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

السمية العينيّة للتاموكسيفين عند مريضات سرطان الثدي- دراسة سريرية

رسالة مقدّمة لنيل درجة الماجستير في أمراض العين وجراحتها

إعداد طالب الدّراسات العليا

حسين محمود الحوز

المشرف	المشرف المشارك
أ.د أروى العظمة	أ.د ماهر سيفو
كلية الطب البشري- جامعة دمشق	كلية الطب البشري- جامعة دمشق

2023

قرار الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

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

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

الاسم والتوقيع

حسين محمود الحوز

الأبحاث المنشورة المرتبطة بالبحث

شكر وتقدير

سنوات طويلة مرت، أشياء كثيرة تعلمناها وأشياء لم نتعلمها بعد.
ها هو الحلم أصبح أقرب للحقيقة ولكن الدرب ما يزال طويلاً...
شكراً للذين مدوا لنا يد العون وقدموا لنا بسخاء حصاد أفكارهم وخلاصة تجاربهم الطويلة في ميادين الطب الواسعة أساتذتنا الكرام
كنتم خير نبراسٍ نهتدي به لشق طريق المستقبل في سبيل العلم والمعرفة
وأخص بالشكر

الأستاذة الدكتورة **أروى العظمة**

التي تفضلت مشكورةً بالإشراف على هذا البحث

وأتقدم بالشكر والتقدير إلى السادة أعضاء الهيئة التدريسية الأكارم
وأخص منهم: الأستاذ الدكتور ماهر سيفو

الأستاذ الدكتور جرجس الداوود

الدكتور اياد شدود

على ما بذلوه من جهود مخلصة لدعم المسيرة العلمية لي ولزملائي طلاب الدراسات العليا.

إلى من شاركوني سنوات الاختصاص ... إليكم زملائي

إهداء

إلى من غمرا قلبي بحنانهما وطوقا عنقي بفضلهما ... إلى من لا يمل القلب من الدعاء لهما ...أبي وأمي

إلى من أضفت لحياتي بهجةً وغبطة... إلى من معها قصر طول الدرب وسهل الطريق الصعب... زوجتي الحبيبة

إلى قلوب مليئة بالحب والحنان والطيبة ...أخي وأخواتي الغاليين

فهرس المحتويات

العنوان **رقم الصّفحة**

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

أولاً–المقدّمة.....(2)

ثانياً–بعض الدراسات السابقة.....(3)

ثالثاً–مشكلة البحث.....(5)

رابعاً–هدف البحث.....(5)

خامساً–أهميّة البحث.....(6)

سادساً–مسوغات البحث.....(6)

سابعاً–منهج البحث, وأدواته.....(6)

الفصل الثّاني–أدبيّات البحث.....**(7)**

البحث الأوّل– أمراض الثدي.....(8)

أولاً– الأعراض المتعلقة بأمراض الثدي.....(8)

ثانياً– القصة المرضية.....(9)

ثالثاً– الفحص السريري.....(9)

رابعاً– الاستقصاءات الشعاعية لأمراض الثدي.....(10)

خامساً– الاسقصاءات الخلوية والنسيجية لأمراض الثدي.....(13)

سادساً– أمراض الثدي السليمة.....(15)

سابعاً– سرطان الثدي.....(19)

البحث الثّاني– التاموكسيفين.....(26)

أولاً– ألية عمل عقار التاموكسيفين.....(26)

ثانياً– استطبابات التاموكسيفين.....(27)

ثالثاً– الآثار الجانبية للتاموكسيفين.....(28)

رابعاً– الأشكال الصيدلانية للتاموكسيفين.....(29)

خامساً-السمية العينية للتاموكسيفين وفق الدراسات السابقة.....(29)

الفصل الثّالث–منهجيّة البحث, وإجراءاته.....**(34)**

أولاً– السؤال البحثيّ.....(35)

ثانياً– الفرضيّة البحثيّة.....(35)

ثالثاً– مكان الدّراسة.....(35)

رابعاً– حجم العيّنة.....(35)

خامساً– مجموعة الدّراسة.....(36)

سادساً– معايير استبعاد الحالات والشواهد.....(36)

سابعاً– معايير تّضمين الشواهد.....(37)

ثامناً– معايير تضمين الحالات.....(37)

تاسعاً– تصميم الدراسة.....(37)

عاشراً– خطّة البحث.....(38)

أحد عشر– خطوات العمل.....(39)

الفصل الرابع–نتائج البحث, ومناقشته.....**(40)**

البحث الأول–عرض نتائج البحث.....(41)

أولاً– وصف عينة الدراسة.....(42)

ثانياً– المقارنة بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(54)

ثالثاً– المقارنة بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(63)

رابعاً– الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين والمتغيرات المدروسة.....(95)

خامساً– الموجودات الشبكية الموثقة بفحص قعر العين والتصوير المقطعي البصري في مجموعة الحالات.....(97)

البحث الثّاني–مناقشة نتائج البحث.....(99)

أولاً– مناقشة مقارنة المتغيرات المدروسة بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(101)

ثانياً– مناقشة مقارنة المتغيرات المدروسة بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(102)

ثالثاً– مناقشة الموجودات الشبكية الموثقة بفحص قعر العين والتصوير المقطعي البصري في مجموعة الحالات.....(103)

البحث الثّالث–المقارنة بالدراسات العالميّة.....(104)

أولاً– دراسة (Baha'N Noureddin et al., 1999) .....(104)

ثانياً– دراسة (Rishi R Doshi et al., 2014).....(105)

ثالثاً– دراسة (HYUN–AH KIM et al., 2020).....(105)

رابعاً– دراسة (Nago et al., 2022).....(106)

<u>الفصل الخامس– الخلاصة, والتّوصيات, ومحدّدات الدّراسة</u>.....**(107)**

أولاً– الخلاصة.....(108)

ثانياً– التوصيات.....(108)

ثالثاً– محددات الدراسة.....(109)

<u>المراجع</u>.....**(110)**

<u>الملاحق</u>.....**(120)**

الملخّص باللّغة الانكليزيّة.....**(127)**

فهرس الأشكال التوضيحية

العنوان.....رقم الصّفحة

الشكل(1): علاقة سرطان الثدي بالعمر.....(21)

الشكل(2): مقارنة بين مجموعتي الحالات والشواهد من حيث أعمار المرضى المشاركين فيها.....(43)

الشكل(3): مقارنة سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(54)

الشكل(4): مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(55)

الشكل(5): مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(56)

الشكل(6): مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(57)

الشكل(7): مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(58)

الشكل(8): مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(59)

الشكل(9): مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد .....(60)

الشكل(10): مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(61)

الشكل(11): مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.....(62)

الشكل(12): توزع قيم سماكة اللطخة المركزية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.(63)

الشكل(13): توزع قيم سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين .....(65)

الشكل(14): توزع قيم سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(67)

الشكل(15): توزع قيم سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(69)

الشكل(16): توزع قيم سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(71)

الشكل(17): توزع قيم سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(73)

الشكل(18): توزع قيم سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(75)

الشكل(19): توزع قيم سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(77)

الشكل(20): توزع قيم سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(79)

الشكل(21): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في مركز العصب البصري في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(81)

الشكل(22): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(83)

الشكل(23): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(85)

الشكل(24): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(87)

الشكل(25): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(89)

الشكل(26): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(91)

الشكل(27): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(93)

الشكل(28) تجويف كيسي كاذب في منطقة اللطخة لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.....(97)

الشكل(29): اعتلال الشبكية المصلي المركزي لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.....(97)

الشكل(30): وذمة لطخة كيسية لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.....(98)

الشكل(31): ترسبات لبلورات بيضاء مصفرّة مرتفعة العكوسية لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.....(98)

فهرس الجداول

العنوان.....رقم الصّفحة

الجدول(1): مجموعة الحالات من حيث الجرعة التراكمية للتاموكسفين.....(44)

الجدول(2): مجموعة الحالات الأولى من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين.....(47)

الجدول(3): مجموعة الحالات الثانية من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين.....(50)

الجدول(4): مجموعة الحالات الثالثة من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين.....(52)

الجدول(5): الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات سماكة اللطخة المركزية والأنفية والصدغية.....(95)

الجدول(6): الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات سماكة اللطخة في العلوية والسفلية.....(95)

الجدول(7): الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات العصب البصري المركزية والأنفية.....(96)

الجدول(8): الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات العصب البصري الصدغية.....(96)

قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والإنكليزية

CME	وذمة لطخة كيسية
CSR	اعتلال شبكية مصلي مركزي
CT	التصوير الطبقي المحوري
EOG	التخطيط الكهربائي العيني
FDA	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
FNAC	الفحص الخلوي للرشافة بالإبرة
MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي
OCT	التصوير المقطعيّ التوافقي البصريّ
RPE	الظهارة الشبكية المصطبغة

الملخّص

خلفيــة البحــث: تشـير آخـر التوصـيات فـي بروتوكـولات عـلاج سـرطان الثـدي بالتاموكسـيفين أن استخدامه يجب أن يمتد من 5 الى 10 سنوات, وبسبب طول مدة العلاج بالتاموكسيفين, وظهور بعض المشاكل المتعلقة بالرؤية عند المعالجين به, تناول الباحثون لسنوات طويلة الأثر السمي للتاموكسيفين على شبكية العين. فوجدت بعض الدراسات أنه معتمد اعتماداً أساسياً على الجرعة التراكمية للدواء في الجسم, وعلى الرغم من تعددها لم تتوصل الدراسات المختلفة التي أجريت حول هذا الموضوع إلى نتائج حاسمة.

هدف البحث: يهدف البحث إلى دراسة الاعتلال الشبكي المرافق للعلاج الهرموني لسرطان الثدي باستخدام التاموكسيفين.

المواد, والطرائق: دراسة مقطعية مستعرضة , بلغ فيها حجم العينة في مجموعة الحالات 130 عيناً, وذلك بقوة إحصائية 95%, فقد اطلعت المشاركات على البحث, وأُخذت موافقة مستنيرة منهن، ثم استجوبنا المريضات وقمنا بالفحص السريري لهن إذ سئلن عن سوابقهن الجراحية والمرضية والدوائية وتوقيت تشخيص سرطان الثدي لديهن وتفصيل البروتوكولات العلاجية التي خضعن لها أو تخضعن لها حاليا، ثم قيست أسواء الانكسار بجهاز قياس أسواء الانكسار الأتوماتيكي، ثم فحصن على المصباح الشقي لتحري الأوساط الكاسرة, ثم أخذنا القدرة البصرية المصححة وغير المصححة, وأخيراً أجري التصوير البصري المقطعي التوافقي SD-OCT, بعد التأكد من استيفاء معايير الاشتمال, وذلك لقياس سماكة الشبكية في دائرة 1 -3 -6 ملم من مركز اللطخة بشكل آلي ثم لمراجعة خريطة الثخانات وملاحظة التغيرات المحتملة الطارئة عليها ومقارنة النتائج مع مجموعة الشاهد (116عيناً).

النتائج: وجدنا أن استخدام التاموكسيفين يؤدي بشكل غير معتمد على الجرعة التراكمية الى زيادة مهمة إحصائيا في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية ضمن دائرة 3 ملم دون غيرها والى نقص مهم إحصائيا في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية ضمن دائرة 6 ملم والقطاع الأنفي ضمن دائرتي 3 و6 ملم .

الاستنتاجات: نستنتج أن الاختلاف بين الأشخاص المعالجين بالتاموكسيفين وغير المعالجين به لا يقتصر على حدوث ترسب بلورات في منطقة اللطخة أو وجود تجويف في البقعة المركزية مع أو بدون الوذمة البقعية الكيسية النموذجية, وإنما يتعدى ذلك إلى وجود اختلافات غير مرتبطة بالجرعة

التراكمية للدواء سواء بالزيادة أو النقصان في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية والأنفية دون غيرها.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي, التاموكسيفين, اللطخة, العصب البصري.

الفصل الأوّل

الإطار العام للبحث

أولاً–المقدّمة:

سرطان الثدي هو شكل من أشكال الأمراض السرطانية التي تصيب أنسجة الثدي عند النساء, أكثر أنواعه شيوعاً هو ما يعرف بالسرطانة داخل القنوات Ductal Carcinoma (ويظهر في قنوات الأنابيب التي تحمل الحليب من الأنسجة المنتجة له في الثدي إلى الحلمة), هناك نوع أخر يدعى السرطانة الفصيصية Lobular Carcinoma وهو يبدأ بإصابة فُصَيصات الثدي (الغدد الحليبيّة) [1].

تستجيب هذه الأنواع المختلفة من السرطانات للعلاج على نحو مختلف، فهناك طرائق عديدة لعلاج سرطان الثدي؛ كالجراحة، والعلاج الكيميائي الذي يعتمد على أدوية محددة تقلّص الورم أو تقتل الخلايا السرطانية، إضافة إلى المعالجة الهرمونية، والمعالجة الشعاعية، والمعالجة البيولوجية التي تساعد الجهاز المناعي على محاربة السرطان أو التحكم بالأعراض الجانبية لطرائق العلاج الأخرى [1] [2].

يرتبط علاج سرطانات الثدي فيما إذا كانت الخلايا السرطانية تملك مستقبلات بروتينية (هرمونية) أم لا؛ مثل مستقبلات الأستروجين والبروجسترون التي توجد في 70% من الخلايا السرطانية والتي تؤدي دورًا كبيراً في تحديد العلاج، ففي هذا النوع من السرطانات يكون العلاج الأنسب بأدوية مضادة للأستروجين. أما فيما يخص السرطانات التي تحتوي على البروتين ERBB2 أو ما يعرف بإيجابي HER2, فتعالج بأدوية وريدية لها قدرة على مهاجمة هذا البروتين[2] [3] [4].

يُستَخدَم العلاج الهرموني عندما يكون سرطانُ الثدي حساساً للهرمونات (البروجسترون والإستروجين), وعادةً يكون بعد الجراحةِ، ولكنْ قد يُستخدم قبل الجراحةِ لتقليص حجمِ الورم مما يسهّل استئصالَه كما يبقى هذا العلاج هو الخيار الوحيد في حال عدم تحمّلِ المريضةِ للجراحة والعلاجِ الإشعاعي والكيميائي لأسبابٍ صحية, ومن أهم الأدوية الهرمونية المستخدمة: التاموكسيفينTamoxifen ومثبطات خميرة الأروماتاز مثل Anastrazole وLetrozole [4] [5].

ورغم وجود عديد من الدراسات العالمية التي أجريت حول السمية العينية للتاموكسفين إلا أنها لم تتوصل إلى نتائج حاسمة في هذا المجال, إذ وجدت بعضها أن استخدام التاموكسفين بجرعات تراكمية عالية يترافق مع التهاب عصب بصري، اعتلال شبكي مرافق يتمثل بترسبات ثنائية الجانب لبلورات بيضاء مصفرّة في منطقة اللطخة, وتعد هذه الظاهرة من التأثيرات الخطيرة والمهددة للرؤية, بينما لم تدعم دراسات أخرى هذا النتائج, كما اختلفت هذه الدراسات فيما بينها بمقدار الجرعة التراكمية للتاموكسفين التي تبدأ معها سميته العينية [6] [7] [8] [9] [10].

ونتيجة تضارب نتائج الدراسات العالمية التي تناولت هذا الموضوع وشحها, وعدم وجود دراسات محلية, فإننا ننجز بحثنا هذا الذي يهدف إلى دراسة السمية العينية للتاموكسفين عند مريضات سرطان الثدي.

ثانياً-بعض الدراسات السابقة:

دراسة (Baha'N Noureddin et al., 1999) [6]:

- ✓ نُشرت عام 1999 بمجلة Eye تحت عنوان Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: A prospective study
- ✓ خلص Baha'N Noureddin وزملاؤه إلى أن السمية العينية بالتاموكسفين تلحظ بتواتر أعلى عند المرضى الذين لديهم جرعة تراكمية أعلى.

دراسة (Rishi R Doshi et al., 2014) [7]:

- ✓ نُشرت عام 2014 بمجلة American Journal of Ophthalmology تحت عنوان Pseudo-cystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy

- ✓ خلص Rishi R Doshi وزملاؤه إلى أنه يتميز اعتلال البقعة الصفراء تاموكسيفين بوجود تجويف في البقعة المركزية مع أو بدون الوذمة البقعية الكيسية النموذجية. ألية هذا المرض تنطوي على سمية لخلايا موللر في الشبكية. ويمكن أن يحدث مع جرعات يومية وتراكمية منخفضة من الدواء، وفي غياب شكاوى بصرية ذاتية أو اعتلال الشبكية البلوري, واختلف Doshi بذلك عما توصل إليه Baha'N Noureddin في دراسته.
- ✓ أوصى Rishi R Doshi وزملاؤه بإجراء بحث مستقبلي مع تصوير SD OCT للحصول على تقدير أكثر دقة لحدوث اعتلال الشبكية التاموكسيفين.

دراسة (HYUN-AH KIM et al., 2020) [8]:

- ✓ نُشرت عام 2021 بمجلة Ophthalmology تحت عنوان Prevalence and Risk Factors of Tamoxifen Retinopathy
- ✓ خلص HYUN-AH KIM وزملاؤه إلى أن اعتلال الشبكية بالتاموكسفين تمت ملاحظته بصورة أكثر تواتراً عند استخدام OCT كأداة تشخيصيه منه عند إجراء الفحص التقليدي لقعر العين بعدسة الفولك.

دراسة (Nago et al., 2022) [11]:

- ✓ نُشرت عام 2022 بمجلة Cureus تحت عنوان Evaluation of Optic Nerve Head Parameters and Electro-Physiology Among Breast Cancer Patients on Tamoxifen

- ✓ هدف Nago وزملاؤه إلى تقييم ما إذا كان يمكن الكشف عن سمية عقار تاموكسيفين المبكرة عن طريق مقارنة قياسات رأس العصب البصري والوظيفة البصرية قبل وبعد العلاج باستخدام Heidelberg Retinal Tomograph III و Pattern VEP.
- ✓ خلص Nago وزملاؤه إلى أنه لا يوجد سمية للتاموكسفين على العصب البصري بعد ثلاثة أشهر من بدء المعالجة ومثلت هذه الدراسة أوضح دليل على العلاج قصير الأمد الذي لا يتجاوز الثلاثة أشهر بجرعة منخفضة لا يملك سمية على العصب البصري رغم أن دراسات أخرى أوضحت أن سمية الشبكية يمكن أن تبدأ مظاهرها بالظهور منذ الأسبوع الثالث للعلاج بالجرعة المنخفضة.

ثالثاً–مشكلة البحث:

تشير آخر التوصيات في بروتوكولات علاج سرطان الثدي بالتاموكسيفين أن استخدامه يجب أن يمتد من 5 الى 10 سنوات وبسبب طول مدة العلاج بالتاموكسفين وظهور بعض المشاكل المتعلقة بالرؤية عند المعالجين به, تناول الباحثون لسنوات طويلة الأثر السمي للتاموكسيفين على شبكية العين, فوجدت بعض الدراسات أنه يعتمد اعتماداً اساسياً على الجرعة التراكمية للدواء في الجسم, وعلى الرغم من تعددها لم تتوصل الدراسات المختلفة التي أجريت حول هذا الموضوع إلى نتائج حاسمة.

رابعاً–هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة الاعتلال الشبكي المرافق للعلاج الهرموني لسرطان الثدي باستخدام التاموكسيفين.

خامساً-أهمية البحث:

يسهم هذا البحث في معرفة ما هي مخاطر العلاج الهرموني لسرطان الثدي باستخدام التاموكسيفين على شبكية العين .

سادساً-مسوغات البحث:

بسبب التطور العملي والتقني الذي طرأ أخيراً في مجال طب العيون أصبحت دراسة تأثير العلاجات التي تستخدم لمعالجة الأمراض الجهازية المختلفة على شبكية العين أولوية قصوى, وذلك لتجنب التأثيرات غير المرغوبة لتلك العلاجات, ولما يحمله ذلك من أهمية كبيرة نظرياً وعملياً تنعكس في نواحي متنوعة من مجالات طب العيون السريري.

سابعاً-منهج البحث, وأدواته:

دراسة مقطعية مستعرضة, بلغ فيها حجم العينة في مجموعة الحالات 130 عيناً, وذلك بقوة إحصائية 95%, فقد اطلعت المشاركات على البحث, وأُخذت موافقة مستنيرة منهن، ثم استجوبنا المريضات وقمنا بالفحص السريري لهن إذ سئلن عن سوابقهن الجراحية والمرضية والدوائية وتوقيت تشخيص سرطان الثدي لديهن وتفصيل البروتوكولات العلاجية التي خضعن لها أو تخضعن لها حاليا، ثم قيست أسواء الانكسار بجهاز قياس أسواء الانكسار الأتوماتيكي، ثم فحصن على المصباح الشقي لتحري الأوساط الكاسرة, ثم أخذنا القدرة البصرية المصححة وغير المصححة, وأخيراً أجري التصوير البصري المقطعي التوافقي SD-OCT, بعد التأكد من استيفاء معايير الاشتمال, وذلك لقياس سماكة الشبكية في دائرة 1 -3 -6 ملم من مركز اللطخة بشكل آلي ثم لمراجعة خريطة الثخانات وملاحظة التغيرات المحتملة الطارئة عليها.

الفصل الثّاني

أدبيّات البحث

البحث الأول

أمراض الثدي

يشكل سرطان الثدي تحدياً صحياً عالمياً, ويرتبط بشكل متزايد بالعين, فقد وجدت العديد من الدراسات أن العلاجات الهرمونية التي تستخدم لعلاج سرطان الثدي يمكن أن تمتلك سمية عينية[1] [2]. وبسبب الإرتباط المتزايد بين أمراض الثدي والعين فإننا في هذا البحث سنتعرف بشكل مفصل على أشيع أمراض الثدي وطرق تشخيصها وعلاجها بما في ذلك سرطان الثدي.

أولاً –الأعراض المتعلقة بأمراض الثدي [12]:

- كتلة في الثدي
- ألم في الثدي
- نز في الحلمة
- تشوهات في الحلمة
- ضخامة في الثدي

ثانياً- القصة المرضية:

يجب أن يشمل الإستجواب السريري للمريض الذي يراجع بإحد الأعراض المتعلقة بأمراض الثدي مايلي [12]:

- العرض الأساسي
- مدة الأعراض
- سن اليأس، سن البدء بالدورة, الحمل, الإرضاع
- حبوب منع الحمل، المعالجات الهرمونية
- سوابق جراحية على الثدي
- قصة عائلية لسرطان الثدي

ثالثاً- الفحص السريري:

يجب أن يشمل الفحص السريري للمريض الذي يراجع بإحد الأعراض المتعلقة بأمراض الثدي مايلي [11] [12] [13]:

- تأمل المريضة بالجلوس مع الانحناء للأمام 45^{o}: التناظر، الكتل، علامة قشر البرتقال، التسرر الجلدي Skin Dimpling، غؤور الحلمة.
- التأمل بوضعية وضع اليدين فوق الرأس, التسرر الجلدي، عدم التناظر.
- فحص الحلمة : غؤور، داء باجيت، خروج دم من الحلمة عند الضغط.
- جس أرباع الثدي جميعاً وذيل الثدي الإبطي براحة الأصابع، نتحرى التثبت العميق للكتلة والمريضة تضغط بيديها على الوركين.
- فحص الإبط، وجود عقد إبطية ثابتة أو متحركة.

- جس الحفرة فوق الترقوة.
- فحص عام لتحري وجود انتقالات بعيدة، مثلاً فحص الصدر: انصباب جنب أو وجود ضخامة كبد تشير لوجود انتقالات كبدية.

رابعاً- الاستقصاءات الشعاعية لأمراض الثدي:

1- تصوير الثدي الشعاعي Mamography:

يتصف بما يلي [14] [15]:

- التعرض للأشعة يكون في حده الأدنى، إجراء آمن.
- حساسية هذا الإجراء تزداد مع العمر بسبب تناقص كثافة نسيج الثدي.
- لا يمكن الاعتماد عليه تحت عمر 35 سنة بسبب كثافة نسيج الثدي.
- قد تصل نسبة عدم تمييز سرطان الثدي إلى 5% من الحالات في حال إجراء المسح لسرطان الثدي.
- الماموغرام الطبيعي لا ينفي وجود سرطان الثدي.

موجودات توحي بالخباثة على الماموغرام [14] [15]:

- كتلة جديدة أو مشوكة.
- تجمع من تكلسات مجهرية بشكل خطي أو متشعبة.
- تشوهات بشكل الثدي.

تصنيف الآفات على الماموغرام وفقاً للجمعية الأمريكية [14] [15]:

- 0 = يحتاج تصوير أخر: تقييم ناقص
- 1 = طبيعي : لكن مع مراقبة دورية سنوية (خطر الخباثة : 1 من كل 2000 حالة)
- 2 = آفة سليمة : لا يوجد خطورة للخباثة , مع متابعة دورية سنوية (خطر الخباثة : 1 من كل 2000 حالة)
- 3 = الآفة ربما حميدة : تحتاج هنا للمتابعة كل 4 أو 6 أشهر (خطر الخباثة : 1 – 2 %)
- 4 = الشك بسرطان ثدي : نطلب فحص خزعة (خطر الخباثة : 25 – 50 %)
- 5 = الشك بشكل كبير بسرطان ثدي : نطلب فحص خزعة (خطر الخباثة : 75 – 99 %)
- 6 = الخزعة تؤكد الخباثة

2- تصوير الثدي بالإيكو:

يتصف بما يلي [14] [15]:

- مفيد عند المريضات الشابات ذوات البنية الكثيفة للثدي إذ يكون من الصعب تمييز الحدثيات المرضية في الماموغرام.
- يميز بين الآفات الكيسية والصلبة.
- يفيد في تحديد حدثيات مرضية غير مجسوسة في الثدي.
- يفيد في توجيه الإبرة لأخذ خزعات عبر الجلد.

3- الطبقي المحوري (CT):

يفيد الطبقي المحوري في وضع التصنيف المرحلي لسرطان الثدي ، و لكن لا دور له في وضع التشخيص [14] [15].

4- التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):

يتصف بما يلي [14]:

- يفيد في التمييز بين الندبة و السرطان الناكس
- الإجراء المفضل في حال وجود زراعة سيليكون

يفيد إجراء المسح Screening بالرنين المغناطيسي للمريضات ذوات الخطورة العالية لسرطان الثدي (قصة عائلية ....) وهو مفيد عندما يتشارك مع الماموغرام ل [13]:

- تحديد ارتشاح المرض.
- تحديد المرض متعدد البؤر.
- تحري الثدي المقابل.
- تقييم المرضى مع انتقالات للإبط بدون معرفة السبب البدئي.
- تأكيد التشخيص عند المرضى مع ماموغرام, ايكو, وموجودات سريرية غير حاسمة.
- تحري الانتقالات لجدار الصدر.

خامساً- الاسقصاءات الخلوية والنسيجية لأمراض الثدي:

1- الفحص الخلوي للرشافة بـالإبرة Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC):

هو دراسة خلوية للعينة المأخوذة بإدخال الإبرة عدة مرات في الكتلة مع تطبيق ضغط سلبي في السيرنغ [16] [17].

يتصف بما يلي [16] [18]:

- فحص سريع وبسيط.
- **لا يمكن** التمييز بين السرطان الغازي والسرطان الموضع ضمن البشرة .
- النتيجة السلبية لا تنفي وجود السرطان .

2- الخزعة اللبية بالإبرة Core Needle Biopsy:

يجرى تحت التخدير الموضعي [16] [17].

يتصف بما يلي [16] [17] [18]:

- يمكن التمييز بين السرطان الغازي والسرطان الموضع ضمن البشرة.
- يسمح باستخدام التلوينات الخاصة بالمستقبلات الهرمونية .
- ضروري للبدء بالعلاج الكيماوي قبل الجراحة Neoadjuvant.

3- الخزعة بإبرة كبيرة مع جهاز الضغط السلبي Vaccum System:

يتصف بما يلي [16] [17] [18]:

- يسمح بالحصول على عينات أكبر و أفضل
- يفيد في حال وجود تكلسات مجهرية
- يفيد في استئصال بعض الأورام السليمة مثل الأورام الغدية الليفية.

4-الخزعة الإستئصالية Excisional Biopsy:

يجب أن تجرى عندما يكون من غير الممكن اجراء الخزعة اللبية, وتجرى في غرفة عمليات [19] [20].

5-الخزعة الاقتطاعية Insicional Biopsy (جزء من الآفة):

مستطبة في حال وجود كتلة كبيرة بالثدي ومشكوك بخباثتها لكن التشخيص النهائي لم يوضع اعتمادا على FNAB أو الخزعة اللبية [19] [20].

سادساً- أمراض الثدي السليمة Benign Breast Diseases:

1- الورم الغدي الليفي Fibroadenoma:

يحدث في سن الشباب عادة 15-35 سنة [2].

الأعراض والعلامات [2] [21] [22]:

- كتلة متحركة مطاطية القوام عادة تكشف من قبل المريضة نفسها.
- الكتلة غير مؤلمة، متحركة، ناعمة حدودها واضحة قاسية أو مطاطية القوام.

التدبير[2] [21] [22]:

- استئصال الكتلة خاصة في حال الشك بالخباثة.
- عند الفتيات في سن البلوغ يمكن الانتظار والمراقبة، وفي هذه الحال لابد من أخذ عينة بال FNA أو خزعة بالإبرة.

2- الورم الحليمي ضمن الأقنية Intraductal Pappiloma:

عادة تكون في إحدى الأقنية اللبنية قريبة من الحلمة عند النساء الشابات[2] [21] [22].

الأعراض والعلامات [2] [21] [22]:

- نز دموي من الحلمة يأتي من إحدى الأقنية اللبنية في الحلمة.
- قد تجس كتلة صغيرة ولكن عادة لا نجس كتلة في الثدي.
- الضغط على منطقة معينة في الثدي أو على الكتلة المجسوسة يؤدي إلى النز من الحلمة من إحدى فوهات الأقنية اللبنية.

الاستقصاءات [2] [21] [22]:

- تصوير الثدي البسيط
- تصوير الأقنية اللبنية

التدبير[2] [21] [22]:

- تحديد فتحة القناة التي يأتي منها النز ثم إجراء استئصال للجزء الحاوي على هذه القناة ما عدا ذلك نقوم بإجراء استئصال للأقنية اللبنية الكبيرة في الحلمة وإجراء الدراسة النسيجية لنفي وجود سرطان موضع أو غازي.

3-الكيسة الحليبية Galactocele:

حالة نادرة [2] [21] [22].

تتظاهر عادة على شكل كتلة وحيدة تحت الهالة حاوية على الحليب [2] [21] [22].

4-كيسات الثدي Breast cysts:

عادة تكون متعددة وثنائية الجانب, ويتم التشخيص بالبزل أو بالإيكو [2] [21] [22].

التدبير[2] [21] [22]:

- البزل
- إذا زالت الكيسة نهائياً وكان السائل غير مدمى لا داعي لمتابعة العلاج (لابد من إجراء دراسة خلوية للسائل).
- في حال نكس الكيسة بعد البزل أو بقاء كتلة بعد البزل أو كان السائل مدمى يجب الاستئصال الجراحي والدراسة النسيجية.

5-الداء الكيسي الليفي Fibrocystic Disease:

آفة سليمة شائعة مكونة من تبديلات كيسية و تليفية في بنية الثدي, وتكون تالية لاستجابة نسيج الثدي بشكل طبيعي لتبديلات البيئة الهرمونية [2] [21] [22].

سريرياً [2] [21] [22]:

- ألم ثدي دوري أو غير دوري.
- قد يتظاهر على شكل كتلة ثدي أو كثافات في بنية الثدي.
- نز من الحلمة عادة (أصفر أو بني أو أخضر غامق).
- تبديلات في تصوير الثدي.

الموجودات النسيجية [2] [21] [22]:

- تليف في لحمة الثدي.
- كيسات بأحجام مختلفة (Micro أو Macro).
- تبدلات غدية (سوء تصنع أو فرط تصنع).

الأنماط النسيجية [2] [21] [22]:

- لا يوجد تكاثر ظهاري Non-Proliferative.
- تكاثر ظهاري بدون شذوذات خلوية Proliferative Without Atypia.
- تكاثر ظهاري مع شذوذات خلوية Proliferative With Atypia, وهنا يزداد خطر حدوث سرطان الثدي بعدل 4- 5 مرات)

الاستقصاءات [2] [21] [22]:

- التقييم الثلاثي (سريري – شعاعي – نسيجي).

- الخزعة لنفي وجود الخباثة وتحديد النمط النسيجي.

التدبير [2] [21] [22]:

- المراقبة.
- إيقاف المنبهات (الكافئين).
- مضادات الالتهاب غير السيتروئيدية.
- دهن موضعي مساءً بالـ Primrose Oil.
- الـ Danazol في الخط الأخير.

سابعاً- سرطان الثدي:

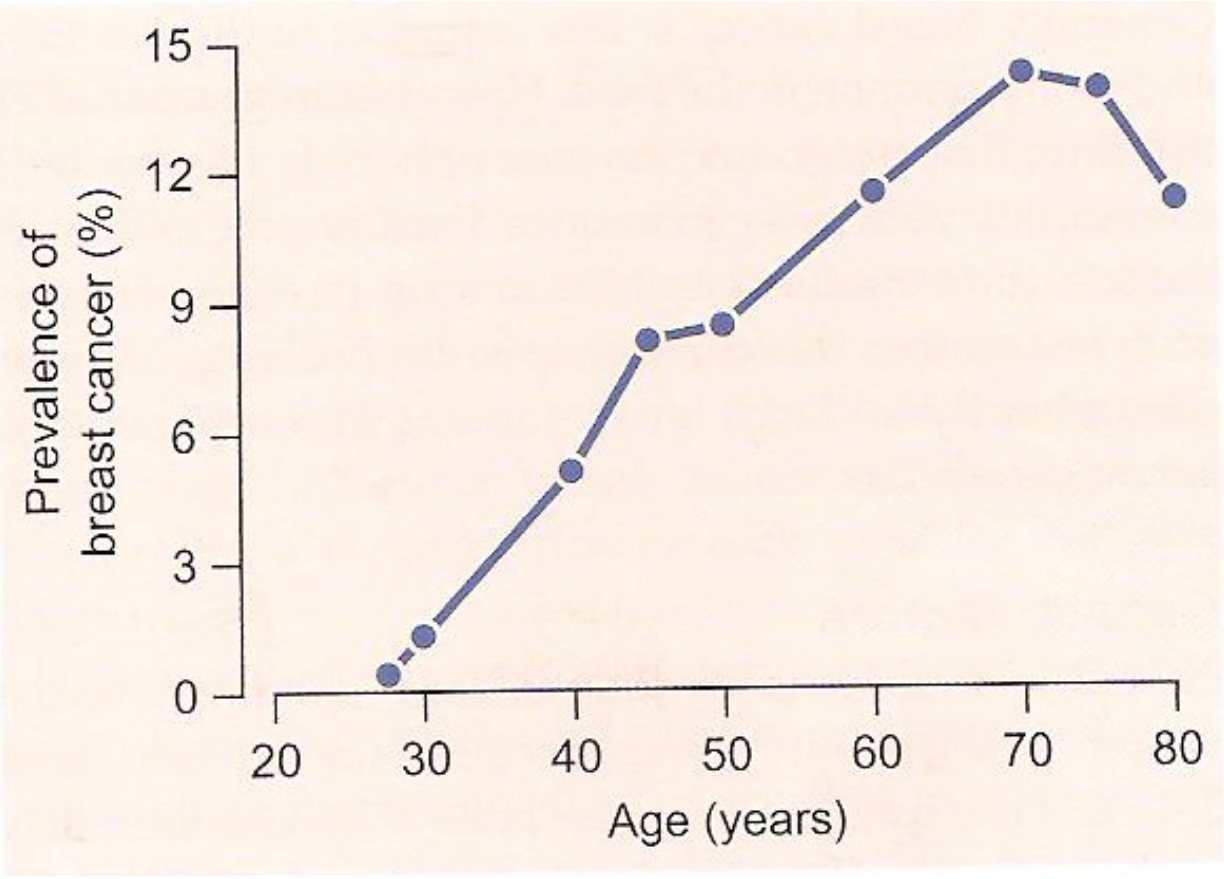
1- مقدمة:

هو أكثر الخباثات حدوثاً عند النساء, العمر المتوسط للحدوث 40 – 60 سنة ولكن قد يحدث في أي عمر. و يبدو هناك تزايد لمعدل الحدوث، ويبقى السبب غير معروف. وقد ازداد معدل البقيا في سرطان الثدي في 10-15 سنة الأخيرة، وقد يكون ذلك بسبب برامج المسح الشامل Screening والكشف المبكر، واستخدام التاموكسيفين وتطور المعالجات الكيماوية [23] [24] [25].

سرطان الثدي أشيعُ عند النساء بنسبة أكبرَ بكثير من الرجال، فهو السرطان الغازيُ الأولُ الأكثرُ شيوعاً عند السيدات حول العالم، ويحتل نسبة 16 % من كل السرطانات التي تصيب الإناث، ونسبة 22% من السرطانات الغازية عندهن [23] [24] [25].

إن معدلات سرطان الثدي في الدول المتقدمة أعلى من الدول النامية، ولذلك أسبابٌ عديدة منها كون السيدات في الدول الغنية يعشنَ لفترة أطول، لذلك يزداد خطر إصابتهن بسرطان الثدي، إذ تزداد خطورته كلما تقدمت الأنثى بالعمر، كما أن الاختلافات في نمط الحياة وعادات الغذاء عندهن تؤثر في ذلك أيضاً [23] [24] [25] [26].

تبعاً لمعهد السرطان الدولي في الولايات المتحدة فإنّ حوالي 232 ألف امرأة و2240 ذكراً يصابون بسرطان الثدي سنوياً في أميركا، وما يزيد عن 39 ألفاً يكون مصيرهم الوفاة [25].



الشكل(1):علاقة سرطان الثدي بالعمر [13].

2- التوضع [23] [27] [28] [29]:

- الربع العلوي الوحشي للثدي هو المكان الأكثر شيوعاً لتوضع سرطان الثدي في 60 % من الحالات.
- في الربع العلوي الأنسي في 12% من الحالات.
- في الربع السفلي الأنسي في 6% من الحالات.

3- ألية حدوث سرطان الثدي [23] [27] [28] [29]:

يتكون نسيجُ الثديِ عند الأنثى البالغة من: الشحم والنسيج الضام والآلاف من الفصيصات، التي هي عبارة عن غدد صغيرة تنتج الحليب. كما يحتوي الثديُ مليارات الخلايا التي تنقسم لفترة معينة ثم تموت لتُستبدَل بخلايا جديدة، وما يحدث في السرطان هو أن هذه الخلايا تخرج عن منظومة الموت الخلوي المُبرمَج، لتنقسم بشكل عشوائي غيرِ مضبوط وهكذا تتشكل كتلة الورم السرطاني.

4- تصنيف سرطان الثدي:

تصنف سرطانات الثدي على انها سرطانات غازية وسرطانات غير الغازية [27] [28] [29] [30]:

- يُصنَّف السرطان على أنه غازٍ Invasive عندما يتجاوز الورم حدود الفص أو المنطقة المصابة وبشكل أدق عندما يتجاوز الغشاء القاعدي Membrane Basal الذي ترتكز عليه الخلايا وينتشر خارجها عبر الدم أو اللمف معطياً النقائل السرطانية إلى مختلف أعضاء الجسم كالعظام والكبد والرئتين والدماغ.
- ويكون السرطان غيرَ غازٍ Noninvasive عندما يبقى محصوراً في المكان الذي تكوّن فيه دون أن يتجاوز الغشاء القاعدي.

5- العلامات التي توجه للإصابة بسرطان الثدي [11] [12]:

- أولُ أعراض سرطان الثدي عادة يكون منطقةً من النسيج السميك في ثدي المرأة أو ضخامة في العقد اللمفية.
- أي ألم في الإبط أو الثدي خارج أوقات الدورة الشهرية فالألم أو الاحتقان خلال الدورة يعتبر طبيعياً.
- انكماشٌ واحمرارٌ في جلد الثدي تماماً كشكل قشر البرتقالة.
- طفح حول الحلمة أو عليها.
- تورمٌ في إحدى الحفرتين الإبطيتين.
- منطقة قاسية أو كتلة في الثدي.
- خروج مفرزات من الحلمة، وقد يخرج دمٌ أحياناً.
- تغير مظهر حلمة الثدي إذ قد تبدو غائرة.
- تغير في حجم أو شكل الثدي، إذ يجب أن تكون السيدة معتادة على شكل ثدييها وفحصهما باستمرار أمام المرآة، عندها ستلاحظ مباشرة أي تغير فيه.
- شحوب أو تقشر في جلد الثدي أو جلد الحلمة.

6- اسباب سرطان الثدي:

لا تزال الأسبابُ الرئيسية غيرَ معروفة بدقة. ولكن هناك ما يمكن تسميته بعواملَ خطورةٍ Risk Factors للإصابة به، وتشمل [17] [27] [28] [29] [30]:

- التقدم في العمر :كلما تقدمت المرأة في العمر زاد احتمال إصابتها، فأكثر من 80 % من الحالات تحدث فوق عمر ال 50 سنة (بعد سن الإياس).
- الجينات أو المورثات: النساء اللواتي لديهن قريبة مصابة بسرطان المبيض أكثرُ عرضة للإصابة بسرطان الثدي، ولكن الوراثة غير مُتهَمة بشكل رئيسي في هذا المرض، فهو بطبيعة الأحوال شائع وغالبية الحالات كانت غير موروثة (فرادية Sporadic) إلا أن النساء اللائي يمتلكن طفراتٍ في مورثات (BRCA1) و(BRCA2) وهي مورثات كابحة للورم، لديهن خطر أعلى للإصابة بسرطان الثدي أو المبيض، وهذه المورثات الطافرة يمكن أن تُورَّث، كما أن الطفرات التي تصيب مورثة TP53 (وهي مورثة تقوم بإنتاج بروتين P53 وهو بروتين كابح للورم) ومورثات أخرى قد تكون متورّطة.
- وجود سوابق سرطان ثدي عند السيدة: المرأة المصابة بسرطان الثدي (حتى السرطان غير الغازي) أكثرُ عرضةً للنكس مرة أخرى من إصابة السيدات غير المصابات به سابقاً.
- نسيج الثدي عالي الكثافة: النساء الممتلِكات لنسيجِ ثديٍ كثيفٍ أيضاً معرضات للإصابة به بشكل أكبر.
- التعرض لهرمون الإستروجين: النساء اللاتي بدأت عندهن الدورة الطمثية بشكل مبكر أو اللاتي تأخر سن الضهي لديهن يكون الخطر عندهن أكبر عادة ، وذلك بسبب تعرض أجسادهن لهرمون الأستروجين لفترات طويلة، ومن الحالات الأخرى التي يزداد فيها

التعرض للإستروجين: عدم الإنجاب، تأخر الحمل الأول بعد سن الثلاثين، العلاج الهرموني المعيض بعد سن الإياس.

- البدانة: البدانة المكتسَبة بعد سن الضهي والنساء زائدات الوزن معرَّضات بشكل أكبر للإصابة، وذلك بسبب المستويات العالية من الأستروجين عند السيدات البدينات.
- الطول: النساء الطويلات فوق المعدل الطبيعي لديهن خطر أعلى من السيدات القصيرات، ولا يدري العلماء السبب وراء ذلك
- فرط استهلاك الكحول: تُعتبر كثرة شرب الكحول عامل خطورة، وحسب ال Myoclinic في حال رغبت السيدات بالشرب، فلا يجب أن تتجاوز الكمية كوباً واحداً في اليوم.
- العلاج بالمعيضات الهرمونية HRT : بكلا نوعيه، العلاج بالأستروجين فقط والعلاج المشترك.
- بعض المهن: بينت أبحاث فرنسية أن السيدات اللاتي يعملن في فترة الليل قبل حملهن الأول قد يكنّ معرضات للإصابة.
- التعرض للإشعاعات: التعرض المستمر وبكميات كبيرة للأشعة السينية والتصوير الطبقي المحوري يمكن أن يزيد خطر الإصابة قليلاً، إذ وجد العلماء ازديادَ خطرِ الإصابة لدى السيدات اللاتي خضعن لعلاج شعاعي في منطقة الصدر في مرحلة الطفولة.

7- علاج سرطان الثدي:

يحتاج علاجُ سرطان الثديِ إلى فريقٍ متخصصٍ مؤلّفٍ من طبيب أورامٍ وطبيب أشعةٍ واختصاصيٍّ في جراحة الأورام، إضافةً إلى ممرضةٍ متخصصةٍ وطبيبِ تشريح مرضيٍّ وطبيب تجميل، وقد يحتوي الفريقُ أيضاً على اختصاصيٍّ تغذيةٍ وطبيبٍ نفسي واختصاصِيٍّ علاجٍ فيزيائي، ويشمل العلاج مايلي [28] [29] [30]:

- الجراحة.
- العلاج الكيميائي.
- العلاج الإشعاعي.
- العلاج الهرموني.
- العلاج الحيوي.

البحث الثاني

التاموكسيفين

سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعا بين النساء، ويعمل الباحثون لإيجاد سبل ناجحة للوقاية من هذا المرض[1] [2]. وتعتبر أدوية الوقاية الكيميائية لسرطان الثدي محور دراسة الكثير من الأبحاث الحالية، ومن هذه الأدوية التاموكسيفين، (فما هو هذا الدواء؟ وكيف يعمل؟) هذا ما سنتعرف عليه في هذا البحث.

اولاً- ألية عمل عقار التاموكسيفين:

يمنع التاموكسيفين تأثير الإستروجين (هرمون تكاثر يؤثر على نمو وتطور العديد من أورام الثدي), إذ ينتمي عقار تاموكسيفين إلى فئة من الأدوية تُعرف باسم المعدِّلات الانتقائية لمستقبلات الإستروجين، وهي تقلل من تأثيرات الإستروجين على معظم أجزاء الجسم، بما فيها الثدي [4] [5] [31] [32].

ويُوصف التاموكسيفين كحبوب تؤخذ مرة يوميًا طيلة الشهر، ولتقليل خطورة الإصابة بسرطان الثدي، عادةً يوصف التاموكسيفين لمدة خمس سنوات، وتستمر فائدة تقليل خطورة الإصابة لمدة 10 سنوات بعد التوقف عن تناول التاموكسيفين [4] [5] [31] [32].

ثانياً- استطبابات التاموكسيفين:

منذ الموافقة عليه في عام 1998، استخدم عقار تاموكسيفين لعلاج ملايين النساء والرجال الذين شُخصت إصابتهم بسرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات الهرمونات [4] [5] [33] [34].

في حين أن مثبطات الأروماتاز هي الخيار الأول للعلاج الهرموني للنساء بعد سن اليأس، فإن عقار تاموكسيفين هو الخيار الأول للنساء في مدة ما قبل انقطاع الطمث وما يزال خيارًا جيدًا للنساء بعد انقطاع الطمث اللاتي لا يستطعن تناول مثبطات الهرمونات [4] [5] [33] [34].

ويمكن للتاموكسيفين [4] [5] [33] [34] [35] [36]:

- ✓ تقليل خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 40٪ إلى 50٪ عند النساء بعد سن اليأس وبنسبة 30٪ إلى 50٪ لدى النساء قبل انقطاع الطمث.
- ✓ تقليل خطر الإصابة بسرطان جديد في الثدي الآخر بحوالي 50٪.
- ✓ تقليص سرطانات الثدي الكبيرة ذات مستقبلات الهرمونات قبل الجراحة
- ✓ أن تبطئ أو توقف النمو أو سرطان الثدي المتقدم (النقيلي) الإيجابي لمستقبلات الهرمونات لدى النساء قبل سن اليأس وبعدها.

كما يقدم عقار تاموكسيفين فوائد صحية أخرى لا تتعلق بعلاج السرطان. نظرًا لأنه Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)، فإنه يقوم بشكل انتقائي بحظر أو تنشيط عمل الإستروجين على خلايا معينة. بينما يمنع عقار تاموكسيفين عمل الإستروجين على خلايا الثدي، فإنه ينشط عمل الإستروجين في خلايا العظام والكبد. لذلك فإن عقار تاموكسيفين يمكنه [4] [5] [33] [34] [35] [36]:

- ✓ أن يساعد في وقف فقدان العظام بعد انقطاع الطمث.

- ✓ أن يخفض مستويات الكوليسترول.

ثالثاً- الآثار الجانبية للتاموكسيفين:

عادة ما يتسبب التاموكسيفين في التالي [4] [5] [33] [34] [35] [36]:

- ✓ الهبَّات الساخنة.
- ✓ التعرّق الليلي.
- ✓ إفرازات مهبلية
- ✓ جفاف المهبل.

ونادراً ما يتسبب التاموكسيفين في التالي [4] [5] [33] [34] [35] [36]:

- ✓ الجلطات الدموية.
- ✓ الإصابة بسرطان بطانة الرحم أو سرطان الرحم.
- ✓ إعتام عدسة العين.
- ✓ السكتة الدماغية.

وتنخفض خطورة الإصابة بالسرطان الرحمي لدى النساء في مدة ما قبل انقطاع الطمث اللاتي يتناولن التاموكسيفين، مقارنة بمن انقطع لديهن الطمث، وتفوق فوائد التاموكسيفين المخاطر التي تواجه النساء في فترة ما قبل انقطاع الطمث اللاتي ترتفع لديهن خطورة الإصابة بسرطان الثدي، بسبب وجود تاريخ عائلي قوي للمرض أو تاريخ شخصي من تغيرات الثدي محتملة التسرطن. بالنسبة للنساء اللاتي انقطع لديهن الطمث، قد تفوق فوائد التاموكسيفين المخاطر التي تواجه النساء اللاتي ترتفع لديهن خطورة الإصابة بسرطان الثدي وخضعن أيضًا لجراحة استئصال الرحم [4] [5] [33] [34] [35] [36].

رابعاً- الأشكال الصيدلانية للتاموكسيفين:

يتوفر عقار تاموكسيفين في شكلين: حبة تؤخذ مرة واحدة في اليوم أو في شكل سائل. فإذا كان المريض لا يفضل الحبوب أو كان يواجه مشكلة في ابتلاع الأقراص، فيمكنه ابتلاع العقار بشكله السائل [4] [5] [37] [38] [39].

خامساً- السمية العينية للتاموكسفين وفق الدراسات السابقة:

تم تقديم عقار تاموكسيفين في عام 1967 وهو أحد مضادات الاستروجين غير الستيرويدية التي تلعب دورًا في مكافحة ومنع سرطان الثدي لدى النساء إذ وجدت تجربة المشروع الوطني الجراحي المساعد للثدي والأمعاء (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) أن عقار تاموكسيفين قد يلعب دورًا كعامل وقائي كيميائي في النساء المعرضات لخطر أكبر للإصابة بالمرض وذلك عبر تناول عقار تاموكسيفين عموماً بجرعة 20 مجم أو 40 مجم يوميًا لمدة خمس سنوات اعتمادًا على مرحلة السرطان [40] [41].

تم وصف السمية العينة لأول مرة من قبل Kaiser-Kupfer MI وزملاؤه عام 1981 في النساء المصابات بسرطان الثدي اللائي تلقين جرعات عالية جدًا من عقار تاموكسيفين تصل إلى 120 إلى 130 ملغ يوميًا إذ تجلت بآفات شبكية سطحية بيضاء بشكل أساسي في منطقة اللطخة [42].

في عام 1986 سجل Pugesgaard و Von Eyben أول حالة تناولت تأثير التاموكسفين على العصب البصري وذلك عند امرأة تبلغ من العمر 57 عامًا أصيبت بالتهاب العصب البصري الثنائي بعد علاجها لمدة 6 أشهر باستخدام عقار تاموكسيفين بجرعة 30 إلى 40 ملغ عن طريق الفم يوميًا, ومع تقدم التهاب العصب أثناء العلاج المستمر وعدم العثور على تفسير سببي آخر، أوقف عقار التاموكسيفين وتراجع التهاب العصب البصري [43].

وجدت الدراسات اللاحقة أن سمية العين يمكن أن تحدث أيضًا مع العلاج القياسي بجرعة منخفضة من عقار تاموكسيفين إذ وجد Briassoulis وزملاؤه عام 1994 في متابعتهم ل 63 مريض من مرضى سرطان الثدي المعالجين بالتاموكسفين بجرعة 20 ملغ لمدة سنتين تقريبا وذلك بجرعة تراكمية 20 غ أنه حدث اعتلال شبكية أو قرنية في 4 مرضى, ومثل ذلك في حينه أوضح دليل على السمية العينية للتاموكسفين التي يمكن أن تحدث حتى مع جرعة تراكمية منخفضة, إذ تجلت هذه السمية بما يلي: تدني قدرة بصرية, وذمة لطخة ثنائية الجانب, بقع بيضاء مصفرة في اللطخة, عتامات قرنية [44].

وجد Noureddin وزملاؤه عام 1999 أن نسبة حدوث الآثار الجانبية المرتبطة بعقار تاموكسيفين تتراوح من 6.3% إلى 12٪ وأن طيف السمية العينية المرتبطة بالتاموكسيفين يشمل: اعتلال القرنية، إعتام عدسة العين، اعتلال الشبكية البلوري، الوذمة البقعية، تجويف النقرة الكيسي الصدفي، التهاب العصب البصري , وأن طيف السمية العينية المرتبطة بالتاموكسيفين يمكن أن يبدأ بعد ثلاثة أسابيع فقط من بدء العلاج بالجرعة المنخفضة من التاموكسفين[6].

وبشكل أكثر تحديداً, أكد Drenser وزملاؤه عام 2006 ما وجده Noureddin وزملاؤه عام 1999, وتوصل إلى أن اعتلال الشبكية التاموكسيفين يتميز بوجود ثنائي من الرواسب البلورية مع أو بدون الوذمة البقعية [9].

يعد EOG طريقة حساسة للكشف عن وظيفة ظهارة الشبكية المصطبغة (RPE) ، والتي تؤدي وظيفة مهمة في استتباب المستقبلات الضوئية ، وقد كشف Kuchenbecker وزملاؤه عام 2001 عن وجود اختلافات في EOG عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية بتاموكسيفين ، لكنها لم تكن ذات دلالة إحصائية، ربما بسبب العدد المحدود من الحالات [10].

في عام 2001 تناول Sadowski B وزملاؤه حالة سريرية عن وجود ترسبات شبيه بالبراريق لدى مريضة تبلغ من العمر 84 سنة موضوعة على جرعة منخفضة من مضادات الإستروجين لعلاج سرطان الثدي والكولون, دون وجود ما يشير إلى حدوث هذه الترسبات في سياق تنكس اللطخة الشيخي المتعلق بالعمر, حيث بدأ تدني القدرة البصرية لدى المريضة بعد بدء العلاج بمضادات الإستروجين, وهو ما طرح تساؤلات (بحاجة لمزيد من الدراسات) عن امكانية حدوث ترسبات شبيه بالبراريق المشاهدة في تنكس اللطخة الشيخي عند مريضات اعتلال الشبكية الناجم عن التاموكسيفين [45].

في عام 2013 سجل Onder وزملاؤه حالة سريرية نادرة لإنسداد وريد شبكي فرعي عند مريضة بسرطان الثدي تتناول عقار تاموكسيفين 20 ملغ يوميًا لمدة ثلاث سنوات دون وجود ما يفسر انسداد الوريد الشبكي الفرعي, وهو ما طرح تساؤلات بشأن تورط التاموكسفين في حدوث ذلك [46].

في الآونة الأخيرة، مع التطورات في دقة التصوير المقطعي البصري التي تمثلت ب SD-OCT، قام Doshi وزملاؤه عام 2014 بالإبلاغ عن سلسلة من الحالات (Case Series) حول حدوث تجويف كيسي كاذب في منطقة اللطخة في اعتلال الشبكية بالتاموكسيفين, إذ كشف تصوير SD-OCT لدى احد المرضى المعالجين بالتاموكسيفين عن اضطراب منتشر في طبقتي (Ellipsoid Zone) (Interdigitation Zone) في العين اليسرى، وهو ما يتوافق مع شكوى عدم وضوح الرؤية, بينما لم يتم الإبلاغ عن أي تشوه واضح في العين اليمنى [7].

اتفقت عدة دراسات قام بها كل من (Nair et al. 2012) (Doshi et al. 2014) (Zinchuk et al. 2006) بأن اعتلال الشبكية بالتاموكسيفين غير عكوس بإيقاف الدواء وذلك على عكس سمية القرنية التي تم الإبلاغ عن إمكانية عكسها إذا تم إيقاف العلاج [7] [47] [48].

ابلغ Zafeiropoulos P وزملاؤه عام 2014 عن حالة مريضة لسيدة تبلغ من العمر 41 عامًا تم تشخيص إصابتها بسرطان الثدي منذ 6 سنوات، وكانت تتلقى عقار تاموكسيفين بجرعة 20 ملغ/يوم منذ ذلك الحين, حالياً تعاني من فقدان بصري ثنائي تدريجي, حيث بلغت القدرة البصرية المصححة في عينها اليمنى 0.3 وفي عينها اليسرى 0.2, كما كشف التصوير التصوير البصري المقطعي التوافقي عن وجود وذمة بقعية ثنائية شديدة, أوقف علاج المريضة بالتاموكسيفين, وتلقت المريضة 250 ملغ من الأسيتازولاميد ثلاث مرات في اليوم وبعد ثلاثة أشهر تم إعادة تقيم المريضة حيث وجدنا أن النقرة استعادت محيطهما الطبيعي في غضون شهرين، القدرة البصرية المصححة تحسنت إلى 10/10 BCVA في غضون ثلاثة أشهر, وكانت هذه الحالة على حد علمنا هي الحالة الأولى التي تم الإبلاغ عنها حيث تكون الوذمة البقعية الثنائية داخل الشبكية هي المظهر الوحيد لسمية الشبكية بالتاموكسيفين[49].

في عام 2016 توصل Koulisis N وزملاؤه إلى أن العلاج باستخدام عقار التاموكسيفين يمكن أن يشجع حدوث أو يعقد مسار الشفاء للمرضى المصابين بـ اعتلال المشيمية والشبكية المصلي المركزي CSCR حيث قد تؤدي الاختلافات في مستويات مستقبلات هرمون الاستروجين ألفا (ER-α) والعلاج باستخدام عقار التاموكسيفين (ناهض جزئي ER-α) إلى فقدان التأثير الوقائي لهرمون الاستروجين في الخلايا الظهارية الصباغية لشبكية العين في النساء قبل انقطاع الطمث[50].

ابلغ Torrell Belzach N وزملاؤه في عام 2020 عن حالة لثقب لطخة ثنائي الجانب عند مريضة تبلغ من العمر 63 عاماً معالجة بجرعة منخفضة من التاموكسفين لمدة عشر سنوات, تم علاجها بإجراء جراحة قطع زجاجي مع تقشير الغشاء المحدد الباطن واستخدام الغاز كمادة مالئة دون أي تحسن تشريحي أو وظيفي, حيث أرجع Torrell Belzach N وزملاؤه فشل العلاج إلى اختلاف ألية حدوث ثقب اللطخة المرتبط بالتاموكسفين عن ألية حدوث ثقب اللطخة مجهول السبب, وكانت الآلية الأكثر قبولًا

للثقب البقعي المرتبطة بتاموكسيفين هي تسمم خلايا مولر مع فقدان أنسجة الشبكية, لذلك يبدو أن الإجراء القياسي المستخدم في الثقب البقعي مجهول السبب ليس هو الخيار الأمثل بسبب الآلية المختلفة المسببة للمرض [51].

في الأونة الأخيرة وجد Ngoo وزملاؤه عام 2022 أنه لا توجد تغييرات مبكرة في قياسات رأس العصب البصري كما لا توجد تغيرات في ذروة كمون وسعة الموجه P 100 وذلك بعد ثلاثة أشهر من العلاج بالجرعة القياسية للتاموكسفين المستخدمة لعلاج المريضات المصابات بسرطان الثدي, لكنه أوصى بإجراء المزيد من الدراسات لفترة زمنية أطول [11].

ومما سبق نجد أن الدراسات السابقة اتفقت على حدوث السمية العينية في سياق علاج مريضات الثدي بعقار التاموكسفين, ولذلك فإننا في دراستنا هذه لسنا بصدد تأكيد السمية العينية المتفق عليها للتاموكسفين ولكننا نهدف إلى تناول مجال محدد من المجالات المحتملة للسمية العينة بالتاموكسفين المتمثل بالتبدلات الشكلية وتبدلات سماكة اللطخة وطبقة الألياف العصبية الملاحظة على التصوير البصري المقطعي وربطها مع الجرعة التراكمية المستخدمة والزمن المنقضي على استخدام الدواء.

الفصل الثّالث

منهجيّة البحث, وإجراءاته

أولاً–السّؤال البحثيّ:

هل هناك سمية عينية لدواء التاموكسيفين على طبقات الشبكية ولاسيما منطقة اللطخة المركزية من جهة تطور وذمة لطخة كيسية أو ترسب بلورات عالية الصدى؟

ثانياً–الفرضيّة البحثيّة:

فرضيّة العدم: لا يوجد سمية عينية لدواء التاموكسيفين على طبقات الشبكية ولاسيما منطقة اللطخة المركزية من جهة تطور وذمة لطخة كيسية أو ترسب بلورات عالية الصدى.

الفرضيّة البديلة: يوجد سمية عينية لدواء التاموكسيفين على طبقات الشبكية ولاسيما منطقة اللطخة المركزية من جهة تطور وذمة لطخة كيسية أو ترسب بلورات عالية الصدى.

ثالثاً–مكان الدّراسة:

قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعيّ بجامعة دمشق.

رابعاً–حجم العيّنة:

تضمّنت عينة الدّراسة 246 عيناً, انقسمت الى مجموعتين:

- **الشواهد**: تضمنت 116 عيناً ل 58 شخصاً.
- **الحالات**: تضمنت 130 عيناً ل 65 شخصاً.

✓ **مجموعة الحالات الأولى**: تضمنت 80 عيناً لدى 40 مريضة موضوعة على معالجة هرمونية بالتاموكسفين بجرعة تراكمية منخفضة 25 غ وما دون.

✓ **مجموعة الحالات الثانية**: تضمنت 32 عيناً لدى 16 مريضة موضوعة على معالجة هرمونية بالتاموكسفين بجرعة تراكمية تزيد عن 25 غ ولا تتجاوز 50 غ.

- ✓ **مجموعة الحالات الثالثة:** تضمنت 18 عيناً لدى 9 مريضات موضوعات على معالجة هرمونية بالتاموكسفين بجرعة تراكمية تزيد عن 50 غ.

خامساً-مجموعة الدّراسة:

المصابات بسرطان الثدي المراجعات لمشفى البيروني الجامعي أو المواساة الجامعي بدمشق والموضوعات على دواء التاموكسفين في **المدّة الزمنيّة الممتدة بين أيلول 2020 وأيلول 2022.**

سادساً-معايير استبعاد الحالات والشواهد:

- ✓ ارتفاع التوتر الشرياني.
- ✓ الداء السكري المشخص سواء للنمط الأول أو الثاني.
- ✓ زرق مشخص أو قصة ارتفاع ضغط العين.
- ✓ وجود ما يعيق فحص قعر العين أو تصويره.
- ✓ جراحة سابقة على الشبكية، أو جراحة ساد مضى على إجرائها أقل من ستة أشهر.
- ✓ قصة علاج شبكي بالليزر (تخثير ضوئي شامل بالليزر أو ليزر موضع).
- ✓ قصة علاج بالحقن داخل الزجاجي خلال ال6 اشهر السابقة للفحص.
- ✓ وجود شد شبكي أو آفات على مستوى العنبة أو الشبكية, غشاء فوق الشبكية، التهاب عنبة.
- ✓ وجود اعتلال لطخة شيخي.

سابعاً-معايير تّضمين الشواهد:

- ✓ المرضى ذوي الأعمار بين 20 و80 سنة.
- ✓ الجنس:إناث فقط.
- ✓ لا تعاني من سرطان ثدي مثبت تشخيصياً.
- ✓ المريضة لم تخضع لعلاج هرموني في سياق علاج افة سرطانية أو غير سرطانية.
- ✓ لا تحقق أي من معايير الاستبعاد المذكورة سابقاً.

ثامناً-معايير تّضمين الحالات:

- ✓ المرضى ذوي الأعمار بين 20 و80 سنة.
- ✓ الجنس:إناث فقط.
- ✓ سرطان ثدي مثبت تشخيصياً.
- ✓ تناول التاموكسيفين لعلاج سرطان الثدي ولمدة تتجاوز السنة

تاسعاً-تصميم الدّراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-Sectional Study).

عاشراً-خطة البحث:

- اطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم.
- الاستجواب السريري للأشخاص الذين يدخلون في الدراسة إذ تم سؤالهم عن سوابقهم الجراحية والمرضية والدوائية كما تم سؤالهم عن العمر و كذلك عن وقت تشخيص سرطان الثدي وتفصيل البروتوكولات العلاجية التي خضعت لها أو تخضع لها حاليا.
- أخذ القدرة البصرية المصححة والغير مصححة.
- قياس أسواء الانكسار بجهاز قياس أسواء الانكسار الأتوماتيكي.
- الفحص على المصباح الشقي لتحري الأوساط الكاسرة.
- فحص قعر العين بعدسة فولك 78 وتسجيل النتائج.
- أخيراً تم اجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي عبر تقنية تعزيز العمق SD-OCT لرصد التبدلات الشكلية في طبقات الشبكية وقياس سماكة الشبكية في دائرة 1- 3- 6 ملم من مركز اللطخة بشكل آلي وكذلك سماكة طبقة الألياف العصبية ومراجعة خرائط الثخانات لملاحظة التغيرات المحتملة الطارئة عليها.

أحد عشر-خطوات العمل:

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

الفصل الرّابع

نتائج البحث, ومناقشته

البحث الأوّل

عرض نتائج البحث

أولاً–وصف عينة الدراسة:

- ✓ **تم اختيار عينة الدراسة عشوائياً**, بما يتناسب مع معايير الاشتمال والاستبعاد من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي ومشفى البيروني الجامعي بدمشق, في زمن إجراء هذا البحث.
- ✓ **تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين:**
  - **الحالات:** النساء المصابات بسرطان الثدي واللواتي يتعالجن بالتاموكسيفين.
  - **الشواهد:** النساء غير المصابات بسرطان الثدي.

1-حجم العينة:

تضمّنت عينة الدّراسة 246 عيناً, انقسمت الى مجموعتين:

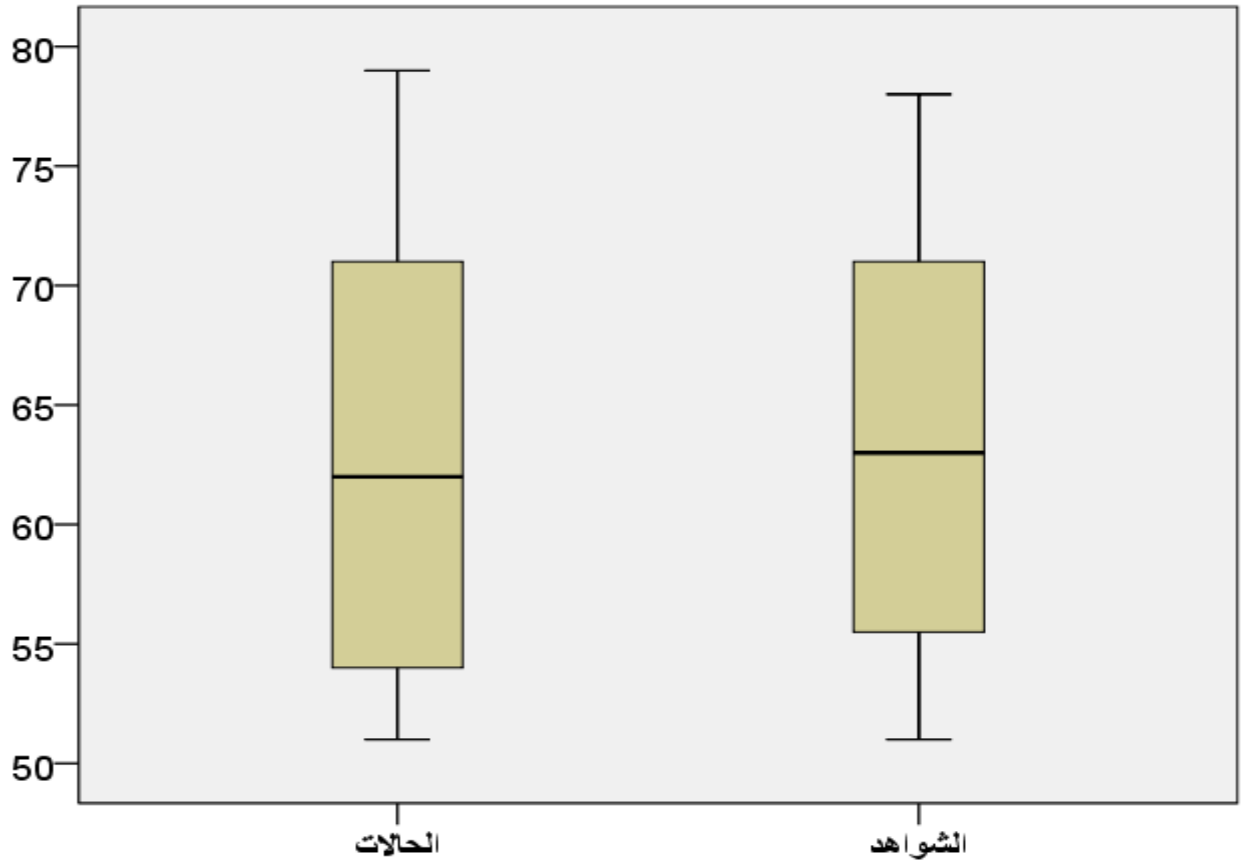
- **الشواهد:** تضمنت 116 عيناً ل 58 شخصاً.
- **الحالات:** تضمنت 130 عيناً ل 65 شخصاً.

✓ **مجموعة الحالات الأولى:** تضمنت 80 عيناً لدى 40 مريضة موضوعة على معالجة هرمونية بالتاموكسفين بجرعة تراكمية 25 غ وما دون.

✓ **مجموعة الحالات الثانية:** تضمنت 32 عيناً لدى 16 مريضة موضوعة على معالجة هرمونية بالتاموكسفين بجرعة تراكمية تزيد عن 25 غ ولا تتجاوز 50 غ.

✓ **مجموعة الحالات الثالثة:** تضمنت 18 عيناً لدى 9 مريضات موضوعات على معالجة هرمونية بالتاموكسفين بجرعة تراكمية تزيد عن 50 غ.

2-عينة الدراسة من حيث العمر:



الشكل(2): مقارنة بين مجموعتي الحالات والشواهد من حيث أعمار المرضى المشاركين فيها.

بلغ المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في مجوعة الحالات 62.96 سنة بانحراف معياري 8.93 سنة بينما بلغ المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في مجموعة الشواهد 63.45 سنة بانحراف معياري 8.60 سنة ولدى مقارنة العمر بين مجموعتي الحالات والشواهد وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitnney لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.829.

3-مجموعة الحالات من حيث الجرعة التراكمية للتاموكسفين:

كافة المرضى في مجموعة الحالات كانوا موضوعين على التاموكسفين لعلاج سرطان الثدي بجرعة يومية مقدارها 20 ملغ, واختلفوا فيما بينهم بمدة استخدام التاموكسفين وفق الجدول التالي:

الجدول(1): مجموعة الحالات من حيث الجرعة التراكمية للتاموكسفين

رقم المريض	المدة الزمنية لتناول التاموكسفين بالأيام	المدة الزمنية لتناول التاموكسفين بالأشهر	الجرعة التراكمية للتاموكسفين بالغرام
1	1095	37	21.9
2	1095	37	21.9
3	1095	37	21.9
4	730	24	14.6
5	1095	37	21.9
6	438	15	8.76
7	1095	37	21.9
8	365	12	7.3
9	730	24	14.6
10	365	12	7.3
11	1095	37	21.9
12	730	24	14.6
13	1095	37	21.9
14	365	12	7.3
15	365	12	7.3
16	1095	37	21.9
17	730	24	14.6
18	1095	37	21.9
19	1095	37	21.9
20	1095	37	21.9
21	365	12	7.3
22	1095	37	21.9
23	365	12	7.3

24	912	30	18.25
25	1095	37	21.9
26	365	12	7.3
27	1095	37	21.9
28	730	24	14.6
29	547	18	10.95
30	1095	37	21.9
31	1095	37	21.9
32	730	24	14.6
33	365	12	7.3
34	730	24	14.6
35	1095	37	21.9
36	1095	37	21.9
37	1095	37	21.9
38	365	12	7.3
39	1095	37	21.9
40	1095	37	21.9
41	1460	49	29.2
42	1277	43	25.55
43	1460	49	29.2
44	1460	49	29.2
45	1460	49	29.2
46	1569	52	31.39
47	1460	49	29.2
48	1460	49	29.2
49	1460	49	29.2
50	1460	49	29.2
51	1825	61	36.5
52	1460	49	29.2
53	1825	61	36.5
54	1460	49	29.2
55	1460	49	29.2
56	1277	43	25.55

57	3102	103	62.05
58	2920	97	58.4
59	3285	110	65.7
60	2920	97	58.4
61	2737	91	54.75
62	2555	85	51.1
63	3285	110	65.7
64	2920	97	58.4
65	2920	97	58.4

4- مجموعة الحالات من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين الظاهرة بالفحص السريري أو التصوير المقطعي البصري:

الجدول(2): مجموعة الحالات الأولى من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين

رقم العين	الجرعة التراكمية للتاموكسفين	القدرة البصرية المصححة	مظهر قعر العين بالفحص السريري
1	21.9	10	N
2	21.9	10	N
3	21.9	10	N
4	14.6	10	N
5	21.9	10	N
6	8.76	10	N
7	21.9	10	N
8	7.3	10	N
9	14.6	10	N
10	7.3	10	N
11	21.9	10	N
12	14.6	10	N
13	21.9	10	N
14	7.3	10	N
15	7.3	10	N
16	21.9	10	N
17	14.6	10	N
18	21.9	10	N
19	21.9	10	N
20	21.9	10	N
21	7.3	10	N
22	21.9	10	N
23	7.3	10	N
24	18.25	10	N
25	21.9	10	N
26	7.3	10	N

27	21.9	10	N
28	14.6	10	N
29	10.95	10	N
30	21.9	10	N
31	21.9	10	N
32	14.6	10	N
33	7.3	10	N
34	14.6	10	N
35	21.9	10	N
36	21.9	10	N
37	21.9	10	N
38	7.3	10	N
39	21.9	10	N
40	21.9	10	N
41	21.9	10	N
42	21.9	10	N
43	21.9	10	N
44	14.6	10	N
45	21.9	10	N
46	8.76	10	N
47	21.9	10	N
48	7.3	10	N
49	14.6	10	N
50	7.3	10	N
51	21.9	10	N
52	14.6	10	N
53	21.9	10	N
54	7.3	10	N
55	7.3	10	N
56	21.9	10	N
57	14.6	10	N
58	21.9	10	N
59	21.9	10	N

60	21.9	10	N
61	7.3	10	N
62	21.9	10	N
63	7.3	10	N
64	18.25	10	N
65	21.9	10	N
66	7.3	10	N
67	21.9	10	N
68	14.6	10	N
69	10.95	10	N
70	21.9	10	CSR
71	21.9	10	N
72	14.6	10	N
73	7.3	10	N
74	14.6	10	N
75	21.9	10	N
76	21.9	10	N
77	21.9	10	N
78	7.3	10	N
79	21.9	10	N
80	21.9	10	N

من خلال الجدول السابق نجد أن كافة مرضى الحالات من المجموعة الأولى الذين لديهم جرعة تراكمية منخفضة من التاموكسيفين كانت لديهم القدرة البصرية المصححة هي عشرة من عشرة دون أي تبدلات شكلية مرافقة للتاموكسفين في قعر العين بإستثناء مريض واحد كان لديه درجة خفيفة من اعتلال الشبكية المصلي المركزي أحادي الجانب.

الجدول(3): مجموعة الحالات الثانية من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين

رقم العين	الجرعة التراكمية للتاموكسفين	القدرة البصرية المصححة	مظهر قعر العين بالفحص السريري
1	29.2	10	N
2	25.55	10	N
3	29.2	10	N
4	29.2	10	N
5	29.2	10	N
6	31.39	10	N
7	29.2	10	N
8	29.2	10	N
9	29.2	10	N
10	29.2	10	N
11	36.5	6	Pseudocystic Foveal Cavitation
12	29.2	10	N
13	36.5	10	N
14	29.2	10	N
15	29.2	10	N
16	25.55	10	N
17	29.2	10	N
18	25.55	10	N
19	29.2	10	N
20	29.2	10	N
21	29.2	10	N
22	31.39	7	CME
23	29.2	10	N
24	29.2	10	N
25	29.2	10	N
26	29.2	10	N
27	36.5	5	Pseudocystic Foveal Cavitation
28	29.2	10	N
29	36.5	10	N
30	29.2	10	N

31	29.2	10	N
32	25.55	10	N

من خلال الجدول السابق نجد أن معظم مرضى الحالات من المجموعة الثانية الذين لديهم جرعة تراكمية متوسطة من التاموكسيفين كانت لديهم القدرة البصرية المصححة وفق لوحة سنلن هي عشرة من عشرة دون أي تبدلات شكلية مرافقة للتاموكسفين في قعر العين بإستثناء مريضين, الأول كان لديه تجويف كيسي كاذب ثنائي الجانب في منطقة اللطخة مسبب لتدني هام في القدرة البصرية المصححة دون وجود إمكانية لتحديد المسبب الدقيق للتجويف الكيسي الكاذب في منطقة اللطخة سواء كان في سياق تناول المريض للتاموكسفين او في سياق مؤهبات أخرى, والثاني كان لديه وذمة لطخة كيسية أحادية الجانب.

الجدول(4): مجموعة الحالات الثالثة من حيث القدرة البصرية المصححة والتغيرات الشكلية لقعر العين

رقم العين	الجرعة التراكمية للتاموكسفين	القدرة البصرية المصححة	مظهر قعر العين بالفحص السريري
1	62.05	10	N
2	58.4	10	Crystal deposits
3	65.7	10	N
4	58.4	10	N
5	54.75	9	N
6	51.1	10	N
7	65.7	10	N
8	58.4	10	N
9	58.4	10	N
10	62.05	10	N
11	58.4	10	N
12	65.7	10	N
13	58.4	7	N
14	54.75	9	N
15	51.1	10	N
16	65.7	10	N
17	58.4	7	N
18	58.4	10	N

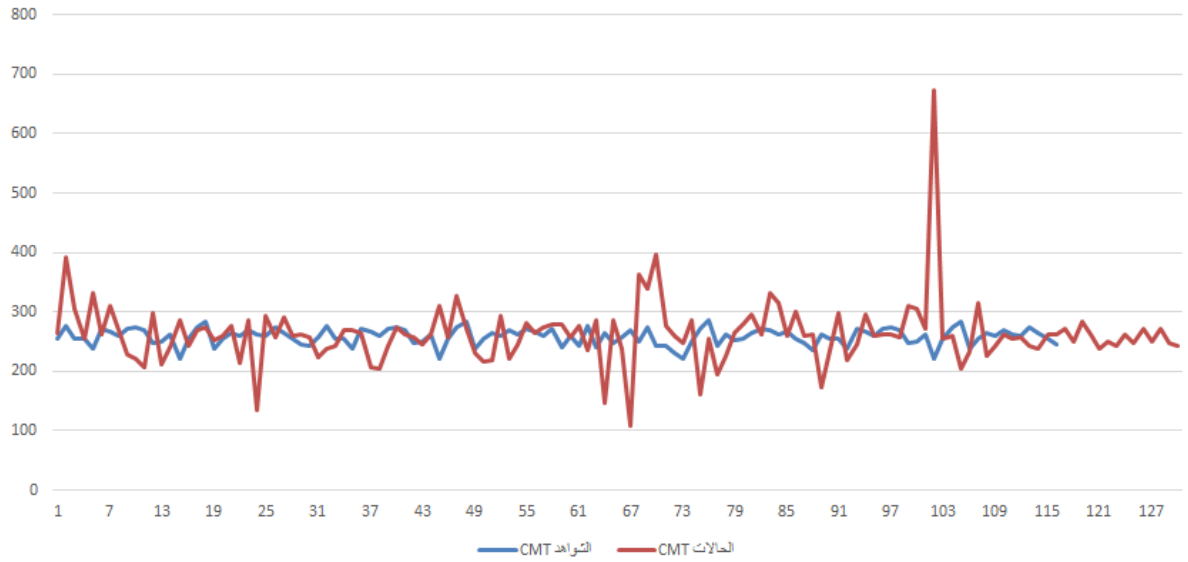
من خلال الجدول السابق نجد أن 22.22% من العيون في مجوعة الحالات الثالثة كانت فيهم القدرة البصرية المصححة أقل من عشرة من عشرة رغم عدم وجود تبدلات شكلية ملاحظة بالفحص السريري لقعر العين أو بالتصوير المقطعي البصري ورغم شفافية الأوساط الكاسرة, بالإضافة لوجود مريض واحد فقط لديه اعتلال بلوري أحادي الجانب غير مؤثر على القدرة البصرية المصححة يتمثل بترسبات مرتفعة العكوسية في الطبقة النووية الخارجية لشبكية العين اليمنى.

5-مجموعة الحالات من حيث المظاهر السريرية في الأوساط الكاسرة للسمية العينية بالتاموكسفين:

لم نلحظ وجود تبدلات في القرنية أو البلورة لدى أي مريض من المرضى الموضوعين على التاموكسفين والداخلين في هذه الدراسة.

ثانياً-المقارنة بين مجموعتي الحالات والشواهد:

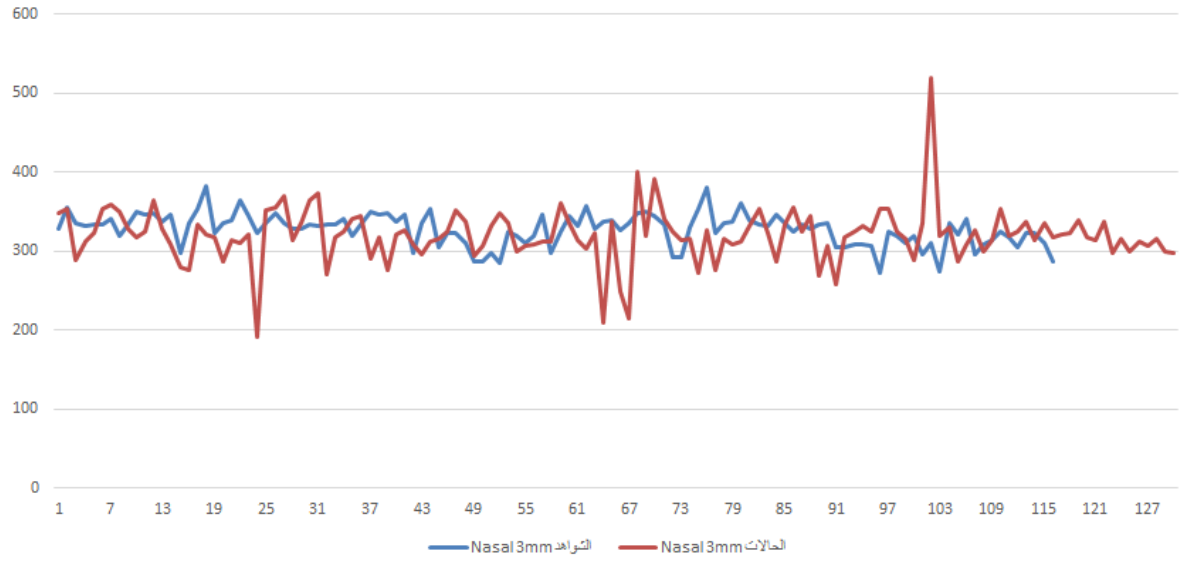
1- مقارنة سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الحالات والشواهد:



الشكل (3): مقارنة سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة المركزية في مجموعة الحالات 263 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 54ميكرون بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة المركزية في مجموعة الشواهد 259 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 14 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الحالات والشواهد وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.668.

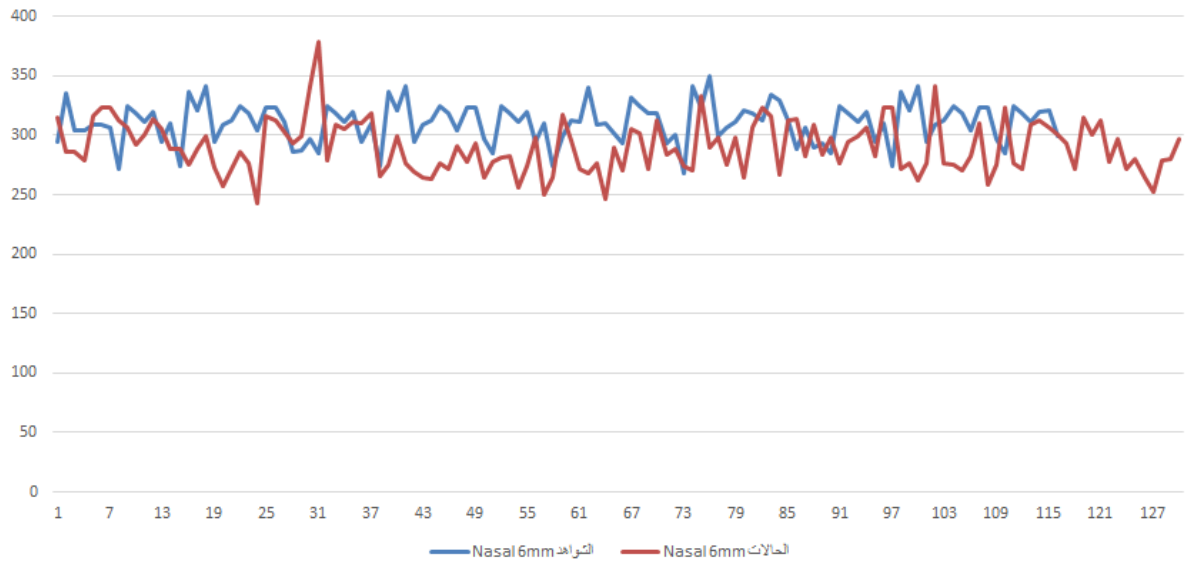
2- مقارنـة سـماكة الطخـة الأنفيـة ضـمن دائـرة 3 ملـم بـين مجمـوعتي الحالات والشواهد:



الشكل (4): مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات 320ميكرون بانحراف معياري يبلغ 35 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الشواهد 328 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 20 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P– Value تبلغ 0.008.

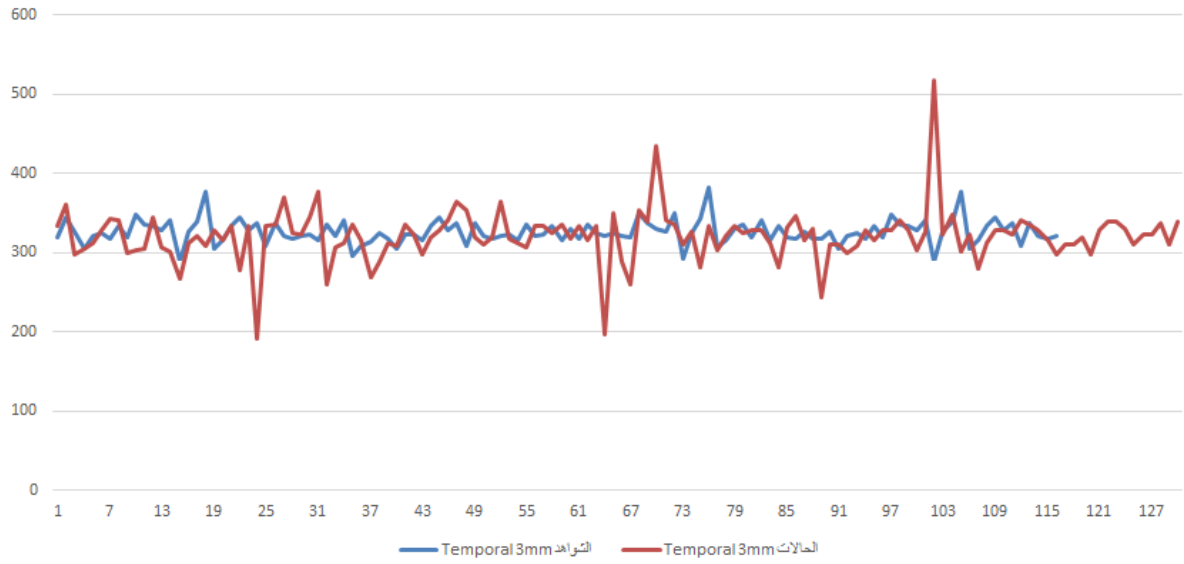
3- مقارنـة سـماكة اللطخـة الأنفيـة ضـمن دائـرة 6 ملـم بـين مجمـوعتي الحالات والشواهد:



الشكل (5): مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات 290 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 22 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الشواهد 311 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 17 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.000.

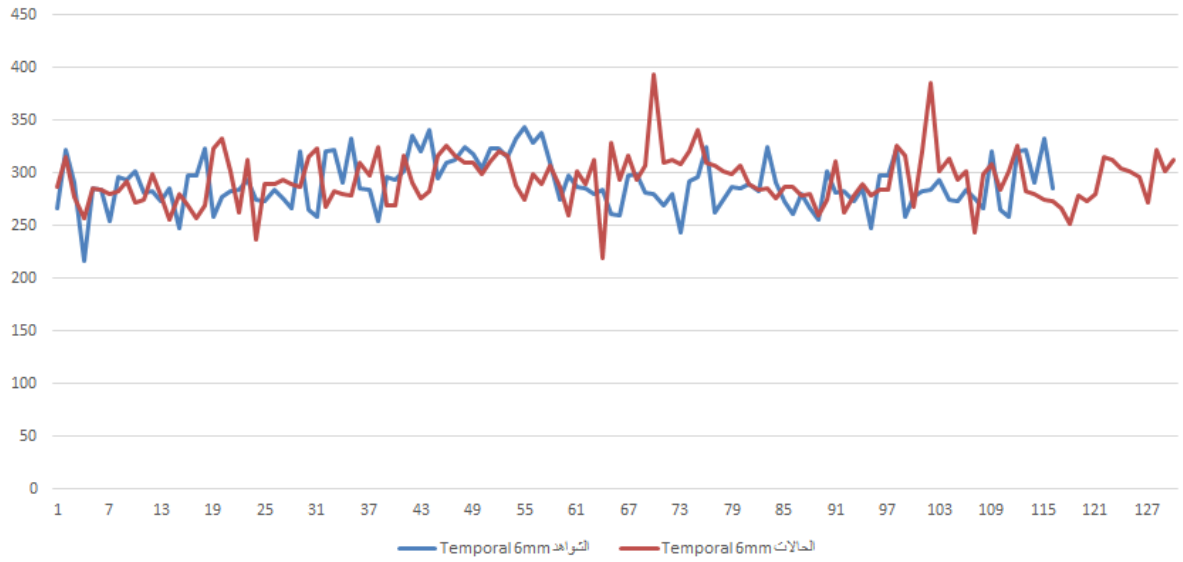
4- مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد:



الشكل (6): مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات 321 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 33 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الشواهد 326 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 15 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.081.

5- مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد:



الشكل (7): مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

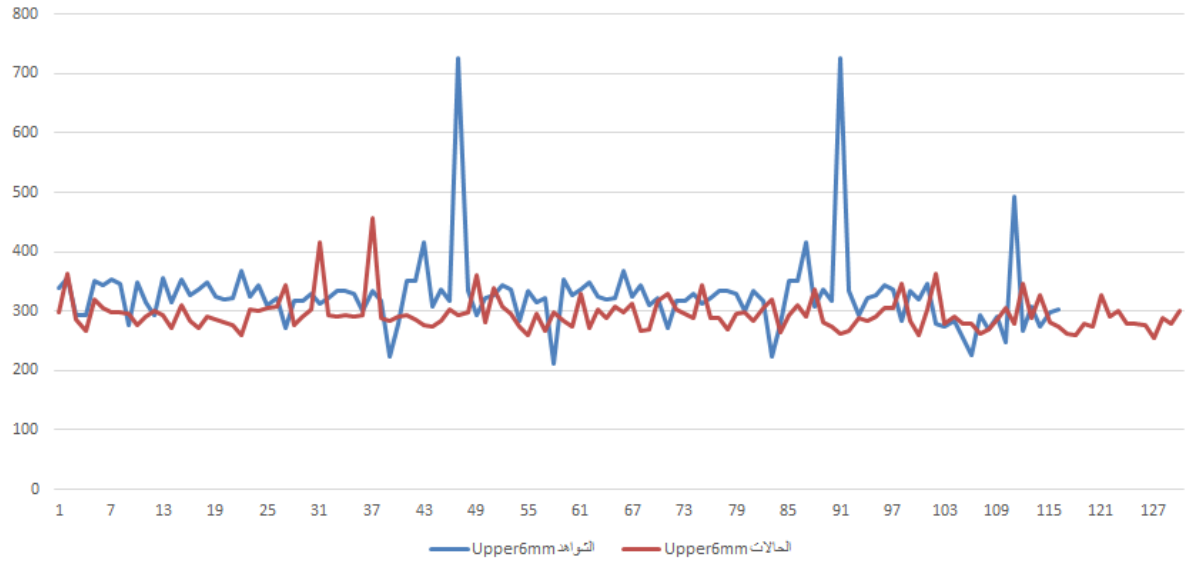
بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات 294 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 24 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الشواهد 290 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 24 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.238.

6- مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد:

الشكل (8): مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات 330 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 48 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الشواهد 307 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 33 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P- Value تبلغ 0.000.

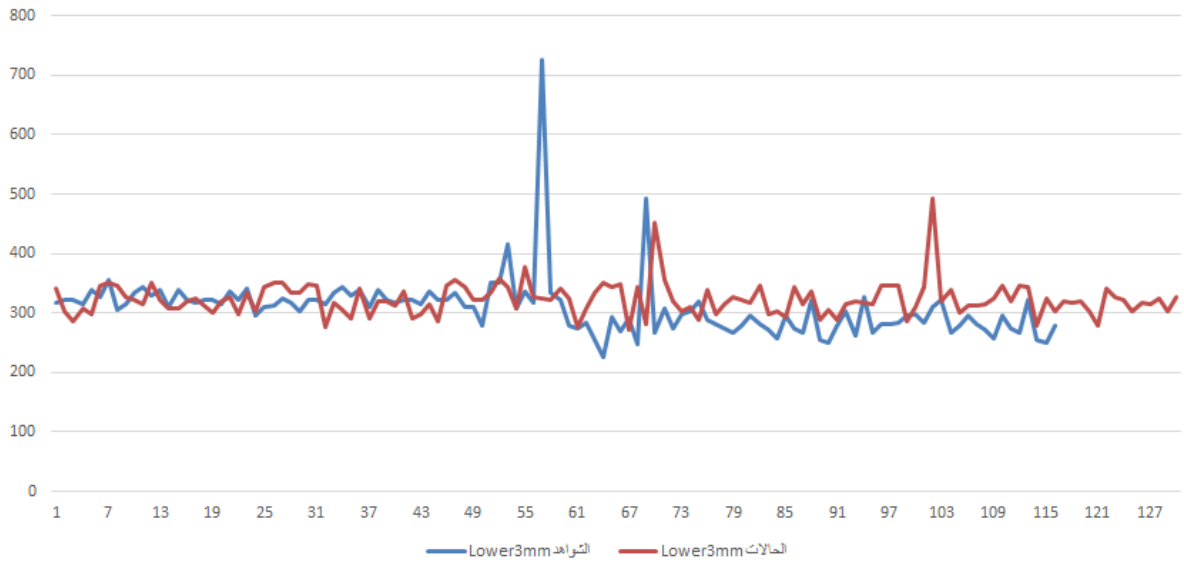
7- سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد:



الشكل (9): مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات 295 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 28 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الشواهد 326 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 65 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.000.

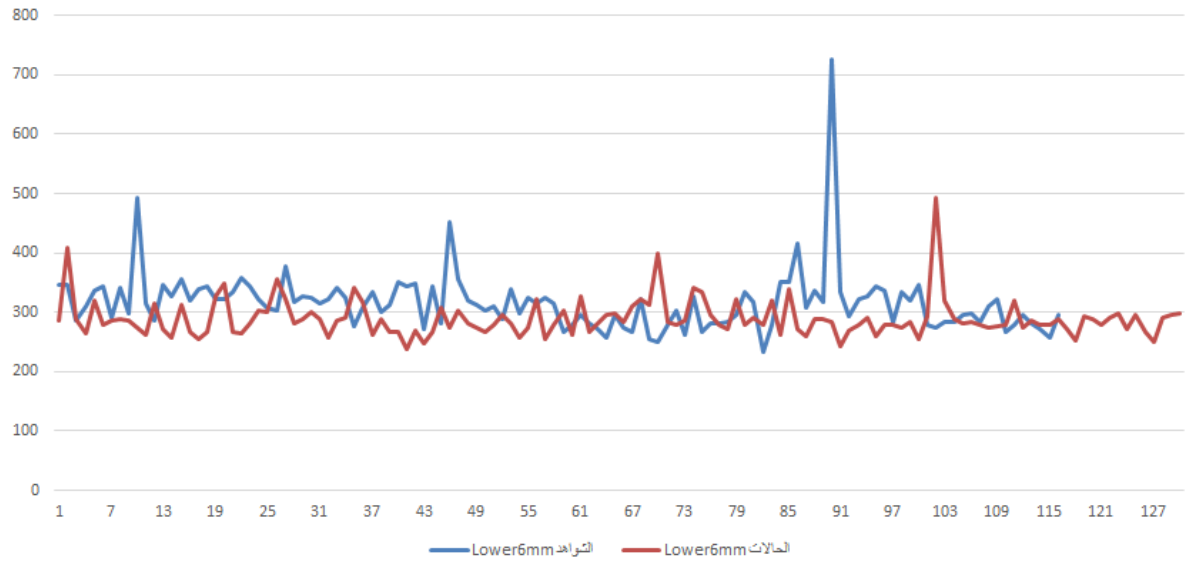
8- مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد:



الشكل (10): مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات 323 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 28 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الشواهد 309 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 52 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P-Value تبلغ 0.000.

9- مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد:

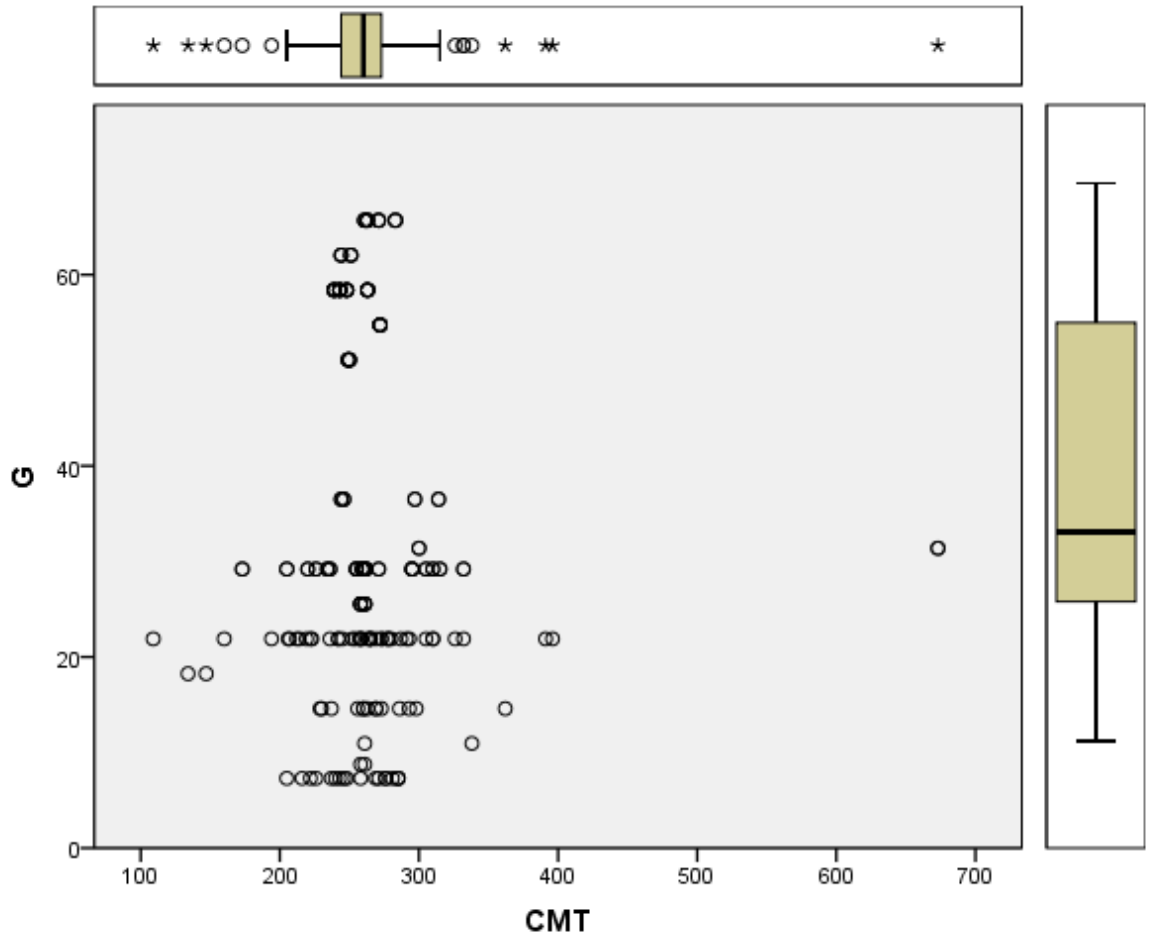


الشكل (11): مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات 290 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 32 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الشواهد 316 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 53 ميكرون. ولدى مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test وجدنا فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعتين إذ كانت قيمة P– Value تبلغ 0.000.

ثالثاً–المقارنة بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:

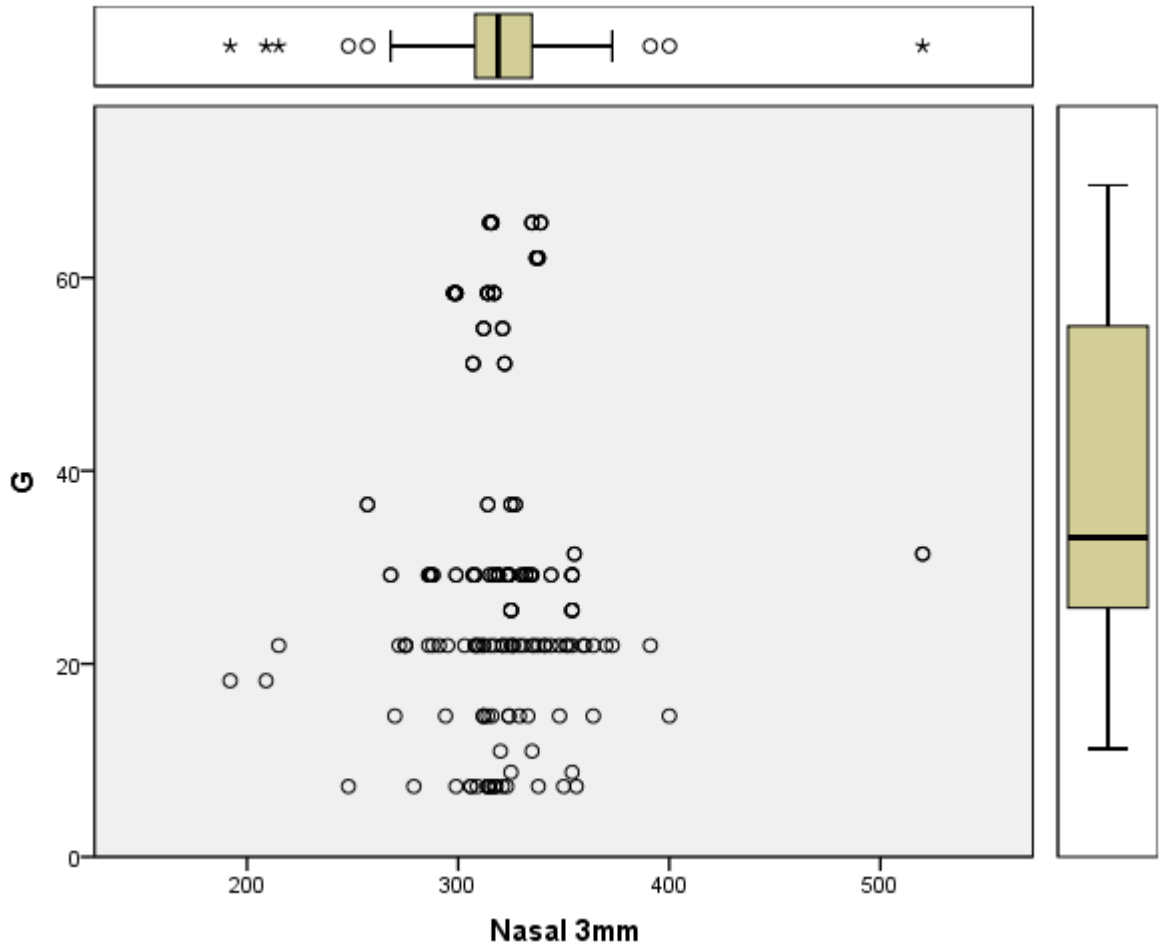
1- مقارنة سماكة اللطخة المركزية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (12): توزع قيم سماكة اللطخة المركزية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة المركزية في مجموعة الحالات الأولى 258.93 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 46.848 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة المركزية في مجموعة الحالات الثانية 264.44 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 91.272 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة المركزية في مجموعة الحالات الثالثة 255.67 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 13.137 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة المركزية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test , لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P-Value تبلغ 0.499 -0.455 - 0.322 على التوالي.

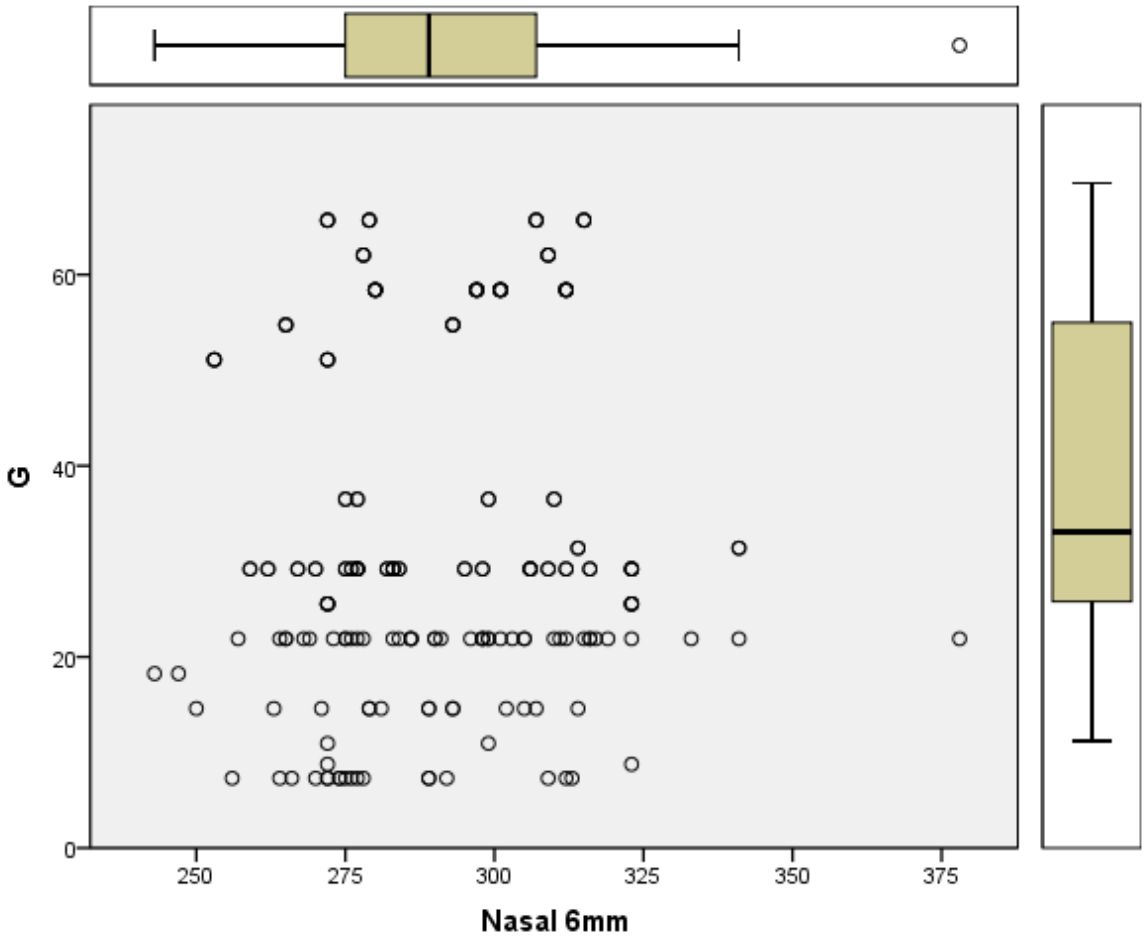
2- مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (13): توزع قيم سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الأولى 318.20 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 35.417 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثانية 326.72 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 42.776 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 316.56 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 13.729 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.489 –0.443 – 0.160 على التوالي.

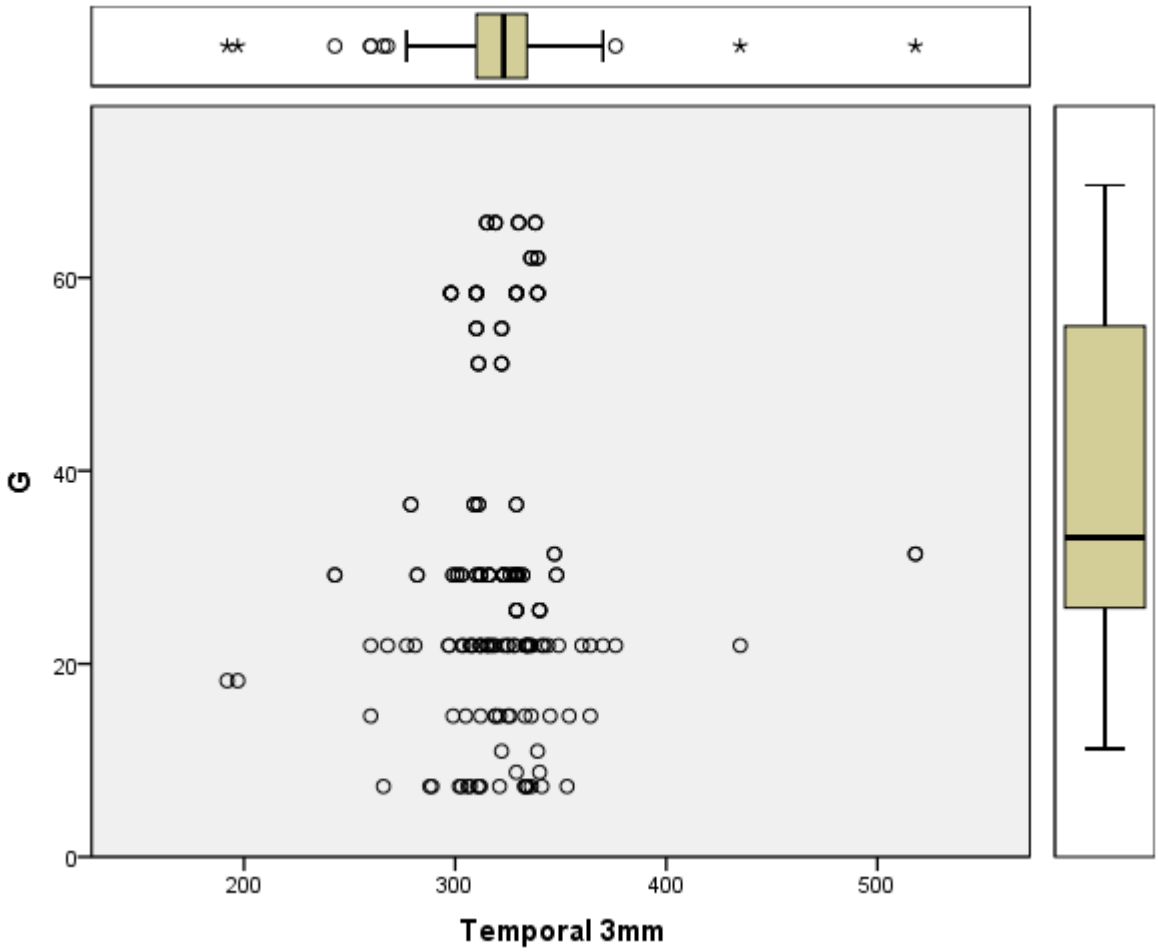
3- مقارنـة سـماكة اللطخـة الأنفيـة ضـمن دائـرة 6 ملـم بـين مجموعـات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (14): توزع قيم سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلـغ المتوسـط الحسـابي لقيمـة سـماكة اللطخـة الأنفيـة ضـمن دائـرة 6 ملـم فـي مجموعـة الحـالات الأولى 289.50 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 22.729 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثانية 292.69 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 21.811 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 290.17 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 18.309 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة الأنفية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.478 –0.676 – 0.816 على التوالي.

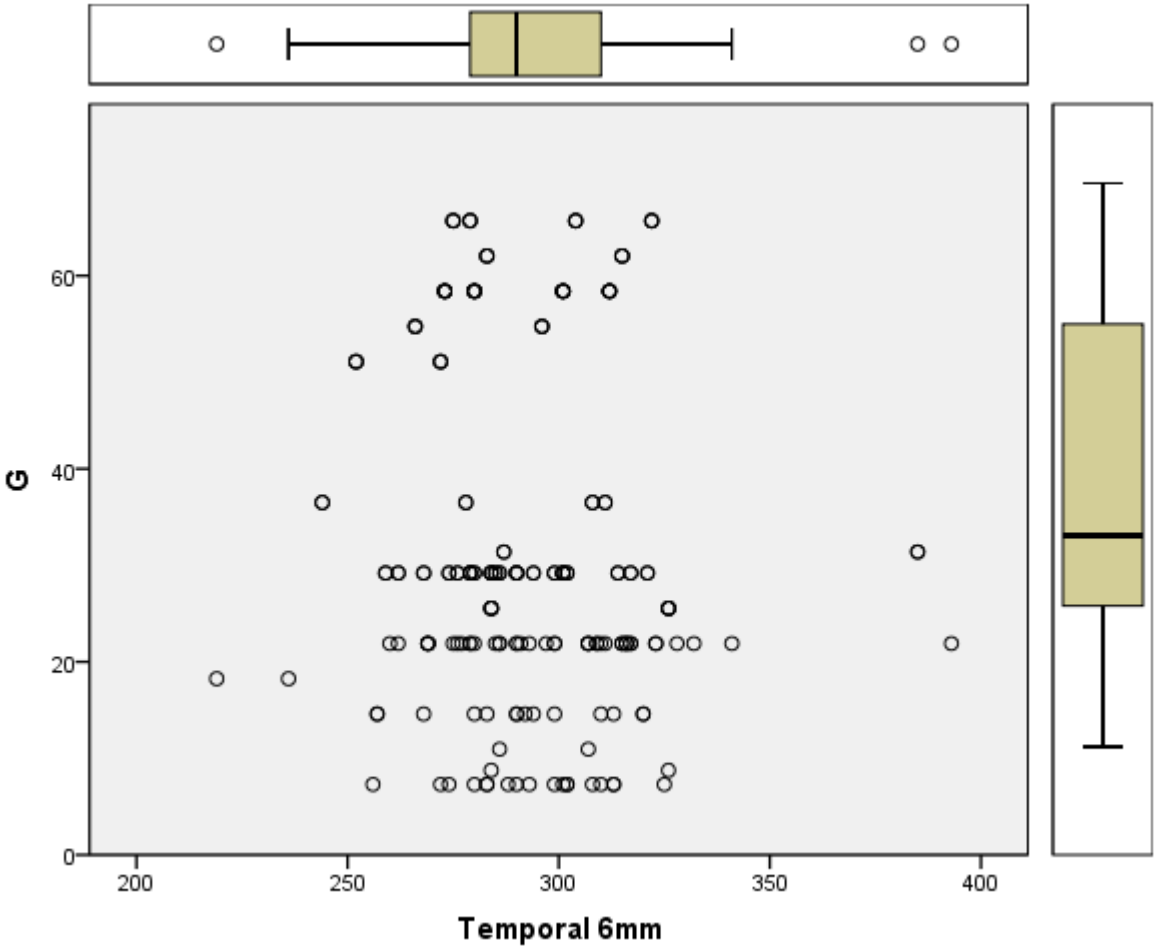
4- مقارنـة سماكة اللطخـة الصدغية ضمن دائـرة 3 ملم بـين مجموعـات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (15): توزع قيم سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الأولى 315.61 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 37.919 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثانية 324.19 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 41.153 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 321.89 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 13.813 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.872 –0.920 – 0.960 على التوالي.

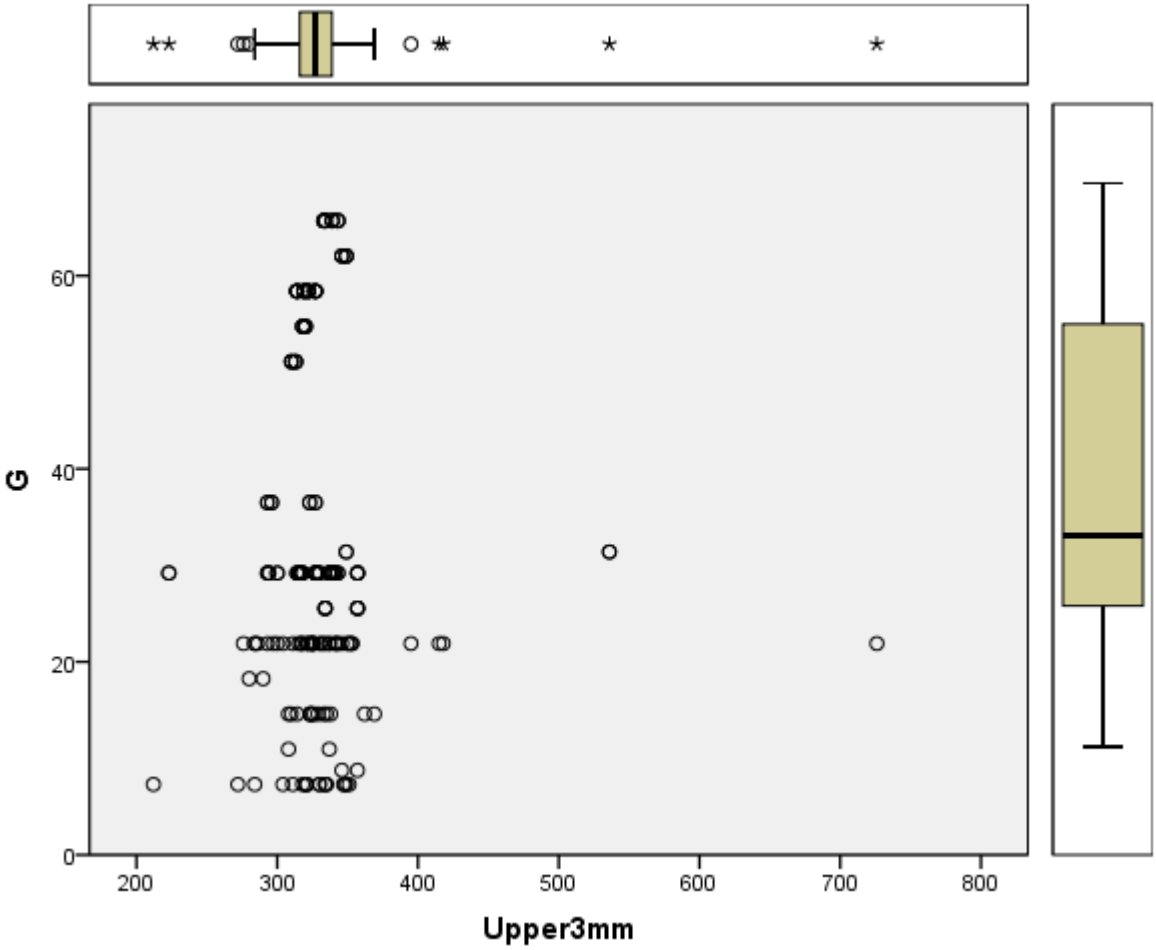
5- مقارنـة سماكة اللطخـة الصدغية ضمن دائـرة 6 ملم بـين مجموعـات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (16): توزع قيم سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الأولى 295.19 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 24.891 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثانية 293.06 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 25.595 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 288.67 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 19.668 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة الصدغية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.402 –0.210 – 0.492 على التوالي.

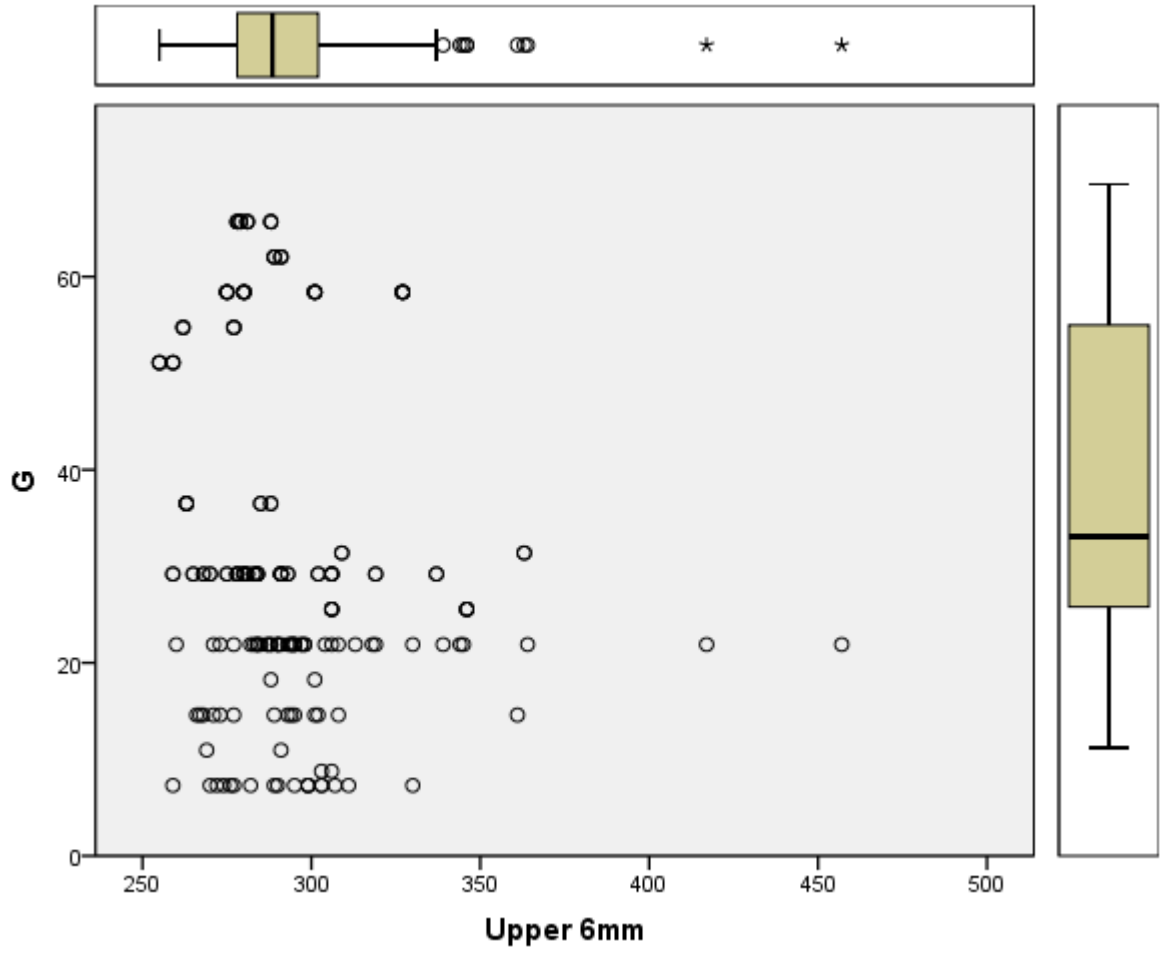
6- مقارنـة سـماكة اللطخـة العلويـة ضـمن دائـرة 3 ملـم بـين مجموعـات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (17): توزع قيم سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الأولى 328.79 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 59.708 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثانية 324.56 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 68.806 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 326.06 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 11.993 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.738 –0.614 – 0.511 على التوالي.

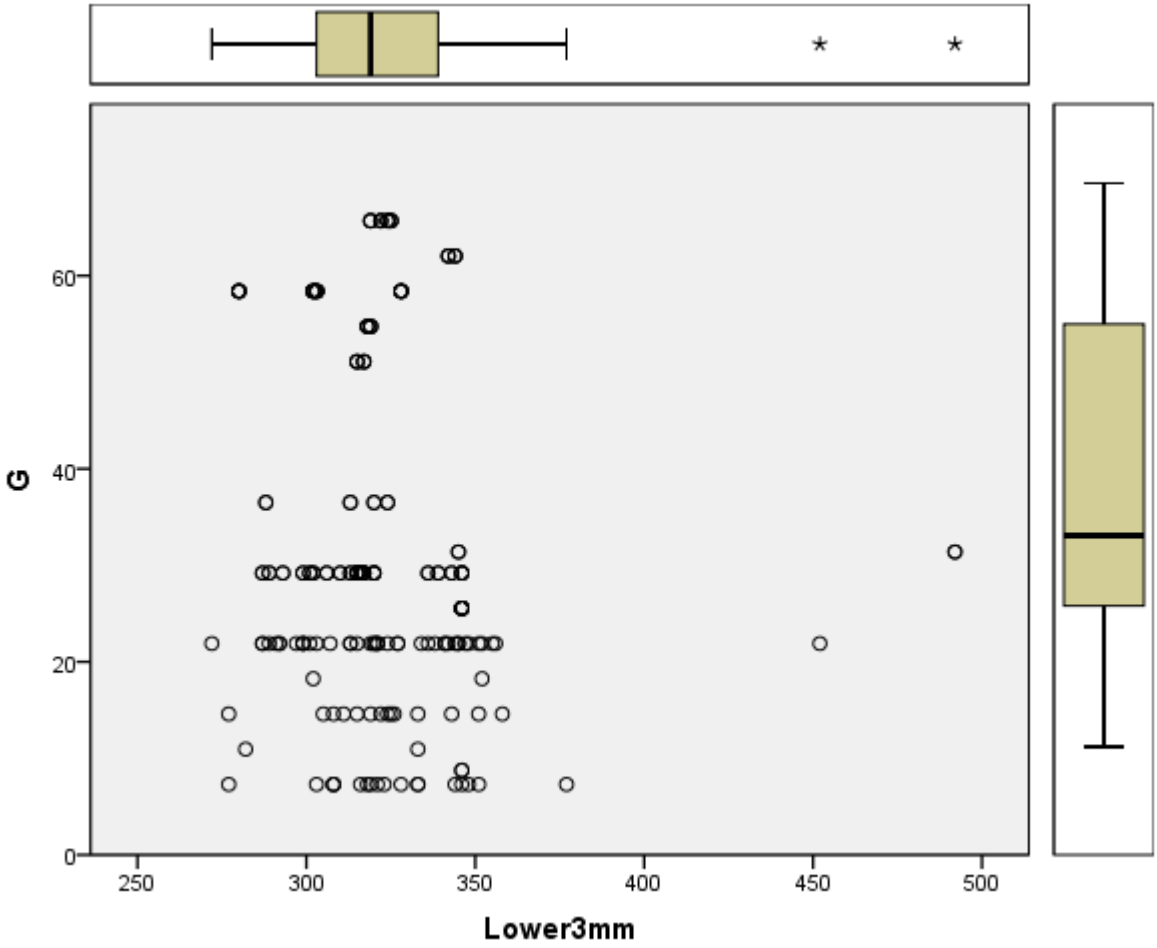
7- مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (18): توزع قيم سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الأولى 298.33 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 30.514 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثانية 293.63 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 25.805 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 284.72 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 19.733 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة العلوية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.315 –0.065 – 0.169 على التوالي.

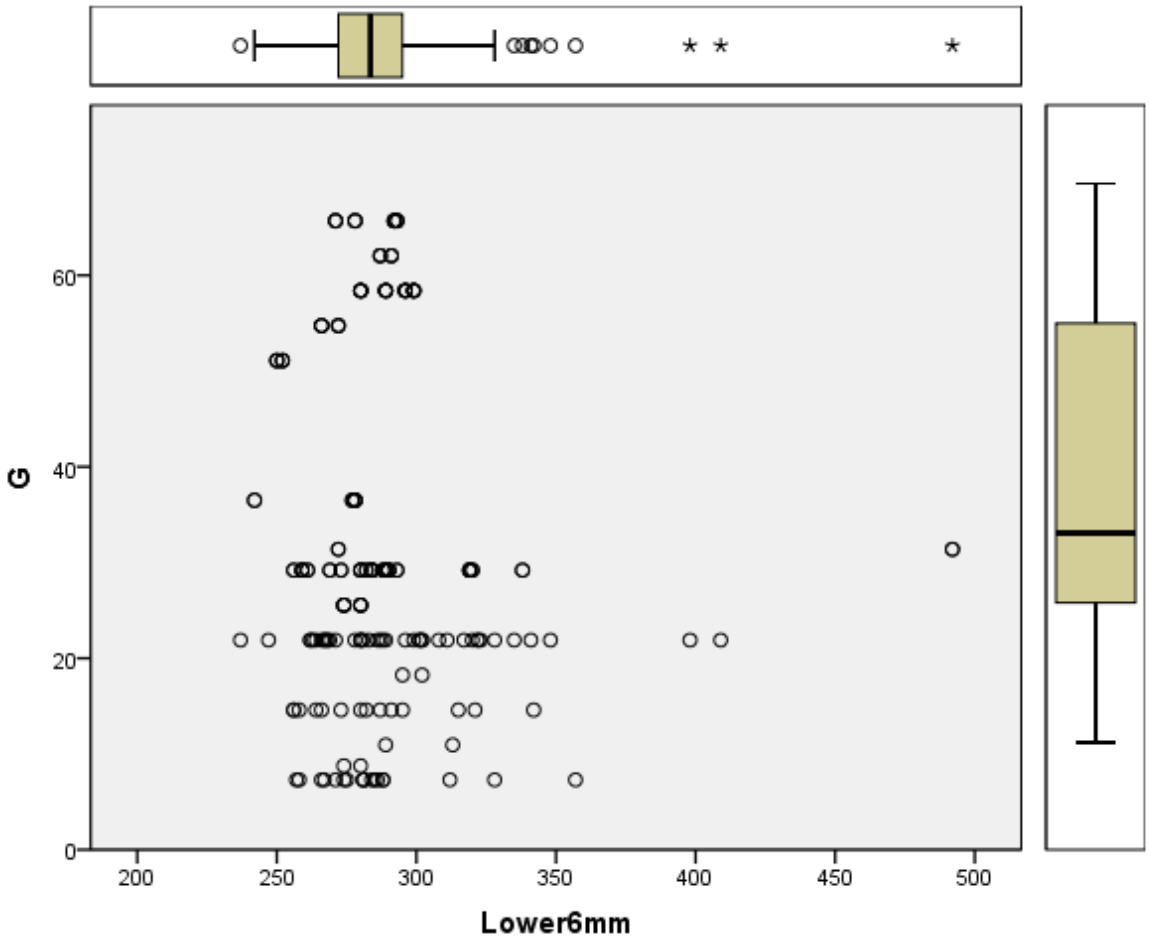
8-مقارنــة سـماكة اللطخــة السـفلية ضـمن دائـرة 3 ملـم بـين مجموعـات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (19): توزع قيم سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الأولى 324.03 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 26.613 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثانية 325.34 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 35.896 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 315.06 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 17.588 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 3 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.573 –0.166 – 0.530 على التوالي.

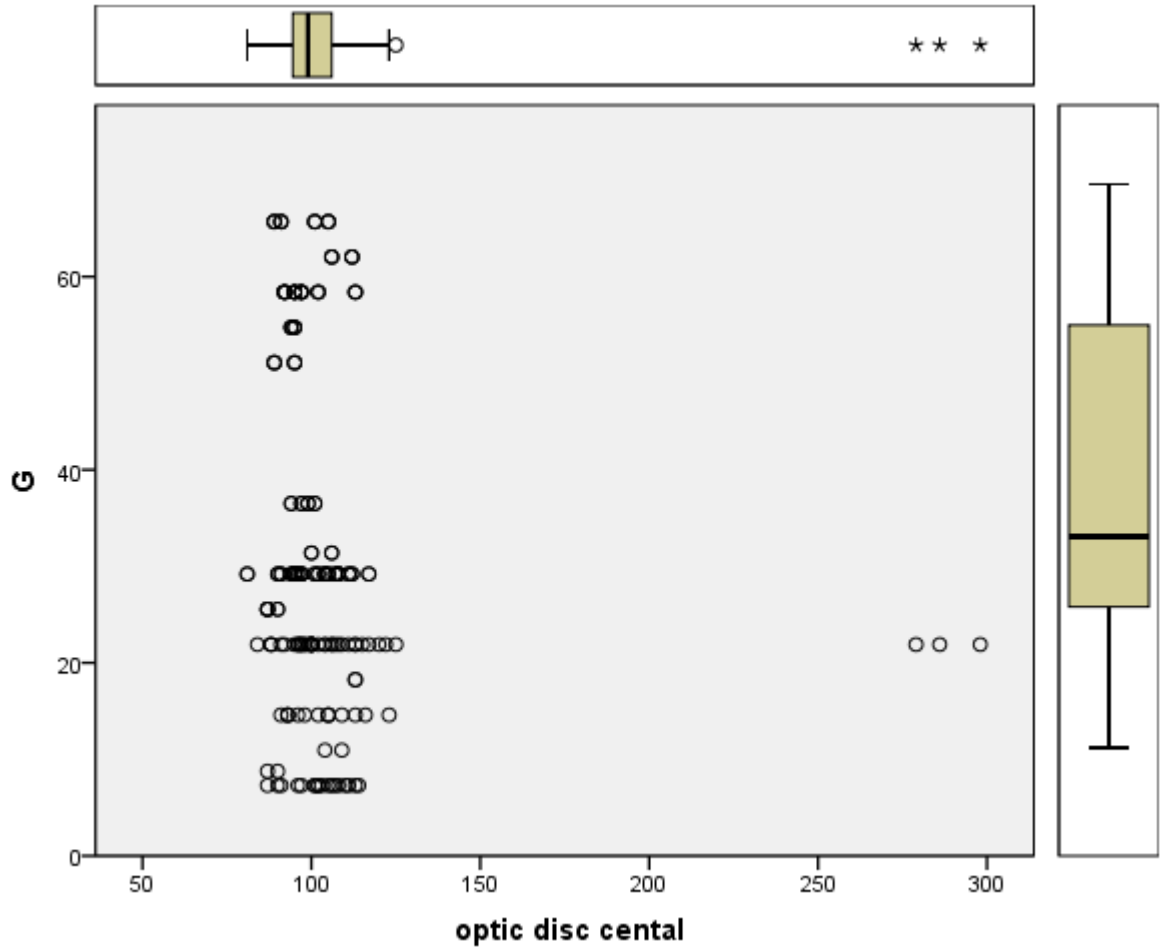
9- مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (20): توزع قيم سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الأولى 291.30 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 30.640 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثانية 289.16 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 41.929 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم في مجموعة الحالات الثالثة 282.22 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 14.988 ميكرون ولدى مقارنة سماكة اللطخة السفلية ضمن دائرة 6 ملم بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.402 –0.591 – 0.585 على التوالي.

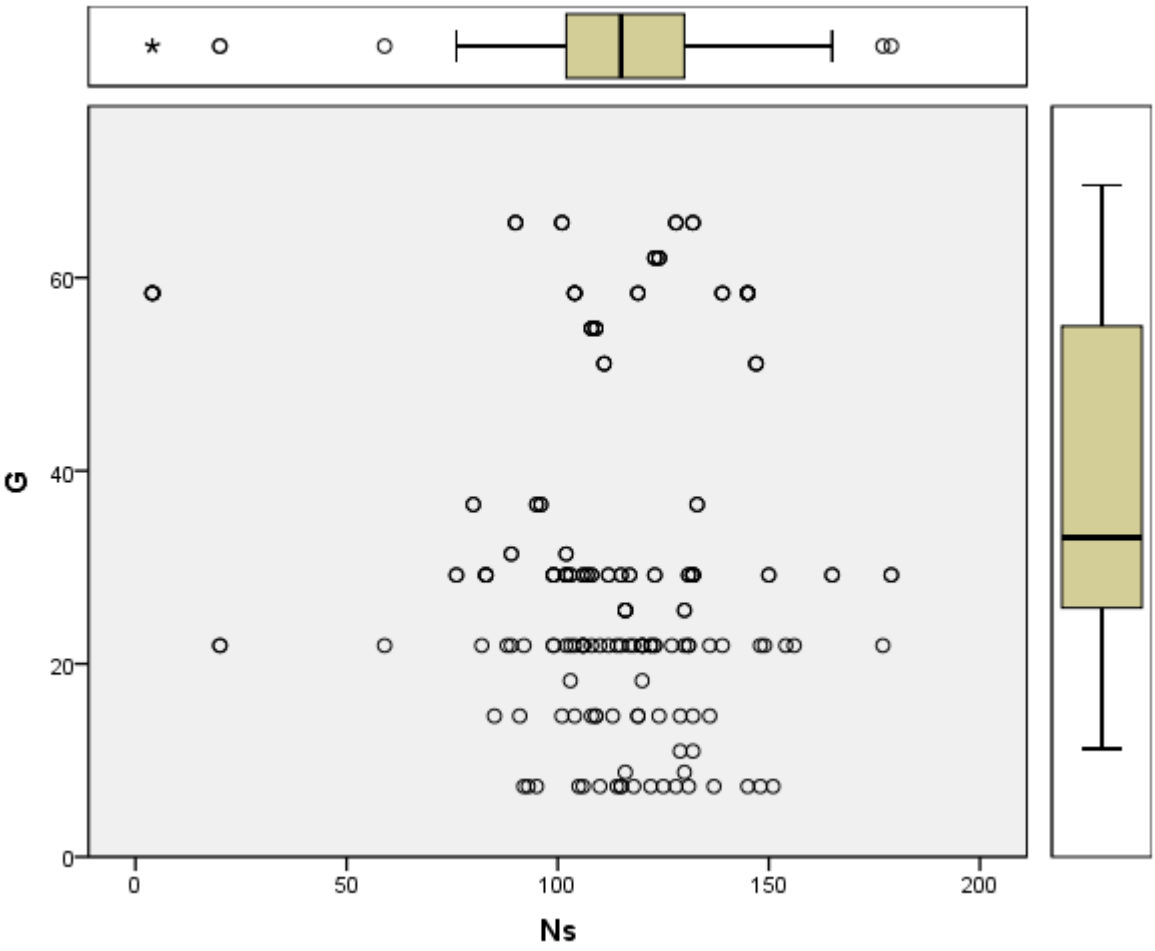
10- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في مركز العصب البصري بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (21): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في مركز العصب البصري في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلـغ المتوسـط الحسـابي لقيمـة سـماكة طبقـة الألياـف العصـبية فـي مركـز العصـب البصـري فـي مجموعة الحالات الأولى 109.34 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 36.598 ميكرون, بينما بلـغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في مركز العصب البصري في مجموعة الحالات الثانية 98.97ميكرون بانحراف معياري يبلغ 8.018 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في مركز العصب البصري في مجموعة الحالات الثالثة 97.78 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 7.256 ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في مركز العصب البصري بين مجمـوعتي الحـالات الأولـى والثانيـة ومجمـوعتي الحـالات الأولـى والثالثـة ومجمـوعتي الحـالات الثانيـة والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P-Value تبلغ 0.063-0.064 - 0.499 على التوالي.

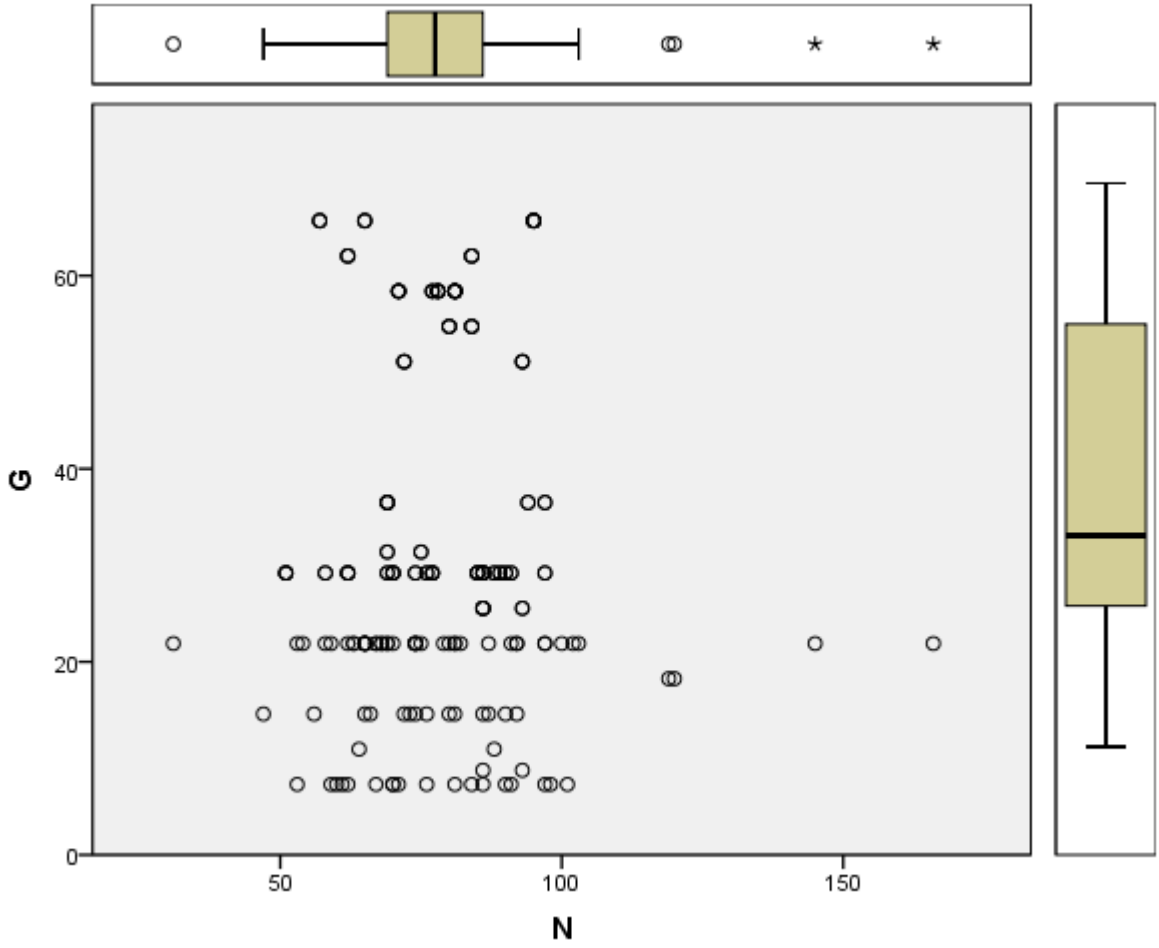
11- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (22): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية في مجموعة الحالات الأولى 114.78 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 24.364 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية في مجموعة الحالات الثانية 113.94ميكرون بانحراف معياري يبلغ 23.724 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية في مجموعة الحالات الثالثة 107.61 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 41.190 ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية العلوية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.971 0.305 -- 0.500 على التوالي.

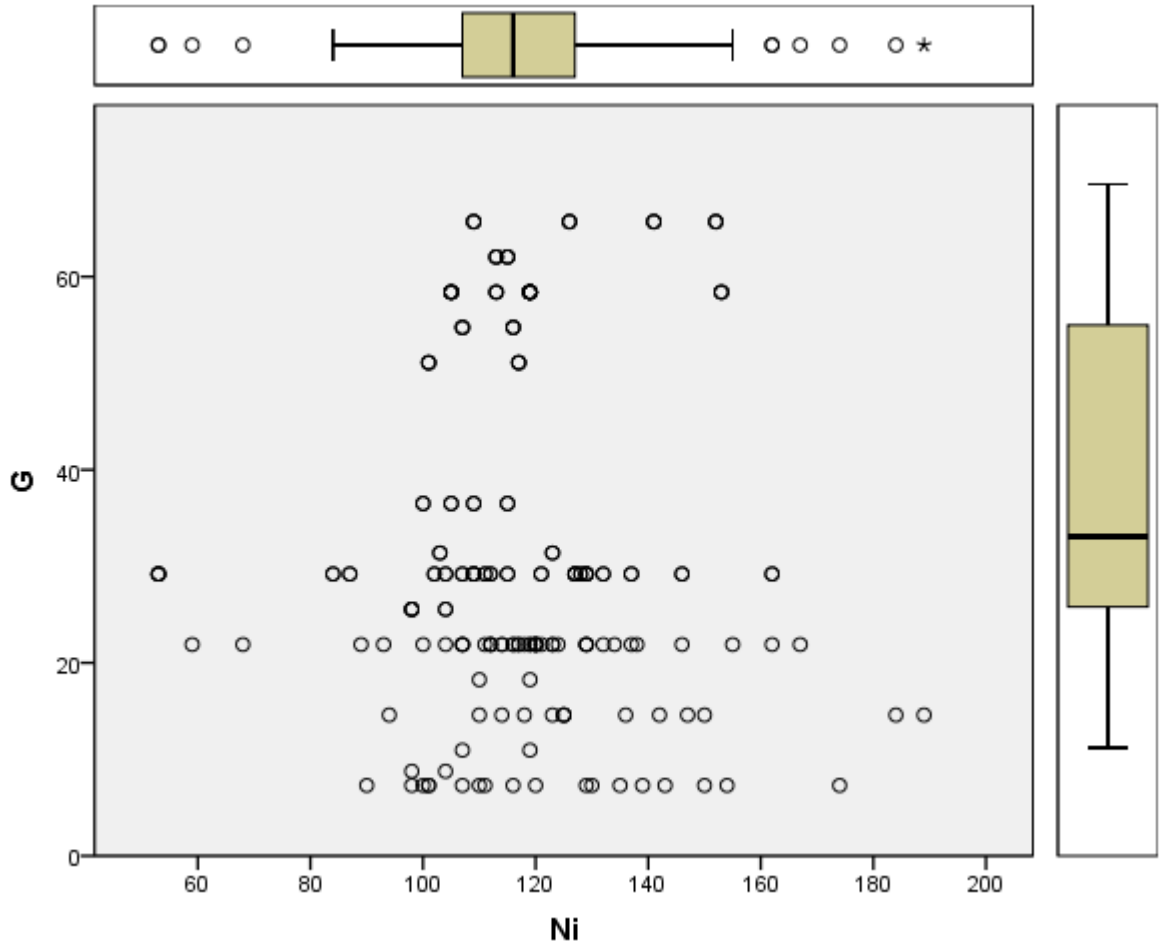
12- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (23): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلـغ المتوسـط الحسـابي لقيمـة سـماكة طبقـة الألـيـاف العصـبية فـي المنطقـة الأنفيـة فـي مجموعـة الحالات الأولى 78.11 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 20.185 ميكرون, بينما بلـغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية في مجموعة الحالات الثانية 77.72 ميكرون بانحراف معياري يبلـغ 12.809 ميكرون. وكذلك بلـغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية في مجموعة الحالات الثالثة 78.06 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 10.591ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.515 –0.554 – 0.893 على التوالي.

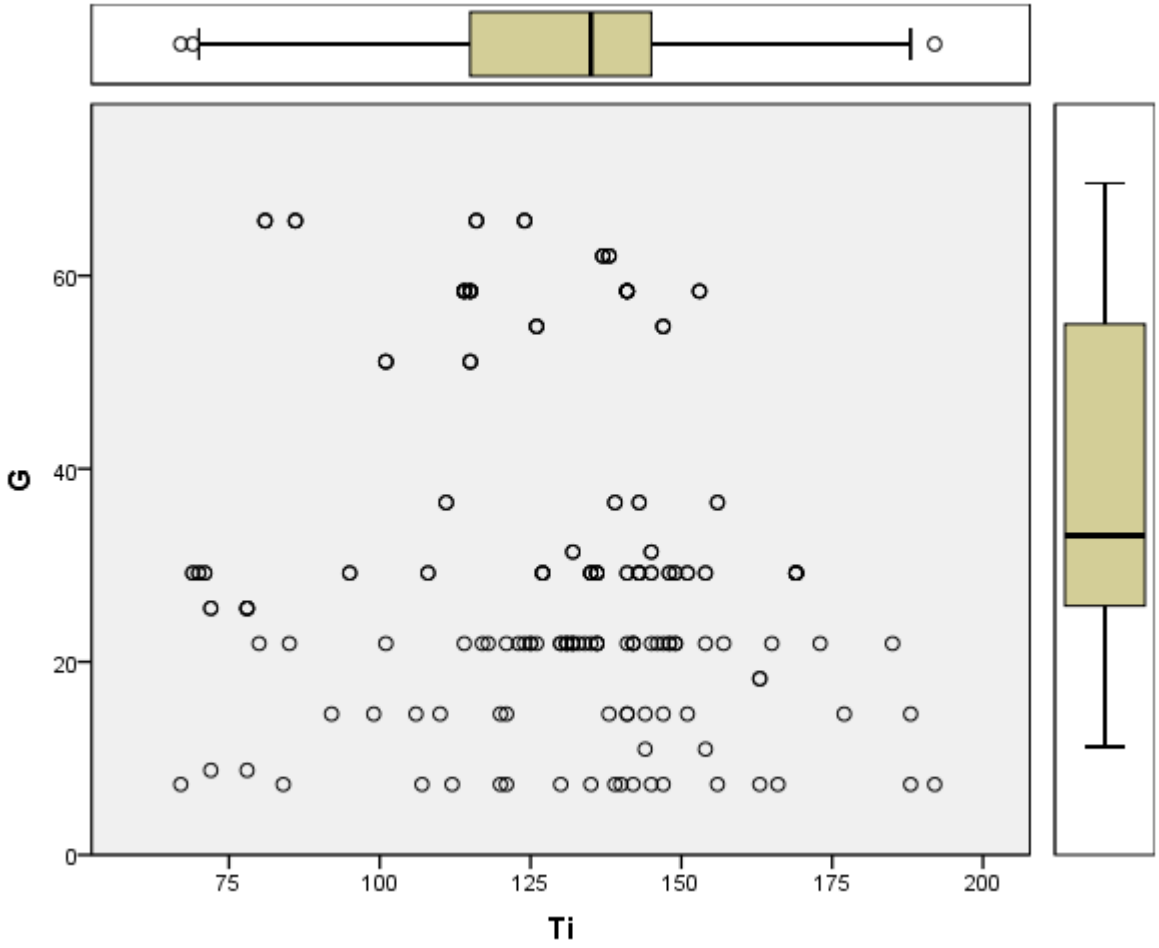
13- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (24): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية في مجموعة الحالات الأولى 121.59 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 22.179 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية في مجموعة الحالات الثانية 111.06ميكرون بانحراف معياري يبلغ 22.349 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية في مجموعة الحالات الثالثة 119.39 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 15.022 ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الأنفية السفلية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.509 –0.065 – 0.184 على التوالي.

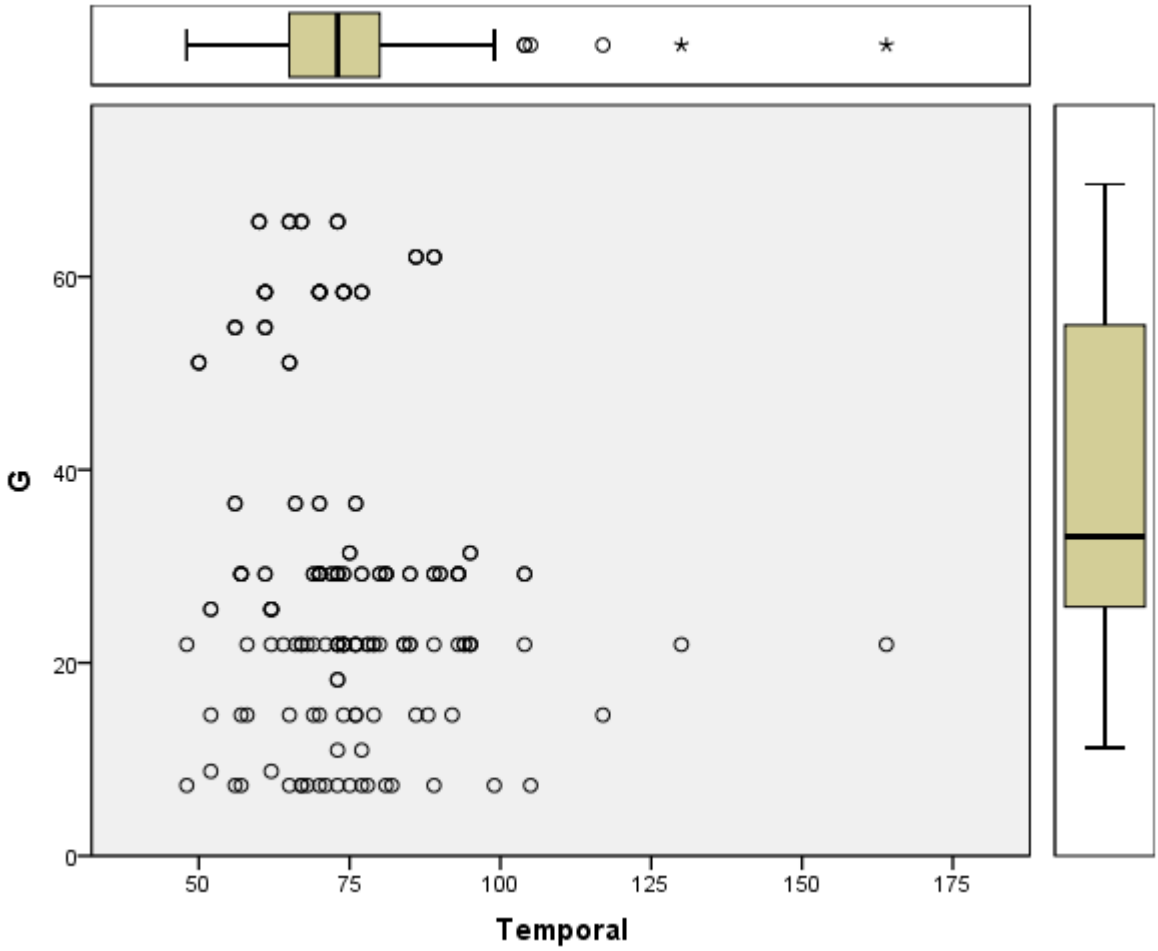
14- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (25): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية في مجموعة الحالات الأولى 134.43 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 25.781 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية في مجموعة الحالات الثانية 127.59 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 30.996 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية في مجموعة الحالات الثالثة 122.50 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 20.138 ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية السفلية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.703 -0. 069- 0.258 على التوالي.

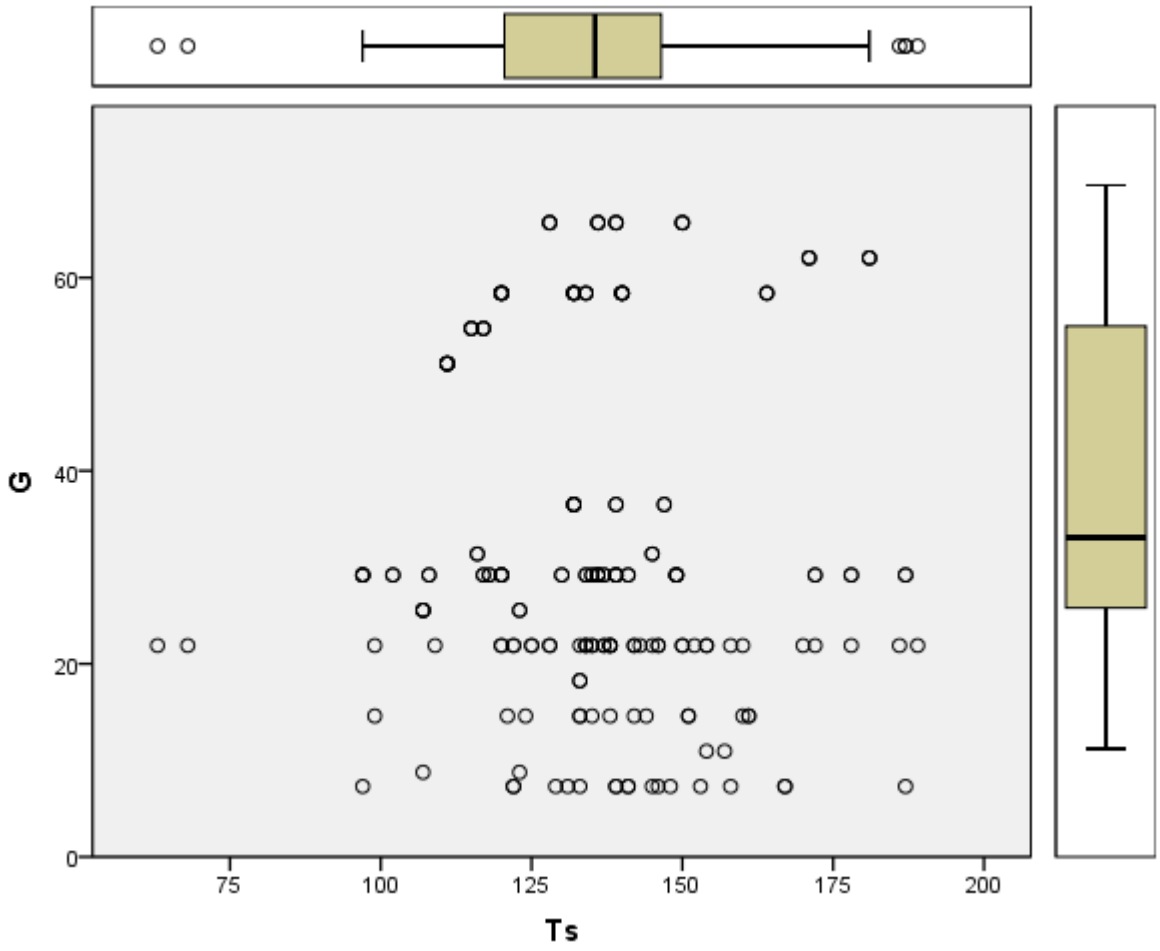
15- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (26): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية في مجموعة الحالات الأولى 77.35 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 17.340 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية في مجموعة الحالات الثانية 74.03 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 12.566 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية في مجموعة الحالات الثالثة 68.28 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 9.857ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann-Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P-Value تبلغ 0.426 - 0.061 - 0.090 على التوالي.

16- مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:



الشكل (27): توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية في مجموعات الحالات الثلاث المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين.

بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية في مجموعة الحالات الأولى 139.03 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 22.085 ميكرون, بينما بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية في مجموعة الحالات الثانية 132.38 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 21.596 ميكرون. وكذلك بلغ المتوسط الحسابي لقيمة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية في مجموعة الحالات الثالثة 135.61 ميكرون بانحراف معياري يبلغ 20.194 ميكرون ولدى مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية في المنطقة الصدغية العلوية بين مجموعتي الحالات الأولى والثانية ومجموعتي الحالات الأولى والثالثة ومجموعتي الحالات الثانية والثالثة, وذلك بتطبيق اختبار مان ويتني Mann–Whitney Test, لم نجد فرقاً مهماً احصائياً بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث على حدة إذ كانت قيم P–Value تبلغ 0.060 0.655 -0.197 على التوالي.

رابعاً–الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين والمتغيرات المدروسة:

تبين الجداول التالية الترابط الموجود بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين لدى المرضى والمتغيرات المدروسة المتعلقة باللطخة والعصب البصري.

الجدول(5):الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات سماكة اللطخة المركزية والأنفية والصدغية

		CMT	N (3mm)	N (6mm)	T (3mm)	T (6mm)
الجرعة التراكمية (غ)	معامل سبيرمان للترابط	0.017	0.028	0.163	0.022	−0.075
	الأهمية الإحصائية للترابط	0.848	0.754	0.064	0.806	0.398

الجدول(6):الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات سماكة اللطخة في العلوية والسفلية

		U (3mm)	U (6mm)	L (3mm)	L (6mm)
الجرعة التراكمية (غ)	معامل سبيرمان للترابط	0.005	−0.124	−0.137	−0.007
	الأهمية الإحصائية للترابط	0.951	0.159	0.120	0.939

الجدول(7):الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات العصب البصري المركزية والأنفية

		Optic Disc Central	Ns	N	Ni
الجرعة التراكمية (غ)	معامل سبيرمان للترابط	-0.189	-0.097	0.027	-0.120
	الأهمية الإحصائية للترابط	0.062	0.274	0.764	0.176

الجدول(8):الترابط بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين ومتغيرات العصب البصري الصدغية

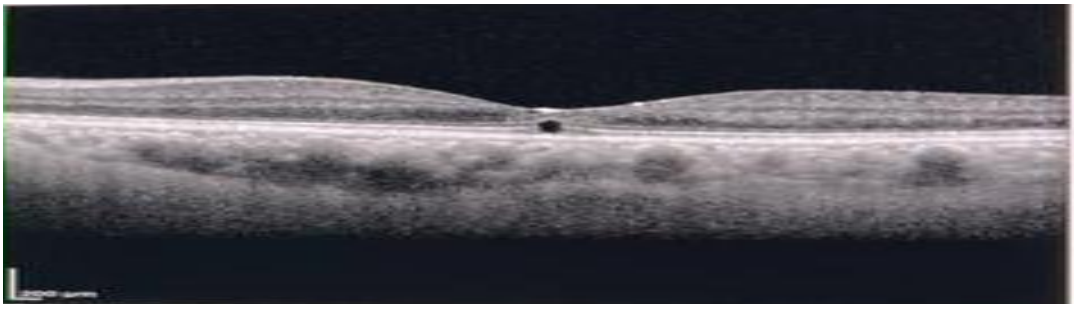
		Ti	T	Ts
الجرعة التراكمية (غ)	معامل سبيرمان للترابط	-0.118	-0.086	-0.157
	الأهمية الإحصائية للترابط	0.181	0.334	0.075

من خلال الجداول السابقة نجد أنه لا يوجد ترابط مهماً إحصائياً بين الجرعة التراكمية للتاموكسيفين وكل متغير من متغيرات سماكة اللطخة في القطاعات المركزية والعلوية والسفلية والأنفية والصدغية ضمن دائرتي 3 ملم و 6 ملم على حدة وكذلك كل متغير من متغيرات سماكة طبقة الألياف العصبية في القطاعات المركزية والصدغية العلوية والصدغية والصدغية السفلية والأنفية العلوية والأنفية والأنفية السفلية من العصب البصري.

خامساً–الموجودات الشبكية الموثقة بفحص قعر العين والتصوير المقطعي البصري في مجموعة الحالات:

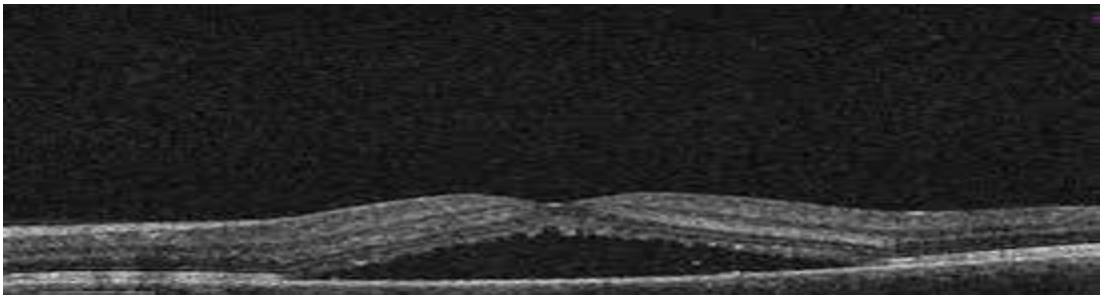
لم يشر فحص قعر العين والتصوير المقطعي البصري إلى وجود أي موجودات مرضية أو تبدلات شكلية في طبقات الشبكية وفق التصوير المقطعي البصري في جميع عيون المرضى المعالجين بالتاموكسيفين بإستثناء الحالات التالية:

- ✓ تبين وجود تجويف كيسي كاذب في منطقة اللطخة **Pseudocystic Foveal Cavitation** بنسبة 1.52%من العيون في كلتا العينين لأحد المرضى الداخلين في الدراسة الذين لديهم جرعة تراكمية من تاموكسيفين تبلغ 36.5 غ ومدة علاج استمرت خمس سنوات.



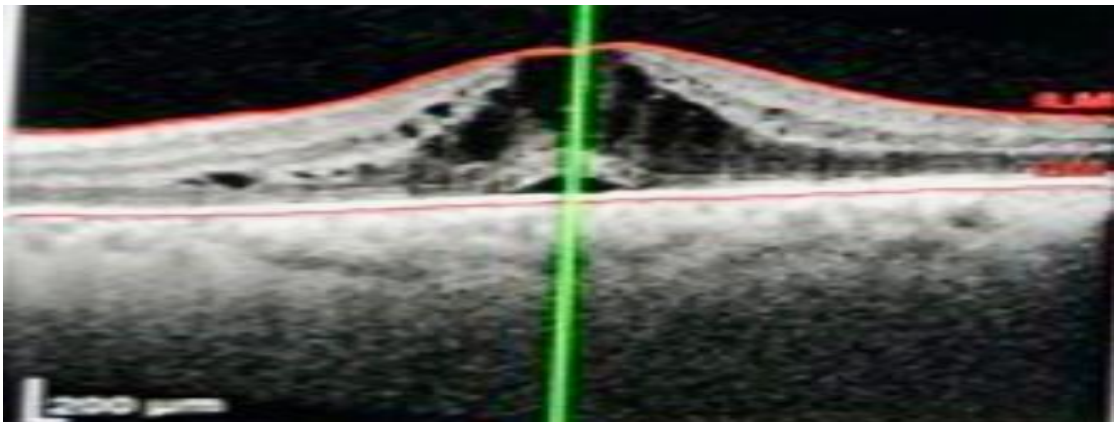
الشكل (28): تجويف كيسي كاذب في منطقة اللطخة لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.

- ✓ تبين وجود **اعتلال الشبكية المصلي المركزي CSR** بنسبة 0.76% من العيون وذلك في العين اليسرى لأحد المرضى الداخلين في الدراسة الذين لديهم جرعة تراكمية من تاموكسيفين تبلغ 21.9 غ ومدة علاج استمرت ثلاث سنوات.



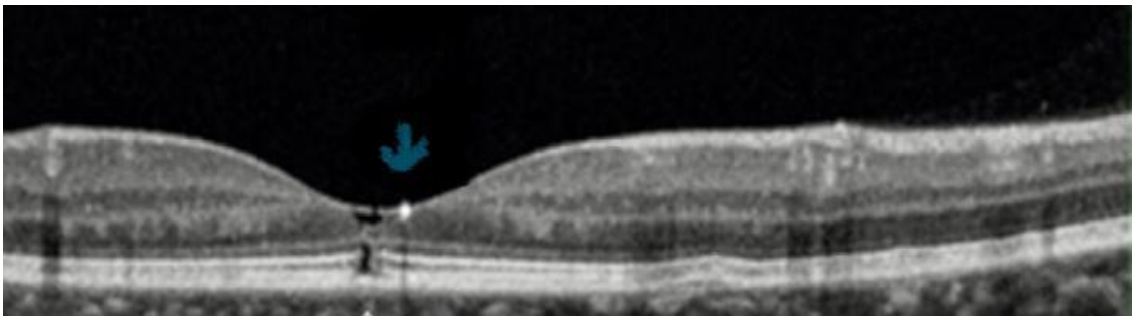
الشكل (29): اعتلال الشبكية المصلي المركزي لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.

- ✓ تبين وجود **وذمة لطخة كيسية CME** بنسبة 0.76% من العيون وذلك في العين اليسرى لأحد المرضى الداخلين في الدراسة الذين لديهم جرعة تراكمية من تاموكسيفين تبلغ 31.39 غ ومدة علاج استمرت اربع سنوات ونصف.



الشكل (30): وذمة لطخة كيسية وانفصال بالظهارة المصطبغة لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.

- ✓ تبين وجود **ترسبات لبلورات بيضاء مصفرّة مرتفعة العكوسية بدون وذمة بقعية** في الطبقة النووية الخارجية للشبكية بمنطقة اللطخة بنسبة 0.76% من العيون وذلك في العين اليمنى لأحد المرضى الداخلين في الدراسة الذين لديهم جرعة تراكمية من تاموكسيفين تبلغ 58.4 غ ومدة علاج استمرت ثمان سنوات.



الشكل (31): ترسبات لبلورات بيضاء مصفرّة مرتفعة العكوسية لدى إحدى المريضات المشاركات في البحث.

البحث الثّاني

مناقشة نتائج البحث

بسبب التطور العملي والتقني الذي طرأ أخيراً في مجال طب العيون أصبحت دراسة تأثير العلاجات التي تستخدم لمعالجة الأمراض الجهازية المختلفة على شبكية العين أولوية قصوى, وذلك لتجنب التأثيرات غير المرغوبة لتلك العلاجات, ولما يحمله ذلك من أهمية كبيرة نظرياً وعملياً تنعكس في نواحي متنوعة من مجالات طب العيون السريري.

يدخل التاموكسيفين في بروتوكولات علاج سرطان الثدي, ويعد من الأدوية التي تُعرف باسم المعدِّلات الانتقائية لمستقبلات الإستروجين، وهي تقلل من تأثيرات الإستروجين على معظم أجزاء الجسم، بما فيها الثدي وفي داخل الرحم [4] [5].

وانطلاقاً من ظهور بعض المشاكل البصرية لدى المعالجين به, وبسبب الحاجة لاستخدامه لفترة طويلة لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي (إذ أشارت آخر التوصيات في بروتوكولات علاج سرطان الثدي بالتاموكسيفين أن استخدامه يجب أن يمتد من 5 الى 10 سنوات), تناول الباحثون لسنوات طويلة الأثر السمي للتاموكسيفين على العين [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10].

ورغم العديد من الدراسات العالمية التي أجريت حول السمية العينية للتاموكسفين إلا أنها لم تتوصل إلى نتائج حاسمة في هذا المجال, فقد وجدت بعضها أن إستخدام التاموكسفين بجرعات تراكمية عالية يترافق مع حدوث تأثيرات خطيرة ومهددة للرؤية تتمثل بالتهاب عصب بصري واعتلال شبكي مرافق يتظاهر بترسبات ثنائية الجانب لبلورات بيضاء مصفرّة مع أو بدون الوذمة البقعية في منطقة اللطخة, بينما وجدت دراسات أخرى أن هذه التأثيرات تحدث حتى بجرعات تراكمية قليلة فيما لم تدعم بعض الدراسات هذا النتائج [6] [7] [8] [9] [10].

وانطلاقا من تضارب نتائج الدراسات العالمية التي تناولت هذا الموضوع ومن توصيات بعضها بإجراء أبحاث مستقبلية باستخدام تصوير SD OCT للحصول على تقدير أكثر دقة لحدوث اعتلال الشبكية التاموكسيفين[7], وعدم وجود دراسات محلية, فإننا ننفذ بحثنا هذا الذي يهدف إلى دراسة السمية الشبكية للتاموكسفين عند مريضات سرطان الثدي باستخدام التصوير المقطعي البصري SD OCT.

أولاً–مناقشة مقارنة المتغيرات المدروسة بين مجموعتي الحالات والشواهد:

وجدنا فارقاً مهماً إحصائياً في سماكة اللطخة العلوية والسفلية و الأنفية ضمن دوائر 3 و6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

لم نجد فارقاً مهماً إحصائياً في سماكة اللطخة المركزية والصدغية ضمن دوائر 3 و6 ملم بين مجموعتي الحالات والشواهد.

نستنتج مما سبق وبمقارنة المتوسط الحسابي والإنحراف المعياري للمتغيرات المدروسة بين مجموعتي الشواهد و الحالات أن استخدام التاموكسيفين يؤدي إلى زيادة مهمة إحصائيا في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية ضمن دائرة 3 ملم دون غيرها وإلى نقص مهم إحصائيا في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية ضمن دائرة 6 ملم و القطاع الأنفي ضمن دائرتي 3 و6 ملم, ووفق علمنا لم تشر أي دراسة سابقة إلى هذه النتيجة, وبسبب عدم ترافق النقص والزيادة في هذه القطاعات مع تبدلات في مظهر طبقات الشبكية أو تدن في القدرة البصرية وكون دراستنا مقطعية مستعرضة، لايمكننا الجزم بأن تكون هذه التبدلات مرتبطة باستخدام التاموكسيفين ويحتاج إثبات ذلك إلى متابعة هذه الحالات على المدى الطويل لرصد حدوث أي ترق في تبدلات السماكة مع الاستمرار باستخدام الدواء مقارنة مع مجموعة الشاهد وربما ظهور تبدلات أخرى على مستوى طبقات الشبكية مرافقة لها لنعتبر هذه التبدلات البداية التي تسبق ظهور تبدلات شبكية أخرى يمكن أن تؤدي لتدني القدرة البصرية فيما بعد, وبناءاً على ما سبق فإننا نوصي بإجراء المزيد من الدراسات لتأكيد ذلك في عينات أكبر من المرضى و لتفسير انحصار وجود هذا الفارق الإحصائي المهم في القطاعات العلوية والسفلية والأنفية للطخة.

ثانياً–مناقشة مقارنة المتغيرات المدروسة بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين:

لم نجد فارقاً مهماً إحصائياً في أي من متغيرات اللطخة أو العصب البصري المدروسة بين مجموعات الحالات المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسيفين.

نستنتج مما سبق أن التاموكسيفين وبغض النظر عن جرعته التراكمية يؤدي إلى زيادة مهمة إحصائيا في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية ضمن دائرة 3 ملم دون غيرها وإلى نقص مهم إحصائيا في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية ضمن دائرة 6 ملم و القطاع الأنفي ضمن دائرتي 3 و 6 ملم, وبذلك يمكننا القول أن الإختلافات المهمة الموجودة في بعض قطاعات اللطخة بين مجموعتي الحالات والشواهد يمكن أن تحدث عند استخدام التاموكسيفين بالجرعات التراكمية المنخفضة (أقل من 25 غ) والمتوسطة (25–50غ) والعالية (أكثر من 50 غ).

ثالثـأ– مناقشــة الموجـودات الشـبكية الموثقــة بفحـص قعـر العـين والتصـوير المقطعي البصري في مجموعة الحالات:

وجدنا اضطرابات مختلفة في منطقة اللطخة لدى خمسة عيون تعود لمرضى لديهم جرعات تراكمية متفاوتة من التاموكسيفين وذلك من أصل 130 عين في مجموعة الحالات.

تمثلت هذه الإضطرابات بما يلي:

- ☒ اعتلال شبكية مصلي مركزي (Central Serous Retinopathy).
- ☒ تجويف كيسي كاذب في اللطخة (Pseudocystic Foveal Cavitation).
- ☒ وذمة لطخة كيسيّة (cystoid Macular Edema) .
- ☒ ترسبات لبلورات بيضاء مصفرّة مرتفعة العكوسية بدون وذمة بقعية في الطبقة النووية الخارجية للشبكية بمنطقة اللطخة (Crystals deposits).

وجميع المظاهر السابقة التي وجدناها تم وصفها في سياق دراسات سابقة تناولت السمية العينة التي تحدث في سياق التاموكسيفين[7] [45] [47] [48] [49] [50] [51] [52].

البحث الثّالث

المقارنة بالدّراسات العالميّة

تعد دراستنا هي الأولى محلياً وعالمياً (على حد علمنا) التي تستخدم التصوير المقطعي البصري لدراسة سماكات الشبكية في منطقة اللطخة, ولدراسة سماكات طبقة الألياف العصبية في منطقة العصب البصري, وذلك لدى المريضات المعالجات بالتاموكسفين بعد تقسيمهن إلى مجموعات تبعاً للجرعة التراكمية للدواء.

نذكر فيما يلي أهم الدراسات التي وجدناها بعد مراجعتنا للأدب الطبي والتي تناولت السمية العينية للتاموكسيفين

أولاً–دراسة (Baha'N Noureddin et al., 1999) [6]:

- ✓ نُشرت عام 1999 بمجلة Eye تحت عنوان Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: A prospective study
- ✓ خلص Baha'N Noureddin وزملاؤه إلى أن المظاهر الشكلية للسمية العينية بالتاموكسفين المتمثلة بالترسبات البلورية في منطقة اللطخة تلاحظ بتواتر أعلى عند المرضى الذين لديهم جرعة تراكمية أعلى وهذا يتفق مع ماورد في سياق دراستنا من وجود مظاهر شكلية غير طبيعية ومنها الترسبات البلورية في منطقة اللطخة في قعر العين في مجموعات الحالات الثلاث.

ثانياً–دراسة (Rishi R Doshi et al., 2014) [7]:

- ✓ نُشرت عام 2014 بمجلة American Journal of Ophthalmology تحت عنوان Pseudo–cystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy
- ✓ خلص Rishi R Doshi وزملائه إلى أن اعتلال البقعة الصفراء بالتاموكسيفين يتميز بوجود تجويف في البقعة المركزية مع أو بدون الوذمة البقعية الكيسية النموذجية. ألية هذا المرض تنطوي على سمية الدواء لخلايا موللر في الشبكية. ويمكن أن يحدث مع جرعات يومية وتراكمية منخفضة من الدواء، وفي غياب شكاوى بصرية ذاتية أو اعتلال الشبكية البلوري.
- ✓ أوصى Rishi R Doshi وزملاؤه بإجراء بحث مستقبلي مع تصوير SD OCT للحصول على تقدير أكثر دقة لحدوث اعتلال الشبكية التاموكسيفين, وهذا ما اعتمدت عليه دراستنا للحصول على تقيم أكثر دقة لإعتلال الشبكية بالتاموكسيفين من خلال قياس سماكات اللطخة وطبقة الألياف العصبية المحيطة بالعصب البصري.

ثالثاً– دراسة (HYUN–AH KIM et al., 2020) [8]:

- ✓ نُشرت عام 2021 بمجلة Ophthalmology تحت عنوان Prevalence and Risk Factors of Tamoxifen Retinopathy
- ✓ خلص HYUN–AH KIM وزملاؤه إلى أن اعتلال الشبكية بالتاموكسفين تمت ملاحظته بصورة أكثر تواتراً عند استخدام OCT كأداة تشخيصيه منه عند إجراء الفحص التقليدي لقعر العين بعدسة الفولك, وهو ما اثبته دراستنا عملياً من خلال الفارق المهماً الإحصائي الذي وجدناه في متغيرات اللطخة في بعض القطاعات رغم الفحص الطبيعي لقعر العين لدى الغالبية العظمى من المرضى.

رابعاً- دراسة (Nago et al., 2022) [11]:

- ✓ نُشرت عام 2022 بمجلة Cureus تحت عنوان Evaluation of Optic Nerve Head Parameters and Electro-Physiology Among Breast Cancer Patients on Tamoxifen
- ✓ هدف Nago وزملاؤه إلى تقييم ما إذا كان يمكن الكشف عن سمية عقار تاموكسيفين المبكرة عن طريق مقارنة قياسات رأس العصب البصري والوظيفة البصرية قبل وبعد العلاج باستخدام Heidelberg Retinal Tomograph III و Pattern VEP.
- ✓ خلص Nago وزملاؤه إلى أنه لا يوجد سمية للتاموكسفين على العصب البصري بعد ثلاثة أشهر من بدء المعالجة ومثلت هذه الدراسة أوضح دليل على أن العلاج قصير الأمد الذي لا يتجاوز الثلاثة أشهر بجرعة منخفضة لا يملك سمية على العصب البصري رغم أن دراسات أخرى أوضحت أن سمية الشبكية يمكن أن تبدأ مظاهرها بالظهور منذ الأسبوع الثالث للعلاج بالجرعة المنخفضة.
- ✓ وجدت دراستنا عدم وجود فرق مهماً إحصائياً بين مجموعات الحالات الثلاثة المقسمة حسب الجرعة التراكمية للتاموكسفين من حيث سماكة طبقة الألياف العصبية في مختلف قطاعات العصب البصري, وبمقارنة نتائج Nago وزملاؤه مع نتائجنا نجد أن نتائج دراستنا تتفق مع ما وجده Nago وزملاؤه رغم أن عينة دراستنا شملت بعض المرضى الذين لديهم جرعة تراكمية عالية من التاموكسفين تفوق 50غ.

الفصل الخامس

الخلاصة, والتّوصيات, ومحدّدات الدّراسة

أولاً-الخلاصة:

وجدت دراستنا أن الاختلاف بين الأشخاص المعالجين بالتاموكسيفين وغير المعالجين به لا يقتصر على التبدلات الشكلية في قعر العين التي وصفتها الدراسات السابقة من حدوث ترسب بلورات في منطقة اللطخة أو وجود تجويف في البقعة المركزية مع أو بدون الوذمة البقعية الكيسية النموذجية, وإنما يتعدى ذلك إلى وجود اختلافات غير مرتبطة بالجرعة التراكمية للدواء سواء بالزيادة أو النقصان في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية والأنفية دون غيرها لوحظت اعتباراً من 12 شهراً بعد بدء العلاج بالتاموكسيفين بجرعة يومية مقدارها 20 ملغ (يعادل جرعة تراكمية مقدارها 7.3غ من التاموكسيفين).

ثانياً-التوصيات:

بناء على نتائج دراستنا, فإنّنا ننصح بالآتي:

- إجراء التصوير المقطعي البصري لدى جميع المرضى قبل بدء العلاج بالتاموكسفين, لرصد أي تبدلات شكلية أو تغيرات لاحقة بسماكة اللطخة في سير العلاج والمتابعة الحثيثة لتطورها واتخاذ الإجراءات المناسبة للحفاظ على القدرة البصرية.
- إجراء مزيد من الدراسات لمتابعة تطور اعتلال الشبكية بالتاموكسيفين عند المرضى لسنوات طويلة لربط ما وجدناه من تبدلات غير مرتبطة بالجرعة التراكمية للدواء سواء بالزيادة أو النقصان في قيم سماكة اللطخة في القطاعات العلوية والسفلية والأنفية مع الجوانب السريرية ولمعرفة إن كانت هذه التبدلات تمهد لتطور أذية شبكية تؤثر بصرياً على المرضى.

ثالثاً–محددات الدراسة:

- اقتصار حجم العينة على 130 عيناً من مرضيات سرطان الثدي المعالجات بالتاموكسفين بسبب تزامن زمن إجراء هذا البحث مع زمن انتشار وباء كوفيد–19 المستجدّ, وبناءً عليه ننصح بإجراء دراسات مستقبليّة تشمل عيّنات أكبر من المرضى.
- اقتصار دراستنا على الموجودات العينية للمرضى المعالجين بالتاموكسفين في مدة زمنية معينة دون متابعة تطور السمية العينية المرتبطة بالجرعة لديهم.

المراجع

1. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):488-505.
2. Pediconi F, Marzocca F, Cavallo Marincola B, Napoli A. MRI-guided treatment in the breast. J Magn Reson Imaging. 2018 Dec;48(6):1479-1488.
3. Vande Perre P, Toledano D, Corsini C, Escriba E, Laporte M, Bertet H, Yauy K, Toledano A, Galibert V, Baudry K, Clotet L, Million E, Picot MC, Geneviève D, Pujol P. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. Mol Genet Genomic Med. 2018 Nov;6(6):957-965.
4. Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, Li YC, Wang ZL, Li HY, Wu KN, Kong LQ. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:1789-1797.
5. Hodis HN, Sarrel PM. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? Climacteric. 2018 Dec;21(6):521-528.
6. Noureddin BN, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. Eye (Lond). 1999 Dec;13 (Pt 6):729-33. doi: 10.1038/eye.1999.217.

7. Doshi RR, Fortun JA, Kim BT, Dubovy SR, Rosenfeld PJ. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. Am J Ophthalmol. 2014 Jun;157(6):1291-1298.e3.
8. Kim HA, Lee S, Eah KS, Yoon YH. Prevalence and Risk Factors of Tamoxifen Retinopathy. Ophthalmology. 2020 Apr;127(4):555-557.
9. Drenser K, Sarraf D, Jain A, Small KW. Crystalline retinopathies. Surv Ophthalmol. 2006;51(6):535–549.
10. Kuchenbecker J, Pump-Schmidt C, Olbricht S, Weise W, Behrens-Baumann W. Electrophysiological studies in breast carcinoma patients with tamoxifen retinopathy. Ophthalmologe. 2001;98(1):81–85.
11. Ngoo QZ, Wan Hitam WH, Tan CL, Krishna Bhavaraju VM. Evaluation of Optic Nerve Head Parameters and Electro-Physiology Among Breast Cancer Patients on Tamoxifen. Cureus. 2022 Jan 9;14(1):e21042.
12. Narod SA. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. Hum Genet. 2018 Oct;137(10):769-778.
13. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet] National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): 2022. Oct 7, Breast Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version.

14. Cain EH, Saha A, Harowicz MR, Marks JR, Marcom PK, Mazurowski MA. Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: a study using an independent validation set. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan;173(2):455-463.

15. Clark BZ, Onisko A, Assylbekova B, Li X, Bhargava R, Dabbs DJ. Breast cancer global tumor biomarkers: a quality assurance study of intratumoral heterogeneity. Mod Pathol. 2019 Mar;32(3):354-366.

16. Rocque GB, Williams CP, Kenzik KM, Jackson BE, Azuero A, Halilova KI, Ingram SA, Pisu M, Forero A, Bhatia S. Concordance with NCCN treatment guidelines: Relations with health care utilization, cost, and mortality in breast cancer patients with secondary metastasis. Cancer. 2018 Nov 01;124(21):4231-4240.

17. Vande Perre P, Toledano D, Corsini C, Escriba E, Laporte M, Bertet H, Yauy K, Toledano A, Galibert V, Baudry K, Clotet L, Million E, Picot MC, Geneviève D, Pujol P. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. Mol Genet Genomic Med. 2018 Nov;6(6):957-965.

18. Seroussi B, Lamy JB, Muro N, Larburu N, Sekar BD, Guézennec G, Bouaud J. Implementing Guideline-Based, Experience-Based, and Case-Based Approaches to Enrich Decision Support for the Management of Breast Cancer Patients in the DESIREE Project. Stud Health Technol Inform. 2018;255:190-194.

19. Wang X, Xu L, Yin Z, Wang D, Wang Q, Xu K, Zhao J, Zhao L, Yuan Z, Wang P. Locoregional recurrence-associated factors and risk-adapted postmastectomy radiotherapy for breast cancer staged in cT1-2N0-1 after neoadjuvant chemotherapy. Cancer Manag Res. 2018;10:4105-4112.

20. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. Climacteric. 2018 Dec;21(6):529-535.

21. Goldstein, E. Bruce (2007). Sensation & Perception (7th ed.). Canada: Thompson Wadsworth.

22. White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air pollution and Breast Cancer: A Review. Curr Epidemiol Rep. 2018 Jun;5(2):92-100.

23. Parada H, Sun X, Tse CK, Olshan AF, Troester MA. Lifestyle Patterns and Survival Following Breast Cancer in the Carolina Breast Cancer Study. Epidemiology. 2019 Jan;30(1):83-92.

24. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, Elias AD, Baskin-Bey ES, Cardoso F. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan;173(1):37-48.

25. Liedtke C, Kolberg HC, Kerschke L, Görlich D, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Helms G, Lebeau A, Stäbler A, Schmatloch S, Hausschild M, Schwentner L, von Minckwitz G, Loibl S, Untch M, Kühn T. Systematic analysis of parameters predicting pathological axillary status (ypN0 vs. ypN+) in patients with breast cancer converting from cN+ to ycN0 through primary systemic therapy (PST). Clin Exp Metastasis. 2018 Dec;35(8):777-783.

26. Radovic N, Ivanac G, Divjak E, Biondic I, Bulum A, Brkljacic B. Evaluation of Breast Cancer Morphology Using Diffusion-Weighted and Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Intermethod and Interobserver Agreement. J Magn Reson Imaging. 2019 May;49(5):1381-1390.

27. Tang L, Matsushita H, Jingu K. Controversial issues in radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer in older patients: a systematic review. J Radiat Res. 2018 Nov 01;59(6):789-793.

28. Dieci MV, Vernaci G, Guarneri V. Escalation and de-escalation in HER2 positive early breast cancer. Curr Opin Oncol. 2019 Jan;31(1):35-42.

29. Gautam S, Sylwestrzak G, Barron J, Chen X, Eleff M, Debono D, Nguyen A, Fisch M. Results From a Health Insurer's Clinical Pathway Program in Breast Cancer. J Oncol Pract. 2018 Oct 15;:JOP1800157.

30. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W, Gynecologic Oncology Group study Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004 Jan;92(1):10-4.

31. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. J Clin Oncol. 2005 Feb 01;23(4):808-15.

32. Yang CH, Cheng AL, Yeh KH, Yu CJ, Lin JF, Yang PC. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma. Cancer. 1999 Aug 01;86(3):415-20.

33. Ricciardi I, Ianniruberto A. Tamoxifen-induced regression of benign breast lesions. Obstet Gynecol. 1979 Jul;54(1):80-4.

34. Kristensen B, Ejlertsen B, Dalgaard P, Larsen L, Holmegaard SN, Transbøl I, Mouridsen HT. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. J Clin Oncol. 1994 May;12(5):992-7.

35. Taçyildiz N, Yavuz G, Unal E, Gündüz K, Günalp I, Ekinci C. Encouraging result of tamoxifen in a retinoblastoma patient with central nervous system metastasis. Pediatr Hematol Oncol. 2003 Sep;20(6):473-6.

36. Lee WL, Cheng MH, Chao HT, Wang PH. The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene. Taiwan J Obstet Gynecol. 2008 Mar;47(1):24-31.

37. Buttiron Webber T, Marra D, Puntoni M, Giuliano S, Briata IM, Cevasco I, Clavarezza M, D'Amico M, Defferrari C, Gozza A, Provinciali N, Lazzeroni M, Bonanni B, DeCensi A. Patient- versus physician-reported outcomes in a low-dose tamoxifen trial in noninvasive breast cancer. Breast J. 2021 Nov;27(11):817-823.

38. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. Pharmacol Ther. 2013 Sep;139(3):392-404.

39. Paganini-Hill A, Clark LJ. Eye problems in breast cancer patients treated with tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2000 Mar;60(2):167-72.

40. Jordan VC: Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer . Br J Pharmacol. 2006, 147 Suppl1:S269-76.

41. Roy Eerlings, Nana Barbakadze, Tien Nguyen, Nanuli Nadaraia, Elien Smeets, Lisa Moris, Florian Handle, Sarah El Kharraz, Wout Devlies, Arnout Voet, Wim Dehaen, Frank Claessens, Christine

Helsen, Small-molecule profiling for steroid receptor activity using a universal steroid receptor reporter assay, The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 10.1016/j.jsbmb.2021.106043, 217, (106043), (2022)

42. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, Rodrigues MM. Tamoxifen retinopathy. A clinicopathologic report. Ophthalmology. 1981 Jan;88(1):89-93.

43. Pugesgaard T, Von Eyben FE. Bilateral optic neuritis evolved during tamoxifen treatment. Cancer. 1986 Jul 15;58(2):383-6.

44. Pavlidis N, Petris C, Briassoulis E, et al. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity: a prospective study of 63 patients. Cancer 1994;69:2961-4

45. Sadowski B, Kriegbaum C, Apfelstedt-Sylla E. Tamoxifen side effects, age-related macular degeneration (AMD) or cancer associated retinopathy (CAR)? Eur J Ophthalmol. 2001 Jul-Sep;11(3):309-12.

46. Onder Hİ, Kilic AC, Kose SA, Karatas A, Kaya E, Kaya M, Tunc M. Branch retinal vein occlusion associated with tamoxifen use. Semin Ophthalmol. 2013 Mar;28(2):88-90.

47. Nair AG, Das D, Goyal A, Gandhi RA. The eyes have it! Tamoxifen maculopathy revisited: a case report. J Ocul Pharmacol Ther. 2012;28(6):640-642.

48. Zinchuk O, Watanabe M, Hayashi N, Fukushima A, Ueno H. A case of tamoxifen keratopathy. Arch Ophthalmol. 2006;124(7):1046-1048.

49. Zafeiropoulos P, Nanos P, Tsigkoulis E, Stefaniotou M. Bilateral macular edema in a patient treated with tamoxifen: a case report and review of the literature. Case Rep Ophthalmol. 2014 Dec 10;5(3):451-4. doi: 10.1159/000370144.

50. Koulisis N, Moysidis SN, Olmos de Koo LC, Russell CA, Kashani AH. The tipping point: Tamoxifen toxicity, central serous chorioretinopathy, and the role of estrogen and its receptors. Am J Ophthalmol Case Rep. 2016 May 18;3:8-13.

51. Torrell Belzach N, Vela Segarra JI, Crespí Vilimelis J, Alhayek M. Bilateral Macular Hole Related to Tamoxifen Low-Dose Toxicity. Case Rep Ophthalmol. 2020 Oct 13;11(3):528-533.

الملاحق

الملحق(1)

الموافقـــة المســـتنيرة علـــى المشـــاركة بالبحـــث

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الّذي عنوانه

السمية العينيّة للتاموكسيفين عند مريضات سرطان الثدي

أنا الطبيب حسين محمود الحوز طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحتها في كلية الطب البشري – جامعة دمشق ، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة الاعتلال الشبكي المرافق للعلاج الهرموني لسرطان الثدي باستخدام التاموكسيفين.

ويتضمّن هذا البحث إجراء ما يأتي:

- اطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم
- الاستجواب السريري للأشخاص الذين يدخلون في الدراسة إذ تم سؤالهم عن سوابقهم الجراحية والمرضية والدوائية كما تم سؤالهم عن العمر و كذلك عن وقت تشخيص سرطان الثدي وتفصيل البروتوكولات العلاجية التي خضعت لها أو تخضع لها حاليا.
- أخذ القدرة البصرية المصححة والغير مصححة.
- قياس أسواء الانكسار بجهاز قياس أسواء الانكسار الأتوماتيكي.
- الفحص على المصباح الشقي لتحري الأوساط الكاسرة
- فحص قعر العين بعدسة فولك 78 وتسجيل النتائج.

- أخيراً تم اجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي عبر تقنية تعزيز العمق SD–OCT لقياس سماكة الشبكية في دائرة 6– 3– 1ملم من مركز اللطخة بشكل آلي ومراجعة خريطة الثخانات لملاحظة التغيرات المحتملة الطارئة عليها.

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

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

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث .
- الفوائد تكمن في معرفة هل هناك سمية عينية لدواء التاموكسيفين على طبقات الشبكية وخاصة منطقة اللطخة المركزية من حيث تطور وذمة لطخة كيسية أو ترسب بلورات عالية الصدى.

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التّوقيع .....

التّاريخ: / /

ملاحظة:

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

دمشق في / /

د. حسين محمود الحوز 0949513151

الملحق(2)

استمارة المريض الخاصّة بالبحث

استمارة المريض الخاصّة بالبحث

بيانات المريض					
رقم الحالة	الاسم	الجنس	العمر	المدة الزمنية لتناول التاموكسفين	الجرعة التراكمية للتاموكسيفين
العنوان			رقم الهاتف		

القصة العينية		
السوابق المرضية	السوابق الدوائية	السوابق الجراحية

القصة الجهازية		
السوابق المرضية	السوابق الدوائية	السوابق الجراحية

الفحص السريري				
الأجفان	القرنية	الغرفة الأمامية	البلورة	قعر العين
أسواء الانكسار				
Corrected IOP	BUT	المتغيرات المستمدة من التصوير المقطعي البصري		
		متغيرات سماكة اللطخة	متغيرات سماكة طبقة الألياف العصبية	المتغيرات الشكلية

الملخّص باللّغة الانكليزيّة

Abstract

Background: The latest recommendations in breast cancer treatment protocols with tamoxifen indicate that its use should extend from five to ten years. It depends mainly on the cumulative dose of the drug in the body, and despite its multiplicity, the various studies conducted on this subject did not reach conclusive results.

Objectives: The research aimed to study retinopathy associated with hormonal treatment of breast cancer using tamoxifen.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted at Al-Mouwasat university hospital, on a sample of 130 eyes according to (G-Power) with a statistical power of 95%. The participants were briefed on the research and an informed consent was taken from each of them, then the patients who qualified to enter the study filled a questionnaire and were clinically examined. Furthermore, they were asked about their medical history, the time of breast cancer diagnosis, and details regarding the treatment protocols they underwent or currently undergoing. Afterwards, the refractive errors were measured with an automatic refractive device, followed by eye examination using the slit lamp to investigate the refractory media, then the corrected and uncorrected visual acuity were registered. Finally, after ensuring that the inclusion criteria were met, by excluding those who fulfill one or more of the exclusion criteria, the optical coherence tomography was performed using SD-OCT technique to measure and review the retinal thickness map in circles of one, three, and six mm to capture possible changes to it.Values of qualified participants were compared to values of control group (116 eyes).

Results: We found that the use of tamoxifen irrespective of cumulative dose leads to increases in the macula thickness values in the upper and lower sectors within the three mm circle, and to significant decreases in the macula thickness values in the upper and lower sectors within the six mm circle. In addition to a decrease in the nasal sector thickness within the circles of three and six mm.

Conclusion: We conclude ،that the difference between patients treated with tamoxifen and participants who did not receive the tamoxifen treatment is not limited to the occurrence of crystals deposition in the macular area or the presence of a cavity in the central macula (with or without typical cystic macular edema) and CSR as previous studies indicated, but encompasses differences in the macula thickness. These differences are unrelated to the cumulative dose of the drug and include increases or decreases in the thickness values of the upper, lower and nasal segments only.

Keywords: Breast cancer, Tamoxifen, Macula, Optic nerve.

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

Ocular Toxicity of Tamoxifen in Patients with Breast Cancer–Clinical Study

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

By

Husain Mahmoud Alhouz

Supervisor

Arwa al–Azma Md.Ph.D **Maher Sifo Md.Ph.D**

Faculty of Medicine- Damascus University

2023