fluid in neovascular age-related macular degeneration under anti-VEGF therapy. Ther Adv Ophthalmol. 2022;14:25158414221083363.

108. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2019;242:123–62

109. Hilely A, Au A, Freund KB, et al. Non-neovascular age-related macular degeneration with subretinal fluid. Br J Ophthalmol. 2021;105:1415–20

110. Madjarov B, Rosenfeld PJ. Serous PEDs with associated subretinal fluid unresponsive to anti-VEGF therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:238

111. Sikorski BL, Bukowska D, Kaluzny JJ, Szkulmowski M, Kowalczyk A, Wojtkowski M. Drusen with accompanying fluid underneath the sensory retina. Ophthalmology. 2011;118:82–92

112. Adrean SD, Chaili S, Pirouz A, Grant S. Central serous chorioretinopathy in elderly patients mimicking occult neovascular age-related macular degeneration. Clin Ophthalmol. 2020;14:4073–8

113. Cheong E. Is it AMD or vitelliform? 2023. Accessed 15 Nov 2023

114. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. Eye (Lond). 2019;33:14–33

115. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2014;3:111–5

116. Hwang H, Kim JY, Kim KT, Chae JB, Kim DY. Flat irregular pigment epithelium detachment in central serous chorioretinopathy: a form of pachychoroid neovasculopathy? Retina. 2020;40:1724–33.

117. Hage R, Mrejen S, Krivosic V, Quentel G, Tadayoni R, Gaudric A. Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 2015;159:890–903.e3. https://

118. Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S, Krivosic V, Tadayoni R, Gaudric A. Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy. Retina. 2018;38:629–38.

119. Zhang X, Lim CZF, Chhablani J, Wong YM. Central serous chorioretinopathy: updates in the pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies. Eye Vis (Lond). 2023;10:33.

120. Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. Retina. 2005;25:1065–84.

121. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology. 2013;120:2292–9.

122. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive value of retinal morphology for visual acuity

outcomes of different ranibizumab treatment regimens for neovascular AMD. Ophthalmology. 2016;123:60–9.

123. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2015;122:822–32

124. Sadda S, Holekamp NM, Sarraf D, et al. Relationship between retinal fluid characteristics and vision in neovascular age-related macular degeneration: HARBOR post hoc analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022;260:3781–9

125. Sadda SR, Tuomi LL, Ding B, Fung AE, Hopkins JJ. Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2018;125:878–86

126. Zarbin MA, Hill L, Maunz A, Gliem M, Stoilov I. Anti-VEGF-resistant subretinal fluid is associated with better vision and reduced risk of macular atrophy. Br J Ophthalmol. 2022;106:1561–6.

127. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-andextend regimen: FLUID study 24-month results Ophthalmology. 2019;126:723–34.

128. Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). Ophthalmology. 2014;121:2423–31.

129. Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular agerelated macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121:1237–45.

130. Arrigo A, Aragona E, Battaglia Parodi M, Bandello F. Quantitative multimodal imaging characterization of intraretinal cysts versus degenerative pseudocysts in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol Retina. 2024;8:1118–26.

131. Menean M, Sacconi R, Vujosevic S, et al. Subretinal pseudocysts: a comprehensive analysis of this novel OCT finding. Ophthalmol Ther. 2023;12:2035–48.

132. Hayashi-Mercado R, Pérez-Montaño C, ReyesSánchez J, Ramírez-Estudillo A. Findings of uncertain significance by optical coherence tomography (OCT) as prognostic factors in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) treated with ranibizumab. Int J Retina Vitreous. 2022;8:29.

133. Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. Am J Ophthalmol. 2010;150:211-7.e1.

134. Nghiem-Buffet M-H, Cohen SY, Dubois L, et al. Pseudo-cysts: a previously undescribed sign of geographic atrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:4932.

135. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. Arch Ophthalmol. 2009;127:1596–602.

136. Janse van Rensburg E, Ryu CL, Rampakakis E, Vila N, Chan EW, Chen JC. Outer retinal tubulation may result from fibrosed type 2 neovascularization: clinical observations and model of pathogenesis. Retina. 2021;41:1930–9.

137. Arrigo A, Aragona E, Battaglia O, et al. Outer retinal tubulation formation and clinical course of advanced age-related macular degeneration. Sci Rep. 2021;11:14735.

138. Moraru AD, Danielescu C, Iorga RE, Moraru RL, Zemba M, Branisteanu DC. Review of guideline recommendations for optimal anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. Life (Basel). ٢٠٢٤;14:1220.

139. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2019;126:252–60.

140. Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2016;123:865–

141. Iyer A, Muste J, Kalur A, Singh RP. Relationship between intraretinal and subretinal fluid with visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62:97.

142. Llorente-González S, Hernandez M, GonzálezZamora J, et al. The role of retinal fluid location in atrophy and fibrosis evolution of patients with neovascular age-related macular degeneration long-term treated in real world. Acta Ophthalmol. 2022;100:e521–31.

143. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2014;121:150–61.

144. Sánchez-Monroy J, Nguyen V, Puzo M, et al. Subretinal fluid may protect against macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: 5 years of follow-up from Fight Retinal Blindness registry. Acta Ophthalmol. 2023;101:457–64

145. Weigert G, Deak GG, Michl M, et al. Development of fibrosis and atrophy in nAMD in regard to fluid volume (IRF, SRF, PED) and fluctuation localization (1, 3, 6 mm). Invest Ophthalmol Vis Sci. ٢٠٢٣;64:917.

146. Karampelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. Ophthalmol Ther. 2020;9:739–56.

147. Curcio CA. Soft drusen in age-related macular degeneration: Biology and targeting via the oil spill strategies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:AMD160–81.

148. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;5:a017178.

149. Cukras C, Agrón E, Klein ML, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: age-related eye disease study report no. 28. Ophthalmology. 2010;117:489–99.

150. Ying GS, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular agerelated macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120:122–9

151. Daniel E, Maguire MG, Grunwald JE, et al. Incidence and progression of nongeographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT) clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2020;138:510–8

152. Mitchell P, Rodríguez FJ, Joussen AM, et al. Management of retinal pigment epithelium tear during anti-vascular endothelial growth factor therapy. Retina. 2021;41:671–8

153. Sadda S, Hill L, Gune S. Presented at: 52nd Annual Scientific Meeting of The Retina Society; 11–15 September 2019; London, UK.

154. Riedl S, Vogl W-D, Waldstein SM, Schmidt-Erfurth U, Bogunović H. Impact of intra- and subretinal fluid on vision based on volume quantification in the HARBOR trial. Ophthalmol Retina 2022;6:291–7

155. Aslam TM, Mahmood S, Balaskas K, Hoyle DC. Statistical modelling of the visual impact of subretinal fluid and associated features. Ophthalmol Ther. 2021;10:127–35.

156. Jelin E, Wisloff T, Jorstad OK, Heiberg T, Moe MC. Patient-reported outcome measures in the management of neovascular age-related macular degeneration: a 1-year prospective study. BMJ Open Ophthalmol. 2019;4:e000353

157. Ehlers JP, Patel N, Kaiser PK, et al. The association of fluid volatility with subretinal hyperreflective material and ellipsoid zone integrity in neovascular AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022;63:17

158. Yildiz D, Cakir A, Erden B, Bolukbasi S, Erdenöz S, Elcioglu MN. Tolerating subretinal fluid in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal aflibercept. Ther Adv Ophthalmol. 2021;13:25158414211022874.

159. Aslam TM, Zaki HR, Mahmood S, et al. Use of a neural net to model the impact of optical coherence tomography abnormalities on vision in agerelated macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2018;185:94–100.

160. Baxter JM, Fotheringham AJ, Foss AJ. Determining patient preferences in the management of neovascular age-related macular degeneration: a conjoint analysis. Eye (Lond). 2016;30:698–704.

161. Bhagat D, Kirby B, Bhatt H, Jager R, George M, Sheth V. Patient preferences associated with antivascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Clin Ophthalmol. 2020;14:2975–82.

162. Skelly A, Taylor N, Fasser C, Malkowski JP, Goswami , Downey L. Patient preferences in the management of wet age-related macular degeneration: a conjoint analysis. Adv Ther. 2022;39:4808–20.

163. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular agerelated macular degeneration: two-year results. Ophthalmology. 2012;119:1388–98.

164. Huang CJ, Hsia Y, Wang SW, et al. Characteristics and response of subretinal hyperreflective material to anti-vascular endothelial growth factor in myopic choroidal neovascularization. Sci Rep. 2023;13:5431.

165. Little K, Ma JH, Yang N, Chen M, Xu H. Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration - the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. EBioMedicine. 2018;38:283–91.

166. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration–a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. BMC Ophthalmol. 2016;16:31.

167. Kovacs A, Kiss T, Rarosi F, Somfai GM, Facsko A, Degi R. The effect of ranibizumab and aflibercept treatment on the prevalence of outer retinal tubulation and its influence on retreatment in neovascular age-related macular degeneration. BMC Ophthalmol. 2018;18:298.

168. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:18751–6.

169. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S, Aguilar E, Friedlander M. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. J Clin Invest. 2012;122:4213–7.

170. Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Whitmore SS, et al. Choriocapillaris degeneration in geographic atrophy. Am J Pathol. 2019;189:1473–80.

171. Arnold, J. J., Markey, C. M., Kurstjens, N. P. & Guymer, R. H. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration - a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: The FLUID study. BMC Ophthalmol. 16, 31

172. Flaxel, C. J. et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. Ophthalmology 127, P1–P65

173. Schmidt-Erfurth, U. et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br. J. Ophthalmol. 98, 1144–1167.

174. Chakravarthy, U. et al. Association between visual acuity, lesion activity markers and retreatment decisions in neovascular agerelated macular degeneration. Eye 34, 2249–2256.

175. Hussain, R. M. Addressing the Anti-VEGF Treatment Burden, Review of Opthalmology (2018).

176. Klufas, M. A. & D'Amico, D. J. Targeting Unmet Needs in nAMD Treatment. Retina Specilalist (2018).

177. Dugel, P. U. et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 127, 72–84.

178. Dugel, P. U. et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular agerelated macular degeneration. Ophthalmology 128, 89–99.

179. Heier, J. S. et al. Faricimabin Neovascular Age-Related Macular Degeneration TENAYA and LUCERNE Study Results: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator–Controlled

Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimabin Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. presented at Angiogenesis (Virtual, 2021)

180. Rahman, E. Z. & Singer, M. A. Brolucizumab as treatment of wet age-related maculopathy. Drugs Today 56, 699–704.

181. Carrasco, J. et al. Real-world effectiveness and real-world cost-effectiveness of intravitreal aflibercept and intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis of real-world studies. Adv. Ther. 37, 300–315.

182. Holz, F. G. et al. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results from Luminous, a global real-world study. Retina 40, 1673–1685.

183. Ciulla, T. A. et al. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration in the United States. Ophthalmology. Retina 2, 645–653.

184. Jaffe, G. J. et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology 120, 1860–1870.

185. Guymer, R. H. et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: Fluid study 24-month results. Ophthalmology 126, 723–734

186. Core, J. Q. et al. Predominantly persistent subretinal fluid in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmol. Retina 5, 962–974.

187. Reiter, G. S. et al. Analysis of fluid volume and its impact on visual acuity in the fluid study as quantified with deep learning. Retina ٤١, 1318–1328.

188. Zinkernagel, M. S. All retinal fluid should be eliminated to maximise outcomes for wet AMD patients. presented at European Society of Retina Specialist.(٢٠١٩)

189. Core, J. Q. et al. Predominantly persistent intraretinal fluid in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmol. Retina https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.03.024.(٢٠٢٢)

190. Khanani, A. M., Eichenbaum, D., Schlottmann, P. G., Tuomi, L. & Sarraf, D. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration. Retina 38, 2103–2117.

191. Schmidt-Erfurth, U., Waldstein, S. M., Deak, G. G., Kundi, M. & Simader, C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 122 .٨٣٢–٨٢٢

192. Fang, M. et al. Morphological characteristics of eyes with neovascular age-related macular degeneration and good long-term visual outcomes after anti-VEGF therapy. Br. J. Ophthalmol

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تأثير السوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث

أنا الطبيبة علال بلال طالبة الدراســات العليا (ماجســتير) في اختصــاص أمراض العين وجراحتها في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة تأثير السوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- إطلاع المشاركين المشمولين في الدراسة على هدفها وإجراءاتها، وأخذ الموافقة المستنيرة منهم بشكل طوعيّ.
- إدخال كلّ من المرضى المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي الموافقين لمعايير الاشتمال خلال فترة جمع العينة، بالإضافة للمرضى المراجعين سابقاً في العيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي والمحققين لمعايير الاشتمال وذلك من خلال العودة لسجلاتهم.
- تطبيق الإجراءات التالية على المرضى المراجعين للمرة الأولى أثناء فترة البحث، كما أنّ هذه الإجراءات مُطبَّقة على المرضى المراجعين قبل فترة إجراء البحث والذين عدنا لسجلاتهم وذلك تبعاً للممارسة السريريّة المُتبعة في قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي بدمشق:
  - استجواب سريري يشمل القصّة العينية والجهازية والدوائية والجراحية والتحسسية.

- فحص عيني شامل يتضمن فحص سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام مصباح شقي من أحد الأنواع التالية:
  - Topcon Slit Lamp SL-D7, Tokyo, Japan
  - Topcon Slit Lamp IS -600, Tokyo, Japan
  - Topcon Slit Lamp SL -3C, Tokyo, Japan
- قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي من نوع:
  - Topcon Autorefractor KR-8100P, Tokyo, Japan
- تقييم القدرة البصرية المصحّحة BCVA باستخدام النظام العشري عن طريق جهاز إسقاط مزوّد بلوحة Snellen(نموذج E) من مسافة ٦ أمتار: Topcon projector ACP8, Tokyo, Japan .
- قياس ضغط العين باستخدام جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الهوائي Topcon air puff CT-80, Tokyo, Japan أو قياسه بطريقة التسطيح بجهاز Goldmann Applanation Tonometer من نوع Goldmann Applanation Tonometry HAAG-STREITT INTERNATIONAL AT900.
- فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر عبر المصباح الشقي باستخدام عدسة Volk 78 diopter.
- إجراء تصوير للشبكيّة بتقنية التصوير المقطعي التوافقي البصريّ باستخدام جهاز Spectralis Spectral-Domain OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany.
- ثم تصوير المرضى بنفس جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT بعد شهر من كل إجراء حقن لمضاد عامل النمو البطاني الوعائي، وتحديداً الأفاستين (بيفاسيزوماب) (Bevacizumab) ®Avastin، بمعدّل ٣ مرّات متتالية بفاصل شهر بين المرّة والأخرى، كعلاج لتنكّس اللطخة المرتبط بالعمر الموعّي

الحديث، ثمّ المتابعة والعلاج وفق الخطّة العلاجيّة المتّبعة، حيث تم فحص الصّور وتقييم وجود أو غياب السائل ضمن الشبكية (IRF) والسائل تحت الشبكيةة (SRF) وانفصال الظهارة المصطبغة (PED).

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم 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 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 المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة تأثير السوائل الشبكية على نتائج القدرة البصرية عند مرضى تنكس اللطخة المرتبط بالعمر الموعي الحديث

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

دمشق في / / .

د. علال بلال 0918244723

البريد الالكتروني Dr.OlaBilal@gmail.com

Abstract

Background: The effect of retinal fluid on visual acuity outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) remains controversial among studies.

Aim: The study aimed to investigate the effect of retinal fluid on visual acuity outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD).

Materials and Methods: A prospective and retrospective cohort study included 60 eyes of patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) attending the ophthalmology clinics at Mowasat University Hospital from January 1, 2024 to January 1, 2025. Optical coherence tomography (OCT) and visual acuity were performed at each visit after anti-VEGF injection. Data were then collected and statistically analyzed.

Results: Males comprised 54.4% of the patients, the mean age was 62.7 years, and the incidence was bilateral in 36.4%. The most common fluid present before treatment was subretinal fluid 80%. The mean change in visual acuity after one year in the presence of intraretinal fluid was 0.63 lines, and in the absence of fluid was 1.9 lines (P Value = 0.035). The mean visual acuity change after one year in the presence of subretinal fluid was 0.38 lines, and in the absence of subretinal fluid was 1.8 lines (P = 0.027). The mean visual acuity change after one year in the presence of retinal pigment epithelial detachment was 1.31 lines, and in the absence of subretinal fluid, it was 1.51 lines (P = 0.217).

Conclusions: Our study found that the presence of intraretinal fluid had a negative effect on visual acuity change compared to the absence of subretinal fluid. It also found that the presence of subretinal fluid had a negative effect on visual acuity change compared to the absence of subretinal fluid. It also found that the presence of retinal pigment epithelial detachment was not associated with visual acuity change compared to the absence of retinal pigment epithelial detachment.

Keywords: Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Intraretinal Fluid, Subretinal Fluid, Retinal Pigment Epithelial Detachment.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Al-Mouasat University Hospital

The Impact of Retinal Fluid on Visual Acuity Outcomes in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Ophthalmology

By:

Dr. Ola Bilal

Supervised By:

Professor Dr. Eyad Shaddoud

Academic year:

2025