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

دراسة تغيرات تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي لدى مرضى الداء السكري وعلاقتها باعتلال الشبكية السكري

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض العين وجراحتها

أعد في قسم أمراض العين وجراحتها–مستشفى المواساة الجامعي–دمشق

إعداد طالب الدراسات العليا

د. هيا عجي

بإشراف

الأستاذ الدكتور

سامح عيسى

العام الدراسي

1444 هـ / 2023 م

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشـــر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصـــاً أو مضـــموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشـــر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وســـائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور سامح عيسى صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة مدة اختصاصي, لك مني كل الاحترام و التقدير, مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكل أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي, وإلى مشفى المواساة الجامعي وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

الإهداء

إلى من زرع في قلبي حب العلم وأضاء بتضحياته درب المستقبل

إلى معلمي ومثلي الأعلى في الحياة . . . .

أبي العزيز . . . . . .

إلى العين الساهرة والقلب الحنون والحضن الدافئ

إلى من بدعائها الطاهر تفتح آفاق أحلامي

إلى أغلى من في الوجود . . . .

أمي الحبيبة . . . . . .

إلى القلوب الدافئة التي أحاطت بي دائماً

إلى من شعرت بطعم الحياة معهم وعشت معهم أجمل الذكريات. .

أخوتي . . . . . .

إلى من قضيت معهم أجمل الأيام

ومشينا معاً جنباً إلى جنب على درب الحياة . .

أصدقائي . . . . . .

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: السكري.....(7)

- **أولاً: مقدمة.....(8)**
- **ثانياً: تأثيراته الجهازية.....(10)**
- **ثالثاً: أنواع السكري.....(11)**
- **رابعاً: التشخيص.....(18)**
- **خامساً: الوقاية.....(19)**
- **سادساً: العلاج.....(19)**

الفصل الثاني: اعتلال الشبكية السكري.....(21)

- **أولاً: مقدمة.....(22)**
- **ثانياً: مكانه بطبقات الشبكية.....(23)**
- **ثالثاً: الآلية الإمراضية.....(38)**
- **رابعاً: التشخيص.....(55)**
- **خامساً: العلاج.....(72)**

الفصل الثالث: الحدقة.....(74)

- **أولاً: لمحة تشريحية.....(75)**
- **ثانياً: الأهمية السريرية.....(80)**

<u>الجزء الثاني: الدراسة العملية:</u>

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(96)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(101)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(124)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(128)

الفصل الخامس: محددات الدراسة والتوصيات.....(132)

- **المراجع.....(133)**
- **الملاحق.....(149)**

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية

الشكل	الصفحة
الشكل (1) أشيع الآليات الإمراضية للسكري	(9)
الشكل (2) اختلاطات السكري الجهازية	(10)
الشكل (3) أنواع السكري	(12)
الشكل (4) المقارنة بين السكري ١ والسكري 2	(15)
الشكل (5) طبقات الشبكية	(24)
الشكل (6) نقل الشوارد عبر الظهارة الصباغية	(26)
الشكل (7) أقسام المستقبلات الضوئية	(29)
الشكل (8) مكان الخلايا ثنائية القطب	(33)
الشكل (9) أنواع الخلايا ثنائية القطب	(31)
الشكل (10) أنواع خلايا Amacrine	(36)
الشكل (11) الحاجز الدموي الشبكي	(39)
الشكل (12) وظائف الظهارة الصباغية الشبكية	(40)
الشكل (13) أنواع الاتصالات بين الخلايا	(41)
الشكل (14) الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا	(42)
الشكل (15) التبدلات الجزيئية مع ارتفاع السكر	(43)
الشكل (16) تفعيل سبيل البوليول	(44)
الشكل (17) عملية الGlycation وتشكيل الAGEs	(45)
الشكل (18) البروتين كيناز	(46)
الشكل (19) جزيئات الROS والإجهاد التأكسدي	(47)
الشكل (20) االوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية	(49)
الشكل (21) دور الخلايا الدبقية بوذمة اللطخة السكرية	(54)
الشكل (22) مبدأ عمل الOCT	(57)
الشكل (23) مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي	(58)
الشكل (24) أنواع ال OCT	(60)

الشكل (25) مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT	(62)
الشكل (26) مقارنة SS-OCT مع SD-OCT	(63)
الشكل (27) وذمة اللطخة السكرية غير الشدية	(67)
الشكل (28) تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية	(68)
الشكل (29) الHRS مع وذمة اللطخة السكرية	(69)
الشكل (30) صورة ال FA الطبيعية	(70)
الشكل (31) صورة ال FA عند السكري	(71)
الشكل (32) عضلات القزحية	(75)
الشكل (33) التعصيب الذاتي لعضلات القزحية	(76)
الشكل (34) تغير منعكس الحدقة وفق الضوء المستخدم	(81)
الشكل (35) الكمون الحدقي	(82)
الشكل (36) المنعكس الحدقي الضيائي	(83)
الشكل (37) ال RAPD	(84)
الشكل (38) درجات ال RAPD	(84)
الشكل (39) أسباب ال RAPD	(86)
الشكل (40) اختبار الRAPD العكسي	(88)
الشكل (41) حدقة أرجيل روبرتسون	(89)
الشكل (42) إصابات السبيل البصري	(90)
الشكل (43) الأدوية المؤثرة على الحدقة	(92)
الشكل (44) جهاز Visionix vx120	(93)
الشكل (45) جهاز NPI-300	(94)
الشكل (46) توزع المرضى حسب مجموعات الدراسة	(102)
الشكل (47) توزع المرضى حسب الجنس	(103)
الشكل (48) توزع المرضى حسب الجهة	(105)
الشكل (49) توزع المرضى حسب اعتلال الشبكية السكري	(107)

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (1) توزع مجموعات الدراسة حسب العمر	(104)
الجدول (2) توزع مجموعات الدراسة حسب الطول الأمامي الخلفي	(106)
الجدول (3) توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة الخافتة	(109)
الجدول (4) توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة المتوسطة	(111)
الجدول (5) توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية	(113)
الجدول (6) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (1)	(115)
الجدول (7) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (2)	(117)
الجدول (8) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (4)	(119)
الجدول (9) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (6)	(121)
الجدول (10) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (8)	(123)

-الملخص-

خلفية البحث وهدفه: يهدف البحث لاكتشاف التبدلات بتفاعل الحدقة السكوني والديناميكي عند مرضى السكري.

مواد البحث وطرائقه: دراسة وصفية مقطعية مستعرضة شملت 197 عيناً من 117 مريضاً بأعمار تتراوح بين 75-50 عاماً من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدة من آذار 2022 حتى كانون الثاني 2023 فأُجري فحص عيني شامل، وأُجري تصوير تفاعل الحدقة باستخدام Sirius Topography، ثم جُمعت البيانات وحُللت إحصائياً.

النتائج: بلغ متوسط قطر الحدقة بالإضاءة الخافتة في الشاهد (5.79±0.6) ملم، وفي السكري بدون اعتلال شبكية (5.6±0.5) ملم، وفي اعتلال الشبكية السكري (5.37±0.7) ملم ((P Value = 0.001 . وبلغ متوسط قطر الحدقة بالإضاءة المتوسطة في الشاهد (4.81±0.6) ملم، وفي السكري بدون اعتلال شبكية (4.67±0.5) ملم، وفي اعتلال الشبكية السكري (4.49±0.6) ملم (P Value = 0.003). وبلغ متوسط قطر الحدقة بظروف الإضاءة العالية في الشاهد (4.31±0.5) ملم، وفي السكري بدون اعتلال شبكية (4.04±0.6) ملم، وفي اعتلال الشبكية السكري (3.71±0.5) ملم (P Value = 0.001). كما بلغت سرعة توسع الحدقة بالثانية الأولى في الشاهد (0.5±0.1) ملم/ثانية، وفي السكري بدون اعتلال شبكية (0.4±0.1) ملم/ثانية، وفي اعتلال الشبكية السكري (0.3±0.1) ملم/ثانية (P Value = 0.002).

الاستنتاجات: وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة السكوني بين المجموعات في ظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والخافتة، ووجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في سرعة توسع الحدقة بين المجموعات، وهذا يعطي أهمية لاختبارات تفاعل الحدقة السكوني والحركي في تقييم رقمي لدرجة وشدة اعتلال الشبكية السكري.

الكلمات المفتاحية: تفاعل الحدقة السكوني، تفاعل الحدقة الديناميكي، الإضاءة العالية، الإضاءة المتوسطة، الإضاءة الخافتة، الداء السكري، اعتلال الشبكية السكري.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

يعد اعتلال الشبكية السكري اختلاطاً للداء السكري، ويصيب أكثر من 90 مليون شخص حول العالم ،و يعد السبب الرئيسي لتدني القدرة البصرية عند الكهول. (2,1) وإن التشخيص والعلاج الباكر لاعتلال الشبكية السكري أساسي للوقاية من العمى. (3-5)

وإن اعتلال التعصيب الذاتي في الداء السكري هو اختلاط شائع للداء السكري وهو اختلاط باكر وتحت سريري. يؤثر في التعصيب الذاتي للعينين وللجهاز القلبي الوعائي، الجهاز المعدي المعوي، والجهاز البولي التناسلي مما يسبب نسبة إمراضية ووفيات مهمة (6-9).

لذلك يعتبر تشخيص اعتلال التعصيب الذاتي السكري الباكر هاماً من أجل اتخاذ التدابير الاحترازية الضرورية.

يسبب منعكس تفاعل الحدقة تغيراً بقطر الحدقة كاستجابة للضوء الذي يتحكم به نظام التعصيب الذاتي، ومن الممكن استخدامه للتحقق من سلامة وظيفة التعصيب الذاتي وسلامة العصب البصري.

وخلال منعكس الحدقة يتحكم بحجم الحدقة العضلات الدائرية (المقبضة للحدقة) التي يعصبها التعصيب نظير الودي. والعضلات الشعاعية (الموسعة للحدقة) التي يعصبها التعصيب الودي (11,10).

ينتج عن اعتلال التعصيب نظير الودي نقص في تقبض الحدقة ونقص الاستجابة للضياء بينما اعتلال التعصيب الودي يسبب تأخر في توسع الحدقة في الظلام.

إن قياس معدل تغير نبضات القلب يستخدم لتحري اعتلال التعصيب الذاتي وهو وسيلة تشخيصية غير غازية وتتأثر بالمتغيرات كالعمر-الضغط الانقباضي-سكر الدم -الإقفار القلبي، وأيضاً إن فحص سوء وظيفة تفاعل الحدقة (الذي يحدث حدوثاً أبكر من اعتلال التعصيب الذاتي القلبي الوعائي) هو وسيلة غير غازية لتحري اعتلال التعصيب الذاتي السكري(15-12).

إن استجابة الحدقة للضياء قد تستخدم للتحقق من سلامة السبيل العصبي الذي يتحكم بحجم الحدقة التي قد تتأثر بعدد من الأمراض }الآفات العصبية –الزرق –أمراض الشبكية{ (20–16). ويمكن لجهاز قياس تفاعل الحدقة الأوتوماتيكي تسجيل استجابة الحدقة عن طريق تصوير الحدقة، الذي يقيس تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي بظروف إضاءة مختلفة

{scotopic, mesopic, photopic} (23–21).

و يعد قياس تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي وسيلة استقصائية بسيطة وحساسة للكشف عن اعتلال التعصيب الذاتي تحت السريري (25,24)

2.بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] في Diyarbakır في تركيا عام 2020 التي أجريت على 120 عيناً (40 شاهداً و40 مريض سكري بدون اعتلال شبكية سكري و 40 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري) و قيست الحدقة باستخدام جهاز MonPack One (Metrovision,Perenchies,France)، ودرست الحدقة عند مرضى السكري مع اعتلال الشبكية السكري وبدون اعتلال الشبكية السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة بين مجموعتي السكري بظروف الإضاءة العالية والضعيفة، ولم تجد فرقاً مهماً إحصائياً بظروف الإضاءة المتوسطة .

بينما أجرى **<كيزيلتوبراك وزملاؤه>**[27] دراسة في Binga في تركيا عام 2019 على 133 عيناً (46 شاهد و31 مريض سكري بدون اعتلال شبكية سكري و 35 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري غير منمي و21 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري منمي) و قيست الحدقة باستخدام جهاز MonPack One (Metrovision,Perenchies,France)، ودرست الحدقة عند مرضى السكري مع اعتلال الشبكية السكري المنمي وغير المنمي وبدون اعتلال الشبكية السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة بين الشاهد والسكري بظروف الإضاءة العالية فقط .

كما أجرى **<كانكورتاران وزملاؤه>[28]** دراسة في Hatay في تركيا عام 2019 على 300 عين (145 شاهداً و49 مريض سكري بدون اعتلال شبكية سكري و53 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري غير منمي و53 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري منمي) وقيست الحدقة باستخدام جهاز Sirius Topography (Costruzione Strumenti Oftalmici, Scandicci, Italy) ، ودرست الحدقة عند مرضى السكري مع اعتلال الشبكية السكري المنمي وغير المنمي وبدون اعتلال الشبكية السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة بين الشاهد والسكري بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة .

وأجرى أيضاً **<كاهيل وزملاؤه>[14]** دراسة في Dublin في إيرلندا عام 2001 على 261 عيناً (120 شاهداً و141 مريض سكري) وقيست الحدقة باستخدام جهاز Standard camera mounted flash unit (Olympus T32) with infrared filter (Kodak filter 88A)، ودرست الحدقة عند مرضى السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة بين الشاهد والسكري بظروف الإضاءة الضعيفة فقط.

ونجد تناقضاً في نتائج الدراسات السابقة؛ قد يكون بسبب استخدام أجهزة مختلفة لقياس الحدقة بين الدراسات، واختلاف الفئات العمرية، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات، واختلاف الأعراق؛ لذلك كان من الضروري إجراء هذه الدراسة عند البالغين السوريين.

3. مشكلة البحث:

نسعى في هذا البحث للإجابة على عدة تساؤلات وعلى رأسها هل هناك علاقة بين السكري وتفاعل الحدقة السكوني والديناميكي في ظروف الإضاءة المختلفة، وهل هناك علاقة بين اعتلال الشبكية السكري وتفاعل الحدقة السكوني والديناميكي في ظروف الإضاءة المختلفة.

4.هدف البحث:

في هذه الدراسة نهدف إلى دراسة تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي عند مرضى الداء السكري بوجود اعتلال الشبكية السكري المنمي وغير المنمي أو بدون اعتلال شبكية سكري بالمقارنة مع أشخاص طبيعيين (مجموعة الشاهد) تحت ظروف إضاءة مختلفة باستخدام جهاز قياس تفاعل الحدقة الأوتوماتيكي.

5.أهمية البحث:

يعد قياس تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي وسيلة استقصائية بسيطة وحساسة للكشف عن اعتلال التعصيب الذاتي تحت السريري، ويمكن أن يكون مفيداً في تقييم شدة الإصابة بالداء السكري.

6.محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها: صغر العينة المدروسة، وغياب تغطية الفئات العمرية كلها، وكذلك صعوبة مقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا (بسبب استخدام أجهزة قياس حدقة مختلفة، واختلاف الفئات العمرية، واختلاف الأعراق، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات).

7.حدود البحث:

- صغر العينة المدروسة.
- غياب تغطية الفئات العمرية كلها.

8.منهج البحث وأدواته:

استخدمنا في هذا البحث أجهزة موجودة في العيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق، وهي:

- مصباح شقي TOPCON Slit Lamp IS_600 أو Topcon Slit Lamp SL -3C.

- عدسة VOLK 78D لتنظير قعر العين غير المباشر
- جهاز قياس أسواء الانكسار وتحدب القرنية الأوتوماتيكي TOPCON KR_8100P.
- جهاز إسقاط ضوئي مزود بلوحة سنلن Snellen من النموذج E.
- جهاز طبوغرافيا القرنية SIRIUS CSO S.r.l. 50010 scandicci.
- جهاز الإيكو Quantel Medical Cinescan V:2.04.
- جهاز التصـــوير البصـــري المقطعي التوافقي (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany) SD-OCT Spectralis.
- مقياس لضغط العين Air Puff نوع Topcon CT.80 Computerized Tonometer

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصـل الأول: يتحدث عن السـكري، من حيث: تأثراته الجهازية، وأنواعه، وتشـخيصـه، والوقاية، والعلاج.
- ❖ الفصـــل الثاني: يتحدث عن اعتلال الشـــبكية الســـكري، من حيث: طبقات الشـــبكية، والآلية الإمراضية، والتشخيص، والعلاج.
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن التفاعل الحدقي من حيث: التشريح والفيزيولوجيا والأهمية السريرية.

بينما بالنسـبة للجزء العملي من الدراسـة قمنا بدراسـة القيم ثم مناقشـة النتائج ومقارنتها مع الدراسـات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

السكري

أولاً: مقدمة:

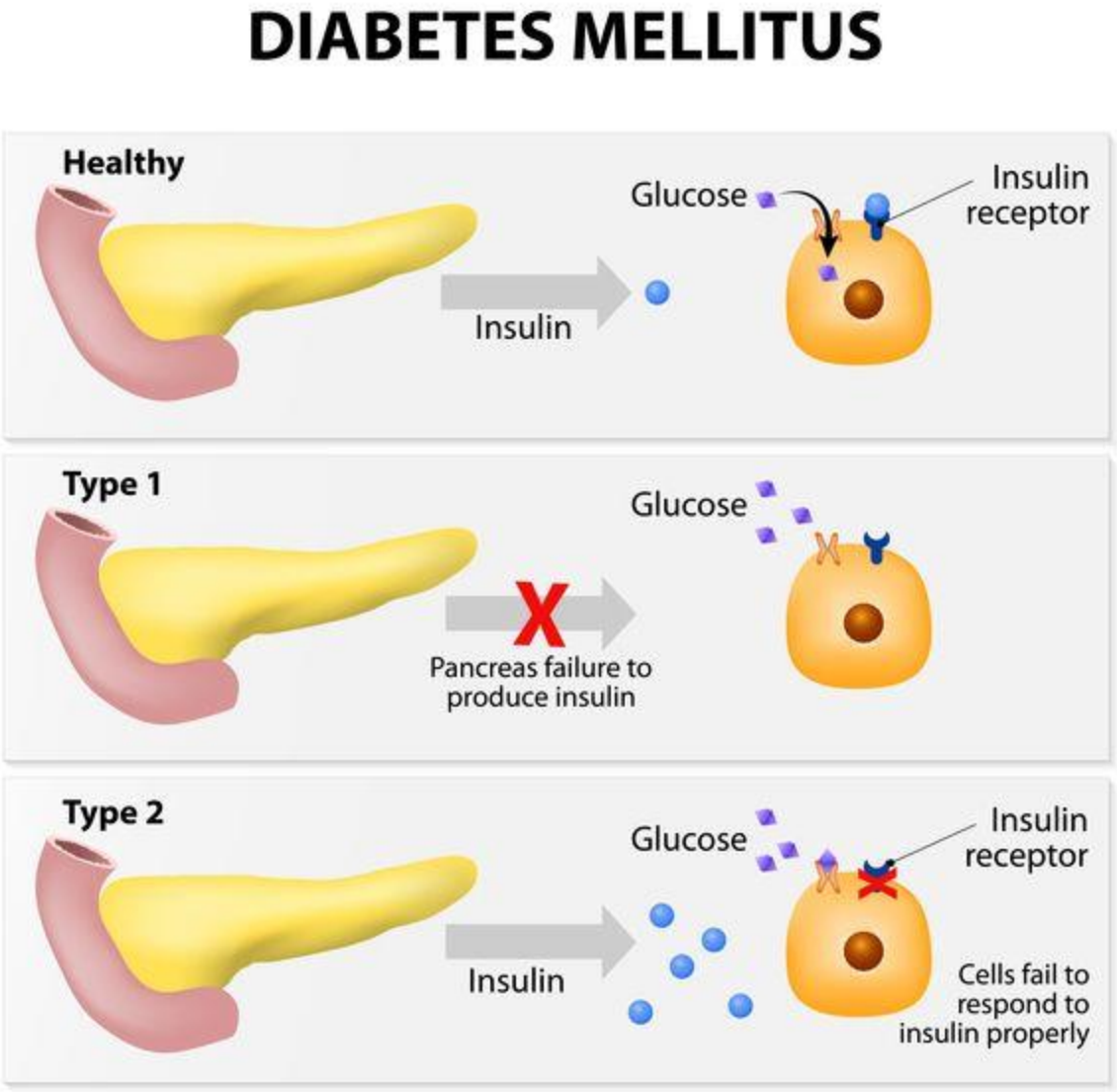
يقدَر معدل انتشار مرض السكري عالمياً تبعاً لأحدث التقارير الصادرة عن الاتحاد الدولي للداء السكري INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION في عام 2019 بحوالي 9.3% (463 مليون شخص)، ومن المتوقع أن يرتفع هذا الرقم بحلول عام 2030 إلى 10.2% (578 مليون شخص) وبحلول عام 2045 إلى 10.9% (700 مليون شخص).(29)

أسباب هذه الزيادة عديدة ومعقدة وكان من بينها زيادة حدوث الداء السكري النمط الأول لدى الأطفال، خاصة الأطفال الأصغر سنًا، مع زيادة حدوث الداء السكري النمط الثاني لدى البالغين نتيجة النمط الغذائي عالي الطاقة وعوامل أخرى غير معروفة حتى الآن.(30)

والجدير بالذكر أن واحداً من كل اثنين50.1٪ من المصابين بمرض السكري لم يكونوا على دراية مسبقة بمرضهم.(30, 29)

يعد مرض السكري مجموعة من أمراض الاستقلاب الغذائي التي تتميز بارتفاع السكر في الدم (Hyperglycemia)الناتج عن عيوب في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كليهما. يرتبط الارتفاع المزمن في سكر الدم الذي يحدث عند مرضى السكري بالضرر طويل الأمد والخلل الوظيفي وفشل الأعضاء المختلفة؛ خاصة العين والكلى والأعصاب والقلب والأوعية الدموية.

تشارك عديد من الآليات الإمراضية في تطور مرض السكري، وتتراوح هذه الآليات من التدمير المناعي الذاتي للخلايا B في البنكرياس وبالتالي نقص الأنسولين، إلى الشذوذات التي تؤدي إلى مقاومة عمل الأنسولين في النسج. يعد نقص عمل الأنسولين على الأنسجة المستهدفة عند مرضى السكري هو الأساس لتفسير الخلل الحاصل باستقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات. ينتج تأثير الأنسولين الناقص عن قلة كفاية إفراز الأنسولين و / أو تضاؤل استجابات الأنسجة للأنسولين في نقطة واحدة أو أكثر في المسارات المعقدة لعمل الهرمون. غالباً ما يوجد ضعف إفراز الأنسولين مع عيوب عمل الأنسولين عند نفس المريض، وغالباً ما يكون السبب الرئيسي لارتفاع السكر في الدم غير واضح.(31 ,32)

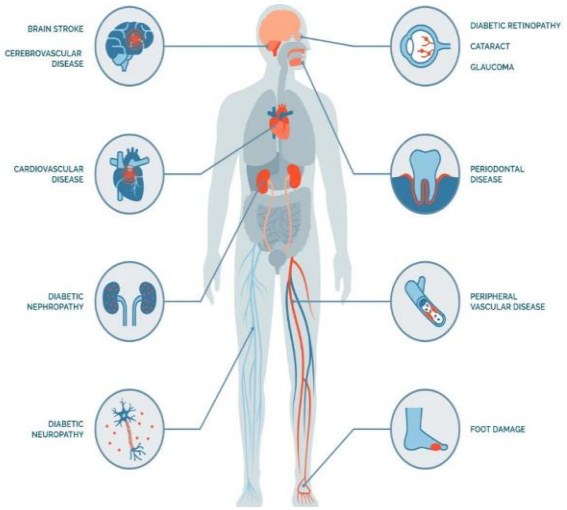


الشكل (1) أشيع الآليات الإمراضية للسكري[132]

ثانياً: تأثيراته الجهازية:

تشمل الأعراض الرئيسية لارتفاع السكر في الدم زيادة التبول(Polyurea)، العطاش (Polydipsia)، فقدان الوزن(Weight Loss)، أحيانًا مع النهم(Polyphagia) وغياب وضوح الرؤية. قد يترافق السكري المزمن أحياناً مع ضعف النمو والقابلية للإصابة ببعض أنواع الإنتانات. تشمل الاختلاطات الحادة والمهددة للحياة عند مريض السكري غير المنضبط حدوث ارتفاع السكر في الدم مع الحماض الكيتوني (Ketoacidosis) أو متلازمة فرط الحلولية اللاكيتونية Nonketotic) Hyperosmolar Syndromes).

تشمل المضاعفات طويلة الأمد لمرض السكري اعتلال الشبكية مع احتمال فقدان الرؤية، واعتلال الكلية مع احتمال تطور الفشل الكلوي، واعتلال الأعصاب المحيطية مع خطر الإصابة بتقرحات القدم وبتر الأطراف ومفاصل شاركو(Charcot Joints) ، واعتلال الجهاز العصبي الذاتي Autonomic) Neuropathy)الذي يسبب أعراضاً هضمية وبولية وتناسلية، ويؤثر على القلب والأوعية الدموية، وقد يسبب الضعف الجنسي. يعاني مرضى السكري من زيادة الإصابة بتصلب الشرايين القلبية الوعائية والشرايين المحيطية والأمراض الدماغية الوعائية. غالباً ما يوجد ارتفاع ضغط الدم واضطرابات الاستقلاب الغذائي للبروتين الدهني لدى مرضى السكري. (32, 33)



الشكل (2) اختلاطات السكري الجهازية [31]

ثالثاً: أنواع السكري:

3-1- مقدمة:

تنقسم الغالبية العظمى من حالات السكري إلى نوعين رئيسيين من الآليات الأمراضية. يكون السبب في الداء السكري من النمط 1 هو النقص المطلق في إفراز الأنسولين. غالباً ما يمكن التعرف على الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكري من خلال الأدلة المصلية على عملية مناعية ذاتية شاذة تحدث في جزر البنكرياس، كما يمكن كشفه عن طريق الواسمات الجينية. بينما يشكل الداء السكري من النمط 2 النمط الآخر الأكثر انتشاراً، ويكون السبب فيه مزيجاً من مقاومة عمل الأنسولين والاستجابة غير الكافية لإفراز الأنسولين التعويضي. وقد توجد درجة من ارتفاع السكر في الدم كافية لإحداث تغييرات مرضية ووظيفية في الأنسجة المستهدفة المختلفة؛ ولكن بدون أعراض سريرية وذلك لفترة طويلة من الزمن قبل اكتشاف مرض السكري. خلال هذه المدة الخالية من الأعراض، من الممكن إثبات وجود خلل في الاستقلاب الغذائي للكربوهيدرات عن طريق قياس مستوى الجلوكوز في البلازما في حالة الصيام أو بعد اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم أو عن طريق قياس الخضاب السكري.HbA1C

غالباً ما يعتمد تشخيص نوع معين من مرض السكري على الظروف السائدة في وقت التشخيص، ولا يمكن تشخيص نمط السكري تشخيصاً سهلاً عند العديد من المرضى؛ فقد يستمر ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى الشخص المصاب بداء السكري الحملي (GDM) بعد الولادة، وبالتالي يكون في الواقع سكري من النمط 2. كما قد يحدث لدى المريض ارتفاع سكر الدم بعد تناول الستيروئيدات الخارجية؛ ولكن بعد إيقافها قد يصاب بمرض السكري بعد سنوات عديدة من إيقاف الستيروئيدات بسبب نوبات متكررة من التهاب البنكرياس. (31, 32)

I. Type 1 diabetes
A. Immunologically mediated
B. Idiopathic
II. Type 2 diabetes
III. Other specific types
Genetic disorder of β-cell function (MODY, mitochondrial DNA)
Genetic disorders in insulin action (lipoatrophic diabetes)
Exocrine pancreas diseases (pancreatitis, hemochromatosis)
Endocrinopathies (acromegaly, Cushing's syndrom)
Drug-induced (*glucocorticoids*, tiazidics)
Infections (cytomegalovirus, congenital rubeola)
Uncommon immunological forms (insulin receptor antibodies)
Other genetic syndrome (Down, Turner, Prader-Willi syndrom)
IV. Gestational diabetes

الشكل (3) أنواع السكري[34]

3-2-الداء السكري من النمط 1:

يمثل هذا النمط 5-10٪ فقط من مرضى السكري، وكان يسمى سابقاً السكري المعتمد على الأنسولين (Insulin-dependent DM) أو سكري اليفعان .(Juvenile DM) (35)ينتج عن تدمير مناعي ذاتي للخلايا البائية في البنكرياس.

تشمل واسمات التدمير المناعي الذاني للخلايا B: الأجسام المضادة لخلية الجزيرة (Islet Cell Autoantibodies)، والأجسام المضادة للأنسولين(Insulin Autoantibodies) ، والأجسام المضادة الذاتية لأنزيم ازنل كربوكسيل حمض الغلوتاميك (Glutamic Acid Decarboxylase GAD65) (Autoantibodies)، والأجسام المضادة الذاتية لفوسفاتاز التيروزين (Tyrosine Phosphatases Autoantibodies) IA-2 و IA-2b. يوجد نوع واحد أو أكثر من هذه الأضداد الذاتية عند 85-90٪ من الأفراد عند اكتشاف فرط سكر الدم في أثناء الصيام في البداية. كما يمتلك السكري نمط ١ أيضاً ارتباطات قوية بالHLA ، مع ارتباط بجينات DQA و DQB.

يعد معدل تدمير الخلايا البائية تغييراً بشكل كبيراً بين المرضى؛ ويكون سريعاً في بعض الأفراد خاصة الرضع والأطفال، وبطيئاً عند البالغين عامة. قد يصاب بعض المرضى خاصة الأطفال والمراهقين بالحماض الكيتوني كأول مظهر من مظاهر المرض. بينما قد يحتفظ بعض البالغين بوظيفة متبقية للخلايا البائية تكفي لمنع حدوث الحماض الكيتوني لسنوات عديدة، ولكن يصبح هؤلاء الأفراد في نهاية المطاف معتمدين على الأنسولين للبقاء على قيد الحياة وهم معرضون لخطر الإصابة بالحماض الكيتوني. في المرحلة الأخيرة من المرض يكون إفراز الأنسولين ضئيلاً أو معدوماً .

يمتلك التدمير المناعي الذاتي للخلايا البائية استعدادات وراثية متعددة، ويرتبط أيضاً بالعوامل البيئية التي لا تزال غير محددة تحديداً جيداً. على الرغم من أن المرضى نادراً ما يعانون من السمنة عند الإصابة بهذا النوع من مرض السكري؛ إلا أن وجود السمنة لا يتعارض مع التشخيص. هؤلاء المرضى معرضون أيضاً لاضطرابات المناعة الذاتية الأخرى مثل داء جريفز (Graves) ، والتهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو(Hashimoto) ، ومرض أديسون(Adison) ، والبهاق(Vitiligo) ، والتهاب الكبد المناعي الذاتي(Autoimmune Hepatitis) ، والوهن العضلي الوخيم(Myasthenia Gravis) ، وفقر الدم الخبيث.(Pernicious Anemia)

يوجد بعض أشكال السكري من النمط 1 ليس لها مسببات معروفة. يعاني بعض هؤلاء المرضى من نقص الأنسولين الدائم ويكونون عرضة للحماض الكيتوني؛ لكن ليس لديهم دليل على المناعة الذاتية. على الرغم من أن أقلية فقط من مرضى السكري من النوع 1 يندرجون في هذه الفئة؛ إلا أن معظمهم من أصل أفريقي أو آسيوي. هذا النوع من مرض السكري له علاقة قوية بالوراثة، ويفتقر إلى الأدلة المناعية للمناعة الذاتية للخلايا البائية، ولا يرتبط بHLA . (32,31)

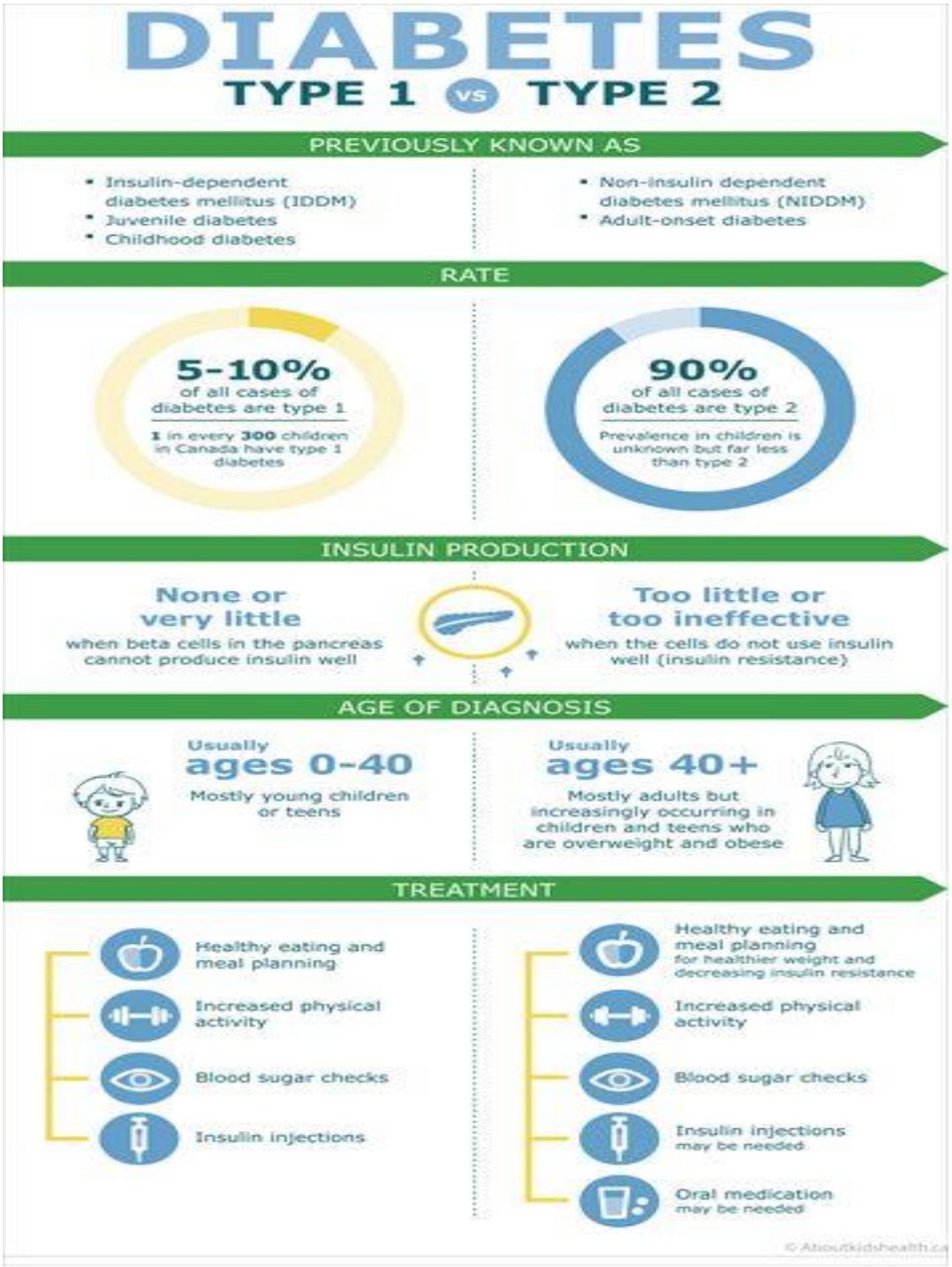
3-3-الداء السكري من النمط 2:

يمثل هذا النمط حوالي 90-95٪ من المصابين بداء السكري، وكان يُشار إليه سابقاً باسم مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين(Non-Insulin-Dependent DM) ، أو سكري البالغين (Adult DM).يمتلك الأفراد المصابون به مقاومة للأنسولين مع نقص نسبي بالأنسولين وليس مطلقاً، ولا يحتاج هؤلاء الأفراد إلى العلاج بالأنسولين للبقاء على قيد الحياة .

من المحتمل أن يكون هناك عديد من الأسباب المختلفة لهذا النوع من مرض السكري. على الرغم من أن المسببات المحددة غير معروفة؛ فلا يحدث تدمير مناعي ذاتي للخلايا البائية، ولا يعاني المرضى من أي من الأسباب الأخرى لمرض السكري. معظم مرضى هذا النوع يعانون من السمنة المفرطة؛ والسمنة نفسها تسبب درجة معينة من مقاومة الأنسولين. المرضى الذين لا يعانون من السمنة المفرطة وفقاً لمعايير الوزن التقليدية قد يكون لديهم نسبة متزايدة من الدهون في الجسم موزعة في الغالب في منطقة البطن. نادراً ما يحدث الحماض الكيتوني حدوثاً عفوياً في هذا النوع من مرض السكري.

غالباً لا يشخص هذا النوع من مرض السكري لسنوات عديدة؛ لأن ارتفاع السكر في الدم يتطور تدريجياً، وفي المراحل المبكرة غالباً لا يكون شديداً بما يكفي لملاحظة أي من الأعراض التقليدية لمرض السكري. ومع ذلك، فإن هؤلاء المرضى معرضون تعرضاً متزايداً لخطر الإصابة باختلاطات السكري على الأوعية الدموية الكبيرة والدقيقة. قد تتحسن مقاومة الأنسولين مع إنقاص الوزن والعلاج الدوائي لارتفاع السكر في الدم؛ ولكن نادراً ما تعود مقاومة الأنسولين إلى المقدار الطبيعي.

يزداد خطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكري مع تقدم العمر والسمنة وقلة النشاط البدني. يحدث حدوثاً متكرراً عند النساء المصابات بسكري حملي سابق، وفي الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم أو اضطراب شحميات الدم، ويختلف تواتره بين المجموعات العرقية المختلفة. غالباً ما يرتبط باستعداد وراثي قوي أكثر من مرض السكري من النمط الأول؛ ومع ذلك، فإن العوامل الوراثية لهذا النوع من مرض السكري معقدة وليست محددة تحديداً كاملاً. (31, 32)



الشكل (4) المقارنة بين السكري ١ والسكري 2 [31]

3-4-أنواع أخرى للسكري:

يمكن للإصابات الواسعة التي تصيب البنكرياس أن تسبب مرض السكري، وتشمل هذه الإصابات التهاب البنكرياس، والرضوض، والإنتانات، واستئصال البنكرياس، وسرطان البنكرياس. ارتبطت السرطانات الغدية (Adenocarcinoma) التي تشمل جزءاً صغيراً فقط من البنكرياس بمرض السكري. قد يؤدي التليف الكيسي (Cystic Fibrosis) وداء ترسب الأصبغة الدموية (Hemochromatosis) إلى إتلاف الخلايا البائية وإعاقة إفراز الأنسولين. (31)

تقوم عديد من الهرمونات بمعاكسة عمل الأنسولين، وتشمل هرمون النمو، والكورتيزول، والجلوكاجون، والإبينفرين. يزداد إفراز هذه الهرمونات في بعض الأمراض مثل ضخامة النهايات، ومتلازمة كوشينغ، والجلوكاجونوما، وورم القواتم. ويمكن أن تسبب الزيادة في هذه الهرمونات مرض السكري، وعادة ما يشفى ارتفاع السكر في الدم عندما يعالج فرط الهرمون .

يمكن لعديد من الأدوية أن تضعف إفراز الأنسولين، وقد لا تسبب هذه الأدوية مرض السكري في حد ذاتها؛ ولكنها قد تؤدي إلى الإصابة بمرض السكري لدى الأفراد الذين يعانون من مقاومة سابقة للأنسولين. في مثل هذه الحالات، يكون التصنيف غير واضح لأن التسلسل أو الأهمية النسبية لخلل الخلايا البائية ومقاومة الأنسولين غير معروف. يمكن للبنتاميدين الوريدي تدمير خلايا البنكرياس البائية تدميراً دائماً. ولحسن الحظ فإن مثل هذه التفاعلات الدوائية نادرة. هناك أيضًا عديد من الأدوية والهرمونات التي يمكن أن تضعف عمل الأنسولين، وتشمل حمض النيكوتين والقشرانيات السكرية.أبلغ عن إصابة المرضى الذين يتلقون a–interferon بمرض السكري المرتبط بالأجسام المضادة لخلايا الجزيرة. (31)

ارتبطت بعض الفيروسات بتدمير الخلايا البائية. يحدث مرض السكري في المرضى الذين يعانون من الحصبة الألمانية الخلقية، على الرغم من أن معظم هؤلاء المرضى لديهم HLA وعلامات مناعية مميزة لمرض السكري من النمط 1. إضافة إلى ذلك فإن فيروس كوكساكي ب، والفيروس المضخم للخلاياCMV ، والفيروس الغديAdenovirus ، والنكاف قد تورطوا في إحداث حالات معينة من المرض.(32,31)

كان يعرف السكري الحملي (GDM) سابقاً على أنه أي درجة من فقد تحمل الجلوكوز تظهر لأول مرة مع بداية الحمل. على الرغم من أن معظم الحالات تشفى بالولادة؛ فإن التعريف السابق يشمل

الحالات التي تستمر بعد الولادة، ولم يستبعد احتمال أن يكون فقد تحمل الجلوكوز غير مشخص سابقاً وظهر بالتزامن مع بداية الحمل. ولذلك طوّر تعريف الGDM ومعايير تشخيصه لتمييز مرض السكري الصريح عن السكري الحملي.(36)

رابعاً: التشخيص:

يشخص مرض السكري عن طريق الاختبارات التي تقيم مدى تحمل الجلوكوز، ويجرى التشخيص النهائي عند استيفاء معيار واحد على الأقل من المعايير الأربعة التالية، وتأكيده بإعادة الاختبار:

- HbA 1C ≥6.5% (normal<5.7%) والذي يعكس متوسط مستويات سكر الدم خلال الثلاثة أشهر الأخيرة.
- (7 mmol/l) ≥126 mg/dl (FPG) مستوى سكر الدم الصيامي.
- اختبار تحمل سكر الدم الفموي (OGTT) مستوى سكر الدم في البلازما ≤ mg/dl 20(11.1mmol/l) بعد ساعتين من تناول g 75 من الجلوكوز.
- أعراض داء السكري (بوال ، عطاش ، تعب ، فقدان وزن) ومستوى سكر دم عشوائي في البلازما ≤200mg/dl (11.1mmol/l).(37-40)

ما قبل الداء السكري:

الأشخاص المصابون بما قبل الداء السكري لديهم مخاطر متزايدة للإصابة بداء السكري. وتشير نتائج الاختبارات غير الطبيعية التالية إلى ما قبل الاصابة بالسكري:

- HbA1c 5.7% –6.4%
- مستوى (5.9–5.6mmol/l) FPG 100–125mg/dl
- مستوى سكر الدم في البلازما (11–7.8mmol/dl) OGTT 140–199mg/dl بعد ساعتين من تناول 75g من الجلوكوز. (42,41)

خامساً: الوقاية:

أظهرت عديد من التجارب السريرية مؤخرًا أن خطر تطور ما قبل الداء السكري إلى الإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري يمكن تقليله تقليلاً ملحوظاً (بحوالي 50٪ على مدى عدة سنوات) من خلال تعديل نمط الحياة، والجمع بين نظام غذائي متوازن مع تمارين رياضية منتظمة.

اقترحت دراسات أخرى أن التدخل الدوائي المبكر بخافضات سكر الدم الفموية تقلل أيضًا من خطر الترقي إلى النمط الثاني من الداء السكري. إلا أنه لا توجد حتى الآن طرق معروفة للوقاية من النمط الأول للداء السكري.(43,41)

سادساً: العلاج:

يعتمد هدف العلاج الرئيسي في تخفيف الأعراض و الوقاية من المضاعفات الحادة و المزمنة للداء السكري عن طريق ضبط نسبة السكر في الدم مترافقاً مع ضبط جيد لضغط الدم ومستويات الشحوم في الجسم .

إن الأهداف الموصى بها للتحكم في كلا النمطين الأول والثاني من الداء السكري متشابهة و تشمل :

- ♦ مستوى سكر دم صيامي 80–130mg/dl
- ♦ مستوى سكر دم بعد ساعتين من تناول الطعام < 180mg/dl.
- ♦ قيم الخضاب الغلوكوزي ٪HbA 1c <6.5.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من النمط الأول أو الثاني للداء السكري ، فإن التحكم بنسبة السكر في الدم له أهمية قصوى ، و أظهرت تجربة للسيطرة على مرض السكري ومضاعفاته أن العلاج المكثف

الذي يهدف إلى الحفاظ على مستويات سكر دم شبه طبيعية كان له تأثير كبير ومفيد في تأخير تطور المضاعفات طويلة الأمد لمرضى السكري من النوع الأول.

على سبيل المثال المرضى الذين يخفضون نسبة HbA 1c لديهم بنقطة مئوية واحدة، قللوا من خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري بحوالي 30%.

وقلل أيضاً هذا العلاج المكثف من خطر تطور اعتلال الكلية و اعتلال الأعصاب بنسبة 40% -76%.

زادت الآثار المفيدة بمرور الوقت زيادة ملحوظة، لكنها كانت مصحوبة بخطر متزايد بمقدار ثلاثة أضعاف للإصابة بنوبات نقص سكر الدم. وبالتالي يوصى بالعلاج المكثف لمعظم المرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري، ولكن يجب توجيه هؤلاء المرضى إلى المراقبة الذاتية لمستويات سكر الدم لديهم بعناية لمنع نوبات نقص سكر الدم. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري، يوفر العلاج المكثف أيضًا الحماية من مضاعفات اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة وأمراض القلب. أما للمرضى الذين يعانون من النمط الثاني للداء السكري لم يثبت أثر السيطرة على نسبة سكر الدم في الحد من مخاطر القلب والأوعية الدموية .وتبين أنه في هذا النمط قد تتأثر أمراض الأوعية الدموية الكبيرة تأثراً أكبر بعوامل الخطر الأخرى، مثل التدخين والسمنة وارتفاع مستويات الشحوم الضارة. (40-43)

الفصل الثاني

اعتلال الشبكية السكري

أولاً: مقدمة:

يعد داء السكري (Diabetes Mellitus) مرضاً عالمياً، واعتباراً من عام 2010 شخص أكثر من 200 مليون شخص بمرض السكري، ومن المتوقع أن يرتفع هذا العدد بنسبة 62٪ بحلول عام 2025. (44) وتعزى هذه الزيادة إلى زيادة السمنة مع زيادة متوسط العمر المتوقع لسكان العالم. تشمل مضاعفات السكري اعتلال الأوعية الكبيرة (احتشاء عضلة القلب أو السكتة الدماغية الوعائية) واعتلال الأوعية الدقيقة (اعتلال الكلية السكري والاعتلال العصبي واعتلال الشبكية).

يعد اعتلال الشبكية السكري (Diabetic Retinopathy) (DR) هو السبب الأكثر شيوعاً للعمى في أوروبا، (45) ويصيب 1.9٪ من مرضى السكري. (46) السبب الرئيسي لضعف البصر لدى مرضى السكري هو وذمة اللطخة السكرية (Diabetic Macular Edema) (DME) بنسبة حدوث سنوية تبلغ 2.19٪. يعد حدوث وذمة اللطخة السكرية نتيجة لاعتلال الشبكية السكري في المنطقة اللطخة، وهي تحدث حدوثاً ثانوياً لتمزق الحاجز الوعائي الشبكي، الذي بدوره يحدث نتيجة لمجموعة من التغيرات الاستقلابية الناجمة عن ارتفاع السكر في الدم. (47) ويعد أهم جزيء في تمزق الحاجز الوعائي الشبكي هو عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF). أدى إدخال مضادات VEGF والأدوية الستيرويدية لعلاج وذمة اللطخة السكرية إلى تغيير معرفتنا بالفيزيولوجيا المرضية. (48) لكن استخدامات العقاقير المضادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية قد كشفت أن حوالي 30٪ من المرضى يقاومون العلاج بالحقن داخل الجسم الزجاجي. (49)

بسبب المقاومة للعلاج التي يبديها عديد من المرضى يجب البحث عن آليات فيزيولوجية أخرى مرافقة. أثبتت الدراسات أن عملية التهابية منخفضة الدرجة هي سبب محتمل؛ مما يفسر التحسن في ال DME بعد حقن الستيروید داخل الزجاجي. وقد ثبت أن تشكل الأوعية الدموية والالتهابات لهما أثر في التسبب في هذا المرض، ولكن يجب توضيح ما إذا كان تكوين الأوعية بعد فرط التعبير عن VEGF هو سبب أو نتيجة للالتهاب.

ثانياً: مكانه بطبقات الشبكية:

2-1-طبقات الشبكية:

يمكن تقسيم الشبكية إلى عشر طبقات[50]، (الشكل 5) وهي بالترتيب من الأقرب للمشيمية:

1) الظهارة الصباغية للشبكية (Retinal Pigment Epithelium) (RPE): طبقة وحيدة من الخلايا المكعبة الشكل، ومسؤولة عن تأمين التغذية ولها وظائف داعمة للشبكية العصبية. وتحوي على صباغ الميلانين الأسود الذي يمتص الضوء ويمنع انعكاسه ضمن العين.
2) القطعة الخارجية والقطعة الداخلية للمستقبلات (Inner Segment/ Outer Segment): تحتوي على المستقبلات الضوئية من عصي ومخاريط، وتحوي القطع الخارجية على أصبغة حساسة للضوء.
3) الغشاء المحدد الخارجي (External Limiting Membrane) (ELM): تفصل هذه الطبقة بين القطع الداخلية للمستقبلات الضوئية عن نوى المستقبلات.
4) الطبقة النووية الخارجية (Outer Nuclear Layer) (ONL): تضم هذه الطبقة نوى الخلايا المستقبلة للضوء من عصي ومخاريط.
5) الطبقة الضفيرية الخارجية (Outer Plexiform Layer) (OPL): تشمل هذه الطبقة الاتصالات بين نهاية المستقبلات الضوئية مع الخلايا ثنائية القطب (Bipolar Cells) والخلايا الأفقة (Horizontal Cells) وتسمى هذه الطبقة في منطقة اللطخة بالطبقة الليفية لهانلي (Henle's Fiber Layer).

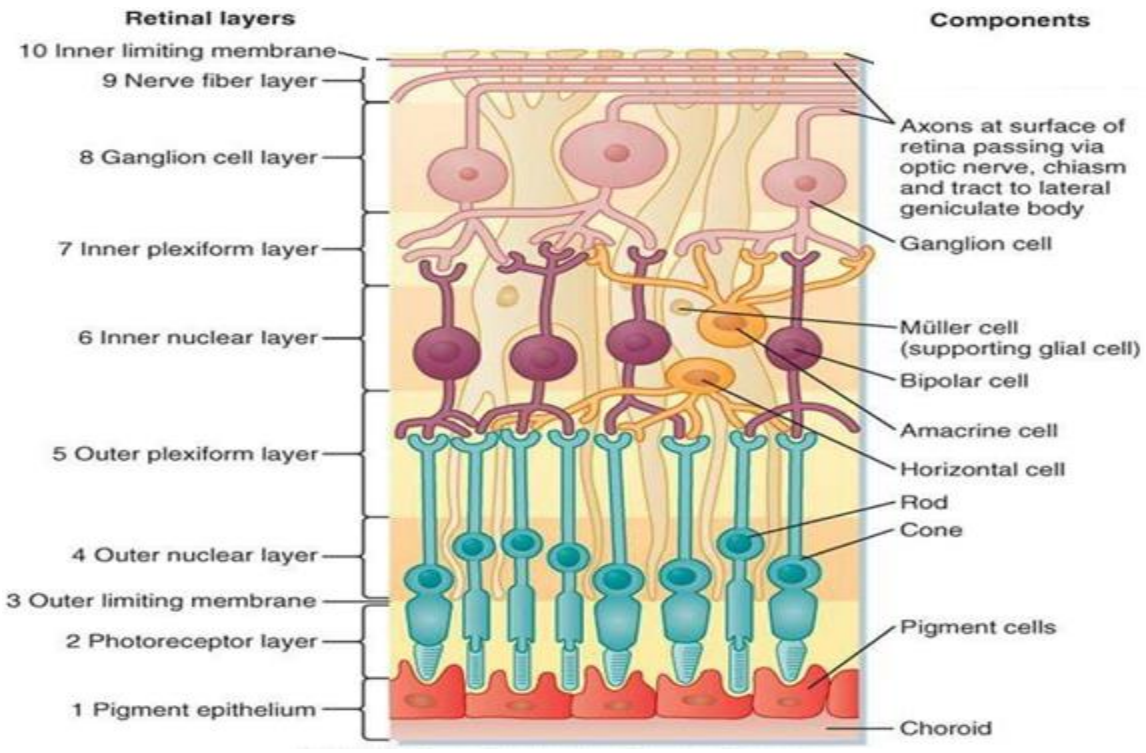
6) الطبقة النووية الداخلية (Inner Nuclear Layer) (INL): تحتوي على نوى الخلايا ثنائية القطب والخلايا الأفقة وخلايا أماكراين (Amacrine Cells).

7) الطبقة الضفيرية الداخلية (Inner Plexiform Layer) (IPL): تشمل هذه الطبقة التشابكات العصبية بين محاور الخلايا ثنائية القطب وتغصنات الخلايا العقدية (Ganglion Cells).

8) طبقة الخلايا العقدية (Ganglion Cell Layer) (GCL): تحتوي على نوى الخلايا العقدية.

9) طبقة الألياف العصبية للشبكية (Retinal Nerve Fiber Layer) (RNFL): تحوي هذه الطبقة على محاور الخلايا العقدية والتي تشكل ألياف العصب البصري.

10) الغشاء المحدد الداخلي (Inner Limiting Membrane) (ILM): تتألف هذه الطبقة من الغشاء القاعدي الذي تشكله خلايا مولر (Muller Cells).



الشكل (5) طبقات الشبكية[50]

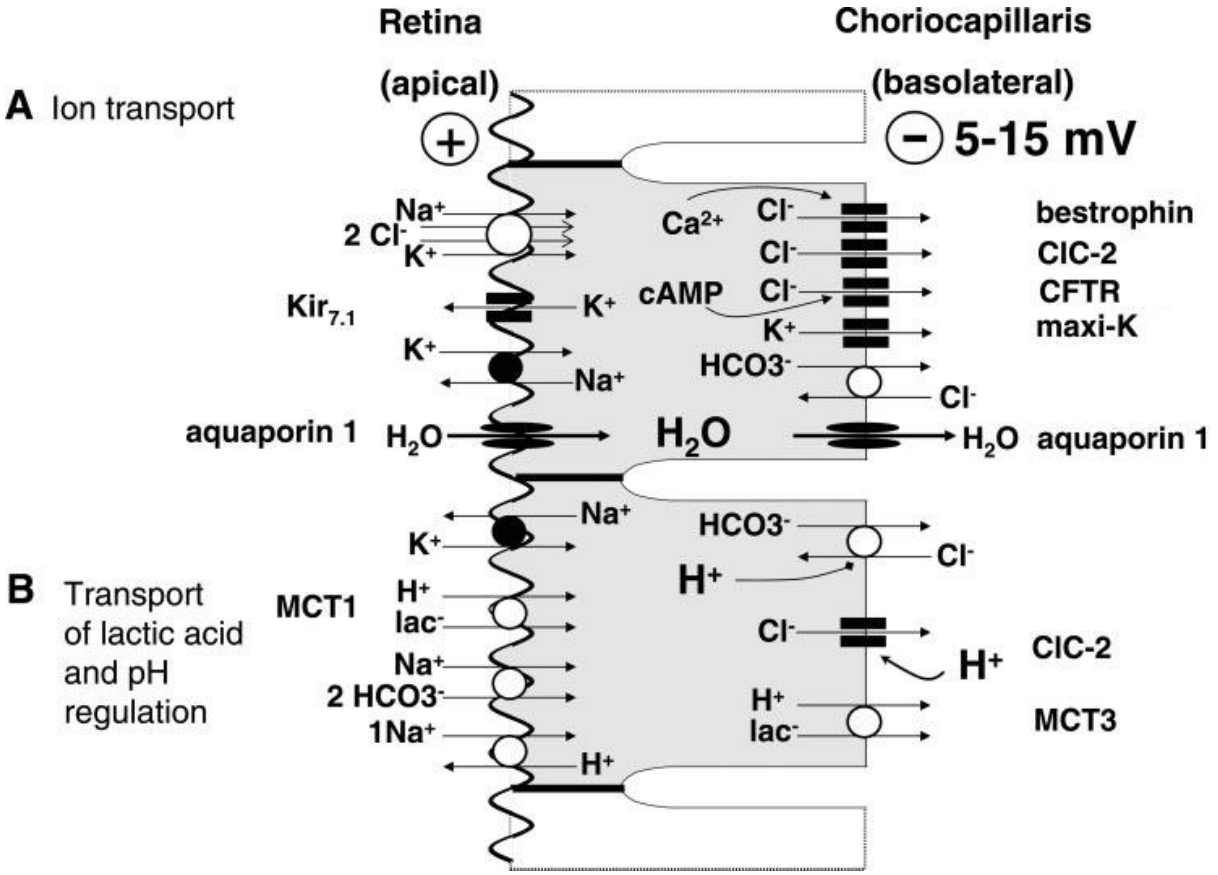
2-2-الظهارة الصباغية للشبكية (RPE):

تمتلك الظهارة الصباغية للشبكية عديد من الوظائف الضرورية لسلامة المستقبلات الضوئية وعملها وتقوم عبر صباغ الميلانين الموجود داخلها بامتصاص الضوء المتبعثر داخل العين مما يعد ضرورياً للحصول على جودة رؤية أفضل.

كما تقوم الظهارة الصباغية بعدة آليات لحماية المستقبلات من الجذور الحرة المؤكسدة الناتجة عن عملية بلعمة القطع الخارجية للمستقبلات، و تحوي صباغ الليبوفوشين (Lipofuscin) الذي يتراكم بالظهارة الصباغية ويساعد بتراكيزه القليلة على امتصاص طاقة الضوء،[51] بينما تعد مضادات الأكسدة الموجودة في الظهارة الصباغية خط دفاع ثان ضد الجذور الحرة؛ و تحتوي الظهارة الصباغية على عديد من الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل Superoxide Dismutase وال Catalase [52]، كما تحتوي الظهارة الصباغية على مضادات أكسدة غير أنزيمية مثل ال Carotenoides التي تشمل: Lutein, Zeaxanthin, Ascorbate, Tocopherol وبيتا كاروتين [53]. بينما الخط الدفاعي الثالث هو القدرة الفيزيولوجية للظهارة الصباغية على ترميم الDNA المتضررة والشحوم والبروتينات.

ومن الأدوار المهمة للظهارة الصباغية امتصاص الكميات الكبيرة من السوائل التي تنتج من الشبكية العصبية نتيجة لعمل المستقبلات، وتمتص السوائل امتصاصاً رئيسياً عبر امتصاص شوارد الكلور والبوتاسيوم، ويؤدي امتصاص السوائل بين الظهارة الصباغية والشبكية العصبية إلى تشكيل قوى التصاق بين الطبقتين. [54]

وتساعد الالتصاقات القوية (Tight Junction) الموجودة بين خلايا الظهارة الصباغية على تشكيل الحاجز الدموي الشبكي الخارجي، كما تسهم بنقل الشوارد عبر الغشاء القمي والقاعدي مثل الصوديوم والبوتاسيوم والكلور واللاكتات (الشكل 6)، وتقوم أيضاً تنظيم درجة الPH .



الشكل (6) نقل الشوارد عبر الظهارة الصباغية[50]

وتقوم الظهارة الصباغية أيضاً بنقل الغلوكوز والمغذيات الأخرى من الدوران الدموي المشيمي نحو المستقبلات؛ فهي تمتلك تراكيز عالية من نواقل الغلوكوز GLUT1 GLUT3 [55]. يعد الGLUT3

مسؤولا عن النقل البسيط للغلوكوز بينما الGLUT1 يعد مسؤولاً عن نقل الغلوكوز استجابة لعوامل النمو.

كما تسهم الظهارة الصباغية إسهاماً مهماً في الدورة البصرية (Visual Cycle)؛ فهي تعد المسؤولة عن نقل ال Retinol؛ وتقوم بنقل all-trans-retinol من المستقبلات وتحويله ل-11-cis retinal ثم إعادته إلى المستقبلات الضوئية لأن المستقبلات لا تستطيع العصي تحويل all-trans-retinol إلى 11-cis-retinal [56]. كما تقوم أيضاً الظهارة الصباغية بنقل مشتقات فيتامين A من الدوران الدموي نحو المستقبلات الضوئية. [57]

ومن الوظائف المهمة للظهارة الصباغية بلعمة القطع الخارجية للمستقبلات، وتحتوي القطع الخارجية للمستقبلات على تركيز عال من الجزيئات الحساسة للضوء، وبسبب تعرضها لكميات كبيرة من الضوء تتخرب بعض البروتينات والمواد الدسمة، ويزداد تركيز الجذور الحرة المؤكسدة بالقطع الخارجية للمستقبلات [53]. وبالتالي للحفاظ على أداء بصري جيد تتجدد القطع الخارجية للمستقبلات الضوئية وتطرح الأقسام البعيدة من القطع الخارجية لها والتي تحوي على أعلى تركيز من الجذور الحرة، وتقوم الظهارة الصباغية ببلعمة هذه الأقسام التي تطرح. [58]

كما تقوم الظهارة الصباغية بإفراز عديد من عوامل النمو مثل عامل النمو المولد لليف (81) Fibroblast Growth Factor (FGF) وعامل النمو المتحول Transforming Growth Factor-beta (TGF-ß) وعالم النمو المعتمد المقلد للأنسولين Insulin-Like Growth Factor (IGF-I) [59]

2-3-المستقبلات الضوئية (Photoreceptors):

تتألف الخلايا المستقبلة للضوء من ٣ أقسام وظيفية (الشكل 4): القطعة الخارجية (Outer Segment) والهدب الواصل (Connecting Cilium) والقطعة الداخلية(Inner Segment) .

القطعة الخارجية عبارة عن أهداب متطورة تحوي على عديد من البنى المتخصصة، وتشمل الأقراص (Discs) الموجودة بالعصي (Rods)، والطيات الصفيحية (Lamellar Folds) الموجودة بالمخاريط (Cones)، التي تعد موقع سلسلة التحويل الضوئي الكيميائي (Phototransduction Cascade)[60]، ويقوم الغشاء البلازمي للقطعة الخارجية للمستقبلات بتأمين دخول الشوارد الموجبة (Cations) عبر قنوات الكالسيوم التي تغلق استجابة للمنبه الضوئي.

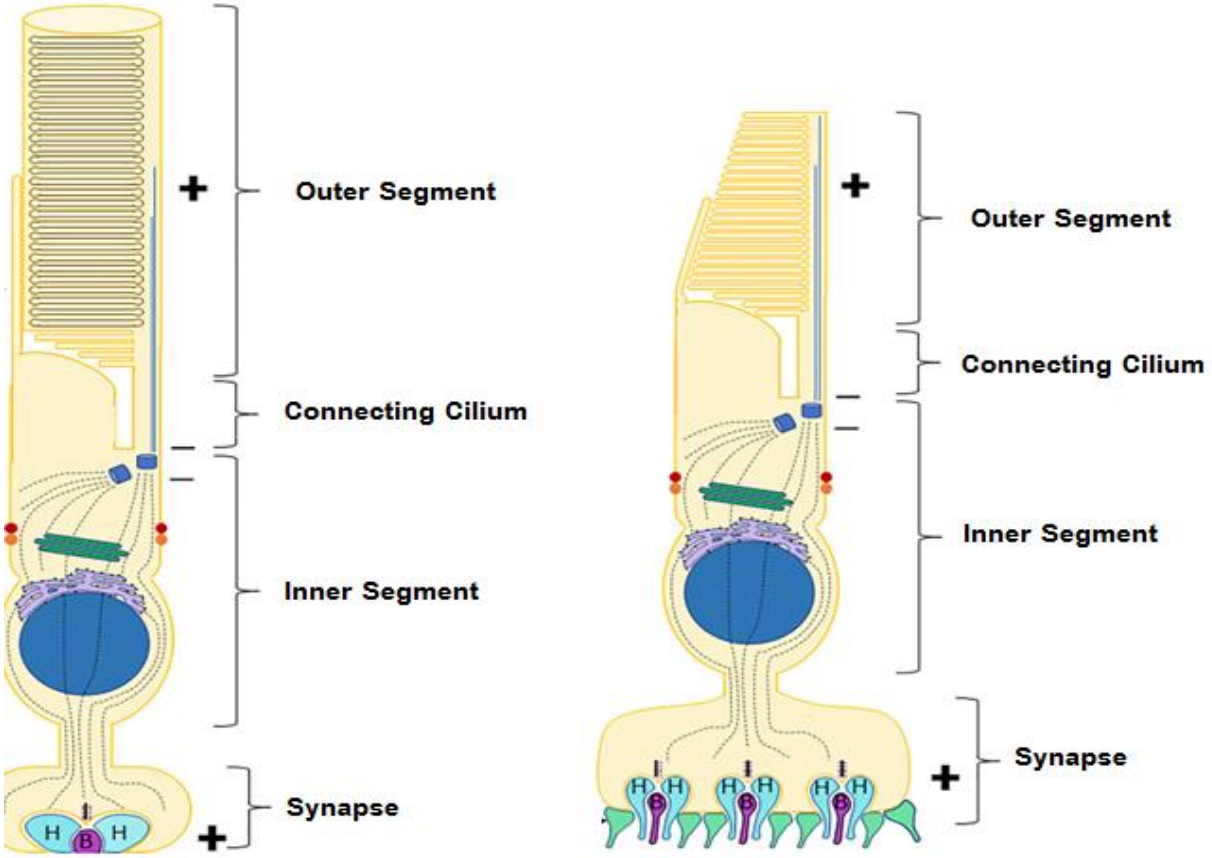
يفصل بين القطعة الخارجية للمستقبلات الضوئية والقطعة الداخلية عبر الهدب الواصل (Connecting Cilium) الذي يعد صلة الوصل السيتوبلازمية والغشائية الوحيدة بين القطعتين.

تحتوي القطعة الداخلية على المنطقة البيضوية (Ellipsoid Zone) والمنطقة الشبيهة بالعضلية (Myoid Zone). بالنسبة للمنطقة البيضوية (Ellipsoid Zone) فهي تقع قرب الهدب الواصل مع القطعة الخارجية، وهي المنطقة غنية بالأجسام المتقدرة (Mitochondria). بينما المنطقة الشبيهة بالعضلية (Myoid Zone) تقع قرب الغشاء القاعدي، وهي غنية بالشبكة الاندوبلازمية (Endoplasmic Reticulum) وجهاز غولجي (Golgi Membrane System) الضروري لصنع البروتينات، كما تحوي القطعة الداخلية على نوى الخلايا المستقبلة للضوء.[60]

تتألف المنطقة قبل المشبك (Presynaptic Zone) من القسم الكروي (Spherule) عند العصي (Rods) والسويقة (Pedicle) عند المخاريط (Cones)، وهذه المنطقة قبل المشبك مسؤولة عن

تحرر النواقل وإعادة امتصاصها. تنفصل المنطقة قبل المشبك عن القطعة الداخلية عبر محور يختلف قطره بين الأنواع ويبلغ حوالي ١–٥ مكرون عند الزواحف بينما عند الثديات يبلغ أقل من مكرون. لا يوجد منطقة فاصلة واضحة بين القطعة الداخلية والمنطقة قبل المشبك باستثناء المحور بينهما.[61]

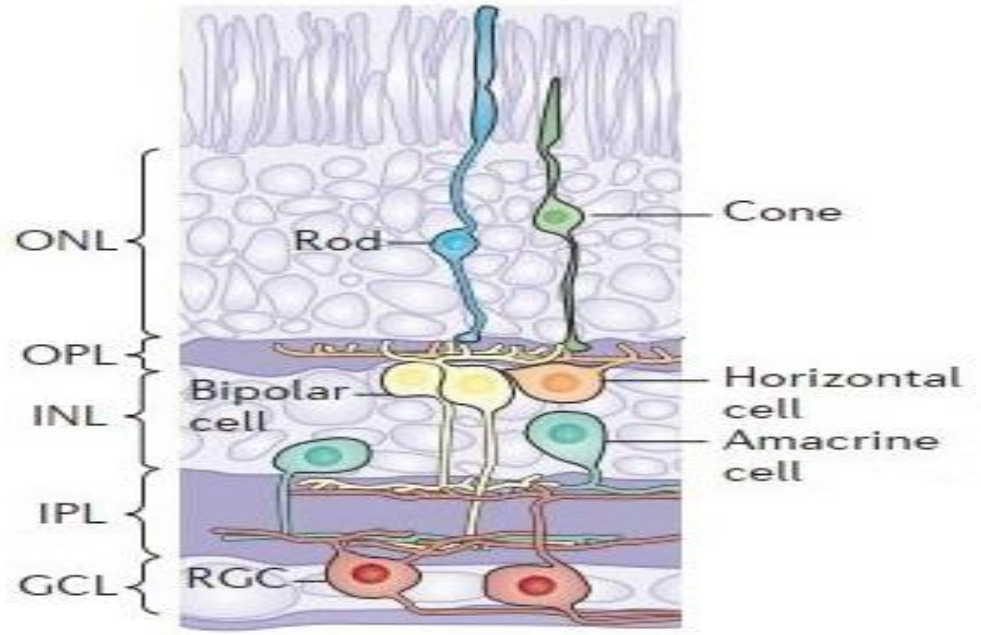
يعد دخول الشوارد الموجبة للقطعة الخارجية وخروجها من القطعة الداخلية مسؤولاً عن كمون الراحة في المستقبلات الضوئية، ويكون الكمون هو نزع استقطاب (Depolarized) في الظلام، ويتحول لفرط استقطاب (Hyperpolarized) عند حدوث التنبيه الضوئي وإغلاق قنوات الكالسيوم. وبسبب تغير الاستقطاب بكمون الخلية المستقبلة للضوء يحدث تبدل بتحرر النواقل العصبية (Neurotransmitter) عند المشبك.[62]



الشكل (7) أقسام المستقبلات الضوئية[63]

2-4-الخلايا ثنائية القطب (Bipolar Cells):

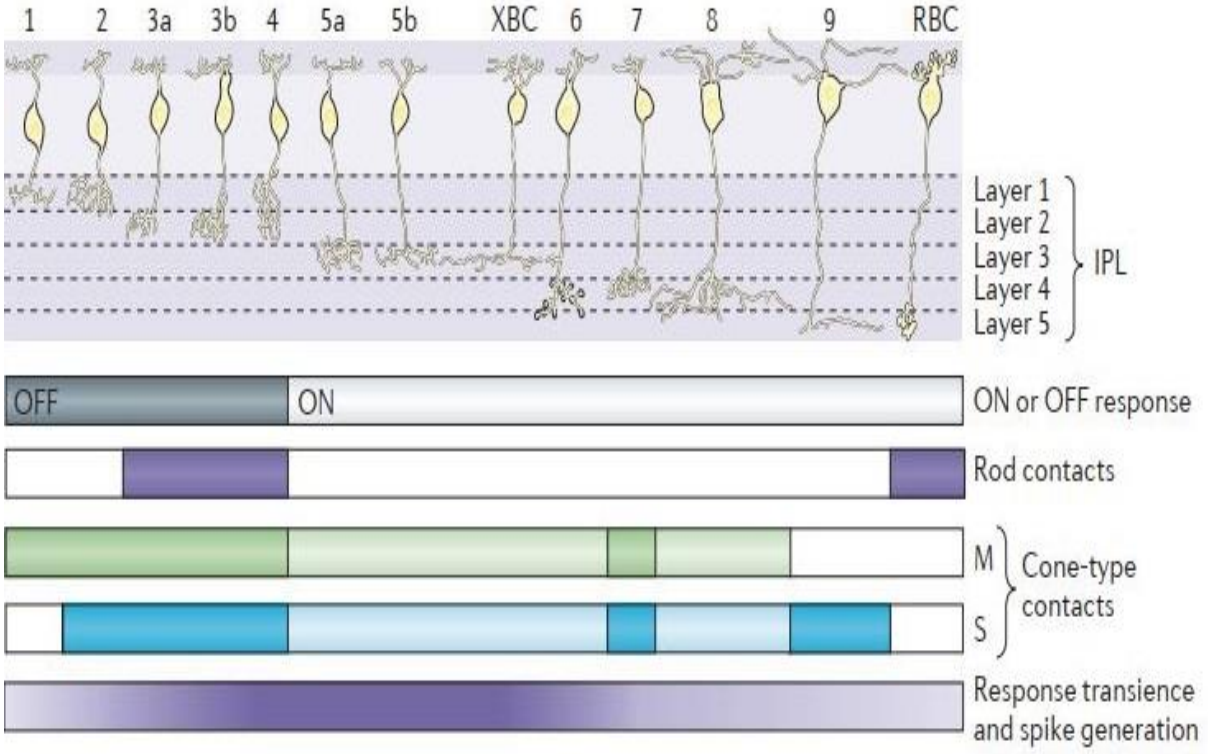
يعد العالم تارتوفيري (Tartuferi) أول من أطلق تسمية ثنائية القطب (Bipolar) على الخلايا العصبية بالشبكية التي تمتلك بروزاً علوياً وبروزاً سفلياً. وهذا الشكل المميز يدل على عمل هذه الخلايا حيث تقوم بربط الشبكية الخارجية مع الداخلية،[64] وبشكل أدق تصل بين المستقبلات الضوئية من جهة والخلايا العقدية من جهة أخرى (الشكل 8).



الشكل (8) مكان الخلايا ثنائية القطب[65]

يوجد أكثر من ١٠ أنواع للخلايا ثنائية القطب في شبكية الثديات، نوع واحد للعصي وعدة أنواع تفعيل (On) أكثر من أنواع التثبيط (Off) للمخاريط عند الثديات.[64] بينما يختلف عدد أنواعها عند باقي الكائنات الحية ليصبح ٢٠ في سمك Teleost، ربما بسبب التنوع الكبير بأنواع المستقبلات لديها.[66]

يكون التمييز الأساسي بين أنواع الخلايا ثنائية القطب بالاعتماد على شكل التطبق ومستواه (Stratification) لنهايات هذه الخلايا، وإضافة لذلك يساعد الاختلاف في شكل التغصنات مثل الاختلاف في عدد ونوع المستقبلات التي تتصل معها في تمييز نوع الخلايا ثنائية القطب. (الشكل 9) كما يساعد التلوين المناعي على تحديد نوع الخلايا ثنائية القطب؛ وتعد أضداد البروتين كيناز antibodies against protein kinase Cα (PKCα) واسمة للخلايا ثنائية القطب المرتبطة مع العصبي في جميع أنواع الثدييات.



الشكل (9) أنواع الخلايا ثنائية القطب[64]

2-5-الخلايا العقدية (Ganglion Cells):

تعد الخلايا العقدية هي العصبون المسؤول عن تشكيل ألياف العصب البصري وإيصال السيالة البصرية للدماغ. ويمكن تقسيمها حسب شكلها أو حسب وظيفتها.

من ناحية الشكل يمكن تصنيفها إلى خلايا Parasol وخلايا Midget. تعد خلايا ال Parasol كبيرة الحجم وتمتلك مساحة تشابكية واسعة ومحاور كبيرة القطر وسريعة النقل، وتتركز تركزاً أكبر في محيط الشبكية. بينما تعد خلايا ال Midget أصغر حجماً وتمتلك مساحة تشابكية أقل ومحاور صغيرة القطر وبطيئة النقل، وتتركز تركزاً أكبر بالشبكية المركزية.

ويمكن إطلاق تسمية الخلايا P (P Cells) على خلايا Midget؛ لأنها تنقل الإشارة البصرية للطبقات Parvocellular من الجسم الركبي الوحشي (Lateral Geniculate Nucleus)، بينما يمكن إطلاق تسمية الخلايا M (M Cells) على خلايا ال Parasol؛ لأنها تنقل الإشارة البصرية للطبقات Magnocellular من الجسم الركبي الوحشي.[67]

كما يمكن تقسيم الخلايا العقدية حسب الوظيفة إلى نوعين حسب حقل استقبال المنبهات البصرية: خلايا بسيطة (Simple Cell) يأخذ حقل استقبالها شكل دائرتين متحدتي المركز (Concentric Receptive Field) وخلايا معقدة (Complex Cell) يأخذ حقل استقبالها شكلاً غير متناظر.

وتقسم الخلايا البسيطة بدورها إلى خلايا تفعيل (ON) وخلايا تثبيط (OFF)؛ حسب تأثير المنبه الضوئي الواقع بمركز حقل الاستقبال عليها.[68] وتعد هذه الخلايا العقدية حساسة للتباين (Contrast Sensitive) و أفضل استجابة لها تحدث عندما يكون فرق التباين بين مركز حقل الاستقبال ومحطيه أعلى ما يمكن.

وتقسم الخلايا ON وOFF بدورها إلى عدة أنواع حسب استمرارية حدوث التنبيه فيها وحسب شدة الاستجابة للمنبه الضوئي. حيث النمط العابر (Transient Cells) يستجيب للتباين فقط لحظة التعرض للمنبه ثم تزول الاستجابة للمنبه خلال عدة ثوان، بينما النمط المستمر (Sustained Cells) يبقى يفرز السيالات العصبية طالما بقي المنبه الضوئي موجوداً. ويتميز النمط ضعيف الاستجابة (Sluggish Cells) بضعف شدة إطلاق السيالات وبطئ تواتر هذا الإطلاق وبطئ الاستجابة للمنبه البصري مع بطء نقل الإشارة بالمحاور. وتعد الخلايا Parasol أو الخلايا M من النمط العابر (Transient) بينما الخلايا Midget أو الخلايا P من النمط المستمر (Sustained).[69]

تمتلك الخلايا المعقدة (Complex Cells) حقل استقبال غير متناظر ومهمتها الرئيسية القيام ببعض الوظائف البصرية المعقدة مثل التوجيه (Orientation) وتحديد مسار الحركة (Direction) وتمييز المنبه الخافت. ويوجد ٤ أنواع من الخلايا المعقدة الحساسة للحركة والتي تستجيب للمنبه الخافت والمنبه الساطع عندما يتحركان في أحد الاتجاهات الأربعة، كما يوجد ٣ أنواع من الخلايا المعقدة الحساسة للحركة للمنبه الساطع فقط عندما يتحرك بسرعات بطيئة في إحدى ثلاث جهات.[69]

كما يوجد حالياً دراسات تشير لتقسيم الخلايا المعقدة الحساسة لحركة المنبه الساطع إلى خلايا عابرة تفقد الاستجابة خلال بضع ثوان، وخلايا مستمرة تحافظ على الاستجابة مادام المنبه الساطع يتحرك.[70]

2-5-الخلايا الدبقية (Glia):

تعد الخلايا الدبقية (Glia) مكوناً مهماً بالنسج العصبية، واكتشف عديد من الأنواع والوظائف المختلفة للخلايا الدبقية ولا تزال معظم هذه الوظائف غير واضحة تماماً.[71]

عامة فإن الخلايا الدبقية التغصنية (Oligodendocytes) بالجهاز العصبي المركزي وخلايا شوان (Schwann Cells) بالجهاز العصبي المحيطي مسؤولان عن تشكيل غمد النخاعين لمحاور العصبونات. بينما تؤثر الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia) تأثيراً مناعياً في الجهاز العصبي وتحافظ على سلامة المشابك العصبية وتقوم ببلعمة الرواسب التالية للرضوض والأمراض.[72] وتعد الخلايا النجمية (Astrocytes) أكثر خلايا دبقية درست، وتشمل عديداً من الأنواع المسؤولة عن المحافظة على الحاجز الوعائي الدماغي وتنظيم الشوارد وتصفية النواقل العصبية بالمشبك وتنظيم عمل المشابك العصبية.[73]

يوجد في الشبكية ثلاثة أنواع من الخلايا الدبقية: الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia) والخلايا النجمية (Astrocytes) وخلايا مولر (Müller cells)، حيث خلايا مولر توجد فقط بالشبكية،[74] ولا يوجد خلايا دبقية قليلة التغصنات (Oligodendrocytes) في الشبكية لأن المحاور في الشبكية غير مغمدة بالنخاعين.

بالنسبة للخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia) فهي تنتشر عبر كامل طبقات الشبكية خاصة حواف الطبقات الضفيرية (Plexiform Layers). وتقوم هذه الخلايا بعمل مشابه لعملها في الدماغ؛ حيث تؤثر تأثيراً مناعياً لبلعمة الرواسب بعد الإصابات والأمراض.

وبالنسبة للخلايا النجمية (Astrocytes) فهي موجودة خاصة حول الأوعية الدموية وتسهم بتشكيل الحاجز الوعائي الدموي الشبكي. وتمتاز الخلايا النجمية بالشبكية عن الموجودة بالدماغ أنها أقل إفرازاً للغانغليوزيدات (Gangliosides)، وبالمقابل تفرز عامل النمو البطاني الوعائي ((VEGF Vascular Endothelial Growth Factor)) وبالتالي قد يكون لها أثر في نمو أوعية الشبكية.[75]

أما بالنسبة لخلايا مولر (Müller Cells) فهي الخلايا الدبقية السائدة بالشبكية، ولها عديد من الوظائف مثل استقرار الشوارد، وتنظيم المسافة خارج الخلوية، وإزالة النواقل العصبية بمنطقة المشبك، إضافة لذلك تقوم خلايا مولر بتشكيل الغشاء المحدد الخارجي (Outer Limiting Membrane) والغشاء المحدد الداخلي (Inner Limiting Membrane) وتسهم بتشكيل الحاجز الدموي الشبكي. [76]

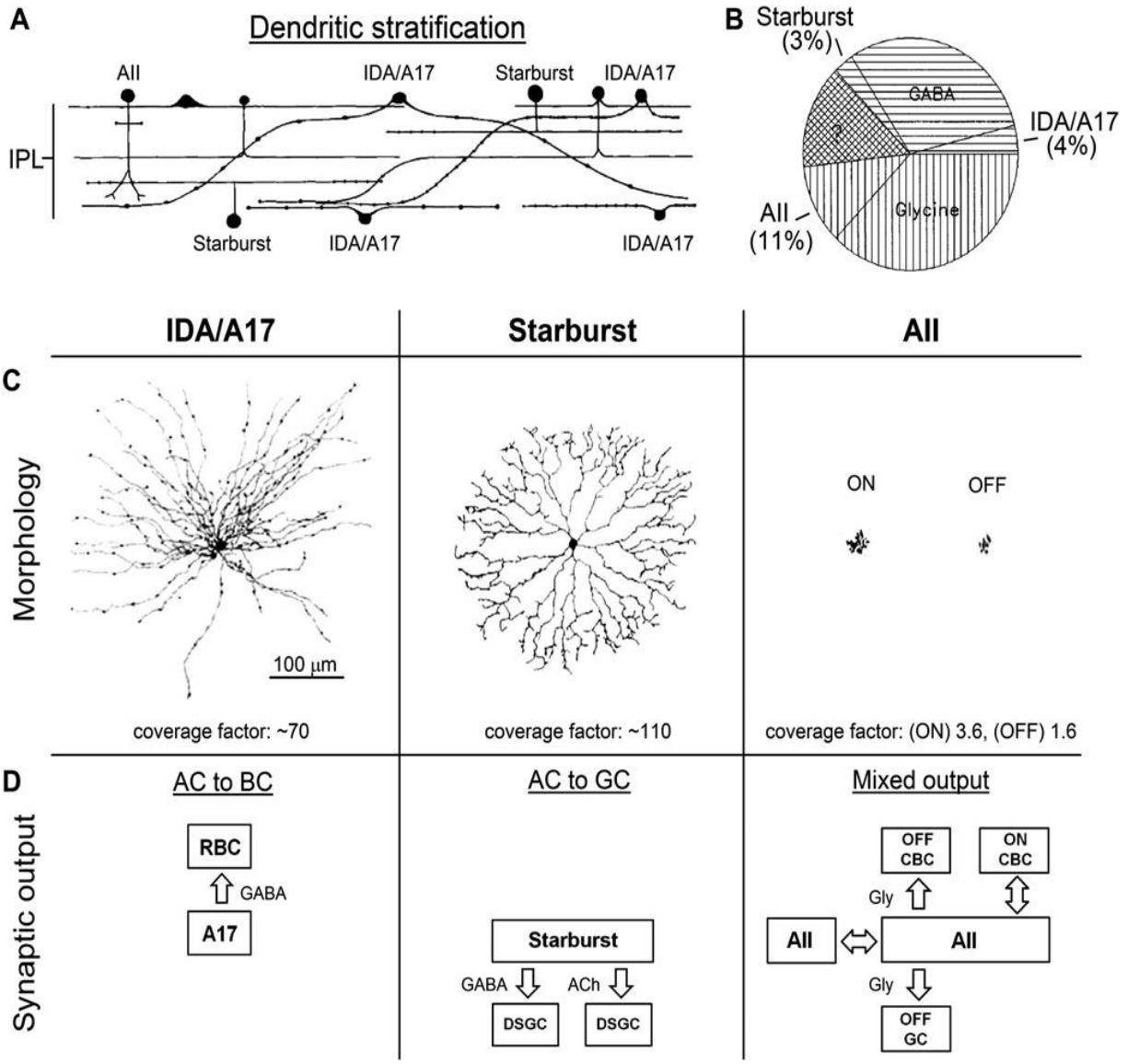
2-5-خلايا Amacrine:

تعد خلايا Amacrine عصبونات بينية (Interneurons) تنقل الإشارة نحو الخلايا العقدية، وتعد مسؤولة عن عديد من الوظائف البصرية المعقدة مثل تحديد الحواف وترميز الحركة.[77]

على المستوى الخلوي تشكل خلايا Amacrine طيفاً واسعاً من العصبونات البينية (Interneurons) ولها أكثر من ٢٠ نوعاً مميزاً من الناحية الشكلية. [78]

وعلى المستوى الجزيئي تستخدم خلايا Amacrine عديداً من النواقل العصبية لتنظيم عمل العصبونات الأخرى في الطبقة الضفيرية الداخلية (Inner Plexiform Layer)، وتشمل هذه النواقل: GABA، غلايسين، أستيل كولين، دوبامين وغيرها من النواقل العصبية. وبسبب هذا التنوع الواسع بأنواع خلايا Amacrine على مستوى الشكل والنواقل العصبية المفرزة سلّط الضوء أكثر على أهمية هذه الخلايا في ترميز بعض الوظائف البصرية وتعديل إشارتها.

إن التنوع الواسع لخلايا Amacrine وغياب المعلومات الدقيقة عنها أدى لظهور عديد من طرق التصنيف لهذه الخلايا (الشكل10)، حيث يمكن تصنيفها شكلياً حسب التطبق ومساحة حقل التنبيه، ويمكن تصنيفها حسب الناقل العصبي الأساسي المفرز مثل ال GABA والغلايسين.



الشكل (10) أنواع خلايا Amacrine[79]

2-2- مكان وذمة اللطخة الكيسية:

تكون الوذمة داخل خلوية (Intracellular) في البداية، مع توذم خلايا مولر أول الخلايا المصابة. تؤدي زيادة الوذمة إلى موت الخلايا المبرمج (apoptosis). تخضع الخلايا الأخرى مثل الخلايا ثنائية القطب والخلايا العقدية والمستقبلات الضوئية لاستطالة بسبب تراكم السوائل فيها، وتكون هذه الاستطالة عكوسة في البداية إذا عولج السبب. بعد هذه المرحلة يمر السائل عبر غشاء الخلية ويتراكم في المسافة الخلالية (Interstitial Space)، مكوناً أكياساً (Cysts). في وذمة اللطخة السكرية تتشكل الأكياس الصغيرة في الطبقات الداخلية ومع تقدمها نحو طبقات الشبكية الخارجية تشكل أكياساً أكبر بكثير، وتصبح مرئية تحت الفحص المجهري للشبكية وتصوير الأوعية بالفلورسين. في طبقة الضفيرة الخارجية تسبب الوذمة ترسب الدهون على شكل نتحات قاسية (Hard Exudates). يؤدي تمزق الظهارة الصباغية للشبكية إلى تراكم السائل تحت الشبكية الحسية العصبية وانفصالها، وهو شكل من أشكال الوذمة الموصوفة في تصنيف التصوير المقطعي التوافقي البصري

ثالثاً: الآلية الإمراضية:

3-1- الحاجز الدموي الشبكي:

3-1-1- مقدمة:

تمتلك العين عدة آليات تعيق مرور بعض المواد، وتشبه الآليات الموجودة بالدماغ. يتحقق ذلك من خلال حواجز مختلفة ، التي تشمل:

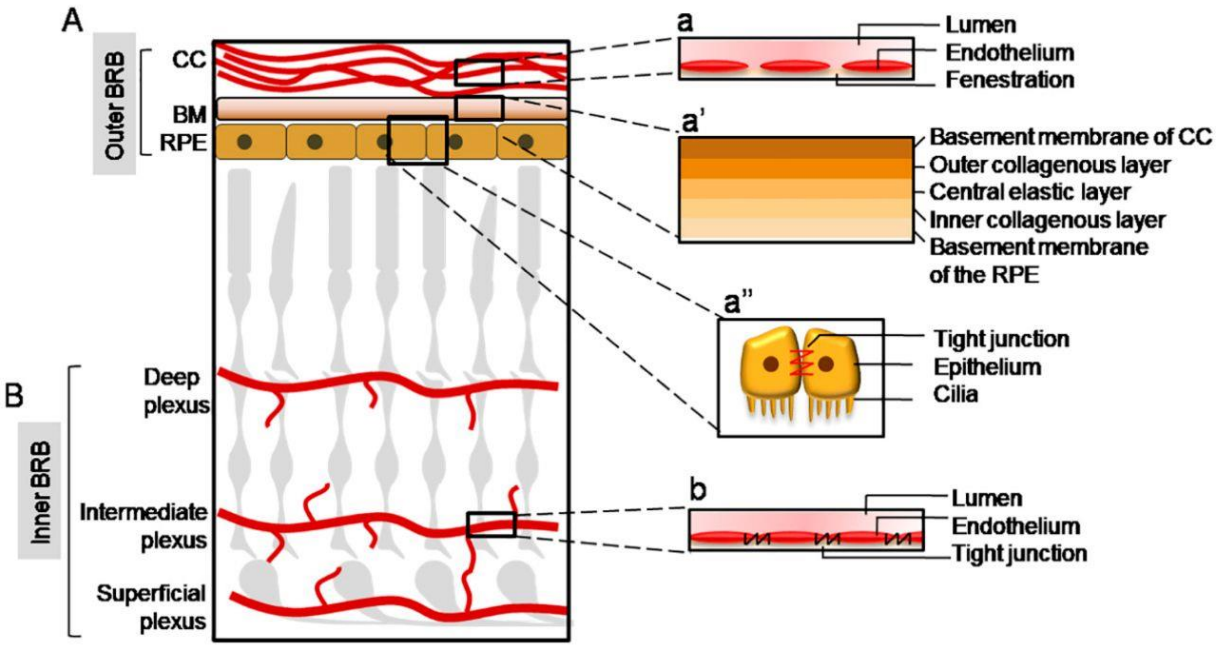
(1) الظهارة الصبغية للشبكية (RPE)، التي تعمل حاجزاً دموياً خارجياً في الشبكية ((e-BRB (external-Blood Retinal Barrier))

(2) بطانة الشعريات الدموية في الشبكية، التي تعمل حاجزاً دموياً داخلياً في الشبكية ((i-BRB (internal Blood Retinal Barrier))

(3) الخلايا البطانية للشعيرات الدموية والظهارة المصطبغة للقزحية

(4) الظهارة غير المصطبغة للزوائد الهدبية

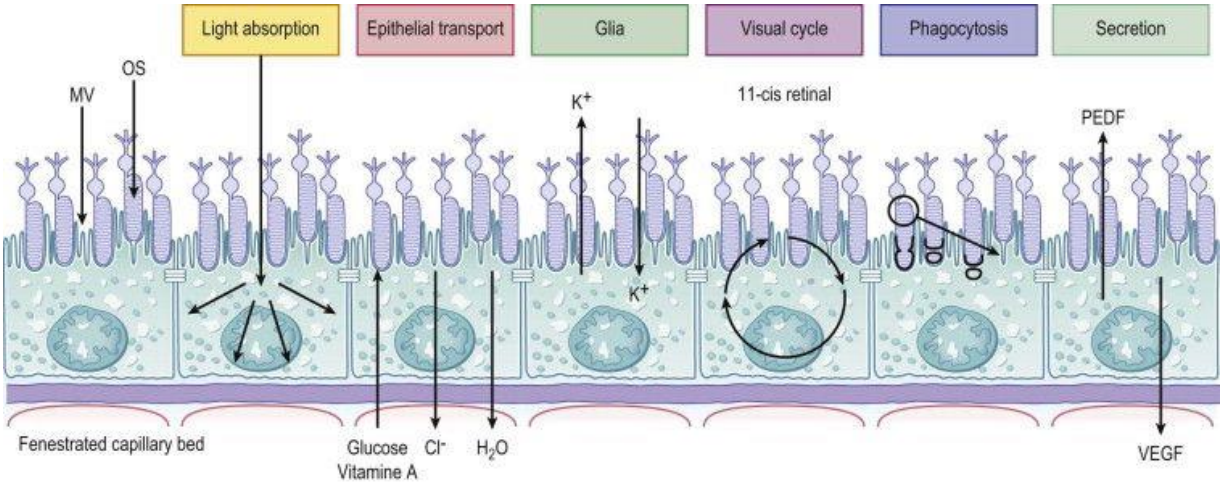
يشكل الحاجزان الأخيران حاجز الجزء الأمامي للعين الذي يؤثر على تكوين الخلط المائي؛ بينما تشمل حواجز الجزء الخلفي: الحاجز الدموي الشبكي الخارجي (e-BRB) والحاجز الدموي الشبكي الداخلي (i-BRB). (80)



الشكل (11) الحاجز الدموي الشبكي (80)

3-1-2-الحاجز الدموي الشبكي الخارجي:

تمتلك الظهارة الصباغية الشبكية RPE عديداً من الوظائف، وتشمل: تحويل all-trans- Retinol إلى 11-cis-retinal، وبلعمة (Phagocytosis) الأقراص الخارجية والمستقبلات الضوئية القديمة في أثناء الدورة البصرية، ونقل الأكسجين والمواد المغذية من المشيمة إلى الأجزاء الخارجية من الشبكية، كما تحتوي على اتصالات قوية (Tight Junction) بين الخلايا تشكل الحاجز الدموي الشبكي الخارجي (e-BRB) ، مما يحد من تبادل المواد بين الشبكية الحسية العصبية و المشيمية. تعد الظهارة الصباغية للشبكية RPE مهمة لضخ السوائل في المشيمة ، مما يمنع تكوين الوذمة البقعية. (80)

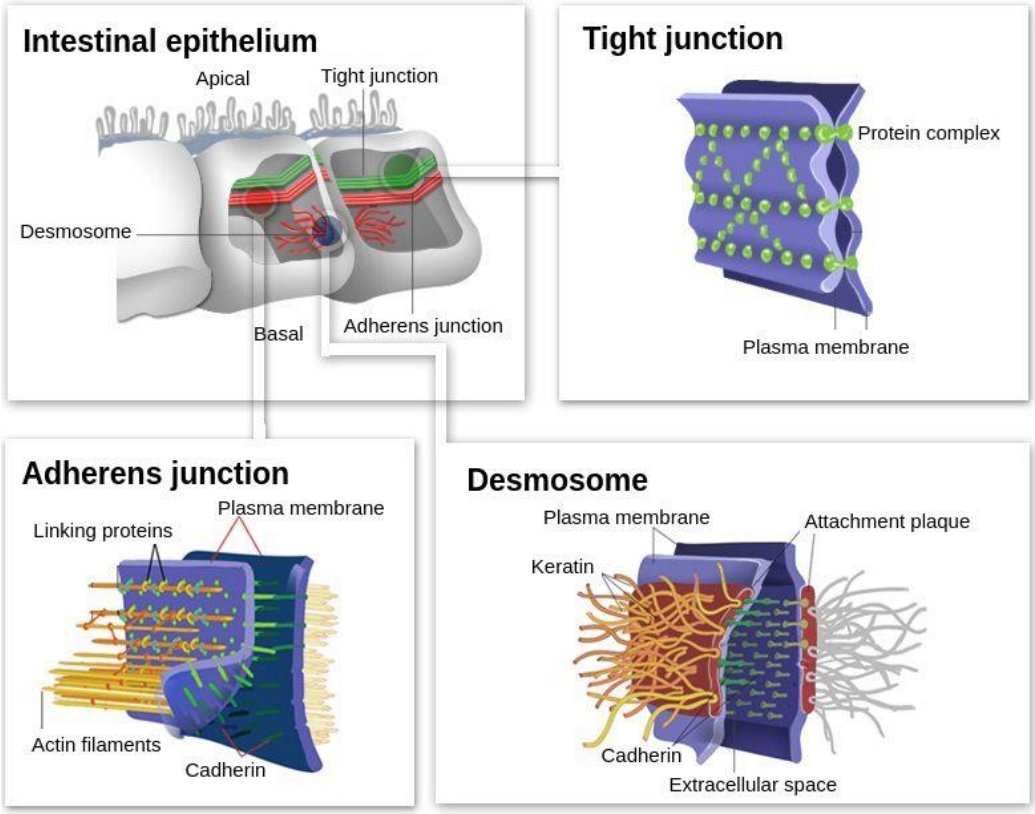


الشكل (12) وظائف الظهارة الصباغية الشبكية (80)

على الرغم من أن الظهارة الصباغية للشبكية RPE تبدو كأنها تعمل حاجزاً خارجياً مستقلاً ، فإن مثل هذا الفصل عن الحاجز الدموي الشبكي الداخلي I–BRB غير واضح. وفي الواقع تعمل معظم الجزيئات التي يفرزها الحاجز الدموي الشبكي الخارجي مع الجزيئات التي يفرزها الحاجز الداخلي في وقت واحد. تصنع الظهارة الصباغية للشبكية RPE جزيئات مختلفة، مثل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (Vascular Endothelial Growth Factor) (VEGF)، والعامل المشتق من الظهارة المصطبغة (Pigment Epithelium Drived Factor) (PEDF) . يتسبب عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) في زيادة نفوذية الأوعية الدموية بالإضافة لتأثيره المعروف بتشكيل الأوعية الجديدة، في حين أن العامل المشتق من الظهارة الصباغية (PEDF) له تأثير معاكس.

3–1–3–الحاجز الدموي الشبكي الداخلي:

توفر الشعيرات الدموية في الشريان الشبكي المركزي حاجزاً دموياً يحمي الشبكية من الجزيئات الضارة المحتملة. تحتوي الشعيرات الدموية في شبكية العين على نوعين مختلفين من الضفائر: الضفيرة الشعرية السطحية الموجودة داخل طبقة الخلايا العقدية (GCL)، والضفيرة الشعرية الموجودة داخل الطبقة النووية الداخلية (INL) بجوار طبقة الضفيرة الداخلية (IPL) والجزء المشبكي من الضفيرة الخارجية طبقة (OPL). الخلايا البطانية للشعريات الدموية بالشبكية تتصل بواسطة اتصالات قوية (Tight Junction) ومناطق التصاق (81) (Adherens Junction)

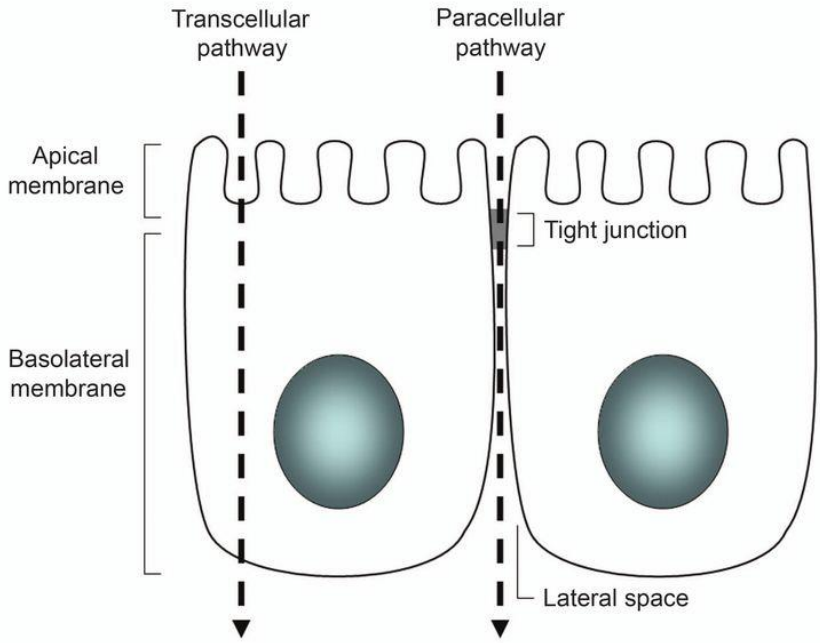


الشكل (13) أنواع الاتصالات بين الخلايا (82)

يتطلب نقل الجزيئات طريقين: يشمل الطريق المجاور للخلايا (Paracellular) المرور عبر الاتحادات البطانية ، التي يختلف الفتح والإغلاق فيها وفقاً للحاجة إلى الجزيئات الصغيرة والمواد المذابة.

بينما يشمل الطريق العابر للخلايا (Transcellular) على ناقل حويصلي موجود عبر الخلايا البطانية، وهو انتقائي ومنظم بواسطة النواقل الغشائية.

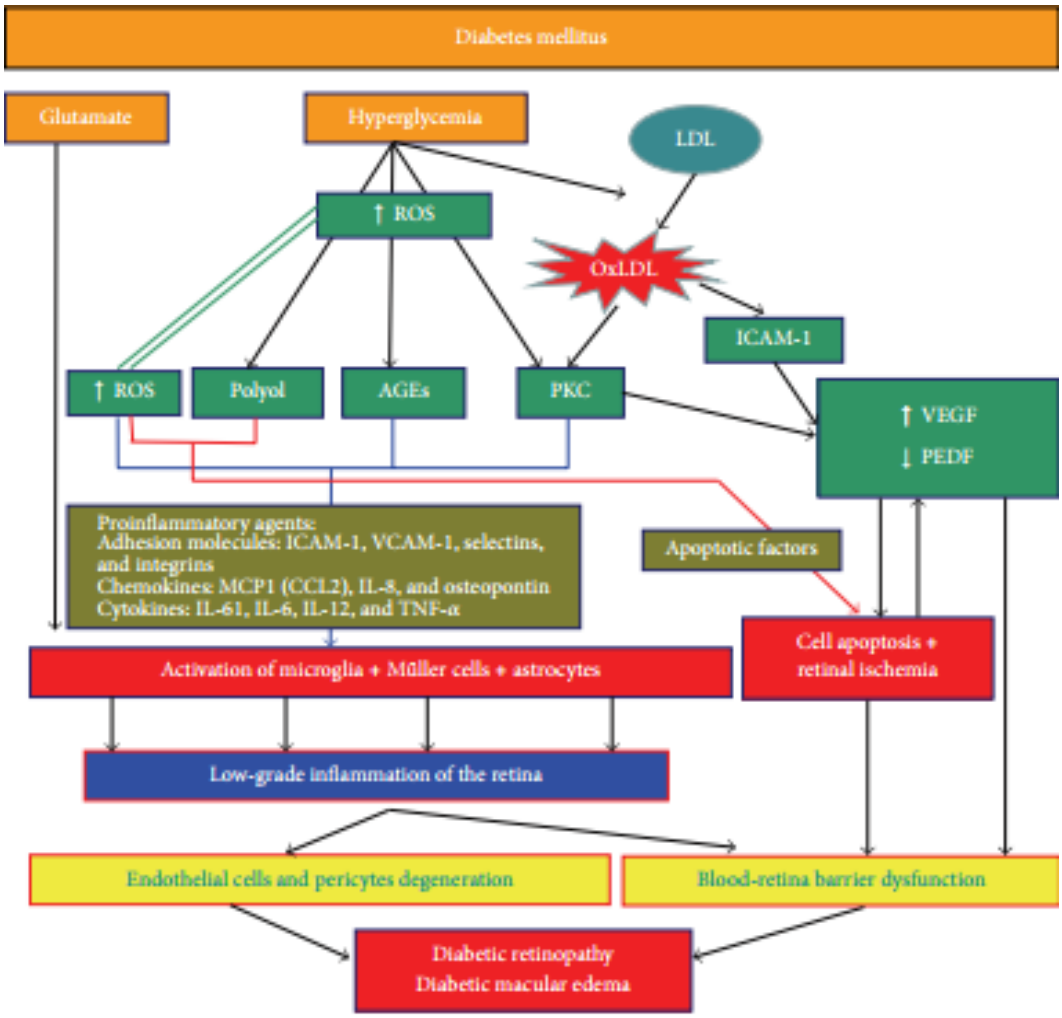
يشتمل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي أيضاً على خلايا بنى مختلفة حول الخلايا البطانية، التي تساعد عمل الحاجز، مثل الخلايا المحيطة (Pericites)، والخلايا الكبيرة مثل الخلايا النجمية (Astrocytes)، وخلايا مولر والخلايا الدبقية. إضافة إلى ذلك فإن الخلايا البطانية والخلايا المحيطة (Pericytes) محاطة بغشاء قاعدي يسهم في الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. وفي مرض السكري يضطرب الغشاء القاعدي بسبب جزيئات مختلفة تتشكل بسبب ارتفاع السكر في الدم. (83)



الشكل (14) الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا (83)

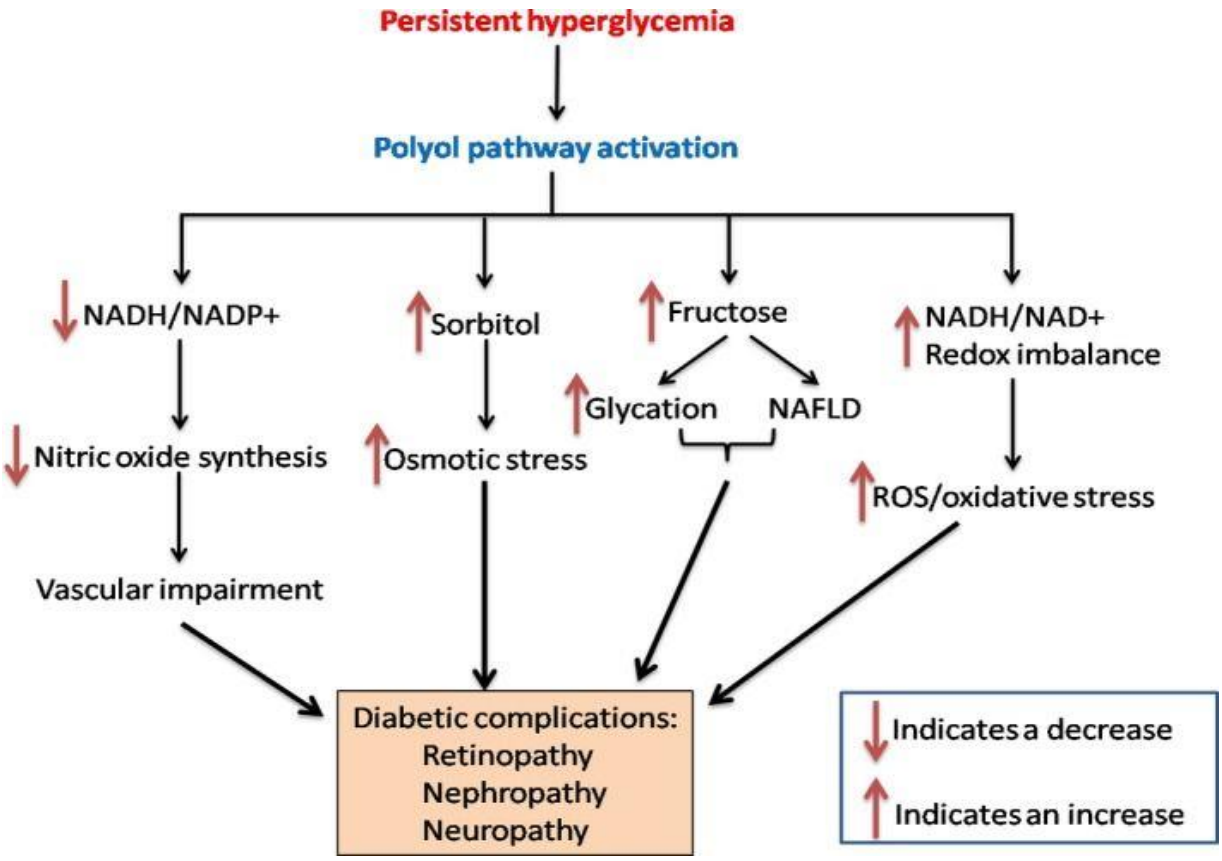
3-2- التبدلات الجزيئية:

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى إحداث مسارات استقلابية مختلفة ومتشابكة ، مما يؤدي إلى تطوير سلسلة من التفاعلات تؤدي في النهاية إلى تطور اعتلال الشبكية السكري، ومن هذه التفاعلات سبيل البوليول (Polyol)، ومركبات ال AGE Advanced Glycation End-products، وتنشيط البروتين كيناز C (PKC)، والجذور الحرة المؤكسدة. (84-88)



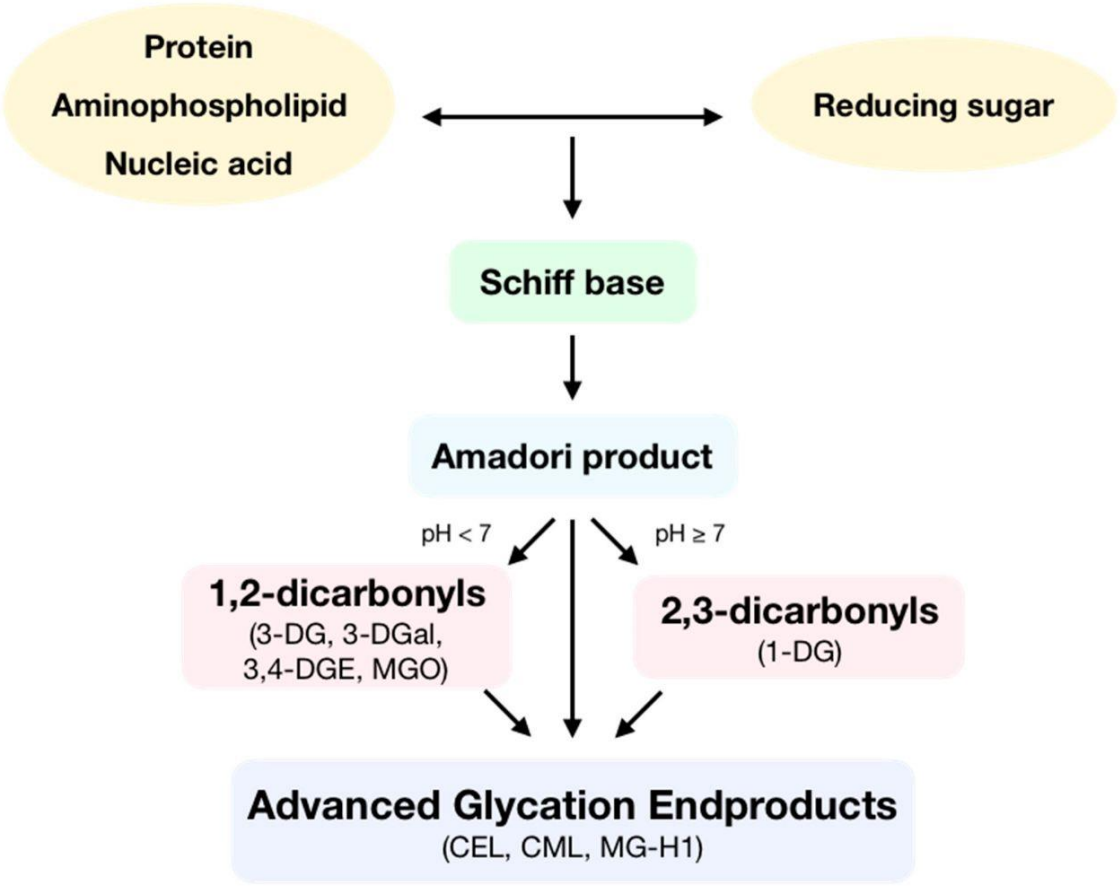
الشكل (15) التبدلات الجزيئية مع ارتفاع السكر (82)

تعد زيادة إنتاج البوليول (Polyol) متورطاً في التنكس العصبي في شبكية العين. في الخطوة الأولى يحول الجلوكوز إلى سوربيتول عن طريق تفاعل إرجاع الألدوز (Aldose Reduction). في الخطوة الثانية يحول السوربيتول إلى الفركتوز. يبقى السوربيتول في المسافة داخل الخلوية؛ مما يؤدي إلى تلف الخلايا بآلية غير معروفة معرفة دقيقة حتى الآن. في موازاة ذلك يؤدي تنشيط إنزيم أرجاع الألدوز في حالة زيادة الجلوكوز إلى تقليل صنع الجلوتاثيون (Glutathione) المضاد للأكسدة؛ وبالتالي زيادة الإجهاد التأكسدي. تنتج آليتا السوربيتول وإرجاع الألدوز في المتقدرات (Mitochondria)، وتزيد من الإجهاد التأكسدي، والذي يؤدي بدوره إلى إتلاف خلايا الشبكية وتحفيز اعتلال الشبكية السكري.(89, 90)



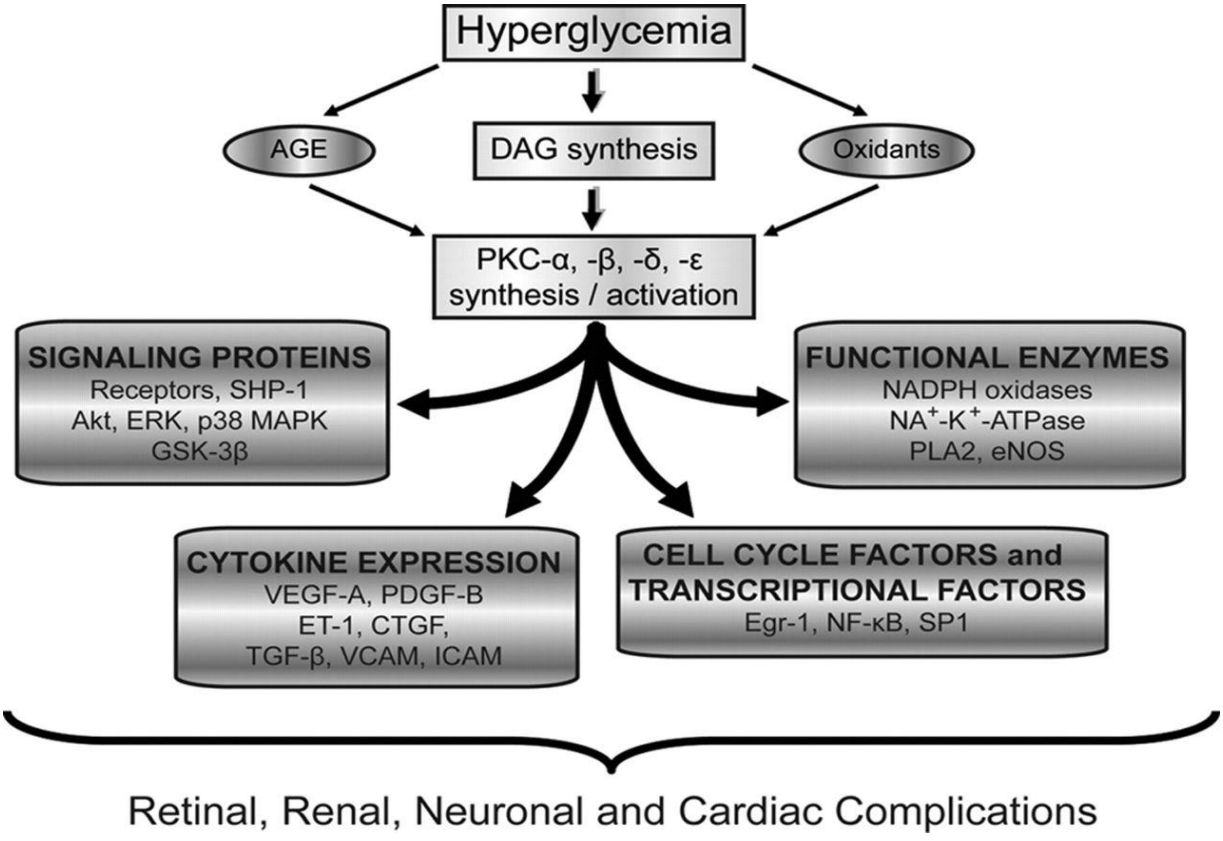
الشكل (16) تفعيل سبيل البوليول (89)

يسبب تكوين AGEs) Advanced Glycation End-products) تغيراً في بروتينات الغشاء للحاجز الدموي الشبكي الداخلي، ويبدأ سلسلة الالتهاب. تعد ال AGEs نتيجة اتحاد البروتينات السكرية بالغشاء الخلوي، وخاصة اتحاد الفركتوز مع البروتينات الغشائية بالخلية، وتسمى عملية Glycation. تحدث عملية الGlycation مع الفركتوز بمعدل أعلى من الجلوكوز، وفي مرضى السكري يسمح الفركتوز الزائد بتكوين عدد كبير من جزيئات AGE. تسبب الAGE تلفاً للخلايا من خلال اتحادها مع مستقبلاتها المسماة RAGE Receptor of Advanced Glycation End-products، ويزيد الإجهاد التأكسدي من تشكيل هذه المستقبلات؛ مما يزيد من تأثير AGEs. (85,84)



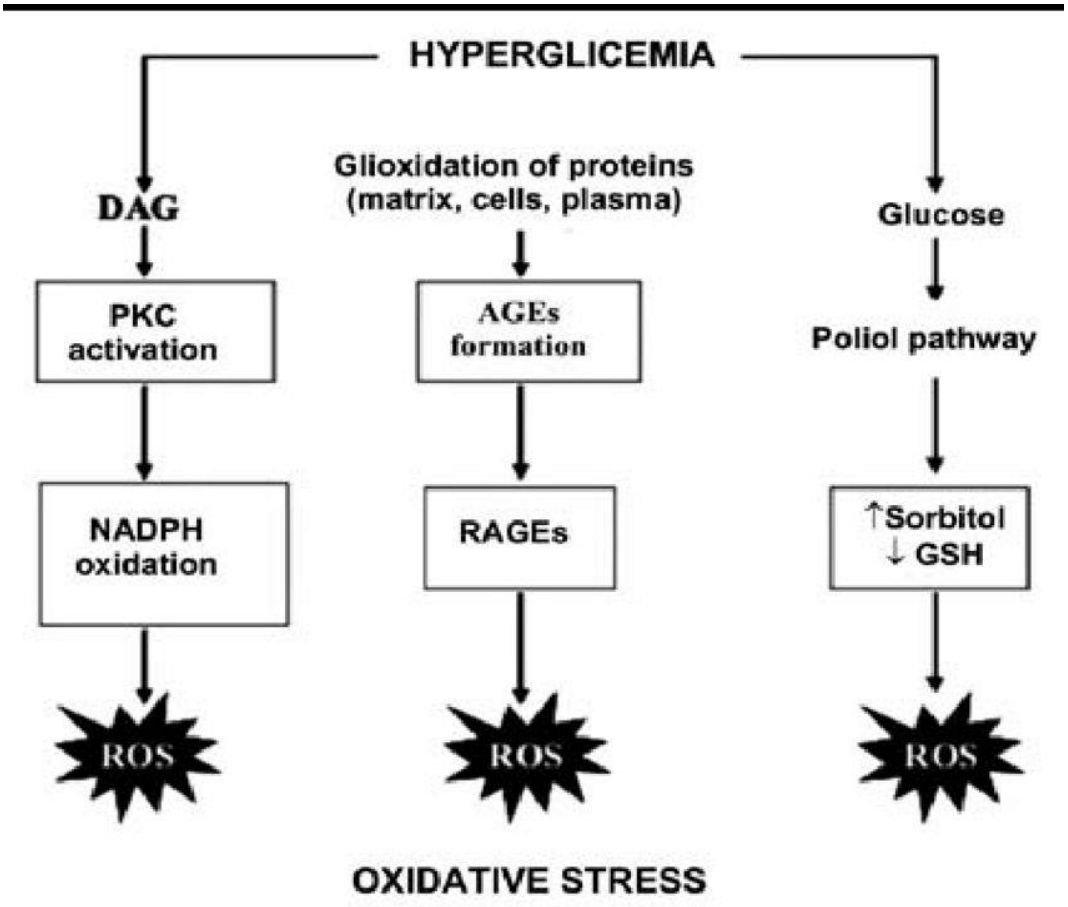
الشكل (17) عملية الGlycation وتشكيل ال AGEs (85)

يعد تنشيط بروتين كيناز C (PKC) مساراً مهماً في تعطيل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يعد البروتين كيناز c هو أحد أعضاء عائلة الكيناز المسؤولة عن تفاعلات الفسفرة. يحدث فرط نشاط للبروتين كيناز C PKC في الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة تكوين الغليسرول ثنائي الأسيل diacylglycerol (DAG)، والذي ينظم تنشيط PKC. يعد PKC مهماً في الوظائف المختلفة داخل الخلايا، بما في ذلك الاستجابة المناعية، والنمو الخلوي. تؤدي زيادة عمل ال PKC إلى زيادة وظائفه الخلوية؛ وبالتالي زيادة النمو وتحفيز تكوين الأوعية. كما يسبب ال PKC مباشرة أو عن طريق زيادة التعبير عن عوامل مختلفة مثل VEGF أو عامل النمو المحول بيتا 1 (TGFB1) فعاليات أخرى ضمن الخلية، مثل تراكم المصفوفة خارج الخلية، وانحلال الفيبرين، والاستجابات الالتهابية. (92,91)



الشكل (18) البروتين كيناز (92)

يحدث الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress) بسبب تراكم الجذور الحرة (Free Radicals) على شكل أنواع مؤكسدة تفاعلية (Reactive Oxidative Species (ROS. ويسبب الإجهاد التأكسدي تغيرات مرضية بالنسج، مثل زيادة سماكة الغشاء القاعدي، وفقدان الخلايا البطانية، والخلايا المحيطة (Pericytes). يؤدي تراكم ال AGEs إلى زيادة إنتاج ال ROS. كما يقلل مسار البوليول من إنتاج الجلوتاثيون المضاد للأكسدة، والذي يثبط ال ROS. تزيد ال ROS من نشاط البروتين كيناز سي (PKC). يؤكد التفاعل بين ال ROS والمسارات الثلاثة الموصوفة سابقاً أهمية ال ROS في تطوير اعتلال الشبكية السكري. (87,93)

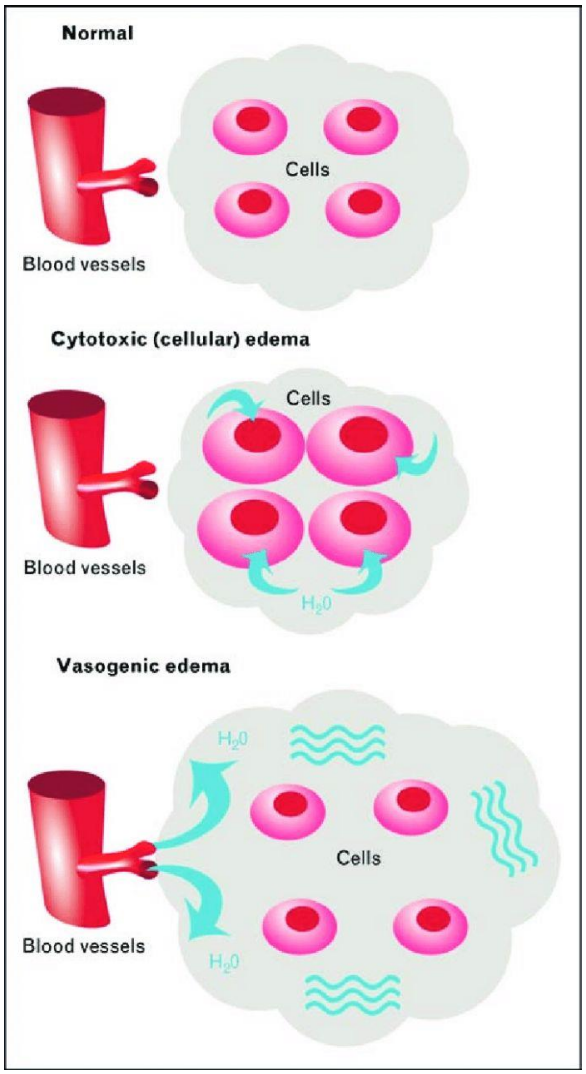


الشكل (19) جزيئات الROS والإجهاد التأكسدي (93)

3-3- الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية:

في الوذمة البقعية يمكن أن يحدث تراكم السائل داخل الخلايا أو في المسافة خارج الخلوية. يُعرَف تراكم السائل داخل الخلايا باسم الوذمة السامة للخلايا (Cytotoxic Edema)، في حين يُعرَف تراكم السائل في المسافة خارج الخلوية باسم الوذمة وعائية المنشأ (Vasogenic Edema). يمكن أن تظهر هاتان الوذمتان في أمراض عديدة، مثل انسداد الشريان الشبكي المركزي (CRAO) حيث تكون الوذمة داخل خلوية، وتكون مرئية في ال OCT على شكل زيادة انعكاسية الطبقات النووية الشبكية؛ بينما في حالة الانسداد الوريدي الشبكي المركزي (CRVO) تكون الوذمة الوعائية خارج الخلوية هي الشكل الأكثر أهمية. في المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية يظهر شكلا الوذمة: الشكل السام للخلايا في البداية، والشكل الوعائي في وقت لاحق. يمكن أن ينتج الشكل السام للخلايا عن زيادة السوربيتول واللاكتات والفوسفات في المسافة داخل الخلوية نتيجة لارتفاع السكر في الدم. كما يمكن إنتاج الوذمة الوعائية من قبل عديد من الجزيئات الموصوفة سابقاً، بما في ذلك VEGF وأكسيد النيتروز والجذور الحرة، والتي تنتج تمزق الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يتم تحدد كمية السائل خارج الخلوي المتراكم من خلال الاختلاف بين الضغط التناضحي (Osmotic Pressure) والضغط السكوني (Hydrostatic) في الأوردة والشرايين الشبكية مقابل البيئة خارج الخلوية . ينتج عن الوذمة الوعائية تراكم السوائل خاصة في طبقة الضفيرة الخارجية وطبقات الشبكية النووية الداخلية والخارجية، وعند بعض المرضى قد يحدث انفصال في الشبكية الحسية العصبية.

وجود الوذمة السامة للخلايا والوذمة وعائية المنشأ عند مرضى السكري يسبب نقصاناً بالخلايا المحيطة (Pericytes) وخلايا مولر والخلايا النجمية، مع زيادة سماكة الغشاء القاعدي للشعيرات الدموية، وانخفاض في عدد الخلايا البطانية، مما يؤدي بدوره إلى فرط نفاذية الأوعية الشبكية، وتمزق الحاجز الدموي الشبكي الداخلي.(95,94)



الشكل (20) الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية (95)

3-4- خلايا مولر:

تعد خلايا مولر أهم الخلايا الدبقية في شبكية العين. تقع نوى خلايا مولر بجانب طبقات شبكية العين الحسية في الطبقة النووية الداخلية، وتلامس امتداداتها من المحاور والتغصنات جميع نوى خلايا الشبكية. تسمح خلايا مولر بالاتصال بين خلايا الشبكية والأقسام المختلفة، مثل: الجسم الزجاجي، والأوعية الشبكية، والمسافة تحت الشبكية. وتمتلك أيضاً قنوات شاردية وبروتينات غشائية وأنزيمات مختلفة. من الخصائص المهمة لخلايا مولر ناقليتها الكبيرة للبوتاسيوم (K +). ومن وظائفها المهمة: إخراج السائل خارج الخلوي في الأوعية الشبكية، وتنظيم تدفق الدم، وتنظيم العلاقة مع استقلاب الجلوكوز في الخلايا العصبية الشبكية، والحفاظ على درجة الحموضة PH لشبكية العين عن طريق التوازن المائي، وإنتاج الغلوتامات المرتبط بالنقل ضمن الخلايا العصبية.

تظهر الوذمة البقعية نتيجة لخلل التوازن بين السائل الذي يمر من الأوعية الشبكية إلى المسافة خارج الخلوية وبين إعادة امتصاص السائل من المسافة خارج الخلوية في الأوعية. تعد خلايا مولر هي المسؤولة عن النقل الفعال للسائل إلى الأوعية الشبكية، وفي مرضى السكري يكون عمل خلايا مولر مضطرباً، ويحدث خلل في توازن السائل الخلالي والبوتاسيوم؛ مما يسمح بتراكم السائل داخل الخلوي مع زيادة صعوبة تصريف السائل في الأوعية، ويحدث التوذم الخلوي؛ مما يؤدي إلى تمزق الخلايا وزيادة السائل في المسافة خارج الخلوية. يتوافق هذا الاكتشاف مع تأثير الستيرويد على قنوات خلايا مولر ، حيث يصحح الخلل الاستقلابي، ويساعد على استعادة البوتاسيوم، ويعزز النقل المائي من شبكية العين إلى الأوعية.(97,96)

3-5- اعتلال الشعيرات الدموية:

تعد الآلية المسؤولة عن اعتلال الشبكية السكري DR ووذمة اللطخة السكرية DME حالياً آلية تنكسية وعائية وعصبية. تدعم عديداً من الدراسات هذا الرأي مما يشير إلى أن وجود ضعف عصبي تحت سريري قبل ظهور آفات الأوعية الدموية هو تطور نموذجي للسكري.

يوجد عديد من الاختبارات التي تقيم وظيفة الشبكية، ومنها: تخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر ((Multifocal ERG،98)) أو اختبارات حساسية التباين، أو الساحة البصرية (Perimentry). وباستخدام هذه الاختبارات وجدنا زيادة في الموت المبرمج للخلايا العصبية الشبكية جنباً إلى جنب مع التغيرات في الأوعية الدموية في الشبكية. (99)

في الظروف الفيزولوجية توجد علاقة وثيقة بين المكون الخلوي والأوعية الدموية للشبكية من أجل الحفاظ على الاستقرار الدموي Homeostasis الطبيعي الضروري. يسبب تنكس الشبكية إصابة عصبية باكرة، وتغيرات مبكرة في الأوعية الدموية، وهي الأحداث التي تسبب كسر الحاجز الدموي الشبكي، وهي المرحلة التي تسبق ظهور وذمة اللطخة السكرية 100) .DME)

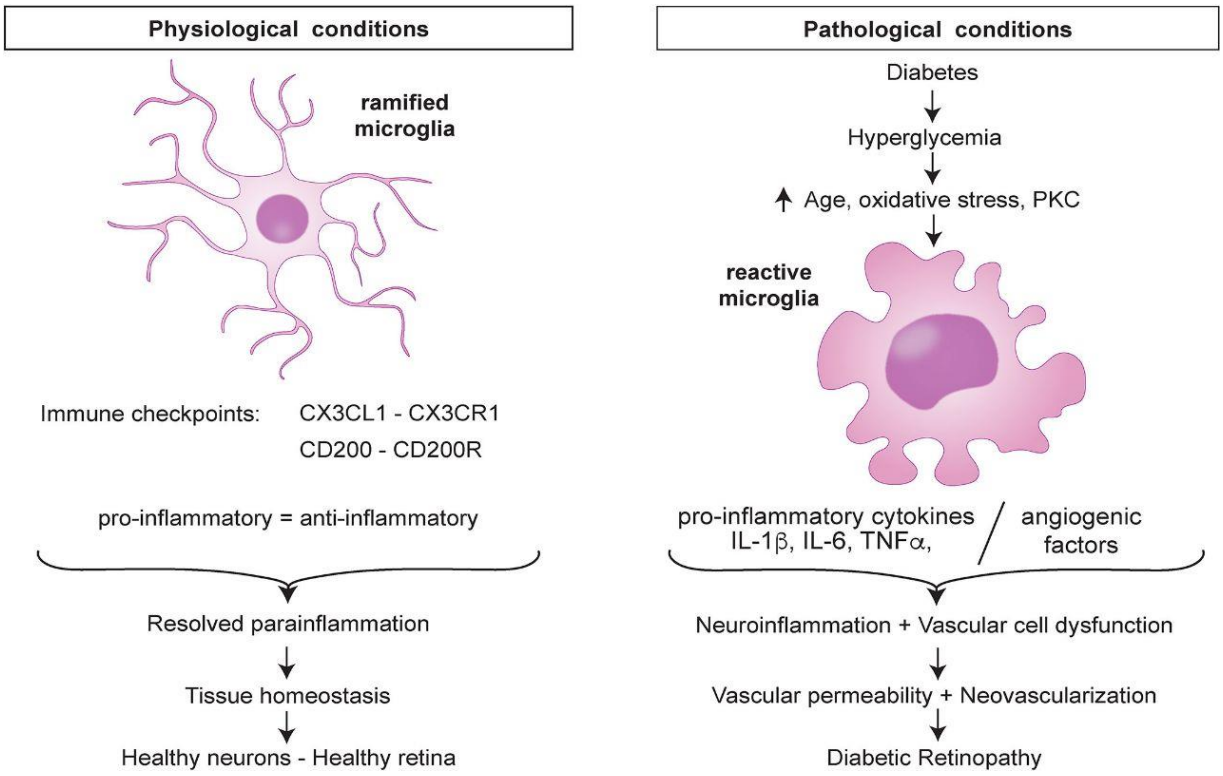
لم يحدد سبب التهاب الأعصاب في شبكية العين تحديداً دقيقاً. ومع ذلك هناك عديد من الآليات مثل ارتفاع السكر في الدم، والجلوتامات، وإلغاء تنظيم عوامل الشبكية العصبية، والإجهاد التأكسدي، وتقدم العمر.(101) هناك من يرون أن اعتلال الشبكية السكري هو مظهر من مظاهر التهابية جهازية تحدث في سياق السكري.

بغض النظر عن العوامل التي تسبب التهاب شبكية العين؛ يبدو أنها ناتجة عن تنشيط الجهاز المناعي للشبكية نفسها، وخاصة الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia). تشتق الخلايا الدبقية الصغيرة ، المشتقة من وحيدات النوى (Monocytes) كبالعات تتوضع حول الأوعية (Perivascular Macrophage) تعدل الاستجابة المناعية، ولكن في حالات الإجهاد المزمن تزيد قدرتها الالتهابية. في

ظل الظروف العادية توجد الخلايا الدبقية في الطبقتين الضفيريتين بالشبكية، وتكون مسؤولة عن التحكم في المسافة خارج الخلوية في شبكية العين، والحفاظ على توازن الأنسجة، وتسهم إسهاماً أكثر تشابهاً مع الخلايا العصبية؛ بناءً على التغصنات شديدة التشعب التي تقدمها (103,102). وبالتالي فإن تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة ضروري للقضاء على مسببات الأمراض والخلايا العصبية المتموتة. ولكن يؤدي تنشيطها العالي في اعتلال الشبكية السكري إلى تغييرات تشريحية ووظيفية في خلايا الشبكية.

في ظروف التنشيط العالي تنتقل الخلايا الدبقية من طبقات الضفيرة إلى المسافة تحت الشبكية. إضافة إلى ذلك تصنع الخلايا الدبقية السيتوكينات، والبروتياز، وأكسيد النيتروز، وال ROS في الوسط خارج الخلوي، مما يتسبب في موت الخلايا العصبية.(104) تعد المسافة تحت الشبكية مكاناً ذا امتياز مناعي (Immune Privilege) يمكن تعديله من خلال وجود الخلايا الدبقية الصغيرة وإنتاج السيتوكينات. في دراسة حديثة لوحظ وجود ثقوب مسامية بين طبقة الصبغة الشبكية والمشيمية ، مما يسهل مرور الخلايا بين الطبقتين.(105) وفي نفس الدراسة لاحظ Graeber في نموذج الفئران السكري أنه في حالة مرض السكري يزداد عدد الثقوب في طبقة الشبكية الصبغية (RPE) للسماح بنقل المزيد من الخلايا الالتهابية إلى الفراغ المشيمي.(105) لاحظوا أيضاً زيادة في ICAM-1 و CAV-) caviling-1 1) ، وكلاهما يساهمان في تكوّن الدم، مع تناقص عدد الثقوب بعد عام واحد. تشارك الخلايا الدبقية الصغيرة في الاستجابة الالتهابية عند مرضى السكري عن طريق زيادة عددها حول الأوعية، وزيادة التعبير عن CCL2) chemokine C-C motif ligand 2) ، مما يحفز جذب البلاعم في شبكية العين. في الخطوة الأولى تمر الخلايا الدبقية الصغيرة في المسافة تحت الشبكية، ثم تهاجر إلى المشيمية؛ ولكن عندما تتضرر طبقة الRPE ولا يمكنها السماح بمرور المزيد من الخلايا تتراكم الخلايا الدبقية الصغيرة في الفضاء تحت الشبكية؛ مما يزيد من الاستجابة الالتهابية.

يبدو أن الخلايا الدبقية الصغيرة جنباً إلى جنب مع خلايا مولر والخلايا النجمية تبدأ العمليات التهابية في الشبكية ، وتقوم الخلايا الدبقية التفاعلية بتضخيم هذه الاستجابة؛(106) ويحافظ على التهاب منخفض الدرجة عن طريق إنتاج السيتوكينات مثل إنترلوكين 6 (IL−6) وإنترلوكين 8 (IL−8) و(CCL2. يغير IL−6 وظيفة الخلايا النجمية التي تقدم الدعم الهيكلي للشعيرات الدموية في الشبكية، وبالتالي يسبب كسر الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يعمل IL−8 و CCL2 على العدلات ووحيدات النوى على التوالي. لا يُعرف سوى القليل عن هجرة كريات الدم البيضاء إلى شبكية العين، لكن ال CCL2 له أثر بجذب الكريات البيضاء، وقد ثبت باستمرار أن هذه السيتوكينات مرتفعة في المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري ووذمة اللطخة السكرية، وهناك علاقة مهمة بين ارتفاعها وشدة الإصابة العينية.(108,107)



الشكل (21) دور الخلايا الدبقية بوذمة اللطخة السكرية (107)

رابعاً: التشخيص:

4-1- مقدمة:

هناك عديد من التقنيات المختلفة لفحص منطقة اللطخة، بما في ذلك الفحص المجهري (Biomicroscopy)، وتصوير الأوعية بالفلورسين (Fluorescein Angiography) (FA)، والتصوير المقطعي التوافقي البصري (Optical Coherence Tomography) (OCT).

يستخدم الفحص المجهري الحيوي عدسة قعر العين في الممارسة السريرية لأنه النوع الأول من فحص المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري. ومع ذلك لا تسمح هذه التقنية بالاحتفاظ بالصور، ولا يمكنها تحديد حجم آفة الشبكية.

التقنيات الرئيسية المستخدمة حالياً في تشخيص المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية ومتابعتهم هي التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) وتصوير الأوعية بالفلورسيئين (FA). هذا الأخير مهم لتحديد وجود نقص التروية في أنسجة الشبكية، ولكنه تقنية غازية ذات آثار جانبية شديدة محتملة مثل تفاعل وعائي عصبي خطير في 2 ٪ من المرضى؛ وبالتالي يعد ال OCT هو الأسلوب الأكثر استخداماً في متابعة وذمة اللطخة السكرية، ولتحديد الاستجابة للعلاج.

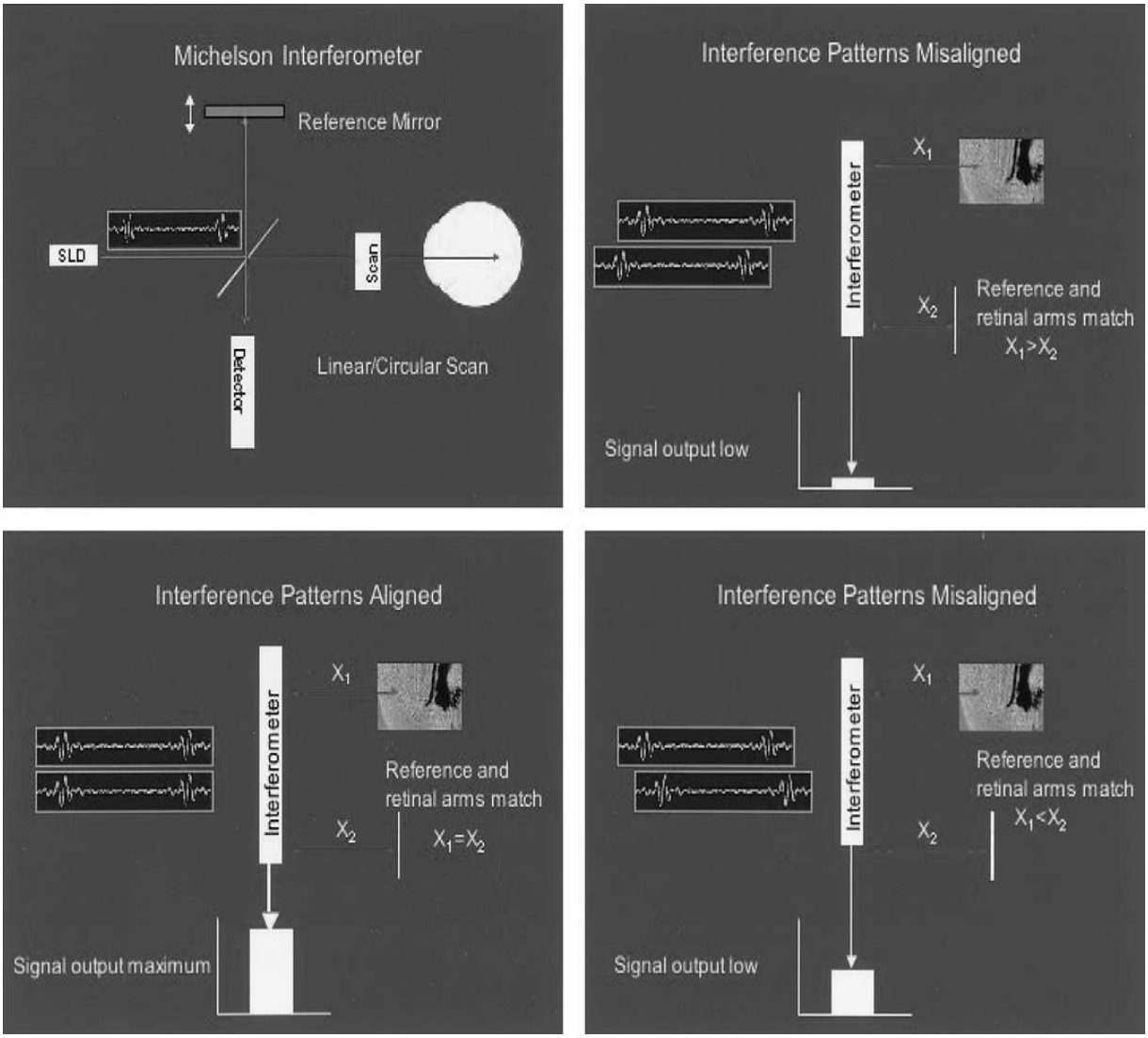
4-2-التصوير المقطعي التوافقي البصري:

4-2-1-مقدمة (Introduction):

يعد التصوير المقطعي البصري (Optical Coherence Tomography) (OCT) تقنية حديثة تستخدم استخداماً متزايداً لتقييم مجموعة متنوعة من أمراض الشبكية وتدبيرها. على سبيل المثال، استخدم لتشخيص قرارات العلاج وتوجيهه في ثقب اللطخة (Macular Hole)، والشد الزجاجي (VMT)، والتوعي المشيمي (CNV)، ووذمة اللطخة (CME)، والغشاء فوق الشبكي (109) .(ERM)

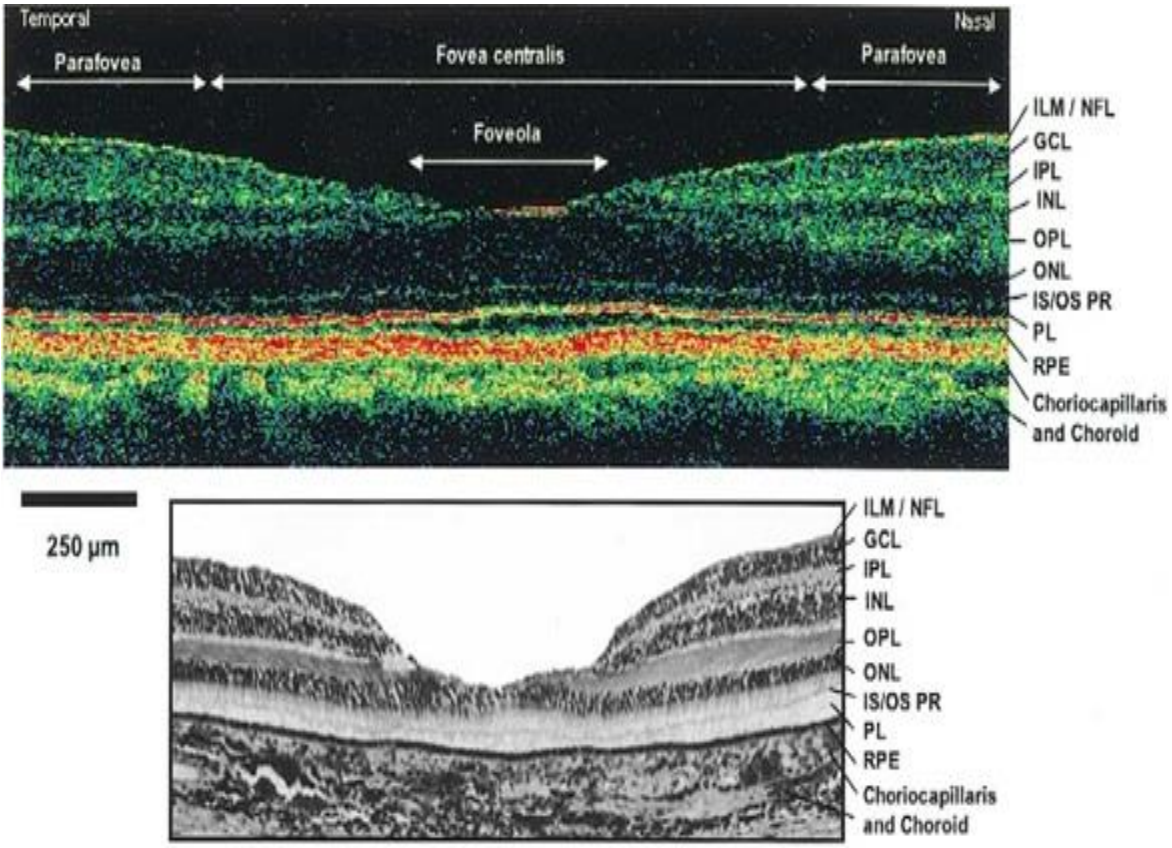
4-2-2-مبدأ التصوير(Principle):

يعتمد التصوير البصري المقطعي التوافقي على مبدأ قياس تداخل مايكلسون Michelson))، حيث تنتقل الأشعة تحت الحمراء إلى جهاز يفصل الحزمة الضوئية لقسمين (Beam Splitter)؛ القسم الأول يوجه عبر الأسواط الكاسرة إلى شبكية العين، بينما القسم الثاني يتجه إلى مرآة مرجعية. ينعكس الضوء الذي يمر عبر العين من خلال البنى الموجودة في طبقات الشبكية المختلفة. تتغير المسافة بين فاصل الحزمة وبين المرآة المرجعية تغييراً مستمراً. عندما تكون المسافة بين مصدر الضوء وأنسجة الشبكية مساوية للمسافة بين مصدر الضوء والمرآة المرجعية، يتداخل الضوء المنعكس من نسيج الشبكية مع الضوء المنعكس من المرآة المرجعية لإنتاج نمط تداخل (Interference Pattern). يكشف عن نمط التداخل ومن ثم تحويله إلى شكل إشارة (110)



الشكل (22) مبدأ عمل الOCT (111)

تشبه الإشارة تلك التي حصل عليها عن طريق الموجات فوق الصوتية مع استخدام الضوء مصدراً للأمواج بدلاً من الصوت. تنشأ صورة ثنائية الأبعاد حيث ينقل مصدر الضوء باستمرار لدراسة شبكية العين. إن الصورة ثنائية البعد تعد سلسلة من عمليات المسح A Scan المجمعة لإنتاج صورة شبكية مقطعية ثنائية الأبعاد تشبه تلك الموجودة في المقاطع النسيجية(112). تقوم المعالجة الرقمية بعملية محاذاة لتصحيح حركة العين. كما تُستخدم تقنيات رقمية لتحسين جودة الصورة



الشكل (23) مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي (111)

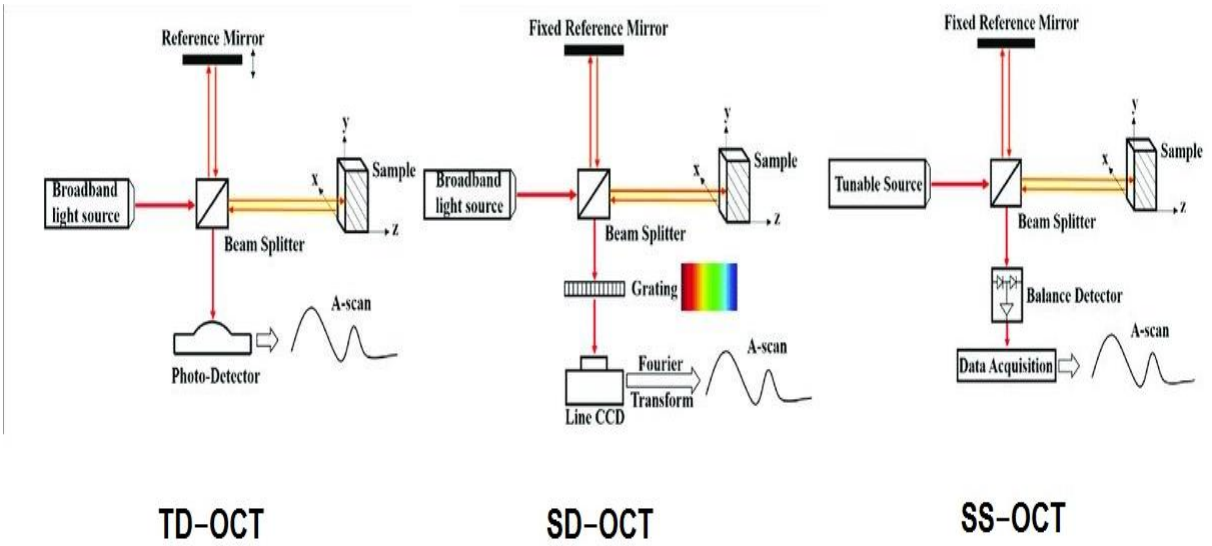
تعتمد دقة التصوير البصري المقطعي التوافقي على عدة عوامل. يمكن تقييم الدقة حسب المستوى المحوري (المحور z) أو المعترض (المحاور x–y). تعتمد الدقة المحورية على الطول الموجي وعرض النطاق الترددي للضوء الساقط. يكون امتصاص الضوء ذي الطول الموجي القصير في نطاق 800 نانومتر أقل من امتصاص الضوء ذي الطول الموجي الأطول بواسطة البنى عالية المحتوى المائي مثل القرنية والخلط الزجاجي. تسمح هذه الخاصية باختراق الضوء الكافي لشبكية العين، والحصول على دقة محورية ممتازة. إن الضوء ذا النطاق الترددي الطيفي الأوسع يمتلك دقة محورية أفضل يقوم بإرسال حزمة ضوئية أقصر. تستخدم أجهزة التصوير المقطعي التوافقي البصري التجارية الحالية الديود Diode

Laser ليعطي طولاً موجياً قصيراً (820 نانومتر). أنتجت النماذج المبكرة (OCT 1 و OCT 2 التي تنتجها شركة Carl Zeiss Meditec Inc.) دقة محورية عند 12 ميكرومتر إلى 15 ميكرومتر. بينما النموذج المتوفر حالياً OCT 3 (Stratus OCT) الذي تنتجه هذه الشركة المصنعة لديه دقة محورية نظرية تبلغ 10 ميكرومتر، على الرغم من أن هذا لم يثبت بعد في الممارسة العملية. لتحقيق الدقة المثلى يجب أن يكون التشتت البصري في حزمة العينة والحزمة المرجعية متكافئاً؛ تقوم Stratus OCT بمعالجة أفضل لجعل هذا التشتت متكافئاً، وبالتالي يمكنها تحقيق دقة أفضل من الماسحات الضوئية السابقة.

بالنسبة للدقة المستعرضة فهي لا تتعلق بالطول الموجي المستخدم وإنما تحدد بواسطة فتحة الحدقة بحد أقصى يبلغ حوالي 10 ميكرومتر. كانت الصورة التي تم أنتجت بواسطة الماسحات الضوئية من الجيل الأول مكونة من 100 نقطة مسح منفصلة في محور ال x. اعتمادًا على وضع المسح، يمكن للأجهزة الأحدث إنتاج 512 نقطة مسح في محور الx. علاوة على ذلك، تقوم المرآة المرجعية في Stratus OCT بمسح أسرع أربع مرات من الماسحات الضوئية من الجيل OCT 1 و 2، تنتج هذه التعديلات صورًا ذات دقة عرضية أكبر بشكل ملحوظ مع سرعة مسح أعلى. (109)

4-2-3- الأنواع (Types):

تتوفر ثلاثة أنواع من ال OCTs: المجال الزمنيTime Domain) TD-OCT)، والمجال الطيفي (Spectral Domain) SD-OCT، والمصدر الماسح (Swept Source) SS-OCT. (113)



الشكل (24) أنواع ال OCT (113)

التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المجال الزمني:(TD-OCT)

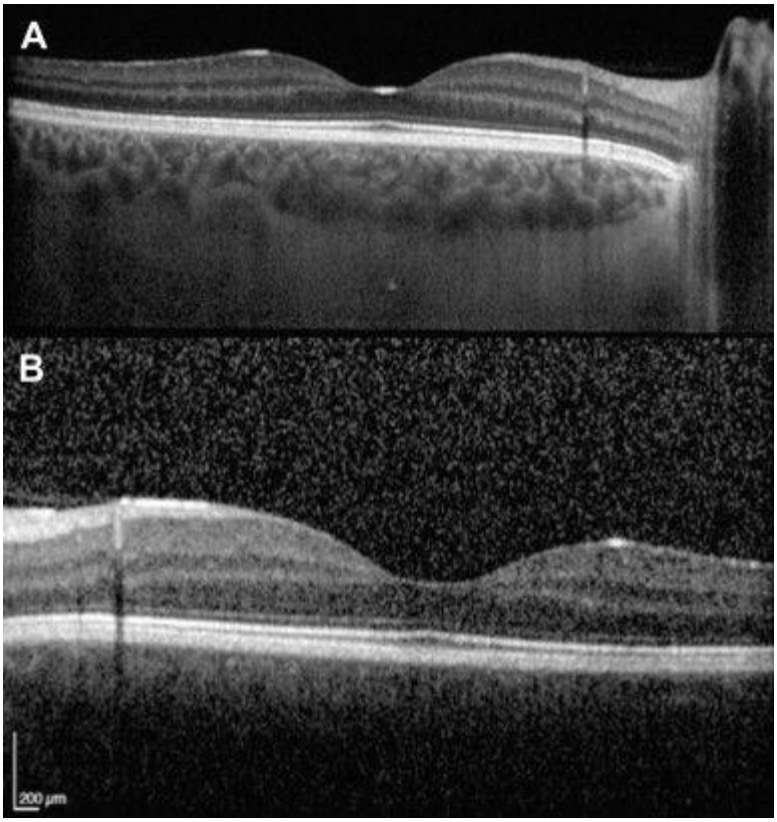
تستخدام مرآة مرجعية متحركة في جهاز ال TD-OCT، وتقوم هذه المرآة بعكس الضوء الوارد إليها لتوليد سلسلة من الصور. يؤخذ 2000 A-scans في الثانية الواحدة، ثم تستخدم لإنشاء نمط انعكاسي وتحديد عمق أنسجة العين. (114)

التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المجال الطيفي:(SD-OCT)

يسمى OCT المجال الطيفي (SD-OCT) أيضاً باسم Fourier domain، ويستخدم مرآة مرجعية ثابتة لعكس مصدر الضوء، على عكس ال TD-OCT الذي يستخدم مرآة مرجعية متحركة. يكشف عن التداخل بين الأشعة المنعكسة من أنسجة العين والأشعة المنعكسة المرجعية بواسطة مقياس طيفي (Spectrometer)، ثم تستخدام معادلات تحويل فورييه (Fourier Transformation) لإنشاء

مسح ضوئي نمط A. نظراً لأن إنتاج عمليات المسح الضوئي لا يعتمد على مرآة مرجعية متحركة؛ فإن سرعة الحصول على الصور باستخدام SD-OCTs أسرع نسبياً من TD-OCT، و نحصل على 25000-50000 مسح ضوئي في الثانية. ومن الميزات الإضافية لل SD-OCT هي إنتاج سلسلة من عمليات المسح B المتوازية التي يمكن من خلالها إنشاء صور ثلاثية الأبعاد مشابهة للطبوغرافيا ثلاثية الأبعاد، التي يمكن بعد ذلك تدويرها ومعالجتها بطريقة أخرى. (115)

طورت تقنية تعزيز العمق لنستطيع دراسة المشيمية دراسة أفضل؛ حيث عمّق المستوى المحرقي للتصوير لتصبح المشيمية أوضح والحاجز الصلبي المشيمي واضحاً، وبالمقابل أصبح الجسم الزجاجي غير واضح وضوحاً جيداً. هناك اختيار بين وضعين للتصوير في الSD-OCT، وهما الفحص التقليدي الذي يصور فيه الجسم الزجاجي، وتقنية تعزيز العمق الذي تصور فيه المشيمية تصويراً أوضح. بالنسبة لمعظم العيون، لا يمكن رؤية كليهما على النحو الأمثل في نفس الوقت باستخدام ال SD-OCT. يسمح التغير في مكان المستوى المحرقي باستخدام تقنية تعزيز العمق (EDI) باختراق عمق إضافي بمقدار 500 × 800 مم داخل العين اعتماداً على كمية التصبغ وعوامل أخرى. (116)

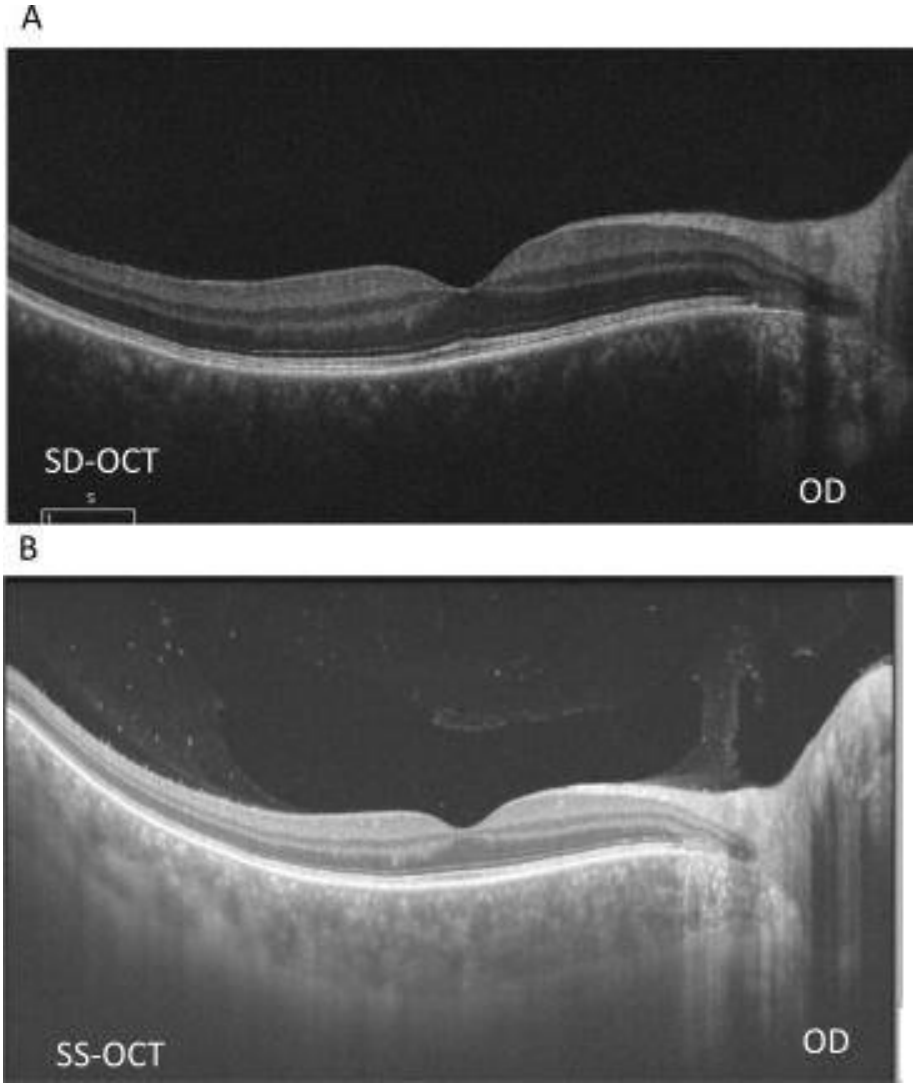


الشكل (25) مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT (116)

التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المصدر الماسح (SS-OCT)

يعد SS-OCT أحد أنواعFourier Domain، ويستخدم طولاً موجياً يبلغ 1050 نانومتر؛ مما يسمح باختراق أعمق في الأنسجة، ويسمح بتصوير المشيمية والوصل المشيمي الصلبي وصلاً أفضل. يعد SS-OCT أحدث التقنيات المستخدمة من أجهزة ال OCT المتاحة تجارياً. تستخدم هذه التقنية ليزراً مضبوطاً يعطي التداخل عبر تحويل فورييه لإنتاج مسح ضوئي نمط A، وتجمّع عديد من عمليات المسح A لتشكيل المسح المقطعي B ثنائي الأبعاد .

تعد عمليات المسح في ال SS-OCT عالية الدقة؛ وتستبدل أجهزة الكشف الضوئي بكاميرات CCD لزيادة الدقة إلى 1 ميكرومتر، ويكون وقت الحصول على المسح الإجمالي أسرع من SD-OCT فهو يجري 108000 عملية مسح ضوئي في الثانية، مما يقلل من أي عيوب ناتجة عن حركات العين، ولذلك يشار إلى هذه الأجهزة أيضًا باسم OCT عالي السرعة (117) (High-Speed OCT).



الشكل (26) مقارنة SS-OCT مع SD-OCT (118)

4-2-4-طريقة الإجراء (Procedure):

تتطلب الإصدارات القديمة من أجهزة ال OCT توسيعًا للحدقة بقطر 5 ملم على الأقل. يمكن استخدام Stratus OCT الأحدث (OCT 3؛ Carl Zeiss Meditec Inc.، دبلن، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية) في حالة لايوجد توسع بالحدقة، وعادة ما يكفي قطر حدقة 3 مم للحصول على تصور مناسب. توضع عدسة التصوير على بعد 1 سم من العين وتعدل عدسة التصوير تعديلاً مستقل حتى تتركز الصورة على شبكية العين. توثق كاميرا حساسة للأشعة تحت الحمراء موضع شعاع المسح على شبكية العين. (110)

4-2-5-قابلية التكرار (Reproducibility):

يقيس التصوير المقطعي التوافقي البصري سماكة الشبكية بدرجة عالية من الدقة ومن موثوقية النتيجة عند التكرار لنفس المريض من فحص إلى آخر. علاوة على ذلك بافتراض وجود فنيي OCT المدربين تدريباً جيداً فإن قياسات سماكة الشبكية التي حصل عليها أحد الفنيين تشبه إلى حد كبير تلك التي حصل عليها نفس المريض من قبل فني آخر، وكان معامل التكرار بين 1و2 %. (119)

4-2-6-المزايا (Advantages):

هناك عديد من المزايا لتقنية التصوير المقطعي التوافقي المحوسب بوصفه أسلوباً تشخيصياً. فعلى عكس تصوير الأوعية الظليل بالفلورسيئين؛ فال OCT غير تداخلي، كما أنه جيد التحمل من قبل المرضى وخاصة الأطفال، الذين لا يتحملون بسهولة تصوير الأوعية بالفلورسيئين. ولم يستخدم صباغ له؛ ولذلك يمكن استخدامه في المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه صباغ الفلورسيئين أو صباغ أخضر

الإندوسيانين. ويعد مفيداً جداً لتوفير معلومات كمية تتعلق بتغييرات سماكة اللطخة الصفراء بمرور الوقت، كما له قيمة خاصة بوصفه أداة تعليمية؛ فهو مفيد لعرض صور أمراض الشبكية ليس فقط للأطباء والمقيمين والزملاء، ولكن أيضًا للمرضى. ويمكن للمريض الذي ليس لديه خلفية طبية سابقة أن يفهم بسهولة التعديلات في شكل الشبكية وسماكتها كما يظهر في الصور المقطعية وعمليات إعادة بناء السطح. (110,109)

4-2-7-السلبيات (Disadvantages):

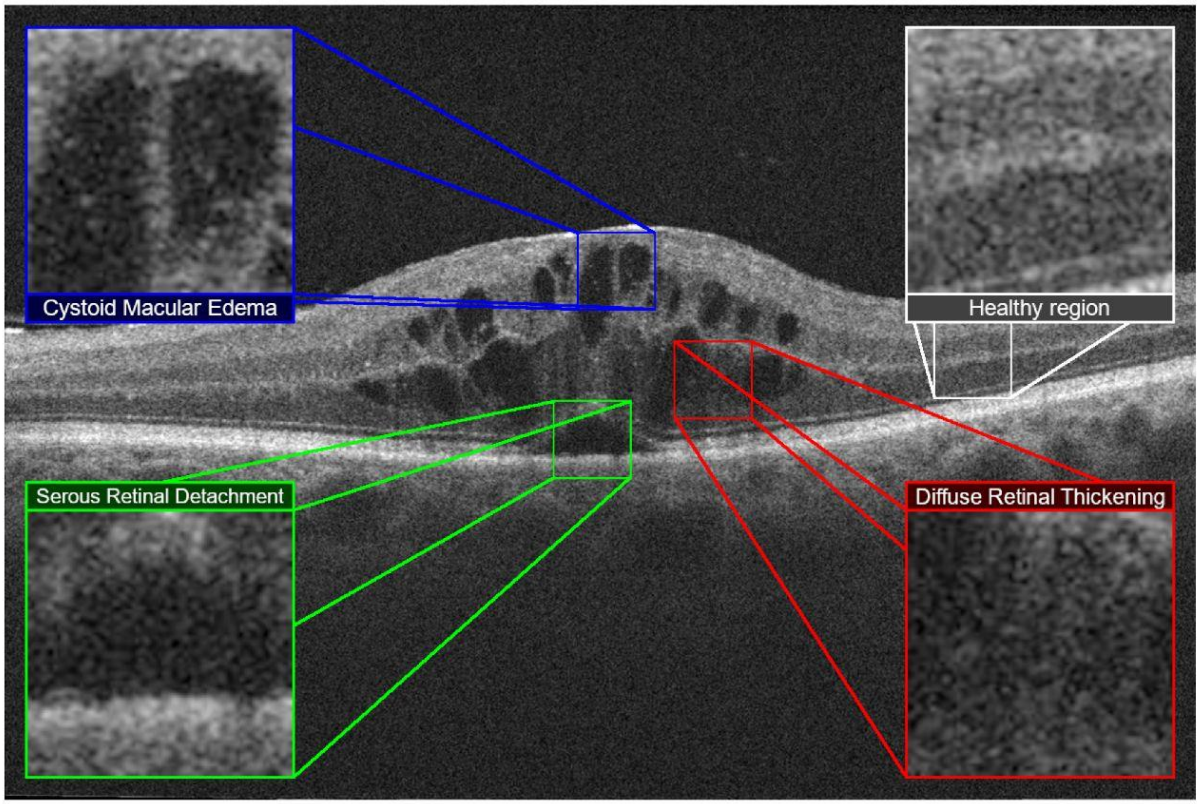
على الرغم من أن تقنية OCT هي تقنية قيّمة للغاية، إلا أن هناك قيوداً محتملة لاستخدامها. تتدهور الصور بالOCT عند وجود كثافة بالأوساط الكاسرة. على سبيل المثال قد يكون من الصعب الحصول على فحوصات مثالية في وجود الساد الكثيف. تعتمد جودة المسح على مهارة مشغل OCT. ولا يمكن إجراء التصوير المقطعي البصري المتوافق عند المرضى غير المتعاونين على التصوير. وقد تكون قياسات سماكة اللطخة غير دقيقة إذا لم يكن المشغل حريصاً على وضع النقرة بوسط ساحة المسح (النقرة مرئية بواسطة شاشة الكاميرا التي تعمل بالأشعة تحت الحمراء في أثناء عملية المسح). علاوة على ذلك، إذا أخطأ الكمبيوتر في تحديد الطبقة الداخلية أو الخارجية للشبكية التي يحسب من خلالها قياس سماكات الشبكية، فلن يكون قياس سماكة الشبكية دقيقاً. يمكن التخلص من عديد من قياسات سماكة الشبكية غير الدقيقة من خلال الاهتمام الدقيق من قبل مشغل OCT في أثناء عملية التصوير. ومن السلبيات أن معدات التصوير المقطعي التوافقي البصري باهظة الثمن نسبياً. ولم توافق شركات التأمين موافقة موحدة على دفع تكلفة تصوير OCT.اتخذ قرار دفع تكاليف تصوري الOCT على أساس كل دولة على حدة.

وأدى ضعف قدرة الأطباء على الحصول على تعويض عن هذه التقنية إلى الحد من استخدامها من قبل أطباء العيون في عديد من الولايات. (109)

4-2-8-أهميته مع وذمة اللطخة السكرية:

أحدث إدخال OCT ثورة في فحص اللطخة على مدار السنوات الماضية؛ فتسمح صورة اللطخة وطبقاتها بتشخيص الكثير من أمراضها. تشمل متابعة علاج وذمة اللطخة السكرية إجراء OCT، وبناءً على النتائج يستمر العلاج أو يتوقف؛ لذلك من المهم جداً تحديد التغييرات في OCT اللطخة. يظهر تراكم السوائل في طبقات الشبكية المركزية عند مرضى وذمة اللطخة السكرية، سواء داخل الخلايا أو خارجها. لا يمكن تقييم السوائل داخل الخلوية بصورة ال OCT؛ وبالتالي تصنف وذمة اللطخة السكرية اعتماداً على موقع السائل خارج الخلوي.

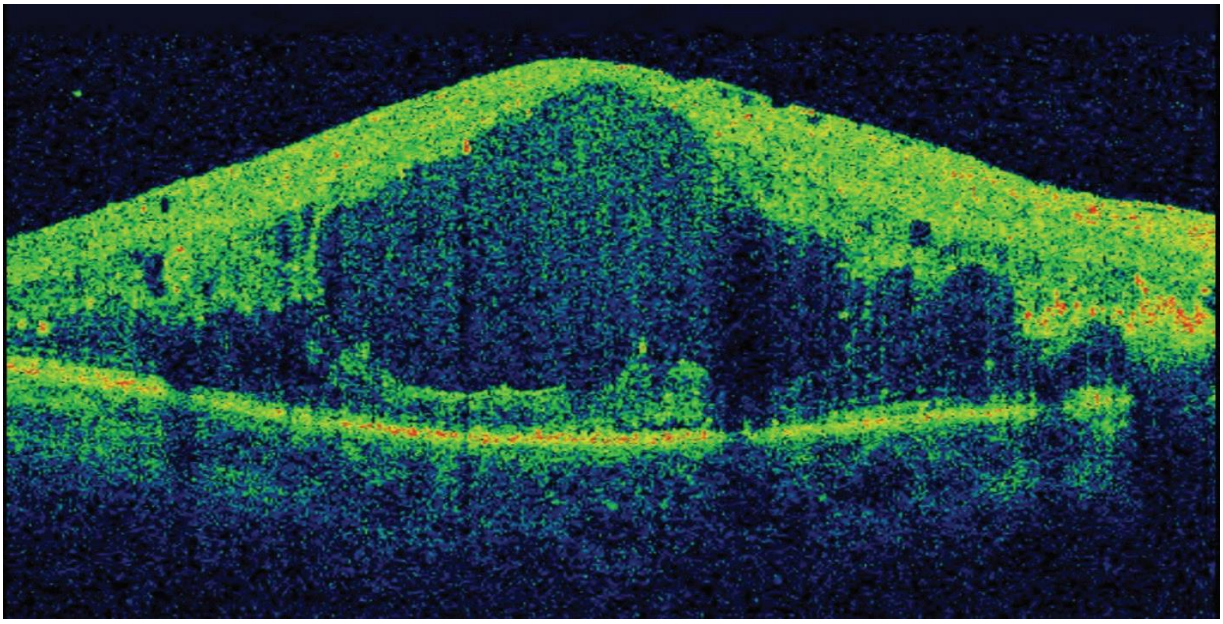
قام الطبيب الياباني Otani بابتكار تصنيف لوذمة اللطخة السكرية بالاعتماد على الOCT في جامعة Gunma في اليابان عام 1999، (120) حيث قسمت وذمة اللطخة إلى نوعين، النوع الأول هو وذمة اللطخة السكرية غير الشدية (Non-Tractional DME)، وتشمل: الوذمة الاسفنجية (Spongiform-like)، والوذمة الكيسية (Cystoid)، وانفصال الشبكية المصلي (Serous Retinal Detachment)، بينما النوع الثاني هو وذمة اللطخة السكرية الشدية (Tractional DME)، وتشمل: الغشاء فوق الشبكي (Epiretinal Membrane)، والشد لأسباب أخرى.



الشكل (27) وذمة اللطخة السكرية غير الشدية (120)

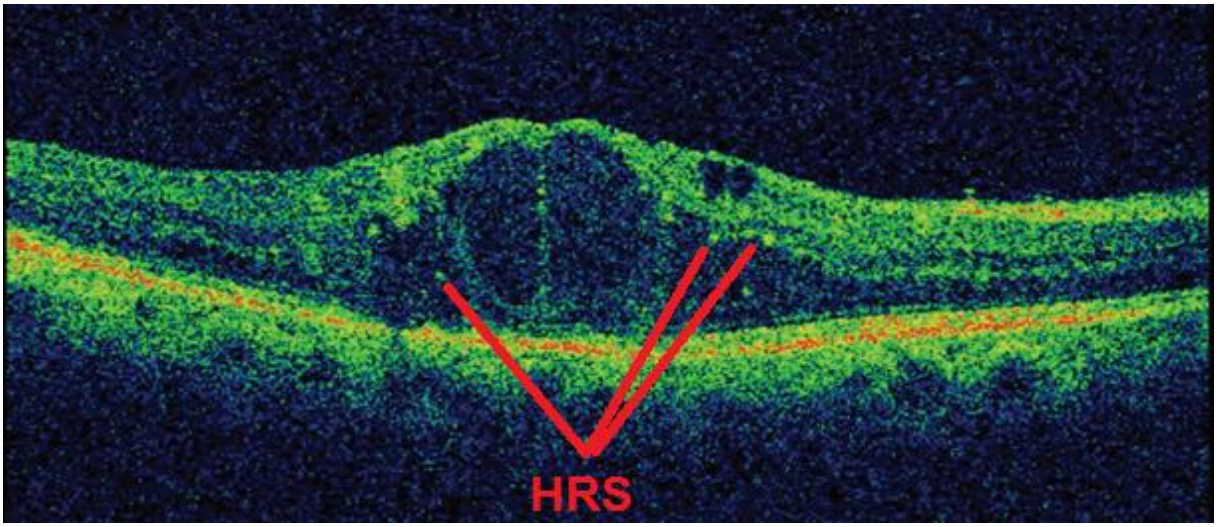
على الرغم من أن سماكة الشبكية تتحسن بعد العلاج وتزداد حدة البصر؛ إلّا أنه لا توجد علاقة مباشرة بين سماكة الشبكية وحدّة البصر. (121)

من التبدلات الأخرى بالOCT التي نشاهدها عند مرضى وذمة اللطخة السكرية حدوث تمزق في عدة طبقات شبكية، وأهمها الطبقة الإهليلجية وطبقة الغشاء المحدد الخارجي. ترتبط حدة الإبصار ارتباطاً وثيقاً مع وجود هذه الطبقات أو غيابها. (122)



الشكل (28) تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية (82)

كما قام الطبيب الفرنسي Gabriel Coscas بوصف النقاط الشبكية عالية العكوسية (Hyperreflective Retinal Spots (HRS لأول مرة في جامعة باريس بفرنسا عام 2009، (124,123) وتنتشر ال HRS في جميع طبقات الشبكية، ولكن يتركز انتشارها في طبقات الشبكية الخارجية حول الوذمة الكيسية. اقترح Coscas أن هذه النقط قد تكون ثانوية لتفعيل الخلايا الدبقية الصغيرة.(124) تتضمن التفسيرات المحتملة الأخرى أن ال HRS عبارة عن ترسبات بروتينية دهنية قبل تحولها لنحات قاسية ((Hard Exudates،125)) أو أنها تنكس بالمستقبلات الضوئية والخلايا التي تقوم ببلعمتها. (126)



الشكل (29) الHRS مع وذمة اللطخة السكرية (82)

وجدت الدراسات اختفاء HRS بعد علاج وذمة اللطخة السكرية، وعدّ أن ال HRS تمثل علامة سريرية للاستجابة الالتهابية. (128,127) أخيرًا ، كما أظهرت الدراسات أن HRS تزداد في مرضى السكري الذين لديهم اعتلال شبكية سكري.

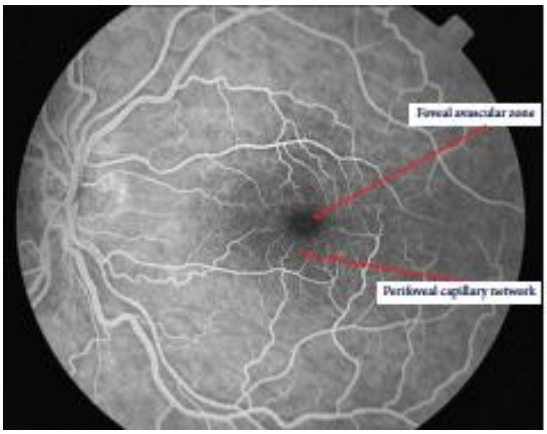
في المراحل المبكرة توجد ال HRS في نفس الطبقات الداخلية مثل الخلايا الدبقية الصغيرة. وفي وقت لاحق يتغير موقع ال HRS وتنتقل للطبقات الخارجية؛ كما يحدث مع الخلايا الدبقية الصغيرة عندما يصيب اعتلال الشبكية السكري طبقات الشبكية الخارجية.(130,129) وقد يكون هناك علاقة بين ال HRS بالشبكية الخارجية بعد العلاج وبين حدة البصر النهائية،(131) ولا يزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات حول العلاقة بين ال HRS، والخلايا الدبقية الصغيرة، ووذمة اللطخة السكرية.

4-3- تصوير الأوعية الظليل:

طورت تقنية التصوير الوعائي للشبكية باستخدام الفلورسيئين لأول مرة من قبل Harold Novotny و David Alvis في جامعة Indiana عام 1961.

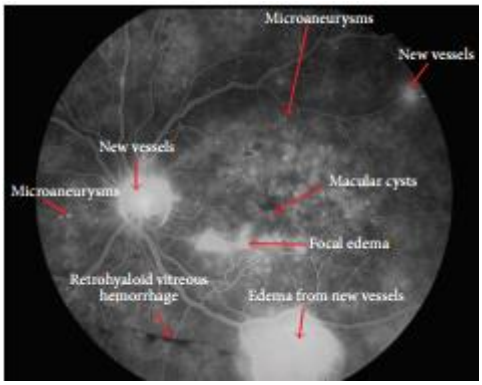
يحفز الفلورسيئين بواسطة الضوء الأزرق بطول موجي يتراوح بين 465 و 490 نانومتر، ويصدر ضوءاً أخضر مع ذروة بين 520 و 530 نانومتر، ومنحنى يمتد إلى حوالي 600 نانومتر. تحجب كل من أطياف الإثارة والانبعاثات من الفلورسين جزئياً بواسطة أصبغة الميلانين، التي تعمل على تقليل القدرة على تصوير المشيمية بالفلورسيئين. يتسرب الفلوريسين بسرعة من الشعريات المشيمة ويبدأ بالتألق في الوسط خارج الأوعية الدموية؛ وهذا يمنع أيضاً وضوح التشريح المشيمي. كما يعد تحليل المشيمية باستخدام الفلوريسين محدوداً أيضاً بسبب امتصاص الضوء وتشتته بواسطة الأصبغة في ال RPE والمشيمية، وبواسطة الدم في المشيمية. (132)

يتيح التصوير الوعائي بالفلورسيئين مراقبة الأوعية الدموية في الشبكية عبر دراسة مرور الفلوريسئين بالأوعية الدموية الشريانية والشعيرية والوريدية



الشكل (30) صورة ال FA الطبيعية (82)

يمكننا أن نرى أمهات الدم المجهرية (Microaneurysm) عند مرضى السكري رؤية نقاط عالية التألق تقع في طبقة الشعيرات الدموية. ونشاهد أيضاً التسريب (Leakage) خارج الفلورسين في المسافة خارج الخلوية. كما يسمح لنا بتحديد مصدر التسريب في حالات الوذمة البقعية المنتشرة (الشكلان 7 و 8). ويمكن أن يحدد ال FA أيضاً المناطق الإقفارية التي لا يوجد فيها تروية، مما يوضح سبب انخفاض حدة البصر في المرضى السكريين الذين لديهم لطخة صفراء طبيعية. (134,133)



الشكل (31) صورة ال FA عند السكري (82)

من أهم سلبيات ال FA الحاجة لحقن الفلورسين في الوريد، والذي يمكن أن يكون له آثار ضارة، مثل رد الفعل التحسسي الوعائي العصبي عند حوالي 2 ٪ من الحالات، وقد يسبب وفيات المرضى (وإن كان نادراً للغاية؛ و يحدث فقط في حوالي 1 من 220000).

خامساً: العلاج:

تعد العلاجات المضادة لـ VEGF فعالة للغاية مع وذمة اللطخة السكرية؛ و تقلل من سماكة اللطخة المركزية في المرضى الذين يعانون من الوذمة. على الرغم من أنه لا توجد علاقة مباشرة بين انخفاض في سماكة اللطخة المركزية واستعادة حدة البصر، توصي الدراسات العالمية بتخفيض سماكة اللطخة المركزية لعلاج وذمة اللطخة السكرية. أجريت دراسات متعددة المراكز لتقييم فعالية مضادات الVEGF، مثل دراسة135) RESORVE)، ودراسة RESTORE،137,136)) ووجدت أن العلاجات المضادة لـ VEGF تتفوق على العلاجات بالليزر.

قامت دراسة DRCR بمقارنة جرعات 4 ملغ و 8 ملغ من تريامسينولون أسيتونيد المحقون داخل الزجاجي (Intravitreal Triamcinolone Acetate) (IVTA) مع التخثير الضوئي بالليزر. كان لدى مجموعة mg IVTA4 حدة بصرية أفضل بعد ثلاث سنوات من مجموعة mg IVTA8، لكن مجموعة الليزر كانت تتمتع بحدة بصرية أفضل من أي مجموعة IVTA؛ ربما بسبب العدد القليل من المضاعفات، مثل الساد الثانوي، والزرق مما أدى إلى انخفاض حدة البصر في المجموعات التي عولجت بواسطة 138) .IVTA)

على الرغم من فعالية العلاج المضاد لـ VEGF كان حوالي 30٪ من المرضى غير المستجيبين. قامت دراسة DRCR بمقارنة عديد من العلاجات المختلفة لوذمة اللطخة السكرية، بما في ذلك الأدوية المضادة لـ VEGF والليزر والستيروئيدات ، تعد وذمة اللطخة مزمنة عند غياب الاستجابة لمضادات الVEGF، فغياب الاستجابة يعرف بأنه لا يوجد زيادة في حدة البصر لأكثر من خمسة

أحرف، أو لا يوجد انخفاض بنسبة 10٪ في سماكة الشبكية المركزية. يجب أن تحدث هذه التغييرات بعد أربع حقن داخل الجسم الزجاجي بمضادات VEGF أو بعد ستة أشهر من العلاج بنفس الاستجابات.

خلصت دراسة COCHRANE التي استعرضت فعالية الستيروئيدات وسلامتها داخل العين في علاج وذمة اللطخة السكرية إلى أن حقن الستيرويد داخل الجسم الزجاجي قد تحسن النتائج البصرية في العين مع وذمة اللطخة المستمرة أو المعندة، ولكن مع عدد كبير من المضاعفات. (139)

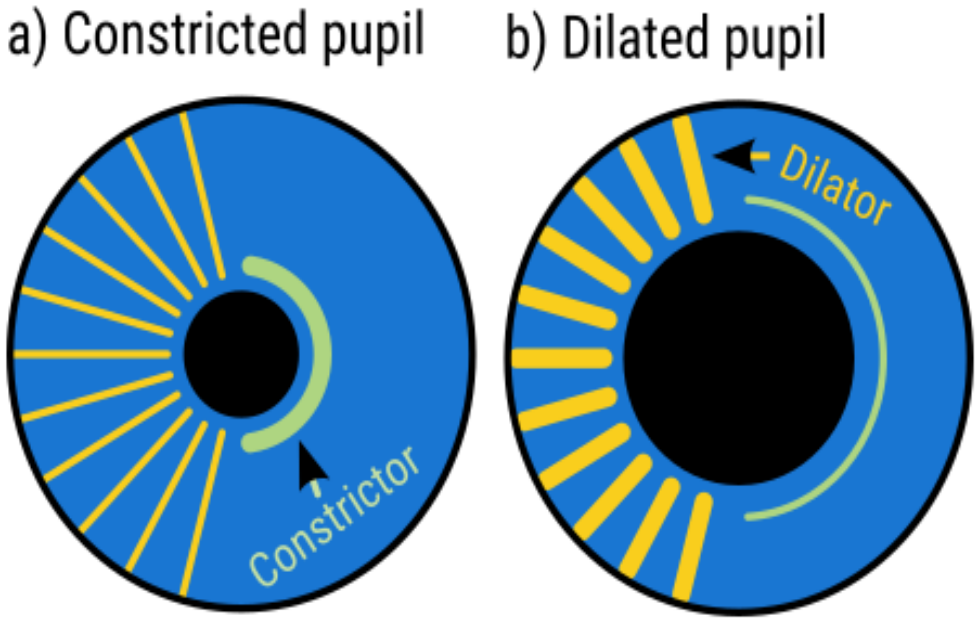
الفصل الثالث

الحدقة

أولاً: لمحة تشريحية:

1-1- تشريح العين:

تعد الحدقة هي فتحة شفافة في وسط العين. يمر الضوء عبر الحدقة نحو سطح العدسة، التي تركز الضوء على شبكية العين. تظهر الحدقة ظهوراً طبيعياً باللون الأسود لأن العين من الداخل مظلمة؛ وليس لأن البؤبؤ سطح أسود معتم. ويتضح هذا عندما يضيء فلاش الكاميرا الجزء الداخلي من العين ، الذي يكون تحت زاوية معينة يجعل البؤبؤ يظهر باللون الأحمر. يتراوح قطر الحدقة بين 2 و 8 ملم تقريباً؛ لذلك يمكن للحدقة تغيير كمية الضوء التي تدخل العين. تشكل القزحية المنطقة المحيطة بالحدقة، وتحتوي على العضلات التي تتحكم في حجم الحدقة (الشكل 32) (135,136)

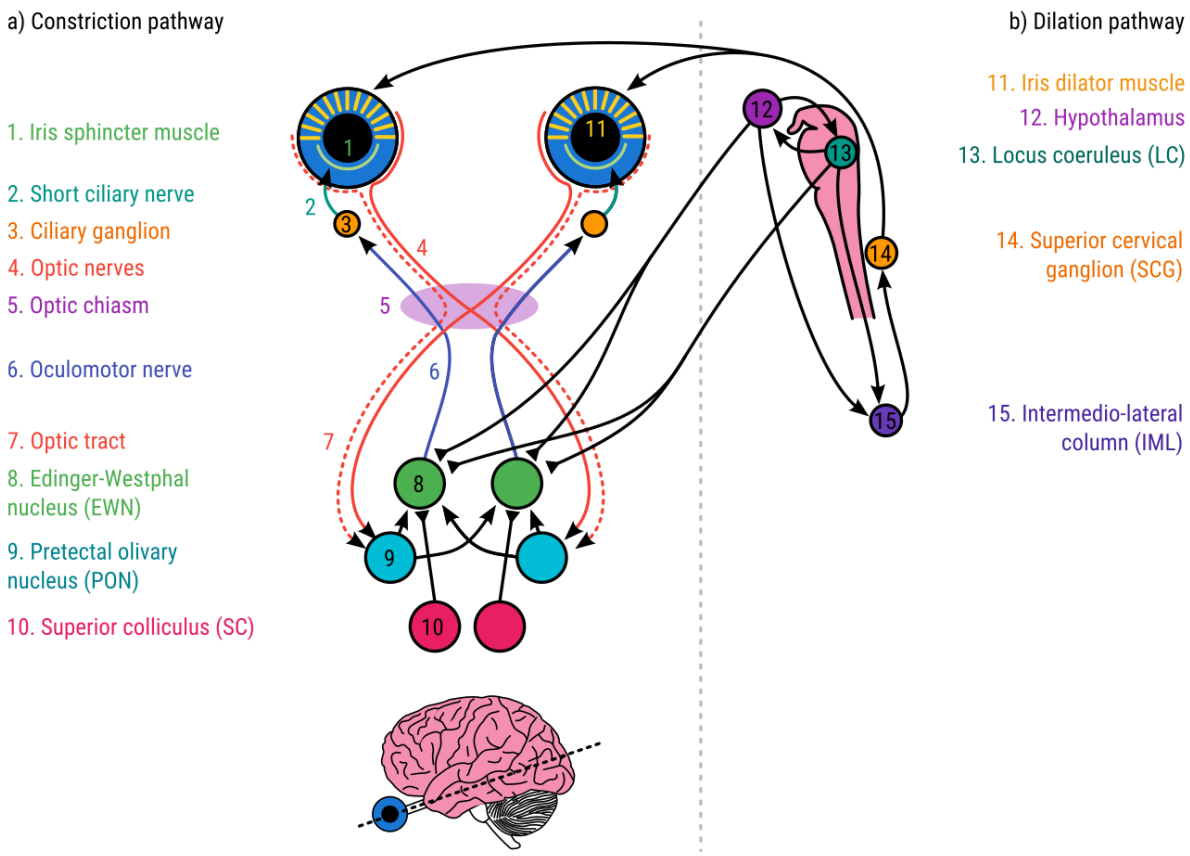


الشكل (32) عضلات القزحية[136]

1-2- المسارات العصبية:

1-2-1- مقدمة:

يتحكم في حجم الحدقة من خلال مسارين مستقلين: مسار التقبض (Miosis) عبر تفعيل الجهاز نظير الودي (Parasympathetic) ومسار التوسع (Mydriasis) عبر تفعيل الجهاز الودي (Sympathetic). تسلط المراجعات المختلفة الضوء على جوانب مختلفة من هذه المسارات. أدناه أركز على تلك المجالات والوصلات التي لها عدة تتفق المراجعات الموثوقة على أنها مهمة للتحكم في الحدقة (135-139)



الشكل (33) التعصيب الذاتي لعضلات القزحية[136]

1-2-2- مسار التقبض:

يتحكم في تقبض الحدقة بواسطة العضلة العاصرة للقزحية. العضلة العاصرة للقزحية تحيط الحدقة وتقلل من حجمها عندما تتقلص. تعصب العضلة العاصرة للقزحية من قبل الجهاز العصبي نظير الودي، وهو جزء من الجهاز العصبي اللاإرادي الذاتي الذي يشارك في إبقاء الجسم في حالة مستقرة؛ إن العلاقة بين تقبض الحدقة والجهاز نظير الودي تفسر صغر حجم حدقة العين عند الراحة.

مسار التقبض هو مسار تحت قشري (Subcortical) يربط الشبكية بالعضلة العاصرة للقزحية

• عندما يسقط الضوء على شبكية العين ، ترسل نبضات عصبية على طول العصب البصري، ويقوم العصب البصري بتشكيل التصالب البصري (Optic Chiasm)، الذي ينقسم إلى السبيل البصري الأيمن والأيسر. عند التصالب البصري تعبر ألياف الشبكية الأنسية إلى الجانب المقابل من السبيل البصري، وتستمر ألياف الشبكية الوحشية على الجانب المماثل. وبالتالي فإن السبيل البصري الأيمن سيحتوي على ألياف شبكية وحشية من العين اليمنى، وكذلك ألياف شبكية أنسية من العين اليسرى.

• يجمع التصالب البصري بين مدخلات شبكية العين في كلتا العينين، ويعيد تنظيمها على أساس المجال البصري، ويرسلها إلى النواة أمام السقفية (Pretectal Nucleus) (PN)؛ وهذا يعني أن المعلومات من المجال البصري الأيسر تذهب إلى النواة أمام السقف في نصف الكرة الأيمن ، وينتقل المجال البصري الأيمن إلى النواة أمام السقف بنصف الكرة الأيسر.

• من النواة أمام السقف ترسل المعلومات إلى كلتا نواتي إيدينغر فيستفال (Edinger-Westphal Nucleus) (EWN). حيث تتلقى كل نواة إدنغر فيستفال EWN المدخلات من النواة أَمام السقف اليمنى واليسرى، وبالتالي تقوم بدمج المعلومات من الحقلين البصريين الأيمن والأيسر.(139-136)

1-2-3- مسار التوسع:

يتحكم في اتساع حدقة العين بواسطة العضلة الموسعة للقزحية. تتكون العضلة الموسعة من ألياف موجهة شعاعياً، وتربط الجزء الخارجي للقزحية بالداخلي. عندما تنقبض العضلة الموسعة فإنها تسحب الجزء الداخلي من القزحية إلى الخارج، وبالتالي تسبب زيادة حجم الحدقة.

يتحكم بالعضلة الموسعة للقزحية عبر الجهاز العصبي الودي، وهو جزء من الجهاز العصبي اللاإرادي الذاتي، ويعد الرابط بين اتساع حدقة العين والجاهز الودي مسؤولاً عن توسع حدقة العين عند إثارة شخص ما.

مسار التوسع هو مسار تحت قشري يبدأ في منطقة الوطاء (Hypothalamus) والموقع الأزرق (Locus Coeruleus) (LC) ويتصل بالعضلة الموسعة للقزحية (137-139)

1-2-4- التداخل بين مساري التقبض والتوسع:

على الرغم من أن مسارات التقبض والتوسع متمايزة تقريباً؛ إلا أنها تتداخل بثلاث طرق:

• الموقع الأزرق LC يثبط نواة إدينغر فيستفال EWN ؛ أي أن نشاط LC يسبب اتساع حدقة العين ليس فقط عن طريق تنشيط مسار التوسيع الودي؛ ولكن أيضاً عن طريق تثبيط مسار التقبض نظير الودي في مستوى نواة إدينغر فيستفال. (140)

• وبالمثل فإن الطبقات المتوسطة من الأكيمة العلوية (intermediate layers of Superior) (iSC Colliculus)، تثبط نواة إدسنغر فيستفال EWN، ويعد هذا التثبيط مهماً في التوسيع السريع للحدقة. (137)

• يعد تأثير الضوء ذا شقين. أولاً يسبب الضوء مباشرة تنشيط مسار التقبض، مما يتسبب في انقباض حدقة العين. لكن الضوء أيضاً يحث على اليقظة، وينشط مسار التوسع عبر اتصال بين النواة فوق التصالبية (Suprachaismal Nucleus) (SCN) والوطاء الظهري الأنسي (Dorsomedial Hypothalamus) إلى الموقع الأزرق (LC). بمعنى آخر يسبب الضوء تقبض حدقة العين عبر مسار مباشر، وتوسع حدقة العين من خلال مسار غير مباشر. (140,137)

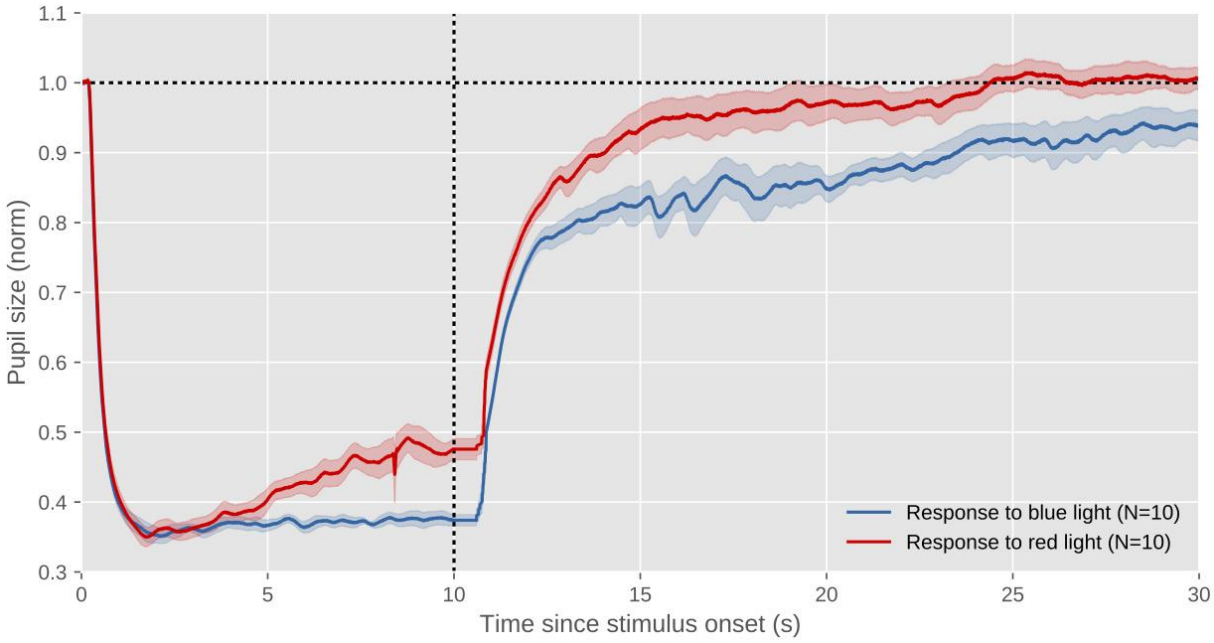
ثانياً: الأهمية السريرية:

2-1- درجات تفاعل الحدقة:

يقاس منعكس الحدقة الضوئي بناءً على تدرج من 0 إلى 4+ يأخذ في الحسبان حجم استجابة الضوء وسرعته من المتوقع أن يكون لدى المريض البالغ الطبيعي والصحي استجابة 4+، مما يشير إلى استجابة سريعة وكبيرة. يشير التقدير 3+ إلى استجابة معتدلة، ويشير 2+ إلى استجابة صغيرة وبطيئة، بينما يمثل 1+ استجابة صغيرة مرئية بصعوبة، و 0 تشير إلى فقد استجابة الحدقة. عامة يقوم الأطباء بتوثيق تساوي الحدقتين والشكل الدائري والتفاعل مع الضوء. (141)

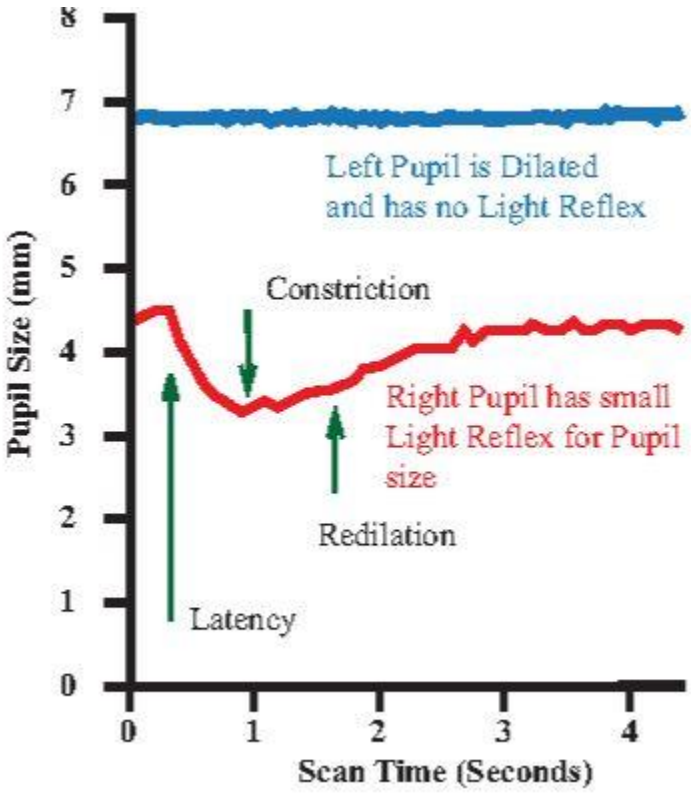
2-2- قطر الحدقة:

يتراوح قطر الحدقة في الإضاءة الطبيعية عادة من 2 إلى 5 ملليمترات، ويحدث انخفاض بمقدار 0.3 ملم في قطر الحدقة القياسي لكل عقد من العمر بسبب تصلب القزحية. تُظهر استجابة الحدقة للضوء حساسية متفاوتة للطيف اللوني (الشكل 34)؛ مما يشير إلى أن عملية التعرف على الضوء معقدة تعقيداً كبيراً، وليست بسيطة مثل الاستجابة الثنائية (وجود/غياب الضوء).



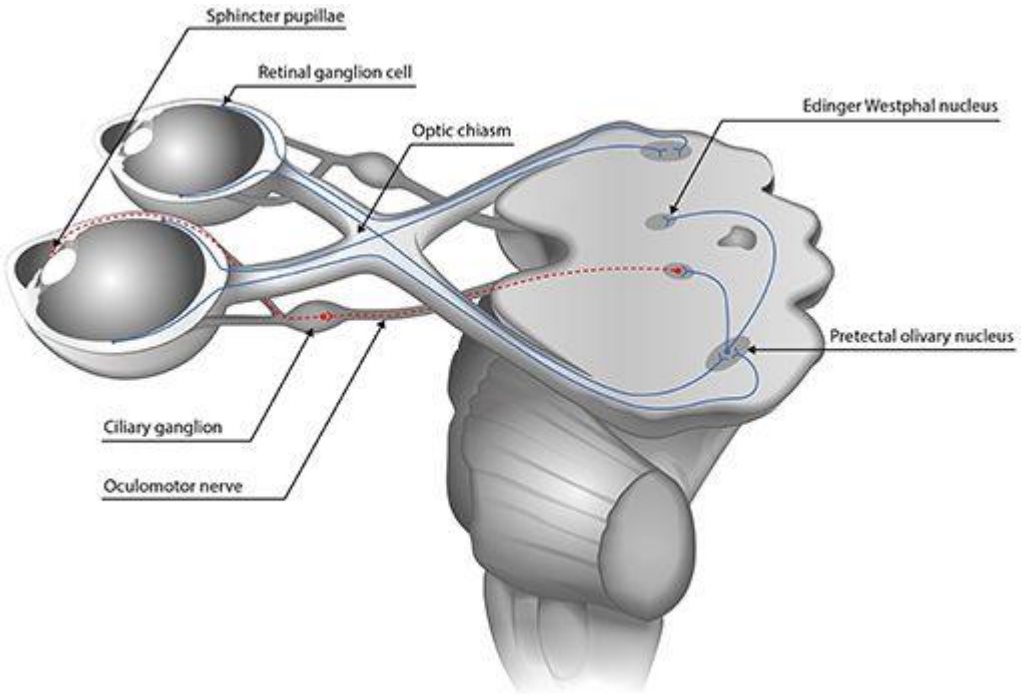
الشكل (34) تغير منعكس الحدقة وفق الضوء المستخدم[136]

يوجد تبدل طفيف في قطر الحدقة عند الشخص السليم، ولكن يجب تحري الأمراض العصبية في حال التغيرات الملحوظة، سواء مع التقبض أو التوسع. أحد هذه الحالات هو تفاوت قطر الحدقة (Anisocoria) ويقدر أن 4 ٪ من عامة السكان لديهم تباين حوالي ١ ملم. يحدث الكمون الحدقي (Pupillary Latency) عندما يكون وقت رد فعل الحدقي مرتبطاً عكسياً بزيادة شدة الضوء، ويمكن أن يكون هذا بمثابة إشارة إلى سبب عصبي محتمل. يزداد الكمون بمقدار 1 مللي ثانية تقريباً كل عام مع تقدم العمر. عامة يكون زمن استجابة الحدقة الطبيعية حوالي ثانية واحدة للتقبض الأولي و 5 ثوانٍ للتوسع. (142)



الشكل (35) الكمون الحدقي (142)

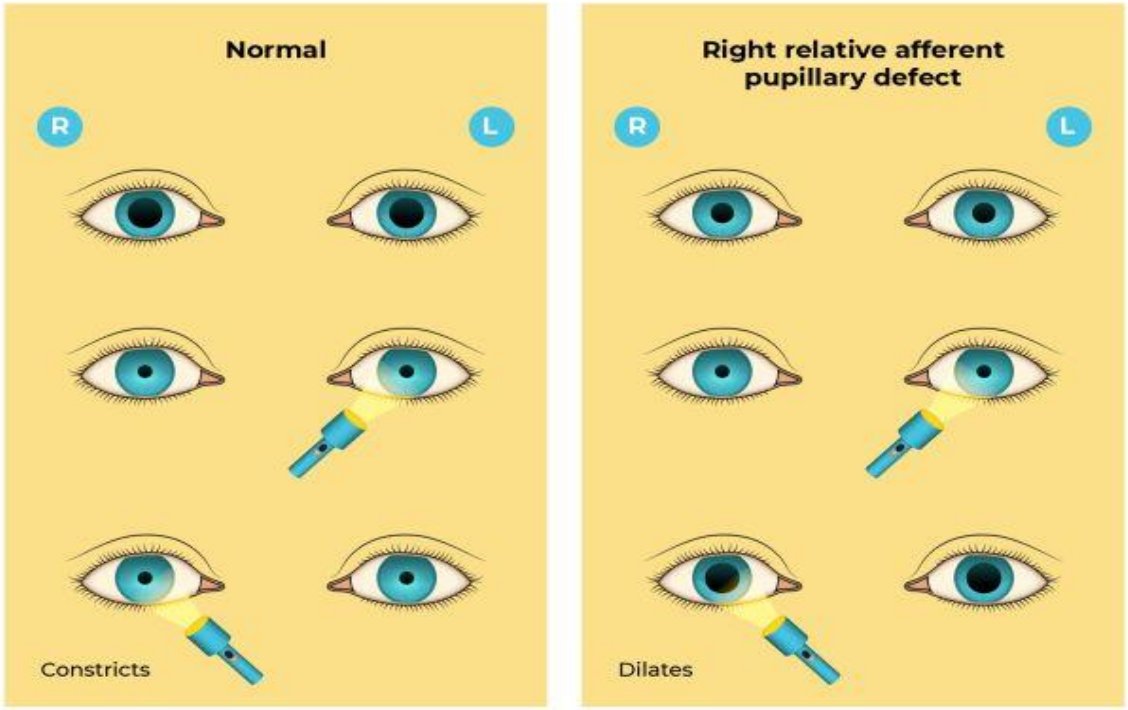
تفيد اختبار منعكس الحدقة الضوئي المباشر والتوافقي لتقييم الاتصالات العصبية المناسبة وعمل كل من العصب القحفي الثاني والثالث. يعالج الضوء الذي يدخل العين من خلال منعكس الحدقة ، وتوجه الإشارات إلى العضلة العاصرة للقزحية لضبط كمية الضوء التي تصل إلى الشبكية. كما يوجد أسباب أخرى لتغير قطر الحدقة، مثل الاستثارة التي تؤدي إلى تغييرات في توازن الجهاز العصبي الودي ونظير الودي، ويمكن أن تتوسع حدقة العين استجابة لمرض محتمل ، أو تسمم دوائي ، أو صدمة ، أو زيادة الضغط داخل الجمجمة ، أو تلف جذع الدماغ ، أو تلف الأعصاب في العصب القحفي الثاني و / أو الثالث. (143)



الشكل (36) المنعكس الحدقي الضيائي[141]

2-3- العيب الحدقي الوارد النسبي (RAPD):

تعتمد التشوهات في تفاعل الحدقة على مكان الإصابة في المسار العصبي. في حالة إصابة العصب البصري يحدث نقصان قدرة بصرية أحادي الجانب، ويؤدي هذا الضرر إلى عيب حدقي وارد نسبي (Relative Afferent Pupillary Defect) (RAPD) يُعرف باسم حدقة ماركوس غن (Marcus Gunn Pupil)، الذي يفحص باستخدام اختبار الضوء المتأرجح (Swinging Light Test).



الشكل (37) ال RAPD [141]

Clinical Grading of an Afferent Pupillary Defect

Grade	Neutral density filter	Pupillary response
Grade I	0.4 log units	Weak initial constriction followed by greater re-dilation
Grade 2	0.7 log units	Initial stalling followed by greater re-dilation
Grade 3	1.1 log units	Immediate dilation
Grade 4	2.0 log units	Immediate dilation following prolonged illumination of the good eye for 6 seconds
Grade 5	Infinity	Immediate dilation with no secondary constriction

الشكل (38) درجات ال RAPD [141]

تشمل أسباب حدقة ماركوس غن اعتلال العصب البصري الإقفاري، والتهاب العصب البصري، وانضغاط العصب البصري، والرضوض، والزرق غير المتناظر. (141,144)

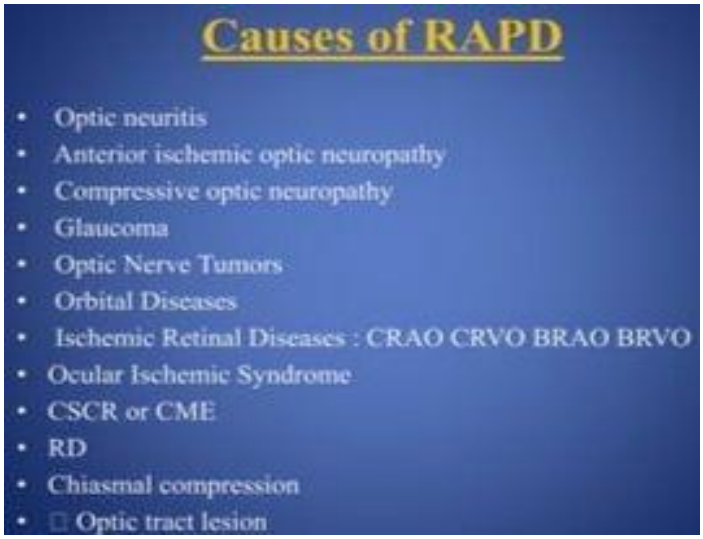
يمكن أن تسبب اعتلالات العصب البصري أحادية الجانب حدوث RAPD. يحدث التهاب العصب البصري بسبب زوال النخاعين الالتهابي الأمامي أو الخلفي للعصب البصري ، مما يؤدي إلى ضمور ألياف العصب البصري وحدوث RAPD. يمكن اكتشاف RAPD في 96٪ من حالات التهاب العصب البصري الحادة أحادية الجانب. يمكن أن تتسبب الاعتلالات الإقفارية بالعصب البصري، مثل اعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري Anterior Ischemic Optic Neuropathy) AION) في حدوث RAPD. يمكن أن يؤدي الجلوكوما غير المتناظر إلى RAPD ثانوي لفقدان طبقة الألياف العصبية في شبكية العين.

كما يمكن أن يحدث ال RAPD في أمراض الشبكية الإقفارية مثل انسداد الوريد الشبكي الفرعي Branch Retinal Venous Occlusion) BRVO)، وانسداد الوريد الشبكي المركزي

CRVO (Central Retinal Venous Occlusion) وانسداد الشريان الشبكي الفرعي BRAO (Branch Retinal Artery Occlusion))، وانسداد الشريان الشبكي المركزي CRAO (Central Retinal Artery Occlusion). يكون سبب الRAPD في أمراض الشبكية الإقفارية هو موت المستقبلات الضوئية، مما يؤدي في النهاية إلى استجابة حدقة غير متساوية. من خلال نفس آلية موت خلايا الشبكية موتاً كبيراً ، يمكن أن يسبب انفصال الشبكية حدوث الRAPD. في عام 1987 وضع نموذج للتنبؤ بالعلاقة بين حجم ال RAPD ومساحة الشبكية المنفصلة. فأدى انفصال كل ربع محيطي إلى عيب حدقي يبلغ 0.36 وحدة لوغاريتمية، بينما يؤدي انفصال البقعة الصفراء إلى عيب حدقي يبلغ 0.68 وحدة لوغاريتمية.(144,145)

يمكن أن تتسبب الأورام في شبكية العين والعصب البصري والدماغ أيضاً حدوث ال RAPD. يعد أكثر الأورام داخل مقلة العين شيوعاً عند الأطفال هي الكيسات التطورية الحميدة، بينما يعد الورم الأرومي الشبكي أكثر أنواع الأورام الخبيثة شيوعاً عند الأطفال. يمكن أن تسبب الأورام أو الآفات التي تؤثر على التصالب البصري أو الدماغ المتوسط نقصام السيالة العصبية الواصلة إلى نوى إيدنجر–ويستفال، مما يؤدي إلى انقباض الحدقة. يعد الورم الدبقي أكثر أنواع الأورام ضمن القحف شيوعاً في الأطفال، وهو مسؤول عن 75٪ من الأورام داخل الجمجمة عند الأطفال. ومن الشائع أيضًا عند الأطفال الأورام النجمية والأورام الأرومية النخاعية والأورام البطانية العصبية.

كما يعد الغطش العميق (Profound Amblyopia) سبباً آخر لحدوث ال RAPD، الذي يتسم بحدة إبصار تتراوح بين 100/20 إلى 400/20. عثر على ال RAPD في الحول الشديد مع حدة إبصار 400/20 أو أسوأ. لا تزال مسببات ال RAPD في الغطش غير مفهومة جيداً، وتشمل عوامل الخطر تفاوت الانكسار، والعمر المبكر للغطش، وحدة البصر بنهاية العلاج. (146–144)



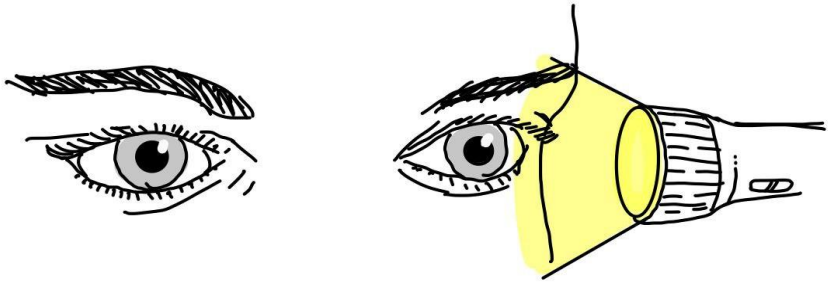
الشكل (39) أسباب ال RAPD [141]

في الحالات التي تكون فيها إحدى الحدقتين غير قادرة على الانقباض كما في شلل العصب القحفي الثالث؛ يمكن إجراء "اختبار RAPD العكسي" ، باستجابات مباشرة وتوافقية مقارنة بالحدقة المتفاعلة. إذا كانت الحدقة المتفاعلة تتقبض أكثر في أثناء الاستجابة المباشرة، فإن ال RAPD يكون في الحدقة غير المتفاعلة. بينما إذا كانت الحدقة المتفاعلة تتقبض أكثر في أثناء الاستجابة التوافقية؛ فإن ال RAPD يكون في الحدقة غير المتفاعلة.

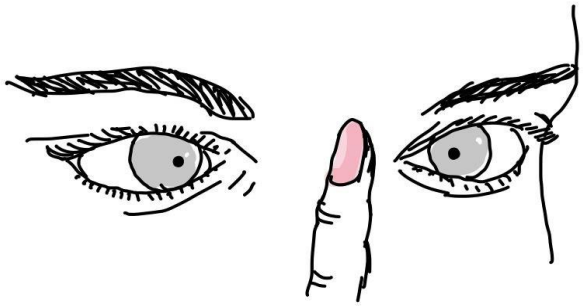
الشكل (40) اختبار الRAPD العكسي[141]

2-4- شذوذات الحدقة:

تحدث حدقة أرجيل روبرتسون Argyll Robertson مع التابس الظهري tabes dorsalis في الزهري العصبي، ويكون منعكس الحدقة الضيائي غائباً، مع بقاء تقبض الحدقة للقريب. بسبب سلامة الاستجابة الحدقية للقريب في حدقة أرجيل روبرستون؛ يمكن افتراض أن المسارات العصبية الواردة والصادرة سليمة تماماً، وأن الإصابة مرتبطة بالتدهور في نوى قبل السقف الزيتونية (Olivary Pretectal Nucleus)



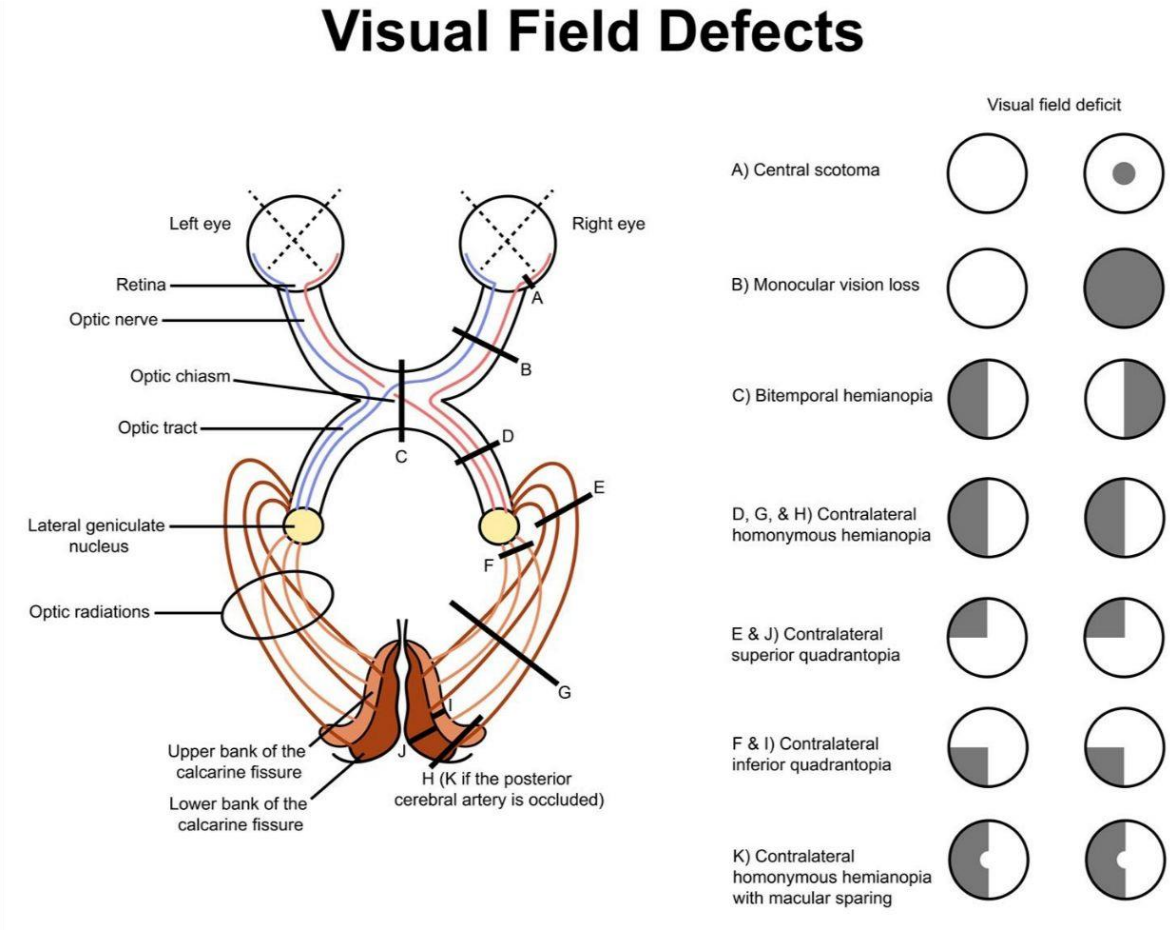
Pupils DO **NOT** constrict when exposed to bright light. (“light reflex”)



Pupils DO constrict on a near object. (“accommodation reflex”)

الشكل (41) حدقة أرجيل روبرتسون[145]

يؤدي الضغط على التصالب البصري إلى عمى شقي صدغي مزدوج Bilateral Hemianopia، وغالباً ما يرتبط بالورم الحميد في الغدة النخامية. تؤدي إصابة السبيل البصري إلى حدوث عمى شقي متماثل بالجهة المقابلة Contralateral Homonymous Hemianopia، فإذا كان هناك إصابة في السبيل البصري الأيسر ستحدث عيوب في المجال البصري الأيمن لكلتا العينين.

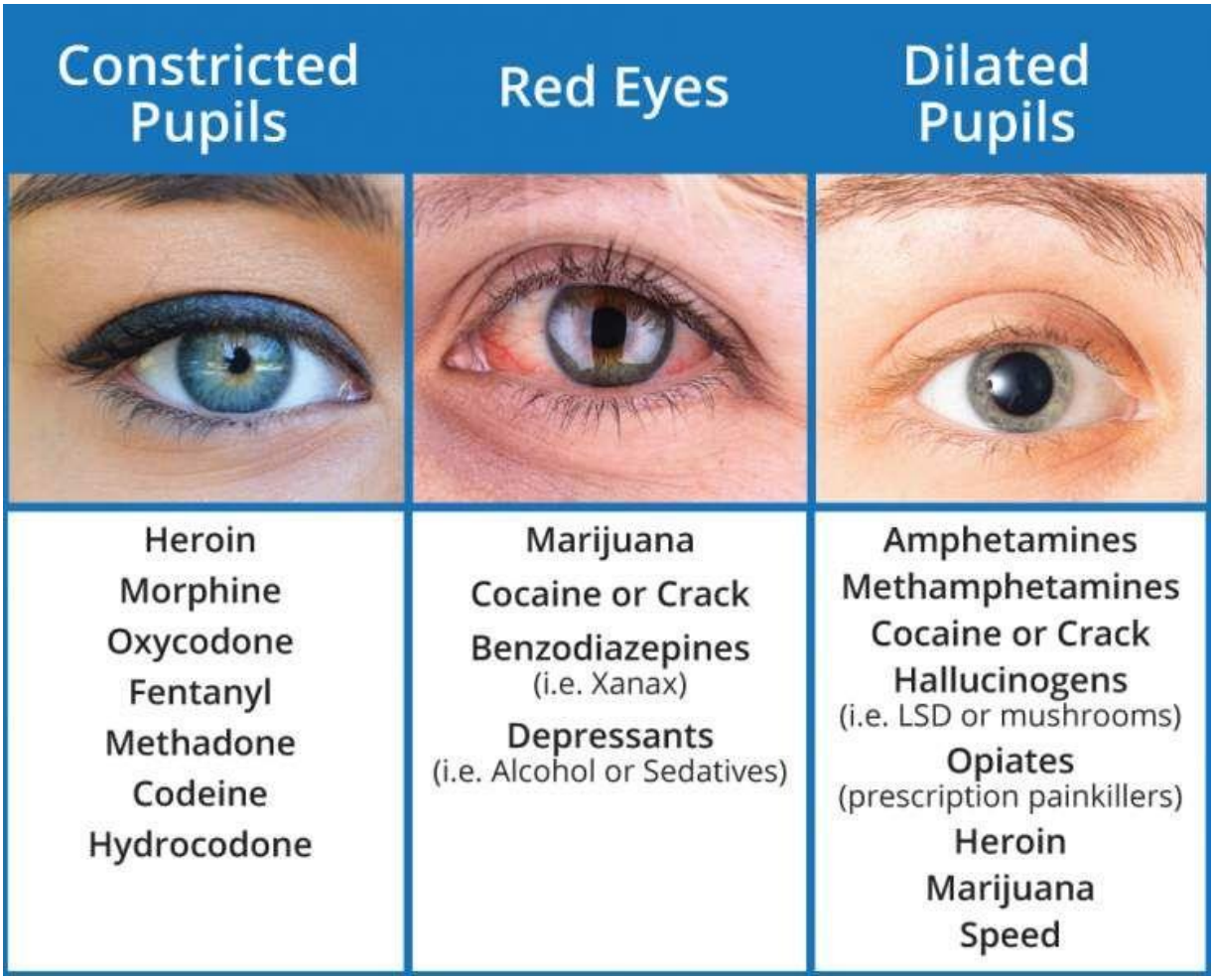


الشكل (42) إصابات السبيل البصري (145)

لوحظ أن غالبية المرضى بمرحلة الغيبوبة (Comatsoe) لديهم حدقات غير متفاعلة ومتوسعة. (147–145) يمكن أن تتسبب إصابة الألياف قبل العقدة للعصب الحركي للعين في توسع حدقة العين وشلل المطابقة. ومن الأمثلة على هذه الإصابات متلازمة ويبر Weber. إذا كان هناك إصابة في الألياف بعد العقدة، تتطور متلازمة أدي Adie، فتكون الحدقة متوسعة، والعضلات المقبضة مفرطة الحساسية للأستيل كولين. إذا كان هناك إصابة بالجهاز العصبي الودي كما في متلازمة هورنر، يحدث فقدان للتنبيه الودي؛ مما يؤدي إلى تقبض الحدقة في جهة الإصابة.

يمكن أن يرتبط توسع حدقة العين العابر بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان التقليدية، ومثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية، ولكن عادة يعد هذا التوسع مؤقتاً وبدون عواقب طويلة المدى. ارتبط عقار توبيراميت Topiramate المستخدم في الصداع النصفي بحدوث الحسر المكتسب وزرق انسداد الزاوية. كان التوسع الثابت في حدقة العين الذي لوحظ في مرضى الغيبوبة مرتبطًا بزيادة الضغط داخل القحف.

غالباً ما يواجه أطباء الطوارئ المرضى الذين يعانون من ثالوث محدد من الحدقات الدبوسية والاضطراب التنفسي والغيبوبة المرتبطة بالإفراط في استخدام المواد الأفيونية. تُستخدم المواد الأفيونية لتخفيف الآلام عن طريق التفاعل مع مستقبلات المواد الأفيونية، بما في ذلك mu و delta و kappa، وتسبب حدوث الحدقات الدبوسية.(147–145)

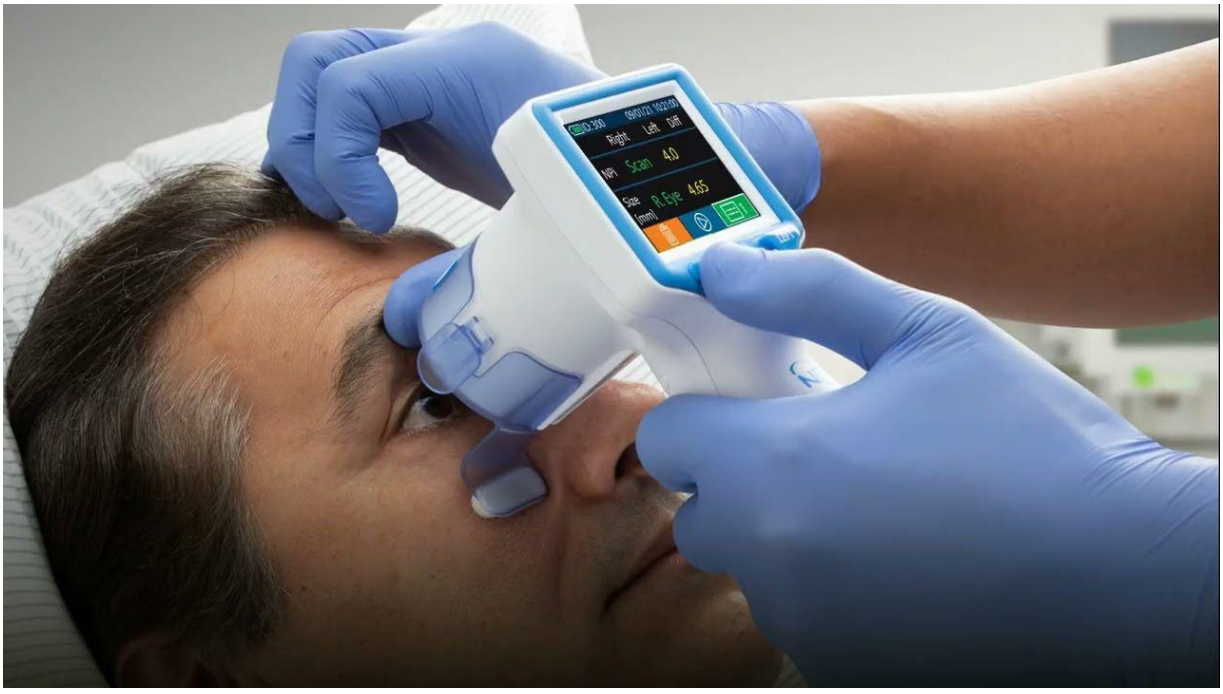


الشكل (43) الأدوية المؤثرة على الحدقة[145]

2-5- أجهزة قياس الحدقة:

يوجد عديد من الأجهزة التي تستطيع دراسة الحدقة مثل أجهزة طبوغرافيا القرنية، وأجهزة Video Pupillometer مثل جهاز (Visionix, Pont-de-l'Arche, France) (visionix vx120 وجهاز (Neuroptics, Irvine, California) (Neuroptics NPI-300 المحمول باليد (141)

الشكل (44) جهاز Visionix vx120[141]



الشكل (45) جهاز NPI-300 [141]

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة وصفية مقطعية مستعرضة (Cross-Sectional Descriptive Study).

مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة 197 عيناً من 117 مريضاً من المرضى المراجعين لقسم العيادات الخارجية في مشفى المواساة الجامعي، وذلك بعد أخذ موافقتهم على المشاركة بالبحث وإطلاعهم على الموافقة المستنيرة.

قسم المرضى إلى 3 مجموعات حسب الفحص السريري:

- **مجموعة الشاهد:** المرضى غير المشخص لديهم سكري.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المرضى السكريين مع وجود اعتلال شبكية سكري بفحص قعر العين.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال الشبكية:** المرضى السكريين مع غياب وجود اعتلال شبكية سكري بفحص قعر العين.

مكان الدراسة:

قسم أمراض العين وجراحتها، مستشفى المواساة الجامعي، دمشق، سوريا.

المدة الزمنية:

المدة الممتدة بين 2022/3/1 و 2023/1/1.

أهداف الدراسة:

في هذه الدراسة نهدف إلى دراسة تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي عند مرضى الداء السكري بوجود اعتلال الشبكية السكري أو بدون اعتلال شبكية سكري بالمقارنة مع أشخاص طبيعيين (مجموعة الشاهد) تحت ظروف إضاءة مختلفة باستخدام جهاز قياس تفاعل الحدقة الأوتوماتيكي. فإن قياس تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي هو وسيلة استقصائية بسيطة وحساسة للكشف عن اعتلال التعصيب الذاتي تحت السريري.

معايير الاشتمال في مجموعة الشواهد:

- العمر من 50 – 75 سنة
- لا يوجد أي مرض عيني أو جهازي.

معايير الاشتمال في مجموعة السكري:

- العمر من 50 – 75 سنة
- وجود سكري مشخص سابقاً.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- وجود مرض عيني سابق أو خلقي.
- جراحات عينية سابقة.
- وجود رض عيني سابق.
- وجود زرق مشخص أو ارتفاع ضغط العين.
- المكافئ الكروي لأسواء الانكسار خارج المجال (2- إلى 2+) كسيرة.
- الطول الأمامي الخلفي للعين خارج المجال (21 إلى 24) ملم.
- وجود ما يعيق فحص المريض أو تصويره.
- مريض يستخدم أدوية مضادات كولين جهازية أو مثبطات مستقبلات ألفا 1 الأدرنيرجية .
- مرضى لديهم شذوذات بالقزحية أو الحدقة.
- مرضى متلازمة التوسف الكاذب أو مؤهبات تناذر القزحية اللينة .
- وجود مرض جهازي آخر قد يؤثر على التعصيب الذاتي.

خطة البحث:

- اختيار عشوائي للعينة بما يتناسب مع معايير الاشتمال والاستبعاد من المرضى المراجعين للعيادات العينية.

- إطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم.

- الاستجواب السريري للمرضى.

- إجراء فحص عيني شامل للمرضى يشمل:

- قياس القدرة البصرية المصحّحة وغير المصحّحة، وتقديرها بالنظام العشري Decimal باستخدام لوحة سنلن.

- فحص المريض باستخدام المصباح الشقي من نوع Topcon Slit Lamp IS -600 أو Topcon Slit Lamp SL -3C فحصاً عينياً شاملاً يتضمن: الأجفان، جهاز الدمع، الملتحمة، القرنية، الحدقة، الغرفة الأمامية، قعر العين (بعد توسيع الحدقة).

- قياس زمن تكسر الطبقة الدمعية BUT، بوضع شريط الفلورسيئين في الثلث الوحشي للرتج الملتحمي السفلي لمدة عشر ثوانٍ، ثم الطلب من المريض الرفيف عدة مرات وبعدها أن ينظر مباشرة للأمام، وحساب الزمن الفاصل بين نهاية الرفيف وظهور أول بقعة جافة على سطح القرنية؛ وذلك باستخدام الضوء الأزرق لمرشحة الكوبالت على المصباح الشقي.

- تحديد قيم القوة الكاسرة للقرنية على المحاور الرئيسية باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار وتحدب القرنية الأوتوماتيكي TOPCON KR_8100P.

- قياس ضغط العين بطريقة التسطيح Goldman tonometry.

- تعداد خلايا البطانة باستخدام مجهر Topcon Specular Microscope SP 2000P.

- قياس الطول الأمامي الخلفي للعين باستخدام Quintal Medical Cinescan V:2.04.

- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري SD-OCT

- تصنيف المجموعات حسب درجة اعتلال الشبكية السكري (لا يوجد اعتلال شبكية سكري – يوجد اعتلال شبكية سكري)
- قياس تفاعل الحدقة الديناميكي والسكوني باستخدام جهاز طبوغرافيا القرنية وسيتم ذلك لجميع الحالات والشاهد في الموعد ذاته من اليوم لتجنب التغيرات الناجمة عن اختلاف موعد القياس.

- تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات حسب الفحص السريري:
- **مجموعة الشاهد:** المرلضى غير المشخص لديهم سكري.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المرضى السكريين مع وجود اعتلال شبكية سكري بفحص قعر العين.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال الشبكية:** المرضى السكريين مع عدم وجود اعتلال شبكية سكري بفحص قعر العين.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

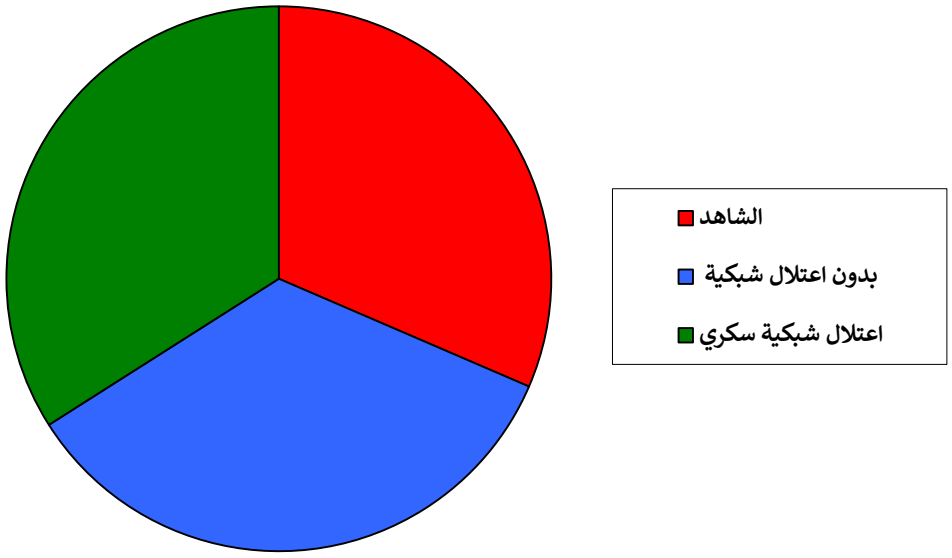
التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم 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 $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1-توزع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة 197 عيناً (ل 117 مريضاً) وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** 62 عيناً بنسبة 31.5%.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** 68 عيناً بنسبة 34.5%
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** 67 عيناً بنسبة 34%

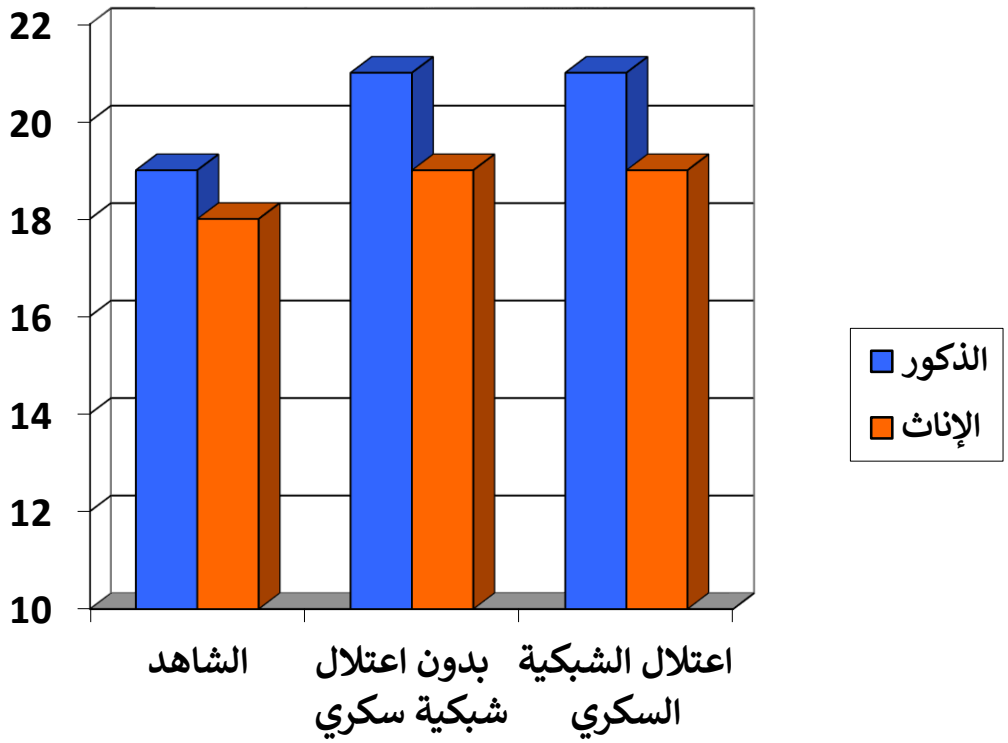


الشكل (46) توزع المرضى حسب مجموعات الدراسة

2-الجنس:

شـملت العينة 61 ذكراً (بنسـبة 52.1%)، و 56 أنثى (بنسـبة 47.9%)، وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** شملت 19 ذكراً بنسبة 51.3% و18 أنثى بنسبة 48.7%.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** شملت 21 ذكراً بنسبة 52.5% و19 أنثى بنسبة 47.5%.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** شملت 21 ذكراً بنسبة 52.5% و19 أنثى بنسبة 47.5%.



الشكل (47) توزع المرضى حسب الجنس

3-العمر:

تراوحت أعمار المرضـــى بين 50-75 عاماً، وكان متوســـط الأعمار: 66.93، والانحراف المعياري 6.05±، وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** القيمة المتوسطة للعمر 65.53 والانحراف المعياري 4.67± ، وتراوحت أعمارهم بين 50-74 عاماً.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** القيمة المتوسطة للعمر 66.57 والانحراف المعياري 5.77± ، وتراوحت أعمارهم بين 50-74 عاماً.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** القيمة المتوسطة للعمر 64.51 والانحراف المعياري 4.21± ، وتراوحت أعمارهم بين 50-75 عاماً.

ورغم أن متوسط العمر في مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية أعلى من باقي المجموعات؛ إلا أن هذا الفرق غير مهمّ إحصائياً حيث (0.05<) P Value=0.883.

الجدول (1) توزع مجموعات الدراسة حسب العمر

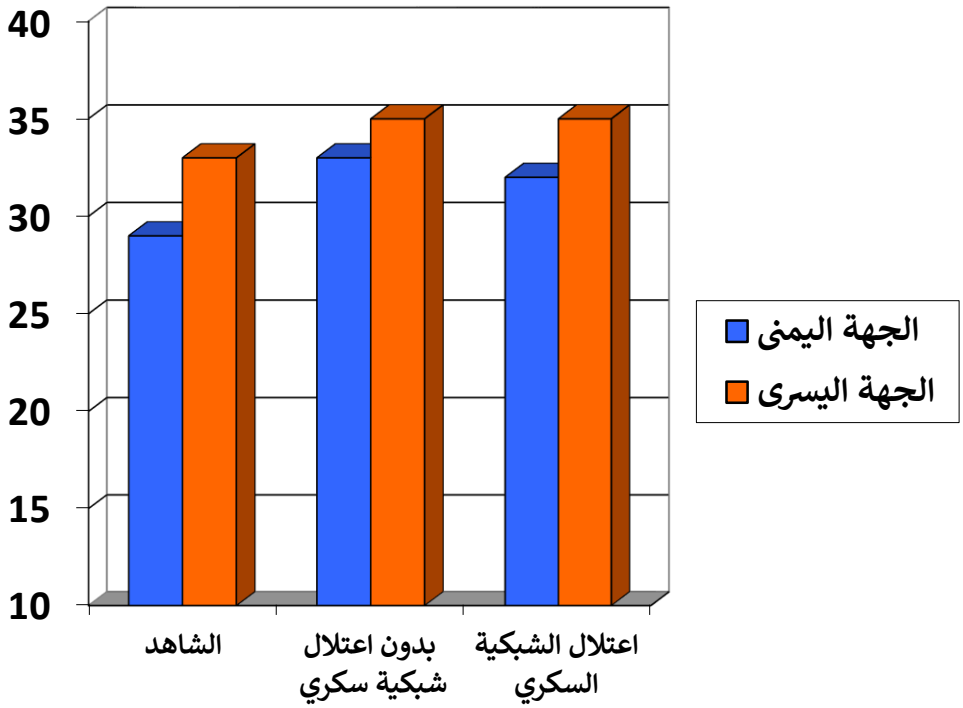
المجموعة	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
الشاهد	65.53	±4.67	74-50
بدون اعتلال الشبكية السكري	66.57	±5.77	75-50
اعتلال الشبكية السكري	64.51	±4.21	75-50

4-الجهة:

شملت العينة 94 عيناً يمنى بنسبة 47.7%، و 103 عيناً يسرى بنسبة 52.3% وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** شملت 29 عيناً يمنى بنسبة 46.8% و33 عيون يسرى بنسبة 53.2%.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** شملت 33 عيناً يمنى بنسبة 48.5% و35 عيون يسرى بنسبة 51.5%.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** شملت 32 عيناً يمنى بنسبة 47.8% و35 عيون يسرى بنسبة 52.2%.

ونجد أن الفرق بين المجموعات غير مهمّ إحصائياً حيث كانت (0.05<) P Value=0.672.



الشكل (48) توزع المرضى حسب الجهة

5-الطول الأمامي الخلفي للمقلة:

تراوحت قيم الطول الأمامي الخلفي للمرضى بين 22.5 -24.7 ملم، وكان متوسط القيم: 23.16 ملم، والانحراف المعياري 0.49±، وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 23.14 ملم، والانحراف المعياري 0.46± ، وتراوحت القيم بين 22.5-24.6 ملم.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 22.44 ملم، والانحراف المعياري 0.41± ، وتراوحت القيم بين 24.6-22.5 ملم.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 23.2 ملم، والانحراف المعياري 0.47± ، وتراوحت القيم بين 22.7-24.2 ملم.

ورغم أن متوسط الطول الأمامي الخلفي للمقلة في مجموعة الشاهد أقل من باقي المجموعات إلا أن هذا الفرق غير مهمّ إحصائياً حيث (0.05<) P Value=0.763.

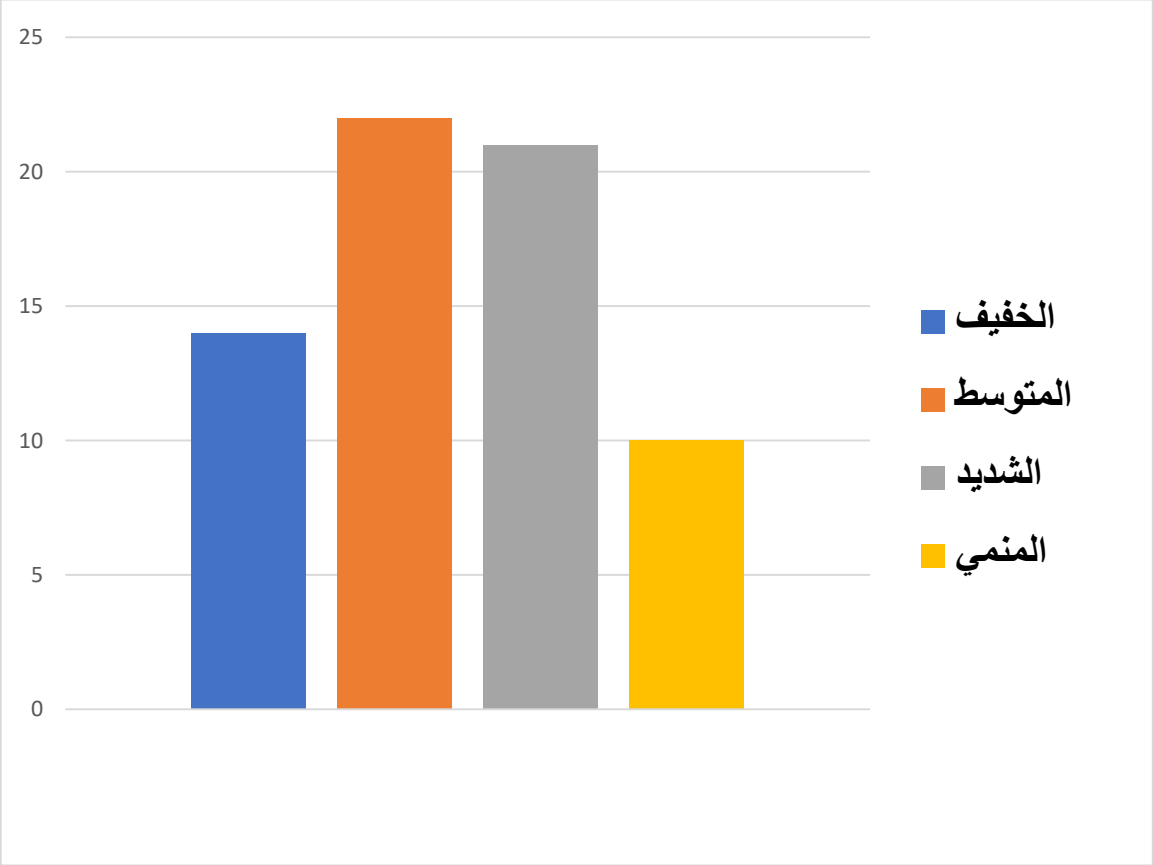
الجدول (2) توزع مجموعات الدراسة حسب الطول المحوري

المجموعة	المتوسط (ملم)	الانحراف المعياري	المدى (ملم)
الشاهد	23.14	±0.46	22.5-24.6
السكري بدون اعتلال الشبكية	22.44	±0.41	22.5-24.6
اعتلال الشبكية السكري	23.2	±0.47	22.7-24.2

6-شدة اعتلال الشبكية السكري:

كان توزع شدة اعتلال الشبكية السكري في مجموعة اعتلال الشبكية السكري كالتالي:

- **اعتلال الشبكية غير المنمي الخفيف (Mild NPDR)**: 14 عيناً بنسبة 20.9%
- **اعتلال الشبكية غير المنمي المتوسط (Moderate NPDR)**: 22 عيناً بنسبة 32.8%
- **اعتلال الشبكية غير المنمي الشديد (Severe NPDR)**: 21 عيناً بنسبة 31.4%
- **اعتلال الشبكية المنمي (PDR)**: 10 عيون بنسبة 14.9%



الشكل (49) توزع المرضى حسب اعتلال الشبكية السكري

7-قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة الخافتة (Scotopic):

كان توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة الخافتة في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 5.79 ملم، والانحراف المعياري 0.6± ، وتراوحت القيم بين 3.3- 6.3 ملم.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 5.6 ملم، والانحراف المعياري 0.5± ، وتراوحت القيم بين 2.9-5.85 ملم.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 5.37 ملم، والانحراف المعياري 0.7± ، وتراوحت القيم بين 2.2- 5.98 ملم.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.001 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value =0.002 (<0.05) ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث P Value=0.001 (<0.05)، ولم نجد فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث P Value=0.09 (>0.05)

الجدول (3) توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة الخافتة

المجموعة	قطر الحدقة بالإضاءة الخافتة		P Value			
	المتوسط (ملم)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No- DR	الشاهد مع DR	No-DR مع DR
الشاهد	5.79 ±0.6	5.79 ± 0.214 (5.58 - 6)	0.001	0.09	0.002	-
No-DR	5.6 ±0.5	5.6 ± 0.17 (5.34 - 5.77)			-	0.001
DR	5.37 ±0.7	5.7 ± 0.24 (5.46 - 5.94)		-		

8-قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة المتوسطة (Mesopic):

كان توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة المتوسطة في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 4.81 ملم، والانحراف المعياري 0.6± ، وتراوحت القيم بين 2.9- 5.5 ملم.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 4.67 ملم، والانحراف المعياري 0.5± ، وتراوحت القيم بين 2.9-5.6 ملم.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 4.49 ملم، والانحراف المعياري 0.6± ، وتراوحت القيم بين 2.2- 5.3 ملم.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.003 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value (<0.05) 0.001= ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث (<0.05) P Value=0.002، ولم نجد فرقاً مهماً إحصـائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث (>0.05) P Value=0.06

الجدول (4) توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة المتوسطة

المجموعة	قطر الحدقة بالإضاءة المتوسطة		P Value			
	المتوسط (ملم)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No- DR	الشاهد مع DR	No-DR مع DR
الشاهد	4.81 ±0.6	4.81 ± 0.214 (4.6 - 5.02)	0.003	0.06	0.001	-
No-DR	4.67 ±0.5	4.67 ± 0.17 (5.5 - 4.84)			-	0.002
DR	4.49 ±0.6	4.49 ± 0.206 (4.28 - 4.7)		-		

9-قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية (Photobic):

كان توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 4.31 ملم، والانحراف المعياري 0.5± ، وتراوحت القيم بين 2.4- 4.6 ملم.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 4.04 ملم، والانحراف المعياري 0.6± ، وتراوحت القيم بين 2.4-4.6 ملم.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 3.71 ملم، والانحراف المعياري 0.5± ، وتراوحت القيم بين 2.1- 4.2 ملم.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.001 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value (<0.05) 0.004= ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث (<0.05) P Value=0.002، ولم نجد فرقاً مهماً إحصـائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث (>0.05) P Value=0.08

الجدول (5) توزع قيم قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية

المجموعة	قطر الحدقة بالإضاءة العالية		P Value			
	المتوسط (ملم)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No– DR	الشاهد مع DR	No–DR مع DR
الشاهد	4.31 ±0.5	4.31 ± 0.178 (4.13 - 4.49)	0.001	0.08	0.004	–
No–DR	4.04 ±0.6	4.04 ± 0.204 (3.84 – 4.24)			–	0.002
DR	3.71 ±0.5	3.71 ± 0.171 (3.54 - 3.88)		–		

10-سرعة توسع الحدقة في الثانية (1):

كان توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (1) في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 0.51 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.3-0.7 ملم/ثا.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 0.47 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.3-0.6 ملم/ثا.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 0.33 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.1- 0.4 ملم/ثا.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.002 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value (<0.05) 0.002= ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث (<0.05) P Value=0.001، ولم نجد فرقاً مهماً إحصـائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث (>0.05) P Value=0.06

الجدول (6) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (1)

المجموعة	سرعة التوسع في الثانية (1)		P Value			
	المتوسط (ملم/ثا)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No-DR	الشاهد مع DR	No-DR مع DR
الشاهد	0.51 ±0.1	0.51 ± 0.0356 (0.474 - 0.546)	0.002	0.06	0.002	-
No-DR	0.47 ±0.1	0.47 ± 0.034 (0.436 – 0.504)			-	0.001
DR	0.33 ±0.1	0.33 ± 0.0343 (0.296 - 0.364)		-		

11-سرعة توسع الحدقة في الثانية (2):

كان توزع قيم سرعة توسع الحدقة بالثانية (2) في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 0.33 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.1-0.5 ملم/ثا.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 0.29 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.1-0.4 ملم/ثا.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 0.20 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.1- 0.25 ملم/ثا.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.001 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value (<0.05) 0.003= ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث (<0.05) P Value=0.002، ولم نجد فرقاً مهماً إحصـائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث (>0.05) P Value=0.07

الجدول (7) توزع قيم سرعة توسع الحدقة بالثانية (2)

المجموعة	سرعة التوسع في الثانية (2)		P Value			
	المتوسط (ملم/ثا)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No– DR	الشاهد مع DR	No–DR مع DR
الشاهد	0.33 ±0.1	0.33 ± 0.0356 (0.294 - 0.366)	0.001	0.07	0.003	–
No–DR	0.29 ±0.1	0.29 ± 0.034 (0.256 – 0.324)			–	0.002
DR	0.20 ±0.1	0.2 ± 0.0343 (0.166 - 0.234)		–		

12-سرعة توسع الحدقة في الثانية (4):

كان توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (4) في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 0.24 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.15-0.33 ملم/ثا.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 0.22 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.13-0.32 ملم/ثا.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 0.14 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.1- 0.23 ملم/ثا.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.001 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value (<0.05) 0.007= ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث (<0.05) P Value=0.002، ولم نجد فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث (>0.05) P Value=0.09

الجدول (8) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (4)

المجموعة	سرعة التوسع في الثانية (4)		P Value			
	المتوسط (ملم/ثا)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No- DR	الشاهد مع DR	No-DR مع DR
الشاهد	0.24 ±0.1	0.24 ± 0.0356 (0.204 - 0.276)	0.001	0.09	0.007	-
No-DR	0.22 ±0.1	0.22 ± 0.034 (0.186 – 0.254)			-	0.002
DR	0.14 ±0.1	0.14 ± 0.0343 (0.106 - 0.174)		-		

13-سرعة توسع الحدقة في الثانية (6):

كان توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (6) في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 0.22 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.13-0.34 ملم/ثا.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 0.19 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.12-0.30 ملم/ثا.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 0.13 /ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.08- 0.21 ملم/ثا.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.001 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value =0.003 (<0.05) ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث P Value=0.003 (<0.05)، ولم نجد فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث P Value=0.08 (>0.05)

الجدول (9) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (6)

المجموعة	سرعة التوسع في الثانية (6)		P Value			
	المتوسط (ملم/ثا)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No– DR	الشاهد مع DR	No–DR مع DR
الشاهد	0.22 ±0.1	0.22 ± 0.0356 (0.184 - 0.256)	0.001	0.08	0.003	–
No–DR	0.19 ±0.1	0.19 ± 0.034 (0.156 – 0.224)			–	0.003
DR	0.13 ±0.1	0.13 ± 0.0343 (0.0957 - 0.164)		–		

14-سرعة توسع الحدقة في الثانية (8):

كان توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (8) في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 0.20 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.12-0.26 ملم/ثا.
- **مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:** المتوسط 0.17 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.09-0.25 ملم/ثا.
- **مجموعة اعتلال الشبكية السكري:** المتوسط 0.11 ملم/ثا، والانحراف المعياري 0.1± ، وتراوحت القيم بين 0.06- 0.16 ملم/ثا.

ووجدنا فرقاً مهماً إحصـــائياً عند المقارنة بين المجموعات الثلاث حيث P Value=0.009 (<0.05)، وكذلك عند مقارنة مجموعة الشـاهد مع مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري حيث P Value =0.002 (<0.05) ، وعند مقارنة مجموعة اعتلال الشـبكية السـكري مع مجموعة السـكري بدون اعتلال شبكية حيث P Value=0.001 (<0.05)، ولم نجد فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية حيث P Value=0.07 (>0.05)

الجدول (10) توزع قيم سرعة توسع الحدقة في الثانية (8)

المجموعة	سرعة التوسع في الثانية (8)		P Value			
	المتوسط (ملم/ثا)	Confidence Interval 99.5%	بين المجموعات	الشاهد مع No– DR	الشاهد مع DR	No–DR مع DR
الشاهد	0.20 ±0.1	0.2 ± 0.0356 (0.164 - 0.236)	0.009	0.07	0.002	–
No–DR	0.17 ±0.1	0.17 ± 0.034 (0.136 – 0.204)			–	0.001
DR	0.11 ±0.1	0.11 ± 0.0343 (0.0757 - 0.144)		–		

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

1-مناقشة عينة الدراسة:

لم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً بين المجموعات من حيث العمر والجنس وجهة العين.

2-مناقشة النتائج عند المجموعات:

- **بالنسبة لقطر الحدقة السكوني بين المجموعات:**

وجدت دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً بين المجموعات الثلاث في قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة.

- **بالنسبة لقطر الحدقة السكوني بين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري:**

وجدت دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً بين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري في قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة.

- **بالنسبة لقطر الحدقة السكوني بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:**

لم تجد دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية في قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة.

- **بالنسبة لقطر الحدقة السكوني بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:**

وجدت دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية في قطر الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة.

- **بالنسبة لسرعة توسع الحدقة بين المجموعات:**

وجدت دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في سرعة توسع الحدقة بين مجموعات الدراسة.

- **بالنسبة لسرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري:**

وجدت دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في سرعة توسع الحدقة ين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري.

- **بالنسبة لسرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال الشبكية السكري:**

لم تجد دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في سرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية.

- **بالنسبة لسرعة توسع الحدقة بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية:**

وجدت دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في سرعة توسع الحدقة بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية.

مما سبق نستنتج: أنه يوجد فروقات مهمّة إحصائياً عند مقارنة قطر الحدقة السكوني بين المجموعات الثلاث في ظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة، وكذلك يوجد فروقات مهمة إحصائياً عند مقارنة قطر الحدقة السكوني بين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري في

ظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة ، ولم نجد فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة قطر الحدقة السكوني بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية في ظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة، ووجدنا فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة قطر الحدقة السكوني بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية في ظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة، ووجدنا فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة سرعة توسع الحدقة بين المجموعات الثلاث، وعند مقارنة سرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد مع مجموعة اعتلال الشبكية السكري، وعند مقارنة سرعة توسع الحدقة بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية، بينما لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة سرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد مع مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية.

وبالتالي نستنتج أن الداء السكري يؤثر على قطر الحدقة وعلى سرعة تفاعلها بسبب تأثيره على الجهاز العصبي الذاتي المسؤول عن تعصيب المصرة القزحية، ونستنتج أن هذا التأثير مترافق مع حدوث اعتلال الشبكية السكري .

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

قيّمت هذه الدراسة تأثير السكري مع اعتلال شبكية سكري وبدون اعتلال شبكية سكري على تفاعل الحدقة السكوني بمختلف ظروف الإضاءة، وتفاعل الحدقة الحركي، وقورنت القيم مع مجموعة الشاهد.

ويمكن مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة مشابهة قام بها **<إيرديم وزملاؤه>**[26] في Diyarbakır في تركيا عام 2020 التي أجريت على 120 عيناً (40 شاهداً و40 مريض سكري بدون اعتلال شبكية سكري و 40 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري) وقيست الحدقة باستخدام جهاز MonPack One (Metrovision,Perenchies,France)، ودرست الحدقة عند مرضى السكري مع اعتلال الشبكية السكري وبدون اعتلال الشبكية السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة السكوني بين المجموعات الثلاث بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة.

بينما أجرى **<كيزيلتوبراك وزملاؤه>**[27] دراسة في Binga في تركيا عام 2019 على 133 عيناً (46 شاهداً و31 مريض سكري بدون اعتلال شبكية سكري و 35 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري غير منمي و21 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري منمي) و قيست الحدقة باستخدام جهاز MonPack One (Metrovision,Perenchies,France)، ودرست الحدقة عند مرضى السكري مع اعتلال الشبكية السكري المنمي وغير المنمي وبدون اعتلال الشبكية السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة السكوني بين المجموعات بظروف الإضاءة العالية فقط .

وأيضاً أجرى **<كانكورتاران وزملاؤه>**[28] دراسة في Hatay في تركيا عام 2019 على 300 عين (145 شاهداً و49 مريض سكري بدون اعتلال شبكية سكري و53 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري غير منمي و53 مريض سكري مع اعتلال شبكية سكري منمي) وقيست الحدقة باستخدام جهاز Sirius Topography (Costruzione Strumenti Oftalmici, Scandicci, Italy)، ودرست

الحدقة عند مرضى السكري مع اعتلال الشبكية السكري المنمي وغير المنمي وبدون اعتلال الشبكية السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة السكوني بين المجموعات بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة.

كما قام **<كاهيل وزملاؤه>**[14] بإجراء دراسة في Dublin في إيرلندا عام 2001 على 261 عين (120 شاهداً و141 مريض سكري) وقيست الحدقة باستخدام جهاز Standard camera mounted flash unit (Olympus T32) with infrared filter (Kodak filter 88A)، ودرست الحدقة عند مرضى السكري، ووجدت فرقاً مهماً إحصائياً في قطر الحدقة السكوني بين المجموعات بظروف الإضاءة الضعيفة فقط.

وقد يكون سبب الاختلاف في قطر الحدقة السكوني بين الدراسات هو نوع جهاز القياس؛ في دراستنا ودراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28] استخدم جهاز Sirius ، ولكن في دراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] ودراسة **<كيزيلتوبراك وزملائه>**[27] استخدم نفس الجهاز للقياس Monpack ومع ذلك كانت النتائج مختلفة؛ وبالتالي قد يكون سبب الاختلاف بين الدراسات هو اختلاف متوسط العمر واختلاف نسبة الذكور إلى الإناث.

بالنسبة لمقارنة قطر الحدقة السكوني بين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في ظروف الإضاءة الخفيفة والمتوسطة والعالية، وهو ما يتفق مع دراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28]؛ بينما وجدت دراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] فرقاً مهماً إحصائياً في ظروف الإضاءة العالية والضعيفة فقط، ووجدت دراسة **<كيزيلتوبراك وزملائه>**[27] فرقاً مهماً إحصائياً في ظروق الإضاءة العالية فقط، ووجد **<كاهيل وزملاؤه>**[14] فرقاً مهماً إحصائياً في ظروف الإضاءة الخافتة، وقد يكون سبب الاختلاف بين الدراسات هو اختلاف العمر، واختلاف نوع جهاز القياس.

فيما يتعلق بمقارنة قطر الحدقة السكوني بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية سكري لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً، وهو ما يتفق مع دراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28] ودراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] ودراسة **<كيزيلتوبراك وزملائه>**[27].

عند مقارنة قطر الحدقة السكوني بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في ظروف الإضاءة الضعيفة والمتوسطة والعالية، وهو ما يتفق مع دراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28]؛ بينما وجدت دراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] فرقاً مهماً إحصائياً في ظروف الإضاءة العالية والضعيفة فقط.

فيم يتعلق بمقارنة سرعة توسع الحدقة بين المجموعات وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً، وهو ما يتفق مع **<كانكورتاران وزملائه>**[28] وزملائه ودراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] ودراسة **<كيزيلتوبراك وزملائه>**[27].

بالنسبة لمقارنة سرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد ومجموعة اعتلال الشبكية السكري وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً، وهو ما يتفق مع دراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28] ودراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] ودراسة **<كيزيلتوبراك وزملائه>**[27].

عند مقارنة سرعة توسع الحدقة بين مجموعة الشاهد ومجموعة السكري بدون اعتلال شبكية لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً، وهو ما يتفق مع دراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28] ودراسة **<إيرديم وزملائه>**[26] ودراسة **<كيزيلتوبراك وزملائه>**[27].

بالنسبة لمقارنة سرعة توسع الحدقة بين مجموعة اعتلال الشبكية السكري ومجموعة السكري بدون اعتلال الشبكية وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً، وهو ما يتفق مع دراسة **<كانكورتاران وزملائه>**[28]، بينما لم يجد **<إيرديم وزملاؤه>**[26] فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة السكري بدون اعتلال شبكية سكري مع مجموعة اعتلال الشبكية السكري.

تتمثل العوائق الرئيسية لمقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا في استخدام مقاييس حدقة مختلفة، واختلاف الفئات العمرية، واختلاف الأعراق، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات، واختلاف مستوى الخضاب السكري، واختلاف شدة اعتلال الشبكية السكري بين الدراسات؛ وهذه العوامل كلها تؤثر على موثوقية المقارنة وتتطلب أخذها بالحسبان.

الفصل الخامس

محددات الدراسة والتوصيات

إن هذه الدراسة تُعدّ دراسة مركز وحيد، وهي من المرضى المراجعين لمشفى المواساة خلال هذه المدة الزمنية، و لا بد من إجراء دراسة متعددة المراكز لتقييم العلاقة الحقيقية مع السكري، كما لم تقم دراستنا بتغطية الفئات العمرية كلها، ولم تدرس مستويات مختلفة من الخضاب السكري.

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز.
- إجراء الدراسة على فئات عمرية أوسع من المرضى.
- إجراء الدراسة على مستويات مختلفة من الخضاب السكري.

المراجع

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C (2015) Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis. (Lond). 2015;2:17.
2. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep. 2012;12(4):346-354
3. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF et al (2010) Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. JAMA—J Am Med Assoc 304:649–656.
4. Heng LZ, Comyn O, Peto T et al (2013) Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. Diabet Med 30:640–650.
5. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care. 2003;26(9):2653-2664.
6. Vinik AI, Erbas T (2001) Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Clevel Clin J Med 68:928–944
7. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 33:2285–2293.
8. Emanuele NV, Emanuele MA. Diabetic neuropathy: therapies for peripheral and autonomic symptoms. Geriatrics. 1997;52(4):40-49.
9. Vinik AI, Erbas T (2006) Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. Curr Diabetes Rep 6:424–430.
10. Fotiou F, Fountoulakis KN, Goulas A et al (2000) Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research. Clin Physiol 20:336–347.
11. Kjesbu SS, Moksnes K, Klepstad P, Knobel H, Kaasa S, Dale O. Bruk av pupillometri og pupillreaksjonar i medisinsk forsking [Application of pupillometry and pupillary reactions in medical research]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(1):29-32.
12. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN (1997) Differing effects of age on heart rate variability in men and women. Am J Cardiol 80:302–305.
13. Fagard RH. A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain. Verh K Acad Geneeskd Belg. 2001;63(1):57-91.

14. Cahill M, Eustace P, De Jesus V (2001) Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 85:1225–1230.
15. Clarke CF, Piesowicz AT, Spathis GS (1989) Pupillary size in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med 6:780–783.
16. Meeker M, Du R, Bacchetti P et al (2005) Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer. J Neurosci Nurs 37:34–40.
17. Truong JQ, Ciuffreda KJ (2016) Quantifying pupillary asymmetry through objective binocular pupillometry in the normal and mild traumatic brain injury (mTBI) populations. Brain Inj 30:1372–1377.
18. Adhikari P, Zele AJ, Thomas R, Feigl B (2016) Quadrant field pupillometry detects melanopsin dysfunction in glaucoma suspects and early glaucoma. Sci Rep 6:33373.
19. Kardon R, Anderson SC, Damarjian TG et al (2011) Chromatic pupillometry in patients with retinitis pigmentosa. Ophthalmology 118:376–381.
20. Skaat A, Sher I, Kolker A, et al. Pupillometer-based objective chromatic perimetry in normal eyes and patients with retinal photoreceptor dystrophies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(4):2761-2770. Published 2013 Apr 17.
21. Zafar SF, Suarez JI (2014) Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal. J Crit Care 29:599–603.
22. Hsieh YT, Hu FR (2007) The correlation of pupil size measured by colvard pupillometer and orbscan II. J Refract Surg 23:789–795.
23. Periman LM, Ambrosio R Jr, Harrison DA, Wilson SE. Correlation of pupil sizes measured with a mesopic infrared pupillometer and a photopic topographer. J Refract Surg. 2003;19(5):555-559.
24. Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y et al (2001) Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. Diabetes Care 24:1093–1098.
25. McNally PG, Lawrence IG, Panerai RB et al (1999) Sudden death in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 1:151–158.
26. Erdem S, Karahan M, Ava S et al (2020) The effectiveness of automatic pupillometry as a screening method to detect diabetic autonomic neuropathy. Int Ophthalmol 11:3127-3134.
27. Kızıltoprak, H., Tekin, K., Sekeroglu, M. A., Yetkin, E., Doguizi, S., & Yilmazbas, P. (2019). Static and Dynamic Pupillary Responses in Patients with Different Stages of Diabetic Retinopathy. Neuro-ophthalmology (Aeolus Press), 44(4), 226–235.

28. Cankurtaran, V., Ilhan, C., Tekin, K., Citirik, M., Dirican, E., & Gurkan, E. (2021). Use of automated quantitative pupillometric evaluation for monitoring the severity of diabetic retinopathy. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 84(1), 37–44.
29. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.
30. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
31. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197
32. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160– 316
33. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010;362: 800–811
34. Maraschin, J., de F., Murussi, N., et al. (2010). Diabetes mellitus classification. Arquivos brasileiros de cardiologia, 95(2), e40–e46.

35. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, et al. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. Am J Prev Med 2006;30: 371–377
36. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–682
37. American academy of ophthalmology/ Update on general medicine2020-221 BCSC basic and clinical science course .
38. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–2559
39. Foster ED, Bridges ND, Feurer ID, et al; Clinical Islet Transplantation Consortium. Improved health-related quality of life in a phase 3 islet transplantation trial in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care. 2018;41(5):1001–1008.
40. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care.2017;40(suppl 1). http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC _40_S1_final.pdf. Published January2017. Accessed February 21,2019
41. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. Prim Care Diabetes. 2018 Oct;12(5):393-408. doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.003. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076075.
42. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Nov 20;15(11):e0242415.

doi: 10.1371/journal.pone.0242415. PMID: 33216783; PMCID: PMC7678987.

43. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine. 1993 Sep;329(14):977-986. DOI: 10.1056/nejm199309303291401. PMID: 8366922.
44. International Diabetes Federation, IDFDiabetes Atlas,International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 6th edition, 2013, http://www.idf.org/diabetesatlas.
45. Bourne, R. R., Stevens, G. A., White, R. A., et al. “Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis,” The Lancet Global Health,vol.1,no. 6, pp.e339–e349,2013.
46. Romero-Aroca, P., De La Riva-Fernandez, S., Valls-Mateu, A. et al. “Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population,” British Journal of Ophthalmology ,vol.100, no. 10, pp. 1366–1371, 2016.
47. Romero-Aroca, P. “Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema,” Diabetes Care,vol.33, no.11, pp.2484–2485, 2010.
48. Diabetic Retinopathy Guidelines, “The Royal College of Ophthalmologists,” December 2012, https://www.rcophth.ac.uk/.
49. J. A. Wells, A. R. Glassman, A. R. Ayala et al., “Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema,” The New England Journal ofMedicine,vol.372,pp. 1193–1203, 2015
50. The Retinal Tunic. Archived 18 May 2007 at the Wayback Machine Virginia–Maryland Regional College of Veterinary Medicine

51. Delori FC, Goger DG, and Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 42: 1855–1866, 2001.
52. Miceli MV, Liles MR, and Newsome DA. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis. Exp Cell Res 214: 242–249, 1994
53. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, and Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 45: 115–134, 2000
54. Kita M and Marmor MF. Effects on retinal adhesive force in vivo of metabolically active agents in the subretinal space. Invest Ophthalmol Vis ci 33: 1883–1887, 1992.
55. Ban Y and Rizzolo LJ. Regulation of glucose transporters during development of the retinal pigment epithelium. Brain Res 121: 89–95, 2000
56. Baehr W, Wu SM, Bird AC, and Palczewski K. The retinoid cycle and retina disease. Vis Res 43: 2957–2958, 2003.
57. Quadro L, Blaner WS, Salchow DJ, Vogel S, Piantedosi R, Gouras P, Freeman S, Cosma MP, Colantuoni V, and Gottesman ME. Impaired etinal function and vitamin A availability in mice lacking retinol-binding protein. EMBO J 18: 4633–4644, 1999 Bok D. The retinal pigment epithelium: a versatile partner in vision. J Cell Sci Suppl 17: 189–195, 1993
58. Martin DM, Yee D, and Feldman EL. Gene expression of the insulin-like growth factors and their receptors in cultured human retinal pigment epithelial cells. Brain Res 12: 181–186, 1992.
59. Pugh EN Jr. and Lamb TD, Phototransduction in Vertebrate Rods and Cones: Molecular Mechanisms of Amplification, Recovery and Light Adaptation, in Hanbook of Biological Physics, Stavenga DG, de Grip WJ, and Pugh EN Jr., Editors. 2000, Elsevier Science B. V.p. 183–255
60. Baker SA and Kerov V, Photoreceptor inner and outer segments. Curr Top Membr, 2013. 72: p.231–65.
61. Ding J-D, Salinas RY, and Arshavsky VY, Discs of mammalian rod photoreceptors form through the membrane evagination mechanism. The Journal of Cell Biology, 2015. 211(3): p. 495–502.
62. Van Hook MJ, Nawy S, and Thoreson WB, Voltage-and calcium-gated ion channels of neurons in the vertebrate retina. Progress in retinal and eye research, 2019. 72: p. 100760

63. Morgan, J. L., Soto, F., Wong, R. O. & Kerschensteiner, D. Development of cell typespecific connectivity patterns of converging excitatory axons in the retina. Neuron 71,1014–1021 (2011).
64. Wade NJ. Tartuferi's retina. Cortex. 2008;44(2):105-106.
65. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, Baden T. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. Nat Rev Neurosci. 2014;15(8):507-519.
66. Li, Y. N., Tsujimura, T., Kawamura, S. & Dowling, J. E. Bipolar cell-photoreceptor connectivity in the zebrafish (Danio rerio) retina. J. Comp. Neurol. 520,3786–3802 (2012).
67. Masland RH (2001) Neuronal diversity in the retina. Curr Opin Neurobiol 11:431–436
68. Dowling JE (2012) The retina: an approachible part of the brain. Revised edition. The Belknap press of Harvard University Press, Cambridge, England
69. Taylor WR, Smith RG (2011) Trigger features and excitation in the retina. Curr Opin Neurobiol 21:672–678
70. Kanjhan R, Sivyer B (2010) Two types of ON direction-selective ganglion cells in rabbit retina. Neurosci Lett 483:105–109
71. Stevens B (2003) Glia: much more than the neuron's side-kick. Curr. Bioi. 13, R469–R472
72. Wolf SA et ai. (2017) Microglia in physiology and disease. Annu. Rev.Physioi. 79, 619–643
73. Vasile F etai. (2017) Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. Brain Struct.Fund. 222, 2017–2029
74. Vecino E et al. (2016) Glia-neuron interactions in the mammalian retina. Prog. Retin. Eye Res. 51,1–40 [PubMed: 26113209]
75. Stone J et al. (1995) Development ofretinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascularendothelial growth factor (VEGF) expression byneuroglia. J. Neurosci. 15, 4738–4747 [PubMed:7623107]
76. Reichenbach A and Bringmann A (2010) Müller cells in the healthy retina In Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina, Springer
77. Baccus, S.A. (2007). Timing and computation in inner retinal circuitry. Annual Review of Physiology 69, 271–290.
78. MacNeil, M.A., Heussy, J.K., Dacheux, R.F., Raviola, E. & Masland, R.H. (1999). The shapes and numbers of amacrine cells: Matching of photofilled with Golgi-stained cells in the rabbit retina and comparison

with other mammalian species. The Journal of Comparative Neurology 413, 305–326
79. Grimes WN. Amacrine cell-mediated input to bipolar cells: variations on a common mechanistic theme. Vis Neurosci. 2012;29(1):41-49.
80. Cunha-Vaz, J., Bernardes, R., & Lobo, C. (2011). Blood-retinal barrier. European journal of ophthalmology, 21 Suppl 6, S3–S9.
81. Rizzolo, L. J., Peng, S., Luo, Y., & Xiao, W. (2011). Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. Progress in retinal and eye research, 30(5), 296–323.
82. Romero-Aroca, P., Baget-Bernaldiz, M., Pareja-Rios, A., Lopez-Galvez, M., Navarro-Gil, R., & Verges, R. (2016). Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. Journal of diabetes research, 2016, 2156273.
83. Klaassen, I., Van Noorden, C. J., & Schlingemann, R. O. (2013). Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. Progress in retinal and eye research, 34, 19–48.
84. Warboys, C. M., & Fraser, P. A. (2010). Hyperglycemia attenuates acute permeability response to advanced glycation end products in retinal microvasculature. Microvascular research, 80(1), 174–176.
85. Ono, Y., Aoki, S., Ohnishi, K., Yasuda, T., Kawano, K., & Tsukada, Y. (1998). Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. Diabetes research and clinical practice, 41(2), 131–137.
86. Dai, M., Xia, X. B., & Xiong, S. Q. (2012). BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells. Journal of cellular physiology, 227(2), 596–603.

87. Behl, T., Kaur, I., & Kotwani, A. (2016). Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. Survey of ophthalmology, 61(2), 187–196.
88. Li, Y., Zhang, F., Nagai, N., Tang, Z., Zhang, S., Scotney, P., Lennartsson, J., Zhu, C., Qu, Y., Fang, C., Hua, J., Matsuo, O., Fong, G. H., Ding, H., Cao, Y., Becker, K. G., Nash, A., Heldin, C. H., & Li, X. (2008). VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. The Journal of clinical investigation, 118(3), 913–923.
89. Kousaxidis, A., Petrou, A., Lavrentaki, V., Fesatidou, M., Nicolaou, I., & Geronikaki, A. (2020). Aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as a promising therapeutic approach for diabetes mellitus. European journal of medicinal chemistry, 207, 112742
90. Thakur, S., Gupta, S. K., Ali, V., Singh, P., & Verma, M. (2021). Aldose Reductase: a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications. Archives of pharmacal research, 44(7), 655–667.
91. Ways, D. K., & Sheetz, M. J. (2000). The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. Vitamins and hormones, 60, 149–193
92. Das Evcimen, N., & King, G. L. (2007). The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. Pharmacological research, 55(6), 498–510
93. Ighodaro O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 108, 656–662.
94. Staurenghi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R. F., & International Nomenclature for Optical Coherence Tomography

(IN•OCT) Panel (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. Ophthalmology, 121(8), 1572–1578.

95. Cunha-Vaz J. (1998). Diabetic macular edema. European journal of ophthalmology, 8(3), 127–130.

96. Coughlin, B. A., Feenstra, D. J., & Mohr, S. (2017). Müller cells and diabetic retinopathy. Vision research, 139, 93–100. https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.013

97. Toft-Kehler, A. K., Skytt, D. M., Svare, A., Lefevere, E., Van Hove, I., Moons, L., Waagepetersen, H. S., & Kolko, M. (2017). Mitochondrial function in Müller cells - Does it matter?. Mitochondrion, 36, 43–51

98. Bearse, M. A., Jr, Han, Y., Schneck, M. E., & Adams, A. J. (2004). Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. Investigative ophthalmology & visual science, 45(1), 296–304

99. Peng, P. H., Lin, H. S., & Lin, S. (2009). Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 44(4), 417–422.

100. Fletcher, E. L., Phipps, J. A., Ward, M. M., Puthussery, T., & Wilkinson-Berka, J. L. (2007). Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. Current pharmaceutical design, 13(26), 2699–2712

101. Mohr, S., Xi, X., Tang, J., & Kern, T. S. (2002). Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. Diabetes, 51(4), 1172–1179.

102. Feng, Y., Wang, Y., Li, L., Wu, L., Hoffmann, S., Gretz, N., & Hammes, H. P. (2011). Gene expression profiling of

vasoregression in the retina--involvement of microglial cells. PloS one, 6(2), e16865.

103. Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. Physiological reviews, 91(2), 461–553.

104. Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. Nature reviews. Immunology, 11(11), 775–787.

105. Graeber, M. B., Li, W., & Rodriguez, M. L. (2011). Role of microglia in CNS inflammation. FEBS letters, 585(23), 3798–3805.

106. Omri, S., Behar-Cohen, F., de Kozak, Y., Sennlaub, F., Verissimo, L. M., Jonet, L., Savoldelli, M., Omri, B., & Crisanti, P. (2011). Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKCζ in the Goto Kakizaki rat model. The American journal of pathology, 179(2), 942–953

107. Ambrosini, E., & Aloisi, F. (2004). Chemokines and glial cells: a complex network in the central nervous system. Neurochemical research, 29(5), 1017–1038.

108. Vujosevic, S., Micera, A., Bini, S., Berton, M., Esposito, G., & Midena, E. (2016). Proteome analysis of retinal glia cells-related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients. Acta ophthalmologica, 94(1), 56–64.

109. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178–1181.

110. Pal E, Givort G, Laroche A, Barale PO, Limon S, Ullern M.Macular imaging with optical coherence tomography. J FrOphtalmol 1998;21:484–494.

111. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):156-169
112. Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H,Ahnelt PK, Drexler W. Histologic correlation of pig retinaradial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci.2003;44:1696–1703.
113. Optical Coherence Tomography for Three-Dimensional Imaging in the Biomedical Field: A Review - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/The-Schematic-diagrams-of-TD-OCT-SD-OCT-SS-OCT-and-FF-OCT_fig1_354892609 [accessed 8 Jan, 2023]
114. Penner, V., & Guillermo, R. (2007). Use of the visante for anterior segment ocular coherence tomography. Techn. Ophthalmol., 5, 67–77.
115. Kalkman J. "Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Signal Analysis and Numerical Modeling", International Journal of Optics, vol. 2017, Article ID 9586067, 16 pages, 2017.
116. Swept Source Optical Coherence Tomography: a Review - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/OCT-B-scan-of-the-same-eye-imaged-using-SD-OCT-EDI-OCT-and-SS-OCT-Note-the-increased_fig2_322700713 [accessed 16 Jan, 2023]
117. Karnowski, K., Kaluzny, B. J., Szkulmowski, M., et al. (2011). Corneal topography with highspeed swept source OCT in clinical examination. Biomed. Opt. Express, 2, 2709–2720.
118. Kishi S. (2016). Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. Taiwan journal of

ophthalmology, 6(2), 58–68.Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, Racay P, Lehotsky J. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7698. Published 2020 Oct 18.

119. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with theHumphrey OCT system. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:490–495.

120. Otani, T., Kishi, S., & Maruyama, Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. American journal of ophthalmology, 127(6), 688–693.

121. Vujosevic S, Varano M, Egan C, et al. Relevance of Retinal Thickness Changes in the OCT Inner and Outer Rings to Predict Progression to Clinical Macular Edema: An Attempt of Composite Grading of Macular Edema. Ophthalmic Res. 2015;55(1):19-25.

122. Baget-Bernaldiz, M. Resposta electroretinografica obtinguda en pacients diabetics tipus 2 amb edema macular dif´us tractats amb ranibizumab [Ph.D. thesis], University Rovira & Virgili, Tarragona, Spain, 2014.

123. Coscas, G., Coscas, F., Vismara, S., et al.“Clinical features and natural history ofAMD,” in Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration, Coscas, G., Coscas, F., Vismara, S., et al, Eds., pp. 171–194, Springer, Heidelberg, Germany, 2009.

124. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 2013;229(1):32-37.

125. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid

extravasation in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116(5):914-920

126. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2012;153(4):710-717.e1.

127. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(9):5814-5818. Published 2012 Aug 24.

128. Vujosevic S, Berton M, Bini S, Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. HYPERREFLECTIVE RETINAL SPOTS AND VISUAL FUNCTION AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TREATMENT IN CENTER-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA. Retina. 2016;36(7):1298-1308.

129. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 2008;126(2):227-232.

130. Chen X, Zhou H, Gong Y, Wei S, Zhang M. Early spatiotemporal characterization of microglial activation in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(4):519-525.

131. Kang JW, Chung H, Chan Kim H. CORRELATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC HYPERREFLECTIVE FOCI WITH VISUAL OUTCOMES IN DIFFERENT PATTERNS OF DIABETIC MACULAR EDEMA. Retina. 2016;36(9):1630-1639.

132. Marmoy, O. R., Henderson, R. H., & Ooi, K. (2022). Recommended protocol for performing oral fundus fluorescein angiography (FFA) in children. Eye (London, England), 36(1), 234–236

133. Mookiah MR, Acharya UR, Fujita H, et al. Application of different imaging modalities for diagnosis of Diabetic Macular Edema: A review. Comput Biol Med. 2015;66:295-315.
134. Cole ED, Novais EA, Louzada RN, Waheed NK. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2016;44(4):289-299.
135. McDougal, D. H., & Gamlin, P. D. R. (2008). Pupillary control pathways. In: Masland, R. H., & Albright, T. (Eds.), The Senses: A Comprehensive Reference, 1, 521–536. San Diego, California: Academic Press.
136. Kardon, R. H. (2005). Anatomy and physiology of the autonomic nervous system. In: Miller, N. R., Newman, N. J., Biousse, V., & Kerrison, J. B. (Eds.), Wash and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed. 649–714. Lippincott Williams & Wilkins
137. Wang, C., & Munoz, D. P. (2015). A circuit for pupil orienting responses: implications for cognitive modulation of pupil size. Current Opinion in Neurobiology, 33, 134–140.
138. Samuels, E. R., & Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic Locus Coeruleus: Its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: Principles of functional organisation. Current Neuropharmacology, 6(3), 235–253.
139. Szabadi, E. (2012). Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. Frontiers in Integrative Neuroscience, 6.
140. Steinhauer, S. R., Siegle, G. J., Condray, R., & Pless, M. (2004). Sympathetic and parasympathetic innervation of pupillary dilation during sustained processing. International Journal of Psychophysiology, 52(1) 77–86.
141. Broadway DC. How to test for a relative afferent pupillary defect (RAPD). Community Eye Health. 2016;29(96):68-69.
142. Ciuffreda KJ, Joshi NR, Truong JQ. Understanding the effects of mild traumatic brain injury on the pupillary light reflex. Concussion. 2017 Nov;2(3):CNC36.
143. Lynch G. Using Pupillometry to Assess the Atypical Pupillary Light Reflex and LC-NE System in ASD. Behav Sci (Basel). 2018 Nov 21;8(11)

144. Bloom J, Motlagh M, Czyz CN. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 19, 2022. Anatomy, Head and Neck, Eye Iris Sphincter Muscle.
145. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. CNS Drugs. 2010 Jun;24(6):501-26.
146. Koehler PJ, Wijdicks EF. Fixed and dilated: the history of a classic pupil abnormality. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):453-63.
147. Kongpolprom N, Cholkraisuwat J. Neurological Prognostications for the Therapeutic Hypothermia among Comatose Survivors of Cardiac Arrest. Indian J Crit Care Med. 2018 Jul;22(7):509-518.

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of
Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة تغيرات تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي لدى مرضى الداء السكري وعلاقتها باعتلال الشبكية السكري

أنا الطبيبة هيا عجي طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحتها في كلية الطب البشري – جامعة دمشق ، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة تأثير الداء السكري واعتلال الشبكية السكري على تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- فحص القدرة البصرية وأقسام العين الأمامية وأسواء الانكسار وضغط العين والطول المحوري للعين وقياس ثخانة القرنية. ودراسة تفاعل الحدقة السكوني بظروف الإضاءة العالية والمتوسطة والضعيفة، وتفاعل الحدقة الديناميكي وذلك باستخدام جهاز Sirius Topography
- تطبيق موسع حدقي وفحص قعر العين بتنظير قعر العين غير المباشر.
- إجراء التصوير المقطعي البصري التوافقي للطخة الصفراء.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بكم لتعبئة استبيان خاص بالبحث علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية ، و أودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء) .
كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض و عدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد .

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات و سينال حقه من العناية الطبية اللازمة .
و عليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت ، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة .

المخاطر والفوائد

- لا توجد أي مخاطر للاستقصاءات الطبية المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد المتوقعة تكمن في تحسين فهم تأثير الداء السكري واعتلال الشبكية السكري على تفاعل الحدقة السكوني والديناميكي.

- الموافقة على المشاركة

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / / .

ملاحظة

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

دمشق في / / / .

د. هيا عجي **هاتف : 0991913744**

البريد الالكتروني haya.aji.248@gmail.com

-Abstract-

Study of Static and Dynamic Pupillometry Changes in Diabetic Patients and Their Relation to Diabetic Retinopathy

Background and Aim: The research aims to discover the changes in static and dynamic pupillometry in diabetes mellitus.

Materials and methods: A Cross-sectional descriptive study that included 197 eyes of 117 patients, between the ages of 50-75 years, who attended ophthalmological clinics at Al-Mowasat University Hospital in Damascus during the period from Mars 2022 until January 2023, where a comprehensive eye examination was performed, then Pupillometry using Sirius topography was performed, then data were collected and analyzed statistically.

Results: Scotopic pupill diameter in control group was (5.79±0.6) mm, in diabetes without retinopathy was (5.6±0.5) mm and in diabetic retinopathy was (5.37±0.7) mm (P Value = 0.001). Mesopic pupill diameter in control group was (4.81±0.6) mm, in diabetes without retinopathy was (4.67±0.5) mm and in diabetic retinopathy was (4.49±0.6) mm (P Value = 0.003). Photopic pupill diameter in control group was (4.31±0.5) mm, in diabetes without retinopathy was (4.04±0.6) mm and in diabetic retinopathy was (3.71±0.5) mm (P Value = 0.001). Pupill dilation speed in control group was (0.5±0.1) mm/sec, in diabetes without retinopathy was (0.4±0.1) mm/sec and in diabetic retinopathy was (0.3±0.1) mm/sec (P Value = 0.002).

Conclusion: We found a statistically significant difference in photopic, mesopic and scotopic static pupillometry between the groups. We found also a significant difference in pupill dilation speed between the groups. These Results give importance to the static and dynamic pupillometry in a digital evaluation of stage and severity of the diabetic retinopathy.

Keywords: Static Pupillometry, Dynamic Pupillometry, Photopic, Mesopic, Scotopic, Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy.

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

Study of Static and Dynamic Pupillometry Changes in Diabetic Patients and Their Relation to Diabetic Retinopathy

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

By:

Haya Aji

Supervised:

Professor Sameh Eisa

Academic year:

2023