الجّمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التّعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلّيّة الطّب البشري
قسم أمراض العين وجراحتها

قياس سماكة اللّطخة المركزيّة باستخدام الّتصوير المقطعي التّوافقي البصري للتّنبّؤ بالاستجابة للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكريّة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدّراسات العليا في أمراض العين وجراحتها

أُعدّ في قسم أمراض العين وجراحتها –مستشفى المواساة الجّامعي–دمشق

إعداد طالب الدّراسات العليا

د. كرم أسعد علي

بإشراف: م. د. محمّد عودة **رئيس القسم:** أ. د. جرجس الداود

العام الدّراسي

1444 هـ / 2023 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطّي

أنا الموقّع أدناه أصرّح بعلمي وقبولي:

1. أنّ كلّ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتّشارك مع جامعة دمشق، وأنّني ألتزم بأخذ موافقة الجّامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجّامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونيّة وغيرها من وسائل النّشر).

2. أنّه لا يوجد أيّ جزء من هذه الأطروحة تمّ اقتباسه من عملٍ آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أيّة جامعة أو معهدٍ تعليمي داخل أو خارج الجّمهوريّة العربيّة السّوريّة.

الاسم والتّوقيع

د. كرم أسعد علي

الأبحاث المنشورة المرتبطة بالبحث

تقدّم السّيّد كرم أسعد علي (طالب ماجستير) في كلّيّة الطّب البشري بجامعة دمشق ببحث للنّشر في مجلّة جامعة دمشق بعنوان:

" تقييم عوامل خطر وذمة اللّطخة السّكّريّة عند مرضى الدّاء السّكّري المراجعين للعيادة العينيّة في مستشفى المواساة الجّامعي "

بإشراف المدرس الدكتور محمّد مطيع عودة وحُكّم وقُبل للنّشر.

رقم البحث: 720

التاريخ: 2023/7/10

شكر وتقدير

أتوجّه بالشّكر والامتنان للمدرّس الدّكتور محمّد عودة صاحب الفضل الكبير والّذي لم يبخل بأية معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك منّي كلّ الاحترام والتّقدير، مع تمنياتي بدوام الصّحة والعافية والتّألّق.

كما أتوجّه بالشّكر لكافّة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدّراسات العليا في مستشفى المواساة الجّامعي، وإلى مستشفى المواساة الجّامعي وكلّيّة الطّب في جامعة دمشق.

إهداء

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأوّل: الدّراسة النّظريّة:

الفصل الأوّل: الدّاء السّكّري.....(11)

1-1- تعريف الدّاء السّكّري.....(12)

1-2- أنماط الدّاء السّكّري.....(12)

1-3- الوبائيّات.....(14)

1-4- مضاعفات الدّاء السّكّري.....(15)

الفصل الثّاني: وذمة اللّطخة السّكّريّة.....(35)

2-1- تعريف وذمة اللّطخة السّكّريّة.....(36)

2-2- الآليّة المرضيّة.....(37)

2-3- الحاجز الشّبكي الدّموي.....(40)

2-4- عوامل الخطر.....(43)

2-5- الإجراءات التّشخيصيّة.....(47)

2-6- التّدبير.....(51)

الفصل الثّالث: التّصوير المقطعي البصري التّوافقي.....(56)

3-1- التّعريف ومبدأ العمل.....(57)

3-2- أجيال التّصوير المقطعي البصري التّوافقي.....(59)

3-3- دور التّصوير المقطعي البصري التّوافقي في وذمة اللّطخة السّكّريّة.....(61)

الفصل الرّابع: اللّيزر.....(70)

4-1- مبادئ أساسيّة.....(71)

4-2- خصائص اللّيزر.....(72)

4-3- مكوّنات جهاز اللّيزر وآليّة عمله.....(74)

4-4- آليّة تأثير اللّيزر في علاج أمراض الشّبكيّة.....(75)

4-5- دور اللّيزر في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة.....(78)

الجزء الثّاني: الدّراسة العمليّة:

الفصل الأوّل: المواد والطرائق.....(83)

الفصل الثّاني: النّتائج الإحصائيّة.....(90)

الفصل الثّالث: مناقشة نتائج البحث.....(103)

الفصل الرّابع: المقارنة مع الدّراسات العالميّة.....(108)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتّوصيات.....(116)

- **المراجع.....(117)**
- **الملاحق.....(135)**

قائمة الرّسوم والأشكال التّوضيحيّة

الرّقم	الشّكل	الصّفحة
الشّكل (1)	أنماط الدّاء السّكّري	(13)
الشّكل (2)	مضاعفات الدّاء السّكّري	(16)
الشّكل (3)	اعتلال الأعصاب المحيطيّة السّكّري وتوزّع القفّازات والجّوارب	(17)
الشّكل (4)	قرحة القدم السّكّريّة	(18)
الشّكل (5)	شعيرة حادّة في الجّفن العلوي	(20)
الشّكل (6)	التهاب حواف الأجفان	(20)
الشّكل (7)	قرحة قرنيّة	(21)
الشّكل (8)	تورّد القزحيّة	(22)
الشّكل (9)	أنماط السّاد الشّيخي	(23)
الشّكل (10)	ساد ندف الثّلج	(23)
الشّكل (11)	اعتلال حليمة العصب البصري السّكّري	(26)
الشّكل (12)	شكل ترسيمي يوضّح تظاهرات شلل الأعصاب القحفيّة الثّالث والرّابع والسّادس عند التّحديق في اتّجاهاتٍ مختلفة	(28)
الشّكل (13)	درجات اعتلال الشّبكيّة السّكّري حسب تصنيف ETDRS	(29)
الشّكل (14)	التّبدّلات المرضيّة المشاهدة في مرحلة اعتلال الشّبكيّة السّكّري غير المنمّي NPDR	(30)
الشّكل (15)	اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي PDR والتّوعّي الحديث Neovascularization	(31)
الشّكل (16)	اعتلال شبكيّة سكّري منمّي PDR مع مركّبات ليفيّة وانفصال شدّي مُوضّع	(32)
الشّكل (17)	انسداد الوريد الشّبكي المركزي	(33)
الشّكل (18)	التّروية الدّمويّة للمقلة ومصدرها من الشّريان السّباتي	(34)

الشّكل (19)	وذمة اللّطخة السّكّريّة	(36)
الشّكل (20)	الفيزيولوجيا المرضيّة وأسس العلاج الدّوائي لوذمة اللّطخة السّكّريّة	(38)
الشّكل (21)	الحاجز الشّبكي الدّموي	(40)
الشّكل (22)	علامة التّصالب الشّرياني الوريدي	(45)
الشّكل (23)	تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين	(48)
الشّكل (24)	مبدأ عمل التّصوير المقطعي البصري التّوافقي الوعائي	(50)
الشّكل (25)	وذمة اللّطخة السّكّريّة	(51)
الشّكل (26)	البنية الجّزيئيّة لأضداد عامل نمو بطانة الأوعية	(55)
الشّكل (27)	التّشريح الطّبيعي للشّبكيّة باستخدام التّصوير المقطعي البصري التّوافقي	(57)
الشّكل (28)	مبدأ عمل التّصوير المقطعي البصري التّوافقي	(58)
الشّكل (29)	أجيال التّصوير المقطعي البصري التّوافقي	(60)
الشّكل (30)	خارطة ثخانة الشّبكيّة Thickness Map باستخدام جهاز Heidelberg Spectralis	(61)
الشّكل (31)	التّصنيف الحديث لوذمة اللّطخة السّكّريّة	(63)
الشّكل (32)	ضياع وترقّق في طبقة المستقبلات الضّوئيّة عند مريض وذمة لطخة سكّريّة	(64)
الشّكل (33)	اضطراب طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة	(65)
الشّكل (34)	البؤر الشّبكيّة عالية العكوسيّة	(65)
الشّكل (35)	الفراغات الكيسيّة والاستطالات الجّسريّة الشّبكيّة بينها	(67)
الشّكل (36)	وذمة لطخة سكّريّة مع وجود سائل تحت الشّبكيّة	(68)
الشّكل (37)	وذمة لطخة سكّريّة معنّدة مع وجود شدّ من الزّجاجي على اللّطخة	(69)
الشّكل (38)	مبادئ أساسيّة في اللّيزر	(71)
الشّكل (39)	خصائص اللّيزر مقارنةً بالضّوء العادي	(73)
الشّكل (40)	مكوّنات جهاز اللّيزر	(75)
الشّكل (41)	امتصاص الأصبغة العينيّة لأطوال الموجات المختلفة	(78)
الشّكل (42)	طرق تطبيق اللّيزر التّقليدي في علاج أمراض الشّبكيّة	(80)

الشّكل (43)	توزّع المرضى حسب مجموعات الدّراسة	(91)
الشّكل (44)	توزّع المرضى حسب الجّنس	(92)
الشّكل (45)	توزّع المرضى حسب نمط الدّاء السّكّري	(96)
الشّكل (46)	مخطط تغير ثخانة اللّطخة المركزيّة	(100)
الشّكل (47)	مخطط تغير حدّة الإبصار	(102)

قائمة الجّداول

الرّقم	الجّدول	الصّفحة
الجّدول (1)	أضداد عامل نمو بطانة الأوعية	(54)
الجّدول (2)	توزّع المرضى حسب العمر	(93)
الجّدول (3)	مدّة الإصابة بالدّاء السّكري	(94)
الجّدول (4)	الخضاب السكري قبل العلاج	(95)
الجّدول (5)	عدد ضربات اللّيزر	(97)
الجّدول (6)	طاقة الليزر	(98)
الجّدول (7)	متوسط ثخانة اللّطخة المركزيّة	(99)
الجّدول (8)	توزّع مجموعات الدّراسة حسب متوسّط حدّة الإبصار	(101)

قائمة المصطلحات

Diabetic Macular Edema	DME	وذمة اللّطخة السّكّريّة
Subthreshold Micropulse Laser	STMPL	اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة
Vascular Endothelial Growth Factor	VEGF	عامل نمو بطانة الأوعية
Optical Coherence Tomography	OCT	التّصوير المقطعي البصري التّوافقي
Diabetes Mellitus	DM	الدّاء السّكّري
Type 1 Diabetes Mellitus	DM1	الدّاء السّكّري من النّمط الأوّل
Type 2 Diabetes Mellitus	DM2	الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني
End Stage Renal Disease	ESRD	قصور الكلية الانتهائي
Advanced Glycation End-Products	AGEs	نواتج عملية الغلكزة المتقدّمة النّهائيّة
Glomular Filtration Rate	GFR	معدّل الرّشح الكبّي
Non-Proliferative Diabetic Retinopathy	NPDR	اعتلال الشّبكيّة السّكّري غير المنمّي
Proliferative Diabetic	PDR	اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي

Retinopathy		
Peripheral Anterior Synechia	PAS	التصاقات أماميّة محيطيّة
Posterior Subcapsular Opacity	PSCO	كثافة تحت المحفظة الخلفيّة
Nuclear Sclerosis	NS	تصلّب النّواة
Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy	NAION	اعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري غير الشّرياني
Relative Afferent Pupillary Defect	RAPD	عيب حدقي وارد نسبي
Anterior Ischemic Optic Neuropathy	AION	اعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري
Primary Open Angle Glaucoma	POAG	الزّرق البدئي مفتوح الزّاوية
Neovascular Glaucoma	NVG	الزّرق الوعائي
Intra-Retinal Microvascular Abnormalities	IRMA	شذوذات وعائيّة مجهريّة داخل الشّبكيّة
Tractional Retinal Detachment	TRD	انفصال شبكيّة شدّي
Rhegmatogenous Retinal Detachment	RRD	انفصال شبكيّة شقّي

Central Retinal Vein occlusion	CRVO	انسداد الوريد الشّبكي المركزي
Central Retinal Artery occlusion	CRAO	انسداد الشّريان الشّبكي المركزي
Inner Nuclear Layer	INL	الطّبقة النّوويّة الدّاخليّة
Ganglion Cell Layer	GCL	طبقة الخلايا العقديّة
Outer Plexiform Layer	OPL	الطّبقة الضّفيريّة الخارجيّة
Inner Plexiform Layer	IPL	الطّبقة الضّفيريّة الدّاخليّة
Nerve Fiber Layer	NFL	طبقة ألياف العصب البصري
External Limiting Membrane	ELM	الغشاء المحدّد الخارجي
Tumor Necrosis Factor	TNF	العامل المنخّر للورم
Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells	NF-κB	العامل النّووي المُحسّن للسّلسلة الخفيفة كابا للخلايا البائيّة المُفعّلة
Retinal Pigment Epithelium	RPE	الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة
Blood-Retinal Barrier	BRB	الحاجز الشّبكي الدّموي
Bruch's Membrane	BM	غشاء بروك
Age-Related Macular Degeneration	AMD	تنكّس اللّطخة الشّيخي

Mean Blood Glucose	MBG	سكّر الدّم الوسطي
Low-Density Lipoprotein	LDL	البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة
High-Density Lipoprotein	HDL	البروتينات الشّحمية عالية الكثافة
Fundus Fluorescence Angiography	FFA	تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين
Time-Domain Optical Coherence Tomography	TD-OCT	التّصوير المقطعي البصري التّوافقي بالمجال الزّمني
Spectral-Domain Optical Coherence Tomography	SD-OCT	التّصوير المقطعي البصري التّوافقي بالمجال الطّيفي
Swept-Source Optical Coherence Tomography	SS-OCT	التّصوير المقطعي البصري التّوافقي بالمصدر الماسح
Clinically Significant Macular Edema	CSME	وذمة لطخة هامّة سريريّاً
Center Involved Diabetic Macular Edema	ci-DME	وذمة لطخة سكّريّة شاملة للمركز
Disrubtion Of Inner Retinal Layers	DRIL	اضطراب طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة
Hyperreflective Retinal Foci	HRF	البؤر الشّبكيّة عالية العكوسيّة

Hyperreflective Choroidal Foci	HCF	البؤر المشيميّة عالية العكوسيّة
Cystoid Macular Edema	CME	وذمة اللّطخة الكيسيّة
Sub-Retinal Fluid	SRF	سائل تحت الشّبكيّة
Vitreous Macular Traction	VMT	شدّ الزّجاجي على اللّطخة
Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation	LASER	تضخيم الضّوء بالانبعاث المحفَّز للإشعاع
Pan Retinal Photocoagulation	PRP	تخثير الشّبكيّة الضّوئي الشّامل
Choroidal Neovascularization	CNV	والتّوعّي المشيمي الحديث

الملخّص

هدف البحث: يهدف البحث لدراسة العلاقة بين ثخانة اللّطخة المركزيّة عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة وفعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة، وتحديد المرضى المرشّحين للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة.

مواد البحث وطرائقه: دراسة تداخليّة مستقبليّة من نمط مقارنة قبل/بعد شملت 54 عيناً من 54 مريضاً بأعمار تتراوح بين 48–69 عاماً من المراجعين للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجّامعي بدمشق في المدة من آذار 2022 حتى أيار 2023 حيث أُجري فحصٌ عيني شامل، وأُجري التّصوير المقطعي البصري التّوافقي (OCT)، وتمّ تقسيم المرضى ل 3 مجموعات حسب ثخانة اللّطخة المركزيّة قبل العلاج، ثمّ جُمعت البيانات وحُلّلت إحصائيّاً.

النّتائج: بلغ متوسّط ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد 6 أشهر من العلاج في المجموعة الأولى (251.71) مكروناً، وفي المجموعة الثّانية (338.22) مكروناً، وفي المجموعة الثّالثة (451.37) مكروناً، وكان الفرق عن القيم قبل العلاج هام إحصائيّاً فقط في المجموعة الأولى (P Value = 0.001). بلغ متوسّط حدّة الإبصار بعد 6 أشهر من العلاج في المجموعة الأولى (0.95)، وفي المجموعة الثّانية (0.75)، وفي المجموعة الثّالثة (0.31)، وكان الفرق عن القيم قبل العلاج هام إحصائيّاً فقط في المجموعة الأولى (P Value = 0.002).

الاستنتاجات: وجدنا نقصاناً مهمّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة فقط عندما كانت ثخانة اللّطخة قبل العلاج لا تتجاوز 300 مكرون، ووجدنا تحسّناً مهمّاً في حدّة الإبصار بعد العلاج بالليزر دقيق النّبضات تحت العتبة فقط عندما كانت ثخانة اللّطخة قبل العلاج لا تتجاوز 300 مكرون،

الكلمات المفتاحيّة: الدّاء السّكّري، ثخانة اللّطخة المركزيّة، حدّة الإبصار، وذمة اللّطخة السّكّريّة، اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدّمة:

تعرّف وذمة اللّطخة السّكّريّة Diabetic Macular Edema–DME على أنّها تجمّع للسّوائل في المنطقة المركزيّة من الشّبكيّة المسؤولة عن حدّة الإبصار العالية، وتسبّب تدنّ في حدّة الإبصار، وبدون العلاج المناسب فقد تسبّب أذيّةً غير عكوسة في الشّبكيّة وفقد بصر دائم، وبحسب منظّمة الصّحّة العالميّة تأتي مضاعفات الدّاء السّكّري في المرتبة الثّالثة بين العوامل المسبّبة للعمى (1)، وعلى الرّغم من التّقدّم الملحوظ خلال العقود الأخيرة في فهمنا للآليّة المرضيّة وتطبيق استراتيجيّات علاجيّة فعّالة، فإنّ الإصابة الشّبكيّة في سياق الدّاء السّكّري والّتي تصيب حوالي 33% من المرضى تبقى إلى الآن أحد أهمّ مشاكل الصّحّة العامّة بما تحمله من آثار اجتماعيّة واقتصاديّة على المجتمع (2).

يعتبر حقن كلّ من أضداد عامل نمو بطانة الأوعية (Anti–VEGF: Aflibercept, Ranibizumab, Bevacizumab) والسّتيروئيدات (Dexamethasone, Fluocinolone) ضمن الزّجاجي حجر الأساس في معالجة وذمة اللّطخة السّكّريّة حاليّاً، إلّا أنّ هذا العلاج يشكّل عبئاً على كلّ من المريض ونظام الرّعاية الصّحيّة على حدّ سواء بسبب الحاجة إلى تكرار العلاج والمتابعة المستمرّة (3)، كما أنّ بعض المرضى قد يبدون استجابةً غير كاملة وبعضهم الآخر لا يبدي أيّة استجابة لحقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية ومن الجّانب الآخر فإنّ حقن السّتيروئيدات ضمن الزّجاجي قد يكون ذو دورٍ محدود لما له من آثارٍ جانبيّة (4).

بيّنت دراسة ETDRS دور تطبيق التّخثير الضّوئي باللّيزر على اللّطخة في منع حدوث فقد رؤية مترقّ لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة (5)، إلّا أنّ الآثار الجّانبيّة لهذا العلاج بما في ذلك إقفار الطّبقات الخارجيّة من الشّبكيّة في مناطق تطبيق اللّيزر جعلت تطبيقه محدوداً في حالاتٍ معيّنة، بشكلٍ أساسيّ لعلاج الوذمة غير الشاملة للنّقرة (6).

على عكس اللّيزر التّقليدي Conventional Laser الّذي يعتمد على مبدأ التّخثير الضّوئي حيث يتم تطبيق أشعّة اللّيزر بشكلٍ متواصل، اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة Subthreshold Micropulse Laser – STMPL يعتمد على مبدأ التّحفيز الضّوئي حيث يتم تقسيم ضربة اللّيزر إلى فترات تعرّض قصيرة تسمح برفع حرارة الخلايا لتعطي تأثيراً محفّزاً دون تخريبها (On) يتخلّلها فترات من عدم التّعرّض للّيزر لتسمح بتبريد الخلايا (Off) وتسمّى النّسبة بين زمن التّعرّض وزمن الضّربة الإجمالي بدورة العمل Duty Cycle، إنّ تطبيق دورة عمل أقصر يسمح بإنقاص كمّيّة الطّاقة الإجماليّة المطبّقة وبالتّالي الحدّ من التّأثر الحراري المخرّب للخلايا ومن انتشار الحرارة إلى الأنسجة المجاورة وما يليه من أذيّة نسيجيّة وإقفار واضح في طبقات الشّبكية كالّذي نراه عند تطبيق اللّيزر التقليدي (7).

يعتبر التّصوير المقطعي البصري التّوافقي OCT للشّبكيّة حجر الأساس في تشخيص ومتابعة مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة DME (8)، ويمتاز بكونه إجراء سريع سهل دقيق وغير غازٍ، حيث يعتمد على أخذ صور مقطعيّة مستعرضة تصل دقّتها إلى 5–7 ميكرون، وفي الأجيال الحديثة تصل إلى دقّة أعلى من ذلك مما يسمح لنا بكشف أصغر التّبدّلات المرضيّة الدّقيقة والحصول على صور مقطعية تمكّننا من دراسة تشريح طبقات الشّبكيّة وتبدلاتها المرضيّة وإعطاء معلومات وقياسات رقميّة متنوّعة بما في ذلك قياس ثخانة الشّبكيّة.

إنّ اختلاطات الدّاء السّكّري على الشّبكيّة تعتبر أحد أهمّ مشاكل الصّحّة العامّة الّتي تلقي بظلالها الاجتماعيّة والاقتصاديّة على كلّ من المريض ونظام الرّعاية الصّحّيّة، وتعتبر وذمة اللّطخة السّكّريّة منّ الاختلاطات واسعة الانتشار للدّاء السّكّري حيث تأتي أهمّيّتها ممّا تسبّبه من تدنّ شديد في حدّة الإبصار وتأثير ذلك على نوعيّة حياة المريض وإنقاص فاعليّته في المجتمع، ومن هنا جاءت أهمّيّة البحث عن علاجٍ فعّال لها يضمن تحسّناً وعودةً سريعةً للمريض إلى حياته وممارسة نشاطه الفعّال في المجتمع.

2.بعض الدّراسات السّابقة:

أ- دراسة (Mansouri et al,2014) (9) في الولايات المتّحدة الأميركيّة:

قام Mansouri وزملاؤه (9) بدراسة العلاقة بين ثخانة اللّطخة وفعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMPL عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث شملت هذه الدّراسة 63 عيناً / 58 مريضاً

وتم تقسيم العيّنة إلى مجموعتين، وأُجري العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام الدّايود ليزر (طول الموجة 810 نانومتر) للمرضى في كلتا المجموعتين ومتابعة المرضى لمدّة 6 أشهر، وخلال فترة المتابعة بعد مضي 3 أشهر أُعيد تطبيق اللّيزر للمرضى اللّذين لم يبدو استجابةً للعلاج في المرّة الأولى.
وأظهرت نتائج الدّراسة تحسّناً لدى المرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة لديهم دون 400 ميكرون، ولم يحدث أيّ تحسّنٍ لدى المرضى الّذين تجاوزت ثخانة اللّطخة لديهم 400 ميكرون.

ب- دراسة (Citirick et al.2019) (10) في المملكة المتّحدة:
قام Citirik وزملاؤه (10) بدراسة العلاقة بين ثخانة اللّطخة وفعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMPL عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث شملت الدّراسة 80 عيناً/40 مريضاً وتم تقسيم العيّنة إلى 4 مجموعات، وأُجري العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام اللّيزر الأصفر (طول الموجة 577 نانومتر) للمرضى في المجموعات الأولى والثّانية والثّالثة فقط في حين كانت المجموعة الرّابعة هي مجموعة الشّواهد، ومتابعة المرضى لمدّة 6 أشهر دون أن يتم إعادة تطبيق اللّيزر لأيّ من المرضى بصرف النّظر عن نتائج المتابعات.
وأظهرت نتائج الدّراسة تحسّناً لدى المرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة لديهم دون 300 ميكرون، ولم يحدث أيّ تحسّنٍ في المجموعات الأخرى.

3. مشكلة البحث:

نسعى في هذا البحث للإجابة على عدّة تساؤلات وعلى رأسها هل يوجد علاقة بين ثخانة اللّطخة المركزيّة والاستجابة للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة؟ لأنّ الدّراسات السّابقة حول هذا الموضوع غير كافية ونتائجها غير حاسمة.

4.هدف البحث:

تقييم فعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMPL عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة DME تبعاً لثخانة اللّطخة المركزيّة.

5.أهمّيّة البحث:

إضافة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMPL إلى البروتوكولات المتّبعة لعلاج وذمة اللّطخة السّكّريّة DME وفق ضوابط واضحة.

6.مسوّغات البحث:

إنّ تحديد مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة المرشّحين للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMPL سيساهم بشكل كبير في تحديد خطّة العلاج المتّبعة وتجنّب المريض اللّجوء إلى الحُقن داخل المقلة واللّيزر التّقليدي بما تحمله من مخاطر واختلاطات ممكنة على عكس اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة الّذي يعتبر وسيلةً آمنةً.

وفي المقابل فإنّ تحديد المرضى غير المرشّحين للعلاج سيوفّر على كلّ من المريض والطّبيب أعباء ومتاعب الخوض في غمار علاج لن يقدم الفائدة المرجوّة، إضافةً للتّكاليف الماديّة وما يسببه فشل العلاج من تأخير في شفاء المريض وعودته لحياته الاعتيادية وتّأثير ذلك على حالته النّفسيّة.

7.محدّدات البحث:

1) قد يكون تطبيق اللّيزر غير ممكن في حال وجود كثافات في الأوساط الشّفّافة للعين مثل وجود السّاد أو كثافات القرنيّة.
2) تطبيق اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بحاجة إلى وجود خبرة كافية عند الطّبيب.
3) تطبيق اللّيزر وإجراء الّتصوير المقطعي البصري التّوافقي للشّبكيّة بحاجةٍ إلى تعاون المريض.
4) الحاجة إلى متابعة المريض لمدّةٍ تصل إلى 6 أشهر، وبالتّالي تسرّب المرضى من الدّراسة وفقد المتابعة.

5) اقتصار متابعة المرضى على فترة الدّراسة الممتدّة لستّة أشهر فقط، في حين أنّ المتابعة لفترة أطول ربّما تقدّم إضافاتٍ أكثر تميّزاً عن الدّراسات السّابقة.

6) من شروط دراستنا وجود ضبط جيّد لقيم سكّر الدّم، وهذا ما نراه نادراً بسبب انتشار قلّة الوعي والإهمال بشكلٍ كبير بين المرضى في مجتمعنا.

8.حدود البحث:

تطبيق اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMPL لمعالجة وذمة اللّطخة السّكّريّة DME، ومتابعة تبدّلات ثخانة اللّطخة المركزيّة عن طريق التّصوير المقطعي البصري التوافقي OCT لدى المرضى الّذين حقّقوا شروط القبول في الدّراسة من المراجعين للعيادة العينيّة في مستشفى المواساة الجّامعي بدمشق خلال الفترة الممتدّة بين حزيران 2022 وآب 2023.

9.منهج البحث وأدواته:

- إطلاع المرضى المشمولين بالدّراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- أخذ قصّة سريريّة مفصّلة تشمل السّؤال عن السّوابق العينيّة والجّهازية والجّراحيّة والدّوائيّة والتّأكّد من ملاءمة المريض للدّراسة وعدم وجود أيّ من معايير الاستبعاد.
- إجراء فحص عيني شامل يتضمّن:

1. إجراء فحص عيني سريري لأقسام العين الأماميّة باستخدام المصباح الشّقّي Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً.

2. قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي Autorefractor (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) Topcon KR-8100P1
3. تقييم حدّة الإبصار المصحّحة على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) Topcon Projector ACP8
4. قياس ضغط العين عبر جهاز قياس ضغط العين بالتّسطيح الهوائي Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
5. فحص قعر العين بالتّنظير غير المباشر باستخدام عدسة مساعدة Volk® 78 Diopter بعد تطبيق موسّع حدقي Tropicamide 0.5% وفحص الشّبكيّة المركزيّة والمحيطيّة والعصب البصري بشكلٍ دقيق لتحرّي وجود أمراض أخرى على مستوى القطب الخلفي للعين، والبحث عن علامات اعتلال الشّبكيّة السّكّري وتحديد شدّته حسب ETDRS.
6. إجراء التّصوير المقطعي التّوافقي البصري للشّبكية وقياس ثخانة اللّطخة المركزيّة باستخدام جهاز SD-OCT Specralis (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany)

- قياس قيمة الخضاب السّكّري HbA1C للتّأكّد من ضبط قيم سكّر الدّم.
- تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على ثخانة اللّطخة المركزيّة:

1. المجموعة الأولى: 250 – 300 ميكرون.
2. المجموعة الثّانية: 301 – 400 ميكرون.
3. المجموعة الثّالثة: ≤ 401 ميكرون.

- يخضع جميع المرضى للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام كلّ من جهاز IRIDEX IQ 532® Laser System (IRIDEX Corporation, Mannheim, Germany) (طول الموجة 532 نانومتر) والعدسة الخاصّة بتطبيق اللّيزر Ocular® Mainster (Standard) Focal/Grid ، ويتم تطبيق إعدادات الشّركة المصنّعة حيث تُحسب القيمة الواجب تطبيقها على أساس ليزر عادي مطبّق على بقعة 50 ميكرون وزمن 200 ميللي ثانية و تُضاعف أقل طاقة تحدث تأثيراً في الشّبكيّة الى أربعة أضعاف و يتم تطبيق اللّيزر النبضي دورة عمل 5% على كامل منطقة اللّطخة بحجم بقعة 200 ميكرون و بطريقة المشبك بفاصل طلقة واحدة بدون تطبيق اللّيزر بين كل طلقتين فعالتين.
- إعادة تقييم كل مريض بعد أسبوع من العلاج من خلال فحص حدّة الإبصار وإجراء التّصوير المقطعي التّوافقي البصري للشّبكيّة، ومن ثمّ يُعاد التّقييم كل شهرين.
- إعادة تطبيق العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بعد شهرين من المتابعة عند المرضى الّذين استمرّت لديهم وذمة اللّطخة (ثخانة اللّطخة > 250 ميكرون) ولكن مع استخدام ضعفي الطّاقة المطبّقة في المرة الأولى وبنفس طريقة المشبك بفاصل طلقة واحدة بدون تطبيق اللّيزر بين كل طلقتين فعّالتين، وإعادة تقييم المريض بعد أسبوع من العلاج ومن ثمّ كلّ شهرين بنفس الطّريقة السّابقة.
- إعادة تطبيق العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بعد 4 أشهر من المتابعة عند المرضى الّذين استمرّت لديهم وذمة اللّطخة (ثخانة اللّطخة > 250 ميكرون) رغم تطبيق العلاج باللّيزر لمرّة ثانية ولكن مع استخدام ثلاثة أضعاف الطّاقة المطبّقة في المرة الأولى وتكثيف العلاج على منطقة اللّطخة بجعل الضّربات متلاصقة مع بعضها البعض، وإعادة تقييم المريض بعد أسبوع من العلاج ومن بعد شهرين بنفس الطّريقة السّابقة على أن يكون التّقييم النّهائي للمريض بعد 6 أشهر من بدء المعالجة.

- تدوين البيانات بشكلٍ دوري ومنظّم وجمعها ومن ثمّ إجراء الدّراسات الإحصائيّة اللّازمة.

<u>الأجهزة المستخدمة في الدّراسة (أدوات البحث):</u>

- المصباح الشّقّي Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي Topcon Autorefractor Topcon KR-8100P1 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- جهاز إسقاط ضوئي مزود بلوحة سنلن Snellen من النموذج E عبر جهاز Topcon projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- جهاز قياس ضغط العين بالتّسطيح الهوائي Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- جهاز اللّيزر IRIDEX IQ 532® Laser System (IRIDEX Corporation, Mannheim, Germany)

<u>يُقسم الجزء النّظري إلى أربعة فصول:</u>

الفصل الأوّل – الدّاء السّكّري: أنماطه ووبائيّاته والمضاعفات الجهازيّة والعينيّة.

الفصل الثّاني – وذمة اللّطخة السّكّريّة: تعريفها وآليّتها المرضيّة وعوامل الخطر لتطوّرها وطرق التّشخيص والعلاج.

الفصل الثّالث – التّصوير المقطعي البصري التّوافقي: آليّة عمله وأجياله ودوره في تشخيص وذمة اللّطخة السّكّريّة ومتابعتها وتحديد الإنذار.

الفصل الرّابع – اللّيزر: مبادئ أساسيّة في اللّيزر وآليّة تأثيره ودوره في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة.

في الجّزء العملي قمنا بدراسة تبدّلات ثخانة اللّطخة المركزيّة والقدرة البصريّة خلال فترة الدّراسة عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة ممّن حققوا معايير القبول ومن ثمّ مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجّزء الأوّل

الدّراسة النّظريّة

الفصل الأوّل

الدّاء السّكّري

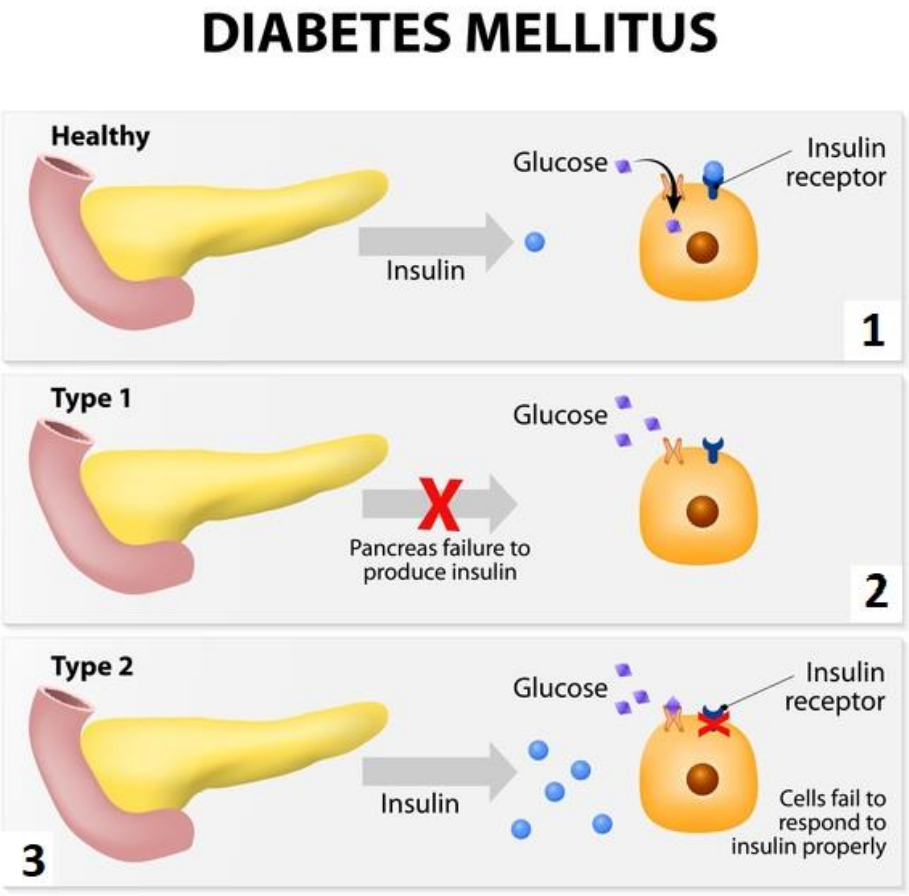
1-1- تعريف الدّاء السّكّري:

يعرّف الدّاء السّكّري على أنّه مجموعة من الاضطرابات الاستقلابيّة الّتي تتميّز بارتفاع مستوى سكّر الدّم نتيجةً لخللٍ في إفراز الإنسولين أو في عمله أو في كليهما، الارتفاع المزمن لقيم سكّر الدّم في الدّاء السّكّري يرتبط مع حدوث أذيّاتٍ مزمنة وخللٍ وقصورٍ في وظائف الأعضاء ولا سيّما العين والكلية والقلب والأوعية الدّمويّة والأعصاب (11).

1-2- أنماط الدّاء السّكّري:

- الدّاء السّكّري من النّمط الأوّل DM1: يشكّل 5-10% من حالات الدّاء السّكّري، ويعرف أيضاً بالدّاء السّكّري المعتمد على الإنسولين وذلك بسبب الآليّة المرضيّة الّتي تتّصف بنقص أو غياب تام لإفراز الإنسولين من خلايا بيتّا في البنكرياس نتيجةً لتعرّضها لتخريبٍ مناعي، ويمكن كشف الأضداد المسؤولة عن ذلك عند 85-90% من المرضى (12).
- الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني DM2: يشكّل 90-95% من حالات الدّاء السّكّري أو الدّاء السّكّري غير المعتمد على الإنسولين، يحدث فيه اضطراب مترقّ في إفراز الإنسولين من خلايا بيتّا غير مناعي السّبب وإنّما نتيجةً للمقاومة للإنسولين، ويتطوّر هذا النّمط نتيجةً للتّداخل بين العوامل الوراثيّة ونمط الحياة ووجود البدانة والمتلازمة الاستقلابيّة (12).
- الدّاء السّكّري الحملي: وهو الدّاء السّكّري الّذي يشخّص في الثّلث الثّاني أو الثّالث من الحمل ولم يكن موجوداً قبل الحمل.

- الدّاء السّكّري نتيجةً لآليّاتٍ إمراضيّة أخرى تشمل الاضطرابات الوراثيّة الّتي تؤثّر على عمل خلايا بيتّا أو على عمل الإنسولين، أمراض البنكرياس وأمراض الغدد الصّمّاويّة الأخرى مثل متلازمة كوشينغ وورم القواتم وفرط نشاط الدّرق، الأسباب الدّوائيّة والانتانيّة كالحصبة الولاديّة، والأمراض المناعيّة الجّهازيّة والمتلازمات الوراثيّة (11).



الشّكل (1): أنماط الدّاء السّكّري 1: الشّخص الطّبيعي 2: النّمط الأوّل 3: النّمط الثّاني (12)

1-3- الوبائيّات:

تشير آخر تقارير منظّمة الصّحّة العالميّة إلى أنّ عدد مرضى الدّاء السّكّري حول العالم قد تضاعف منذ عام 1980 أربعة أضعاف ليصل لما يقارب 420 مليون مصاباً، هذه الزّيادة يمكن أن نعزوها إلى نمط الحياة الخامل وانتشار البدانة الأمر الّذي قاد إلى زيادة انتشار الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني (13)، ووفقاً لآخر دراسة أجريت في سوريا في عام 2010 حول انتشار الدّاء السّكّري فقد وصلت هذه الدّراسة إلى أن نسبة انتشار الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني لدى السّوريّين البالغين 15.6% (14)، وتمتلك منطقة الشّرق الأوسط وشمال إفريقيا أعلى نسبة انتشار للدّاء السّكّري وتبلغ 12.5% وهو ما يعادل مرة ونصف من نسبة انتشار الدّاء السّكّري عالميا والّتي تبلغ 8.5% (15).

وبحسب منظّمة الصّحة العالميّة يأتي الدّاء السّكّري في المرتبة الثامنة بين أسباب الوفيّات عالميّاً، أمّا البلدان العربيّة فيحتلّ الدّاء السّكّري المرتبة الخامسة بين أسباب الوفيّات وكذلك بين أسباب الإعاقة الجسديّة (16)، وتنجم هذه الإعاقة عن الأذيّة الّتي يحدثها الدّاء السّكّري على الأوعية الدّقيقة وبالأخص في الكلية والشّبكيّة بالإضافة إلى مضاعفات القدم السّكّريّة.

تحدث الإصابة الشّبكيّة في سياق الدّاء السّكّري عند حوالي 33% من المرضى حول العالم (17)، وهذه النّسبة أعلى في منطقتنا، فعلى سبيل المثال تبلغ نسبة الإصابة الشبكيّة عند مرضى الدّاء السّكّري في لبنان 35% (18) وفي المملكة العربيّة السّعودية 16.7-31% (19) وفي تركيا 45.5% (20) وفي إيران 39,9 (21).

ينجم فقد البصر وانخفاض حدّة الإبصار في سياق الإصابة الشّبكيّة عن آليّتين أساسيّتين هما اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي ووذمة اللّطخة السّكّريّة، وقد أصبحت وذمة اللّطخة هي المسبّب الأوّل لتدنّي حدّة

الإبصار لدى مرضى الدّاء السّكّري في الدّول المتقدّمة (22)، ويعود ذلك إلى تراجع نسبة حدوث اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي في السّنوات الأخيرة نتيجةً للتّطوّر والتّقدّم في بروتوكولات علاج الدّاء السّكّري والكشف المبكّر عن الإصابة الشّبكيّة والعلاج باللّيزر في الوقت المناسب (23).

عالميّاً، تصادف وذمة اللّطخة السّكّريّة لدى 7.48% من مرضى الدّاء السّكّري (24)، أمّا عربيّاً فإنّ هذه النّسبة تبلغ 15.9% في المملكة العربيّة السّعوديّة (25) و8.7% في تونس (26).

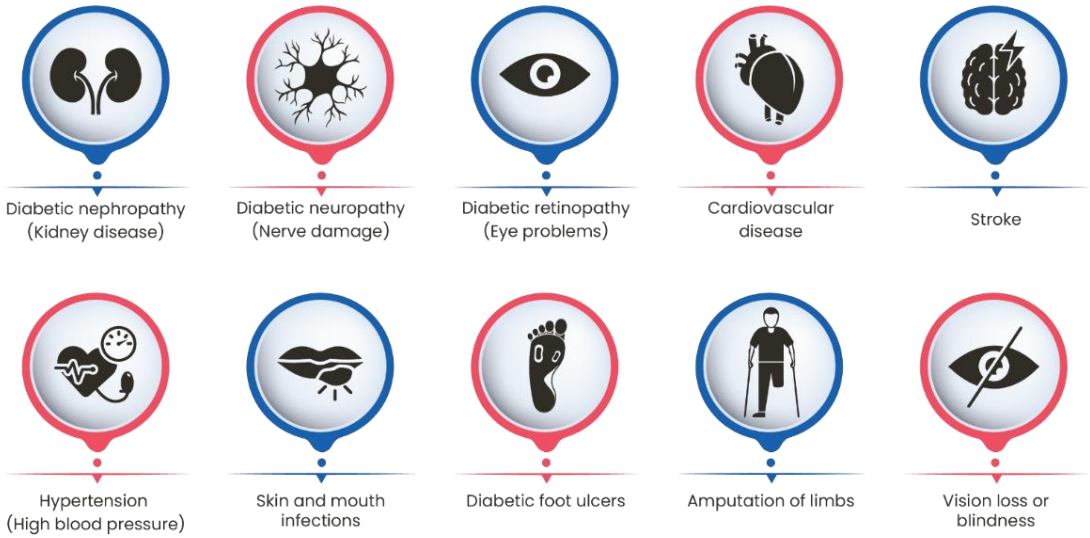
يعتبر الدّاء السّكّري مسؤولاً عمّا يقارب 44% من حالات القصور الكلوي الانتهائي (End Stage Renal Disease–ESRD) سنويّاً (27)، ويكون القصور الكلوي مسؤولاً عن 20% من الوفيّات لدى مرضى الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني (28).

1-4- مضاعفات الدّاء السّكّري:

تحدث مضاعفات الدّاء السّكّري بشكلٍ أساسي نتيجةً لتأثير القيم المرتفعة لسكّر الدّم على الأوعية الدّموية وما يتلوه من اضطرابٍ في وظيفتها، وهذه الأذية تصيب الأوعية الدّمويّة الكبيرة والصّغيرة على حدّ سواء.

إنّ اعتلال الأوعية الدّقيقة يحدث بآليّاتٍ متعدّدة تتضمّن النّواتج النّهائيّة لعمليّة الغلكزة المتقدّمة Advanced Glycation End Products–AGEs وإنتاج الوسائط الالتهابيّة والشّدّة التّأكسديّة، ويكون اعتلال الأوعية الدّقيقة مسؤولاً عن الأذيّة الكلويّة والشّبكيّة واعتلال الأعصاب السّكّري (29) (30). أمّا اعتلال الأوعية الكبيرة فيحدث بشكلٍ أساسي نتيجةً للتّصلّب العصيدي والّذي يتّسم بحدوث تصلّبٍ في جدر الأوعية الدّمويّة وتضيّقٍ في لمعتها، فالارتفاع المزمن في سكّر الدّم يفاقم أذيّة بطانة الأوعية الدّمويّة

الأمر الّذي يساهم في تطوّر التّصلّب العصيدي والّذي يؤدّي بدوره إلى نقص جريان الدّم عبر هذه الأوعية ونقص تروية الأعضاء الحيويّة (31).

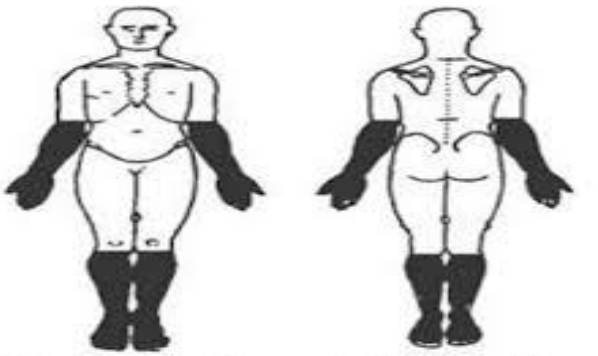


الشّكل (2): مضاعفات الدّاء السّكّري

1-4-1- المضاعفات غير العينيّة للدّاء السّكّري:

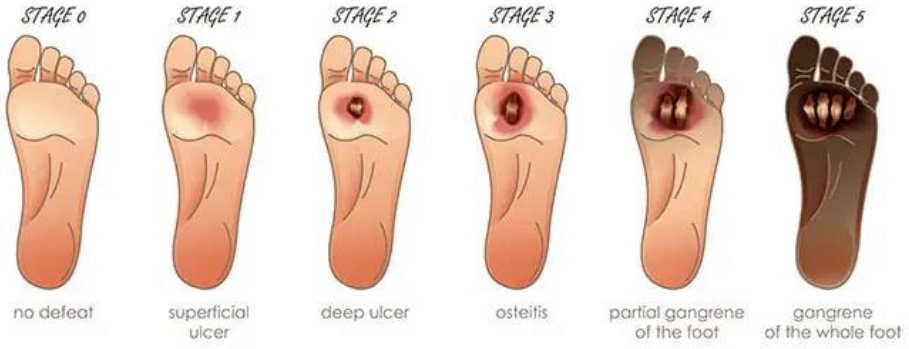
- المضاعفات القلبيّة الوعائيّة: يترافق الدّاء السّكّري مع زيادةٍ ملحوظة في خطر حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة بما في ذلك الداء القلبي الاكليلي نقص التّروية القلبيّة السّكتات الدّماغيّة وأمراض الأوعية المحيطيّة (32)، ومن المضاعفات القلبيّة الأخرى اعتلال العضلة القلبيّة السّكّري والّذي يحدث بشكلٍ مستقلّ عن إصابة الأوعية الاكليليّة أو ارتفاع التّوتّر الشّرياني أو الآفات الصّمّاميّة، ويمكن أن يقود في نهاية المطاف إلى قصور العضلة القلبيّة (33).

- اعتلال الكلية السّكّري: وهو من المضاعفات الهامّة للدّاء السّكّري الّتي تحدث نتيجةً لاعتلال الأوعية الدّقيقة حيث يُلاحظ تراجعٌ تدريجيّ في معدّل الرّشح الكبّي Glomular Filtration Rate– GFR وصولاً إلى مرحلة القصور الكلوي الانتهائي ESRD والحاجة إلى إجراء التّحال أو زرع الكلية (34)، وتعتبر البيلة الألبومينيّة المجهريّة مؤشّراً هامّاً على شدّة الإصابة الكلويّة (35).
- اعتلال الأعصاب السّكّري: يتظاهر اعتلال الأعصاب المحيطيّة بشكوى خدر ونَمَل وألم في الأطراف وتأخذ هذه الأعراض انتشاراً مميّزاً يشبه القفّازات والجوارب (36)، اعتلال الأعصاب السّكّري يمكن أنّ يشمل أيضاً الجّملة العصبيّة للجّهاز الهضمي وتتظاهر الإصابة بعسرة البلع وتأخّر زمن إفراغ المعدة واضطراب حركيّة الأمعاء، وكذلك يُصاب الجّهاز البولي التّناسلي ويتظاهر ذلك باضطراب حركيّة المثانة وعسرة التّبوّل والإلحاح والسّلس البولي (37) (38).



الشّكل (3): اعتلال الأعصاب المحيطيّة السّكّري وتوزّع القفّازات والجّوارب (36)

- القدم السّكّريّة: تحدث التّقرّحات في القدم عند مريض الدّاء السّكّري نتيجةً لتضافر عدّة عوامل بدايةً من اعتلال الأوعية المحيطيّة ونقص تروية الطّرف، وتكون الأذيّة غير ظاهرة في البداية وتتطوّر خلسةً دون أن يلحظها المريض نتيجةً لاعتلال الأعصاب السّكّري ونقص الإحساس بالألم لتظهر التقرّحات بعد ذلك، وتتفاقم هذه التّقرّحات بوجود نقص المناعة وبطء التئام الجّروح المرافقان للدّاء السّكّري ولذلك يكون علاجها صعباً وفي كثيرٍ من الأحيان تصل إلى مرحلة الموات النّخري وبتر القدم (39).



الشّكل (4): قرحة القدم السّكّريّة

- المضاعفات الجّلديّة: يكون مرضى الدّاء السّكّري أكثر عرضةً للإنتانات الجّلديّة الفطريّة والجّرثوميّة، إضافةً إلى ذلك فإنّ الدّاء السّكّري يترافق مع بطء التئام الجّروح واضطراب تندّبها، ومن المضاعفات الجّلديّة الأخرى اعتلال الجّلد السّكّري والشّواك الأسود (40).

1-4-2- المضاعفات العينيّة للدّاء السّكّري:

- الملتحمة والأجفان: يكون مرضى الدّاء السّكّري أكثر عرضةً للإنتانات الحادّة بشتّى أنواعها وخاصّةً بوجود ضبطٍ سيّء لسكّر الدّم، ولذلك نلاحظ أنّ الشّعيرة الحادّة Stye والتهاب حواف الأجفان التّقرّحي Ulcerative Blepharitis أكثر شيوعاً عند مرضى الدّاء السّكّري (41).

التهاب حواف الأجفان هو التهابٌ مزمن في غدد ميبوميان ويتظاهر بحكّة وحرقة وتخريش وحسّ جسمٍ أجنبي في العين، وفي الحالات الشّديدة قد نجد احمراراً بالإضافة لمفرزات لزجة على الجّفن (42).

تتظاهر الشّعيرة الحادّة بألم واحمرار في حافّة الجّفن يتلوه ظهور انتفاخ موضّع وتنجم عن انسداد فوّهات غدد ميبوميان والتهابها، وقد يدخل هذا الالتهاب طور الإزمان لتتحوّل إلى بردة Chalazion والّتي تختلف عن الشّعيرة الحادّة بغياب الألم والاحمرار، الشّعيرات النّاكسة والمتكرّرة هي من الشّكايات الشّائعة لدى مرضى الدّاء السّكّري وقد تكون في بعض الأحيان هي المؤشّر الأوّل لوجود الدّاء السّكّري (42).

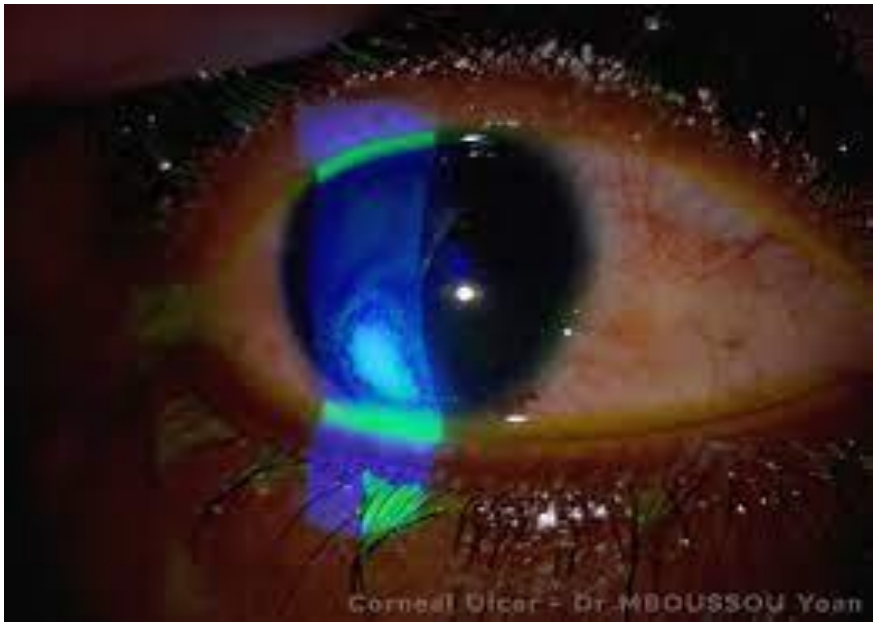
ونجد أيضاً أنّ التهاب الملتحمة هو من الشّكايات الشّائعة لدى مرضى الدّاء السّكّري، ويلاحظ نقص افراز الدّمع لدى مرضى الدّاء السّكّري ويتظاهر ذلك بشكوى تخريش وحرقة وانزعاج، وهذا الجّفاف قد يزيد الأهبة للإنتانات الموضعيّة لدى هؤلاء المرضى (43).

الشّكل (5): شعيرة حادّة في الجّفن العلوي

الشّكل (6): التهاب حواف الأجفان

- القرنيّة: تُعزى شذوذات القرنيّة المشاهدة لدى مرضى الدّاء السّكّري إلى ثلاثة عوامل هي اضطراب إفراز الدّمع ونقص حسّ القرنيّة وضعف الارتباط بين الخلايا الظّهاريّة للقرنيّة والغشاء القاعدي (44)، وينجم نقص حسّ القرنيّة عن تأثير الدّاء السّكّري على النّهايات العصبيّة المسؤولة عن حسّ القرنيّة (45).

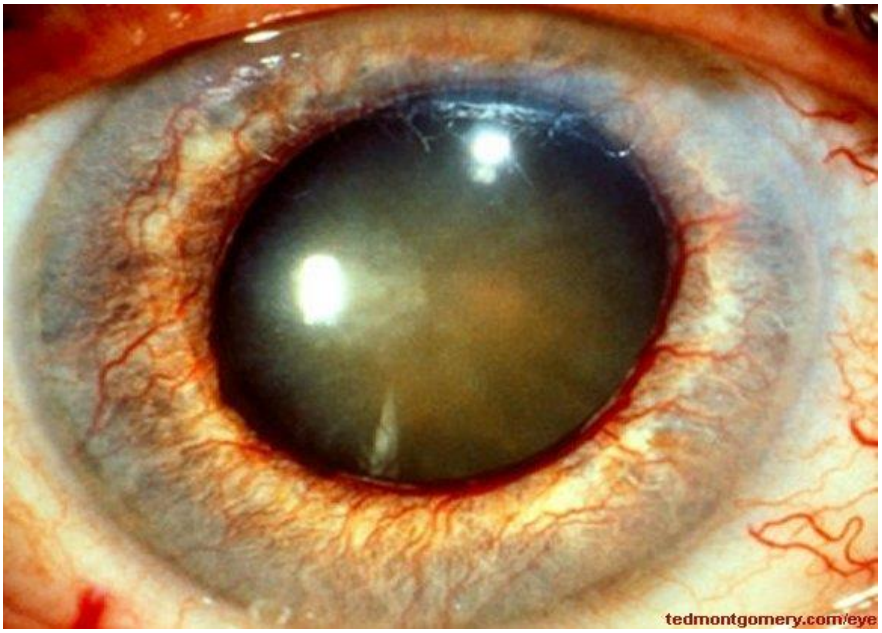
نتيجةً لذلك يكون مرضى الدّاء السّكّري أكثر عرضةً للقرحات القرنيّة الجّرثوميّة أو القرحات التّغذويّة والعيوب الظّهاريّة النّقطيّة السّطحيّة والتّسحّجات القرنيّة المعاودة دون أن ننسى تأثير الدّاء السّكّري على عمليّتي التّندّب والشّفاء ممّا يؤهّب لحدوث العيوب الظّهاريّة المستمرّة (45) (46).



الشّكل (7): قرحة قرنيّة

- القزحيّة والحدقة: يعتبر تورّد القزحيّة من المضاعفات العينيّة الهامّة للدّاء السّكّري، ويكون أكثر شيوعاً حول حافّة الحدقة ومن الممكن أن يشمل كامل سطح القزحيّة وزاوية البيت الأمامي، ويشاهد تورّد القزحيّة عند 7% من مرضى الدّاء السّكّري وتصل هذه النّسبة إلى 60% بوجود اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي Proliferative Diabetic Retinopathy–PDR (47).

قد ينكمش النّسيج اللّيفي المرافق للتّوعّي الحديث على سطح القزحيّة ليسبّب التصاقاتٍ أماميّة محيطيّة Peripheral Anterior Synechia–PAS أو انقلاب خارجيّ للحدقة Ectropion Uvea (44).

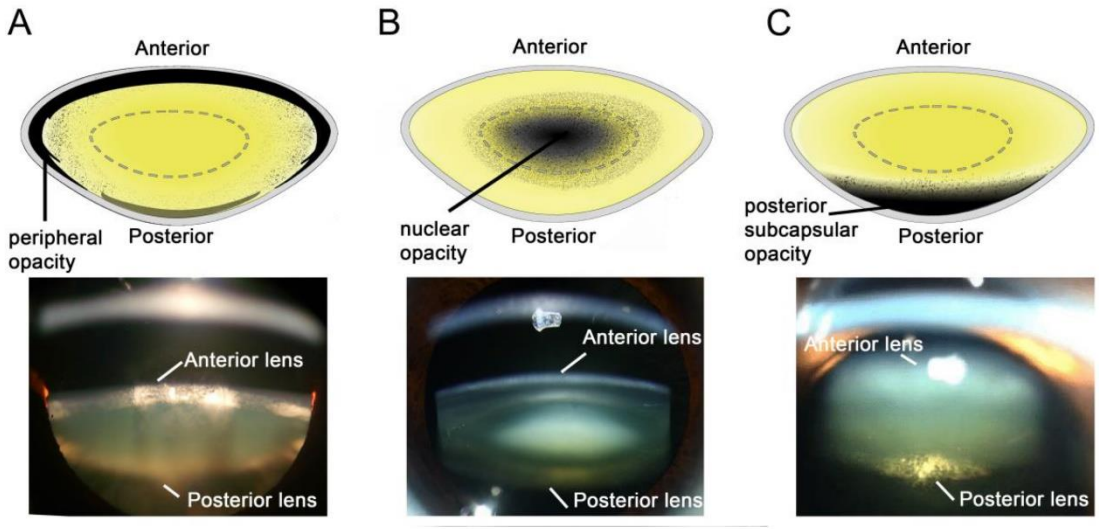


الشّكل (8): تورّد القزحيّة

تميل الحدقات عند مرضى الدّاء السّكّري لأن تكون أكثر تقبّضاً، وتكون أقلّ استجابةً للقطرات الموسّعة، ويعتقد بأنّ اعتلال الأعصاب السّكّري وضعف تعصيب العضلة الموسّعة للحدقة هو المسبّب لذلك، وحقيقة وجود حدقة ضيقّة مع سلامة المنعكس الضّوئي للحدقة توجّهنا للاعتقاد بأنّ التّعصيب الودّي للقزحيّة هو الأكثر تأثّراً (48)، وهذا ما تمّ إثباته بالدّراسة النّسيجيّة لحدقات مرضى الدّاء السّكّري الخاضعين لجراحة السّاد حيث تبيّن وجود ضياع للنّهايات العصبيّة في العضلة الموسّعة للحدقة (49).

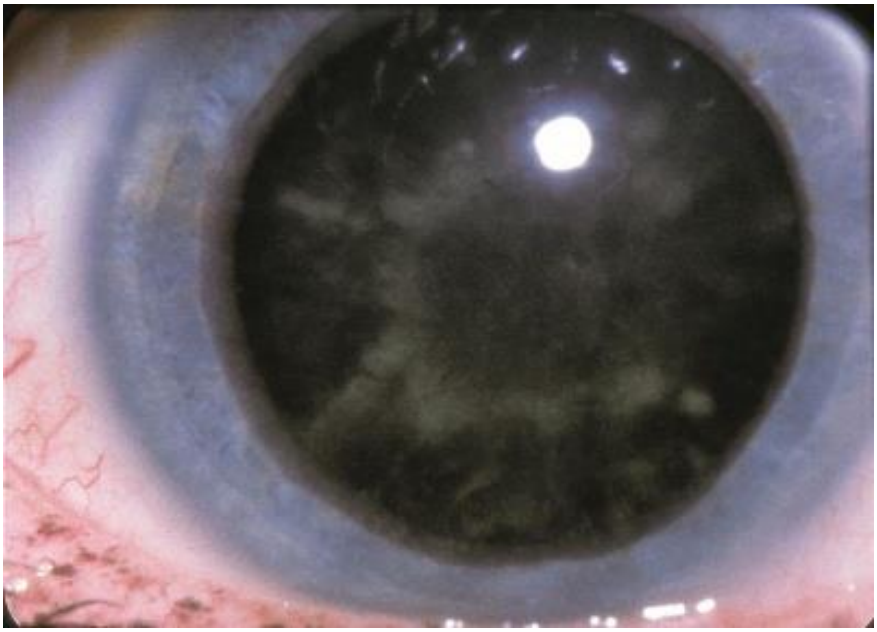
- العدسة: أظهرت العديد من الدّراسات تشكّل السّاد بنسبةٍ أشيع وبعمرٍ أبكر لدى مرضى الدّاء السّكّري مقارنةً بالأصحّاء (50)، وبيّنت الدّراسات أيضاً أن نسبة حدوث السّاد لدى هؤلاء المرضى أعلى بـ 3-4 اضعاف تحت عمر 65 سنة وأعلى بضعفين فوق عمر 65 مقارنةً بالأصحّاء (51)، وإنّ أكثر

أنماط السّاد شيوعاً لديهم هو السّاد الشّيخي (52)، وقد اتّفقت دراسة "The Beaver Dam Eye Study" (53) ودراسة "The Blue Mountains Eye Study" (54) على وجود علاقة بين تشكّل كلّ من السّاد القشري Cortical والسّاد تحت المحفظة الخلفيّة Posterior Subcapsular–PSC والذّاء السّكّري، في حين اختلفت الدّراستان حول وجود علاقة بين السّاد النّووي Nuclear Sclerosis–NS والذّاء السّكّري.



الشّكل (9): أنماط السّاد الشّيخي – A: السّاد القشري B: السّاد النّووي C: السّاد تحت المحفظة الخلفيّة

يُشاهد ساد ندف الثّلج Snowflake Cataract عند مرضى الذّاء السّكّري وعلى الأخصّ عند المرضى الشّباب المصابين بالنّمط الأوّل مع ضبطٍ سيّء لسكّر الدّم، وهو من الأنماط النّادرة عموماً ويتميّز بتشكّل كثافاتٍ بيضاء تحت المحفظة وغالباً ما تتطوّر هذه الكثافات بسرعة لتشمل كامل العدسة (51).



الشّكل (10): ساد ندف الثّلج

- المطابقة وأسواء الانكسار: يشاهد لدى مرضى الدّاء السّكّري تبدّلات عابرة في أسواء الانكسار بصورة مد أو حسر البصر (55)، وقد درس Weimer وزملاؤه تأثير الدّاء السّكّري على القوّة الكاسرة للسّطح الخلفي للقرنيّة وتبيّن أنّ التّبدّل الحاصل لم يغيّر من القوّة الكاسرة الإجماليّة للقرنيّة (56)، وبذلك يمكننا القول أنَّ التّبدّلات في أسواء الانكسار لدى مرضى الدّاء السّكّري تعود إلى تبدّلات الحاصلة في العدسة والآليّة الأساسيّة في ذلك هي حدوث تبدّل في قرينة انكسار العدسة (57).

يُلاحظ لدى مرضى الدّاء السّكّري انخفاضاً في سعة المطابقة (58)، كما يتطوّر لديهم مد البصر الشّيخي Presbyopia أبكر بـ 3–5 سنوات مقارنةً بالأصحّاء (57).

- الأعصاب القحفيّة:

- العصب البصري: يُحدث الدّاء السّكّري تأثيراتٍ عديدة على العصب البصري كاعتلال حليمة العصب البصري السّكّري واعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري والزّرق.

اعتلال حليمة العصب البصري السّكّري Diabetic Papillopathy: هي من المضاعفات العينيّة النّادرة للدّاء السّكّري ويمكن أن تشاهد عند مرضى النّمط الأول أو الثّاني على حدّ سواء (59)، وتكون الإصابة أحاديّة الجّانب في معظم الحالات، ولكنّ الإصابة ثنائيّة الجّانب واردة الحدوث، ويبقى إلى الآن من المواضيع الجّدليّة حيث ينظر إليه البعض على أنّه شكلٌ من اعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري غير الشّرياني (Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy-NAION) دون أن يثبت ذلك (60).

عادة ما يكون المريض لا عرضيّاً لكن قد يشكو من تشوّش رؤية خفيف حيث تتراوح القدرة البصريّة من 20/20 إلى 20/200 ولا يوجد عادةً اضطراب في رؤية الألوان أو عيب حدقي وارد نسبي Relative Afferent Pupillary Defect–RAPD أو اضطراب ساحة بصريّة ، وبفحص قعر العين تكون حليمة العصب البصري متوذّمة وتشاهد وذمة اللّطخة عند أكثر من 70% من المرضى (61)، في حين أنّ اعتلال الشّبكيّة السّكّري يغيب في 63–80% من الحالات (62)، ولذلك فغياب اعتلال الشّبكيّة السّكّري لا يستبعد اعتلال حليمة العصب البصري السّكّري من التّشاخيص التّفريقيّة لوذمة حليمة العصب البصري.

الشّكل (11): اعتلال حليمة العصب البصري السّكّري

اعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري Anterior Ischemic Optic Neuropathy– AION: هو حالة حادّة تتظاهر بانخفاضٍ مفاجئ في حدّة الإبصار أحادي الجّانب غير مؤلم ويترافق ذلك مع عيب في السّاحة البصريّة وعيب حدقي وارد ويكون القرص البصري متوذّماً (63)، ويعتقد أنّ هذه الحالة تُسبق بقصورٍ في الدّوران المغذّي للعصب البصري في سياق اعتلال العصب البصري الأمامي الإقفاري غير الشّرياني NAION (64)، وقد بيّنت الدّراسات وجود قصّة للدّاء السّكّري عند 24% من مرضى NAION (65).

الزّرق: يعتبر الزّرق أحد أهمّ الأمراض الّتي تؤثّر على العصب البصري حيث أنّ ضغط العين المرتفع يؤدّي لحدوث تبدّلاتٍ مرضيّة في العصب البصري وعيوب في السّاحة البصريّة، وقد تناول

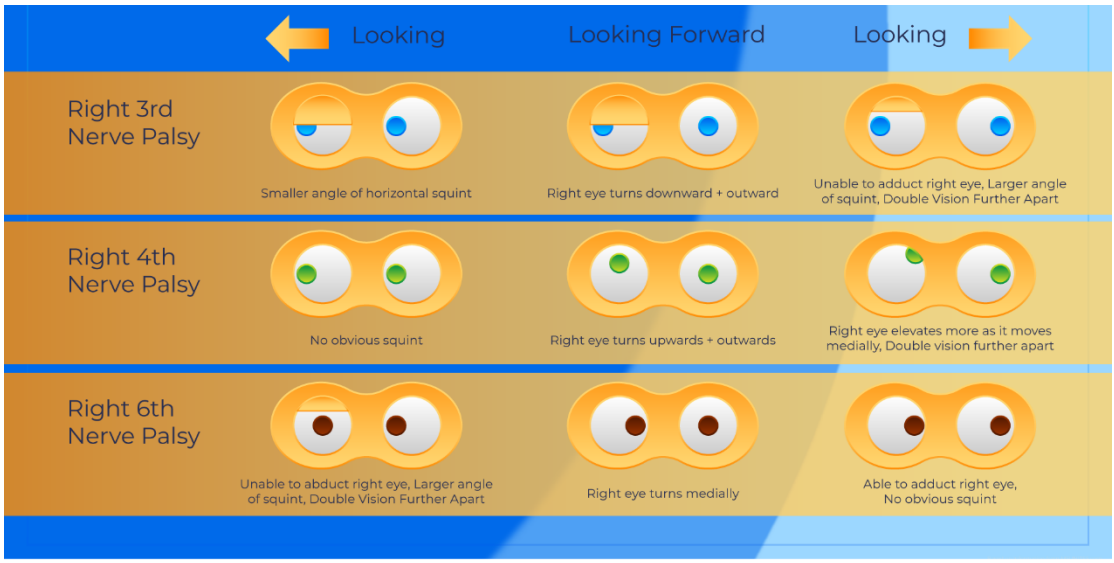
عددٌ كبيرٌ من الدّراسات العلاقة بين الدّاء السّكّري DM والزّرق البدئي مفتوح الزّاوية Primary Open Angle Glaucoma–POAG حيث خلص بعضها إلى أن الدّاء السّكّري هو عامل خطر لتطوّر الزّرق البدئي مفتوح الزّاوية (66) (67)، في حين أن بعضها الآخر لم يجد علاقةً بين الاثنين (68) (69).

يعتبر الدّاء السّكّري من أهمّ مسبّبات الزّرق الوعائي Neovascular Glaucoma–NVG وأكثر ما يرتبط مع اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي PDR حيث يقدّر أنّ 43% من حالات الزّرق الوعائي سببها اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي (70)، ويتطوّر الزّرق الوعائي نتيجة للتّنمّي الوعائي الحديث في القزحيّة وزاوية البيت الأمامي المحرّض بعامل نمو بطانة الأوعية VEGF المُفرز من قبل المناطق الشّبكيّة الإقفاريّة وهذه البنى الوعائيّة واللّيفيّة تعيق تصريف الخلط المائي، وغالباً ما يكون إنذار الرّؤية سيّئاً (70).

- الأعصاب القحفيّة الأخرى: اعتلال الأعصاب القحفيّة هو واحدٌ من المضاعفات المحتملة للدّاء السّكّري ومن الممكن أن تقتصر الإصابة على عصبٍ واحدٍ فقط وهو الأشيع، أو يصاب أكثر من عصب وهو أقلّ تواتراً (71)، ومن الممكن أن يؤثّر الدّاء السّكّري على العصب المحرّك العيني III Oculomotor N. أو العصب البكري IV Trochlear N. أو العصب المبعّد VI Abducent N. أو العصب الوجهي VII Facial N.، وتكون إصابة العصب السّادس والثّالث هي الأشيع (72).

ويتظاهر اعتلال العصب القحفي الوحيد Mononeuropathy ببدء مفاجئ للأعراض من شفع وانزعاج وعدم القدرة على تحريك العين باتّجاه العضلات المتأثّرة مع غياب للأعراض العصبيّة الأخرى ويحدث التّحسّن بضبط سكّر الدّم خلال 3–6 أشهر (73).

غالباً ما تعزى إصابة العصب السّادس إلى الأذيّة الإقفاريّة النّاجمة عن اعتلال الأوعية الدّقيقة، وبنفس الطّريقة يحدث اعتلال العصب الثّالث الّذي يعفّ عن الحدقة (74)، أمّا شلل العصب الثّالث الّذي يشمل الحدقة فغالباً ما ينجم عن أمّهات الدّم الضّاغطة (75).



الشّكل (12): شكل ترسيمي يوضّح تظاهرات شلل الأعصاب القحفيّة الثّالث والرّابع والسّادس عند التّحديق في اتّجاهاتٍ مختلفة

- الشّبكيّة: تشمل المضاعفات الشّبكيّة النّاجمة عن الدّاء السّكّري اعتلال الشّبكيّة السّكّري ووذمة اللّطخة السّكّريّة وانفصال الشّبكيّة الشّدّي ونزف الزّجاجي، انسداد الوريد الشّبكي المركزي والمتلازمة الإقفاريّة العينيّة، وسنتطرّق إلى وذمة اللّطخة السّكّريّة بشكلٍ موسّع في الفصل الثّاني من دراستنا.
  - اعتلال الشّبكيّة السّكّري Diabetic Retinopathy: إنّ اعتلال الشّبكيّة السّكّري هو واحدٌ من مضاعفات الدّاء السّكّري النّاجمة عن اعتلال الاوعية الدّقيقة، ويمكن أن يُقسم إلى اعتلال شبكيّة سكّري غير منمّي Non-Proliferative Diabetic Retinopathy-NPDR واعتلال شبكيّة

سكّري منمّي Proliferative Diabetic Retinopathy–PDR وكلّ منهما يقسّم إلى عدّة مراحل.

Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)	
Very Mild NPDR	Microaneurysms Only
Mild NPDR	Any Or All : Microaneurysms , Retinal Hemorrhages , Exudates , Cotton Wool Spots , Up To The Level Of Moderate NPDR. No Intraretinal Microvascular Anomalies (IRMA) Or Significant Beabding.
Moderate NPDR	• Sever Retinal Hemorrhages (More Than ETDRS Standard Photograph 2A : About 20 Medium-Large Per Quadrant) In 1-3 Or Mild IRMA. • Significant Venous Beabding Can Be Present In No More Than 1 Quadrant. • Cotton Wool Spots Commonly Present.
Sever NPDR	The 4-2-1 Rule ; One Or More Of: • Sever Hemorrhages In All 4 Quadrants. • Significant Venous Beabding In 2 Or More Quadrants. • Moderate IRMA In 1 Or More Quadrant.
Very Severe NPDR	2 Or More Of The Criteria For Severe NPDR.
Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)	
Mild-Moderate PDR	New Vessels On The Disc (NVD) Or New Vessels Elsewhere (NVE) , But Extent Insufficient To Meet The High Risk Criteria.
High Risk PDR	• NVD Greater Than ETDRS Standard Photograph 10A (About ⅓ Disc Area). • Any NVD With Vitreous Hemorrhage . • NVE Greater Than ½ Disc Area With Vitreous Hemorrhage .
Advanced PDR	• Rubeosis Irides. • Neovascular Glaucoma. • Development Of Preretinal Fibrous Membranes With Tractional Retinal Detachment (TRD) , Macular Draging Or Combined Traction-Rhegmatogenous .

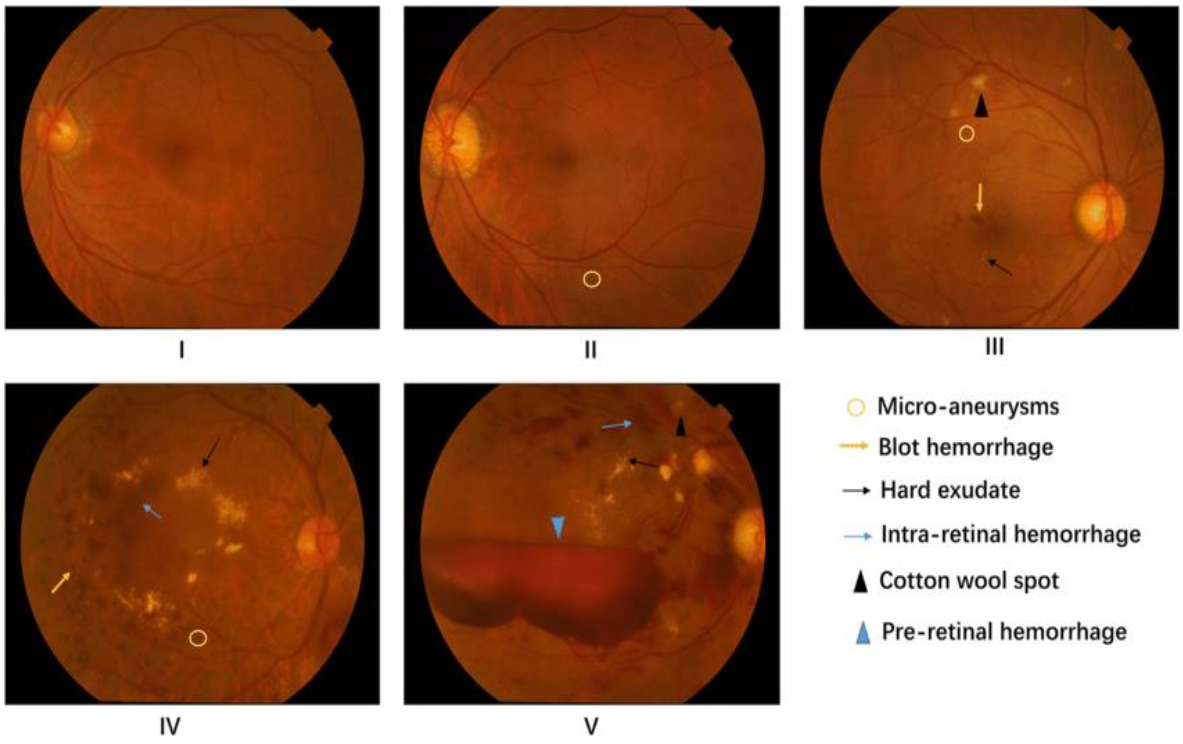
الشّكل (13): درجات اعتلال الشّبكيّة السّكّري حسب تصنيف ETDRS (76).

المرحلة الأولى اعتلال الشّبكيّة السّكّري غير المنمّي البسيط Mild–NPDR تتّصف بوجود أمّهات الدّم المجهريّة Microaneurysms بقع القطن والصّوف Cotton Wool Spots النّتحات Exudates والنّزوف النّقطيّة (76)، ويكون خطر تدنّي حدّة الإبصار في هذه المرحلة منخفضاً إلّا أنّ زيادة عدد أمّهات الدّم المجهريّة قد يكون مشعراً هامّاً لتطور وذمة اللّطخة لاحقاً (77).

تكون الموجودات المرضيّة في قعر العين في مرحلة اعتلال الشّبكيّة السّكّري غير المنمّي المعتدل Moderate–NPDR أكثر شدّة من المرحلة السّابقة دون أن ترقى إلى معايير Sever–NPDR،

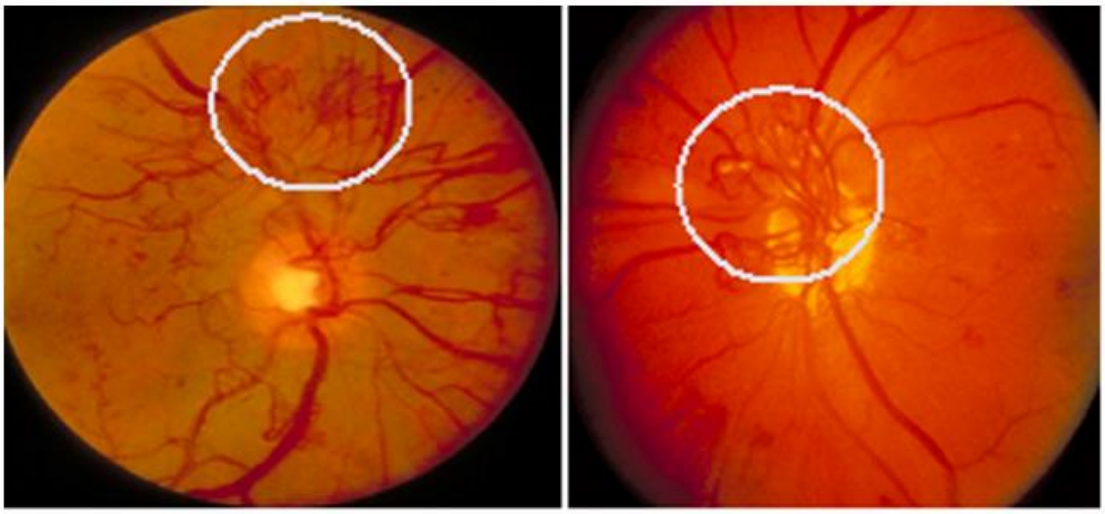
ويكون احتمال تطوّر اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي عالي الخطورة High-Risk PDR خلال سنة 3-9% (44).

في مرحلة اعتلال الشّبكيّة السّكّري غير المنمّي الشّديد Sever-NPDR يجب أن يتحقّق واحد فقط من المعايير التّالية: نزوف شبكيّة شديدة في الأرباع الأربعة أو تسبّح الأوردة Venous Beading في ربعين أو أكثر أو وجود شذوذات وعائيّة مجهريّة داخل الشّبكيّة Intra-Retinal Microvascular Abnormalities-IRMA في ربع واحد على الأقل (76)، ويتطوّر اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي PDR عند 50% من هؤلاء المرضى خلال سنة (44).



الشّكل (14): التّبدّلات المرضيّة المشاهدة في مرحلة اعتلال الشّبكيّة السّكّري غير المنمّي NPDR (76).

إنّ عامل نمو بطانة الأوعية VEGF المُفرز من المناطق الشّبكيّة الإقفاريّة يزيد من نفاذيّة الأوعية الدّمويّة ويحفّز تشكّل أوعية جديدة شاذّة (78)، هذا التّنمّي اللّيفي الوعائي الشّاذ هو السّمة المميّزة لمرحلة اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي PDR، وهو المسؤول عن تطوّر المضاعفات الشّبكيّة الأخرى.

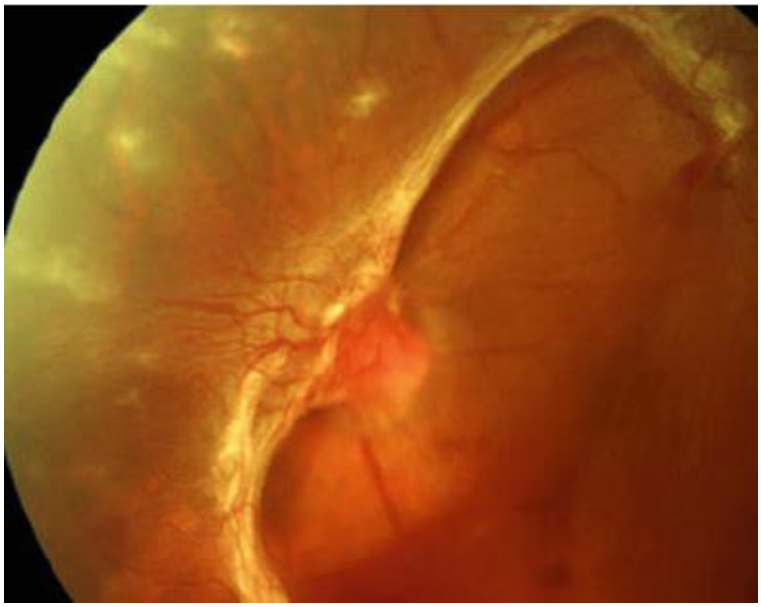


(a) New vessels elsewhere (NVE) (b) New vessels on disc (NVD)

الشّكل (15): اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي PDR والتّوعّي الحديث Neovascularization

تتّصف الأوعية الشّاذّة في مرحلة اعتلال الشّبكيّة السّكّري بكونها أوعية هشّة ولذلك فإنّها عرضة للتّمزّق، حيث يمكن أن تنمو هذه الأوعية خارج الشّبكيّة لتلتصق بالوجه الخلفي للزّجاجي وتستخدمه كدعامة لتنمو عليه ومن ثمّ في مرحلة لاحقة تنمو إلى داخل الجّسم الزّجاجي، يترافق نمو هذه الأوعية مع تطوّر نسج ليفيّة قادرة على الانكماش وعلى إثر الشّدّ المتكرّر تتمزّق هذه الأوعية مسبّبة فقد رؤية مفاجئ نتيجة للنّزف أمام الشّبكيّة Pre-Retinal Hemorrhage أو

نزف الزّجاجي Vitreous Hemorrhage (79)، إضافةً إلى ذلك فإنّ الشّدّ المحدث بهذه الاتّصالات اللّيفيّة الوعائيّة بين الشّبكيّة والوجه الخلفي للزّجاجي يمكن أن يتطوّر إلى انفصال شبكيّة شدّي Tractional Retinal Detachment–TRD أو انفصال شبكيّة شقّي–شدّي مُختلط Combined Rhegmatogenous–Tractional Retinal Detachment (79).



الشّكل (16): اعتلال شبكيّة سكّري منمّي PDR مع مركّبات ليفيّة وانفصال شدّي مُوضّع

- انسداد الوريد الشّبكي المركزي Central Retinal Vein occlusion–CRVO: يعتبر الدّاء السّكّري من عوامل الخطر الهامّة لانسداد الوريد الشّبكي المركزي (80)، حيث يُلاحظ لدى مرضى الدّاء السّكّري زيادةً في تكدّس الصّفيحات وكريّات الدّم الحمراء وفي تصنيع الفيبرينوجين والغلوبولين ألفا–2 (81)، هذه العوامل تسبّب زيادةً في لزوجة الدّم وبالتّالي اضطراباً في الجّريان الأمر الّذي يزيد الأهبة للخثار وانسداد الوريد الشّبكي المركزي (81).

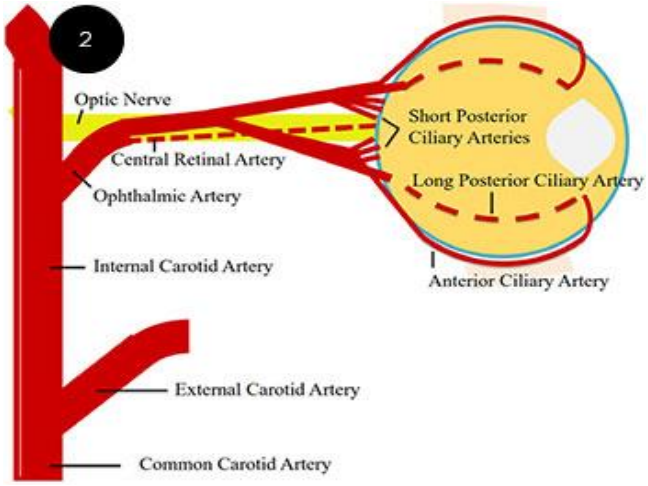
الشّكل (17): انسداد الوريد الشّبكي المركزي

- المتلازمة العينيّة الإقفاريّة Ocular Ischemic Syndrome–OIS: خلافاً للمضاعفات العديدة الّتي تحدث نتيجةً لاعتلال الأوعية الدّقيقة، فإنّ الدّاء السّكّري يُحدث تبدّلاتٍ أيضاً في الأوعية الكبيرة مثل حدوث الدّاء السّباتي الانسدادي Carotid Occlusive Disease والّذي يؤدّي بدوره لحدوث المتلازمة العينيّة الإقفاريّة (82)، وبالإضافة إلى الدّاء السّكّري فإنّ ارتفاع التّوتّر الشّرياني والدّاء القلبي الاكليلي والتّحال الدّموي هي من عوامل الخطر الأخرى المؤهّبة لحدوث المتلازمة العينيّة الإقفاريّة (83).

نقص التّروية المزمن يؤدّي لحدوث تبدّلاتٍ إقفاريّة مترقّية في الشّبكيّة والأقسام الأماميّة من المقلة، ومن الشّكايات الشّائعة حدوث انخفاض تدريجي أو مفاجئ في حدّة الإبصار التّنمّي الوعائي

الحديث في الشّبكيّة والقزحيّة وحدوث الزّرق الوعائي, شحوب العصب البصري والنّزوف الشّبكيّة (83).

يشكّل تشخيص المتلازمة العينيّة الإقفاريّة تحدّياً في كثير من الحالات، حيث أن الأعراض والعلامات المُشاهدة بفحص قعر العين تميل لأن تقلّد وتُحاكي اعتلال الشّبكيّة السّكّري، وأثناء إجراء الفحص العيني لمريض الدّاء السّكّري يجب دوماً أن نضع الدّاء السّباتي الانسدادي في الحسبان عند وجود علامات اعتلال شبكيّة أحاديّة الجانب وبالأخصّ إذا ترافق ذلك مع تنمّي وعائي حديث على القزحيّة (44).



الشّكل (18): التّروية الدّمويّة للمقلة ومصدرها من الشّريان السّباتي

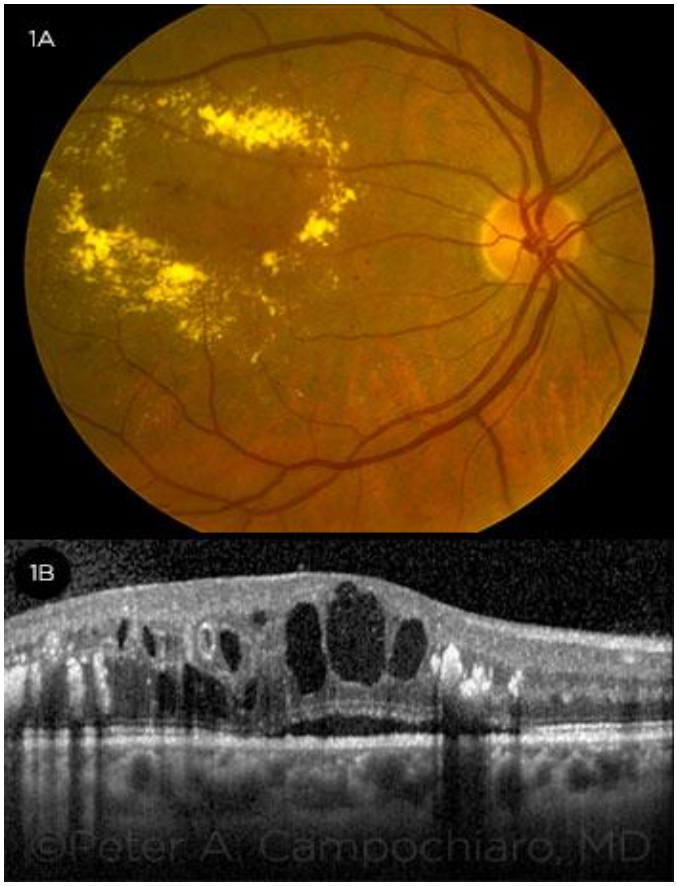
الفصل الثّاني

وذمة اللّطخة السّكّريّة

2-1- تعريف وذمة اللّطخة السّكّريّة:

تعرّف وذمة اللّطخة السّكّريّة Diabetic Macular edema-DME على أنّها تجمّعٌ للسّوائل في الحيّز خارج الخلوي للشّبكيّة في منطقة اللّطخة وبالأخصّ على مستوى الطّبقة النّوويّة الدّاخليّة Inner Nuclear Layer-INL الطّبقة الضّفيريّة الخارجيّة Outer Plexiform Layer-OPL طبقة ألياف هنلة Henle's fiber layer وفي الحيّز تحت الشّبكيّة Sub-Retinal Space (84).

الشّكايات الّتي يُراجع بها المريض تتضمّن تدنّي حدّة الإبصار وتشوّه المرئيّات واضطراب إدراك الألوان، وفي كثير من الحالات يكون المريض لا عرضيّاً.

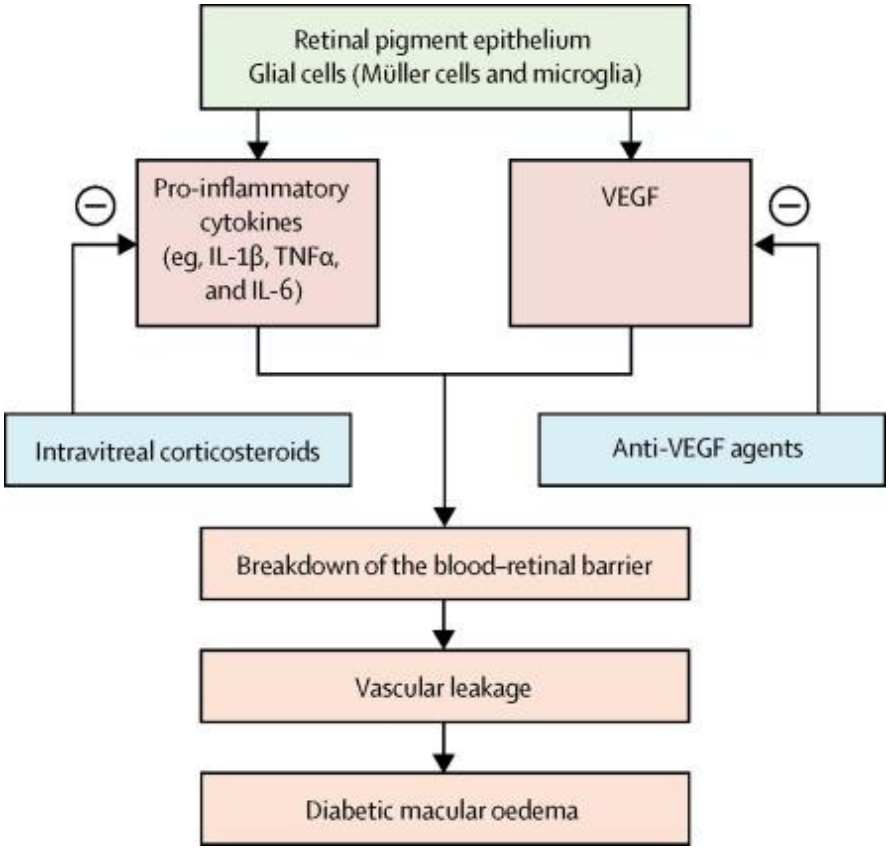


الشّكل (19): وذمة اللّطخة السّكّريّة

2-2- الآليّة المرضيّة:

إنّ الآليّة المرضيّة الأساسيّة في وذمة اللّطخة السّكّريّة هي أذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي Blood-Retinal barrier، حيث يُحدث الوسط السّكّري تأثيراً ضارّاً على العديد من بروتينات الاتّصال الضّيق Tight Junction (occludin, claudins, ZO-1)، الأمر الّذي يؤدّي إلى زيادة نفوذيّة الأوعية وتسريب السّوائل (85).

ومن اهمّ الوسائط الحيويّة المتورّطة في الآليّة المرضيّة لوذمة اللّطخة السّكّريّة عامل نمو بطانة الأوعية VEGF والسيتوكينات المنشّطة للالتهاب Pro-Inflammatory Cytokines والّتي يتمّ تصنيعها في الشّبكيّة وتحديداً من قبل الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة RPE والخلايا الدّبقيّة Glial Cells (Müller Cells, Microglia)، ولذلك فإنّ علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة يرتكز على إيقاف ومعاكسة تأثير هذه الوسائط الحيويّة -الشّكل 20- (86).



الشّكل (20): الفيزيولوجيا المرضيّة وأسس العلاج الدّوائي لوذمة اللّطخة السّكّريّة (86)

يُحدث عامل نمو بطانة الأوعية VEGF اضطراباً في الحاجز الشّبكي الدّموي من خلال فسفرة الأوكلودين Occludin phosphorylation بتوسّط من Classical Protein Kinase C الأمر الّذي يقود إلى تفكّك الاتّصالات الضّيقة عبر عملية الالتقام الخلوي (87)، إضافةً إلى ذلك فإنّ تفعيل Atypical Protein Kinase C وإنتاج وإفراز أوكسيد النّتريك Nitric Oxide تؤازر تأثير عامل نمو بطانة الأوعية VEGF وتزيد من النّفوذيّة الوعائيّة (85) (88).

العوامل الّتي تتحكّم بالتّعبير عن الحمض النّووي الريبي المرسال mRNA لعامل نمو بطانة الأوعية VEGF في وذمة اللّطخة السّكّريّة تشمل فرط سكّر الدّم ونواتج عملية الغلكزة المتقدّمة النّهائيّة AGEs (89)، إضافة إلى العديد من عوامل النّمو الأخرى والسيتوكينات المنشّطة للالتهاب (90).

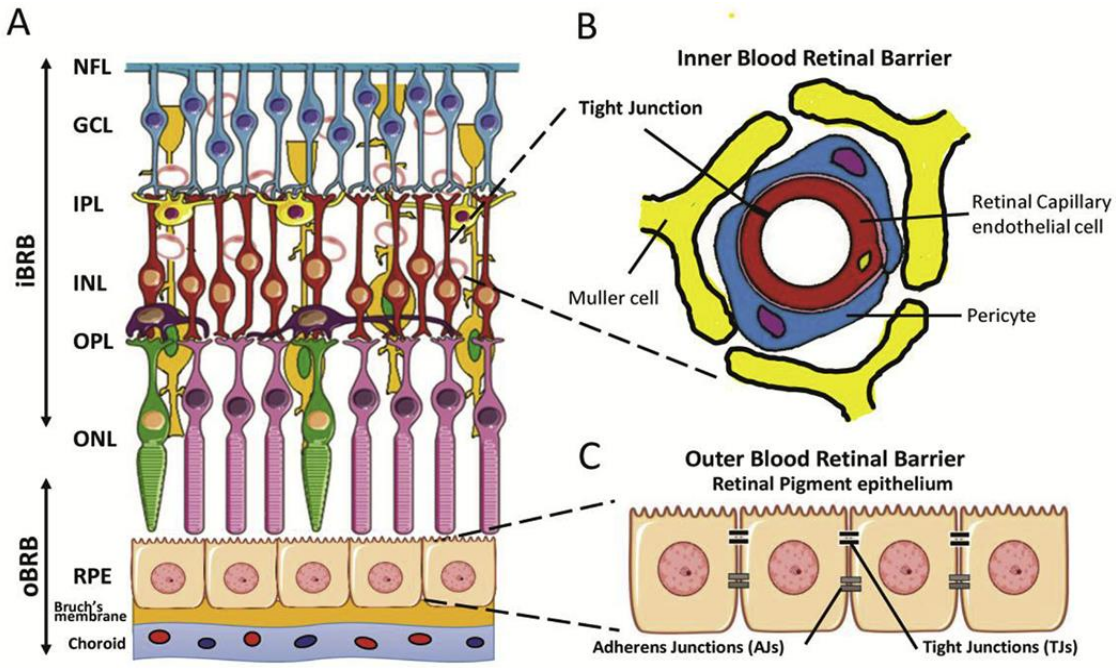
الالتهاب هو المكون الأساسي الآخر في الآليّة المرضيّة لوذمة اللّطخة السّكّريّة، فالتّراكيز المرتفعة من السّيتوكينات المنشّطة للالتهاب والوسائط الالتهابيّة الأخرى (MCP-1, SDF-1) وجزيئات الالتصاق (ICAM-1, VCAM-1, sVAP-1) تؤدّي لحدوث التهاب مزمن ومستمر في الشّبكيّة الأمر الّذي يحفّز تجمّع وتفعيل الكريات البيضاء وحدوث تبدّل في وظيفة الإغلاق للحاجز الشّبكي الدّموي (91)، علاوةً على ذلك فإنّ وحيدات النّوى Monocytes المُفعّلة تتمايز في الحيّز خارج الخلوي إلى بالعاتٍ كبيرة Macrophages تقوم بإفراز السيتوكينات وعوامل النّمو (angiopoietin-2, TNFα, Interleukins, Chemokines, VEGF..) وتساهم جميعها في زيادة التّسريب الوعائي (92).

يقوم Interleukin 1β بتنشيط NF-κB وإنتاج (Interleukin 8, MCP-1, TNFα) ويقوم إضافةً إلى ذلك بتحفيز انتاج Interleukin 6 من قبل خلايا مولر (93)، وبالإضافة إلى دوره في إحداث التّسريب الوعائي فهو يلعب دوراً مهمّاً في انحسار الأوعية Vasoregression والتّنكّس العصبي Neurodegeneration (94).

يساهم العامل المنخّر للورم ألفا TNFα في أذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي عن طريق تخفيض بروتينات الاتّصال الضّيق Tight Junction Proteins في الخلايا البطانيّة للأوعية، كما أنّ وجوده ضروري لحدوث التّسريب الوعائي المُتوسّط بعامل نمو بطانة الأوعية (95)، وإنّ تثبيط هذا العامل ينقص تجمّع الكريّات البيضاء وأذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي وتنشيط NF-κB (96).

2-3- الحاجز الشّبكي الدّموي:

الحاجز الشّبكي الدّموي Blood-Retinal Barrier BRB هو البنية المسؤولة عن تنظيم التّبادل بين الأوعية الدّمويّة والشّبكيّة والحفاظ على التّوازن الحيوي للنسيج الشبكي بما يضمن وظيفةً طبيعيّةً لها، ويتكوّن من بنيتين مستقلّتين هما الحاجز الشّبكي الدّموي الخارجي الّذي يفصل طبقات الشّبكيّة الخارجيّة عن الدّوران المشيمي، والحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي الّذي يفصل طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة عن الدّوران الشّبكي (97).



الشّكل (21): الحاجز الشّبكي الدّموي A: شكل ترسيمي للشّبكيّة B: الحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي C: الحاجز الشّبكي الدّموي الخارجي (98).

2-3-1- الحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي: يتوضّع هذا الحاجز في مستوى الدّوران الشّبكي الّذي ينشأ من الشّريان الشّبكي المركزي Central Retinal Artery ويقوم بتروية طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة عن طريق ثلاث ضفائر شعريّة تتوضّع في مستويات مختلفة هي الضّفيرة الشّعريّة السّطحيّة والمتوسّطة والعميقة في مستوى طبقة ألياف العصب البصري Nerve Fiber Layer-NFL والطّبقة الضّفيريّة الدّاخليّة Inner Plexiform Layer-IPL والطّبقة الضّفيريّة الخارجيّة Outer Plexiform Layer-OPL تواليّاً (99).

تُحاط الخلايا البطانيّة للأوعية الشّبكيّة بغشاء قاعدي ثخين وترتبط مع بعضها البعض باتّصالاتٍ ضيّقة الأمر الّذي يجعل المسافة بين هذه الخلايا مغلقة تماماً لتشكّل بذلك حاجزاً بين الدّم والشّبكيّة، ولهذا السّبب فإنّ انتقال المواد عبر الحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي يحدث حصراً بآليّة عبر خلويّة Trans-Cellular Mechanism (100)، كما تحيط كل من الخلايا النجميّة Astrocytes والخلايا المحيطيّة Pericytes وخلايا مولر بالخلايا البطانيّة، و تساهم هذه الخلايا في وظيفة الحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي والحفاظ على سلامته، فالخلايا المحيطيّة هي خلايا بلعميّة متقلّصة تنظّم التّوتّر الوعائي وتؤمّن دعماً بنيويّاً وتفرز العديد من الجزيئات مثل الفيبرونكتين Fibronectin (101)، ونسبة هذه الخلايا إلى الخلايا البطانيّة تكون أعلى في الشّبكيّة منها في أيّ نسيجٍ آخر (101)، وتلعب خلايا مولر والخلايا النّجميّة دوراً هامّاً في تدعيم البنية الوعائيّة وإفراز عوامل النّمو والبروتينات الأخرى الّتي تساهم في وظيفة الحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي (102).

2-3-2- الحاجز الشّبكي الدّموي الخارجي: ثلاث بنى رئيسيّة تكوّن الحاجز الشّبكي الدّموي الخارجي هي المشيميّة Choroid وغشاء بروك Bruch's Membrane-BM والظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة Retinal Pigment Epithelium-RPE (97)، يقوم الدّوران المشيمي بتروية طبقات الشّبكيّة الخارجيّة، وخلافاً لأوعية الشّبكيّة يوجد نوافذ Fenestrations في الشّعريات المشيميّة ولذلك فهي لا تشكّل حاجزاً بذاتها وإنّما يتشكّل الحاجز الشّبكي الدّموي الخارجي بوجود بنى إضافيّة تتوضع في الحيّز الفاصل بين المشيميّة وطبقة المستقبلات الضّوئيّة هي غشاء بروك والظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة (97).

- المشيميّة: تتوضّع المشيميّة بين الصّلبة وغشاء بروك وتتكوّن من عدة طبقات من الخارج إلى الدّاخل هي الحيّز فوق المشيميّة طبقتين من الأوعية الكبيرة "هالر" والمتوسّطة "ساتلر" وطبقة الشّعريّات المشيميّة (103)، الشّعريّات المشيميّة مسؤولة عن تأمين التّروية لطبقة المستقبلات الضّوئيّة والظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة وكما ذكرنا سابقاً فجدرها تحوي نوافذ عديدة وكبيرة القطر تسمح بمرور البروتينات والجّزيئات الكبيرة (103).
- غشاء بروك: يتوضّع بين طبقة الشّعريّات المشيميّة والظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة ويتكوّن من خمس طبقات من الخارج إلى الدّاخل هي الغشاء القاعدي للشّعريّات المشيميّة ثمّ طبقة كولّاجينيّة خارجيّة Outer Collagen Layer وطبقة إلاستينيّة مركزيّة Central Elastic Layer وطبقة كولّاجينيّة داخليّة Inner Collagen Layer والغشاء القاعدي للظّهارة الشّبكيّة الصّباغيّة (104).

يعمل غشاء بروك كحاجزٍ انتقائي يمنع مرور الجّزيئات ذات الوزن الجّزيئي المرتفع، ولكنّها تعبر في النّهاية بآليّة الانتشار المنفعل Passive Diffusion (105)، ويقوم أيضاً بمنع الهجرة غير المضبوطة للخلايا (106).

- الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة: تتوضع بين غشاء بروك وطبقة المستقبلات الضّوئيّة وتتكوّن من طبقة واحدة من الخلايا سداسيّة الشّكل (107)، تلعب هذه الخلايا الدّور الرّئيسي في وظيفة الحاجز الشّبكي الدّموي الخارجي نتيجةً لوجود اتّصالات ضيّقة Tight Junctions فيما بينها شبيهةٌ بتلك الموجودة بين الخلايا البطانيّة للدّوران الشّبكي (108).

2-4- عوامل الخطر:

2-4-1 ضبط قيم سكّر الدّم ونسبة الخضاب السكّري HbA1C: يعتبر الضّبط السّيّء لقيم سكّر الدّم من أهم عوامل الخطر المرتبطة بتطوّر وذمة اللّطخة السّكريّة (109)، فالارتفاع المستمر لسكّر الدّم يُحدث أذيّة مباشرة على بطانة الأوعية الدّمويّة والحاجز الشّبكي الدّموي، فنواتج عملية الغلكزة المتقدّمة النّهائيّة AGEs تشكّل روابط مع العديد من البروتينات والحموض النّوويّة مغيّرة من بنيتها ووظيفتها ضمن الحاجز الشّبكي الدّموي (110).

الخضاب السّكّري HbA1C هو مشعر هامّ لضبط قيم سكّر الدّم خلال الأشهر الثّلاثة السّابقة، وحسب توصيات الجّمعيّة الأميركيّة للدّاء السّكّري فإنّ الأصحّاء الّذين تكون نسبة الخضاب السّكّري لديهم 5,7-6,4% قبل سكّريين Pre-Diabetic ومعرّضون بشدّة لان يتطوّر لديهم داء سكّري صريح (111)، ويهدف علاج الدّاء السّكّري إلى الحفاظ على قيمة 6,5-7,5% لدى المرضى (112)، وبرغم وجود اختلافات هامّة في النّسبة بين قيم سكّر الدّم الوسطيّة Mean blood Glucose-MBG والخضاب السّكّري HbA1c إلّا أنّ معظم الدّراسات تتّفق على وجود علاقة خطيّة بين نسبة الخضاب السّكّري وقيمة

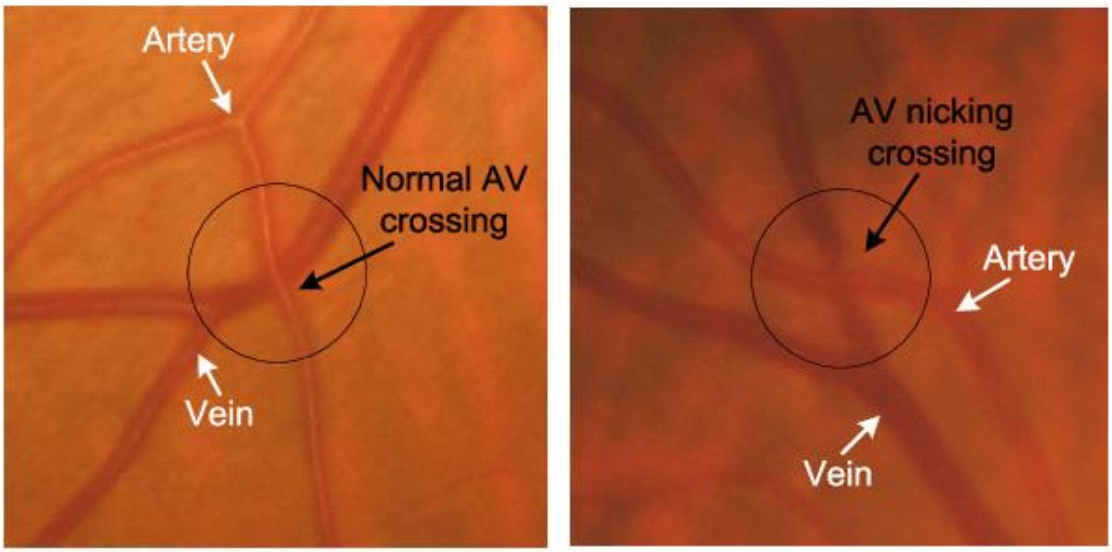
سكّر الدّم الوسطيّة وأنّ ارتفاع نسبة الخضاب السّكّري بمقدار 1% يقابله ارتفاع بمقدار 28–35 ملغ/دل في قيمة سكّر الدّم الوسطيّة (113) (114) (115).

ارتفاع نسبة الخضاب السّكّري تترافق مع زيادة خطر تطوّر المضاعفات المرتبطة باعتلال الأوعية الدّقيقة (109)، في حين أنّ إنقاص نسبة الخضاب السّكّري بمقدار 1% ينقص خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة بنسبة 10–25% (116).

بيّنت بعض الدّراسات أنّ استخدام الإنسولين من الممكن أن يزيد خطر تطوّر اعتلال الشّبكيّة السّكّري ووذمة اللّطخة السّكّريّة (117)، ويُعتقد أن الآليّة المسؤولة عن ذلك هي زيادة تعبّر عامل نمو بطانة الأوعية VEGF أو وجود رد فعل وعائي للإنسولين أو أنّ التّحسّن المفاجئ لقيم سكّر الدّم يزيد من أذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي المتضرّر مسبقاً (118).

2-4-2- مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري: تعتبر عامل خطر مستقلّ عن ضبط قيم سكّر الدّم، حيث يزداد خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة كلّما ازدادت مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري، فنسبة حدوث وذمة اللّطخة السّكّريّة بعد 10 سنوات من الإصابة 20–25% (119)، وتزداد هذه النّسبة لتصبح 29% بعد 25 سنة من الإصابة (120).

2-4-3- ارتفاع التّوتّر الشّرياني: يُحدث ارتفاع التّوتّر الشّرياني المزمن أذيّةً في بطانة الأوعية (121)، ويسبّب أيضاً حدوث ثخانة في الغشاء القاعدي للشّرايين، ونتيجةً لذلك يحدث انضغاط للأوردة بجدر الشّرايين المتسمّكة "علامة التّصالب الشّرياني الوريدي A–V Nicking" الأمر الّذي يفاقم من اضطراب الدوران الشّبكيّ (122).



الشّكل (22): علامة التّصالب الشّرياني الوريدي a: أوعية طبيعيّة للمقارنة b: أوعية متضيّقة بالتّصالب (122).

وقد ربطت العديد من الدّراسات ارتفاع التّوتّر الشّرياني بزيادة خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث يزداد خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة ثلاثة اضعاف بوجود ارتفاع التّوتّر الشّرياني وكل زيادة في قيمة الضّغط الشّرياني الانقباضي بمقدار 10 ملم ز يقابلها زيادة في خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّرية بنسبة 23% (123)، وفي دراسةٍ أخرى فإنّ إنقاص قيمة الضّغط الشّرياني الانقباضي بمقدار 10 ملم ز ينقص خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّرية بنسبة 15% (124).

2-**4-4- اضطراب شحوم الدّم:** يمكن أن يؤثّر اضطراب شحوم الدّم على الأوعية الجّهازيّة وأوعية الشّبكيّة بعدّة طرق، فلويحات التّصلّب العصيدي المكوّنة من ترسّباتٍ شحميّة يمكن أن تسدّ الأوعية مسبّبةً نقص أكسجة النّسج وإقفارها، وبالإضافة إلى ذلك ففرط شحوم الدّم يسبّب اضطراباً في وظيفة الخلايا

البطانيّة عبر تحريض رد فعل التهابي موضّع وبالتّالي أذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي وزيادة نفوذيّة الأوعية (125).

وقد أوجدت الدّراسات الوبائيّة علاقةً بين وذمة اللّطخة السّكّريّة ومستوى الكوليسترول الكلّي البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة Low-Density Lipoproteins-LDL والبروتينات الشّحميّة غير عالية الكثافة non High-Density Lipoproteins-non HDL (126) (127)، وقد لوحظ أن ارتفاع مستويات البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة LDL يزيد خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة بمقدار ضعفين (128).

وقد بيّنت الدّراسات أيضا وجود دور للأدوية الخافضة للشّحوم في تقليل خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة، فاستخدام دواء Fenofibrate المنتمي إلى مجموعة الفيبرات ينقص نسبة حدوث وذمة اللّطخة السّكّريّة بنسبة 64% (129)، واستخدام الأدوية المنتمية إلى مجموعة السّتاتينات يترافق مع انخفاض خطر تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة (130) (131).

2-4-5- أمراض الكلية والبيلة الألبومينيّة: كما ذكرنا سابقا فاعتلال الكلية السّكّري هو من المضاعفات النّاجمة عن اعتلال الأوعية الدّقيقة، ويتّصف بوجود تراجع مترقّ في معدّل الرّشح الكبّي GFR وحدوث بيلة ألبومينيّة وضياع البروتينات عن طريق البول، تركيز البروتين المنخفض في البلازما يؤدّي إلى انخفاض الضّغط الغرواني داخل الأوعية وبالتّالي زيادة خروج السّوائل إلى الحيّز خارج الأوعية وحدوث الوذمات (109)، وإنّ البيلة الألبومينيّة المجهريّة هي عامل خطر مستقل لتطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة (119) (127).

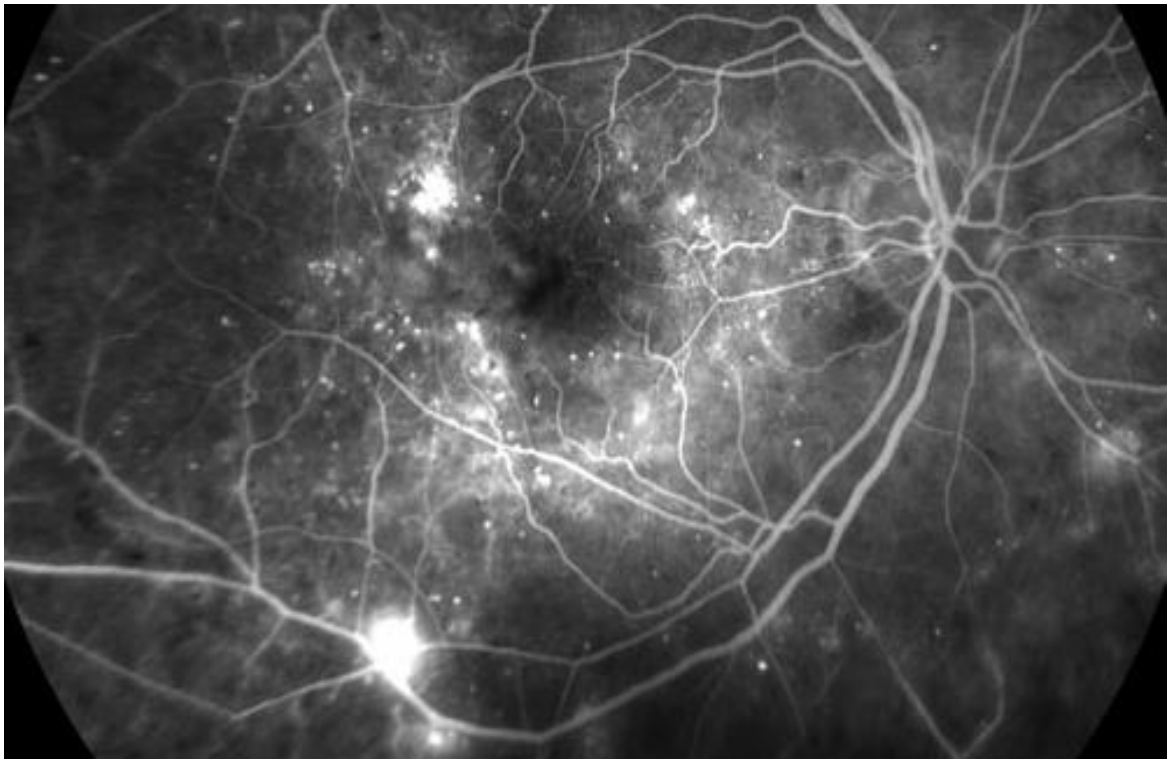
2-4-6- الحمل: ربطت العديد من الدّراسات الحمل مع خطر تفاقم اعتلال الشّبكيّة السّكّري ووذمة اللّطخة السّكّريّة (132)، وبرغم قلّة الأبحاث الّتي درست العلاقة بين الحمل ووذمة اللّطخة السّكّريّة مقارنةً مع الأبحاث الّتي درست علاقة الحمل مع اعتلال الشّبكيّة السّكّري، إلّا أنّ كليهما يتشارك نفس الآليّة المرضيّة في الحمل، فالتّطوّر السّريع للدّاء السّكّري والضّبط السّيّء لسكّر الدّم أثناء الحمل يفاقمان وذمة اللّطخة السّكّريّة واعتلال الشّبكيّة السّكّري، كما أنّ حدوث ارتفاع التّوتّر الشّرياني الحملي يمكن أن يساهم أيضاً في تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة (133)، وقد تساهم الهرمونات المفرزة من المشيميّة في الآليّة المرضيّة لوذمة اللّطخة السّكّريّة أثناء الحمل إلّا أن دورها غير واضح (133).

2-5- الإجراءات التّشخيصيّة:

2-5-1- تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين Fundus Fluorescence Angiography-FFA: الأساس الفيزيائي لتصوير الأوعية الظليل بالفلوريسيئين هو ظاهرة الفلورة Fluorescence، ومفادها أنّه عند تسليط ضوء محفّز له طول موجة معيّن على مادّةٍ تتمتّع بخاصيّة الفلورة فإنّ هذه الأخيرة تشعّ ضوءاً بطول موجة أطول من الضّوء المحفّز، والمادّة برتقاليّة اللّون المتمتّعة بخاصّيّة الفلورة والمستخدمة في تصوير أوعية الشّبكيّة هي فلوريسيئينن الصّوديوم ($C_{20}H_{10}Na_2O_5$)، ويُستخدم الضّوء الأزرق 465-490 نانومتر لتحفيز ظاهرة الفلورة لتتألّق المادّة الظّليلة باللّون الأصفر-الأخضر 520-530 نانومتر (134).

بعد حقن الفلوريسيئين وريديّاً فإنّ 80% من جزيئاته ترتبط مع بروتينات البلازما، الجزيئات المرتبطة تصبح أقلّ فلورةً ولا تستطيع اجتياز الحاجز الشّبكي الدّموي، في حين أنّ الجّزء الحر غير المرتبط يكون أكثر فلورةً ويكون قادراً على الانتشار عبر الشّعريات الدّمويّة للشّبكيّة بحرّيّة، وفي النّهاية فإن جزيئات الفلوريسيئين تُستقلب في الكلية وتطرح مع البول خلال 24–36 ساعة (134).

يمكّننا هذا الإجراء من تقييم الأوعية وكشف مناطق التّسريب من الشّعريّات الشّبكيّة أو من أمّهات الدّم المجهريّة وتحديد المناطق الإقفاريّة (135)، وقد تراجع دور تصوير أوعية قعر العين الظّليل FFA لصالح التّصوير المقطعي البصري التّوافقي OCT في الآونة الأخيرة لكونه إجراءاً غازياً ويحتاج لفترة زمنيّة طويلة مقارنةً بطرق التّشخيص الأخرى فضلاً عن التّأثيرات الجّانبيّة لحقن الفلوريسيئين كالغثيان والإقياء والشّرى والتّأق وحتّى الموت أحياناً (136).

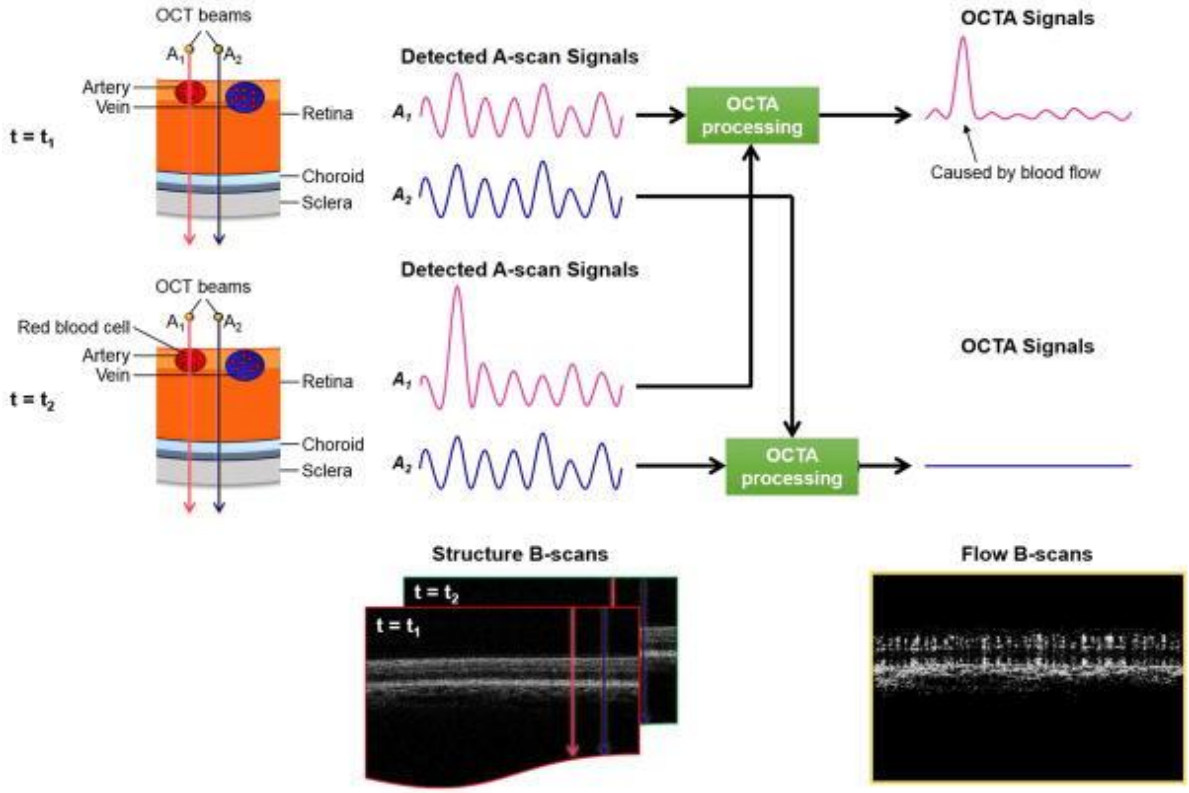


الشّكل (23): تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين (135)

2-5-2- التّصوير المقطعي البصري التّوافقي Optical Coherence Tomography-OCT:

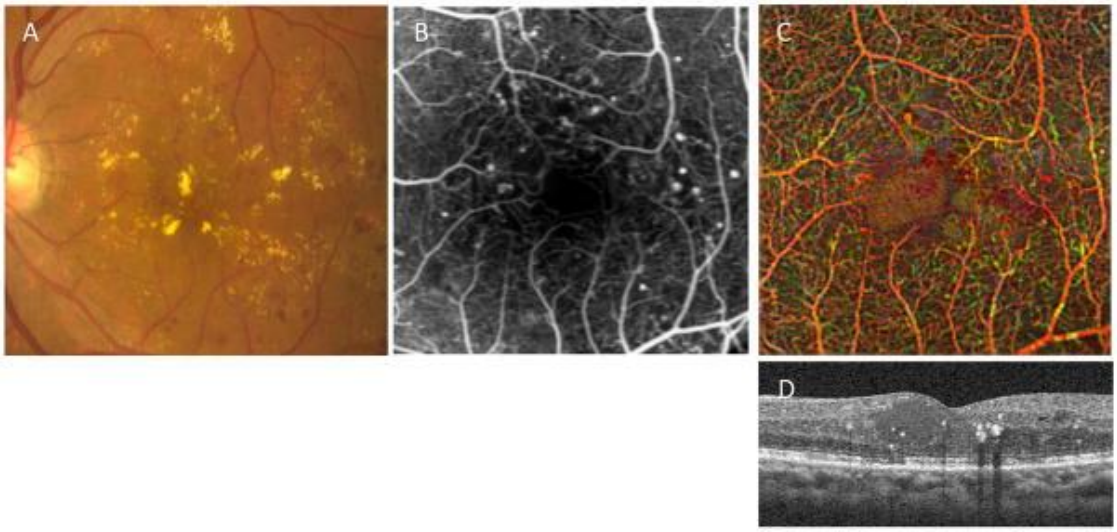
هو المعيار الذّهبي في تشخيص وذمة اللّطخة السّكّريّة ومتابعة الاستجابة للعلاج، وسوف نتحدّث بشكلٍ موسّعٍ في الفصل الثّالث عن أهميّة التّصوير المقطعي البصري التّوافقي ودوره وفوائده في التّشخيص والمتابعة وتحديد الإنذار في وذمة اللّطخة السّكّريّة.

2-5-3- التّصوير المقطعي البصري التّوافقي الوعائي: هو إضافة برمجيّة حديثة إلى التّصوير المقطعي البصري التّوافقي تسمح بدراسة أوعية الشّبكيّة والمشيميّة دون الحاجة لحقن المواد الظّليلة، ويتمّ ذلك من خلال التقاط الأشعّة المنعكسة عن كريّات الدّمّ الحمراء أثناء حركتها في الأوعية، حيث يتم التقاط صور متتالية ورصد حركة كريّات الدّم الحمراء من خلال المقارنة بين هذه الصّور لإعطاء صورة سكونيّة في النّهاية يعتمد التّباين Contrast فيها على وجود نقاط متحرّكة ونقاط ثابتة (137).



الشّكل (24): مبدأ عمل التّصوير المقطعي البصري التّوافقي الوعائي (138)

يستطيع التّصوير المقطعي البصري التّوافقي الوعائي OCTA أن يعطينا صوراً ثلاثيّة الأبعاد للدّوران الشّبكي والمشيمي وتقديم معلوماتٍ حول الجّريان الدّموي وتحديد المناطق الإقفاريّة والمناطق ذات معدّل الجّريان العالي (139)، وأهمّ ما يميّزه عن تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين FFA هو إمكانيّة دراسة كلّ من الضّفائر الشّعريّة على حدة (140) (141)، وبالمقابل فإنّ التّصوير المقطعي البصري التّوافقي الوعائي قاصرٌ عن إظهار مناطق التّسريب والسّاحة الّتي تغطّيها الصّورة صغيرة نسبيّاً (142) (143)، وقد يتراءى للبعض أنّ التّصوير المقطعي البصري التّوافقي الوعائي OCTA يغنينا عن تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين FFA إلّا أنّ كلّاً منهما مكمّلٌ للآخر.



الشّكل (25): وذمة اللّطخة السّكّريّة A: صورة ملوّنة لقعر العين FFA:B OCTA:C OCT:D (138).

2-6- التّدبير:

2-6-1- تعديل نمط الحياة وضبط عوامل الخطر: يتضمّن ذلك إنقاص الوزن واتّباع الحمية الغذائيّة الخاصّة بمرضى الدّاء السّكّري وممارسة التّمارين الرّياضيّة، فالضّبط الجّيد للدّاء السّكّري وتعديل عوامل الخطر بما فيها فرط سكّر الدّم وارتفاع التّوتّر الشّرياني وفرط شحوم الدّم يعتبر الخطّ الأوّل والعامل الأهم في الوقاية من حدوث وذمة اللّطخة السّكّريّة والحّدّ من تطوّرها (129) (144).

2-6-2- العلاج الدّوائي: كما ذكرنا سابقاً فالآليّة المرضيّة لوذمة اللّطخة السّكّريّة تتكوّن من شقّين هما التّنمّي الوعائي والالتهاب، ويهدف العلاج الدّوائي إلى معاكسة وإيقاف هاتين الآليّتين (86)، ولذلك يمكننا أن نصنّف العلاج الدّوائي إلى مجموعتين هما العلاج المضاد للالتهاب والعلاج المضاد للتّنمّي الوعائي.

2-6-2-1 العلاج المضاد للالتهاب:

- السّتيروئيدات القشريّة Corticosteroids: هي عوامل مضادّة للالتهاب تقوم بمعاكسة تأثير العديد من الحدثيّات والآليّات الالتهابيّة الّتي تلعب دوراً في تطوّر وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث تقوم بمنع هجرة الكريّات البيضاء وتنقص ترسّب الفيبرين وتعزّز التّلاحم بين الخلايا البطانيّة وتثبّط تصنيع عامل نمو بطانة الأوعية VEGF والعديد من البروستاغلاندينات والسّيتوكينات الأخرى (IL-6, IL-8, TNF-α, MCP-1, ICAM-1) (145) (146).

يستخدم التريامسينولون Triamcinolone حقناً ضمن الزّجاجي لعلاج وذمة اللّطخة السّكّريّة منذ مطلع الألفيّة ويعطى بجرعة 1-4ملغ (147)، وفي العام 2014 تمت الموافقة من قبل منظّمة الغذاء والدّواء الأمريكيّة FDA على استخدام كلّ من الدّيكساميتازون (Ozurdex ®) Dexamethasone والفلوسينولون (Iluvien ®) Fluocinolone لعلاج وذمة اللّطخة السّكّريّة على شكل زرعات مديدة التّأثير ضمن الزّجاجي الأمر الّذي يجنّبنا الحاجة المتكرّرة للحقن، يستخدم الديكساميتازون بجرعة 0,7 ملغ ويدوم تأثيره من 3 إلى 6 أشهر (148)، أمّا الفلوسينولون فيستخدم بجرعة 0,17 ملغ ويدوم تأثيره لمدّة 3 سنوات (149).

- مضادّات الالتهاب غير السّتيروئيديّة: إنّ الانترلوكين-6 il-6 واحدٌ من أهمّ السّيتوكينات المنشّطة للالتهاب المسؤولة عن الآليّة المرضيّة لوذمة اللّطخة السّكّريّة وأصبح موضوعاً للعديد من الأبحاث والدّراسات، وقد تمّ تطوير أضداد موجّهة ضد الانترلوكين-6 EBI-031 وأضداد لمستقبلات الانترلوكين-6 Tocilizumab (150)، حيث يُستخدم Tocilizumab في علاج العديد من الأمراض المناعيّة كالتهاب المفاصل الرّثياني والتهاب الشّريان الصّدغي (151)، بالإضافة إلى استخدامه في

علاج مرضى كوفيد-19 (152)، لكن استخدام هذه الأدوية لعلاج وذمة اللّطخة السّكّريّة لا يزال في طور التّجارب السّريريّة.

ومن المواضيع الجّديدة في المعالجة الهدفيّة لوذمة اللّطخة السّكّريّة هو أحد جزيئات الالتصاق الإنتغرين Integrin، حيث تمّ تطوير أضداد مثبّطة لهذا البروتين (ALG-1001) ® Luminate (153)، وقد أظهر التّجارب السّريريّة لهذا الدّواء نتائج واعدة بالمقارنة مع الأفاستين ® Avastin (154).

2-6-2-2- العلاج المضاد للتّنمّي الوعائي:

- أضداد عامل نمو بطانة الأوعية Anti VEGF: بعد أن كان اللّيزر هو الخطّ الأوّل في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة لسنواتٍ عديدة، جاءَت أضداد عامل نمو بطانة الأوعية لتحقّق نقلةً نوعيّةً في علاج أمراض اللّطخة الوعائيّة، حيث إنّ استخدام هذه الأدوية حقناً ضمن الزّجاجي يجنّبنا التّأثيرات غير المحبّبة للّيزر التّقليدي، ويجنّبنا أيضاً مخاطر استخدام الستيروئيدات القشريّة.

(® Bevacizumab (Avastin: هو ضد مأشوب وحيد النّسيلة من النّمط IgG1 يربط كل أنماط VEGF، وكان يستخدم في البدء لعلاج سرطان الكولون (155)، وعلى الرّغم من وجود عددٍ من الأجيال الحديثة من أضداد عامل نمو بطانة الأوعية فقد استمرّ Bevacizumab بالحفاظ على مكانته في خطط العلاج بسبب كلفته المنخفضة وفعاليّته الكبيرة نسبةً إلى الأدوية الأخرى (156)، يعطى بجرعة 1.25 ملغ/0.05 مل شهريّاً (157).

(® Ranibizumab (Lucentis: هو عبارة عن شدفة ضد مأشوب وحيد النسيلة من النّمط IgG1 يقوم بالارتباط بـ VEGF-A وتثبيطه (158) ، ويعطى بجرعة 0.3 ملغ/0.05 مل شهريّاً.

Aflibercept (Eylea ®): هو مستقبلٌ منحلّ يعمل كشركٍ يرتبط بكلّ من VEGF-A VEGF-B وعامل النّمو المشيمي PGF بألفةٍ عالية عوضاً عن الارتباط بمستقبلاتها الحقيقيّة وبالتّالي يحدّ من تأثيراتها (159) ، يعطى بجرعة 2 ملغ/0.05 مل كل شهرين.

Faricimab (Vabysmo ®): من الأدوية الحديثة يمتلك آليّة تأثير مزدوجة حيث يرتبط بكلّ من Angiopoietin-2 و VEGF-A بألفة ونوعية عاليتين (160) ، ويعطى بجرعة تحميل 6 ملغ/0.05 مل شهريّاً لمدّة 4 أشهر ثمّ مرّة واحدة كل 2-3 أشهر.

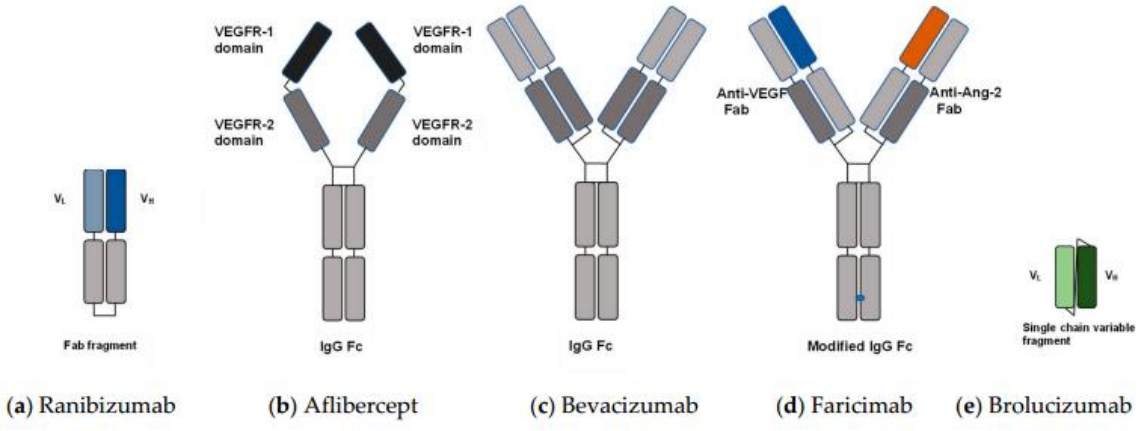
Brolucizumab (Beovu ®): هو جزء ضد وحيد السّلسلة يرتبط بـ VEGF بألفة عالية ويمتلك وزن جزيئي منخفض 26 كيلو دالتون، ويعطى بجرعة تحميل 6 ملغ/0.05 مل تكرّر 5 مرّات بمعدل مرة كل 6 أسابيع ثم مرّة واحدة كل 3-4 أشهر.

Anti-VEGF Agents	Ranibizumab	Aflibercept	Bevacizumab	Faricimab	Brolucizumab
Molecular format	Fab fragment	VEGFR1/2-Fc fusion protein	Full antibody (IgG1)	anti-VEGF/anti-Ang-2 humanized bispecific monoclonal antibody	Single-chain variable fragment
Molecular weight	~48 × 10^3	97–115 × 10^3	~149 × 10^3	150 × 10^3	26 × 10^3
Binding molecule	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, PlGF-1, PlGF-2	VEGF-A	VEGF-A, Ang-2	VEGF-A
Clinical dose	0.50 mg	2.0 mg	1.25 mg	6.0 mg	6.0 mg
Relative number of molecules per injection	0.5–0.6	1.0	0.4–0.5	1.15	11.2–13.3

الجّدول (1): أضداد عامل نمو بطانة الأوعية (161).

مضاعفات العلاج الدّوائي: إنّ العلاج الدّوائي لوذمة اللّطخة السّكّريّة مثل أيّ علاجٍ آخر يحمل في طيّاته خطراً لحدوث بعض المضاعفات والاختلاطات، هذه المضاعفات تنجم عن عمليّة الحقن داخل المقلة كحدوث انتان باطن العين ونسبة حدوثه 0,019-0,05% (162) (163)، الشّقوق الشّبكيّة وانفصال الشّبكيّة نسبة حدوثها 0,01-0,08% (164) (165)، ونزف الزّجاجي والنّزف تحت الملتحمة.

يمكن أن تحدث المضاعفات أيضاً بسبب الأدوية المحقونة داخل المقلة وبالأخصّ السّتيروئيدات القشريّة كحدوث ارتفاع في الضّغط داخل المقلة أو تشكّل السّاد حيث بيّنت إحدى الدّراسات أنّ 83% من المرضى أصبحوا بحاجةٍ لإجراء جراحةٍ للسّاد بعد 3 سنوات من حقن السّتيروئيدات القشريّة داخل المقلة (166).



الشّكل (26): البنية الجّزيئيّة لأضداد عامل نمو بطانة الأوعية (161).

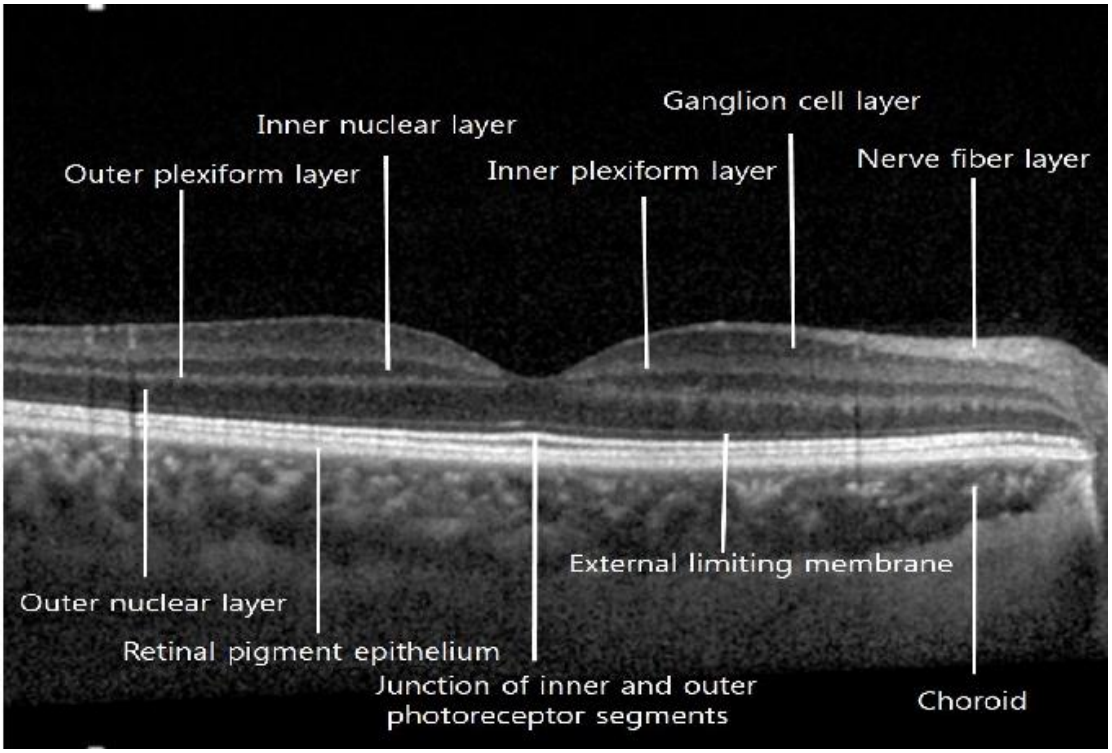
2-6-3- اللّيزر: كان التّخثير الضّوئي باللّيزر التّقليدي هو العلاج الأساسي لوذمة اللّطخة السّكّريّة منذ ثمانينيّات القرن الماضي (167)، إلّا أنّ ظهور أضداد عامل نمو بطانة الأوعية قلّص بشكلٍ كبير دور اللّيزر وأهمّيّته، وليصبح استخدام اللّيزر التّقليدي غير موصى به في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة (168). لكن في السّنوات الأخيرة فقد عاد اللّيزر ليكتسب اهتماماً كبيراً ودوراً واعداً في آفاق علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة وغيرها من أمراض اللّطخة والشّبكيّة نتيجةً لتطوير العديد من طرق تطبيق اللّيزر، وسوف نتحدّث عن اللّيزر بشكلٍ موسّع في الفصل الرّابع من هذه الدّراسة.

الفصل الثّالث

التّصوير المقطعي البصري التّوافقي

3-1- التّعريف ومبدأ العمل:

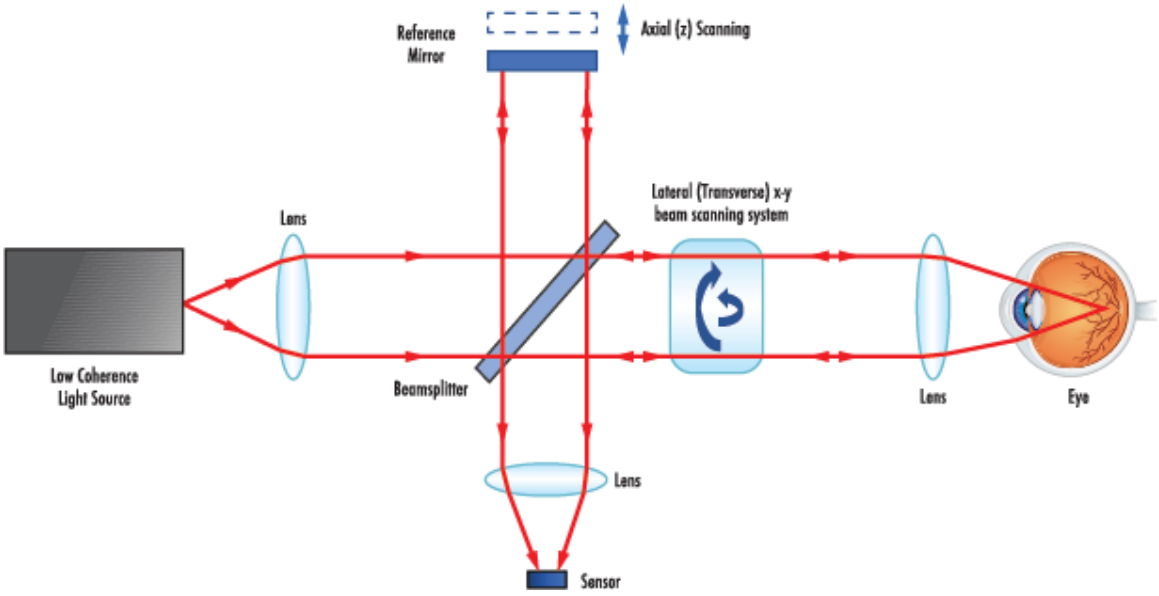
هو تقنيّة تصوير حديثة غير تماسيّة وغير غازية تعتمد على مبدأ التّداخل منخفض التّوافق Low-Coherence Interferometry وتستخدم الأشعّة تحت الحمراء Infrared للحصول على صور مقطعيّة ثلاثيّة الأبعاد للنّسج العينيّة وبدقّة تصل إلى حدود 1 ميكرون في الأجيال الحديثة (169)، وقد حقّق ثورةً في التّصوير العيني وخاصّةً في مجال تشخيص أمراض الشّبكيّة (170).



الشّكل (27): التّشريح الطّبيعي للشّبكيّة باستخدام التّصوير المقطعي البصري التّوافقي (169).

يقوم منبعٌ ضوئي بتوليد الأشعّة تحت الحمراء منخفضة التّوافق لتمرّ عبر جهازٍ بصري هو مقسّم الأشعّة Beamsplitter والّذي يقوم بدوره بشطر الحزمة الضّوئيّة إلى حزمتين، تذهب الحزمة الأولى إلى مرآة

مرجعيّة وتذهب الحزمة الثّانية إلى النّسيج المراد فحصه، وتنعكس الأشعة عن النّسيج المفحوص لتتداخل مع أشعّة الحزمة المرجعيّة قبل الوصول إلى الكاشف Detector كما هو موضّح بالشّكل رقم 28 (171) (172).



الشّكل (28): مبدأ عمل التّصوير المقطعي البصري التّوافقي (171).

بنتيجة التّداخل بين الحزمة المرجعيّة والحزمة المنعكسة عن النّسيج المفحوص يتشكّل صدىً محوري وحيد البعد Axial A–Scan، هذ الصّدى يعبّر عن خصائص التّبعثر لنقطة واحدة من النسيج المفحوص على مسار الحزمة الضّوئيّة، وبتحريك الحزمة الضّوئيّة ينتج لدينا مجموعة من الأصداء وحيدة البعد كلّ منها يمثّل نقطة مختلفة من النّسيج المفحوص، ومن خلال معالجة هذه النّقاط حاسوبيّاً يمكن إعادة بناء صورة ثنائيّة البعد B–Scan بشكل مقطع عرضي للنّسيج المفحوص (173) (174).

3-2- أجيال التّصوير المقطعي البصري التّوافقي:

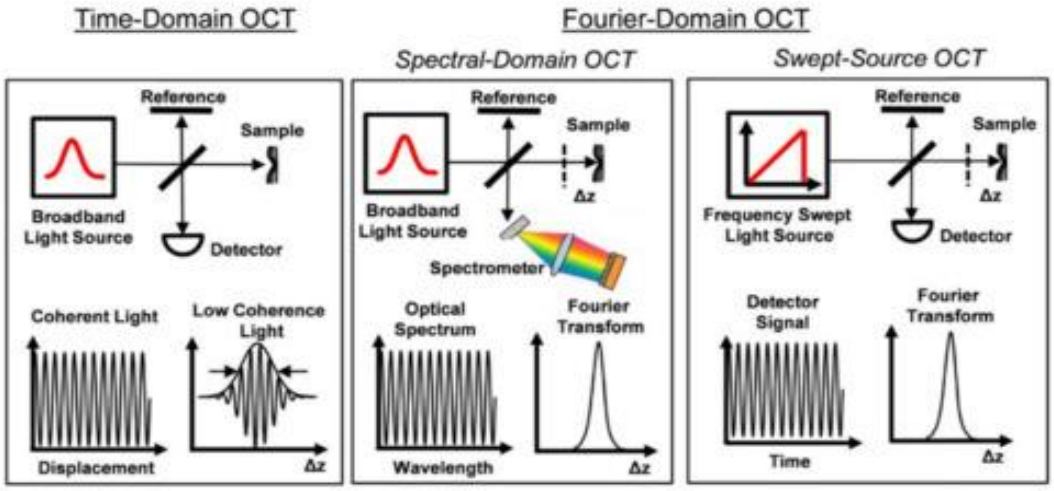
3-2-1- التّصوير المقطعي البصري التّوافقي بالمجال الزّمني Time-Domain Optical Coherence Tomography TD-OCT: هو الجّيل الأقدم من أجهزة التّصوير المقطعي البصري التّوافقي، يُستخدم فيه مرآة مرجعيّة متحرّكة حيث تتحرّك هذه المرآة أثناء كلّ قياس A-Scan من أجل تغيير طريق الحزمة المرجعيّة، ونتيجةً لهذه الحركة تكون سرعة المسح في هذا الجّيل بطيئة ولا تتعدّى بضعة آلاف مسح A-Scan في الثّانية (175). ويستخدم ضوءاً بطول موجة 810 نانومتر ويستطيع أن يمسح مقاطع 6×6 ملم فقط (175).

3-2-2- التّصوير المقطعي البصري التّوافقي بالمجال الطّيفي Spectral-Domain Optical Coherence Tomography SD-OCT: هو الجّيل الثّاني من أجهزة التّصوير المقطعي البصري التّوافقي، يُستخدم فيه مرآة مرجعيّة ثابتة ومقياس طيفي Spectrometer تتبعثر بواسطته الأشعّة المنعكسة عن المرآة المرجعيّة وعن النّسيج المفحوص ليتمّ جمعها بشكلٍ متزامن عبر الكاشف، ولذلك تكون سرعة المسح أكبر بكثير من الجّيل السّابق حيث يُجرى 60000-80000 مسح A-Scan في الثّانية الواحدة (176) (177)، ويستخدم ضوءاً بطول موجة 840 نانومتر ويستطيع أن يمسح مقاطع بعرض يصل إلى 9 ملم (178).

3-2-3- التّصوير المقطعي البصري التّوافقي بالمصدر الماسح Swept-Source Optical Coherence Tomography SS-OCT: هو الجّيل الأحدث من أجهزة التّصوير المقطعي البصري التّوافقي، يُستخدم فيه نظاماً بصريّاً مشابهاً لأجيال المجال الزّمني Time Domain، ويستخدم اللّيزر كمنبع ضوئي ويعتمد على قياس التّداخل الطّيفي Spectral Interference بدالّة الزّمن، فنحصل على

مسح A–Scan من خلال تحويل فوريير Fourier Transformation لإشارة التّداخل (179)، البيانات المأخوذة من عدة نقاط مسح A–Scan متجاورة تكوّن مع بعضها البعض مقطعاً عرضيّاً أو مسحاً ثنائي الأبعاد B–Scan، وبإعادة بناء المقاطع العرضيّة المتتاليّة B–Scan نستطيع الحصول على صورة ثلاثيّة الأبعاد (179).

تصل سرعة المسح في هذا الجّيل إلى 100000 مسح A–Scan في الثّانية وهذا ما يعني جودة أعلى ودقّة أكبر للصّورة (178)، ويستخدم ضوءاً بطول موجة 1050 نانومتر حيث يوفّر ذلك عمق اختراق أكبر للأنسجة Depth Of Penetration (178)، كما أنّ المقاطع الممسوحة أعرض من الأجيال السّابقة ويمكن أن تصل إلى 14×14 ملم مما يعني الحصول على صورة واسعة للقطب الخلفي للعين Ora to Ora وهذا ما لم يكن ممكناً في الأجيال السّابقة (178).



الشّكل (29): أجيال التّصوير المقطعي البصري التّوافقي (180).

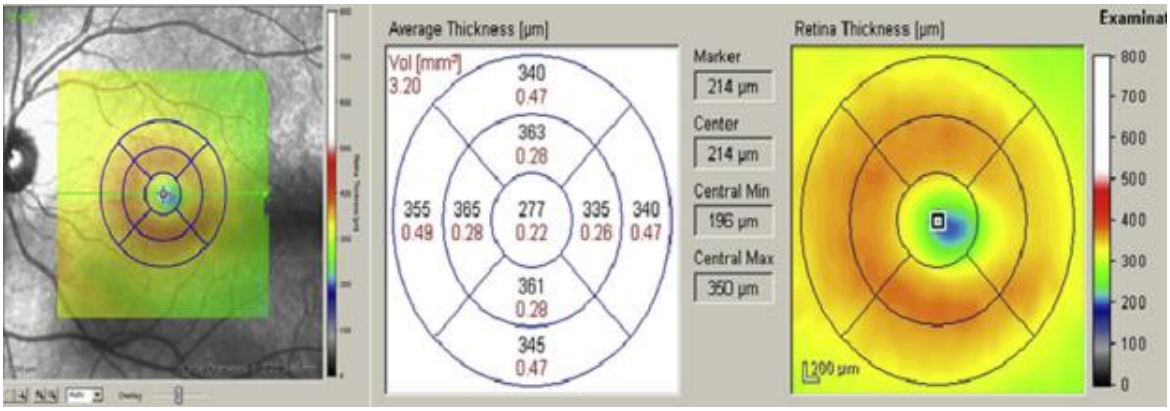
3-3- دور التّصوير المقطعي البصري التّوافقي في وذمة اللّطخة السّكّريّة:

3-3-1- تشخيص وذمة اللّطخة السّكّريّة ومتابعتها: كما قلنا سابقاً فالتّصوير المقطعي البصري التّوافقي هو المعيار الذّهبي في تشخيص وذمة اللّطخة السّكّريّة، ويتمّ ذلك عبر كشف التّبدّلات في ثخانة الشّبكيّة وإعطاء معلومات وقياسات رقميّة يمكن مقارنتها مع الفحوصات السّابقة (181)، ويجب التّنويه إلى وجود اختلاف في القيم المرجعيّة باختلاف الأسماء التّجاريّة للأجهزة المستخدمة، وبحسب توصيات DRCR Retina Network فإنّ قيم ثخانة اللّطخة المركزيّة عند مرضى الدّاء السّكّري الّتي يوصى عندها بالعلاج هي كالتّالي (182):

a. Heidelberg Spectralis: 320 ميكرون للذّكور و 305 ميكرون للإناث (Mean + 2SD).

b. Zeiss Cirrus OCT: 305 ميكرون عند الذّكور و 290 ميكرون عند الإناث.

c. Zeiss Stratus OCT: 250 ميكرون للذّكور والإناث.



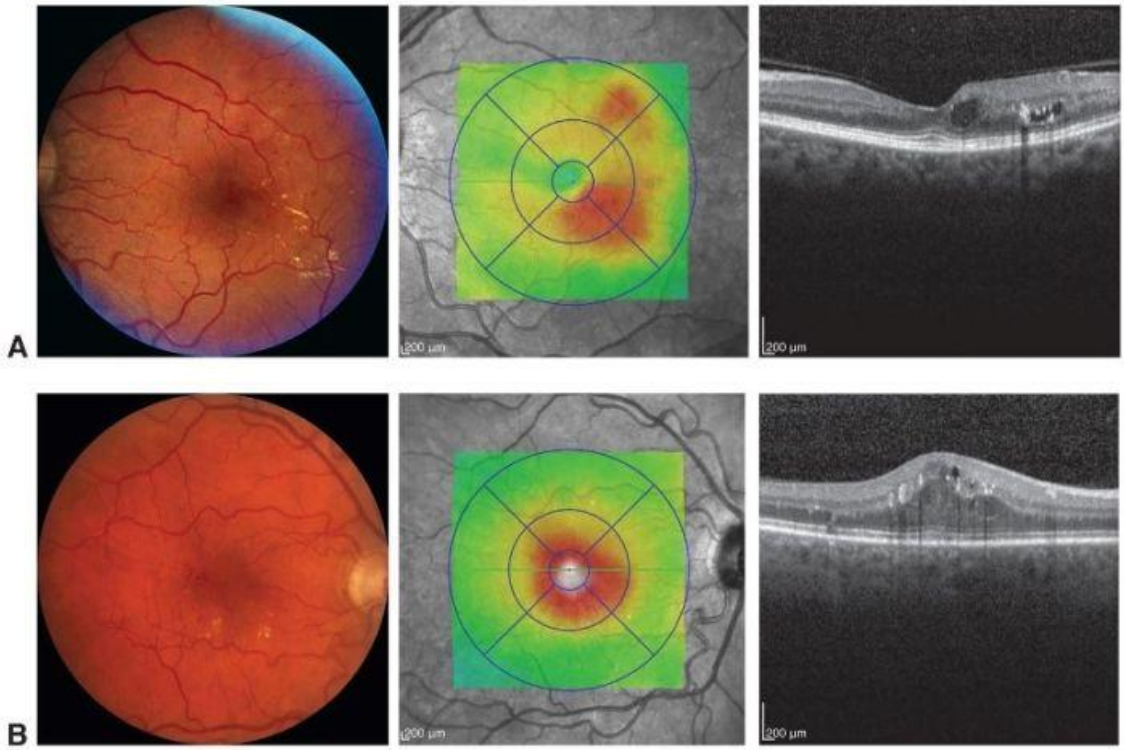
الشّكل (30): خارطة ثخانة الشّبكيّة Thickness Map باستخدام جهاز Heidelberg Spectralis

3-3-2- تصنيف وذمة اللّطخة السّكّريّة: تعتمد خطّة العلاج والمتابعة على تصنيف وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث كانت تصنّف سابقاً على أنّها وذمة غير هامّة أو هامّة سريريّاً Clinically Significant Macular Edema – CSME وتكون الوذمة هامّة سريريّاً عند تحقيق أحد المعايير التّالية (7):

1) زيادة ثخانة الشّبكيّة ضمن نطاق 500 ميكرون من مركز اللّطخة.
2) نتحات قاسية Hard Exudates في الشّبكيّة ضمن نطاق 500 ميكرون من مركز اللّطخة مترافقة مع زيادة في ثخانة الشّبكيّة المجاورة.
3) منطقة زيادة في ثخانة الشّبكيّة حجمها أكبر من 1 قرص بصري تتوضّع ضمن نطاق 1 قرص بصري من مركز اللّطخة.

اعتُمد هذا التّصنيف لفترةٍ طويلة وكان له دوراً هامّاً بحثيّاً وسريريّاً ليُستبدل في العام 2018 بالتّصنيف الجّديد الّذي تمّ تبنّيه من قبل المجلس العالمي لطبّ العيون ICO اعتماداً على إصابة مركز اللّطخة (الدّائرة المركزيّة بقطر 1 ملم) (183):

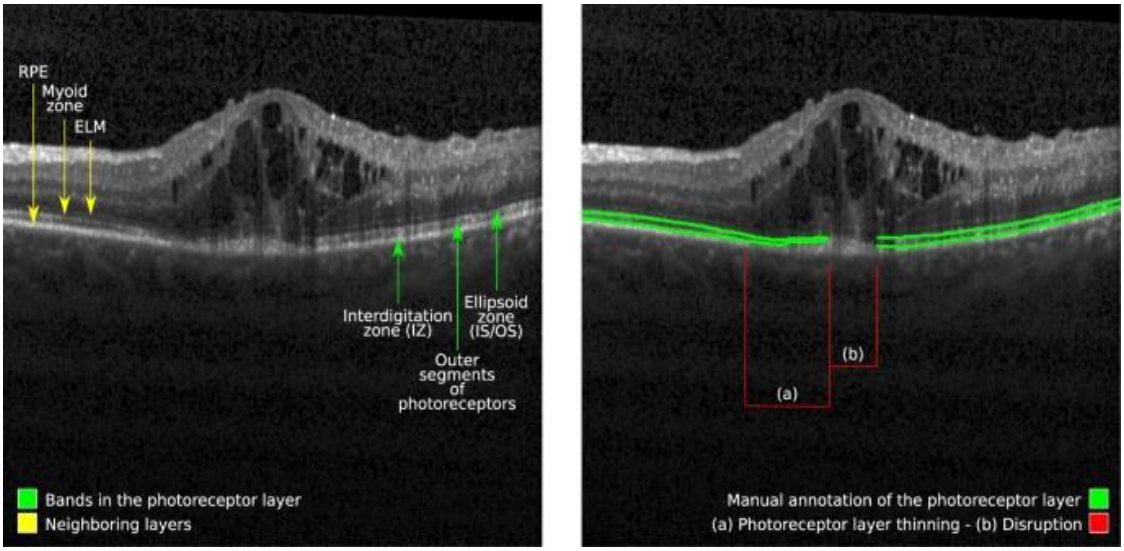
1) وذمة لطخة سكّريّة شاملة للمركز Center-Involved DME: زيادة في ثخانة الشّبكيّة تشمل مركز اللّطخة.
2) وذمة لطخة سكّريّة غير شاملة للمركز non Center-Involved DME: زيادة في ثخانة الشّبكيّة لا تشمل مركز اللّطخة.



الشّكل (31): التّصنيف الحديث لوذمة اللّطخة السّكّريّة A: وذمة غير شاملة للمركز B: وذمة شاملة للمركز

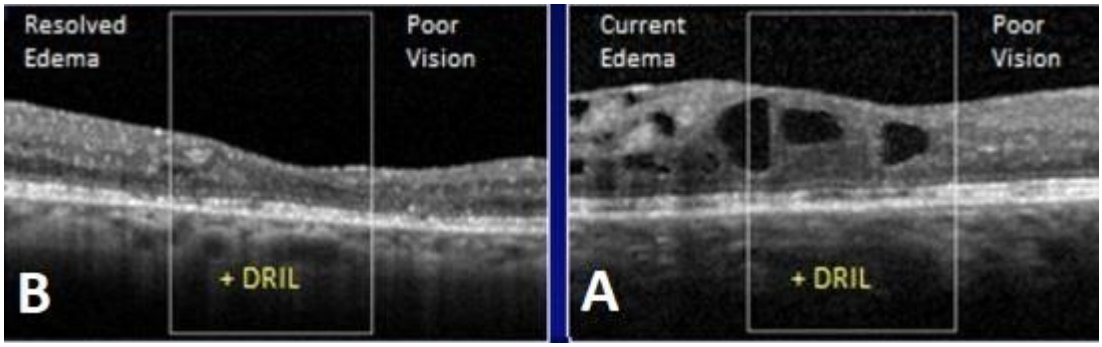
3-3-3- تحديد الإنذار: يقدّم التّصوير المقطعي البصري التّوافقي العديد من المشعرات الّتي تفيدنا في تقييم صحة وسلامة النّسيج الشّبكي بنيويّاً ووظيفيّاً وبشكلٍ غير غازٍ وبدقّةٍ تضاهي الدّراسة النّسيجيّة (184)، كما تفيدنا هذه المشعرات أيضاً في التّنبّؤ بإنذار القدرة البصريّة للمريض.

1) أذيّة طبقة المستقبلات الضّوئيّة: يمكن تقييم سلامة المستقبلات الضّوئيّة بدقّة باستخدام التّصوير المقطعي البصري التّوافقي، حيث تظهر القطع الخارجيّة للمستقبلات الضّوئيّة بشكل خط عالي العكوسيّة Photoreceptors Integrity Line وأيّ اضطراب في هذا الخط يعكس أذيّةً أو ضياعاً في المستقبلات الضّوئيّة (185)، وإنّ أذيّة هذه المستقبلات تترافق مع إنذارٍ سيّء للرّؤية (186).



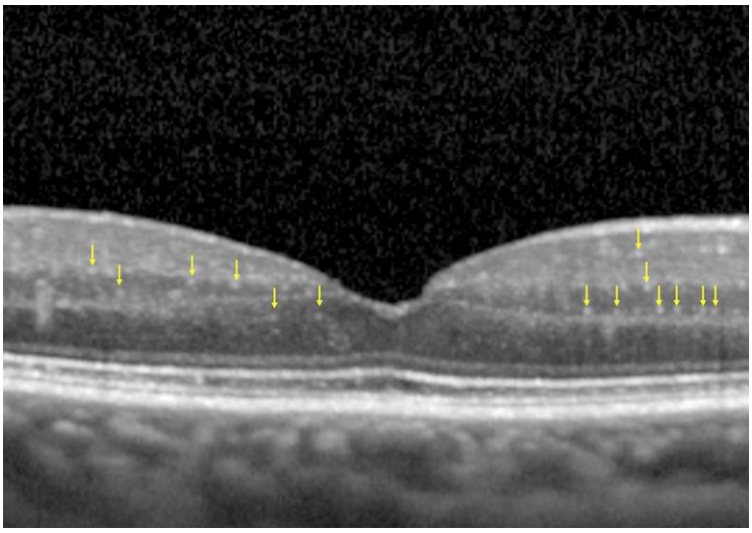
الشّكل (32): ضياع وترقّق في طبقة المستقبلات الضّوئيّة عند مريض وذمة لطخة سكّريّة (186).

2) اضطراب طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة Disruption Of Inner Retinal Layers – DRIL: نلاحظ غياب القدرة على تمييز الحدود بين معقّد طبقة الخلايا العقديّة–الطّبقة الضّفيريّة الدّاخليّة GCL–IPL Complex والطّبقة النّوويّة الدّاخليّة INL والطّبقة الضّفيريّة الخارجيّة OPL (187)، آليّة حدوث هذه التّبدّلات لم تُعرف بدقّة ولكن يُعتقد أنّ اضطراب الأوعية الدّقيقة في سياق الدّاء السّكّري يلعب دوراً في حدوثها (188)، وتُتّهم أيضاً الأغشية اللّيفيّة الوعائيّة المتشكّلة في سياق اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنّي والّتي تُحدث شدّاً على اللّطخة وأذيّة ميكانيكيّة لطبقات الشّبكيّة الخارجيّة، وإنّ الاضطراب في هذه الطّبقات يعكس أذيّةً في خلايا مولر Müller والخلايا الأفقيّة Horizontal والخلايا ثنائيّة القطب Bipolar، هذه الخلايا هامّة لنقل الإشارات البصريّة من المستقبلات الضّوئيّة ولذلك فاضطراب الطّبقات الشّبكيّة الخارجيّة يترافق مع إنذار رؤية سيّء (187).



الشّكل (33): اضطراب طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة DRIL A: قبل علاج وذمة اللّطخة B: بعد علاج وذمة اللّطخة (187).

3) البؤر الشّبكيّة عالية العكوسيّة Hyperreflective Retinal Foci–HRF: هي مشعر هام للحدثيّة الالتهابيّة في الشّبكيّة (189)، تتكوّن من تجمّع بروتينات شحميّة في طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة ثمّ تهاجر نحو الطّبقات الخارجيّة (190)، عادةً ما تكون أصغر من 30 ميكرون وتمتلك عكوسيّة مماثلة لطبقة ألياف العصب البصري NFL ولا يتشكّل خلفها ظلّ صدوي، وبيّنت الدّراسات أنّ وجودها بعددٍ كبير يترافق مع استجابة أفضل للعلاج بزرعات الستيروئيدات القشريّة المديدة مقارنةً بأضداد عامل نمو بطانة الأوعية (191)، ولكن وجودها بأعداد كبيرة يترافق أيضاً مع نكس أبكر للوذمة (192).



الشّكل (34): البؤر الشّبكيّة عالية العكوسيّة (190).

4) البؤر المشيميّة عالية العكوسيّة Hyperreflective Choroidal Foci–HCF: يُعتقد أنّ هذه البؤر تهاجر من الشّبكيّة إلى طبقات المشيميّة ويترافق ذلك مع تخرّب في المستقبلات الضّوئيّة والغشاء المحدّد الخارجي External Limiting Membrane – ELM، ووجودها هو مشعرٌ لسوء إنذار القدرة البصريّة (193).

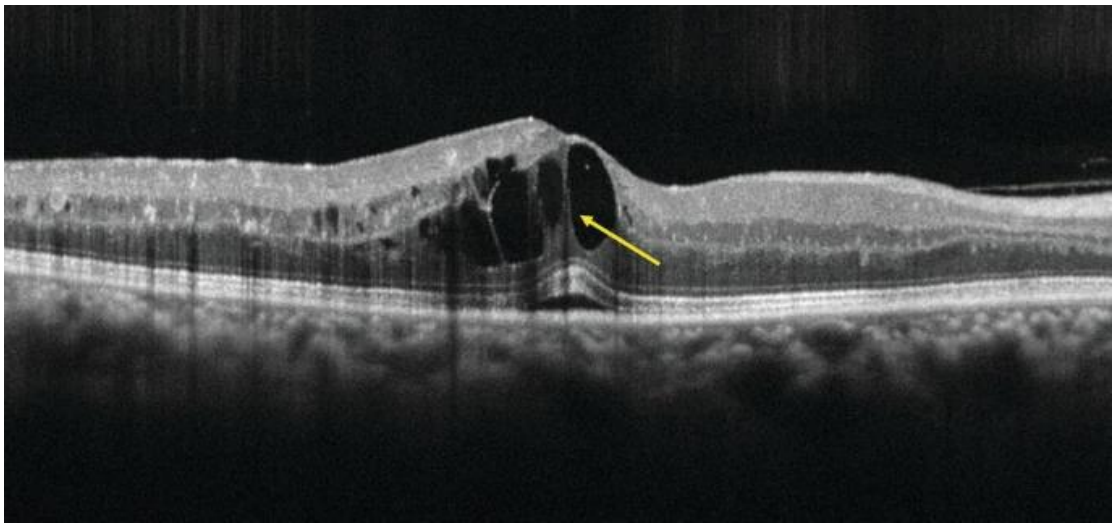
5) الفراغات الكيسيّة ضمن الشّبكيّة Intraretinal Cystoid Spaces: نتيجةً لأذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي الدّاخلي وزيادة نفوذيّة الأوعية تبدأ السّوائل بالتّجمّع في الحيّز خارج الخلوي وتتشكّل هذه الكيسات، وبعكس الكيسات المتشكّلة في وذمة اللّطخة الكيسيّة – Cystoid Macular Edema CME يُمكن للفراغات الكيسيّة في وذمة اللّطخة السّكّريّة أن تُحدث أذيّة في المستقبلات الضّوئيّة وبالتّالي التّأثير على إنذار الرّؤية (194)، الكيسات الكبيرة > 200 ميكرون أو المتوضّعة في الطّبقة النّوويّة الخارجيّة ONL تُشاهد في المراحل المتأخّرة من وذمة اللّطخة السّكّريّة ويكون تأثيرها على وظيفة اللّطخة أكثر سلبيّةً من الكيسات الأصغر أو المتشكّلة في طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة وذلك لكونها أشدّ ضرراً على طبقة المستقبلات الضّوئيّة (195).

إنّ وجود بؤر عالية العكوسيّة ضمن هذه الكيسات يوحي بأنّ أذيّة الحاجز الشّبكي الدّموي أكثر شدّةً حيث يُعتقد بأنّ الفيبرين والنّواتج الالتهابيّة الأخرى يمكن أن تملأ هذه الكيسات (196).

6) الاستطالات الجّسريّة الشّبكيّة Bridging Retinal Processes: بيّنت الدّراسات أنّ الاستطالات الجّسريّة المُشاهدة بين الفراغات الكيسيّة في وذمة اللّطخة السّكّريّة تترافق مع تحسّن في القدرة البصريّة بعد العلاج، وتمثّل هذه الاستطالات ما تبقّى من العناصر العصبيّة الّتي تصل بين الطّبقات الدّاخليّة والخارجيّة من الشّبكيّة الضّروريّة لنقل الإشارات البصريّة من الطّبقات الخارجيّة إلى طبقة الخلايا

العقديّة والعصب البصري، ويُعتقد أنّ خلايا مولر والخلايا ثنائيّة القطب هي من العناصر الأساسيّة في هذه الاستطالات (197).

وبالمقابل فإنّ غياب هذه الاستطالات بين طبقات الشّبكيّة الدّاخليّة والخارجيّة يعني إنذاراً أسوأ للرّؤية بعد العلاج (198).



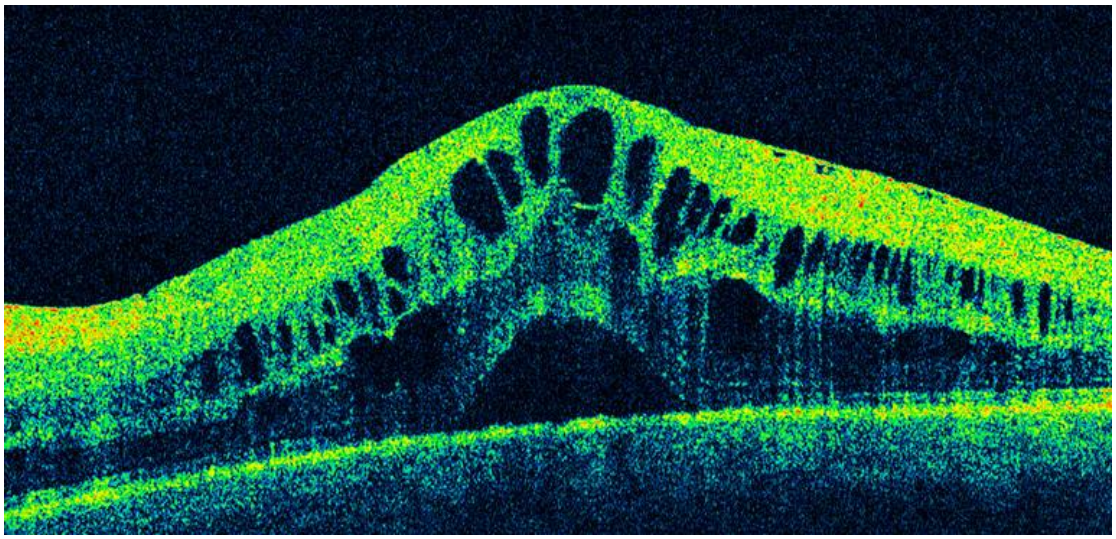
الشّكل (35): الفراغات الكيسيّة والاستطالات الجّسريّة الشّبكيّة بينها

7) السّائل تحت الشّبكيّة Sub–Retinal Fluid – SRF: وجود السّائل تحت الشّبكيّة هو واحدٌ المشعرات الهامّة، لكن ما يزال الجّدل قائماً حول دلالته فبعض الدّراسات بيّنت أنّ وجود السّائل تحت الشّبكيّة يترافق مع تحسّن أفضل في النّتائج البصريّة والتّشريحيّة لوذمة اللّطخة بعد العلاج (199) (200)، في حين أن البعض الآخر يعتبره مؤشّراً لسوء الإنذار (201) (202).

ولتفسير دور السّائل تحت الشّبكيّة في تحديد الإنذار فقد بيّنت الدّراسات وجود تراكيز أعلى من عامل نمو بطانة الأوعية لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة مع سائل تحت الشّبكيّة (203)، حيث يساهم

عامل نمو بطانة الأوعية في أذيّة خلايا الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة RPE وبالتّالي تسرّب السّوائل وتجمّعها في الحيّز تحت الشّبكيّة (204).

ومن الملاحظات الهامّة أيضاً أنّ اضطراب المستقبلات الضّوئيّة يكون أكثر تواتراً في حال وجود السّائل تحت الشّبكيّة (201)، ولذلك يقترح البعض أنّ تحسّن وظيفة المستقبلات الضّوئيّة بعد العلاج يفسّر العلاقة الإيجابيّة بين وجود السّائل تحت الشّبكيّة وتحسّن القدرة البصريّة، وأنّ تحسّن القدرة البصريّة يصبح أكثر بروزاً نظراً إلى القدرة البصريّة المتدنّية بشدّة قبل العلاج (204).



الشّكل (36): وذمة لطخة سكّريّة مع وجود سائل تحت الشّبكيّة

8) شدّ الزّجاجي على اللّطخة VMT – Vitreous Macular Traction: يُلاحظ لدى مرضى الدّاء السّكّري وجود تبدّلات في الزّجاجي ينجم عنها حدوث انفصال زجاجي خلفي غير كامل مع بقاء مناطق التصاق بينه وبين اللّطخة (205)، وقد تتطوّر قوى شد في مناطق الالتصاق هذه مسبّبةً حدوث تشوّه في بنية الشّبكيّة، هذا الشّد يسبّب رضّاً ميكانيكيّاً لطبقات الشّبكيّة الدّاخليّة فضلاً عن حدوث وذمة لطخة معنّدة (206).

الشّكل (37): وذمة لطخة سكّريّة معنّدة مع وجود شدّ من الزّجاجي على اللّطخة (205).

الفصل الرّابع

اللّيزر

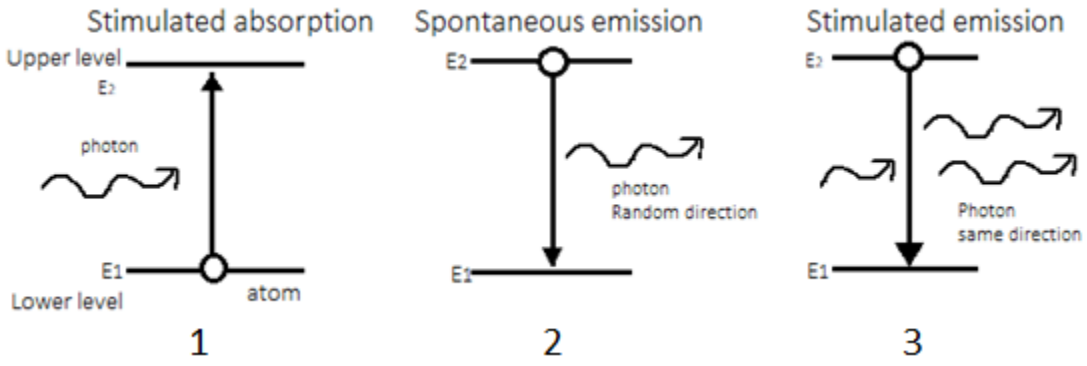
4-1- مبادئ أساسيّة:

عندما يمتصّ الالكترون فوتوناً فإنّ الالكترون يقفز إلى سويّة طاقيّة أعلى، هذه الظّاهرة تدعى "الامتصاص المحفّز" Stimulated Absorption.

ولكنّ سرعان ما يعود هذا الالكترون إلى السّويّة الطّاقيّة الأساسيّة ويترافق ذلك مع انبعاث فوتون ذو تواترٍ مماثلٍ للفوتون الّذي تمّ امتصاصه في البداية، هذه الظّاهرة تدعى "الانبعاث العفوي" Spontaneous Emission.

إنّ مرور فوتون ذو تواترٍ مناسب بجوار الكترون في حالةٍ مستثارة قد يحفّز هبوط هذا الالكترون إلى سويّةٍ طاقيّةٍ أدنى وانبعاث فوتون ذو تواترٍ مماثلٍ للفوتون المحفّز، إنّ الفوتون المحفّز لا يُمتصّ وإنّما يتابع مساره بنفس الاتّجاه وينتج لدينا فوتونان يمتلكان طول الموجة والطّاقة ذاتهما (207).

هذه الظّاهرة تدعى "الانبعاث المحفَّز" Stimulated Emission ومن هنا جاء الاسم "تضخيم الضّوء بالانبعاث المحفَّز للإشعاع" Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation واختصاراً LASER.



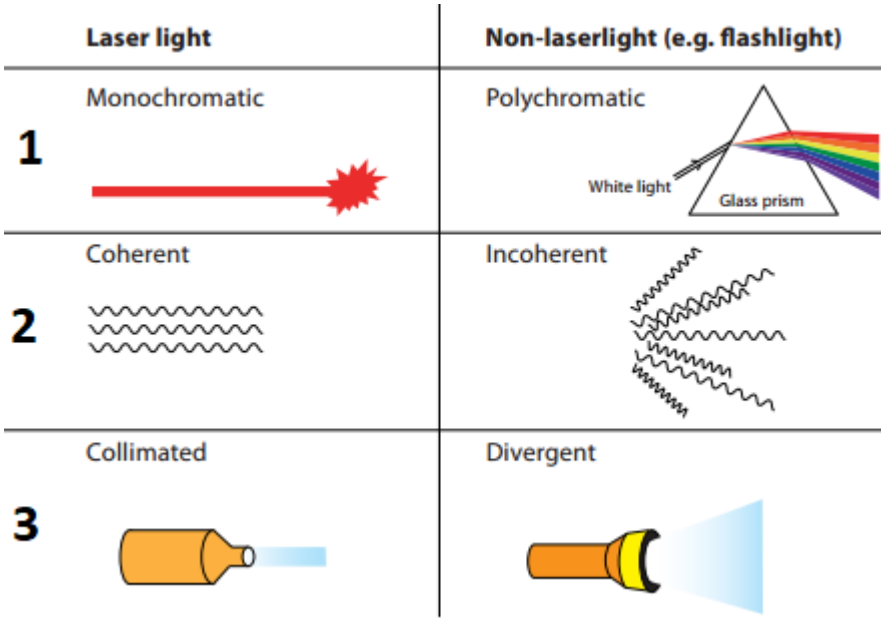
الشّكل (38): مبادئ أساسيّة في اللّيزر 1: الامتصاص المحفّز 2: الانبعاث العفوي 3: الانبعاث المحفّز E1: السّويّة الطاقيّة الأدنى E2: السّويّة الطّاقيّة الأعلى (207).

يحدث الانبعاث العفوي بشكلٍ مسيطرٍ في الطبيعة من حولنا حيث تحاول الذّرّات أن تبقى في أدنى سويّة طاقيّة ممكنة، ويحدث أن تبقى الذّرّات في الحالة المستثارة لفترةٍ وجيزةٍ من الزّمن فيكون احتمالاً نادراً أن يمرّ بجوارها فوتوناً ذو تواترٍ مناسب لحوث عملية الانبعاث المحفز (207).

4-2- خصائص اللّيزر:

يتمتّع اللّيزر بثلاث خصائص هامّة تميّزه عن مصادر الضّوء الأخرى، وإنّ هذه الخصائص الفريدة هي الّتي مكّنتنا من إدخال استخدام اللّيزر في العديد من المجالات التّطبيقيّة الطّبّيّة وغير الطّبّيّة، وهذه الخصائص هي:

1. أحاديّة اللّون Monochromacity
2. توافق الموجات Coherence
3. توازي الموجات Collimation



الشّكل (39): خصائص اللّيزر مقارنةً بالضّوء العادي يميناً: ضوء مصباح يدوي يساراً: ضوء اللّيزر

1: أحاديّة اللّون 2: توافق الموجات 3: توازي الموجات

- أحاديّة اللّون Monochromacity: على عكس ضوء الشّمس الّذي يتكوّن من طيفٍ واسعٍ من أطوال الموجات، فإنّ ضوء اللّيزر يتّصف بكونه وحيد اللّون، أي أنّه يمتلك طول موجة واحد أو حزمة ضيّقة جدّاً من أطوال الموجات (208).

عندما يُسلّط اللّيزر على موشور فإننا نحصل على ضوءٍ بنفس اللّون، في حين أنّنا نحصل على كامل طيف الألوان عند تسليط الضّوء الأبيض على الموشور.

- توافق الموجات Coherence: لكي تكون موجات الليزر متوافقة يجب أن تكون في نفس الطّور دوماً عند أيّة نقطة وفي أيّة لحظة (208).

هذه الخاصّيّة تعود إلى عمليّة الانبعاث المحفّز والّتي من خلالها لا ينتج الضّوء إلّا في نفس الطّور وفي نفس الاتّجاه.

- توازي الموجات Collimation: بسبب كون موجات اللّيزر متوازية فإنّ حزمة اللّيزر تكون محدّدة وذات قطرٍ صغير دون أيّ تباعد ولذلك يبقى قطرها ثابتاً مهما بعُدت المسافة الّتي يجتازها اللّيزر، هذه الخاصّيّة تمنع ضوء اللّيزر من خسارة الطّاقة بازدياد المسافة الّتي يجتازها على العكس من حزمة الضّوء غير المتوازية كما في المصباح اليدوي حيث يزداد تباعد الموجات كلّما اجتاز الضّوء مسافةً أطول فيزداد قطر الحزمة الضّوئيّة وتنقص شدّتها (208).

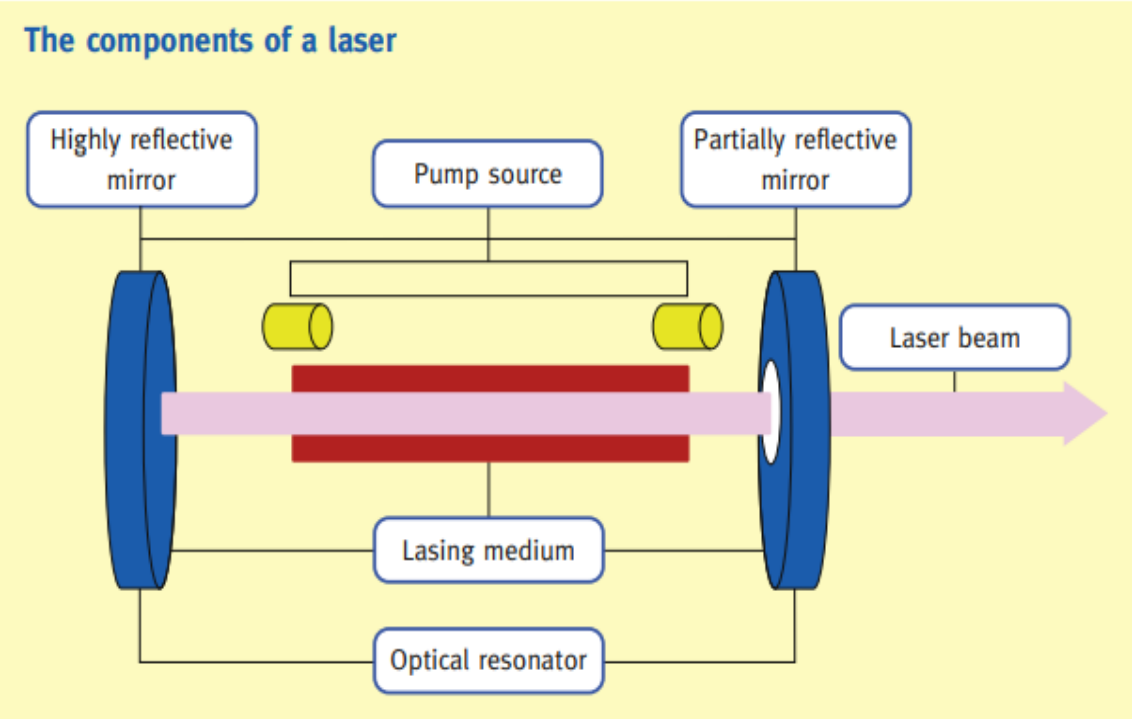
4-3- مكوّنات جهاز اللّيزر وآليّة عمله:

يتكوّن جهاز اللّيزر من المكوّنات التّالية:

1. وسط توليد اللّيزر Laser Medium: هو المادة المستخدمة لتوليد أشعّة اللّيزر ويمكن أن تكون وسطاً صلباً أو سائلاً أو غازاً أو نصف ناقل Semi-Conductor، خصائص وسط توليد اللّيزر هي الّتي تحدّد طول الموجة النّاتجة، ويسمّى نوع اللّيزر بحسب الوسط المستخدم (209).
2. مصدر الطّاقة Pump Source: يُستخدم لتوليد الطّاقة اللّازمة لتحفيز الجّزيئات في وسط اللّيزر من أجل توليد اللّيزر ويمكن أن يكون مصباحاً أو أي مصدر طاقة آخر (210).
3. حجرة توليد اللّيزر Optical Resonator: تحتوي وسط توليد اللّيزر ووظيفتها هي تضخيم حزمة الأشعّة وذلك عن طريق وجود مرآتين متوازيتين ومتقابلتين إحداهما عاكسة بشكلٍ كامل والأخرى عاكسة بشكلٍ جزئي (210).

يقوم مصدر الطّاقة بتحفيز الجزيئات في وسط توليد اللّيزر من أجل إطلاق الفوتونات بعمليّة الانبعاث العفوي للأشعّة، تنعكس هذه الفوتونات عن المرآة العاكسة لتقوم بتحفيز المزيد من الجّزيئات في كلّ مرور لها وإطلاق المزيد من الفوتونات بعمليّة الانبعاث المُحفّز للأشعّة لتتشكّل حزمة من الضّوء المتوافق،

تغادر الفوتونات حجرة توليد اللّيزر عبر المرآة العاكسة جزئيّا ويمكن التّحكّم بعكوسيّة هذه المرآة وبالتّالي التّحكّم بشدّة اللّيزر النّاتج (211) (212).



الشّكل (40): مكوّنات جهاز اللّيزر (211).

4-4- آليّة تأثير اللّيزر في علاج أمراض الشّبكيّة:

قبل الحديث عن دور اللّيزر في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة يجب أن نفهم أوّلاً آليّة تأثير اللّيزر على النّسيج الشّبكي، وبدايةً فاللّيزر يؤثّر على الأنسجة بخمس آليّاتٍ مختلفة وذلك تبعاً لزمن التّعرّض وشدّة الطّاقة المستخدمة وهذه الآليّات مرتّبة حسب الطّاقة المستخدمة من الأقل للأعلى هي:

1. التّفاعل الكيميائي الضّوئي Photochemical Interaction

2. التّفاعل الحراري Thermal Interaction

3. الاجتثاث الضّوئي Photoablation

4. الاجتثاث المتواسط بالبلازما Plasma Mediated Ablation

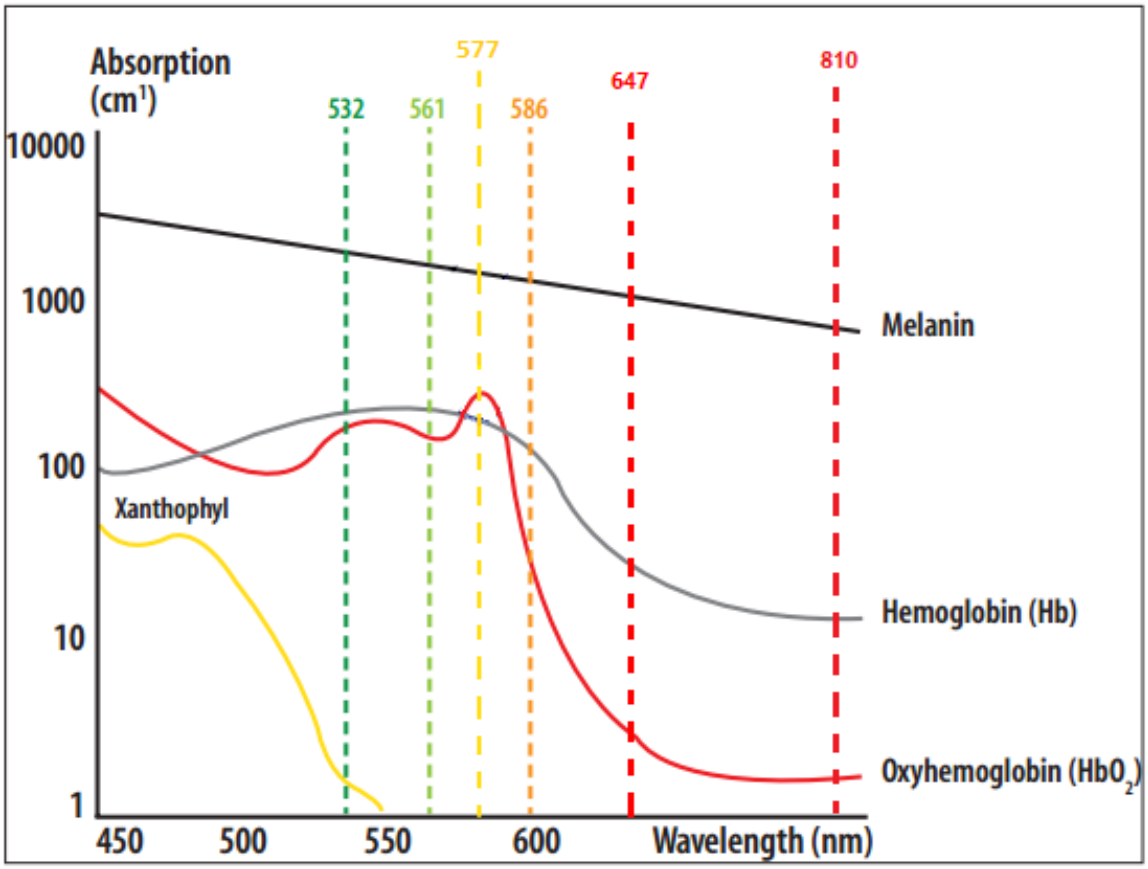
5. التّفتيت الضّوئي Photodisruption

التّفاعل الحراري Thermal Interaction هو الأساس الّذي يقوم عليه استخدام اللّيزر في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث يتمّ امتصاص أشعّة اللّيزر من قبل البنى الصّباغيّة وتتحوّل الطّاقة الضّوئيّة إلى طاقة حراريّة، الأمر الّذي يسمح برفع حرارة النّسيج بشكلٍ كافٍ لتتخثّر البروتينات وتتغيّر طبيعتها (212)، ويوجد عدد من العناصر الصّباغيّة في الشّبكيّة هي الميلانين الموجود في الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة RPE والّذي يمتصّ أطوال الموجات 400–700 نانومتر، والهيموغلوبين الّذي يتغيّر امتصاصه للموجات تبعاً لنسبة اشباع الأوكسيجين فيمتص الضّوء الأصفر والأزرق والأخضر لكنّ امتصاصه للّون الأحمر يكون ضعيفاً، والكزانتوفيل Xanthophyll الّذي يحمي المستقبلات الضّوئيّة في اللّطخة من مخاطر الأشعّة ذات الموجات القصيرة ولكنّه يتخرّب باللّيزر الأزرق ولذلك لا يفضّل استخدام اللّيزر الأزرق في علاج أمراض اللّطخة (213) (214).

ويمكن استخدام أنواع اللّيزر التّالية في علاج أمراض الشّبكيّة:

- ليزر الآرغون الأخضر Argon Laser (514 nm).
- النيوديميوم ياغ ليزر ذو طول الموجة المُضاعف Frequency- Doubled Nd:YAG Laser (532 nm) أخضر اللّون.
- اللّيزر الصّباغي الأصفر Dye Laser (577 nm).
- ليزر الكريبتون الأحمر Crypton Red Laser (647 nm).
- الدّايود ليزر Diod Laser (810 nm) طيف الأشعّة فوق الحمراء Near Infrared.

يوضّح الشّكل (41) امتصاص أنواع اللّيزر السّابقة من قبل الأصبغة الموجودة في الشّبكيّة وهي الميلانين والخضاب الدّموي والكزانتوفيل، حيث نلاحظ جودة امتصاص عالية للّيزر الأصفر والأخضر من قبل كلّ من الميلانين والخضاب الدّموي المؤكسج مقارنةً بالأنواع الأخرى، وهذه الأفضليّة تُترجم بإمكانيّة استخدام طاقة أقل وبالتّالي تحمّل أفضل للعلاج، بالإضافة إلى ذلك فإنّ اللّيزر الأصفر والأخضر يمتازان بانتشارٍ جيّد عبر الأوساط العينيّة مع تشتّتٍ ضعيف للأشعّة ونسبة امتصاص ضعيفة من قبل الكزانتوفيل (215).



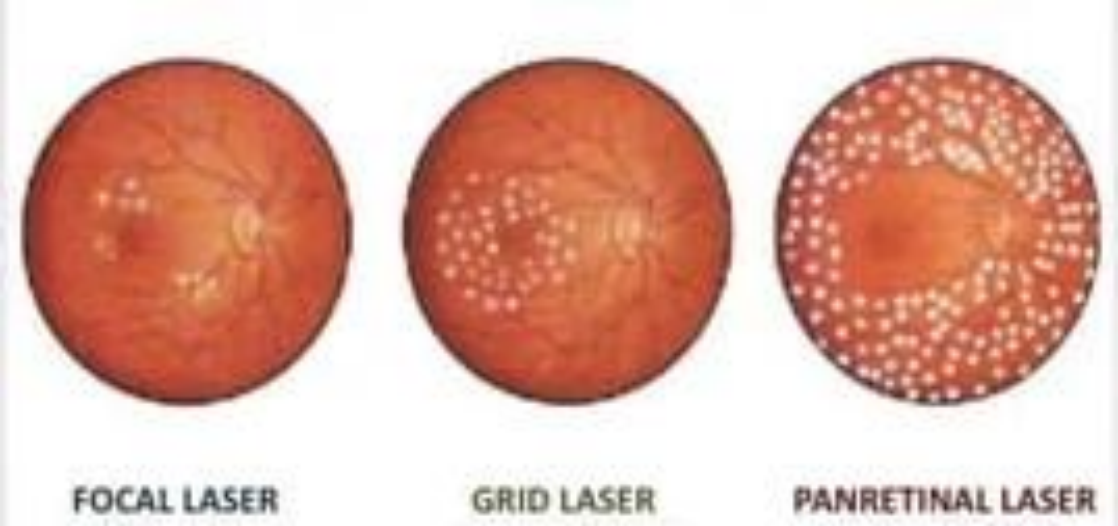
الشّكل (41): امتصاص الأصبغة العينيّة لأطوال الموجات المختلفة (215).

4-5- دور اللّيزر في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة:

4-5-1- اللّيزر التّقليدي Conventional Laser: بقي استخدام التّخثير الضّوئي باللّيزر التّقليدي هو العلاج الأساسي لوذمة اللّطخة السّكّريّة لفترةٍ طويلة، وقد ثبُت دور اللّيزر في منع تدنّي حدّة الإبصار وحدوث العمى بسبب وذمة اللّطخة السّكّريّة (167)، آليّة عمل اللّيزر التّقليدي تقوم على رفع حرارة النّسيج الشّبكي إلى 70-80 درجة مئويّة الأمر الّذي يؤدّي إلى تغيّر طبيعة البروتينات والكولّاجين وتخثّرها وفي النّهاية تشكّل ندبة شبكيّة مشيميّة (216).

في اعتلال الشّبكيّة السّكّري يتم إجراء تخثير شامل للشّبكيّة – Pan Retinal Photocoagulation PRP حيث يتمّ تطبيق اللّيزر التّقليدي على كامل محيط الشّبكيّة، وهذا يؤدّي إلى التّخلّص من مناطق الشّبكيّة الإقفاريّة وبالتّالي إنقاص المتطلّبات الاستقلابيّة (217)، فضلاً عن الدّور الهام الّذي تلعبه المناطق الإقفاريّة في إفراز عامل نمو بطانة الأوعية الّذي يلعب دوراً هامّاً في اعتلال الشّبكيّة السّكّري وفي وذمة اللّطخة السّكّريّة ولذلك فإنّ تخثير هذه المناطق سيؤدّي إلى إنقاص إفراز عامل نمو بطانة الأوعية وبالتّالي إنقاص النّفوذيّة الوعائيّة (218).

المقاربة الأساسيّة لعلاج وذمة اللّطخة السّكّريّة باللّيزر اعتمدت على إجراء تصوير أوعية قعر العين الظّليل بالفلوريسيئين وتحديد مناطق التّسريب ثمّ تطبيق اللّيزر بشكلٍ موضّع Focal Laser على مناطق التّسريب من أمّهات الدّم، وفي حال وجود تسريب منتشر فيتمّ تطبيق اللّيزر بشكل المشبك Grid Laser على مناطق الوذمة (219)، لكن مضاعفات هذه المقاربة كاتّساع ندبة اللّيزر وعتامات السّاحة البصريّة المركزيّة والتّوعّي المشيمي الحديث Choroidal Neovascularization – CNV والتّليّف تحت الشّبكيّة إضافةً إلى ظهور أضداد عامل نمو بطانة الأوعية والنّقلة النّوعيّة الّتي أحدثتها في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة كلّها حدّت من دور اللّيزر التّقليدي وساهمت في إلغاء دوره في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة (168) (220) (221).



الشّكل (42): طرق تطبيق اللّيزر التّقليدي في علاج أمراض الشّبكيّة.

4-5-2- اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة Subthreshold Micropulse Laser: هو أحد التّقنيّات الحديثة لتطبيق اللّيزر، ويعتمد مبدأ التّحفيز الضّوئي Photostimulation حيث يتم تقسيم ضربة اللّيزر إلى فترات تعرّض قصيرة تسمح برفع حرارة الخلايا لتعطي تأثيراً محفّزاً دون تخريبها (On) يتخلّلها فترات من عدم التّعرّض للّيزر لتسمح بتبريد الخلايا (Off) وتسمّى النّسبة بين زمن التّعرّض وزمن الضّربة الإجمالي بدورة العمل (Duty Cycle)، إنّ تطبيق دورة عمل أقصر يسمح بإنقاص كمّيّة الطّاقة الإجماليّة المطبّقة وبالتّالي الحدّ من التّأثر الحراري المخرّب للخلايا ومن انتشار الحرارة إلى الأنسجة المجاورة وما يليه من أذيّة نسيجيّة وإقفار واضح في طبقات الشّبكية كالّذي نراه عند تطبيق اللّيزر التقليدي(7).

يُعتقد أنّ تحفيز خلايا الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة RPE بواسطة اللّيزر ينتج عنه إطلاق العديد من السّيتوكينات الّتي تقلّل الوذمة وقد تكون مسؤولة عن التّأثيرات المفيدة للّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة (223).

وقد أثبتت العديد من الدّراسات دور اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة في تحسين أو استقرار ثخانة اللّطخة المركزيّة وحدّة الإبصار عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة وسنتحدّث عن هذه الدّراسات ونتائجها ومقارنتها مع دراستنا في القسم العملي من هذا البحث.

كما بيّنت دراساتٌ أخرى دوراً فعّالاً لمشاركة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة مع حقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة، حيث اتّفقت هذه الدّراسات على أنّ استخدام اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة ترافق مع الحاجة إلى عدد جرعات أقل من أضداد عامل نمو بطانة الأوعية (3) (224) (225).

الجّزء الثّاني

الدّراسة العمليّة

الفصل الأوّل

المواد والطّرائق

Materials and Methods

تصميم الدّراسة:

دراسة تداخليّة مستقبليّة من نمط مقارنة قبل/بعد Interventional Prospective Pre-Post Study

مجموعة الدّراسة:

تضمّنت العينة المدروسة 54 عيناً من 54 مريضاً من المرضى المراجعين لقسم العيادات الخارجية في مستشفى المواساة الجّامعي، وذلك بعد أخذ موافقتهم على المشاركة بالبحث واطلاعهم على الموافقة المستنيرة.

- تمّ تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على ثخانة اللّطخة المركزيّة:

1) المجموعة الأولى: 250 – 300 ميكرون.

2) المجموعة الثّانية: 301 – 400 ميكرون.

3) المجموعة الثّالثة: ≤ 401 ميكرون.

مكان الدّراسة:

قسم أمراض العين وجراحتها، مستشفى المواساة الجّامعي، دمشق، سورية.

الفترة الزّمنيّة:

الفترة الممتدّة بين 2022/3/1 و 2023/5/1.

أهداف الدّراسة:

دراسة العلاقة بين ثخانة اللّطخة المركزيّة عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة وفعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة، وتحديد المرضى المرشحين للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة.

معايير الاشتمال في الدّراسة:

- مرضى الدّاء السّكّري من النّمط الأول أو الثّاني.
- نعتمد تعريف وذمة اللّطخة على أنّها زيادة في الثّخانة في منطقة اللّطخة المركزيّة (الدّائرة المركزية الّتي قطرها 1 ملم) ≤ 250 ميكروناً.
- مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين لم يخضعوا لأي علاج سابق.

- مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين خضعوا لحقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية ضمن الزّجاجي Anti–VEGF منذ أكثر من 3 أشهر.
- مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين خضعوا لحقن الستيروئيدات القشريّة ضمن الزّجاجي أو تحت محفظة التينون منذ أكثر من 6 أشهر.
- ضغط العين ضمن الحدود الطّبيعيّة (10–21 ملم ز).
- موافقة المشاركين بعد الاطّلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد من الدّراسة:

- الدّاء السّكّري غير المضبوط (HbA1C > 7.5).
- اعتلال الشّبكيّة السّكّري المنمّي الشّديد أو عالي الخطورة حسب ETDRS (نزف زجاجي شامل – مركّبات ليفيّة وعائيّة شادّة).
- وذمة اللّطخة لأسباب أخرى غير الدّاء السّكّري.
- استخدام الأدوية الّتي تحرّض أو تفاقم وذمة اللّطخة (مشابهات البروستاغلاندين – الإنترفيرونات ..).
- مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين خضعوا للعلاج باللّيزر التّقليدي.
- مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين خضعوا لحقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية ضمن الزّجاجي (Anti–VEGF) منذ أقل من 3 أشهر.
- مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين خضعوا لحقن الستيروئيدات القشريّة ضمن الزّجاجي أو تحت محفظة التينون منذ أقل من 6 أشهر.
- سوابق جراحة عينيّة منذ أقل من 6 أشهر.

- وجود أمراض عينيّة مزمنة قد تسبّب حدوث وذمة لطخة أو تُفاقمها (تنكّس اللّطخة الشّيخي AMD والتّوعّي المشيمي الحديث CNV – التهابات العنبة – انسداد أوردة الشّبكيّة – اعتلال الشّبكيّة والمشيميّة المصلي المركزي CSCR – التهاب الشّبكيّة الصّباغي – انسداد الشّريان الشّبكي – الغشاء فوق الشّبكيّة ERM ...)
- وجود شدّ من الجّسم الزّجاجي على الشّبكيّة VMT.
- مرضى الحسر العالي > −6 كسيرات.
- ضغط العين > 21 ملم ز.
- أمراض العصب البصري.
- المرضى غير المتعاونين على إجراء اللّيزر والتّصوير المقطعي البصري التّوافقي للشّبكيّة.
- كثافات الأوساط الكاسرة الّتي تعيق الطّبيب عن إجراء تنظير قعر العين وتطبيق العلاج باللّيزر (كثافات القرنيّة – الساد – النّزف ضمن الزّجاجي ...).
- الأمراض الجّهازيّة المزمنة الّتي تعيق قدرة المريض على المتابعة المنتظمة.

خطّة البحث:

- سيتمّ إطلاع المرضى المشمولين بالدّراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- أخذ قصّة سريريّة مفصّلة تشمل السّؤال عن السّوابق العينيّة والجّهازية والجّراحيّة والدّوائيّة والتّأكّد من ملاءمة المريض للدّراسة وعدم وجود أيّ من معايير الإستبعاد.

❖ إجراء فحص عيني شامل يتضمّن:

1. إجراء فحص عيني سريري لأقسام العين الأماميّة باستخدام المصباح الشّقّي Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً.
2. قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي Autorefractor Topcon KR-8100P1 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
3. تقييم حدّة الإبصار المصحّحة على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
4. قياس ضغط العين عبر جهاز قياس ضغط العين بالتّسطيح الهوائي Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
5. فحص قعر العين بالتّنظير غير المباشر باستخدام عدسة مساعدة Volk® 78 Diopter بعد تطبيق موسّع حدقي Tropicamide 0.5% وفحص الشّبكيّة المركزيّة والمحيطيّة والعصب البصري بشكلٍ دقيق لتحرّي وجود أمراض أخرى على مستوى القطب الخلفي للعين، والبحث عن علامات اعتلال الشّبكيّة السّكّري وتحديد شدّته حسب ETDRS.
6. إجراء التّصوير المقطعي التّوافقي البصري للشّبكية وقياس ثخانة اللّطخة المركزيّة باستخدام جهاز SD-OCT Specralis (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany)

❖ قياس قيمة الخضاب السّكّري HbA1C بشكلٍ دوريّ للتّأكّد من ضبط قيم سكّر الدّم.

- ❖ تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على ثخانة اللّطخة المركزيّة:
  - المجموعة الأولى: 250 – 300 ميكرون.
  - المجموعة الثّانية: 301 – 400 ميكرون.
  - المجموعة الثّالثة: ≤ 401 ميكرون.
- ❖ يخضع جميع المرضى للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام كلّ من جهاز IRIDEX IQ 532® Laser System (IRIDEX Corporation, Mannheim, Germany) (طول الموجة 532 نانومتر) والعدسة الخاصّة بتطبيق اللّيزر Ocular® Mainster (Standard) Focal/Grid، ويتم تطبيق إعدادات الشّركة المصنّعة حيث تُحسب القيمة الواجب تطبيقها على أساس ليزر عادي مطبّق على بقعة 50 ميكرون وزمن 200 ميللي ثانية و تُضاعف أقل طاقة تحدث تأثيراً في الشّبكيّة الى أربعة أضعاف و يتم تطبيق اللّيزر النّبضي دورة عمل 5% على كامل منطقة اللّطخة بحجم بقعة 200 ميكرون و بطريقة المشبك بفاصل طلقة واحدة بدون تطبيق اللّيزر بين كل طلقتين فعالتين.
- ❖ إعادة تقييم كلّ مريض بعد أسبوع من العلاج من خلال فحص حدّة الإبصار وإجراء التّصوير المقطعي البصري التّوافقي للشّبكيّة، ومن ثمّ يُعاد التّقييم كلّ شهرين.

- ❖ إعادة تطبيق العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بعد شهرين من المتابعة عند المرضى الّذين استمرّت لديهم وذمة اللّطخة (ثخانة اللّطخة المركزيّة > 250 ميكرون) ولكن مع استخدام ضعفي الطّاقة المطبّقة في المرة الأولى وبنفس طريقة المشبك بفاصل طلقة واحدة بدون تطبيق اللّيزر بين كل

طلقتين فعّالتين، وإعادة تقييم المريض بعد أسبوع من العلاج ومن ثمّ كلّ شهرين بنفس الطّريقة السّابقة.

- ❖ إعادة تطبيق العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بعد 4 أشهر من المتابعة عند المرضى الّذين استمرّت لديهم وذمة اللّطخة (ثخانة اللّطخة المركزيّة > 250 ميكرون) رغم تطبيق العلاج باللّيزر لمرّة ثانية ولكن مع استخدام ثلاثة أضعاف الطّاقة المطبّقة في المرّة الأولى وتكثيف العلاج على منطقة اللّطخة بجعل الضّربات متلاصقة مع بعضها البعض، وإعادة تقييم المريض بعد أسبوع من العلاج ومن بعد شهرين بنفس الطّريقة السّابقة على أن يكون التّقييم النّهائي للمريض بعد 6 أشهر من بدء المعالجة.
- ❖ تدوين البيانات بشكلٍ دوري ومنظّم وجمعها لحين انتهاء الدّراسة ومن ثمّ إجراء الدّراسات الإحصائيّة اللّازمة.

الفصل الثّاني

النّتائج الإحصائيّة

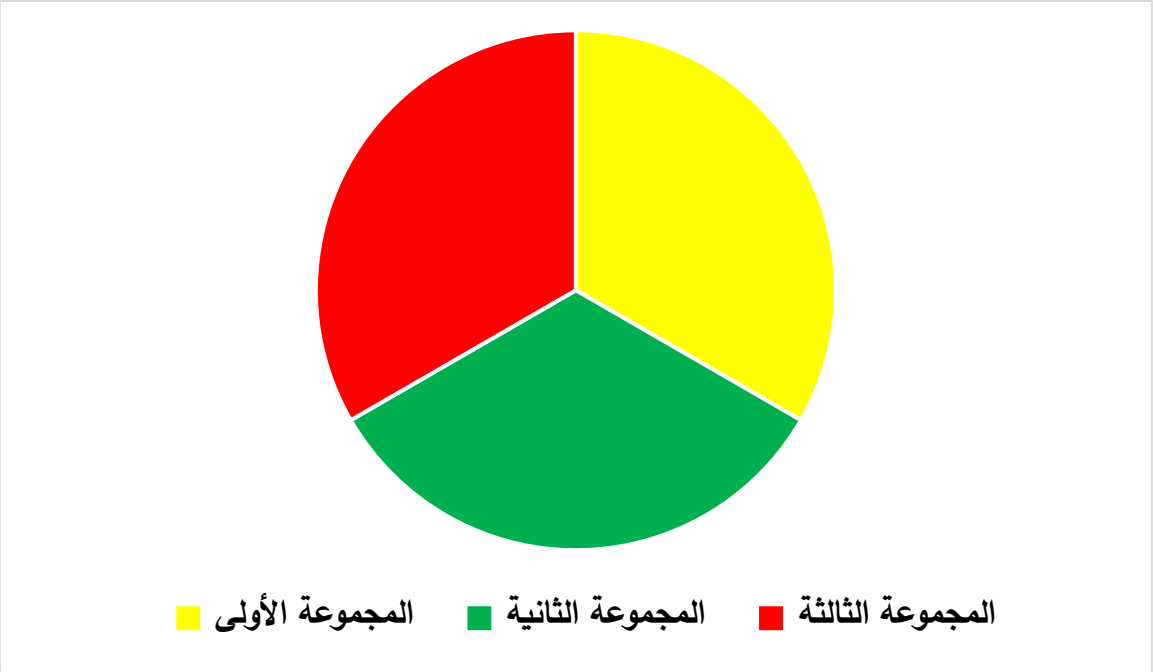
التّحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتمّ تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعاتٍ وجداول ومخطّطاتٍ بيانيّة تعكس الدّراسة بواسطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ اختبار الفرضيّات من خلال الاختبارات الإحصائيّة المناسبة.
- ✓ إجراء التّحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهميّة عندما $P\ Value \leq 0.05$.
- ✓ مقارنة النّتائج الّتي حصلنا عليها مع الدّراسات العالميّة.

1-توزّع العيّنة حسب المجموعات:

شملت العينة 54 عيناً (54 مريضاً) وكان التّوزّع في كلّ مجموعة كالتّالي:

- **المجموعة الأولى:** 18 عيناً بنسبة 33,3%.
- **المجموعة الثّانية:** 18 عيناً بنسبة 33,3%.
- **المجموعة الثّالثة:** 18 عيناً بنسبة 33,3%.



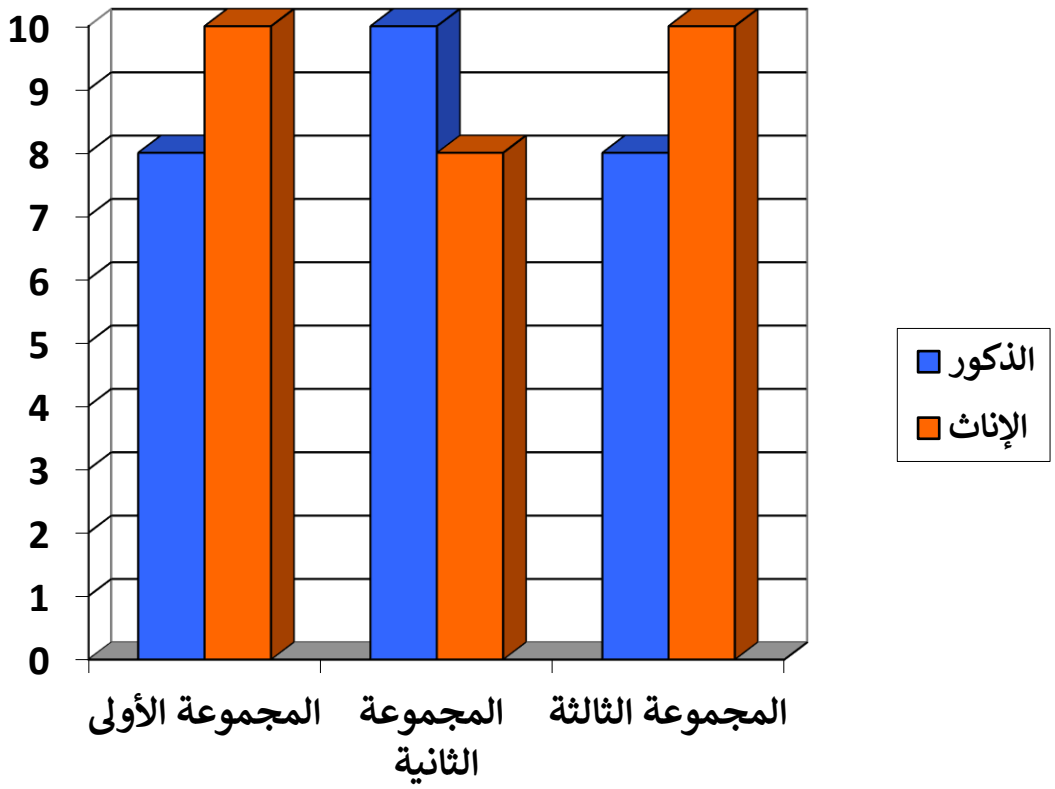
الشّكل (43) توزّع المرضى حسب مجموعات الدّراسة

2- توزّع العيّنة حسب الجّنس:

شملت العينة 26 ذكراً (بنسبة 48,1%)، و28 أنثى (بنسبة 51,9%)، وكان التّوزّع في كلّ مجموعة كالتّالي:

- **المجموعة الأولى:** شملت 8 ذكور بنسبة 44,4% و10 إناث بنسبة 55,6%.
- **المجموعة الثّانية:** شملت 10 ذكور بنسبة 55,6% و8 إناث بنسبة 44,4%.
- **المجموعة الثّالثة:** شملت 8 ذكور بنسبة 44,4% و10 إناث بنسبة 55,6%.

وكان الفرق بين المجموعات غير هام إحصائيّاً حيث (0.05<) P Value=0.692.



الشّكل (44) توزّع المرضى حسب الجّنس

3- توزّع العيّنة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين 48-69 عاماً، وكان متوسط الأعمار: 57,49 عاماً، والانحراف المعياري ±6,05 وكان التوزّع في كلّ مجموعة كالتّالي:

- **المجموعة الأولى:** القيمة المتوسّطة للعمر 32,56 والانحراف المعياري ±4,77 وتراوحت أعمار المرضى في هذه المجموعة بين 49-69عاماً.
- **المجموعة الثّانية:** القيمة المتوسّطة للعمر 58.96 والانحراف المعياري ±4,12 وتراوحت أعمار المرضى في هذه المجموعة بين48-66عاماً.
- **المجموعة الثّالثة:** القيمة المتوسّطة للعمر 57,21 والانحراف المعياري ±4,93 وتراوحت أ وتراوحت أعمار المرضى في هذه المجموعة بين 49-68 عاماً.

ورغم أنّ متوسّط العمر في المجموعة الثّانية أعلى من باقي المجموعات؛ إلّا أنّ هذا الفرق غير هام إحصائيّاً حيث (0.05<) 0.883=P Value.

الجّدول (2) توزّع المرضى حسب العمر

المجموعة	المتوسّط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
المجموعة الأولى	56.32	±4.77	69-49
المجموعة الثّانية	58.96	±4.12	66-48
المجموعة الثّالثة	57.21	±4.93	68-49

4- توزّع العيّنة حسب مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري:

تراوحت مدة الإصابة بالدّاء السّكّري بين 6-18 عاماً، وكان المتوسّط 9,38 والانحراف المعياري ±2,13 وكان التّوزّع في كلّ مجموعة كالتّالي:

- **المجموعة الأولى:** القيمة المتوسّطة 9,12 والانحراف المعياري ±2,12 وتراوحت القيم بين 6-18عاماً.
- **المجموعة الثّانية:** القيمة المتوسّطة 9,41 والانحراف المعياري ±2,43 وتراوحت القيم بين 6-17 عاماً.
- **المجموعة الثّالثة:** القيمة المتوسّطة 9,63 والانحراف المعياري ±1,91 وتراوحت القيم بين 7-18 عاماً.

ورغم أن متوسّط مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري في المجموعة الثّالثة أعلى من باقي المجموعات؛ إلّا أنّ هذا الفرق غير هام إحصائياً حيث (0.05<) P Value=0.412.

الجّدول (3) مدّة الإصابة بالدّاء السّكري

المجموعة	المتوسّط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
المجموعة الأولى	9.12	±2.12	18-6
المجموعة الثّانية	9.41	±2.43	17-6
المجموعة الثّالثة	9.63	±1.91	18-7

5- توزّع العيّنة حسب نسبة الخضاب السّكّري قبل العلاج:

تراوحت قيم الخضاب السّكّري قبل العلاج بين 6,5-7,4% وكان متوسّط القيم: 6,92% والانحراف المعياري ±1,56 وكان التّوزّع في كلّ مجموعة كالتّالي:

- **المجموعة الأولى:** القيمة المتوسّطة 6,74% والانحراف المعياري ±1,77 وتراوحت القيم بين 6,5-7,3%.
- **المجموعة الثّانية:** القيمة المتوسّطة 6,92% والانحراف المعياري ±1,12 وتراوحت القيم بين 6,7-7,3%.
- **المجموعة الثّالثة:** القيمة المتوسّطة 7,12% والانحراف المعياري ±1,93 وتراوحت القيم بين 6,8-7,4%.

ورغم أنّ متوسّط القيم في المجموعة الثّالثة أعلى من باقي المجموعات؛ إلّا أنّ هذا الفرق غير هام إحصائياً حيث (0.05<) P Value=0.232.

الجدول (4) الخضاب السكري قبل العلاج

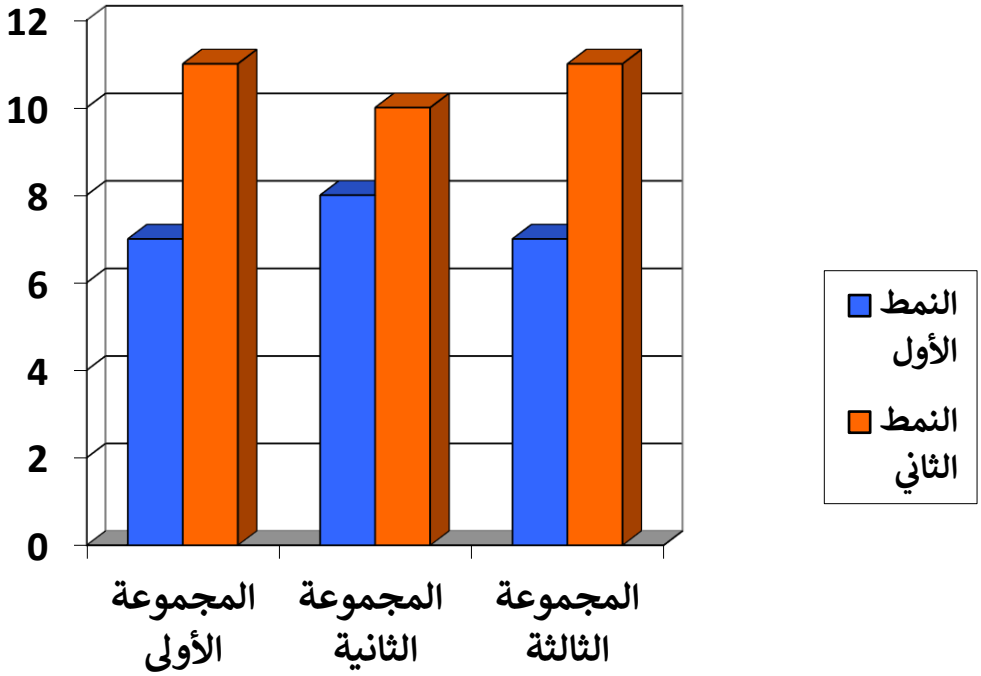
المجموعة	المتوسّط (%)	الانحراف المعياري	المدى (%)
المجموعة الأولى	6.74	±1.77	7.3-6.5
المجموعة الثّانية	6.92	±1.12	7.3-6.7
المجموعة الثّالثة	7.12	±1.93	7.4-6.8

6- توزّع العيّنة حسب نمط الدّاء السّكّري:

شملت العينة 22 مريضاً سكّريّاً من النّمط الأوّل بنسبة 40,7% و32 مريضاً سكّريّاً من النّمط الثّاني بنسبة 59,3%، وكان التّوزّع في كلّ مجموعة كالتّالي:

- **المجموعة الأولى:** شملت 7 مرضى نمط أول بنسبة 38,88% و11 مريضاً نمط ثاني بنسبة 61.12%.
- **المجموعة الثانية:** شملت 8 مرضى نمط أول بنسبة 55.6% و10 مرضى نمط ثاني بنسبة 44.4%.
- **المجموعة الثالثة:** شملت 7 مرضى نمط أول بنسبة 38,88% و11 مريضاً نمط ثاني بنسبة 61.12%.

ونجد أنّ الفرق بين المجموعات غير هام إحصائيّاً حيث (0.05<) P Value=0.147.



الشّكل (45) توزّع المرضى حسب نمط الدّاء السّكّري

7- توزّع العيّنة حسب عدد ضربات الليزر:

كان متوسّط عدد ضربات الليزر 432,98 ضربة بالجّلسة الواحدة، وكان الانحراف المعياري 8,1 ضربة بالجّلسة، ويوضّح الجّدول (4) توزّع عدد ضربات اللّيزر حسب المجموعات.

ونجد أنّ الفرق بين المجموعات غير هام إحصائيّاً حيث 0.05 < P Value.

الجّدول (5) عدد ضربات اللّيزر

	المجموعة الأولى	المجموعة الثّانية	المجموعة الثّالثة	P Value بين المجموعات
الجّلسة الأولى	437	422	420	0.134
الجّلسة الثّانية	443	423	433	0.214
الجّلسة الثّالثة	450	433	435	0.192

8- توزّع العيّنة حسب طاقة الليزر:

يوضّح الجّدول (5) توزع طاقة اللّيزر حسب المجموعات.

ونجد أنّ الفرق بين المجموعات غير هام إحصائيّاً حيث P Value > 0.05.

الجّدول (6) طاقة الليزر

	المجموعة الأولى	المجموعة الثّانية	المجموعة الثّالثة	P Value بين المجموعات
الجّلسة الأولى	342.22	344.44	346.66	0.217
الجّلسة الثّانية	701.77	680	675.55	0.193
الجّلسة الثّالثة	1036.66	1053.33	1001.92	0.122

9- توزّع العيّنة حسب متوسّط ثخانة اللّطخة المركزيّة:

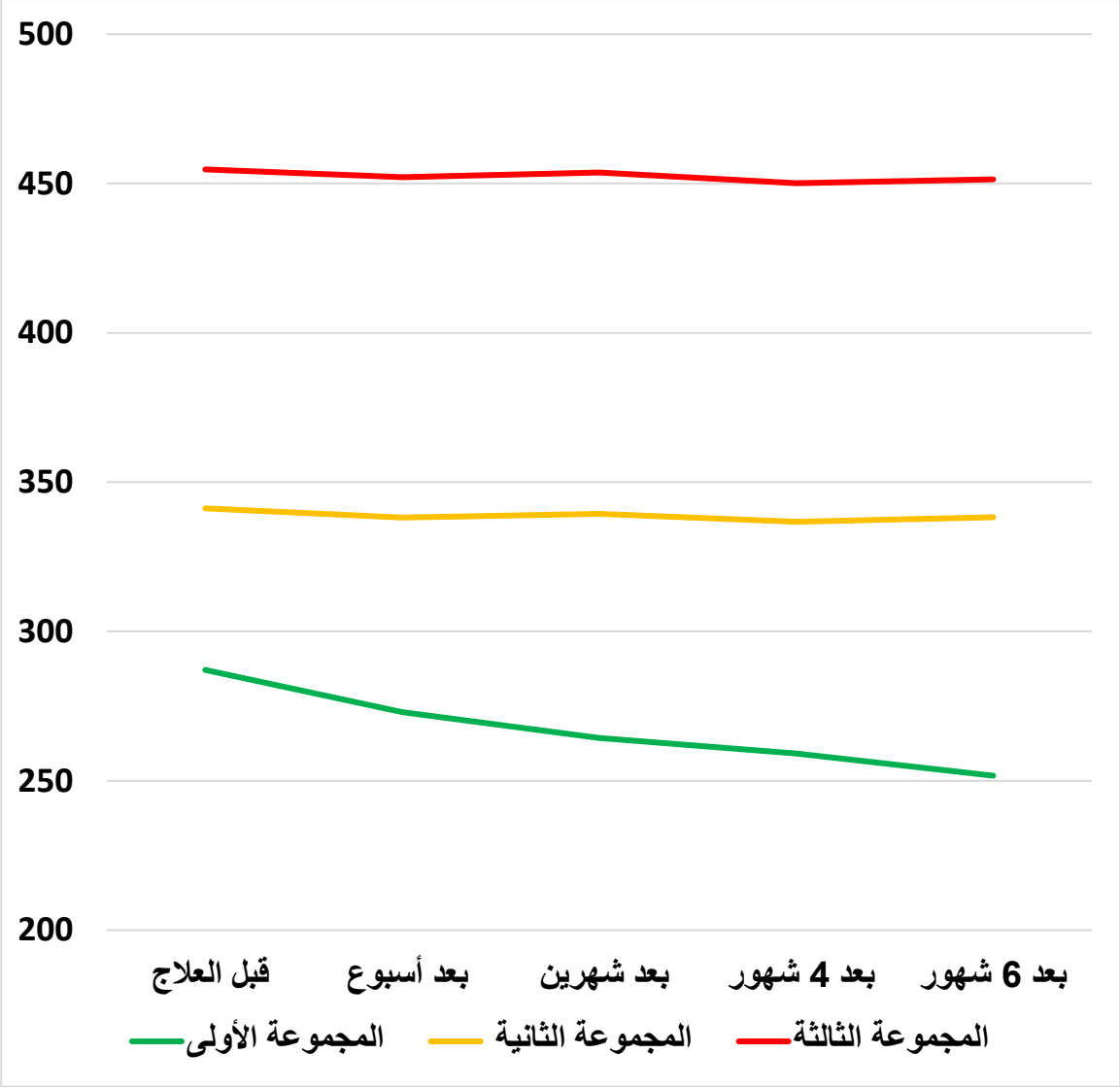
يوضّح الجّدول (6) توزع متوسّط ثخانة اللّطخة المركزيّة حسب المجموعات.

ونلاحظ أنّ الفرق بين المجموعات هام إحصائيّاً حيث P Value <0.05 في كلّ المتابعات، كما نلاحظ تحّسن ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد 6 أشهر مقارنةً بالقيمة قبل العلاج وكان هذا الّتحسّن هام إحصائيّاً في المجموعة الأولى فقط حيث كانت P Value <0.05

الجّدول (7) متوسط ثخانة اللّطخة المركزيّة

	المجموعة الأولى (مكرون)	المجموعة الثّانية (مكرون)	المجموعة الثّالثة (مكرون)	P Value بين المجموعات
قبل العلاج	287.12	341.23	454.72	0.002
بعد أسبوع	272.96	338.16	452.12	0.001
بعد شهرين	264.31	339.36	453.73	0.001
بعد 4 أشهر	259.16	336.73	450.11	0.004
بعد 6 أشهر	251.71	338.22	451.37	0.002
P Value عن القيم قبل العلاج	0.001	0.09	0.12	-

10- مخطّط تغيّر ثخانة اللّطخة المركزيّة:



الشّكل (46) مخطّط تغيّر ثخانة اللّطخة المركزيّة

11- توزّع العيّنة حسب حدّة الإبصار:

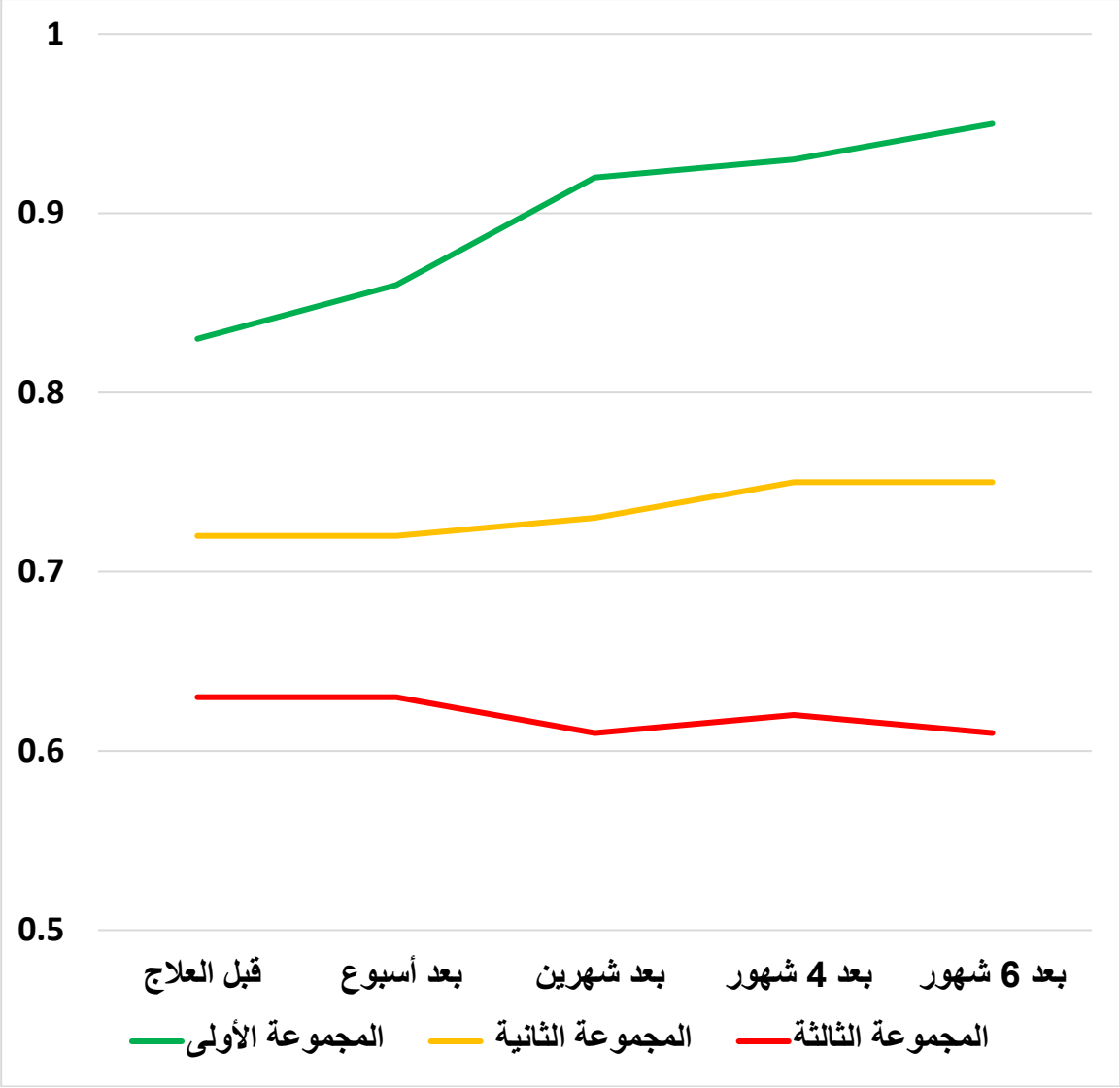
يوضّح الجّدول (7) توزّع حدّة الإبصار حسب المجموعات.

ونلاحظ أنّ الفرق بين المجموعات هام إحصائيّاً حيث P Value <0.05 في كلّ المتابعات، كما نلاحظ تحسّن حدّة الإبصار بعد 6 أشهر مقارنةً مع قبل العلاج وكان هذا التّحسّن هام إحصائيّاً في المجموعة الأولى فقط حيث كانت P Value <0.05

الجّدول (8) توزّع مجموعات الدّراسة حسب متوسّط حدّة الإبصار

	المجموعة الأولى (Snellen)	المجموعة الثّانية (Snellen)	المجموعة الثّالثة (Snellen)	P Value بين المجموعات
قبل العلاج	0.83	0.72	0.63	0.001
بعد أسبوع	0.86	0.72	0.63	0.002
بعد شهرين	0.92	0.73	0.61	0.001
بعد 4 أشهر	0.93	0.75	0.62	0.004
بعد 6 أشهر	0.95	0.75	0.61	0.003
P Value عن القيم قبل العلاج	0.002	0.12	0.31	-

12- مخطّط تغيّر حدّة الإبصار:



الشّكل (47) مخطّط تغيّر حدّة الإبصار

الفصل الثّالث

مناقشة نتائج البحث

اكتسب اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة Subthreshold Micropulse Laser – STMP اهتماماً متزايداً بعلاج وذمة اللّطخة السّكّريّة بنتائج واعدة تمّ تقديمها في العديد من الدّراسات (7) (226).

قد تؤثّر ثخانة شبكيّة العين على توزيع الطّاقة الّتي يتمّ إيصالها للأنسجة بواسطة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMP بطريقةٍ قد تؤثّر على النّتائج السّريريّة للعلاج.

يقع الطّول الموجي الأصفر (577 نانومتر) خارج طيف امتصاص الكزانتوفيل xanthophylls في الشّبكيّة، ممّا يسمح باستخدام هذا اللّيزر للعلاج بالقرب من النّقرة (227).

في دراسة Citirik وزملائه تمّ استخدام ليزر دقيق النّبضات تحت العتبة عبر طولٍ موجي 577 نانومتر للاستفادة من خصائص الطّول الموجي الأصفر الّذي يقع خارج طيف امتصاص الكزانتوفيل xanthophylls في الشّبكيّة. بينما في دراستنا تمّ استخدام الطّول الموجي 532 نانومتر (اللون الأخضر)، وفي دراسة Mansouri وزملائه تمّ اختيار الطّول الموجي 810 نانومتر.

في دراسة Mansouri وزملائه تمّ اعتماد قيمة الثّخانة المركزيّة للّطخة 400 ميكرون لتقسيم مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة إلى مجموعتين لمعرفة تأثير ثخانة اللّطخة المركزيّة على فعاليّة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة STMP، وأظهرت النّتائج أنّ المرضى الّذين لديهم ثخانة اللّطخة المركزيّة قبل العلاج أكبر

من 400 ميكرون كانت استجابتهم للمعالجة أقلّ من أولئك الذين كانت لديهم ثخانة اللّطخة المركزيّة قبل العلاج أقل من 400 ميكرون ولكن كان هنالك استقرار في قيم ثخانة اللّطخة وفي حدّة الإبصار.

بينما في دراسة Citirik وزملائه تمّ تقسيم مجموعة المرضى الّذين لديهم ثخانة لطخة مركزيّة أقل من 400 ميكرون بشكلٍ أدقّ إلى مجموعتين لدراسة أفضل للنّتائج في هذا النّطاق الواسع من ثخانة اللّطخة المركزيّة وإعطاء المزيد من التّفاصيل، وبالتّالي أصبحت مجموعات دراسة Citirik وزملائه 4 مجموعات: المجموعة الأولى من 250 إلى 300 ميكرون، والمجموعة الثّانية من 301 إلى 400 ميكرون، والمجموعة الثّالثة أكبر من 400 ميكرون، بالإضافة إلى المجموعة الرابعة والّتي كانت مجموعة الشّواهد. أظهرت نتائج دراسة Citirik وزملائه انخفاضاً هامّاً إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة وزيادة هامّة في حدّة الإبصار بعد شهرين عند المرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم قبل العلاج 300 ميكرون أو أقل، وجميع الحالات في المجموعات 2 و3 و4 تمّ علاجهم عبر حقن Ranibizumab ضمن الزّجاجي intravitreal في الشّهر الثاني، بينما تمّت متابعة المرضى في المجموعة 1 دون علاجٍ إضافي.

في دراسةٍ قام بها Kwon وزملاؤه (228) لتقييم فعاليّة وسلامة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة، كانت ثخانة اللّطخة المركزيّة 385,0 ± 111,0 ميكرون قبل العلاج، وكان متوسط نقصان ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد اللّيزر 58 ميكروناً. ومن الجّدير بالملاحظة في تلك الدّراسة أنّ 42,8 ٪ من المرضى حدث لديهم انخفاض في ثخانة اللّطخة المركزيّة > 10 ٪ من الثّخانة قبل تطبيق اللّيزر، وعندما تمّ دراسة الأرقام بشكلٍ أدقّ وجدت الدّراسة أنّ الاستجابة للّيزر أفضل عند المرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم قبل العلاج 300 ميكرون أو أقل.

وجدت الدّراسات السّابقة أنّ نصف التّحسن في وذمة اللّطخة السّكّريّة يحدث خلال 2 – 3 أشهر بعد اللّيزر، ففي دراسة Luttrull وزملائه (229) تبيّن أنّ غالبيّة المرضى استجابوا للّيزر في غضون 3 أشهر. وفي دراسة Figueria وزملائه (230) لم يظهر أيّ انخفاضٍ إضافي في ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد 4 أشهر من العلاج بالّليزر. لذلك ما لم يحدث أيّ تحسن في وذمة اللطخة بحلول 4 أشهر من العلاج بالّليزر فمن غير المحتمل أن يؤدّي الانتظار لفترةٍ أطول لحدوث تحسّن في ثخانة اللّطخة المركزيّة.

إنّ السّبب الدّقيق لهذا النّقص في الاستجابة للّيزر عند المرضى الّذين يكون لديهم ثخانة مرتفعة في اللّطخة لا يزال غير واضح، ويُعتقد أنّ تحفيز خليّة الظّهارة الصّباغية للشّبكيّة RPE بواسطة اللّيزر ينتج عنه إطلاق العديد من السّيتوكينات الّتي تقلّل الوذمة وقد تكون مسؤولة عن التّأثيرات المفيدة للّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة (223)، قد تؤدّي الوذمة الشّديدة لتخفيف تركيز هذه السّيتوكينات وبالتّالي إنقاص فعاليّتها، أو أنّ الثّخانة المرتفعة تؤدّي لتغيير توزيع طاقة اللّيزر في جميع أنحاء الشبكية وال RPE. وربّما يحتاج المرضى الذين يعانون من وذمة أشد إلى معايير ليزر مختلفة.

أجرى Zavorkova وزملاؤه (231) دراسةً لمرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة الّذين تمّ علاجهم باستخدام اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة، وقاموا بمتابعتهم لمدّة 5 سنوات، ووجدت هذه الدّراسة تدهوراً طفيفاً غير هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار، وتحسّناً هامّاً إحصائياً وبشكلٍ مستمر في ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد 5 سنوات من المراقبة، وخلال فترة المراقبة كان هنالك تقلّبات في ضبط قيم سكّر الدّم لدى المرضى (HbA1c في حدود 32 إلى 124 مليمول / مول ، متوسّط الانحراف المعياري للخضاب السّكّري HbA1C على مدى 5 سنوات كان 15.25مليمول / مول) ، وفي الأمراض المرافقة، وفي مستوى الإجهاد العام. ظهرت تقلبات HbA1c لدى 30 مريضاً من أصل 34 مريضاً، وكانت هذه التّقلّبات 15 مليمول / مول أو أكثر خلال 5 سنوات من المتابعة، زادت ثخانة اللّطخة المركزية أكثر من 100 ميكرون

بعد 5 سنوات من العلاج مقارنة مع الثّخانة قبل العلاج لدى 6٪ من المرضى فقط، تعتمد تغييرات ثخانة اللّطخة المركزيّة على مرّ السنين على العديد من العوامل ولا تكفي تقلّبات الخضاب السّكّري وحدها لتفسير هذه التّغيّرات.

تحسنت ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد 5 سنوات في 83٪ من المرضى، وكان متوسّط التّحسّن عن قبل العلاج حوالي 89.5 ميكرون، وتحسّنت حدّة الإبصار أو استقرّت عند 63 ٪ من المرضى، وبناءً على المراقبة طويلة المدى في دراسة Zavorkova وزملائه يبدو أن علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة باستخدام الليزر دقيق النّبضات تحت العتبة يعتبر فعالاً، وميّزته الرّئيسيّة هي عدم حدوث ندبات بشبكيّة العين، وبالتالي يمكن تكرارها حسب الحاجة، أو يمكن دمجه مع أنواع العلاج الأخرى.

قد يكون هناك خيارٌ آخر لتقليل وذمة اللّطخة المركزيّة عبر حقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية –Anti VEGF قبل إعادة تطبيق اللّيزر في الحالات الّتي لا تستجيب للعلاج باللّيزر وحده. في دراسة Citirik وزملائه في حال وجود وذمة لطخة سكرية معنّدة على العلاج باللّيزر مع ثخانة أكبر من 300 ميكرون تمّ حقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية بدلاً من إعادة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة، وفي الشهر الرّابع من المتابعة 20 ٪ من المرضى في المجموعة 1 احتاجوا للحقن ضمن الزّجاجي، وفي الشّهر السّادس من المتابعة كان هنالك حاجةٌ للحقن عند 20٪ إضافيّة من المرضى في المجموعة 1.

في دراسة Mansouri وزملائه تم إعطاء Bevacizumab حقناً ضمن الزّجاجي لعلاج وذمة اللّطخة المستمرّة لأكثر من 6 أشهر، وبمتابعة المرضى من 6 إلى 12 شهرًا لم يتطلب أي مريض من مجموعة الأقل من 400 ميكرون حقناً إضافيّة لأضداد عامل نمو بطانة الأوعية، وفي المقابل جميع المرضى في المجموعة الأكبر من 400 ميكرون احتاجوا لحقن Bevacizumab ضمن الزّجاجي. بينما في دراسة Citirik وزملائه تم إجراء إعادة العلاج مع ثخانة لطخة مركزيّة أعلى من 300 ميكرون.

يبدو أنّ اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة طريقة مناسبة ليس فقط كعلاج وحيد، كما هو الحال في دراستنا، ولكن يبدو أيضاً أنه مفيدٌ كعلاجٍ مشارك مع حقن أضداد عامل نمو بطانة الأوعية ضمن الزّجاجي، حيث تُظهر العديد من الدّراسات أنّ استخدام اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة يقلّل عدد الحقن اللّازمة ضمن الزجاجي (3) (232).

في دراسة Citirik وزملائه دُرست آفات فرط التّألّق الذّاتي hyper-autofluorescence lesions والّتي لم يتمّ دراستها سابقًا، وتمّ اكتشافها باستخدام تصوير التّألّق الذّاتي FAF في الفترة المبكرة بعد اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة، ولُوحظ تراجع هذه الآفات مع مرور الوقت. تم وصف آفات فرط التألق سابقاً في التخثير الضّوئي باللّيزر المستمر، وكذلك العلاج الانتقائي للظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة باللّيزر (233)، تمثّل هذه الآفات ضرراً في الظّهارة الصّباغيّة للشّبكيّة وإعادة تكاثرها، ولكنّها لا تعبّر عن حدوث إصابة بالمستقبلات الضّوئيّة. وتوقّع Citirik وزملاؤه أنّ تقليل الطّاقة إلى 50٪ من اللّيزر المستمر التذقليدي قد لا يكون كافياً للوصول للتّأثير الحقيقي للّيزر النبضات الدقيقة.

<u>مما سبق نستنتج</u>: وجود فروقات هامّة إحصائيّاً عند مقارنة ثخانة اللّطخة المركزيّة وحدّة الإبصار بين المجموعات في كلّ المتابعات، ويوجد فروقات هامّة إحصائيّاً عند مقارنة ثخانة اللّطخة المركزيّة وحدّة الإبصار قبل العلاج وبعد 6 أشهر في المجموعة الأولى فقط، ولم نجد هذا الفرق في المجموعة الثّانية والثّالثة، كما لم نجد فرقاً هامّاً إحصائيّاً عند مقارنة العمر والجّنس ومدّة الإصابة بالدّاء السّكّري وقيم الخضاب السّكّري ونمط الدّاء السّكّري وعدد ضربات اللّيزر وطاقة اللّيزر بين المجموعات.

الفصل الرّابع

المقارنة مع الدّراسات العالميّة

قام Mansouri وزملاؤه (9) بدراسة العلاقة بين ثخانة اللّطخة المركزيّة وفعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث شملت هذه الدّراسة 63 عيناً / 58 مريضاً تم تقسيم هؤلاء المرضى إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى: 33 عيناً / 30 مريضاً ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم قبل العلاج ≤ 400 ميكروناً.

المجموعة الثّانية: 30 عيناً / 28 مريضاً ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم قبل العلاج > 400 ميكروناً.

أُجري العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام الدّايود ليزر (طول الموجة 810 نانومتر) للمرضى في كلتا المجموعتين ومتابعة المرضى لمدّة 6 أشهر، وخلال فترة المتابعة بعد مضي 3 أشهر أُعيد تطبيق اللّيزر للمرضى اللّذين لم تحدث لديهم استجابةً للعلاج في المرّة الأولى.

بتحليل نتائج الدّراسة: أبدى المرضى في المجموعة الأولى انخفاضاً في ثخانة اللّطخة بعد العلاج بمقدار 55 ميكرون وسطيّاً وهي قيمة هامّة إحصائيّاً وتحسّن في حدّة الإبصار بمقدار (logMAR0.2) وسطيّاً في حين لم يبدِ المرضى في المجموعة الثّانية أي تبدّل هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة ولا في حدّة الإبصار.

قام Citirik وزملاؤه (10) بدراسة العلاقة بين ثخانة اللّطخة المركزيّة وفعاليّة العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة عند مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة حيث شملت الدّراسة 80 عيناً /40 مريضاً وتمّ تقسيم هؤلاء المرضى إلى 4 مجموعات:

المجموعة الأولى: 20 عيناً / ثخانة اللّطخة المركزيّة 250–300 ميكرون.

المجموعة الثّانية: 18 عينا / ثخانة اللّطخة المركزيّة 301–400 ميكرون.

المجموعة الثّالثة: 22 عيناً / ثخانة اللّطخة المركزيّة > 400 ميكرون.

المجموعة الرّابعة (مجموعة الشّواهد): 20 عيناً / ثخانة اللّطخة المركزيّة 250–300 ميكرون.

أُجري العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام اللّيزر الأصفر (طول الموجة 573 نانومتر) للمرضى في المجموعات الأولى والثّانية والثّالثة فقط، ومتابعة المرضى لمدّة 6 أشهر دون أن يُعاد تطبيق اللّيزر لأيّ من المرضى بصرف النّظر عن نتائج المتابعات.

بتحليل نتائج الدّراسة: بعد شهرين من المتابعة أبدى المرضى في المجموعة الأولى انخفاضاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة بعد العلاج بمقدار 37.43 ميكرون وسطيّاً وهي قيمة هامّة إحصائيّاً بالإضافة إلى حدوث تحسن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار، في حين لم يبدِ المرضى في المجموعات الأخرى أي تبدّل هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة وفي حدّة الإبصار ليتمّ علاجهم باستخدام أضداد عامل نمو بطانة الأوعية حقناً ضمن الزّجاجي.

بعد 4 أشهر من المتابعة 4 أعين من المجموعة الأولى (20%) أظهرت زيادةً في ثخانة اللّطخة المركزيّة متجاوزةً 300 ميكرون ليتم علاجها باستخدام أضداد عامل نمو بطانة الأوعية حقناً ضمن الزّجاجي.

أيضاً بعد 6 أشهر من المتابعة 4 أعين من المجموعة الأولى (20%) أظهرت زيادةً في ثخانة اللّطخة المركزيّة متجاوزةً 300 ميكرون ليتمّ علاجها باستخدام أضداد عامل نمو بطانة الأوعية حقناً ضمن الزّجاجي.

اتفقت دراستنا مع دراسة Citirik وزملائه (10) حيث وجدت تحسّناً هامّاً إحصائياً في ثخانة اللّطخة المركزيّة وفي حدّة الإبصار لدى مجموعة المرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم أقل من 300 ميكرون قبل العلاج، ولم تجد فرقاً هامّاً إحصائياً بالنسبة للمرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم أعلى من 300 ميكروناً، ووجدت دراسة Mansouri وزملائه (9) تحسّناً هامّاً إحصائياً في ثخانة اللّطخة المركزيّة وفي حدّة الإبصار لدى مجموعة المرضى الّذين كانت ثخانة اللّطخة المركزيّة لديهم أقل من 400 ميكرون قبل العلاج، ولم تجد فرقاً هامّاً إحصائيّاً بالنسبة للسماكات الأكبر من 400 مكرون.

يعرض الجّدول (9) ملخّصاً لعددٍ من الدّراسات المجراة حول فعاليّة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة، وبالنّظر إلى هذه الدّراسات يمكن أن نلاحظ الاختلاف الكبير في إعدادات اللّيزر المطبّقة، وإنّ هذا الاختلاف في نوع وإعدادات اللّيزر المستخدم يشكّل تحدّياً في مقارنة نتائج هذه الدّراسات، ولذلك فإنّ الوصول إلى تحديد إعدادات اللّيزر المناسبة يعدُ أمراً ضروريّاً من أجل تحقيق قبول أكبر للّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة في الممارسة السّريريّة.

وبرغم اختلاف الإعدادات المستخدمة أجمعت هذه الدّراسات على وجود تأثير هام سريريّاً للّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة على حدّة الإبصار وعلى ثخانة اللّطخة المركزيّة، إلّا أنّ بعض هذه النّتائج ربّما تكون مُضلِّلة بسبب عدم تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب ثخانة اللّطخة المركزيّة، وربّما نحصل على

استنتاجاتٍ مختلفة عند القيام بتقسيم المرضى، وكما أوضحنا مسبقاً فإنّ دراسة Kwon وزملاؤه (228) مثالٌ لذلك.

تتمثّل العوائق الرّئيسيّة لمقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا في استخدام مقاييس ثخانات مختلفة، واستخدام أنواع وإعدادات ليزر مختلفة، وعدم تقسيم المرضى إلى مجموعات في أغلب الدّراسات، إضافةً إلى اختلاف الفئات العمريّة، واختلاف الأعراق بين الدّراسات؛ وهذه العوامل كلّها تؤثّر على موثوقيّة المقارنة وتتطلب أخذها بالحسبان.

اسم الباحث/العام	نوع وإعدادات اللّيزر المستخدم	مجموعة المرضى ومدّة الدّراسة	النّتائج
Nakamura et al.,2010 [234]	810 nm MPLT 200 µm/200 ms/15% DC titrated to 2 × CWL power,	28 عيناً 3 أشهر	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 481±110 إلى 388±128 ميكرون)
Ohkoshi et al.,2010 [235]	810 nm MPLT 200 µm/200–300 ms/15% DC titrated to 2 × CWL power	43 عيناً DME < 600 µm 3 أشهر	لا تغيّر هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار تحسّن هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 341,8 ±119,8 إلى 289.5±122,8 ميكرون)
Takatsuna et al.,2011 [236]	810 nm MPLT 200 µm/100 ms/15% DC titrated to 2 × CWL power	56 عيناً 12 شهراً	لا تغيّر هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار تحسّن هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 504,3±105,8 إلى 320,4±143,9 ميكرون)
Luttrull et al.,2014 [237]	810 nm MPLT 125–200 µm/300 ms/5% DC fixed 780 mW or 950 mW	39 عيناً CI–DME وحدّة إبصار < 0,5 12 شهراً	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار (من 0,19±0,11 إلى 0,16±0,09 logMAR)، وتحسّن في ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 248,3±27,8 إلى 229,4±34,3 ميكرون) عند المرضى الّذين كانت لديهم CRT > 300 µm

Kwon et al.,2014 [228]	577 nm MPLT 100 µm/20 ms/15% DC titrated to immediately below CWL power 3 × 3 pattern, 1.5 widths	14 عيناً 8 أشهر	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار (من 0,51±0,42 إلى logMAR 0,40±0,35) لا تغيّر هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة
Mansouri et al.,2014 [9]	810 nm MPLT CRT ≤ 400 µm vs. CRT > 400 µm 125 µm/300 ms/5% DC fixed 950 mW	63 عيناً 12 شهراً	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة في مجموعة CRT ≤ 400 µm استقرار حدّة الإبصار وثخانة اللّطخة المركزيّة في مجموعة CRT > 400 µm
Nicol ò et al.,2014 [238]	577 nm MPLT Naïve vs. previously treated DME 200 µm/200 ms/5% DC fixed 200 mW	22 عيناً 6 أشهر	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار (من 0,39±0,19 إلى logMAR 0,27±0,17) وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 450,9±74,7 إلى 311,2±49,43 ميكرون) فقط في مجموعة المرضى غير المعالجين سابقاً
Abouhussein et al.,2016 [239]	577 nm MPLT previously treated 200 µm/200 ms/5% DC fixed 400 mW	20 عيناً CI–DME ≤ 400 µm 6 أشهر	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار (من 0,42±0,15 إلى logMAR 0,3±0,26) وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 354,3±32,96 إلى 310,7±52,62 ميكرون)

Vesela et al.,2018 [240]	577 nm MLPT 160 µm/200 ms/5% DC titrated to 0.3–0.5 × CWL power	63 عيناً 12 شهراً	تحسّن هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة (من442 إلى 379 ميكرون) واستقرار في حدّة الإبصار
Citirik et al.,2019 [10]	577 nm MPLT CRT 250–300 µm vs. 301–400 µm vs. > 400 µm vs. healthy control 160 µm/200 ms/5% DC titrated to 0.5 × visible MPLT power	80 عيناً 6 أشهر	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار (من 0,52±0,05 إلى 0,38±0,04 logMAR) وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 276±22,44 إلى 238,57±25,87 ميكرون) فقط في مجموعة CRT 250–300 µm
Donati et al.,2021 [241]	577 nm MPLT fixed vs. variable treatment regimen 100 µm/200 ms/5% DC fixed 450 mW or titrated to 4 × CWL power	39 عيناً DME < 400 µm 12 شهراً	تحسّن هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة بشكلٍ متساوٍ بين المجموعتين لا تغيّر هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار في أيّ من المجموعتين
Frizziero et al.,2021 [242]	577 nm MPLT 100 µm/200 ms/5% DC/fixed 250 mW	134 عيناً naïve CI–DME CRT ≤ 400 µm 12 شهراً	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار لا تغيّر هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة

Nowacka et al.,2021 [243]	577 nm MPLT 5% DC, titrated, not exceeding 350 mW	21 عيناً CI–DME CRT < 400 µm 6 أشهر	لا تغيّر هام إحصائيّاً في ثخانة اللّطخة المركزيّة ولا في حدّة الإبصار
Isık et al.,2022 [244]	577 nm MPLT MPLT vs. healthy control 160 µm/200 ms/5% DC titrated to 0.5 × visible MPLT power	40 عيناً CI–DME 3 أشهر	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة
Zavorkova et al.,2021 [231]	577 nm MLPT 100 µm/200 ms/5% DC titrated to 2–3 × CWL power	52 عيناً 5 سنوات	تحسّن هام إحصائيّاً في حدّة الإبصار وفي ثخانة اللّطخة المركزيّة (من 345,9±122,6 إلى 256,4±98,4 ميكرون)

الجّدول (9): ملخّص للدّراسات المجراة حول فعاليّة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة في علاج وذمة اللّطخة السّكّريّة

إعدادات اللّيزر: حجم الضّربة µm/ الزّمن ms/ دورة العمل Duty Cycle %/ الطّاقة mW

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتّوصيات

الاستنتاجات:

إنّ علاج مرضى وذمة اللّطخة السّكّريّة باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة يعتبر إجراءً آمناً، ويعتبر فعّالاً في تحسين ثخانة وذمة اللّطخة السّكّريّة وحدّة الإبصار عندما تكون ثخانة وذمة اللّطخة السّكّريّة قبل العلاج أقل من 300 ميكرون، بينما لا يعتبر إجراءً كافياً عندما تكون ثخانة وذمة اللّطخة السّكّريّة قبل العلاج أكثر من 300 ميكرون.

محدّدات الدّراسة:

إنّ هذه الدّراسة تُعدّ دراسة مركزٍ وحيد، وهي من المرضى المراجعين لمستشفى المواساة الجّامعي، حيث لا بدّ من دراسة اللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكريّة بشكل دراسة متعددة المراكز لتقييم فعاليته وتأثيراته، كما لم تقم دراستنا بتغطية الفترة الزمنية الأطول من 6 أشهر.

التّوصيات:

من واقع النّتائج الّتي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعدّدة المراكز.
- إجراء الدّراسة على فترة زمنية أوسع من 6 أشهر.

المراجع

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Glob Health. 2021 Feb;9(2):e144-e160.
2. Teo, Z.L.; Tham, Y.-C.; Yu, M.C.Y.; Chee, M.L.; Rim, T.H.; Cheung, N.; Bikbov, M.M.; Wang, Y.X.; Tang, Y.; Lu, Y.; et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 2021, *S0161–6420*, 00321–00323.
3. Moisseiev, E.; Abbassi, S.; Thinda, S.; Yoon, J.; Yiu, G.; Morse, L.S. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018, *28*, 68–73.
4. Blinder, K.J.; Dugel, P.U.; Chen, S.; Jumper, J.M.; Walt, J.G.; Hollander, A.D.; Scott, L.C. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: Effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin. Ophthalmol.* 2017, *11*, 393–401.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1987, *94*, 761–774.
6. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Fong, D.S.; Strauber, S.F.; Aiello, L.P.; Beck, R.W.; Callanan, D.G.; Danis, R.P.; Davis, M.D.; Feman, S.S.; Ferris, F.; et al. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparison of the Modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema. *Arch. Ophthalmol.* 2007, *125*, 469–480.
7. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold Diode Micropulse Photocoagulation for the Treatment of Clinically Significant Diabetic Macular Edema. Br J Ophthalmol 2005; 89: 74–80.
8. Drexler W, Fujimoto JG (2008) State-of-the-Art Retinal Optical Coherence Tomography. Prog Retin Eye Res 27:45–88
9. Mansouri, A.; Sampat, K.M.; Malik, K.J.; Steiner, J.N.; Glaser, B.M. Medscape. Efficacy of Subthreshold Micropulse Laser in the Treatment of Diabetic Macular Edema is Influenced by Pre-Treatment Central Foveal Thickness. Eye 2014, 28, 1418–1424.
10. Citirik, M. The Impact of Central Foveal Thickness on the Efficacy of Subthreshold Micropulse Yellow Laser Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. Lasers Med. Sci. 2019, 34, 907–912.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34 (Suppl 1): S62–9.

12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1): S81–S90
13. Acan D., Calan M., Er D., Arkan T., Kocak N., Bayraktar F., Kaynak S. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: A crosssectional study from Turkey. BMC Ophthalmol. 2018; 18:91.
14. Albache N, Al Ali R, Rastam S, Fouad FM, Mzayek F, Maziak W. Epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Aleppo, Syria. *J Diabetes* 2010; 2: 85-91.
15. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al.: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition. Diabetes Res. Clin. Pract. November 2019; 157:107843.
16. Mokdad AH, Jaber S, Aziz MI, AlBuhairan F, AlGhaithi A, AlHamad NM, Al-Hooti SN, Al-Jasari A, AlMazroa MA, AlQasmi AM, Alsowaidi S, Asad M, Atkinson C, Badawi A, Bakfalouni T, Barkia A, Biryukov S, El Bcheraoui C, Daoud F, Forouzanfar MH, Gonzalez Medina D, Hamadeh RR, Hsairi M, Hussein SS, Karam N, Khalifa SE, Khoja TA, Lami F, Leach-Kemon K, Memish ZA, Mokdad AA, Naghavi M, Nasher J, Qasem MB, Shuaib M, Al Thani AA, Al Thani MH, Zamakhshary M, Lopez AD, Murray CJ. The state of health in the Arab world, 1990-2010: an analysis of the burden of diseases, injuries, and risk factors. *Lancet* 2014; 383:309-320.
17. Teo, Z.L.; Tham, Y.-C.; Yu, M.C.Y.; Chee, M.L.; Rim, T.H.; Cheung, N.; Bikbov, M.M.; Wang, Y.X.; Tang, Y.; Lu, Y.; et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 2021, *S0161–6420*, 00321–00323.
18. Salti HI, Nasrallah MP, Taleb NM, et al. Prevalence and determinants of retinopathy in a cohort of Lebanese type II diabetic patients. Can J Ophthalmol. 2009; 44:308-13.
19. Khan AR, Wiseberg JA, Lateef ZA, et al. Prevalence and determinants of diabetic retinopathy in Al hasa region of Saudi Arabia: primary health care centre based crosssectional sur vey, 2007--2009. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010; 17:257-63.
20. Sehnaz Karadeniz Z, Temel YM. Duration of diabetes and prevalence of diabetic retinopathy: Istanbul Diabetic Retinopathy Study—IDRS results 1 retinopathy. Diabetes Metab Syndr. 2007; 1:43-8.
21. Javadi MA, Katibeh M, Rafati N, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: a population-based study. BMC Ophthalmol. 2009; 9:12
22. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. JAMA 2010; 304: 649–56.
23. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during diff erent time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009; 32: 2307–13.
24. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence, and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556–64.

25. Al Ghamdi AH, Rabiu M, Hajar S, Yorston D, Kuper H, Polack S. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Taif, Saudi Arabia. Br J Ophthalmol. 2012;96(9):1168– 72.
26. Kahloun R, Jelliti B, Zaouali S, Attia S, Ben Yahia S, Resnikoff S, et al. Prevalence and causes of visual impairment in diabetic patients in Tunisia, North Africa. Eye (Lond). 2014;28(8):986– 91.
27. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. *Centers for Disease Control and Prevention* https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/ pdf/methods11.pdf (2011).
28. van Dieren, S., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Grobbee, D. E. & Neal, B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 17, S3–S8 (2010).
29. N. C. Chilelli, S. Burlina, and A. Lapolla, "AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible formicrovascular complications in diabetes: a 'glycoxidation-centric' point of view," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 23, no. 10, pp. 913– 919, 2013.
30. D. V. Nguyen, L. C. Shaw, and M. B. Grant, "Inflmmation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 3, article 170, 2012.
31. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2003; 52:1799–1805.
32. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. Int J Hypertens. 2013; 2013:653789.
33. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. Circ Res. 2018; 122:624– 638.
34. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna Medicina. Zagreb: Republic of Croatia; 2008. pp. 1258–9.
35. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. Brit Med J. 2004; 328:1105-8.
36. Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. Curr Diab Rep 2015;15 (06):609
37. Vinik A, Casellini C, Nevoret ML. Diabetic neuropathies. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, eds. Endotext. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; 2000
38. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33(10):2285–2293

39. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. J R Soc Med. 2017 Mar;110(3):104-109.
40. David P, Singh S, Ankar R. A Comprehensive Overview of Skin Complications in Diabetes and Their Prevention. *Cureus*. 2023;15(5):e38961
41. Bejarano E, Taylor A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. Exp Eye Res. 2019 Jan; 178:255-262.
42. Gurnani B, Kaur K. Meibomian Gland Disease. 2022 Dec 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 35593799.
43. Hashmi MF, Gurnani B, Benson S. Conjunctivitis. 2022 Dec 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31082078.
44. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5(4):557-577.
45. Negi A, Vernon SA. An overview of the eye in diabetes. J R Soc Med. 2003 Jun;96(6):266-72.
46. Owen CG, Newsom RSB, Rudnicka AR, Ellis TJ, Woodward G. Vascular response of the bulbar conjunctiva to diabetes and elevated blood pressure. Ophthalmology. 2005; 112:1801–1808.
47. Azimi M, Rasoulinejad SA, Pacut A. Iris recognition under the influence of diabetes. Biomed Tech (Berl). 2019 Dec 18;64(6):683-689.
48. Bremner FD, Smith SE. Pupil abnormalities in selected autonomic neuropathies. Journal of NeuroOphthalmology. 2006; 26(3):209–219.
49. Ishikawa S, Bensaoula Y, Uga S, et al. Electron microscopic study of iris nerves and muscles in diabetes. Ophthalmologica. 1985; 191:172–183.
50. Javadi MA, Zarei-Ghanavati S. Cataracts in diabetic patients: a review article. J Ophthalmic Vis Res 2008; 3: 52-65.
51. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019;10(3):140-153.
52. Pollreisz A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment. J Ophthalmol 2010; 2010: 608751.
53. Klein BE, Klein R, Wang Q, Moss SE. Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmic Epidemiol 1995; 2: 49-55.
54. Rowe NG, Mitchell PG, Cumming RG, Wans JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related cataract: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmic Epidemiol 2000; 7: 103-114.
55. Wiemer NG, Dubbelman M, Ringens PJ, Polak BC. Measuring the refractive properties of the diabetic eye during blurred vision and hyperglycaemia using aberrometry and Scheimpflug imaging. Acta Ophthalmol 2009; 87: 176–182.
56. Wiemer NGM, Dubbelman M, Kostense PJ, Ringens PJ, Polak BCP. The influence of chronic diabetes mellitus on the thickness and the shape of the anterior and posterior surface of the cornea. Cornea. 2007; 26(10):1165–1170.
57. Lin S-F, Lin P-K, Chang F-L, Tsai R-K. Transient hyperopia after intensive treatment of hyperglycemia in newl y diagnosed diabetes. Ophthalmologica 2008; 223: 68–71.

58. Adnan, Efron N, Mathur A, Edwards K, Pritchard N, Suheimat M et al. Amplitude of accommodation in type 1 diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 7014–7018.
59. Bayraktar Z, Alacali N, Bayraktar S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. Retina 2002; 22:752.
60. Hayreh SS. Diabetic papillopathy and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Surv Ophthalmol 2002; 47:600.
61. Hua R, Qu L, Ma B, Yang P, Sun H, Liu L. Diabetic Optic Neuropathy and Its Risk Factors in Chinese Patients With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(10):3514-3519.
62. Bayraktar Z, Alacali N, Bayraktar S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. Retina 2002; 22:752.
63. Slagle WS, Musick A, Eckermann D. Diabetic papillopathy and its relation to optic nerve ischemia. Optom. Vis. Sci. 2009; 86:E395–E403. [PubMed: 19225435] Excellent review of diabetic papillopathy and NAION and their potential association
64. Arnold A. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J. Neuro. Opthalmol. 2003; 23:157–163.
65. Optic Neuropathy Decompression Trial Study Group. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the ischemic optic neuropathy decompression trial. Arch. Ophthalmol. 1996; 114:1366–1374.
66. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. Diabet. Med. 2004; 21:609–614.
67. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2002; 134:499–512.
68. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. BESs Study Group. Risk factors for incidence of open-angle glaucoma. The Barbados Eye Studies. Ophthalmol. 2008; 115:85–93.
69. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. Ophthalmol. 2006; 113:1827–1831.
70. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. Semin. Ophthalmol. 2009; 24:113–121.
71. Chauhan S. Simultaneous bilateral oculomotor nerve paralysis: An unusual manifestation of diabetes mellitus. Singapore Med J. 2006; 47(11):1006.
72. Trigler L, Siatkowski RM, Oster AS, et al. Retinopathy in patients with diabetic ophthalmoplegia. Ophthalmology. 2003; 110:1545–1550. [PubMed: 12917170]
73. Bianchi-Marzoli S, Brancato R. Third, fourth and sixth cranial nerve palsies. Curr. Opin. Ophthalmol. 1997; 8:45–51.
74. Tracy JA, Dyck PJB. The spectrum of diabetic neuropathies. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2009; 19:1–26. v.

75. Kung NH, Van Stavern GP. Isolated Ocular Motor Nerve Palsies. Semin Neurol. 2015 Oct;35(5):539-48.
76. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
77. Nunes S, Pires I, Rosa A, Duarte L, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. Ophthalmologica. 2009; 223:292–297.
78. Do DV1, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS; da Vinci Study Group. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1658-65.
79. Stewart MW, Browning DJ, Landers MB. Current management of diabetic tractional retinal detachments. Indian J Ophthalmol. 2018 Dec;66(12):1751-1762.
80. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 2006; 124:726–732.
81. Deng YX, Chang HY, Li H. Recent Advances in Computational Modeling of Biomechanics and Biorheology of Red Blood Cells in Diabetes. Biomimetics (Basel). 2022 Jan 13;7(1):15.
82. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome - a systematic review. Med Sci Monit. 2012 Aug;18(8):RA138-144.
83. Chen KJ, Chen SN, Kao LY, et al. Ocular ischemic syndrome. Chang Gung Med J. 2001; 24:483–491.
84. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology.* 1999;127(6):688-693.
85. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood–retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. Prog Retin Eye Res 2013; 34: 19–48.
86. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):143-155.
87. Murakami T, Frey T, Lin C, Antonetti DA. Protein kinase cβ phosphorylates occludin regulating tight junction traffi cking in vascular endothelial growth factor-induced permeability in vivo. Diabetes 2012; 61: 1573–83.
88. Titchenell PM, Lin CM, Keil JM, Sundstrom JM, Smith CD, Antonetti DA. Novel atypical PKC inhibitors prevent vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier dysfunction. Biochem J 2012; 446: 455–67

89. Sfikakis PP, Grigoropoulos V, Emfi etzoglou I, et al. Infl iximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, 32-week study. Diabetes Care 2010; 33: 1523–28.
90. Simo R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2014; 37: 893–99.
91. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res 2011; 30**:** 343–58.
92. Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, Monickaraj F, Oruganti SR, Das A. Chemokine mediated monocyte traffi cking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. PLoS One 2014; 9**:** e108508.
93. Liu X, Ye F, Xiong H, et al. IL-1β induces IL-6 production inretinal Müller cells predominantly through the activation of p38 MAPK/NF-κB signaling pathway. Exp Cell Res 2015; 331: 223–31
94. Simo R, Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. Prog Retin Eye Res 2015; 48**:** 160–80
95. Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrosio AF, Antonetti DA. TNF-α signals through PKC /NF-κB to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. Diabetes 2010; 59: 2872–82.
96. Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-infl ammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-α suppression. FASEB J 2002; 16: 438–40.
97. Cunha-Vaz, J.; Bernardes, R.; Lobo, C. Blood-Retinal Barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011, *21*, 3–9.
98. Rudraraju M, Narayanan SP, Somanath PR. Regulation of blood-retinal barrier cell-junctions in diabetic retinopathy. Pharmacol Res. 2020 Nov;161:105115.
99. Hormel, T.T.; Jia, Y.; Jian, Y.; Hwang, T.S.; Bailey, S.T.; Pennesi, M.E.; Wilson, D.J.; Morrison, J.C.; Huang, D. Plexus specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020, 100878.
100. Díaz-Cor ánguez, M.; Ramos, C.; Antonetti, D.A. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vis. Res.* 2017, *139*, 123–137.
101. Tisi A, Feligioni M, Passacantando M, Ciancaglini M, Maccarone R. The Impact of Oxidative Stress on Blood-Retinal Barrier Physiology in Age-Related Macular Degeneration. Cells. 2021 Jan 4;10(1):64.
102. Checchin, D.; Sennlaub, F.; Levavasseur, E.; Leduc, M.; Chemtob, S. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, *47*, 3595–3602.
103. Guymer, R.H.; Bird, A.C.; Hageman, G.S. Cytoarchitecture of choroidal capillary endothelial cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004, *45*, 1660–1666.
104. Booij, J.C.; Baas, D.C.; Beisekeeva, J.; Gorgels, T.G.M.F.; Bergen, A.A.B. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010, *29*, 1–18.

105. Hussain, A.A.; Starita, C.; Hodgetts, A.; Marshall, J. Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane: Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Exp. Eye Res.* 2010, *90*, 703–710.
106. Crane, I.J.; Liversidge, J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. *Semin. Immunopathol.* 2008, *30*, 165–177.
107. Strauss, O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol. Rev.* 2005, *85*, 845–881.
108. Naylor, A.; Hopkins, A.; Hudson, N.; Campbell, M. Tight junctions of the outer blood retina barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 211.
109. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Jun;100(3):298-305.
110. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. World J Diabetes 2011;2(6):98–104.
111. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1:S62–S69.
112. Clinical Guideline G. Management of type 2 diabetes. Management of blood glucose. National Institute for Clinical Excellence N0128, September 2002 (www.nice.org.uk).
113. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31(8):1473–8.
114. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Wilson DM, Kollman. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. Diabetes Care. 2008;31(3):381–5.
115. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA, Hirsch I, Kollman C, Laffl L, Ruedy KJ, Steffs M, Tamborlane WV. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. Diabetes Care. 2011;34(3):540–4.
116. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al, for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Eff ect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes 2015; 64: 631–42.
117. Poulaki V, Qin W, Joussen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. J Clin Invest 2002;109(6):805–15.

118. Zapata MA, Badal J, Fonollosa A, Boixadera A, Garcia-Arumi J. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2010;94(9):1230–2.
119. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology. 1995;102(1):7–16.
120. Klein R., Knudtson M. D., Lee K. E., Gangnon R., Klein B. E. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology. 2009;116(3):497–503.
121. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. J Diabetes Complications 2004;18(4):211–5.
122. Guan K, Hudson C, Wong T, Kisilevsky M, Nrusimhadevara RK, Lam WC, et al. Retinal hemodynamics in early diabetic macular edema. Diabetes 2006;55(3):813–8.
123. Lopes de Faria, J. M., Jalkh, A. E., Trempe, C. L., & McMeel, J. W. (1999). Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. Acta ophthalmologica Scandinavica, 77(2), 170–175.
124. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. Arch Ophthalmol 2004; 122: 1631–40.
125. Langeler EG, Snelting-Havinga I, van Hinsbergh VW. Passage of low-density lipoproteins through monolayers of human arterial endothelial cells. Effects of vasoactive substances in an in vitro model. Arteriosclerosis 1989;9(4):550–9 [Epub 1989/07/01].
126. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(10):7464–9.
127. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, Rachepalle SR, Kumaramanickavel G, Sharma T. Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13. Ophthalmology 2010;117(4):766–72.
128. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. Diabetes 2004;53(11):2883–92.
129. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al, for the FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 1687–97.
130. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2004;137(4): 675–82.
131. Panagiotoglou TD, Ganotakis ES, Kymionis GD, Moschandreas JA, Fanti GN, Charisis SK, et al. Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2010;41(3):316–22.

132. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care 2000;23(8):1084–91.
133. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG, Narayanan R. Diabetic retinopathy in pregnancy - A review. Indian J Ophthalmol. 2021 Nov;69(11):3015-3025.
134. Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS, Spaide RF, Fisher YL, Flower RW, Rosen R. Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. Am J Ophthalmol. 2004 Mar;137(3):511-24.
135. Cole ED, Novais EA, Louzada RN, Waheed NK. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2016;44(4):289–99
136. Kornblau IS, El-Annan JF. Adverse reactions to fluorescein angiography: a comprehensive review of the literature. Surv Ophthalmol. 2019; 64:679–93
137. Musat O, Colta D, Cernat C, Boariu AM, Alexandru L, Georgescu R, Patoni I. New perspectives in retinal imaging - angio OCT. Rom J Ophthalmol. 2016 Apr-Jun;60(2):63-67.
138. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, Shi Y, Wang RK. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. Prog Retin Eye Res. 2017 Sep; 60:66-100.
139. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. Retina (Philadelphia, Pa). 2015;35(11):2371
140. Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. Retina (Philadelphia, Pa). 95 Pa ge 8 of 10 Curr Diab Rep (2019) 19:95 2016;36(11):2039.
141. Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK, Moharram GA, Chai H, Liu L, et al. Importance of considering the middle capillary plexus on OCT angiography in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(5):2167–76.
142. Fawzi AA. Consensus on optical coherence tomographic angiography nomenclature: do we need to develop and learn a new language? JAMA Ophthalmol. 2017;135(4):377–8.
143. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). Int J Retina Vitreous. 2015;1(1).
144. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. Nat Clin Pract Nephrol. 2007;3(8):428-38.
145. Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. Dev Ophthalmol. 2007; 39:1-12.
146. Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, et al. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2018;59(1):1-12.
147. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliaf to CA, Reichel E, *et al*. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology. 2002;109(5):920-7.

148. Boyer DS, Yoon YH, Belfort Jr R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121(10):1904-1914.
149. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2012;119(10):2125-2132
150. Vaziri K, Schwartz SG, Relhan N, Kishor KS, Flynn HW Jr. New Therapeutic Approaches in Diabetic Retinopathy. Rev Diabet Stud. 2015 Spring-Summer;12(1-2):196-210.
151. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, Kremer JM. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. J Rheumatol. 2013 Feb;40(2):113-26.
152. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Lorzadeh S, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. Drug Resist Updat. 2021 Dec;59:100794.
153. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J Mol Sci. 2018 Jun 20;19(6):1816.
154. Kaiser PK: Topline results from prospective, double-masked, placebo controlled phase 2b clinical study evaluating Luminate in patients with diabetic macular edema. Paper presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; Washington, DC.2017.
155. Van Meter ME, Kim ES. Bevacizumab: current updates in treatment. Curr Opin Oncol. 2010;22(6):586-91.
156. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, et al. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA ophthalmology.* 2016;134(8):888-896.
157. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249(1):15-27.
158. Krispel C, Rodrigues M, Xin X, et al. Ranibizumab in diabetic macular edema. *World journal of diabetes.* 2013;4(6):310.
159. Sharma YR, Tripathy K, Venkatesh P, et al. Aflibercept: how does it compare with other anti-VEGF drugs. *Austin J Clin Ophthalmol.* 2014;1(3):8.
160. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology.* 2019;126(8):1155-1170.
161. Tatsumi T. Current Treatments for Diabetic Macular Edema. Int J Mol Sci. 2023 May 31;24(11):9591.

162. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina.* 2008;28(10):1395-1399.
163. Diago T, McCANNEL CA, Bakri SJ, et al. Infectious endophthalmitis after intravitreal injection of antiangiogenic agents. *Retina.* 2009;29(5):601-605.
164. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *British Journal of Ophthalmology.* 2008;92(12):1606-1611.
165. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116(1):57-65. e55
166. Network DRCR. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Archives of ophthalmology.* 2009;127(3):245-251.
167. Tomić M, Vrabec R, Poljičanin T, Ljubić S, Duvnjak L. Diabetic macular edema: traditional and novel treatments. Acta Clin Croat. 2017; 56:124–32. 10.20471/acc.2017.56.01.18
168. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4):185-222.
169. Lamirel C. Optical Coherence Tomography. *Encyclopedia of the Neurological Sciences* 2014; 660–668.
170. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. Ophthalmologica. 2010;224(6):333-40.
171. uvanathasan P, Forbes P, Ren Z, Malchow D, Boyd S, Bizheva K: High-speed, high-resolution Fourier-domain optical coherence tomography system for retinal imaging in the 1,060 nm wavelength region. Opt Lett 2008; 33: 2479–2481.
172. Makita S, Fabritius T, Yasuno Y: Full-range, high-speed, high-resolution 1 microm spectral-domain optical coherence tomography using BM-scan for volumetric imaging of the human posterior eye. Opt Express 2008; 16: 8406–8420
173. de Amorim Garcia Filho CA, Yehoshua Z, Gregori G, et al. Optical Coherence Tomography. *Retina Fifth Edition* 2013; 1: 82–110.
174. Drexler W, Liu M, Kumar A, et al. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. *J Biomed Opt* 2014; 19: 071412.
175. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. J Microsc. 2012 Sep;247(3):209-19.
176. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. Ophthalmologica. 2010;224(6):333-40.
177. Abreu-González R, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, et al. Swept Source OCT versus Spectral Domain OCT: Myths and realities. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016; 91: 459–460.

178. Vira J, Marchese A, Singh RB, Agarwal A. Swept-source optical coherence tomography imaging of the retinochoroid and beyond. Expert Rev Med Devices. 2020 May;17(5):413-426.
179. Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029-20048.
180. Swanson E.A., Fujimoto J.G. The Ecosystem That Powered the Translation of OCT from Fundamental Research to Clinical and Commercial Impact [Invited] *Biomed. Opt. Express.* 2017;8:1638.
181. Kang SW, Park CY, Ham D-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2004;137(2):313–22.
182. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, Grover S, Gupta SK, Nielsen JS; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Dec 13;53(13):8154-61.
183. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, Maia M, Mathenge W, Moreker S, Muqit MMK, Resnikoff S, Verdaguer J, Zhao P, Ferris F, Aiello LP, Taylor HR. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Ophthalmology. 2018 Oct;125(10):1608-1622.
184. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Ther Adv Ophthalmol. 2020 Sep 4; 12:2515841420950513.
185. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, Muraoka Y, Ellabban AA, Yoshimura N. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2012 Apr;153(4):710-7, 717.e1.
186. Shin HJ, Lee SH, Chung H, et al. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2012;250(1):61-70.
187. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2014 Nov;132(11):1309-16
188. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology. 2016 Nov;123(11):2352-2367.

189. Midena E, Pilotto E and Bini S. Hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 5366–5366.
190. Uji A, Murakami T, Nishijima K, *et al*. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 710–717.
191. Kim KT, Kim DY and Chae JB. Association between hyperreflective foci on spectraldomain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation. *J Ophthalmology* 2019; 2019: 3459164, https:// www.hindawi.com/journals/joph/2019/3459164
192. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, *et al*. Optical coherence tomography angiography features \ of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35: 2371–2376.
193. Roy R, Saurabh K, Shah D, *et al*. Choroidal hyperreflective foci: a novel spectral domain optical coherence tomography biomarker in eyes with diabetic macular edema. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019; 8: 314–318.
194. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, *et al*. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 505–511.
195. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, *et al*. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 1506–1511.
196. Liang MC, Vora RA, Duker JS, *et al*. Solidappearing retinal cysts in diabetic macular edema: a novel optical coherence tomography finding. *Retin Cases Brief Rep* 2013; 7: 255–258.
197. Al Faran A, Mousa A, Al Shamsi H, *et al*. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection. *Retina* 2014; 34: 1208–1215.
198. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, *et al*. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2741–2748.
199. Sophie R, Lu N and Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2015; 122: 1395–1401.
200. Ichiyama Y, Sawada O, Mori T, *et al*. The effectiveness of vitrectomy for diffuse diabetic macular edema may depend on its preoperative optical coherence tomography pattern. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 1545–1551.
201. Seo KH, Yu S-Y, Kim M, *et al*. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina* 2016; 36: 588–595.
202. Giocanti-Aurégan A, Hrarat L, Qu LM, *et al*. Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 797–800.

203. Yenihayat F, Özkan B, Kasap M, *et al*. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal flid. *Int Ophthalmol* 2019;39:821–8.
204. Park J, Felfeli T, Kherani IZ, Altomare F, Chow DR, Wong DT. Prevalence and clinical implications of subretinal fluid in retinal diseases: a real-world cohort study. BMJ Open Ophthalmol. 2023 Feb;8(1):e001214.
205. Yamamoto T, Akabane N and Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 369–377.
206. Ghassemi F, Bazvand F, Roohipoor R, *et al*. Outcomes of vitrectomy, membranectomy and internal limiting membrane peeling in patients with refractory diabetic macular edema and non-tractional epiretinal membrane. *J Curr Ophthalmol* 2016; 28: 199–205.
207. Hecht J, Teresi D. Laser, Light of a Million Uses. New York: Dover Publications, 1998
208. Stratigos AJ, Alora MB, Urioste S, Dover JS: Cutaneous laser surgery. Curr Probl Dermatology 1998:10:127-174
209. Siegman AE. Lasers university science books. Mill Valley, CA. 1986;37(208):169. *"lase". Dictionary.com. Archived from the original on October 1, 2009. Retrieved December 10, 2011.*
210. Pollnau M. Phase aspect in photon emission and absorption. Optica. 2018 Apr 20;5(4):465-74.
211. Pollnau M, Eichhorn M. Spectral coherence, Part I: Passive-resonator linewidth, fundamental laser linewidth, and Schawlow-Townes approximation. Progress in Quantum Electronics. 2020 Aug 1;72:100255.
212. Sramek C, Paulus Y, Nomoto H, Huie P, Brown J, Palanker D. Dynamics of retinal photocoagulation and rupture. J Biomed Opt. 2009 May-Jun;14(3):034007.
213. Lock JH, Fong KC. Retinal laser photocoagulation. Med J Malaysia. 2010;65(1):88–94 quiz 5.
214. Paulus YM, Jain A, Gariano RF, Stanzel BV, Marmor M, Blumenkranz MS, et al. Healing of retinal photocoagulation lesions. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(12):5540–5.
215. Staurenghi GI. Why consider the yellow 577 nm wavelength? Retina Today. 2016 Jul;2016:31-3.
216. Ansari MA, Erfanzadeh M, Mohajerani E. Mechanisms of Laser-Tissue Interaction: II. Tissue Thermal Properties. *J Lasers Med Sci*. 2013;4(3):99-106.
217. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79(5):435–40.
218. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. Mediat Inflamm. 2014; 2014:432685.

219. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effects to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol.* 1995, *113*, 1144–1155.

220. Lövestam-Adrian, M.; Agardh, E. Photocoagulation of diabetic macular oedema; complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol. Scand.* **2000**, *78*, 667–671.

221. Nozaki M, Ando R, Kimura T, Kato F, Yasukawa T. The Role of Laser Photocoagulation in Treating Diabetic Macular Edema in the Era of Intravitreal Drug Administration: A Descriptive Review. Medicina. 2023 Jul 17;59(7):1319.

222. Tatsumi T. Current Treatments for Diabetic Macular Edema. International Journal of Molecular Sciences. 2023 May 31;24(11):9591.

223. Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM. Diode laser photocoagulation for diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 1995:79:318–321

224. Akhlaghi, M.; Dehghani, A.; Pourmohammadi, R.; Asadpour, L.; Pourazizi, M. Effects of Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation on Treating Patients with Refractory Diabetic Macular Edema. *J. Curr. Ophthalmol.* **2019**, *31*, 157 160.

225. Lai, F.H.P.; Chan, R.P.S.; Lai, A.C.H.; Tsang, S.; Woo, T.T.Y.; Lam, R.F.; Yuen, C.Y.F. Comparison of Two-Year Treatment Outcomes between Subthreshold Micropulse (577 Nm) Laser and Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Jpn. J. Ophthalmol.* **2021**, *65*, 680–688.

226. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. British journal of ophthalmology. 2004 Sep 1;88(9):1173-9.

227. Joondeph BC, Joondeph HC, Blair NP. Retinal macroaneurysms treated with the yellow dye laser. Retina (Philadelphia, Pa.). 1989 Jan 1;9(3):187-92.

228. Kwon YH, Lee DK, Kwon OW. The short-term efficacy of subthreshold micropulse yellow (577-nm) laser photocoagulation for diabetic macular edema. Korean Journal of Ophthalmology. 2014 Oct 1;28(5):379-85.

229. Luttrull JK, Spink CJ. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulsephotocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006-37:370–377

230. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF et al. Prospective randomized controlled trial comparing subthreshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2009-93:1341–1344.

231. Zavorkova M, Nekolova J, Prochazkova L, Cermakova E, Jiraskova N. Diabetic macular edema treatment with subthreshold micropulse laser-five-year long monitoring.

Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc. 2023 Mar 1;167(1).

232. Abouhussein MA, Gomaa AR. Aflibercept plus micropulse laser versus aflibercept monotherapy for diabetic macular edema: 1-year results of a randomized clinical trial. Int Ophthalmol 2020;40:1147-54.

233. Framme C, Walter A, Prahs P, Theisen-Kunde D, Alt C, Brinkmann R. Structural changes of the retina after conventional laser photocoagulation and selective retina treatment (SRT) in spectral domain OCT. Curr Eye Res 2009;34:568–579.

234. Nakamura, Y.; Mitamura, Y.; Ogata, K.; Arai, M.; Takatsuna, Y.; Yamamoto, S. Functional and Morphological Changes of Macula after Subthreshold Micropulse Diode Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Oedema. *Eye* **2010**, *24*, 784–788.

235. Ohkoshi, K.; Yamaguchi, T. Subthreshold Micropulse Diode Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema in Japanese Patients. *Am. J. Ophthalmol.* **2010**, *149*, 133–139. [

236. Takatsuna, Y.; Yamamoto, S.; Nakamura, Y.; Tatsumi, T.; Arai, M.; Mitamura, Y. Long-Term Therapeutic Efficacy of the Subthreshold Micropulse Diode Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Jpn. J. Ophthalmol.* **2011**, *55*, 365–369.

237. Luttrull, J.K.; Sinclair, S.H. Safety of Transfoveal Subthreshold Diode Micropulse Laser for Fovea-Involving Diabetic Macular Edema in Eyes with Good Visual Acuity. *Retina* **2014**, *34*, 2010–2020.

238. Nicol ò, M.; Musetti, D.; Traverso, C.E. Yellow Micropulse Laser in Diabetic Macular Edema: A Short-Term Pilot Study. *Eur. J. Ophthalmol.* **2014**, *24*, 885–889.

239. Abouhussein, M. Micropulse Laser for Diabetic Macular Edema. *Delta J. Ophthalmol.* **2016**, *17*, 167.

240. Vesela, S.; Hejsek, L.; Stepanov, A.; Dusova, J.; Marak, J.; Jiraskova, N.; Studnicka, J. Use of Micropulse Laser in Patients with Diabetic Macular Edema at the Department of Ophthalmology, University Hospital Hradec Kralove. *Ceská A Slov. Oftalmol. Cas. Ceské Oftalmol. Spol. A Slov. Oftalmol. Spol.* **2018**, *75*, 53–58.

241. Donati, M.C.; Murro, V.; Mucciolo, D.P.; Giorgio, D.; Cinotti, G.; Virgili, G.; Rizzo, S. Subthreshold Yellow Micropulse Laser for Treatment of Diabetic Macular Edema:

Comparison between Fixed and Variable Treatment Regimen. *Eur. J. Ophthalmol.* **2021**, *31*, 1254–1260.

242. Frizziero, L.; Calciati, A.; Midena, G.; Torresin, T.; Parrozzani, R.; Pilotto, E.; Midena, E. Subthreshold Micropulse Laser Modulates Retinal Neuroinflammatory Biomarkers in Diabetic Macular Edema. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3134.

243. Nowacka, B.; Mozolewska-Piotrowska, K.; Lubi´nski, W.; Machali´nska, A.; Grabowicz, A. Macular Function and Structure in Patients with Center-Involved Diabetic Macular Edema before and after Micropulse Laser Therapy. *Klin. Oczna.* **2021**, *123*, 90–95.

244. I¸sık, M.U.; De˘girmenci, M.F.K.; Sa˘glık, A. Factors Affecting the Response to Subthreshold Micropulse Laser Therapy Used in Center-Involved Diabetic Macular Edema. *Lasers Med. Sci.* **2022**, *37*, 1865–1871.

الملاحق

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الّذي عنوانه

قيـاس سـماكة اللّطخـة المركزيّـة باسـتخدام الّتصـوير المقطعـي التّـوافقي البصـري للتّنبّـؤ بالاستجابة للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكريّة

أنا الطبيب كرم علي طالب الدّراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين وجراحتها في كلّيّة الطّب البشري – جامعة دمشق، أنفّذ هذا البحث الّذي يهدف إلى قياس ثخانة اللّطخة المركزيّة باستخدام التّصوير المقطعي البصري التّوافقي للتّنبّؤ بالاستجابة للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكريّة

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التّالية:

- ❖ إطلاع المرضى المشمولين بالدّراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- ❖ أخذ قصّة سريريّة مفصّلة تشمل السّؤال عن السّوابق العينيّة والجّهازية والجّراحيّة والدّوائيّة والتّأكّد من ملاءمة المريض للدّراسة وعدم وجود أيّ من معايير الإستبعاد.
- ❖ إجراء فحص عيني شامل يتضمّن:

1. إجراء فحص عيني سريري لأقسام العين الأماميّة باستخدام المصباح الشّقي Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً.
2. قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي Autorefractor Topcon KR-8100P1 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

3. تقييم حدّة الإبصار المصحّحة على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

4. قياس ضغط العين عبر جهاز قياس ضغط العين بالتّسطيح الهوائي Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

5. فحص قعر العين بالتّنظير غير المباشر باستخدام عدسة مساعدة Volk® 78 Diopter بعد تطبيق موسّع حدقي Tropicamide 0.5% وفحص الشّبكيّة المركزيّة والمحيطيّة والعصب البصري بشكلٍ دقيق لتحرّي وجود أمراض أخرى على مستوى القطب الخلفي للعين، والبحث عن علامات اعتلال الشّبكيّة السّكّري وتحديد شدّته حسب ETDRS.

6. إجراء التّصوير المقطعي التّوافقي البصري للشّبكية وقياس ثخانة اللّطخة المركزيّة باستخدام جهاز SD-OCT Specralis (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany)

❖ قياس قيمة الخضاب السّكّري HbA1C بشكلٍ دوريّ للتّأكّد من ضبط قيم سكّر الدّم.

❖ تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على ثخانة اللّطخة المركزيّة:

- المجموعة الأولى: 250 – 300 ميكرون.
- المجموعة الثّانية: 301 – 400 ميكرون.
- المجموعة الثّالثة: ≤ 401 ميكرون.

❖ يخضع جميع المرضى للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة باستخدام كلّ من جهاز IRIDEX IQ 532® Laser System (IRIDEX Corporation, Mannheim, Germany) (طول الموجة 532 نانومتر) والعدسة الخاصّة بتطبيق اللّيزر Ocular® Mainster (Standard)

Focal/Grid، ويتم تطبيق إعدادات الشّركة المصنّعة حيث تُحسب القيمة الواجب تطبيقها على أساس ليزر عادي مطبّق على بقعة 50 ميكرون وزمن 200 ميللي ثانية و تُضاعف أقل طاقة تحدث تأثيراً في الشّبكيّة الى أربعة أضعاف و يتم تطبيق اللّيزر النّبضي دورة عمل 5% على كامل منطقة اللّطخة بحجم بقعة 200 ميكرون و بطريقة المشبك بفاصل طلقة واحدة بدون تطبيق اللّيزر بين كل طلقتين فعالتين.

- ❖ إعادة تقييم كلّ مريض بعد أسبوع من العلاج من خلال فحص حدّة الإبصار وإجراء التّصوير المقطعي البصري التّوافقي للشّبكيّة، ومن ثمّ يُعاد التّقييم كلّ شهرين.
- ❖ إعادة تطبيق العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بعد شهرين من المتابعة عند المرضى الّذين استمرّت لديهم وذمة اللّطخة (ثخانة اللّطخة المركزيّة > 250 ميكرون) ولكن مع استخدام ضعفي الطّاقة المطبّقة في المرة الأولى وبنفس طريقة المشبك بفاصل طلقة واحدة بدون تطبيق اللّيزر بين كل طلقتين فعّالتين، وإعادة تقييم المريض بعد أسبوع من العلاج ومن ثمّ كلّ شهرين بنفس الطّريقة السّابقة.
- ❖ إعادة تطبيق العلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة بعد 4 أشهر من المتابعة عند المرضى الّذين استمرّت لديهم وذمة اللّطخة (ثخانة اللّطخة المركزيّة > 250 ميكرون) رغم تطبيق العلاج باللّيزر لمرّة ثانية ولكن مع استخدام ثلاثة أضعاف الطّاقة المطبّقة في المرّة الأولى وتكثيف العلاج على منطقة اللّطخة بجعل الضّربات متلاصقة مع بعضها البعض، وإعادة تقييم المريض بعد أسبوع من العلاج ومن بعد شهرين بنفس الطّريقة السّابقة على أن يكون التّقييم النّهائي للمريض بعد 6 أشهر من بدء المعالجة.

❖ تدوين البيانات بشكلٍ دوري ومنظّم وجمعها لحين انتهاء الدّراسة ومن ثمّ إجراء الدّراسات الإحصائيّة اللّازمة.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلّقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأنّ هذه المعلومات ضروريّة لمتابعة حالتكم الصّحّيّة، وأودّ أن أؤكّد أنّ هذه المعلومات ستبقى سرّيّة ولا يمكن لأحد الاطّلاع عليها، كما سيتمّ ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهّد بعدم إجراء أيّ استقصاءٍ غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أنّ المشارك (المّريض / الشّاهد) لن يحصل على أيّة تعويضات أو أيّ مقابلٍ مادّي، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات وسينال حقّه من العناية الطّبّيّة اللّازمة. وعليه فإنّ المشاركة ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حقّ الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجّل اسمه مع التّوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي قياس ثخانة اللّطخة المركزيّة باستخدام الّتصوير المقطعي البصري التّوافقي للتّنبؤ بالاستجابة للعلاج باللّيزر دقيق النّبضات تحت العتبة لدى مرضى وذمة اللّطخة السّكريّة

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التّوقيع .....

التّاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الّذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تمّ شرح هدف البحث لهم وأُخذت موافقتهم الشّفهيّة بحضور فردٍ من عائلته.

دمشق في / / .

د. كرم علي 0956191381

البريد الالكتروني KaramAli1994@gmail.com

Abstract

Aim: The research aims to study the relationship between central macular thickness in patients with diabetic macular edema and the effectiveness of subthreshold micropulse laser therapy, and to identify patients who are candidates for subthreshold micropulse laser therapy.

Materials and methods: A prospective, interventional, before/after comparison study that included 54 eyes of 54 patients with ages ranging from 69-48 years who attended the ophthalmological clinics at Al-Mowasat University Hospital in Damascus in the period from March 2022 to May 2023. A comprehensive ophthalmic examination was performed, and Optical coherence tomography (OCT) was performed, and the patients were divided into 3 groups according to the central macular thickness before treatment, then the data were collected and analyzed statistically.

Results: The average central macular thickness after 6 months of treatment in the first group was (251.71) μm, in the second group (338.22) μm, and in the third group (451.37) μm, and the difference from the values before treatment was statistically significant only in the first group (P Value = 0.001). The average visual acuity after 6 months of treatment in the first group was (0.95), in the second group (0.75), and in the third group (0.31). The difference from the values before treatment was statistically significant only in the first group (P Value = 0.002)

Conclusion: We found a significant decrease in central macular thickness after subthreshold micropulse laser treatment only when the pre-treatment macular thickness did not exceed 300 microns, and we found a significant improvement in visual acuity after subthreshold micropulse laser treatment only when the pre-treatment macula thickness did not exceed 300 microns.

Keywords: Diabetes Mellitus, Central Macular Thickness, Visual Acuity, Diabetic Macular Edema, Subthreshold Micropulse Laser.

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

Measuring Central Macular Thickness with Optical Coherence Tomography as Predictors for Treatment Response to Subthreshold Micropulse Laser in Patents with Diabetic Macular Edema

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

By:

Dr. Karam Ali

Supervised:

Professor Mohammad Oudeh

Academic year:

2023