الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليّة الطّبّ البشريّ
قسم أمراض العين وجراحتها

دراسة فعالية حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية

رسالة مقدّمة لنيل درجة الماجستير في أمراض العين وجراحتها

إعداد طالبة الدّراسات العليا

عائشه بهاء الدين الخليلي

إشراف

أ.د أحمد البريدي

كلية الطب البشري– جامعة دمشق

2023

قرار الحكم

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

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

ب- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اُقتُبِس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

عائشه بهاء الدين الخليلي

الأبحاث المنشورة المرتبطة بالبحث

تأثير حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي في تبدل الضغط داخل المقلة

شكر وتقدير

أتقدم بالشكر والتقدير إلى السادة أعضاء الهيئة التدريسية الأكارم في قسم أمراض العين وجراحتها في جامعة دمشق على ما بذلوه من جهود مخلصة لدعم المسيرة العلمية لي ولزملائي طلاب الدراسات العليا.

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور أحمد البريدي و الاستاذ الدكتور جرجس الداوود والأستاذ الدكتور محمد عودة

إهداء

الحمد لله حمداً طيباً مباركاً فيه والصلاة والسلام على خاتم الانبياء و المرسلين

أهدي نجاحي الى

نور عيني ، الحاضر الغائب ، مصدر فخري واعتزازي

رحلت عن الدنيا ولم ترحل عن قلوبنا

ستظل حاضراً في ذاكرتنا وفي دعائنا. ستظل قدوتنا ومصدر إلهامنا

كنت سندي و قوتي وقدوتي وارجو الله أن تكون في مكان أجمل

أبي الغالي رحمك الله

الى من علمتني كل شيء عن الحب والعطاء والتضحية ودعمتني في كل خطوة.

الى من جعلتني أشعر بالقوة والثقة

أنتِ ثروتي وسندي

أسأل الله أن يحفظك بحفظه

أمي الحبيبة

الى عمتي الحبيبة، صاحبة القلب الحنون ، أمي الثانية، ، ومعلمتي الحكيمة

عمتي خيرية الخليلي

الى اخوتي شركاء نجاحي وكتفي الثابت

محمد وسليمان وماريا

الى رفيقات دربي من هونوا علي مشاق هذا الطريق شكرا لكم

رهف و لبنى

الى أخوات لم تلدهن أمي

الى من بعثهم الله ليعلموني معنى المحبة وغرسوا الفرح في قلبي فكانوا جبرا للخاطر ودليلاً للقلب و راحة للنفس

مربيتي الحبيبة و آنساتي جميعاً

والى كل من دعا لي دعوة في ظهر الغيب

فهرس المحتويات

العنوان **رقم الصّفحة**

الفصل الأوّل–الإطار العامّ للبحث.....(**1**)

أولاً–المقدّمة.....(2)

ثانياً–بعض الدراسات السابقة.....(4)

ثالثاً–مشكلة البحث.....(8)

رابعاً–هدف البحث.....(8)

خامساً–أهميّة البحث ومسوغاته.....(8)

سادساً–محددات البحث.....(9)

سابعاً–منهج البحث، وأدواته.....(9)

الفصل الثّاني–أدبيّات البحث.....(**10**)

البحث الأوّل– لمحة تشريحية.....(11)

البحث الثّاني– تطبيقات الـ OCT على اللطخة والعصب البصري.....(17)

البحث الثّالث– الحقن داخل الزجاجي.....(25)

البحث الرابع– التأثيرات العينية للداء السكري.....(33)

الفصل الثّالث–منهجيّة البحث، وإجراءاته.....(**49**)

أولاً– السؤال البحثيّ.....(50)

ثانياً– الفرضيّة البحثيّة.....(50)

ثالثاً– مكان الدّراسة.....(50)

رابعاً– حجم العيّنة.....(50)

خامساً– مجموعة الدّراسة.....(50)

سادساً– معايير التّضمين.....(51)

سابعاً– تصميم الدّراسة.....(51)

ثامناً– خطّة البحث.....(52)

تاسعاً– خطوات العمل.....(54)

الفصل الرابع–نتائج البحث، ومناقشته.....(**55**)

البحث الأول–عرض نتائج البحث.....(56)

البحث الثّاني–مناقشة نتائج البحث.....(82)

البحث الثّالث–المقارنة بالدراسات العالميّة.....(84)

الفصل الخامس– الخلاصة، والتّوصيات، ومحدّدات الدّراسة.....(**94**)

أولاً– الخلاصة.....(95)

ثانياً– التوصيات.....(95)

ثالثاً– محددات الدراسة.....(96)

المراجع.....(**97**)

الملاحق.....(**109**)

الملخّص باللّغة الانكليزيّة.....(**116**)

الأشكال التوضيحية

الشكل(1): المناطق التشريحية للطخة.

الشكل(2): طبقات اللطخة حسب التشريح النسيجي.

الشكل(3): الفرق بين مبدأ عمل كل من TD-OCT الصورة في الأعلى، و SD-OCT الصورة في الأسفل.

الشكل(4): الشكل الطبيعي لخريطة اللطخة على جهاز SD-OCT.

الشكل(5): طبقات اللطخة الطبيعية على جهاز SD-OCT.

الشكل(6): مكان الحقن داخل الزجاجي.

الشكل(7): وذمة اللطخة السكرية.

الشكل(8): عينة الدراسة من حيث أعمار المرضى المشاركين فيها.

الشكل(9): مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده.

الشكل(10): مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بشهر.

الشكل(11): مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بشهرين.

الشكل(12): مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر.

الشكل(13): مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهر وشهرين من الحقن.

الشكل(14): مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن.

الشكل(15): مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن.

الشكل(16): مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده.

الشكل(17): مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بشهر.

الشكل(18): مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بشهرين.

الشكل(19): مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر.

الشكل(20): مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهر وشهرين من الحقن.

الشكل(21): مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن.

الشكل(22): مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن.

الشكل(23): مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده.

الشكل(24): مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهر.

الشكل(25): مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهرين.

الشكل(26): مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر.

الشكل(27): مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهر وشهرين من الحقن.

الشكل(28): مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن.

الشكل(29): مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن.

الشكل(30):مقارنة الخضاب السكري قبل الحقن وبعده.

الجداول

الجدول(1): المناطق التشريحية في اللطخة.

الجدول(2): عيّنة الدراسة من حيث شدة اعتلال الشبكية السكري غير المنمي.

الجدول(3): نتائج دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH).

الجدول(4): نتائج دراسة (Gamal M et al., 2022).

قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والإنكليزية

DME	وذمة اللطخة السكرية
ANTI-VEGF	العوامل المضادة لتنمي الأوعية
FDA	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
IOP	الضغط داخل المقلة
NEI	المعهد الوطّني للصحة
OCT	التصوير المقطعيّ التوافقي البصريّ
VA	القدرة البصرية
BCVA	القدرة البصرية المصححة
WHO	منظمة الصحة العالمية

الملخّص

خلفيـة البحـث: إن استخدام التريامسينولون حقناً داخل الزجاجي (IVTA) بدلاً من مضادات تنمي الأوعية أتاح لأطباء العيون خيارات جديدة لعلاج العديد من الإمراضيات الشبكية التي تتطلب كبتاً موضعياً فعالاً لشلال العوامل الالتهابية، وعلى الرغم من ذلك، فإنّ هذا الطريق يرافقه العديد من التأثيرات الجانبية والمخاطر المحتملة التي يجب أن تؤخذ بالحسبان خلال الممارسة السريرية؛ ولعل أهمها تبدلات الضغط داخل المقلة (IOP) بعد الحقن مباشرة وفي المدّة التالية للحقن، وهذا ما دعا إلى ضرورة إيجاد بديل عن حقن التريامسينولون داخل الزجاجي له الفعالية نفسها لكنه أقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

هدف البحث: تحري تأثير وفعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي عند مرضى السكري المصابين بوذمة اللطخة السكرية.

المـواد، والطرائـق: تجريبية تداخلية غير معشاة شملت 15 عيناً لمرضى مصابين بوذمة اللطخة السكرية من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدّة الزمنيّة بين أيلول 2020 وكانون الثاني 2023، إذ أُجرِيَ فحصٌ عيني شامل باستعمال الأجهزة والمعدات المتوفرة في مشفى المواساة الجامعي، حُقن ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي، قُورنت القدرة البصرية المصححة، الضغط داخل المقلة، وسماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده، ثم جُمعَت البيانات وحُلِّلت إحصائياً.

النتائج: وجدنا في دراستنا تحسناً مهماً إحصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المدّة الزمنية التي سبقت حقن الديكلوفيناك في الزجاجي وكل متابعة من المتابعات اللاحقة التي تلت بدء حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي من جهة أخرى، ورغم تناقص قيم الضغط داخل المقلة الذي لحظنا حدوثه لدى المرضى بعد الحقن المتكرر للديكلوفيناك داخل الزجاجي، إلا أنّ هذا التناقص لم يكن ذو دلالة مهمة إحصائياً وذلك لدى مقارنة قيم الضغط داخل المقلة قبل الحقن من جهة وبعدها بشهر وشهرين وثلاثة أشهر من جهة أخرى، كما وجدنا تحسناً مهماً إحصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المدّة الزمنية التي سبقت حقن الديكلوفيناك في الزجاجي وكل متابعة من المتابعات اللاحقة التي تلت بدء حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي من جهة أخرى.

الاستنتاجات: نستنتج أنه يمكن عدُّ حقن الديكلوفيناك بتركيز (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي علاجاً فعالاً لوذمة اللطخة السكرية وذلك لدوره في تحسين القدرة البصرية المصححة والحد من

سماكة اللطخة المركزية دون أن يرافق ذلك أي تأثيرات جانبية غير مرغوبة في قيم الضغط داخل المقلة.

الكلمات المفتاحية: وذمة اللطخة، الديكلوفيناك.

الفصل الأوّل

الإطار العام للبحث

أولاً–المقدّمة:

يُعدُّ الداء السكري من أكثر الأمراض انتشاراً حول العالم، وقد بلغ معدل الانتشار العالمي لهذا الداء عام 2010 وفقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية 3.6% أي ما يعادل 280 مليون شخص، كما بلغ 455 مليون عام 2014، وقد سجلت أعلى نسبة انتشار في منطقة الشرق الأوسط [1].

يعد اعتلال الشبكية السكري من أهم الأسباب المؤدية للعمى في العالم الغربي في الأعمار بين (20و65) سنة، إذ وجد أن درجة ما من اعتلال الشبكية السكري تتطور عند 99 % من مرضى داء السكري من النمط الأول، وعند 60 % من مرضى الداء السكري من النمط ثاني بعد 20 سنة من الإصابة بالداء السكري [2].

تُعدُّ الأذية الوعائية هي الحدثية الأبرز في سياق الاعتلال الشبكي السكري وما ينجم عنها من زيادة في النفوذية الوعائية وإقفار شبكي وتوعٍّ حديث، كما تعد وذمة اللطخة السكرية السبب الرئيسي لتدني البصر في اعتلال الشبكية السكري إذ تبدأ الاستجابة الالتهابية المحرضة لبدء تشكل وذمة اللطخة بتحرر حمض الأراكيدونيك Arachidonic acid من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي والذي يتحول إلى بروستاغلاندين Prostaglandin وترمبوكسان Thromboxane بواسطة أنزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase وإلى لوكترينات Leukotriene بواسطة أنزيم 5–Lipooxygenase[3].

أظهرت إحدى الدراسات أن البروستاغلاندين يحرض إنتاج العامل المنمي للبطانة الوعائية الذي يعد أحد أهم العوامل المسببة للأذيات الشبكية في داء السكري، ومن ثمَّ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عبر تثبيطها لإنتاج البروستاغلاندين تمتلك خواص مضادة للتنمي الوعائي الحديث [4] [5].

من التأثيرات المرغوبة أيضا لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أنها تثبط العامل المنخر الورمي ومن ثمَّ تؤخر تطور اعتلال الشبكية السكري [6].

في المقابل من نقاط القوة التي تتمتع بها الستيروئيدات القشرية هي كبحها للفعالية الالتهابية بتثبيطها لأنزيم الفوسفوليباز A2 لذلك فهي قادرة على التأثير على سبيلي الشلال الالتهابي بخلاف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي تثبط سبيل السيكلوأكسجيناز فقط، ولكن التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية (ارتفاع التوتر داخل المقلة، تحريض تكثف البلورة) اضعفت قليلا من ميزاته ومن ثمَّ يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أن تكون خياراً بديلاً جيدا لتجنب هذه التأثيرات ولا سيما أنَّ مرضى السكري معرضين لهذه الاختلاطات أكثر من غيرهم [7] [8] [9].

الديكلوفيناك هو واحد من عائلة مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية الذي يملك بعض خواص الستيروئيدات ولكنّه لا يحرض الآثار الجانبية التي تسببها الستيروئيدات .

وبمراجعة الأدب الطبي نجد العديد من الدراسات التي تناولت فعالية الحقن داخل الزجاجي للسيتروئيدات القشرية وعلى رأسها Triamcinolone في علاج وذمة اللطخة السكرية بينما هناك عدد محدود من الدراسات التي درست تأثير حقن مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية ومنها Diclofenac داخل الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية [10].

وبناءً على سبق وبما أنّه لم تظهر الدراسات المجراة أي سمية لحقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي على الشبكية في حال كان تركيزه (500 µg/0.1 mL) [11]، فإنَّ دراستنا ستتناول دراسة فعالية حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي بتركيز (500 µg/0.1 mL) في علاج وذمة اللطخة السكرية.

ثانياً-بعض الدراسات السابقة:

دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH., 2018) [5]:

- ✓ نُشرت عام 2018 بمجلة Saudi J Ophthalmol تحت عنوان Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in persistent diabetic macular edema: Anatomical and functional outcome.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة فعاليّة ديكلوفيناك مقابل بيفاسيزوماب بعد حقنة واحدة داخل الجسم الزجاجي في العين المصابة بالوذمة البقعية السكرية المزمنة.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 50 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية المزمنة إذ تم بصورة عشوائية حقن 20 عين بمقدار 500 ميكروغرام / 0.1 مل من الديكلوفيناك و20 عين بمقدار 1.25 ملغ / 0.05 مل من بيفاسيزوماب وتركت 10 عيون دون أي معالجة.
- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر، سماكة البقعة المركزية، وضغط العين (IOP) وذلك قبل الحقن وبعده بأربع أسابيع، ومقارنتهم بين المجموعات الثلاث.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة وجود انخفاضًا ذا دلالة إحصائية في سماكة البقعة الصفراء المركزية قبل الحقن وبعده، وذلك في كلا مجموعتي الديكلوفيناك والبيفاسيزوماب، دون وجود فرق معتد به إحصائيًا لدى المقارنة بين المجموعتين بينما لم تظهر هذه الدراسة أي تحسن في حدة الإبصار قبل الحقن وبعده في أي من المجموعتين.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة أنّه في مجموعة الديكلوفيناك فقط يوجد انخفاضًا يعتد به إحصائيًا في قيم الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده.

- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أن الديكلوفيناك يملك تأثير بنيوي مشابه لـ بيفاسيزوماب على سماكة البقعة الصفراء المركزية.

ثانياً– دراسة (Gamal M et al., 2022) [12]:

- ✓ نُشرت عام 2022 في مجلة Al-Azhar International Medical Journal تحت عنوان Intravitreal Diclofenac compared to Intravitreal Ranibizumab in Treatment of Diabetic Macular Edema.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة فعالية الحقن داخل الزجاجي للديكلوفيناك مقابل فعالية الحقن داخل الزجاجي للرانيبيزوماب في علاج وذمة اللطخة السكرية.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 80 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية إذ تم بصورة عشوائية حقن 40 عين بمقدار 0.5 ملغ / 0.1 مل من الديكلوفيناك و40 عين بمقدار 0.5 ملغ / 0.1 مل من رانيبيزوماب.
- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر المصححة، وسماكة البقعة المركزية، وذلك قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر، ومقارنتهم بين المجموعتين.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة أنه في نهاية الشهر الثالث تحسنت القدرة البصرية المصححة BCVA بشكل ملحوظ في كلا المجموعتين، كما انخفضت سماكة البقعة المركزية انخفاضاً ملحوظاً في كلتا المجموعتين قبل الحقن وبعده دون وجود فرق مهم إحصائي في سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الديكلوفيناك ورانيبيزوماب عند نهاية الشهر الثالث من الحقن.
- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أنّه في وذمة اللطخة السكرية يكون للديكلوفيناك تأثير معقول مماثل للرانيبيزوماب على سماكة اللطخة المركزية والقدرة البصرية المصححة.

ثالثاً- دراسة (Elbendary AM, Shahin MM., 2011) [10]:

- ✓ نُشرت عام 2011 في مجلة Retina تحت عنوان Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة مقارنة فعالية وسلامة حقن الديكلوفيناك داخل الجسم الزجاجي مقابل حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الجسم الزجاجي في علاج الوذمة البقعية السكرية.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 32 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية إذ تم بصورة عشوائية حقن 16 عين بمقدار 500 ميكروغرام/ 0.1 مل من الديكلوفيناك و16 عين بمقدار 0.4 ملغ / 0.1 مل من التريامسينولون أسيتونيد.
- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر المصححة، وسماكة البقعة المركزية، وذلك قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر، ومقارنتهم بين المجموعتين.
- ✓ أظهرت كلتا المجموعتين انخفاضًا معتد به إحصائيًا في سماكة البقعة المركزية قبل الحقن وبعده، دون وجود فرق معتد به إحصائيًا بين المجموعتين بعد الحقن، ورغم أن التحسن البصري كان مهمًا فقط في مجموعة التريامسينولون لم تظهر المجموعتان أي فرق ذي دلالة إحصائية في متوسط حدة البصر بعد الحقن.
- ✓ حدث ارتفاع عابر لضغط العين بعد الحقن في من مجموعة ترياسينولون بينما أظهرت مجموعة الديكلوفيناك انخفاضًا يعتد به إحصائيًا في ضغط العين.

- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أن التريامسينولون داخل الجسم الزجاجي والديكلوفيناك داخل الزجاجي لهما تأثيرات علاجية مماثلة على سماكة اللطخة المركزية بينما درجة التحسن البصري أعلى مع تريامسينولون.

ثالثاً–مشكلة البحث:

إن استخدام التريامسينولون حقناً داخل الزجاجي (IVTA) بدلاً من مضادات تنمي الأوعية أتاح لأطباء العيون خيارات جديدة لعلاج العديد من الإمراضيات الشبكية التي تتطلب كبتاً موضعياً فعالاً لشلال العوامل الالتهابية، وعلى الرغم من ذلك، فإنّ هذا الطريق يرافقه العديد من التأثيرات الجانبية والمخاطر المحتملة التي يجب أن تؤخذ بالحسبان بالممارسة السريرية؛ ولعل أهمها تبدلات الضغط داخل المقلة (IOP) بعد الحقن مباشرة وفي المدّة التالية للحقن، وهذا ما دعا إلى ضرورة إيجاد بديل عن حقن التريامسينولون داخل الزجاجي له نفس الفعالية لكنه أقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

رابعاً–هدف البحث:

تحري تأثير وفعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي عند مرضى السكري المصابين بوذمة اللطخة السكرية.

خامساً–أهمية البحث ومسوغاته:

إن إثبات فعالية الديكلوفيناك Diclofenac في معالجة وذمة اللطخة السكرية سيمكننا مستقبلا من استبدال البيفاسيزوماب Bevacizumab صعب التأمين وذو التكلفة المرتفعة بالديكلوفيناك الذي يتوفر بصورة كبيرة وبتكاليف منخفضة وكذلك سيقلل استخدام الديكلوفيناك Diclofenac في معالجة وذمة اللطخة السكرية من احتمالية نقل العدوى في حال وجود تلوث لأنه سيكون لكل مريض أمبولة خاصة به في حال حقن الديكلوفيناك على خلاف الـ Bevacizumab إذ يحقن كثير من المرضى من القارورة نفسها.

سادساً-محددات البحث Research Limitations:

- اقتصار حجم العينة على 15 عيناً من المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية؛ بسبب تزامن زمن إجراء البحث مع زمن انتشار وباء كوفيد-19 المستجدّ. وعليه ننصح بإجراء دراسات مستقبليّة تشمل عيّنات أكبر من المرضى.
- اقتصار هذه البحث على دراسة فعالية الديكلوفيناك Diclofenac في معالجة وذمة اللطخة السكرية دون مقارنته فعاليته مع العلاجات الأخرى بسبب حجم العينة الصغير الذي لا يسمح بتقسيم العينة إلى مجموعات عدّة.

سابعاً-منهج البحث، وأدواته:

تجريبية تداخلية غير معشاة شملت 15 عيناً لمرضى مصابين بوذمة اللطخة السكرية من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدّة الزمنيّة بين أيلول 2020 وكانون الثاني 2023، إذ أُجرِيَ فحصٌ عيني شامل باستعمال الأجهزة والمعدات المتوفرة في مشفى المواساة الجامعي، حُقن الديكلوفيناك بتركيز (0.1 mL/500 µg) داخل الزجاجي، قُورنت القدرة البصرية المصححة، الضغط داخل المقلة، وسماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده، ثم جُمعَت البيانات وحُلِّلت إحصائياً.

الفصل الثّاني

أدبيّات البحث

البحث الأوّل

لمحة تشريحية

الشبكية هي البنية التشريحية الشفافة الحساسة للضوء في مؤخرة العين، يُدعى الجزء المركزي من الشبكية باللطخة أو البقعة التي تأخذ لونها الأصفر نتيجة احتوائها على صباغ الكاروتينوئيد [13] [14].

تحتوي اللطخة على تركيز عالٍ من الخلايا الحساسة للضوء وتُعدُّ المركز الأساسي في العين الذي يسمح برؤية التفاصيل الدقيقة للرؤية المركزية ورؤية الألوان، فهي مسؤولة عن 10–20° المركزية من حقل الرؤية [13] [14].

تشكل اللطخة الجزء الدائري المركزي من الشبكية، ويقيس قطرها حوالي 5.5 ملم وتكون بلون أصفر لاحتوائها على صباغ الكسانتوفيل، وتقع بين الأقواس الوعائية الصدغية وتقع في مركزها الحفيرة المركزية التي تتوضع على المحور البصري وحشي العصب البصري بنحو ٤ ملم، وتعرف من ناحية النسيجية باحتوائها على أكثر من طبقة خلايا عقدية [13] [14].

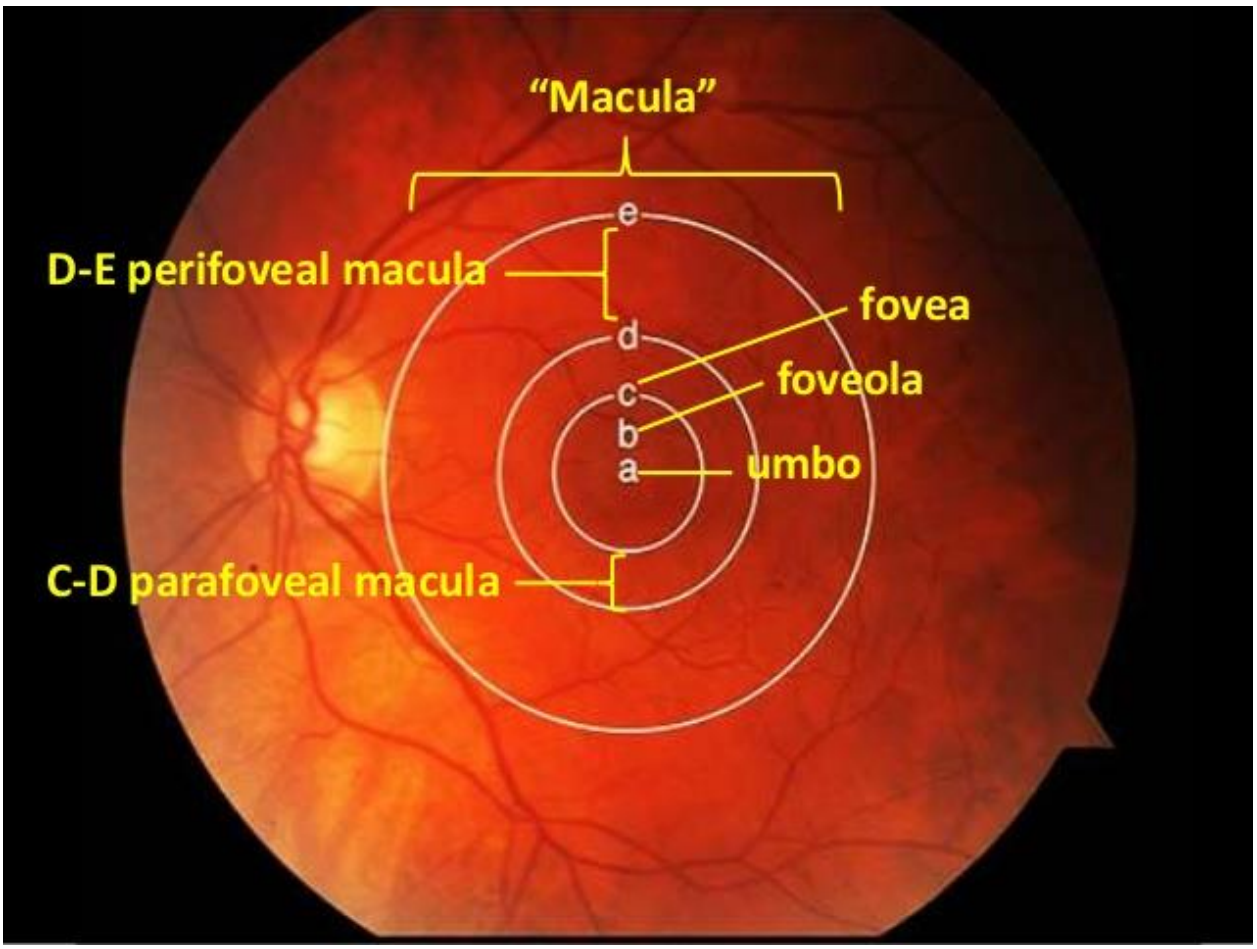
أولاً- مناطق تشريحية في اللطخة:

تقسم اللطخة من المحيط إلى المركز إلى المناطق التالية كما يوضح (الجدول1 والشكل 1) [13] [14]:

١. النقرة Fovea.
٢. الحفيرة المركزية Foveola.
٣. السرة Umbo.
٤. The foveal avascular zone (FAZ)

الجدول (1): مناطق تشريحية في اللطخة.

المنطقة التشريحية	الموقع	الحجم
fovea	انخفاض في مركز اللطخة سماكته 0.25 ملم وتكون فيها طبقة الخلايا العصبية مكونة بشكل كامل من المخاريط.	بحجم قرص بصري، حوالي 1.5 ملم.
الحفيرة المركزية foveola	تشكل أرضية منطقة Fovea، تحوي على مخاريط وخلايا مولر فقط، وتنتظم في محيطها طبقة الخلايا العقدية والطبقة النووية الداخلية بشكل جانبي	تقيس حوالي 0.35 ملم.
السرة umbo	مركز الحفيرة تشكل منعكس اللطخة.	تقيس حوالي 0.15-0.2 ملم.
The foveal avascular zone	منطقة خالية من الاوعية الدموية وتبدو حدودها واضحة عبر تصوير الاوعية بالفلورسئين	تقيس حوالي 0.6mm



الشكل(1): المناطق التشريحية للطخة.

ثانياً- طبقات اللطخة حسب التشريح النسيجي:

هي من الداخل إلى الخارج[13] [14]:

١. الغشاء المحدد الداخلي Internal Limiting Membrane (ILM).

٢. طبقة الألياف العصبية Nerve Fiber Layer (NFL).

٣. طبقة الخلايا العقدية Ganglion Cell Layer (GCL).

٤. الطبقة الضفيرية الداخلية Inner Plexiform Layer (IPL).

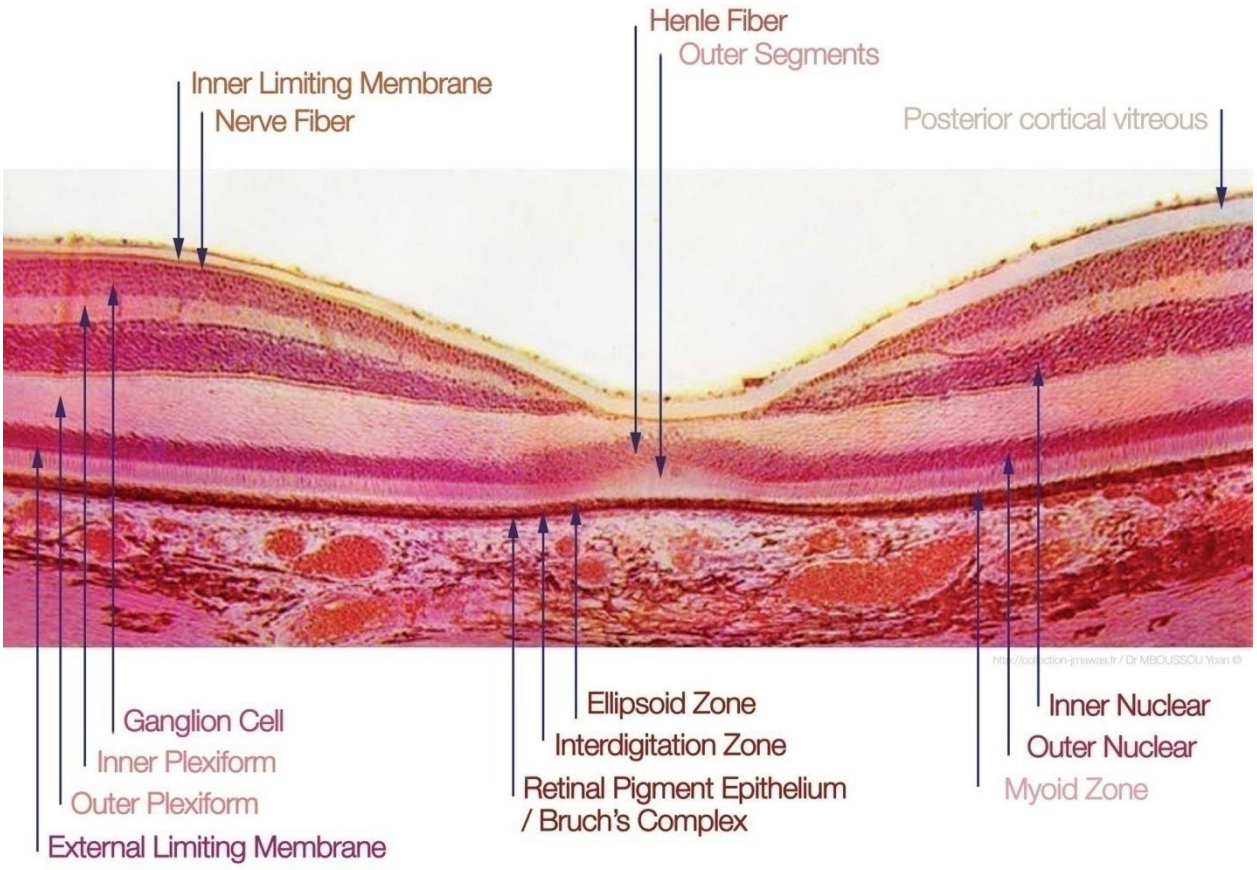
٥. الطبقة النووية الداخلية Inner Nuclear Layer (INL).

٦. الطبقة الضفيرية الخارجية Outer Plexiform Layer (OPL).

٧. الطبقة النووية الخارجية Outer Nuclear Layer (ONL).

٨. الغشاء المحدد الخارجي External Limiting Membrane (ELM).

٩. القطعة الداخلية والخارجية للمستقبلات العصبية Rod And Cone Inner And Outer Segments (IS/OS).



الشكل(2) : طبقات اللطخة حسب التشريح النسيجي.

ثالثاً- الظهارة الصباغية الشبكية RPE:

هي طبقة مفردة من خلايا سداسية الأضلاع تبدي ذراها استطالات زغابية تغطي القطع الخارجية للمستقبلات الضوئية، وتكون هذه الخلايا في النقرة أطول وأرق وتحوي جسيمات ميلانية أكثر وأكبر مما هي عليه في أي مكان آخر في الشبكية [13] [14].

يشكل الحيز الافتراضي بين الظهارة الصباغية الشبكية والشبكية الحسية ما يسمى الحيز تحت الشبكية إذ تحافظ الظهارة الصباغية الشبكية على سلامة (جفاف) الحيز تحت الشبكية عبر خلايا الظهارة الصباغية الشبكية ومعقدات الربط الوثيقة التي تتخللها (Zonula Occludens)، الحاجز الدموي الشبكي الخارجي الذي يمنع السائل خارج الخلوي الذي يرشح على نحو طبيعي من الشعريات المشيمية من دخول الحيز تحت الشبكية[13] [14].

رابعاً- غشاء بروك Bruch membrane:

وهو يفصل الظهارة الصباغية الشبكية عن الشعريات المشيموية. ويتألف من خمسة عناصر[13] [14]:

1-الصفيحة القاعدية للظهارة الشبكية الصباغية.

2-طبقة كولاجينية داخلية.

3 -شريط ثخين من ألياف مرنة.

4-طبقة كولاجينية خارجية.

5-الصفيحة القاعدية للطبقة الداخلية للشعريات المشيموية.

البحث الثاني

تطبيقات الـ OCT على اللطخة والعصب البصري

التصوير المقطعي التوافقي البصري هو وسيلة تشخيصية موضوعية غير راضة سريعة وسهلة الاستخدام و ذات قدرة على عرض مقاطع عرضية للبنى العينية بخاصة شبكية العين، وتتوافق هذه المقاطع مع البنية النسيجية في الجسم الحي بدقة عالية تصل في الأجهزة الحديثة إلى 3 ميكرون، ولذلك باتت وسيلة مهمة لكشف ومتابعة إصابات اللطخة الصفراء واتخاذ القرارات العلاجية ومعرفة مدى فاعليتها [15].

أولاً- مبدأ عمل أجهزة Time Domain-OCT وأجهزة Spectral Domain-OCT:

يُعدُّ جهاز الـ OCT وسيلة تصوير مقطعي غير غازية وغير تماسية، التي أصبحت من الوسائل المهمّة والأساسية في تشخيص ومتابعة كثيرٍ من الأمراض العينية منها: أمراض اللطخة والعصب البصري فضلاً عن أهميته في العديد من آفات الأقسام الأمامية [15].

طُوِّر جهاز الـ OCT في تسعينيات القرن الماضي واستخدم لأول مرة عام 1989م ، وقد شهد تطوراً كبيراً ومتسارعاً كوسيلِة تصوير عبر الحدقة غير غازية، تنتج صوراً مقطعيةً مستعرضةً عالية الدقِة لأنسجة الشبكية وبترابط صحيح مع التشريح النسيجي للشبكية [16] [17].

النسخة الأولى من الأجيال القديمة من أجهزة الـ OCT وهي Time Domain تسمح بدراسة مفيدة للشبكية، لها بعض المساوئ فهي تأخذ صوراً ثنائية البعد وزمن جمع البيانات طويلٌ فضلاً عن دقة صورٍ ضعيفةٍ [18].

طُوِّرت أجهزة الـ Spectral Domain-OCT ببداية القرن الحالي، وهذه الأجهزة تسمح بجمع بيانات سريع، وإجراء صور بدقة عالية تصل ل 1-5 ميكرون وتعطي صوراً ثلاثية الأبعاد للشبكية وحليمة العصب البصري[18] [19] [20] [21].

وتحوي هذه الأجهزة على قيم مرجعية تسمح بمقارنة فحص المريض مع هذه القيم للكشف عن التبدلات غير الطبيعية[18] [19] [20] [21].

لكن الأجيال الحديثة من أجهزة الـ OCT تحوي على قيم مرجعية خاصة بالبالغين وتفتقر لقيم مرجعية خاصة بالأطفال، في حين تحوي أجهزة الـ TD-OCT على قيم مرجعية للأطفال [22].

تعتمد أجهزة TD-OCT على استخدام مقياس التداخل الضوئي لتحديد زمن تأخر عودة الضوء وحجم الضوء المنعكس المنبعث من النسيج المصور، من ثمّ تسمح بتصوير طبقات الأنسجة المختلفة في العين كالشبكية مع تمييز محوري تصل 3-15 ميكرون[22] [23].

إذ يتم التداخل بين ضوء الحزمة المرجعية والضوء العائد من النسيج المصور، وهذا التداخل يشكل موجة A-scan عائدة من نقطة معينة من الشبكية، وهذه المسحات Scans تُجمَّع لتشكيل مقطع B-scan [24] [25].

الضوء العائد يُحدَّد موقعه عن طريق مرآة متحركة[24] [25].

تسمح هذه الأجهزة بإجراء 400 A-Scans/Second [24] [25].

أما أجهزة SD-OCT تجمع المعلومات لطبقات النسج المختلفة بإجراء مسح محوري واحد عن طريق معرفة طيف تواتر التداخل بين الضوء المنعكس ومرآة ثابتة [26].

وهذه التقنية تختصر وقت أكبر ومن ثمّ تسمح بجمع معلومات أكثر عن طريق مسح واحد وتعطي صور ثلاثية الأبعاد مكونة من مسحات Scans تصل ل 20000 A-Sans/Second بدقة تصل ل 200*200*1024 pixels خلال ثانيتين [26] [27].

وبسبب هذه السرعة العالية لهذه الأجهزة، فهي تتأثر بحركة العين تأثراً أقل من الأجيال القديمة ومن ثمّ تعطي صوراً بدقة عالية عند أكثر من 95% من الأطفال ذوي الأعمار أكثر من خمس سنوات من ثمّ نحل مشكلة نقص الانتباه أو التعاون عند هذه الفئة العمرية [26] [27].

وتستخدم أجهزة SD–OCT طول الموجة بدلاً من زمن تأخر الضوء لتحديد الضوء المنكس وقياس كل انعكاسات الضوء من الطبقات المختلفة للشبكية في الوقت نفسه دون الحاجة إلى تحريك المرآة المرجعية عن طريق استخدام تحليل Fourier [26] [27] [28] [29].

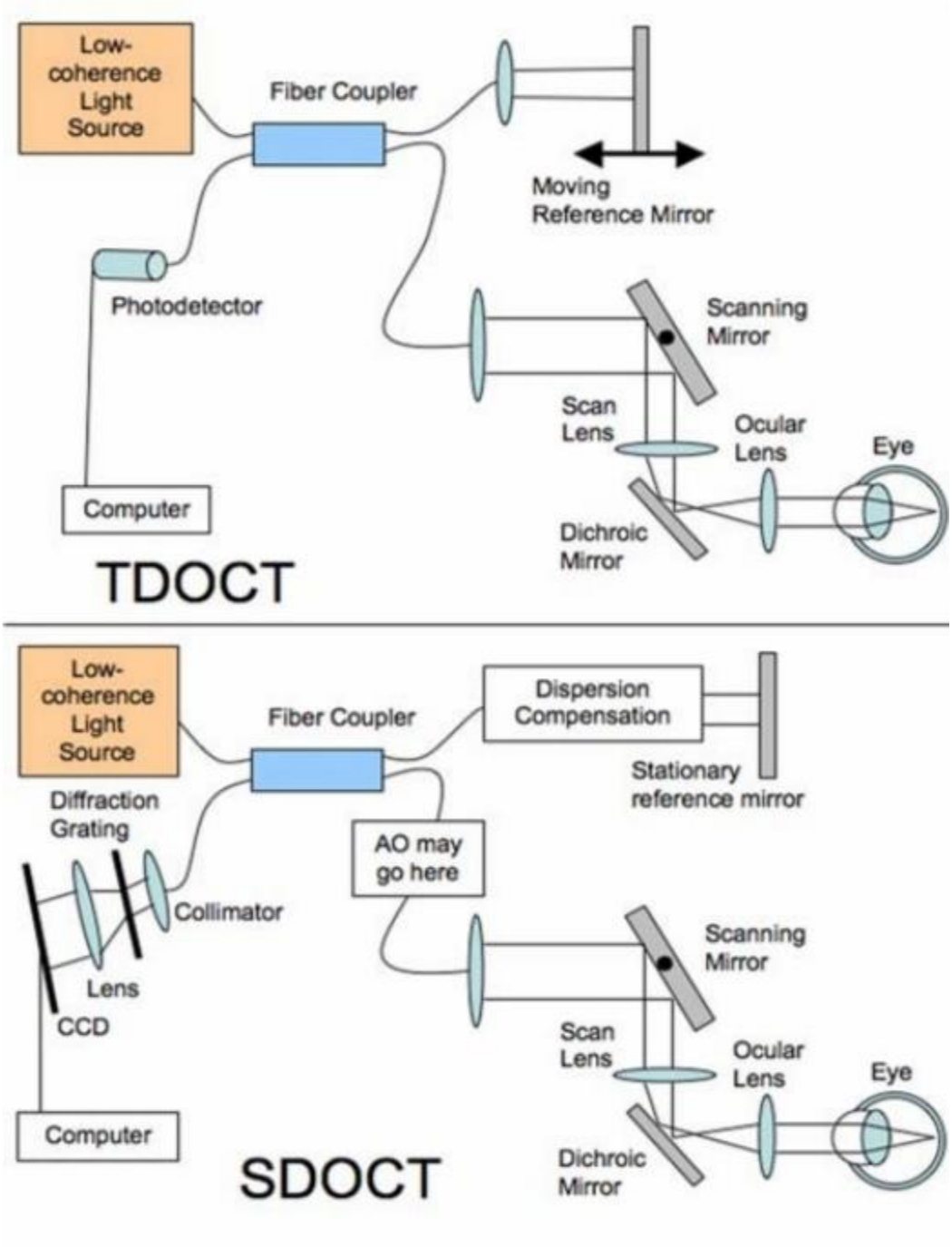
الأمواج فوق الصوتية وأجهزة TD–OCT تستخدم تقنية التصوير المقطعي عن طريق قياس زمن عودة الضوء أو الصوت المنعكس[26] [27] [28] [29].

باعتبار سرعة الضوء أكبر بكثير من سرعة الصوت فإن الـOCT يأخذ صوراً بدقة أعلى تصل 10 ميكرون في أجهزة TD–OCT و5 ميكرون في أجهزة SD–OCT مقارنةً بالأمواج فوق الصوتية إذ تصل الدقة فقط ل 150 ميكرون[26] [27] [28] [29].

فضلاً عن إلى أن أجهزة الـOCT غير مماسية في حين أجهزة الأمواج فوق الصوتية تحتاج لوسط كالماء لنقل الصوت من الجهاز إلى النسيج المصور[24] [25].

يبدأ عمل الـ OCT بإصدار ضوء ليزر عريض واسع النطاق أو ليزر ديود متوهج، حزمة هذا الليزر يتم شطرها إلى قسمين: قسم يذهب إلى المرآة المرجعية معروفة الموقع (تكون متحركة في أجهزة الجيل القديم وثابتة في الجيل الحديث) والقسم الآخر يذهب إلى الأنسجة المصورة[24] [25].

الضوء المنعكس من الأنسجة والآخر المنعكس من الحزمة المرجعية يتلاقيان لتشكيل إشارة تداخل يتم قياس سعة هذه الإشارة بواسطة حساس ضوئي للحصول على الصورة المطلوبة[24] [25].



الشكل(3): الفرق بين مبدأ عمل كل من TD-OCT الصورة في الأعلى، وSD-OCT الصورة في الأسفل.

ثانياً- تحليل صور الـ OCT:

يهدف تقييم صور التصوير المقطعي التوافقي البصري إلى التعرف على التبدلات في العكوسية النسبية للطبقات النسيجية المختلفة والتغيرات الشكلية وقياس الثخانة والحجم، وتساعد الدقة المحورية العالية لصور الـOCT في تحقيق هذه الأهداف حيث نستطيع استخلاص النتائج التالية من الصور المأخوذة من الـOCT [30].

1-التحليل النوعي[30]:

- يمكننا من معرفة التغيرات الشكلية للأنسجة وطبقاتها.
- ملاحظة وجود بنى شاذة وتحديد مكان توضعها نسبة للطبقات التشريحية.
- تمييز عكوسية الأنسجة في حال زيادتها أو نقصانها.
- تمييز المناطق ذات الأثر الحاجب.

2-التحليل الكمي[30]:

- يمكننا من قياس الثخانة وقياس الحجم.
- رسم خارطة طبوغرافية لسطح الشبكية أو حليمة العصب البصري.

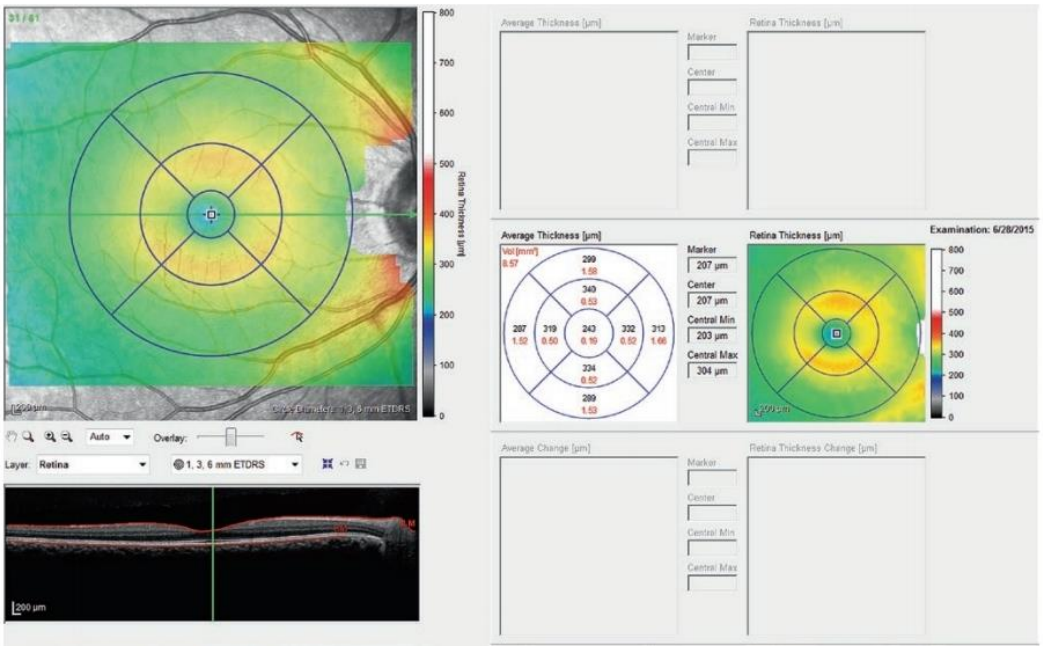
ثالثاً- خريطة اللطخة على جهاز SD-OCT:

تختلف الخصائص الطبوغرافية للطخة حسب الجهاز المستخدم لكن سنتكلم في بحثنا عن هذه الخصائص في جهاز SD-OCT Heidelberg [31].

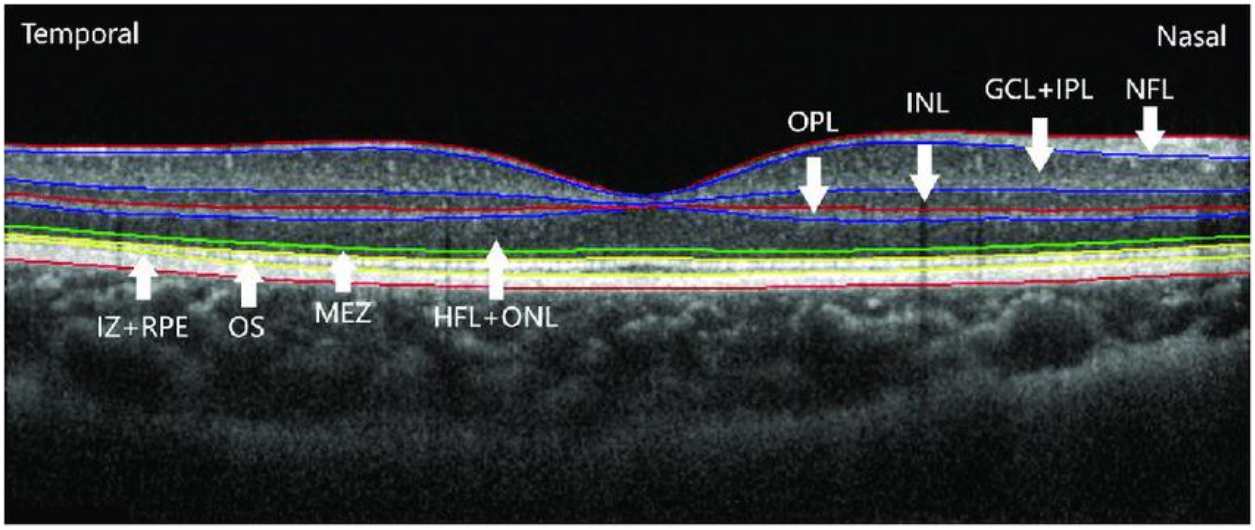
تُقسَّم خريطة اللطخة الملونة الى ثلاث دوائر حسب ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) وهي دوائر 1،3،6 ملم [31].

وكل من دائرة الـ 3 ملم و6 ملم تقسم إلى أربع أقسام: علوي وسفلي وأنفي وصدغي [31].

يكون القسم الأنفي هو الأسمك عادة، والنقرة المركزية هي الأرق [31].



الشكل(4): الشكل الطبيعي لخريطة اللطخة على جهاز SD-OCT



الشكل(5): طبقات اللطخة الطبيعية على جهاز SD-OCT.

كما ذكرنا سابقاً تختلف ثخانة اللطخة حسب الجهاز المستخدم ويعود هذا الاختلاف إلى كون كل جهاز مبرمج لتقسيم طبقات الشبكية بشكل مختلف [32] [33].

في الأجهزة الحديثة كالمستخدم في بحثنا يستخدم تحليل Fourier تُعدُّ طبقة RPE هي الحدود الخارجية للشبيكة ، بخلاف الأجيال القديمة التي تُعدُّ منطقة الوصل بين القطعة الداخلية والخارجية للمستقبلات الحسية هي الحدود الخارجية للشبكية، والمسافة بين RPE ومنطقة الوصل حوالي 34 ميكرون، لذلك تكون ثخانة الشبكية في الأجهزة الحديثة أكبر [32] [33].

يُعدُّ جهاز Heidelberg (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) حالياً من الافضل بسبب سرعته العالية في أخذ الصور وعدد المسحات scans الكبير التي يجريها في الثانية، مع تمييز محوري عالي وإمكانية تقسيم أفضل لطبقات الشبكية كل طبقة على حدى ومقارنتها مع قواعد البيانات المعيارية التي أجريت على الاشخاص الطبيعيين الخالين من المرض [32] [33].

البحث الثالث

الحقن داخل الزجاجي

أصبح الحقن داخل الزجاجي طريقة شائعة لعلاج العديد من أمراض الشبكية وازداد تواتر إجراء هذا الحقن بصورة كبيرة منذ إدخال الأدوية المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي للـ VEGF وعلى رأسها البيفاسيزوماب حتى أصبح جزءاً من الممارسة اليومية لأطباء العيون، ونظراً لأهمية هذا العلاج فلا بد من إيجاد الطريقة الأسلم لتطبيقه، وإتقان طريقة الحقن، والالتزام بالتدابير الوقائية لمنع حدوث الاختلاطات المرافقة أو التالية للحقن [34].

أولاً- اعتبارات هامة للحقن داخل الزجاجي:

إنّ الميزة الأهم لاستخدام الحقن داخل الزجاجي بوصفه طريقة لإيصال المادة الدوائية هو تحقيق تراكيز علاجية كافية من هذه المادة دون تعريض الجسم لتأثيراتها السلبية، وإنّ التواتر المرتفع لتطبيق هذا التداخل العلاجي وكذلك الاختلاطات الممكنة للحقن أدت إلى ظهور مجموعة من الخطوط العريضة الواجب اتباعها عند إجراء الحقن[34] [35].

في عام 2004 اجتمع فريق من الخبراء في مدينة نيويورك لوضع مبادئ توجيهية عامة لإجراء الحقن داخل الزجاجي ونُشِرت التوصيات التي تم الاتفاق عليها بوصفها ملحقاً لمجلة RETINA لذلك العام. تم بعدها نشر مجموعة كبيرة من المؤلفات العلمية المتعلقة بمختلف جوانب هذا التداخل؛ إلى أن قامت لجنة مؤلفة من 16 اختصاصياً في كانون الأول من العام 2014 بمراجعة التوصيات السابقة والدراسات المنشورة وخرجت بمجموعة من التوصيات والتعديلات للبروتوكول الصادر في عام 2004 [34] [35].

توصيات لم تتغير منذ العام 2004 [34] [35] [36] [37] [38]:

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

2. يجب تجنب تدليك الجفون تدليكاً كبيراً قبل الحقن أو بعده، إذ إنّ الضغط الزائد على الأجفان قد يؤدي إلى إخراج محتويات غدد ميبوميوس وتلوث السطح العيني.

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

4. لا يوصى بإجراء البزل الروتيني للبيت الأمامي، إذ إنّ هذا الإجراء لا يخلو من المخاطر ويحتفظ به لحالات محددة فقط.

توصيات العام 2004 التي تبدلت جذرياً أو أُلغيت [39] [40]:

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

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

توصيات العام 2014 [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53]:

1. حقن الصادات الحيوية حول المقلة ليس ضرورياً، إذ في عام 2004، لم يتم التوصل إلى توافق واضح في الآراء بشأن استخدام الصادات الحيوية حقناً حول المقلة. ومنذ ذلك الحين، ظهرت مجموعة كبيرة من الأدلة التي تقترح بقوة أنّ حقن الصادات الحيوية حول المقلة لا يقلل من خطر إنتان باطن العين بعد الحقن، كما برزت أدلة قوية على أنّ الإعطاء الدوري لقطرات الصادات العينية يؤدي إلى تطوير سلالات مقاومة من الجراثيم ذات فوعة عالية، ومن ثمّ، لم يوصِ الفريق بالاستخدام الروتيني للصادات الحيوية قبل أو بعد الحقن.

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

3 . يوصى باستخدام قناع الوجه الجراحي وتجنب التحدث في أثناء إجراء الحقن، إذ أظهرت العديد من الدراسات أن النسبة المرتفعة لإنتان باطن العين بعد الحقن مسؤول عنه التلوث بذراري العقديات المنقولة بالقطيرات التنفسية المحمولة في الهواء في غرفة الحقن.

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

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

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

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

ثانياً- طريقة إجراء الحقن داخل الزجاجي:

يتم إجراء الحقن في الربع العلوي أو السفلي الوحشي على بعد 3.5 ملم في العيون ذات العدسة الصنعية أو في حالة اللاعدسية وعلى بعد 4 ملم في العيون ذات العدسة الطبيعية من اللم عبر المنطقة الملساء للجسم الهدبي بواسطة إبرة قياس 27 G أو أصغر، إذ تُدخَّل باتجاه مركز العين، وتُحقن المادة بدفع المدحم بانسيابية دون إجراء سحب ثم تسحب الإبرة ويُضغط مكان فوهة الدخول بواسطة عود قطني معقم لمنع القلس[54].



الشكل(6): مكان الحقن داخل الزجاجي.

ثالثاً- مخاطر واختلاطات الحقن داخل الزجاجي:

يُعدُّ الحقن داخل الزجاجي من التداخلات السليمة مع نسبة اختلاطات قليلة، إلا أنّه من الواجب التنويه للمخاطر المرافقة لهذا التداخل وهي [55]:

- ☒ الألم
- ☒ النزف (تحت الملتحمة، نزف الزجاجي)
- ☒ الشقوق الشبكية، انفصال الشبكية (RD)
- ☒ الساد (بسبب إصابة عدسة العين الطبيعية أثناء الحقن أو عند بزل الغرفة الأمامية)
- ☒ الإنتان (التهاب باطن العين)
- ☒ فقدان الرؤية (بسبب أحد الاختلاطات السابقة)
- ☒ فقدان العين (نتيجة إنتان عين شامل شديد)
- ☒ ارتفاع الضغط داخل المقلة، مع أذية العصب البصري (الستيروئيدات)
- ☒ الحاجة إلى الجراحة (لمعالجة بعض الاختلاطات)
- ☒ السكتة الدماغية، الاحتشاء القلبي (مع الأدوية المضادة للVEGF، وهي نقطة خلافية)
- ☒ استخدام دون تصريح (Off Label) (البيفاسيزوماب ، الترياميسينولون أسيتونيد، وغيرهم)
- ☒ الحاجة إلى إجراء عدة حقن في المستقبل (يجب مناقشة ذلك مع المريض قبل بدء العلاج)

البحث الرابع

التأثيرات العينية للداء السكري

أولاً- اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy:

إنّ التغيرات الاستقلابية والمجهرية في الشبكية تُسبب أذية للخلايا الجدارية والبطانة الوعائية عن طريق: تشكيل أكياس مفرطة الخلوية في جدران الأوعية التي تكون مليئة بكريات الدم الحمراء المتلاصقة والخثرات مشكلة أمهات دم مجهرية، وهي السمة الرئيسية للمرحلة غير التكاثرية لاعتلال الشبكية السكري، بينما سيؤدي تشكيل أمهات الدم المجهرية في جدار الوعاء الشعري و زيادة عددها إلى إقفار في النسيج الشبكي، ومن ثمّ يزداد تحرر عامل النمو البطاني الوعائي VEGF، وهذا العامل سيحفز تشكل أوعية جديدة، وهي السمة الرئيسية للمرحلة التكاثرية التي قد تؤدي في نهاية المطاف إلى نزف زجاجي أو/ وانفصال الشبكية الشدي فالعمى [56].

١- مراحل اعتلال الشبكية السكري:

مرحلة عدم وجود اعتلال شبكية سكري

مرحلة اعتلال الشبكية السكري الغير منمي:

في المرحلة غير التكاثرية نجد السمات التالية [56] [57] [58] [59] [60] [61]:

- **أمهات دم مجهرية:** تتشكل من الكيسات في جدار الشعيرات الدموية ، و كلما تقدم المرض تزداد أمهات الدم في العدد ويصبح اعتلال الشبكية أشد.
- **بقع القطن والصوف:** هي عبارة عن تورم في نهايات الطبقة الضفيرية العصبية للشبكية RNFL وذلك من الأجسام الكيسية والترسبات العصبية الناتجة عن الإقفار.
- **التعرجات الوعائية:** ناجمة عن زيادة الإقفار وتكون على شكل عُرى أو سبحة ، ويمكن أن تسبق الطور التكاثري.
- **الشذوذات الوعائية المجهرية داخل الشبكية (IRMA):** عبارة عن وصلة ما بين الشُرينات الشبكية والوُريدات متجاوزة السرير الشعري، وترتبط عادة بإقفار شبكي موضّع.

مرحلة اعتلال الشبكية السكري المنمي:

التنمي الوعائي يمر بدوره من ثلاث مراحل [56] [57] [58] [59] [60] [61]:

- **اعتلال منمي خفيف ل متوسط (Mild–moderate):**

أوعية حديثة على القرص البصري(NVD) أو اوعية حديثة في اماكن أخرى (NVE)

لكنها لا تصل لمعايير اعتلال الشبكية المنمي عالي الخطورة (high Risk)

- **اعتلال الشبكية المنمي عالي الخطورة (high Risk)**

في هذه المرحلة يوجد ثلاثة معايير للتشخيص

١. اوعية دموية على القرص البصري حوالي ثلث مساحة القرص

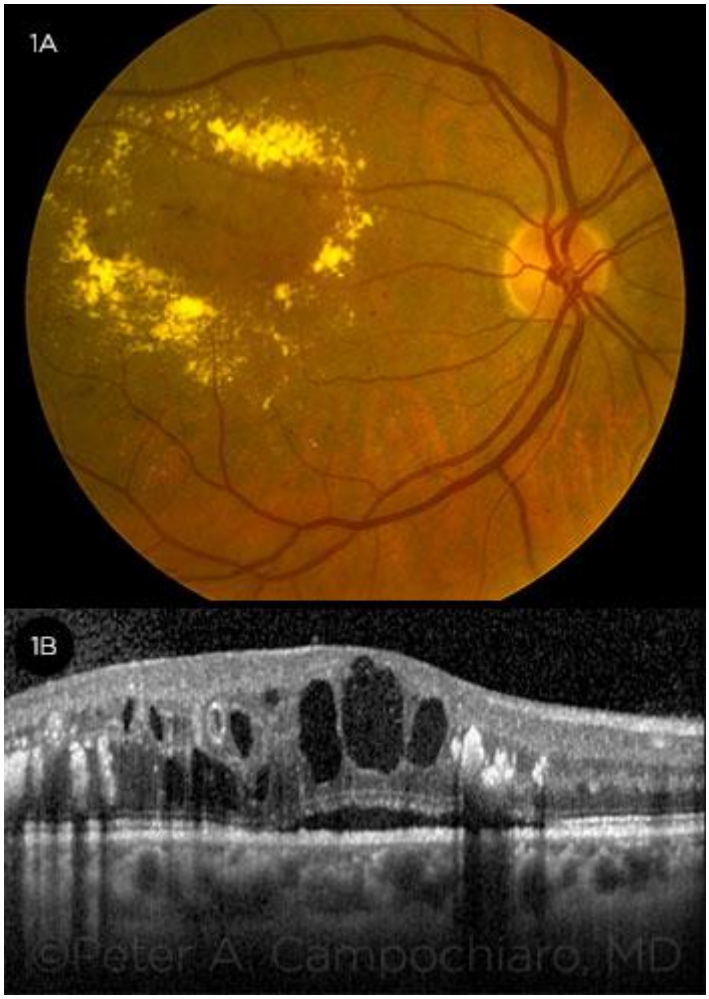
٢. أي توعي على القرص مع نزف في الزجاجي أو نزف امام الشبكية

٣. توعي في اماكن اخرى تقيس أكثر من نصف قرص بصري مع نزف زجاجي او نزف امام الشبكية

- **اعتلال الشبكية المنمي متقدم (advanced):** وهذه المرحلة مهددة للبصر بسبب الاختلاطات الخطيرة التي يسببها اعتلال الشبكية السكري والتي تحدث عند المرضى غير المعالجين بشكل مناسب او معالجين معالجة غير كافية ومن هذه الاختلاطات انفصال الشبكية الشدي في مناطق اتصال النسيج الليفي الوعائي مع الزجاجي الخلفي وتوعي القزحية ونزف الزجاجي

ثانياً–وذمة اللطخة السكرية Diabetic Macular Edema

هي عبارة عن تشكل كيسي وتسمك باللطخة، إذ إنَّ ارتفاع السكر في الدم يحرّض تسمك الغشاء القاعدي للأوعية الدموية وفقدان الخلايا الحوطية المحيطة بجدران الشرايين، ومن ثمّ أذية الحاجز الشبكي الدموي الداخلي وزيادة النفوذية الوعائية، التي بدورها تؤدي إلى تراكم السوائل في أنسجة اللطخة وتوذمها، هذه العملية تحكمها العديد من العوامل والآليات المعقدة الوعائية والالتهابية والكيميائية الحيوية[56] [57] [58] [59] [60] [61].



الشكل(7): وذمة اللطخة السكرية.

1- العوامل المرضية التي تساهم بحدوث وذمة اللطخة السكرية:

قد تنجم وذمة اللطخة عن عامل واحد أو أكثر في الوقت نفسه، ومن المهم أن نعلم أنّ الآلية الإمراضية قد تتغير من شخص إلى آخر[56] [57] [58] [59] [60] [61]:

إنّ أفضل طريقة لمعرفة العوامل المرضية في الممارسة السريرية تكون بفهم الآليات المتعددة، حيث أن وذمة اللطخة السكرية قد تنجم عن عوامل وعائية وغير وعائية (شذوذ الارتباط ما بين اللطخة والزجاجي) وأحياناً تكون مختلطة، إذ إنّ العامل الوعائي يقسم بدوره إلى إقفاري أو غير إقفاري، وغير الإقفاري قد يكون مزمن أو غير مزمن [56] [57] [58] [59] [60] [61]:

✓ العامل الوعائي غير الإقفاري:

الطور الحاد [56] [57] [58] [59] [60] [61]:

عندما تبدأ وذمة اللطخة السكرية بالتشكل فإنّ الآلية الرئيسية الكامنة وراءها هي خلل وظيفة الأوعية، والالتهاب الحاد بدوره يسبب نقص أكسجة، وتتم السيطرة على ذلك عن طريق زيادة تحرر عامل النمو البطاني الوعائي VEGF والسيتوكينات الالتهابية مثل: IL-1b, IL-6, IL-8, MCP-1.

ومن ثمّ يمكن أن يؤدي عامل النمو البطاني الوعائي VEGF أثراً رئيسياً في الإمراضية، وإنّ استهدافه بالعوامل المضادة له قد يسبب تراجع الوذمة.

يمكن استهداف عامل النمو البطاني الوعائي VEGF بحصار مستقبلاته وذلك باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة مثل : Ranibizumab أو Bevacizumab والتي تثبط VEGF-A، أو من خلال تقييد VEGF باستخدام بروتينات ارتباطية مثل: Aflibercept التي تثبط VEGF-A , VEGF-B, PIGF.

الطور المزمن [56] [57] [58] [59] [60] [61]:

عندما تبقى وذمة اللطخة السكرية لمدة طويلة فإنّ السوائل ترتشح وتنتشر بصورة أكبر، ما يسبب خسارة في المستقبلات الضوئية.

يتم التحكم في العملية الالتهابية في الطور المزمن من قبل عدة وسائط مثل: MCP-1, TNF-a , IP-10 , IL-8 , IL-6 , IL-1b إذ إنّ عامل النمو البطاني الوعائي VEGF قد لا يكون له دور ملحوظ في الطور المزمن، و هذا ما يفسر الاستجابة الضعيفة لحقن العوامل المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي Anti-VEGF في حال وذمة اللطخة السكرية المزمنة.

إنّ العملية الالتهابية المزمنة لا تزول من تلقاء نفسها ما يؤدي إلى توتر الأنسجة وتضررها مع زيادة تراكم الخلايا الدبقية تحت الشبكية، الذي سيتسبب في ارتشاح المزيد من السوائل الناجمة عن تراكم الكريات البيض والنواتج السامة للخلايا.

✓ **العامل الوعائي الإقفاري**[56] [57] [58] [59] [60] [61]:

اعتلال اللطخة السكري الإقفاري لا ينجم عن زيادة ارتشاح السوائل من الأوعية الدموية، بل ينجم عن انسداد الأوعية المجهرية وتوسعها، وفقدان الأوعية الشعرية مع وجود وذمة مجاورة.

سريرياً يتظاهر اعتلال اللطخة السكري الإقفاري بغياب ملامح الشبكية، ويشخص باستخدام تصوير الشبكية الظليل بالفلورسين، الذي يظهر كتوسع في منطقة الحفيرة عديمة الأوعية FAZ، أو تكون حدود منطقة الحفيرة عديمة الأوعية FAZ غير منتظمة.

وفي حالات الإقفار الشديد يكون الإنذار سيئاً بالنسبة للرؤية، ولسوء الحظ لا يتوفر أي علاج مفيد.

✓ **العامل غير الوعائي**[56] [57] [58] [59] [60] [61]**:**

ليست سماكات اللطخة جميعها عند مرضى السكري من منشأ وعائي، فقد تكون من منشأ غير وعائي وبالتالي تسبب فقدان في الرؤية، والعامل الغير وعائي الأكثر شيوعاً هو: شذوذ الاتصال ما بين اللطخة والزجاجي، ما يؤدي إلى شد اللطخة.

شد اللطخة يكون إمّا: أمامي خلفي بسبب تخلخل اللب الزجاجي أو شد مماسي، الذي يتميز بوجود إما غشاء فوق الشبكية، أو بشد زجاجي بسبب تكاثر الخلايا الدبقية

هذه الشذوذات بين اللطخة والزجاجي تحكمها عدة آليات مثل: الآلية التصالبية لكولاجين الزجاجي غير الإنزيمي المتماشية مع الخلايا الدبقية، وارتشاح الخلايا الالتهابية، وترسب البروتين الليفي الحامضي الدبقي والكيراتين الخلوي.

2- استخدام مضاد عامل النمو البطاني الوعائي في علاج وذمة اللطخة السكرية:

في الماضي أوصت ETDRS باستخدام التخثير الضوئي بالليزر بوصفه علاجاً رئيسياً لاعتلال الشبكية السكري التكاثري (PDR) ووذمة اللطخة السكرية (DME)، ولكن بعد عام 2005 احتل مضاد عامل النمو البطاني الوعائي Anti-VEGF المرتبة الأولى في علاج وذمة اللطخة السكرية المركزية بعد أن أُثبت أمانه وفعاليته [62].

المركبات المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي Anti-VEGF تطورت عبر السنوات الـ 10 الماضية بدءاً من مركب (Macugen + Lomb) Pegaptanib الذي يثبط عامل النمو البطاني الوعائي VEGF عبر روابط خاصة بالبروتين VEGF 165 Isoform، والمركبين Ranibizumab (Lucentis Genentech Novartis) و(Avastin Genentech Roche) Bevacizumab يثبطان VEGF-A Isoforms [62].

ولقد تغير تركيب وإنذار مضادات عامل النمو البطاني الوعائي Anti-VEGF، ما أدى أثراً مهماً في منع العمى، وتحسين الرؤيا ونوعية الحياة خصوصاً عند المرضى العاملين والمصابين بالداء السكري [62].

☒ Bevacizumab [63] [64]:

إنّ البيفاسيزوماب (الأفاستين) هو ضد وحيد النسيلة مؤنسن (Humanized monoclonal antibody) يربط جميع الـ isoforms لعوامل النمو الوعائي الـ VEGF ويتداخل مع المستقبلات التي يربطها مسببا بذلك تثبيطها.

الأفاستين موافق عليه من قبل إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية بوصفه علاجاً للسرطان القولوني المستقيمي، إذ يثبط الأفاستين الورم بتثبيطه لنمو الأوعية الحديثة، لكنه حاليا يستخدم استحداماً واسعاً من قبل أطباء العينية، وذلك لأن حقنه ضمن الزجاجي أظهر فعالية عند المرضى الذين يعانون من أوعية مستحدثة ضمن المقلة، وعند مرضى وذمة اللطخة.

يفضل استخدامه في الممارسة العملية لعلاج وذمة اللطخة السكرية المركزية مع حدة رؤيا مصححة جيدة عند الفحص لأول مرة، خصوصاً عندما تكون سماكة اللطخة المركزية أقل من 400 ميكرون.

سجّلت بعض الآثار الجانبية التالية لاستخدام الأفاستين جهازياً ومنها نذكر: ارتفاع التوتر الشرياني، تأخّر التئام الجروح، انثقاب الأمعاء، زيادة الحوادث التخثرية الوعائية، زيادة النزوف لدى مرضى سرطان الرئة.

على الرغم من أنّ النتائج الأولية مبشرة، فإنّ الأفاستين دواء غير مرخص للاستخدام العيني حتى الآن في العديد من البلدان، وبالتالي فمن الضروري دراسة وتقييم سلامته على الأنسجة العينية.

أجريت العديد من الدراسات (In Vitro) التي أظهرت أنّ الأفاستين بالتراكيز المستخدمة لعلاج أمراض الشبكية، لم تكن له تأثيرات سامة على خلايا الابتليوم الصباغي أو الخلايا العقدية.

كما أجريت العديد من الدراسات الكهرفيزيولوجية (In Vivo) التي لم تظهر وجود سميّة للأفاستين على الخلايا الشبكية.

تبين بعد حقن الأفاستين ضمن الزجاجي عند الأرانب، وجوده في الخلط المائي في العين التي خضعت للحقن، كما وجد في المصل وفي العين التي لم تخضع للحقن إنّما بكميات قليلة جدا. واستمر الأفاستين بالتواجد في الخلط المائي للعين المحقونة لمدة شهر.

كما اكتشف وجود العامل المنمي البطاني الوعائي الـ (VEGF) ومستقبلاته في بطانة القرنية. وكشفت دراسة حديثة أجريت على البشر، انخفاض نسبة الـ (VEGF) في الخلط المائي بعد حقن الأفاستين ضمن الزجاجي، ما يشير إلى إمكانية نفاذ الأفاستين إلى البيت الأمامي.

هذه النتائج أثارت المخاوف من إمكانية وجود سمية للأفاستين على بطانة القرنية.

☒ Ranibizumab [65] [66]:

هو ضد وحيد النسيلة (Fab Fragment)، يعيق عملية تشكل الأوعية عن طريق تثبيط عامل النمو البطاني الوعائي VEGF–A.

وقد وافقت الـ FDA على استخدامه حقناً داخل الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية، واعتلال اللطخة الشيخي الرطب، ووذمة اللطخة التالية لانسداد الوريد الشبكي المركزي.

كما أثبتت العديد من الدراسات أمانه وفعاليته في علاج وذمة اللطخة السكرية DME على المدى الطويل.

إذ يستخدم الـ Ranibizumab في الحياة العملية لعلاج وذمة اللطخة السكرية في الحالات التي تكون فيها الرؤيا المصححة جيدة.

و إنَّ حقن الـ Ranibizumab بجرعة 0.3 mg هو الخيار العلاجي الأفضل للمرضى الذين لديهم تاريخ مرضي بالحوادث الدماغية الوعائية أو القلبية الوعائية، ويكون غير موصى به للمرضى الذين لديهم تاريخ مرضي بحوادث دماغية وعائية أو قلبية وعائية في الأشهر الأربعة الأخيرة.

☒ Aflibercept[67] [68]:

هو بروتينات رابطة تقيد ارتباط عامل النمو البطاني الوعائي إلى مستقبلاته VEGF Trap، الذي بدوره يثبط عامل النمو البطاني الوعائي VEGF-A , VEGF-B, PIGF وحاز على موافقة الـ FDA لاستخدامه حقناً ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية المركزية، واعتلال اللطخة الشيخي الرطب ووذمة اللطخة التالية لانسداد الوريد الشبكي المركزي.

كما أنّ العديد من الدراسات أثبتت أمانه وفعاليته في علاج وذمة اللطخة السكرية DME.

يستخدم Aflibercept في حالات وذمة اللطخة السكرية المركزية مع حدة رؤيا مصححة سيئة عند فحص المريض لأول مرة 20/50 أو أقل.

كما ينصح بتحويل العلاج إلى Aflibercept في حال عولج المريض بعدة حُقن من Ranibizumab أو Bevacizumab مع استجابة سيئة على الرؤية، وعلى البنية التشريحية للطخة. مع الأخذ بالحسبان أنّ استبدال العلاج ب Aflibercept يمكن أن يُحسن بنية اللطخة مع فائدة أقل على الرؤية بسبب الأذية الوظيفية الدائمة المسبّبة بوذمة اللطخة السكرية DME.

يمكن استخدام مضاد عامل النمو البطاني الوعائي Anti-VEGF حقناً ضمن الزجاجي في علاج اعتلال الشبكية السكري التكاثري ووذمة اللطخة السكرية، وأيضاً يستخدم في حال وجود نزف زجاجي يعيق الرؤية عند استخدام الليزر، ويستخدم قبل ثلاثة أيام من عملية قطع الزجاجي عبر الحافة الملساء

من أجل اعتلال الشبكية السكري التكاثري حيث يقلل من النزف بالعمل الجراحي ويحسن من نتائج الجراحة.

3- استخدام التريامسينولون أسيتونيد داخل الزجاجي (IVTA) في علاج اعتلال الشبكية السكري ووذمة اللطخة السكرية:

أصبح حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الزجاجي (IVTA) شائعاً بصورة كبيرة لعلاج مجموعة واسعة من أمراض الشبكية. يجب موازنة مخاطر حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الزجاجي (IVTA) مثل ارتفاع الضغط داخل المقلة وحدوث الساد أو إنتان باطن العين، مقابل الفوائد المحتملة.

بعض استخدامات التريامسينولون أسيتونيد حقنا داخل الزجاجي (IVTA):

١. وذمة اللطخة الكيسية التالية لجراحة الساد "متلازمة Irvine-Gass" التي لا تستجيب للعلاج التقليدي.

٢. وذمة اللطخة السكرية (DME) المنتشرة ذات الأهمية السريرية.

٣. الوذمة اللطخة المرتبطة بانسداد فرع الوريد الشبكي (BRVO) الذي يفشل في الاستجابة للعلاج بالليزر (أو عندما لا يكون الليزر هو العلاج المناسب).

٤. انسداد الوريد الشبكي المركزي غير الإقفاري المترافق بتدني في حدة البصر مع أو بدون وذمة اللطخة.

٥. بعض حالات التنكس البقعي الرطب المرتبط بالعمر وغالباً بالمشاركة مع العلاج الضوئي الديناميكي مع الفيرتيبورفين Verteporfin (Visudyne).

تعود فعالية التريامسينولون أسيتونيد (TA) إلى آليات عدة منها: إنقاص نفوذية الموصلات المحكمة للأوعية الدموية وتقليل تأثيرات العامل المنمي لبطانة الأوعية الدموية.

إنّ إجراء أي حقن داخل الزجاجي ينطوي على مخاطر فقدان البصر بسبب الإنتان أو انفصال الشبكية (RD) أو حدوث نزف، وإنّ أهم مخاطر حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الزجاجي (IVTA) هي كما يلي:

ارتفاع الIOP:

أحد الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لحقن التريامسينولون داخل الزجاجي (IVTA) هو ارتفاع ضغط العين الناجم عن الستيروئيد، يبدأ ارتفاع ضغط العين بعد حوالي أسبوع من الحقن، وتعود القياسات إلى قيم قبل الحقن بعد حوالي 9 أشهر، هذه الأرقام صالحة لجرعة حوالي 20 ملغ من TA بينما أظهر المرضى الذين تلقوا حقنة ثانية من 20–25 ملغ من TA تأثراً للضغط داخل العين مشابهاً لما بعد الحقنة الأولى، قد تشير الدراسات التي تستخدم جرعات مختلفة من TA للحقن داخل الجسم الزجاجي إلى أنه كلما زادت الجرعة، زادت مدة ارتفاع ضغط العين الناجم عن الستيروئيد[69].

يمكن معالجة ارتفاع ضغط العين الناجم عن التريامسينولون (TA) عن طريق الأدوية المضادة للزرق في معظم العيون باستثناء حالات نادرة قد تحتاج لعلاج جراحي لخفض ضغط العين. بشكل غير متوقع، لم يتغير الارتفاع في ضغط العين التالي للحقن بصورة كبيرة بين المرضى الذين لديهم تشخيص زرق مزمن مفتوح الزاوية سابق للحقن والمرضى الذين ليس لديهم قصة زرق سابقة، ما زال سبب هذا الاكتشاف غير المتوقع غير واضح حتى الآن[69].

الساد:

أحد أكثر الآثار الجانبية شيوعًا لحقن التريامسينولون داخل الزجاجي (IVTA) إذ يؤدي الحقن بجرعات عالية من التريامسينولون أسيتونيد TA عند المسنين من المرضى الذين يعانون من اعتلال اللطخة الشيخي AMD نتحي، أو وذمة اللطخة السكرية DME المنتشرة أو انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO، إلى تطور ساد مهم سريريًا مع الحاجة إلى إجراء جراحة الساد في نهاية المطاف في حوالي 15–20٪ من العيون في غضون حوالي سنة واحدة بعد الحقن داخل الجسم الزجاجي [70].

من غير المرجح أن يتطور الساد المرتبط بالستيرويد في العيون التي لا تعاني من ارتفاع في ضغط العين بعد حقن التريامسينولون داخل الزجاجي (IVTA)، لكن العيون التي تعاني من ارتفاع في ضغط العين بعد حقن التريامسينولون داخل الزجاجي (IVTA) لديها أيضًا خطر عال جدًا لتطوير ساد تحت محفظي خلفي بسرعة. هذا الارتباط القوي يشير إلى آلية متشابهة مسؤولة عن تطور الساد تحت المحفظي الخلفي الناجم عن الستيرويد وعن ارتفاع ضغط العين [70].

قد يحدث الساد من التلامس المباشر لإبرة الحقن مع عدسة العين في أثناء الحقن داخل الزجاجي أو بسبب ملامسة إبرة البزل في أثناء بزل الغرفة الأمامية الذي يتم إجراؤه عند الارتفاع الحاد للضغط داخل المقلة [70].

التهاب باطن المقلة:

إنّ تواتر التهاب باطن المقلة الإنتاني التالي للحقن كما ورد في الدراسات الحديثة تبلغ نسبته 992/8 (0.87٪)، قد يعتمد خطر الإصابة بالتهاب باطن المقلة الإنتاني جزئيًا على مكان الحقنة نفسها. تشير الدراسات إلى أنّه إذا أُجرِي الحقن في ظل ظروف عقيمة ، فقد يكون خطر الإصابة بالعدوى أقل مما لو تم إجراء الحقن باستخدام المصباح الشقي دون اتخاذ الاحتياطات اللازمة[71] [72] [73].

من الناحية النسيجية، تظهر العيون المصابة بالتهاب باطن المقلة الإنتاني دمارًا ملحوظًا لكرة العين بأسرها. يمكن أن يكون الاكتشاف الأكثر إثارة للدهشة هو أن بعض المناطق تظهر ارتشاحا هائلاً بالخلايا المحببة، بينما يمكن أن تكون مناطق أخرى خالية تمامًا تقريبًا من الخلايا الالتهابية. بين المنطقتين يوجد خط فاصل حاد [71] [72] [73].

فيما يتعلق بالاستخدام المتعدد للزجاجات المحتوية على TA، أظهرت دراسة أنه حتى بعد 24 ساعة من التعرض لمادة حافظة من كحول البنزيل، أظهرت 4 من 5 عضويات نموًا معتدلاً في الزجاجة لذلك لا ينصح باستخدام الحاويات متعددة الجرعات من ترياسينولون للحقن داخل الجسم الزجاجي [71] [72] [73].

يمكن أن تسبب بلورات TA سوية قيحية كاذبة إذا هاجرت من تجويف الزجاجي إلى الغرفة الأمامية . المشكلة التشخيصية هي التمييز بين سوية قيحية غير مؤلمة ناجمة عن التهاب باطن المقلة الإنتاني التالي للحقن وبين سوية قيحية كاذبة بسبب بلورات TA. عادةً ما يكشف عن البنية البلورية لـ TA باستخدام الفحص المجهري الحيوي للمصباح الشقي مع تكبير عال. تختفي بلورات TA في الغرفة

الأمامية تلقائيًا وقد لا تحتاج إلى إزالة. قد يؤدي تركيز بلورات التريامسينولون أسيتونيد (TA) وإزالة المادة الطافية "الترقيد" إلى تقليل خطر حدوث استجابة التهابية [71] [72] [73].

تأثيرات سامة:

لم تتم الموافقة على استخدام كينالوج (التريامسينولون أسيتونيد) داخل العين من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. المادة الحافظة في Kenalog-40 هي 0.99٪ كحول بنزيل، الذي قد يكون سامًا لشبكية العين والعدسة [73] [74] [75].

ذكرت الدراسات الحديثة التي أجراها Yeung وآخرون تأثيراً محتملاً ساماً للخلايا لـ TA. وجد المؤلفون أن TA تسبب في انخفاض كبير في أعداد الخلايا في التراكيز جميعها عندما تعرضت لها خلايا الظهارة الصباغية للشبكية لأكثر من يوم واحد. بالمقارنة مع الديكساميثازون والهيدروكورتيزون، أظهر TA سمية نسبية أعلى [73] [74] [75].

مما سبق نجد أن حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الزجاجي يرافقه الكثير من التأثيرات الجانبية التي تحد من استخدامه في كثير من الحالات، وتجعله استخدامه داخل الزجاجي يقتصر على حالات خاصة مزمنة ومعندة من وذمات اللطخة السكرية، وهذا ما دفع الباحثين لدراسة استخدام بدائل عن التريامسينولون أسيتونيد للحقن داخل الزجاجي تملك نفس فعاليته وتمتاز عنه بقلة تأثيراتها الجانبية.

الفصل الثّالث

منهجيّة البحث، وإجراءاته

أولاً–السّؤال البحثيّ:

هل هناك فعالية لحقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

ثانياً–الفرضيّة البحثيّة:

فرضيّة العدم: لا توجد فعالية لحقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

الفرضيّة البديلة: توجد فعالية لحقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني.

ثالثاً–مكان الدّراسة:

قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعيّ بجامعة دمشق.

رابعاً–حجم العيّنة:

15 عيناً ل 15 مريضاً من مرضى وذمة اللطخة السكرية المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي.

خامساً–مجموعة الدّراسة:

مرضى وذمة اللطخة السكرية المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدّة الزمنيّة بين أيلول 2020 وكانون الثاني 2023.

سادساً–معايير التّضمين:

- مريض لديه داء سكري من النمط الثاني غير منمي.
- وجود وذمة لطخة سكرية مؤكدة على جهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي، وإذا كانت ثنائية الجانب، تحقن إحدى العينين.
- لا يوجد شد على اللطخة من الزجاجي الخلفي أو من غشاء فوق الشبكية.
- المريض ليس لديه زرق أو ارتفاع توتر داخل المقلة.
- لا يوجد ما يعيق فحص قعر العين أو تصويره.
- عدم إجراء ليزر شبكي سابقا.
- وجود حقن Bevacizumab بشرط التأكد من غياب استمرار تأثيره على سماكة اللطخة عبر مراقبته بواسطة التصوير البصري المقطعي التوافقي بإجراء مقارنة لتصويرين بفارق شهر، أو وجود حقن تريامسينولون سابق شرط مضي ستة أشهر .
- لا يوجد التهاب عنبة.
- لا توجد أية أمراض أخرى قد تسبب وذمة لطخة.
- لا توجد أي سوابق لعمل جراحي على الشبكية.
- استحلاب الساد منذ ستة أشهر على الأقل.
- لا يوجد حمل.

سابعاً–تصميم الدّراسة:

تجريبية تداخلية غير معشاة.

ثامناً-خطة البحث:

- ✓ إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم.
- ✓ إجراء استجواب سريري للمرضى المشمولين بالدراسة يشتمل أسئلة عن:
  - ❖ عمر المريض.
  - ❖ زمن تشخيص الداء السكري (للمرضى السكريين).
  - ❖ العلاج المستخدم للداء السكري.
  - ❖ القصة العينية المفصلة الدوائية و الجراحية.
  - ❖ القصة المرضية الجهازية.
- ✓ تقييم حدة البصر المصححة لكافة المرضى على جهاز الإسقاط (نموذج E).
- ✓ فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي.
- ✓ قياس التوتر داخل المقلة بطريقة غير تماسية عبر مقياس ضغط العين الهوائي.
- ✓ تطبيق موسع حدقي Tropicamide 0.5% ثم فحص قعر العين غير المباشر باستخدام عدسة VOLK® 78 Dioptre.
- ✓ التأكد من استيفاء المرضى لمعايير القبول.
- ✓ إجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي، قياس سماكة طبقات الشبكية في منطقة اللطخة وحجمها.
- ✓ طلب تحاليل مخبرية للخضاب السكري.
- ✓ تصنيف المرضى حسب درجة اعتلال الشبكية السكري وفقاً لتصنيف دراسة (ETDRS) لانتقاء المرضى الذين يعانون من اعتلال شبكية سكري غير منمي المترافق مع وذمة لطخة.

✓ **تحضير الديكلوفيناك للحقن ضمن الزجاجي:**

سيُستخدم

(Voltaren;Novarts Pharma AG., Basle, Switzerland 75 mg/3ml)

سيُحضّر كالتالي:

- ❖ سيُسحب 1 مل من أمبولة الديكلوفيناك إلى محقن 5 مل .
- ❖ تمديده بواسطة ماء للحقن (4 مل) حتى يصبح الحجم الكلي (5 مل).
- ❖ ومن ثمّ يصبح لدينا محلول كل 1 مل منه يحوي 5 ملغ ديكلوفيناك.
- ❖ يسحب 0.1 مل من هذا المحلول لمحقن أنسولين للحقن في الزجاجي.
- ❖ استخدام رأس إبرة قياس 30 غيج للحقن في الزجاجي .

✓ **إجراء حقن الديكلوفيناك (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي في غرفة العمليات ضمن شروط العقامة كالتالي:**

- ❖ تعقيم اليدين وارتداء اللباس الجراحي النظامي (معطف وكفوف معقمة).
- ❖ وضع قطرة مخدر موضعي وتحضير الديكلوفيناك.
- ❖ تعقيم العين وما حولها بالبوفيدون.
- ❖ إحاطة العين بقماش معقم .
- ❖ فتح العين بفاتح أجفان معقم.
- ❖ حقن الديكلوفيناك المعد على بعد (4 ملم) من اللم في الأعين التي فيها البلورة الطبيعية وعلى بعد(3.5 ملم) في الأعين المستخرج منها الساد .
- ❖ سحب رأس الإبرة (30غيج) من العين والضغط مباشرة مكان الحقن بإسفنجة معقمة لمدة 20 ثانية.
- ❖ إجراء تمسيد للعين لخفض ضغطها.

- ❖ وصف قطرة صاد حيوي Levofloxacin أربع مرات يوميا لمدة أسبوع بعد الحقن.
- ❖ متابعة المريض بعد مضي يومين وعشرة أيام من الحقن.

- ✓ **تكرار حقن الديكلوفيناك (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي بمعدل مرة كل شهر لمدة ثلاث أشهر، وإيقاف الحقن قبل هذه المدة في حال تراجع الوذمة نهائياً.**
- ✓ **قبل تكرار حقن الديكلوفيناك في كل شهر سيتم فحص حدة الإبصار المصححة، قياس التوتر داخل المقلة، وإجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي لقياس سماكة اللطخة المركزية.**

تاسعاً–خطوات العمل:

- ✓ ستُدوّن البيانات جميعها وتُعالج و تُصنّف في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات بالاختبارات الإحصائية المناسبة .
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستتم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

الفصل الرّابع

نتائج البحث، ومناقشته

البحث الأوّل

عرض نتائج البحث

أولاً–وصف عينة الدراسة:

تم اختيار عينة الدراسة عشوائياً، بما يتناسب مع معايير الاشتمال والاستبعاد من المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية والمراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق، في زمن إجراء هذا البحث الذي امتد من أيلول 2020 وكانون الثاني 2023.

1- حجم العينة:

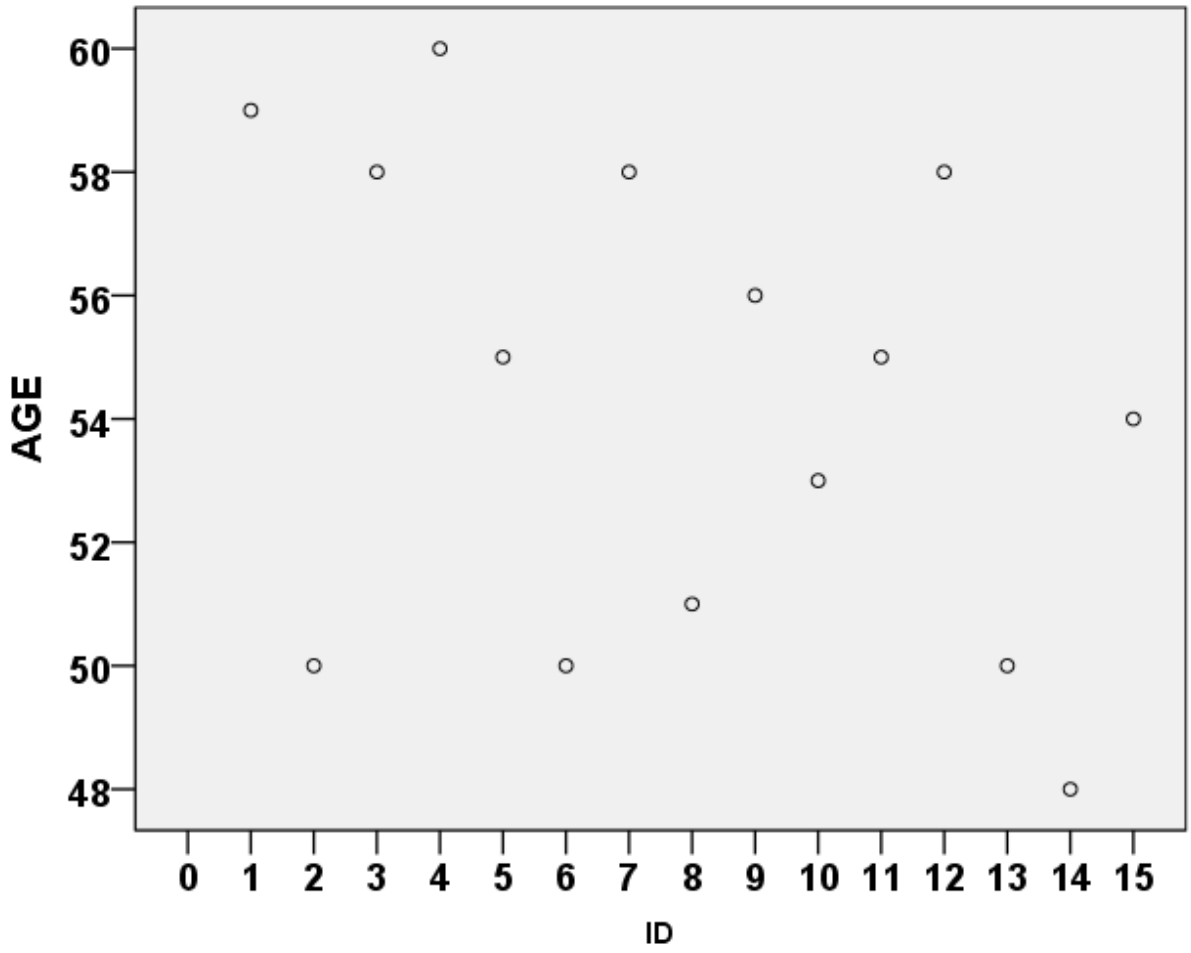
تضمّنت عينة الدّراسة 15 عيناً ل 15 مريضاً من مرضى وذمة اللطخة السكرية المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي.

2- عينة الدراسة من حيث الجنس:

بلغ عدد الذكور في عينة الدراسة 10 مرضى بنسبة مئوية 66.66%، فيما بلغ عدد الإناث في عينة الدراسة 5 بنسبة مئوية 33.33%.

3- عيّنة الدّراسة من حيث العمر:

بلغ المتوسط الحسابي لأعمار المرضى المشاركين في الدراسة 54.33 سنة، بانحراف معياري يبلغ 3.84 سنة.



الشكل(8): عينة الدراسة من حيث أعمار المرضى المشاركين فيها.

4- عيّنة الدراسة من حيث شدة اعتلال الشبكية السكري غير المنمي:

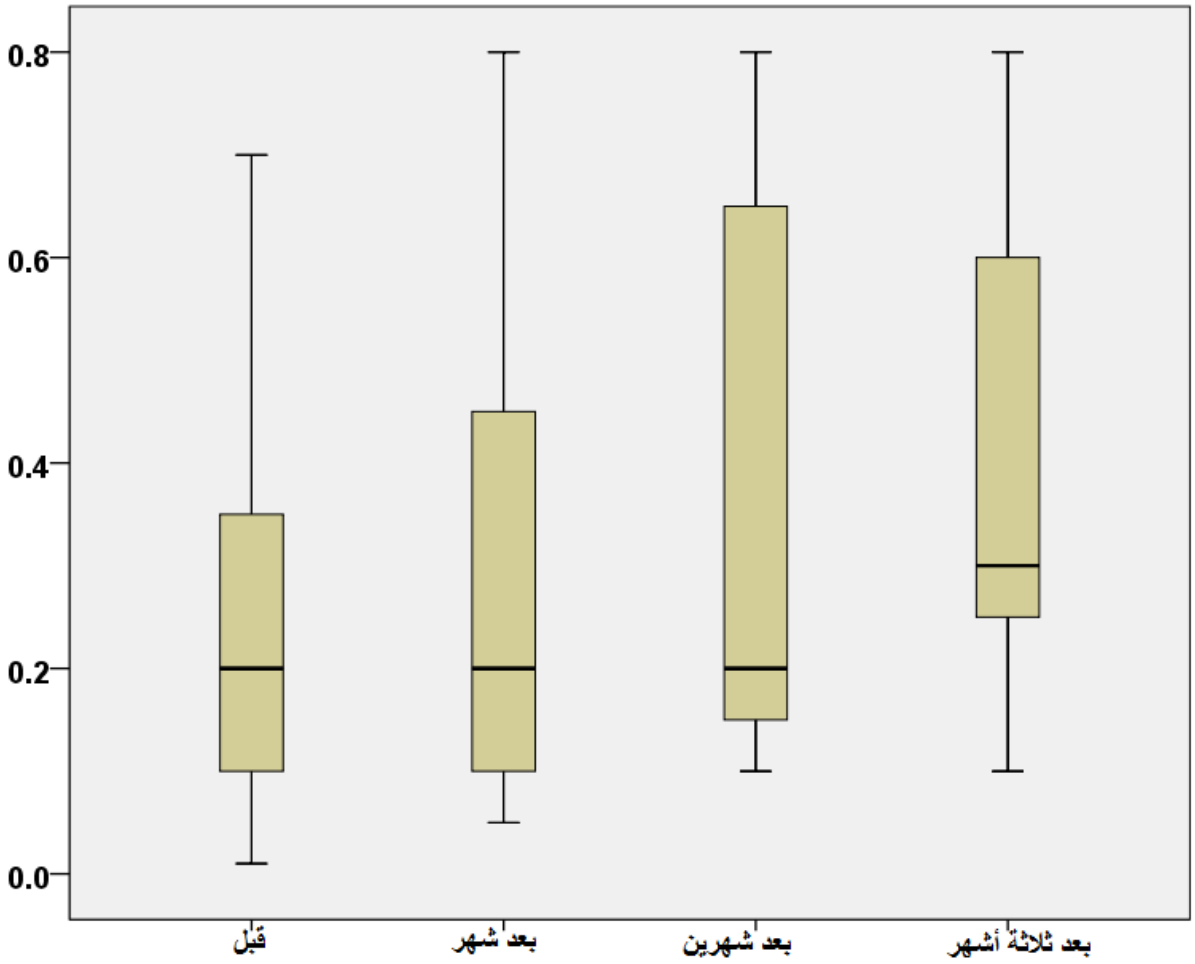
توزعت عيّنة الدراسة من حيث شدة اعتلال الشبكية السكري غير المنمي وفق ما يوضحه الجدول التالي:

الجدول(2): عيّنة الدراسة من حيث شدة اعتلال الشبكية السكري غير المنمي.

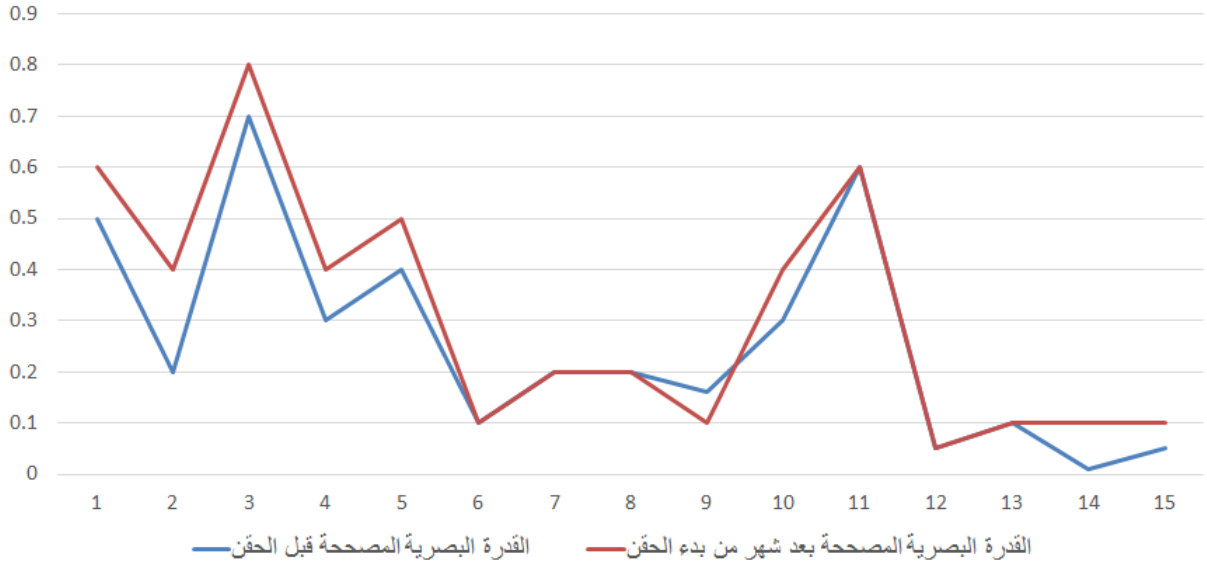
	خفيف	متوسط	شديد
عدد العيون	4	4	7
النسبة المئوية	%26.66	%26.66	%46.66

ثانياً- مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده:

بلغ المتوسط الحسابي للقدرة البصرية المصححة قبل الحقن 0.26 بانحراف معياري 0.21، بينما بلغ المتوسط الحسابي للقدرة البصرية المصححة بعد شهر من بدء الحقن 0.31 بانحراف معياري 0.24 وبلغ المتوسط الحسابي للقدرة البصرية المصححة بعد شهرين من بدء الحقن 0.37 بانحراف معياري 0.27، وبلغ المتوسط الحسابي للقدرة البصرية المصححة بعد ثلاثة اشهر من بدء الحقن 0.43 بانحراف معياري 0.22.

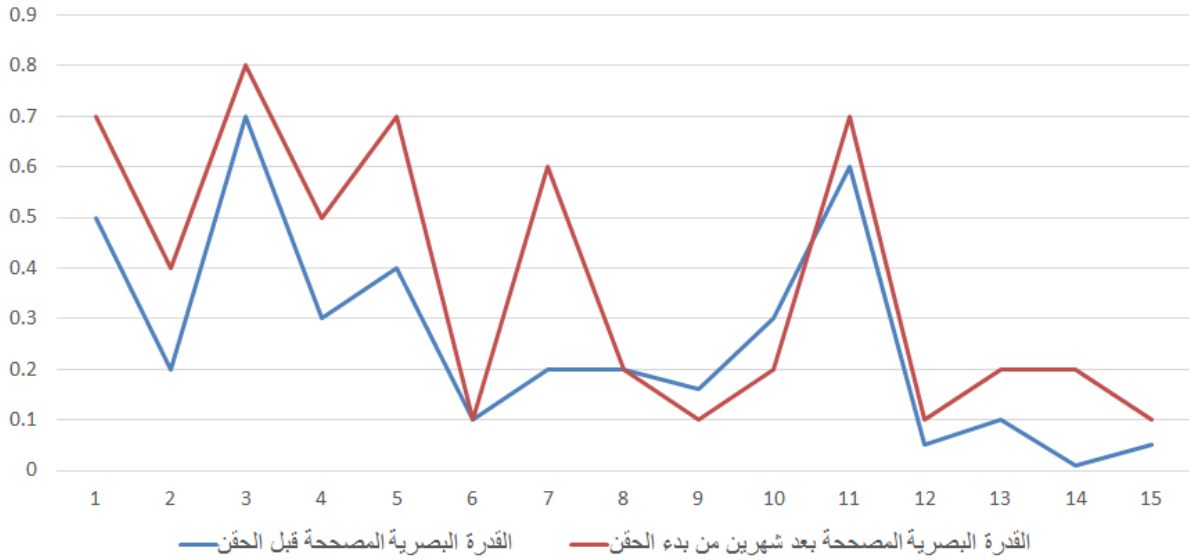


الشكل(9):مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده.



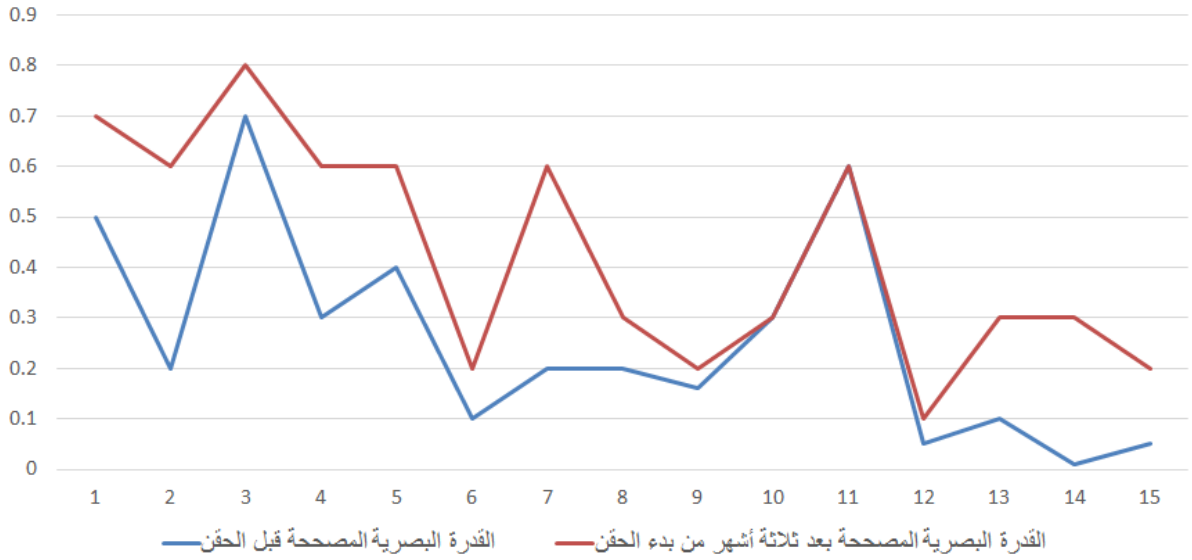
الشكل(10):مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بشهر.

لدى مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بشهر وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.013.



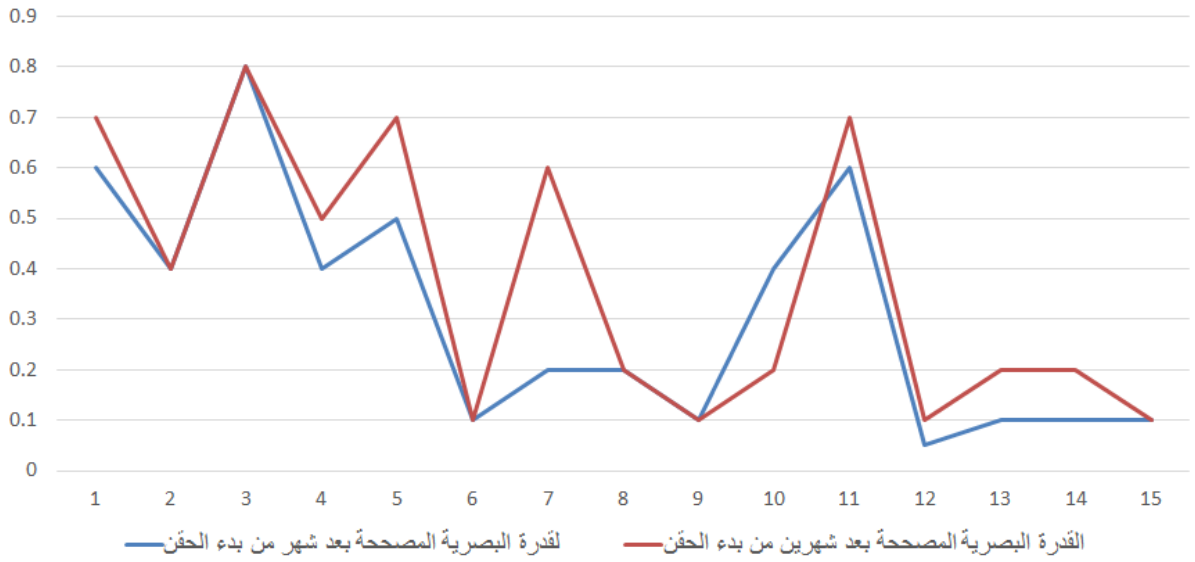
الشكل(11):مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بشهرين.

لدى مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بشهرين وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.009.



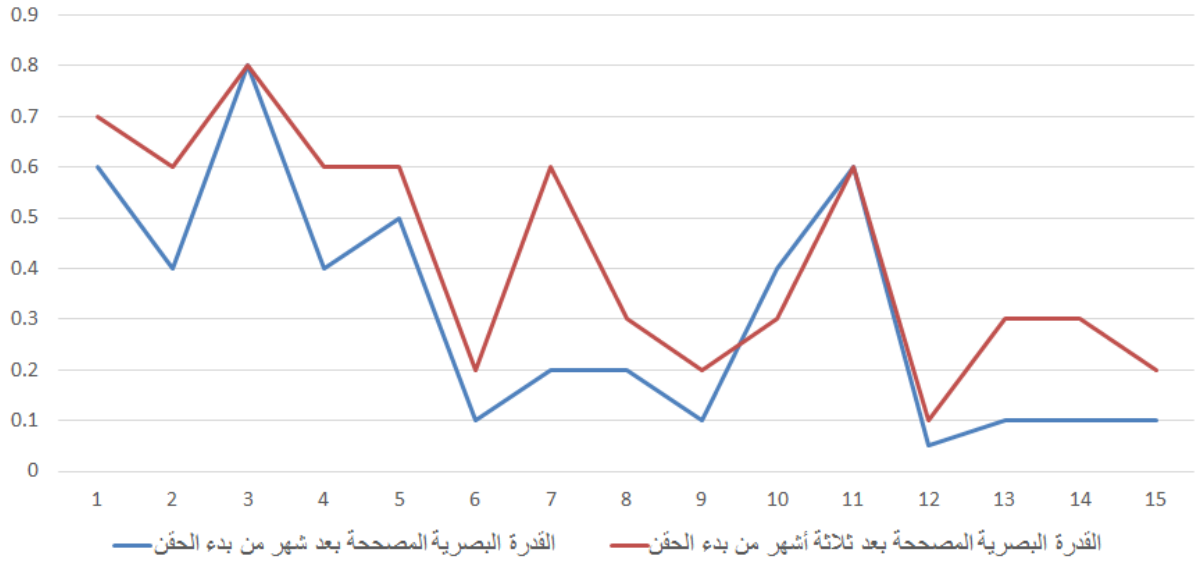
الشكل(12):مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر.

لدى مقارنة القدرة البصرية المصححة قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.001.



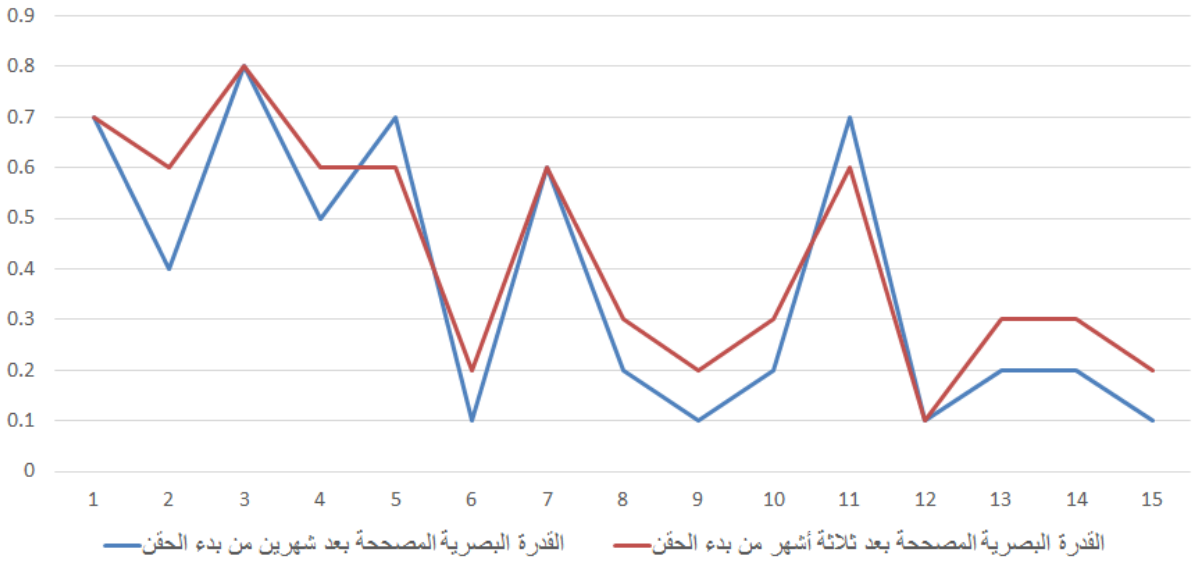
الشكل(13):مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهر وشهرين من الحقن.

لدى مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهر وشهرين من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.070.



الشكل(14):مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن.

لدى مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.004.

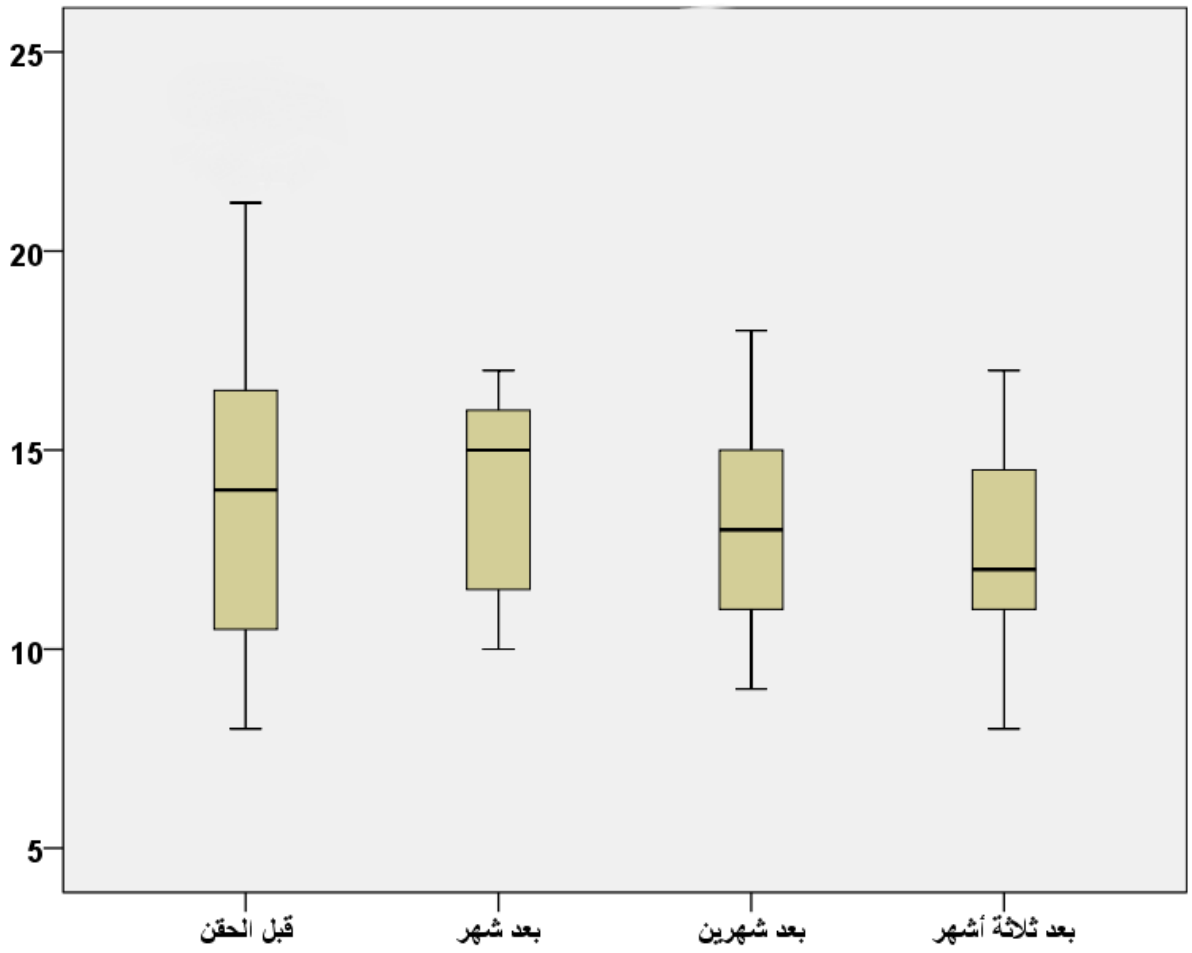


الشكل(15):مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن.

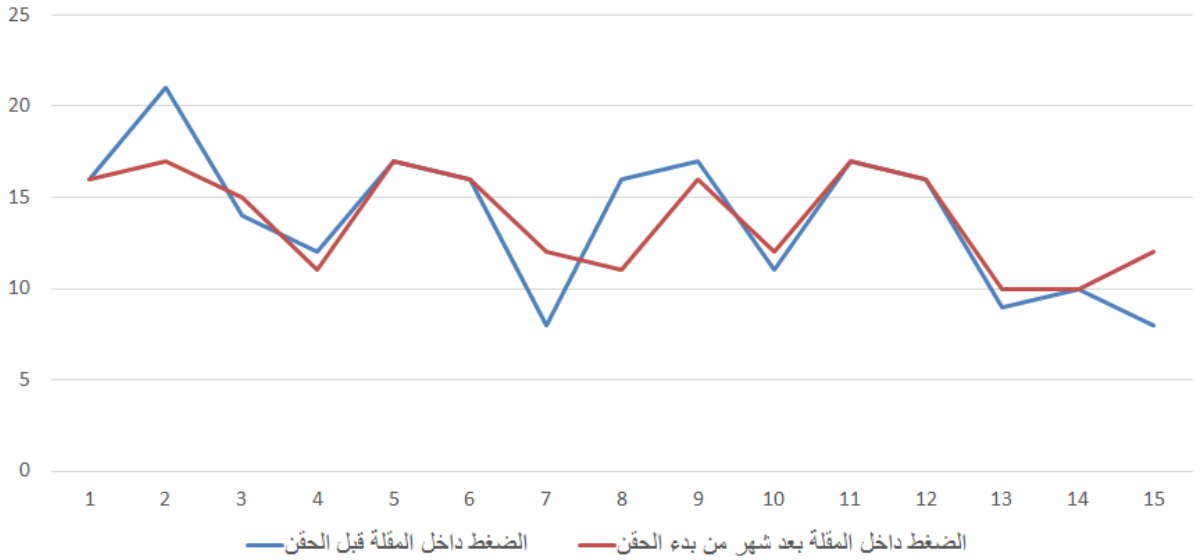
لدى مقارنة القدرة البصرية المصححة بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.033.

ثالثاً–مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده:

بلغ المتوسط الحسابي للضغط داخل المقلة قبل الحقن 13.87 ملم زئبقي بانحراف معياري 3.94 ملم زئبقي، بينما بلغ المتوسط الحسابي للضغط داخل المقلة بعد شهر من بدء الحقن 13.87 ملم زئبقي بانحراف معياري 2.75 ملم زئبقي، وبلغ المتوسط الحسابي للضغط داخل المقلة بعد شهرين من بدء الحقن 13.13 ملم زئبقي بانحراف معياري 2.47 ملم زئبقي، وبلغ المتوسط الحسابي للضغط داخل المقلة بعد ثلاثة اشهر من بدء الحقن 12.60 ملم زئبقي بانحراف معياري 2.80 ملم زئبقي.

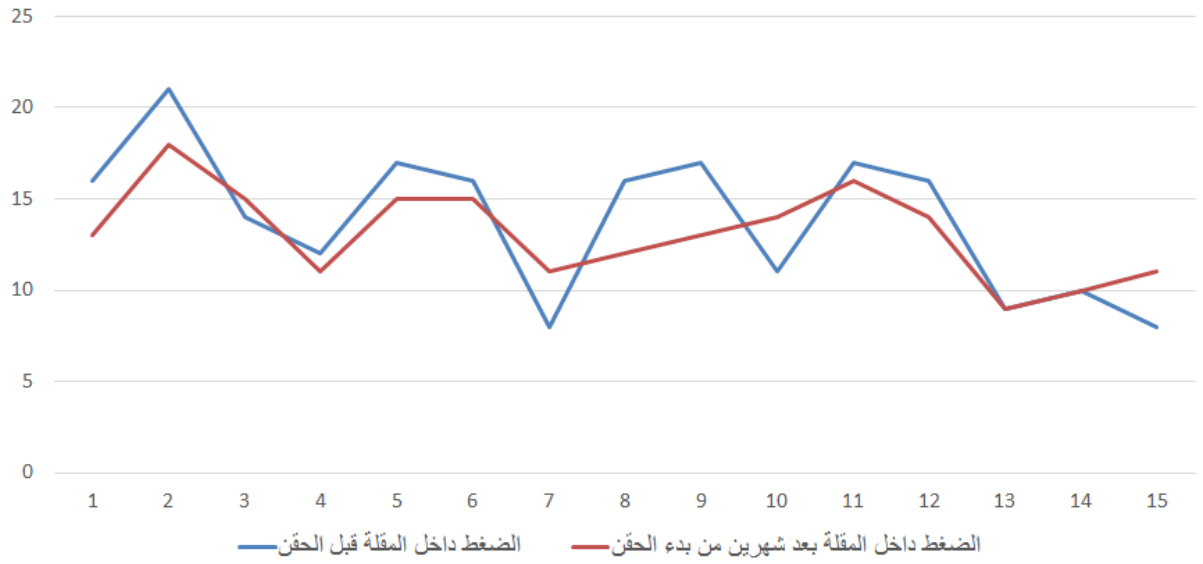


الشكل(16):مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده.



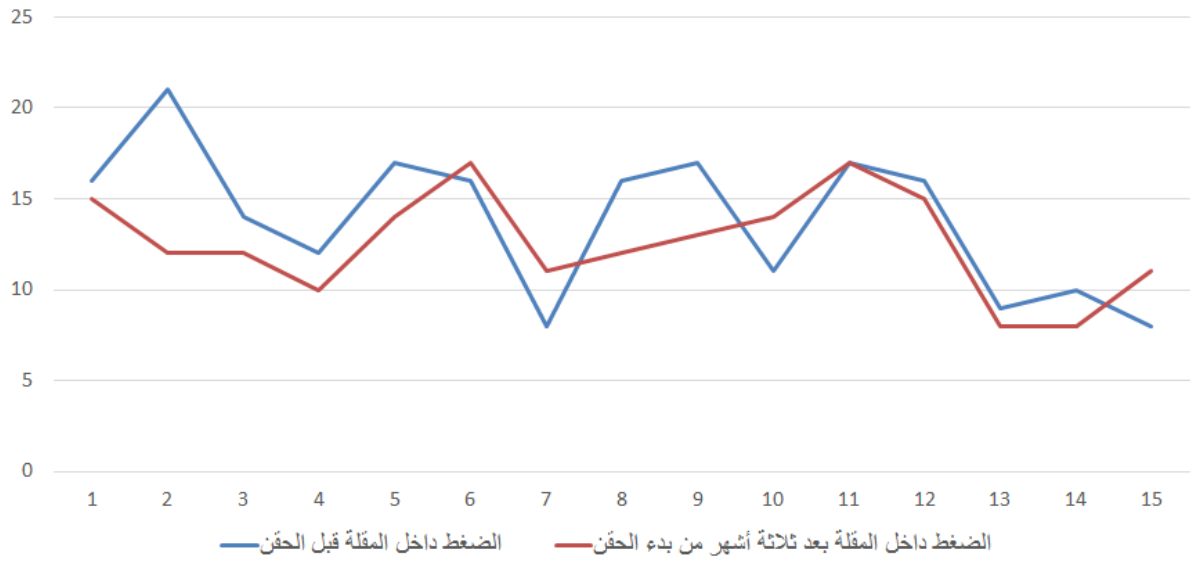
الشكل(17):مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بشهر.

لدى مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بشهر وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في الضغط داخل المقلة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.856.



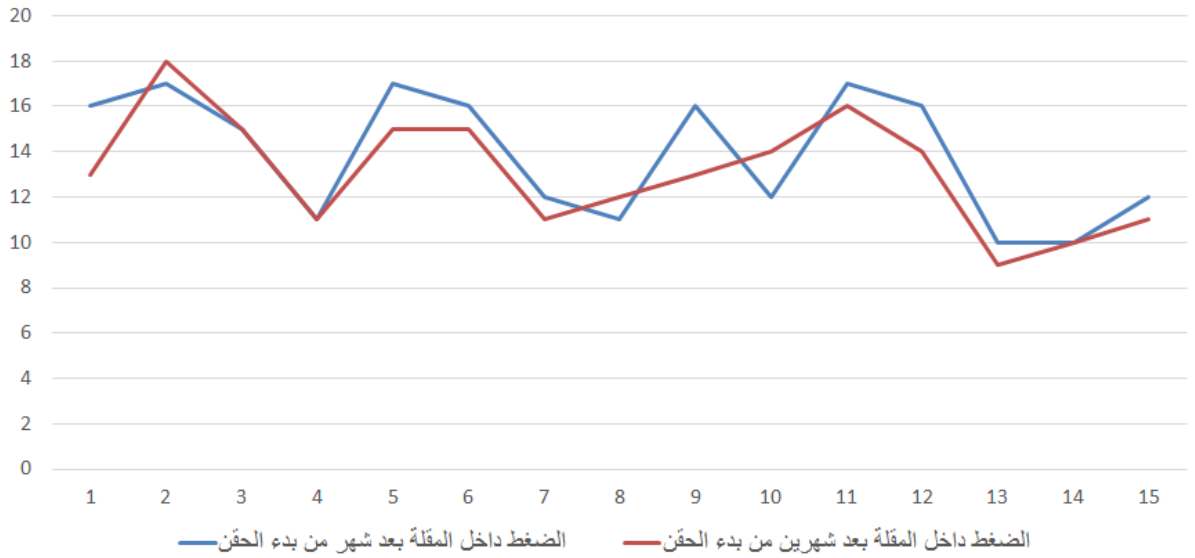
الشكل(18):مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بشهرين.

لدى مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بشهرين وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في الضغط داخل المقلة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.323.



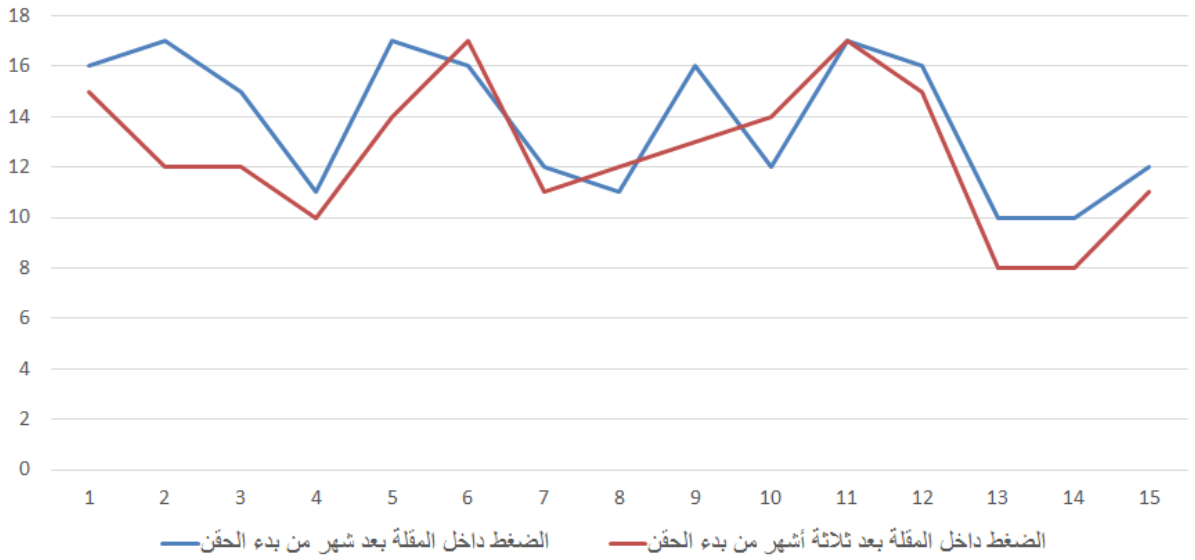
الشكل(19):مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر.

لدى مقارنة الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في الضغط داخل المقلة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.254.



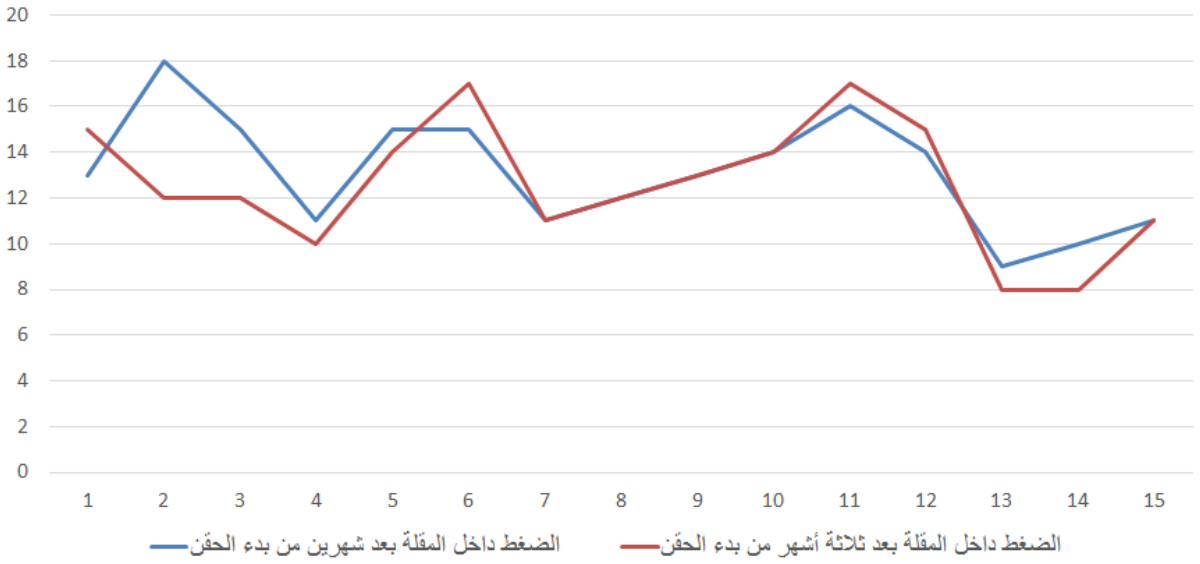
الشكل(20):مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهر وشهرين من الحقن.

لدى مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهر وشهرين من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في الضغط داخل المقلة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.077.



الشكل(21):مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن.

لدى مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في الضغط داخل المقلة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.024.

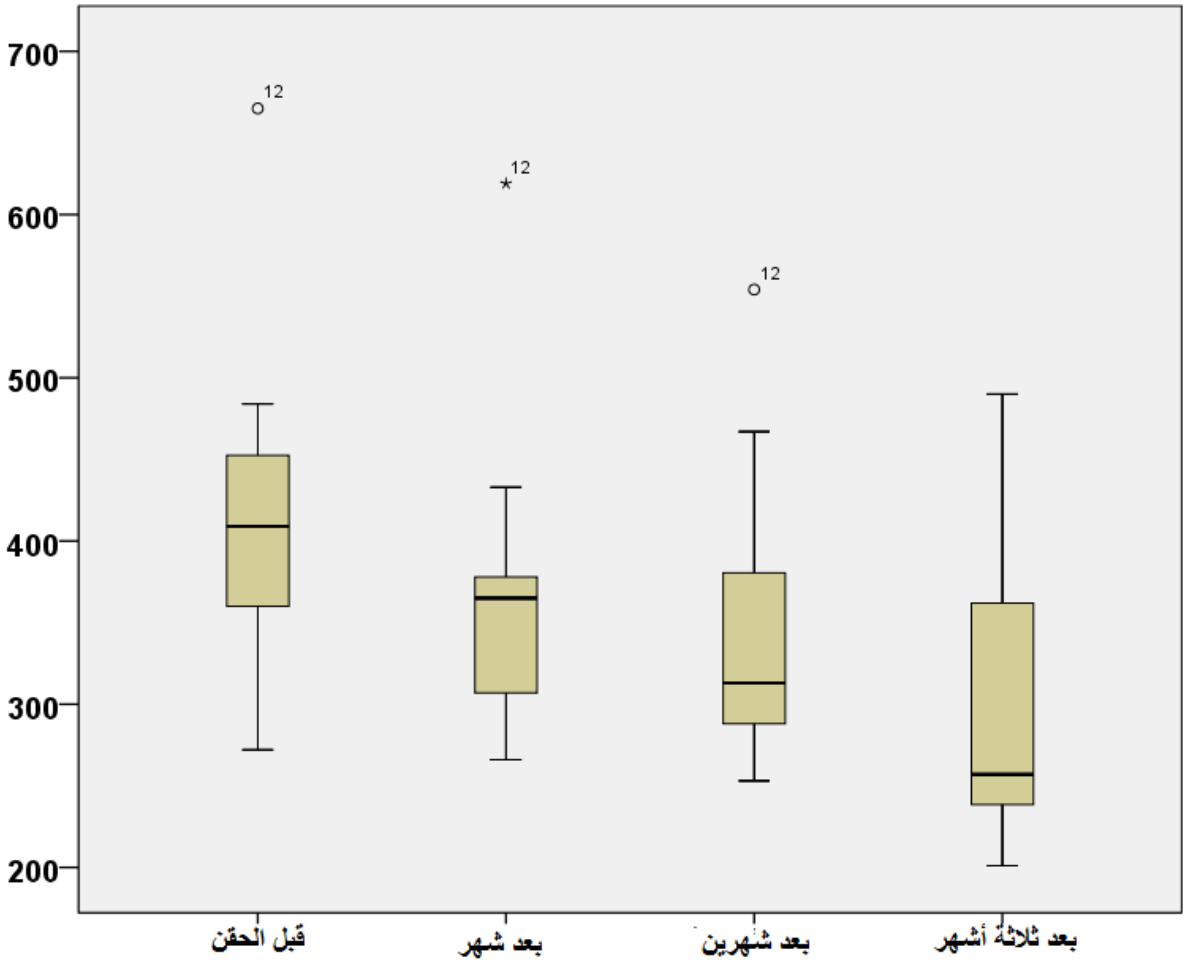


الشكل(22):مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن.

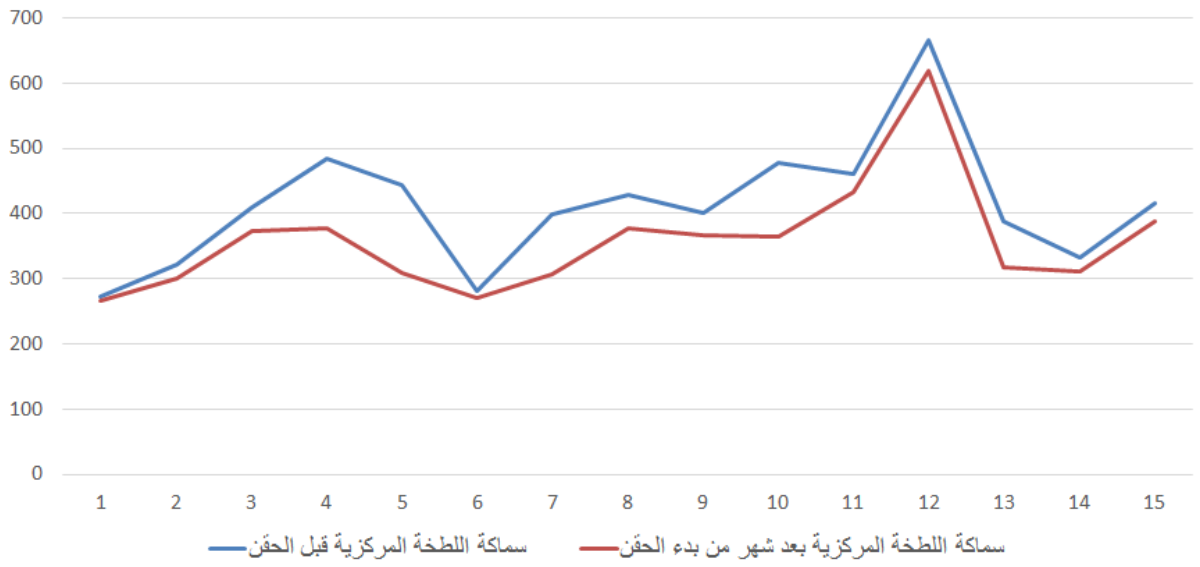
لدى مقارنة الضغط داخل المقلة بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في الضغط داخل المقلة بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.437.

رابعاً-مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده:

بلغ المتوسط الحسابي لسماكة اللطخة المركزية قبل الحقن 400.80 ميكرون بانحراف معياري 83.47 ميكرون، بينما بلغ المتوسط الحسابي لسماكة اللطخة المركزية بعد شهر من بدء الحقن 358.53 ميكرون بانحراف معياري 86.37 ميكرون، وبلغ المتوسط الحسابي لسماكة اللطخة المركزية بعد شهرين من بدء الحقن 344.40 ميكرون بانحراف معياري 83.47 ميكرون، وبلغ المتوسط الحسابي لسماكة اللطخة المركزية بعد ثلاثة اشهر من بدء الحقن 298.67 ميكرون بانحراف معياري 82.35 ميكرون.

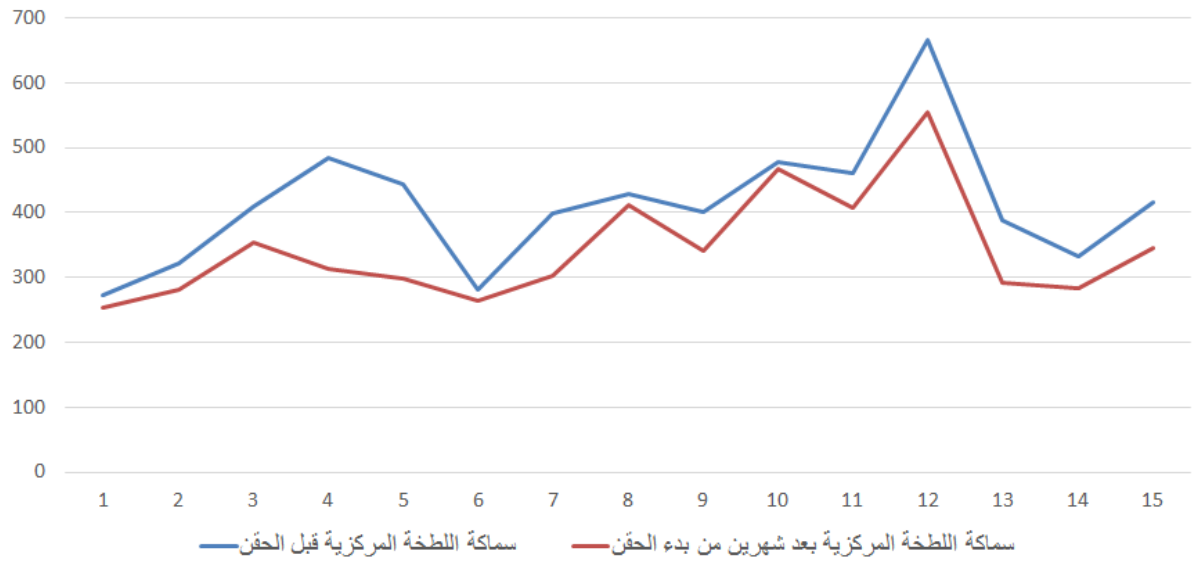


الشكل(23):مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده.



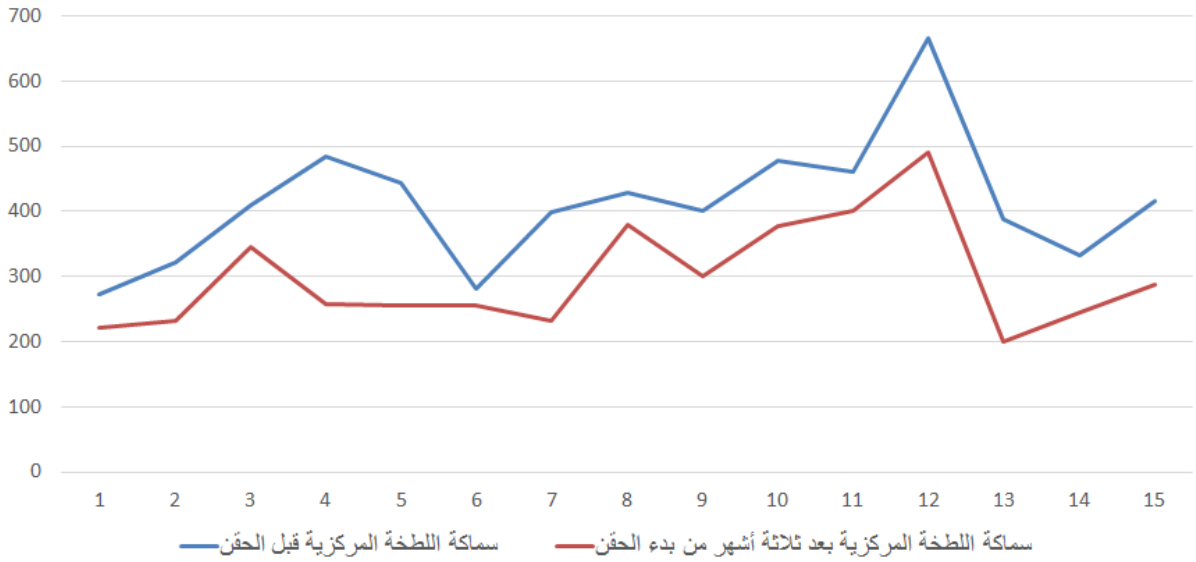
الشكل(24):مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهر.

لدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهر وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.001.



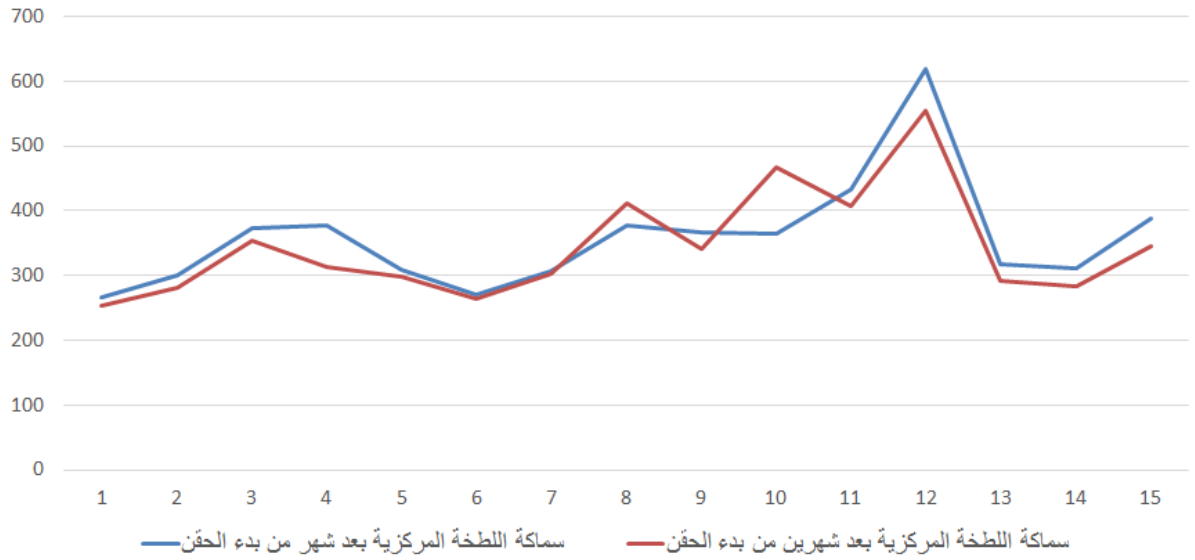
الشكل(25):مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهرين.

لدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهرين وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.001.



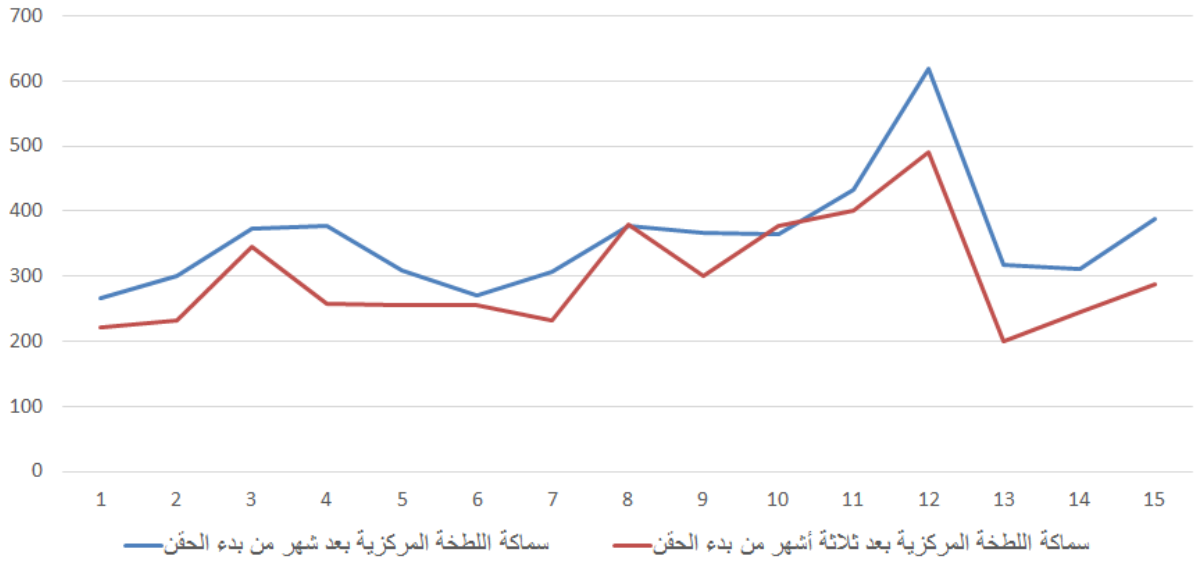
الشكل(26):مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر.

لدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.001.



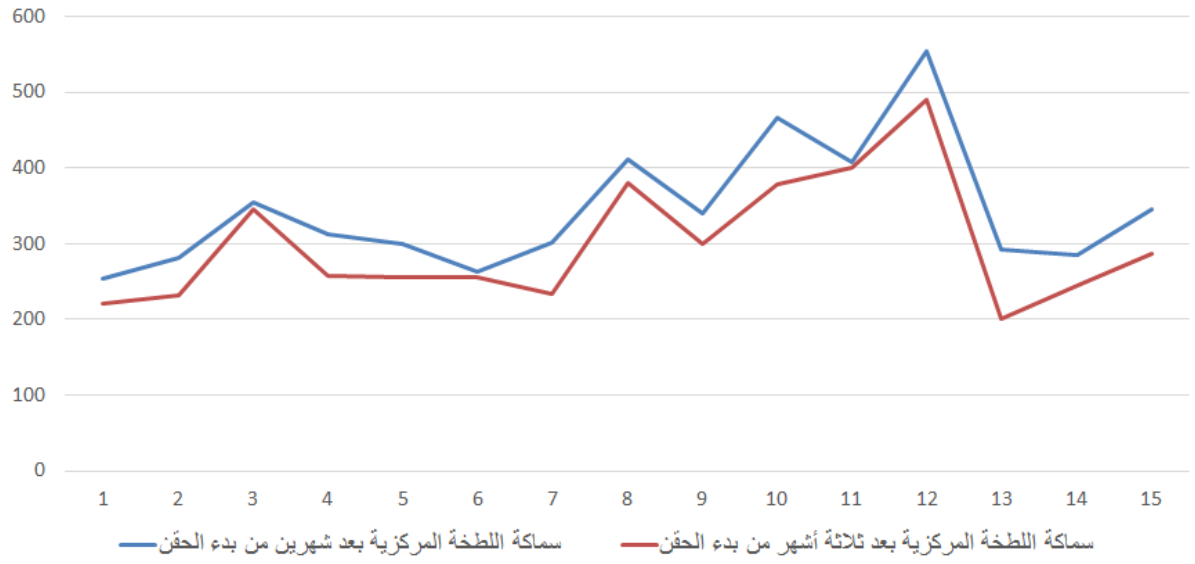
الشكل(27):مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهر وشهرين من الحقن.

لدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهر وشهرين من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P–Value تبلغ 0.053.



الشكل(28):مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن.

لدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.001.

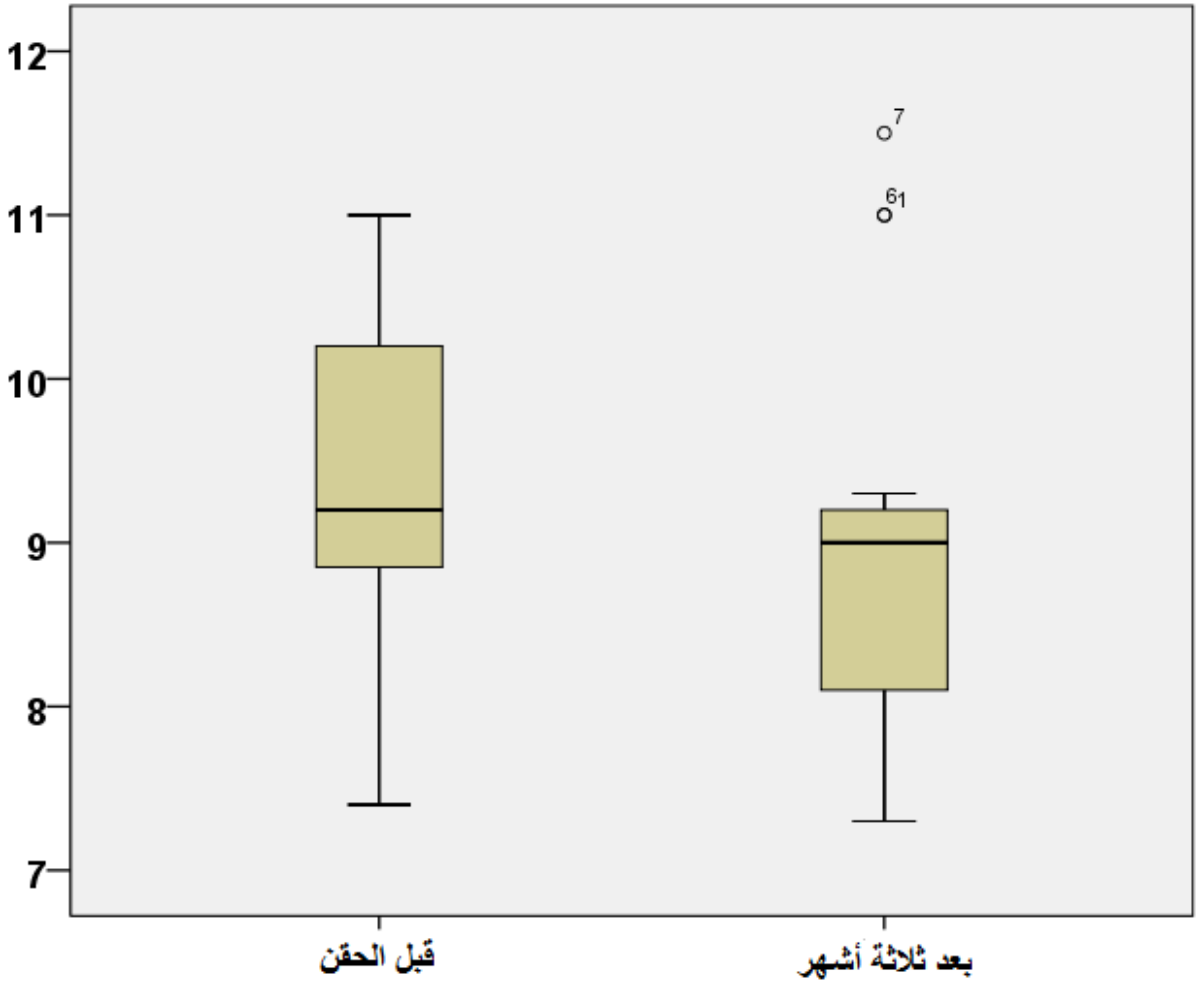


الشكل(29):مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن.

لدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية بعد شهرين وثلاثة أشهر من الحقن وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.001.

خامساً–مقارنة الخضاب السكري(Hba1c) قبل الحقن وبعده:

بلغ المتوسط الحسابي للخضاب السكري قبل الحقن 9.44 % بانحراف معياري 1.13 %، بينما بلغ المتوسط الحسابي للخضاب السكري بعد ثلاثة أشهر من بدء الحقن 9.09 % بانحراف معياري 1.22%.



الشكل(30):مقارنة الخضاب السكري قبل الحقن وبعده.

لدى مقارنة الخضاب السكري قبل الحقن وبعده وذلك بتطبيق اختبار ويلكسون Wilcoxon Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً في قيمة الخضاب السكري بين المرحلتين الزمنيتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.476.

البحث الثّاني

مناقشة نتائج البحث

إن استخدام التريامسينولون حقناً داخل الزجاجي (IVTA) بدلاً من مضادات تنمي الأوعية أتاح لأطباء العيون خيارات جديدة لعلاج العديد من الإمراضيات الشبكية التي تتطلب كبتاً موضعياً فعالاً لشلال العوامل الالتهابية، وعلى الرغم من ذلك، فإن هذا الطريق يرافقه العديد من التأثيرات الجانبية والمخاطر المحتملة التي يجب أن تؤخذ بالحسبان بالممارسة السريرية؛ ولعل أهمها تبدلات الضغط داخل المقلة (IOP) بعد الحقن مباشرة وفي الفترة التالية للحقن، وهذا ما دعا إلى ضرورة إيجاد بديل عن حقن التريامسينولون داخل الزجاجي له نفس الفعالية لكنه أقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

تم الإبلاغ عن دور العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات في إدارة أنواع مختلفة من الوذمة البقعية باستخدام المستحضرات الموضعية وحقناً داخل الجسم الزجاجي إذ قُيِّم دور الحقن داخل الزجاجي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في علاج الوذمة البقعية السكرية بوصفه بديلاً عن التريامسينولون في عدد محدود من الدراسات السريرية التي أظهرت نتائجها الأولية أفاق واعدة.

يعد الديكلوفيناك 0.1٪ هو واحد من عائلة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، يشتق من حمض أريل أسيتيك، واعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لتقليل الالتهاب بعد جراحة الساد وتقليل الألم، يملك خواص الستيروئيدات ولكنّه لا يحرض الآثار الجانبية التي تسببها الستيروئيدات.

وبما أنه لم تظهر الدراسات المجراة أي سمية لحقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي على الشبكية في حال كان تركيزه (500 µg/0.1 mL) [11]، فإنّ دراستنا ستتناول دراسة فعالية حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي بتركيز (500 µg/0.1 mL) في علاج وذمة اللطخة السكرية.

وجدنا في دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في القدرة البصرية المصححة بين المدّة الزمنية التي سبقت حقن الديكلوفيناك في الزجاجي وكل متابعة من المتابعات اللاحقة التي تلت بدء حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي من جهة أخرى مما يدل على **فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي في تحسين القدرة البصرية لدى المصابين بوذمة اللطخة السكرية**، كما وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في القدرة البصرية المصححة بعد شهر من بدء حقن الديكلوفيناك عنها بعد ثلاثة أشهر، مما يدل على **التحسن المستمر في القدرة البصرية المصححة مع تتالي حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي.**

رغم تناقص قيم الضغط داخل المقلة الذي لاحظنا حدوثه لدى المرضى بعد الحقن المتكرر للديكلوفيناك داخل الزجاجي، إلا أنّ هذا التناقص لم يكن ذو دلالة مهمة إحصائياً وذلك لدى مقارنة قيم الضغط داخل المقلة قبل الحقن من جهة وبعدها بشهر وشهرين وثلاثة أشهر من جهة أخرى، ما يدل على **الأثر المحدود لحقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي على قيم الضغط داخل المقلة.**

وجدنا في دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في سماكة اللطخة المركزية بين المدة الزمنية التي سبقت حقن الديكلوفيناك في الزجاجي وكل متابعة من المتابعات اللاحقة التي تلت بدء حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي من جهة أخرى، ما يدل على **فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية**، كما وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في سماكة اللطخة المركزية بعد شهر من بدء حقن الديكلوفيناك عنها بعد ثلاثة أشهر، ما يدل على **التحسن المستمر في وذمة اللطخة السكرية مع تتالي حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي.**

لم نجد في دراستنا فرقاً مهماً إحصائياً في قيم الخضاب السكري لدى المرضى قبل بدء الحقن وبعده بثلاثة أشهر ما يدل على أن علاجنا لوذمة اللطخة السكرية بحقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي لم يترافق مع الضبط الجيد للداء السكري الأمر الذي يعد ركناً أساسياً في علاج وذمة اللطخة السكرية.

البحث الثّالث

المقارنة بالدّراسات العالميّة

دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH., 2018) [5]:

- ✓ نُشرت عام 2018 بمجلة Saudi J Ophthalmol تحت عنوان Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in persistent diabetic macular edema: Anatomical and functional outcome.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة فعالية ديكلوفيناك مقابل بيفاسيزوماب بعد حقنة واحدة داخل الجسم الزجاجي في العين المصابة بالوذمة البقعية السكرية المزمنة، وهذا ما يختلف مع دراستنا التي درست فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي لثلاثة حقن بفواصل شهرية دون مقارنة فعالية هذا العلاج مع العلاجات الأخرى.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 50 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية المزمنة إذ تمّ بصورة عشوائية حقن 20 عين بمقدار 500 ميكروغرام / 0.1 مل من الديكلوفيناك و20 عين بمقدار 1.25 ملغ / 0.05 مل من بيفاسيزوماب وتركت 10 عيون دون أي معالجة، وبذلك تتفوق هذه الدراسة على دراستنا بشكل طفيف من حيث حجم العينة في مجموعة مرضى الديكلوفيناك الذي بلغ 20 عيناً في دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH) و15 عيناً في دراستنا.

- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر، سماكة البقعة المركزية، وضغط العين (IOP) وذلك قبل الحقن وبعده بأربع أسابيع، ومقارنتهم بين المجموعات الثلاث، وتعد هذه المتغيرات المتغيرات نفسها التي تابعتها دراستنا مع اختلاف في مدة المتابعة الذي بلغ ثلاثة أشهر في دراستنا.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة وجود انخفاضًا ذا دلالة إحصائية في سماكة البقعة الصفراء المركزية قبل الحقن وبعده، وذلك في كلا مجموعتي الديكلوفيناك والبيفاسيزوماب، دون وجود فرق معتد به إحصائيًا لدى المقارنة بين المجموعتين وهذا ما يتفق مع نتائج دراستنا التي توصلت لفعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي في الحد من سماكة البقعة الصفراء المركزية.
- ✓ لم تظهر هذه الدراسة أي تحسن في حدة الإبصار قبل الحقن وبعده في أي من المجموعتين وهذا ما يختلف مع ما توصلت إليه دراستنا من حيث فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي في تحسين القدرة البصرية المصححة، وربما يفسر هذا الإختلاف في حجم العينة القليل سواء في دراستنا أو دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH) وكذلك باختلاف زمن المتابعة بين الدراستين.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة أنه في مجموعة الديكلوفيناك فقط يوجد انخفاضًا يعتد به إحصائيًا في قيم الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده بينما أظهرت دراستنا انخفاضاً في قيم الضغط داخل المقلة بعد الحقن عنه قبل الحقن دون أن يكون لهذا الأنخفاض أي أهمية إحصائية وربما يفسر هذا الإختلاف في حجم العينة القليل سواء في دراستنا أو دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH).
- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أن الديكلوفيناك يملك تأثير بنيوي مشابه لـ بيفاسيزوماب على سماكة البقعة الصفراء المركزية وهو معطى لم تتناوله دراستنا.

الجدول(3): نتائج دراسة (ElBendary A, Elkannishy AH).

	Diclofenac	Bevacizumab	Control	*P*
No of eyes	20	20	10	
Age	60.2	62.3	58	0.15
Duration of diabetes (years)	14.0 ± 1.7	13.0 ± 8.3	15.0 ± 2.3	0.26
Gender* (female:male)	12:8	11:9	8:2	0.9
†IOP (mmHg)	16.1 ± 2.3	16.8 ± 0.7	14.8	0. 7
Visual acuity in LOGMAR	0.8	0.5	0.7	0.07
Central macular thickness	383.6 ± 88.7 µ	333.3 ± 105.1 µ	367.5 + 1.1 µ	0.26
Paracentral macular thickness	371.5 ± 47.5 µ	353.1 ± 55.7 µ	362.4 ± 1.5 µ	0.49

ثانياً- دراسة (Gamal M et al., 2022) [12]:

- ✓ نُشرت عام 2022 في مجلة Al-Azhar International Medical Journal تحت عنوان Intravitreal Diclofenac compared to Intravitreal Ranibizumab in Treatment of Diabetic Macular Edema.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة فعالية الحقن داخل الزجاجي للديكلوفيناك مقابل فعالية الحقن داخل الزجاجي للرانيبيزوماب في علاج وذمة اللطخة السكرية بعد ثلاثة أشهر من بدء المعالجة بكل منهما على حدة، وهذا ما يختلف مع دراستنا التي درست فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي لثلاثة حقن بفواصل شهرية دون مقارنة فعالية هذا العلاج مع العلاجات الأخرى.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 80 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية إذ تمّ بصورة عشوائية حقن 40 عين بمقدار 0.5 ملغ / 0.1 مل من الديكلوفيناك و40 عين بمقدار 0.5 ملغ / 0.1 مل من رانيبيزوماب، وبذلك تتفوق هذه الدراسة على دراستنا بشكل معتبر من حيث حجم العينة في مجموعة مرضى الديكلوفيناك الذي بلغ 40 عيناً في دراسة (Gamal M وزملاؤه) و15 عيناً في دراستنا.
- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر المصححة، وسماكة البقعة المركزية، وذلك قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر، ومقارنتهم بين المجموعتين، وتعد هذه المتغيرات نفسها التي تابعتها دراستنا.

- ✓ أظهرت هذه الدراسة أنه في نهاية الشهر الثالث تحسنت القدرة البصرية المصححة BCVA بصورة ملحوظة في كلا المجموعتين، كما انخفضت سماكة البقعة المركزية انخفاضاً ملحوظاً في كلتا المجموعتين قبل الحقن وبعده دون وجود فرق مهم إحصائي في سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الديكلوفيناك ورانيبيزوماب عند نهاية الشهر الثالث من الحقن، وتتطابق نتائج دراسة دراسة (Gamal M وزملاؤه) بالنسبة لمجموعة المرضى المعالجين بحقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي مع نتائج دراستنا بشكل كامل.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة انخفاضاً في قيم الضغط داخل المقلة بعد الحقن عنه قبل الحقن في مجموعة المرضى المعالجين بحقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي دون أن يكون لهذا الإنخفاض دلالة إحصائية هامة، وهذا يشابه مع توصلت إليه دراستنا.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة ارتفاعاً في قيم الضغط داخل المقلة بعد الحقن عنه قبل الحقن في مجموعة المرضى المعالجين بحقن رانيبيزوماب داخل الزجاجي دون أن يكون لهذا الارتفاع دلالة إحصائية هامة.
- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أنه في وذمة اللطخة السكرية يكون للديكلوفيناك تأثير معقول مماثل للرانيبيزوماب على سماكة اللطخة المركزية والقدرة البصرية المصححة.

الجدول(4): نتائج دراسة (Gamal M et al., 2022).

Variable	**Intravitreal Diclofenac** (n=40)	**Intravitreal Ranibizumab** (n=40)	P value
Central macular thickness Before injection	484.67±75	495±83	0.565
best-corrected visual acuity (Decimal) Before injection	0.11 ±0.027	0.12 ±0.028	0.63
intra ocular pressure Before injection	15.12±3.14	14.95±2.11	0.77
best-corrected visual acuity (Decimal)	0.11 ±0.027	0.12 ±0.028	0.63
best-corrected visual acuity at 1st month	0.17±0.041	0.17±0.05	0.88
best-corrected visual acuity at 2nd month	0.24±0.046	0.23±0.04	0.34
best-corrected visual acuity at 3rd month	0.3±0.087	0.26 ±0.046	0.04
Central macular thickness	484.67±75	495±83	0.565
Central macular thickness at 1st month	378.85±43.75	399.37±66.25	0.10
Central macular thickness at 2nd month	313.92±40.27	325.82±59.59	0.299
Central macular thickness at 3rd month	257.12±45.96	257.3±48.79	0.987

ثالثاً- دراسة (Elbendary AM, Shahin MM., 2011) [10]:

- ✓ نُشرت عام 2011 في مجلة Retina تحت عنوان Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة مقارنة فعالية وسلامة حقن الديكلوفيناك داخل الجسم الزجاجي مقابل حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الجسم الزجاجي في علاج الوذمة البقعية السكرية، وهذا ما يختلف مع دراستنا التي درست فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي لثلاثة حقن بفواصل شهرية دون مقارنة فعالية هذا العلاج مع العلاجات الأخرى.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 32 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية حيث تم بشكل عشوائي حقن 16 عين بمقدار 500 ميكروغرام/ 0.1 مل من الديكلوفيناك و16 عين بمقدار 0.4 ملغ / 0.1 مل من التريامسينولون أسيتونيد، وبذلك تتشابه هذه الدراسة مع دراستنا من حيث حجم العينة القليل في مجموعة مرضى الديكلوفيناك الذي بلغ 16 عيناً في دراسة (Elbendary AM, Shahin MM) و15 عيناً في دراستنا.
- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر المصححة، وسماكة البقعة المركزية، وذلك قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر، ومقارنتهم بين المجموعتين، وتعد هذه المتغيرات نفسها التي تابعتها دراستنا.

- ✓ أظهرت كلتا المجموعتين انخفاضًا معتد به إحصائيًا في سماكة البقعة المركزية قبل الحقن وبعده، دون وجود فرق معتد به إحصائيًا بين المجموعتين بعد الحقن، ورغم أن التحسن البصري كان مهمًا فقط في مجموعة التريامسينولون لم تظهر المجموعتان أي فرق ذي دلالة إحصائية في متوسط حدة البصر بعد الحقن، بينما كان التحسن البصري لدى المرضى المعالجين بحقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي في دراستنا ذو دلالة مهمة إحصائياً.
- ✓ حدث ارتفاع عابر لضغط العين بعد الحقن في مجموعة تريامسينولون بينما أظهرت مجموعة الديكلوفيناك انخفاضًا يعتد به إحصائيًا في ضغط العين، وكان هذا الانخفاض في قيم الضغط داخل المقلة في دراستنا دون أي أهمية إحصائية.
- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أن التريامسينولون داخل الجسم الزجاجي والديكلوفيناك داخل الزجاجي لهما تأثيرات علاجية مماثلة على سماكة اللطخة المركزية بينما درجة التحسن البصري أعلى مع تريامسينولون.

رابعاً- دراسة (Soheilian M et al., 2015) [40]:

- ✓ نُشرت عام 2015 في مجلة Int Ophthalmol تحت عنوان Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in naive diabetic macular edema: a randomized double-masked clinical trial.
- ✓ تهدف هذه الدراسة لمقارنة مقارنة فعالية وسلامة حقن جرعة وحيدة من الديكلوفيناك داخل الجسم الزجاجي مقابل حقن جرعة وحيدة من البيفاسيزوماب داخل الجسم الزجاجي في علاج الوذمة البقعية السكرية، وهذا ما يختلف مع دراستنا التي درست فعالية حقن الديكلوفيناك داخل الزجاجي لثلاثة حقن بفواصل شهرية دون مقارنة فعالية هذا العلاج مع العلاجات الأخرى.
- ✓ أجريت هذه الدراسة على 57 عيناً مصابة بوذمة اللطخة السكرية حيث تم بشكل عشوائي حقن 30 عين بمقدار 500 ميكروغرام/ 0.1 مل من الديكلوفيناك و27 عين بمقدار 1.25 ملغ / 0.05 مل من بيفاسيزوماب، وبذلك تتفوق هذه الدراسة على دراستنا من حيث حجم العينة.
- ✓ سُجِّلت في هذه الدراسة حدة البصر المصححة، وسماكة البقعة المركزية، والإختلاطات الحاصلة وذلك قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر، ومقارنتهم بين المجموعتين، وتعد هذه المتغيرات نفسها التي تابعتها دراستنا.

- ✓ أظهرت هذه الدراسة تحسن في القدرة البصرية المصححة في مجموعة المرضى الذين حُقنوا بالديكلوفيناك، وهذا التحسن كان أكبر بشكل هام إحصائيا من التحسن الملاحظ في مجموعة المرضى الذين حُقنوا البيفاسيزوماب، وهذا التحسن في مجموعة مرضى الديكلوفيناك يتفق مع ما خلصت إليه دراستنا.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة أنه في مجموعة الديكلوفيناك يوجد انخفاضًا لكن لا يعتد به إحصائيًا في قيم الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده، وكذلك أظهرت دراستنا انخفاضاً في قيم الضغط داخل المقلة بعد الحقن عنه قبل الحقن دون أن يكون لهذا الأنخفاض أي أهمية إحصائية.
- ✓ خلصت هذه الدراسة إلى أن الديكلوفيناك يملك تأثير وظيفي يفوق التأثير الذي يملكه البيفاسيزوماب على سماكة البقعة الصفراء المركزية.

الفصل الخامس

الخلاصة، والتّوصيات، ومحدّدات الدّراسة

أولاً–الخلاصة:

يعد حقن الديكلوفيناك بتركيز (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي علاجاً فعالاً لوذمة اللطخة السكرية وذلك لدوره في تحسين القدرة البصرية المصححة والحد من سماكة اللطخة المركزية دون أن يرافق ذلك أي تأثيرات جانبية غير مرغوبة في قيم الضغط داخل المقلة.

ثانياً–التوصيات:

بناء على نتائج دراستنا، فإنّنا ننصح بالآتي:

- أخذ حقن الديكلوفيناك بتركيز (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي بعين الإعتبار كأحد الخيارات العلاجية عند المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية.
- إجراء مزيد من الدراسات حول حقن الديكلوفيناك بتركيز (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي مع تلافي المحددات التي واجهت داستنا وعلى رأسها صغر حجم العينة وذلك لتأكيد النتائج التي توصلت إليها دراستنا بصورة حاسمة.
- إجراء مزيد من الدراسات لمقارنة حقن الديكلوفيناك بتركيز (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي مع حقن كل من البيفاسيزوماب، الرانيبيزوماب، التريامسينولون على حدة داخل الزجاجي، وذلك للتوصل إلى العلاج الأكثر فعالية.

ثالثاً–محددات الدراسة:

- اقتصار حجم العينة على 15 عيناً من المرضى المصابين بوذمة اللطخة السكرية؛ بسبب تزامن زمن إجراء البحث مع زمن انتشار وباء كوفيد–19 المستجدّ. وعليه ننصح بإجراء دراسات مستقبليّة تشمل عيّنات أكبر من المرضى.
- اقتصار هذه البحث على دراسة فعالية الديكلوفيناك Diclofenac في معالجة وذمة اللطخة السكرية دون مقارنته فعاليته مع العلاجات الأخرى بسبب حجم العينة الصغير الذي لا يسمح بتقسيم العينة إلى عدة مجموعات.

المراجع

1. Roglic G, World Health Organization, editors. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 p
2. Klein R,klein BE,Moss SE,Davis MD,DeMetsDL.The wisconsin Epidemiologic study of Diabetic retinopathy,IV:diabetic edema.
3. Campos A, Campos EJ, Martins J, Ambrósio AF, Silva R. Viewing the choroid: where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol (Copenh);95(5):446–59
4. Monnier Y, Zaric J, Ruegg C. Inhibition of angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: from the bench to the bedside and back. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4(1):31-8.
5. ElBendary A, Elkannishy AH. Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in persistent diabetic macular edema: Anatomical and functional outcome. Saudi journal of ophthalmology. 2018 Oct 1;32(4):303-9.
6. Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B,Koizumi K, Dohmen S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. FASEB J.2002;16(3):438-40.
7. Shen WY, Constable IJ, Chelva E, Rakoczy PE. Inhibition of diclofenac formulated in hyaluronan on angiogenesis in vitro and its intraocular tolerance in rabbit eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000;238:273–282

8. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. Ophthalmology. 2005;112(11):1916 e1-7.

9. Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2003;34(5):386-90

10. Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. Retina. 2011;31(10):2058-64.

11. Kim SJ, Adams NA, Toma HS, Belair ML, Thorne JE, Green WR, Jabs DA. Safety of intravitreal ketorolac and diclofenac: an electroretinographic and histopathologic study. Retina. 2008 Apr 1;28(4):595-605

12. Gamal, M., Nassar, A., abdelghany, A. (2022). Intravitreal Diclofenac compared to Intravitreal Ranibizumab in Treatment of Diabetic Macular Edema. Al-Azhar International Medical Journal, 3(6), 60-66. doi: 10.21608/aimj.2022.111094.1723.

13. Retina and Vitreous, Section 12. Basic and Clinical Science Course. San Francisco; American Academy of Ophthalmology; 2017-2018; Chapter (1): basic anatomy.

14. Salmon, John F. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 9th edition, 2019.

15. Turk, Adem et al. Evaluation of the Nerve Fiber Layer and Macula in the Eyes of Healthy Children Using Spectral-Domain Optical

Coherence Tomography. American Journal of Ophthalmology, vol. 153,3 (2012): 552-559.e1. doi: 10.1016/j.ajo. 2011.08.026.

16. Schuman, J.S., Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). Trans Am Ophthalmol Soc, 2008. 106: p. 426-58.

17. Dr Helena Hurairah, M.F.B., The Optic Nerve Head; a review of the normal variants, disc anomalies and optic nerve disorders that may be encountered during retinal screening.

18. Passani, A., Sframeli, A. T., Posarelli, C. et al. Macular spectral-domain optical coherence tomography values and correlation in healthy children. Int Ophthalmol 39, 2449-2457 (2019). https://doi.org/10.1007/s10792-019-01085-w.

19. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt(2002) 7:457-463.

20. De Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. (2003) Opt Lett 28:2067-2069.

21. Drexler W, Sattmann H, Hermann. B et al Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh resolution optical coherence tomography. Arch Ophthalmol(2003). 121:695-706.

22. Elía N, Pueyo V, Altemir I, et al., Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. British Journal of Ophthalmology 2012; 96:665-670.

23. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in glaucoma. Ophthalmology 2005 ;112: 229-237.

24. Jay S. Duker, Nadia K. Waheed, and Darin Goldman, Handbook of Retinal OCT: Optical Coherence Tomography, Optometry and Vision Science: September 2014 - Volume 91 - Issue 9 - p e246 doi:10.1097/OPX.0000000000000374.

25. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol 1995; 113:325-332.

26. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto JG, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. Optics Express 2004; 12:2404-2422.

27. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. Am J Ophthalmol. 2013; 155:354-60.

28. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, et al. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. Ophthalmology 2005; 112:1922. e1-15.

29. Hewick SA, Fairhead AC, Culy JC, Atta HR. A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. Br J Ophthalmol 2004; 88:551-555.

30. Maurizio Baroni, Pina Fortunato, Agostino La Torre,Towards quantitative analysis of retinal features in optical coherence

tomography, Medical Engineering & Physics, Volume 29, Issue 4,2007,Pages 432-441,ISSN 1350-4533, https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.06.003.

31. Fedra Hajizadeh (editor), Atlas of Optical Ocular Coherence Tomography, 2018, 483 pages, Chapter (2): Normal OCT.

32. David Alonso-Caneiro, Scott A. Read, Stephen J. Vincent, Michael J. Collins, and Maciej Wojtkowski, "Tissue thickness calculation in ocular optical coherence tomography," Biomed. Opt. Express 7, 629-645 (2016).

33. Chin EK, Sedeek RW, Li Y, Beckett L, Redenbo E, Chandra K, et al. Reproducibility of macular thickness measurement among fve OCT instruments: effects of image resolution, image registration, and eye tracking. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012;43:97–108.

34. Avery, Robert L., et al. "Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel." Retina 34 (2014): S1-S18.

35. Aiello, Lloyd P et al. “Evolving guidelines for intravitreous injections.” Retina (Philadelphia, Pa.) vol. 24,5 Suppl (2004): S3-19. doi:10.1097/00006982-200410001-00002.

36. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Diaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R, Alezzandrini AA et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. Retina. 2013;33(2):403-13.

37. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Cantón V et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. Retina. 2010;30(7):1002-11.

38. Wu L, Arevalo JF, Maia M, Berrocal MH, Sanchez J, Evans T et al. Comparing outcomes in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated with two different doses of primary intravitreal bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at the 12-month follow-up. Jpn J Ophthalmol. 2009;53(2):125-30.

39. Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. Ophthalmology 1989;96:289-92.

40. Soheilian, M., Karimi, S., Ramezani, A. et al. Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in naive diabetic macular edema: a randomized double-masked clinical trial. Int Ophthalmol 35, 421–428 (2015).

41. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. Arch Ophthalmol 1985;103:1340-2.

42. Doshi RR, Leng T, Fung AE. Povidone-iodine before lidocaine gel anesthesia achieves surface antisepsis. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011;42:346-349.

43. Helbig H, Noske W, Kleineidam M, et al. Bacterial endophthalmitis after anterior chamber paracentesis. Br J Ophthalmol 1995;79:866.

44. Joondeph BC, Joondeph HC. Purulent anterior segment endophthalmitis following paracentesis. Ophthalmic Surg 1986;17:91-93.

45. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, et al. Post-Injection Endophthalmitis (PIE) Study Team. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. Ophthalmology 2011;118:2028-2034.

46. Fineman MS, Hsu J, Spirn MJ, Kaiser RS. Bimanual assisted eyelid retraction technique for intravitreal injections. Retina 2013;33:1968-1970.

47. Bhavsar AR, Googe JM Jr., Stockdale CR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: The diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. Arch Ophthalmol 2009;127:1581-1583.

48. Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: Effect on endophthalmitis rate. Retina 2011;31:2032-2036.

49. Kim SJ, Toma HS. Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections. Arch Ophthalmol 2011;129:1180-1188.

50. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant staphylococcus epidermidis: A controlled, longitudinal study. Ophthalmology 2011;118:2035-2040.

51. Cheung CS, Wong AW, Lui A, et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. Ophthalmology 2012;119:1609-1614.

52. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: Causative organisms and possible prevention strategies. Retina 2011;31:654-661.

53. Chen E, Lin MY, Cox J, Brown DM. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. Retina. 2011 Sep;31(8):1525-33. doi: 10.1097/IAE.0b013e318221594a

54. Wen JC, McCannel CA, Mochon AB, Garner OB. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreous injections. Arch Ophthalmol 2011;129:1551-1554.

55. Patel D, Patel SN, Chaudhary V, Garg SJ. Complications of intravitreal injections: 2022. Curr Opin Ophthalmol. 2022 May 1;33(3):137-146. doi: 10.1097/ICU.0000000000000850. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35266893.

56. Clinical Pathology of Diabetic Retinopathy and Macular Edema. J Ophthalmol 2016, 1(1): 000105.

57. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, et al. (2000) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Induced Retinal Vascular Permeability Is Mediated by Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1). AmJ Pathol 156(5): 1733-1739.

58. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P (2012) Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. Retina32: 2150-2157.

59. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D Amico DJ, Folkman J, et al. (1994) Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol118: 445-450.

60. Taylor E, Dobree JH (1970) Proliferative diabetic retinopathy. Site and size of initial lesions. Br J Ophthalmol 54(1): 11-18.

61. Davis MD (1965) Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy.Arch Ophthalmol 74: 741-751.

62. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, et al. (2000) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Induced Retinal Vascular Permeability Is Mediated by Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). Am J Pathol 156(5): 1733-1739.

63. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, Peto T, Michaelides M, et al. (2013) frequency and response to Bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). Br J Ophthalmol 97(9): 1177-1180.

64. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, et al. (2009) Primary intravitreal Bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology 116(8): 1488-1497.

65. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, et al. (2012) Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 119(4): 789-801.

66. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS, et al. (2015) Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. Ophthalmology122(12): 2504-2513.

67. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, et al. (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology121(11): 2247-2254.

68. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, et al. (2015) intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology 122(10): 2044-2052.

69. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeter BA: Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Ophthalmology 2005;112:593–598.

70. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al: Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. Am J Ophthalmol 2005;139:993–998.

71. Tao Y, Jonas JB. Intravitreal triamcinolone. Ophthalmologica. 2011;225(1):1-20. doi:10.1159/000317909

72. Bucher RS, Johnson MW: Microbiologic studies of multiple-dose containers of triamcinolone acetonide and lidocaine hydrochloride. Retina 2005;25:269-271.

73. Sutter FK, Gillies MC: Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. Br J Ophthalmol 2003;87:972-974.

74. Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J, Peyman GA: Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. Surv Ophthalmol 2007;52:503-522.

75. Yeung CK, Chan KP, Chan CK, Pang CP, Lam DS: Cytotoxicity of triamcinolone on cultured human retinal pigment epithelial cells: comparison with dexamethasone and hydrocortisone. Jpn J Ophthalmol 2004;48:236-242.

الملاحق

الملحق(1)

الموافقـــــة المســـــتنيرة علـــــى المشـــــاركة بالبحـــــث

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الّذي عنوانه

دراسة فعالية حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية

أنا الطبيبة عائشه الخليلي طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحتها في كلية الطب البشري – جامعة دمشق ، أنفذ هذا البحث الذي يهدف الى دراسة فعالية حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية.

ويتضمّن هذا البحث إجراء ما يأتي:

- ✓ إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم.
- ✓ إجراء استجواب سريري للمرضى المشمولين بالدراسة يشتمل أسئلة عن:
  - ❖ عمر المريض.
  - ❖ زمن تشخيص الداء السكري (للمرضى السكريين).
  - ❖ العلاج المستخدم للداء السكري.
  - ❖ القصة العينية المفصلة الدوائية و الجراحية.
  - ❖ القصة المرضية الجهازية.
- ✓ تقييم حدة البصر المصححة لكافة المرضى على جهاز الإسقاط (نموذج E).
- ✓ فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي.
- ✓ قياس التوتر داخل المقلة بطريقة غير تماسية عبر مقياس ضغط العين الهوائي.
- ✓ تطبيق موسع حدقي Tropicamide 0.5% ثم فحص قعر العين غير المباشر باستخدام عدسة VOLK® 78 Dioptre.
- ✓ التأكد من استيفاء المرضى لمعايير القبول.

- ✓ إجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي، قياس سماكة طبقات الشبكية في منطقة اللطخة وحجمها.
- ✓ طلب تحاليل مخبرية للخضاب السكري.
- ✓ تصنيف المرضى حسب درجة اعتلال الشبكية السكري وفقاً لتصنيف دراسة (ETDRS) لانتقاء المرضى الذين يعانون من اعتلال شبكية سكري غير منمي المترافق مع وذمة لطخة.
- ✓ **إجراء حقن الديكلوفيناك (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي في غرفة العمليات ضمن شروط العقامة**
- ✓ **تكرار حقن الديكلوفيناك (500 µg/0.1 mL) داخل الزجاجي بمعدل مرة كل شهر لمدة ثلاث أشهر، وإيقاف الحقن قبل هذه المدة في حال تراجع الوذمة نهائياً.**
- ✓ **قبل تكرار حقن الديكلوفيناك في كل شهر سيتم فحص حدة الإبصار المصححة، قياس التوتر داخل المقلة، وإجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي.**

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلّقة بمرضكم لملء استبيان خاصّ بالبحث؛ علماً بأنّ هذه المعلومات ضروريّة لمتابعة حالتكم الصّحيّة، وأودّ أن أؤكد أنّ هذه المعلومات ستبقى سريّة ولا يمكن لأحدٍ الاطّلاع عليها، كما سيرمز المشاركون (إعطاء أرقام دون ذكر أسماء). كذلك أتعهّد بألّا أجري أيّ استقصاء غير ضروريّ لحالة المريض، وألّا أعطيه أيّ دواء تجريبيّ أو أيّ تداخل دوائيّ أو استقصائيّ من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أودّ أن أشير إلى أن المشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أيّة تعويضات أو أيّ مقابل ماديّ، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات، وسينال حقّه من العناية الطّبية اللّازمة. وعليه فإنّ المشاركة ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة أو رفضها، ولك حقّ الانسحاب متى شئت، فمن يرغب بالمشاركة فليسجّل اسمه مع التّوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث .
- الفوائد تكمن في معرفة فعالية حقن الديكلوفيناك ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطّلعت، وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنّني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر؛ مع ضرورة الإجابة، كما أملك الحقّ في الانسحاب في أيّ وقت أشاء ومن غير أن يعرضّني ذلك لأي ضررٍ، وعليه أوقّع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التّوقيع .....

التّاريخ: / /

ملاحظة:

بالنّسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شُرِحَ هدف البحث لهم، وأخذت موافقتهم الشّفهيّة بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / /

د. عائشه الخليلي ٠٩٩٤٠١٩٩٠٧

الملحق(2)

استمارة المريض الخاصّة بالبحث

استمارة المريض الخاصّة بالبحث

بيانات المريض				
رقم الحالة	الاسم	الجنس	العمر	جهة العين
العنوان		رقم الهاتف		

القصة العينية		
السوابق المرضية	السوابق الدوائية	السوابق الجراحية

القصة الجهازية		
السوابق المرضية	السوابق الدوائية	السوابق الجراحية

الفحص السريري				
الأجفان	القرنية	الغرفة الأمامية	البلورة	قعر العين
أسواء الانكسار		الحرج القرني		الطول الأمامي الخلفي
BCVA	IOP	سماكة اللطخة المركزية		

الملخّص باللّغة الانكليزيّة

Abstract

Background: The use of intravitreal triamcinolone (IVTA) instead of anti-angiogenic agents has provided ophthalmologists with new options for treating a variety of retinal pathologies that require effective local suppression of the inflammatory factor cascade. However, this route is associated with many side effects and potential risks. which must be taken into account during clinical practice; Perhaps the most important of these is the changes in intraocular pressure (IOP) immediately after injection and in the period following injection, and this called for the need to find an alternative to intravitreal triamcinolone injection that has the same effectiveness but less side effects.

Objectives: To investigate the effect and efficacy of intravitreal diclofenac injection in diabetic patients with diabetic macular edema.

Materials and methods: A non-randomized, interventional experiment that included 15 eyes of patients with diabetic macular edema who attended the ophthalmological clinics at Al-Mowasat University Hospital in Damascus during the period between September 2020 and January 2023, where a comprehensive ophthalmic examination was conducted using the devices and equipment available in Al-Mowasat University Hospital, injections Diclofenac at a concentration of (500 µg/0.1 mL) in the vitreous, corrected visual capacity, intraocular pressure, and central macular thickness were compared before and after injection, then data were collected and analyzed statistically.

Results: In our study, we found a statistically significant difference in the corrected visual ability between the time period that preceded the injection of diclofenac into the vitreous and each of the subsequent follow-ups that followed the start of the injection of diclofenac in the vitreous on the other hand, despite the decrease in intraocular pressure values that we noticed occurred in patients after the injection. However, this decrease was not

statistically significant when comparing intraocular pressure values before injection on the one hand and one, two and three months after injection on the other hand, and we also found a statistically significant difference in the thickness of the central smear between the time period preceding the injection Diclofenac in the vitreous and each of the subsequent follow-ups following initiation of intravitreal diclofenac injection on the other hand.

Conclusion: We conclude that intravitreal diclofenac injection (500 µg/0.1 mL) can be considered an effective treatment for diabetic macular edema due to its role in improving corrected visual ability and reducing central macular thickness without any undesirable side effects on intraocular pressure values.

Keywords: Macular Edema, Diclofenac.