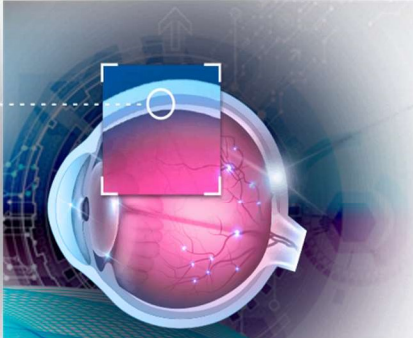


الجمهورية العربية السورية
جامعـــــة دمشـــــق
كليـــــة الطب البشـــــري
قسم أمراض طب العين وجراحتها

دراسة فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي

Study of the Efficacy and Safety of Triamcinolone Acetonide Injection into the Suprachoroidal Space (SCS) for the Treatment of Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion (RVO)

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا "الماجستير" في أمراض العين وجراحتها

إشراف الأستاذة الدكتورة

أروى العظمة

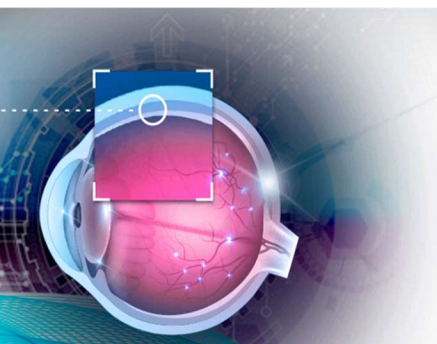
برئاسة الأستاذ الدكتور

جرجس داود

إعداد طالبة الدراسات العليا

بشرى مهنا علي

2021 م



الجمهورية العربية السورية
جامعـــــة دمشـــــق
كليـــــة الطب البشـــري
قسم أمراض طب العين وجراحتها

SUPRACHOROIDAL INJECTIN
RETINAL VEIN OCCLUSION

Study of the Efficacy and Safety of Triamcinolone Acetonide Injection into the Suprachoroidal Space (SCS) for the Treatment of Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion (RVO)

A dissertation Submitted for Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree (M.Sc) in Ophthalmology

By

Boushra Ali, M.D.

Supervised by:

Arwa Azmeh, M.D., Ph.D.

2021

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم أمراض طب العين وجراحتها

دراسة فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي

Study of the Efficacy and Safety of Triamcinolone Acetonide Injection into the Suprachoroidal Space (SCS) for the Treatment of Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion (RVO)

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا "الماجستير" في أمراض العين وجراحتها

إشراف الأستاذة الدكتورة

أروى العظمة

إعداد طالبة الدراسات العليا

بشرى مهنا علي

2021 م

الفهرس

Table Of Content

الملخص باللغة العربية			**VIII**
متن البحث			
الجزء التمهيدي	**الإطار العام للبحث:**		**1**
	1	المقدمة	1
	2	هدف البحث	3
	3	السؤال البحثي	3
	4	الفرضية البحثية	3
	5	أهمية البحث	4
	6	محددات البحث	4
الجزء الأول	**أدبيات البحث:**		
الفصل الأول	الانسداد الوريدي الشبكي:		
	1.1	التشريح الوعائي للشبكية	5
	1.2	الآلية الإمراضية	8
	1.3	الشيوع	13
	1.4	التصنيف	13
	1.5	عوامل الخطورة	14
	1.6	التوصيف السريري	15
	1.7	التقييم السريري	24
	1.8	الاستقصاءات	24
الفصل الثاني	وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي:		
	2.1	مقدمة عامة	26
	2.2	الآلية الإمراضية	26
	2.3	السبل الرئيسة المسؤولة عن تشكل وذمة اللطخة	30
	2.4	أسباب تدني حدة الإبصار في سياق وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي	36
	2.5	الشيوع والانتشار	38
	2.6	الاستقصاءات	38
	2.7	العلاج	39
الفصل الثالث	الحقن في الحيز فوق المشيمي		
	3.1	المشهد العلاجي الحالي	45
	3.2	الحاجة المنطقية للمعالجة عبر الحقن في الحيز فوق المشيمي	47
	3.3	الأبحاث ما قبل السريرية	48
	3.4	المادة الدوائية المستخدمة في الحقن في الحيز فوق المشيمي	53

3.5	التجارب السريرية لحقن الترياميسينولون أسيتونايد فوق المشيمي في سياق أمراض القطعة الخلفية	54

الجزء الثاني | منهج البحث

الفصل الأول	مجتمع البحث	
1.1	مكان الدراسة	56
1.2	المدة الزمنية	56
1.3	تصميم الدراسة	56
1.4	مجموعة الدراسة	56
1.5	حجم العينة	56
1.6	معايير الدراسة	56
1.7	المنهج العلمي المعتمد	57
الفصل الثاني	اختبار الإطار النظري (الدراسة الإحصائية):	
2.1	الإحصاء الوصفي	
2.1.1	المتغيرات الديموغرافية القاعدية:	
1	توزع العينة حسب العمر	63
2	توزع العينة حسب الجنس	64
3	توزع العينة حسب وجود سوابق ارتفاع توتر شرياني	64
4	توزع العينة حسب وجود سوابق الداء السكري	64
5	توزع العينة حسب نمط الانسداد	65
6	توزع العينة حسب الزمن المنقضي على وجود وذمة اللطخة	65
7	توزع العينة حسب وجود سوابق علاجية للوذمة	66
8	توزع العينة حسب شدة تدني حدة الإبصار القاعدية	66
9	توزع العينة حسب الضغط ضمن المقلة القاعدي	67
2.1.2	متغيرات الـ OCT القاعدية:	
1	توزع العينة حسب شدة وذمة اللطخة القاعدية	67
2	توزع العينة حسب توزع السائل داخل الشبكي	68
3	توزع العينة حسب وجود السائل تحت الشبكي	69
4	توزع العينة حسب وجود وتوزع البؤر عالية العكوسية	69
5	توزع العينة حسب وجود اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية	70
6	توزع العينة حسب معدل اضطراب تكاملية الشبكية الخارجية	70
7	توزع العينة حسب وجود اضطراب الوصل الزجاجي اللطخي	71
2.1.3	دراسة المتغيرات القاعدية حسب نمط الانسداد	72
2.1.4	دراسة متغيرات الـ OCT القاعدية حسب نمط الانسداد	73
2.2	الإحصاء التحليلي	
2.2.1	دراسة التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة	74
2.2.2	دراسة التغير في الثخانة المركزية للطخة عبر نقاط المتابعة	76
2.2.3	دراسة ارتباط الثخانة المركزية للطخة مع حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة	78
2.2.4	دراسة التغير في الضغط ضمن المقلة عبر نقاط المتابعة	79
2.2.5	دراسة تغير معدل تكاملية الشبكية الخارجية عبر نقاط المتابعة	80
2.2.6	دراسة تأثير نوع الانسداد على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	82

	2.2.7	دراسة تأثير مدة الوذمة على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	84
	2.2.8	دراسة تأثير حدة الإبصار القاعدية على التغير في حدة الإبصار	87
	2.2.9	دراسة تأثير ثخانة اللطخة المركزية القاعدية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	89
	2.2.10	دراسة تأثير وجود اضطراب الوصل الزجاجي اللطخي على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	91
	2.2.11	دراسة تأثير وجود السائل تحت الشبكي على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	94
	2.2.12	دراسة تأثير وجود البؤر عالية العكوسية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	95
	2.2.13	دراسة تأثير وجود اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	97
	2.2.14	دراسة تأثير معدل تكاملية الشبكية الخارجية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة	100
	2.2.15	دراسة الارتباط بين مشعرات الشبكية الخارجية وحدة الإبصار عبر كل من نقاط المتابعة:	104
الفصل الثالث		المناقشة:	
	3.1	الفعالية (التغير في حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة)	105
	3.2	الأمان (التغير في الضغط ضمن المقلة)	108
	3.3	تأثير المتثابتات القاعدية على التغير في حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة	109
الفصل الرابع		الخلاصة والتوصيات	114
		المراجع	115
		الملاحق	
	1	الموافقة المستنيرة للبحث العلمي	118
	2	استمارة البحث العلمي	120
	3	الجداول الإحصائية	122
		الملخص باللغة الانكليزية	133

Abbreviations		الاختصارات
Retinal Vein Occlusion	RVO	انسداد الوريد الشبكي
Macular Edema	ME	وذمة اللطخة
Triamcinolone Acetonide	TA	التريامسينولون أسيتوناید
Suprachoroidal Space	SCS	الحيز فوق المشيمي
Central Retinal Vein Occlusion	CRVO	انسداد الوريد الشبكي المركزي
Branch Retinal Vein Occlusion	BRVO	انسداد فرع الوريد الشبكي
Hemi Retinal Vein Occlusion	HRVO	انسداد الوريد الشبكي النصفي
Vascular Endothelial Growth Factor	VEGF	عامل النمو البطاني الوعائي
Spectral Domain- Optical Coherence Tomography	SD-OCT	المجال الطيفي للتصوير المقطعي التوافقي البصري
Posterior Ciliary Arteries	PCA	الشرايين الهدبية الخلفية
Inner Nuclear Layer	INL	الطبقة النووية الباطنة
Ganglion Cell Layer	GCL	طبقة الخلايا العقدية
Central Retinal Vein	CRV	الوريد الشبكي المركزي
Insulin like Growth Factor	IGF	عامل النمو المشبه بالأنسولين
Perivenular Ischemic Retinal Whitening	PIRW	الابيضاض الشبكي حول الوريدي الإقفاري
Central Vein Occlusion Study	CVOS	دراسة الانسداد الوريدي المركزي
Foveal Avascular Zone	FAZ	منطقة الحفيرة المركزية غير الموعاة
External Limiting Membrane	ELM	الغشاء المحدد الخارجي
Disorganization of Retinal Inner Layers	DRIL	اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية
Placental Growth Factor	PGf\PIGF	عامل النمو المشيمي
Pigment Epithelial Growth Factor	PEGF	عامل النمو المشتق من الظهارة الصباغية
Intracellular Adhesion Molecule	ICAM	جزيء الالتصاق بين الخلوي
Retinal Pigment Epithelium	RPE	البطانة الشبكية الصباغية
Transforming Growth Factor ß	TGF-ß	عامل النمو المحول بيتا
Fibroblast Growth Factor ß	ß FGF	عامل نمو الأرومة الليفية الأساسي
Epidermal Growth Factor	EGF	عامل النمو البشروي
Platelet Derived Growth Factor	PDGF	عامل النمو المشتق من الصفيحات
Tumor Necrosis Factor a	TNF a	العامل المنخر للورم ألفا
VEGF Receptor	VEGFR	مستقبل VEGF
Monocytes Chemoattractant Protein	MCP	البروتين الجاذب للوحيدات
Interferon gamma Induced Protein	IP-10	البروتين المحرَّض بالانترفيرون غاما

Interleukin	IL	الانترلوكين
Monocyte Inflammatory Protein	MIP	بروتين الوحيدات الالتهابي
The Monokine Induced by Interferon Gamma	MIG	المونوكين المحرض بالانترفيرون غاما
Erythropiotin	EPO	الاريثروبيوتين
Outer Nuclear Layer	ONL	الطبقة النووية الظاهرة
Interdigitation Zone	IZ	نطاق التشابك
Ellipsoid Zone	EZ	النطاق الإهليلجي
Hyperreflective Foci	HRF	البؤر عالية العكوسية
Optical Coherence Tomography Angiography	OCTA	التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي
Deep Capillary Plexus	DCP	الضفيرة الشعرية العميقة
Vitreo-Macular Adhesion	VMA	الالتصاق الزجاجي اللطخي
Vitreo-Macular Traction	VMT	الشد الزجاجي اللطخي
Epiretinal Membrane	ERM	الغشاء فوق الشبكي
Paracentral Acute Middle Maculopathy	PAMM	اعتلال اللطخة المتوسط الحاد جانب المركزي
Best Corrected Visual Acuity	BCVA	حدة الإبصار المصححة
Intraocular Pressure	IOP	الضغط ضمن المقلة
Anterior Segment OCT	AS-OCT	التصوير المقطعي التوافقي البصري للأقسام الأمامية
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	ETDRS	دراسة المعالجة الباكرة لاعتلال الشبكية السكري
Inner Nuclear Layer	INL	الطبقة النووية الباطنة
Outer Plexiform Layer	OPL	الطبقة الضفائرية الظاهرة
Inner Plexiform Layer	IPL	الطبقة الضفائرية الباطنة
Intraretinal Fluid	IRF	السائل الشبكي
Subretinal Fluid	SRF	السائل تحت الشبكي
Outer Retinal Integrity Score	ORIS	مشعر تكاملية الشبكية الخارجية
The International Vitreomacular Traction Study Group	IVTS	مجموعة دراسة الشد الزجاجي اللطخي الدولية
Vitreomacular Interface Abnormalities	VMIA	اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي

الملخص

هدف البحث: دراسة فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتونايد في الحيّز فوق المشيميّ كعلاج وحيد لوذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي باستخدام محقن دقيق Microinjector.

المواد والطرائق: شملت هذه الدراسة التداخلية التقدمية 16 عيناً لـ 16 مريضاً من المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي بأنواعه والمراجعين للعيادة العينية في قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي في الفترة الواقعة بين نيسان 2019 وآذار 2020. تم إجراء فحص المرضى من حيث حدة الإبصار المصححة والضغط ضمن المقلة و إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT للطخة للحصول على ثخانة اللطخة المركزية والتصوير المقطعي التوافقي البصري للأقسام الأمامية للحصول على ثخانة الصلبة في نقطة الحقن (على بعد 4 مم من اللم)، تم تحضير المحقن بناءً على ثخانة الصلبة المقاسَة وبعد إجراء الحقن في الحيز فوق المشيمي أعيد فحص المرضى بعد أسبوعٍ من الحقن ثم شهرياً على مدى 3 أشهر، كما تم تحليل الصور القاعدية قبل الحقن للتصوير المقطعي التوافقي البصري لتقييم توزع السائل الشبكي ووجود السائل تحت الشبكي والبؤر عالية العكوسية واضطراب الوصل الزجاجي اللطخي واضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية، كما دُرس اضطراب الطبقات الخارجية للشبكية باستخدام مشعر SCORE، وتم دراسة تأثير هذه المتثابتات بالإضافة إلى المتثابتات القاعدية الأخرى على قيم حدة الإبصار و الثخانة المركزية للطخة عبر نقاط المتابعة باستخدام اختبار repeated measures mixed MANOVA.

الحصائل الرئيسة: التغير في حدة الإبصار المصححة وثخانة اللطخة المركزية والتغير في الضغط ضمن المقلة عبر نقاط المتابعة

النتائج: كانت نسبة مرضى BRVO\HRVO في العينة 62.5% (10 مرضى) ونسبة مرضى CRVO 37.5% (6 مرضى)، نسبة الذكور 56.3% (7 مرضى)، متوسط العمر 55.81 ± 10.035 سنةً ومتوسط مدة الوذمة 6.625 ± 8.038 شهراً. كان متوسط حدة الإبصار القاعدية 58.13 ± 16 حرفاً ومتوسط الثخانة المركزية للطخة 660.8 ± 221.58 ميكروناً ومتوسط الضغط ضمن المقلة 15.06 ±2.816 مم ز. ولوحظ بعد الحقن تحسن حدة الإبصار بمقدار 16.3، 16، 14,3، 11.9 حرفاً وذلك

في الأسبوع الأول والأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب، وكان هذا التحسن هاماً إحصائياً في كل من نقاط المتابعة (P-value <0.0005)، وبلغت نسبة المرضى الذين حققوا زيادة ≤ 15 حرفاً 68.7%، 62.5% ، 50%، 50% في الأسبوع الأول و الأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب. كما تبين حدوث تناقص مرافق في الثخانة المركزية للطخة بمقدار 291 ميكروناً في الأسبوع الأول و 274 و 179 و 133.87 ميكروناً في الأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب،وكانت النسبة المئوية للتحسن 41.54± 15.71و 38.31± 15.83 و 25.84± 22.40 و 19.11± 22.16 في الأسبوع الأول والأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب، وكان هذا التحسن هاماً إحصائياً في كل من نقاط المتابعة مقارنة مع القيمة القاعدية (P-value <0.0005)، إلا أن هذا التحسن تناقص بشكل هام في الشهر الثاني مقارنة مع الأول (P-value= 0.017)، وبلغت نسبة المرضى الذين حققوا شفاءً لوذمة اللطخة ≥310 ميكروناً 50%، 31.25% ، 18.75%، 18.75% في الأسبوع الأول و الأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب.

بينت دراستنا عدم وجود فارقٍ هامٍ احصائياً بين الضغط ضمن المقلة القاعدي وبين قيمه عبر كل من نقاط المتابعة اللاحقة (P-value=0.132) وكان التزايد متراوحاً بين 0.75 مم ز بعد الأسبوع الأول و0.687 مم ز بعد الشهر الأول و0.50 مم ز بعد الشهر الثاني و0.50 مم ز بعد 3 أشهر. ولدى دراسة تأثير المتثابتات القاعدية على نمط الاستجابة تبين كون هذا العلاج منفرداً أكثر فعالية في إنقاص الثخانة المركزية للطخة مع أمد أطول للتأثير العلاجي بصرياً وتشريحياً في حالات التدني الخفيف في حدة الإبصار المصححة القاعدية وفي حالات الوذمة الحديثة التي تقل مدتها عن 6 أشهر وغياب اضطراب انتظام الشبكية الداخلية DRIL والاضطراب الشديد لتكاملية الغشاء المحدد الخارجي، كما كانت الاستجابة التشريحية أكبر لدى مرضى انسداد فرع الوريد الشبكي وتبين وجود ارتباط هام بين شدة الوذمة القاعدية ووجود البؤر عالية العكوسية مع زيادة الميل للنكس التشريحي، كما ترافق وجود الشد الزجاجي اللطخي مع زيادة الميل للنكس بصرياً، بالمقابل لم يتبين وجود أثر هام لوجود الالتصاق الزجاجي اللطخي أو وجود السائل تحت الشبكي أو تكاملية نطاق التشابك على إنذار المعالجة.

<u>الخلاصة</u>: تقترح هذه الدراسة التمهيدية أن العلاج المنفرد بحقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي قد يكون علاجاً فعالاً وجيد التحمل لوذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي مع الحاجة لإجراء دراساتٍ مستقبليةٍ لمقارنة هذا التأثير مع الخيارات العلاجية الأخرى وتحري الأمان على المدى البعيد.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث

1) المقدمة:

يعد انسداد الوريد الشبكي Retinal Vein Occlusion (RVO) واحداً من أشيع الأمراض الشبكية المهددة
للبصر حيث يحتل المركز الثاني في قائمة الأمراض الشبكية الوعائية من حيث الشيوع بعد اعتلال الشبكية السكري وخامس أشيع سبب للعمى في البلدان المتقدمة (1) و تعد وذمة اللطخة السبب الرئيس لتدني القدرة
البصرية في سياق الانسداد الوريدي الشبكي (3,2,1)
يصنف انسداد الوريد الشبكي RVO حسب موقع الانسداد إلى انسداد الوريد الشبكي المركزي Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) وانسداد فرع الوريد الشبكي Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) وانسداد الوريد الشبكي النصفي Hemi retinal Vein Occlusion (HRVO) (2، 3). وينجم عن إعاقة التصريف الوريدي في الوريد المركزي أو أحد فروعه تأذٍ في الإرواء الشبكي لكامل أو لجزءٍ من النسيج الشبكي ومنه حدوث الإقفار والذي ينجم عنه زيادة التعبير المورثي للجينات المحرضة بنقص الأكسجة hypoxia induced genes وعلى رأسها عامل النمو البطاني الوعائي VEGFوالذي يعد محرضاً رئيساً لوذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي، حيث يُحدث تأذٍ في الحاجز الوعائي الدموي الشبكي وزيادةً في النفوذية الوعائية، كما أظهرت الدراسات ارتفاع تراكيز العديد من السيتوكينات والانترلوكينات وعوامل النمو الأخرى مقترحةً وجود دورٍ هامٍ إضافي للفعالية الالتهابية في إمراضية وذمة اللطخة (4،2).
شكلت المراقبة واستخدام الليزر الخط الأول في علاج وذمة اللطخة في سياق CRVO و BRVO على الترتيب لعقود خلت، ومع التطور الكبير في العوامل المضادة لـ VEGF وتوافر مركباتها المختلفة حدثت ثورة في علاج الأمراض الشبكية الوعائية، حيث يشكل حالياً حقنها ضمن الزجاجي الخط الأول للعلاج (3,2). وعلى الرغم من أن الاستجابة الباكرة لها تكون جيدة عند معظم المرضى، إلا أن هذه الاستجابة تكون مستديمة في 30-34%فقط من الحالات، ويحتاج غالبية المرضى علاجاً طويل الأمد للسيطرة على الوذمة حيث يقدر أن 50%من مرضى BRVO و 56 %من مرضى CRVO يحتاجون مزيداً من العلاج ضمن الزجاجي خلال 4سنوات من بدء الحقن (6,5) دون أن يلاحظ تناقص في عدد الحقن

السنوي مقارنةً مع السنة الأولى، (7) مما يشكل عبئاً نفسياً واجتماعياً واقتصادياً ينجم عنه نقص مطاوعة المرضى للمعالجة وهذا ما دعا للبحث عن المزيد من الخيارات العلاجية.

تمثل الستيروئيدات خياراً علاجياً بديلاً يلقى قبولاً نظرياً، حيث تعمل على تثبيط الانتساخ المورثي لعدد كبير من العوامل ذات الدور في الفعالية الالتهابية وزيادة النفوذية الوعائية والتنمي الوعائي مستهدفةً طيفاً أوسع من العوامل ذات الصلة بالآلية الإمراضية للانسداد الوريدي بفترة تأثير أطول. ومن الخيارات المتوافرة حالياً: حقن التريامسينولون أسيتوناید ضمن الزجاجي والزرعات الستيروئيدية ضمن الزجاجي (4,3) إلا أن التأثيرات الجانبية المرافقة والتي تحدث بنسبة هامة شكلت سبباً في جعله ضمن الخط الثاني للعلاج (6).

يعد الحيز فوق المشيمي Suprachoroidal Space (SCS) حيزاً مفترضاً بين الصلبة والمشيمية حيث يسمح للأخيرة بالانزلاق على الصلبة أثناء المطابقة، كما يلعب دوراً هاماً في المحافظة على الضغط ضمن المقلة عبر التصريف العنبي الصلبي الذي يمر ضمنها. ويكون في الظروف الفيزيولوجية بثخانة متغيرة قد تصل إلى 35ميكروناً، ومن الممكن أن يستوعب حتى 1مل من السوائل حقناً في التجارب على الحيوان (9,8). ويكون هذا الحيز مرئياً باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري مع تعزيز العمق Enhanced Depth Imaging SD-OCT عند نصف البشر الطبيعيين وخاصة في حال وجود المد (10).

نظراً لموقعه التشريحي، لاقى الحيز فوق المشيمي اهتماماً في السنوات الأخيرة كمكان واعدٍ لحقن الأدوية العلاجية يحقق تراكيز أعظمية للدواء في النسيج الشبكي والعنبي وبالتالي يزيد التوافر الحيوي والتأثير العلاجي للمادة الدوائية دون الحاجة لاختراق كامل جدار العين، مما يجنب الاختلاطات المرافقة للحقن ضمن الزجاجي من إنتان باطن العين والشقوق الشبكية (9,8) . وخلال عقد من الزمن شكل تطوير وسيلةٍ أو إجراءٍ آمنٍ وموثوقٍ وفعالٍ للولوج إلى هذا الحيز عائقاً أمام استخدامه لإيصال الأدوية، حيث استخدمت لذلك بداية الطرق الجراحية التي تضمنت اجراء شق صلبي وإدخال قثطرة حتى القطب الخلفي ومن ثم اجراء الحقن. وعلى الرغم من فعالية هذا الإجراء الجراحي في استهداف الحيز فوق المشيمي إلا أنه غازٍ مع درجة عالية من الخطورة مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي (8) .

وطُوِّر لاحقاً محقن دقيق مشابه للمحاقن المستخدمة بطول أصغر للإبرة للحقن في الحيز فوق المشيمي عبر الصلبة الأمامية، حيث بينت دراسات الحرائك الدوائية انتشار المادة المحقونة محيطياً نحو القطب الخلفي (12,11). وبينت التجارب على الحيوان أن المواد المستحلبة التي تضمن التحلل البطيء للجزيئات غير المنحلة في الماء كالتريامسينولون تحافظ على تراكيز قابلة للقياس حتى 120 يوماً بعد

الحقن في الحيز فوق المشيمي مما جعل التريامسينولون أسيتوناید خياراً مناسباً للحقن ضمنه (13,8) ، إذ أظهرت دراسات الانتشار عبر الأنسجة العينية أن الحقن بالمحقن الدقيق يحقق تراكيز في النسيج الشبكي والعنبي أعلى بـ 10 أضعاف مقارنة بالحقن ضمن الزجاجي ، وتراكيز في الغرفة الأمامية تعادل أقل من 3%من التركيز الذي يحققه الحقن ضمن الزجاجي وبالتالي زيادة في التأثير العلاجي بنسبة أقل من التأثيرات الجانبية (13,8). وأظهرت مؤخراً جملة من الدراسات التجريبية المقارنة على البشر نتائجاً واعدةً لحقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي في علاج وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريد الشبكي(16,15,14) واعتلال الشبكية السكري (17) والتهاب العنبة (18) ومن بينها دراسة TANZANITE والتي بينت فعالية الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي باستخدام محقنٍ مصنعٍ خصيصاً من قبل شركة Clearside في سياق الانسداد الوريدي الشبكي بالتشارك مع حقن الأفليبرسيبت ضمن الزجاجي من حيث تعزيز التحسن تشريحياً ووظيفياً وإطالة أمد التأثير وإنقاص الحاجة للحقن ضمن الزجاجي بعد فترة المتابعة بشكل آمن دون وجود تأثيراتٍ جانبيةٍ هامةٍ (16,15).

من كل ما سبق ارتأينا القيام بهذا البحث لدراسة فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق

المشيمي كعلاج وحيد لوذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي باستخدام محقن g27 المتوافر لدينا بإضافة ردن (غلاف) سيليكوني يحدد نقطة التوقف أثناء الحقن متناسباً مع ثخانة الصلبة والملتحمة في مكان الحقن.

2) هدف البحث:

دراسة فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي كعلاج وحيد لوذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي باستخدام محقن دقيق Microinjector معد من قبلنا بإجراء تعديل على المحاقن المتوافرة بطول متناسبٍ مع ثخانة الصلبة والملتحمة.

3) السؤال البحثي:

هل يشكل حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي منفرداً باستخدام محقن دقيق Microinjector معدَّلٍ محلياً علاجاً آمناً وفعالاً لوذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي .

4) الفرضية البحثية:

- **فرضية العدم: لا يشكل حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي منفرداً باستخدام محقن دقيقMicroinjector معدَّلٍ محلياً علاجاً آمناً وفعالاً لوذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي (لا يوجد فارق هام في قيم حدة الإبصار وثخانة اللطخة المركزية قبل وبعد الحقن، ويوجد ارتفاع في الضغط ضمن المقلة بعد الحقن).**
- **الفرضية البديلة: يشكل حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي منفرداً باستخدام محقن دقيقMicroinjector علاجاً آمناً وفعالاً لوذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي (يوجد تحسن في قيم حدة الإبصار وثخانة اللطخة المركزية قبل وبعد الحقن، ولا يوجد تغير هام في الضغط ضمن المقلة قبل وبعد الحقن).**

5) أهمية البحث:

تمثل دراستنا الدراسة المحلية الأولى التي تقيُّم فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي منفرداً باستخدام محقن دقيقMicroinjector معدَّلٍ محلياً في علاج وذمة اللطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي.

6) محددات البحث:

- **عدم وجود دراسات سابقة تسمح بمقارنة النتائج.**
- **عدم وجود مجموعة مقارنة، وصغر حجم العينة.**

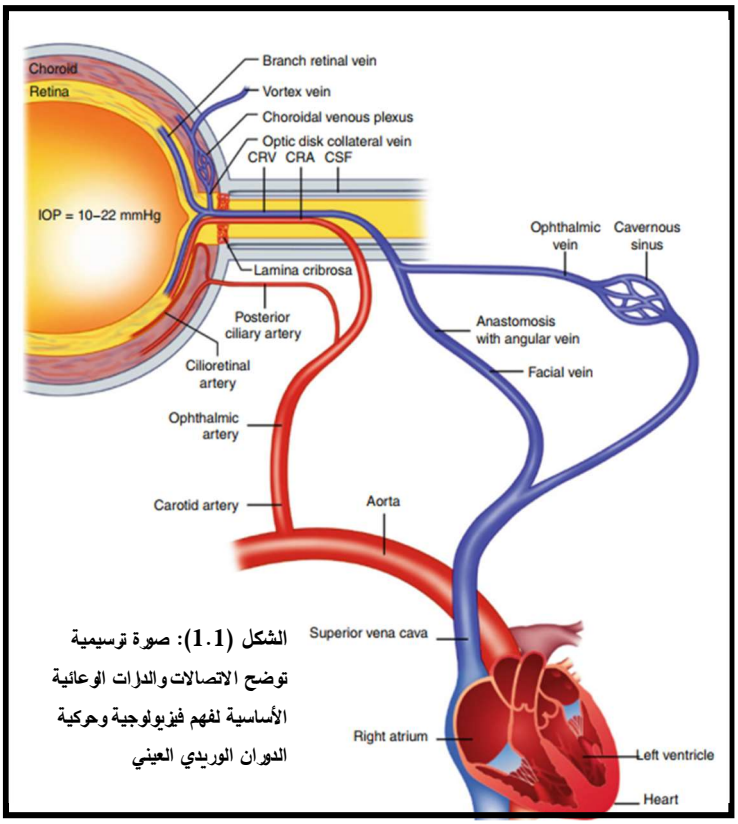
الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل 1

انسداد الوريد الشبكي
Retinal Vein Occlusion (RVO)

1.1 التشريح الوعائي للشبكية:

تتم تروية المقلة عبر الشريان العيني المتفرع من الشريان السباتي في 98% من الحالات ومن الشريان السحائي المتوسط في 2% من الحالات ، يلج الشريان العيني الحفرة القحفية عبر الثقبة البصرية أسفل ووحشي العصب البصري، لينبثق عنه لاحقاً الشريان الشبكي المركزي و 1–5 من الشرايين الهدبية الخلفية Posterior Ciliary Arteries PCA، يتفرع عن الشرايين الهدبية الخلفية 10–20 من الشرايين الهدبية الخلفية القصيرة واثنان من الشرايين الهدبية الطويلة الشكل (1.1) ، تؤمن الأولى تروية العصب والمشيمية حتى خط الاستواء والظهارة الصباغية الشبكية و130 ميكرون الخارجية من الشبكية، يعود 85% من الدوران ضمن المقلة للدوران المشيمي وذلك عبر الشرايين الهدبية القصيرة، في حين يتم تزويد 15% المتبقية عبر الشريان



الشكل (1.1): صورة توسيمية توضح الاتصالات والدارات الوعائية الأساسية لفهم فيزيولوجية وحركية الدوران الوريدي العيني

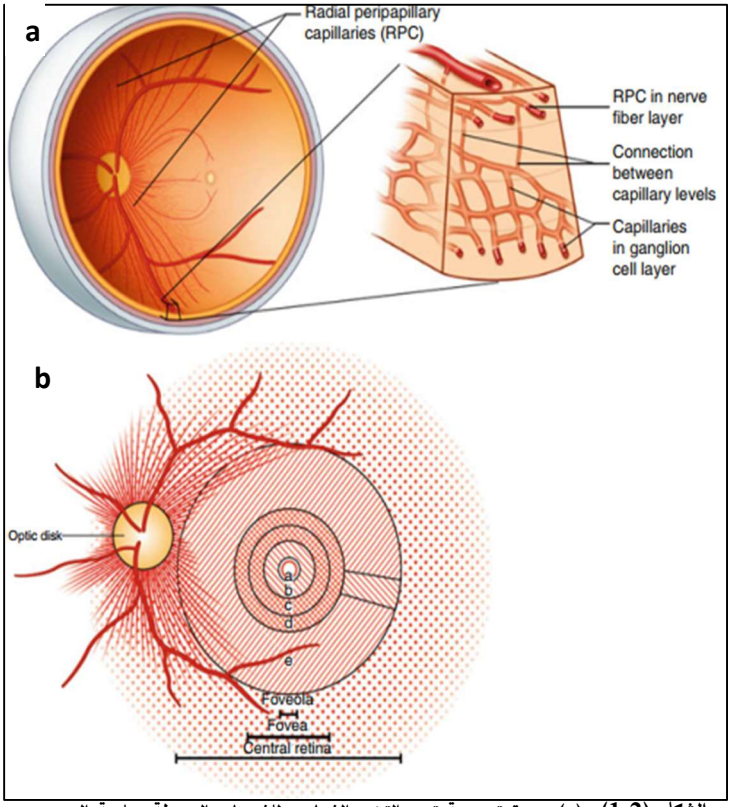
الشبكي المركزي والذي يغذي القسم الأكبر من النسيج الشبكي ، يلج هذا الشريان العصب البصري 5-16 مم خلف المقلة متابعاً مسيره في مركز العصب مغلَّفاً بنسيج ليفي متمادٍ مع الحجب الليفية للعصب مصحوباً بالوريد الشبكي المركزي الشكل (1.1) ، ينفذ كلاً من الشريان والوريد الشبكي المركزي المقلة ضمن العصب البصري مخترقَين الصفيحة المصفوية، لينقسم الشريان الشبكي المركزي بعدها إلى جذعين رئيسين علوي وسفلي يروي كل منهما نصف النسيج الشبكي الموافق ليتبعها العديد من التفرعات، تتوضع فروع الشريان الشبكي المركزي في طبقة الألياف العصبية أو طبقة الخلايا العقدية محاطةً بالخلايا النجمية الدبقية وخلايا مولر، تملك هذه الفروع ارتباطاً وثيقاً مع الكولاجين القشري في الغشاء المحدد الباطن وبالتالي تكون معرضةً للأذية الناجمة عن الشد الزجاجي على الشبكية، تنفذ الفروع الشبكية الأصغر نحو الطبقة الضفيرية الداخلية IPL لتروي الطبقات التي تنفذ إليها عبر الشعريات الدموية دون تفاغرات لذا توصف الشبكية الشعيرية الشبكية بكونها نظاماً وعائياً انتهائياً.

يتواجد الشريان الشبكي الهدبي المتفرع من الشرايين الهدبية القصيرة أو أحد الأوعية المشيمية المشتقة منه في 20-23% من البشر مؤمناً اتصالاً هاماً بين الدورانين المشيمي والشبكي. (20,19)

تتوزع الشبكات الشعرية الشبكية كما يلي (20,19) الشكل (1.2):

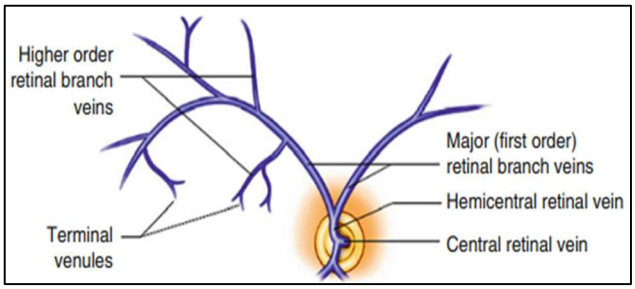
1) في المنطقة المحيطة بالعصب تنتظم الشعريات على شكل شبكة شعرية شعاعية سطحية محيطة بالعصب البصري radial peripapillary capillaries RPC تتوضع ضمن طبقة الألياف العصبية.

2) تنتظم الشعريات الشبكية على 3-4 طبقات حسب الثخانة حيث تتواجد عادةً على حدود الحواف الداخلية والخارجية للطبقة النووية الداخلية INL ، كما تتواجد على حدود الحواف الداخلية والخارجية لطبقة الخلايا العقدية GCL (4 طبقات) أوضمن GCL على طبقة واحدة في المناطق الأكثر ثخانة.



الشكل (1.2): (a) صورة توسيمية تبين التوزع الشعاعي للشعريات المحيطة بحليمة العصب ، والتفاغات مع الشبكة الشعرية العميقة، (b) شكل توسيمي يبين التوزع الصفائحي للشبكية الشعرية، المنطقة المخططة بخطوط نحو الأعلى والأيمن تمثل مكان تواجد الشبكة الشعرية على الحدود الداخلية للطبقة النووية الداخلية وفي المنطقة المخططة نحو الأسفل والأيمن تكون الشبكية الشعرية على الحدود الخارجية للطبقة النووية الداخلية، في المنطقة المخططة المتصالبة تكون الشعريات على طبقة واحدة ضمن طبقة الخلايا العقدية وفي المنطقة المنقطة تكون على حدود طبقة الخلايا العقدية.

تنزح الشعريات الشبكية عبر الوريدات (أصغر فروع الشجرة الوريدية) والتي تجتمع لتنزح عبر الفروع الوريدية ذات المستوى الأعلى higher order branch veins ، لتتقارب بدورها لتنزح عبر 4 فروع رئيسة لكل ربعٍ شبكيٍ ، والتي تجتمع لتشكل جذعين رئيسين وريديين علوي وسفلي يجتمعا بدورهما لتشكيل الوريد الشبكي المركزي Central Retinal Vein CRV في 80% من الحالات عند رأس العصب البصري في حين يتشكل في 20% من الحالات في طبقات أعمق من العصب ، لذا يتشابه انسداد الوريد الشبكي المركزي النصفي HCRV من حيث الآلية مع انسداد الوريد الشبكي المركزي CRVO أكثر منه مع انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO. الشكل (1.3).



الشكل (1.3): صورة توسيمية توضح المصطلحات المستخدمة لوصف الأوردة العينية، الوريد الشبكي المركزي CRV هو الوريد الوحيد الذي يوّح الدم من الشبكية، HRVs يجتمعان عادة عند القرص البصري ليشكلا CRV، قد يحدث هذا الاتصال في طبقات أعمق في 20% من الحالات، الأوردة الفرعية الكبيرة first order retinal branch veins تمثل الأوردة الأربعة الرئيسة التي يوّح كل منها ربعًا شبكيًا ، تمثل الأوردة الفرعية ذات المستويات العليا higher order retinal branch veins تفرعات لاحقة للأوردة السابقة، الأوردة الانتهائية هي أصغر فروع الأوردة المرئية والتي تتداخل مع الشعيرات.

يمر جُلُّ الدوران الوريديّ الشبكيّ في الحالة الطبيعية عبر الوريد الشبكيّ المركزيّ الذي يخرج من المقلةِ مارّاً عبر الصفيحة المصفويَّة. وتبيَّن نسيجيَّاً وعبر التصوير بالدوبلر أن CRV يتضيَّق عند مروره من الصَّفيحة حيث يؤمِّن هذا التَّضيّق انخفاض الضغط ضمن اللَّمعة الوريديّة حال انتقاله من بيئةٍ عالية الضغط في المقلة نحو بيئةٍ ذات ضغطٍ أخفضَ في الحجاج دون حدوث انخماصٍ في اللُّمعة، يحدث على هذا المستوى الانخفاض الأكبر في الضَّغط الوريديّ حيث يكون في قسمه ضمن المقلة معادلاً للضغط ضمن المقلة حوالي15 مم ز في حين يكون في القسم خلف الصفيحة متراوحاً بين بضعة ميليمترات زئبقية عند الوقوف إلى 10 مم ز عند الاضطجاع (19).

يكون الوريد المركزي عند دخوله إلى العصب مدعوماً بألياف حافة العصب optic nerve rim ، وعند تأذي هذه الألياف يصبح الوريد أكثر عرضةً للتمطط والأذية وهذا ما يفسر كون الزرق مفتوح الزاوية عامل خطورة لانسداد الوريد الشبكي المركزي CRVO دوناً عن انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO (20).

تصل أوعيةٌ تجانبيَّةٌ دقيقةٌ الوريد المركزي بالدوران الوريدي المشيمي، تكون هذه التفاغرات في الحالة الطبيعية غير فعالة هيموديناميكياً ويبرز دورها عند حدوث ارتفاع في الضغط الوريدي خلف الصفيحة المصفوية كما في CRVO، كما يكون الوريد في قسمه خلف الصفيحة معرضاً لتغيرات الضغط ضمن السائل الدماغي الشوكي حيث يكون محاطاً بالمسافة فوق العنكبوتية، حال خروج الوريد المركزي من العصب البصري ينزح مع الأوردة الشلالية نحو الوريد العيني العلوي ومنه نحو الجيب الكهفي، يكون

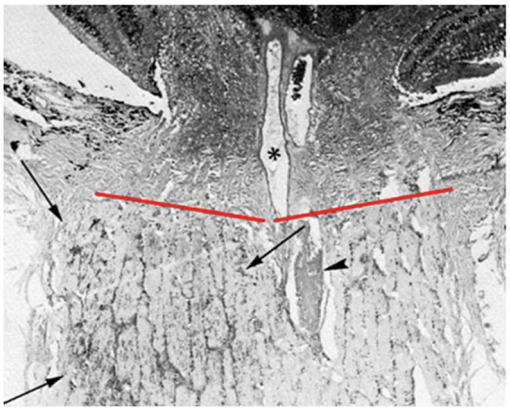
1.2 الآليَّة الإمراضيَّة للانسداد الوريدي الشبكي:

الوريد المركزي في قسمه الحجاجي معرضاً لضغط الأنسجة الحجاجية والذي يكون منخفضاً في الحالة الطبيعية ويرتفع في حالات الاعتلال الدرقي والأورام والأورام الدموية ضمن الحجاج (20,19).

تتمثل الآلية المرضية للانسداد الوريدي الشبكي بثلاثي فيرشو والذي يحمل في طياته شقاً تشريحياً (أذية الجدار الوعائي) وهو الأهم، وشقين فيزيولوجيين (اضطراب اللزوجة الدموية والأهبة للخثار، اضطراب الجريان الدموي) (21,4).

1.2.1 أذية الجدار الوعائي:

يُفسر الانسداد الشبكي الوريدي عادة بحدوث فرط تنمٍّ في جدار الشريان المجاور ناجماً عن التصلب العصيدي مما يسبب انضغاطاً للوريد الشبكي مكان تشاركهما بالغمد الوعائي الشكل (1.5) ، هذا الانضغاط الوريدي يتبعه زيادة سرعة الجريان الوريدي ومنه زيادة قوى القص shear force على البطانة الوريدية ، اختلال الجريان الدموي ، أذية الخلايا البطانية الوعائية ومنه حدوث الخثار الثانوي.



الشكل (1.4): صورة مجهرية تبين انسداداً في الوريد الشبكي المركزي، تشير النجمة إلى الشريان الشبكي المركزي ، يشير رأس السهم إلى الخثرة الحديثة في الوريد الشبكي المركزي خلف الصفيحة المصفوية والتي تشير إليها الخطوط الحمراء

يحدث هذا الانضغاط والخثار الثانوي في انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO عند التصالبات الشريانية الوريدية، في حين يُفترض حدوثه عند أو خلف الصفيحة المصفوية في سياق CRVO الشكل (1.4) ، وتكون الخثرات الأكثر خلفية مترافقة مع انسداد غير إقفاري نظراً لإمكانية تشكل التفاغرات الوعائية على عكس الخثرات الأمامية، ويعتقد أن إمكانية تحول الإنسداد غير الإقفاري إلى انسداد إقفاري يكون مترافقاً مع الامتداد الأمامي لأذية الجدار الوعائي.

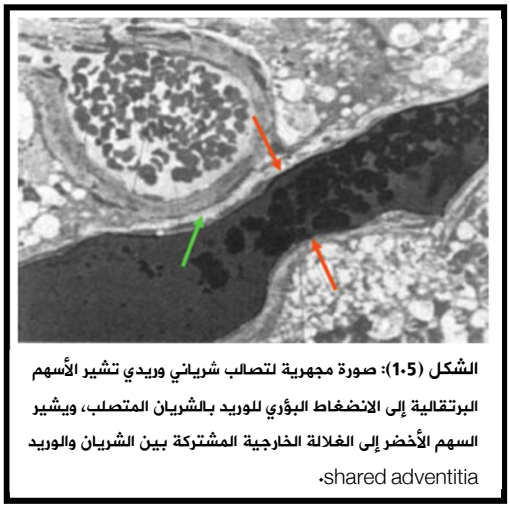
تحدث أذية الجدار الوعائي بعدة آليات:

I. كأذية تنكسية مع العمر أو في سياق الداء السكري أو ارتفاع التوتر الشرياني.
II. في سياق التهاب الأوعية الشبكية.
III. آلية استقلابية:

- يسبب ارتفاع سكر الدم في الداء السكري زيادة في الجريان الوعائي الشبكي محدثاً حالة من فرط الخثار .

- فرط هيموسيستئين الدم والذي قد يحدث لأسباب وراثية أو مكتسبة ، تحدث سمية الهيموسيستئين على الجدار الوعائي عبر نقص متيلة الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين DNA، وإنقاص تعبيرية المورثات التي تتواسط النمو البطاني الوعائي ، وفرط الشدة التأكسدية في البطانة الوعائية وتحريض الفعالية الالتهابية، جميع هذه الآليات تقود إلى التقبض الوعائي، تثخن البطانة الوعائية وفرط تنمٍ وتنكسٍ زجاجيٍ Hyalinization في الطبقة العضلية المتوسطة لجدار الشريان (21).

IV. كما يعتقد أيضاً أن أي حالة مترافقة مع انضغاط الوريد الشبكي المركزي أثناء عبوره الصفيحة المصفوية قد يؤهب نظرياً لـ CRVO كما في وذمة العصب البصري وبراريق العصب البصري والنزف الشديد ضمن العصب، كما يعد صغر حجم العصب والمخرج الصلبي sceral output وانخفاض نسبة C/D من المؤهبات التشريحية المفترضة لـ CRVO (21).

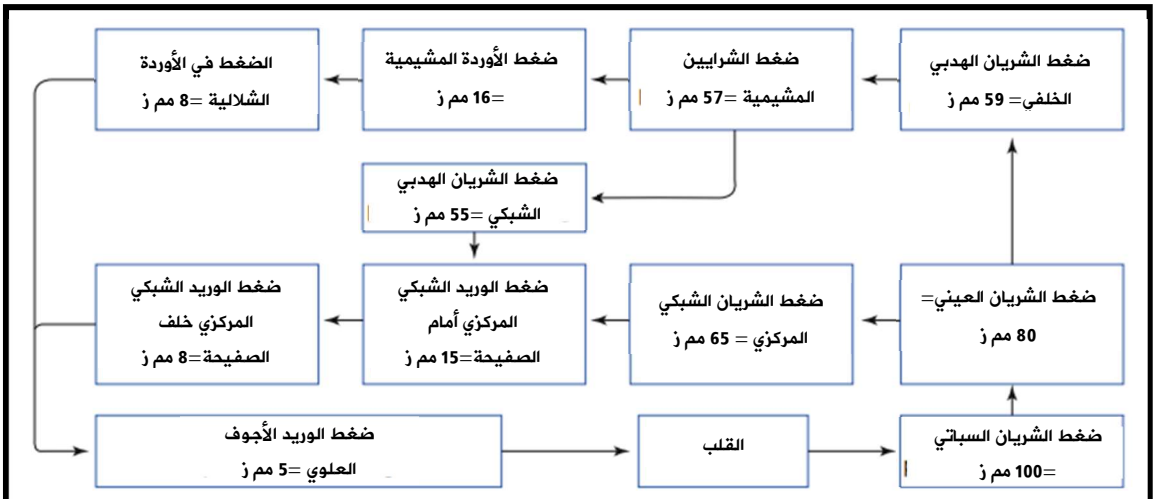


الشكل (1.5): صورة مجهرية لتصالب شرياني وريدي تشير الأسهم البرتقالية إلى الانضغاط البؤري للوريد بالشريان المتصلب، ويشير السهم الأخضر إلى الغلالة الخارجية المشتركة بين الشريان والوريد shared adventitia.

1.2.2 اضطراب اللزوجة والأهبة للخثار:

I. <u>الأهبة للخثار (21,4):</u>

- يحدث الخثار نتيجة اضطراب التوازن بين سبيلين أساسيين متعاكسين هما سبيلي التخثر وحل الخثرة.
- يُحدث اضطراب الجريان الوريدي الناجم عن انضغاطه بشريان متصلب أذية في الخلايا البطانية الوريدية مما يؤدي لانكشاف الكولاجين من النمط 1 و 3 ضمن اللمعة الوعائية وارتباطه مع مستقبلات الصفيحات متواسطاً بعامل فون ويلبراند VWF والذي يربط عامل التخثر الثامن مما يحفز المزيد من التصاق الصفيحات إلى البطانة المتأذية ومنه يتم



المخطط (1.1): الضغوط المفترضة داخل الوعائية في العين الطبيعية

تفعيل شلال التخثر والذي يشكل مجموعة من التفاعلات الكيمائية التي ينجم عنها تشكل الفيبرين انطلاقاً من الفيبرينوجين عبر السبيلين الخارجي والداخلي.

- يتم تحقيق التوازن في شلال التخثر السابق عبر سبيل حل الخثرة، حيث يسبب البلازمين تدرك الفيبرين لذا يعد عوز البلازمينوجين مؤهباً للخثار.
- بعد الطور الحاد للخثار (ما بين اليوم 7 و14) تجتاح الخلايا الالتهابية والأورمات الليفية fibroblast والخلايا البطانية الخثرة المتشكلة ويحدث عود التقني recanalization بعد 3-8 أشهر.

II. <u>اضطراب اللزوجة (21):</u>

يعد الهيماتوكريت ومستوى الفيبرينوجين (الذي يشكل جزيء الارتباط بين الكريات الحمر المتجمعة) في المصل المحدد الرئيس للزوجة الدم، حيث تزداد اللزوجة بشكل أسي مع زيادة الهيماتوكريت، كما تزيد اللزوجة بزيادة صلابة الكريات الحمراء كما في الحماض الموضع والتمنجل. ويتصف الجريان الوريدي الشبكي بانخفاض معدل الجريان وزيادة المقاومة الوعائية مما يجعله متأثراً بشكل خاص باضطرابات لزوجة الدم.

1.2.3 اضطراب الجريان الدموي:

يوضح المخطط (1.1) التراكيب التشريحية الهامة والضغوط الوريدية في المواقع الهامة من الدورة الدموية بشقها الوريدي (21,20).

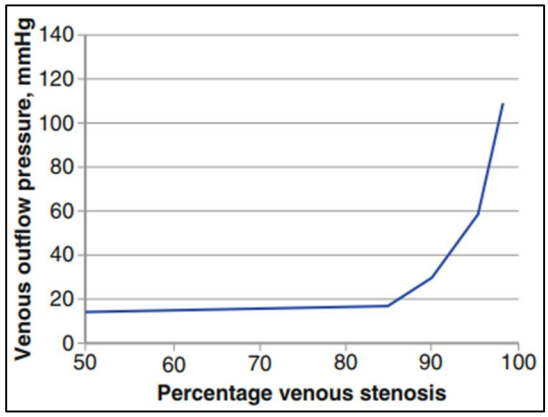
<u>الحرائك الدموية في انسداد الوريد الشبكي:</u>

يعرف ضغط التدفق الوريدي Venous Outflow Pressure VOP بأنه الضغط الذي يبدأ الوريد الشبكي المركزي بعده بالنبضان عند زيادة الضغط على أو ضمن المقلة، يكون الضغط ضمن المقلة في هذه النقطة معادلاً للضغط الانبساطي داخل الوريد الشبكي خلف الصفيحة المصفوية وفي حال استمرار الضغط تنخمص لمعة الوريد الشبكي المركزي وفي هذه النقطة يكون الضغط ضمن المقلة معادلاً للضغط الانقباضي داخل الوريد الشبكي خلف الصفيحة المصفوية، يبلغ ضغط التدفق الوريدي الطبيعي 11-22 مم ز لكنه يكون مرتفعاً عند مرضى CRVO . (21)

تكون العلاقة بين ضغط التدفق الوريدي ونسبة تضيق الوريد الشبكي المركزي أسيةً حيث لا تُلاحظ زيادة هامة في VOP إلا بعد تجاوز نسبة التضيق 90%، مما يعني أن الخثرة يجب أن تسد 90% من لمعة الوريد حتى ظهور العلامات السريرية. المخطط (1.2) (20، 21)، نظراً لكون قسم الوريد الشبكي داخل العصب محاطاً بالمسافة فوق العنكبوتية فإنه يكون معرضاً لتغيرات ضغط السائل الدماغي الشوكي والذي يعادل في الحالة الطبيعية 4.4-7.3 مم ز ، في حال زيادته أكثر من ضغط التدفق الوريدي الطبيعي 22 مم ز يحدث توسع في الوريد الشبكي المركزي، كما تشاهد حالة مماثلة في حال ارتفاع الضغط ضمن الحجاج. وبينت الدراسات أن ضغط الانخماص يكون أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى CRVO و BRVO ، مما يدل أن الاضطراب عند مرضى BRVO ليس فقط على مستوى التصالب الشرياني الوريدي لكن أيضاً على مستوى الصفيحة المصفوية (21).

تبادل الأوكسجين في الشبكية والتنظيم الذاتي: (23,21,20)

بينت الدراسات على مقياس الإشباع الأوكسجيني لأوعية الشبكية عند مرضى CRVO و BRVO انخفاض الضغط القسمي للأوكسجين pO2 في الخلط المائي والزجاجي بالإضافة إلى انخفاض إشباع الأوكسجين الوريدي مع زيادة التفارقية الشريانية الوريدية في الإشباع الناجم عن انخفاض التدفق وزيادة نسبة استخلاص الأوكسجين، وكانت هذه القيم متوافقة مع مشعر الإقفار على صور الفلوريسيئين. (23,22) ويلي المرحلة الحادة حدوث نسبة من الضمور النسيجي مع عودة التَقَنِّي التدريجي وتشكل التفاغرات الوعائية، وما



المخطط (1.2): يبين العلاقة بين VOP والنسبة المئوية للتضيق الوريدي بناء على النماذج التجريبية، حيث يتبين أن التضيق الخفيف الذي يقل عن 85% لا يترافق مع تغيرات هيموديناميكية هامة.

يرافق ذلك من ارتفاع نسبة الإشباع الاوكسجيني الوريدي نتيجة تحسن التدفق وانخفاض الحاجة الاستقلابية. (22,20)

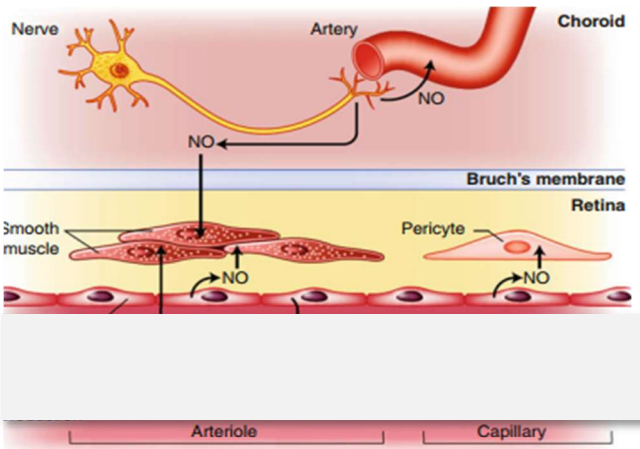
يُعرف التنظيم الذاتي بقدرة الأوعية الشبكية على الحفاظ على ثبات التروية النسيجية على الرغم من التغيرات في الضغط الدموي، وتعزى هذه الآلية لوجود الخلايا الحوطية وربما البطانية. ويحدث التنظيم الذاتي استجابة لضغط الأوكسجين القسمي الشرياني pO2 بشكل أساسي، بالإضافة إلى دور الضغط القسمي لثاني أوكسيد الكربون، ودرجة الحموضة، والإندوثيلين، والبروستاغلاندين، والأدينوزين، والأنجيوتنسين، و NO ، و VEGF وبعض الوسائط الاستقلابية.

لا تملك الأوعية الشبكية تعصيباً وديا لذا يتم التحكم بالمقوية الوعائية عبر آليات التنظيم الذاتي فقط.

ويعد أوكسيد النتريت أهم الوسائط الناظمة للتنظيم الذاتي حيث يسبب استرخاء الخلايا الحوطية ومنه توسع الأوعية، وهو يفرز من قبل الخلايا البطانية الوعائية استجابةً لعوامل استقلابية بالإضافة إلى البراديكينين، وعامل النمو المشبه بالأنسولين IGF-1 والأسيتيل كولين، والثرومبين الشكل (1.6) (21,20).

1.3 الشيوع:

قدر في عام 2015 أن 28.06 مليون شخص عبر العالم يعانون من انسداد الوريد الشبكي (83.3% منهم انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO و16.7% انسداد وريد شبكي مركزي CRVO) بمعدل انتشار 0.77% من سكان



الشكل (1.6): يتواسط NO المفرز من العصبونات في المشيمية والخلايا البطانية الشبكية التنظيم الذاتي الوعائي، حيث يؤدى لاسترخاء الألياف العضلية الملساء في جدار الشريانات واسترخاء الخلايا الحوطية في جدار الشعريات.

1.4 التصنيف:

العالم بأعمار 30-89 سنة (0.64% لـ BRVO و0.13% لـ CRVO)، كما تبين أن ذروة انتشار BRVO هي في العقد السابع في

حين كانت ذروة انتشار CRVO في العقد الثامن، قدر معدل الوقوع التراكمي لخمس سنوات 0.86% و1.63% ل 10. سنوات (24,2).

- يصنف انسداد الوريد الشبكي RVO حسب موقع الانسداد إلى:

I. انسداد الوريد الشبكي المركزي Central Retinal Vein Occlusion (CRVO): حيث تحدث إعاقة تامة أو جزئية للدوران الوريدي خلف أو بمستوى الصفيحة المصفوية.

II. انسداد فرع الوريد الشبكي Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO): تحدث الإعاقة لفرع أو قطاع من الوريد الشبكي المركزي عند نقطة تقاطع وريدي شرياني حيث يتشاركان الغمد الوعائي، وأكثر ما يصادف عادةً في القطاع العلوي الصدغي، ويصنف إلى: انسداد فرع وريد شبكي رئيسي major BRVO وانسداد فرع الوريد اللطخي macular BRVO الذي يشكل 17–29%من الحالات. و يصنف انسداد فرع وريد شبكي رئيسي major BRVO بدوره حسب مساحة الإقفار الشبكي إلى إقفاري حين تكون مساحة الإقفار الشبكي أكثر من 5 أضعاف حجم القرص البصري، وغير إقفاري حين تكون مساحة الإقفار أقل من ذلك.

III. انسداد الوريد الشبكي النصفي Hemi retinal Vein Occlusion (HRVO): يحدث الانسداد عند مستوى القرص البصري والذي يشمل عادةً نصف التصريف الوريدي للدوران الشبكي إما العلوي أو السفلي .

- كما يصنف حسب مساحة الإقفار الشبكي إلى انسداد الوريد الشبكي الإقفاري وغير الإقفاري أو غير المحدد.
- ويصنف حسب الآلية إلى: انضغاطيّ أو ناجم عن خثارٍ بدئيّ أو مرضٍ وعائيّ بدئيّ.

يحدث انخفاض حدة الإبصار المرافق للانسداد الوريدي عادةً بسبب إقفار اللطخة أو وذمة اللطخة، أو النزف في اللطخة، أو النزف الزجاجي، أو تشكل الغشاء فوق اللطخة، أو تورد القزحية والزرق الوعائي، وتضم المرافقات الأخرى للانسداد الوريدي الشبكي كلاً من أم الدم الشريانية العرطلة الشبكية وانسداد الشريان الشبكي الهدبي (25,2).

1.5 عوامل الخطورة:

المشتركة: (27,26,2)

- لعل عامل الخطورة الأهم لكل من نوعي الانسداد الوريدي الشبكي هو التقدم بالعمر.
- وجود قصة سابقة لانسداد وريد شبكي في العين الأخرى: حيث تبلغ خطورة إصابة العين الثانية 1% في السنة عند مرضى CRVO و10% خلال 3 سنوات عند مرضى BRVO.

- ارتفاع التوتر الشرياني حيث بين التحليل التلوي لـ 9 دراسات قيمة OR 2.82
- عوامل الخطورة القلبية الوعائية: تبدو أكثر أهمية في BRVO وهي حسب الترتيب قصة احتشاء عضلة قلبية، حوادث وعائية دماغية، ارتفاع الكوليسترول الكلي والسكري.
- اضطراب لزوجة الدم وفرط الخثار

عوامل خطورة BRVO: (26,2)

- ارتفاع التوتر الشرياني وعوامل الخطورة القلبية الوعائية، حيث يكون BRVO أكثر ترافقاً مع عوامل الخطورة الوعائية (تغيرات التصالب الشرياني الوريدي) مقارنةً مع عوامل الخطورة العينية الموضعة.
- التهاب الأوردة الشبكية retinal phlebitis.

عوامل خطورة CRVO: (27,2)

- الأمراض الوعائية الجهازية: مثل السكري وأمراض السباتي الانسدادية.
- الأمراض العينية: الزرق مفتوح الزاوية، اعتلال العصب البصري الإقفاري، الورم المخي الكاذب، براريق العصب البصري.
- اضطراب لزوجة الدم والخثار مثل متلازمات فرط اللزوجة: الورم النقوي العديد، احمرار الدم، اللمفوما، اللوكيميا، فقر الدم المنجلي، ارتفاع هوموسيستئين الدم، عوز العامل XII، متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، مقاومة العامل C المفعل، عوز البروتين C,S.
- التهابات الأوعية الجهازية الإنتانية (الإيدز، الزهري، الحلأ النطاقي، الساركوئيد) والمناعية الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية.
- الأدوية: مثل مانعات الحمل الفموية والمدرات ولقاح التهاب الكبد B
- توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم

عوامل الخطورة عند المرضى أصغر من 50 سنة: (27,26,2)

تغلب اضطرابات لزوجة الدم وفرط الخثار على الآلية الإمراضية حيث نذكر من عوامل الخطورة: اضطراب وظيفة الصفيحات، نقص Antithrombin III وفرط هوموسيستئين الدم وطفرة العامل الخامس للايدن واحمرار الدم واللوكيميا والورم النقوي العديد.

ومن الأسباب الأخرى الشقيقة وأمراض النسيج الضام والأدوية مثل موانع الحمل الفموية والمدرات ومقلدات الودي بالإضافة إلى عوامل الخطورة العينية مثل الزرق والرضوض والتهاب الأوعية الشبكية.

1.6 التوصيف السريري:

1.6.1 انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO:

الطور الحاد: الشكل (1.7)

- **الأعراض:**

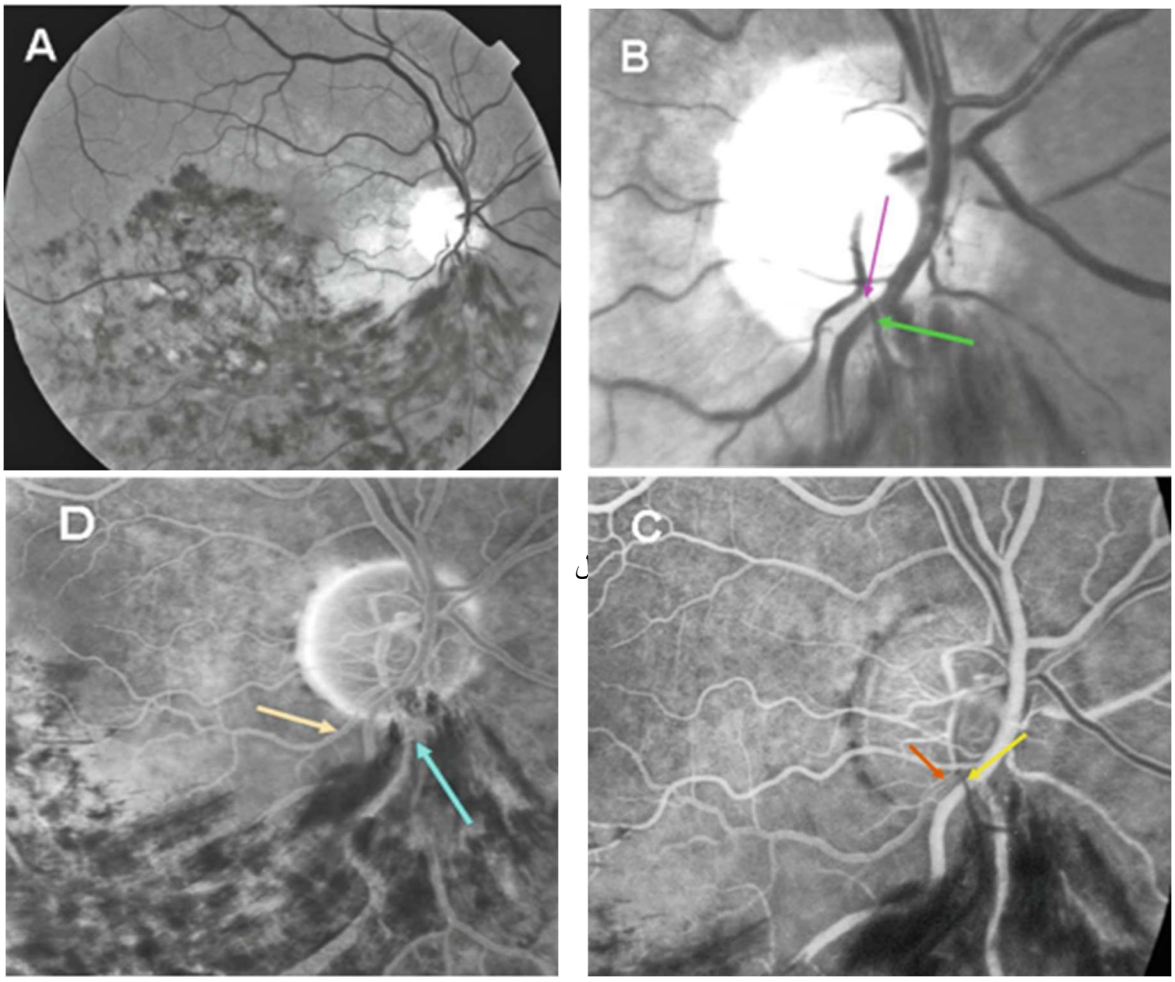
يسبب انسداد فرع الوريد الشبكي العرضي تدنّياً مفاجئاً عادةً (قد يكون تدريجياً) غير مؤلمٍ في حدة الإبصار مترافقاً مع عتمة نسبية وتشوهٍ في أشكال المرئيات. وتعد وذمة اللطخة السبب الأكثر شيوعاً لتدني حدة الإبصار المرافقة، ومن الأسباب الأخرى إقفار اللطخة وحدوث النزوف في اللطخة. وقد يكون BRVO غير عرضيٍّ في حال انسداد فرع وريدي محيطي أو أنفي، كما قد يتظاهر بشكلٍ نادرٍ برؤية الطافيات الناجمة عن نزف الزجاجي في حال التطور اللاحق للتوعي الشبكي الحديث (2, 28).

- **العلامات:**

يشيع حدوث BRVO في منطقة التصالب الشريانية الوريدية (85% من الحالات) ويكون الانسداد أكثر شيوعاً في القطاع العلوي الصدغي لقعر العين نظراً لغناه بالتصالبات الوريدية الشريانية (62% من الحالات)، وتلاحظ سريرياً العلامات التالية:

- **تتراوح حدة الإبصار البدئية بين 20/20-400/20، وعادة ما تكون أفضل من تلك المرافقة لـ CRVO، كما تكون في macular BRVO أفضل منها في major BRVO. وتكون حدة الإبصار الوسطية 80/20.**

- **<u>النزوف الشبكية:</u> تُلاحظ النزوف اللهبية في طبقة الألياف العصبية على امتداد القطاع الشبكي المروى بالوريد المسدود بتوزع متوافق مع محاور الخلايا العقدية، كما تُلاحظ أيضاً النزوف البقعية الأكثر عمقاً. وتتناسب شدة وامتداد النزوف عادةً طرداً مع الإقفار الشبكي، ويحدد موقع الانسداد توزع النزوف الشبكية، فعندما يكون قريباً من العصب البصري قد تشمل النزوف ربعين شبكيين، في حين تقتصر النزوف على ربع واحد أو أقل في الانسداد المحيطي.**
- **<u>التبدلات الوعائية:</u> يُلاحظ توسع الوريد بعد منطقة التصالب حيث الانسداد، وتضيقه قبل مكان الانسداد، كما قد يحدث تضيق في الشريان المروي للقطاع المصاب.**

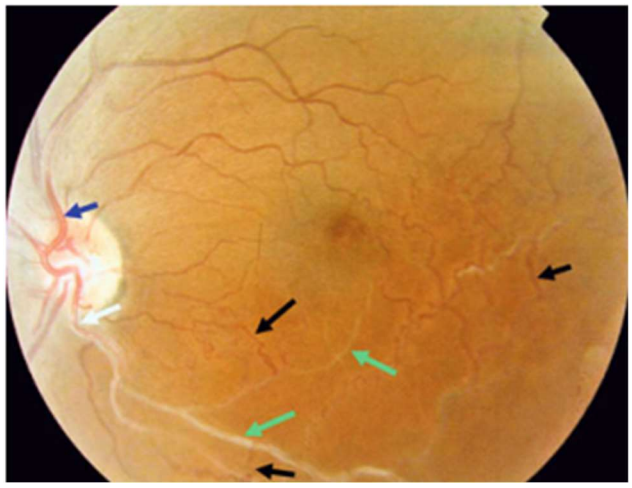


الشكل (1-7): صور قعر عين لحالة انسداد فرع وريد شبكي سفلي صدغي في العين اليمنى، الصورة A صورة قعر عين وحيدة اللون تبين حدوث الانسداد مكان التصالب الوريدي الشرياني، حيث تُلاحظ النزوف الشبكية المنتشرة وبقع ندف القطن في القطاع السفلي الصدغي، الصورة B صورة مكبرة للتصالب الشرياني الوريدي حيث الانسداد، (السهم الأخضر) ويشير السهم البنفسجي للجزء الوريدي التالي للانسداد متضيقًا معدوم الجريان، الصورة C تمثل صورة لقعر العين عبر التصوير الظليل في الطور الوريدي الباكر حيث يلاحظ الامتلاء الوريدي الصفيحي في الأوردة السليمة (السهم البرتقالي) مقابل انعدام الجريان في الوريد المسدود (السهم الأصفر)، الصورة D صورة ظليلة في الطور المتأخر تبين الامتلاء المرقط للوريد المسدود (السهم الأزرق) مقابل الامتلاء المتجانس في الأوردة الطبيعية (السهم الأصفر).

- **مناطق انعدام التروية capillary nonperfusion والتي تُحدد عبر تصوير الشبكية الظليل بالفلوريسيئين حيث حددت مجموعة دراسة انسداد فرع الوريد الشبكي BVOS الانسداد الإقفاري بكونه مترافقاً مع مناطق من عدم التروي تعادل أو أكثر 5 أضعاف حجم القرص البصري.**
- **بقع ندف القطن: تصادف في 33% من الحالات وتمثل مناطقَ بؤريةً من نقص النقل عبر المحاور العصبية axoplasmic flow ناجمة عن الإقفار البؤري.**
- **وذمة اللطخة الكيسية: تصادف في 18-28% من الحالات، كما يلاحظ السائل تحت الشبكي عبر التصوير المقطعي التوافقي البصري في 29-71% من الحالات والذي يكون مترافقاً مع زيادة الإقفار وزيادة مستويات VEGF في الزجاجي والخلط المائي.**
- **أمهات الدم المجهرية والعرطلة: وتكون أقل شيوعاً من المظاهر الأخرى. (28,26,2).**

الطور المزمن الشكل (1.8)

- **يحدث ارتشاف النزوف الشبكية وبقع ندف القطن خلال 6 أشهر وسنة على التوالي.**
- **يحدث تغمد ليفي للوريد المروي للقطاع المصاب بعد مرور سنة أو أكثر.**
- **تتطور التفاغرات الوعائية ضمن الشبكية عادة في 60-92% من الحالات خلال 6 أشهر (3-24 شهر) مؤدية إلى انخفاض الضغط الوريدي والنفوذية الوعائية.**
- **قد تتطور وذمة اللطخة بشكل لاحق (في 15% من الحالات بعد 7 أشهر)، وتكون الوذمة المزمنة في 62-70% من الحالات وتحدث بشكل أكثر شيوعاً في الانسداد الإقفاري.**



الشكل (1.8): صورة قعر عين تبين انسداد فرع وريد شبكي بعد سنتين على الشكاية، تبين الأسهم السوداء التفاغرات الوريدية الشبكية على امتداد الشبكية المقفرة غائبة المعالم، يشير السهم الأبيض إلى الفرع الشرياني المروي لهذا القطاع حيث يبدو متصلبًا ، تشير الأسهم الخضراء إلى الفرع الوريدي المسدود والذي غدا مغمدًا ومتليفًا، مع شفاء وذمة اللطخة.

- **قد يحدث ارتشاف السائل تحت الشبكية بشكل متأخر (وسطياً خلال 15 شهراً) والذي قد يكون مترافقاً مع التليف تحت الشبكي وضمور الظهارة الصباغية الشبكية.**
- **تتطور التوعيات الحديثة الشبكية في 22-29% من حالات major BRVO في حين لا تتطور في سياق macular BRVO، وتكون متوضعة عادةً في منطقة الاتصال بين الشبكية المرواة وغير المرواة. وقد يقود تنمي هذه الأوعية المستحدثة مترافقاً مع النسيج الليفي إلى الشد الشبكي ومنه إلى تطور النزف الزجاجي، أو انفصال الشبكية الشدي والشقوق الشبكية.**
- **تتضمن العلامات السريرية الأخرى للوذمة الشبكية المزمنة النتحات القاسية وأمهات الدم العرطلة الشعرية أو الوريدية ، وتشكل الغشاء فوق الشبكية، والتليف تحت الشبكية (28,26).**

السير الطبيعي:

يُحدد السير الطبيعي لمرضى BRVO حسب موقع ودرجة الانسداد ودرجة الإقفار الشبكي وكفاءة تطور التفاغرات الوعائية:

- **بينت المراجعة المنهجية لدراسات السير الطبيعي لمرضى BRVO على 1608 عيناً أن حدة الإبصار قد تتحسن بشكل عفوي دون معالجة لدى 50-60% من المرضى إلا أنها لا تتجاوز عادةً 40/20. وتطورت وذمة اللطخة لدى 5-15% من المرضى خلال سنة، وتماثلت للشفاء خلال سنة لدى 18-41% من المرضى، وتطورت التوعيات الشبكية في 25% منهم. ومن جهة أخرى بينت الدراسات الحديثة المعتمدة على التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT أن الشفاء العفوي يحدث في 17% فقط من الحالات (29,28,2).**
- **يترافق BRVO في 31-41% من مرضى الانسداد الإقفاري بتطور التوعيات الحديثة ونزف الزجاجي مقارنة مع 11% من مرضى الانسداد اللاإقفاري، وبالتالي يتطلب الانسداد الإقفاري متابعة أطول أمداً. وقد يتحول الانسداد من غير إقفاري إلى إقفاري بنسبة قد تصل إلى 29% من المرضى خلال سنة (29,2).**
- **بين .Hayreh et al أن الزمن الوسطي لشفاء وذمة اللطخة 21 شهراً عند مرضى major BRVO و18 شهراً عند مرضى macular BRVO (29).**
- **يصادف السائل تحت الشبكي بشكل أكثر شيوعاً في major BRVO مقارنة مع macular BRVO (63% مقابل 21%)، حيث تبين أن وجوده يكون مرتبطاً مع الإقفار ونقص تطور التفاغرات الوعائية وبالتالي يحمل إنذاراً أسوأ بالنسبة إلى حدة الإبصار (29,26,2).**

1.6.2 انسداد الوريد الشبكي المركزي CRVO:

الطور الحاد:

الأعراض:

يتظاهر عادة بتدنٍ في حدة الإبصار ذي بدءٍ تدريجيٍ أو مفاجئٍ، وعادةً يشتكي المرضى من سوء حدة الإبصار صباحاً لتتحسن على مدار اليوم. ويتراوح اضطراب الساحة البصرية بين عتمة مركزية (والتي تظهر فقط باستخدام أهداف صغيرة الحجم) في الانسداد غير الإقفاري إلى اضطراب شديد في سياق الانسداد الإقفاري (27,2).

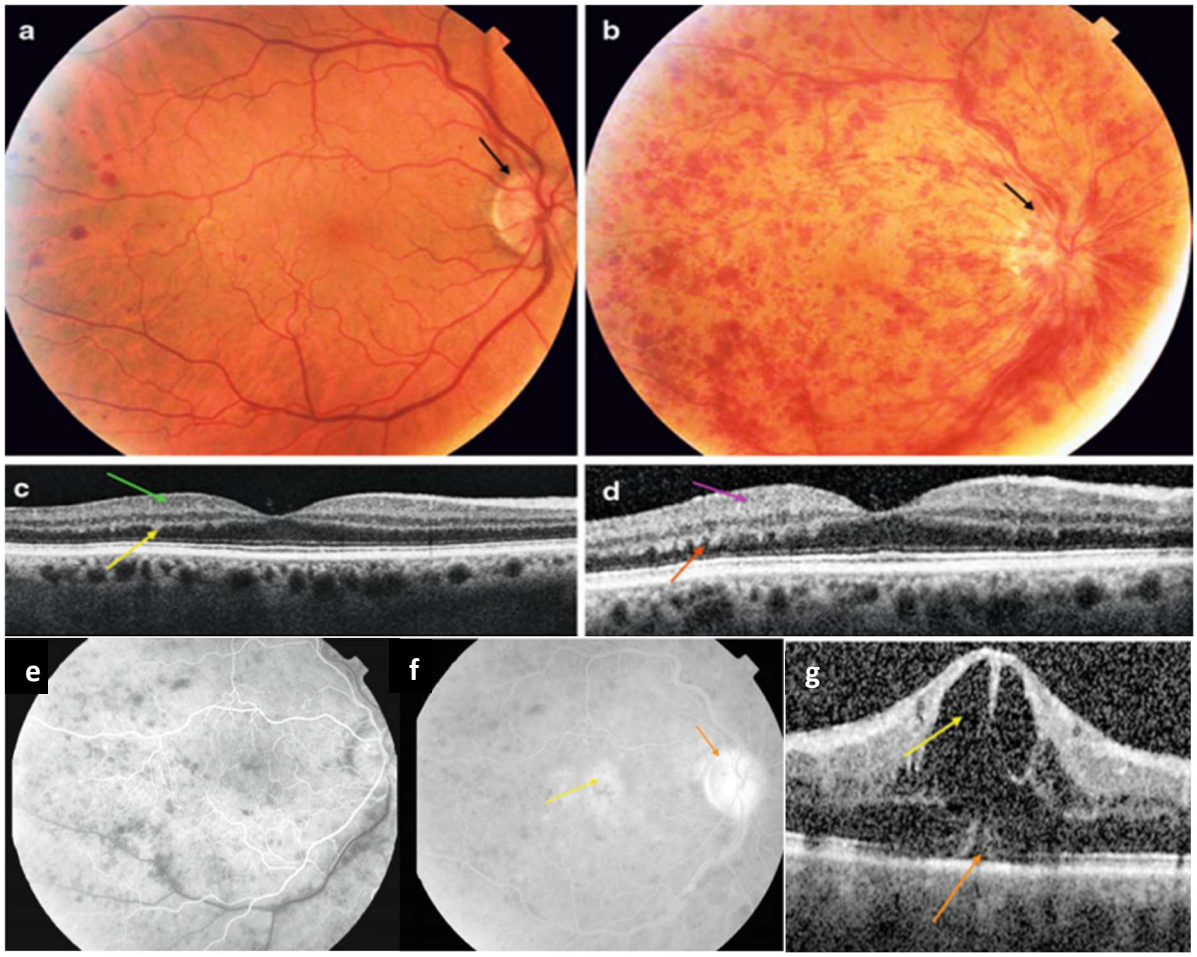
العلامات السريرية: الشكل (1.9)

- **تتراوح حدة الإبصار البدئية من حركة يد حتى 20/20 وذلك حسب الإرواء الشبكي، حيث وجد أن 29% من المرضى يحافظون على حدة إبصار أكثر من 20/40 و43% تراوحت حدة الإبصار لديهم بين 50/20-200/20 و28% أقل من 200/20. و تكون حدة الإبصار الوسطية في الانسداد غير الإقفاري 40/20-60/20 وفي الانسداد الإقفاري عد أصابع.(28)**

تتمثل الصورة السريرية الرئيسة لانسداد الوريد الشبكي المركزي بالنزوف الشبكية وتوسع الأوعية وتعرجها في الأرباع الأربعة لقعر العين، ومن المرافقات الأخرى: الشكل (1.9)

- **وذمة اللطخة، وذمة حليمة العصب البصري.**
- **عيب حدقي وارد نسبي: يكون خفيفاً عادةً في الانسداد غير الإقفاري (≥3 log unit) وشديداً في الانسداد الإقفاري (≤9 log unit).**
- **الابيضاض الشبكي حول الوريدي الإقفاري PIRW: منطقة من الابيضاض الشبكي بجوار الأوردة عادة في القطب الخلفي، يعود سبب تشكلها إلى كون الدم في هذه المنطقة حول الوريدية منزوع الأوكسجين بنسبة أكبر من المناطق الأخرى، تحافظ هذه المنطقة كما يلاحظ على تصوير الفلوريسيئين على الشعريات الدموية وبالتالي تمثل عدم كفاية وظيفية يضطرب فيها توصيل الأوكسيجين مع فقدان الشفوفية الشبكية.**
- **ومن العلامات الأخرى: بقع ندف القطن، عدم كفاية الشريان الشبكي الهدبي، توعيات القطعة الأمامية، التوعيات الشبكية، نزف الزجاجي. وتتناسب شدة جميع هذه العلامات السابقة مع الإقفار الشبكي.**

- قد يترافق CRVO مع انسداد الشريان الشبكي الهدبي الناجم عن ارتفاعٍ مفاجئٍ في الضغط الشعري ضمن الصفيحة المصفوية مما يؤدي إلى انسدادٍ نسبيٍّ في الشريان الشبكي الهدبي الذي يتصف بكون ضغط الإرواء فيه أقل من الشريان الشبكي المركزي. (28,27,2)



الشكل (1.9): يبين تطور انسداد وريد شبكي مركزي غير إقفاري، الصورة a تبين قعر العين عند الشكاية حيث يظهر CRVO خفيف غير إقفاري على شكل توسع وريدي مع القليل من النزوف المتناثرة دون وذمة في الحليمة أو اللطخة ، الصورة b تبين صورة قعر العين بعد 4 أسابيع حيث شكا المريض تدنيًا في VA ولوحظ بالفحص ازدياد واضح في النزوف الشبكية مع تطور وذمة العصب. الصورتين c و d حافظت اللطخة على تقعرها المركزي مع نقص في وضوح الحدود بين طبقتي الخلايا العقدية والنووية الداخلية (السهمين الأخضر والبنفسجي) وظهور استطالات عالية العكوسية في الطبقة الضفيرية الخارجية (السهمين الأصفر والبرتقالي). تظهر الصورتين e و f صورًا ظليلة لقعر العين في الطور الباكر حيث تظهر تروية شعرية جيدة (وبالتالي ما زال الانسداد غير إقفاري) وفي الطور المتأخر حيث تظهر وذمة اللطخة الكيسية و زوال وذمة العصب البصري. الصورة g تبين وذمة اللطخة بتصوير OCT بعد 9 أشهر.

- **حالة الإرواء الشبكية:**

ما زال تصنيف CRVO معتمداً على دراسة الانسداد الوريدي المركزي CVOS والتي قامت بتصنيفه إلى إقفاري وغير إقفاري وغير محدد بناء على موجودات تصوير الشبكية الظليل بالفلوريسيئين، والتي تم الحصول عليها وفق بروتوكول CVOS باستخدام كاميرا قعر العين واسعة الزاوية والتي تقوم بمسح المنطقة المحيطية المتوسطة بعد 30 ثانية من الحقن الوريدي للفلوريسيئين. (27)

يعرف الانسداد غير الإقفاري بوجود مناطق من عدم التروي تقل عن 10 أضعاف حجم القرص البصري، ويترافق عادة بعدد أقل من النزوف الشبكية البدئية وحدة إبصار جيدة بدئية وانتهائية. وبالمقابل يعرف الانسداد الإقفاري بوجود مناطق من عدم التروي تعادل أو تزيد عن 10 أضعاف حجم القرص البصري ويترافق بنزوف شبكية غزيرة ووذمة أشد في اللطخة وحليمة العصب البصري، كما يترافق بإنذار أسوأ بالنسبة لتشكل التوعيات الحديثة وحدة الإبصار البدئية والانتهائية. (27,2)

أما الانسداد غير المحدد فيعرف بذاك الذي تحول النزوف الشبكية الغزيرة فيه دون الحصول على معلومات واضحة من التصوير الظليل للشبكية وبالتالي عدم القدرة على تحديد حالة الإرواء.

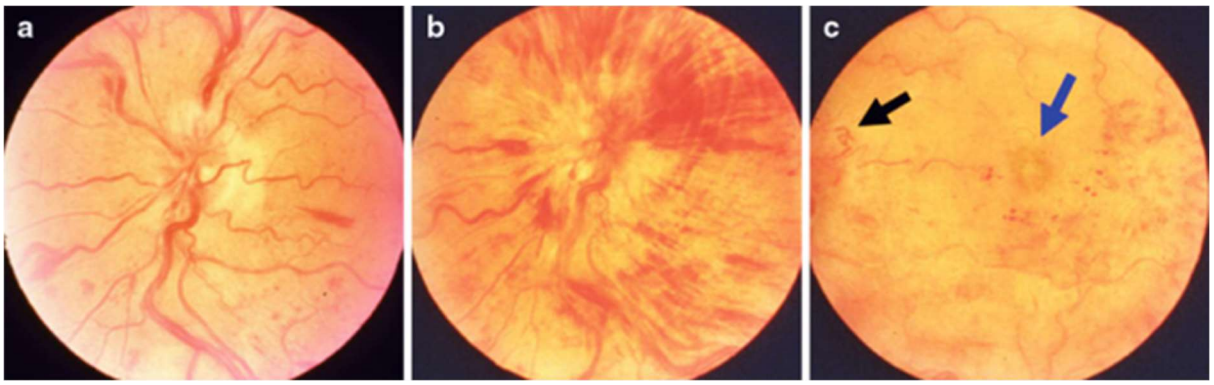
من الفحوص السريرية الأخرى المنبئة بحالة الإرواء الشبكي: حدة الإبصار البدئية وهي الأهم ووجود عيب حدقي وارد، وتخطيط الشبكية الكهربي (حيث قد تلاحظ موجة سالبة) ومخطط الساحة البصرية باستخدام مقياس غولدمان.

وتعد حالة الإرواء الشبكية المحدد الرئيس لتطور التوعيات الحديثة حيث لوحظ تطورها لدى 10% في الانسداد غير الإقفاري مقابل 35% في الانسداد غير الإقفاري أو غير المحدد. (28,27)

الطور المزمن:

قد يصادف الشفاء العفوي في الانسداد الخفيف غير الإقفاري مع تراجع جميع العلامات وتحسن حدة الإبصار إلى 20/20. إلا أن CRVO يميل عادة لأن يسلك مساراً تصاعدياً متدرجاً، ويحدث انقلاب الانسداد من غير إقفاري إلى إقفاري في 34% من الحالات خلال 3 سنوات، ويعد الذكور وتعدد عوامل الخطورة الجهازية ووجود ارتفاع التوتر الشرياني وعوامل الخطورة القلبية من عوامل الخطورة لحدوث هذا الانقلاب. (27)

تميل وذمة اللطخة في سياق CRVO إلى الإزمان، حيث يبلغ وسطي الوقت اللازم لشفائها 23 شهراً في الانسداد غير الإقفاري و29 شهراً في الانسداد الإقفاري. ومن عوامل الخطورة لاستمرارية وذمة اللطخة



الشكل (1.10): يبين تطور حالة انسداد وريد شبكي مركزي غير إقفاري الصورة a إلى إقفاري مع ازدياد النزوف بعد 4 أشهر الصورة b، و تطور تفاغرات العصب البصري الوعائية وزوال وذمة اللطخة مع فرط تصبغ فيها ناجمًا عن الوذمة المزمنة بعد 11 شهرًا في الصورة c.

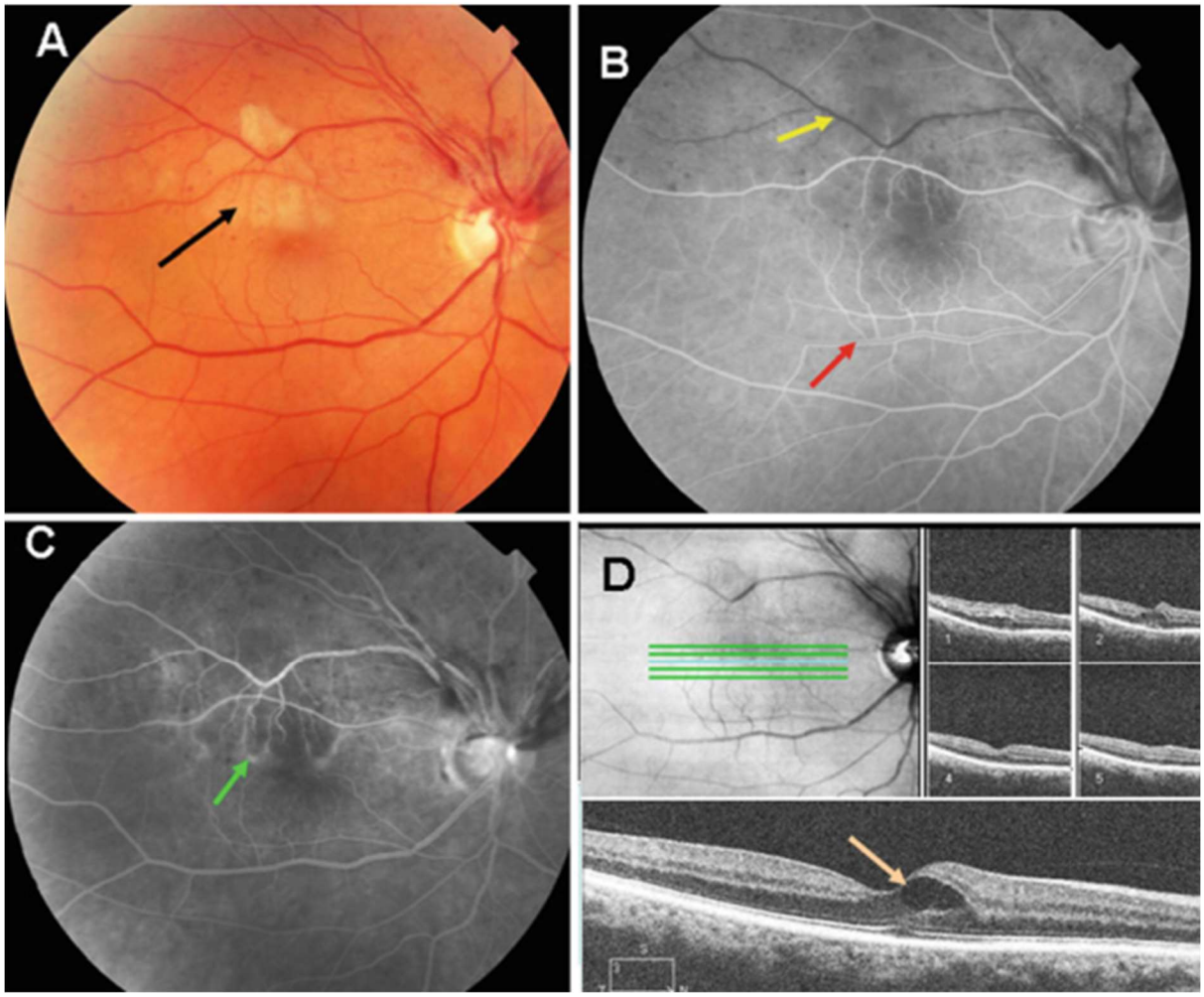
في الانسداد غير الإقفاري وجود قصة مرض قلبي وعائي وارتفاع الشحوم وشدة الوذمة البدئية. ويمكن أن تترافق الوذمة الكيسية المعندة بتطور ثقبٍ في اللطخة صفيحي أو كامل السماكة. (28,6) ومن التغيرات المتأخرة في سياق CRVO فرط تصبغ اللطخة وضمور الظهارة الصباغية الشبكية وتطور الغشاء فوق الشبكي والتي تترافق بدورها مع تدهور حدة الإبصار في سياق الانسداد غير الإقفاري رغم وجود حدة إبصار بدئية جيدة. الشكل (1.10)

تتطور التفاغرات الوريدية الشبكية المشيمية والتي تأخذ مسميات شتى (التحويلات البصرية الهدبية /الأوردة الشبكية الهدبية / التفاغرات البصرية الهدبية/ العرى الوعائية لحليمة العصب البصري ...) خلال زمن وسطي يقدر بـ 4-15 شهراً بعد CRVO في 30-77% من الحالات، وعادة ما تتواجد هذه التفاغرات في الحالات ذات حدة الإبصار البدئية المتدنية، وتؤمن حماية نسبية من التوعي الحديث في القطعة الأمامية، وبالمقابل تبين أن وجودها لا يكون مرتبطاً مع تحسن إنذار حدة الإبصار والزمن اللازم لشفاء الوذمة. (28,27)

تتطور توعيات القطعة الأمامية في 16-70% من CRVO الإقفاري خلال الأشهر السبعة الأولى عادةً، في حين تكون التوعيات الشبكية وعلى القرص البصري أقل شيوعاً وتميل أن تتطور بزمن متأخر يبلغ وسطياً 12 شهراً. (2)

السير الطبيعي:

يكون إنذار السير الطبيعي لـ CRVO محتفظاً به، حيث وجد أن حدة الإبصار بعد 3 سنوات أقل من 20/100 في 58% من الحالات، ووجد أن الإنذار البصري يعتمد بشكل أكثر توقعاً على حدة الإبصار البدئية خاصة إذا أجري الفحص خلال الشهر الأول بعد الإصابة والتي ترتبط بدورها مع حالة الإرواء



الشكل (1-11): HRVO علوي في العين اليمنى حيث تبدو النزوف الشبكية المتوزعة في القطاع العلوي مع PIRW في الصورة A، تبين الصورة B تصويراً ظليلاً لقعر العين في الطور الباكر حيث يظهر تأخر امتلاء الوريد النصفي العلوي (السهم الأصفر) مقارنة مع الامتلاء الطبيعي في الوريد السفلي (السهم الأحمر)، لكن مع تروية شعرية جيدة، تبين الصورة C الطور المتأخر للتصوير الظليل، حيث تبدو مناطق من التسريب على حدود منطقة PIRW، تبين الصورة D صورة OCT للطخة مظهرة كيسة في الطبقة النووية الداخلية (السهم،البرتقالي).

الشبكية (30). وتعود معلوماتنا عن السير الطبيعي لـ CRVO بغالبيتها إلى دراسة الانسداد الوريدي المركزي CVOS حيث بينت أن المرضى ذوي حدة الإبصار البدئية الجيدة 40/20 أو أفضل حافظ معظمهم على حدة الإبصار هذه، وأن المرضى ذوي حدة الإبصار البدئية المتوسطة (50/20-200/20) أظهروا نتائج متفاوتة حيث تحسن 21% منهم، وحافظ41% آخرون على حدة الإبصار المتوسطة، في حين ساءت هذه الحدة لدى 38% منهم إلى أقل من 200/20، أما المرضى ذوو حدة الإبصار البدئية السيئة أقل من 200/20 فحافظوا على حدة إبصار سيئة في 79% من الحالات في الزيارة الأخيرة للمتابعة بغض النظر عن حالة الإرواء الشبكية البدئية على تصوير الفلوريسئين (30,28). ومن العوامل البدئية الأخرى التي تبين كونها عوامل مستقلة مرتبطة بإنذار حدة الإبصار: جنس الذكور وتعدد عوامل

الخطورة مثل السكري وارتفاع التوتر الشرياني وارتفاع الشحوم والزرق مفتوح الزاوية، وارتفاع مستوى الفيبرينوجين في الدم، والشدة البدئية لوذمة اللطخة، وغياب وذمة حليمة القرص البصري، وانخفاض الموجة b على تخطيط الشبكية الكهربي في مخطط التكيف على الظلام باستخدام الضوء الأبيض وانخفاض النسبة b/a إلى أقل من 1.05 . (30,28,4)

ويبلغ معدل الخطورة السنوي للإصابة بأي انسداد وريدي في العين الأخرى 0.9-5% . (30)

1.6.3 انسداد الوريد الشبكي النصفي HRVO:

تشابه الموجودات السريرية لقعر العين والآلية المرضية والسير السريري لانسداد الوريد الشبكي النصفي تلك المرافقة لـ CRVO مع اختلاف مساحة القطاع المصاب الشكل (1.11) والتي تتراوح بين 33-75% من الشبكية، يكون 85% من حالات HRVO غيرَ إقفاريٍّ وتتطور وذمة اللطخة في 75% من الحالات، قد تتطور التوعيات على القرص والتوعيات الشبكية و توعيات القطعة الأمامية في سياق HRVO في 20% و 11% و 5% من الحالات على الترتيب. (27,2)

1.7 التقييم السريري:

يحدد التقييم الدقيق لزمن بدء الانسداد وتقييم درجة وذمة اللطخة والإقفار الشبكي الخيارات العلاجية والبرنامج الزمني للمتابعة، لذا يجب إجراء تقييم كامل بما فيه القصة السريرية العينية لتحديد بدء الشكاية في حال وجودها مع الاستعلام عن وجود عوامل الخطورة العينية وعلى رأسها الزرق، والاستعلام عن عوامل الخطورة الجهازية والقصة العائلية لاضطرابات التخثر. ويجب أن يُجرى الفحص العيني لكل من العينين متضمناً حدة الإبصار والارتكاس الحدقي والضغط ضمن المقلة، ويجب إجراء الفحص عبر المصباح الشقي قبل توسيع الحدقة مع تنظير زاوية الغرفة الأمامية لتحري وجود التوعيات الحديثة على القزحية و في الزاوية إذ قد تتواجد توعيات الزاوية بغياب التوعيات القزحية في 12% من الحالات، ومن ثم توسع الحدقة ويجرى الفحص الدقيق لقعر العين عبر التنظير غير المباشر. (4,3,2)

1.8 الاستقصاءات:

1.8.1 تصوير الشبكية الظليل بالفلوريسيئين: الأشكال (1.7), (1.9), (1.11)

يعد مفيداً في تشخيص وتصنيف الانسداد الوريدي، حيث يظهر تأخر زمن العبور الوعائي للصباغ إلى الوريد المسدود retinal vessel transit time لأكثر من 5 ثواني مع اصطباغ جدار الوريد المسدود في الطور المتأخر، كما تبدو وذمة اللطخة كأجواف كيسية مفرطة الفلورة متوزعة شعاعياً على شكل بتلات الزهرة petaloid pattern ناجمة عن التسريب المتأخر في منطقة اللطخة. ويظهر التصوير الظليل أيضاً حالة الدوران الشعري الشبكي من حيث وجود زيادة النفوذية ومناطق انعدام التروي المحيطية والمركزية، مما يساعد في تصنيف الانسداد الوريدي من حيث درجة الاقفار والذي يشكل عاملاً إنذارياً لتطور الأوعية المستحدثة، بالإضافة إلى المساعدة في تقييم منطقة الحفيرة المركزية غير الموعاة FAZ والتي تشكل عاملاً إنذارياً هاماً لحدة الإبصار .

وترافق تزايد استخدام مركبات anti VEGF المختلفة والستيروئيدات حقناً ضمن الزجاجي مع تراجع استخدام الليزر الشبكي grid laser في علاج وذمة اللطخة وتراجع استخدام التصوير الظليل بالفلوريسيئين لتقييم اللطخة. (31,27,26)

1.8.2 التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT:

يعد حالياً المعيار الرئيس في تقييم اللطخة، وسنتناوله لاحقاً بالتفصيل.

1.8.3 الاستقصاءات الجهازية: (31,3,2)

لا تستطب الاستقصاءات الجهازية عادة عند المرضى بعمر أكبر من 60 سنة الذين لديهم عوامل خطورة معروفة للانسداد الوريدي، وتستطب هذه الاستقصاءات عند المرضى الأصغر عمراً مع غياب أي من عوامل الخطورة السابق ذكرها، أو عند وجود قصة انسداد وريدي في العين الثانية، أو في الانسداد الثنائي الجانب، أو عند تطور إقفار شبكي شديد أو وجود قصة عائلية للخثار أو أية أعراض تشير إلى مرض التهابي رثوي وتتضمن:

- تعداد الدم الكامل مع رحلان الخضاب
- دراسة الحالة الخثارية: اختبارات لزوجة الدم، أضداد الفوسفوليبيد، سكر الدم الصيامي، عيار الهوموسيستئين، العامل الخامس للايدن، مضاد الثرومبين III، طفرة البرثرومبين والبروتين C,S .
- السكري/الأمراض القلبية الوعائية: الخضاب الغليكوزي والضغط الشرياني واختبارات شحوم الدم.

الفصل 2

وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي
Macular Edema in Retinal Vein Occlusion (RVO)

2.1 مقدمة عامة:

تُعرف وذمة اللطخة بأنها تراكم غير طبيعي للسوائل في الشبكية في منطقة اللطخة، حيث ترشح السوائل إلى الحيز الشبكي خارج الخلوي لتشكل فجوات مملوءة بالسوائل تدعى الأكياس، أو تجتمع في الحيز تحت الشبكي (السائل تحت الشبكي)، كما قد تحدث زيادة في حجم السائل داخل الخلوي (وذمة خلوية). يتم في الحالة الفيزيولوجية إحداث التوازن بين السوائل الصادرة والواردة للحفاظ على درجة تميُّه مناسبة لتأمين حالة الاستتباب في الشبكية، وتحدث وذمة اللطخة حين يختلُّ هذا التوازن بين الصادر والوارد من السوائل، ويؤثر هذا التغير في تميه اللطخة على انتقال الفوتونات ومنه حدة الإبصار. وتقود الوذمة طويلة الأمد إلى أذية بنيوية دائمة وترتبط أذية البنى الشبكية الخارجية مثل ELM وقطع المستقبلات واختلال التنظيم العصبوني في طبقات الشبكية الداخلية DRIL بتأثير أكبر على حدة الإبصار.

تعد وذمة اللطخة الاختلاط الأكثر أهمية سريرياً لانسداد الوريد الشبكي، ويعد فهم الآلية المرضية لها أساساً لفهم العلاجات الحالية وتطوير علاجات جديدة (34,33,32).

2.2 الآلية الإمراضية لوذمة اللطخة:

تنجم وذمة اللطخة عن اختلال التوازن بين دخول وخروج السوائل واختلال الموصلية الهيدروليكية للشبكية الشكل (1.12).

2.2.1 زيادة دخول السائل عبر الحاجز الوعائي الدموي الداخلي:

تعود الأسباب الرئيسة لاضطراب الحاجز الوعائي الدموي الداخلي إلى:

- تغيرات في البروتينات البنيوية والوظيفية للموصلات بين الخلايا البطانية:

وذلك عبر تأثير السيتوكينات، وسبيلVEGF/PGF المفعل نتيجة الإقفار، واختلال توازن VEGF/PEDF الذي يفرز من خلايا مولر ويثبط زيادة النفوذية المحرضة بـ VEGF، بالإضافة إلى دور الخلايا الدبقية حيث يحدث نقص في الوظيفة الداعمة للخلايا الدبقية الكبيرة للحاجز الوعائي كما يؤدي تفعيل الدبيقات إلى إنتاج السيتوكينات و VEGF. (34,33,32)

- زيادة النقل عبر الخلايا البطانية: برزت أهمية هذه الآلية في السنوات الأخيرة حيث بينت الدراسات على الفئران أن زيادة النفوذية المحرضة بـVEGF ناجمة عن زيادة النقل البروتيني عبر الخلايا البطانية أكثر مما يكون ناجماً عن اضطراب الأجسام الواصلة البينية أو زيادة الثقوب. (34)
- فقدان الخلايا المكونة للحاجز: الخلايا البطانية، والحوطية والدبقية.
- دور الكريات البيض: تحرض الشدة التأكسدية وارتفاع VEGF على التصاق الكريات البيض بالجدار الوعائي Leukocytosis عبر زيادة التعبيرية لجزيء الالتصاق بين الخلوي ICAM1، ويؤثر Leukocytosis على الحاجز الوعائي عبر التأثير المباشر على بروتينات الموصلات المحكمة وتحريض موت الخلايا البطانية، كما يحدث ارتشاح الوحيدات ضمن النسيج الشبكي، وتساهم الخلايا البطانية المفعلة بالسيتوكينات بجذب المزيد من الوحيدات. (34,33,32)

بالتالي وبناء على ماسبق تساهم العديد من الآليات المتضمنة الخلايا الالتهابية والبطانية والحوطية والدبقية في زيادة نفوذية الحاجز الوعائي محدثة تغيرات بنيوية في البنية الشعرية الدقيقة للشبكية ومنه حدوث الانسداد والنزوف والتسريب وإعادة الهيكلة الوعائية.

2.2.2 زيادة دخول السوائل عبر الحاجز الوعائي الخارجي:

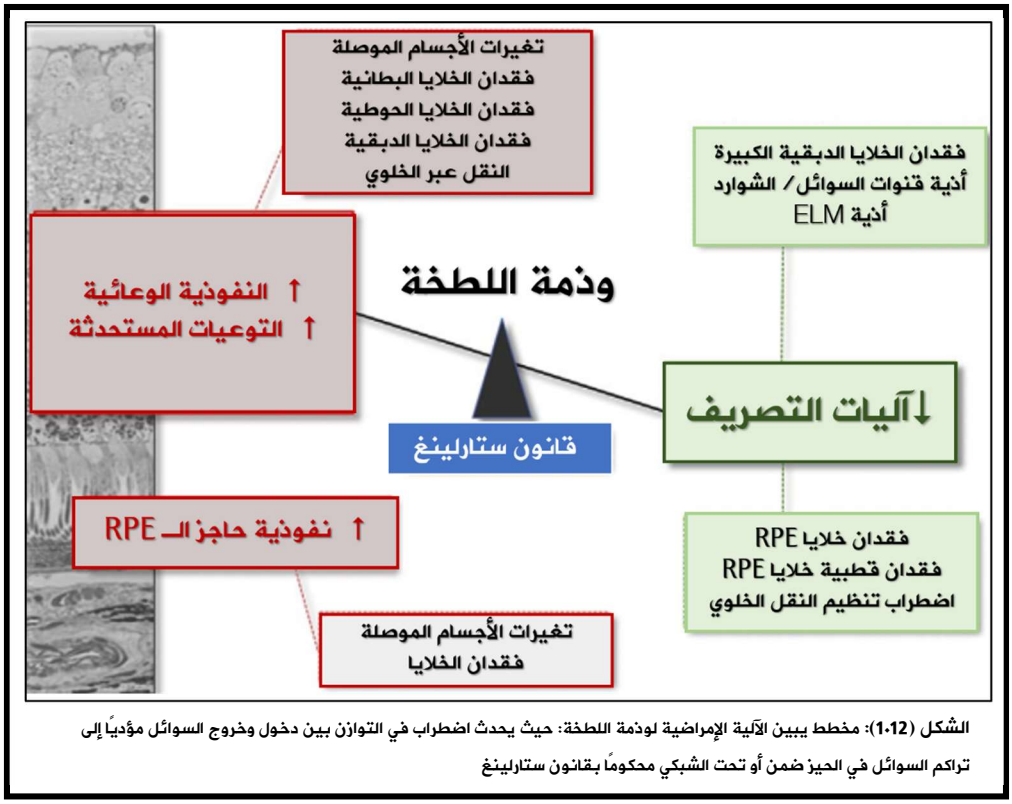
نظراً للارتباط الوثيق بين وظيفة الحاجز الخارجي ووظيفة القنوات الشاردية المستقطبة فإنه من الصعب تحديد كون السائل تحت الشبكي ناجماً عن زيادة دخول السوائل من المشيمية أو اضطراب عمل مضخة RPE اللازمة لإخراج السوائل

اضطراب الظهارة الصباغية الشبكية:

يحدث انفصال الشبكية الحسية في اللطخة والذي يشير إلى اضطراب عمل مضخة RPE في حوالي نصف حالات وذمة اللطخة المرافقة لانسداد فرع الوريد الشبكي، مما يقترح أن أذية الحاجزين الوعائيين الداخلي والخارجي تحدث بشكل متواقت، وربما تلعب أذية الحاجز الخارجي دوراً أكثر من المتوقع في الآلية الإمراضية وإن كانت لم تلقَ اهتماماً كبيراً في البحث كما اضطراب الحاجز الداخلي (35). ومن غير المعروف بالتحديد إلى أي مدىً يؤثر الإقفار الشبكي على وظيفة خلايا RPE والتي تعتمد في ترويتها على الدوران المشيمي، إلا أنه تم اقتراح الآليات التالية التي تؤثر على عمل حاجز RPE: زيادة النفوذية المتواسطة بالـ VEGF، وتحرر الوسائط الالتهابية ونشاط MMP الحال للبروتين التي تملك تأثيراً مباشراً على بروتينات الأجسام الموصلة المحكمة، بالإضافة إلى دور البروتينات الناظمة الهيكلية مثل kinases و GTPase والتي تنظم قطبية والتصاق ووظيفة الحاجز لخلايا RPE. (34)

اضطراب الغشاء المحدد الخارجي:

نظراً لأهمية هذا الغشاء في الحفاظ على القطبية والبنية الهيكلية لخلايا مولر والمستقبلات الضوئية، فإن أذيته الناجمة عن أذية بروتينات الأجسام الموصلة ينجم عنها عدم انتظام المستقبلات وتدركها



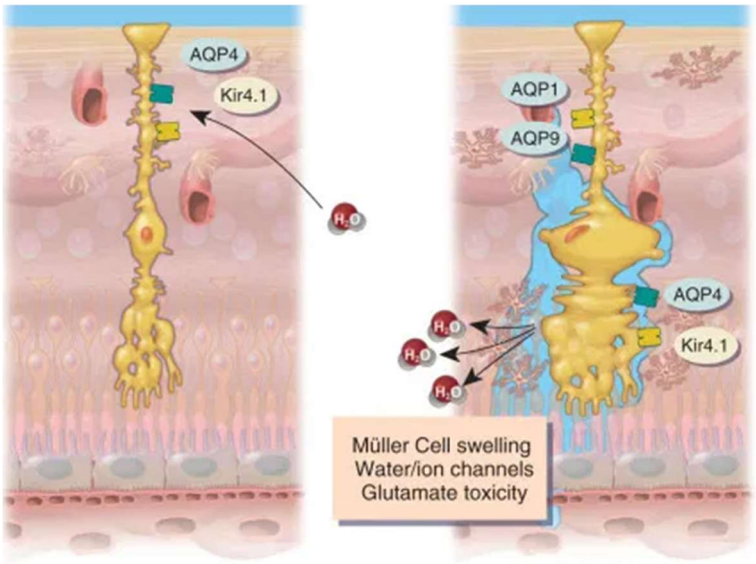
الشكل (1-12): مخطط يبين الآلية الإمراضية لوذمة اللطخة: حيث يحدث اضطراب في التوازن بين دخول وخروج السوائل مؤدياً إلى تراكم السوائل في الحيز ضمن أو تحت الشبكي محكوماً بقانون ستارلينغ

(34)، حيث تبين سريرياً أن تقطع الغشاء المحدد الخارجي على OCT يرتبط مع إنذارِ سيءٍ بالنسبة لحدة الإبصار ونقص الاستجابة على المعالجة بـ Anti VEGF عند مرضى وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي. (31)

2.2.3 اضطراب وظيفة التصريف:

ذكرنا سابقاً أن خلايا RPE وخلايا مولر تقوم بضخ السوائل بشكل فاعل من الشبكية نحو الدوران أو الزجاجي

خلايا مولر: تستجيب خلايا مولر لأي تغير في البيئة المحيطة وتملك مقاومة للأذية نظراً لمحتواها من الغليكوجين ومضادات الأكسدة والقدرة على نزع السمية عبر قبط الغلوتامات، ونظراً لهذه الخواص نادراً ما تتعرض خلايا مولر للموت الخلوي استجابة للأذية بل يحدث فيها فقد في التمايز حيث تتحول إلى النسيلة الشبكية متعددة القدرة progenitor pluripotent retinal لتصبح قادرة على توليد العصبونات الشبكية كما تبين عند الحيوانات البدائية مثل zebrafish ، في حين تكون هذه الآلية غير فعالة عند الثدييات ، إذ يحرض أي منبه شبكي استجابة في خلايا مولر عبر زيادة تعبيرية البروتينات الهيكلية مثل GFAP وتقود آليات التعافي غير المضبوطة إلى التدبق gliosis، ويؤدي فقد التمايز هذا إلى نقص في موصلية البوتاسيوم الناجم عن نقص تعبيرية قنوات Kir4.1 ومنه اضطراب نقل السوائل. وينتهي اضطراب استتباب البوتاسيوم بموت الخلايا العصبية والإقفار، حيث يلعب تركيز البوتاسيوم حول الوعائي دوراً في الجريان الدموي. وتم ملاحظة نقص موصلية البوتاسيوم في نماذج الانسداد الوريدي الشبكي على الفئران. (34) الشكل (1.13)



الشكل (1.13): صورة ترسيمية تبين خلية مولر الطبيعية على اليسار ، تبين الصورة على اليمين خلل آليات التصريف الناجم عن اضطراب موصلية البوتاسيوم في خلية مولر.

2.2.4 تسريب البروتين:

حين تتأذى وظيفة الحواجز الوعائية تُحكم حركة السوائل عبر الأحياز المختلفة بتأثير المدروجَين الهيدروستاتيكي والجرمي حيث يشكل هذان المدروجان ما يُعرف بقوى ستارلينغ. ويتم تحديد اتجاه ومدى عبور السوائل المنفعل بين الأحياز خارج الخلوية الشبكية والمشيمية وداخل الوعائية بالضغوط الجرمية والهيدروستاتيكية ، وتشكل القوة الهيدروستاتيكية في الشعريات ضغطاً إيجابياً ناجماً عن القلوصية القلبية، في حين قد تكون هذه القوة الهيدروستاتيكية في السائل الخلالي سلبية في العديد من الأنسجة نظراً لوجود الأوعية اللمفاوية والتقلص العضلي، أما في الشبكية فيتم التعويض عن فعل الدوران اللمفاوي ولو جزئياً بعمل مضخة RPE، حيث من غير المعروف القيمة الدقيقة للقوة الهيدروستاتيكية في السائل الخلالي الشبكي التي يتوقع أن تكون سلبية. (21)

ونظراً لانخفاض تركيز البروتين في الزجاجي ووجود الحواجز الشبكية وبنية ووظيفة الدوران المشيمي، يتم تشكل مدروج البروتين المناسب لتأمين حركة السوائل من الزجاجي نحو المشيمية، وإن أي زيادة في تركيز البروتين في الشبكية ضمن السائل الخلالي ستؤدي لتراكم السوائل عبر المدروج الجرمي. ويشكل الغشاء المحدد الظاهر حاجزاً يمنع عبور الجزيئات الكبيرة، وبالتالي يُسمح في حال أذيته للبروتينات بالانتشار نحو الحيز تحت الشبكي مسبباً أذية خلايا RPE والمستقبلات، وتشكل البروتينات والليبيدات والغليكوبروتينات تجمعات قليلة الذوبان تحتاج عدة أشهر لبلعمتها.

2.3 السبل الرئيسة المسؤولة عن تشكل وذمة اللطخة:

(34,32)

2.3.1 سبيل VEGF/PGF:

يعد VEGF السيتوكين الأهم والذي نال النصيب الأكبر من الدراسات. يتم إفرازه بأربعة أشكال يمتلك اثنان منها القدرة على الانتشار نحو الزجاجي (VEGF121 وVEGF165)، ويعد VEGF121 بروتيناً منحلاً ضرورياً للوظيفة الشبكية الطبيعية ويشكل عامل حماية لعصبونات الشبكية، حيث أدى التثبيط الكامل لشكلي الـ VEGF عند الفئران إلى موت الخلايا العقدية. (34,32) أما VEGF165 فهو الشكل الأكثر ارتباطاً بالتوعي الحديث المرضي، ويوجد قرين آخر مغاير له هو VEGF165b

والذي يعد مثبطاً للتنشؤ الوعائي ويتم تنظيم النسبة بينهما عبر تركيز الأوكسجين. وتكون تراكيز VEGF غير قابلة للقياس في الخلط المائي الطبيعي، لكن انخفاض الجريان الشبكي والإقفار النسيجي الذي يحدث في سياق الانسداد الوريدي يحرض إفرازه من الخلايا البطانية الوعائية وخلايا الظهارة الصباغية والخلايا الحوطية وخلايا مولر والخلايا الدبقية النجمية والخلايا العقدية وخلايا أخرى من الطبقة النووية الباطنة (34,21). وتبين أن النسبة الأكبر لمستقبلات VEGF في نماذج RVO وجدت في الطبقات الداخلية للشبكية مع عدم وجودها في طبقة المستقبلات، ويعد VEGF عاملاً رئيساً لزيادة النفوذية الوعائية والاستحداث الوعائي. يبلغ تركيز VEGFفي الزجاجي 8.6 نانوغرام/مم في CRVO و 2.0 نانوغرام/مم في BRVO و 0.26 نانوغرام/مم في الحالة الطبيعية، وتحدث زيادة النفوذية الوعائية عند تراكيز أصغرية 0.3 نانوغرام/مم في حين يحتاج التنمي الوعائي الحديث إلى تراكيز أعلى 5 نانوغرام/مم (21).

يعد VEGF أيضاً سيتوكيناً مفعلاً للالتهاب وجاذباً كيميائياً لطلائع الخلايا البطانية الوعائية حيث يزيد من تعبيرية جزيء الالتصاق داخل الخلوي ICAM1 والذي يزيد بدوره من التصاق خلايا العدلات والوحيدات على البطانة الوعائية. ويؤدي هذا السبيل بالإضافة إلى وذمة الخلايا البطانية بتحريض VEGF، إلى نقص الجريان في الشعريات مما يفاقم الإقفار الشبكي. كما يحرض VEGF تعبيرية الثرومبوبلاستين الذي يعد طليعة للخثار مفاقماً الإقفار الشبكي. (34,32)

تتم زيادة تعبيرية VEGF عبر العديد من السيتوكينات منها: TGFs a,b ، وعامل نمو الأرومة الليفية الأساسي bFGF ، وعامل النمو البشروي EGF، وعامل نمو الخلايا الكيراتينية ، وعامل النمو المشتق من الصفيحات PDGF ، وعامل النمو المشبه بالأنسولين IGF-1 والعامل المنخر للورم TNFa والأنجيوتنسين II إضافة إلى العديد من العوامل الأخرى. ويعد تحريضه بتأثير الإقفار بتواسط HIF 1a الآلية الأهم. (21)

ويكون عامل النمو المشتق من الظهارة الصباغية PEDF مسؤولاً عن معاكسة تأثيرات VEGF لتحقيق التوازن كآلية ناظمة بالتلقيم الراجع. (21)

مستقبلات VEGF:

يرتبط VEGF بنوعين من المستقبلات VEGFR-2 , VEGFR-1 :

يتواجد VEGFR-1 بشكل رئيس على الوحيدات/البالعات ويلعب دوراً في تجنيد الكريات البيض نحو موقع الالتهاب، ويرتبط عامل النمو المشيمائي PIGF (وهو فرد آخر من عائلة VEGF) مع VEGFR-1 أيضاً (بالإضافة إلى VEGF)، محرضاً إنتاج العامل النسيجي والجذب الكيميائي

للوحيدات/البالعات ، كما يزيد ارتباط PIGF/VEGFR-1 من تراكيز الطلائع الالتهابية من الوحيدات عبر سبيل معتمد على الكالسينورين، وبالتالي فإن تحريض VEGFR-1 يحفز الآلية الالتهابية (21,19)

في حين يتواجد VEGFR-2 على الخلايا البطانية الوعائية فقط ، ويعتقد أن النمط الثاني هو المستقبل الرئيس المسؤول عن التنمي الوعائي و النفوذية الوعائية، حيث تسبب أذية الخلايا البطانية الناجمة عن الإقفار زيادة في تعبيرية هذه المستقبلات. ويسبب الارتباط بمستقبل VEGFR-2 فسفرة بروتينات الموصلات المحكمة عبر البروتين كيناز ، وبالتالي اضطراب الحاجز الوعائي للشبكية والخلط المائي في BRVO و CRVO بالإضافة إلى زيادة التعبيرية المورثية للسيتوكينات الالتهابية MCP-1 و ICAM-1 عبر NF-κB ، والتي بدورها تحرض الجذب الكيميائي للكريات البيض والتصاق الخلايا الالتهابية إلى البطانة الوعائية ومنه زيادة النفوذية الوعائية. (34,21)

وتنقص هذه التغيرات من سرعة الجريان الدموي موضعياً وتخلق دارات من التلقيم الراجع الإيجابي التي تحرض بدورها الإقفار الشبكي، كما يزيد جذب الكريات البيض والتصاقها الفعالية الالتهابية مولدة بدورها دارات أخرى من التلقيم الراجع الإيجابي (34,23)

وتصبح هذه الآليات المرضية أكثر تعقيداً مع الإزمان حيث تقوم دارات التلقيم الراجع بزيادة تحريض إنتاج VEGF والسيتوكينات الالتهابية مما ينجم عنه الوذمة المعندة، وهذا ما يفسر كون عدد حقن anti VEGF اللازمة لعلاج الوذمة متناسباً مع تراكيز IL-8, IL-6, ICAM-1 في الخلط المائي. (37,36)

2.3.2 الآليات الأخرى غير المتواسطة بـ VEGF:

بالإضافة إلى VEGF يوجد العديد من العوامل التي تتواسط زيادة النفوذية الوعائية والتي تبين ارتفاعها في سياق الانسداد الوريدي (37,36,33) مثل: الشكل (2.3) والجدول (2.1)

<u>IL-6</u>: يزيد النفوذية الشعرية بشكل مباشر عبر إعادة تنظيم ألياف الأكتين في الموصلات الفجوية بين الخلايا المتجاورة وبشكل غير مباشر عبر زيادة تعبيرية VEGF.

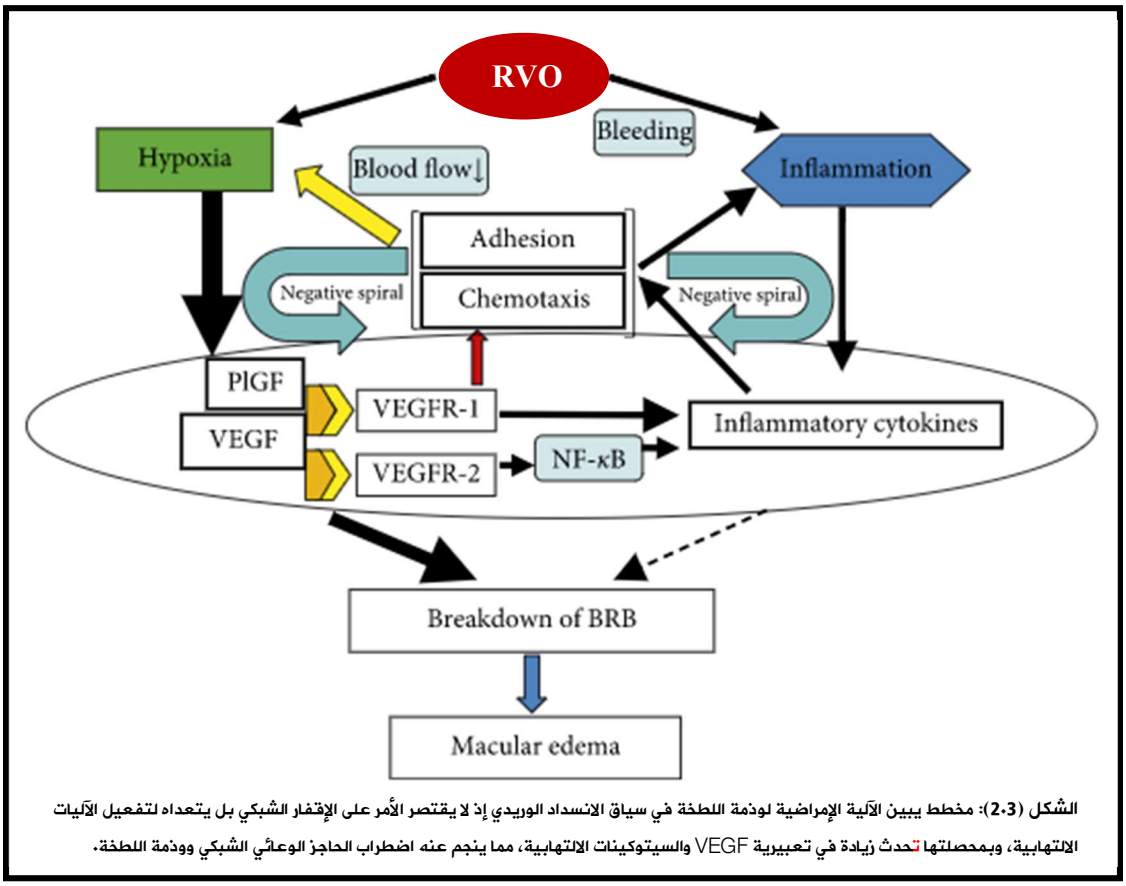
<u>IL-8</u>: عامل جذب كيميائي يجذب ويفعل العدلات واللمفاويات التائية ، ويملك تأثيراً مزدوجاً عبر زيادة النفوذية vasopermeability والاستحداث الوعائي angiogenic، ويتم إنتاجه من الخلايا البطانية الوعائية والخلايا الدبقية كما يفرز من خلايا RPE بتحريض TNFa و IL-1b ومستقبلات TLR و VEGF ،

ICAM -1: وهو جزيء التصاق يتواجد بشكل طبيعي على خلايا RPE والعديد من الخلايا في الشبكية والمشيمية بما فيها الكريات البيض، حيث تزداد تعبيريته بالتحريض من نقص الأكسجة والذي بدوره يحفز التصاق الكريات البيض على جدار الأوعية مسبباً نقص الجريان الشبكي.

يعد البروتين الجاذب للوحيدات MCP-1 أيضاً عامل جذب كيميائي حيث يجذب ويفعل الوحيدات وخلايا الذاكرة التائية والخلايا المتغصنة لتتوضع في النسيج المتأذي، وتزداد تعبيريته بالتحريض من الإقفار الشبكي وتصلب الشرينات والشدة التأكسدية، ويحفز MCP-1 فسفرة بروتينات الأجسام الواصلة المحكمة مثل ZO-1 و occludin.

يتم تنظيم كلا من MCP-1 و IL-8 عبر NF-kB وهو من سيتوكينات الشدة التي تتواسط الاستجابة للإقفار والجذور الحرة والإشعاع فوق البنفسجي والمستضدات الجرثومية والفيروسية.

الاريثروبيوتين EPO: هو غليكوبروتين مولد للكريات الحمر ومحرض للاستحداث الوعائي، ويكون تأثيره في الشبكية ثنائي الطور حيث يكون مثبطاً للتوعي قبل تشكل التوعيات ومحرضاً لها بعد تشكلها، ويتم إفرازه من الشبكية الداخلية بتأثير HIF-1 كما VEGF، ولوحظ ارتفاع تراكيز EPO في الزجاجي بشكل متوافق مع تراكيز VEGF في سياق CRVO و BRVO.



الشكل (2.3): مخطط يبين الآلية الإمراضية لوذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي إذ لا يقتصر الأمر على الإقفار الشبكي بل يتعداه لتفعيل الآليات الالتهابية، وبمحصلتها تحدث زيادة في تعبيرية VEGF والسيتوكينات الالتهابية، مما ينجم عنه اضطراب الحاجز الوعائي الشبكي ووذمة اللطخة.

عامل النمو المشيمي PGF: لوحظ ارتفاع تركيزه في سياق CRVO الإقفاري، حيث يعمل بالتآزر مع VEGF على زيادة الاستحداث الوعائي.

تجنيد الكريات البيض عبر جزيئات الالتصاق:

الكيموكينات هي وسائط متعددة المهام تتواسط تجنيد الكريات البيض إلى موقع الالتهاب محرضةً المزيد من الفعالية الالتهابية. وبينت الدراسات على مرضى RVO ارتفاع مستويات العديد من هذه الكيموكينات وأهمها MIP-1b , MIP-1a , MCP-1 بالإضافة إلى IL-8, IL-6, IL-1, IL-12,TNF-α في المناطق المقفرة. (37,36)

تلعب الكريات البيض دوراً في زيادة النفوذية الوعائية حيث تُحَرَض هذه الآلية عبر الخلايا اللمفاوية والوحيدات حين توضعها في الحيز حول الوعائي متواسطة بجزيئات الالتصاق مثل السيليكتين والامينوغلوبولينات والانتغرينات الموجودة على سطح الخلايا البطانية الوعائية والتي تساهم في اختراق الأجسام الموصلة المحكمة وبالتالي الحاجز الوعائي الشبكي (36,33)

وبينت دراسة حديثة أنه بالمقارنة ما بين مجموعتي المستجيبين والمستجيبين جزئياً بعد المعالجة بـ anti VEGF، تبين أن المجموعة الأخيرة ترافقت مع مستويات قاعدية أعلى من VEGF, IL-8, MCP-1, IL-17, IL-10 عند كل من مرضى CRVO و BRVO. (38)

جدول (1.1): العوامل المسؤولة عن تشكل وذمة اللطخة مع الآليات المقترحة

العامل/المستقبل	الآلية المقترحة	
VEGF-A/VEGF-R2	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	فسفرة بروتين occludin عبر تفعيل البروتين كيناز زيادة تعبيرية u-PAR زيادة الالتقام الخلوي لبروتينات VE-Cadherin تخرب VE cadherin عبر زيادة فعالية أنزيم الترانس غلوتاميناز 2 زيادة تعبيرية ICAM-1
	زيادة النقل عبر الخلوي	زيادة النقل عبر الأجواف بآلية متواسطة بـ NOS
PGF/VEGFR-1	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	تبدل توزع بروتين occludin على خلايا RPE تدرك بروتينات الموصلات ZO-1 و VE-cadherin
الأنجيوبيوتين 2	فقدان الخلايا الحوطية	مستقبل Tie2
	فقدان الخلايا الدبقية	
	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	
البراديكينين BK/B2R, B1R	التوسع الوعائي	تفعيل B1R عبر eNOS
	زيادة النفوذية	تفعيل B2R عبر iNOS
	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	فسفرة بروتين occludin عبر تفعيل البروتين كيناز نقص تعبيرية Claudin 5

الأنجيوتنسين II	هجرة الخلايا الحوطية	
	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	عبر تحريض VEGF
الألدوستيرون/MR	زيادة النفوذية المشيمية	زيادة تعبيرية قنوات البوتاسيوم في الخلايا البطانية الوعائية والخلايا العضلية الملساء في المشيمية
	نقص التصريف	تنظيم تعبيرية وتوزع قنوات السوائل والشوارد على خلايا مولر
TNF-a/TNF-Rs	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	نقص تعبيرية بروتينات الموصلات ZO-1 و cadherin5 تبدل في توزعها الخلوي في الخلايا البطانية الشبكية عبر تفعيل البروتين كيناز عبر NF-kB تدرك ZO-1 في خلايا RPE زيادة VEGF و ICAM-1
	فقدان الخلايا البطانية الوعائية	الموت الخلوي المبرمج والتنخر
الانترلوكين IL1-b	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	جذب الكريات البيض والتصاقها إنتاج VEGF نقص تعبيرية occludin و VE-cadherin نتيجة نقص الأكسجة فسفرة بروتين ZO-1
IL-6	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة وزيادة الأجسام الموصلة الفجوية	نقص تعبيرية occludin و ZO-1 و VE-cadherin إنتاج VEGF
IL-8	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	نقص تعبيرية occludin و ZO-1 و Claudin5
	جذب كيميائي يفعل العدلات واللمفاويات التائية	
TGF-B	تبدلات الأجسام الموصلة المحكمة	تدرك occludin عبر إنتاج MMP9
	فقدان الخلايا الحوطية	

2.3.3 الإشارة الجزيئية في BRVO:

تبين عند مرضى BRVO ارتفاع العوامل التالية في الخلط المائي والزجاجي VEGF, IL-6, IL-8, IP-10, ICAM-1, (MIP)-1b, EPO, MCP-1, MIG، البروتين المثبط للبالعات (39,37) ، كما بينت التجارب ما يلي (39,37,36):

- توافق ارتفاع تراكيز VEGF في الخلط المائي مع مستوياته في الزجاجي.
- ارتباط مستويات VEFGF و ICAM-1 في الزجاجي والخلط المائي.
- ارتباط مستويات IL-6 و EPO في الزجاجي مع مناطق نقص الإرواء الشبكية retinal nonperfusion.
- ارتباط مستويات IL-8 MCP-1 في الزجاجي.

- ارتباط مستويات VEGF و IL-8 قبل المعالجة مع الاستجابة للمعالجة
- تكون مستويات VEGF أعلى عند مرضى BRVO مع تشكل السائل تحت الشبكي subretinal fluid مقارنة مع مرضى الوذمة الكيسية.
- ترتبط مستويات PEDF في الزجاجي بشكل عكسي مع مستويات VEGF في الزجاجي وشدة وذمة اللطخة.
- يستمر التنظيم المحرض upregulation لـVEGF في سياق BRVO حتى سنتين على الأقل حتى بوجود الأوعية التفاغرية collateral vessels وهذا ما يتمثل بالحاجة للحقن المتكرر لمركبات anti VEGF.
- يقترح ارتفاع الوسائط الالتهابية MCP-1, IL-8, IL-6 دوراً هاماً للفعالية الالتهابية في الآلية الإمراضية، كما أن ارتفاع VEGF وحيداً لا يترافق مع تطور الأوعية المستحدثة مما يدل على دور السيتوكينات الالتهابية في تشكلها. (36)

2.3.4 الإشارة الجزيئية في CRVO:

تشابه تلك المرافقة لـ BRVO إلا أن مستوياتها أعلى وهو ما قد يفسر نقص الاستجابة على المعالجة بعوامل anti VEGF، ولوحظ ارتفاع العوامل التالية VEGF, VEGFR-2, IL-6, IL-8, MCP-1, EPO، كما لوحظ وجود توافق بين المستويات في الزجاجي لـVEGF , IL-6 وشدة وذمة اللطخة والإقفار الحاصلين، وتجدر الإشارة إلى حدوث اضطراب كل من الحاجزين الوعائيين الشبكي والمجاور للخلط المائي في سياق CRVO, BRVO إلا أن إصابته تكون أشد في CRVO (38,37).

2.4 أسباب تدني حدة الإبصار في سياق وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي:

عادة ما يكون تدني حدة الإبصار الناجم عن وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي عكوساً في المرحلة الحادة، وتكون تغيرات الثخانة المركزية تحت الحفرة المركزية متوازية مع تدهور وتعافي حدة الإبصار بعد المعالجة في معظم الحالات، إلا أن هذا التعافي البصري يكون غير مرض في حالات أخرى رغم التعافي التشريحي.

بينت دراسة BRAVO أنه بحقن Ranibizumab حدث التحسن التشريحي في 86% من الحالات بعد 12 شهراً إلا أن تحسن حدة الإبصار لأكثر من 40/20 حدث في 66% من الحالات فقط

(26,2)، وبينت دراسة CRUISE المشابهة تحسناً تشريحياً في 78% من الحالات مقابل 43% فقط بحدة إبصار تزيد عن 40/20. (27,2)

تمر الإشارة الضوئية في الحالة الطبيعية عبر نسيج الشبكية الشفاف العصبوني ليتم استقبالها من المستقبلات الضوئية في الشبكية الخارجية، ومن ثم تنتقل الإشارة الضوئية من المستقبلات نحو الخلايا ثنائية القطب والخلايا العقدية وصولاً إلى المحاوير غير الحاوية على النخاعين، لذا فإن تدني حدة الإبصار غير العكوس الناجم عن وذمة اللطخة يجب أن يتضمن عوامل غير عكوسة تؤثر إما على المستقبلات الضوئية في الحفيرة المركزية أو العصبونات المتصلة معها. (40)

واقترحت الدراسات ثلاث آليات رئيسة لتدني حدة الإبصار: (40,34) جدول (2.2)

- أذية المستقبلات الضوئية في الحفيرة المركزية.
- أذية العصبونات في الشبكية الداخلية.
- التأثير المباشر لوذمة اللطخة بحد ذاتها من حيث وذمة الخلايا الشبكية واضطراب الشفوفية الشبكية وزيادة التبعثر الضيائي.

قد تكون الآليتين الأولى والثانية غير عكوسة مما قد يساهم في ديمومة تدني حدة الإبصار بعد شفاء الوذمة.

جدول (1.2): آليات تدني حدة الإبصار الناجم عن وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي. (40)

الاضطراب التشريحي	الآلية المرضية لتدني حدة الإبصار	العكوسية	موجودات OCT
أذية المستقبلات الضوئية في الحفيرة المركزية	أذية القطع الداخلية و/أو الخارجية للمستقبلات الضوئية الناجمة عن تغيرات الدوران الشعري ووجود الدم والليبوبروتينات في الحيز تحت الشبكي المتسربة عبر ELM المتأذي.	ربما تكون غير عكوسة*	اضطراب تكاملية الطبقات ONL, ELM, EZ, IZ وجود HRF (الليبوبروتينات)
أذية العصبونات في الشبكية الداخلية	الفقدان العصبوني في طبقة INL أو GCL الناجم عن إقفار الشبكية الداخلية.	غير عكوسة	عدم انتظام الطبقات الداخلية DRIL نقص التروية في DCP على OCTA
الوذمة الشبكية العصبونية	تبعثر الضوء والذي ينجم عنه نقص كمية الضوء الواصل إلى المستقبلات ، بالإضافة إلى اضطراب الموصلية العصبونية من المستقبلات إلى عصبونات الشبكية الداخلية	عكوسة	زيادة الثخانة الشبكية والأكياس ضمن الشبكية.

الاختصارات: OCT التصوير المقطعي التوافقي البصري، ONL الطبقة النووية الخارجية، ELM الغشاء المحدد الظاهر، EZ النطاق الإهليلجي، IZ نطاق التشابك، HRF البؤر عالية العكوسية، INL الطبقة النووية الداخلية، GCL طبقة الخلايا العقدية، DRILاضطراب انتظام الشبكية الداخلية، DCP الضفيرة الشعرية العميقة، OCTA التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي.

* قد يكون تقطع القطع الخارجية للمستقبلات عكوساً عبر المتابعات طويلة الأمد.

2.5 شيوع وانتشار وذمة اللطخة:

تحدث وذمة اللطخة في 60% و84% من مرضى انسداد فرع وريد شبكي رئيسي وانسداد الفرع اللطخي على الترتيب وتزداد هذه النسبة بغياب انفصال الزجاجي الخلفي. ويتجه ثلثا هذه الحالات نحو الإزمان في حين يتحسن عفوياً الثلث الباقي (29,26)، وبالمقابل تحدث وذمة اللطخة عند حوالي 90% من مرضى CRVO، وتميل نحو الإزمان إذ لا يلاحظ حدوث شفاء عفوي خلال السنة الأولى في حين تبلغ نسبة الشفاء 30% لفترات المتابعة الأطول وتكون مترافقة عادةً بضمور وتندب الشبكية العصبية والظهارة الصباغية. (30,27)

2.6 الاستقصاءات:

2.6.1 التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT:

يعد حالياً المعيار الرئيس في تقييم التغيرات البنيوية في اللطخة والتقييم الكمي لثخانتها في سياق مختلف الأمراض الشبكية. ومن أهم التغيرات التي يمكن رصدها بواسطته في الانسداد الوعائي الشبكي: وجود الأجواف الكيسية داخل الشبكية والتي قد تكون متعددة ومتجمعة، وعلاقة اللطخة مع الوجه الخلفي للزجاجي وتشكل الغشاء فوق الشبكي والتليف تحت الشبكي وتطور ثقب اللطخة والنتحات والنزوف الشبكية. (31)

وشكل التطور التقني لـ SD-OCT نقلة نوعية في التصوير الشبكي من حيث زيادة دقة وتباين الصور المأخوذة وبالتالي زيادة المعطيات الكمية والنوعية التي تزودنا بها.

تُعَرَّف الثخانة الشبكية المركزية CST بأنها الثخانة الوسطية للشبكية ما بين حدودها الداخلية والخارجية لكل صور a scan في منطقة 1 مم2 المركزية، وما زالت هذه القيمة تملك الأهمية الأكبر في التقييم الكمي للوذمة حيث تعبر زيادتها عادةً عن نقص وظيفي ويترافق نقصها مع تحسن وظيفي، وتستخدم في تشخيص وتصنيف ومراقبة وذمة اللطخة وتقييم الاستجابة على المعالجة. (31,2)

نظراً لنقص التوافق بين الثخانة المركزية للطخة وحدة الإبصار في العديد من الأمراض الشبكية بما فيها الانسداد الوريدي (معامل الارتباط يتراوح بين 0.23- 0.59) (31) اقترحت العديد من الدراسات عدداً

من العلامات الحيوية biomarkers كعوامل ذات قيمة إنذارية عند مرضى الانسداد الوريدي الشبكي أهمها:

- تكاملية طبقة المستقبلات في الحفرة المركزية، حيث بينت الدراسات ارتباط اضطراب النطاق الإهليلجي Ellipsoid Zone والغشاء المحدد الخارجي مع حدة الإبصار (41,31)
- مكان وتوزع السائل الشبكي ووجود البؤر عالية العكوسية داخل الشبكية (42,31)
- اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية (والذي تم تعريفه حسب دراسة Sun وزملائه بوجود منطقة على صورة b scan تضطرب فيها الحدود بين الطبقات التالية: طبقة الخلايا العقدية والطبقة الضفائرية الباطنة، الطبقة النووية الباطنة والطبقة الضفائرية الظاهرة) (43,41)
- ثخانة المشيمية (31)
- اضطرابات الوصل الزجاجي الشبكي في منطقة اللطخة (الالتصاق الزجاجي اللطخي Vitreomacular adhesion VMA والشد الزجاجي اللطخي Vitreomacular Traction VMT والغشاء فوق الشبكي ERM) (31)
- ومن العلامات الدالة على الإقفار تبارز الغشاء المحدد المتوسط[1] واعتلال اللطخة المتوسط الحاد جانب المركزي PAMM.(31)

2.6.2 التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائيOCTA :

بينت العديد من الدراسات أن OCTA غير الغازي يماثل التصوير الظليل بالفلوريسيئين من حيث تقييم الدوران الشعري في اللطخة ومناطق انعدام التروي وتوسع منطقة الحفيرة المركزية غير الموعاة FAZ في سياق الانسداد الوريدي. وتبين مؤخراً ارتباط مساحة مناطق نقص التروية في كل من الضفيرتين السطحية والعميقة في اللطخة مع مساحة الإقفار المحيطي، بالإضافة إلى ارتباط الكثافة الوعائية في اللطخة مع حدة الإبصار، إلا هذه التقنية الواعدة ما زالت محدودة حالياً بوجود العيوب الفنية للصور image artifacts ومحدودية حقل الرؤية. (45)

2.7 علاج وذمة اللطخة المرافقة لانسداد الوريد الشبكي:

2.7.1 الليزر الشبكي:

[1] يتشكل الغشاء المحدد المتوسط من التشابكات بين المستقبلات الحسية والخلايا ثنائية القطب Bipolar cells، ويشكل الحد الفاصل بين الشبكية الموعاة عبر الدوران المشيمي وتلك التي تتلقى ترويتها عبر الدوران الشبكي.

اعتمد تدبير وذمة اللطخة المرافق للانسداد الوريدي الشبكي لعقدين من الزمن على نتائج دراستي الانسداد الوريدي المركزي وانسداد فرع الوريد الشبكي BVOS و CVOS، حيث بينت دراسة انسداد الفرع الوريدي الشبكي لنتائج تطبيق علاج وذمة اللطخة بالتخثير الضوئي بالليزر على المرضى ذوي حدة الإبصار ≥ 40/20 بعد 3 أشهر من المراقبة، وجود تحسنٍ في حدة الإبصار ≤ سطرين بعد 3 سنوات من المتابعة عند 65% من المرضى الذين طبق لديهم الليزر Grid Laser مقابل 37% من مرضى مجموعة المراقبة فقط، في حين بينت دراسة CVOS عدم وجود فارق هام في حدة الإبصار بعد 3 سنوات من المتابعة بين مجموعتي المراقبة والليزر، وبالتالي شكل الليزر العلاج الرئيس لوذمة اللطخة المرافقة لـ BRVO في تلك الحقبة (6,5).

2.7.2 العلاج الدوائي بالعوامل المضادة لـ VEGF:

مع تزايد الدراسات الباثولوجية التي أظهرت زيادة تراكيز VEGF والتعبيرية المورثية له في سياق الانسداد الوريدي، ومع تنامي فهم دوره الأساسي في الآلية الإمراضية من ناحية زيادة النفوذية الوعائية وفسفرة بروتينات الموصلات المحكمة وما يرافق ذلك من أذية الحاجز الوعائي الشبكي الداخلي، برز دور مضادات عامل النمو الوعائي البطاني anti VEGF في العلاج الدوائي، وأحدث ظهورها وتوافر مركباتها المختلفة ثورة في عالم علاج وذمة اللطخة المرافقة للأمراض الوعائية الشبكية بما فيها الانسداد الوريدي. ويعد حالياً حقنها ضمن الزجاجي العلاج المعياري لوذمة اللطخة في هذا المرض (4,3,2)، وتضم مركباتها المستخدمة في التطبيق السريري:

Ranibizumab:

وهو جزء من الأضداد وحيدة النسيلة المؤنسنة المؤشبة لعامل النمو البطاني الوعائي والمخصصة للاستخدام ضمن العين والذي يرتبط مع جميع أنماط VEGF-A ومنتجات تدركها الفعالة حيوياً معدلةً إياها. وبينت التجارب السريرية المُحَكَّمة فعالية Ranibizumab في علاج وذمة اللطخة المرافقة لـ BRVO (والتي تم تأكيدها لاحقاً بالمراجعات المنهجية)، وعلى رأس هذه التجارب دراسة BRAVO التي مثلت دراسة سريرية مُحَكَّمة ثنائية التعمية معشاة متعددة المراكز (الدليل من الدرجة I) تضمنت مقارنة حقن الرانيبيزوماب ضمن الزجاجي بجرعتي 0.3 و 0.5 مع العلاج الزائف sham treatment مع فترة متابعة امتدت لـ6 أشهر، حيث تحققت زيادة حدة الإبصار لأكثر من ثلاثة أسطر في 55% و 61% و 29% من المرضى على التوالي. كما بينت الدراسة الرديفة HORIZON أهمية العلاج المبكر، حيث تبين أن الحقن بعد 6 أشهر من المراقبة في مجموعة العلاج الزائف كان أقل فعالية منه في مجموعتي الحقن الأخرى مما يدل أن التأخر بالمعالجة قد ينجم عنه أذية غير عكوسة.

وبالمثل بينت دراسة CRUISE بالإضافة إلى العديد من المراجعات المنهجية فعالية Ranibizumab في علاج وذمة اللطخة المرافقة لـ CRVO (دليل من الدرجة I)، وحصل هذا العقار على ترخيص هيئة الغذاء والدواء الأميركية ووكالة الدواء الأوروبية لهذا الاستطباب في 2010 و2011. (31,6,5,2)

Aflibercept:

هو بروتين اندماجي مكون من المواقع الرئيسة لبروتينات مستقبلات VEGF من النمطين 1 و2 مدمجاً مع المنطقة الثابتة من الضد المناعي البشري IgG، يقوم Aflibercept بربط عدة أشكال من VEGF- A , VEGF-B وعامل النمو المشيمي PGF ، حيث يمتلك إلفة أكبر تجاه أنماطٍ أكثر شمولاً من VEGF كما أن فترة التأثير له أطول نظرياً مقارنة مع نظيريه Ranibizumab و Bevacizumab. (31,6,5,2)

وأثبتت العديد من التجارب السريرية المحكمة المعشاة فعالية Aflibercept في علاج وذمة اللطخة المرافقة لـ RVO، كما بينت ضرورة العلاج المبكر للحصول على نتائج أمثل، حيث أظهرت أنه يمكن المحافظة على الكسب البصري بعد فترة من الحقن الشهري متبوعةً بفترات متباعدة. وبينت دراستي COPERNICUS وGALILEO استمرار الفعالية عند الحقن بنظام PRN حتى سنة عند مرضى CRVO، ورصدت دراسة VIBRANT أن الانتقال إلى الحقن كل شهرين حافظ على النتائج البصرية عند مرضى BRVO، أما دراسة CENTERA فأظهرت فعاليته في إنقاص مساحة الإقفار الشبكي بالإضافة إلى التوعيات في القطعتين الأمامية والخلفية. وحصل Aflibercept على ترخيص هيئة الغذاء والدواء الأميركية ووكالة الدواء الأوروبية لهذا الاستطباب في 2013 و2012.(31,6,5,2)

Bevacizumab:

وهو جسم مضاد وحيد النسيلة مؤنسن مؤشب بالطول الكامل والذي يرتبط مع VEGF-A مثبطاً إياه، وتم تركيبه لتثبيط التشكلات الوعائية المرافقة للنمو الورمي في نقائل سرطان الكولون، وهو يُستخدم على مدى واسع حقناً ضمن المقلة دون تصريح off label لعلاج وذمة اللطخة السكرية وتلك المرافقة للانسداد الوريدي واعتلال اللطخة الشيخي الرطب، بتكلفة مادية أقل بشكل واضح (17 دولار لـ Bevacizumab مقابل 1967 دولار و 1961 دولار لـ Ranibizumab و Aflibercept على الترتيب).

وبينت دراسة MARVEL (دليل من الدرجة I) أن فعالية هذا العقار لا تقل عن فعالية Ranibizumab في علاج وذمة اللطخة المرافقة لـ BRVO، كما أظهرت دراسة SCORE2 نتائج مشابهة بالمقارنة مع Aflibercept عند مرضى CRVO.(2, 31)

وعلى الرغم أن الاستجابة الباكرة للمركبات المختلفة لـ anti VEGF تكون جيدة عند معظم المرضى، إلا أن هذه الاستجابة تكون مستدامة في 34%–30 فقط من الحالات، و يحتاج غالبية المرضى علاجاً طويل الأمد للسيطرة على الوذمة. وإضافة لذلك بينت الدراسات الواقعية real-world studies أن النتائج البصرية أقل من تلك المسجلة في الدراسات التجريبية، إذ وفقاً لدراسة RETAIN كان متوسط عدد الحقن عند المرضى الذين تمت السيطرة على وذمة اللطخة لديهم بعد 4 سنوات من المتابعة هو 14 حقنة عند مرضى CRVO و 19.5 عند مرضى BRVO ، كما قُدر أن 50% من مرضى BRVO و 56 % من مرضى CRVO لم تتم السيطرة على الوذمة لديهم بنهاية فترة المتابعة واحتاجوا مزيداً من العلاج ضمن الزجاجي بعد 4 سنوات من الحقن، وكان متوسط عدد الحقن لديهم 15.7 و 28.4 عند مرضى BRVO و CRVO على الترتيب خلال 4 سنوات وكانت النتائج البصرية مرتبطة بشكل وثيق مع تكرار الحقن (6,5) دون أن يلاحظ تناقص في عدد الحقن السنوي مقارنةً مع السنة الأولى (7)، مما يشكل عبئاً نفسياً واجتماعياً واقتصادياً ينجم عنه نقص مطاوعة المرضى على المعالجة وهذا ما دعا للبحث عن المزيد من الخيارات أو الأنظمة العلاجية.

2.7.3 العلاج الدوائي بالستيروئيدات:

كما ذكرنا سابقاً تنجم أذية الحاجز الوعائي الشبكي عن عامل النمو البطاني الوعائي من جهة وجملة من السيتوكينات الالتهابية من جهة أخرى (38,37,36)، إلا أن العامل المطلق للحدثية الإمراضية الكلية لوذمة اللطخة ما زال غير معروفٍ بشكل كامل، إذ مع تبيان ارتفاع مستويات VEGF بشكل هام في كل من نوعي الانسداد الوريدي الفرعي أو المركزي وارتباط مستوياته بشكل هام مع مساحة المنطقة الشبكية المقفرة ومع شدة وذمة اللطخة برز دور الإقفار كعامل مطلق رئيس (46)، إلا أنه يبدو من جانب آخر قاصراً عن تفسير العديد من التغيرات الباثولوجية الحاصلة في سياق الانسداد الوريدي، حيث قد تحدث وذمة اللطخة حتى في حالات الانسداد غير الإقفاري كما تبين حدوثها مع تراكيز ضمن المجال الطبيعي لـVEGF (46;39,31)، كما تبين بالمقابل حدوث ارتفاع هام في تراكيز VEGF بغياب وجود إقفار هام. كل ما سبق قد يشكل تفسيراً لعدم استجابة بعض المرضى للعلاج بـ anti VEGF منفرداً، ويطرح إمكانية وجود سبل إمراضية لوذمة اللطخة مستقلة عن VEGF المحرض بالإقفار ووجود حدثية التهابية موازية حيث تبدو هذه الفرضية مدعومةً بحدوث ارتفاع هام في تراكيز العديد من الوسائط الالتهابية الجدول(1.1) في الانسداد الوريدي (39,38,37.36) خاصة غير المستجيبين على المعالجة بحقن مركبات anti VEGF. (38)

تثبط الستيروئيدات التعبيرية المورثية والسبل الاستقلابية لـ VEGF بالإضافة إلى تثبيط السيتوكينات الالتهابية، كما تملك دوراً في الحماية العصبية neuroprotective، ويضاف إلى ذلك الأثر المثير للاهتمام الذي بينته دراسة حديثة والمتمثل في زيادة الفارق في الإشباع الشرياني الوريدي وتحسن الأكسجة الشبكية بعد حقن ®Ozurdex. (47)

من مركبات الستيروئيدات المتوافرة للاستخدام السريري: التريامسينولون حقناً ضمن الزجاجي، وزرعات الديكساميتازون ®Ozurdex وزرعات الفلوسينولون ®Iluvien (31)

التريامسينولون:

على الرغم من توافر المركبات المختلفة لـanti VEGF، بقي التريامسينولون – كأحد الوسائل العلاجية الفعالة والمنخفضة التكلفة – مستخدماً على نطاق واسع سواء بشكل منفرد أو كعلاج رديف، وهو من أوائل الستيروئيدات التي تم استخدامها حقناً ضمن الزجاجي (31,2). وعلى الرغم من توافر مركبات خالية من المواد الحافظة المعدة للاستخدام العيني (Triesence, Alcon Inc. و Trivaris; Allergan, Inc.) ما زالت المركبات الحاوية على المواد الحافظة (Kenalog 40, Bristol-Myers Squibb و TRIACORTPharmatex Italia) الأوسع انتشاراً نظراً لرخص ثمنها (8 مقابل 124 دولاراً) (48)

وما زالت الآلية الرئيسة المسؤولة عن فعالية التريامسينولون في إنقاص ثخانة اللطخة في الوذمة الحاصلة في سياق CRVO,BRVO غير معروفة تماماً، إلا أنه توجد جملة من الآليات المقترحة، حيث يستهدف العديد من سبل الفعالية الالتهابية و يقلل من تعبيرية السيتوكينات و VEGF وبالتالي يؤمن استتباب الموصلات المحكمة بين الخلايا البطانية و إنقاص النفوذية الوعائية، كما يثبط أي زيادة في تراكيز GFAP في خلايا مولر ويمنع الوذمة التناضحية لخلايا مولر عبر فتح قنوات البوتاسيوم Kir4.1 channels وقنوات الأكوابورين 1,4 في غشاء خلايا مولر. وتقلل جميع هذه الآليات من أذية الحاجز الوعائي الدموي الشبكي الحاصلة وبالتالي تحدث تأثيراً إيجابياً على وذمة اللطخة. وتبين حديثاً أن التريامسينولون يقلل أيضاً من تراكيز MIP-1 , MCP-1 في الخلط المائي في سياق وذمة اللطخة المرافقة لـ BRVO كما ينقص من تركيز MIP-1b الذي تبين ارتباط تراكيزه مع ثخانة اللطخة المركزية والاستجابة على المعالجة (39,36,31).

أظهرت دراسة مقارنة بين أثر التريامسينولون والـ Bevacizumab أن مستويات IL-6, IL-17, IP-10, PDGF-AA, VEGF كانت أقل بشكل ملحوظ في مجموعة المعالجة بالتريامسينولون، في

حين تبين تثبيط VEGF فقط في مجموعة Bevacizumab، ولم يلاحظ فارق هام في مستويات VEGF بين مجموعتي المعالجة. (49)

ورصدت العديد من الدراسات فعالية التريامسينولون في علاج وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي ولعل أكثرها شمولاً كانت دراسات SCORE:

قارنت دراسة SCORE–BRVO بين حقن التريامسينولون ®Trivaris بجرعة 1 و4 مغ في الزجاجي والعلاج بالليزر لوذمة اللطخة المرافقة لانسداد الفرع الوريدي ولم تجد فارقاً هاماً إحصائياً في حدة الإبصار بعد 12 شهراً من المتابعة (بلغت نسبة التحسن في حدة الإبصار لأكثر من 3 أسطر 34% و 15% في مجموعتي حقن 4 مغ تريامسينولون ومجموعة الليزر على الترتيب)، ولوحظ ارتفاع نسبة الاختلاطات الجانبية (تطور الساد في 35% والحاجة للقطرات الخافضة للضغط ضمن المقلة في 41% من الحالات) بشكل واضح في مجموعة المعالجة بالتريامسينولون 4 مغ والتي قد تكون ذات أثر على نتائج حدة الإبصار، ونتيجة لهذه الدراسة بقي الليزر الشبكي العلاج المعياري لتدني حدة الإبصار الناجم عن وذمة اللطخة المرافقة لـ BRVO. (31,5,2)

أما دراسة SCORE–CRVO فقارنت بين حقن التريامسينولون 1 و 4 مغ في الزجاجي أوالاكتفاء بالمراقبة لوذمة اللطخة في سياق CRVO غير الإقفاري، حيث بلغت نسبة التحسن في حدة الإبصار لأكثر من 3 أسطر 7% و27% و26% في مجموعات المراقبة وحقن 1مغ و4 مغ تريامسينولون على الترتيب. (31,6,2)

وبينت المراجعة المنهجية والتحليل التلوي للعديد من التجارب السريرية عدم وجود فارقٍ هام في فعالية كل من التريامسينولون و البيفاسيزوماب وظيفياً وتشريحياً في علاج وذمة اللطخة عند مرضى RVO، مع نسبة أعلى للاختلاطات الجانبية المرافقة لحقن التريامسينولون من تطور الساد وارتفاع في الضغط ضمن المقلة (50)، وهذا ما أكدته أيضاً مراجعة منهجية أخرى قارنت بين أثر التريامسينولون ومركبات anti VEGF (البيفاسيزوماب والرانيبيزوماب والأفليبرسيبت) في علاج وذمة اللطخة عند مرضى CRVO. (6)

الفصل 3

الحقن في الحيز فوق المشيمي
Suprachoroidal Space (SCS) Injection

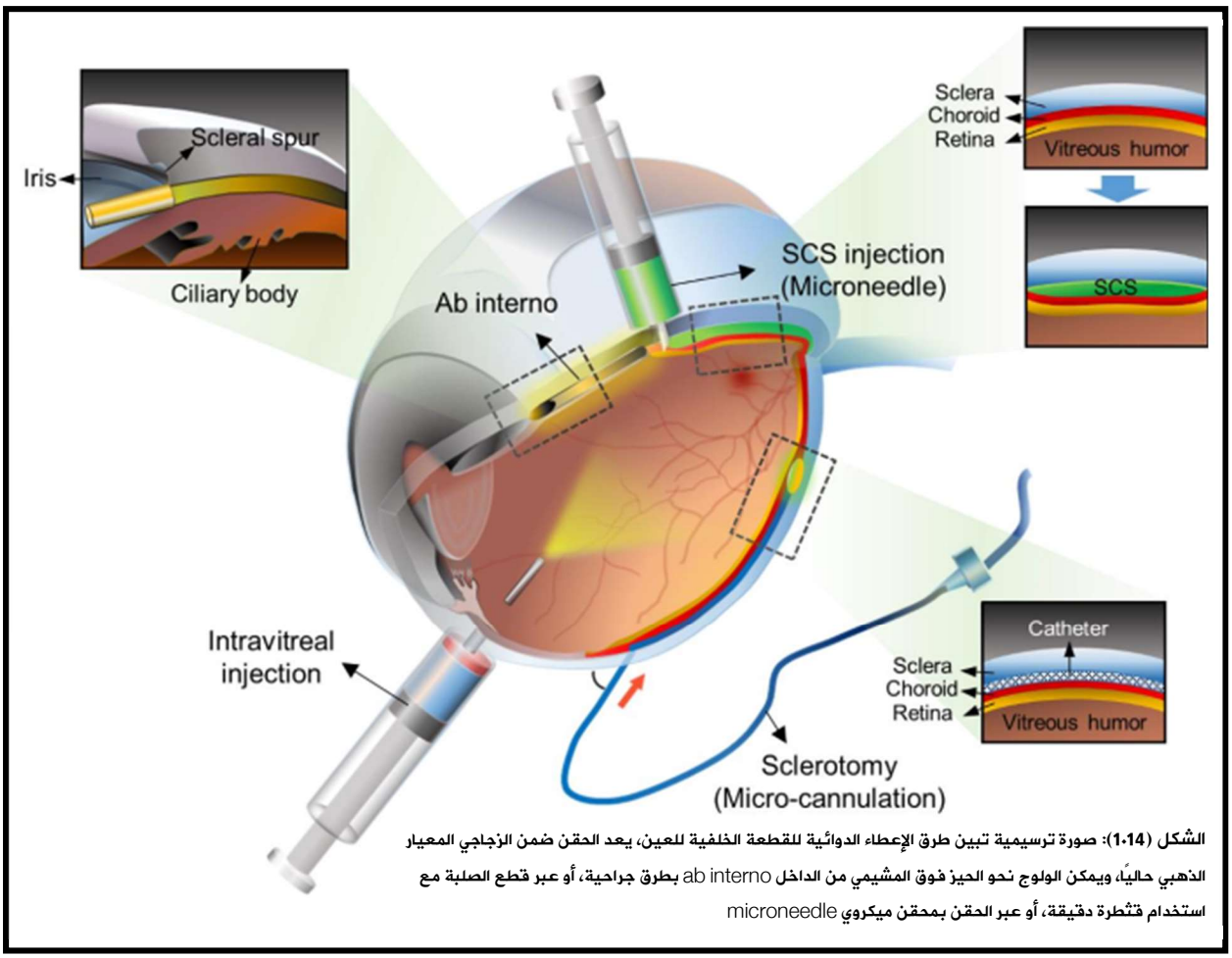
3.1 المشهد العلاجي الحالي:

يلعب تركيب المادة الدوائية وطريقة الإعطاء في العلاجات الدوائية دوراً كبيراً في تحديد الصورة العامة للمخاطر مقابل الفائدة risk–benefit profile في معالجة أمراض القطعة الخلفية للمقلة، لذا يعد العمل على تحسين إيصالية الدواء ضمن المقلة من العوامل الرئيسة في سبيل السعي نحو إيجاد السبيل الأمثل لايصال الدواء. وتعتمد المقاربات الحديثة على تحسين واحد أو أكثر من الجوانب العلاجية مثل الفعالية، والأمان أو دوام التأثير العلاجي لفترة أطول بهدف تخفيف العبء العلاجي على المرضى (51).

يتوافر العديد من السبل حالياً للمقاربة العلاجية لمختلف أمراض القطعة الخلفية للمقلة الشكل (1.14)، والتي يمكن تصنيفها إلى:

1) طرق الإعطاء الجهازية: تستخدم لإيصال الستيروئيدات أو مثبطات المناعة والعلاجات البيولوجية والتي تكون ذات فعالية عالية إلا أنها قد تترافق بالعديد من التأثيرات الجانبية الجهازية.
2) طرق الإعطاء الموضعية: متضمنة القطرات الموضعية والحقن حول المقلة والحقن ضمن المقلة الذي يعد العلاج المعياري الرئيس لأمراض القطعة الخلفية ، ويستخدم عادة لحقن نوعين من الأدوية المرخصة متمثلة بالعوامل المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي anti VEGF والستيروئيدات (51).

يمتلك كل من طرق الإعطاء المذكورة مسبقاً العديد من نقاط القوة والضعف الخاصة به، حيث يكون الحقن ضمن الزجاجي للستيروئيدات أكثر فعالية من الحقن حول المقلة إلا أنه يترافق أيضاً بنسبة أعلى من التأثيرات الجانبية للمادة الدوائية من الساد وارتفاع الضغط ضمن المقلة (50,48,6)، كما قد يترافق الحقن ضمن الزجاجي بشكل أقل شيوعاً بتأثيرات جانبية متعلقة بطبيعة الحقن المخترق لكامل جدار العين من إنتان باطن العين العقيم أو الانتاني والشقوق الشبكية وانفصال الشبكية ونزف الزجاجي (52)، ومن المحددات الأخرى للحقن ضمن الزجاجي للمواد الدوائية المتاحة قصر فترة ديمومتها الفعالة داخل العين، حيث يتراوح عمر النصف للبيفاسيزوماب 3–7.8 أيام ويبلغ عمر النصف للرانيبيزوماب والأفليبرسيبت



الشكل (1.14): صورة ترسيمية تبين طرق الإعطاء الدوائية للقطعة الخلفية للعين، يعد الحقن ضمن الزجاجي المعيار الذهبي حاليًا، ويمكن الولوج نحو الحيز فوق المشيمي من الداخل ab interno بطرق جراحية، أو عبر قطع الصلبة مع استخدام قثطرة دقيقة، أو عبر الحقن بمحقن ميكروي microneedle

4.75 و 7.13 على الترتيب، وتترجم فترة عمر النصف هذه إلى فترة فعالية تتراوح بين 1–2 شهراً مما يحتم الحاجة للحقن المتكرر وبالتالي زيادة العبء العلاجي مادياً و نفسياً واجتماعياً (53,7) ، وبالمثل يبلغ عمر النصف للتريامسينولون أسيتونيد ضمن الزجاجي بين 15–19 يوماً والذي يترجم إلى فترة تأثير 2–3 أشهر (48)، وتم اعتبار الستيروئيدات الأخرى الأقصر تأثيراً كالديكساميتازون والفلوسينولون غير مناسبين للحقن ضمن الزجاجي دون تعديلات تضمن التحرر المديد متمثلة بالزرعات طويلة الأمد والتي بدأ استخدامها سريرياً عام 2005 متضمنة زرعات الفلوسينولون Retisert 0.59 mg و Illuvien 0.19mg وزرعات الديكساميتازون Ozurdex 0.7 mg. وبالرغم من أن هذه الزرعات قللت الحاجة للحقن المتكرر إلا أنها ترافقت أيضا بوجود العديد من اعتبارات السلامة العينية وعلى رأسها النسبة العالية من التأثيرات الجانبية والتي وصلت إلى 25–40% لارتفاع الضغط ضمن المقلة الذي يتطلب المعالجة و15–68% لحدوث الساد عند المرضى ذوي العدسة الطبيعية phakic وذلك بعد 6 أشهر من استخدام زرعة Ozurdex و بالمثل بينت دراسة على زرعة الفلوسينولون حدوث الساد بنسبة 82% و ارتفاع الضغط ضمن المقلة عند 38% من المرضى (31,2) .

3.2 الحاجة المنطقية للمعالجة عبر الحقن في الحيز فوق المشيمي:

يمثل الحيز فوق المشيمي الحيز المتوضع بين المشيمية والصلبة محدداً من الأمام بمهماز الصلبة ومن الخلف بالعصب البصري، ويكون هذا الحيز افتراضياً عند الأشخاص الطبيعيين وغير مرئيٍّ بوضوح عبر التصوير المقطعي التوافقي البصري عند النسبة الأكبر منهم حيث تكون الصلبة والمشيمية على تماس مباشر، ويمكن رؤيته عند حوالي 44.6% فقط عبر تقنية تعزيز العمق EDI-OCT وتزداد هذه النسبة بوجود المد حيث تزداد ثخانة هذا الحيز وقابلية رؤيته ويُعزى ذلك لوجود انصباب تحت سريري فيه عند المديدين (9، 10). الشكل (1.15)

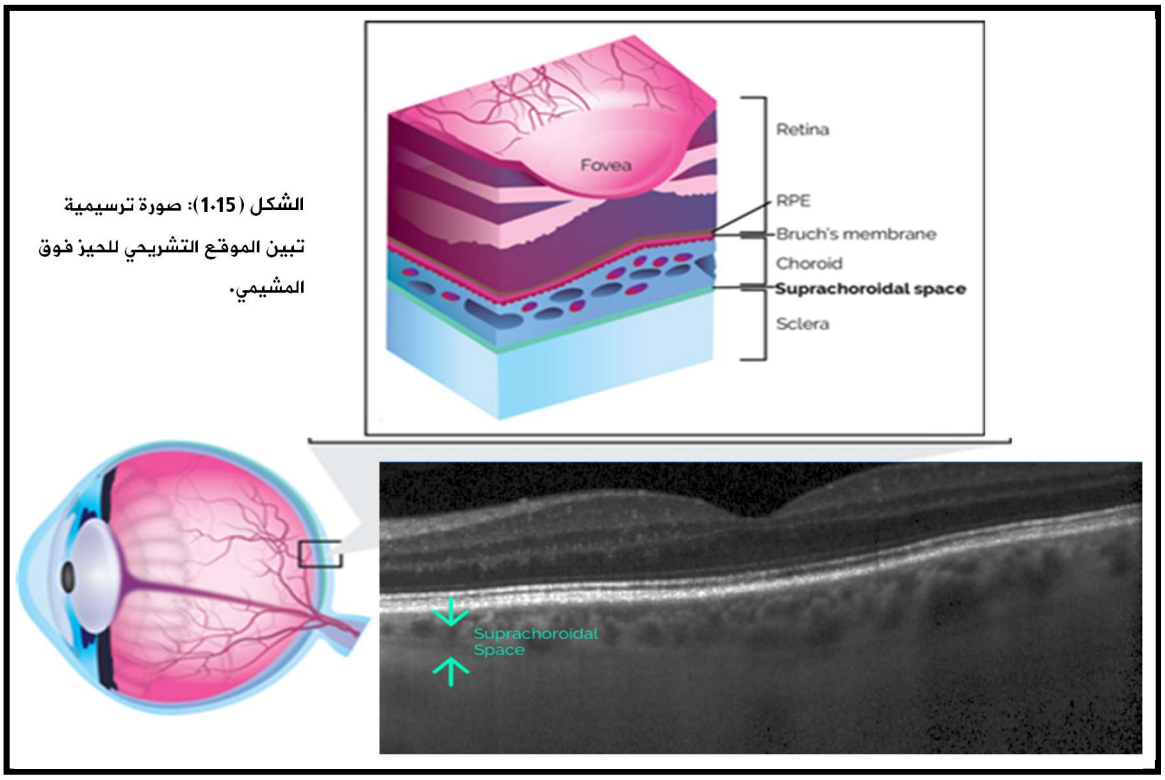
ونظراً للموقع التشريحي لهذا الحيز وملاحظة قابليته للتمدد ميكانيكياً عند امتلائه بالسوائل مع حركة هذه السوائل السريعة وانتشارها نحو القطب الخلفي للعين، توجهت الأنظار نحوه كطريقة إيصال قد تكون فعالة نظرياً للمواد الدوائية للقطعة الخلفية (54). وبينت الدراسات ما قبل السريرية(والتي سنوضحها مفصلاً) أن حقن المحاليل أو المعلقات suspensions الدوائية في هذا الحيز أمن انتشاراً لهذه المواد نحو الصلبة والمشيمية والشبكية والخلايا الظهارية الصباغية RPE (13,12,11, 55)، ونظراً لكون هذا الحيز محدداً أمامياً بمهماز الصلبة فإن الحجم المحقون يكون محصوراً في القطعة الخلفية ونظراً لكون جريان السوائل متجهاً نحو القطب الخلفي فإن هناك استهداف مسيطر للأنسجة الخلفية مع تجنّبٍ نسبيٍّ للغرفة الأمامية والعدسة (56,54)، وبالمقابل تُعرِّض جميع الطرق الموضعية المستخدمة حالياً (القطرات والحقن تحت الملتحمة وحول وضمن المقلة) الغرفة الأمامية لتراكيز عالية نسبياً من المادة الدوائية (54)

.

تنتشر المادة الدوائية المحقونة ضمن الزجاجي كالستيروئيدات نحو الغرفة الأمامية حيث يتم تصريفها جزئياً، وهذا ما ينجم عنه تسارع حدوث الساد وارتفاع الضغط ضمن المقلة (55,48). ويُفسر اختلاط ارتفاع الضغط ضمن المقلة بالعديد من الآليات التي تتناول ديناميكية جريان الخلط المائي بما فيها اضطراب تنظيم الوظيفة الطبيعية لظهارة الجسم الهدبي والخلايا المكونة لشبكة التربيق، كما يُعتقد أن حدوث الساد يكون مرتبطاً بالتغيرات المحرّضة بالستيروئيدات في الانتساخ الجيني ضمن الخلايا الظهارية للعدسة (48). وهكذا فإن التجنب النسبي للغرفة الأمامية والعدسة التي يؤمنها الحقن في الحيز فوق المشيمي للترياميسينولون مقارنة مع باقي الطرق الموضعية يمكن أن يؤمن إمكانية تجنب هذين الاختلاطين، وتتضمن الفوائد الأخرى التي يمكن إضافتها لعدم استخدام الحقن ضمن الزجاجي واختراق

كامل جدار العين، تجنب المخاطر المرتبطة بهذا الحقن من إنتان باطن العين والساد الرضي والشقوق الشبكية والانفصال الشبكي اللاحق(9,8).

ويتأثر النموذج العلاجي للحقن الدوائي في الحيز فوق المشيمي بشكل كبير بالحرائك الدوائية للتصفية clearance pharmacokinetics، إذ تتضمن الطرق المحتملة للتصفية الانتشار السلبي نحو الصلبة وقنواتها المتوضعة حول الأوردة الدوامية vortex veins بالإضافة إلى التصريف عبر الشعريات المشيمية choriocapillaries التي تقوم بالتصريف السريع نظراً لكونها مثقبة وعالية النفوذية للجزيئات منخفضة وعالية الوزن الجزيئي وهو ما يشكل العائق الأكبر للحقن في هذا الحيز والذي يجب أخذه في الاعتبار عند اختيار المواد أو التشكيلات الدوائية التي تضمن التحرر المديد وبالتالي إطالة زمن التعرض. (15,9,8)



الشكل (1.15): صورة ترسيمية تبين الموقع التشريحي للحيز فوق المشيمي.

3.3 الأبحاث ما قبل السريرية: تقييم وسيلة الحقن والحركية /الديناميكيات الدوائية للعوامل المحقونة في الحيز فوق المشيمي:

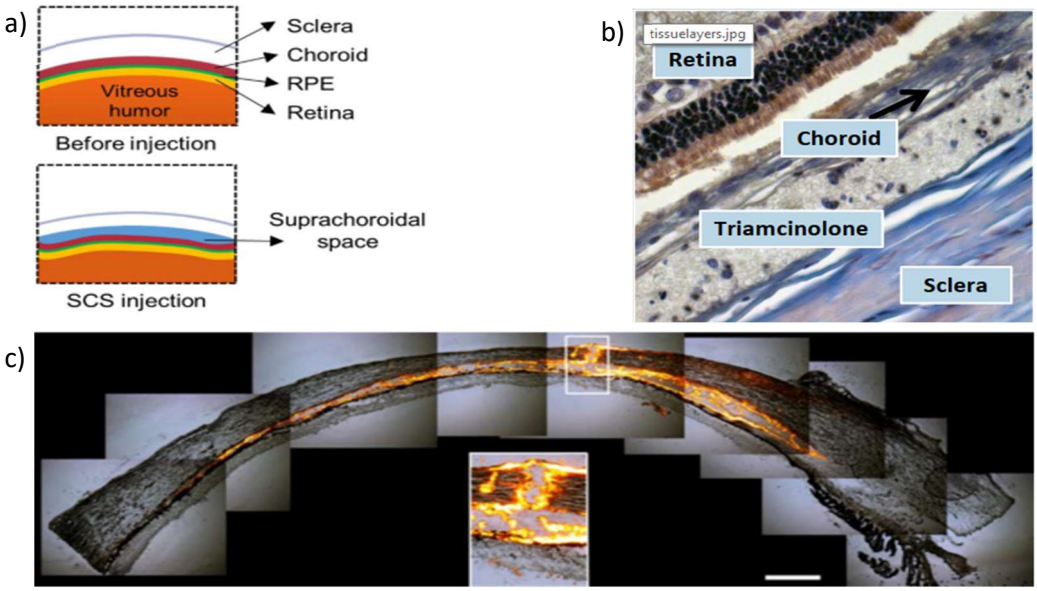
3.3.1 دراسات الحرائك الدوائية الباكرة للحقن في الحيز فوق المشيمي:

وسيلة الولوج إلى الحيز فوق المشيمي:

1) شكل تطوير إجراءٍ آمن وموثوق وفعال للولوج إلى الحيز فوق المشيمي عائقاً أمام استخدام هذا الحيز للإيصال الدوائي لعقد من الزمن، حيث أجريت العديد من الدراسات الباكرة على الحيوان لبيان جدوى الحقن فوق المشيمي للمواد المختلفة باستخدام الطرق الجراحية التي تتضمن إجراء شق صلبي كامل السماكة مع تسليخ حذر حتى الوصول إلى الملتقى المشيمي الصلبي مع إدخال قثطرة مزودة بضوء عبر الحيز فوق المشيمي حتى القطب الخلفي ثم حقن المادة المدروسة متبوعاً بخياطة الشق الصلبي، على الرغم من امتلاك هذه الوسيلة ميزة الرؤية المباشرة وموثوقية وصول المادة الدوائية نحو مكان الآفة وهذا ما قد يجعله مناسباً لحقن العلاج الكيماوي في الأورام العينية، إلا أن هذا الإجراء معقد وله منحنى تعلُّمٍ حادٍ كما يحمل درجة عالية نسبياً من الخطورة. (57,55,8)
2) الحقن Injection: تكمن صعوبة هذا الإجراء في كونه إجراء أعمى يعتمد نجاحه على الدلائل اللمسية tactic clues ليتم الحقن حال اختراق الصلبة. (8)
3) تم لاحقاً تطوير محقن دقيق microinjector مشابهٍ للمحاقن المتوافرة مع طول أصغر للإبرة متوافق مع ثخانة الصلبة والملتحمة يؤمن الحقن فوق المشيمي بشكل أقل غزواً وأكثر أماناً وموثوقية ويمكن إجراؤه كإجراء خارجي مشابهاً للحقن ضمن الزجاجي، ويُجرى الحقن بشكل عمودي ليضمن اختراق طول الإبرة للصلبة حتى التقاء البروز عند قاعدة المحقن مع الصلبة ثم يتم حقن المادة الدوائية مع إبقاء المحقن في مكانه لمدة دقيقة بعد انتهاء الحقن لتقليل ارتجاع المادة الدوائية، ويكون نجاح الحقن معتمداً على طول الإبرة وقياسها والضغط المطبق عند الحقن وحجم جزيئة المادة الدوائية ولا يتعلق بالضغط ضمن المقلة (12,11,8).

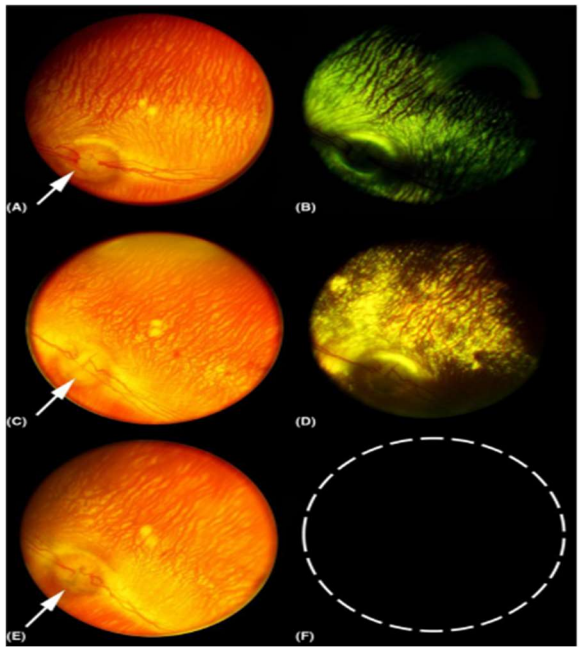
الحرائك الدوائية:

1) عبر الطرق الجراحية: بينت دراسة على عيون الخنازير لدراسة الحرائك الدوائية للبيفاسيزوماب المحقون في الحيز فوق المشيمي بجرعتي 1.25 و 3 مغ بالمقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي، أن الأخير حقق انتشاراً أكبر نحو الشبكية الداخلية في حين تم انتشار المادة الدوائية في الحقن فوق المشيمي بشكل رئيس نحو المشيمية والشبكية الخارجية والظهارة الصباغية الشبكية، حيث نقصت تراكيز البيفاسيزوماب بشكل سريع وأصبحت غير قابلة للقياس بعد 12 ساعة من الحقن. (55)
2) عبر المحقن الدقيق microinjector: بينت الدراسات جدوى الحقن عبره لمواد دوائية مستحلبة على عيون الحيوان والبشر خارج الجسم ex vivo (12,11)، حيث أجرى Tayagi وزملاؤه مقارنة بين



الشكل (1.16): a صورة ترسيمية تبين البنى التشريحية الموافقة قبل وبعد الحقن، b مقطع نسيجي لعين أرنب خارج الحي ex vivo بعد حقن الترياميسينولون فوق المشيمي، c مقطع نسيجي لعين خنزير خارج الحي ex vivo بعد حقن الفلوريسيئين عبر محقن دقيق في الحيز فوق المشيمي تبين الانتشار المحيطي للمادة.

الحقن فوق المشيمي والحقن ضمن الزجاجي وتحت الملتحمة لفلوريسيئين الصوديوم (58) ووجدوا أن السبيل فوق المشيمي حقق تراكيزاً أعلى في النسيج المشيميّ الشبكيّ خلال 6 ساعات مع تراكيز أصغرية في الزجاجي والخلط المائي، كما تبين أن التركيز الأعظمي للمادة Cmax كان في المشيمية–الشبكية والذي وجد أنه يعادل 25 ضعفاً لتلك المسجلة بعد الحقن ضمن الزجاجي و36 ضعفاً بعد الحقن تحت الملتحمة، وأن المساحة تحت المنحنى AUC0–360 المعبر عن التوافر الحيوي في الشبكية–المشيمية بعد الحقن فوق المشيمي أكبر بمرتين مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي وأكبر بستة أضعاف مقارنة مع الحقن تحت الملتحمة.



الشكل (1.17): صور قعر عين أرنب ضمن الحي بعد شهرين من حقن 1 ميكرون (A,B) و 10 ميكرون (C,D) من الفلوريسيئين في SCS تبدو الصور الملونة مماثلة لصورة عدم الحقن E، وبالتصوير الظليل تبدو جزيئات الفلوريسيئين جلية خلف أوعية المشيمية بعد شهرين من الحقن.

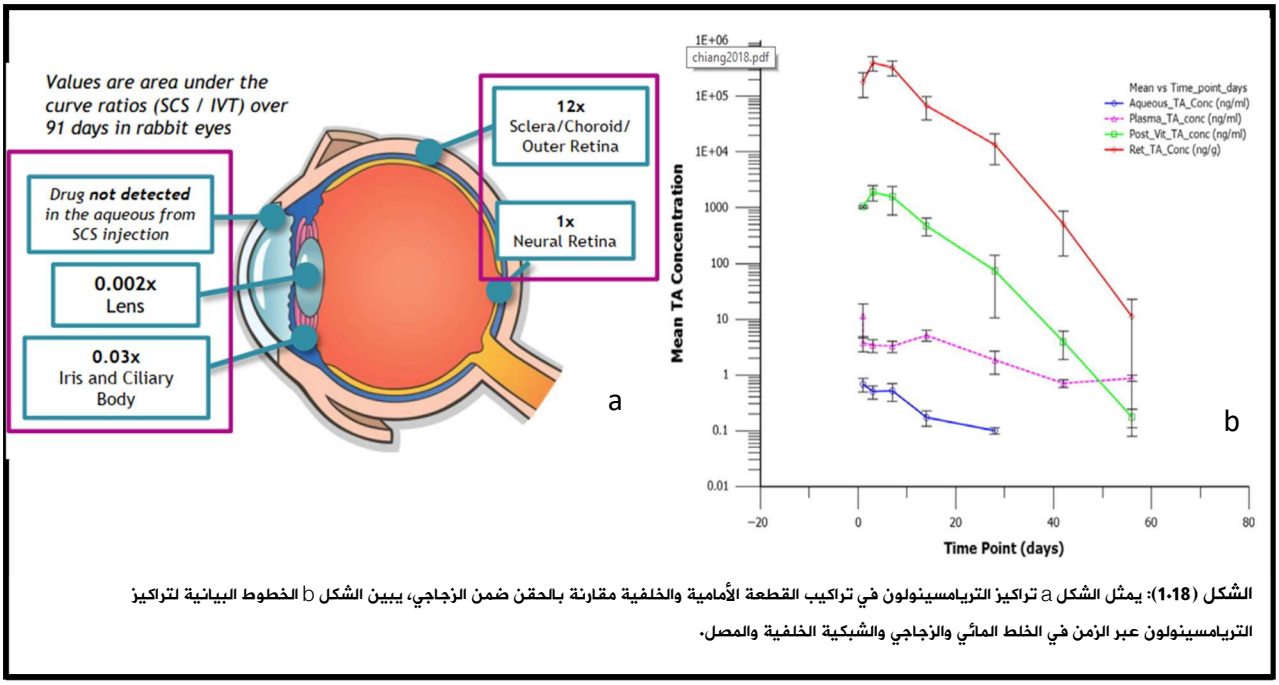
كما بين Chiang وزملاؤه الانتشار السريع للفلوريسيئين خلال 3 دقائق ليغطي 53% من الحيز فوق المشيمي، وبتتبع طرق التصريف بعد حقن الفلوريسيئين تبين أنه يتم عبر 3 طرق رئيسة (8) : الشكل (1.16)

1) مكان الحقن وحول الأوعية المخترقة للصلبة ويتم ذلك في غضون دقائق.
2) عبر الصلبة نفسها متواسطاً بارتفاع الضغط ضمن الحيز ويتم ذلك خلال أقل من ساعة.
3) الانتشار عبر المشيمية والتصريف الوعائي متواسطاً بالتركيز ويتم خلال ساعات على الأقل ويتعلق الزمن بالمادة المحقونة.

وبينت التجارب على عيون الأرانب ضمن الحي in vivo أن حقن السائل في الحيز فوق المشيمي يؤمن انتشاراً محيطياً circumferentially عبر هذا الحيز، وبينت كثافة تراكيز المواد المحقونة الموسومة بالفلوريسيئين تراكيزاً في الشبكية–المشيمية أكبر بعشرة أضعاف مثيلتها في الأنسجة الأمامية (11,8)، كما بينت أن الديكستران الموسوم بالفلوريسيئين كما البيفاسيزوماب تمت تصفيتهما من الحيز فوق المشيمي خلال حوالي 24 ساعة مشيرة إلى حدوث انتشار وامتصاص سريع نحو الأنسجة والدوران ، بالمقابل تبين أن الجزيئات الميكروية والنانوية المحقونة كمستحلبات تضمن التحلل البطيء للجزيئات غير المنحلة في الماء كالتريامسينولون أو استخدام مواد بوليميرية، حافظت على تراكيز ضمن الحيز فوق المشيمي حتى أشهرٍ بعد الحقن، مقترحة أن التعديل في خصائص المستحضرات الدوائية المحقونة يؤمن أمداً أطول للتأثير العلاجي (11,8). الشكل(1.17)

3.3.2 دراسات الحرائك الدوائية لحقن التريامسينولون أسيتونايد TA في الحيز فوق المشيمي:

قام Gu ورفاقه بدراسة جدوى حقن التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي في نماذج عيون الخنازير وتقييم التغيرات في المنطقة بين خط الظهارة الصباغية الشبكية RPE وخط الوصل بين الصلبة والمشيمية (الحيز فوق المشيمي) على جهاز OCT مخصص لذلك عالي التباين وذلك بعد حقن كل من المحلول الملحي وأخضر الإندوسينانين و معلق التريامسينولون أسيتونايد TA (56)، حيث تبين أن تمدد هذا الحيز بعد الحقن كان متناسباً مع الحجم المحقون مع عودته إلى القياس القاعدي بعد التصريف الفيزيولوجي للمادة المحقونة، كما بينت الدراسة الاختلاف في معدل التصريف بعد حقن 20 ميكروليتر من كل من العوامل الثلاث السابقة إذ حدث تصريف المحلول الملحي خلال 60 دقيقة بعد الحقن بينما تم تصريف أخضر الإندوسيانين الذي يتميز بكونه أكثر لزوجة وأقل امتصاصاً من قبل الأنسجة الحيوية مقارنة بالمحلول الملحي خلال 180 دقيقة في حين بقي التريامسينولون حتى 24 ساعة بعد الحقن.
وتمت دراسة التوزع الدوائي العيني للتريامسينولون عند الأرانب داخل الحي in vivo بحقن 0.1 مل (4مغ) في كل عين في الحيز فوق المشيمي (14)، وبدراسة العينات التي تم استخراجها على مدى 91



الشكل (1.18): يمثل الشكل a تراكيز الترياميسينولون في تراكيب القطعة الأمامية والخلفية مقارنة بالحقن ضمن الزجاجي، يبين الشكل b الخطوط البيانية لتراكيز الترياميسينولون عبر الزمن في الخلط المائي والزجاجي والشبكية الخلفية والمصل.

يوماً تبين وجود تراكيز مهملة في القطعة الأمامية من المادة الدوائية وتراكيز متواضعة في الزجاجي، مع تراكيزٍ أعظمية ضمن الصلبة/المشيمية/RPE يليها تراكيز أقل ضمن الشبكية، وبالمقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي تبين أن المساحة تحت المنحنى AUC وبالتالي التوافر الحيوي ضمن الصلبة/المشيمية/RPE أكبر بـ 12 ضعفاً وقيم AUC و التركيز الأعظمي في الشبكية معادلة لمثيلتها في الحقن ضمن الزجاجي ، في حين كانت هذه القيم في القطعة الأمامية (الخلط المائي، القزحية/الجسم الهدبي، العدسة) في الحقن فوق المشيمي أقلَّ بشكل ملحوظ (< 5%) من مثيلتها في الحقن الزجاجي (59) الشكل (1.18a).

3.3.3 فعالية حقن الترياميسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي على النماذج المرضية للقطعة الخلفية عند الحيوان:

قام Gilger وزملاؤه بمقارنة التأثير المضاد للفعالية الالتهابية قصير الأمد للترياميسينولون أسيتوناید حقناً فوق المشيمية مع الحقن ضمن الزجاجي في نموذج التهاب عنبة حاد في عينة من عيون الخنازير باستخدام جرعة عالية 2مغ/0.1 مل وجرعة منخفضة 0.2مغ/0.1مل (60)، حيث تبين أن الجرعات العالية فقط دون المنخفضة كانت فعالة حقناً ضمن الزجاجي في تقليل الفعالية الالتهابية في هذا النموذج، في حين كانت الجرعات المنخفضة والعالية فعالة حقناً في الحيز فوق المشيمي، وكانت النتائج لكل من الجرعتين في الحيز فوق المشيمي مماثلة للنتائج التي تم الحصول عليها بحقن الجرعة العالية ضمن

الزجاجي من حيث تحسن معدل الفعالية الالتهابية وتحسن الارتكاس الزجاجي والتصنيف النسيجي للفعالية الالتهابية في القطعتين الأمامية والخلفية.

كما بينت دراسة مشابهة على الأرانب لبيان الحرائك الدوائية والخواص المضادة للالتهاب لحقن TA في الحيز فوق المشيمي باستخدام محقن 30 gauge أن التعرض كان أعلى بشكل ملحوظ في الزجاجي الخلفي والشبكية مقارنة مع الخلط المائي الشكل(b 1.18)، وبمقارنة جرعة 2 مغ فوق المشيمية مع جرعة 20مغ حقناً تحت تينون في نماذج لالتهاب العنبة عند الأرانب تبين وجود فعالية أعلى بشكل ملحوظ للطريق الأول مقارنة مع الطريق الثاني. (61)

بالمجمل فإن الأبحاث ما قبل السريرية أظهرت بشكل متّسقٍ أن الحقن في الحيز فوق المشيمي حقق تراكيز أعلى في بنى القطعة الخلفية للعين بشكل عام مع تراكيز أعلى في المشيمية والشبكية على وجه الخصوص وذلك بالمقارنة مع مثيلتها في الحقن ضمن الزجاجي، وكانت هذه النتائج التشريحية متوافقة مع النتائج في النماذج المرضية والتي أظهرت فعالية أكبر للحقن فوق المشيمي مقارنة مع السبل الأخرى للمعالجة الموضعية، وهذا ما مهد الطريق لإجراء التجارب السريرية لتحري فعاليته في استهداف الأمراض الشبكية المختلفة لدى البشر.

3.4 المادة الدوائية المستخدمة في الحقن في الحيز فوق المشيمي

نتيجة للأبحاث ما قبل السريرية على الحيوان ونظراً لملاءمة الحركيات والديناميكيات الدوائية للتريامسينولون أسيتوناید للإعطاء فوق المشيمي (59,56,14) فقد نال الحظوة محرزاً التقدم الأكبر في التجارب السريرية خاصة وأنه المادة الدوائية المستخدمة لعقود في علاج العديد من الأمراض الشبكية.

ويعد الترياميسينولون كما الفلوسينولون والديكساميتازون مشابهاً فعالاً وانتقائياً للستيروئيدات القشرانية السكرية مما يسمح باستخدام مقادير صغيرة منه في العلاج الدوائي، وهو ستيروئيد قشري تركيبي معلق suspension أقل انحلالاً في الماء (بحلولية تعادل 21 ميكروغرام/مل) مقارنة بكل من الديكساميتازون (100 ميكروغرام/مل) والفلوسينولون (50 ميكروغرام/مل)، لذا فهو ينحل ببطء بعد الحقن مما يضمن إطالة مدة تحرره وإيصاله للأنسجة العينية. (48)

ويتطلب إيصال الدواء للحيز فوق المشيمي استخدام محقن يضمن اختراق الصلبة والملتحمة البصلية دون النفوذ إلى الخلط الزجاجي. تتراوح ثخانة الصلبة حسب الدراسات المعتمدة على تصوير الأقسام الأمامية باستخدام AS-OCT، من 700 إلى 800 ميكرون وتبلغ ثخانة الملتحمة البصلية حوالي 200

ميكرون، لذا يتوجب أن يكون طول الإبرة متراوحا بين 900-1000 ميكرون، وتم استخدام محاقن ذات إبرة يبلغ طولها 1 مم متبارزةً من غطاء بلاستيكي مشابهاً لمقدمة الرصاصة bullet nose shaped hub في التجارب السريرية على الإنسان. (9,8)

3.5 التجارب السريرية لحقن الترياميسينولون أسيتوناید CLS-TA في سياق أمراض القطعة الخلفية:



الشكل (1-19): يبين المحقن المستخدم في التجارب السريرية الحالية للحقن في الحيز فوق المشيمي.

بينت التجارب الباكرة فعالية استخدام الحيز فوق المشيمي عبر الشق الجراحي للإيصال الدوائي للبيفاسيزوماب والترياميسينولون بأمان نسبي في عينة صغيرة من المرضى. وقامت شركة Clearside لاحقاً بتطوير محقن دقيق microinjector لحقن مركب CLS-TA المطور أيضاً من قبلهم وهو المعلّق الوحيد والخالي من المواد الحافظة الذي تم استخدامه في كل التجارب السريرية للحقن في الحيز فوق المشيمي. الشكل (1.19)

وبينت التجارب السريرية أن حقن CLS-TA في الحيز فوق المشيمي حقق تحسناً في حدة الإبصار مرافق لتحسن وذمة اللطخة في سياق التهاب العنبة والانسداد الوريدي الشبكي واعتلال الشبكية السكري، مع نسبة أقل من الاختلاطات الجانبية المرتبطة بالستيروئيدات من ارتفاع الضغط ضمن المقلة والساد ضمن فترة الدراسة. ومع اكتمال المرحلة III من الدراسة السريرية لحقن TA في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة عند مرضى التهاب العنبة (دراسة PEACHTREE) تبين تحسن حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة بشكل كبير عن قيمها القاعدية في الأسبوع 24 بعد الحقن في جمهرة من مرضى وذمة اللطخة في سياق التهاب العنبة بمختلف سببياته وأصنافه (الأمامي والمتوسط والخلفي والشامل) وبأي درجة من الفعالية الالتهابية (18)، ويجري حالياً استكمال هذه التجربة لرصد النتائج بفترة متابعة 6 أشهر إضافية (دراسة MAGNOLIA). أما في سياق وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي الشبكي فتم استكمال المرحلة II من التجربة السريرية TANZANITE والتي قارنت بين حقن الأفليبرسيبت ضمن الزجاجي منفرداً أو مصحوباً بـ CLS-TA مع حقن الأفليبرسيبت عند الحاجة في الأشهر 1-2-3 ، حيث بينت هذه الدراسة انخفاض عدد الحقن في مجموعة العلاج المشترك مقارنة مع مجموعة حقن

الأفليبيرسيبت وحده، وكذلك انخفاض نسبة الحاجة لاستكمال المعالجة بعد فترة المتابعة، وزيادة متوسط الزيادة في حدة الإبصار المصححة ونقص متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقارنة مع مجموعة العلاج المنفرد إضافة إلى نسبة أقل من التأثيرات الجانبية(16,15). وبينت تجارب أخرى نتائج مشجعة مماثلة في المرحلة II من علاج وذمة اللطخة المرافقة لاعتلال الشبكية السكري(17).

وتجري حالياً العديد من التجارب ما قبل السريرية لعلاج اعتلال اللطخة الشيخي باستخدام الحقن فوق المشيمي لمركب Axitinib الذي يثبط مستقبلات VEGF من النمط 1,2,3 ومثبطات العامل D ، وطعوم الخلايا الجذعية الذاتية (في معالجة اعتلال اللطخة الشيخي الجاف) والعلاج الجيني AAV8 باستخدام النواقل الفيروسية والعلاج الجيني باستخدام جزيئات DNA النانوية. ويجري أيضاً التحضير للتجارب ما قبل السريرية لحقن مركب AU-011 الذي يرتبط مع مستقبلات الخلايا الورمية ويتم تفعيله عبر الليزر التالي للحقن في علاج الأورام العينية. (62)

الجزء الثاني: منهج البحث

الفصل 1

مجتمع البحث (عينة البحث)

1.1 مكان الدراسة:

العيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي – قسم أمراض العين وجراحتها، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، الجمهورية العربية السورية.

1.2 المدة الزمنية:

الفترة الممتدة بين 15 نيسان 2019 و19 آذار 2020.

1.3 تصميم الدراسة:

دراسة تداخلية تقدمية Interventional Prospective Study.

1.4 مجموعة الدراسة:

يتم اختيار الأفراد المشاركين بالدراسة من مراجعي العيادات العينية بمشفى المواساة الجامعي

1.5 حجم العينة:

بلغ حجم العينة المدروسة 16 مريضاً ممن حققوا معايير الدراسة واستكملوا فترة المتابعة، حيث تم حساب حجم العينة بواسطة برنامج G Power النسخة 3.1.9.6.

1.6 معايير الدراسة:

معايير التضمين:

1) المرضى من الذكور والإناث غير الحوامل بعمر > 18عاماً
2) وذمة لطخة في سياق انسداد الوريد الشبكي المركزي CRVO أو انسداد فرع الوريد الشبكي BRVO أو انسداد الوريد الشبكي النصفي HRVO.
3) حدة الإبصار المصححة ≤ 0.7 و ≤ 0.05 على لوحة سنلن أي ما يعادل 35-77 حرفاً وهو ما يعادل 20-77 حرفاً باستخدام معدل الأحرف لدراسة المعالجة الباكرة لاعتلال الشبكية السكري ETDRS Letter Score.
4) ثخانة اللطخة المركزية ≤ 310 ميكروناً مقاسة عبر التصوير المقطعي البصري التوافقي Spectral Domain Optical Coherence Tomography SD-OCT

معايير الاستبعاد:

1) سوابق حقن العوامل المضادة لعامل التنمي الوعائي البطاني Anti-VEGFs: Bevacizumab أو Ranibizumab خلال أقل من شهر أو Aflibercept خلال أقل من شهرين.
2) سوابق حقن الستيروئيدات ضمن العين أو حول العين خلال أقل من 3 أشهر.
3) سوابق ارتفاع الضغط ضمن المقلة محرضاً بالستيروئيدات، أو سوابق زرق مشخص وغير مضبوط.
4) أي مرض عيني آخر مرافق يؤثر على القدرة البصرية غير الانسداد الوريدي الشبكي.
5) كثافة أوساط كاسرة هامة تعيق تقييم قعر العين.
6) سوابق جراحة شبكية أو جراحة زرق في العين المدروسة.
7) أي مرض جهازي غير مسيطر عليه يعيق المتابعة أو ضعف مناعي أو أي مرض جهازي يشكل مضاد استطباب لاستخدام الستيروئيدات.

1.7 المنهج العلمي المعتمد (خطوات البحث):

تم أخذ الموافقة المستنيرة من جميع الأفراد المشاركين في الدراسة بعد إطلاعهم على الخيارات العلاجية المتاحة والإجراء المتبع وميزاته واختلاطاته الممكنة والاختبارات التي سيتم إجراؤها والغرض منها، حيث تم إجراء الفحص العيني الكامل من خلال:

- تقييم السجل الطبي العيني والجهازي.
- فحص عيني شامل بواسطة المصباح الشقي (الأجفان، الملتحمة، القرنية، الصلبة، القزحية، العدسة).

- تحديد أسواء الانكسار والقدرة البصرية المصححة Best Corrected Visual Acuity (BCVA)
- قياس الضغط داخل المقلة IOP باستخدام Airpuff TOPCON Computerized Tonometer CT-80.
- فحص قعر العين بواسطة تنظير قعر العين غير المباشر باستخدام عدسة فولك Volk® 78D.
- إجراء تصوير OCT للطخة الصفراء باستخدام SD OCT (Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering, Germany) مزود بـ Software version 6.9a للحصول على الثخانة المركزية للطخة Central Subfield Thickness (CST).
- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للأقسام الأمامية Anterior Segment- Optical Coherence Tomography (AS-OCT) باستخدام Spectralis® Anterior Segment Module للحصول على ثخانة الصلبة في نقطة الحقن (على بعد 4 مم من اللم)

.

تحضير المحقن و تقنية الحقن: الشكل (2.1):

تألف المحقن الدقيق الذي تم تحضيره من قبلنا لكل مريض على حدة من محقن أنسولين وإبرة g27 (بطول 12 مم / ½ إنش) وغلاف سيليكوني حول الإبرة يحدد نقطة التوقف ليكون طول الإبرة خارجه متراوحاً بين 700-1000 ميكرون وذلك بناءً على ثخانة الصلبة والملتحمة البصلية التي تم قياسها مسبقاً لكل مريض باستخدام AS-OCT. وتم تحضير الغلاف السيليكوني باستخدام قثطرة وريدية قياس 27 g ، حيث تم اقتطاع الغلاف السيليكوني المحيط بإبرة القثطرة بطول يتراوح بين 11-11.3 مم بالاعتماد على ثخانة الملتحمة والصلبة عند المريض، وأجري القص تحت المجهر باستخدام مقياس ميكروني الكتروني Vernier Caliper، ليتم إدخال الغلاف sleeve الذي تم الحصول عليه حول إبرة 27g بحيث يكون طول الجزء الباقي من نهاية الابرة خارج الغلاف السيليكوني معادلاً لسماكة الصلبة والملتحمة عند المريض.

وأجري الحقن في غرفة العمليات، بعد وضع المخدر الموضعي و تعقيم العين باستخدام Povidone Iodine 5% ووضع الشانات المعقمة، حيث حقن الترياسينولون 4مغ (0.1مل) ,TRIACORT® Pharmatex Italia والمُجرى ترقيده سابقاً لإزالة المواد الحافظة على بعد 4 مم من اللم في الناحية الصدغية بشكل عمودي على الصلبة مع استمرار الضغط لمدة دقيقة قبل سحب المحقن بعد انتهاء الحقن لتجنب ارتجاع المادة الدوائية.

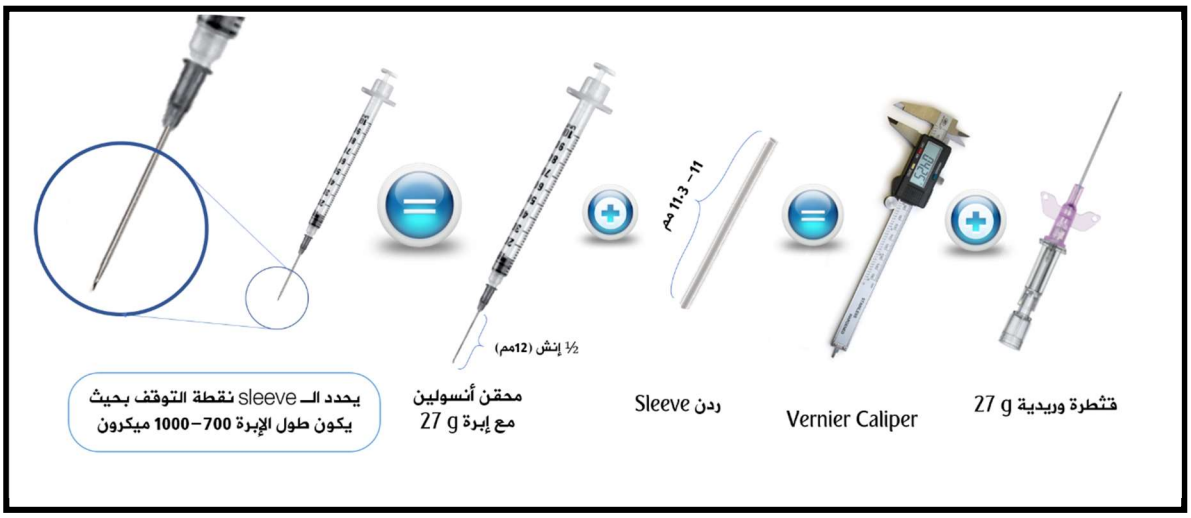
وأعيد بعد الحقن إجراء تصوير AS-OCT في نقطة الحقن لإثبات وصول المادة الدوائية للحيز فوق المشيمي.

المتابعة:

تمت متابعة المرضى بعد أسبوع من الحقن، ثم شهرياً حتى 3 أشهر، وفي كل مراجعة فحصت حدة الإبصار المصححة وأجري قياس الضغط ضمن المقلة والتصوير المقطعي التوافقي البصري لقياس ثخانة اللطخة المركزية. وطبق العلاج الإنقاذي rescue treatment بحقن anti VEGF (AVASTIN®) 1.25 mg ضمن الزجاجي عند توافر أحد المعايير التالية خلال المتابعات الشهرية:

تدني في حدة الإبصار المصححة أكثر من 10 أحرف (سطرين على لوحة سنلن) عن الحدة القاعدية عند إدخال العين في الدراسة.

زيادة الثخانة المركزية للطخة CST أكثر من 100 ميكرون عن الثخانة القاعدية عند إدخال العين في الدراسة.



الشكل (2.1): طريقة تحضير المحقن المستخدم.

تحليل صور OCT :

خضع جميع المرضى للتصوير عبر Spectral-domain OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; Software Version 6.9a) باستخدام المتثابتات: مسح الحجم المكثف dense volume scan عالي السرعة high speed 512 A scan/B

scan، 16 ART مقطعاً، لمسح المنطقة 20° × 20° (6.0 × 6.0 مم تقريباً) المتراكزة حول مركز الحفيرة المركزية واختيرت شبكة ETDRS 1,3,6 mm لقياس ثخانة الشبكية (بناء على دراسة المعالجة الباكرة لاعتلال الشبكية السكري) وتم اعتماد التعريفات التالية:

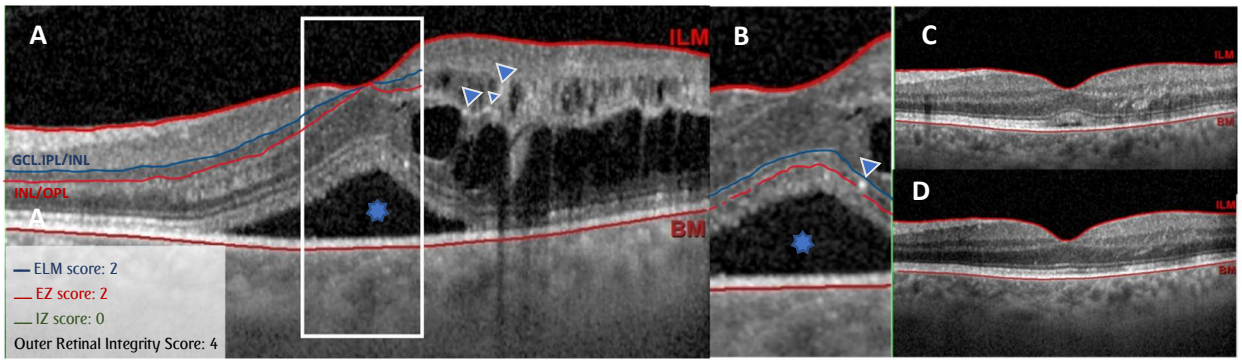
1. **ثخانة اللطخة المركزية CST: ويقصد بها متوسط الثخانة في الدائرة 1 مم المركزية من شبكة ETDRS.**
2. **دراسة توزع السائل الشبكي سواء تحت الشبكية SRF أو ضمن الشبكية IRF والذي قسم بدوره إلى وجود السائل ضمن الطبقة النووية الباطنة INL فقط أو مترافقاً مع سائل ضمن الطبقات OPL\ONL، بالإضافة إلى تقييم وجود البؤر عالية العكوسية HRF. الشكل (2.2) والشكل (2.5)**

كما تم تحديد منطقة 1مم المركزية من المقطع الأفقي المار من الحفيرة المركزية لتقييم ما يلي:

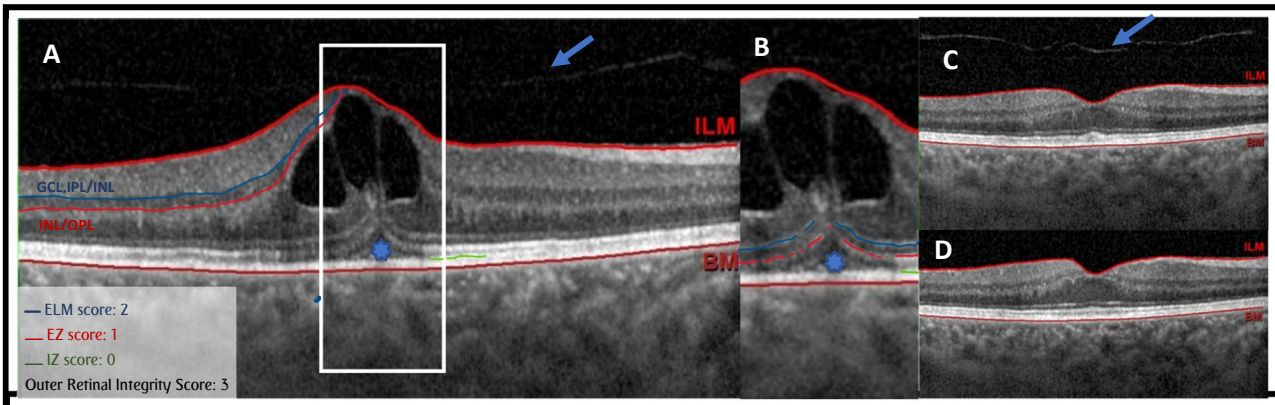
3. **وجود خلل في انتظام الطبقات الداخلية للشبكية DRIL والذي يُعرف بوجود منطقة على صورة b scan تضطرب فيها الحدود بين أي من الطبقات التالية: طبقة الخلايا العقدية والطبقة الضفائرية الباطنة GCL\IPL، الطبقة النووية الباطنة INL والطبقة الضفائرية الظاهرة OPL الشكل (2.4)**
4. **تقييم تكاملية النطاق الإهليلجي Ellipsoid Zone (EZ) والغشاء المحدد الخارجي ELM ونطاق التشابك Interdigitation Zone (IZ) باعتماد مشعر من نقطتين لكل من هذه الخطوط، حيث يشير الرقم 2 إلى كون الخط مستمراً ومرئياً بوضوح، ويشير الرقم 1 إلى الخط غير المستمر المتقطع جزئياً ويشير الرقم 0 إلى الخط المتقطع بشدة/غير المحدد، ومنه عُرف مشعر تكاملية الشبكية الخارجية Outer Retinal Integrity Score بمجموع النقاط للخطوط الثلاث. الأشكال (2.2) و(2.3) و(2.4) و(2.5)**
5. **تقييم وجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي Vitreomacular Interface والتي تم تعريفها بناء على مجموعة دراسة الشد الزجاجي اللطخي الدولية IVTS كما يلي:**

- **الالتصاق الزجاجي اللطخي VMA: انفصال الزجاجي القشري في المنطقة ما حول الحفيرة المركزية perifoveal مع بقاء اتصاله ضمن دائرة 3 مم المتراكزة حول الحفيرة المركزية.**
- **الشد الزجاجي اللطخي VMT: ويُعرّف بوجود VMA نجم عنه تبدلات تشريحية في اللطخة (تسطح منعكس الحفيرة، تبدلات كيسية، أو انفصال الشبكية الحسية في الحالات الأشد). الشكل (2.5)**
- **وتم اعتبار حالة الوصل الزجاجي اللطخي غير محددة في حال عدم القدرة على الجزم كون الزجاجي الخلفي متصلاً كلياً أو منفصلاً كلّياً.**

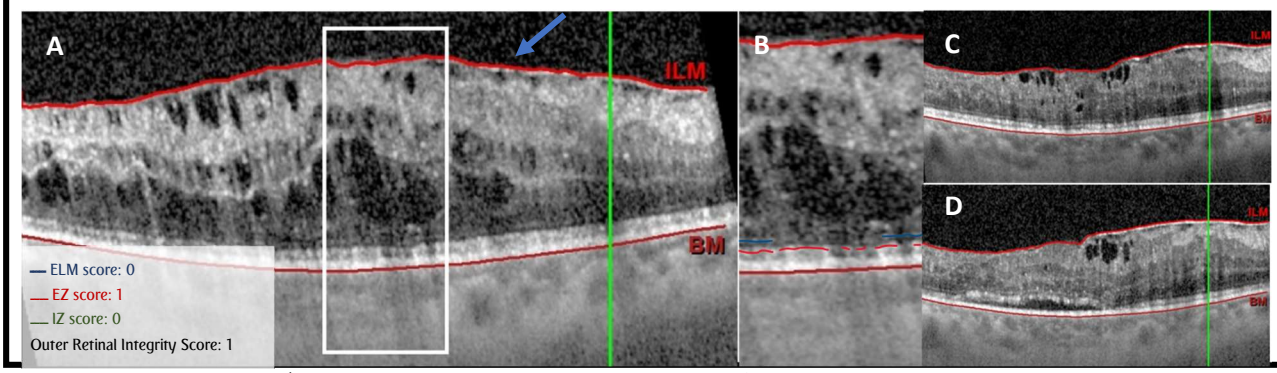
- **الغشاء فوق الشبكية ERM. الشكل (2.4)**



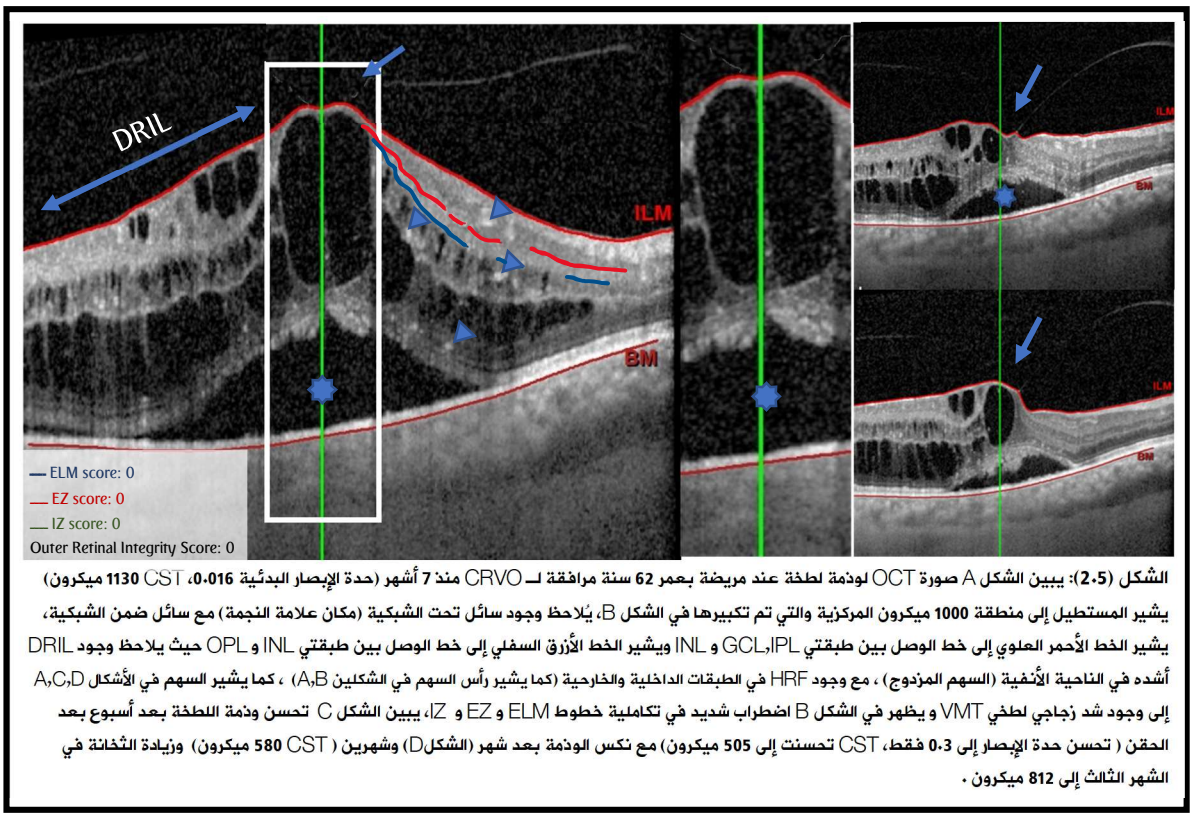
الشكل (2.2): يبين الشكل A صورة OCT لوذمة لطخة عند مريض بعمر 63 سنة مرافقة لـ BRVO منذ 4 أسابيع ، حدة الإبصار البدئية 0.5، يشير المستطيل إلى منطقة 1000 ميكرون المركزية والتي تم تكبيرها في الشكل B، يُلاحظ وجود سائل تحت الشبكية (مكان علامة النجمة) مع سائل ضمن الشبكية، يشير الخط الأحمر السفلي إلى خط الوصل بين طبقتي INL و OPL ويشير الخط الأزرق العلوي إلى خط الوصل بين طبقتي GCL،IPL و INL حيث لا يلاحظ وجود DRIL مع وجود HRF في الطبقات الداخلية والخارجية (كما يشير رأس السهم في الشكلين A,B) ، كما يظهر في الشكل B تكاملية خطي ELM باللون الأزرق و EZ بالخط الأحمر، مع اضطراب خط IZ، يبين الشكل C شفاء وذمة اللطخة مع سائل خفيف تحت شبكي بعد أسبوع بعد الحقن مع استمرار الشفاء و الهجوع مع تحسن حدة الإبصار إلى 1.0 بعد شهر (الشكلD) وحتى 4 أشهر مع انتهاء المتابعة .



الشكل (2.3): يبين الشكل A صورة OCT لوذمة لطخة عند مريضة بعمر 50 سنة مرافقة لـ BRVO منذ أسبوعين دون علاجات سابقة، حدة الإبصار البدئية 0.6، يشير المستطيل إلى منطقة 1000 ميكرون المركزية والتي تم تكبيرها في الشكل B، يُلاحظ وجود سائل خفيف تحت الشبكية (مكان علامة النجمة) مع كيسات ضمن الشبكية، يشير الخط الأحمر السفلي والخط الأزرق العلوي إلى عدم وجود DRIL كما يظهر في الشكل B اضطراب خفيف في تكاملية خطي ELM باللون الأزرق و EZ بالخط الأحمر، مع اضطراب خط IZ، يشير السهم الأزرق في الشكلين Aو C إلى انفصال الزجاجي الخلفي ، يبين الشكل C شفاء وذمة اللطخة بشكل كامل بعد أسبوع بعد الحقن مع استمرار الشفاء و الهجوع مع تحسن حدة الإبصار إلى 1.0 بعد شهر (الشكلD) وحتى 5 أشهر مع انتهاء المتابعة .



الشكل (2.4): يبين الشكل A صورة OCT لوذمة لطخة مزمنة معندة على الأفاستين عند مريض بعمر 66 سنة مرافقة لـ CRVO منذ 25 شهرًا، حدة الإبصار البدئية 0.05 ، يشير المستطيل إلى منطقة 1000 ميكرون المركزية والتي تم تكبيرها في الشكل B، يُلاحظ وجود سائل ضمن الشبكية في الطبقات الداخلية والخارجية مع وجود HRF ، كما يُلاحظ وجود DRIL شديد شامل لمنطقة 1000 ميكرون المركزية، يشير السهم إلى غشاء فوق الشبكية، و يظهر في الشكل B اضطراب شديد في تكاملية خط ELM مع اضطراب خطي EZ بالخط الأحمر و IZ، يبين الشكل C تحسن وذمة اللطخة بعد أسبوع بعد الحقن مع تحسن حدة الإبصار إلى 0.1 فقط مع نكس الوذمة بعد شهر (الشكلD) وشهرين وعودتها إلى الثخانة البدئية مع انتهاء فترة المتابعة .



الشكل (2،5): يبين الشكل A صورة OCT لوذمة لطخة عند مريضة بعمر 62 سنة مرافقة لـ CRVO منذ 7 أشهر (حدة الإبصار البدئية 0،016، CST 1130 ميكرون) يشير المستطيل إلى منطقة 1000 ميكرون المركزية والتي تم تكبيرها في الشكل B، يُلاحظ وجود سائل تحت الشبكية (مكان علامة النجمة) مع سائل ضمن الشبكية، يشير الخط الأحمر العلوي إلى خط الوصل بين طبقتي GCL،IPL و INL ويشير الخط الأزرق السفلي إلى خط الوصل بين طبقتي INL و OPL حيث يلاحظ وجود DRIL أشده في الناحية الأنفية (السهم المزدوج) ، مع وجود HRF في الطبقات الداخلية والخارجية (كما يشير رأس السهم في الشكلين A,B) ، كما يشير السهم في الأشكال A,C,D إلى وجود شد زجاجي لطخي VMT و يظهر في الشكل B اضطراب شديد في تكاملية خطوط ELM و EZ و IZ، يبين الشكل C تحسن وذمة اللطخة بعد أسبوع بعد الحقن (تحسن حدة الإبصار إلى 0،3 فقط، CST تحسنت إلى 505 ميكرون) مع نكس الوذمة بعد شهر (الشكلD) وشهرين (CST 580 ميكرون) وزيادة الثخانة في الشهر الثالث إلى 812 ميكرون .

جمع البيانات وتحليلها:

تم حساب حجم العينة المطلوب وفق برنامج G*POWER 3.1 بأخذ قيمة ألفا 0.05 2-sided significant level وقوة إحصائية 0.80، وتم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0(2019). Armonk, NY: IBM Corp.

أوردت قيم حدة الإبصار باستخدام الأحرف ETDRS letter score وتم حساب مقدار التغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية للتحسن ROI في قيم ثخانة اللطخة المركزية (مقدار التحسن بالميكرون/الثخانة الكلية القاعدية "%") ، ونُسقت البيانات ضمن جداول وتم التعبير عن المتغيرات العددية باستخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والمدى، والتعبير عن المتغيرات الاسمية عبر المنوال والنسبة المئوية مع استخدام المخططات المناسبة.

تم اختبار التوزع الطبيعي عبر اختبار Shipiro-Wilk مع أخذ قيم Skewness و Kurtosis بعين الاعتبار، واعتمد التحويل ثنائي الخطوات Two-Step Normality Transformation (Tempelton and Burney 2017) في المجموعات ذات التوزع غير الطبيعي.

وأجريت المقارنة بين متغيرات مرضى BRVO, CRVO عبر الاختبارات المناسبة بناء على نوع المتغير ونمط توزعه.

ودُرست تغيرات حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة والضغط ضمن المقلة عبر نقاط المتابعة باستخدام اختبار One-way repeated measures ANOVA بعد إجراء اختبار الكروية، ثم إجراء الاختبارات البعدية مع تطبيق التصحيح المناسب ، وتمت دراسة تأثير المتثابتات القاعدية على التغير في قيم حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن الثخانة المركزية للطخة عبر نقاط المتابعة باستخدام اختبار repeated measures mixed MANOVA ثم إجراء الاختبارات البعدية مع تطبيق التصحيح المناسب وحساب معامل التأثير الرئيس البسيط لتبيان الفارق عبر كل من نقاط المتابعة في حال وجود علاقة هامة.

الفصل 2 اختبار الإطار النظري (الدراسة الإحصائية):

2.1 الإحصاء الوصفي Descriptive Statistics

2.1.1 المتغيرات الديموغرافية القاعدية:

1) توزع العينة حسب العمر:

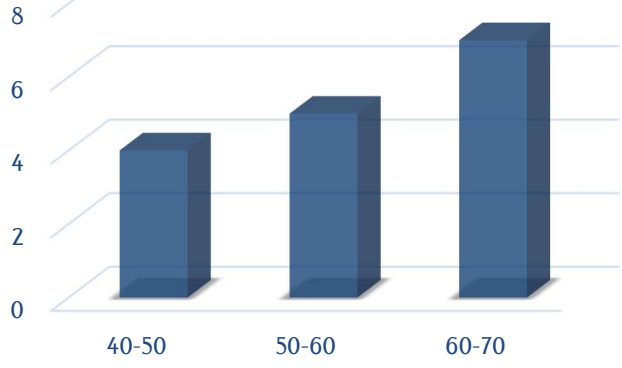
يبين الجدول (2.1) توزع أفراد العينة وفقاً للعمر مقدراً بالسنوات، حيث تراوحت أعمارهم بين 41 سنة و70 سنة بمتوسط حسابي 55.81 سنة وانحراف معياري 10.035 سنة.

جدول (2.1): يبين المدى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار الأشخاص بالسنوات في عينة البحث

	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط	الانحراف المعياري
العمر	41	70	55.81	10.035

ويظهر الجدول (2.2) والمخطط (2.1) توزع أفراد العينة وفقاً للفئات العمرية، حيث وقع 25% منهم ضمن الفئة العمرية بين 40 و50 سنة و31.25% بين 50 و60 سنة و43.75% بين 60 و70 سنة.

المخطط (2.1): توزع العينة حسب العمر



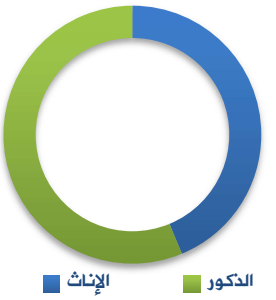
جدول (2.2): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً للفئات العمرية

الفئة	العدد	النسبة المئوية
]40-50]	4	%25
]50-60]	5	%31.25
[60-70]	7	%43.75
المجموع	16	%100

2) توزع العينة حسب الجنس:

يبين الجدول (2.3) والمُخطط (2.2) توزيع العينة حسب الجنس ، حيث بلغ عدد العيون العائدة لأفراد إناث 7 وبنسبة مئوية قدرها 48.8% بينما بلغ عدد العيون العائدة لأفراد ذكور 9 وبنسبة مئوية قدرها 56.2%، وعدد العيون العائدة لأفراد ذكور 9 بنسبة مئوية 56.2%.

المخطط (2.2): توزع العينة حسب الجنس



جدول (2.3): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً للجنس

	العدد	النسبة المئوية
الإناث	7	%43.8
الذكور	9	%56.2
المجموع	16	%100

3) توزع العينة حسب وجود سوابق ارتفاع توتر الشرياني:

يبين الجدول (2.4) والمُخطط (2.3) توزيع العينة حسب سوابق وجود ارتفاع التوتر الشرياني ، حيث بلغ عدد المرضى الذين يعانون من ارتفاع التوتر الشرياني 10 مرضى وبنسبة مئوية قدرها 62.5%

المخطط (2.3): توزع العينة حسب سوابق وجود ارتفاع التوتر الشرياني



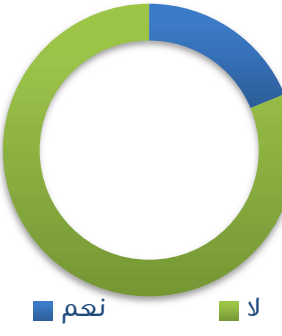
جدول (2.4): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لوجود سوابق HTN

	العدد	النسبة المئوية
نعم	10	%62.5
لا	6	%37.8
المجموع	16	%100

4) توزع العينة حسب وجود سوابق الداء السكري:

يبين الجدول (2.5) والمُخطط (2.4) توزيع العينة حسب سوابق وجود الداء السكري، حيث بلغ عدد المرضى الذين يعانون من الداء السكري 3 مرضى وبنسبة مئوية قدرها 18.8%.

المخطط (2.4): توزيع العينة حسب وجود الداء السكري



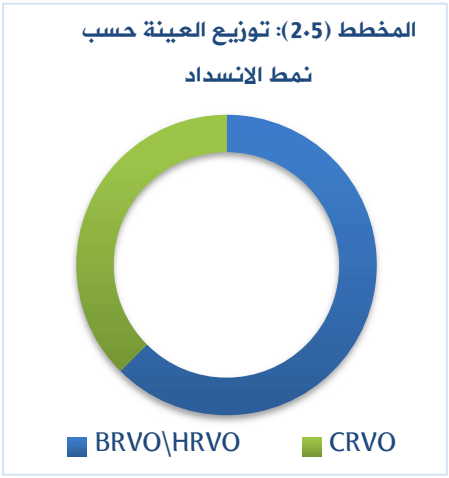
جدول (2.5): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لوجود سوابق DM

	العدد	النسبة المئوية
نعم	3	%18.8
لا	13	%81.2
المجموع	16	%100

5) توزع العينة حسب نمط الانسداد الوريدي:

يبين الجدول (2.6) والمُخطط (2.5) توزيع العينة حسب نمط الانسداد الوريدي، حيث بلغ عدد مرضى BRVO\HRVO 10 وبنسبة مئوية قدرها 62.5%، وعدد مرضى CRVO 6 مرضى وبنسبة مئوية قدرها 37.8%.

المخطط (2.5): توزيع العينة حسب نمط الانسداد



جدول (2.6): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لنوع الانسداد الوريدي

	العدد	النسبة المئوية
BRVO\HRVO	10	%62.5
CRVO	6	%37.8
المجموع	16	%100

6) توزع العينة حسب الزمن المنقضي على وجود وذمة اللطخة:

يبين الجدول (2.7) توزع العينة بناء على الزمن المنقضي على وجود وذمة اللطخة، حيث تراوح بين 0.5 – 26 شهراً بمتوسط حسابي 6.625 شهراً وانحراف معياري 8.038 شهراً.

جدول (2.7): يبين المدى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة الوذمة بالأشهر في عينة البحث

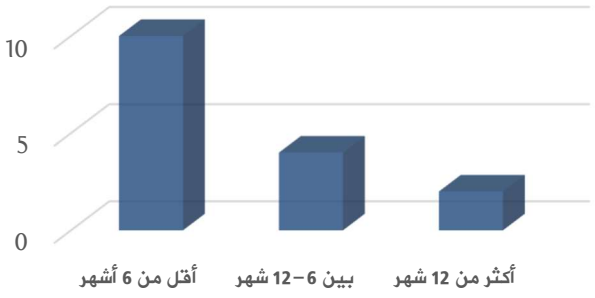
	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط	الانحراف المعياري
المدة بالأشهر	0.5	26	6.625	8.038

وبتوزيع العينة في فئات زمنية (الجدول (2.8) والمخطط (2.6))، كان الزمن المنقضي على وجود الوذمة بين 0إلى 6 أشهر في 62.5% من العيون وبين 6 إلى 12 شهراً في 25% من العيون وأكثر من 12 شهراً في 12.5 % من العيون.

جدول (2.8): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً للزمن المنقضي على وجود الوذمة

	العدد	النسبة المئوية
[0-6] أشهر	10	%62.5
]6-12] شهراً	4	%25
أكثر من 12 شهر	2	%12.5

المخطط (2.6): توزع العينة حسب مدة الوذمة

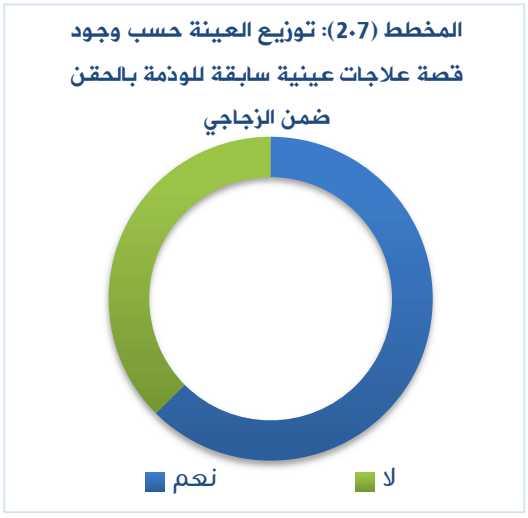


المجموع	16	%100

7) توزع العينة حسب وجود قصة علاجات عينية سابقة للوذمة بالحقن ضمن الزجاجي: ـــــــ

يبين الجدول (2.9) والمُخطط (2.7) توزيع العينة حسب وجود قصة علاجات سابقة ، حيث بلغ عدد المرضى الذين تلقوا علاجات سابقة 10 مرضى وبنسبة مئوية قدرها 62.5%.

المخطط (2.7): توزيع العينة حسب وجود قصة علاجات عينية سابقة للوذمة بالحقن ضمن الزجاجي



جدول (2.9): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لوجود قصة علاجات عينية سابقة للوذمة بالحقن ضمن الزجاجي

	العدد	النسبة المئوية
نعم	10	%62.5
لا	6	%37.8
المجموع	16	%100

8) توزع العينة حسب شدة تدني حدة الإبصار القاعدية: ـــ

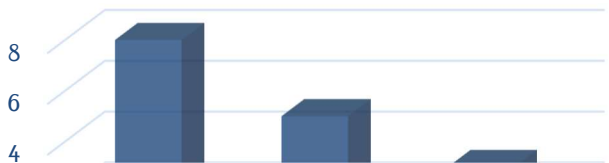
يبين الجدول (2.11) توزيع العينة بناء على حدة الإبصار القاعدية، حيث تراوحت بين 20-75 حرفاً بمتوسط حسابي 58.13 وانحراف معياري 16 حرفاً.

جدول (2.11): يبين المدى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري للقيم القاعدية لحدة الإبصار في عينة البحث

	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط	الانحراف المعياري
حدة الإبصار القاعدية LogMAR (بالأحرف)	(20)	(75) 0.2	(58.13) 0.531	(16.0) 0.326

يبين الجدول (2.12) والمخطط (2.9) تصنيف تدني حدة الإبصار القاعدية إلى ثلاث درجات خفيف (أكثر من 65 حرفاً) ومتوسط (بين 35 و 65 حرفاً ضمناً) وشديد (أقل من 35 حرفاً)، وتوزعت العينة على هذه الدرجات كما يلي: 50% كان التدني فيها خفيفاً و 31.3% متوسطاً و 18.8% شديداً :

المخطط (2.9): توزيع العينة حسب شدة تدني حدة الإبصار



جدول (2.12): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لفئات شدة تدني حدة الإبصار

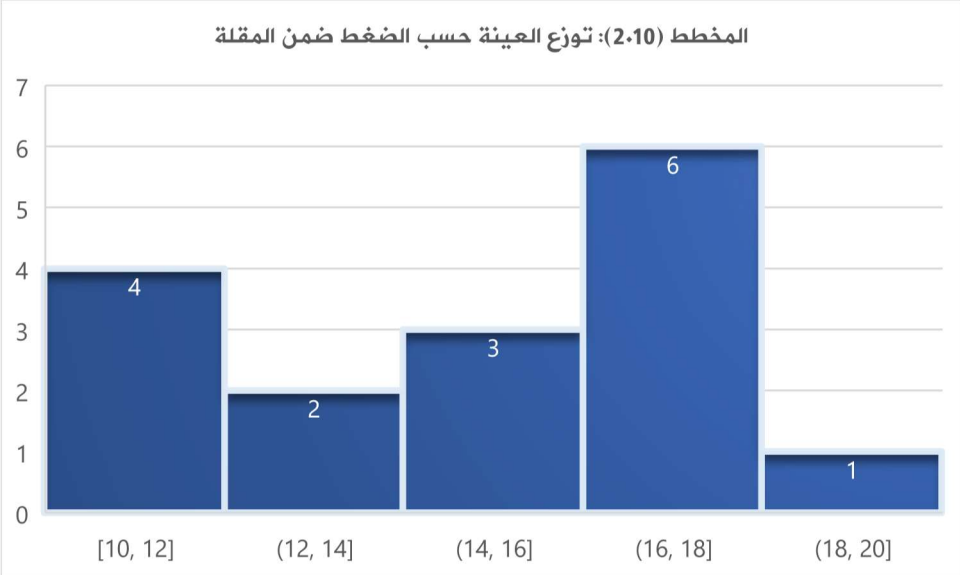
	العدد	النسبة المئوية
خفيف <65 حرفاً	8	%50
متوسط [35-60] حرفاً	5	%31.3
شديد <35 حرفاً	3	%18.8
المجموع	16	%100

9) توزع العينة حسب الضغط ضمن المقلة القاعدي:

يبين الجدول (2.13) والمُخطط (2.10) توزيع العينة بناء على الضغط ضمن المقلة القاعدي، حيث تراوح بين 10-19 مم ز بمتوسط حسابي 15.06 وانحراف معياري 2.816 مم ز.

جدول (2.13): يبين المدى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري للضغط ضمن المقلة في عينة البحث

	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط	الانحراف المعياري
الضغط ضمن المقلة القاعدي IOP مم ز	10	19	15.06	2.816



2.1.2 متغيرات الـ OCT القاعدية:

1) توزع العينة حسب شدة وذمة اللطخة القاعدية المعتمدة على ثخانة اللطخة المركزية:

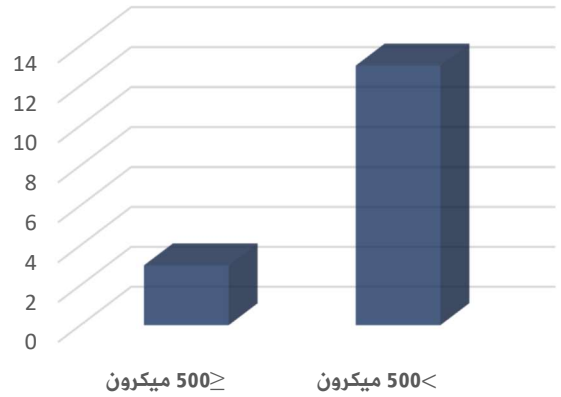
يبين الجدول (2.14) توزيع العينة بناء على ثخانة اللطخة المركزية القاعدية للعينة، حيث تراوحت بين 390-1186 ميكرون ، بمتوسط حسابي 660.81 وانحراف معياري 221.581 ميكرون.

جدول (2.14): يبين المدى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لثخانة اللطخة المركزية في عينة البحث

	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط	الانحراف المعياري
ثخانة اللطخة المركزية CST بالميكرون	390	1186	660.81	221.581

كما يبين الجدول (2.15) والمخطط (2.11) توزع العينة وفقاً لشدة وذمة اللطخة التي صنفت إلى درجتين بالاعتماد على ثخانة اللطخة المركزية: خفيفة (الثخانة المركزية فيها أقل أو تساوي من 500 ميكروناً) ومتوسطة إلى شديدة (الثخانة المركزية فيها أكثر من 500 ميكروناً) ووقع 18.8% من العيون ضمن فئة الوذمة الخفيفة و81.2% ضمن الوذمة المتوسطة إلى الشديدة:

المخطط (2.11): توزيع العينة حسب شدة الوذمة القاعدية



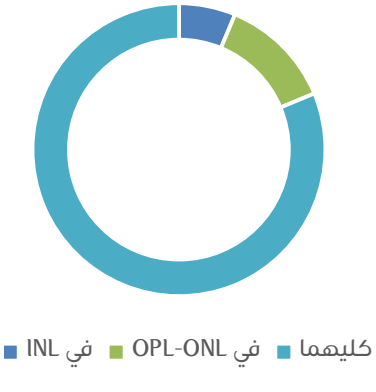
جدول (2.15): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لفئات شدة وذمة اللطخة

	العدد	النسبة المئوية
≥500 ميكرون	3	%18.8
<500 ميكرون	13	%81.2
المجموع	16	%100

2) توزع العينة حسب توزع السائل الشبكي IRF:

يبين الجدول (2.16) والمُخطط (2.12) توزيع العينة حسب توضع السائل داخل الشبكي، حيث بلغت النسبة المئوية لتوضع السائل داخل الشبكي في الطبقة النووية الداخلية فقط 6.3% (مريض واحد)، وبلغت نسبة توضعه في الطبقات النووية الخارجية والضفيرية الخارجية 12.2% (مريضان) في حين بلغت نسبة الوذمة المنتشرة مع توضع السائل في كل من الطبقات السابقة الذكر 81.3%.

المخطط (2.12): توزيع العينة وفق توضع السائل داخل الشبكي



جدول (2.16) : يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لتوضع السائل داخل الشبكي

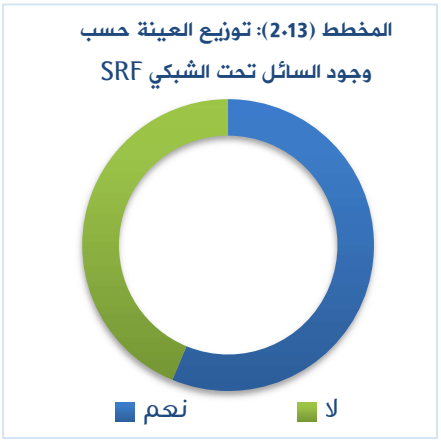
	العدد	النسبة المئوية
في INL	1	%6.3

في OPL–ONL	2	% 12.2
كليهما	13	% 81.3
المجموع	16	%100

3) توزع العينة حسب وجود السائل تحت الشبكي SRF:

يبين الجدول (2.17) والمُخطط (2.13) توزيع العينة حسب وجود السائل تحت الشبكي ، حيث بلغت النسبة المئوية لوجود السائل تحت الشبكي 6.3% (14 مريضاً)

المخطط (2.13): توزيع العينة حسب وجود السائل تحت الشبكي SRF



جدول (2.17): يبين توزع الأشخاص في عينة البحث وفقاً لوجود السائل تحت الشبكي

	العدد	النسبة المئوية
نعم	9	%56.3
لا	7	%43.7
المجموع	16	%100

4) توزع العينة حسب وجود البؤر عالية العكوسية HRF:

يبين الجدولان (2.18) و (2.19) والمُخطط (2.14) توزع العينة حسب وجود البؤر عالية العكوسية وموقعها ضمن الشبكية، حيث بلغت النسبة المئوية الكلية لوجودها 87.5% (14 مريضاً) وتوضعت في 7.1% من هذه الحالات في الطبقات الخارجية فقط (مريض واحد) وفي الطبقات الداخلية فقط في 50% (7 مرضى) في حين كانت منتشرة في 42.9% من الحالات (6 مرضى).

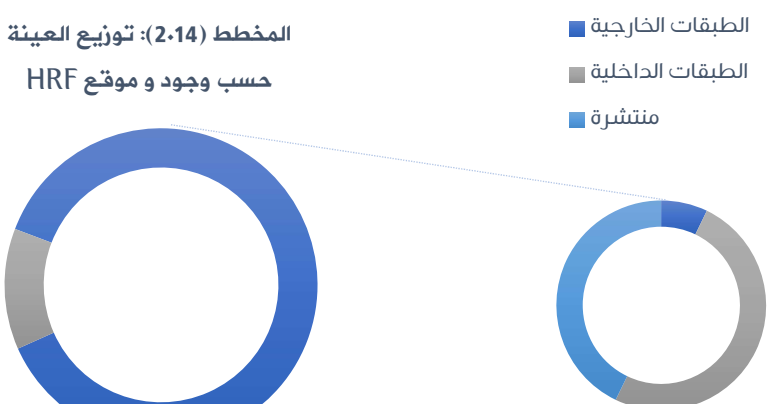
جدول (2.18): يبين توزع العينة وفقاً لوجود HRF

وجود HRF	العدد	النسبة المئوية
نعم	14	%87.5
لا	2	%12.5
المجموع	16	%100

جدول (2.19): يبين توزع العينة وفقاً لموقع HRF

موقع HRF	العدد	النسبة المئوية
في الطبقات الخارجية من ELM حتى RPE	1	% 7.1
في الطبقات الداخلية من ILM حتى ONL	7	% 50
منتشرة	6	% 42.9

المخطط (2.14): توزيع العينة حسب وجود و موقع HRF

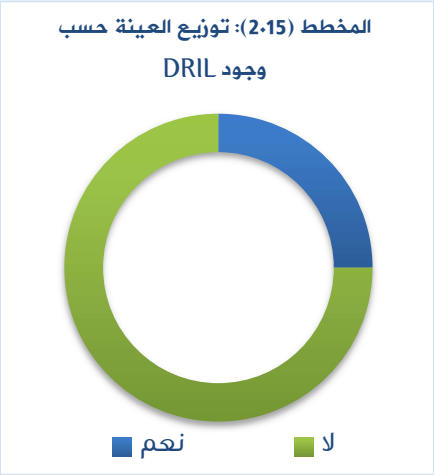


5) توزع العينة حسب وجود اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية DRIL:

يبين الجدول (2.20) والمُخطط (2.15) توزيع العينة حسب وجود اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية في 1 مم المركزية ، حيث بلغت النسبة المئوية لتواجده 25% (4 مرضى) .

جدول (2.20) : يبين توزع العينة وفقاً لوجود DRIL

	العدد	النسبة المئوية
نعم	4	%25
لا	12	%75
المجموع	16	%100



6) توزع العينة حسب اضطراب تكاملية الشبكية الخارجية القاعدي:

يبين الجدول (2.21) والمُخطط (2.16) توزيع العينة حسب مشعر تكاملية الشبكية الخارجية القاعدي، حيث بلغ متوسط القيم القاعدية لمشعر الغشاء المحدد الخارجي ELM و النطاق الإهليلجي EZ ونطاق التشابك IZ 0.88±1.13 و 1.0 ± 0.36 و 0.19± 0.4 على الترتيب.

ولوحظت سلامة الغشاء المحدد الخارجي في 43.7% من العيون فقط (قيمة المشعر 2) وتقطعه جزئياً في 25% من العيون (قيمة المشعر 1) وتقطعه الشديد أو غيابه في 31.3% من العيون (قيمة المشعر صفر).

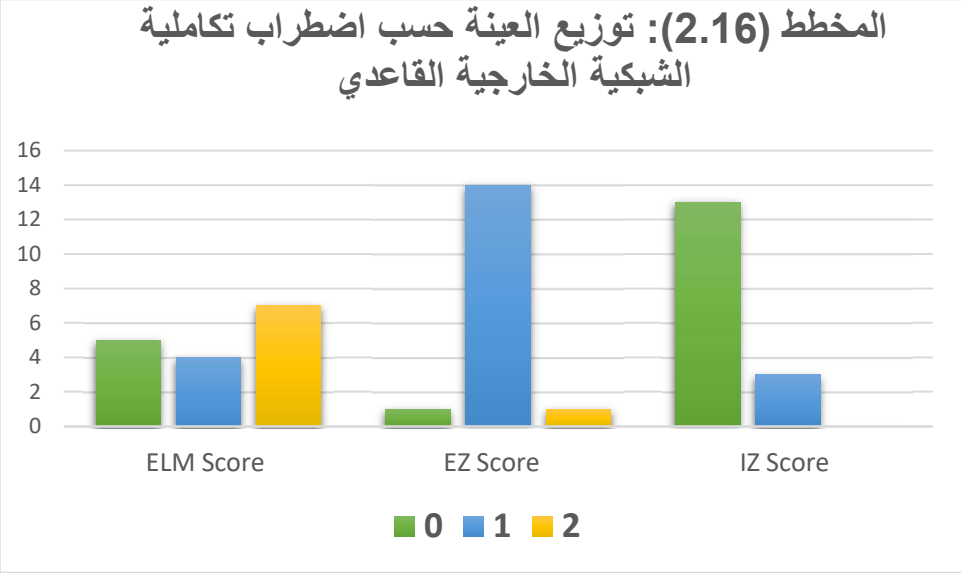
أما النطاق الاهليلجي فكان سليماً في 6.3% فقط (قيمة المشعر 2) ومتقطعاً جزئياً في 87.4% من العيون (قيمة المشعر 1) ومتقطعاً بشدة أو غائباً في 6.3% من العيون (قيمة المشعر صفر).

وكان نطاق التشابك مضطرباً في جميع العيون إذ لوحظ تقطعه الجزئي في 13.7% من العيون وتقطعه الشديد أو غيابه في 81.3% من العيون

جدول (2.21): توزع العينة وفقاً لمتوسط مشعر تكاملية الشبكية الخارجية القاعدي

	0	1	2	المتوسط ± SD
ELM Score العدد (%)	(31.3) 5	(25) 4	(43.7) 7	0.88 ±1.13
EZ Score العدد (%)	(6.3) 1	(87.4) 14	(6.3) 1	0.36 ±1.0

IZ Score العدد (%)	(81.3) 13	(13.7) 3	(0) 0	0.4 ±0.19

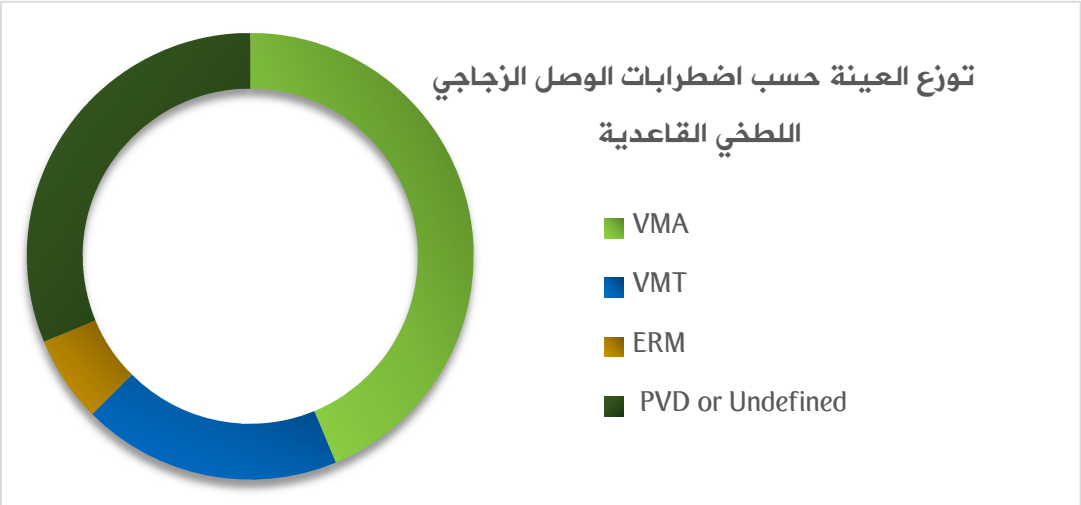


7) توزع العينة حسب اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي القاعدية:

يبين الجدول (2.22) والمُخططات (2.17) و (2.18) و (2.19) توزيع العينة حسب وجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي، حيث بلغ عدد المرضى الذين وُجد لديهم التصاقاً زجاجياً لطخياً 10 مرضى وبنسبة مئوية قدرها 62.5% كما تبين وجود الشد الزجاجي اللطخي لدى 3 مرضى بنسبة 18.8% في حين لُوحظ وجود الغشاء فوق الشبكي لدى مريض واحد (6.3%).

جدول (2.22): توزيع العينة حسب وجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي

	العدد	النسبة المئوية
VMA	7	43.72%
VMT	3	18.8%
ERM	1	6.3%
PVD أو غير محدد	5	31.25%



2.1.3 المتغيرات القاعدية حسب نمط الانسداد الوريدي:

تم حساب قيم المتغيرات السابقة لكل من مجموعتي BRVO\HRVO و CRVO على حدة وبإجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة تبين أن مرضى CRVO في عينتنا أكثر ترافقاً بشكل هام مع الداء السكري (بلغت قيمة P 0.013) كما كانت الوذمة لدى مرضى CRVO أكثر إزماناً حيث بلغ متوسط مدة وجود الوذمة 2.8±2.37 شهراً عند مرضى BRVO\HRVO مقابل 13±10.28 شهراً عند مرضى CRVO (بلغت قيمة P 0.011).

كما تبين وجود فارق هام إحصائياً في متوسط حدة الإبصار LogMAR بين مجموعتي BRVO\HRVO و CRVO بمتوسط 0.38 ± 0.147 للأولى و 0.78 ± 0.40 للثانية (بلغت قيمة P 0.042).

ولم يكن هناك فرق هام احصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بالعمر والجنس ووجود ارتفاع التوتر الشرياني والضغط داخل المقلة

جدول (2.23): يبين قيم وتوزع المتغيرات القاعدية لدى مرضى كل من BRVO/HRVO و CRVO.

	جميع المرضى 16 (100%)	مرضى HRVO/BRVO 10 (62.5%)	مرضى CRVO 6 (37.5%)	قيمة P
العمر (المتوسط ± SD)	55.81±10.035	56.30±10.5	55.0±10.12	0.812
الجنس				
ذكر العدد (%)	(56.3) 9	(70) 7	(33.33) 2	0.152
أنثى العدد (%)	(43.8) 7	(30) 3	(66.66) 4	
سوابق DM العدد (%)	(18.8) 3	(0) 0	(50) 3	* 0.013
سوابق HTN العدد (%)	(62.5) 10	(70) 7	(50) 3	0.424
Phakic العدد (%)	(100) 16			
الجهة				
أيمن العدد (%)	(75) 12			
أيسر العدد (%)	(25) 4			
المدة بالأشهر (المتوسط ± SD)	6.625±8.038	2.8±2.37	13±10.28	* 0.031
أقل من 6 أشهر العدد (%)	(62.5) 10	(90) 9	(16.66) 1	
بين 6–12 شهر العدد (%)	(25) 4	(10) 1	(50) 3	* 0.011
أكثر من 12 شهر العدد (%)	(12.5) 2	(0) 0	(33.33) 2	
سوابق علاجية	(62.5) 10	(50) 5	(83.33) 5	0.182
حدة الإبصار القاعدية بالأحرف (المتوسط ± SD)	58.13 ± 16	56.5 ± 6.85	45.83 ± 19.854	*0.047
شدة تدني حدة الإبصار				
خفيف (أكثر من 60 حرفاً)	(50) 8	(70) 7	(16.66) 1	
متوسط (بين 35 و 60) حرفاً	(31.3) 5	(30) 3	(33.33) 2	* 0.028
شديد (أقل من 35 حرفاً)	(18.8) 3	(0) 0	(50) 3	
الضغط ضمن المقلة القاعدي (المتوسط ± SD)	15.06 ± 2,816	14.9 ± 3.14	15.33 ± 2.42	0.233

2.1.4 متغيرات الـ OCT القاعدية:

يبين الجدول القيم القاعدية لمتغيرات الـ OCT لكامل العينة ولكل من مجموعتي BRVO\HRVO و CRVO وبإجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة لم يتبين وجود فارق هام إحصائياً لأي منها بين المجموعتين.

جدول (2.24): يبين قيم وتوزع متغيرات OCT القاعدية لكامل العينة ولدى مرضى كل من BRVO/HRVO و CRVO.

	جميع المرضى 16 (100%)	مرضى BRVO 10 (62.5%)	مرضى CRVO 6 (37.5%)	قيمة P
ثخانة اللطخة المركزية القاعدية (المتوسط ± SD)	221.5±660.81 81	597.90 165.56±	765.67 227.21±	0.148
اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي				
VMA العدد (%)	7 (43.72)	4 (40)	3 (50)	0.453
VMT العدد (%)	3 (18.8)	2 (20)	1 (16.66)	0.247
ERM العدد (%)	1 (6.3)	0 (0)	1 (16.66)	0.182
وجود HRF العدد (%)	14 (87.5)	8 (80)	6 (100)	0.242
موقعها : الطبقات الخارجية	1 (7.1)	0 (0)	1 (16.66)	0.36
العدد (%) الطبقات الداخلية	7 (50)	5 (50)	2 (33.33)	
منتشرة	6 (42.9)	3 (30)	3 (50)	
موقع السائل الشبكي IRF: العدد (%)				
في INL	1 (6.3)	1 (10)	0 (0)	0.33
في OPL–ONL	2 (12.2)	2 (20)	0 (0)	
كليهما	13 (81.3)	7 (70)	6 (100)	
السائل تحت الشبكي SRF العدد (%)	9 (56.3)	6 (60)	3 (50)	0.696
DRIL في 1 مم المركزية العدد (%)	4 (25)	1 (10)	3 (50)	0.074
ELM Score	0.88 ±1.13	0.7 ± 1.4	0.67± 1.33	0.181
EZ Score(المتوسط ± SD)	0.36 ±1.0	0.32 ± 1.1	0.42 ± 0.83	0.428
IZ Score	0.4 ±0.19	0.42 ± 0.2	0.4 ± 0.17	0.958
Outer Retinal Integrity Score	1.35 ±2.31	1.16± 2.7	1.5 ± 1.67	0.144

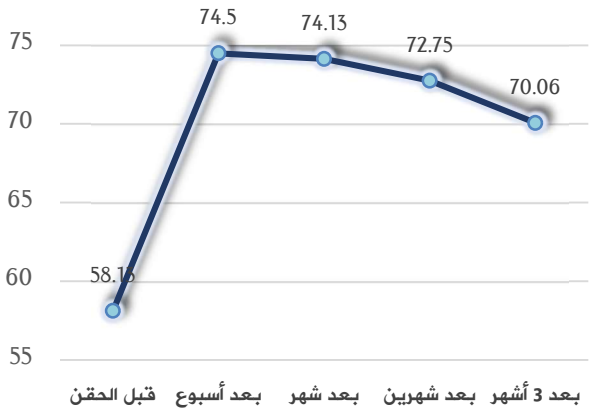
الاختصارات: OCT التصوير المقطعي التوافقي البصري ، VMA الالتصاق الزجاجي الشبكي، VMT الشد الزجاجي الشبكي،، ELM الغشاء فوق الشبكي، HRF البؤر عالية العكوسية ، INL الطبقة النووية الداخلية، ONL الطبقة النووية الخارجية ، OPL الطبقة الضفيرة الخارجية، DRIL اضطراب انتظام الشبكية الداخلية، ELM الغشاء المحدد الظاهر، EZ النطاق الإهليلجي، IZ نطاق التشابك، ONL الطبقة الضفيرة الخارجية.

2.2 الإحصاء التحليلي Analytic Statistics

2.2.1 تغير حدة الإبصار لكامل العينة خلال فترة المتابعة :

يبين الجدول (2.24) والمخطط (2.20) تزايد المتوسط الحسابي لحدة الإبصار عبر نقاط المتابعة الخمس من 58.13± 16.0 حرفاً قبل الحقن إلى 74.5± 11.58 حرفاً بعد أسبوع و 74.13 ± 13.8 حرفاً بعد شهر و 72.75± 14.92 حرفاً بعد شهرين و 70.06± 16.5 حرفاً بعد 3 أشهر :

المخطط (2.20): تغير حدة الإبصار خلال فترة المتابعة



جدول (2.24): يبين تغير قيم حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة

نقاط المتابعة	المتوسط	الانحراف المعياري	95% CI	
			القيمة الدنيا	القيمة العليا
قبل الحقن	58.13	16.008	49.595	66.655
بعد أسبوع	74.50	11.582	68.329	80.671
بعد شهر	74.13	13.798	66.773	81.477
بعد شهرين	72.75	14.920	64.80	80.700
بعد 3 أشهر	70.06	16.498	61.271	78.854

كما يتبين عبر الجدول (2.25) أن نسبة المرضى الذين حققوا زيادة في حدة الإبصار القاعدية ≤ 15 حرف بلغت 68.7%، 62.5%، 50%، 50% في النقاط الزمنية الأسبوع الأول والأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب:

جدول (2.25) : يبين النسبة المئوية للمرضى الذين حققوا تحسناً في حدة الإبصار القاعدية ≤ 15 حرفاً عبر نقاط المتابعة

		بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
المرضى الذين حققوا زيادة ≤ 15 حرفاً (%)	الكلي	%68.7	%62.5	%50	%50
	BRVO/HRVO	60%	70%	70%	60%
	CRVO	66.6%	50%	50%	50%

وبتطبيق اختبار Repeated Measures One Way ANOVA مع استخدام تعديل Greenhouse–Geisser (بناء على اختبار Mauchly للكروية) تبين أن هذا التزايد هام إحصائياً حيث $F(2.573,38,6) = 33,48$ مع قيمة P أقل من 0.0005 وبحجم تأثير كبير ($\eta^2=0.691$ partial) الجدول (2.25)

جدول (2.25): يبين اختبار التأثير ضمن الأفراد لدراسة أهمية التغير في قيم حدة الإبصار عبر الزمن:

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Time	Sphericity Assumed	2972.950	4	743.237	33.483	.000	.691

	Greenhouse-Geisser	2972.950	2.573	1155.217	33.483	.000	.691
	Huynh-Feldt	2972.950	3.153	943.011	33.483	.000	.691
	Lower-bound	2972.950	1.000	2972.950	33.483	.000	.691

وتبين عبر الاختبارات التالية post hoc t-tests باستخدام تصحيح Bonferroni الجدول (2.26) أن الفارق ما بين حدة الإبصار القاعدية وحدة الإبصار في كل من نقاط المتابعة اللاحقة الأربعة كان هاماً إحصائياً وكان التحسن أعظمياً في الأسبوع الأول مع تناقص الفارق مع الزمن (فيما بين نقاط المتابعة اللاحقة) إلا أن هذا الفارق بقي غير هام إحصائياً (تراوحت قيم P بين 0.48 و 1.0) ، متراوحاً بين 16.3 حرف بعد الأسبوع الأول (P-value≤0.0005) و 11.9 بعد 3 أشهر (P-value≤0.0005)

وهكذا يتبين حدوث تحسن هام في حدة الإبصار مع حدوث تناقص غير هامٍ في هذا التحسن عبر نقاط المتابعة حيث أنه بقي مستمراً وبقي الفارق بينه وبين حدة الإبصار القاعدية هاماً احصائياً.

جدول (2.26): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonferroni لدراسة أهمية تغير حدة الإبصار فيما بين نقاط المتابعة:

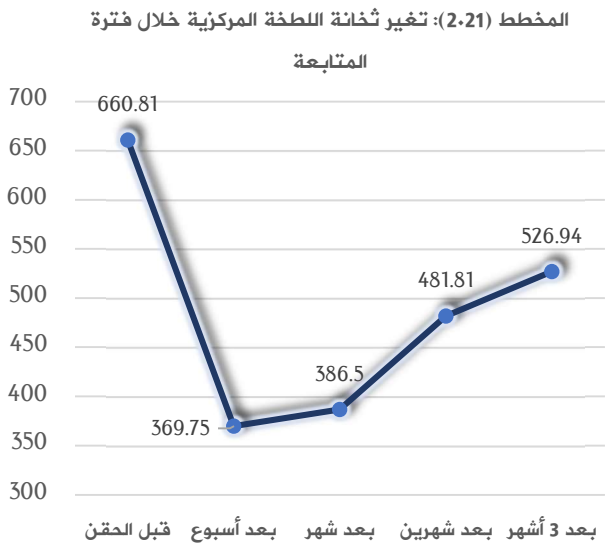
Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
قبل الحقن	بعد أسبوع	-16.375	1.452	.000	-21.145	-11.605
	بعد شهر	-16.000	1.851	.000	-22.081	-9.919
	بعد شهرين	-14.625	1.777	.000	-20.464	-8.786
	بعد 3 أشهر	-11.937	2.065	.000	-18.722	-5.153
بعد أسبوع	قبل الحقن	16.375	1.452	.000	11.605	21.145
	بعد شهر	.375	1.264	1.000	-3.780	4.530
	بعد شهرين	1.750	1.496	1.000	-3.165	6.665
	بعد 3 أشهر	4.438	2.164	.582	-2.674	11.549
بعد شهر	قبل الحقن	16.000	1.851	.000	9.919	22.081
	بعد أسبوع	-.375	1.264	1.000	-4.530	3.780
	بعد شهرين	1.375	.999	1.000	-1.909	4.659
	بعد 3 أشهر	4.063	1.890	.483	-2.147	10.272
بعد شهرين	قبل الحقن	14.625	1.777	.000	8.786	20.464
	بعد أسبوع	-1.750	1.496	1.000	-6.665	3.165
	بعد شهر	-1.375	.999	1.000	-4.659	1.909
	بعد 3 أشهر	2.688	1.306	.574	-1.605	6.980
بعد 3 أشهر	قبل الحقن	11.938	2.065	.000	5.153	18.722
	بعد أسبوع	-4.437	2.164	.582	-11.549	2.674
	بعد شهر	-4.062	1.890	.483	-10.272	2.147
	بعد شهرين	-2.687	1.306	.574	-6.980	1.605

2.2.2 تغير الثخانة المركزية للطخة لكامل العينة خلال فترة المتابعة:

يبين الجدول (2.27) والمخطط (2.21) تناقص المتوسط الحسابي لثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة الخمس:

جدول (2.27): يبين تغير قيم حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة

نقاط المتابعة	المتوسط	الانحراف المعياري	95% CI	
			القيمة الدنيا	القيمة العليا
قبل الحقن	660.81	221.581	542.740	778.885
بعد أسبوع	369.75	116.257	307.801	431.699
بعد شهر	386.50	110.498	327.620	445.380
بعد شهرين	481.81	175.538	388.275	575.350
بعد 3 أشهر	526.94	185.605	428.035	625.840



كما يتبين عبر الجدول (2.28) أن نسبة المرضى الذين حققوا شفاء تاماً لوذمة اللطخة بلغت 50%، 31.25%، 18.75%، 18.75% في النقاط الزمنية الأسبوع الأول والأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب، وكان متوسط النسبة المئوية التحسن في الثخانة المركزية للطخة (مقدار التحسن بالميكرون/الثخانة الكلية القاعدية "%") معادلاً لـ 41.54%، 38.31%، 25.84%، 19.11% عبر النقاط الزمنية السابقة بالترتيب:

جدول (2.28): يبين النسبة المئوية للمرضى الذين حققوا شفاء تاماً لوذمة اللطخة ومتوسط النسبة المئوية للتحسن عبر نقاط المتابعة:

		بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
المرضى الذين حققوا CST≤310	الكلي	%50	%31.25	%18.75	%18.75
	BRVO/HRVO	70%	70%	30%	30%
	CRVO	16.6%	0%	0%	0%
النسبة المئوية لنقص ثخانة اللطخة (المتوسط± SD) (%)		±41.54 15.71	±38.31 15.83	±25.84 22.40	±19.11 22.16

وبتطبيق اختبار Repeated Measures One Way ANOVA مع استخدام تعديل Greenhouse–Geisser (بناء على اختبار Mauchly للكروية) تبين أن هذا التناقص هاماً إحصائياً حيث $F(2.239,33,588) = 21,683$ مع قيمة P أقل من 0.0005 وبحجم تأثير كبير (partial η^2=0.591). الجدول (2.29)

جدول (2.29): يبين اختبار التأثير ضمن الأفراد لدراسة أهمية التغير في قيم الثخانة المركزية للطخة عبر الزمن:

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Time	Sphericity Assumed	890618.075	4	222654.51	21.683	.000	.591
	Greenhouse-Geisser	890618.075	2.239	397737.42	21.683	.000	.591
	Huynh-Feldt	890618.075	2.651	335970.14	21.683	.000	.591
	Lower-bound	890618.075	1.000	890618.07	21.683	.000	.591

وتبين عبر الاختبارات التالية post hoc tests باستخدام تصحيح Bonferroni الجدول (2.30) أن الفارق كان هاماً إحصائياً ما بين متوسط ثخانة اللطخة المركزية القاعدية وثخانة اللطخة المركزية في كل من نقاط المتابعة اللاحقة الأربعة وكان التحسن أعظمياً في الأسبوع الأول وتراوح بين 291 ميكرون بعد الأسبوع الأول (P-value≤0.0005) و274 ميكرون بعد الشهر الأول (P-value≤0.0005) و 179 ميكرون بعد الشهر الثاني (P-value=0.006) و 133.87 بعد 3 أشهر (P-value=0.034)، لم يكن هذا الفارق هاماً إحصائياً ما بين الأسبوع الأول والشهر الأول (P-value=1.0) وما بين الشهر الثاني والشهر الثالث (P-value=0.05) في حين كان هذا الفارق هاماً إحصائياً ما بين الشهر الأول والشهر الثاني (P-value=0.017) .

وهكذا يتبين حدوث تحسن هام في ثخانة اللطخة المركزية وعلى الرغم من حدوث تراجع هام في هذا التحسن بدءاً من الشهر الثاني بعد الحقن إلا أنه بقي مستمراً إذ ظل الفارق هاماً احصائياً بالمقارنة مع ثخانة اللطخة المركزية القاعدية.

جدول (2.30): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonferroni لدراسة أهمية تغير قيم CST فيما بين نقاط المتابعة:

Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
قبل الحقن	بعد أسبوع	291.063	45.396	.000	141.889	440.236
	بعد شهر	274.313	46.149	.000	122.666	425.959
	بعد شهرين	179.000	41.730	.006	41.875	316.125
	بعد 3 أشهر	133.875	39.184	.038	5.114	262.636
بعد أسبوع	قبل الحقن	-291.062	45.396	.000	-440.236	-141.889
	بعد شهر	-16.750	20.645	1.000	-84.589	51.089
	بعد شهرين	-112.062	37.388	.090	-234.922	10.797
	بعد 3 أشهر	-157.187	41.944	.019	-295.018	-19.357
بعد شهر	قبل الحقن	-274.312	46.149	.000	-425.959	-122.666
	بعد أسبوع	16.750	20.645	1.000	-51.089	84.589
	بعد شهرين	-95.312	25.063	.017	-177.670	-12.955
	بعد 3 أشهر	-140.437	31.115	.004	-242.681	-38.194
بعد شهرين	قبل الحقن	-179.000	41.730	.006	-316.125	-41.875
	بعد أسبوع	112.063	37.388	.090	-10.797	234.922
	بعد شهر	95.313	25.063	.017	12.955	177.670
	بعد 3 أشهر	-45.125	13.736	.050	-90.262	.012

بعد 3 أشهر	قبل الحقن	-133.875	39.184	.038	-262.636	-5.114
	بعد أسبوع	157.188	41.944	.019	19.357	295.018
	بعد شهر	140.438	31.115	.004	38.194	242.681
	بعد شهرين	45.125	13.736	.050	-.012	90.262

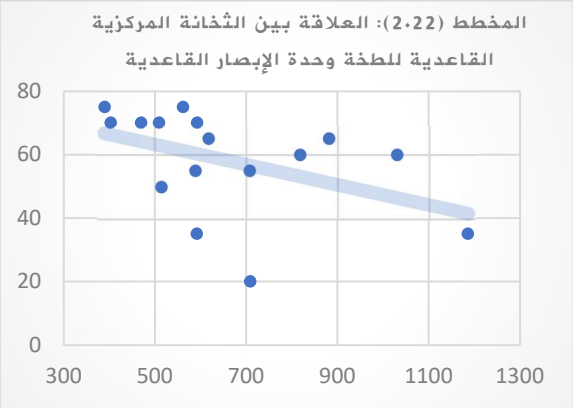
2.2.3 دراسة ارتباط الثخانة المركزية للطخة مع حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة:

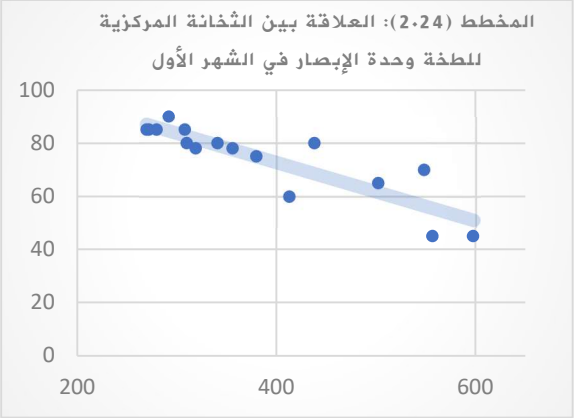
يتبين عبر اختبار Pearson وجود ارتباط سلبيٍ متوسطٍ هامٍ إحصائياً قبل الحقن (R=-.593, P=0.015) مع عدم وجود ارتباطٍ في الأسبوع الأول وبعد إجراء التعديل لمراعاة القيم القاعدية لحدة الإبصار والثخانة المركزية يُلاحظ تزايد الارتباط عبر نقاط المتابعة اللاحقة ، كما تبين المخططات أن العلاقة كانت غير خطية قبل الحقن بينما تميل لتصبح أكثر خطية عبر النقاط اللاحقة. الجدول (2.31) والمخططات (2.22) حتى (2.26).

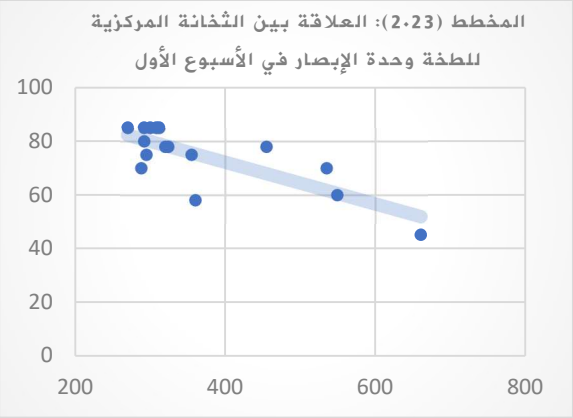
جدول (2.31): يبين قيم معامل الارتباط لبيرسون ومستوى الدلالة للعلاقة بين قيم حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة عبر نقاط المتابعة.

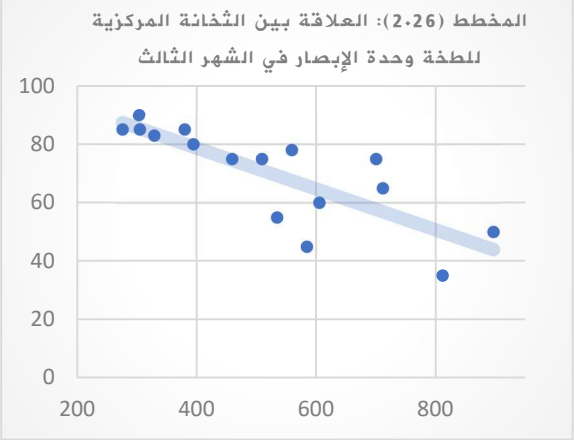
نقاط المتابعة	BCVA		CST		R	Sig.
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري		
قبل الحقن	58.13	16.008	660.81	221.581	-.593	.015*
بعد أسبوع	74.50	11.582	369.75	116.257	-.322**	.261
بعد شهر	74.13	13.798	386.50	110.498	-.695**	.006*
بعد شهرين	72.75	14.920	481.81	175.538	-.801**	.001*
بعد 3 أشهر	70.06	16.498	526.94	185.605	-.743**	.002*

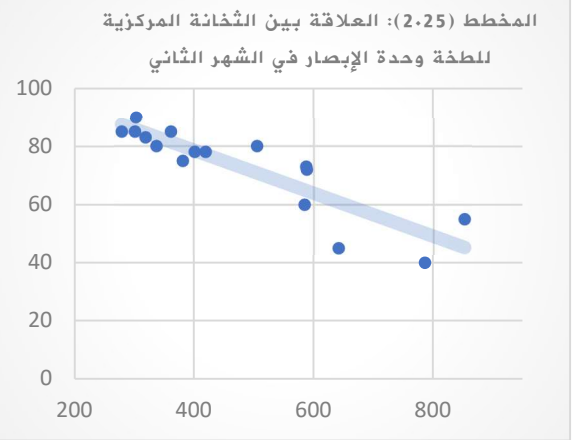
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). * Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).





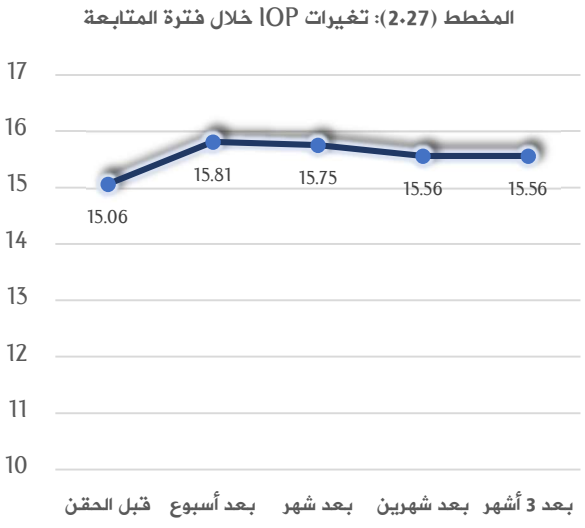






2.2.4 تغير الضغط ضمن المقلة لكامل العينة خلال فترة المتابعة :

يبين الجدول (2.32) والمخطط (2.27) المتوسط الحسابي للضغط ضمن المقلة IOP عبر نقاط المتابعة الخمس حيث يُلاحظ تبدل طفيف من 15.06 مم ز قبل الحقن إلى 15.56 مم ز في الشهر الثالث:



جدول (2.32): يبين تغير قيم IOP عبر نقاط المتابعة

نقاط المتابعة	المتوسط	الانحراف المعياري	95% CI	
			القيمة الدنيا	القيمة العليا
قبل الحقن	15.06	2.816	13.562	16.563
بعد أسبوع	15.81	3.038	14.194	17.431
بعد شهر	15.75	2.887	14.212	17.288
بعد شهرين	15.56	2.780	14.081	17.044
بعد 3 أشهر	15.56	2.632	14.160	16.965

وبتطبيق اختبار Repeated Measures One Way ANOVA مع استخدام تعديل Greenhouse–Geisser (بناء على اختبار Mauchly للكروية) تبين أن الفارق غير هام إحصائياً حيث F(2.487,37,302) = 2.058 مع قيمة P تعادل 0.132. الجدول (2.33)

جدول (2.33): يبين اختبار التأثير ضمن الأفراد لدراسة أهمية التغير في قيم الضغط ضمن المقلة عبر الزمن:

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Time	Sphericity Assumed	5.550	4	1.387	2.058	.098	.121
	Greenhouse–Geisser	5.550	2.487	2.232	2.058	.132	.121
	Huynh–Feldt	5.550	3.020	1.838	2.058	.119	.121
	Lower–bound	5.550	1.000	5.550	2.058	.172	.121

وتبين عبر الاختبارات التالية post hoc tests باستخدام تصحيح Bonferroni الجدول (2.34) أن الفارق ما بين الضغط ضمن المقلة القاعدي و الضغط ضمن المقلة في كل من نقاط المتابعة اللاحقة الأربعة لم يكن هاماً إحصائياً وكان التزايد متراوحاً بين 0.75 مم ز بعد الأسبوع الأول و0.687 مم ز بعد الشهر الأول و 0.50 مم ز بعد الشهر الثاني و 0.50 مم ز بعد 3 أشهر، ولم يكن هذا الفارق هاماً إحصائياً فيما بين نقاط المتابعة اللاحقة (تراوحت قيم P بين 0.6 و 1.0).

جدول (2.34): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonferroni لدراسة أهمية تغير قيم IOP فيما بين نقاط المتابعة:

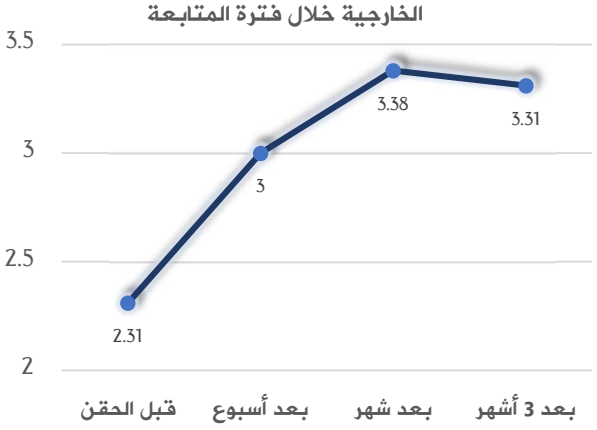
95% Confidence Interval		Sig	Std. Error	Mean Difference (I–J)	Time J	Time I
الحد الأعلى	الحد الأدنى					
.072	-1.572	.090	.250	-.750	بعد أسبوع	قبل الحقن
.424	-1.799	.601	.338	-.687	بعد شهر	
.449	-1.449	1.000	.289	-.500	بعد شهرين	
.348	-1.348	.719	.258	-.500	بعد 3 أشهر	
1.572	-.072	.090	.250	.750	قبل الحقن	بعد أسبوع
.697	-.572	1.000	.193	.063	بعد شهر	
1.431	-.931	1.000	.359	.250	بعد شهرين	
1.267	-.767	1.000	.310	.250	بعد 3 أشهر	
1.799	-.424	.601	.338	.688	قبل الحقن	بعد شهر
.572	-.697	1.000	.193	-.062	بعد أسبوع	
1.358	-.983	1.000	.356	.188	بعد شهرين	
1.146	-.771	1.000	.292	.188	بعد 3 أشهر	
1.449	-.449	1.000	.289	.500	قبل الحقن	بعد شهرين
.931	-1.431	1.000	.359	-.250	بعد أسبوع	

	بعد شهر	-.187	.356	1.000	-1.358	.983
	بعد 3 أشهر	.000	.204	1.000	-.671	.671
بعد 3 أشهر	قبل الحقن	.500	.258	.719	-.348	1.348
	بعد أسبوع	-.250	.310	1.000	-1.267	.767
	بعد شهر	-.187	.292	1.000	-1.146	.771
	بعد شهرين	.000	.204	1.000	-.671	.671

2.2.5 تغير مشعر تكاملية الشبكية الخارجية لكامل العينة خلال فترة المتابعة :

يبين الجدول (2.35) والمخطط (2.28) تزايد المتوسط الحسابي لمشعر تكاملية الشبكية الخارجية ORIS عبر نقاط المتابعة من 2.31 قبل الحقن إلى 3.31 في الشهر الثالث:

المخطط (2.28): تغير مشعر تكاملية الشبكية الخارجية خلال فترة المتابعة



جدول (2.35): يبين تغير قيم مشعر تكاملية الشبكية الخارجية عبر نقاط المتابعة

نقاط المتابعة	المتوسط	الانحراف المعياري	95% CI	
			القيمة الدنيا	القيمة العليا
قبل الحقن	2.31	1.352	1.592	3.033
بعد أسبوع	3.00	1.461	2.222	3.778
بعد شهر	3.38	1.455	2.600	4.150
بعد 3 أشهر	3.31	1.740	2.385	4.240

وبتطبيق اختبار Repeated Measures One Way ANOVA مع استخدام تعديل Greenhouse–Geisser تبين أن هذا التزايد هام إحصائياً حيث $F(27.69,1.864) = 9.681$ مع قيمة P معادلة لـ 0.001 وبحجم تأثير ($partial\ \eta^2=0.392$). الجدول (2.36)

جدول (2.36): يبين اختبار التأثير ضمن الأفراد لدراسة أهمية التغير في قيم معدل تكاملية الشبكية الخارجية عبر الزمن:

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Time	Sphericity Assumed	11.375	3	3.792	9.681	.000	.392
	Greenhouse-Geisser	11.375	1.864	6.102	9.681	.001	.392
	Huynh-Feldt	11.375	2.118	5.370	9.681	.000	.392

	Lower-bound	11.375	1.000	11.375	9.681	.007	.392

وتبين عبر الاختبارات التالية post hoc tests باستخدام تصحيح Bonferroni الجدول (2.37) أن الفارق ما بين مشعر تكاملية الشبكية الخارجية القاعدي ومشعر تكاملية الشبكية الخارجية في كل من نقاط المتابعة اللاحقة كان هاماً إحصائياً وكان التحسن أعظمياً بعد الشهر الأول ولم يكن الفارق ما بين الشهر الأول وكل من الأسبوع الأول والشهر الثالث هاماً إحصائياً.

جدول (2.37): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonferroni لدراسة أهمية تغير قيم ORIS فيما بين نقاط المتابعة:

Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
قبل الحقن	بعد أسبوع	-.687	.120	.000	-1.051	-.324
	بعد شهر	-1.062	.213	.001	-1.711	-.414
	بعد 3 أشهر	-1.000	.274	.014	-1.832	-.168
بعد أسبوع	قبل الحقن	.688	.120	.000	.324	1.051
	بعد شهر	-.375	.180	.326	-.921	.171
	بعد 3 أشهر	-.312	.285	1.000	-1.177	.552
بعد شهر	قبل الحقن	1.063	.213	.001	.414	1.711
	بعد أسبوع	.375	.180	.326	-.171	.921
	بعد 3 أشهر	.063	.213	1.000	-.586	.711
بعد 3 أشهر	قبل الحقن	1.000	.274	.014	.168	1.832
	بعد أسبوع	.313	.285	1.000	-.552	1.177
	بعد شهر	-.062	.213	1.000	-.711	.586

2.2.6 تأثير نوع الانسداد الوريدي على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول(2.38) والمخططين (2.29) و (2.30) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية في كلٍّ من مجموعتي مرضى BRVO/HRVO و مرضى CRVO عبر نقاط المتابعة :

جدول (2.38) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لنوع الانسداد

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة				
نوع الانسداد	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
BRVO/HRVO	3.62 ±14.4	5.4 ±15.1	5.21 ±13.9	6.68 ±11.80
CRVO	7.52 ±19.67	10.63 ±17.5	11.20 ±15.00	11.31 ±9.67
متوسط النسبة المئوية للتغير في ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				

14.81 ±26.78	11.7 ±34.70	10.70 ±43.87	15.3 ±43.77	BRVO/HRVO
12.62 ±6.32	15.36 ±11.08	19.52 ±29.0	17.11 ±37.82	CRVO

تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير نوع الانسداد على كلي المتغيرين، حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis وجود تأثير هامٍ إحصائياً لنوع الانسداد على المتغيرين (الاستجابة الكلية) دون وجود تأثير هام له على معدل تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وأهميتها الإحصائية لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.39)

جدول (2.39): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لنوع الانسداد ونوع الانسداد عبر الزمن على تغير قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	RVO	Pillai's Trace	.307	2.885	2.000	13.000	.045
		Wilks' Lambda	.693	2.885	2.000	13.000	.045
		Hotelling's Trace	.444	2.885	2.000	13.000	.045
		Roy's Largest Root	.444	2.885	2.000	13.000	.045
Within Subjects	Time*RVO	Pillai's Trace	.369	.878	6.000	9.000	.547
		Wilks' Lambda	.631	.878	6.000	9.000	.547
		Hotelling's Trace	.585	.878	6.000	9.000	.547
		Roy's Largest Root	.585	.878	6.000	9.000	.547

ولمعرفة أين يكمن الفارق في الاستجابة الكلية تم إجراء :

- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير بين الأفراد عدم وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار بين نوعي الانسداد الوريدي (P value= 0.706)، في حين تبين وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية (P value= 0.042) الجدول (2.40)

جدول (2.40): يبين اختبارات التأثير بين الأفراد لدراسة تأثير نوع الانسداد على كل من المتغيرين:

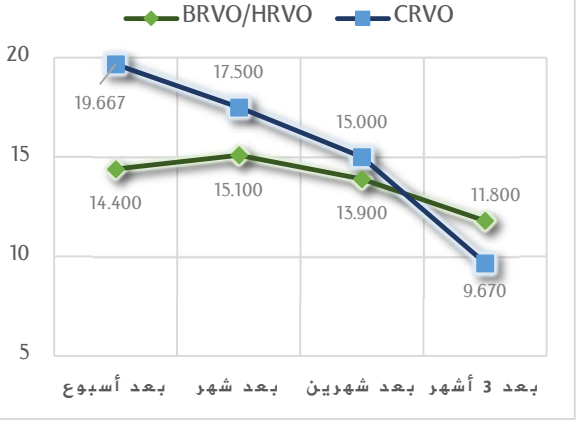
Source	Measure	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
RVO	BCVAc	6.708	1	6.708	.149	.706
	CMTc	985.892	1	985.892	5.025	.042

- ولتتبع هذا الفارق بين نوعي الانسداد عبر النقاط الزمنية تم حساب معامل التأثير البسيط Simple Main Effect حيث تبين أن هذا الفارق في معدل تحسن الثخانة المركزية للطخة بين نوعي الانسداد تركز في الشهرين الثاني (P value= 0.036) والثالث (P value= 0.042) مع عدم وجود فارق في الأسبوع الأول أو الشهر الأول، حيث تبين حدوث تراجع

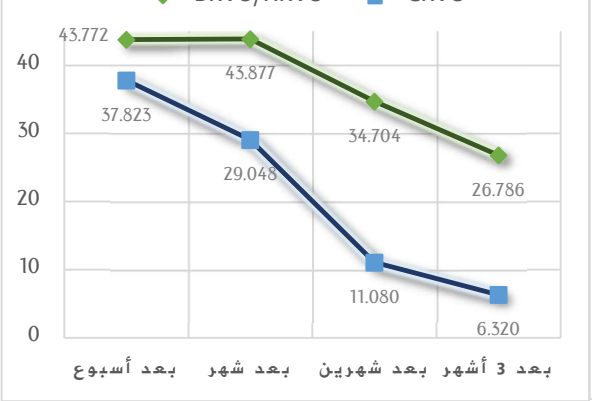
هام في التحسن في الشهر الثاني في مجموعة مرضى CRVO في حين حدث هذا التراجع في الشهر الثالث في مجموعة مرضى BRVO/HRVO . الجدولين (1) و(2) من الملحق 3

وبذلك يتبين عدم وجود فارق هام في معدل التحسن الوظيفي بين نوعي الانسداد (P value= 0.706) أو في سيره عبر الزمن (P value= 0.547)، في حين تبين وجود فارق هام في التحسن التشريحي بدءاً من الشهر الثاني (P value= 0.036) حيث حدث تراجع هام في هذا التحسن في الشهر الثاني عند مرضى CRVO (P value= 0.030) في حين حدث هذا التراجع في الشهر الثالث عند مرضى BRVO/HRVO (P value= 0.037) إلا أن هذا الفارق بالميل للنكس تشريحياً بين المجموعتين لم يكن هاماً إحصائياً.

المخطط (2.29): قيم التغير في BCVA بالأحرف خلال فترة المتابعة لكل من مرضى BRVO وCRVO



المخطط (2.30): قيم النسبة المئويةلتحسن CST خلال فترة المتابعة لكل من مرضى BRVO وCRVO



2.2.7 تأثير مدة وجود الوذمة على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول(2.41) والمخططين (2.31) و (2.32) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية حسب فئات مدة الوذمة (<6 أشهر، 6-12 شهراً، >12 شهر) عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.41) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لمدة وجود الوذمة:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
مدة وجود الوذمة	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
< 6 أشهر	4.94 ±15.40	7.07 ±16.1	5.21 ±13.9	6.16 ±11.3
6-12 شهراً	7.07 ±15.00	9.12 ±15.0	9.94 ±16.25	10.9 ±13.25
> 12 شهراً	1.14 ±24.00	10.60 ±17.5	9.14 ±12.50	5.24 ±5.00
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				

< 6 أشهر	46.88 ±13.58	46.89 ±9.8	35.06 ±11.4	26.76 ±14.81
6-12 شهراً	43.37 ±12.73	30.65 ±11.01	23.94 ±13.93	16.61 ±13.73
> 12 شهراً	23.04 ±22.81	10.76 ±6.88	0.72 ± 6.6	2.39 ±12.97

ولدراسة تأثير مدة وجود الوذمة على كلي المتغيرين تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA، حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis وجود تأثير هامٍ إحصائياً لمدة وجود الوذمة على المتغيرين (الاستجابة الكلية) مع وجود تأثير هام لها على تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.42)

جدول (2.42): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لمدة وجود الوذمة وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	Duration	Pillai's Trace	.688	7.077	4.000	54.000	.000
		Wilks' Lambda	.313	10.232	4.000	52.000	.000
		Hotelling's Trace	2.190	13.690	4.000	50.000	.000
		Roy's Largest Root	2.189	29.551	2.000	27.000	.000
Within Subjects	Time*Duration	Pillai's Trace	1.027	4.045	12.000	46.000	.000
		Wilks' Lambda	.218	4.187	12.000	44.000	.000
		Hotelling's Trace	2.465	4.313	12.000	42.000	.000
		Roy's Largest Root	1.861	7.133	6.000	23.000	.000

ولمعرفة أين يكمن الفارق في الاستجابة الكلية تم إجراء الاختبارات البعدية Post-hoc tests:

- بإجراء التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis بينت اختبارات التأثير بين الأفراد عدم وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار بين مجموعات مدة وجود الوذمة الثلاث (P value=0.957)، في حين تبين وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية (P value<0.0005) الجدول(2.43)

جدول (2.43): يبين اختبارات التأثير بين الأفراد لدراسة تأثير مدة وجود الوذمة على كل من المتغيرين:

Source	Measure	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Duration	BCVA	16.367	2	8.183	.044	.957	.290
	CST	17432.838	2	8716.419	26.381	.000	.671

- ولتتبع هذا الفارق في النسبة المئوية لتغير ثخانة اللطخة المركزية عبر النقاط الزمنية تم عبر حساب معامل التأثير البسيط Simple Main Effect:

دراسة الفارق بين المجموعات في كل من نقاط المتابعة: حيث تبين وجود فارق هام بين كل من مجموعتي الوذمة <12 أشهر و مجموعة >12 شهراً في كل من نقاط المتابعة، كان الفارق هاماً بين مجموعة أقل من 6 أشهر ومجموعة 6-12 شهراً في الشهر الأول فقط دون وجود فارق هام في باقي نقاط المتابعة. الجدول(3) من الملحق 3

ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم إجراء:

- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value= 0.024)، في حين لم تبين وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.329) الجدول (2.44)

جدول (2.44): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير مدة وجود الوذمة على تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

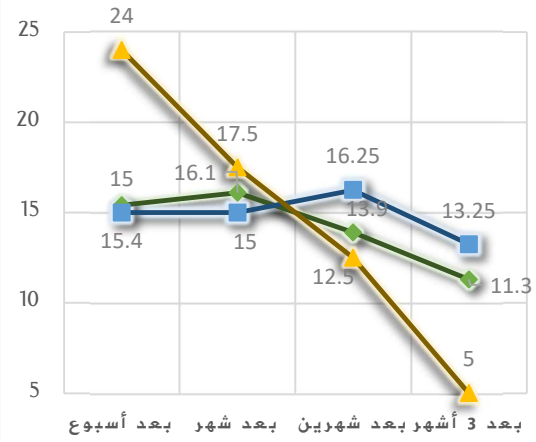
Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time* Duration	BCVAc	Sphericity Assumed	495.256	6	82.543	3.321	.006
		Greenhouse-Geisser	495.256	2.999	165.147	3.321	.029
		Huynh-Feldt	495.256	3.371	146.910	3.321	.024
		Lower-bound	495.256	2.000	247.628	3.321	.051
	CSTc	Sphericity Assumed	1037.25	6	172.876	1.175	.328
		Greenhouse-Geisser	1037.25	2.499	414.990	1.175	.329
		Huynh-Feldt	1037.25	2.757	376.276	1.175	.330
		Lower-bound	1037.25	2.000	518.629	1.175	.324

- دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن: حيث تبين أن التحسن الوظيفي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث في كل من مجموعتي الوذمة <12 أشهر في حين تبين حدوث تراجع هام في التحسن التشريحي بدءاً من الشهر الثاني عند مجموعة >12 شهراً (P value=0.005) دون وجود تأثير على النكس التشريحي. الجدول (4) من الملحق 3

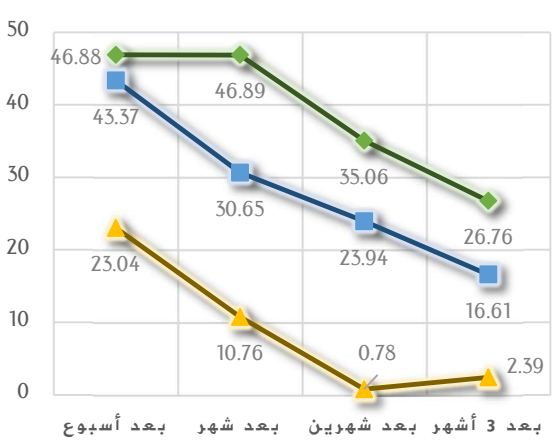
وبذلك يتبين أن المرضى الذين تزيد مدة وجود الوذمة لديهم عن 12 شهراً كانت الاستجابة التشريحية لديهم أقل بشكل هام في كل من نقاط المتابعة وكان الكسب البصري لديهم أعلى بشكل هام في الأسبوع الأول فقط (الجدول

3) لكن ترافق ذلك مع نكس بصري هام بدءاً من الشهر الثاني (P value=0.005) دون وجود تأثير هام على الاستجابة البصرية الكلية أو على الميل للنكس تشريحياً.

المخطط (2.31):قيم التغير في BCVA خلال فترة المتابعة حسب مجموعات مدة وجود الوذمة



المخطط (2.32):قيم النسبة المئوية لتغير CST خلال فترة المتابعة حسب مجموعات مدة وجود الوذمة



2.2.8 تأثير حدة الإبصار القاعدية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول(2.45) والمخططين (2.33) و (2.34) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية حسب فئات شدة تدني حدة الإبصار المصححة القاعدية عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.45) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لشدة تدني حدة الإبصار المصححة القاعدية:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
شدة تدني BCVA	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
خفيف	2.32 ±12.63	4.4 ± 13.28	5.4 ± 13.00	6.3 ± 12.29
متوسط	3.22 ±17.6	4.33 ±16.60	5.16 ± 15.60	6.92 ± 10.00
شديد	3.15 ±24.33	7.4 ± 21.67	6.4 ± 15.00	9.58 ± 8.33
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
خفيف	4.11 ±39.497	4.19 ±39.78	4.53 ±33.66	4.85 ±27.20
متوسط	4.85 ±49.47	4.69 ±43.69	5.37 ±28.37	5.74 ±15.88
شديد	6.27 ±33.09	6.04 ±26.41	6.93 ± 1.55	7.41 ±1.56

ولدراسة تأثير شدة تدني حدة الإبصار المصححة القاعدية على كلي المتغيرين تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA، حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis وجود تأثير هامٍ إحصائياً لشدة تدني حدة الإبصار المصححة القاعدية على المتغيرين (الاستجابة الكلية) مع وجود تأثير هام لها على تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.46)

جدول (2.46): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لتدني حدة الإبصار المصححة وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	BaselineVL	Pillai's Trace	.382	3.191	4.000	54.000	.020
		Wilks' Lambda	.623	3.467	4.000	52.000	.014
		Hotelling's Trace	.596	3.723	4.000	50.000	.010
		Roy's Largest Root	.580	7.834	2.000	27.000	.002
Within Subjects	Time*BaselineVL	Pillai's Trace	1.321	7.451	12.000	46.000	.000
		Wilks' Lambda	.072	10.006	12.000	44.000	.000
		Hotelling's Trace	7.447	13.032	12.000	42.000	.000
		Roy's Largest Root	6.623	25.386	6.000	23.000	.000

ولمعرفة أين يكمن الفارق في الاستجابة الكلية تم إجراء الاختبارات البعدية Post-hoc tests:

- بإجراء التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis بينت اختبارات التأثير بين الأفراد عدم وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار بين مجموعات شدة تدني BCVA القاعدية الثلاث (P value=0.350)، في حين تبين وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية (P value=0.015) الجدول(2.47)

جدول (2.47): يبين اختبارات التأثير بين الأفراد لدراسة تأثير شدة تدني حدة الإبصار المصححة على كل من المتغيرين:

Source	Measure	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
BaselineVL	BCVA	377.705	2	188.852	1.093	.350	.195
	CST	7014.201	2	3507.101	4.896	.015	.484

- ولتتبع هذا الفارق في النسبة المئوية لتغير ثخانة اللطخة المركزية عبر النقاط الزمنية تم عبر حساب معامل التأثير البسيط Simple Main Effect:

دراسة الفارق بين المجموعات في كل من نقاط المتابعة: حيث تبين وجود فارق هام بين مجموعتي تدني حدة الإبصار الخفيف والشديد في الشهرين الثاني والثالث، وكان الفارق هاماً بين تدني حدة الإبصار المتوسط والشديد

في الشهر الثاني فقط ولم يكن هناك فارق هام بين مجموعتي التدني الخفيف والمتوسط في أي من نقاط المتابعة. الجدول(5) من الملحق 3

ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم إجراء:

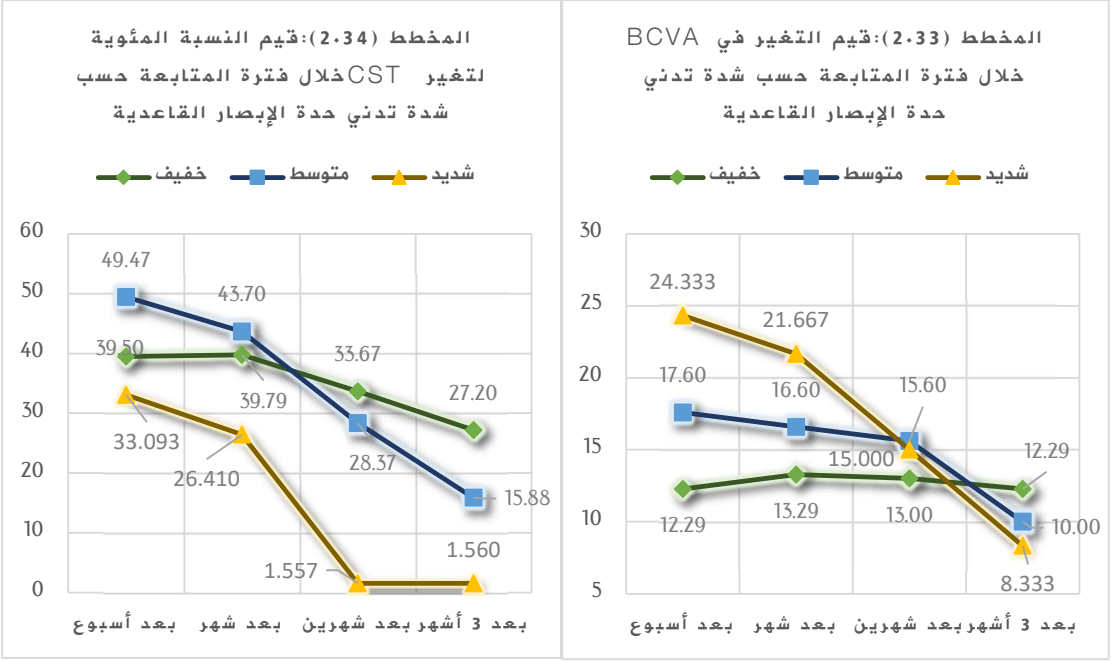
- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value= 0.004)، مع وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.035) الجدول (2.48)

جدول (2.48): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير شدة تدني حدة الإبصار القاعدية على تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time*BaselineVL	BCVAc	Sphericity Assumed	667.590	6	111.265	4.896	.000
		Greenhouse-Geisser	667.590	3.225	207.006	4.896	.004
		Huynh-Feldt	667.590	3.653	182.734	4.896	.003
		Lower-bound	667.590	2.000	333.795	4.896	.015
	CSTc	Sphericity Assumed	2576.69	6	429.449	3.352	.005
		Greenhouse-Geisser	2576.69	2.642	975.274	3.352	.035
		Huynh-Feldt	2576.69	2.931	879.171	3.352	.029
		Lower-bound	2576.69	2.000	1288.347	3.352	.050

- دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن: حيث تبين أن التحسن الوظيفي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث في كل من مجموعتي تدني حدة الإبصار الخفيف والمتوسط في حين تبين حدوث نكس هام في مجموعة التدني الشديد بدءاً من الشهر الثاني، وكذلك حافظ مرضى مجموعة التدني الخفيف على الكسب التشريحي حتى الشهر الثالث بالمقابل حدث نكس هام في المجموعتين المتبقيتين بدءاً من الشهر الثاني. الجدول (6) من الملحق 3

وبذلك يتبين أن تدني حدة الإبصار الشديد ترافق مع كسب بصري أعلى بشكل هام في الأسبوع الأول فقط مع حدوث نكس هام في الشهر الثاني، كما ترافق ذلك مع تحسن تشريحي أقل في الشهرين الثاني والثالث وحدوث نكس هام في الشهر الثاني بالمقابل حافظ مرضى التدني الخفيف على الكسب التشريحي والبصري هاماً حتى الشهر الثالث، أما مرضى التدني المتوسط فحافظوا على الكسب البصري حتى الشهر الثالث في حين حدث نكس تشريحي هام بدءاً من الشهر الثاني.



2.2.9 تأثير شدة وذمة اللطخة القاعدية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول(2.49) والمخططين (2.35) و (2.36) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية حسب فئات شدة وذمة اللطخة القاعدية عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.49) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لشدة الوذمة القاعدية:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
شدة وذمة اللطخة	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
≥500 ميكرون	2.25 ±13.3	3.1 ±15.0	3.23 ±14.33	4.26 ±14.33
<500 ميكرون	6.9 ±17.25	7.77 ±16.33	8.43 ±14.25	8.91 ±9.83
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
≥500 ميكرون	6.07 ±29.26	3.46 ±30.92	8.48 ±29.78	8.12 ±27.76
<500 ميكرون	3.07 ±44.61	3.31 ±40.29	4.24 ±24.41	4.06 ±15.93

ولدراسة تأثير شدة الوذمة القاعدية على كلي المتغيرين تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA، حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis عدم وجود تأثير هامٍ إحصائياً لشدة الوذمة القاعدية على المتغيرين (الاستجابة الكلية) (P value=0.965) لكن وُجد دور هام لها على تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)(P value<0.0005) ، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.50)

جدول (2.50): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لشدة الوذمة القاعدية وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	ME Severity	Pillai's Trace	.003	.036	2.000	27.000	.965
		Wilks' Lambda	.997	.036	2.000	27.000	.965
		Hotelling's Trace	.003	.036	2.000	27.000	.965
		Roy's Largest Root	.003	.036	2.000	27.000	.965
Within Subjects	Time*ME Severity	Pillai's Trace	.670	7.798	6.000	23.000	.000
		Wilks' Lambda	.330	7.798	6.000	23.000	.000
		Hotelling's Trace	2.034	7.798	6.000	23.000	.000
		Roy's Largest Root	2.034	7.798	6.000	23.000	.000

ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم إجراء:

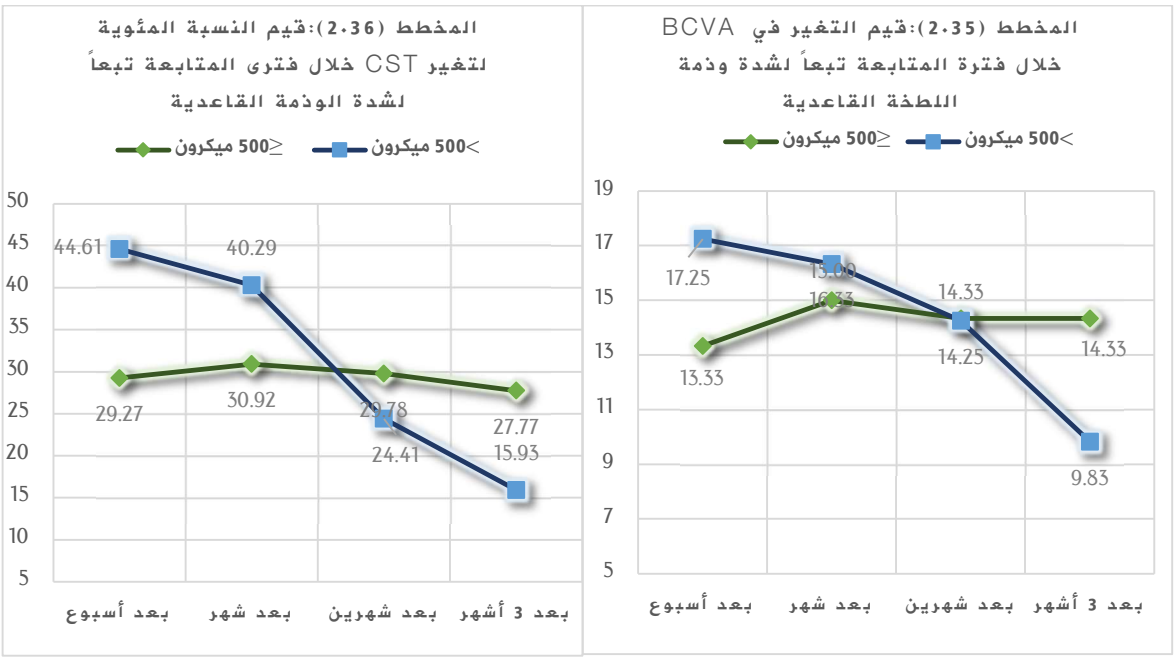
- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد عدم وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value= 0.141)، مع وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.011) الجدول (2.51)

جدول (2.51): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير شدة الوذمة القاعدية على تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time*ME Severity	BCVAc	Sphericity Assumed	178.867	3	59.622	2.150	.100
		Greenhouse-Geisser	178.867	1.492	119.892	2.150	.141
		Huynh-Feldt	178.867	1.613	110.893	2.150	.137
		Lower-bound	178.867	1.000	178.867	2.150	.154
	CSTc	Sphericity Assumed	2295.71	3	765.238	6.031	.001
		Greenhouse-Geisser	2295.71	1.373	1672.335	6.031	.011
		Huynh-Feldt	2295.71	1.472	1560.086	6.031	.010
		Lower-bound	2295.71	1.000	2295.715	6.031	.021

- **دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن: حيث تبين أن التحسن الوظيفي والتشريحي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث في مجموعة الوذمة ذات الثخانة ≥500 ميكرون في حين تبين حدوث نكس بصري هام في مجموعة الوذمة ذات الثخانة <500 ميكرون في الشهر الثالث (P value=0.016)، ونكس تشريحي هام بدءاً من الشهر الثاني(P value<0.0005). (الجدولين (7) و (8) من الملحق 3)**

وبذلك يتبين عدم وجود دور هام إحصائياً لشدة وذمة اللطخة القاعدية على الكسب البصري أو التشريحي أو على النكس البصري (رغم حدوث نكس هام في الشهر الثالث) بالمقابل ترافقت مع فارق هام في ميل للنكس التشريحي عبر نقاط المتابعة .



2.2.10 تأثير وجود اضطراب الوصل الزجاجي اللطخي على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول(2.52) والمخططين (2.37) و (2.38) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود أو غياب الالتصاق الزجاجي اللطخي عبر نقاط المتابعة، لم تتم دراسة تأثير الغشاء فوق الشبكي نظراً لوجود مريض واحد في هذه المجموعة:

جدول (2.52) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف

VMIA	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
VMA	4.89 ±14.43	5.98 ±15.86	7.54 ±15.57	7.78 ±14.71
VMT	7.28 ±19.33	7.74 ±20.00	5.86 ±19.00	11.83 ±10.00
PVD/غير محدد	5.16 ±16.00	8.81 ±15.00	5.27 ±12.60	3.97 ±11.60
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
VMA	16.58 ±43.75	15.81 ±42.28	15.86 ±31.06	18.10 ±22.37
VMT	20.72 ±33.17	16.22 ±36.6	15.86 ±31.06	9.79 ±19.17
PVD/غير محدد	11.58 ±43.86	9.86 ±41.90	8.47 ±30.19	9.17 ±27.63

تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير وجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي على كلي المتغيرين حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis عدم وجود تأثيرٍ هامٍ إحصائياً على المتغيرين (الاستجابة الكلية) (P value=0.749) ألكن تبين وجود تأثير هام له على تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)(P value<0.0005) ، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.53)

جدول (2.53): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لوجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي الزجاجي اللطخي وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	VMIA	Pillai's Trace	.070	.493	4.000	54.000	.741
		Wilks' Lambda	.930	.482	4.000	52.000	.749
		Hotelling's Trace	.075	.471	4.000	50.000	.757
		Roy's Largest Root	.072	.978	2.000	27.000	.389
Within Subjects	Time*VMIA	Pillai's Trace	1.178	5.494	12.000	46.000	.000
		Wilks' Lambda	.156	5.619	12.000	44.000	.000
		Hotelling's Trace	3.271	5.725	12.000	42.000	.000
		Roy's Largest Root	2.366	9.071	6.000	23.000	.000

<u>ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم إجراء:</u>

- <u>التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis</u> حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value= 0.009)، دون وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.655) الجدول (2.54)

جدول (2.54): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير وجود اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي على

تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

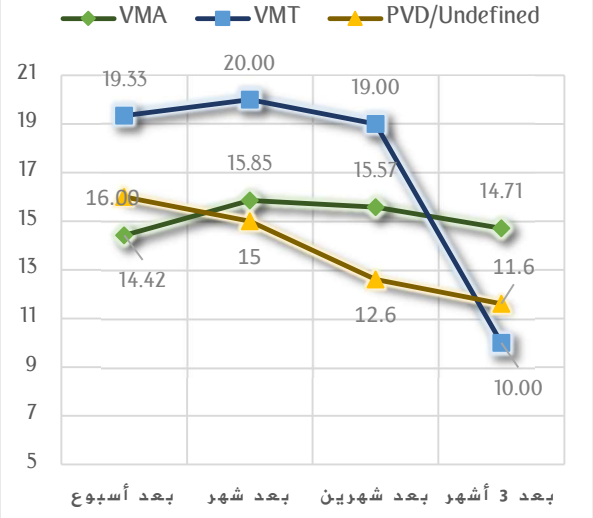
Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time* VMIA	BCVAc	Sphericity Assumed	309.162	6	51.527	4.060	.001
		Greenhouse-Geisser	309.162	3.477	88.919	4.060	.009
		Huynh-Feldt	309.162	3.971	77.861	4.060	.006
		Lower-bound	309.162	2.000	154.581	4.060	.029
	CSTc	Sphericity Assumed	340.252	6	56.709	.529	.785
		Greenhouse-Geisser	340.252	2.830	120.240	.529	.655
		Huynh-Feldt	340.252	3.162	107.616	.529	.674
		Lower-bound	340.252	2.000	170.126	.529	.595

- **<u>دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن</u>: حيث تبين أن التحسن الوظيفي والتشريحي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث في كل من مجموعتي الالتصاق الزجاجي اللطخي و انفصال الزجاجي الخلفي/حالة الوصل غير المحددة بالمقابل تبين حدوث نكس بصري هام في الشهر الثالث في مجموعة الشد الزجاجي اللطخي (P value=0.008).**

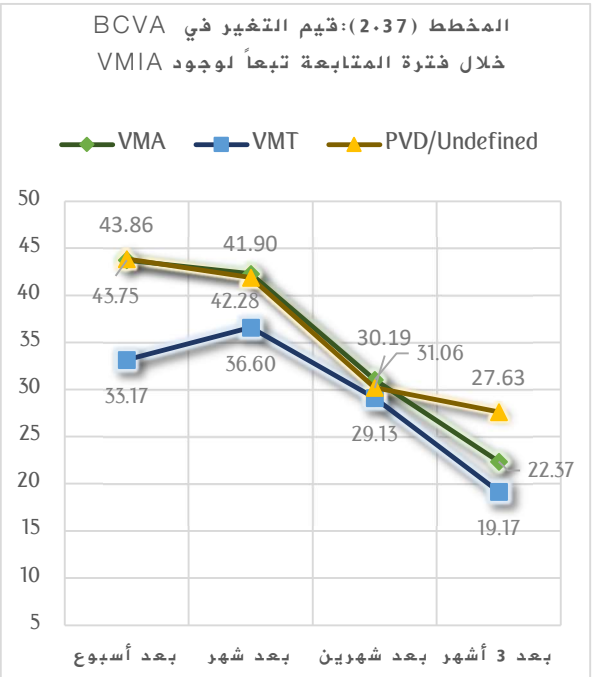
(الجدولين (9) و (10) من الملحق 3)

<u>وبذلك يتبين عدم وجود دور هام إحصائياً لاضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي على الاستجابة التشريحية أو البصرية أو على الميل للنكس تشريحياً، بالمقابل ترافق وجود الشد الزجاجي اللطخي مع حدوث نكس بصري هام في الشهر الثالث، في حين حافظ مرضى المجموعتين المتبقيتين على الكسب البصري هاماً حتى الشهر الثالث.</u>

المخطط (2.38):قيم النسبة المئوية لتغير CSTخلال فترة المتابعة تبعاً لوجود VMA



المخطط (2.37):قيم التغير في BCVA خلال فترة المتابعة تبعاً لوجود VMIA



2.2.11 تأثير وجود السائل تحت الشبكي على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول (2.55) والمخططين (2.39) و (2.40) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود أو غياب السائل تحت الشبكي عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.55) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود السائل تحت الشبكي:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
SRF	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
غائب	6.36 ±15.14	6.26 ±13.57	7.65 ±12.9	9.15 ±10.86
موجود	5.52 ±17.33	8.0 ±17.89	6.5 ±16.44	7.94 ±12.78
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
غائب	18.00 ±39.10	18.68 ±30.85	20.86 ±19.00	23.85 ±14.50
موجود	14.15 ±43.43	11.03 ±44.11	10.34 ±31.17	11.26 ±22.69

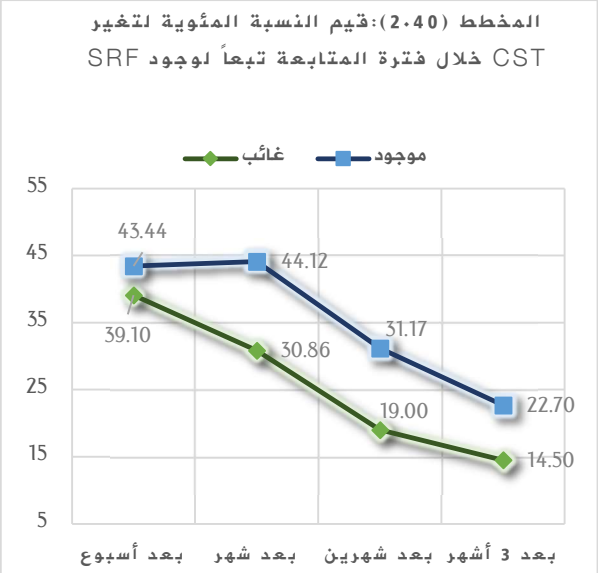
تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير وجود السائل تحت الشبكي على كلي المتغيرين حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis عدم وجود تأثيرٍ هامٍ إحصائياً على المتغيرين (الاستجابة الكلية) (P value=0.324) أو على تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)(P value=0.448) ، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.56)

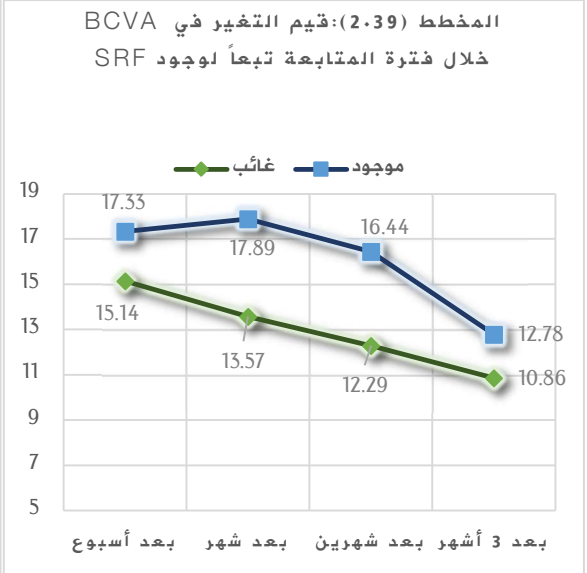
جدول (2.56): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لوجود السائل تحت الشبكي وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	SRF	Pillai's Trace	.159	1.232	2.000	13.000	.324
		Wilks' Lambda	.841	1.232	2.000	13.000	.324
		Hotelling's Trace	.189	1.232	2.000	13.000	.324
		Roy's Largest Root	.189	1.232	2.000	13.000	.324
Within Subjects	Time*SRF	Pillai's Trace	.415	1.063	6.000	9.000	.448
		Wilks' Lambda	.585	1.063	6.000	9.000	.448
		Hotelling's Trace	.709	1.063	6.000	9.000	.448
		Roy's Largest Root	.709	1.063	6.000	9.000	.448

كما بينت الاختبارات البعدية عدم وجود فارق هام بين المجموعات الثلاث في كل من نقاط المتابعة كما لم يوجد فارق هام في الميل للنكس تشريحياً أو بصرياً. (الجدولين (11) و (12) من الملحق 3)

وبذلك يتبين عدم وجود دور هام إحصائياً لوجود السائل تحت الشبكي على الكسب البصري أو التشريحي أو على النكس عبر نقاط المتابعة.





2.2.12 تأثير وجود البؤر عالية العكوسية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول (2.57) والمخططين (2.41) و (2.42) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود أو غياب البؤر عالية العكوسية عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.57) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود البؤر عالية العكوسية:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
HRF	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
غائب	0.2 ±15.00	0.4 ±15.00	1.41 ±14.0	1.41 ±14.0
موجود	6.21 ±16.57	7.94 ±16.14	7.62 ±14.71	8.82 ±11.64
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
غائب	4.66 ±37.76	7.44 ±39.72	2.87 ±38.62	5.33 ±36.11
موجود	16.75 ±42.08	16.87 ±38.11	18.45 ±24.02	14.66 ±16.68

تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير وجود البؤر عالية العكوسية على كلي المتغيرين حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis عدم وجود تأثيرٍ هامٍ إحصائياً على المتغيرين

(الاستجابة الكلية) (P value=0.651) في حين وُجد فارق هام في تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس) (P value=0.036)، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.58)

جدول (2.58): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لوجود البؤر عالية العكوسية وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	HRF	Pillai's Trace	.029	.436	2.000	29.000	.651
		Wilks' Lambda	.971	.436	2.000	29.000	.651
		Hotelling's Trace	.030	.436	2.000	29.000	.651
		Roy's Largest Root	.030	.436	2.000	29.000	.651
Within Subjects	Time*HRF	Pillai's Trace	.394	2.711	6.000	25.000	.036
		Wilks' Lambda	.606	2.711	6.000	25.000	.036
		Hotelling's Trace	.651	2.711	6.000	25.000	.036
		Roy's Largest Root	.651	2.711	6.000	25.000	.036

ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم إجراء:

- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد عدم وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value= 0.567)، في حين تبين وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.042) الجدول (2.59)

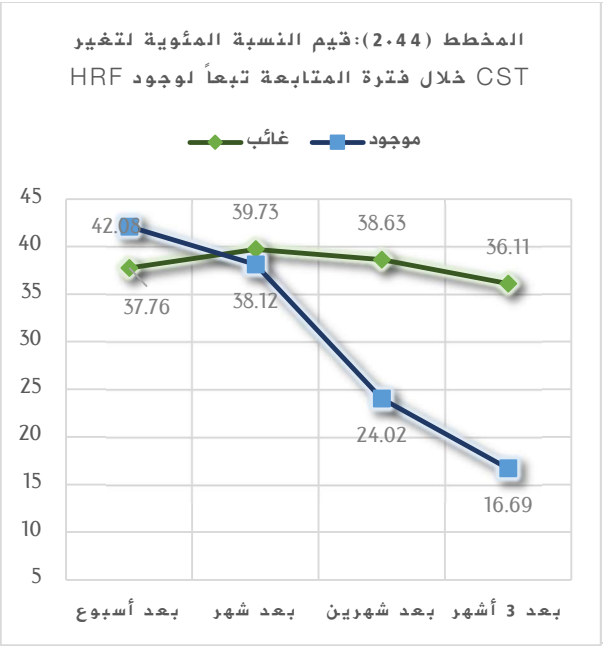
جدول (2.59): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير وجود البؤر عالية العكوسية على تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

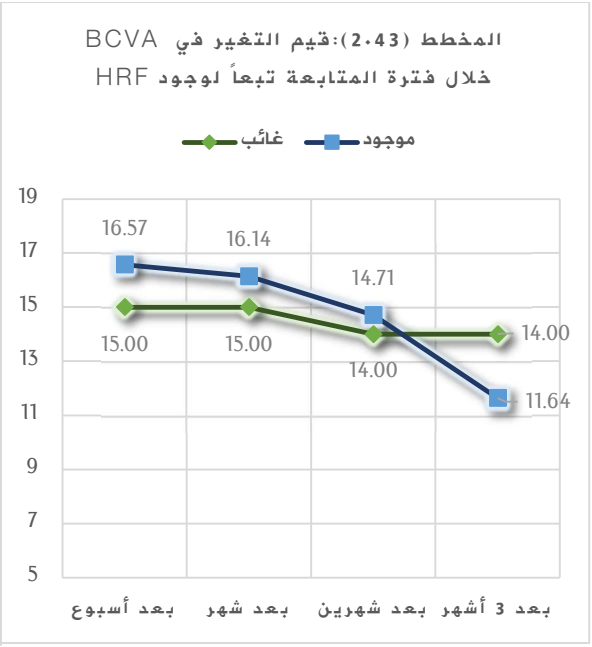
Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time*HRF	BCVAc	Sphericity Assumed	33.442	3	11.147	.576	.632
		Greenhouse-Geisser	33.442	1.842	18.151	.576	.552
		Huynh-Feldt	33.442	2.023	16.533	.576	.567
		Lower-bound	33.442	1.000	33.442	.576	.454
	CSTc	Sphericity Assumed	1283.34	3	427.783	2.834	.043
		Greenhouse-Geisser	1283.34	1.282	1001.065	2.834	.042
		Huynh-Feldt	1283.34	1.359	944.437	2.834	.047

		Lower-bound	1283.34	1.000	1283.34 8	2.834	.090

- دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن: حيث تبين أن التحسن الوظيفي والتشريحي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث في مجموعة غياب البؤر عالية العكوسية بالنسبة لمتغيري حدة الإبصار و الثخانة المركزية للطخة في حين تبين حدوث تراجع هام في التحسن التشريحي بدءاً من الشهر الثاني عند وجود هذه البؤر (P value=0.002) دون وجود تأثير على النكس الوظيفي. الجدولين (13) و (14) من الملحق 3

وبذلك يتبين أن وجود البؤر عالية العكوسية لم يترافق مع نقص الاستجابة الوظيفية أو التشريحية (P value= 0.651) إلا أنه ترافق مع زيادة معدل النكس تشريحياً بدءاً من الشهر الثاني (P value=0.002) دون وجود تأثير على النكس الوظيفي (P value=0.552)





2.2.13 تأثير وجود الاضطراب في انتظام الطبقات الداخلية للشبكية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

يبين الجدول (2.60) والمخططين (2.43) و (2.44) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود أو غياب اضطراب انتظام الشبكية الداخلية عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.60) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لوجود اضطراب انتظام الشبكية الداخلية:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
DRIL	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
غائب	4.16 ±13.78	5.80 ±13.78	6.65 ±13.61	7.07 ±12.48

موجود	1.06 ±24.00	8.02 ±22.50	8.01 ±17.50	11.339 ±10.00
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
غائب	14.45 ±43.42	15.71 ±41.55	13.62 ±31.54	5.33 ±36.11
موجود	18.88 ±36.17	12.33 ±40.34	32.40 ±7.61	28.62 ±1.30

تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير وجود اضطراب انتظام الشبكية الداخلية على كلي المتغيرين حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis وجود تأثيرٍ هامٍ إحصائياً على المتغيرين (الاستجابة الكلية) (P value=0.002) مع وجود فارق هام في تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس) (P value<0.0005)، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.61)

جدول (2.61): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لوجود اضطراب انتظام الشبكية الداخلية وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	DRIL	Pillai's Trace	.351	7.586	2.000	28.000	.002
		Wilks' Lambda	.649	7.586	2.000	28.000	.002
		Hotelling's Trace	.542	7.586	2.000	28.000	.002
		Roy's Largest Root	.542	7.586	2.000	28.000	.002
Within Subjects	Time*DRIL	Pillai's Trace	.881	29.506	6.000	24.000	.000
		Wilks' Lambda	.119	29.506	6.000	24.000	.000
		Hotelling's Trace	7.376	29.506	6.000	24.000	.000
		Roy's Largest Root	7.376	29.506	6.000	24.000	.000

<u>ولمعرفة أين يكمن الفارق في الاستجابة الكلية تم إجراء :</u>

- <u>التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis</u> حيث بينت اختبارات التأثير بين الأفراد وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لكل من متغيري التغير في حدة الإبصار (P value= 0.039) ومتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية (P value= 0.012) الجدول (2.62)

جدول (2.62): يبين اختبارات التأثير بين الأفراد لدراسة تأثير اضطراب انتظام الشبكية الداخلية على كل من المتغيرين:

Source	Measure	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
DRIL	BCVAc	153.593	1	153.593	4.656	.039
	CMTc	1471.934	1	1471.934	7.259	.012

- ولتتبع هذا الفارق عبر النقاط الزمنية تم حساب معامل التأثير البسيط Simple Main Effect حيث تبين أن الفارق في معدل التحسن في حدة الإبصار تركز في الأسبوع الأول (P value<0.0005) والشهر الأول (P value= 0.002) دون وجود فارق هام في الشهرين الثاني والثالث، بالمقابل تركز الفارق في معدل تحسن الثخانة المركزية للطخة في الشهرين الثاني (P value= 0.006) والثالث (P value= 0.008) مع عدم وجود فارق هام في الأسبوع الأول أو الشهر الأول. الجدول (15) من الملحق 3

ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم:

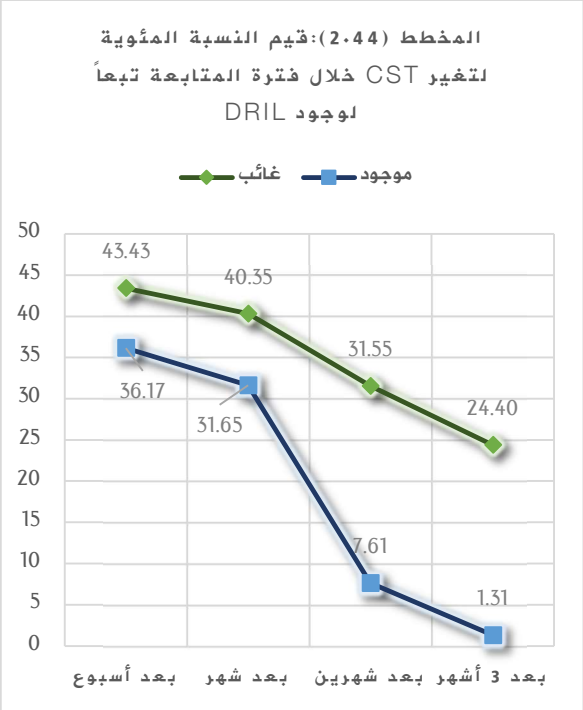
- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value= 0.002) ومتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.034) الجدول (2.63)

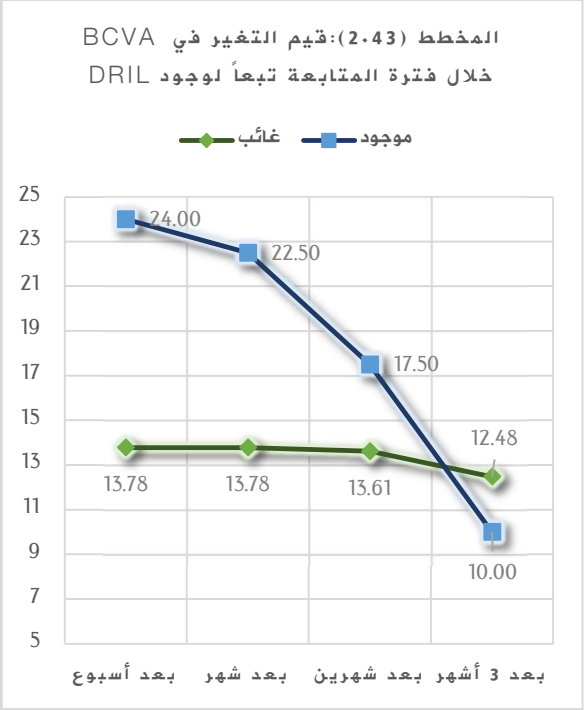
جدول (2.63): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير وجود اضطراب انتظام الشبكية الداخلية على تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time*DRIL	BCVAc	Sphericity Assumed	297.016	3	99.005	7.040	.001
		Greenhouse-Geisser	297.016	2.298	129.229	7.040	.002
		Huynh-Feldt	297.016	2.972	99.948	7.040	.001
		Lower-bound	297.016	1.000	297.016	7.040	.019
	CSTc	Sphericity Assumed	1441.63	3	480.544	3.177	.028
		Greenhouse-Geisser	1441.63	1.262	1142.553	3.177	.034
		Huynh-Feldt	1441.63	1.338	1077.427	3.177	.047
		Lower-bound	1441.63	1.000	1441.631	3.177	.089

- دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن: حيث تبين أن التحسن الوظيفي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث واستمر التحسن التشريحي حتى الشهر الثاني مع حدوث نكس هام في الشهر الثالث في مجموعة غياب اضطراب انتظام الشبكية الداخلية في حين تبين حدوث تراجع هام في التحسن البصري (P value= 0.011) والتشريحي (P value=0.010) بدءاً من الشهر الثاني عند وجوده. الجدول (16) من الملحق 3

وبذلك يتبين أن وجود اضطراب الشبكية الداخلية ترافق مع كسب بصري أعلى بشكل هام في الأسبوع الأول والشهر الأول ومع استجابة تشريحية أقل في الشهرين الثاني والثالث، كما ترافق مع نكس بصري وتشريحي هام بدءاً من الشهر الثاني.





2.2.14 تأثير اضطراب تكاملية الشبكية الخارجية على التغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية لكامل العينة عبر نقاط المتابعة:

1)تأثير تكاملية الغشاء المحدد الخارجي:

يبين الجدول (2.64) والمخططين (2.45) و (2.46) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لمعدل تكاملية الغشاء المحدد الظاهر عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.64) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لمعدل تكاملية ELM:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
ELM	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
0	5.97 ±21.20	8.82 ±20.00	7.44 ±16.40	10.22 ±9.00
1	1.07 ±14.00	5.14 ±12.75	5.77 ±13.25	5.82 ±13.75
2	5.43 ±14.23	6.45 ±15.00	7.81 ±14.08	7.83 ±12.85
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
0	17.40 ±38.54	21.21 ±34.67	32.20 ±14.65	20.94 ±7.21
1	16.74 ±53.31	8.04 ±51.95	17.01 ±37.42	18.83 ±30.38
2	10.04 ±36.63	8.52 ±32.21	9.82 ±26.19	12.38 ±19.73

تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير معدل تكاملية ELM على كلي المتغيرين حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis وجود تأثيرٍ هامٍ إحصائياً على المتغيرين (الاستجابة الكلية)

(P value=0.046) مع وجود فارق هام في تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)(P value<0.0005) ، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.65)

جدول (2.65): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لمعدل تكاملية ELM وتأثيره عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	ELM	Pillai's Trace	.302	2.488	4.000	56.000	.054
		Wilks' Lambda	.703	2.597	4.000	54.000	.046
		Hotelling's Trace	.415	2.695	4.000	52.000	.041
		Roy's Largest Root	.396	5.550	2.000	28.000	.009
Within Subjects	Time*ELM	Pillai's Trace	1.367	8.647	12.000	48.000	.000
		Wilks' Lambda	.094	8.697	12.000	46.000	.000
		Hotelling's Trace	4.759	8.724	12.000	44.000	.000
		Roy's Largest Root	3.237	12.946	6.000	24.000	.000

ولمعرفة أين يكمن الفارق في الاستجابة الكلية تم إجراء :

- التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير بين الأفراد عدم وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار (P value= 0.474) في حين تبين وجود فارق هام بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية (P value= 0.020) الجدول (2.66)

جدول (2.66): يبين اختبارات التأثير بين الأفراد لدراسة تأثير معدل تكاملية ELM على كل من المتغيرين:

Source	Measure	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ELM	BCVAc	222.637	2	111.318	.765	.474
	CMTc	6442.012	2	3221.006	4.497	.020

- ولتتبع هذا الفارق عبر النقاط الزمنية تم حساب معامل التأثير البسيط Simple Main Effect حيث تبين وجود فارق هام بين المعدل 1 و 2 في الأسبوع الأول والشهر الأول فقط في حين وجد فارق هام بين المعدل 0 و 1 في الأشهر الأول والثاني والثالث (P value<0.05) مع عدم وجود فارق هام بين المعدل 0 و 2 في كل من نقاط المتابعة. الجدول (17) من الملحق 3

ولتحديد طبيعة الفارق في الميل للنكس تم إجراء:

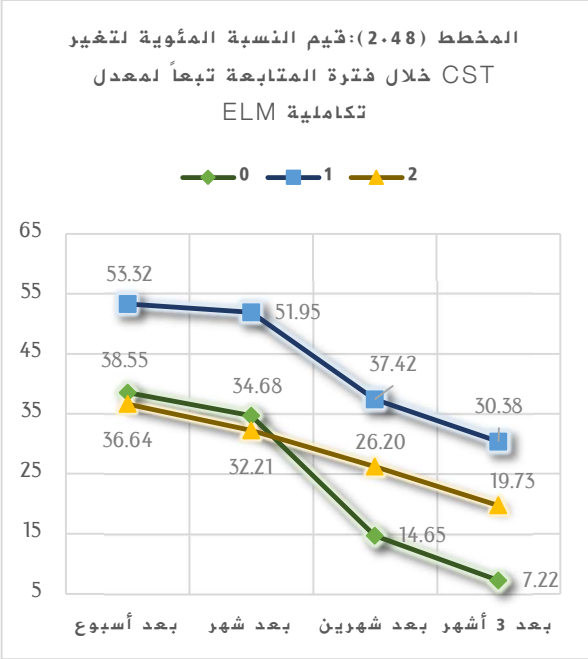
- **التحليل أحادي المتغير Univariate Analysis حيث بينت اختبارات التأثير ضمن الأفراد وجود فارق هام إحصائياً بالنسبة لمتغير التغير في حدة الإبصار مع الزمن (P value< 0.0005) و بالنسبة لمتغير النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر الزمن (P value= 0.042) الجدول (2.67)**

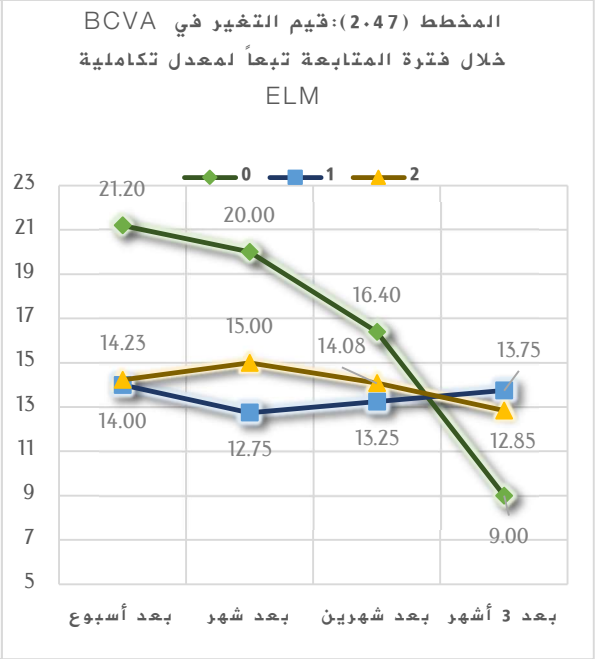
جدول (2.67): يبين التحليل أحادي المتغير لدراسة تأثير معدل ELM على تغير قيم كل من المتغيرين عبر الزمن:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Time*ELM	BCVAc	Pillai's Trace	542.862	6	90.477	6.229	.000
		Wilks' Lambda	542.862	4.337	125.161	6.229	.000
		Hotelling's Trace	542.862	5.050	107.490	6.229	.000
		Roy's Largest Root	542.862	2.000	271.431	6.229	.006
	CSTc	Pillai's Trace	1176.69	6	196.115	1.227	.301
		Wilks' Lambda	1176.69	2.492	472.143	1.227	.042
		Hotelling's Trace	1176.69	2.738	429.721	1.227	.312
		Roy's Largest Root	1176.69	2.000	588.345	1.227	.308

- **دراسة تغير كل من المجموعات عبر الزمن: حيث تبين أن التحسن الوظيفي والتشريحي بقي مستمراً وهاماً إحصائياً حتى الشهر الثالث في مجموعة معدل 1 و 2 في حين تبين حدوث نكس هام في الكسب البصري في الشهر الثالث (P value< 0.0005) والتشريحي (P value=0.026) بدءاً من الشهر الثاني في مجموعة المعدل 0 . الجدول (18) من الملحق 3**

وبذلك يتبين أن وجود الاضطراب الشديد في تكاملية الغشاء المحدد الظاهر (المعدل 0) ترافق مع نكس بصري هام في الشهر الثالث وتشريحي بدءاً من الشهر الثاني في حين حافظ مرضى مجموعتي المعدل 1 و 2 على الكسب البصري والتشريحي حتى الشهر الثالث.





2) تأثير تكاملية نطاق التشابك IZ :

يبين الجدول (2.68) والمخططين (2.47) و (2.48) قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار بالأحرف والنسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لمعدل تكاملية نطاق التشابك عبر نقاط المتابعة:

جدول (2.68) : قيم المتوسط الحسابي للتغير في حدة الإبصار والنسبة المئوية لثخانة اللطخة المركزية تبعاً لمعدل تكاملية نطاق التشابك:

متوسط التغير في حدة الإبصار عبر نقاط المتابعة بالأحرف				
IZ	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد شهرين	بعد 3 أشهر
غائب	1.63 ±17.66	2.09 ±17.58	2.04 ±15.91	2.50 ±12.50
موجود	3.27 ±11.66	4.18 ±10.00	4.09 ±9.33	5.00 ±8.66
متوسط النسبة المئوية لتحسن ثخانة اللطخة المركزية عبر نقاط المتابعة				
غائب	4.86 ±42.48	4.79 ±40.74	6.26 ±25.62	6.13 ±17.95
موجود	9.72 ±37.75	9.58 ±29.09	12.52 ±24.91	12.27 ±19.70

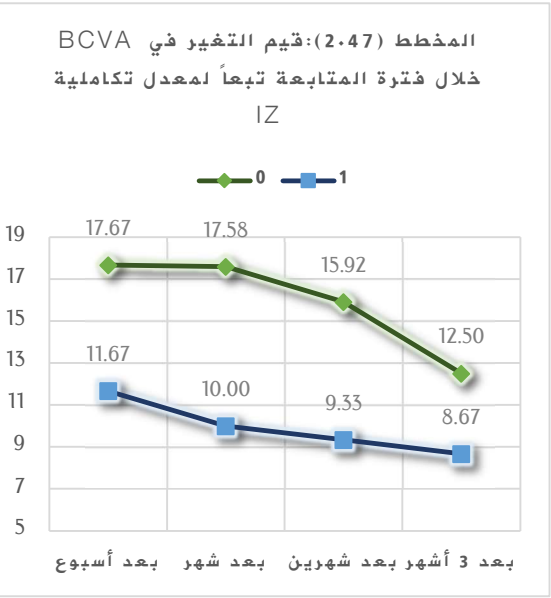
تم تطبيق اختبار Repeated Measures Mixed MANOVA لدراسة تأثير معدل تكاملية نطاق التشابك على كلي المتغيرين حيث بين التحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis عدم وجود تأثيرٍ هامٍ إحصائياً على المتغيرين (الاستجابة الكلية) (P value=0.338) أو على تغير قيمهما عبر نقاط المتابعة (الميل للنكس)(P value=0.527) ، يبين الجدول قيم Wilks' Lambda وقيمة F ومستوى الدلالة لكل من اختبارات التأثير ضمن الأفراد وبين الأفراد. الجدول (2.69)

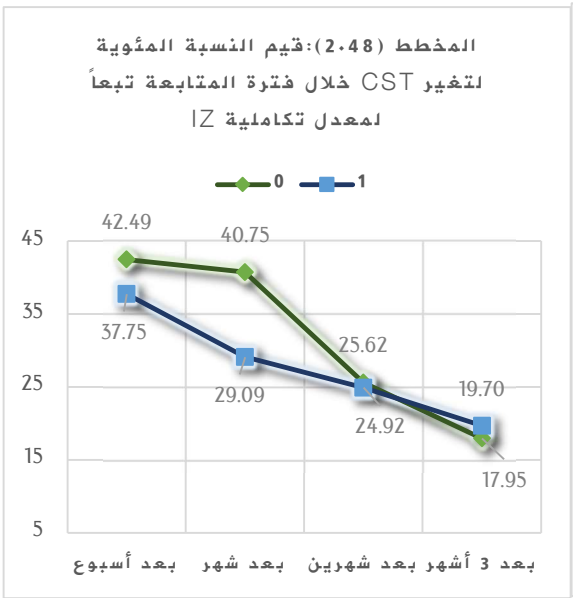
جدول (2.69): يبين التحليل متعدد المتغيرات لدراسة التأثير الكلي لمعدل تكاملية نطاق التشابك وتأثيرها عبر الزمن على قيم المتغيرين:

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	SRF	Pillai's Trace	.165	1.189	2.000	12.000	.338
		Wilks' Lambda	.835	1.189	2.000	12.000	.338
		Hotelling's Trace	.198	1.189	2.000	12.000	.338
		Roy's Largest Root	.198	1.189	2.000	12.000	.338
Within Subjects	Time*SRF	Pillai's Trace	246.962	3	82.321	.515	.674
		Wilks' Lambda	246.962	1.278	193.256	.515	.527
		Hotelling's Trace	246.962	1.465	168.617	.515	.550
		Roy's Largest Root	246.962	1.000	246.962	.515	.486

كما بينت الاختبارات البعدية عدم وجود فارق هام بين المجموعات الثلاث في كل من نقاط المتابعة كما لم يوجد فارق هام في الميل للنكس تشريحياً أو بصرياً. (الجدولين (19) و (20) من الملحق 3)

وبذلك يتبين عدم وجود دور هام إحصائياً لمعدل تكاملية نطاق التشابك على الكسب البصري أو التشريحي أو على النكس عبر نقاط المتابعة.





2.2.15 دراسة الارتباط بين القيم القاعدية لمشعرات الشبكية الخارجية وحدة الإبصار القاعدية:

وبدراسة معامل الارتباط لـ Pearson بين القيم القاعدية لمشعرات الشبكية الخارجية وحدة الإبصار القاعدية تبين وجود ارتباط إيجابي قوي هام إحصائياً مع القيم القاعدية لمشعر تكاملية الغشاء المحدد الظاهر (R=.781, P<0.0001) مع وجود ارتباط متوسط هام إحصائياً مع القيم القاعدية لمشعر تكاملية النطاق الإهليلجي EZ (R=.542, P=0.03) ونطاق التشابك IZ (R=.578, P=0.019) ووجود ارتباط إيجابي قوي هام إحصائياً مع مشعر تكاملية الشبكية الخارجية الكلي ORIS (R=.832, P<0.0001). الجدول (2.70).

جدول (2.70): يبين قيم معامل الارتباط بين القيم القاعدية لحدة الإبصار مع كل من مشعر تكاملية الغشاء المحدد الظاهر والنطاق الإهليلجي ونطاق التشابك ومشعر تكاملية الشبكية الخارجية الكلي:

BCVA القاعدية	ELM	EZ	IZ	ORIS
Correlation (Sig.)	.781 (.000)**	.542 (0.03)*	.578 (.019)*	.832 (000)*

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). * Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

الفصل 3 المناقشة

تشكل وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي تحدياً علاجياً إذ مازالت الخيارات العلاجية الحالية غير كافية، فعلى الرغم من كون الاستجابة الباكرة للعوامل المضادة لـ VEGF –والتي شكلت ثورةً في العلاجات الشبكية للأمراض الوعائية– جيدة عند معظم مرضى CRVO,BRVO إلا أنها تتطلب علاجاً طويل الأمد في نسبةٍ كبيرةٍ منهم مع تواترٍ كبيرٍ من الحقن وتكلفةٍ علاجيةٍ عاليةٍ، كما أن الاستجابة قد تكون محدودة في بعض الحالات (5، 6، 7). وبينت دراسة حقن زرعات Ozurdex في الزجاجي في سياق الانسداد الوريدي الشبكي استجابة أفضل لدى بعض المرضى غير المستجيبين على anti VEGF وترافقت هذه الاستجابة مع انخفاض تركيز العديد من العوامل الالتهابية في الغرفة الأمامية والزجاجي فضلاً عن انخفاض تركيز VEGF (31، 37)، حيث تستهدف الستيروئيدات طيفاً أوسع من العوامل ذات الصلة بالآلية الإمراضية فضلاً عن كونها تتمتع بفترة تأثير أطول إلا أن حقن الستيروئيدات ضمن الزجاجي مباشرة أو عبر الزرعات طويلة الأمد يترافق مع نسبة عالية من الاختلاطات وفي مقدمتها الساد وارتفاع الضغط ضمن المقلة (2، 31).

يؤمن الحيز فوق المشيمي موقعاً تشريحياً مناسباً لحقن الدواء لاستهداف أكثر فعاليةً وأطول أمداً للنسيج الشبكي مع تجنب نسبي لعناصر الغرفة الأمامية وبالتالي تجنب الاختلاطات المرتبطة بها. ومع بيان الدراسات ما قبل السريرية للانتشار المحيطي الخلفي للمادة المحقونة ضمنه عبر محقن دقيق بطريقة أقل غزواً مشابهة للحقن ضمن الزجاجي (11، 12) والنتائج المشجعة للنماذج المرضية عند الحيوان (8، 13) توجهت الأنظار البحثية مؤخراً نحوه كسبيل علاجي واعد.

تطرقنا في هذه الدراسة إلى تحري فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي كسبيل علاجي لوذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي الشبكي في 16 عيناً لـ 16 مريضاً (10 منها كانت مصابة بانسداد فرع وريدي شبكي و6 بانسداد الوريد الشبكي المركزي) ، ولدى مقاربة النتائج تبين ما يلي:

3.1 الفعالية: جدول (2.71)

- بينت دراستنا فعالية حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي من حيث تحسن حدة الإبصار في كامل العينة حيث كانت ذروة التحسن في الأسبوع الأول بعد الحقن (16.3 حرفاً) مع تناقص التحسن مع الزمن ليبلغ 16، 14.3، 11.9 حرفاً في الأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب وظل هذا التحسن هاماً إحصائياً في كل من نقاط المتابعة مقارنة مع القيمة القاعدية (P–value<0.0005) دون أن يكون الفارق هاماً فيما بين نقاط المتابعة. وبلغت نسبة المرضى الذين حققوا زيادة ≤ 15 حرفاً 68.7%، 62.5% ، 50%، 50% في الأسبوع الأول و الأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب، وفي نهاية الشهر الثالث استمر تحسن حدة الإبصار لدى 13 مريضاً "81.25%" (بمدى يتراوح بين 5–25 حرفاً) وعادت إلى ما كانت عليه قبل الحقن لدى مريضين "12.5%" (بمدى يتراوح بين 0–4 حرفاً) في حين ساءت لدى مريض واحد"6.25%" (–3 أحرف).
- كما أظهرت دراستنا تناقصاً مرافقاً لثخانة اللطخة المركزية في كامل العينة وكان التحسن أعظمياً في الأسبوع الأول (291 ميكرون) مع تناقص التحسن مع الزمن (274 و 179 و 133.87 ميكروناً في الأشهر الأول والثاني والثالث على

الترتيب)،وكانت النسبة المئوية للتحسن 41.54± 15.71و 38.31± 15.83 و25.84± 22.40 و 19.11± 22.16 في الأسبوع الأول والأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب، وكان هذا التحسن هاماً إحصائياً في كل من نقاط المتابعة مقارنة مع القيمة القاعدية (P-value<0.0005) إلا أنه لوحظ تراجعٌ هامٌ إحصائياً في الشهر الثاني مقارنة مع الشهر الأول (P-value=0.017)، وبلغت نسبة المرضى الذين حققوا شفاءً لوذمة اللطخة ≤310 ميكروناً 50%، 31.25% ، 18.75%، 18.75% في الأسبوع الأول و الأشهر الأول والثاني والثالث على الترتيب.

- وتعتبر دراستنا هي الأولى من نوعها لتحديد فعالية حقن التريامسينولون فوق المشيمي كعلاج منفرد monotherapy لوذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي، إذ لم نجد في الأدب الطبي دراسة سابقة مماثلة، حيث تم في دراسة TANZANITE مقارنة العلاج بالأفليبرسيبت ضمن الزجاجي 2mg المشرك مع التريامسينولون فوق المشيمي 4mg (مجموعة العلاج المركب) مع العلاج بالأفليبرسيبت ضمن الزجاجي المشرك مع حقن الدواء الغفل في الحيز فوق المشيمي (مجموعة العلاج المنفرد) مع القيام بحقن الأفليبرسيبت ضمن الزجاجي كعلاج انقاذي عند الحاجة في كل من الأشهر الأول والثاني والثالث التالية للحقن وذلك لدى 23 مريضاً مصاباً بوذمة اللطخة الحديثة غير المعالَجَة سابقاً في سياق الانسداد الوريدي الشبكي بأنواعه في كل مجموعة.(15)
- بلغ متوسط مدة وجود الوذمة 2.32± 0.90 شهراً في مجموعة العلاج المركب مقابل 2.29 ±1.34 شهر في مجموعة العلاج المنفرد وهي أقل من المدة في دراستنا (6.625 ± 8.038 شهراً)، وكان متوسط حدة الإبصار القاعدية ± 17 48.7 و 48.9 ± 18 حرفاً في مجموعتي العلاج المركب والمنفرد على الترتيب وهو أقل من دراستنا (58.13 ± 16 حرفاً) ، وكانت ثخانة اللطخة المركزية القاعدية 727.5 ± 126 و 731 ± 257.8 ميكروناً في مجموعتي العلاج المركب والمنفرد على الترتيب وهي أكثر من دراستنا (660.8 ± 221.58 ميكروناً)، وفي نهاية فترة المتابعة البالغة 3 أشهر لوحظ تحسن ملحوظ في حدة الإبصار بمقدار 18.9 حرفاً في مجموعة العلاج المركب (أكثر منها في دراستنا) و 11.3 حرفاً في مجموعة العلاج المنفرد (مقاربة لقيمة التحسن في دراستنا والبالغة 11.92 حرفاً)، في حين سُجل تحسن في ثخانة اللطخة المركزية بمقدار 446 و 342 ميكروناً في مجموعتي العلاج المركب والمنفرد على الترتيب وهي أكثر من القيمة في دراستنا (133.87 ميكروناً).

ويعود الاختلاف في النتائج بين دراستنا ودراسة TANZANITE إلى إشراك الحقن فوق المشيمي للتريامسينولون في الدراسة الأخيرة مع حقن الأفليبرسيبت ضمن الزجاجي (مجموعة العلاج المركب) إضافة لإجراء حقن الأفليبيرسيبت الداعم عند الحاجة في كل من نقاط المتابعة، فضلاً عن كون الوذمة حديثة العهد مقارنة بدراستنا، وما يحمله ذلك من درجة أقل لأذية الشبكية وتراكيز أخفض لعوامل ازمان الوذمة مما يؤمن استجابة أفضل للدواء المحقون وتحسناً أكبر في حدة البصر وثخانة اللطخة المركزية. ويبدو من المقارنة بين دراستنا ودراسة TANZANITE أن أثر حقن الأفليبيرسيبت في الزجاجي منفرداً يماثل أثر حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي منفرداً في حين أحدث حقن الأفليبيرسيبت بالمشاركة مع حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي أثراً داعماً للحقن فوق المشيمي وسمح بالحصول على نتائج أفضل مقارنة مع كل نوع من الحقن على حدة.

- وبالمقارنة بين مجموعة دراستنا ومجموعة العلاج بحقن التريامسينولون 4 مغ ضمن الزجاجي في دراسة SCORE CRVO (وهي تجربة سريرية منضبطة معشاة RCT للمقارنة بين المراقبة والعلاج بحقن التريامسينولون ضمن الزجاجي بجرعتي 1 و 4 مغ مع المتابعة لمدة 12 شهراً و إعادة الحقن كل 4 أشهر حسب الحاجة) (63) كان عدد العيون في

في مجموعة دراسة SCORE 91 عيناً و متوسط مدة وجود الوذمة قبل العلاج 4 أشهر وهو أقل بشكل ملحوظ من المدة لدى مرضى CRVO في دراستنا البالغة (13±10.28 شهراً)، وكانت حدة الإبصار القاعدية 51.0 ± 14.4 حرفاً وهي أكثر منها في دراستنا (45.83 ± 19.8 حرفاً)، وكانت ثخانة اللطخة المركزية القاعدية 248 ± 614 ميكروناً وهي أقل من دراستنا (765.67 ± 227.2 ميكروناً) ، وبعد 4 أشهر من المتابعة كان الكسب في حدة الإبصار في مجموعة SCORE 1.5 حرفاً وهو أقل بشكل ملحوظ من ذلك المسجل لدى مرضى CRVO بعد 3 أشهر من المتابعة بعد الحقن في دراستنا (+12.17 حرفاً)، وتحسنت ثخانة اللطخة المركزية بمتوسط 196 ميكروناً وهو أكثر من القيمة المسجلة في دراستنا (94.67 ميكرون). ورغم كون المدة المنقضية على وجود الوذمة في دراسة SCORE أقل وحدة الإبصار القاعدية أفضل وثخانة اللطخة المركزية أقل فقد كان التحسن في حدة البصر أعلى في مجموعتنا رغم الزمن الأطول المنقضي على وجود الوذمة والتحسن الأقل في ثخانة اللطخة المركزية وربما يكون هذا التباين متعلقاً بصغر حجم العينة في دراستنا ويحتم علينا شمل عدد أكبر من العيون للحصول على نتائج أكثر دقة.

- في دراسة SCORE BRVO (64) كان حجم العينة في مجموعة العلاج بحقن التريامسينولون 4 مغ ضمن الزجاجي 138 عيناً ومتوسط مدة وجود الوذمة 4.6 شهراً وهي أكثر بشكل بسيط من المدة لدى مرضى BRVO في دراستنا (2.8±2.37 شهر)، كانت حدة الإبصار القاعدية 68.1 ± 10.6 حرفاً وهي أكثر من دراستنا (56.3 ± 10.3 حرفاً)، وكانت ثخانة اللطخة المركزية القاعدية 516 ± 160 ميكروناً وهي أقل بشكل بسيط من دراستنا (597.9 ± 165.56 ميكروناً)، وبعد 4 أشهر كان الكسب في حدة الإبصار 6.9 حرفاً وهو أقل من القيمة المسجلة في دراستنا بعد 3 أشهر من المتابعة (+11.8حرفاً)، وهكذا تبدو نتائج حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي أفضل منها في الحقن ضمن الزجاجي في انسداد الفرع الوريدي الشبكي ويجب توسيع دراستنا لتضم عدداً أكبر من العيون لتأكيد النتائج الأولية التي توصلنا إليها.
- وبالمقارنة مع مع دراسة GENEVA (65) وهي دراسة تقدمية معشاة متعددة المراكز ضمت 1267 من مرضى CRVO و BRVO حيث تم توزيعهم على 3 مجموعات للمقارنة بين العلاج بحقن زرعات الديكساميتازون ضمن الزجاجي بجرعة 0.7 أو 0.35 مغ مع العلاج الزائف، كان عدد العيون 427 و414 عيناً في مجموعتي العلاج بتركيز 0.7 و 0.35 مغ على الترتيب، وكان متوسط مدة وجود الوذمة 5.25 و 5.1 شهراً في المجموعتين السابقتين على الترتيب وهي مقاربة للمدة في دراستنا (6.625 ± 8.038 شهراً)، كانت حدة الإبصار القاعدية 54.3 ± 9.93 و 53.9 ± 10.41 في مجموعتي العلاج على الترتيب وهي أقل بشكل طفيف من القيمة في دراستنا (58.13 ± 16 حرفاً) ، وكانت ثخانة اللطخة المركزية القاعدية 562 ± 188 و 555± 204 وهي أقل من قيمتها في دراستنا (660.8 ± 221.58 ميكروناً)، كان الكسب البصري بعد 3 أشهر من الحقن 7.4 و 7.1 حرفاً وهو أقل من الكسب البصري في دراستنا البالغ 11.92 حرفاً، حيث حقق 27% من مرضى كل من المجموعتين كسباً بصرياً يزيد عن 15 حرفاً وهو أقل بشكل ملحوظ من النسبة في دراستنا (50%)، بالمقابل كان الكسب التشريحي (208 و177 ميكروناً) أكبر منه في دراستنا (133.87 ميكروناً).
- وبدراسة معامل الارتباط بين القيم القاعدية لحدة الإبصار و ثخانة اللطخة المركزية تبين وجود ارتباط متوسط (R=.593, P= 0.015) وهو مقارب لمعامل الارتباط الذي وُجد بتحليل مرضى دراستي TOPAZ و SAPPHIRE (وهي دراسات المرحلة الثالثة لفعالية الحقن فوق المشيمي مرافقاً لحقن العوامل المضادة لـ VEGF في علاج وذمة اللطخة المرافقة

للانسداد الوريدي الشبكي) والتي بينت وجود ارتباط متوسط بين القيم القاعدية (R=.560, P<0.001)، في حين بينت دراسة SCORE ارتباطاً ضعيفاً حيث بلغت قيم معامل الارتباط 0.270 و0.280 لدى مرضى CRVO و BRVO على الترتيب (66).

3.2 الأمان (التغير في الضغط ضمن المقلة):

بينت دراستنا عدم وجود فارق هام بين الضغط ضمن المقلة القاعدي وبين قيمه عبر كل من نقاط المتابعة اللاحقة (P-value=0.132) وكان التزايد متراوحاً بين 0.75 مم ز بعد الأسبوع الأول و0.687 مم ز بعد الشهر الأول و 0.50 مم ز بعد الشهر الثاني و 0.50 مم ز بعد 3 أشهر ، وحدث ارتفاع فوق 21 مم ز لدى مريض واحد (من 18 قبل الحقن إلى 20 مم ز في الأسبوع الأول و 22 في الشهر الأول)(6.25%) و تمت السيطرة عليه بالقطرات، وهذه النسبة مقاربة للنسبة التي تم تسجيلها في دراسة TANZANITE في مجموعة العلاج المركب (8.7%) ، و أقل بشكل واضح من الحقن ضمن الزجاجي حيث تراوحت نسبة الحاجة للقطرات الخافضة للضغط ضمن المقلة بين 35 و 57% في دراستي SCORE CRVOو SCORE BRVO على الترتيب في مجموعة العلاج بجرعة 4 مغ من التريامسينولون ضمن الزجاجي(63، 64)، بالمقابل سجلت دراسة GENEVA (65) حدوث ارتفاع في الضغط ضمن المقلة إلى قيمة تزيد عن 25 مم ز في 16% من المرضى بعد حقن زرعة الديكساميتازون ضمن الزجاجي وكانت ذروة الحدوث بعد شهرين من الحقن، وهي أكبر من النسبة المسجلة في دراستنا.

وبذلك تعتبر نتائج متابعة ضغط العين بعد الحقن في الحيز فوق المشيمي نقطة إيجابية قوية لصالح الأفضلية من حيث الأمان إضافة للفعالية في تحسين القدرة البصرية وثخانة اللطخة المركزية وذلك للحقن فوق المشيمي للتريامسينولون مقارنة مع حقنه ضمن الزجاجي. (جدول 2.71)

جدول (2.71): يبين مقارنة القيم القاعدية وبعد فترة المتابعة بين دراستنا ودراسات SCORE, TANZANITE, GENEVA :

	المتغيرات القاعدية				
	العدد	العمر (سنة ±SD)	المدة (بالأشهر ±SD)	BCVA (حرف ±SD)	CST (ميكرون ±SD)
دراستنا	16	10.035±55.81	8.04 ± 6.625	16± 58.13	221.28±660.8
CRVO	6	10.12 ± 55.0	10.28 ± 13	19.8 ± 45.83	227.2±765.67
BRVO	10	10.5± 56.30	2.37 ± 2.8	6.85 ± 56.5	165.56±597.90
SCORE Study					
CRVO IVTA 4mg	91	2.0 ± 67.5	4	51.0 ± 14.4	248 ± 614
BRVO IVTA 4mg	138	10.6± 68.1	4.6	56.1 ± 10.4	160 ± 516
TANZANITE Study					
مجموعة العلاج المركب	23	70.0	0.90± 2.32	17.0 ± 48.7	126.0 ± 727.2
مجموعة العلاج المنفرد	23	67.0	1.34± 2.29	18.0 ± 48.9	257.8 ± 731.0
GENAVA Study					
DEX Implant 0.7 mg	427	64.7	5.25	9.93 ± 54.3	188 ± 562
DEX Implant 0.35 mg	414	64.9	5.1	10.41 ± 53.9	204 ±555

الدراسة	فترة المتابعة	في نهاية فترة المتابعة				
		Mean BCVA Change (letter)	BCVA gain ≥ 15 letters (%)	Mean CST Change (µ)	Need for IOP lowering drugs (%)	عدد الحقن
دراستنا	3 أشهر	+11.93	50	− 133.87	6.25% Mean Change 0.5 mmHG	1
CRVO	3 أشهر	+12.17	50	− 94.67		1
BRVO	3 أشهر	+11.8	60	− 157.9		1
SCORE Study						
CRVO IVTA 4mg	12 شهر	−1.2	25.6	−267	35%	2.0
	4 أشهر	+1.5	19	−196		1
BRVO IVTA 4mg	12 شهر	+4	27.2	−170	57%	2.1
	4 أشهر	+6.9	23	−142		1
TANZANITE Study						
مجموعة العلاج المركب	3 أشهر	18.9	52.2	−446	8.7%	عدد الذين احتاجوا إعادة الحقن في الأشهر 1 و2 و 3 5 ،2 ،2
مجموعة العلاج المنفرد	3 أشهر	11.3	43.5	−342	0%	9 ،10 ،4
GENEVA Study						
DEX Implant 0.7 mg	6 أشهر	5.5	25	− 119	16%	1
	3 أشهر	7.4	27	−208		
DEX Implant 0.35 mg	6 أشهر	5.2	21	− 123		1
	3 أشهر	7.1	27	−177		

3.3 تأثير المتثابتات القاعدية ومتثابتات التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT على الاستجابة التشريحية والوظيفية للعلاج بحقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي:

نظراً لتنوع الخيارات والبروتوكولات العلاجية المتاحة لاقت دراسة تأثير العوامل القاعدية اهتماماً بحثياً في الآونة الأخيرة سعياً لإيجاد الأنماط الأقل والأكثر استجابة على العلاجات والبروتوكولات المختلفة في سبيل تحقيق طرق علاجية أكثر فردية more individualized treatment.(31، 41، 42، 43، 44، 68، 70)

وما زالت الثخانة المركزية للطخة تشكل المعيار الكمي الأكثر دقةً واستخداماً في التجارب السريرية والممارسة العملية حيث تؤمن تلقيماً راجعاً بصرياً سريعاً rapid visual feedback (2 ،31)، إلا أن العلاقة بين الوظيفة البصرية والتشريح الشبكي تبين كونها أكثر تعقيداً ، حيث بينت العديد من الدراسات ارتباطاً ضعيفاً إلى متوسط بين حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة في العديد من الأمراض الشبكية بما فيها الانسداد الوريدي الشبكي (31، 66)، وعزز تنامي التطور التقني لأجهزة التصوير المقطعي التوافقي البصري من حيث زيادة دقة وتباين الصور المأخوذة وبالتالي زيادة المعطيات

الكمية والنوعية التي تزودنا بها من إمكانية التحليل الشكلي للصور سعياً نحو فهمٍ أشملٍ لإمراضية وذمة اللطخة واستجابتها على المعالجة.

أجرينا في دراستنا مقاربة توصيفية للعينة المدروسة من خلال دراسة تأثير المتثابتات القاعدية المختلفة على التغير في قيم حدة الإبصار مقدراً بعدد الأحرف والتغير في ثخانة اللطخة المركزية مقدراً بالنسبة المئوية لنقصان الثخانة المركزية للطخة عبر نقاط المتابعة، ولدى مقاربة النتائج ومقارنتها مع الأدب الطبي تبين ما يلي:

- ترافق انسداد الوريد الشبكي المركزي CRVO مع استجابة تشريحية أقل في الشهرين الثاني والثالث حيث حدث نكس هام بدءاً من الشهر الثاني وعلى الرغم من كون الكسب البصري البدئي أكبر في مجموعة CRVO إلا الفارق لم يكن هاماً في الاستجابة البصرية بين نوعي الانسداد كما لم يكن هناك فارق هام في الميل للنكس تشريحياً أو بصرياً، ومن الجدير بالذكر أن وذمة اللطخة لدى مرضى CRVO في دراستنا كانت أكثر إزماناً بشكلٍ هامٍ مقارنةً مع مرضى BRVO مع فارق هام في حدة الإبصار القاعدية ونسبة أكبر من اضطراب الطبقات الشبكية الداخلية DRIL وإن كانت هذه الزيادة غير هامة إحصائياً، ولم تقيم الدراسات الحديثة أهمية الفارق في الاستجابة بين نوعي الانسداد لكن النتائج كانت متقاربة بصرياً وتشريحياً في دراستي SCORE BRVO و SCORE CRVO مع قيم أعلى عند مرضى BRVO الجدول (2.68) ، كما بينت دراستي CRUISE, BRAVO بالمثل نتائج بصرية متقاربة بين نوعي الانسداد خلال سنة استجابة لحقن Ranibizumab ضمن الزجاجي، بالمقابل تبين في دراسة HORIZON وجود نسبة أعلى من النكس البصري بعد سنة من المعالجة لدى مرضى CRVO.(31)
- تبين في دراستنا أن الكسب البصري لدى المرضى الذين تزيد مدة وجود الوذمة لديهم عن سنة كان أعلى بشكل هام في الأسبوع الأول فقط مقارنة مع مجموعتي المرضى الذين تقل مدة الوذمة لديهم عن سنة مع ملاحظة كون القيم الكلية لحدة الإبصار أقل في كل من نقاط المتابعة وكون حدة الإبصار القاعدية أقل لديهم، وترافق ذلك مع نكس بصري هام بدءاً من الشهر الثاني، كما كانت الاستجابة التشريحية أقل بشكل هام لديهم في كل من نقاط المتابعة رغم عدم وجود فارق هام احصائياً بين المجموعات الثلاث فيما يتعلق بالميل للنكس تشريحياً، بالمثل بينت دراسة SCORE أن مدة وجود الوذمة هي من أهم العوامل المرتبطة مع إنذار الاستجابة تشريحياً بعد سنة من المعالجة بالترياميسينولون وذلك لدى مرضى BRVO و CRVO على السواء ، ولم تبين الدراسة وجود فارق في الكسب البصري عند مرضى CRVO في حين ترافقت الوذمة الأحدث من 3 أشهر مع كسب بصري أكبر عند مرضى BRVO (69)، وكذلك بينت دراسة CRYSTAL (66) أن قصر مدة الوذمة (<3 أشهر) هو من العوامل الإنذارية الهامة المترافقة مع نتائج بصرية أفضل بعد 12 شهراً من المعالجة بالـ Ranibizumab لدى مرضى CRVO، كما بينت دراسة GENEVA نتائج مشابهة بالنسبة لحقن زرعات الديكساميتازون.(65)
- من المعلوم أن تدني حدة الإبصار القاعدية الشديد يعدّ من العوامل الهامة المرتبطة بشدة الإقفار ومنه زيادة تراكيز عامل النمو البطاني الوعائي VEGF فضلاً عن العوامل الأخرى ومنه سوء الإنذار على المعالجة، بينت دراستنا أن تدني حدة الإبصار الشديد ترافق مع كسب بصري أعلى بشكل هام في الأسبوع الأول فقط مع حدوث نكس هام في الشهر الثاني، وكان التحسن التشريحي لديهم أقل بشكل هام في الشهرين الثاني والثالث مع حدوث نكس هام في الشهر الثاني بالمقابل حافظ مرضى التدني الخفيف على الكسب التشريحي والبصري هاماً حتى الشهر الثالث، بالمثل بينت دراسة YIU وزملائه ارتباطاً هاماً بين حدة الإبصار القاعدية والتغير في حدة الإبصار المصححة بعد 7 أشهر

من المعالجة بالـ Ranibizumab لدى مرضى BRVO و CRVO (دراسة SHORE) وذلك عبر التحليل أحادي كما متعدد المتغيرات (44) وهذا متوافق مع نتائج دراسة Liu وزملائه (68) بعد المعالجة بالـ Ranibizumab لدى مرضى BRVO و CRVO، بالمقابل بينت دراسة CRYSTAL (66) أن تدني حدة الإبصار القاعدية ترافق مع كسب بصري أكبر لكن حدة الإبصار الكلية كانت أقل بشكل هام بعد 12 شهر من المعالجة بالـ Ranibizumab لدى مرضى CRVO، وبينت دراسة SCORE ارتباط زيادة حدة الإبصار القاعدية مع تحسن تشريحي أكبر لدى مرضى BRVO فقط. (69)

- ترافقت الوذمة الخفيفة (أقل من 500 ميكرون) في دراستنا مع تحسن بصري وتشريحي أكثر ثباتاً حيث حدث هجوع تام للوذمة عبر جميع نقاط المتابعة التالية للحقن، ولاحظنا وجود تأثير هام احصائياً لشدة وذمة اللطخة القاعدية على الميل للنكس التشريحي. ومن جهة أخرى على الرغم من حدوث نكس بصري هام في مجموعة الوذمة ذات الثخانة >500 ميكرون في الشهر الثالث إلا أنه لم يتبين وجود دور هام إحصائياً في الميل للنكس البصري بين مجموعتي الوذمة الخفيفة والشديدة. وبينت دراسة SCORE CRVO تأثيراً هاماً لشدة الوذمة على الكسب البصري بعد سنة من المعالجة بالتريامسينولون ضمن الزجاجي (69) في حين لم يتبين وجود ارتباط هام مع الكسب البصري بعد 7 أشهر من المعالجة في دراسة SHORE. (44)
- لم نقم بدراسة تأثير الغشاء أمام الشبكية على الاستجابة التشريحية والبصرية نظراً لوجود مريض واحد في هذه المجموعة، ولدى دراسة تأثير كل من الالتصاق الزجاجي اللطخي والشد الزجاجي اللطخي وانفصال الزجاجي الخلفي تبين عدم وجود دور هام إحصائياً لها على الاستجابة التشريحية أو البصرية أو على الميل للنكس تشريحياً، وعلى الرغم من كون الكسب البصري في مجموعة وجود الشد الزجاجي اللطخي كان أكبر قياساً بالمجموعتين الأُخرتين حتى الشهر الثاني إلا أنه ترافق مع حدوث نكس بصري هام في الشهر الثالث، بالمقابل حافظ مرضى المجموعتين المتبقيتين على الكسب البصري هاماً حتى الشهر الثالث، ومن الجدير بالذكر أن مجموعة وجود الشد الزجاجي اللطخي ترافقت مع نسبة أعلى من اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية، ونظراً لصغر حجم العينة لم نتمكن من إجراء الانحدار متعدد المتغيرات لدراسة تأثيرهما المتداخل، بالمثل لم تبين دراسة SHORE تأثيراً لوجود الالتصاق أو الشد الزجاجي اللطخي على الكسب البصري بعد 7 أشهر من المعالجة دون أن تتم دراسة تأثيرهما على الميل النكس (44)، بالمقابل بين Waldestein وزملاؤه لدى تحليل صور مرضى دراستي BRIGHTER,CRYSTAL باستخدام تقنيات تعلم الآلة (الذكاء الاصطناعي) ترافق وجود الالتصاق الزجاجي اللطخي مع زيادة في الكسب البصري بعد المعالجة بالـ Ranibizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع عدم وجوده إلا أن هذه العلاقة كانت أضعف لدى التعديل بناء على حدة الإبصار القاعدية.(70)
- ترافق وجود السائل تحت الشبكي مع تحسن أكبر بصري وتشريحي عبر كل من نقاط المتابعة إلا أن هذا الفارق لم يكن هاماً بالمقارنة مع عدم وجوده، إذ لم يتبين وجود دور هام إحصائياً لوجود السائل تحت الشبكي على الكسب البصري أو التشريحي أو على الميل للنكس عبر نقاط المتابعة. وبالمثل لم تبين دراسة SHORE تأثيراً هاماً لوجود السائل تحت الشبكي على الإنذار البصري (44)
- ولم يترافق وجود البؤر عالية العكوسية في دراستنا مع نقص الاستجابة الوظيفية أو التشريحية إلا أنه ترافق مع زيادة معدل النكس تشريحياً بدءاً من الشهر الثاني دون وجود تأثير على النكس الوظيفي، مع العلم أن وجود هذه البؤر

ترافق مع قيم أعلى للثخانة المركزية للطخة وقيم أقل لحدة الإبصار المصححة في كل من نقاط المتابعة. وبشكل مماثل لم يكن لوجود أو عدد هذه البؤر تأثير هام على الكسب البصري في دراسة SHORE (44)، في حين بين Mo وزملاؤه ارتباط هذه البؤر عند تواجدها في الشبكية الخارجية فقط مع إنذار أسوأ لحدة الإبصار الكلية بعد المعالجة بحقن anti VEGF،(42). ومن جهة أخرى بين Chatziralli وزملاؤه أن وجود هذه البؤر بغض النظر عن موقعها كان له تأثير هام على حدة الإبصار الكلية بعد العلاج عند كل من مجموعتي المعالجة بالـ Ranibizumab أو عبر حقن زرعات الديكساميتازون ضمن الزجاجي على السواء مع تناقص في عدد هذه البؤر في كل من المجموعتين بعد العلاج، كما بينوا ارتباط وجود هذه البؤر مع زيادة الثخانة المركزية للطخة ووجود السائل تحت أو ضمن الشبكي ومع التقطع في النطاق الإهليلجي. (70)

- قامت العديد من الدراسات بدراسة تأثير اضطراب الطبقات الداخلية والخارجية عبر مختلف الأمراض الشبكية بما فيها الانسداد الوريدي على الكسب البصري والتشريحي نتيجة العلاج، مع تعدد أساليب التقييم من حيث دراسته كمتغير اسمي (موجود أو غير موجود) (44) أو كمشعر يعتمد على التقييم الشكلي للصور (كما في دراستنا) (68) أو تقييم كمي معتمد على قياس يدوي لامتداد الاضطراب في هذه الطبقات (41، 43، 44) مما يتيح إمكانية دراسة الانحدار الخطي لكن مع زيادة قابلية الخطأ الشخصي الناجم عن تنوع معايير القياس، وقد يمكن استخدام تقنيات تحليل الصور الآلي وخوارزميات تعلم الآلة في القريب العاجل من دراسة موضوعية أكثر دقة لهذه العوامل:
  - بينت دراستنا ارتباط وجود اضطراب انتظام الطبقات الداخلية للشبكية مع كسب بصري أعلى بشكل هام في الأسبوع الأول والشهر الأول ومع استجابة تشريحية أقل في الشهرين الثاني والثالث مقارنة مع عدم وجوده، وهكذا فقد ترافق وجوده مع نكس بصري وتشريحي هام بدءاً من الشهر الثاني، وبين Mimouni وزملاؤه عبر تحليل صور الـ OCT لـ 136 عين لمرضى وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي الحديثة دون وجود سوابق علاجية وجود ارتباط هام بين امتداد DRIL القاعدي مع حدة الإبصار القاعدية والكسب البصري بعد 8 أشهر من المعالجة بالـ Bevacizumab(point estimate, 0.03; 95% CI, 0.01–0.05, P = .04) مع بقاء هذه العلاقة هامة عبر الانحدار متعدد المتغيرات كما بينوا كون التغير في امتداد DRIL بعد 3 أشهر عاملاً منبئاً هاماً مرتبطاً مع كسب بصري أعلى بعد 8 أشهر من المعالجة، في حين بينت دراسة SHORE وجود ارتباط هام بين امتداد DRIL مع حدة الإبصار القاعدية والكسب البصري عبر التحليل أحادي المتغير فقط دون وجود علاقة هامة عبر التحليل متعدد المتغيرات (43).
  - تعبر تكاملية الشبكية الخارجية عن صحة طبقة المستقبلات التي تتلقى ترويتها بشكل أساسي عبر الدوران المشيمي مع مساهمة من الضفيرة الشعرية العميقة DCP بمقدار 15% في الحالة الطبيعية (20، 70)، وتزداد هذه المساهمة في حالات تأذي آليات التنظيم الذاتي والتي تبين حدوثها بشكل باكر في سياق الانسداد الوريدي (20، 23). ويبدو حدوث اضطراب تكاملية هذه الطبقات مرتبطاً مع الأذية اللاحقة لشبكة الشعريات العميقة كما تبين ارتباط درجة هذه الأذية مع قابلية الشبكية الخارجية على التعافي (72، 73). ولدى دراسة تأثير تكاملية الشبكية الخارجية في دراستنا على الكسب البصري والتشريحي بعد العلاج تبين وجود ارتباط الاضطراب الشديد (المعدل 0) لتكاملية الغشاء المحدد الخارجي مع نكس هام بصري في الشهر الثالث ونكس هام تشريحي بدءاً من الشهر الثاني، في حين حافظ مرضى مجموعتي المعدل 1 و 2 على الكسب البصري والتشريحي حتى الشهر

الثالث، والجدير بالذكر أن المعدل 0 ترافق مع قيم أعلى للثخانة المركزية للطخة وقيم أقل لحدة الإبصار المصححة في كل من نقاط المتابعة، ولم يكن لقيمة مشعر تكاملية نطاق التشابك أثر هام احصائياً على الكسب البصري أو التشريحي أو الميل للنكس عبر نقاط المتابعة. أما تأثير تكاملية النطاق الإهليلجي Ellipsoid Zone على نتائج العلاج فلم نتمكن من دراسته نظراً لوجود مريض واحد في كل من مجموعتي 0 و2

وتبين بدراستنا لمعامل الارتباط بين القيم القاعدية لمشعرات الشبكية الخارجية وحدة الإبصار القاعدية وجود ارتباط إيجابي قوي هام احصائياً مع القيم القاعدية لمشعر الغشاء المحدد الخارجي (R=.781, P<0.001)، وارتباط إيجابي متوسط هام احصائياً مع القيم القاعدية لمشعر تكاملية النطاق الاهليلجي EZ (R=.542, P=0.03)، وارتباط إيجابي متوسط هام احصائياً مع القيم القاعدية لمشعر تكاملية نطاق التشابك IZ (R=.578, P=0.019).

وبالمقارنة مع الدراسات السابقة، أظهر Liu وزملاؤه تأثيراً هاماً لمشعر تكاملية الغشاء المحدد الخارجي على الاستجابة البصرية بعد 6 أشهر من المعالجة بالـ Ranibizumab دون وجود تأثير هام لتكاملية النطاق الإهليلجي Ellipsoid Zone أو نطاق التشابك وذلك عبر الانحدار وحيد كما متعدد المتغيرات (67)، وبالمقابل وجدت دراسة SHORE ارتباطاً هاماً ما بين الامتداد القاعدي لاضطراب تكاملية الغشاء المحدد الخارجي مع حدة الإبصار القاعدية عبر التحليل أحادي ومتعدد المتغيرات في حين تبين وجود ارتباط مع الكسب البصري بعد 7 أشهر على المعالجة عبر التحليل أحادي المتغير فقط دون وجود تأثير هام لتكاملية طبقة المستقبلات أو نطاق التشابك على القيم القاعدية أو بعد المعالجة (44)، وبشكل مماثل بين Chan وزملاؤه عدم وجود تأثير للقيم القاعدية لاضطراب تكاملية EZ على إنذار المعالجة مع تبيان وجود ارتباط هام مع تغير امتداد تكاملية EZ بعد 3 أشهر على إنذار الوظيفة البصرية بعد سنة على المعالجة (41).

جدول (2.72): يلخص تأثير المتثابتات القاعدية ومتثابتات التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT على الاستجابة والنكس بصرياً وتشريحياً للعلاج بحقن الترياميسينولون في الحيز فوق المشيمي:

	بصرياً				تشريحياً			
	الاستجابة		النكس		الاستجابة		النكس	
	P value		P value		P value		P value	
نوع الانسداد	0.706	-	0.547	-	0.042	+	0.547	-
مدة وجود الوذمة	0.957	-	0.024	+	0.000	+	0.329	-
شدة تدني BCVA القاعدية	0.350	-	0.004	+	0.015	+	0.035	+
شدة الوذمة	0.965	-	0.141	-	0.965	-	0.011	+
VMIA	0.749	-	0.009	+	0.749	-	0.655	-
VMT	0.766	-	0.237	-	0.766	-	0.237	-
SRF	0.324	-	0.448	-	0.324	-	0.448	-
HRF	0.651	-	0.567	-	0.651	-	0.042	+
DRIL	0.039	+	0.002	+	0.012	+	0.034	+
ELM	0.474	-	0.000	+	0.020	+	0.042	+
IZ	0.338	-	0.527	-	0.338	-	0.527	-

+ تأثير هام إحصائياً
- تأثير غير هام إحصائياً

الفصل 4 الخلاصة والتوصيات:

❖ الخلاصة:

تظهر هذه الدراسة فعالية العلاج بحقن التريامسنولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي منفرداً لعلاج وذمة اللطخة المرافقة للانسداد الوريدي الشبكي من حيث تحسن قيم حدة الإبصار والثخانة المركزية للطخة دون إحداث ارتفاع هام في الضغط ضمن المقلة، وكان هذا العلاج منفرداً أكثر فعالية في إنقاص الثخانة المركزية للطخة مع أمد أطول للتأثير العلاجي بصرياً وتشريحياً في حالات التدني الخفيف في حدة الإبصار المصححة القاعدية وفي حالات الوذمة الحديثة التي تقل مدتها عن 6 أشهر وبغياب الاضطراب الشديد لتكاملية الغشاء المحدد الخارجي وغياب اضطراب انتظام الشبكية الداخلية DRIL مع كسب بصري أعلى في الأخير، كما كانت الاستجابة التشريحية أكبر لدى مرضى انسداد فرع الوريد الشبكي وتبين وجود ارتباط هام بين شدة الوذمة القاعدية ووجود البؤر عالية العكوسية مع زيادة الميل للنكس التشريحي كما ترافق الشد الزجاجي اللطخي مع زيادة الميل للنكس البصري، بالمقابل لم يتبين وجود تأثير هام لوجود الالتصاق الزجاجي اللطخي أو وجود السائل تحت الشبكي أو تكاملية نطاق التشابك على إنذار المعالجة.

التوصيات:

1) إجراء دراسات بحجم عينة أكبر وفترات متابعة أطول تسمح بتأكيد فعالية وأمان الحقن على المدى الطويل وبتحليل الانحدار متعدد المتغيرات للمجموعات الفرعية sub-group analysis.
2) إجراء دراسات مقارنة مع حقن الترياميسينولون ضمن الزجاجي أو مع مركبات anti VEGF .
3) دراسة فعالية العلاج المشارك في المجموعات التي يتبين محدودية العلاج المنفرد لديهم.

References

المراجع

1) *Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 1996;114:1243–7. [PubMed]*
2) Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying G-s, Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®, Ophthalmology (2019), doi:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.029.
3) *Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P & RG Group (2015): The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. Eye (Lond) 29: 1640.Crossref CAS Web of Science® Google Scholar*
4) *Li, J., Paulus, Y. M., Shuai, Y., Fang, W., Liu, Q., & Yuan, S. (2017). New Developments in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. In* Journal of Ophthalmology *(Vol. 2017). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2017/4936924.*
5) *Ehlers, J. P., Kim, S. J., Yeh, S., Thorne, J. E., Mruthyunjaya, P., Schoenberger, S. D., & Bakri, S. J. (2017). Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology, 124(9), 1412–1423. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.060*
6) *Ford, J. A., Shyangdan, D., Uthman, O. A., Lois, N., & Waugh, N. (2014). Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: A network meta-analysis. BMJ Open, 4(7), e005292.* https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005292
7) Spooner, K., Fraser-Bell, S., Hong, T., & Chang, A. A. (2019). Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. BMJ Open Ophthalmology, 4(1), 1–10. https://doi.org/10.1136/bmjophth-2018-000249
8) *Chiang, B., Jung, J. H., & Prausnitz, M. R. (2018). The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. Advanced Drug Delivery Reviews, 126, 58–66.* https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.03.001
9) *Loewenstein, A. (2016). The suprachoroidal space : from potential space to a space with potential. 173–178.. Clin Ophthalmol.;10:173–178. [PMC free article] [PubMed]*
10) *Yiu G, Pecen P, Sarin N, Chiu SJ, Farsiu S, Mruthyunjaya P & Toth CA (2014): Characterization of the choroid-scleral junction and suprachoroidal layer in healthy individuals on enhanced depth imaging optical coherence tomography. JAMA Ophthalmol 132: 174–181*
11) *Patel, S. R., Berezovsky, D. E., McCarey, B. E., Zarnitsyn, V., Edelhauser, H. F., & Prausnitz, M. R. (2012). Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye.* Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 53(8), 4433–4441. https://doi.org/10.1167/iovs.12-9872*
12) *Patel, S. R., Lin, A. S., Edelhauser, H. F., & Prausnitz, M. R. (2011). Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles.* Pharmaceutical research*, 28(1), 166–176.* https://doi.org/10.1007/s11095-010-0271-y
13) *Habot-Wilner, Z. , Noronha, G. and Wykoff, C. C. (2019), Suprachoroidally injected pharmacological agents for the treatment of chorio-retinal diseases: a targeted approach. Acta Ophthalmol. doi:10.1111/aos.14042*
14) Edelhauser HF, Verhoeven RS, Burke B, Struble CB & Patel SR (2014): Intraocular distribution and targeting of triamcinolone acetonide suspension administered into the suprachoroidal space. Invest Ophthalmol Vis Sci 55: 5259.
15) *Campochiaro, P. A., Wykoff, C. C., Brown, D. M., Boyer, D. S., Barakat, M., Taraborelli, D., & Noronha, G. (2018). Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study.* Ophthalmology Retina*, 2(4), 320–328.* https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.07.013
16) *Wykoff CC (2017): Durability of suprachoroidal triamcinolone acetonide in combination with aflibercept in the management of retinal vein occlusion: 9-month analysis of the TANZANITE phase 2 trial and extension study. Data presented at the 40th Annual Macula Society Meeting; June 7-10, 2017; Singapore.*
17) *Wykoff CC, Khurana RN, Lampen SIR, Noronha G, Brown DM, Ou WC & Sadda SR (2018):Suprachoroidal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: the HULK trial. Ophthalmol Retina 2: 874–877.*
18) *Yeh S; PEACHTREE Study Investigators (2018b): Suprachoroidally injected CLS-TA improves visual acuity and macular edema in noninfectious uveitis: results of the Phase 3 PEACHTREE Study. Abstract presented at the 36th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists, July 20-25, 2018, Vancouver, BC.*
19) Browning, D. J. (2012). Anatomy and Pathologic Anatomy of Retinal Vein Occlusions. In Retinal Vein Occlusions (pp. 5–28). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3439-9_1
20) Grant, M. B., & Lutty, G. A. (2013). Chapter 18 - Retinal and Choroidal Vasculature: Retinal Oxygenation. In S. J. Ryan, S. R. Sadda, D. R. Hinton, A. P. Schachat, S. R. Sadda, C. P. Wilkinson, P. Wiedemann, & A. P. Schachat (Eds.), Retina (Fifth Edition) (Fifth Edit, pp. 433–446). W.B. Saunders. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00018-7
21) Browning, D. J. (2012). Pathophysiology of Retinal Vein Occlusions. In: Retinal Vein Occlusions. In Retinal Vein Occlusions (pp. 33–72). Springer. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3439-9_2
22) Hardarson, S. H., & Stefnsson, E. (2010). Oxygen saturation in central retinal vein occlusion. American Journal of Ophthalmology, 150(6), 871–875. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.06.020
23) Šínová, I., Řehák, J., Nekolová, J., Jirásková, N., Haluzová, P., Řeháková, T., Bábková, B., Hejsek, L., & Šín, M. (2018). Correlation Between Ischemic Index of Retinal Vein Occlusion and Oxygen Saturation in Retinal Vessels. American Journal of Ophthalmology, 188, 74–80. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.01.015
24) Song, P., Xu, Y., Zha, M., Zhang, Y., & Rudan, I. (2019). Global epidemiology of retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. Journal of Global Health. https://doi.org/10.7189/jogh.09.010427
25) Browning, D. J., & Browning, D. J. (2012). Classification of Retinal Vein Occlusion. In Retinal Vein Occlusions (pp. 95–105). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3439-9_4

26) Bessette A, Kaiser PK. (2017). Chapter 56 - Branch Vein Occlusion. In: Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR, et al., eds. Retina (Sixth Edition). Sixth Edition. Elsevier; (pp. 1155-1165.

27) Oellers P, Hahn P, Fekrat S. (2017). Chapter 57 - Central Retinal Vein Occlusion. In: Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR, et al., eds. Retina (Sixth Edition). Sixth Edition. Elsevier; pp. 1166-1179.

28) Browning, D. J., & Browning, D. J. (2012). The Clinical Picture and Natural History of Retinal Vein Occlusions. In Retinal Vein Occlusions (pp. 159–194). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3439-9_7

29) Rogers, S. L., McIntosh, R. L., Lim, L., Mitchell, P., Cheung, N., Kowalski, J. W., Nguyen, H. P., Wang, J. J., & Wong, T. Y. (2010). Natural History of Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. Ophthalmology, 117(6). https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.058

30) McIntosh, R. L., Rogers, S. L., Lim, L., et al. (2010). Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. Ophthalmology, 117(6). https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.060

31) Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Gerendas, B. S., et al. (2019). Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). In Ophthalmologica (Vol. 242, Issue 3, pp. 123–162). S. Karger AG. https://doi.org/10.1159/000502041

32) Joussen AM, Stitt A, Lois N. (2017) Chapter 30 - Mechanisms of Macular Edema and Therapeutic Approaches. In: Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR, et al., eds. Retina (Sixth Edition). Sixth Edition. Elsevier; pp:667-688.

33) Browning, D. J. (2012). Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. In Retinal Vein Occlusions (pp. 265–277). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3439-9_12

34) Daruich, A., Matet, A., Moulin, A., et al.. (2018). Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. Progress in Retinal and Eye Research, 63(July 2017), 20–68. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.006

35) Celık, E., Doğan, E., Turkoglu, E.B., Çakır, B., Alagoz, G., 2016. Serous retinal detachment in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Arq. Bras. Oftalmol. 79, 9–11. http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160004.

36) Ascaso, F. J., Huerva, V., & Grzybowski, A. (2014). The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. Mediators of Inflammation, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/432685

37) Minaker, S. A., Mason, R. H., Bamakrid, M., Lee, Y., & Muni, R. H. (2020). Changes in Aqueous and Vitreous Inflammatory Cytokine Levels in Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of VitreoRetinal Diseases, 4(1), 36–64. https://doi.org/10.1177/2474126419880391

38) Shchuko, A. G., Zlobin, I. V., Iureva, T. N., Ostanin, A. A., Chernykh, E. R., & Mikhalevich, I. M. (2015). Intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relation to the efficiency of anti-vascular endothelial growth factor therapy. Indian Journal of Ophthalmology, 63(12), 905–911. https://doi.org/10.4103/0301-4738.176031

39) Noma, H., Yasuda, K., & Shimura, M. (2019). Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. In Journal of Ophthalmology (Vol. 2019). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2019/5185128

40) Iijima, H. (2018). Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion. Japanese Journal of Ophthalmology, 62(3), 265–273. https://doi.org/10.1007/s10384-018-0586-5

41) Chan, E. W., Eldeeb, M., Sun, V., Thomas, D., Omar, A., Kapusta, M. A., Galic, I. J., & Chen, J. C. (2019). Disorganization of Retinal Inner Layers and Ellipsoid Zone Disruption Predict Visual Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology Retina, 3(1), 83–92. https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.07.008

42) Mo, B., Zhou, H. Y., Jiao, X., & Zhang, F. (2017). Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. International journal of ophthalmology, 10(4), 605–612. https://doi.org/10.18240/ijo.2017.04.17

43) Mimouni, M., Segev, O., Dori, D., Geffen, N., Flores, V., & Segal, O. (2017). Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. American Journal of Ophthalmology, 182, 160–167. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.005

44) Yiu, G., Welch, R. J., Wang, Y., Wang, Z., Wang, P. W., & Haskova, Z. (2020). Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology Retina, 4(1), 67–76. https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.08.009

45) Seknazi, D., Coscas, F., Sellam, A., Rouimi, F., Coscas, G., Souied, E. H., & Glacet-Bernard, A. (2018). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN RETINAL VEIN OCCLUSION. Retina, 38(8), 1562–1570. https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001737

46) Koss, M. J., Pfister, M., Rothweiler, F., Michaelis, M., Cinatl, J., Schubert, R., & Koch, F. H. (2012). Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. Acta Ophthalmologica, 90(2). https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x

47) Eibenberger, K., Schmetterer, L., Rezar-Dreindl, S., Wozniak, P., Told, R., Mylonas, G., Krall, C., Schmidt-Erfurth, U., & Sacu, S. (2017). Effects of intravitreal dexamethasone implants on retinal oxygen saturation, vessel diameter, and retrobulbar blood flow velocity in ME secondary to RVO. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 58(12), 5022–5029. https://doi.org/10.1167/iovs.17-22229

48) Yilmaz, T., Cordero-Coma, M., & Federici, T. J. (2011). Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide for the treatment of macular edema. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 7(10), 1327–1335. https://doi.org/10.1517/17425255.2011.606215

49) Sohn, H. J., Han, D. H., Lee, D. Y., & Nam, D. H. (2014). Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion. Acta Ophthalmologica, 92(3), e217–e224. https://doi.org/10.1111/aos.12219

50) Lashay, A., Riazi-Esfahani, H., Mirghorbani, M., & Yaseri, M. (2019). Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. Journal of ophthalmic & vision research, 14(3), 336–366. https://doi.org/10.18502/jovr.v14i3.4791

51) Barar, J., Aghanejad, A., Fathi, M., & Omidi, Y. (2016). Advanced drug delivery and targeting technologies for the ocular diseases. BioImpacts, 6(1), 49–67. https://doi.org/10.15171/bi.2016.07

52) Falavarjani, K. G., & Nguyen, Q. D. (2013). Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. In Eye (Basingstoke) (Vol. 27, Issue 7, pp. 787–794). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/eye.2013.107

53) García-Quintanilla, L., Luaces-Rodríguez, A., Gil-Martínez, M., Mondelo-García, C., Maroñas, O., Mangas-Sanjuan, V., González-Barcia, M., Zarra-Ferro, I., Aguiar, P., Otero-Espinar, F. J., & Fernández-Ferreiro, A. (2019). Pharmacokinetics of Intravitreal Anti-VEGF Drugs in Age-Related Macular Degeneration. Pharmaceutics, 11(8), 365. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080365

54) Del Amo, E. M., Rimpelä, A. K., Heikkinen, E., Kari, O. K., Ramsay, E., Lajunen, T., Schmitt, M., Pelkonen, L., Bhattacharya, M., Richardson, D., Subrizi, A., Turunen, T., Reinisalo, M., Itkonen, J., Toropainen, E., Casteleijn, M., Kidron, H., Antopolsky, M., Vellonen, K. S., Ruponen, M., … Urtti, A. (2017). Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Progress in retinal and eye research, 57, 134–185. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.001

55) Olsen TW, Feng X, Wabner K, Csaky K, Pambuccian S & Cameron JD (2011): Pharmacokinetics of pars plana intravitreal injections versus microcannula suprachoroidal injections of bevacizumab in a porcine model. Invest Ophthalmol Vis Sci 52: 4749–4756.

56) Gu B, Liu J, Li X, Ma Q, Shen M & Cheng L (2015): Real-time monitoring of suprachoroidal space (SCS) following SCS injection using ultra-high resolution optical coherence tomography in guinea pig eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 56: 3623–3634.

57) Olsen TW, Feng X, Wabner K, Conston SR, Sierra DH, Folden DV, Smith ME & Cameron JD (2006): Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. Am J Ophthalmol 142: 777–787.

58) Tyagi P, Kadam RS & Kompella UB (2012): Comparison of suprachoroidal drug delivery with subconjunctival and intravitreal routes using noninvasive fluorophotometry. PLoS ONE 7: e48188.

59) Edelhauser HF, Patel SR, Meschter C, Dean R, Powell K & Verhoeven RS (2013): Suprachoroidal microinjection delivers triamcinolone acetonide to therapeutically-relevant posterior ocular structures and limits exposure in the anterior segment. Poster presented at the 2013 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 5-9, 2013, Seattle, WA. Poster #B0021.

60) Gilger BC, Abarca EM, Salmon JH & Patel S (2013): Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetonide into the suprachoroidal space using microneedles. Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 2483–2492.

61) Chen M, Li X, Liu J, Han Y & Cheng L (2015): Safety and pharmacodynamics of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide as a controlled ocular drug release model. J Control Release 203: 109–117.

62) Albini, T. (2020). Update on Therapeutic Suprachoroidal Injections. Available at https://www.clearsidebio.com/pdf/Albini_Angiogenesis%202020%202_8_20[1].pdf

63) Ip, M. S., Scott, I. U., VanVeldhuisen, P. C., Oden, N. L., Blodi, B. A., Fisher, M., Singerman, L. J., Tolentino, M., Chan, C. K., Gonzalez, V. H., & SCORE Study Research Group (2009). A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960), 127(9), 1101–1114. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.234

64) Scott, I. U., Ip, M. S., VanVeldhuisen, P. C., Oden, N. L., Blodi, B. A., Fisher, M., Chan, C. K., Gonzalez, V. H., Singerman, L. J., Tolentino, M., & SCORE Study Research Group (2009). A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960), 127(9), 1115–1128. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.233

65) Scott, I. U., VanVeldhuisen, P. C., Oden, N. L., Ip, M. S., Blodi, B. A., Jumper, J. M., Figueroa, M., & SCORE Study Investigator Group (2009). SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology, 116(3), 504–512. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.017

66) Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al.; CRYSTAL Study Group (2016). Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the crystal study. Ophthalmology;123(5):1101–11.

67) Liu, H., Li, S., Zhang, Z., & Shen, J. (2018). Predicting the visual acuity for retinal vein occlusion after ranibizumab therapy with an original ranking for macular microstructure. Experimental and therapeutic medicine, 15(1), 890–896. https://doi.org/10.3892/etm.2017.5437

68) Scott, I. U., VanVeldhuisen, P. C., Oden, N. L., Ip, M. S., Blodi, B. A., Jumper, J. M., Figueroa, M., & SCORE Study Investigator Group (2009). SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology, 116(3), 504–512. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.017

69) Waldstein, S. M., Montuoro, A., Podkowinski, D., Philip, A. M., Gerendas, B. S., Bogunovic, H., & Schmidt-Erfurth, U. (2017). Evaluating the impact of vitreomacular adhesion on anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion using machine learning. Scientific reports, 7(1), 2928. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02971-y

70) Wakabayashi, T., Sato, T., Hara-Ueno, C., Fukushima, Y., Sayanagi, K., Shiraki, N., Sawa, M., Ikuno, Y., Sakaguchi, H., & Nishida, K. (2017). Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography. Investigative ophthalmology & visual science, 58(4), 2087–2094. https://doi.org/10.1167/iovs.16-21208

71) Moon, B. G., Um, T., Lee, J., & Yoon, Y. H. (2018). Correlation between Deep Capillary Plexus Perfusion and Long-Term Photoreceptor Recovery after Macular Edema Treatment. Ophthalmology. Retina, 2(3), 235–243. https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.07.003

الملاحق
Supplements

1 الموافقة المستنيرة للبحث العلمي:

الجمهورية العربية السورية
جامعـة دمشــق
كليــة الطب البشـري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة فعالية وأمان حقن التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي

أنا الدكتورة بشرى مهنا علي طبيبة دراسات عليا في مستشفى المواساة الجامعي أقوم ببحث علمي بإشراف الأستاذة الدكتورة أروى العظمة أستاذة في قسم أمراض العين وجراحتها عن فعالية وأمان حقن مادة التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي

انسداد الوريد الشبكي هو انسداد في فرع أو انسداد كامل الوريد الشبكي مما يسبب نقصاً في تروية الشبكية وزيادةً في نفوذية أوعيتها مما يسبب وذمة اللطخة وبالتالي تدني القدرة البصرية.

تعالج هذه الحالة عادة بالحقن ضمن الزجاجي للعوامل المضادة لعامل التنمي الوعائي البطاني وذلك باستخدام إبرة تعبر جدار العين، يحتاج المرضى عادة حقناً شهرياً ويتم الحقن حتى ظهور الاستجابة بتحسن القدرة البصرية وثخانة اللطخة، تكون الاستجابة الباكرة جيدة إلا أنها تكون مستديمة في ثلث الحالات ويحتاج غالبية المرضى علاجاً طويل الأمد، يترافق اختراق كامل جدار العين بإمكانية حدوث اختلاطات مثل إنتان باطن العين والشقوق الشبكية والتي تحدث بنسبة أقل من 1\1000.

يهدف هذه البحث لدراسة فعالية وأمان الحقن في الحيز فوق المشيمي في علاج وذمة اللطخة الحاصلة لديك كسبيل علاجي فعال وآمن، أجريت سلسلة من الدراسات عالمياً عند مرضى انسداد الوريد الشبكي والتهاب العنبة واعتلال الشبكية السكري وتبين أن هذه الطريقة فعالة وآمنة وتحتاج إلى تواتر أقل من الحقن.

خلال الدراسة سيتم إجراء الفحص السريري بفحص القدرة البصرية وضغط العين وفحص الأقسام الأمامية والخلفية ثم يتم إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للحصول على ثخانة اللطخة وثخانة الصلبة لديك قبل الحقن .

يتم إجراء الحقن في غرفة عمليات معقمة، يكون المريض بوضعية الاستلقاء يتم وضع المخدر الموضعي وتعقيم العين ووضع الشانات المعقمة، يتم إجراء الحقن باستخدام محقن دقيق لحقن مادة الترياميسينولون ضمن جدار العين دون اختراقه كاملاً، يتم بعدها إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري، من الاختلاطات الممكن حدوثها: حدوث الألم الخفيف، النزف تحت الملتحمة، ارتفاع عابر في ضغط العين، وهي اختلاطات مؤقتة وعابرة.

ستتم المتابعة بإعادة الفحص بعد أسبوع ثم شهرياً لمدة 3 أشهر يتم خلالها التحقق من حدوث التحسن عبر التغير في القدرة البصرية وثخانة اللطخة وقي حال بيان عدم التحسن سيتم إجراء الحقن ضمن الزجاجي للعوامل المضادة لعامل التنمي الوعائي البطاني.

تمتاز هذه الطريقة من الحقن في الحيز فوق المشيمي بالحاجة لتواتر أقل من الحقن (كل 3 أشهر) وبفعاليتها بنسبة أقل من الاختلاطات الجانبية من الساد وارتفاع ضغط العين دون تعريض العين لخطر الإنتان أو الشقوق الشبكية.

يحق لك رفض الدخول في هذه الدراسة أو الانسحاب منها في أي وقت.

سوف تعامل معلوماتك بسرية تامة ولن يطلع عليها سوى القائمين على البحث وسيتم أخبارك بنتيجة الفحص العيني كاملا لديك وبنتائج هذا البحث قي حال رغبتك بمعرفتها حين استكمال الدراسة.

في حال وجود أي استفسار بإمكان الاتصال على الأرقام التالية:

د. بشرى مهنا علي 0994978225

أو عبر البريد الالكترونيdr.boushrali@outlook.com :

اسم المشارك في البحث:

التوقيع أو البصمة:

2 استمارة البحث:

معلومات المريض:

الرقم المتسلسل: .....

الاسم: ..... العمر: ..... تاريخ الولادة:

.....

المهنة: ..... السكن: ..... رقم الهاتف:

.....

التاريخ: ...../...../.....

القصة المرضية

سوابق ارتفاع توتر شرياني: ☐ نعم ☐ لا سوابق الداء السكري: ☐ نعم ☐ لا

مدة الوذمة: ..... سوابق علاجية لوذمة اللطخة: ☐ نعم ☐ لا

سوابق استخدام قطرات خافضة للضغط ضمن المقلة: ☐ نعم ☐ لا

الفحص السريري القاعدي:

نوع الانسداد: ☐ BRVO\HRVO ☐ CRVO الجهة: ☐ أيمن ☐ أيسر

	العين اليمنى	العين اليسرى
BCVA		
IOP		
الحدقات		
الأجفان		
الملتحمة		
القرنية		
القزحية		
البيت الأمامي		
قعر العين		

التصوير المقطعي التوافقي الشبكي:

ثخانة الصلبة:

الثخانة المركزية للطخة CST: **توزع السائل الشبكي IRF:**

وجود السائل تحت الشبكي: ☐ نعم ☐ لا

وجود البؤر عالية العكوسية HRF: ☐ نعم ☐ لا **موقعها:**

اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي:

VMA : ☐ نعم ☐ لا **VMT :** ☐ نعم ☐ لا **ERM :** ☐ نعم ☐ لا

اضطراب انتظام الطبقات الداخلية DRIL: ☐ نعم ☐ لا

تكاملية الشبكية الخارجية:

ELM score: **EZ score:** **IZ score:** **ORIS score:**

المتابعة				
	BCVA	IOP	CST	ORIS
بعد أسبوع:				
بعد شهر:				
بعد شهرين:				
بعد 3 أشهر:				

3 الجداول الإحصائية:

جدول (1): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير نوع الانسداد على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	RVO I	RVO J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	BRVO/HRVO	CRVO	-3.983	2.628	.152	-9.620	1.654
	بعد شهر	BRVO/HRVO	CRVO	-2.400	3.905	.549	-10.774	5.974
	بعد شهرين	BRVO/HRVO	CRVO	-1.100	4.078	.791	-9.846	7.646
	بعد 3 أشهر	BRVO/HRVO	CRVO	2.133	5.477	.703	-9.614	13.881
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	BRVO/HRVO	CRVO	5.949	8.248	.483	-11.742	23.639
	بعد شهر	BRVO/HRVO	CRVO	14.829	7.480	.067	-1.215	30.872
	بعد شهرين	BRVO/HRVO	CRVO	23.619	10.178	.036	1.789	45.449
	بعد 3 أشهر	BRVO/HRVO	CRVO	20.461	10.508	042.	-2.077	42.999

جدول (2): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير نوع الانسداد على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

المتغير	RVO type	Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	BRVO/HRVO	بعد شهر	بعد أسبوع	-.547	1.581	1.000	-5.401	4.306
			بعد شهرين	1.200	1.447	1.000	-3.240	5.640
			بعد 3 أشهر	3.300	2.890	1.000	-5.567	12.167
	CRVO	بعد شهر	بعد أسبوع	-2.131	2.042	1.000	-8.396	4.135
			بعد شهرين	2.500	1.868	1.000	-3.232	8.232
			بعد 3 أشهر	7.833	3.730	.326	-3.614	19.281
التغير في CST (%)	BRVO/HRVO	بعد شهر	بعد أسبوع	.105	4.109	1.000	-12.505	12.715
			بعد شهرين	9.173	4.194	.277	-3.698	22.044
			بعد 3 أشهر	17.091	5.318	.037	.773	33.409
	CRVO	بعد شهر	بعد أسبوع	-8.775	5.305	.722	-25.054	7.504
			بعد شهرين	17.963	5.415	.030	1.347	34.580
			بعد 3 أشهر	22.723	6.865	.031	1.656	43.790

جدول (3): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير مدة وجود الوذمة على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	Duration I	Duration J	Mean Difference (I–J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	<6 أشهر	6–12 شهراً	.444	2.231	1.000	−5.251	6.140
			>12 شهراً	−8.556	2.903	.020	−15.964	−1.147
		6–12 شهراً	<6 أشهر	−.444	2.231	1.000	−6.140	5.251
			>12 شهراً	−9.000	3.216	.028	−17.207	−.793
	بعد شهر	<6 أشهر	6–12 شهراً	1.222	3.296	1.000	−7.190	9.634
			>12 شهراً	−1.278	4.287	1.000	−12.221	9.665
		6–12 شهراً	<6 أشهر	−1.222	3.296	1.000	−9.634	7.190
			>12 شهراً	−2.500	4.749	1.000	−14.623	9.623
	بعد شهرين	<6 أشهر	6–12 شهراً	−2.472	3.377	1.000	−11.093	6.148
			>12 شهراً	1.278	4.393	1.000	−9.936	12.492
		6–12 شهراً	<6 أشهر	2.472	3.377	1.000	−6.148	11.093
			>12 شهراً	3.750	4.867	1.000	−8.673	16.173
	بعد 3 أشهر	<6 أشهر	6–12 شهراً	−2.361	4.455	1.000	−13.731	9.009
			>12 شهراً	5.889	5.795	.956	−8.902	20.680
		6–12 شهراً	<6 أشهر	2.361	4.455	1.000	−9.009	13.731
			>12 شهراً	8.250	6.420	.629	−8.136	24.636
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	<6 أشهر	6–12 شهراً	9.451	8.625	.120	−13.781	32.684
			>12 شهراً	23.839	8.625	.026	.607	47.071
		6–12 شهراً	<6 أشهر	−9.451	8.625	.120	−32.684	13.781
			>12 شهراً	14.388	10.308	.042	−13.380	42.155
	بعد شهر	<6 أشهر	6–12 شهراً	16.240	5.556	.031	1.273	31.207
			>12 شهراً	36.110	5.556	.001	21.143	51.077
		6–12 شهراً	<6 أشهر	−16.240	5.556	.031	−31.207	−1.273
			>12 شهراً	19.870	6.641	.027	1.981	37.759
	بعد شهرين	<6 أشهر	6–12 شهراً	11.121	10.168	.874	−16.268	38.511
			>12 شهراً	34.281	10.168	.003	24.105	44.457
		6–12 شهراً	<6 أشهر	14.221	10.168	.874	−38.511	16.268
			>12 شهراً	23.943	12.153	.014	7.636	40.250
	بعد 3 أشهر	<6 أشهر	6–12 شهراً	10.154	12.357	1.000	−23.134	43.441
			>12 شهراً	24.376	12.357	.0145	7.629	41.123
		6–12 شهراً	<6 أشهر	−10.154	12.357	1.000	−43.441	23.134
			>12 شهراً	14.223	14.770	.045	−9.023	37.469

جدول (4): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير مدة وجود الوذمة على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

Duration		Time I	Time J	Mean Difference (I–J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	<6 أشهر	بعد أسبوع	بعد شهر	-.700	1.594	1.000	-5.540	4.140
			بعد شهرين	1.500	2.254	1.000	-5.345	8.345
			بعد 3 أشهر	4.100	3.807	1.000	-7.458	15.658
	6-12 شهراً	بعد أسبوع	بعد شهر	.000	2.520	1.000	-7.652	7.652
			بعد شهرين	-1.250	3.564	1.000	-12.072	9.572
			بعد 3 أشهر	1.750	6.019	1.000	-16.525	20.025
	> 12 شهراً	بعد أسبوع	بعد شهر	6.500	2.341	.059	-.166	13.166
			بعد شهرين	11.500	3.028	.005	2.878	20.122
			بعد 3 أشهر	19.000	5.151	.006	4.335	33.665
التغير في CST (%)	<6 أشهر	بعد أسبوع	بعد شهر	-.006	4.636	1.000	-14.081	14.069
			بعد شهرين	11.820	8.601	1.000	-14.295	37.935
			بعد 3 أشهر	20.118	9.820	.350	-9.698	49.934
	6-12 شهراً	بعد أسبوع	بعد شهر	6.782	7.330	.936	-15.472	29.037
			بعد شهرين	13.490	13.599	.592	-27.801	54.781
			بعد 3 أشهر	20.820	15.527	.172	-26.324	67.964
	> 12 شهراً	بعد أسبوع	بعد شهر	12.265	7.330	.470	-9.990	34.520
			بعد شهرين	22.221	13.599	.072	-1.816	46.258
			بعد 3 أشهر	20.654	15.527	.098	-9.949	30.603

جدول (5): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير شدة تدني حدة الإبصار القاعدية على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	Baseline VL I	BaselineV L J	Mean Difference (I–J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	خفيف	متوسط	-5.314	1.550	.006	-9.272	-1.357
			شديد	-12.048	1.827	.000	-16.711	-7.384
		متوسط	خفيف	5.314	1.550	.006	1.357	9.272
			شديد	-6.733	1.934	.005	-11.669	-1.798
	بعد شهر	خفيف	متوسط	-3.314	2.920	.799	-10.767	4.138
			شديد	-8.381	3.441	.065	-17.164	.402
		متوسط	خفيف	3.314	2.920	.799	-4.138	10.767
			شديد	-5.067	3.641	.526	-14.361	4.228
	بعد شهرين	خفيف	متوسط	-2.600	3.295	1.000	-11.011	5.811
			شديد	-2.000	3.884	1.000	-11.913	7.913

11.011	-5.811	1.000	3.295	2.600	خفيف	متوسط	
11.091	-9.891	1.000	4.110	.600	شديد		
13.566	-8.995	1.000	4.419	2.286	متوسط	خفيف	بعد 3 أشهر
17.246	-9.342	1.000	5.208	3.952	شديد		
8.995	-13.566	1.000	4.419	-2.286	خفيف	متوسط	
15.736	-12.402	1.000	5.512	1.667	شديد		
6.259	-26.205	.385	6.359	-9.973	متوسط	خفيف	بعد أسبوع
25.534	-12.726	1.000	7.495	6.404	شديد		
26.205	-6.259	.385	6.359	9.973	خفيف	متوسط	
36.622	-3.868	.146	7.932	16.377	شديد		
12.673	-20.498	1.000	6.498	-3.912	متوسط	خفيف	بعد شهر
32.922	-6.170	.276	7.658	13.376	شديد		
20.498	-12.673	1.000	6.498	3.912	خفيف	متوسط	
37.974	-3.398	.126	8.104	17.288	شديد		
23.236	-12.654	1.000	7.031	5.291	متوسط	خفيف	بعد شهرين
53.258	10.961	.002	8.286	32.109	شديد		
12.654	-23.236	1.000	7.031	-5.291	خفيف	متوسط	
49.200	4.437	.015	8.769	26.818	شديد		
30.523	-7.877	.432	7.522	11.323	متوسط	خفيف	بعد 3 أشهر
48.271	3.015	.022	8.865	25.643	شديد		
7.877	-30.523	.432	7.522	-11.323	خفيف	متوسط	
38.267	-9.627	.416	9.382	14.320	شديد		

التغير في CST (%)

جدول (6): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير شدة تدني حدة الإبصار القاعدية على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

95% Confidence Interval		Sig	Std. Error	Mean Difference (I-J)	Time J	Time I	BaselineVL	
الحد الأعلى	الحد الأدنى							
2.889	-4.889	1.000	1.366	-1.000	بعد شهر	بعد أسبوع	خفيف	التغير في BCVA بالأحرف
3.944	-5.373	1.000	1.636	-.714	بعد شهرين			
7.458	-7.458	1.000	2.620	.000	بعد 3 أشهر			
5.601	-3.601	1.000	1.616	1.000	بعد شهر	بعد أسبوع	متوسط	
7.512	-3.512	1.000	1.936	2.000	بعد شهرين			
16.425	-1.225	.126	3.100	7.600	بعد 3 أشهر			
8.607	-3.274	1.000	2.087	2.667	بعد شهر	بعد أسبوع	شديد	
16.449	2.217	.005	2.500	9.333	بعد شهرين			
27.393	4.607	.003	4.002	16.000	بعد 3 أشهر			
10.065	-10.642	1.000	3.637	-.289	بعد شهر	بعد أسبوع	خفيف	التغير في CST (%)
21.767	-10.105	1.000	5.598	5.831	بعد شهرين			
30.093	-5.504	.358	6.252	12.294	بعد 3 أشهر			
18.022	-6.478	1.000	4.303	5.772	بعد شهر	بعد أسبوع	متوسط	
39.951	2.240	.022	6.623	21.095	بعد شهرين			

		شديد	بعد أسبوع	بعد 3 أشهر	33.590	7.397	.001	12.531	54.649
				بعد شهر	6.683	5.555	1.000	-9.131	22.498
				بعد شهرين	31.537	8.551	.006	7.194	55.879
				بعد 3 أشهر	31.533	9.550	.016	4.346	58.721

جدول (7): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير شدة الوذمة القاعدية على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	ME Severity I	ME Severity J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	500≥	500<	-3.917	2.636	.148	-9.316	1.483
	بعد شهر	500≥	500<	-1.333	3.486	.705	-8.474	5.808
	بعد شهرين	500≥	500<	.083	3.612	.982	-7.316	7.483
	بعد 3 أشهر	500≥	500<	4.500	4.766	.353	-5.262	14.262
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	500≥	500<	-15.376	6.874	.033	-29.456	-1.296
	بعد شهر	500≥	500<	-9.385	7.419	.216	-24.582	5.812
	بعد شهرين	500≥	500<	5.354	9.490	.577	-14.085	24.792
	بعد 3 أشهر	500≥	500<	11.812	9.085	.204	-6.796	30.421

جدول (8): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير شدة الوذمة القاعدية على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

المتغير	ME Severity	Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	500≥ ميكرون	بعد أسبوع	بعد شهر	-1.667	2.092	1.000	-7.605	4.272
			بعد شهرين	-1.000	2.845	1.000	-9.077	7.077
			بعد 3 أشهر	-1.000	4.487	1.000	-13.737	11.737
	500< ميكرون	بعد أسبوع	بعد شهر	.917	1.046	1.000	-2.053	3.886
			بعد شهرين	3.000	1.423	.264	-1.039	7.039
			بعد 3 أشهر	7.417	2.243	.016	1.048	13.785
التغير في CST (%)	500≥ ميكرون	بعد أسبوع	بعد شهر	-1.667	5.529	1.000	-17.364	14.030
			بعد شهرين	-.523	8.775	1.000	-25.436	24.389
			بعد 3 أشهر	1.490	9.254	1.000	-24.782	27.762
	500< ميكرون	بعد أسبوع	بعد شهر	4.324	2.765	.774	-3.524	12.173
			بعد شهرين	20.206	4.388	.000	7.750	32.663
			بعد 3 أشهر	28.678	4.627	.000	15.542	41.814

جدول (9): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة أهمية الفارق بين قيم المتغيرين في كل من نقاط المتابعة تبعاً لاضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي:

VMIA	VMIA I	VMIA J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
						الحد الأدنى	الحد الأعلى
بعد أسبوع	VMA	PVD/U	-1.571	2.277	1.000	-7.384	4.241

1.945	-11.755	.236	2.684	-4.905	VMT			
10.583	-3.916	.752	2.840	3.333	PVD/U	VMT		
11.755	-1.945	.236	2.684	4.905	VMA			
8.644	-6.929	1.000	3.051	.857	PVD/U	VMA	بعد شهر	التغير في BCVA بالأحرف
5.034	-13.319	.778	3.595	-4.143	VMT			
14.711	-4.711	.600	3.805	5.000	PVD/U	VMT		
13.319	-5.034	.778	3.595	4.143	VMA			
9.904	-3.961	.851	2.716	2.971	PVD/U	VMA	بعد شهرين	
4.741	-11.599	.881	3.201	-3.429	VMT			
15.046	-2.246	.209	3.387	6.400	PVD/U	VMT		
11.599	-4.741	.881	3.201	3.429	VMA			
11.324	-5.095	1.000	3.216	3.114	PVD/U	VMA	بعد 3 أشهر	
14.389	-4.961	.673	3.790	4.714	VMT			
8.639	-11.839	1.000	4.011	-1.600	PVD/U	VMT		
4.961	-14.389	.673	3.790	-4.714	VMA			
16.823	-17.043	1.000	6.634	-.110	PVD/U	VMA	بعد أسبوع	التغير في CST (%)
30.532	-9.379	.562	7.818	10.577	VMT			
10.432	-31.806	.622	8.274	-10.687	PVD/U	VMT		
9.379	-30.532	.562	7.818	-10.577	VMA			
15.376	-14.632	1.000	5.878	.372	PVD/U	VMA	بعد شهر	
23.363	-12.003	1.000	6.928	5.680	VMT			
13.406	-24.022	1.000	7.332	-5.308	PVD/U	VMT		
12.003	-23.363	1.000	6.928	-5.680	VMA			
15.445	-13.717	1.000	5.713	.864	PVD/U	VMA	بعد شهرين	
19.113	-15.255	1.000	6.732	1.929	VMT			
17.121	-19.251	1.000	7.125	-1.065	PVD/U	VMT		
15.255	-19.113	1.000	6.732	-1.929	VMA			
9.829	-20.342	1.000	5.910	-5.257	PVD/U	VMA	بعد 3 أشهر	
20.985	-14.571	1.000	6.965	3.207	VMT			
10.351	-27.279	.783	7.371	-8.464	PVD/U	VMT		
14.571	-20.985	1.000	6.965	-3.207	VMA			

جدول (10): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير اضطرابات الوصل الزجاجي اللطخي على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

95% Confidence Interval		Sig	Std. Error	Mean Difference (I-J)	Time J	Time I	VMIA	
الحد الأعلى	الحد الأدنى							
1.473	-4.331	1.000	1.019	-1.429	بعد شهر	بعد أسبوع	VMA	التغير في BCVA بالأحرف
1.747	-4.033	1.000	1.015	-1.143	بعد شهرين			
4.576	-5.148	1.000	1.708	-.286	بعد 3 أشهر			
3.766	-5.099	1.000	1.557	-.667	بعد شهر	بعد أسبوع	VMT	
4.747	-4.081	1.000	1.550	.333	بعد شهرين			

		بعد 3 أشهر	9.333	2.609	.008	1.906	16.760
	PVD/U	بعد أسبوع	بعد شهر	1.000	1.206	-2.434	4.434
			بعد شهرين	3.400	1.201	-.019	6.819
			بعد 3 أشهر	4.400	2.021	-1.353	10.153
التغير في CST (%)	VMA	بعد أسبوع	بعد شهر	1.470	2.950	-6.929	9.869
			بعد شهرين	12.690	4.641	-.523	25.903
			بعد 3 أشهر	21.373	5.705	5.131	37.615
	VMT	بعد أسبوع	بعد شهر	-3.427	4.507	-16.257	9.404
			بعد شهرين	4.042	7.089	-16.140	24.224
			بعد 3 أشهر	14.003	8.715	-10.807	38.814
	PVD/U	بعد أسبوع	بعد شهر	1.952	3.491	-7.986	11.890
			بعد شهرين	13.664	5.491	-1.969	29.297
			بعد 3 أشهر	16.226	6.751	-2.992	35.444

جدول (11): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير وجود السائل تحت الشبكي على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	SRF I	SRF J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	غائب	موجود	-2.190	2.972	.473	-8.564	4.184
	بعد شهر	غائب	موجود	-4.317	3.685	.261	-12.221	3.586
	بعد شهرين	غائب	موجود	-4.159	3.537	.259	-11.745	3.427
	بعد 3 أشهر	غائب	موجود	-1.921	4.277	.660	-11.094	7.253
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	غائب	موجود	-4.335	8.115	.602	-21.740	13.070
	بعد شهر	غائب	موجود	-13.263	7.462	.097	-29.268	2.742
	بعد شهرين	غائب	موجود	-12.172	11.226	.297	-36.250	11.906
	بعد 3 أشهر	غائب	موجود	-8.193	11.351	.482	-32.539	16.152

جدول (12): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير وجود السائل تحت الشبكي على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

SRF		Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	غائب	بعد أسبوع	بعد شهر	1.571	1.932	1.000	-4.359	7.501
			بعد شهرين	2.857	2.307	1.000	-4.224	9.938
			بعد 3 أشهر	4.286	3.386	1.000	-6.106	14.677
	موجود	بعد أسبوع	بعد شهر	-.556	1.704	1.000	-5.785	4.674
			بعد شهرين	.889	2.035	1.000	-5.356	7.134
			بعد 3 أشهر	4.556	2.986	.896	-4.609	13.720
التغير في CST (%)	غائب	بعد أسبوع	بعد شهر	8.247	4.892	.684	-6.766	23.260
			بعد شهرين	20.103	9.382	.301	-8.688	48.894
			بعد 3 أشهر	24.599	10.273	.187	-6.928	56.125
	موجود	بعد أسبوع	بعد شهر	-.681	4.315	1.000	-13.922	12.559

		بعد شهرين	12.266	8.274	.962	-13.126	37.657
		بعد 3 أشهر	20.740	9.060	.229	-7.064	48.544

جدول (13): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير وجود البؤر عالية العكوسية على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	HRF I	HRF J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	غائبة	موجودة	-1.571	3.090	.615	-7.883	4.740
	بعد شهر	غائبة	موجودة	-1.143	3.951	.774	-9.213	6.927
	بعد شهرين	غائبة	موجودة	-.714	3.797	.852	-8.469	7.040
	بعد 3 أشهر	غائبة	موجودة	2.357	4.393	.596	-6.615	11.329
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	غائبة	موجودة	-4.321	8.363	.609	-21.401	12.758
	بعد شهر	غائبة	موجودة	1.610	8.460	.850	-15.668	18.888
	بعد شهرين	غائبة	موجودة	14.604	11.676	.221	-9.243	38.450
	بعد 3 أشهر	غائبة	موجودة	19.425	11.302	.096	-3.658	42.508

جدول (14): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير وجود البؤر عالية العكوسية على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

HRF		Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	غائبة	بعد أسبوع	بعد شهر	1.776E-15	2.528	1.000	-7.141	7.141
			بعد شهرين	1.000	2.988	1.000	-7.440	9.440
			بعد 3 أشهر	1.000	4.276	1.000	-11.078	13.078
	موجودة	بعد أسبوع	بعد شهر	.429	.955	1.000	-2.270	3.127
			بعد شهرين	1.857	1.129	.663	-1.333	5.047
			بعد 3 أشهر	4.929	1.616	.336	.364	9.494
التغير في CST (%)	غائبة	بعد أسبوع	بعد شهر	-1.965	6.580	1.000	-20.552	16.622
			بعد شهرين	-.865	11.720	1.000	-33.970	32.240
			بعد 3 أشهر	1.650	12.526	1.000	-33.734	37.034
	موجودة	بعد أسبوع	بعد شهر	3.966	2.487	.727	-3.059	10.992
			بعد شهرين	18.060	4.430	.002	5.548	30.572
			بعد 3 أشهر	25.396	4.735	.000	12.023	38.770

جدول (15): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير وجود السائل تحت الشبكي على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	SRF I	SRF J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
	بعد أسبوع	غائب	موجود	-10.217	1.505	.000	-13.296	-7.139
	بعد شهر	غائب	موجود	-8.717	2.631	.002	-14.099	-3.335

التغير في BCVA بالأحرف	بعد شهرين	غائب	موجود	-3.891	2.878	.187	-9.777	1.994
	بعد 3 أشهر	غائب	موجود	2.478	3.408	.473	-4.493	9.449
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	غائب	موجود	7.257	6.421	.268	-5.875	20.389
	بعد شهر	غائب	موجود	8.698	6.391	.184	-4.372	21.768
	بعد شهرين	غائب	موجود	23.936	8.150	.006	7.266	40.606
	بعد 3 أشهر	غائب	موجود	23.099	8.038	.008	6.659	39.539

جدول (16): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير وجود السائل تحت الشبكي على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

SRF		Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	غائب	بعد أسبوع	بعد شهر	3.553E-15	1.063	1.000	-3.011	3.011
			بعد شهرين	.174	1.118	1.000	-2.991	3.339
			بعد 3 أشهر	1.304	1.380	1.000	-2.604	5.213
	موجود	بعد أسبوع	بعد شهر	1.500	1.803	1.000	-3.605	6.605
			بعد شهرين	6.500	1.895	.011	1.134	11.866
			بعد 3 أشهر	14.000	2.340	.000	7.373	20.627
التغير في CST (%)	غائب	بعد أسبوع	بعد شهر	3.084	2.807	1.000	-4.863	11.031
			بعد شهرين	11.883	4.874	.127	-1.917	25.684
			بعد 3 أشهر	19.025	5.316	.007	3.973	34.077
	موجود	بعد أسبوع	بعد شهر	4.525	4.759	1.000	-8.949	17.999
			بعد شهرين	28.563	8.264	.010	5.163	51.962
			بعد 3 أشهر	34.868	9.013	.003	9.346	60.389

جدول (17): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة أهمية الفارق بين قيم المتغيرين في كل من نقاط المتابعة تبعاً لمشعر ELM:

ELM score		ELM I	ELM J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	0	1	7.200	2.284	.011	1.396	13.004
			2	6.914	1.994	.005	1.848	11.980
		1	0	-7.200	2.284	.011	-13.004	-1.396
			2	-.286	2.134	1.000	-5.709	5.137
	بعد شهر	0	1	7.250	3.279	.105	-1.081	15.581
			2	5.000	2.862	.274	-2.272	12.272
		1	0	-7.250	3.279	.105	-15.581	1.081
			2	-2.250	3.063	1.000	-10.034	5.534
	بعد شهرين	0	1	3.150	3.372	1.000	-5.418	11.718
			2	2.257	2.943	1.000	-5.222	9.736
		1	0	-3.150	3.372	1.000	-11.718	5.418
			2	-.893	3.151	1.000	-8.899	7.113

5.051	-14.551	.684	3.857	-4.750	1	0	بعد 3 أشهر	
4.555	-12.555	.733	3.367	-4.000	2			
14.551	-5.051	.684	3.857	4.750	0	1		
9.907	-8.407	1.000	3.604	.750	2			
2.478	-32.160	.113	6.816	-14.841	1	0	بعد أسبوع	التغير في CST (%)
16.634	-13.601	1.000	5.950	1.517	2			
32.160	-2.478	.113	6.816	14.841	0	1		
32.540	.176	.047	6.369	16.358	2			
.181	-34.689	.048	6.862	-17.254	1	0	بعد شهر	
15.593	-14.844	1.000	5.989	.375	2			
34.689	-.181	.048	6.862	17.254	0	1		
33.919	1.338	.030	6.411	17.629	2			
2.271	-44.066	.041	9.118	-20.898	1	0	بعد شهرين	
9.527	-30.920	.568	7.959	-10.697	2			
44.066	-2.271	.041	9.118	20.898	0	1		
31.849	-11.447	.723	8.520	10.201	2			
1.531	-44.412	.047	9.041	-21.441	1	0	بعد 3 أشهر	
7.830	-32.272	.397	7.891	-12.221	2			
44.412	-1.531	.047	9.041	21.441	0	1		
30.683	-12.244	.852	8.447	9.220	2			

جدول (18): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير معدل تكاملية ELM على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

95% Confidence Interval		Sig	Std. Error	Mean Difference (I-J)	Time J	Time I	ELM	
الحد الأعلى	الحد الأدنى							
5.717	-3.317	1.000	1.595	1.200	بعد شهر	بعد أسبوع	0	التغير في BCVA بالأحرف
9.889	-.289	.074	1.797	4.800	بعد شهرين			
18.345	6.055	.000	2.170	12.200	بعد 3 أشهر			
6.300	-3.800	1.000	1.783	1.250	بعد شهر	بعد أسبوع	1	
6.440	-4.940	1.000	2.009	.750	بعد شهرين			
7.121	-6.621	1.000	2.426	.250	بعد 3 أشهر			
3.103	-4.532	1.000	1.348	-.714	بعد شهر	بعد أسبوع	2	
4.444	-4.158	1.000	1.519	.143	بعد شهرين			
6.479	-3.908	1.000	1.834	1.286	بعد 3 أشهر			
15.979	-8.403	1.000	4.305	3.788	بعد شهر	بعد أسبوع	0	التغير في CST (%)
42.018	1.860	.026	7.091	21.939	بعد شهرين			
51.665	7.379	.004	7.820	29.522	بعد 3 أشهر			
15.005	-12.255	1.000	4.814	1.375	بعد شهر	بعد أسبوع	1	
38.331	-6.566	.327	7.928	15.883	بعد شهرين			
47.679	-1.834	.083	8.743	22.923	بعد 3 أشهر			
12.949	-7.658	1.000	3.639	2.646	بعد شهر	بعد أسبوع	2	

			بعد شهرين	9.726	5.993	.693	-7.244	26.696
			بعد 3 أشهر	15.784	6.609	.142	-2.930	34.499

جدول (19): يبين الاختبارات البعدية باستخدام تصحيح Bonnferoni لدراسة تأثير معدل تكاملية IZ على كل من المتغيرين في كل من نقاط المتابعة:

المتغير	الزمن	IZ I	IZ J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	0	1	6.000	3.657	.125	-1.901	13.901
	بعد شهر	0	1	7.583	4.678	.129	-2.524	17.691
	بعد شهرين	0	1	6.583	4.577	.174	-3.304	16.471
	بعد 3 أشهر	0	1	3.833	5.598	.506	-8.260	15.927
التغير في CST (%)	بعد أسبوع	0	1	4.734	10.873	.670	-18.756	28.224
	بعد شهر	0	1	11.652	10.718	.297	-11.503	34.807
	بعد شهرين	0	1	.704	14.005	.961	-29.551	30.960
	بعد 3 أشهر	0	1	-1.750	13.721	.900	-31.391	27.891

جدول (20): يبين الاختبارات البعدية لدراسة تأثير معدل تكاملية IZ على تغير كل من المتغيرين عبر نقاط المتابعة:

IZ score		Time I	Time J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig	95% Confidence Interval	
							الحد الأدنى	الحد الأعلى
0	التغير في BCVA بالأحرف	بعد أسبوع	بعد شهر	.083	1.556	1.000	-4.750	4.917
			بعد شهرين	1.750	1.848	1.000	-3.993	7.493
			بعد 3 أشهر	5.167	2.645	.436	-3.052	13.386
1		بعد أسبوع	بعد شهر	1.667	3.112	1.000	-8.001	11.334
			بعد شهرين	2.333	3.697	1.000	-9.152	13.819
			بعد 3 أشهر	3.000	5.291	1.000	-13.438	19.438
0	التغير في CST (%)	بعد أسبوع	بعد شهر	1.742	4.035	1.000	-10.793	14.278
			بعد شهرين	16.866	6.916	.179	-4.621	38.353
			بعد 3 أشهر	24.537	7.539	.078	1.113	47.962
1		بعد أسبوع	بعد شهر	8.660	8.069	1.000	-16.411	33.731
			بعد شهرين	12.837	13.831	1.000	-30.137	55.811
			بعد 3 أشهر	18.053	15.078	1.000	-28.795	64.902

ABSTRACT

Study of the Efficacy and Safety of Triamcinolone Acetonide Injection into the Suprachoroidal Space (SCS) for the Treatment of Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion (RVO)

Objective: Study of the efficacy and safety of suprachoroidal injection of Triamcinolone Acetonide using a microinjector as a mono treatment of macular edema (ME) due to retinal vein occlusion (RVO).

Methods: This prospective interventional included 16 eyes of 16 patients with macular edema due to retinal vein occlusion presenting to the eye clinic, department of ophthalmology, Al Mouassat university hospital between April 2019 and march 2020. Those patients were evaluated to measure best corrected visual acuity (BCVA) and intra ocular pressure (IOP), central subfield thickness (CST) was obtained using Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering, Germany spectral- domain optical coherence tomography (SD-OCT), anterior segment optical coherence tomography was performed to obtain scleral thickness at the injection point (4 mm away from the limbus), the microinjector was made based on the measured scleral thickness. After the suprachoroidal injection, patients were followed after 1 week then monthly for 3 months. Baseline OCT images were also analyzed to evaluate the distribution of the retinal fluid, the presence of subretinal fluid (SRF), hyperreflective foci (HRF), vitreo-macular interface disorders, disorganization of retinal inner layers (DRIL), outer retinal layers were also analyzed using a score. The effect of those parameters as well as other baseline parameters on the improvement pattern of BCVA and CST values through follow up points were studied using repeated measures mixed MANOVA.

Main Outcome Measures: mean improvement from baseline best-corrected visual acuity (BCVA), central subfield thickness (CST) and intraocular pressure (IOP) through each of the follow up points.

Results: Out of 16 patients, 10 (62.5%) were BRVO\HRVO patients and 6 (37.5%) were CRVO patients, 7 (56.3%) were males, the mean age was 55.81±10.035 years, the mean duration of the macular edema was 6.625±8.038 months, mean baseline BCVA was 58.13±16, mean baseline CST was 660.8±221.58 microns and mean baseline IOP was 15.06±2.816 mm Hg. After injection, the mean BCVA improved by 16.3, 16, 14.3 and 11.9 letters at the first week, first, second and third month respectively and this improvement was statistically significant through each of the follow up points, improved BCVA ≥15 letters occurred in 68.7%, 62.5%, 50%, 50% of patients at the first week, first, second and third month respectively. This improvement of BCVA was associated with significant reduction of CST by 291, 274, 179, 133,87 microns at the first week, first, second and third month respectively Rates of anatomical improvement (ROIs) were 41.54 ±15.71, 38.31 ±15.83, 25.84 ±22.40 and 19.11 ±22.16 through the first week, first, second and third month respectively and this improvement was statistically significant in each of the follow up points compared to the baseline values but this improvement reduced

significantly at the second month compared to the first one, Edema resolution (CST< 310 mm) occurred in 50%, 31.25%, 18.75%, 18.75% of patients at the first week, first, second and third month respectively. Our study showed no statistically significant difference between baseline IOP and its value through each of the follow-up points, this difference ranged from 0.75, 0.687, 0.50, 0.50 mm Hg at the first week, first, second and third month respectively. Analysis of the different baseline parameters effect on the response pattern revealed that this mono therapy showed more anatomical efficacy with more prolonged visual and anatomical therapeutic effect in cases of non-severe reduction of baseline BCVA, recent edema (duration of less than 6 months), in the absence of the disorganization of inner retinal layers (DRIL) or the severe disruption of the external limiting membrane (ELM). BRVO patients showed better anatomical response as well. Severe edema (more than 500 microns) and the presence of hyperreflective foci (HRF) was associated with increased anatomical relapse tendency, whereas the presence of vitreomacular traction was associated with increased visual relapse tendency. There was no statistically significant effect of the presence of vitreomacular adhesion, subretinal fluid (SRF) or the integrity of the interdigitation zone on the visual or anatomical prognosis.

Conclusion: This preliminary study suggests that suprachoroidal Triamcinolone Acetonide could be well tolerated and efficacious as a mono treatment of the macular edema due to retinal vein occlusion (RVO). Future clinical trials are needed to compare this efficacy with the other therapeutic choices and to confirm its long-term safety and efficacy.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Ophthalmology

الجمهورية العربية السورية
جامعـة دمشــق
كليــة الطب البشـري
قسم أمراض طب العين وجراحتها

Study of the Efficacy and Safety of Triamcinolone Acetonide Injection into the Suprachoroidal Space (SCS) for the Treatment of Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion (RVO)

A dissertation Submitted for Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree (M.Sc) in Ophthalmology

By

Boushra Ali, M.D.

Supervised by:

Arwa Azmeh, M.D., Ph.D.

2021