



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم أمراض العين وجراحاتها

تأثير حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي لدى مرضى وذمة البقعة السكرية المُعَدَّة على العلاج بمثبطات عامل نمو البطانة الوعائية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم أمراض العين وجراحاتها

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. ابتسام محمد نعيم الشياح

رئيس قسم أمراض العين وجراحاتها:

أ.م.د. معتز سعد الدين

بإشراف:

م.د. إياد شدود

العام الدراسي

2025 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

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

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور إياد شذود صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي، وكلية الطب في جامعة دمشق.

إهداء

إلى من كانت مثالا للصبر والعطاء، والداعم الأول في مسيرتي العلمية،
أهدي هذا العمل تقديراً لما قدمته من تضحيات، وجهد، ودعاء مستمر من أجل نجاحي.
أمي الغالية هيفاء اجنيد

إلى الذي كان مصدر القوة والتشجيع، والقُدوة في الإصرار والعمل الجاد،
أهديك هذا الإنجاز عرفاناً بفضلك، وتقديراً لدعمك الدائم وتشجيعك المستمر.
أبي الغالي محمد نعيم الشياح

إلى التي كانت دعواتها النقية مصدر طمأنينة وراحة في كل مراحل حياتي،
أهديك هذا العمل تقديراً لمكانتك في قلبي، وامتناناً لدعواتك الصادقة وحبك الدائم.
جدتي للغالية نجيبة اجن

إلى التي لم تتوان عن دعمي ومساندتي معنوياً ومادياً في جميع مراحل دراستي،
أهديك جزءاً من ثمرة هذا الجهد تقديراً لدورك ومشاركتك الصادقة.
أختي الغالية شآم الشياح

والى إخوتي الأعزاء،

الذين كانوا لي السند والداعم في مختلف مراحل حياتي،

أهديكم هذا الإنجاز تقديرًا لمساندتكم، وامتنانًا لوجودكم الدائم وتشجيعكم المستمر.

إياد وحسام ونهلة وسحر وفاتن ووفاء

والى أصدقائي الأعزاء،

الذين شاركوني مسيرة الدراسة والاجتهاد، وكانوا لي خير عون وسند،

أهديكم هذا العمل عرفانًا بوقوفكم إلى جانبي وتشجيعكم المتواصل.

إلى كل من كان له أثر إيجابي في مسيرتي التعليمية،

أهدي هذا المشروع تعبيرًا عن الامتنان والتقدير.

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: السكري.....(7)

❖ أولاً: مقدمة.....(8)

❖ ثانياً: التأثيرات الجهازية للداء السكري.....(10)

❖ ثالثاً: أنماط الداء السكري.....(11)

❖ رابعاً: تشخيص الداء السكري.....(16)

❖ خامساً: الوقاية من الداء السكري.....(17)

❖ سادساً: علاج الداء السكري.....(17)

الفصل الثاني: اعتلال الشبكية السكري.....(20)

❖ أولاً: مقدمة.....(21)

❖ ثانياً: الانتشار.....(21)

❖ ثالثاً: الآلية المرضية.....(21)

❖ رابعاً: عوامل الخطر.....(23)

❖ خامساً: التصنيف.....(23)

❖ سادساً: التدبير الجهازي.....(25)

الفصل الثالث: وذمة البقعة السكرية.....(26)

❖ أولاً: مقدمة.....(27)

❖ ثانياً: الآلية الإمرضية.....(28)

❖ ثالثاً: التشخيص.....(40)

❖ رابعاً: العلاج.....(51)

الفصل الرابع: طرق قياس الضغط داخل المقلة.....(57)

❖ أولاً: مقدمة.....(58)

❖ ثانياً: طرق القياس.....(58)

❖ ثالثاً: الاستطبابات.....(68)

❖ رابعاً: مضادات الاستطباب.....(68)

❖ خامساً: الاختلاطات.....(70)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(72)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(76)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(94)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(99)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(105)

▪ المراجع.....(106)

▪ الملاحق.....(123)

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	أشيع الآليات الإمراضية للداء السكري	(9)
الشكل (2)	اختلاطات الداء السكري الجهازية	(11)
الشكل (3)	الحاجز الدموي الشبكي	(29)
الشكل (4)	وظائف الظهارة الصباغية الشبكية	(30)
الشكل (5)	الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا	(31)
الشكل (6)	تفعيل سبيل البوليلول	(33)
الشكل (7)	عملية Glycation وتشكيل AGEs	(34)
الشكل (8)	البروتين كيناز	(35)
الشكل (9)	جزيئات الـ ROS والإجهاد التأكسدي	(36)
الشكل (10)	مبدأ عمل الـ OCT	(42)
الشكل (11)	مقارنة الـ OCT مع المقطع النسيجي	(43)
الشكل (12)	مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT	(45)
الشكل (13)	مقارنة SS-OCT مع SD-OCT	(46)
الشكل (14)	وذمة اللطخة السكرية غير الشدية	(47)
الشكل (15)	تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية	(47)
الشكل (16)	HRS مع وذمة اللطخة السكرية	(48)
الشكل (17)	صورة الـ FA الطبيعية	(50)
الشكل (18)	صورة الـ FA عند السكري	(51)
الشكل (19)	مقياس Maklakoff لضغط العين	(60)
الشكل (20)	جهاز Goldmann	(62)
الشكل (21)	آلية عمل الـ ORA	(63)
الشكل (22)	جهاز SCHIOTZ	(64)

(65)	جهاز Tonopen	الشكل (23)
(66)	جهاز Pascal	الشكل (24)
(66)	جهاز iCare	الشكل (25)
(67)	جهاز Triggerfish	الشكل (26)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	المخطط البياني	الصفحة
(1)	العينة البدئية والنهائية	(77)
(2)	توزع المرضى حسب الجنس	(78)
(3)	توزع المرضى حسب العمر	(79)
(4)	توزع المرضى حسب الجهة	(80)
(5)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة بالسكري	(81)
(6)	توزع المرضى حسب الخضاب السكري	(82)
(7)	توزع المرضى حسب الضغط داخل المقلة قبل العلاج	(83)
(8)	توزع المرضى حسب ثخانة الشبكية المركزية قبل العلاج	(84)
(9)	توزع المرضى حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج	(85)
(10)	تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج	(87)
(11)	تغير ثخانة البقعة المركزية بعد العلاج	(89)
(12)	تغير الضغط داخل المقلة بعد العلاج	(91)
(13)	التأثيرات الجانبية	(92)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	تصنيف درجة اعتلال الشبكية السكري حسب ETDRS	(24)
الجدول (2)	أنواع مضادات عوامل التنمي البطاني الوعائي	(54)
الجدول (3)	تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج	(86)
الجدول (4)	تغير ثخانة البقعة المركزية بعد العلاج	(88)
الجدول (5)	تغير الضغط داخل المقلة بعد العلاج	(90)
الجدول (6)	العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار	(93)
الجدول (7)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(102)

-الملخص-

خلفية البحث: لا يزال العلاج الأمثل لوذمة البقعة السكرية المُعندة على العلاج بمثبطات عامل نمو البطانة الوعائية مثاراً للجدل بين الدراسات.

هدف البحث: تقييم فعالية حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي لوذمة البقعة السكرية المُعندة على العلاج

مواد البحث وطرقه: دراسة مستقبلية شملت 50 عيناً من 35 مريضاً مصاباً بوذمة البقعة السكرية المُعندة على العلاج بمثبطات عامل نمو البطانة الوعائية والمتابعين في العيادات العينية في مشفى الموساة الجامعي في دمشق في الفترة من 2024/3/1 حتى 2025/1/1، الذين خضعوا لحقن تريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي وأتموا ثلاثة أشهر من المراقبة.

النتائج: كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة النظام العشري قبل العلاج 0.28، وبعد شهر 0.36 (p value = 0.21)، وبعد شهرين 0.33 (p value = 0.32)، وبعد 3 شهور 0.31 (p value = 0.47). كان متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 386.8 ميكرون، وبعد شهر 287.2 ميكرون (p value = 0.0002)، وبعد شهرين 301.9 ميكرون (p value = 0.006)، وبعد 3 شهور 311.8 ميكرون (p value = 0.009). كان متوسط الضغط داخل المقلة قبل العلاج 16.3 ملم زئبقي، وبعد شهر 18.05 ملم زئبقي (p value = 0.009)، وبعد شهرين 17.9 (p value = 0.06)، وبعد 3 أشهر 17.2 ملم زئبقي (p value = 0.19). كانت نسبة ارتفاع ضغط العين 24%. شملت العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار كل من حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل من 0.2 (OR=5.71, P Value=0.005)، وثخانة البقعة المركزية الأكبر من 350 ميكرون (OR= 6.18, P Value=0.002).

الاستنتاجات: يعتبر حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي علاجاً فعالاً وآمناً في تحسين ثخانة اللطخة في وذمة البقعة السكرية المُعندة على العلاج دون تحسن هام بالقدرة البصرية، كما أن حدة الإبصار قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر كانت عوامل مؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد العلاج.

الكلمات المفتاحية: التريامسينولون ضمن الزجاجي، وذمة البقعة السكرية.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1. المقدمة:

تعد وذمة البقعة السكرية السبب الأكثر شيوعاً لتدني القدرة البصرية بين السكان في سن العمل في جميع أنحاء العالم (1).

تتميز وذمة البقعة السكرية بتراكم السوائل داخل وتحت الشبكية وزيادة في سماكة الشبكية ضمن منطقة البقعة.

يساعد فهم الفيزيولوجيا المرضية لوذمة البقعة السكرية في معرفة وفهم طرق علاجها، حيث أن ارتفاع سكر الدم المزمن يؤدي إلى زيادة في التعبير عن عامل نمو البطانة الوعائية الأمر الذي يؤدي بدوره إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية والتوعي الحديث (2-3-4).

للسائط الالتهابية دور هام في الفيزيولوجيا المرضية لوذمة البقعة السكرية وتساهم في نفاذية الأوعية والوذمة (5-6).

ويُعتبر حقن مضادات عامل نمو البطانة الوعائية ضمن الزجاجي الخط الأول في علاج وذمة البقعة السكرية حالياً، في حين أن حقن الستيرويد ضمن الزجاجي يستخدم فقط كخط علاج ثانوي.

أظهرت الدراسات أن مرضى وذمة البقعة السكرية ذوي المستويات الطبيعية للمنخفضة من عامل نمو البطانة الوعائية، والمستويات الأعلى من الوسائط الالتهابية، على سبيل المثال، إنترلوكين 8 / إنترلوكين 6 / إنترلوكين 1b / جزيء الالتصاق بين الخلايا 1 (intercellular adhesion molecule 1) في كل من المصل والخلط المائي لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاج بمضادات عامل نمو البطانة الوعائية، والذي يعتبر الخط الأول للعلاج (7-8).

بشكل عام، يبدو أن وذمة البقعة السكرية المزمنة، تبدي استجابة محدودة عند العلاج بالأدوية المضادة للتولد الوعائي (9-10). وبالتالي فإن المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ عند علاجهم بالأدوية المضادة لعامل نمو البطانة الوعائية، قد يستفيدون بعلاجهم بالأدوية التي تتحكم بالجزء الالتهابي من آلية وذمة البقعة السكرية.

يعتبر التريامسينولون أستيونيد ستيرويداً فعالاً متوفراً في الاستعمالات العلاجية العينية وذو كلفة بسيطة مقارنة مع زرة الديكساميثازون (11-12-13-14).

حتى اللحظة، لم يتم نشر كفاية من الدراسات التي تبحث في فعالية والمضاعفات المحتملة لحقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي لدى مرضى وذمة البقعة السكرية المُعدّة على العلاج بمبشطات عامل نمو البطانة الوعائية، وهنا تأتي أهمية هذه الدراسة.

2. بعض الدراسات السابقة:

- دراسة **Anwar Ahmed Gul** وزملائه عام 2021 تم إجراء هذه الدراسة الرقابية الحشدية المستقبلية في الباكستان على مدى سنة كاملة من حزيران 2016 حتى تموز 2017، تضمنت هذه الدراسة 35 عينا ل 35 مريضا تضمّنت العينة مرضى من كلا الجنسين ومن كافة الأعمار، وتم أخذ الموافقة المستنيرة للمرضى لإدخالهم في الدراسة تم اختيار المرضى بطريقة الاعتيان غير العشوائي الملائم كانت نتائج الدراسة كالتالي: وجد فرق هام إحصائيا في كل من سماكة البقعة المركزية والقدرة البصرية بعد حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي، حيث أن سماكة البقعة المركزية قد انخفضت و لوحظ وجود تحسن هام في القدرة البصرية (15).
- دراسة **In Hwan Hong** وزملائه عام 2020 كانت هذه الدراسة استعادية غير عشوائية، حيث تم العودة إلى سجلات المرضى وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة. شملت العينة 64 عينا ل 54 مريضا، وسطي العمر كان 60.73، مع رجحان بسيط لكون المرضى ذكور (32)، وكان 61% من المرضى قد خضعوا لجراحة ساد سابقة، وبالتالي كانت عدساتهم صناعية. تم مراقبة كل من القدرة البصرية، سماكة البقعة المركزية وضغط العين، والآثار الجانبية كتشكل ساد لدى المرضى ذوي العدسات الحقيقية وذلك خلال شهر، شهرين، ثلاثة أشهر، ستة أشهر من تلقي العلاج وكانت النتائج كالتالي: وجد تحسن في كل من القدرة البصرية وسماكة البقعة المركزية، لم يكن ارتفاع ضغط العين إثر تلقي العلاج شديدا حيث تم ضبطه بنجاح بالعلاج الدوائي الموضعي للزرق، لم يتطور ساد هام لدى المرضى الذين لم يخضعوا سابقا لجراحة الساد خلال فترة المراقبة التي بلغت 6 أشهر. ومنه فأن حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي يمكن أن يكون بديلا جيدا من زمرة الستيرويدات لعلاج وذمة البقعة السكرية المُعدّة على العلاج بمضادات عامل نمو البطانة الوعائية (16).

3. مشكلة البحث:

دراسة تأثير حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي على سماكة البقعة المركزية المُعدّة، إضافة إلى دراسة كل من تبدلات القدرة البصرية، والضغط داخل العين، والتأثيرات الجانبية (تشكل ساد لدى المرضى ذوي العدسات الحقيقية)

4. هدف البحث:

- يهدف البحث إلى تحري وجود علاقة هامّة إحصائياً بين نقصان سماكة البُقعة المركزية وحقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي.
- مع دراسة تبدلات كل من القدرة البصرية، وضغط العين، والتأثيرات الجانبية (تشكل ساد لدى المرضى ذوي العدسات الحقيقية) لدى المرضى الخاضعين لحقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي.

5. أهمية البحث:

تُشكّل وذمة البُقعة السكرية المُعَدَّة تحدياً كبيراً لم تتفع معه طرق العلاج التقليدية، لذلك كان لابد من التفكير في طرق أخرى للعلاج، وهنا يأتي دور التريامسينولون أستيونيد حيث يعتبر ستيرويدياً فعّالاً يتحكم بالجزء الالتهابي من آلية وذمة البُقعة السكرية وبالتالي يقلل من المعالجة المفرطة بمُثبَّطات عامل نمو البطانة الوعائية وما يرافقها من اختلاطات محتملة.

6. مسوغات البحث:

بشكل عام، يبدو أن وذمة البُقعة السكرية المزمنة، تبدي استجابة محدودة للعلاج بالأدوية المضادة للتولد الوعائي، وبالتالي فإنّ المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ لعلاجهم بالأدوية المضادة لعامل نمو البطانة الوعائية، قد يستفيدون للعلاج بالأدوية التي تتحكم بالجزء الالتهابي من آلية وذمة البُقعة السكرية.

7. محددات البحث:

- سيدرس هذا البحث تأثير حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي لدى مرضى وذمة البُقعة السكرية المُعَدَّة على العلاج بمُثبَّطات عامل نمو البطانة الوعائية عند المرضى المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي فقط.
- ضعف المتابعة لدى بعض المرضى.
- اقتصار فترة المتابعة على ثلاثة أشهر فقط بعد الحقن.

8. حدود البحث:

- العينة: 50 عيناً فقط
- الحد الزمني: عام 2024 فقط
- الحد المكاني: مستشفى المواساة الجامعي في دمشق.

9. منهج البحث وأدواته:

- ✓ مصباح شقي من أحد الأنواع التالية:
- Topcon Slit Lamp SL-D7, Tokyo, Japan
- Topcon Slit Lamp IS -600, Tokyo, Japan
- Topcon Slit Lamp SL -3C, Tokyo, Japan
- ✓ جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي من نوع:
- Topcon Autorefractor KR-8100P, Tokyo, Japan
- ✓ عدسة Volk 78 diopter .
- ✓ جهاز لقياس ضغط العين بطريقة التسطيح Goldmann Applanation Tonometer من نوع
- Goldmann Applanation Tonometry HAAG-STREITT INTERNATIONAL AT900.
- ✓ جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري
- Spectralis Spectral-Domain OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany.
- يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن الداء السكري من حيث الانتشار والآلية الإمبراضية والأنواع
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن اعتلال الشبكية السكري من حيث الانتشار والآلية والتشخيص
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن وذمة اللطخة السكرية من حيث الانتشار والآلية والتشخيص والعلاجات المختلفة

- ❖ الفصل الرابع: يتحدث عن طرق تشخيص الضغط داخل المقلة

أما فيما يتعلق بالجزء العملي، فقد تمت دراسة النتائج، ثم مناقشتها ومقارنتها مع الدراسات العالمية، ووضع
الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

السكري

أولاً: المقدمة:

يقدَّر معدل انتشار مرض السكري عالمياً تبعاً لأحدث التقارير الصادرة عن الاتحاد الدولي للداء السكري INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION في عام 2019 بحوالي 9.3% (463 مليون شخص)، ومن المتوقع أن يرتفع هذا الرقم بحلول عام 2030 إلى 10.2% (578 مليون شخص) وبحلول عام 2045 إلى 10.9% (700 مليون شخص) (17).

أسباب هذه الزيادة عديدة ومعقدة وكان من بينها زيادة حدوث الداء السكري النمط الأول لدى الأطفال، خاصة الأطفال الأصغر سناً، مع زيادة حدوث الداء السكري النمط الثاني لدى البالغين نتيجة النمط الغذائي عالي الطاقة وعوامل أخرى غير معروفة حتى الآن (18).

والجدير بالذكر أن واحد من كل اثنين 50.1% من المصابين بمرض السكري لم يكونوا على دراية مسبقة بمرضهم (17, 18).

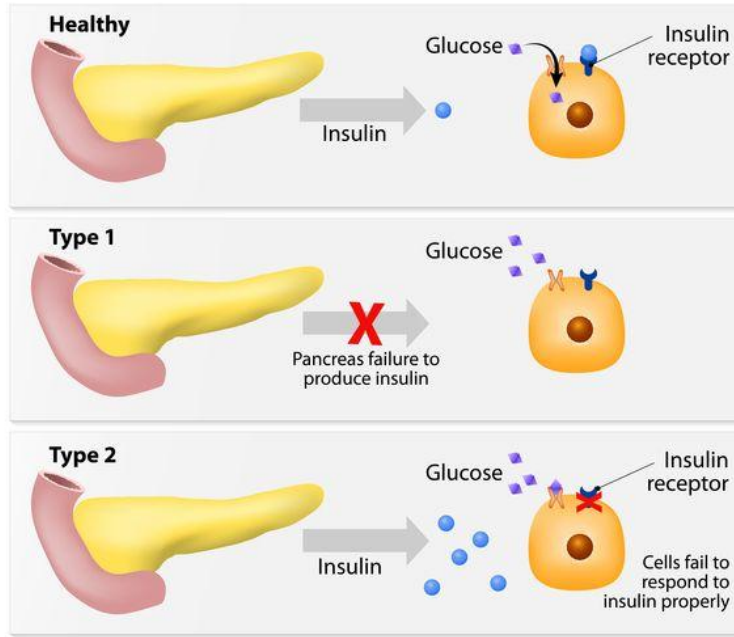
يعتبر مرض السكري مجموعة من أمراض الاستقلاب الغذائي، التي تتميز بارتفاع السكر في الدم (Hyperglycemia) الناتج عن عيوب في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كليهما. يرتبط الارتفاع المزمن في سكر الدم الذي يحدث عند مرضى السكري بالضرر طويل الأمد والخلل الوظيفي وفشل الأعضاء المختلفة، خاصة العين والكلى والأعصاب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

يوضح الشكل رقم (1) تشارك العديد من الآليات الأمراض في تطور مرض السكري، وتتراوح هذه الآليات من التدمير المناعي الذاتي للخلايا B في البنكرياس وبالتالي نقص الأنسولين، إلى الشذوذات التي تؤدي إلى مقاومة عمل الأنسولين في النسيج، ويعتبر نقص عمل الأنسولين على الأنسجة المستهدفة عند مرضى السكري هو الأساس لتفسير الخلل الحاصل باستقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات حيث ينتج تأثير الأنسولين الناقص عن عدم

كفاية إفراز الأنسولين و / أو تضؤل استجابة الأنسجة للأنسولين في نقطة واحدة أو أكثر في المسارات المعقدة لعمل الهرمون.

غالباً ما يتواجد ضعف إفراز الأنسولين مع عيوب عمل الأنسولين عند نفس المريض، وغالباً ما يكون السبب الرئيسي لارتفاع السكر في الدم غير واضح (19) .

DIABETES MELLITUS



الشكل (1) أشيع الآليات الإِمرَاضية للداء السكري (20)

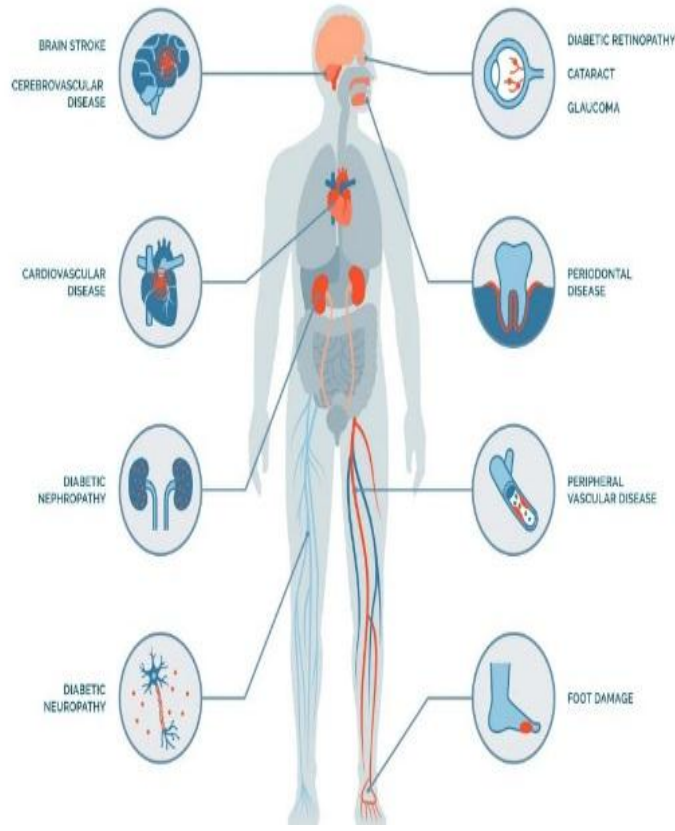
ثانياً: التأثيرات الجهازية للداء السكري:

تشمل الأعراض الرئيسية لارتفاع السكر في الدم زيادة التبول (Polyurea)، العطاش (polydipsia)، فقدان الوزن (Weight Loss)، أحياناً مع النهم (Polyphagia) وعدم وضوح الرؤية، قد يترافق السكري المزمن أحياناً مع ضعف النمو والقابلية للإصابة ببعض أنواع الإنتانات (20).

يوضح الشكل (2) اختلالات الداء السكري الجهازية، تشمل الاختلالات الحادة والمهددة للحياة عند مريض السكري غير المنضبط حدوث ارتفاع السكر في الدم مع الحمض الكيتوني (Ketoacidosis) أو متلازمة فرط الحلوية اللاكيتونية.

تشمل المضاعفات طويلة الأمد لمرض السكري اعتلال الشبكية مع احتمال فقدان الرؤية، واعتلال الكلية مع احتمال تطور الفشل الكلوي، واعتلال الأعصاب المحيطية مع خطر الإصابة بتقرحات القدم وبتر الأطراف ومفصل شاركو Charcot Joint واعتلال الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Neuropath الذي يسبب أعراضاً هضمية وبولية وتناسلية، وقد يسبب الضعف الجنسي.

يعاني مرضى السكري من زيادة الإصابة بتصلب الشرايين القلبية الوعائية والشرايين المحيطية والأمراض الدماغية الوعائية وغالباً ما يوجد ارتفاع ضغط الدم واضطرابات الاستقلاب الغذائي للبروتين الدهني لدى مرضى السكري (21).



الشكل (2) اختلالات الداء السكري الجهازية (19)

ثالثاً: أنماط الداء السكري:

3-1- مقدمة:

تتقسم الغالبية العظمى من حالات السكري إلى نوعين رئيسيين من الآليات الإمبراضية، يكون السبب في الداء السكري من النمط 1 النقص المطلق في إفراز الأنسولين.

غالباً ما يمكن التعرف على الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكري من خلال الأدلة المصلية على عملية مناعية ذاتية شاذة تحدث في جزر البنكرياس، كما يمكن كشفه عن طريق الواسمات الجينية.

بينما يشكل الداء السكري من النمط 2 النمط الآخر الأكثر انتشاراً، ويكون السبب فيه مزيجاً من مقاومة عمل الأنسولين والاستجابة غير الكافية لإفراز الأنسولين، وقد توجد درجة من ارتفاع السكر في الدم كافية لإحداث تغييرات مرضية ووظيفية في الأنسجة المستهدفة المختلفة، ولكن بدون أعراض سريرية وذلك لفترة طويلة من الزمن قبل اكتشاف مرض السكري.

خلال هذه الفترة الخالية من الأعراض، من الممكن إثبات وجود خلل في الاستقلاب الغذائي للكربوهيدرات عن طريق قياس مستوى الجلوكوز في البلازما في حالة الصيام أو اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم أو عن طريق قياس الخضاب السكري HBA1C.

غالباً ما يعتمد تشخيص نوع معين من مرض السكري على الظروف السائدة في وقت التشخيص، ولا يمكن تشخيص نمط السكري بشكل سهل عند العديد من المرضى، فقد يستمر ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى الشخص المصاب بداء السكري الحولي بعد الولادة، وبالتالي يكون في الواقع سكري من النمط 2، كما قد يحدث لدى المريض ارتفاع سكر الدم بعد تناول الستيروئيدات الخارجية، ولكن بعد إيقافها قد يصاب بمرض السكري بعد سنوات عديدة من إيقاف الستيروئيدات بسبب نوبات متكررة من التهاب البنكرياس (19, 20).

3-2- الداء السكري من النمط 1:

يمثل هذا النمط 5-10% فقط من مرضى السكري، وكان يسمى سابقاً السكري المعتمد على الأنسولين (Insulin-dependent DM) أو سكري اليافع (Juvenile DM) حيث ينتج عن تدمير مناعي ذاتي للخلايا البائية في البنكرياس (22).

تشمل واسمات التدمير المناعي الذاتي للخلايا B الأجسام المضادة لخلية الجزيرة (Islet Cell Autoantibodies)، والأجسام المضادة للأنسولين (Insulin Autoantibodies)، والأجسام المضادة لأنزيم نازع

كربوكسيل حمض الغلوتاميك (Glutamic Acid Decarboxylase) والأجسام المضادة الذاتية لفوسفاتاز التيروسين (Tyrosine Phosphatases Autoantibodies) و يوجد نوع واحد أو أكثر من هذه الأضداد الذاتية عند 85-90% من الأفراد عند اكتشاف فرط سكر الدم أثناء الصيام في البداية، للسكري نمط 1 أيضاً ارتباطات قوية بالـ HLA، مع ارتباط بجينات DQA و DQB .

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

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

بعض الأشكال من السكري النمط 1 ليس لها مسببات معروفة حيث يعاني هؤلاء المرضى من نقص الأنسولين الدائم ويكونون عرضة للحمض الكيتوني، لكن ليس لديهم دليل على إصابة المناعة الذاتية. على الرغم من أن أقلية فقط من مرضى السكري من النوع 1 يندرجون في هذه الفئة، إلا أن معظمهم من أصل أفريقي أو آسيوي. هذا النوع

من مرض السكري له علاقة قوية بالوراثة، ويفتقر إلى الأدلة المناعية للمناعة الذاتية للخلايا البائية، ولا يرتبط بالـ HLA (20,19) .

3-3- الداء السكري من النمط 2:

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

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

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

يزداد خطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكري مع تقدم العمر والسمنة وقلة النشاط البدني. يحدث بشكل متكرر عند النساء المصابات بسكري حملي سابق، وفي الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم أو اضطراب شحيمات الدم، ويختلف تواتره بين المجموعات العرقية المختلفة. غالباً ما يرتبط باستعداد وراثي قوي أكثر من مرض السكري من النمط الأول، ومع ذلك، فإن العوامل الوراثية لهذا النوع من مرض السكري معقدة وليست محددة بشكل كامل (19،20).

3-4- أنواع أخرى للداء السكري:

يمكن للإصابات الواسعة التي تصيب البنكرياس أن تسبب مرض السكري، وتشمل هذه الإصابات التهاب البنكرياس، والرضوض، والإنتانات، واستئصال البنكرياس، وسرطان البنكرياس. ارتبطت السرطانات الغدية (Adenocarcinoma) التي تشمل جزءاً صغيراً فقط من البنكرياس بمرض السكري. قد يؤدي التليف الكيسي (Cystic Fibrosis) وداء الصباغ الدموي (Hemochromatosis) إلى إتلاف الخلايا البائية وإعاقة إفراز الأنسولين (19).

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

يمكن للعديد من الأدوية أن تضعف إفراز الأنسولين، وقد لا تسبب هذه الأدوية مرض السكري في حد ذاتها؛ ولكنها قد تؤدي إلى الإصابة بمرض السكري لدى الأفراد الذين يعانون من مقاومة سابقة للأنسولين. في مثل هذه الحالات، يكون التصنيف غير واضح لأن التسلسل أو الأهمية النسبية لخلل الخلايا البائية ومقاومة الأنسولين غير معروف. يمكن للبنتاميددين الوريدي تدمير خلايا البنكرياس من نمط بيتا بشكل دائم ولحسن الحظ فإن مثل هذه التفاعلات الدوائية نادرة.

هناك أيضًا العديد من الأدوية والهرمونات التي يمكن أن تضعف عمل الأنسولين، وتشمل حمض النيكوتين والفشرانيات السكرية إضافة لذلك تم الإبلاغ عن إصابة المرضى الذين يتلقون a-interferon بمرض السكري المرتبط بالأجسام المضادة لخلايا الجزيرة (19).

ارتبطت بعض الفيروسات بتدمير خلايا بيتا حيث يحدث مرض السكري لدى المرضى الذين يعانون من الحصبة الألمانية الخلقية، الجدير بالذكر أن معظم هؤلاء المرضى لديهم HLA وعلامات مناعية مميزة لمرض السكري من النمط 1. بالإضافة إلى ذلك فإن فيروس كوكسكي B، والفيروس المضخم للخلايا CMV، والفيروس الغدي Adenovirus، والنكاف قد تورطوا في إحداث حالات معينة من المرض (19،20).

كان يتم تعريف السكري الحُملي (GDM) سابقاً على أنه أي درجة من عدم تحمل الجلوكوز تظهر لأول مرة مع بداية الحمل. على الرغم من أن معظم الحالات تشفى بالولادة؛ فإن التعريف السابق يشمل الحالات التي تستمر بعد الولادة، ولم يستبعد احتمال أن يكون عدم تحمل الجلوكوز غير مشخص سابقاً وظهر بالتزامن مع بداية الحمل. ولذلك تم تطوير تعريف GDM ومعايير تشخيصه لتمييز مرض السكري الصريح عن السكري الحُملي (23).

رابعاً: تشخيص الداء السكري:

يتم تشخيص مرض السكري عن طريق الاختبارات التي تقيم مدى تحمل الجلوكوز، ويتم إجراء التشخيص النهائي عند استيفاء معيار واحد على الأقل من المعايير الأربعة التالية، وتأكيد به بإعادة الاختبار:

◆ $HbA_{1C} \geq 6.5\%$ (normal $< 5.7\%$) والذي يعكس متوسط مستويات سكر الدم خلال الثلاثة أشهر الأخيرة.

◆ $Fasting Plasma Glucose (FPG) \geq 126 \text{ mg/dl}$ (7 mmol/l) مستوى سكر الدم الصيامي.

◆ اختبار تحمل سكر الدم الفموي (FPG) Oral Glucose Tolerance Test مستوى سكر الدم في البلازما $\leq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/l) بعد ساعتين من تناول 75 g من الجلوكوز.

◆ أعراض داء السكري (بول ، عطاش ، تعب ، فقدان وزن) ومستوى سكر دم عشوائي في البلازما $\leq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/l) (24،25).

ما قبل الداء السكري:

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

◆ HbA1c 5.7% – 6.4%

◆ مستوى FPG 100–125mg/dl (5.9–5.6mmol/l)

◆ مستوى سكر الدم في البلازما OGTT 140–199mg/dl (11–7.8mmol/dl) بعد ساعتين من تناول 75g من الجلوكوز (26).

خامساً: الوقاية من الداء السكري:

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

اقترحت دراسات أخرى أن التدخل الدوائي المبكر بخافضات سكر الدم الفموية تقلل أيضًا من خطر الترقى إلى النمط الثاني من الداء السكري. إلا أنه لا توجد حتى الآن طرق معروفة للوقاية من النمط الأول للداء السكري (26).

سادساً: علاج الداء السكري:

يهدف العلاج الرئيسي إلى تخفيف الأعراض والوقاية من المضاعفات الحادة والمزمنة للداء السكري عن طريق ضبط نسبة السكر في الدم مترافقًا مع ضبط جيد لضغط الدم ومستويات الشحوم في الجسم.

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

◆ مستوى سكر دم صيامي 80-130mg/dl

◆ مستوى سكر دم بعد ساعتين من تناول الطعام $180\text{mg/dl} >$

◆ $\text{HbA 1c} < 6.5\%$ قيم الخضاب الغلوكوزي.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من النمط الأول أو الثاني للداء السكري، فإن التحكم بنسبة السكر في الدم له أهمية قصوى، حيث أظهرت تجربة للسيطرة على مرض السكري ومضاعفاته أن العلاج المكثف الذي يهدف إلى الحفاظ على مستويات سكر دم شبه طبيعية كان له تأثير كبير ومفيد في تأخير تطور المضاعفات طويلة الأمد لمرضى السكري من النوع الأول.

على سبيل المثال، المرضى الذين يخفضون نسبة HbA1c لديهم بنقطة مئوية واحدة، قللوا من خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري بحوالي 30%. وقلل أيضاً هذا العلاج المكثف من خطر تطور اعتلال الكلية و اعتلال الأعصاب بنسبة 40% - 76%.

زادت الآثار المفيدة بمرور الوقت بشكل ملحوظ، لكنها كانت مصحوبة بخطر متزايد بمقدار ثلاثة أضعاف للإصابة بنوبات نقص سكر الدم. وبالتالي يوصى بالعلاج المكثف لمعظم المرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري، ولكن يجب توجيه هؤلاء المرضى إلى المراقبة الذاتية لمستويات سكر الدم لديهم بعناية لمنع نوبات نقص سكر الدم.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري، يوفر العلاج المكثف أيضاً الحماية من مضاعفات اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة وأمراض القلب. أما للمرضى الذين يعانون من النمط الثاني للداء السكري لم يتم إثبات دور السيطرة على نسبة سكر الدم في الحد من مخاطر القلب والأوعية الدموية. حيث تبين أنه في هذا النمط

قد تتأثر أمراض الأوعية الدموية الكبيرة بشكل أكبر بعوامل الخطر الأخرى مثل التدخين والسمنة وارتفاع مستويات الشحوم الضارة (27,26).

الفصل الثاني

اعتلال الشبكية السكري

أولاً: مقدمة:

يعتبر اعتلال الشبكية السكري اختلاطاً شائعاً لكلا النمطين الأول والثاني من الداء السكري، وهو يعبر عن التظاهر العيني لأذية الأعضاء النهائية الحاصلة في الداء السكري عن طريق استهدافه للأوعية الدقيقة في النسيج الشبكي (28). وتعتبر التغيرات الحاصلة في بنية الأوعية الدقيقة في النسيج الشبكي السمة الرئيسية لتصنيف مراحل وشدة اعتلال الشبكية السكري.

ثانياً: الانتشار

يشكل اعتلال الشبكية السكري تحدياً عالمياً لكل من البلدان النامية والمتطورة كاختلاط شائع ومهدد للقدرة البصرية حيث إن معدل الإصابة به بأي من مراحله 34.6% من مجمل المرضى المصابين بالداء السكري، وارتبطت هذه النسبة بالدرجة الأولى مع ازدياد مدة الإصابة بالداء السكري ثم مع مستويات الخضاب الغلوكوزي ومستويات ضغط الدم والأمراض القلبية الوعائية (29).

يزداد خطر ضعف البصر مع زيادة مدة الإصابة بمرض السكري من النوع الأول والثاني. في دراسة ويسكنسون، كان 71% من المصابين بداء السكري من النوع الأول و 47% من المصابين بداء السكري من النوع الثاني مصابين باعتلال الشبكية، و 23% و 6% مصابين باعتلال الشبكية السكري المنمي، و 11% و 8% على التوالي مصابين بوذمة البقعة الصفراء عند الفحص الأولي (1980-1982) (30).

ثالثاً: الآلية الإمراضية:

يعد اعتلال الشبكية السكري الاختلاط الأشيع للداء السكري، حيث تعتبر أذية الأوعية الدقيقة في النسيج الشبكي السمة الرئيسية لهذا الاعتلال نتيجة التغيرات الاستقلابية والمجهريّة الحاصلة في بنية الخلايا الحوطية (pericyte)

والبطانة الوعائية نتيجة التعرض لمستويات مرتفعة من الجلوكوز في الدم لفترات مطولة. إن الجملة الوعائية الشبكية مصممة بشكل يمنع تسرب السوائل والعوامل المؤذية للشبكية والتي قد يحملها الدم، يتكون الحاجز الوعائي الشبكي الداخلي بشكل أساسي من الارتباطات الوثيقة tight junction بين خلايا البطانة الوعائية المستندة على الصفيحة القاعدية، كما ويعتقد أن كل من الخلايا الحوطية وخلايا مولر والخلايا النجمية تؤثر على نشاط خلايا البطانة الوعائية والحاجز الوعائي الشبكي الداخلي (32).

يؤثر ارتفاع سكر الدم بشكل مباشراً على هذا الحاجز مسبباً استماتة الخلايا الحوطية التي تعد مسؤولة عن توفير الدعم الهيكلي للشعيرات الدموية، لذلك فقدانها يؤدي إلى تمدد موضعي في جدران الأوعية الدموية. ترتبط هذه العملية بتكوين أمهات الدم المجهرية، وهي السمة الرئيسية للمرحلة غير التكاثرية من اعتلال الشبكية السكري، وسيؤدي تشكل أمهات الدم المجهرية في جدار الوعاء الشعري وزيادة عددها إلى إفقار النسيج الشبكي، وبالتالي زيادة تحرر عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor وهذا العامل سيحفز تشكل أوعية جديدة، وهي السمة الرئيسية للمرحلة التكاثرية (31).

يلعب الالتهاب المزمن منخفض الدرجة دوراً أساسياً في تطور اعتلال الشبكية السكري، حيث لوحظ زيادة التصاق الكريات البيض بجدران الأوعية الدقيقة الأمر الذي يؤدي أذية البطانة وانهايار الحاجز الدموي الشبكي الداخلي وقد ثبت أيضاً أن السيتوكينات، التي تنظم جذب وتنشيط كريات الدم البيضاء، تشارك في التسبب في اعتلال الشبكية السكري (31).

كما أن هنالك عدد متزايد من الأدلة التي تقترح دور التنكس العصبي الشبكي كحدثية بدئية في إمرضية اعتلال الشبكية السكري، والتي من الممكن أن تساهم بشكل فعال في تطور أذية الأوعية الدقيقة في الشبكية (31).

رابعاً: عوامل الخطر:

تشكل مدة الإصابة بالداء السكري عامل الخطر الرئيسي في تطور وترقي اعتلال الشبكية السكري وهذا ما بينته دراسة ويسكنسون حيث أصيب حوالي 99% من مرضى الداء السكري النمط الأول و 60% من مرضى النمط الثاني بشكل ما من أشكال اعتلال الشبكية السكري بعد 20 سنة من إصابتهم بالداء السكري، حيث شكل اعتلال الشبكية السكري المنمي 50% و 25% في النمطين الأول والثاني على التوالي (30).

كما أن قيم الخضاب السكري، والغلوكوز المصلي، والإمراضيات القلبية الوعائية المرافقة والناجمة عن ارتفاع التوتر الشرياني الجهازى، وفرط شحوم الدم، والأمراض الكلوية والتدخين جميعها كانت من عوامل الخطر المتهمه لتطور اعتلال الشبكية السكري (29).

خامساً: التصنيف:

يعتبر تصنيف ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) لدرجة اعتلال الشبكية السكري المشاهد سريرياً بنوعيه المنمي وغير المنمي التصنيف الأكثر اعتماداً عالمياً وهو موضح في الجدول رقم (1)

الجدول (1) تصنيف درجة اعتلال الشبكية السكري حسب ETDRS

الموجودات بفحص قعر العين بعد توسيع الحدقة	درجة شدة اعتلال الشبكية السكري
لا يوجد أية اضطرابات أو شذوذات	لا يوجد اعتلال شبكية سكري واضح
أمهات دم مجهريّة، نزوف شبكية، نتحات قاسية، بقع ندف القطن.	اعتلال شبكية سكري غير منمي خفيف الدرجة
مظاهر أشد من السابق لكن أقل حدة من اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد.	اعتلال شبكية سكري غير منمي متوسط الدرجة
أي من المظاهر التالية دون وجود علامات تنمي وعائي: ● نزوف نقطية في كل من الأرباع الأربعة. ● اضطرابات وريدية في ربعين أو أكثر. ● اضطرابات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية في ربع واحد أو أكثر من قعر العين.	اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد
قاعدة 1-2-4 حيث تشمل معيارين أو أكثر من معايير اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد.	اعتلال شبكية سكري غير منمي شديداً
توعي شاذ حديث على القرص البصري أو الشبكية لكن لا تنطبق عليه معايير اعتلال الشبكية السكري المنمي عالي الخطورة.	اعتلال شبكية سكري منمي خفيف لمتوسط
● تنمي وعائي حديث على القرص البصري أكبر من ثلث مساحة القرص البصري. ● تنمي وعائي حديث على الشبكية أكبر من نصف القرص البصري مترافق مع نزف زجاجي. ● تنمي وعائي حديث على القرص البصري مع نزف زجاجي	اعتلال شبكية سكري منمي عالي الخطورة

سادساً: التدبير الجهازي:

يعتبر ضبط عوامل الخطر السابقة الذكر حجر الأساس في التدبير الجهازي لاعتلال الشبكية السكري وفي مقدمتها ضبط مستويات سكر الدم وهذا ما بينته نتائج دراستي (Diabetes Control and Complication Trial) DCCT لدى مرضى النمط الأول، و UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) لدى مرضى النمط الثاني، حيث أوصت الدراستان بضرورة الحفاظ على مستوى الخضاب الغلوكوزي أقل من 7%. كما أن الضبط الجيد للضغط الشرياني والأمراض القلبية الوعائية تشكل عنصراً مهماً بحسب توصيات دراسة UKPDS (28).

أثبتت التجارب الطبية القديمة أن التحكم الجيد في HbA1c مهم، لكن التوصيات الحالية تشدد على أن الهدف يختلف من شخص لآخر. فمثلاً، يمكن أن يكون مستوى أقل من 8% مناسباً للأشخاص الأكبر سناً أو الذين لديهم مشاكل صحية أكثر تعقيداً (29).

الفصل الثالث

وذمة البقعة السكرية

أولاً: مقدمة:

1-1- وذمة البقعة السكرية:

تعرف وذمة البقعة السكرية بأنها تشكل كيسي مع زيادة في سماكة اللطخة، حيث تزداد ثخانة اللطخة بسبب تراكم السوائل الراشحة من الشعريات الدموية زائدة النفوذية في الحيز خارج الخلوي، حيث أن ارتفاع السكر في الدم يحرض تسمك الغشاء القاعدي للأوعية الدموية وفقدان الخلايا الحوطية المحيطة بجدران الشرايين، وبالتالي أذية الحاجز الشبكي الدموي الداخلي وزيادة النفوذية الوعائية، والتي بدورها تؤدي إلى تراكم السوائل في أنسجة اللطخة وتوذمها.

يعتبر خلل وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة ونقص الأكسجة الناجم عن الحديثة الالتهابية الآلية الرئيسية الكامنة وراء تشكل وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المبكرة حيث تترافق هذه الآلية بشكل أساسي مع زيادة تحرر عامل النمو البطاني الوعائي VEGF والسيتوكينات الالتهابية IL (1b- 8)- 6- 1mcp

إلا أن وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المتأخرة تخضع بشكل أكبر للحديثة الالتهابية حيث تتحكم بها وسائط عدة مثل: nitric oxide -alpha4integrin -TNF(a-b) -IP10 -IL (1b-6-8) (30-32).

1-2- تموضع وذمة البقعة السكرية ضمن طبقات الشبكية:

تكون الوذمة داخل خلوية (Intracellular) في البداية، مع توذم خلايا مولر كأول الخلايا المصابة، حيث تؤدي زيادة الوذمة إلى موت الخلايا المبرمج (apoptosis) وتخضع الخلايا الأخرى مثل الخلايا ثنائية القطب والخلايا العقدية والمستقبلات الضوئية لاستطالة بسبب تراكم السوائل فيها، وتكون هذه الاستطالة عكوسة في البداية إذا تم علاج السبب.

بعد هذه المرحلة يمر السائل عبر غشاء الخلية ويتراكم في المسافة الخلالية (Interstitial Space) مكوناً أكياساً (Cysts).

في وذمة اللطخة السكرية تتشكل الأكياس الصغيرة في الطبقات الداخلية ومع تقدمها نحو طبقات الشبكية الخارجية تتشكل أكياساً أكبر بكثير، وتصبح مرئية تحت الفحص المجهرى للشبكية وتصوير الأوعية بالفلورسئين. في طبقة الضفيرة الخارجية تسبب الوذمة ترسب الدهون على شكل نتحات قاسية Hard Exudates ويؤدي تمزق الظهارة الصباغية للشبكية إلى تراكم السائل تحت الشبكية الحسية العصبية وانفصالها، وهو شكل من أشكال الوذمة الموصوفة في تصنيف التصوير المقطعي التوافقي البصري.

ثانياً: الآلية الإراضية:

2-1- مقدمة:

في العين عدة آليات تعيق مرور بعض المواد، وتشبه الآليات الموجودة بالدماغ ويتم تحقيق ذلك من خلال حواجز مختلفة، والتي تشمل:

(1) الظهارة الصباغية للشبكية (RPE) Retinal Pigment Epithelium، التي تعمل كحاجز دموي خارجي في الشبكية (e-BRB)

.External-Blood Retinal Barrier

(2) بطانة الشعيرات الدموية في الشبكية، والتي تعمل كحاجز دموي داخلي في الشبكية (i-BRB) (Internal Blood Retinal Barrier)

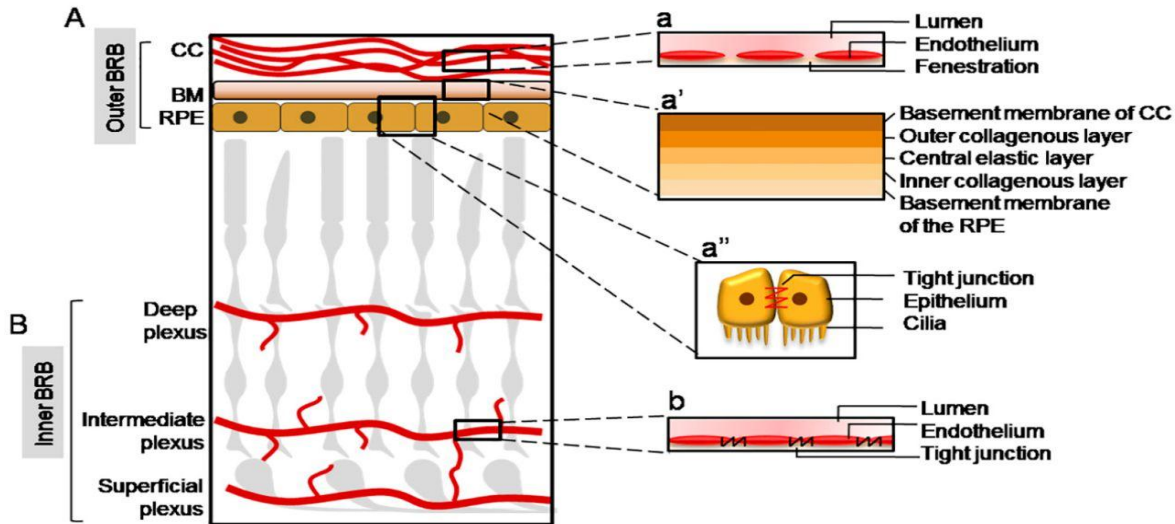
(3) الخلايا البطانية للشعيرات الدموية والظهارة المصطبغة للقرحية.

(4) الظهارة غير المصطبغة للزوائد الهدبية.

يشكل الحاجزان الأخيران حاجز الجزء الأمامي للعين والذي يؤثر على تكوين الخلط المائي، بينما يوضح الشكل

(3) حواجز الجزء الخلفي: وهي الحاجز الدموي الشبكي الخارجي (e-BRB) والحاجز الدموي الشبكي الداخلي (i-

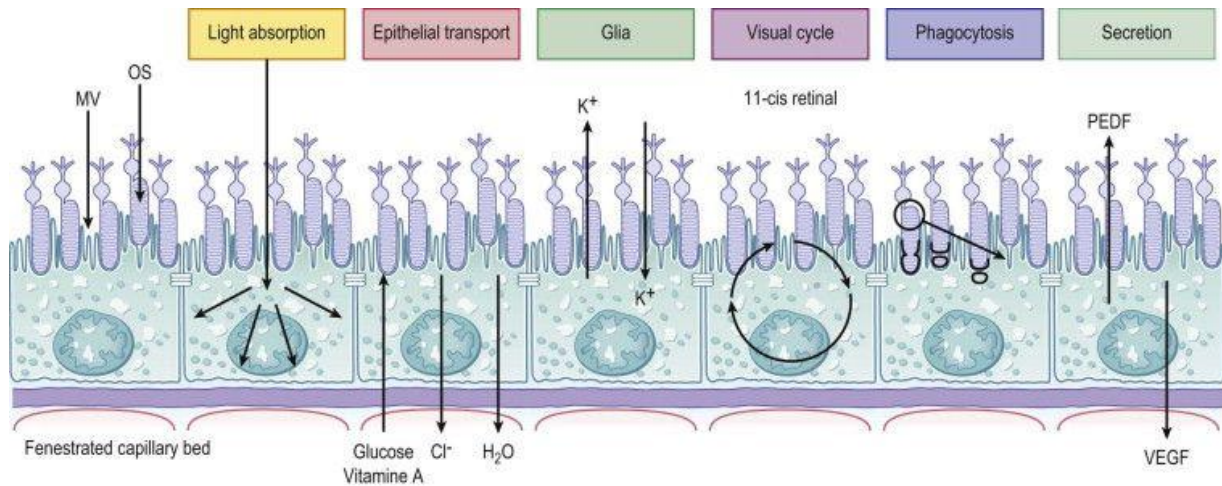
(BRB) (33).



الشكل (3) الحاجز الدموي الشبكي (33)

2-2- الحاجز الدموي الشبكي الخارجي:

للظاهرة الصباغية للشبكية RPE العديد من الوظائف، يوضحها الشكل (4) وتشمل: تحويل all-trans-Retinol إلى cis-retinal-11 ، وبلعمة (Phagocytosis) الأقرص الخارجية والمستقبلات الضوئية القديمة أثناء الدورة البصرية، ونقل الأكسجين والمواد المغذية من المشيمية إلى الأجزاء الخارجية من الشبكية، كما تحتوي على اتصالات قوية (Tight Junction) بين الخلايا تشكل الحاجز الدموي الشبكي الخارجي (e-BRB) ، مما يحد من تبادل المواد بين الشبكية الحسية العصبية والمشيمية وتعتبر الظاهرة الصباغية للشبكية RPE مهمة جداً لضخ السوائل في المشيمية، مما يمنع تكوين الوذمة البقعية (33).



الشكل (4) وظائف الظهارة الصبغية الشبكية (33)

على الرغم من أن الظهارة الصبغية للشبكية RPE تبدو وكأنها تعمل كحاجز خارجي مستقل ، فإن مثل هذا الفصل عن الحاجز الدموي الشبكي الداخلي I-BRB غير واضح وفي الواقع تعمل معظم الجزيئات التي يفرزها الحاجز الدموي الشبكي الخارجي مع الجزيئات التي يفرزها الحاجز الداخلي في وقت واحد حيث تصنع الظهارة الصبغية للشبكية RPE جزيئات مختلفة، مثل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGF، والعامل المشتق من الظهارة المصبغة Pigment Epithelium Derived Factor (PEDF) ويتسبب عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGF في زيادة نفوذية الأوعية الدموية بالإضافة لتأثيره المعروف بتشكيل الأوعية الجديدة، في حين أن العامل المشتق من الظهارة الصبغية PEDF له تأثير معاكس.

2-3-الحاجز الدموي الشبكي الداخلي:

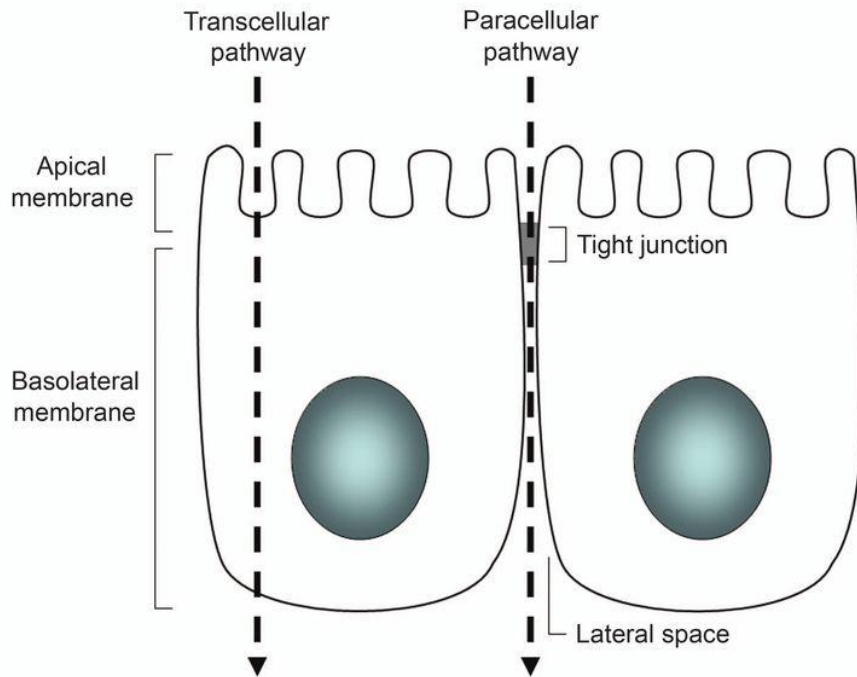
توفر الشعيرات الدموية في الشريان الشبكي المركزي حاجزاً دموياً يحمي الشبكية من الجزيئات الضارة المحتملة حيث تحتوي الشعيرات الدموية في شبكية العين على نوعين مختلفين من الضفائر: الضفيرة الشعرية السطحية الموجودة داخل طبقة الخلايا العقدية (GCL) Ganglion Cell Layer، والضفيرة الشعرية الموجودة داخل الطبقة النووية الداخلية (INL) Inner Nuclear Layer بجوار طبقة الضفيرة الداخلية (IPL) Inner Plexiform Layer والجزء

المشبي من الضفيرة الخارجية لطبقة Outer Plexiform Layer (OPL) حيث ترتبط الخلايا البطانية للشعريات الدموية بالشبكة بواسطة اتصالات قوية Junction Tight (34).

يتطلب نقل الجزيئات مسارين: يشمل المسار بين الخلوي (Paracellular) المرور عبر الاتحادات البطانية، والتي يختلف الفتح والإغلاق فيها وفقاً للحاجة إلى الجزيئات الصغيرة والمواد المذابة.

بينما يشمل المسار العابر للخلايا (Transcellular) على ناقل حويصلي موجود عبر الخلايا البطانية، وهو انتقائي ومنظم بواسطة النواقل الغشائية تم توضيح هذين المسارين في الشكل (5).

يشتمل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي أيضاً على خلايا مختلفة محيطة بالخلايا البطانية، والتي تساعد في عمل الحاجز، مثل الخلايا الحوطية (Pericytes)، والخلايا الدبقية الكبيرة مثل الخلايا النجمية (Astrocytes)، وخلايا مولر. بالإضافة إلى ذلك فإن الخلايا البطانية والخلايا الحوطية (Pericytes) محاطة بغشاء قاعدي يساهم في الحاجز الدموي الشبكي الداخلي، وفي مرض السكري يضطرب الغشاء القاعدي بسبب جزيئات مختلفة تتشكل بسبب ارتفاع السكر في الدم (35).



الشكل (5) الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا (35)

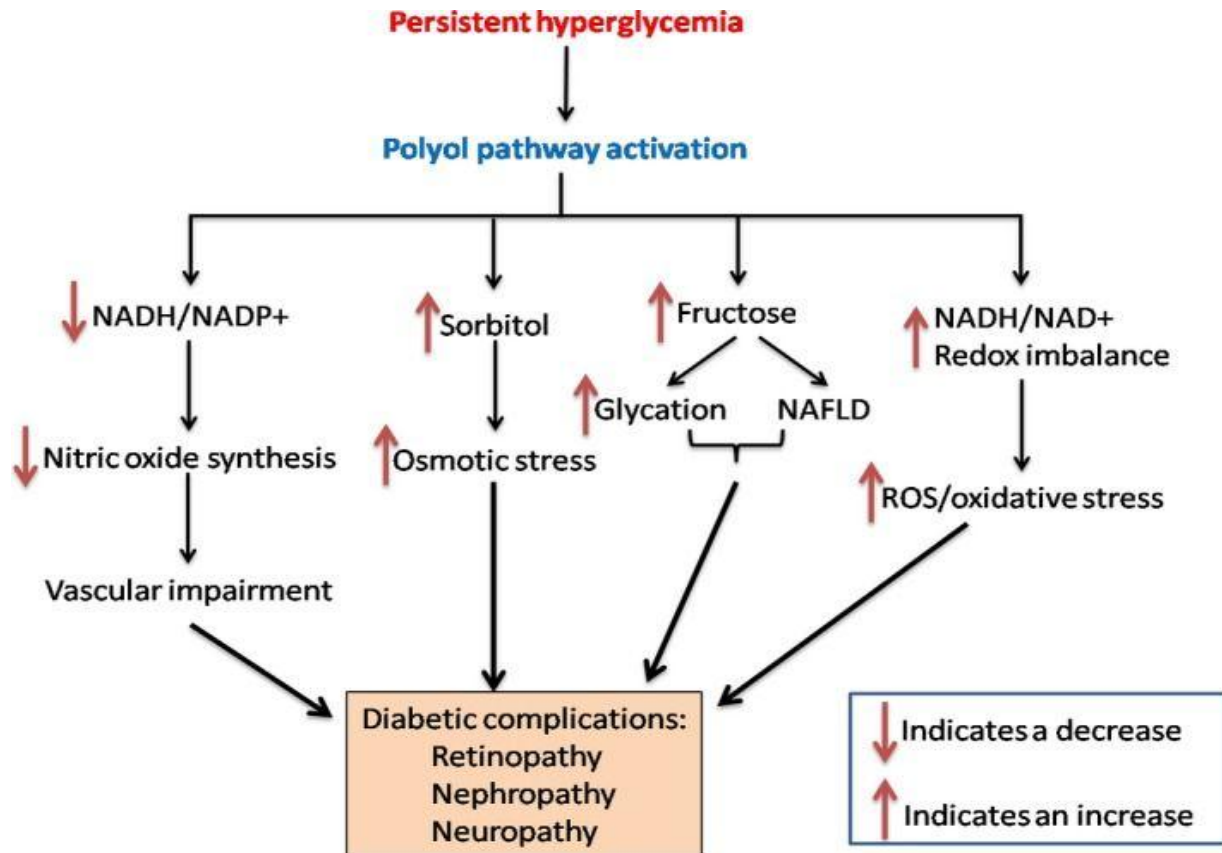
2-4-التبدلات الجزيئية:

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى إحداث مسارات استقلابية مختلفة ومتشابكة، مما يؤدي إلى تطوير سلسلة من التفاعلات تؤدي في النهاية إلى تطور اعتلال الشبكية السكري، ومن هذه التفاعلات سبيل البوليل (Polyol)، ومركبات الـ Advanced Glycation End-products (AGEs)، وتنشيط البروتين كيناز سي (PKC) Protein Kinase C، والجذور الحرة المؤكسدة (36).

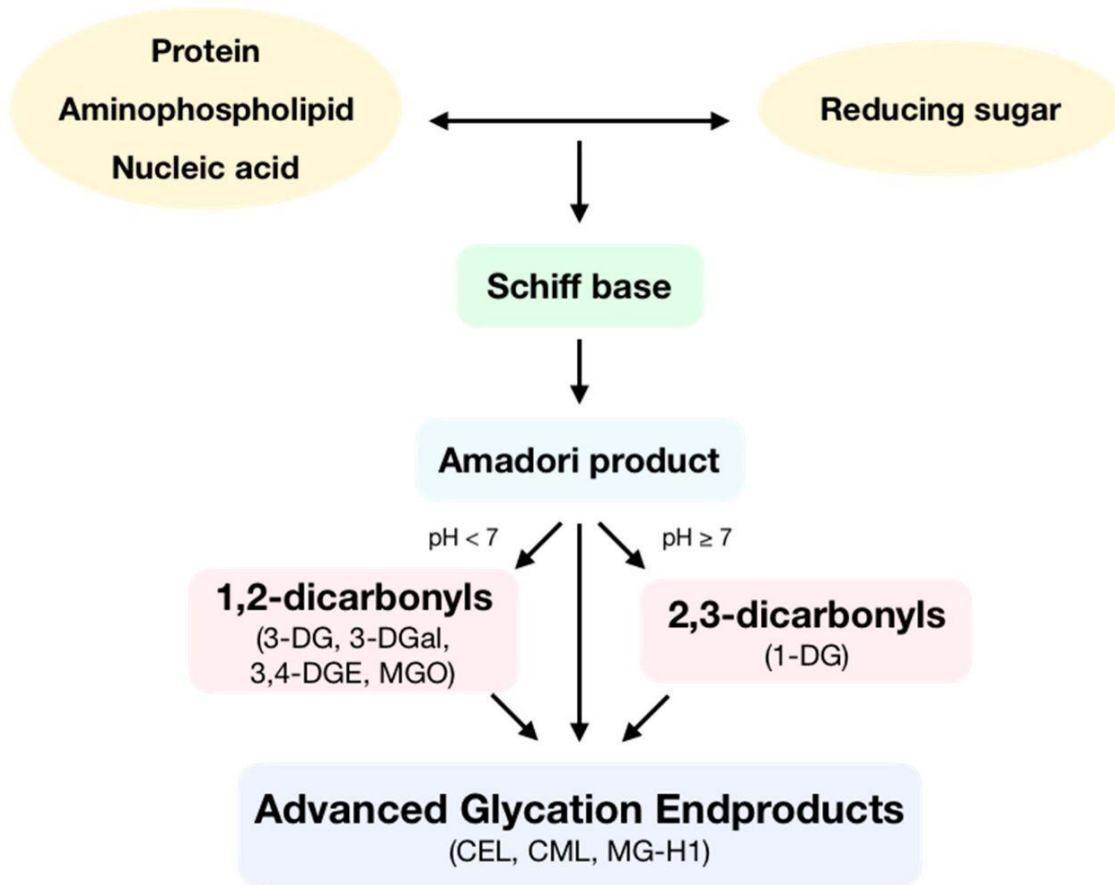
تعتبر زيادة إنتاج البوليل (Polyol) سبباً متورطاً في التتس العصبي في شبكية العين. في الخطوة الأولى يتم تحويل الجلوكوز إلى سوربيتول عن طريق تفاعل إرجاع الألوز (Aldose Reduction)، وفي الخطوة الثانية يتم تحويل السوربيتول إلى الفركتوز حيث تبقى هذه المستقلبات في المسافة داخل الخلوية، مما يؤدي إلى تلف الخلايا بآلية غير معروفة بشكل دقيق حتى الآن. في موازاة ذلك يؤدي تنشيط إنزيم إرجاع الألوز في حالة زيادة الجلوكوز

إلى تقليل صنع الجلوتاثيون (Glutathione) المضاد للأكسدة، وبالتالي زيادة الإجهاد التأكسدي. تتم آلية إنتاج السوربيتول عن طريق تفاعل إرجاع الألدوز في الميتوكوندريا (Mitochondria)، وتزيد من الإجهاد التأكسدي، والذي يؤدي بدوره إلى إتلاف خلايا الشبكية وتحفيز اعتلال الشبكية السكري (40،41). وهذه الآليات موضحة في الشكل (6).

يسبب تكوين AGEs تغيراً في بروتينات الغشاء للحاجز الدموي الشبكي الداخلي، وتبدأ عندها سلسلة الالتهاب حيث يتشكل الـ AGEs نتيجة اتحاد البروتينات السكرية بالغشاء الخلوي، وخاصة اتحاد الفركتوز مع البروتينات الغشائية بالخلية، وتسمى هذه العملية بعملية Glycation. تحدث عملية الـ Glycation مع الفركتوز بمعدل أعلى من الجلوكوز، وفي مرضى السكري يسمح الفركتوز الزائد بتكوين عدد كبير من جزيئات AGE. تسبب الـ AGE تلفاً للخلايا من خلال اتحادها مع مستقبلاتها المسماة -Receptor of Advanced Glycation End (RAGE) products، مما يُحفز إشارات داخل الخلايا تزيد من الإجهاد التأكسدي وتُطلق جزيئات التهابية ويزيد الإجهاد التأكسدي من تشكيل هذه المستقبلات، مما يزيد من تأثير AGEs (37،38). يوضح الشكل (7) هذه الآليات.



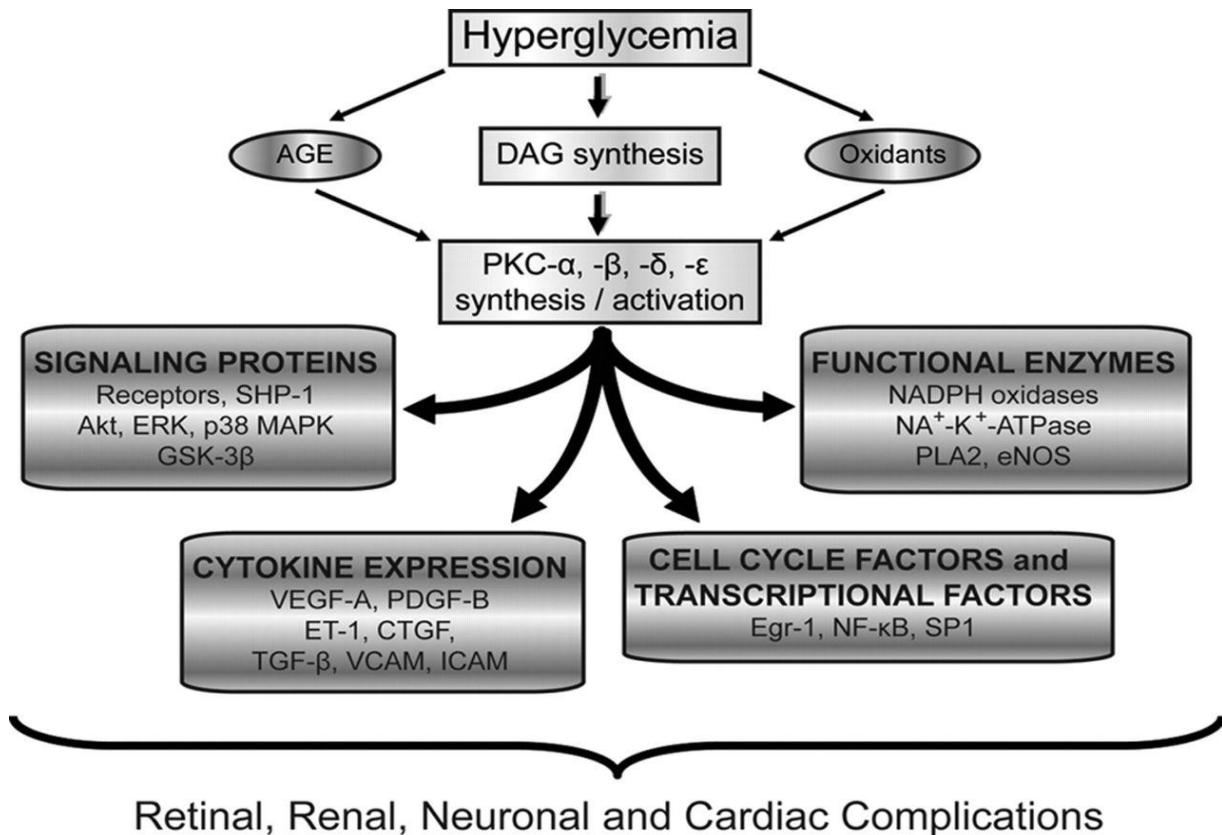
الشكل (6) تفعيل سبيل البوليلول (40)



الشكل (7) عملية Glycation وتشكيل AGEs (37)

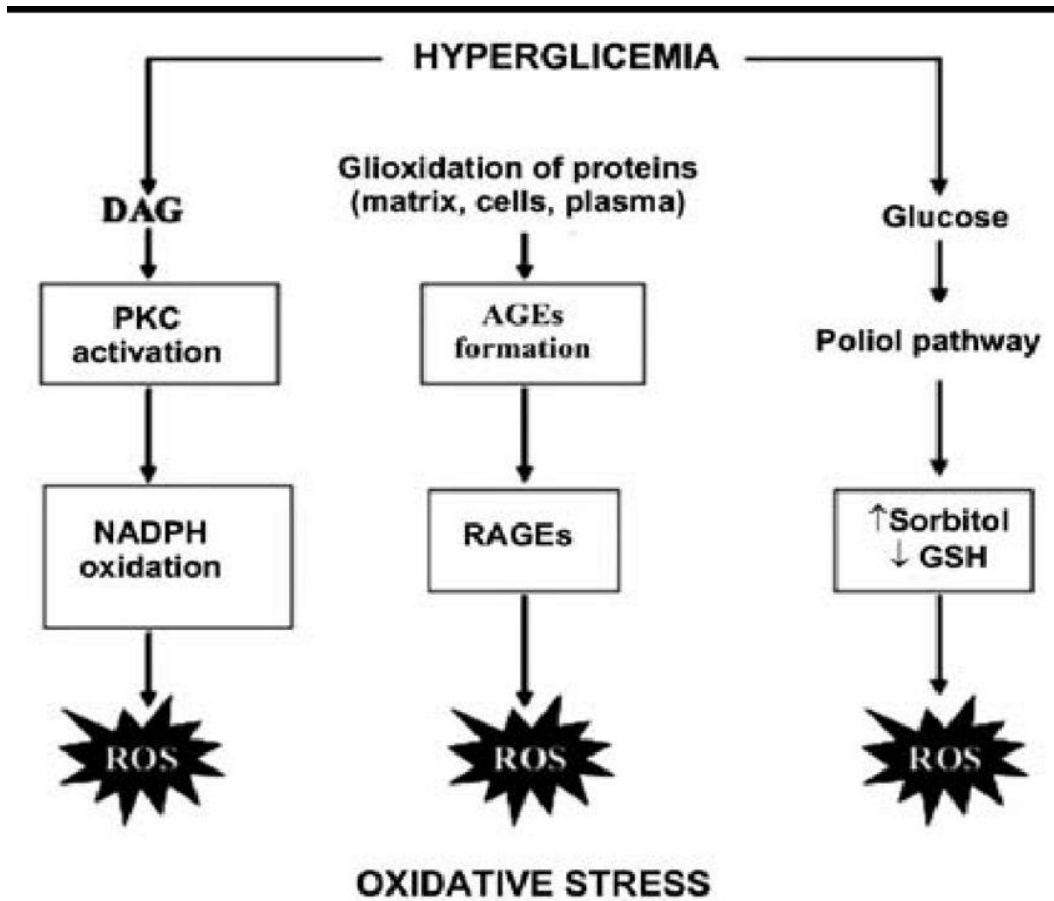
يعد تنشيط بروتين كيناز سي PKC مساراً مهماً في تعطيل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يعتبر PKC أحد أعضاء عائلة الكيناز المسؤولة عن تفاعلات الفسفرة حيث يحدث فرط نشاط لل PKC في الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة تكوين الغليسول ثنائي الأسيل (diacylglycerol) DAG، والذي ينظم تنشيط PKC حيث يعتبر PKC مهماً في الوظائف المختلفة داخل الخلايا، بما في ذلك الاستجابة المناعية، والنمو الخلوي. تؤدي زيادة عمل PKC إلى زيادة وظائفه الخلوية، وبالتالي زيادة النمو وتحفيز تكوين الأوعية. كما يسبب الـ PKC بشكل مباشر أو عن طريق زيادة التعبير عن عوامل مختلفة مثل VEGF أو عامل النمو المحول بيتا 1 Transforming Growth

Factor Beta-1 (TGFB1) فعاليات أخرى ضمن الخلية، مثل تراكم المصفوفة خارج الخلية، وانحلال الفيبرين، والاستجابات الالتهابية (42,43). كما هو موضح في الشكل (8).



الشكل (8) البروتين كيناز (43)

يحدث الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress) بسبب تراكم الجذور الحرة (Free Radicals) على شكل أنواع مؤكسدة تفاعلية Reactive Oxidative Species (ROS). ويسبب الإجهاد التأكسدي تغيرات مرضية بالنسج، مثل زيادة سماكة الغشاء القاعدي، وفقدان الخلايا البطانية، والخلايا الحوطية (Pericytes). يؤدي تراكم الـ AGEs إلى زيادة إنتاج ROS. كما يقلل مسار البولويول من إنتاج الجلوتاثيون المضاد للأكسدة، والذي يثبط الـ ROS. تزيد الـ ROS من نشاط PKC. يؤكد التفاعل بين ROS والمسارات الثلاثة الموصوفة سابقاً والموضحة في الشكل (9) أهمية الـ ROS في تطوير اعتلال الشبكية السكري (39,44).



الشكل (9) جزيئات ال ROS والإجهاد التأكسدي (44)

2-5-الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية:

في الوذمة البقعية يمكن أن يحدث تراكم السوائل داخل الخلايا أو في المسافة خارج الخلوية. يُعرّف تراكم السوائل داخل الخلايا باسم الوذمة السامة للخلايا (Cytotoxic Edema)، في حين يُعرّف تراكم السوائل في المسافة خارج الخلوية باسم الوذمة وعائية المنشأ (Vasogenic Edema). يمكن أن تظهر هاتان الوذمتان في أمراض عديدة، مثل انسداد الشريان الشبكي المركزي (CRAO) حيث تكون الوذمة داخل خلوية، وتكون مرئية في (OCT) Optical Coherence Tomography على شكل زيادة انعكاسية الطبقات النووية الشبكية، بينما في حالة الانسداد الوريدي الشبكي المركزي (CRVO) Central Retinal Vein Occlusion تكون الوذمة الوعائية خارج الخلوية هي الشكل الأكثر أهمية.

في المرضى الذين يعانون من وذمة اللوحة السكرية يظهر شكلا الوذمة: الشكل السام للخلايا في البداية، والشكل الوعائي في وقت لاحق. يمكن أن ينتج الشكل السام للخلايا عن زيادة السوربيتول واللاكتات والفوسفات في المسافة داخل الخلوية نتيجة لارتفاع السكر في الدم. كما يمكن إنتاج الوذمة الوعائية من قبل العديد من الجزيئات الموصوفة سابقاً، بما في ذلك VEGF وأكسيد النيتروز والجذور الحرة، والتي تنتج عن تمزق الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يتم تحديد كمية السائل خارج الخلوي المتراكم من خلال الاختلاف بين الضغط التناضحي (Osmotic Pressure) والضغط السكوني (Hydrostatic) في الأوردة والشرين الشبكية مقابل البيئة خارج الخلوية. ينتج عن الوذمة الوعائية تراكم السوائل خاصة في طبقة الضفيرة الخارجية وطبقات الشبكية النووية الداخلية والخارجية، وعند بعض المرضى قد يحدث انفصال في الشبكية الحسية العصبية.

وجود الوذمة السامة للخلايا والوذمة وعائية المنشأ عند مرضى السكري يسبب نقصاناً بالخلايا الحوطية وخلايا مولر والخلايا النجمية، مع زيادة سماكة الغشاء القاعدي للشعيرات الدموية، وانخفاض في عدد الخلايا البطانية، مما يؤدي بدوره إلى فرط نفوذية الأوعية الشبكية وتمزق الحاجز الدموي الشبكي الداخلي (46,45).

2-6- خلايا مولر

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

تظهر الوذمة البقعية نتيجة لعدم التوازن بين السائل الذي يمر من الأوعية الشبكية إلى المسافة خارج الخلوية وبين إعادة امتصاص السائل من المسافة خارج الخلوية في الأوعية. تعتبر خلايا مولر هي المسؤولة عن النقل الفعال للسائل إلى الأوعية الشبكية، وفي مرضى السكري يكون عمل خلايا مولر مضطرباً، ويحدث خلل في توازن السائل الخلالي والبوتاسيوم، مما يسمح بتراكم السائل داخل الخلوي مع زيادة صعوبة تصريف السائل في الأوعية، ويحدث التوذم الخلوي، مما يؤدي إلى تمزق الخلايا وزيادة السائل في المسافة خارج الخلوية. يتوافق هذا الاكتشاف مع تأثير الستيروئيد على قنوات خلايا مولر، حيث يصحح الخلل الاستقلابي، ويساعد على استعادة البوتاسيوم، ويعزز النقل المائي من شبكية العين إلى الأوعية (48,47).

2-7- اعتلال الشبكرات الدموية:

تعتبر الآلية المسؤولة عن اعتلال الشبكية السكري (DR) Diabetic Retinopathy ووذمة البقعة السكرية (DME) Diabetic Macular Edema حالياً آلية تنكسية وعائية وعصبية. تدعم العديد من الدراسات هذا الرأي مما يشير إلى أن وجود ضعف عصبي تحت سريري قبل ظهور آفات الأوعية الدموية هو تطور نموذجي للسكري. يوجد العديد من الاختبارات التي تقيم وظيفة الشبكية، ومنها: تخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر Multifocal Electroretinogram، أو اختبارات حساسية التباين، أو الساحة البصرية (Perimetry). وباستخدام هذه الاختبارات تبين وجود زيادة في الموت المبرمج للخلايا العصبية الشبكية جنباً إلى جنب مع التغيرات في الأوعية الدموية في الشبكية (49,50).

في الظروف الفيزيولوجية توجد علاقة وثيقة بين المكون الخلوي والأوعية الدموية للشبكية من أجل الحفاظ على الاستقرار الدموي Homeostasis الطبيعي الضروري.

ينجم تنكس الشبكية عن إصابة عصبية باكرة، وتغيرات مبكرة في الأوعية الدموية، وهي الأحداث التي تسبب كسر الحاجز الدموي الشبكي، مما يؤدي إلى زيادة تسرب السوائل والبروتينات إلى شبكية العين، وهي السمة المميزة لوذمة البقعة السكرية (51).

هناك من يعتبرون أن اعتلال الشبكية السكري هو مظهر من المظاهر الالتهابية الجهازية التي تحدث في سياق السكري.

بغض النظر عن العوامل التي تسبب التهاب شبكية العين، يبدو أنها ناتجة عن تنشيط الجهاز المناعي للشبكية نفسها، وخاصة الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia). تشتق الخلايا الدبقية الصغيرة، من وحيدات النوى (Monocytes) وتعمل كبالعات تتوضع حول الأوعية (Perivascular Macrophage) لتعدل الاستجابة المناعية، ولكن في حالات الإجهاد المزمن تزيد قدرتها الالتهابية. في ظل الظروف العادية توجد الخلايا الدبقية في الطبقتين الضفيرييتين بالشبكية، وتكون مسؤولة عن التحكم في المسافة خارج الخلوية في شبكية العين، والحفاظ على توازن الأنسجة، وتلعب دور أكثر تشابهاً مع الخلايا العصبية، بناءً على التغصنات شديدة التشعب التي تقدمها. (52،53) وبالتالي فإن تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة ضروري للقضاء على مسببات الأمراض والخلايا العصبية الممتوتة. ولكن يؤدي تنشيطها العالي في اعتلال الشبكية السكري إلى تغييرات تشريحية ووظيفية في خلايا الشبكية. في ظروف التنشيط العالي تنتقل الخلايا الدبقية من طبقات الضفيرة إلى المسافة تحت الشبكية. بالإضافة إلى ذلك تصنع الخلايا الدبقية السيتوكينات، والبروتينات، وأكسيد النيتروز، و ROS في الوسط خارج الخلوي، مما يتسبب في موت الخلايا العصبية (54). تعتبر المسافة تحت الشبكية مكاناً ذي امتياز مناعي (Immune Privilege) يمكن تعديله من خلال وجود الخلايا الدبقية الصغيرة وإنتاج السيتوكينات.

في دراسة حديثة لوحظ وجود ثقب مسامية بين طبقة الصبغة الشبكية والمشيمية، مما يسهل مرور الخلايا بين الطبقتين (55).

وفي نفس الدراسة لاحظ Graeber في نموذج الفئران السكري أنه في حالة مرض السكري يزداد عدد الثقوب في طبقة الشبكية الصباغية RPE للسماح بنقل المزيد من الخلايا الالتهابية إلى الفراغ المشيمي (55). تشارك الخلايا الدبقية الصغيرة في الاستجابة الالتهابية عند مرضى السكري عن طريق زيادة عددها حول الأوعية، وزيادة التعبير عن (chemokine C-C motif ligand CCL2)، مما يحفز جذب البلاعم في شبكية العين. في الخطوة الأولى

تمر الخلايا الدبقية الصغيرة في المسافة تحت الشبكية، ثم تهاجر إلى المشيمية، ولكن عندما تتضرر طبقة RPE ولا يمكنها السماح بمرور المزيد من الخلايا تتراكم الخلايا الدبقية الصغيرة في المسافة تحت الشبكية، مما يزيد من الاستجابة الالتهابية.

يبدو أن الخلايا الدبقية الصغيرة جنباً إلى جنب مع خلايا مولر والخلايا النجمية تبدأ العمليات الالتهابية في الشبكية، وتقوم الخلايا الدبقية التفاعلية بتضخيم هذه الاستجابة (56)، ويتم الحفاظ على التهاب منخفض الدرجة عن طريق إنتاج السيتوكينات مثل (IL6-8) و (CCL2). يغير IL-6 وظيفة الخلايا النجمية التي تقدم الدعم الهيكلي للشعيرات الدموية في الشبكية، وبالتالي يسبب كسر الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يعمل IL-8 و CCL2 على العدلات ووحيدات النوى على التوالي. لا يُعرف سوى القليل عن هجرة كريات الدم البيضاء إلى شبكية العين، لكن CCL2 له دور بجذب الكريات البيضاء، وقد ثبت باستمرار أن هذه السيتوكينات مرتفعة في المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري ووذمة البقعة السكرية، وهناك علاقة مهمة بين ارتفاعها وشدة الإصابة العينية (57،58).

ثالثاً: التشخيص:

3-1- مقدمة:

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

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

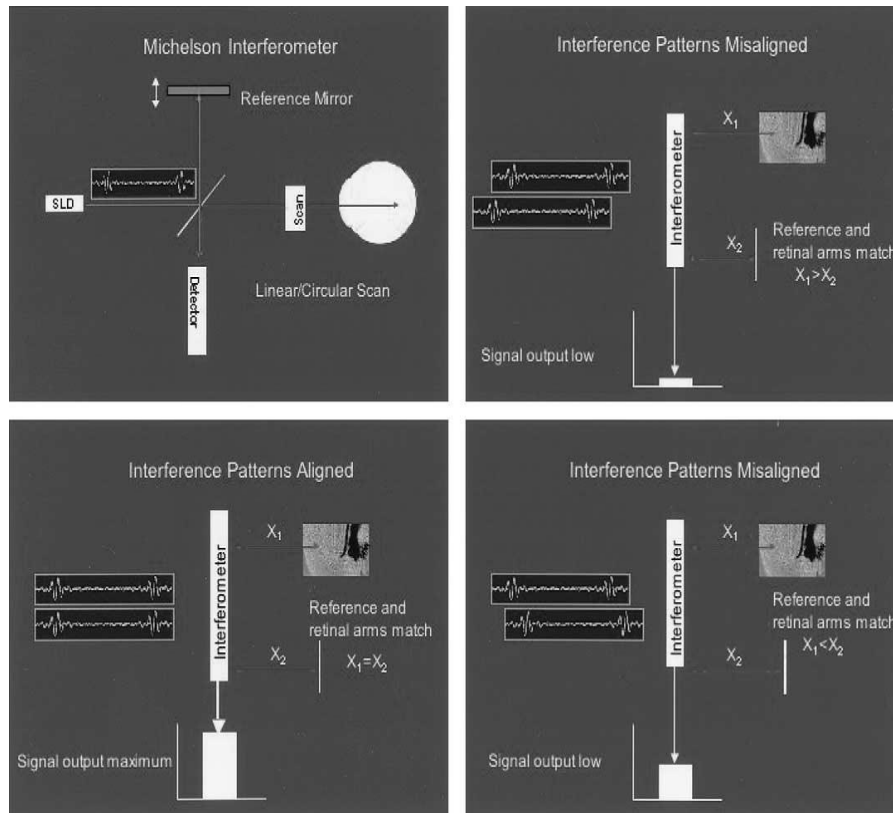
التقنيات الرئيسية المستخدمة حالياً في تشخيص ومتابعة المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية هي التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT وتصوير الأوعية بالفلورسئين FA. هذا الأخير مهم لتحديد وجود نقص التروية في أنسجة الشبكية، ولكنه تقنية غازية ذات آثار جانبية شديدة محتملة مثل تفاعل وعائي عصبي خطير، سكتة قلبية وتشنج قصبي، ولكنها نادرة للغاية (59). وبالتالي يعتبر OCT هو الأسلوب الأكثر استخداماً في متابعة وذمة اللطخة السكرية، ولتحديد الاستجابة للعلاج.

3-2- التصوير المقطعي التوافقي البصري:

يعتبر التصوير المقطعي البصري OCT تقنية حديثة يتم استخدامها بشكل متزايد لتقييم وتدبير مجموعة متنوعة من أمراض الشبكية. على سبيل المثال، تم استخدامه لتشخيص وتوجيه قرارات العلاج في ثقب اللطخة (Macular Hole)، والشد الزجاجي (Vitreous Macular Traction)، والتوعي المشيمي (Choroidal Neovascularization)، ووذمة البقعة (Cystoid Macular Oedema)، والغشاء فوق الشبكي (Epiretinal Membrane).

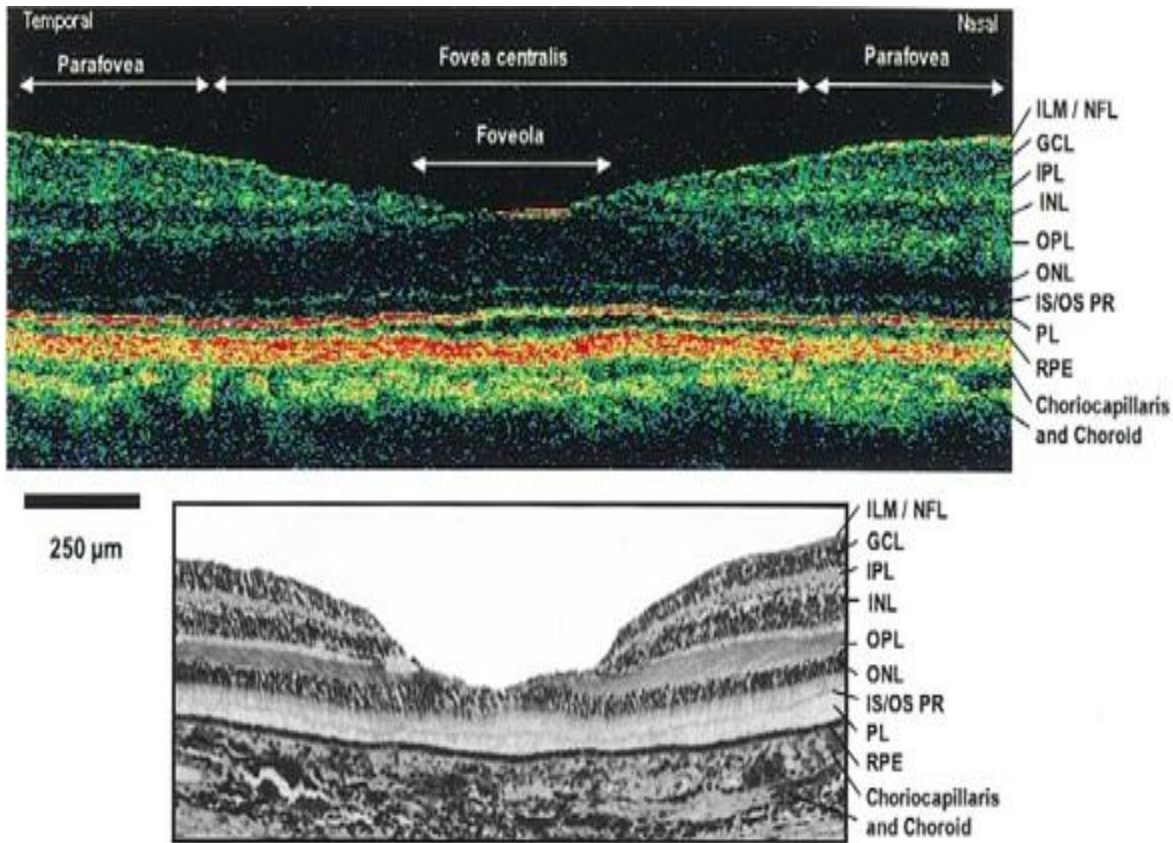
3-2-1- مبدأ التصوير (Principle):

يعتمد التصوير البصري المقطعي التوافقي على مبدأ قياس تداخل مايكلسون (Michelson) الموضح في الشكل (10)، حيث تنتقل الأشعة تحت الحمراء إلى جهاز يفصل الحزمة الضوئية لقسمين (Beam Splitter)، حيث القسم الأول يتم توجيهه عبر الأوساط الكاسرة إلى شبكية العين، بينما القسم الثاني يتجه إلى مرآة مرجعية. ينعكس الضوء الذي يمر عبر العين من خلال البنى الموجودة في طبقات الشبكية المختلفة. تتغير المسافة بين فاصل الحزمة (Beam Splitter) وبين المرآة المرجعية بشكل مستمر. عندما تكون المسافة بين مصدر الضوء وأنسجة الشبكية مساوية للمسافة بين مصدر الضوء والمرآة المرجعية، يتداخل الضوء المنعكس من نسيج الشبكية مع الضوء المنعكس من المرآة المرجعية لإنتاج نمط تداخل (Interference Pattern). يتم الكشف عن نمط التداخل ومن ثم تحويله إلى شكل إشارة (60).



الشكل (10) مبدأ عمل الـ OCT (60)

تشبه الإشارة تلك التي تم الحصول عليها عن طريق الموجات فوق الصوتية مع استخدام الضوء كمصدر للأمواج بدلاً من الصوت. يتم إنشاء صورة ثنائية الأبعاد حيث يتم نقل مصدر الضوء باستمرار لدراسة شبكية العين. إن الصورة ثنائية البعد تعتبر سلسلة من عمليات المسح A Scan المجمعة لإنتاج صورة شبكية مقطعية ثنائية الأبعاد تشبه تلك الموجودة في المقاطع النسيجية كما هو موضح في الشكل (11) (61). تقوم المعالجة الرقمية بعملية محاذاة لتصحيح حركة العين، كما تُستخدم تقنيات رقمية لتحسين جودة الصورة.



الشكل (11) مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي (61)

تعتمد دقة التصوير البصري المقطعي التوافقي على عدة عوامل. يمكن تقييم الدقة حسب المستوى المحوري (المحور Z) أو المعترض (المحاور X-Y). تعتمد الدقة المحورية على الطول الموجي وعرض النطاق الترددي للضوء الساقط. يكون امتصاص الضوء ذو الطول الموجي 820 نانومتر أقل من امتصاص الضوء ذي الطول الموجي الأقصر بواسطة البنى عالية المحتوى المائي مثل القرنية والخلط الزجاجي، تسمح هذه الخاصية باختراق الضوء الكافي لشبكية العين، والحصول على دقة محورية ممتازة. كما أنّ للضوء ذو النطاق الترددي الطيفي الأوسع دقة محورية أفضل. أنتجت النماذج المبكرة (OCT 1 و OCT 2 التي تنتجها شركة Carl Zeiss Meditec Inc) دقة محورية عند 12 ميكرومتر إلى 15 ميكرومتر. بينما النموذج المتوفر حالياً (Stratus OCT 3) الذي تنتجه هذه الشركة

المصنعة لديه دقة محورية نظرية تبلغ 10 ميكرومتر، استخدم كلا الجهازين ضوءاً بطول موجي 820 نانومتر. وتمكّن جهاز Stratus OCT دقة محورية أعلى باستخدام نطاقات تردد أوسع للضوء. تُحدّد الدقة المستعرضة، في تقنية التصوير المقطعي البصري (OCT) بحجم بقعة شعاع الضوء المُركّز على العينة. كلما كان حجم البقعة أصغر، زادت الدقة المستعرضة، مما يسمح بتصوير تفاصيل أدق عمودياً على مسار الشعاع (62).

3-2-2- الأنواع (Types):

تتوفر ثلاثة أنواع من OCTs: المجال الزمني (TD-OCT Time Domain)، والمجال الطيفي (Spectral Domain SD-OCT)، والمصدر المسح (Swept Source SS-OCT) (62).

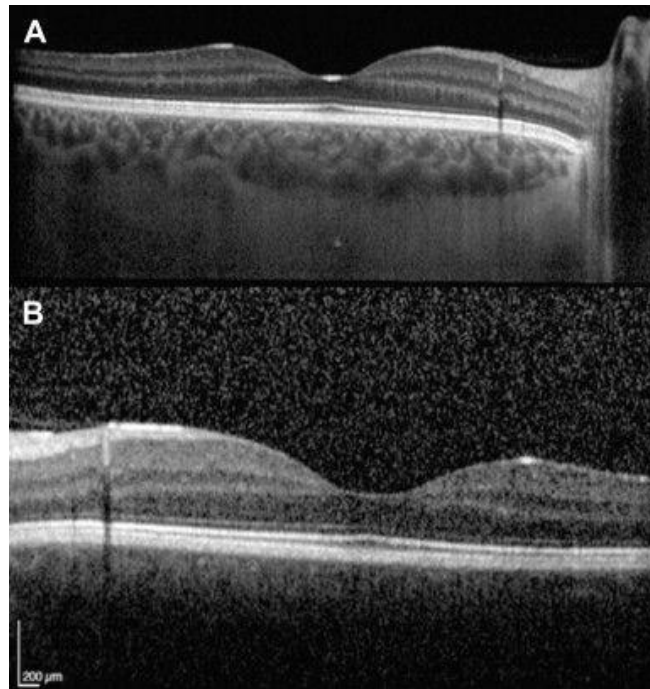
التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المجال الزمني: (TD-OCT)

يتم استخدام مرآة مرجعية متحركة في جهاز ال TD-OCT، وتقوم هذه المرآة بعكس الضوء الوارد إليها لتوليد سلسلة من الصور. ثم يتم استخدامها لإنشاء نمط انعكاسي وتحديد عمق أنسجة العين، مما يحد بشكل كبير من سرعة تصوير النظام (62).

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

يسمى OCT المجال الطيفي (SD-OCT) أيضاً باسم Fourier domain، ويستخدم مرآة مرجعية ثابتة لعكس مصدر الضوء، على عكس TD-OCT الذي يستخدم مرآة مرجعية متحركة. يتم الكشف عن التداخل بين الأشعة المنعكسة من أنسجة العين والأشعة المنعكسة المرجعية بواسطة مقياس طيفي (Spectrometer)، ثم يتم استخدام معادلات تحويل فورييه (Fourier Transformation) لإنشاء مسح ضوئي نمط A. نظراً لأن إنتاج عمليات المسح الضوئي لا يعتمد على مرآة مرجعية متحركة، فإن سرعة الحصول على الصور باستخدام SD-OCTs أسرع نسبياً من TD-OCT (62).

تم تطوير تقنية تعزيز العمق (EDI) Enhanced Depth Imaging لدراسة المشيمية بشكل أفضل، حيث تضع العدسة الموضوعية في موضع مسح أقرب للعين، لتصبح المشيمية والحاجز الصلبي المشيمي أوضح، وبالمقابل أصبح الجسم الزجاجي غير واضح بشكل جيد. هناك اختيار بين وضعين للتصوير في SD-OCT، وهما الفحص التقليدي الذي يتم فيه تصوير الجسم الزجاجي، وتقنية تعزيز العمق الذي يتم فيه تصوير المشيمية بشكل أوضح وهذا ما يظهره الشكل (12). بالنسبة لمعظم العيون، لا يمكن رؤية كليهما على النحو الأمثل في نفس الوقت باستخدام ال SD-OCT. يسمح التغير في مكان المستوى المحرق باستخدام تقنية تعزيز العمق باختراق عمق إضافي بمقدار 800×500 مم داخل العين اعتماداً على كمية التصبغ وعوامل أخرى (63).

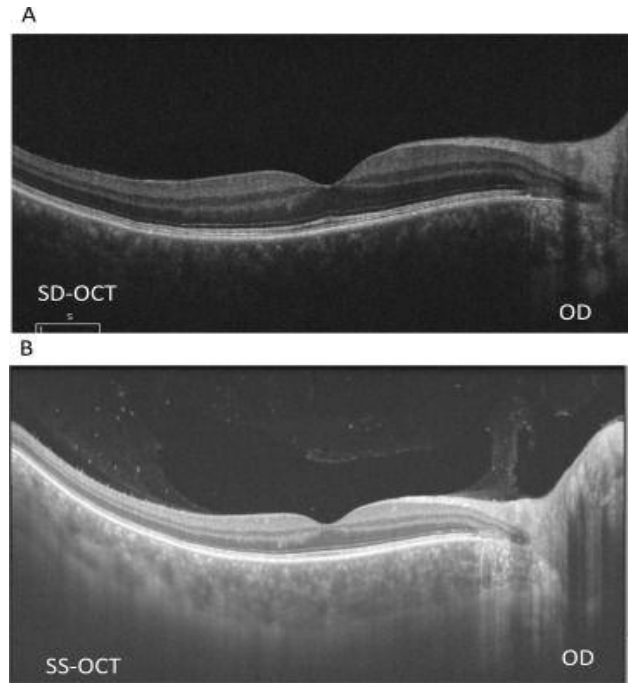


الشكل (12) مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT (63)

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

يعتبر SS-OCT أحد أنواع Fourier Domain، ويستخدم طولاً موجياً يبلغ 1050 نانومتر، مما يسمح باختراق أعماق في الأنسجة، ويسمح بتصوير المشيمية والوصل المشيمي الصلبي بشكل أفضل وسرعات مسح أعلى. يعتبر SS-OCT أحدث التقنيات المستخدمة من أجهزة ال OCT المتاحة تجارياً. حيث يمكننا من الحصول على تصور

ممتاز واسع المجال لبنى الجزء الخلفي من العين متفوقاً على SD-OCT مع EDI (64). وهذا موضح في الشكل (13).



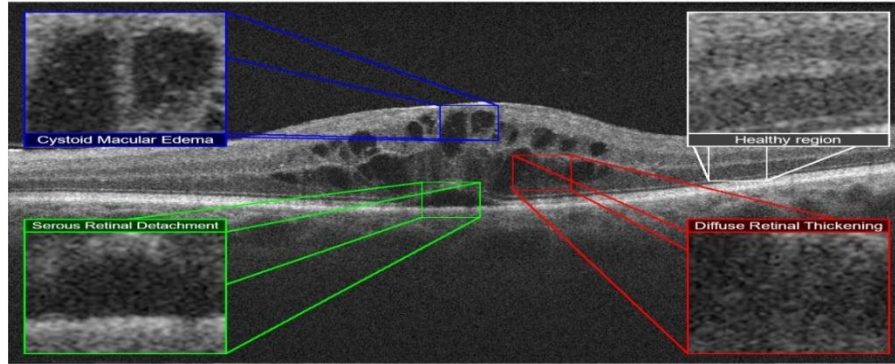
الشكل (13) مقارنة SS-OCT مع SD-OCT (64)

3-2-3- أهمية وذمة اللطخة السكرية:

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

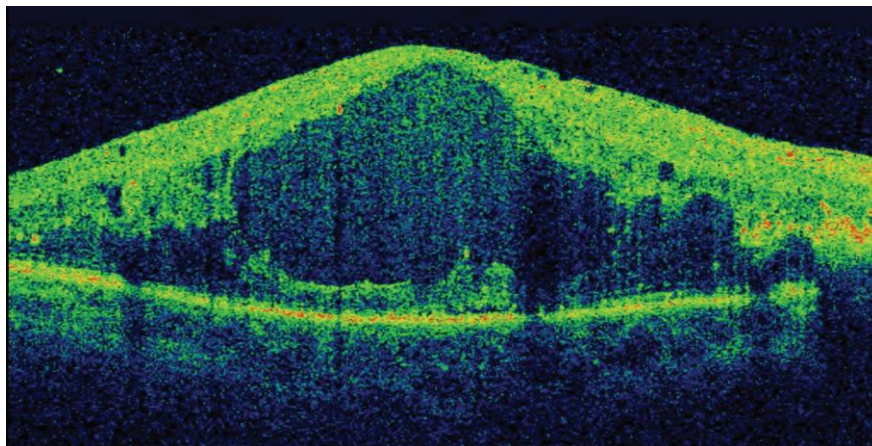
تم تقسيم وذمة اللطخة إلى نوعين، النوع الأول هو وذمة اللطخة السكرية غير الشدية (Non-Tractional DME)، وتشمل: الوذمة الاسفنجية (Spongiform-like)، والوذمة الكيسية (Cystoid)، وانفصال الشبكية المصلي

(Serous Retinal Detachment)، بينما النوع الثاني هو وذمة اللطخة السكرية الشديدة (Tractional DME)، وتشمل: الغشاء فوق الشبكي (Epiretinal Membrane)، والشد لأسباب أخرى (65). يظهر الشكل (14) الأنماط المختلفة لوذمة اللطخة السكرية غير الشديدة.



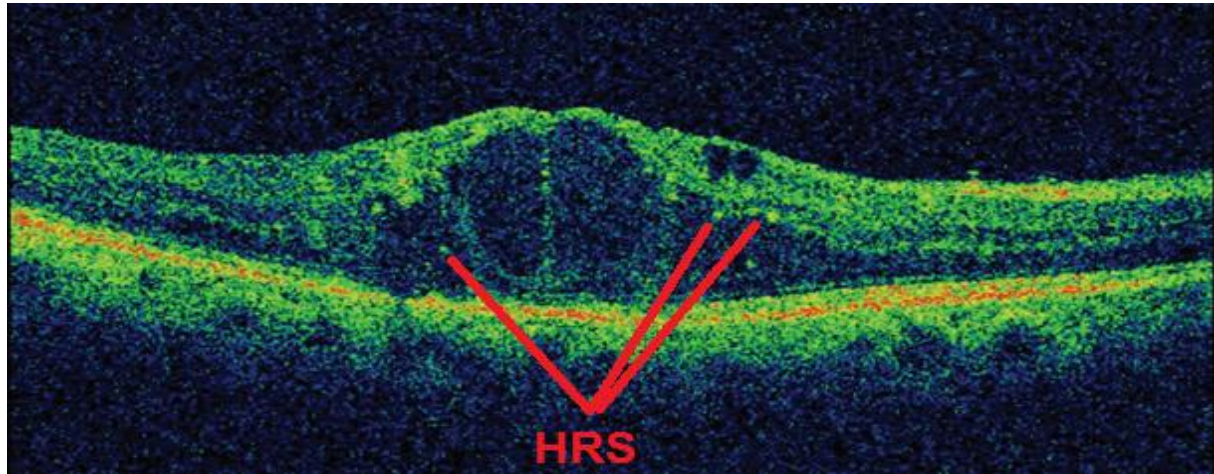
الشكل (14) وذمة اللطخة السكرية غير الشديدة (65)

على الرغم من أن سماكة الشبكية تتحسن بعد العلاج وتزداد حدة البصر، إلا أنه لا توجد علاقة مباشرة بين سماكة الشبكية وحدّة البصر (66). من التبدلات الأخرى بالـ OCT التي نشاهدها عند مرضى وذمة اللطخة السكرية حدوث تمزق في عدة طبقات شبكية، وأهمها الطبقة الإهليلجية ellipsoid وطبقة الغشاء المحدد الخارجي وهذا موضح في الشكل (15)، ترتبط حدة الإبصار بشكل وثيق مع وجود أو غياب هذه الطبقات (67).



الشكل (15) تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية (67)

كما قام الطبيب الفرنسي Gabriel Coscas بوصف النقاط الشبكية عالية العكسية Hyperreflective Retinal (Spots HRS) لأول مرة في جامعة باريس بفرنسا عام 2009، وتنتشر HRS في جميع طبقات الشبكية، ولكن يتركز انتشارها في طبقات الشبكية الخارجية حول الوذمة الكيسية كما هو موضح في الشكل (16). اقترح Coscas أن هذه النقاط قد تكون ثانوية لتفعيل الخلايا الدبقية الصغيرة (68). تتضمن التفسيرات المحتملة الأخرى أن HRS عبارة عن ترسبات بروتينية دهنية قبل تحولها لنتحات قاسية أو أنها تنكس بالمستقبلات الضوئية والخلايا التي تقوم ببلعمتها (69،70).



الشكل (16) HRS مع وذمة اللطخة السكرية (67)

وجدت الدراسات اختفاء HRS بعد علاج وذمة اللطخة السكرية، وتم اعتبار أن HRS تمثل علامة سريرية للاستجابة الالتهابية (71،72) كما أظهرت الدراسات أن HRS تزداد في مرضى السكري الذين لديهم اعتلال شبكية سكري. في المراحل المبكرة توجد HRS في الطبقات الداخلية مثل الخلايا الدبقية الصغيرة. وفي وقت لاحق يتغير موقع HRS وتنتقل للطبقات الخارجية، كما يحدث مع الخلايا الدبقية الصغيرة عندما يصيب اعتلال الشبكية السكري طبقات الشبكية الخارجية (73). وقد يكون هناك علاقة بين وجود HRS بالشبكية الخارجية بعد العلاج وبين حدة

البصر النهائية(74)، ولا يزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات حول العلاقة بين HRS، والخلايا الدبقية الصغيرة، ووذمة اللطخة السكرية.

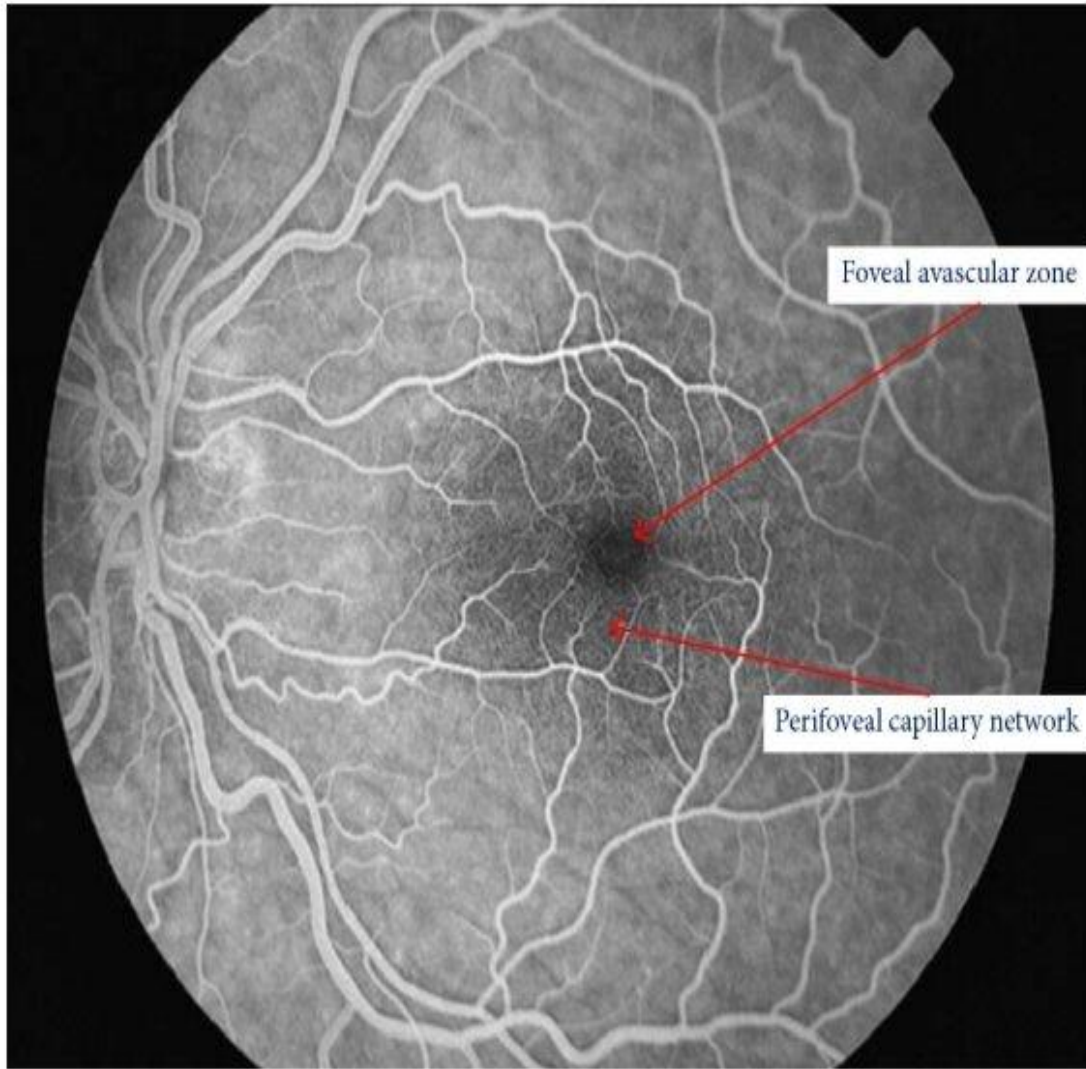
3-3- تصوير الأوعية الظليل:

تم تطوير تقنية التصوير الوعائي للشبكية باستخدام الفلورسئين لأول مرة من قبل David و Harold Novotny في جامعة Indiana عام 1961.

يتم تحفيز الفلورسئين بواسطة الضوء الأزرق بطول موجي يتراوح بين 465 و 490 نانومتر، ويصدر ضوءاً أخضراً مع ذروة بين 520 و 530 نانومتر، ومنحنى يمتد إلى حوالي 600 نانومتر.

يتم حجب كل من أطراف الإثارة والانبعاثات من الفلورسئين جزئياً بواسطة أصبغة الميلانين، والتي تعمل على تقليل القدرة على تصوير المشيمية بالفلورسئين. يتسرب الفلورسئين بسرعة من الشعريات المشيمية ويبدأ بالتألق في الوسط خارج الأوعية الدموية، وهذا يمنع أيضاً وضوح التشريح المشيمي. كما يعتبر تحليل المشيمية باستخدام الفلورسئين محدوداً أيضاً بسبب امتصاص الضوء وتشتته بواسطة الأصبغة في RPE والمشيمية، وبواسطة الدم في المشيمية(75).

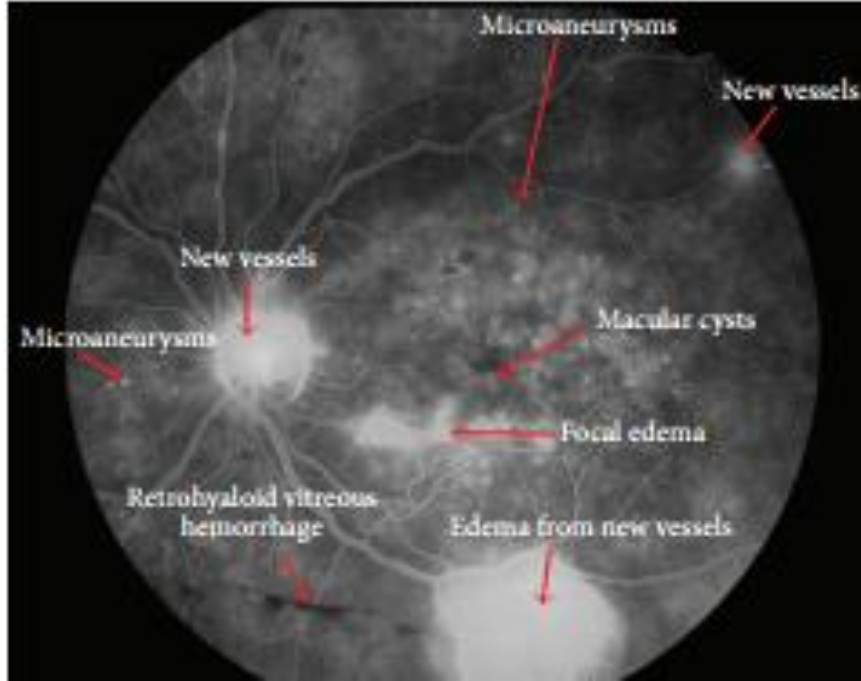
يتيح التصوير الوعائي بالفلورسئين مراقبة الأوعية الدموية في الشبكية عبر دراسة مرور الفلورسئين بالأوعية الدموية الشريانية والشعيرية والوريدية. يوضح الشكل(17) صورة ال FA الطبيعية للبقعة.



الشكل (17) صورة ال FA الطبيعية (75)

يمكننا أن نرى أمهات الدم المجهرية (Microaneurysm) عند مرضى السكري بشكل نقاط عالية التآلق تقع في طبقة الشعيرات الدموية. ونشاهد أيضاً التسريب (Leakage) وهو وجود الفلورسيتين في المسافة خارج الخلوية. كما يسمح لنا بتحديد مصدر التسريب في حالات الوذمة البقعية المنتشرة، ويمكن أن يحدد FA أيضاً المناطق الإقفارية التي لا يوجد فيها تروية، مما يوضح سبب انخفاض حدة البصر في المرضى السكريين الذين لديهم لطفة صفراء طبيعية (76،77).

يوضح الشكل (18) العلامات الملاحظة لدى مريض اعتلال الشبكية السكري المتقدم على صورة الفلوريسين. حيث يُلاحظ كل من التوعي الحديث على القرص وعلى الشبكية، والنزف خلف الزجاجي. كما يُلاحظ وجود أمهات دم مجهرية، وهي العلامة المميزة عند مريض اعتلال الشبكية السكري، بالإضافة إلى وجود وذمة بقعة سكري موضوعة.



الشكل (18) صورة ال FA عند السكري (76)

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

رابعاً: العلاج:

4-1- العلاج بالتخثير الضوئي بالليزر:

حل العلاج بالليزر كخط ثاني في علاج وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز بعد أن احتل الخط الأول لمدة 30 عاماً، حيث استعيز عنه بحقن مضادات عوامل النمو البطاني الوعائي والستروئيدات ضمن الزجاجي.

ولا يزال يلعب دوراً مهماً في علاج وذمة اللطخة السكرية، ولكن يجب أن يترافق دوماً مع ضبط جيد لسكر الدم وقيم التوتر الشرياني والسيطرة على عوامل خطر تطور اعتلال الشبكية السكري المذكورة سابقاً.

حيث أظهرت دراسة ETDRS أن علاج DME بالتخثير الضوئي بالليزر يعطي نتائج بصرية أفضل من السير الطبيعي للمرض، وفي حال بقاء الوذمة أو تعنيدها من الممكن تكرار المعالجة بالليزر بفواصل 4 أشهر حيث يحتاج المريض وسطياً إلى 3 أو 4 جلسات من العلاج.

ومن التأثيرات الجانبية للعلاج بالليزر حسب دراسة ETDRS تشكل عتامات جانب مركزية في الساحة الإبصارية، وحدوث تلف تحت شبكي، وكذلك تنمي وعائي مشيمي ثانوي، وقد سجلت حالات قليلة لحدوث انفصال شبكية في حال تطبيق تخثير ضوئي شامل للشبكية بشكل عنيف (78).

4-2- التخثير الضوئي بالليزر ذو الموجة المستمرة Continuous Wave و الليزر ذو

النبضات الميكروية تحت العتبة Subthreshold Diod Micropulse:

يرفع الليزر ذو الموجة المستمرة درجة حرارة أنسجة الشبكية مما يؤدي إلى حروق حرارية في الشبكية، بينما SDM يقطع موجة الليزر لنبضات صغيرة جداً وسريعة، مما يعطي الأنسجة وقتاً لكي تبرد وبذلك نتجنب أذية نسيج الشبكية. كما يسبب ليزر SDM تحريضاً ضوئياً لخلايا RPE يحثها على إنتاج PEDF - Pigment Epithelium Derived Factor (العامل المشتق من الظهارة الصباغية، هو بروتين يحمي شبكية العين، وخاصة الخلايا المستقبلية للضوء والظهارة الصبغية الشبكية، من التلف والتكس)، وعوامل أخرى قد يكون لها تأثير معاكس لعامل النمو البطاني الوعائي، حيث أشارت الدراسات أن ليزر SDM أكثر فعالية من CW من حيث تقليل سماكة الشبكية وتحسين وذمة اللطخة السكرية، كما أن ليزر SDM لا يسبب أذية شبكية مشيمية ويؤدي إلى نتائج أفضل على البنية التشريحية للشبكية (79،80).

4-3- العلاج بالعوامل المضادة للتنمي الوعائي:

احتلت العوامل المضادة للتنمي الوعائي بمركباتها المختلفة المرتبة الاولى في علاج DME إذ أنها تستهدف بصورة أساسية بروتين عامل تنمي بطانة الأوعية VEGF الذي يلعب التعبير الزائد عن مورثته دوراً هاماً في الآلية

الإمراضية لوذمة اللطخة السكرية. حيث اعتمد النهج العلاجي الحديث البدء بإعطاء ANTI-VEGF ضمن الزجاجي كخط علاجي أول في التدبير والاستمرار بهذا العلاج لمدة تقارب 4-6 أشهر بمعدل 4-5 حقن ضمن الزجاجي. (بروتوكول علاجي صادر عن DRCCR.NET).

و على الرغم من الثورة الكبيرة في العقد الأخير في تطور و تعدد مركبات ANTI-VEGF إلا أن الفروقات بين النتائج العلاجية لكل منها كانت نسبية ولا يوجد اتفاق موحد على تفوق إحداها على الآخر، إلا أن الآمال تعقد على المركبين الدوائين KSI-301 و KSI-501 ع بشكل أكبر حيث انه تأثيرهما العلاجي يتداخل على كل من VEGF و الانتروكينات أي أنه من الممكن السيطرة على DME بطوريها الحاد والمزمن إضافة إلى نصف العمر الحيوي الطويل الذي تأمنه KSI و الذي يصل حتى 4-6 أشهر، ويوضح الجدول رقم(2) جميع مركبات ANTI-VEGF مع ذكر الاختلافات الأساسية لآلية تأثير كل منها:

الجدول (2) أنواع مضادات عوامل التنمي البطاني الوعائي

المركب الدوائي	الجرعة	آلية التأثير
Pegaptanib	0.3mg /0.05 ml	VEGF-165
Bevacizumab	1.25 mg/0.05ml – 0.1ml	VEGF-A
Ranibizumab	0.5mg/0.0.5ml	VEGF-A
Aflibercept	2 mg/0.05ml	VEGF-A-B / PIGF
Ziv-aflibercept	1.25 mg/0.05-0.1ml	VEGF-A-B / PIGF
Conbercept	0.5mg/0.05ml	VEGF-A-B-C / PIGF
Brolucizumab	6 mg/0.05ml	VEGF receptors 1-2
Faricimab	6 mg/0.05 ml	VEGF-A – angiopoietin-2
Abicipar	2 mg/0.05 ml	VEGF-A
KSI-301		Molecular weight 950 KDA VEGF-A with high affinity
KSI-501		VEGF-A and IL-6

4-4- العلاج بالستيروئيدات:

استخدمت الستيروئيدات مثل التريامسينولون حقناً ضمن الزجاجي منذ منتصف التسعينات بشكل غير رسمي لعلاج DME حيث كان التخثير الضوئي بالليزر هو المعتمد، وما بعد عام 2005 سيطرت ANTI-VEGF على الخط العلاجي الأول في تدبير DME، إلا أن دور ANTI-VEGF المحدود في السيطرة على بعض وذمات اللطخة السكرية التي كان للعامل الالتهابي الدور الأكبر في الأمراض أعاد النظر في علاج DME وأكد على وجود مهم وفعال للستيروئيدات في تدبير DME. ولكنها ترتبط بخطر كبير لارتفاع ضغط العين وتطور الساد، لذا يتطلب استخدامها اختياراً دقيقاً للمريض.

يُشار إلى الأشخاص الذين يستجيبون للعلاج بالستيروئيدات مع ارتفاع ضغط العين باسم "المستجيبين للستيرويدات"، وتعريفهم ليس قاطعاً وقد يشمل الحالات التالية: زيادة ضغط العين بمقدار < 5 مم زئبق أو < 10 مم زئبق من خط الأساس، أو ضغط العين بمقدار < 21 أو 24 مم زئبق. يمكن اعتبار الزرق الناجم عن الستيرويد (SIG) Steroid-induced glaucoma شكلاً خطيراً من أشكال الزرق مفتوح الزاوية الثانوي لأنه غالباً ما يتم تشخيصه متأخراً ويتميز بمستويات ضغط عين مرتفعة وتؤدي إلى أضرار كبيرة في القرص البصري والساحة البصرية خلال فترة قصيرة. لا تزال آلية SIG غير واضحة. وقد ثبت أن الستيروئيدات تُنظم التعبير عن العديد من الجينات على مستوى الشبكة التريبقية، ويمكن أن تُسبب زيادة في مقاومة تدفق الخلط المائي من خلال زيادة ترسب بروتينات المصفوفة خارج الخلية، بالإضافة إلى تحريض خلل وظيفي في خلايا الشبكة التريبقية (81).

التريامسينولون أستيونيد:

أصدر DRCR.NET بروتوكولاً أكد فيه فعالية حقن التريام لعلاج وذمة البقعة السكرية.

متوسط عمر حقن التريام ضمن الزجاجي 6-18 يوماً ويمكن أن يستمر فترة تأثير نظريا لأكثر من أربعة أشهر

كحد أقصى مع خطورة متوقعة لحدوث الساد والزرق.

الستيروئيدات مديدة التأثير:

● زرة الديكساميثازون 700 ميكرو غرام هي بوليمراز قابل للتحلل حيث لها تأثير سريري يدوم لمدة 4 أشهر وقد نالت موافقة FDA لعلاج وذمة اللطخة السكرية.

● زرة الفلوكينولون أستيونيد هي زرة غير قابل للتحلل وتستمر بتحرير الدواء لمدة 36 شهر وقد نالت موافقة FDA لعلاج وذمة اللطخة السكرية وذلك بجرعة 0.19mg.

4-5-العلاج بمضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية:

لا يوجد مراجعة منهجية حتى هذه اللحظة تثبت فعالية علاج DME باستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية إلا أن الدراسات المتوفرة أكدت أمان وفعالية (NSAIDS) Nonsteroid anti-inflammatory drugs في علاج DME من حيث التأثير على كل من سماكة اللطخة المركزية وتحسن نتائج القدرة البصرية وآخرها تلك المجراة في مشفى المواساة الجامعي(82).

4-6-علاج وذمة اللطخة السكرية بعملية قطع الزجاجي:

كثرت الآراء حول فائدة عملية قطع الزجاجي الخلفي في علاج DME من حيث تأثيرها على كل من سماكة اللطخة المركزية ونتائج القدرة البصرية ولا يوجد دراسات منهجية توحد الرأي الجدلي لهذا التدبير العلاجي. ويجدر ذكر نتائج الدراسة المجراة في مشفى المواساة الجامعي لعلاج وذمة اللطخة السكرية بعملية قطع الزجاجي الخلفي وقد بينت الدراسة أن هذه الوذمة تتحسن بصورة هامة إحصائياً عند وجود مركبة شديدة واضحة على البقعة، بينما لم تظهر عملية قطع الزجاجي الخلفي أي تحسن هام في وذمة اللطخة السكرية في حال غياب المركبة الشدية (83).

الفصل الرابع

طرق قياس

الضغط داخل المقلة

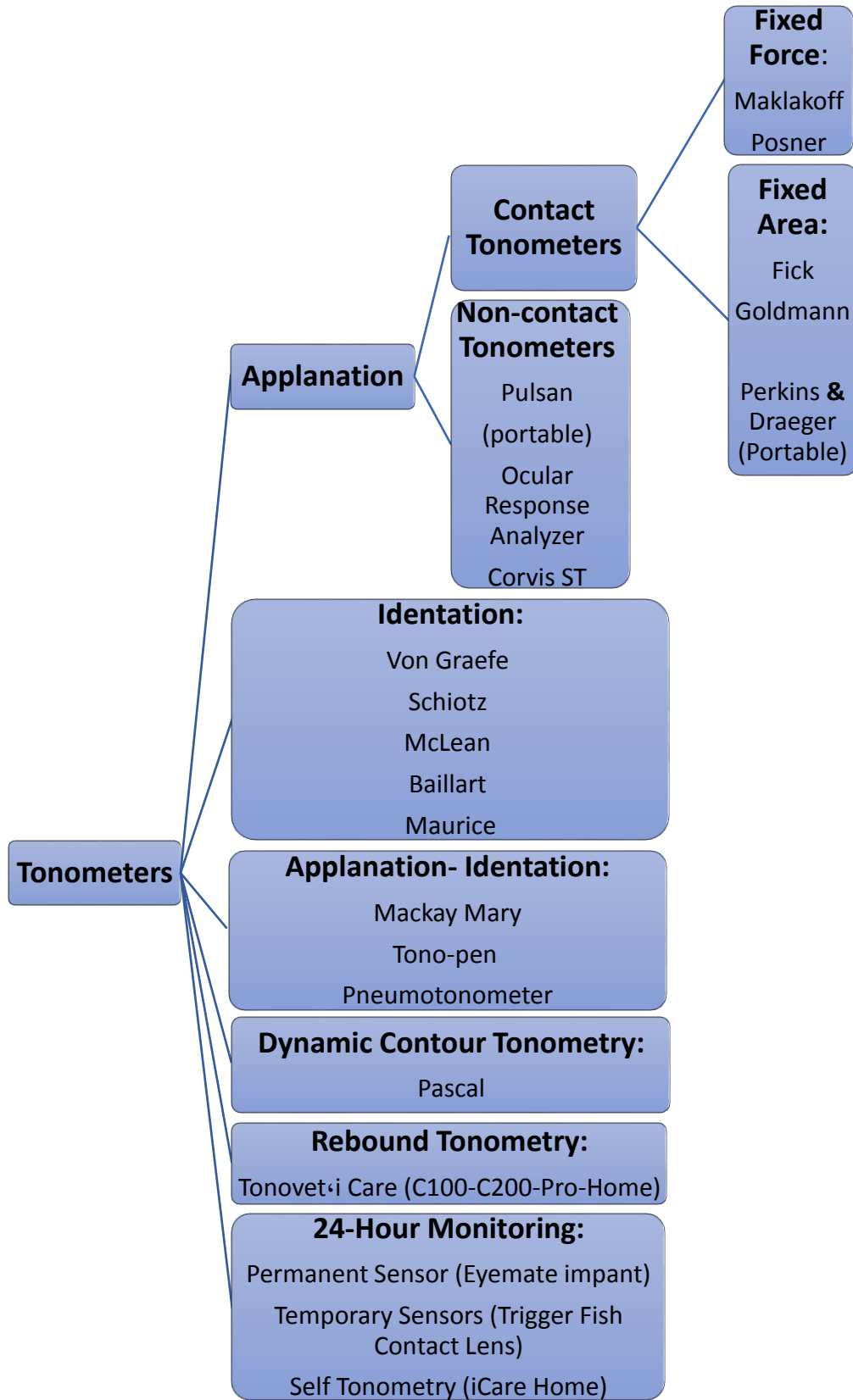
أولاً: مقدمة:

يمثل الزرق مجموعة من الأمراض تُعرَّف باعتلال عصب بصري مميز يتسق مع إعادة تشكيل عناصر النسيج الضام لرأس العصب البصري وفقدان النسيج العصبي الذي يؤدي بالنهاية لتطور أنماط وصفية من اختلال الوظيفة البصرية. يعد الزرق السبب الرئيسي للعمى غير القابل للشفاء، إذ يصيب حوالي 80 مليون شخص حول العالم (84). وهو مرض متعدد العوامل، وأسبابه غير مفهومة جيداً، ويعد ضغط العين عامل الخطر الأبرز. تتوفر حالياً طرق مختلفة لقياس ضغط العين، بناء على مبادئ فيزيائية مختلفة، بعضها طرق قياس مستمرة، والبعض الآخر يُقاس في العيادة الطبية فقط.

ثانياً: طرق القياس (Measurment Types):

تم تطوير العديد من طرق قياس الضغط داخل المقلة (IOP) Intraocular pressure منذ القرن التاسع عشر، ومع ذلك لا يمكن الحصول على ال IOP الحقيقي في العين إلا عن طريق جهاز Manometer، حيث يتم إدخال مسبر في العين، وهو إجراء غازٍ، ومحفوف بالمخاطر، وغير عملي في الممارسة السريرية. تم صنع عدة أجهزة لقياس الضغط داخل المقلة منذ تطوير أول مقياس بواسطة غريف Graefe، تعتمد هذه الطرق العديدة على مبادئ مختلفة للفيزياء للحصول على تقدير لقيمة ال IOP الحقيقي، وتهدف جميعها إلى أن تكون دقيقة ومحددة في قياس ال IOP الذي يمثل أهمية قصوى في علاج الزرق.

يمكن تصنيف أجهزة قياس ال IOP وفقاً للمبادئ المستخدمة فيها والتي تشمل: قياس الضغط بالتسطيح (Applanation)، وقياس الضغط بالتفريغ (Indentation)، وقياس الضغط بالتسطيح والتفريغ معاً (Applanation-indentation)، وقياس الضغط بالارتداد (Rebound)، وقياس الضغط الديناميكي (Dynamic Contour Tonometry)، والمراقبة المستمرة لل IOP (85). يوضح المخطط التالي الذي تم تلخيصه من المرجع (85) أنواع أجهزة قياس الضغط.



• ماكلاكوف (Maklakov Tonometer)

قدم ماكلاكوف Maklakoff مقياس ضغط عين يعتمد على مفهوم التسوية باستخدام قوة ثابتة (Fixed Force Applanation)، ويعتبر مقياس ماكلاكوف الموضح في الشكل (19) أول جهاز يقيس ضغط العين بدقة مقبولة قبل عام 1900. واستمر نموذج ماكلاكوف المُحسَّن لعام 1892 في الاستخدام في روسيا وأوروبا الشرقية حتى نهاية القرن العشرين رغم تعقيده وصعوبة استخدامه (86)، يتكون هذا الجهاز من عدة أوزان معدنية صغيرة أسطوانية الشكل (عادةً 10 غرام أو 15 غرام) في نهاية الوزن سطحان زجاجيان دائريان مستويان، يغطي هذان السطحان بطبقة رقيقة من صباغ خاص ويوضع الوزن بلطف على القرنية المركزية للعين. كلما كان الضغط داخل العين منخفضاً، ينغمس الوزن أكثر في القرنية، وبالتالي تكون البقعة الممسوحة من الصباغ أكبر، أما إذا كان الضغط مرتفعاً، فالوزن لا يسطح القرنية كثيراً، وتكون البقعة أصغر، يستخدم قطر هذه البقعة لحساب ال IOP وفقاً لقانون إمبرت-فيك (Imbert-Fick).



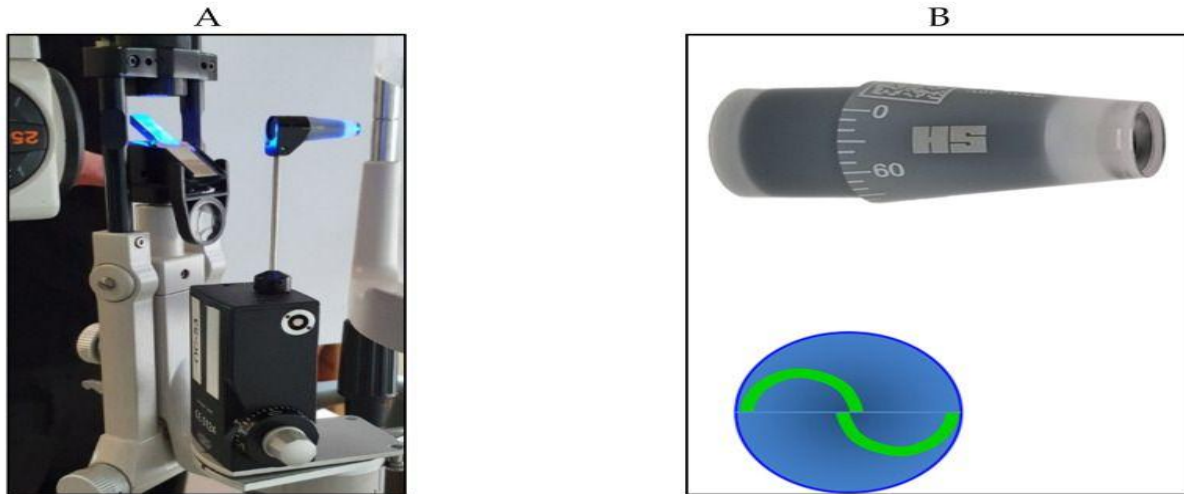
الشكل (19) مقياس Maklakoff لضغط العين (86)

• غولدمان (Goldmann Applanation Tonometry):

اقترح الطبيب السويسري هانز غولدمان Hans Goldmann جهازه لقياس ضغط العين عام 1948، ولا يزال جهاز غولدمان، الموضَّح في الشكل (20)، هو المعيار الذهبي لقياس ال IOP حتى يومنا هذا، ويستخدمه أطباء العيون بشكل متكرر في الممارسة السريرية.

يقوم الجهاز، وهو من نوع (Fixed Area Applanation) بقياس القوة المطلوبة لضغط القرنية في منطقة معينة، ويعتمد على قانون إمبرت-فيك (Imbert-Fick) من القرن التاسع عشر، والذي ينص على أن الضغط داخل العين (P) يمكن اعتباره مساوياً للقوة (F) اللازمة لتسطيح منطقة ثابتة المساحة من القرنية مقسومة على هذه المساحة الثابتة لهذه المنطقة (87) وكلما زاد ضغط العين زادت القوة اللازمة لضغط القرنية.

يستخدم أطباء العيون جهاز غولدمان كجهاز مرفق مع جهاز المصباح الشقي. يتم أولاً تطبيق قطرة مخدر موضعي وصبغ فلوريسئين على العينين، ثم يتم استخدام ضوء أزرق الكوبالت المرشح لتصوير صبغ الفلوريسئين بينما تضغط ذروة جهاز غولدمان على مركز القرنية بمساحة ثابتة قطرها 3.06 ملم. يسلط الضوء الأزرق على الحد الدائري لفلم الدمع الناتج عن ضغط ذروة الجهاز على القرنية. يقسم الموشور الموجود في ذروة جهاز غولدمان هذا الفيلم الدائري من الفلوريسئين إلى دائرتين خضراوتين عند رؤيتهما بالمصباح الشقي. يقوم الطبيب بعد ذلك بتغيير قوة مقياس غولدمان ضد القرنية عن طريق تدوير القرص الموجود على جانب الأداة حتى يتداخل النصفان بشكل طفيف. يشير هذا التداخل البسيط بين نصفي الدائرة إلى أن القرنية قد تم تسطيحها بمقدار معايير لإعطاء قياس دقيق لقيمة ال IOP بوحدة ملم زئبقي، والتي تُقرأ على قرص جهاز غولدمان (87).



الشكل (20) جهاز Goldmann (87)

يمكن أن تؤثر عدة عوامل على دقة قياسات ال IOP، والتي تشمل سماكة القرنية المركزية (CCT) Central، وصلابة العين (Rigidity)، وحركية القرنية (Corneal Thickness)، والحرع المرتفع (High Astigmatism)، وقلع الدمع، ووذمة القرنية، وكمية الفلوريسينين المستخدم، والجراحة الانكسارية (Corneal Hysteresis)، وعلى الرغم من أن جهاز غولدمان يعتبر المعيار الذهبي لقياس ال IOP، إلا أن العديد من السليبيات أدت لمحاولة صنع مقاييس ضغط عين جديدة في السنوات السبعين الماضية. تشمل سليبيات جهاز جولدمان أنه يحتاج مستوى عالٍ من المهارة في العمل، ولا يستطيع قياس المرضى المستقلين أو غير المتعاونين، ويحتاج إلى تطبيق التخدير الموضعي والفلوريسينين، ويعطي قيمةً كاذبةً مع القرنية غير المنتظمة أو المتدبة (87،88).

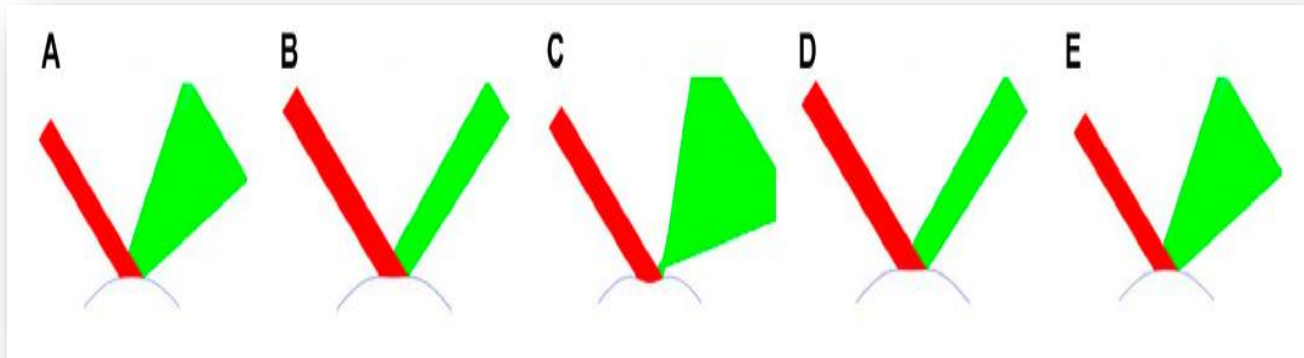
• محلل استجابة العين (ORA) (Analyzer Ocular Response):

تم تطوير الORA في أمريكا عام 2005، حيث يعتبر إصداراً حديثاً من مقاييس الضغط غير التماسية المعتمدة على مبدأ التسطيح (Applanation)، ويستخدم عموداً من الهواء كقوة تسطيح لمركز القرنية. يتم استخدام تدفق

الهواء لتسطيح القرنية (مرحلة التسطيح الأولى)، يستمر تدفق الهواء قليلاً حتى تتحني القرنية إلى الداخل. بعد زوال ضغط الهواء تعد القرنية إلى وضعها الطبيعي، مارة بمرحلة تسطح ثانية أثناء ارتدادها. يمكن لأجهزة الاستشعار البصرية استناداً إلى قوة تدفق الهواء ومعدل التعافي من التشوه بالشكل أن تقوم بتقييم مرونة القرنية لحساب التباطؤ القرني (Corneal Hysteresis)، وضغط العين المصحح. ويظهر الشكل (21) المسارات الضوئية في أوقات مختلفة أثناء قياسات ORA.

التباطؤ القرني (Corneal Hysteresis) هو قدرة القرنية على امتصاص وتبديد القوى المطبقة عليها بناءً على خاصية المرونة واللزوجة (Viscoelasticity) التي تتمتع بها. تم تصميم جهاز ORA لتحسين دقة قياس ال IOP نظرياً، وقد ثبت أن دراسة تباطؤ القرنية (Hysteresis) يساهم في تحديد خطر تفاقم الزرق، حيث انخفاض قيم التباطؤ يحمل خطراً أكبر لتطور الزرق (89).

الشكل (21) آلية عمل ORA (85)



• مقياس شيوتر (Schiotz):

يعتمد مبدأ التفريض (Indentation) على حقيقة أن الوزن يغرق في جسم الطري بشكل أكثر من الجسم القاسي، يتألف مقياس شيوتر المحمول، الموضَّح في الشكل (22) من مكبس مثبت على صفيحة توضع على القرنية. يتم وضع الأوزان على المسبر لتسبب انخفاضاً في القرنية، ويرتبط عدد الأوزان المكسدة على المسبر بالضغط داخل العين باستخدام مخطط تحويل بينهما مرفق مع الجهاز. يجب أن يكون المريض مستلقياً أثناء القياس، ويجب تخدير القرنية موضعياً.

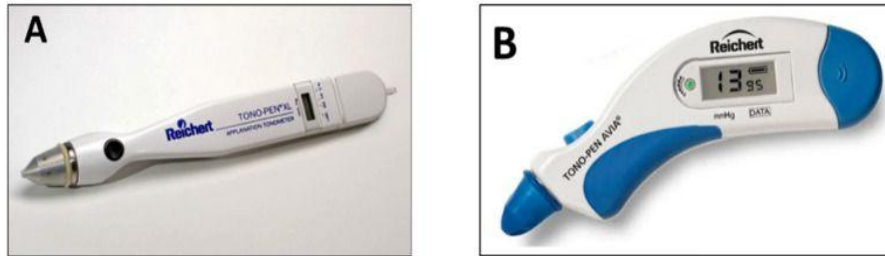


الشكل (22) جهاز Schiotz (88)

• مقياس قلم الضغط (Tonopen):

يعتبر قلم الضغط، الموضَّح في الشكل (23) جهازاً محمولاً يعمل بالبطارية، وخفيف الوزن، ويستخدم مكبساً صغيراً لتسجيل القوة اللازمة لتسوية القرنية. يعتمد هذا المقياس على مبادئ التسوية (Applanation) والتفريض (Indentation). يتطلب استخدام الجهاز إعادة المعايرة اليومية والتخدير الموضعي، ويستخدم رأساً يمكن التخلص

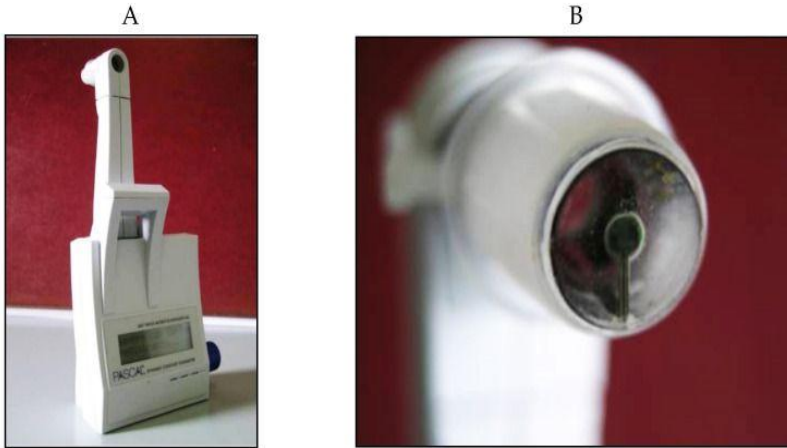
منه. يمكن أن يكون هذا الجهاز مفيداً في غرف الطوارئ أو المرضى طريحي الفراش أو في غرف العمليات لقياس ضغط العين. ورغم فوائده العديدة، فقد ثبت أن تغايرية القيم في نفس القياس مرتفعة نوعاً ما، كما يبدو أن القياسات باستخدام Tono-Pen تتأثر بشكل كبير بسماكة القرنية المركزية (90).



الشكل (23) جهاز Tonopen (88)

• مقياس ضغط العين الديناميكي (Dynamic Contour Tonometer):

وهو جهاز يقوم بحساب ال IOP بناءً على مبدأ Pascal، الذي يتعامل مع ضغط السائل داخل مساحة مغلقة. يجب تثبيت هذا الجهاز، الموضح في الشكل (24)، على مصباح شقي مثلما هو الحال مع جهاز غولدمان، بحيث يكون المريض في وضعية الجلوس، واستخدام قطرات التخدير لأن ذروة الجهاز يجب أن تكون ملاصقة للقرنية يستخدم هذا الجهاز مستشعر كهروضغطية (Piezoelectric) متطابق مع شكل انحناء القرنية لقياس النبضات الديناميكية الصغيرة في ضغط العين في القرنية. تسمح هذه الطريقة بقياس IOP دون تشويه القرنية، لذلك فإن قراءاته مستقلة عن سماكة القرنية على عكس الطرق الأخرى (91،92). أظهرت الدراسات أن جهاز DCT يتمتع بدقة جيدة، وقابلية للتكرار، وقيمه تشبه مثيلاتها في جهاز غولدمان (91،93). يحوي الجهاز عدة سلبيات، مثل الحاجة لبقاء ذروة الجهاز ملاصقة للقرنية لمدة 10 ثوانٍ تقريباً، وكونه لا يستطيع قياس المرضى المستلقين أو غير المتعاونين (94).



الشكل (24) جهاز Pascal (88)

• مقياس ضغط العين بطريقة الارتداد (Rebound Tonometer):

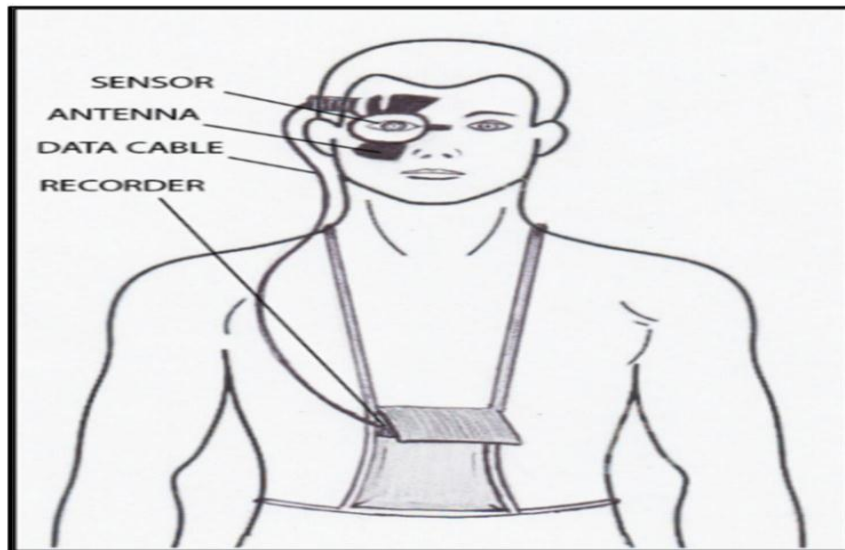
ويعتبر الـ iCare، الموضَّح في الشكل (25)، جهازاً محمولاً باليد، ويعمل بالبطارية، وسهل الاستخدام. يعتمد الجهاز على مبدأ الارتداد (Rebound)، حيث يستخدم مسيراً ويطلقه نحو القرنية، ثم يرتد المسير نحو الجهاز بسرعة مختلفة، وينتج عن اختلاف سرعة المسير وتباطؤ حركته كمون كهربائي (Volt) يتم تحويله إلى قيمة تعبر عن الـ IOP، وكلما زاد معدل تباطؤ الارتداد عن القرنية كان الضغط أعلى، وبالمقابل كلما كان معدل التباطؤ أبطأ كان الضغط أقل (95،96).



الشكل (25) جهاز iCare (88)

• مقياس ضغط العين المستمر (Continuous Tonometer):

تقوم أجهزة قياس ضغط العين بتوفير قراءات قليلة من قيم ال IOP لكل مريض. بينما في العالم المثالي لعلاج الزرق يتم قياس ال IOP باستمرار على مدار 24 ساعة في اليوم، لتوفير التموجات الحقيقية لارتفاعات ال IOP ولقياس ال IOP أثناء ساعات الاستيقاظ والنوم، والتي يمكن أن يكون لها تأثير كبير على الفهم الحقيقي لمستوى الضغط العلاجي، ومعدلات ترقى الزرق، وأفضل إستراتيجيات العلاج المصممة بشكل فردي لكل مريض (97). أطلقت شركة Sensimed SA السويسرية نظام Sensimed Triggerfish الذي يقوم بمراقبة ال IOP على مدار 24 ساعة، عبر استخدام عدسات لاصقة سيليكونية موصولة بمعالج كهروميكانيكي يجمع أكثر من 280 قياساً متكرراً لل IOP خلال 24 ساعة من التطبيق. يتم إرسال البيانات عبر هوائي لاسلكي موصول بالعدسة الطرية إلى جهاز محمول يحمله المريض في حقيبة يدوية على الكتف. يوضح الشكل (26) جهاز Triggerfish.



الشكل (25) جهاز Triggerfish (88)

ثالثاً: الاستطابات (Indications):

يعتبر قياس الضغط داخل العين (Tonometer) أمراً ضرورياً في جميع أشكال الزرق، حيث يتم استخدامها بشكل شائع كجزء من الزيارة الروتينية ومراقبة ارتفاع ضغط العين في الزرق، كما أنه يستخدم في رضوض العين الكليّة بدون تمزق العين، وفي حالات التهاب والإنتان العيني، وقبل العمليات الجراحية العينية وبعدها. يعتبر علاج المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالزرق أو أولئك الذين يخضعون للعلاج من الزرق أمراً ضرورياً لمنع أو إبطاء تطور الخلل الشكلي والوظيفي للزرق. لل IOP أهمية في العديد من الحالات السريرية، والتي تشمل:

- التحري (Screening) عن ارتفاع الضغط داخل المقلة Ocular Hypertension والزرّق عند جميع البالغين، وخاصة أولئك الذين لديهم عوامل خطر معروفة (90).
- تشخيص وعلاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع التوتر داخل المقلة OHT أو علاج الزرق.
- التشخيص التفريقي وعلاج حالات سريرية مختلفة تسبب ارتفاع مستويات ال IOP، بما في ذلك متلازمة تشنت الصباغ، التهابات العين، متلازمة الوسوف الكاذبة، متلازمة بوسنر شلوسمان، استخدام الستيروئيدات عند المرضى عاليي الاستجابة للكورتيزون (Steroid Responders)، التهاب الفزحية، الجراحة، الرضوض (99،100).

رابعاً: مضادات الاستطاب (Contraindications):

- تمثل المعلومات المتعلقة بـ ال IOP أهمية كبيرة أثناء فحص العيون، ومع ذلك هناك حالات يصعب فيها الحصول على قياس الضغط بأدوات معينة، أو يمكن أن تؤثر سلباً على الظروف السريرية للمريض، وتشمل هذه الحالات (101):

- تمزق كرة العين (Ruptured Globe): يجب تجنب قياس ال IOP التماسي مع حالات تمزق كرة العين أو الشك في تمزقها؛ حيث يمكن أن يؤدي الضغط الإضافي على العين باستخدام طرق قياس ال IOP إلى مزيد من الضرر، ويسبب خروج الخلط المائي والجسم الزجاجي.
- الإنتان (Infection): عند الاشتباه في وجود إنتان مثل التهاب القرنية والملتحمة في إحدى العينين، يجب على الطبيب التعقيم أو استخدام غطاء جديد قبل قياس العين المقابلة، وهذا مهم أيضاً عند استخدام نفس الجهاز بين المرضى لمنع انتقال العدوى بينهم.
- القرحة أو السحجات القرنية التي لم تلتئم: يمكن أن يؤدي استخدام أجهزة قياس ضغط العين إلى تفاقم آفات القرنية النشطة. كما يمكن أن تكون دقة العديد من أجهزة قياس الضغط التي لها اتصال مباشر بالقرنية محدودة في حالة وجود ندبات أو حرج عالي؛ وبالتالي فإن الاستخدام المناسب للأداة في هؤلاء المرضى له أهمية سريرية كبيرة في قياس ضغط العين.
- عدم تحمل التخدير الموضعي أو الحساسية منه أو من الفلورسين: تعتبر مضادات الاستطباب هذه قابلة للتطبيق على طرق قياس التوتر التي تتطلب التخدير الموضعي قبل قياس ال IOP يمكن اعتبار الطرق التي لا تتطلب تخديراً موضعياً كبديل عند هؤلاء المرضى، وتشمل هذه الطرق البديلة الارتداد (iCare) وقياس الضغط غير التماسي (Non-contact Tonometer).
- عدم تعاون المريض: لا يمكن استخدام بعض الطرق مثل جهاز Goldmann إلا مع المريض المتعاون في وضعية الجلوس. يمكن استخدام الأدوات اليدوية المحمولة الأخرى مثل جهاز الارتداد (iCare) في وضعية الاستلقاء، وتتطلب القليل من تعاون المريض؛ وبالتالي يمكن استخدامها في حالة المرضى والأطفال غير المتعاونين.

خامساً: الاختلاطات (Complications):

يوجد اختلاطات عينية لاستخدام بعض أجهزة قياس الضغط داخل العين، ومن هذه الاختلاطات: سحجات القرنية، وانتقال العدوى، ورد الفعل تجاه الأدوية العينية، وتفاقم تمزق كرة العين. ويعد خطر حدوث هذه الاختلاطات منخفضاً إلى حد كبير، ويبلغ أقل من 1%. يمكن استخدام الطريقة غير التماسية (Non-Contact Tonometer) وطريقة الارتداد (iCare) في حالات خاصة؛ رغم أن طريقة غولدمان (Goldmann Applanation Tonometer) تبقى المعيار الذهبي لقياس الضغط داخل المقلة (101).

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة رقابية حشدية تقدمية prospective chort study

مجموعة الدراسة:

مرضى وذمة البُقعة السكرية المراجعون للعيادات العينية في مشفى المواساة بما يتناسب مع معايير الاشتمال والاستبعاد في عام 2024.

مكان الدراسة:

قسم أمراض العين وجراحاتها، مشفى المواساة الجامعي، كلية الطب، جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدّراسة على مدى عام 2024.

أهداف الدراسة:

- يهدف البحث إلى تحري وجود علاقة هامّة إحصائياً بين نقصان سماكة البُقعة المركزية وحقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي.
- مع دراسة تبدلات كل من القدرة البصرية، ضغط العين، والتأثيرات الجانبية (تشكل ساد لدى المرضى ذوي العدسات الحقيقية) لدى المرضى الخاضعين لحقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ مرضى وذمة البقعة السكرية (مُعَرَّفة بثخانة الشبكية المركزية الأكبر من 250 ميكرومتر مقاسةً بالتصوير المقطعي التوافقي البصري بتقنية المجال الطيفي Spectralis Spectral-Domain] SD-OCT [Germany، Heidelberg، Heidelberg Engineering، OCT).
- ✓ مرضى الداء السكري مع نسبة خضاب سكري [HbA1C] أقل من 7.5% (102).
- ✓ المرضى ذوي وذمة البقعة السكرية المُعَدَّة من الذين تلقوا حقناً لمادة الأفاستين (بيفاسيزوماب) Avastin® (Bevacizumab) ضمن الزجاجي بمعدل ثلاث مرات على الأقل بفواصل شهر بين المرة والأخرى دون أي تحسن على صعيد المعايير التشريحية لذمة البقعة المركزية المقاسة بالتصوير المقطعي التوافقي البصري بتقنية المجال الطيفي Spectralis Spectral-Domain] SD-OCT [Germany، Heidelberg، Heidelberg Engineering، OCT).
- ✓ العمر فوق 18 سنة من الجنسين.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ✗ المرضى الذين وُجد أثناء فحصهم اختلاطات أخرى مرافقة لاعتلال الشبكية السكري (كوجود الغشاء فوق الشبكية، شد الزجاجي على البقعة، نزف زجاجي).
- ✗ المرضى الذين خضعوا لعمل جراحي داخل العين خلال فترة أقل من 6 أشهر من إدخالهم في الدراسة.
- ✗ المرضى المصابين بأمراض أخرى في الشبكية أدت لتشكيل وذمة بقعة (كانسداد الوريد الشبكي المركزي أو أحد فروعها، أو المصابين بأحد أمراض العنبة).
- ✗ المرضى الذين وجد أثناء فحصهم ضغط داخل المقلة أكبر من 21 ملم.ز.
- ✗ رفض المريض الإذلاء النهائي بالموافقة المستتيرة ومشاركة بياناته مع الباحثين أو في الدراسة.

خطة البحث:

- إطلاع المشاركين المشمولين في الدراسة على هدفها وإجراءاتها، وأخذ الموافقة المستتيرة منهم بشكل طوعي.

- تطبيق الإجراءات التالية على المرضى المراجعين للمرة الأولى أثناء فترة البحث، وذلك تبعاً للممارسة السريرية المُتَبَّعة في قسم أمراض العين وجراحاتها في مشفى المواساة الجامعي بدمشق:
- ✓ استجواب سريري يشمل القصة العينية والجهازية والدوائية والجراحية والتحسسية.
- ✓ فحص عيني شامل يتضمن فحص سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام مصباح شقي من أحد الأنواع التالية:
- Topcon Slit Lamp SL-D7, Tokyo, Japan
- Topcon Slit Lamp IS -600, Tokyo, Japan
- Topcon Slit Lamp SL -3C, Tokyo, Japan
- ✓ قياس أسوء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسوء الانكسار الأوتوماتيكي من نوع:
- Topcon Autorefractor KR-8100P, Tokyo, Japan
- ✓ تقييم حدة الإبصار المصححة BCVA باستخدام النظام العشري عن طريق جهاز إسقاط النمودج E:
- Topcon projector ACP8, Tokyo, Japan
- ✓ قياس ضغط العين باستخدام جهاز Goldmann Applanation Tonometer من نوع Goldmann
- Applanation Tonometry HAAG-STREITT INTERNATIONAL AT900
- ✓ فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر عبر المصباح الشقي باستخدام عدسة Volk 78 diopter.
- ✓ إجراء تصوير للشبكية بتقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري باستخدام جهاز
- Spectralis Spectral-Domain OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany
- ثم تصوير المرضى بنفس جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT بعد إجراء حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي بكمية 0.08 ml وتركيز 40 MG/AMP لمرة واحدة وذلك وفق الآتي:
- الشهر الأول والثاني والثالث.

الفصل الثاني

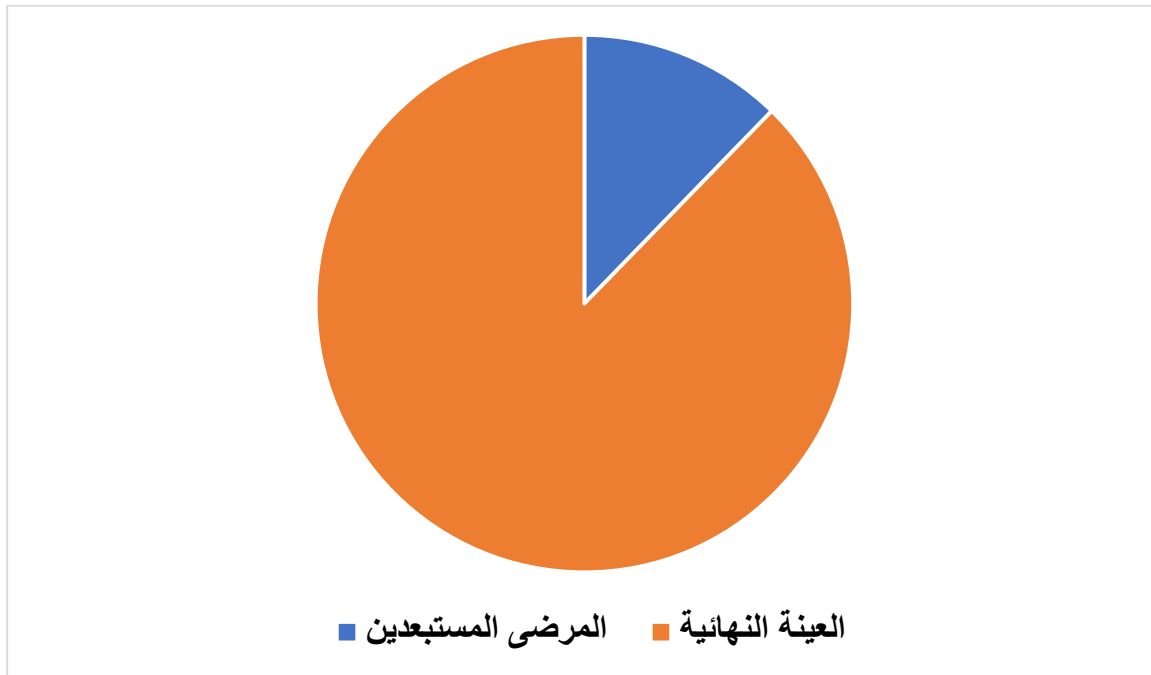
النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

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

1- العينة البدئية والنهائية:

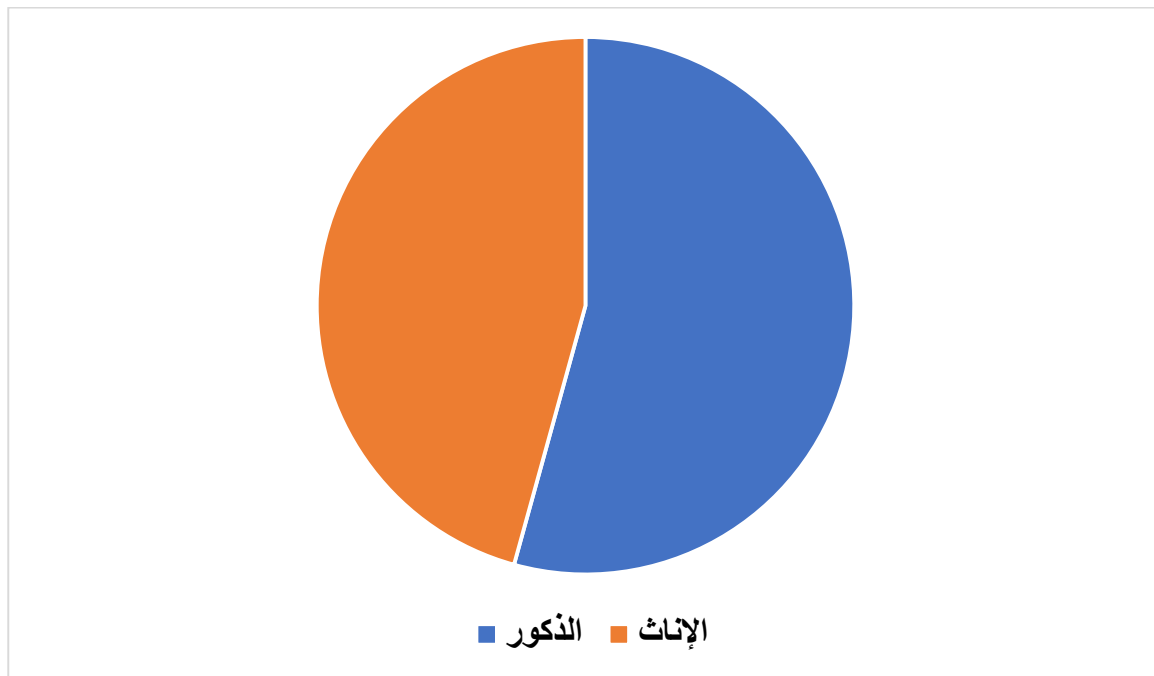
شملت العينة البدئية 57 عيناً من 39 مريضاً وتم استبعاد 7 عيون (4 مرضى) بسبب عدم المتابعة فأصبحت العينة النهائية 50 عيناً من 35 مريضاً



المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية

2- توزيع المرضى حسب الجنس:

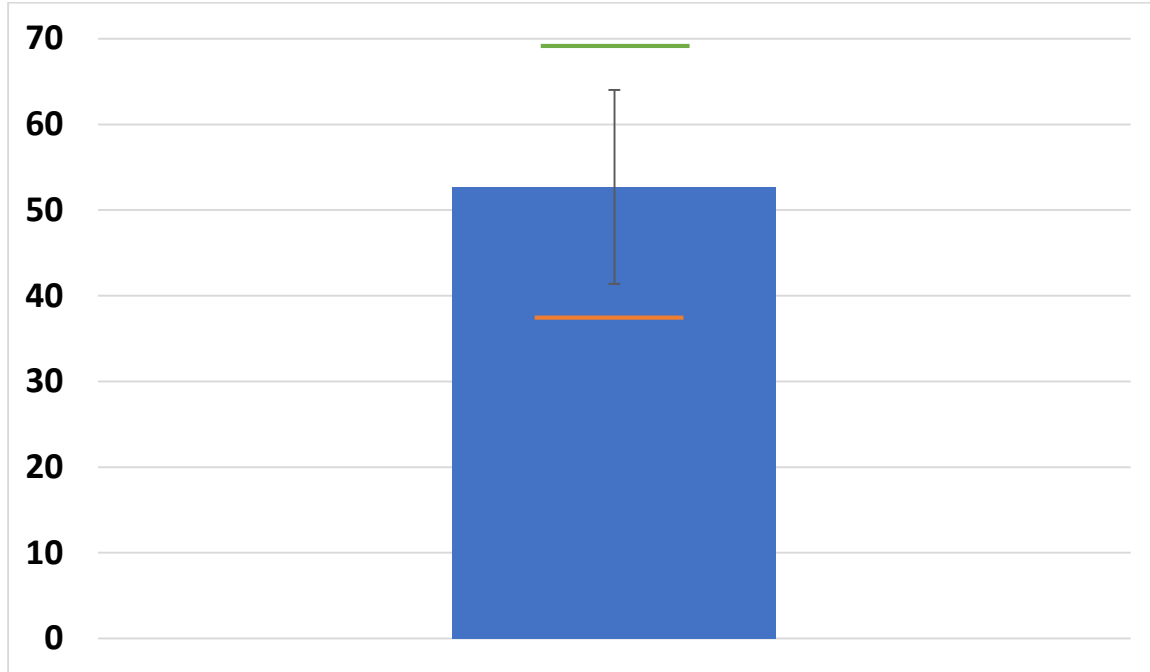
شملت العينة 35 مريضاً منهم 19 ذكراً بنسبة 54.3%، و 16 أنثى بنسبة 45.7%



المخطط البياني (2) توزيع المرضى حسب الجنس

3- توزيع المرضى حسب العمر:

كان متوسط العمر 52.7 سنة، والانحراف المعياري 11.3، وتراوحت القيم بين 38-69 سنة

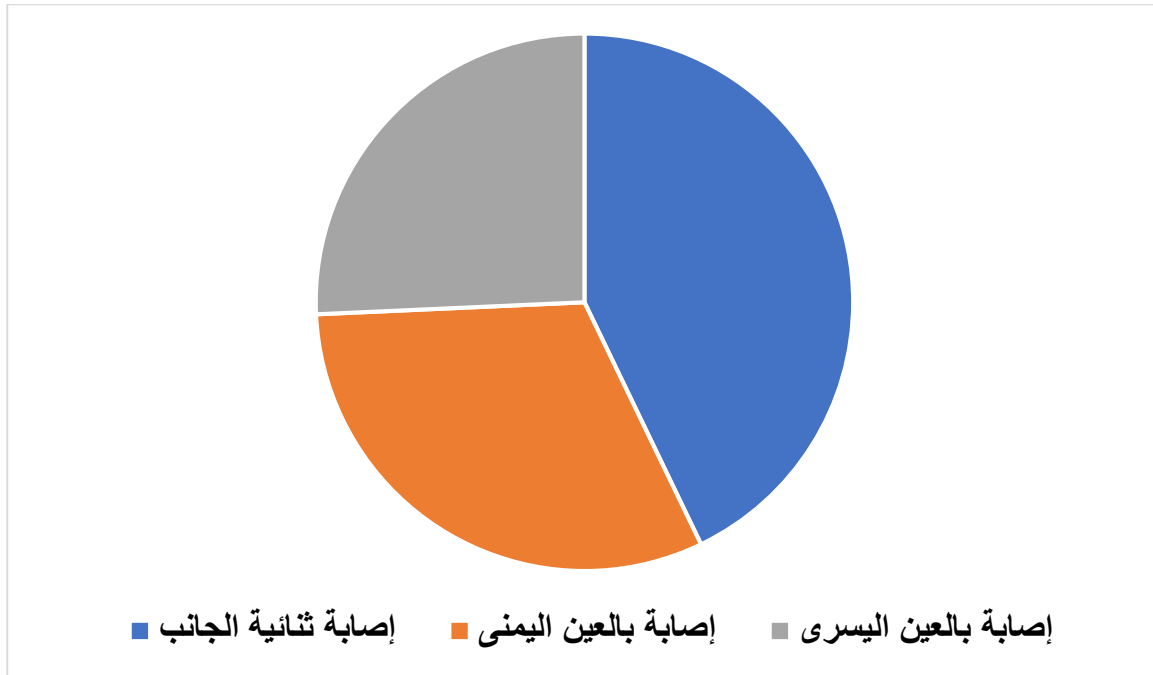


المخطط البياني (3) توزيع المرضى حسب العمر

4- توزيع العينة حسب الجهة:

شملت العينة 50 عيناً من 35 مريضاً، وكان التوزيع حسب الجهة كالتالي:

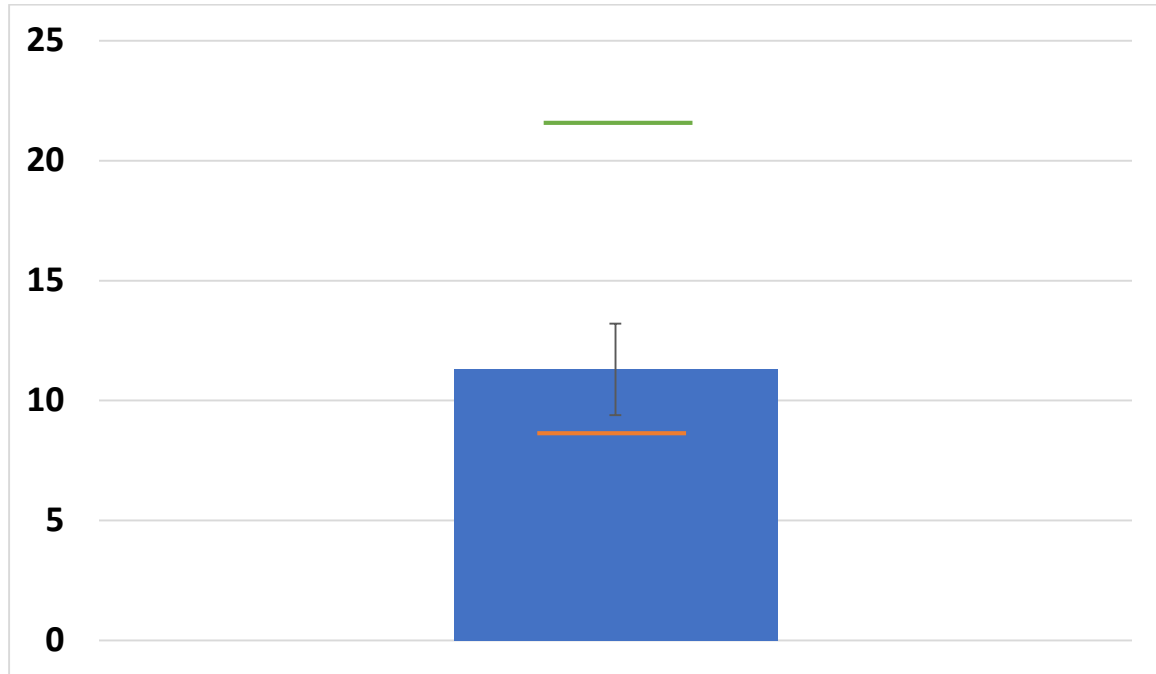
- إصابة ثنائية الجانب: عند 15 مريضاً بنسبة 42.9%.
- إصابة بالعين اليمنى: عند 11 مريضاً بنسبة 31.4%.
- إصابة بالعين اليسرى: عند 9 مرضى بنسبة 25.7%.



المخطط البياني (4) توزيع المرضى حسب الجهة

5- توزيع العينة حسب مدة الإصابة بالسكري:

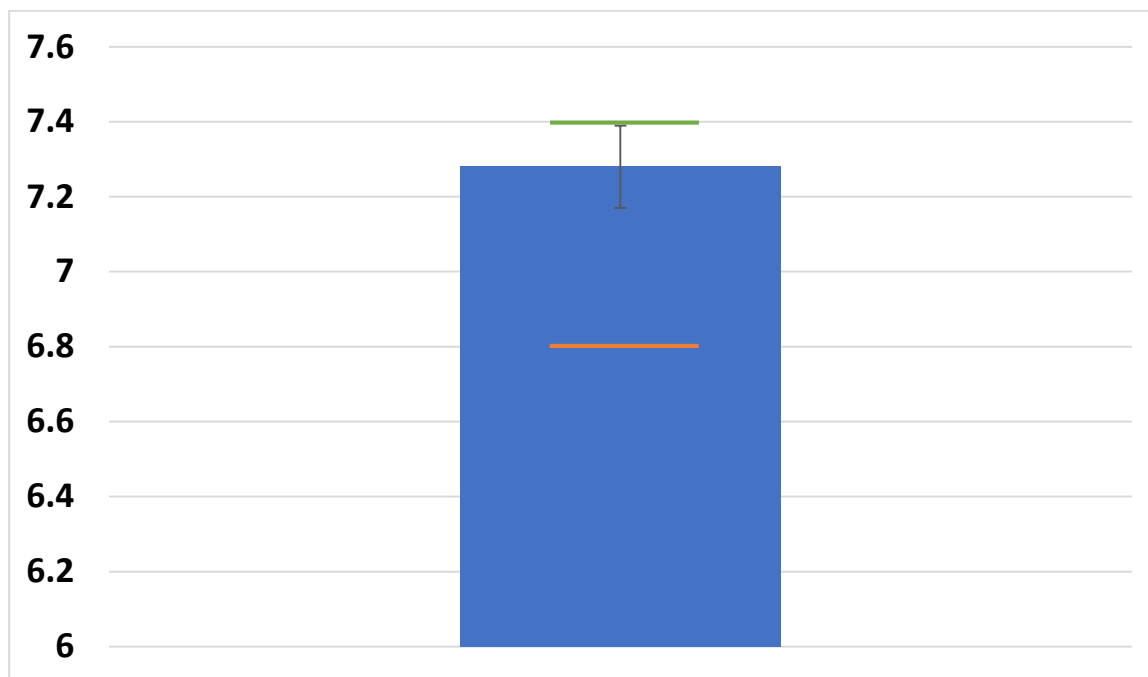
كان المتوسط 11.3 سنة، والانحراف المعياري 2.91، وتراوحَت القيم بين 8-21 سنة



المخطط البياني (5) توزيع المرضى حسب مدة الإصابة بالسكري

6- توزيع العينة حسب الخضاب السكري:

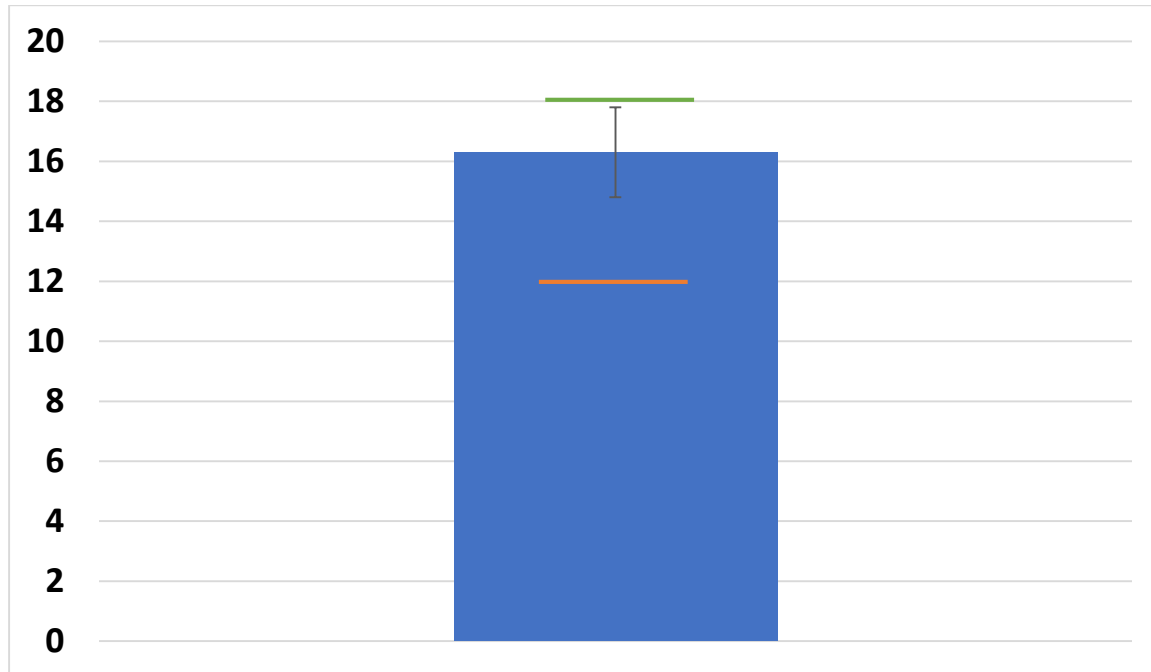
كان المتوسط 7.28 ملغ/دل، والانحراف المعياري 1.3، وتراوحت القيم بين 6.8-7.4 ملغ/دل



المخطط البياني (6) توزيع المرضى حسب الخضاب السكري

7- توزيع العينة حسب الضغط داخل المقلة قبل العلاج:

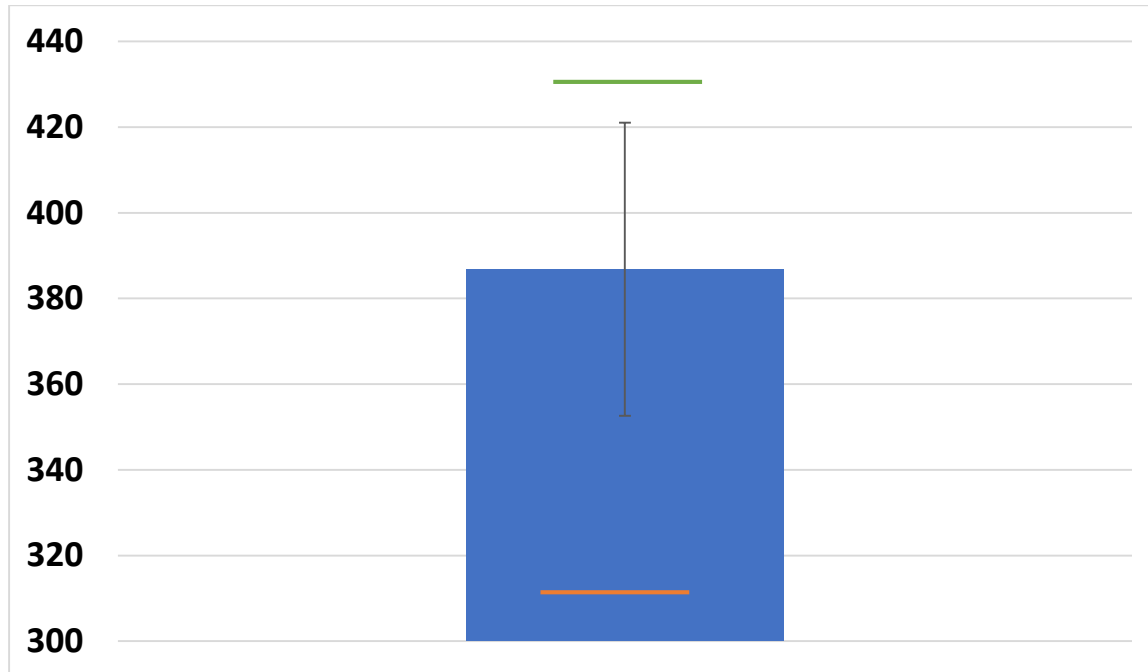
كان المتوسط 16.3 ملم زئبقي، والانحراف المعياري 2.7، وتراوحت القيم بين 12-18 ملم زئبقي



المخطط البياني (7) توزيع المرضى حسب الضغط داخل المقلة قبل العلاج

8- توزيع العينة حسب ثخانة الشبكية المركزية قبل العلاج:

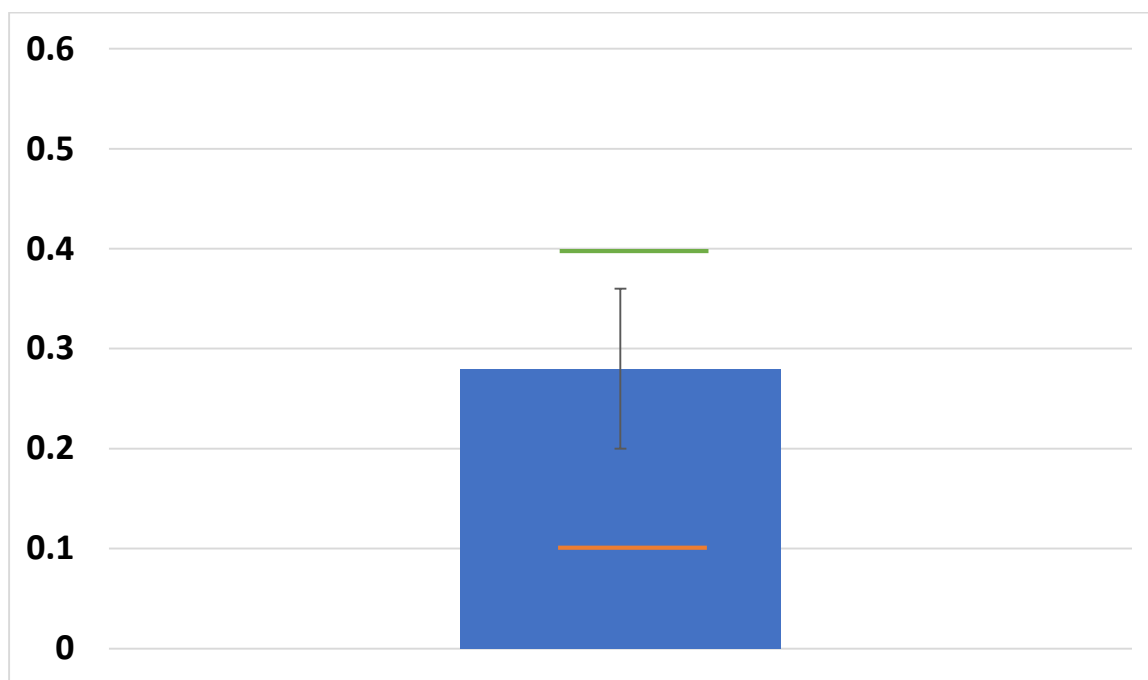
كان المتوسط 386.8 ميكرون، والانحراف المعياري 34.2، وتراوحت القيم بين 310-430 ميكرون



المخطط البياني (8) توزيع المرضى حسب ثخانة الشبكية المركزية قبل العلاج

9- توزيع العينة حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج:

كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة النظام العشري قبل العلاج 0.28، والانحراف المعياري 0.08، وتراوحت القيم بين 0.1-0.4



المخطط البياني (9) توزيع المرضى حسب حدة الإبصار المصححة قبل العلاج

10- تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج:

كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة النظام العشري كالتالي:

- قبل العلاج: كان متوسط حدة الإبصار المصححة 0.28
- بعد شهر: كان متوسط حدة الإبصار المصححة 0.36
- بعد شهرين: كان متوسط حدة الإبصار المصححة 0.33
- بعد 3 شهور: كان متوسط حدة الإبصار المصححة 0.31

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزيع حدة الإبصار المصححة معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Paired Student T Test لمقارنة المتوسطات قبل وبعد العلاج

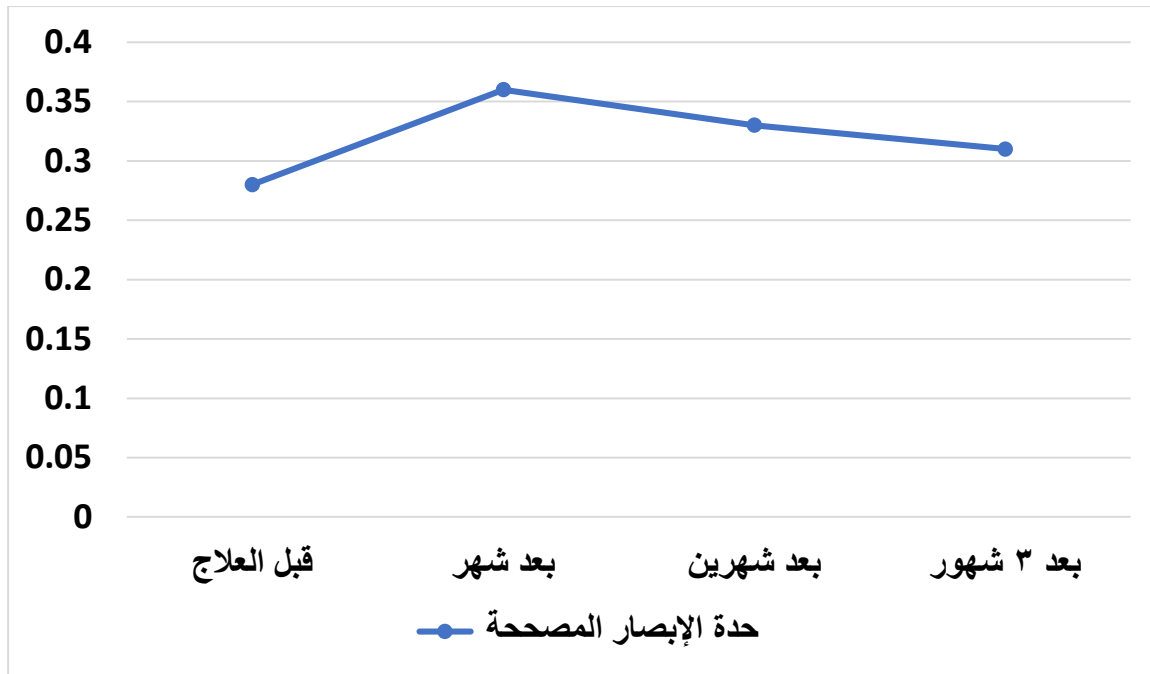
عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة حدة الإبصار المصححة قبل العلاج وبعد شهر كانت قيمة $T=0.712$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.21$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة حدة الإبصار المصححة قبل العلاج وبعد شهر.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة حدة الإبصار المصححة قبل العلاج وبعد شهرين كانت قيمة $T=0.918$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.32$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة حدة الإبصار المصححة قبل العلاج وبعد شهرين.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة حدة الإبصار المصححة قبل العلاج وبعد ثلاثة شهور كانت قيمة $T=0.517$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.47$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة حدة الإبصار المصححة قبل العلاج وبعد ثلاثة شهور.

الجدول (3) تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج

المتوسط	T Test مع قبل العلاج	P Value مع قبل العلاج	
0.28	-	-	قبل العلاج
0.36	0.712	0.21	بعد شهر
0.33	0.918	0.32	بعد شهرين
0.31	0.517	0.47	بعد 3 شهور



المخطط البياني (10) تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج

11- تغير ثخانة البقعة المركزية بعد العلاج:

كان متوسط ثخانة البقعة المركزية كالتالي:

- قبل العلاج: كان متوسط ثخانة البقعة المركزية 386.8 مكرون.
- بعد شهر: كان متوسط ثخانة البقعة المركزية 287.2 مكرون
- بعد شهرين: كان متوسط ثخانة البقعة المركزية 301.9 مكرون
- بعد 3 شهور: كان متوسط ثخانة البقعة المركزية 311.8 مكرون

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع حدة الإبصار المصححة معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Paired Student T Test لمقارنة المتوسطات قبل وبعد العلاج

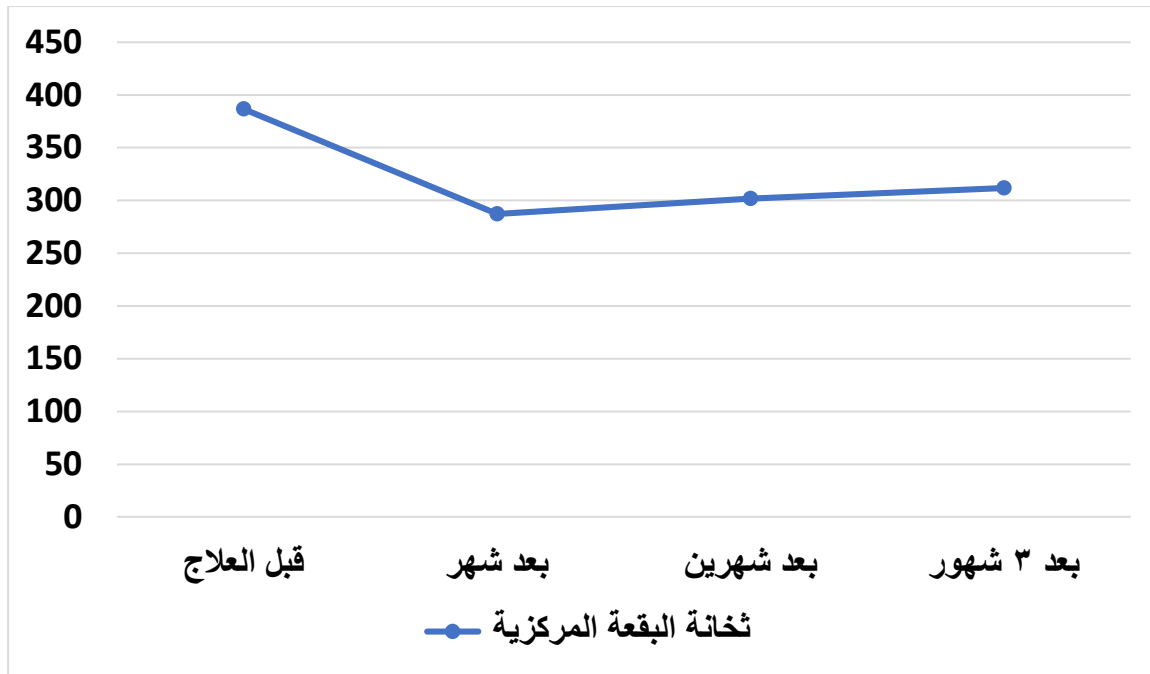
عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج وبعد شهر كانت قيمة $T=2.981$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.0002$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج وبعد شهر.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج وبعد شهرين كانت قيمة $T=2.219$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.006$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج وبعد شهرين.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج وبعد ثلاثة شهور كانت قيمة $T=1.918$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.009$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج وبعد ثلاثة شهور.

الجدول (4) تغير ثخانة البقعة المركزية بعد العلاج

المتوسط	T Test مع قبل العلاج	P Value مع قبل العلاج	
386.8	-	-	قبل العلاج
287.2	2.981	0.0002	بعد شهر
301.9	2.219	0.006	بعد شهرين
311.8	1.918	0.009	بعد 3 شهور



المخطط البياني (11) تغير تخانة البقعة المركزية بعد العلاج

12- تغير الضغط داخل المقلة بعد العلاج:

كان متوسط الضغط داخل المقلة كالتالي:

- قبل العلاج: كان متوسط الضغط داخل المقلة 16.3 ملم زئبقي
- بعد شهر: كان متوسط الضغط داخل المقلة 18.05 ملم زئبقي
- بعد شهرين: كان متوسط الضغط داخل المقلة 17.9 ملم زئبقي
- بعد 3 شهور: كان متوسط الضغط داخل المقلة 17.2 ملم زئبقي

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع حدة الإبصار المصححة معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Paired Student T Test لمقارنة المتوسطات قبل وبعد العلاج

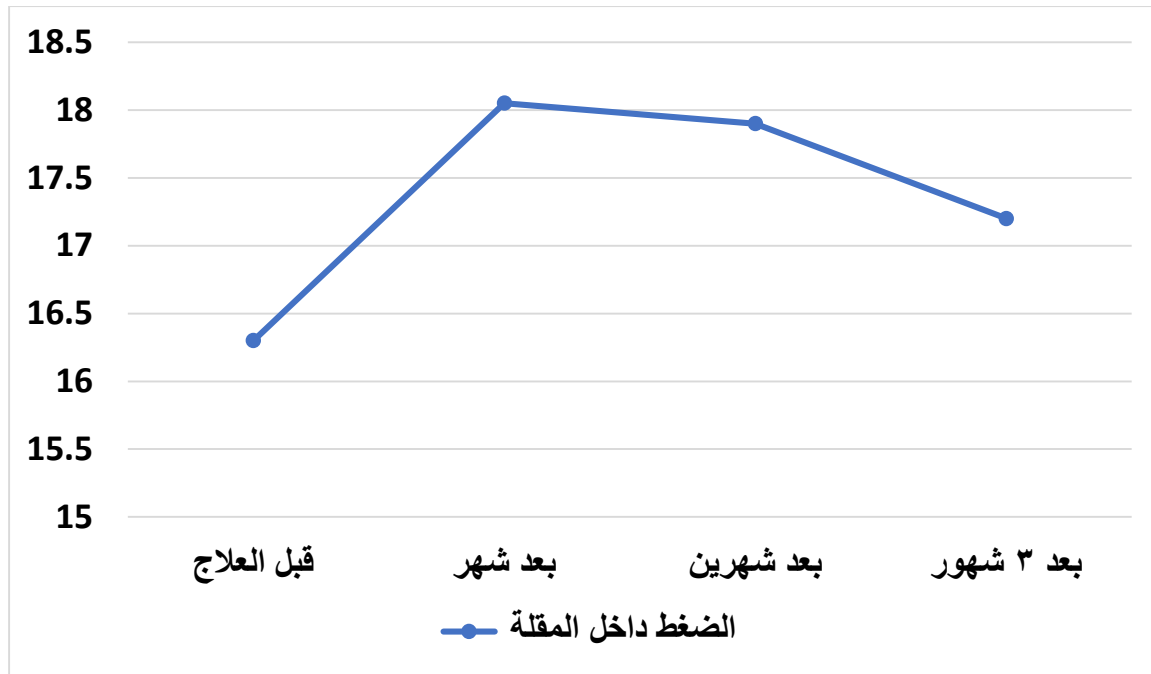
عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة الضغط داخل المقلة قبل العلاج وبعد شهر كانت قيمة $T=1.516$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.009$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة الضغط داخل المقلة قبل العلاج وبعد شهر.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة الضغط داخل المقلة قبل العلاج وبعد شهرين كانت قيمة $T=1.372$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.06$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة الضغط داخل المقلة قبل العلاج وبعد شهرين.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة الضغط داخل المقلة قبل العلاج وبعد ثلاثة شهور كانت قيمة $T=1.128$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.19$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة الضغط داخل المقلة قبل العلاج وبعد ثلاثة شهور.

الجدول (5) تغير الضغط داخل المقلة بعد العلاج

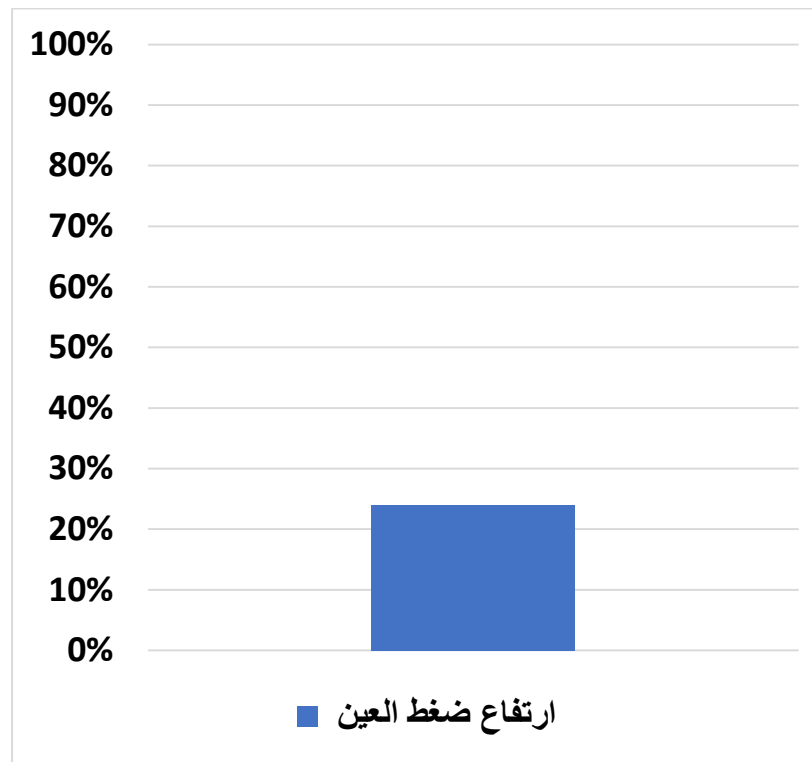
المتوسط	T Test مع قبل العلاج	P Value مع قبل العلاج	
16.3	-	-	قبل العلاج
18.05	1.516	0.009	بعد شهر
17.9	1.372	0.06	بعد شهرين
17.2	1.128	0.19	بعد 3 شهور



المخطط البياني (12) تغير الضغط داخل المقلة بعد العلاج

13- التأثيرات الجانبية:

كان التأثير الجانبي المشاهد هو ارتفاع ضغط العين عند 12 عيناً بنسبة 24٪، وتم التحكم في هذه الحالة بنجاح باستخدام قطرات ضغط العين. لم يحدث ترقى الساد عند أي مريض. لم تحدث مضاعفات خطيرة مرتبطة بالحقن داخل الجسم الزجاجي بما في ذلك اختراق العدسة أو انفصال الشبكية أو التهاب باطن العين.



المخطط البياني (13) التأثيرات الجانبية

14- العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار:

يوضح الجدول (4) العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار، ونلاحظ أن العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار تشمل كلاً من حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل من 0.2 ($P\text{ Value}=0.005, OR=5.71$)، وثخانة البقعة المركزية الأكبر من 350 ميكرون ($P\text{ Value}= 0.002, OR= 6.18$)، بينما لم يكن العمر والجنس ومدة الإصابة بالسكري وقيمة الخضاب الغلوكوزي من العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد العلاج.

الجدول (6) العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Relative Risk (RR)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر	1.41	[0.907 , 2.168]	0.918	0.192	0.214
الجنس	1.75	[0.469 , 2.275]	1.17	0.472	0.147
مدة الإصابة	1.23	[0.594 , 1.727]	1.25	0.524	0.127
قيمة الخضاب الغلوكوزي	1.49	[0.445 , 1.096]	1.26	0.647	0.372
حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل من 0.2	5.71	[4.622 , 52.571]	4.72	3.183	0.005
ثخانة البقعة المركزية الأكبر من 350 ميكرون	6.18	[5.567 , 67.213]	5.38	3.741	0.002

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

رغم التطور الكبير في تشخيص وعلاج وذمة البقعة السكرية DME ، ووضع الاستراتيجيات العلاجية لها، لا تزال العديد من الأسئلة حول العلاج دون إجابة، ولا تزال محددات العلاج دون حل (103،104). لا يزال التوقيت المثالي للتحويل إلى علاج آخر مثاراً للجدل بين الدراسات. تشير العديد من الدراسات إلى أن هناك حاجة إلى ما لا يقل عن خمس إلى ست حقن لمعرفة ما إذا كانت العين المصابة DME تستجيب للعلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي VEGF ، ولكن تشير البيانات من دراسات أخرى إلى أن المرضى الذين يستجيبون بشكل سيئ للعلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي Anti-VEGF قد يستفيدون من التحول المبكر إلى استراتيجيات علاجية أخرى، وأن الانتظار حتى الحقنة الخامسة أو السادسة من Anti-VEGF قد يكون غير فعال (103،105،106).

لم يُحدد حتى الآن علاج موحد لذمة البقعة السكرية، ولكن ثبتت فعالية مضادات عامل النمو البطاني الوعائي في علاج DME (104،107) لا تزال هناك مجموعة من مرضى DME الذين لا يستجيبون بشكل جيد للعلاج بـ Anti-VEGF .

في العقود الماضية ازداد الاهتمام بعلاج وذمة البقعة السكرية DME بالستيروئيدات نظراً لتأثيراتها المضادة للالتهابات، بالإضافة إلى تنشيطها لتخليق عامل النمو البطاني الوعائي VEGF وتقليلها لنفوذية الأوعية الدموية. يمكن النظر في استخدام الستيروئيدات داخل الزجاجي لدى المرضى الذين لديهم مضاد استبطاب لاستخدام Anti-VEGF، أو عند وجود مقاومة للعلاج، أو في حالات أخرى يكون فيها السبب الالتهابي مشاركاً في الوذمة

البقعة السكرية. ومع ذلك فإن معدل تطور الساد وزيادة ضغط العين قد حدّ من استخدامه في وذمة البقعة السكرية (108).

في دراستنا أدى حقن التريامسينولون داخل الزجاجي إلى التحسن التشريحي في العيون المصابة بوذمة البقعة السكرية المقاومة للعلاج بمضادات عامل النمو البطاني الوعائي، حيث تحسن متوسط ثخانة البقعة المركزية Central Macular Thiknith (CMT) التحسن على فرق ذي دلالة إحصائية طوال فترة المتابعة التي استمرت 3 أشهر دون علاج إضافي بينما لم يرافقه تحسن وظيفي حيث لم يتحسن متوسط حدة الإبصار المصححة Best Corrected Visual Acuity (BCVA) عن القيم قبل الحقن بشكل هام احصائياً.

بعد شهر واحد من حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي أظهر العلاج ذروة فعالية حيث انخفض متوسط ثخانة البقعة المركزية CMT من 386.8 مكرون قبل العلاج إلى 287.2 مكرون بعد العلاج، وتحسن متوسط حدة الإبصار المصححة BCVA من 0.28 قبل العلاج، إلى 0.36 بعد شهر.

بالإضافة لتقييم فعالية التريامسينولون ضمن الزجاجي قمنا بتحديد العوامل التنبؤية بتحسن وظيفي أكبر عند حقن تريامسينولون ضمن الزجاجي، لمساعدة الأطباء على تحديد المرضى الذين يجب أن يخضعوا لهذا العلاج. أحد العوامل التي ارتبطت بشكل كبير بتحسن حدة الإبصار المصححة بعد شهر من الحقن هو حدة الإبصار قبل العلاج، حيث يؤدي انخفاض حدة الإبصار قبل العلاج إلى تحسن أفضل بعد العلاج مقارنة بالمرضى الذين لديهم حدة الإبصار قبل العلاج أعلى. يشير هذا إلى أن حدة الإبصار الأسوأ قبل العلاج تتحسن بشكل أفضل من حدة الإبصار الأقل سوءاً قبل العلاج. كما أفادت المنشورات السابقة التي استخدم فيها التريامسينولون ضمن الزجاجي كعلاج أساسي لمرض وذمة البقعة السكرية DME بنتائج مماثلة (109). قد يكون التحول إلى العلاج بحقن التريامسينولون في مرحلة مبكرة مفيداً في العيون المصابة بوذمة البقعة السكرية المقاومة للعلاج. إذا ظلت حدة

الإبصار المصححة لدى المريض المصاب بوذمة البقعة السكرية منخفضة على الرغم من العلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي VEGF، فقد يفكر الطبيب في التحول مبكرًا إلى حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي.

حدث ارتفاع الضغط داخل المقلة في دراستنا عند 24%، وقد تمت السيطرة على هذه الحالات جيدًا بقطرات ضغط العين، ولم تظهر أي عين تطورًا في الساد يمكن أن يضعف الرؤية. قد يكون هذا بسبب فترة مراقبة الدراسة القصيرة نسبيًا (3 أشهر)، وقلة حجم العينة مقارنة بالدراسات العالمية. ورغم ذلك فإن أحد الأسباب المهمة التي تعتبر مسؤولة عن تأثيرات التريامسينولون هو وجود مواد مضافة حافظة قد تحمل تأثيرات جانبية ضارة بأنسجة العين مثل كحول البنزيل benzyl alcohol والكارميلوز carmellose، والتي يمكن أن ترفع ضغط العين، وتزيد تشكل الساد وقد تسبب التهاب باطن العين العقيم (110). ونظرًا للمخاوف بشأن السمية الموضعية المرتبطة بالمادة

الناقلة والمواد الحافظة، فقد تم تطوير تركيبات تريامسينولون خالية من المواد الحافظة-PFTA preservative free formulation of TA، مثل دواء MaQaid المتاح تجاريًا والمعتمد لعلاج وذمة البقعة السكرية (111). في دراسة Hong et al تلقت 31 عينًا تريامسينولون يحوي مواد حافظة وتلقت 33 عينًا عقار MaQaid وهو تريامسينولون خالي من المواد الحافظة (PFTA) Triamcinolone Acetonide (PFTA)-Free. تم إجراء تحليل لمقارنة الفعالية والسلامة بين هذين الشكلين المختلفين من التريامسينولون. لم يكن هناك فرق كبير في النتائج الوظيفية أو المورفولوجية، ورغم ذلك كان معدل إعادة الحقن أقل في المجموعة التي تلقت التريامسينولون الخالي من المواد الحافظة PFTA. حدث ارتفاع في ضغط العين بعد الحقن في 9.1% من العيون بعد حقن التريامسينولون الخالي من المواد الحافظة PFTA وفي 25.8% من العيون بعد حقن التريامسينولون مع مواد حافظة. بالإضافة إلى ذلك كان متوسط تغيرات IOP بعد 6 أشهر من الحقن 1.66 ملم زئبقي في مجموعة التريامسينولون الخالي من المواد الحافظة PFTA و 2.81 مم زئبقي في مجموعة التريامسينولون مع مواد حافظة. أظهرت العيون التي تلقت حقنة التريامسينولون مع مواد حافظة ارتفاعًا في ضغط العين أعلى من مجموعة التريامسينولون الخالي من المواد الحافظة PFTA. قيم Maia وآخرون سلامة التريامسينولون الحاوي على مواد

حافطة والتريامسينولون الخالي من المواد الحافطة PFTA ، ووجدوا زيادة معدل ارتفاع ضغط العين في مجموعة التريامسينولون الحاوي على مواد حافطة (110). لم نَقم في دراستنا باستخدام التريامسينولون الخالي من المواد الحافطة.

تتمثل محددات هذه الدراسة في عدم وجود مجموعة شواهد لمقارنة نتائج العيون التي لم يتم تحويلها إلى حقن التريامسينولون، كما كانت المتابعة لمدة 3 أشهر غير كافية لملاحظة الآثار أو المضاعفات طويلة المدى، حيث يمكن لفترات المتابعة الأطول أن تكشف عن نتائج إضافية، وهي ضرورية بشكل أساسي لتأكيد فعالية حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي بعد فشل العلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي VEGF في علاج وذمة البقعة السكرية DME. في عام 2014 حصل afibercept على موافقة إدارة الغذاء والدواء Food and Drug Administration لعلاج وذمة البقعة السكرية DME وقد أثبتت العديد من الدراسات فعاليته وسلامته لدى المرضى المصابين بها(104). ووجدت الدراسات أن afibercept يحقق تحسناً في حدة الإبصار بشكل أسرع ويقلل سماكة البقعة بشكل أسرع (107، 112). ومع ذلك لم تتمكن دراستنا من تضمين المرضى الذين تحولوا إلى العلاج بالتريامسينولون بعد استجابة ضعيفة للـ afibercept حيث لا يتم استخدام الـ afibercept في المشفى بسبب التكلفة المرتفعة نسبياً مقارنة بالـ Bevacizumab .

تم تطوير علاج وذمة البقعة السكرية DME ليشمل مجموعة من استراتيجيات العلاج متعددة الأهداف، مما يعني أنه لا يوجد علاج واحد يُشفي وذمة البقعة السكرية تماماً(113). يُعدُّ الحفاظ على العلاج المُنتظم هو الطريقة المُتَّبعة حاليًا لمرضى وذمة البقعة السكرية المُعَدَّة(114). ويستند هذا إلى تجارب تُشير إلى أن إيقاف جميع العلاجات يُمكن أن يُؤدِّي إلى تفاقم وذمة البقعة السكرية(115). ونظرًا لتكرار هذا العلاج بشكلٍ كبير على المدى الطويل، فسيؤدي في النهاية إلى أعباء مالية جسيمة، ولذلك ركَّزت الدراساتُ الحديثة على التَّحوُّل إلى غرسة

الكورتيكوستيروئيدات مديدة المفعول، مما يُمكن أن يُقلل من عدد زيارات العيادة وإعادة العلاج، وبالتالي يُقلل من التكلفة الإجمالية على مرضى وذمة البقعة السكرية المُقاومة على المدى الطويل (104،105،106،114،115).

في الختام تدعم بياناتنا فكرة أن حقن الستيرويدات داخل الزجاجي قد يكون خيارًا علاجيًا بديلًا في حالات وذمة البقعة السكرية المزمنة DME التي يفشل فيها العلاج بمضادات عامل النمو البطاني الوعائي VEGF. من الضروري إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية واسعة النطاق، مع تحليل فعالية التكلفة بين العلاجات المتاحة، لمعرفة العلاج الأفضل لوذمة البقعة السكرية بشكل أفضل.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن المقارنة مع دراسة <Hong et al> ⁽¹⁵⁾ في كوريا عام 2020 وشملت 64 عيناً من 54 شخصاً من المصابين بوذمة البقعة المقاومة للعلاج بمضادات عامل النمو البطاني الوعائي. تم حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي IVTA وفحص حدة الإبصار وثخانة البقعة المركزية وضغط العين والتأثيرات الجانبية في البداية وفي شهر واحد وشهرين وثلاثة أشهر وستة أشهر. كان متوسط العمر 60.73 سنة، ونسبة الذكور 61.5٪، ونسبة السكري من النمط الثاني 92.6٪، ومتوسط الإصابة بالسكري 10.35 سنة، ومتوسط الخضاب السكري 7.32 ملغ/دل. كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة logMAR قبل العلاج 0.87. وبعد شهر 0.61، وبعد شهرين 0.57، وبعد 3 شهور 0.63، وبعد 6 أشهر 0.54 مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. كان متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 412.75 ميكرون. وبعد شهر 299.48 ميكرون، وبعد شهرين 306.61 ميكرون، وبعد 3 شهور 326.47 ميكرون، وبعد 6 أشهر 316.08 مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. عند دراسة قيم الضغط داخل المقلة كان الفرق غير هام إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. شملت العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد شهر من العلاج كل من حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر، بينما لم نجد أن العمر والجنس ومدة الإصابة وقيمة الخضاب الجلوكوزي من العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد العلاج. كان التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً المرتبط بعلاج حقن التريامسينولون هو ارتفاع ضغط العين عند 20.4٪، وتم التحكم في هذه الحالة بنجاح باستخدام قطرات الزرق. حدث نزف الزجاجي بعد الحقن عند 1.9٪، اختفى خلال شهر واحد دون أي علاج إضافي. لم يتم إجراء جراحة الساد لأي مريض بسبب عدم ترقى الساد. لم تحدث مضاعفات خطيرة مرتبطة بالحقن داخل الجسم الزجاجي بما في ذلك اختراق العدسة أو انفصال الشبكية ولم تحدث حالات التهاب باطن العين العقيم أو الخمجي.

كما يمكن المقارنة مع دراسة <Gul et al> ⁽¹⁶⁾ في باكستان عام 2021 وشملت 35 عيناً لـ 35 مريضاً تم تشخيصهم باعتلال البقعة السكري ولديهم تاريخ من ثلاث حقن بيفاسيزوماب داخل الجسم الزجاجي على الأقل. تم إعطاء تريامسينولون داخل الجسم الزجاجي، وتم المتابعة بعد شهر واحد. كانت نسبة الذكور 55٪. كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة logMAR قبل العلاج 1.07. وبعد شهر 0.71، مع وجود فرق هام إحصائياً. كان متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 514.5 ميكرون. وبعد شهر 278.1 ميكرون، مع وجود فرق هام

إحصائياً. كان متوسط الضغط داخل المقلة قبل العلاج 14.75 ملم زئبقي، وبعد العلاج 19.05 ملم زئبقي، مع وجود فرق هام إحصائياً.

كان متوسط العمر في دراستنا 52.7 سنة، وفي دراسة **<Hong et al>** ⁽¹⁵⁾ كان 60.73 سنة .

كانت نسبة الذكور في دراستنا 54.3%، وفي دراسة **<Hong et al>** ⁽¹⁵⁾ كانت 61.5%، وفي دراسة ⁽¹⁶⁾ **<Gul et al>** كانت 55% .

كان متوسط الإصابة بالسكري في دراستنا 11.3 سنة، وفي دراسة **<Hong et al>** ⁽¹⁵⁾ كان متوسط الإصابة بالسكري 10.35 سنة .

كان متوسط الخضاب السكري في دراستنا 7.28 ملغ/دل، وفي دراسة **<Hong et al>** ⁽¹⁵⁾ كان متوسط الخضاب السكري 7.32 ملغ/دل .

بالنسبة لمقارنة تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج في دراستنا كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة النظام العشري قبل العلاج 0.28، وبعد شهر 0.36، وبعد شهرين 0.33، وبعد 3 شهور 0.31، بدون فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. بينما في دراسة **<Hong et al>** ⁽¹⁵⁾ كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة logMAR قبل العلاج 0.87. وبعد شهر 0.61، وبعد شهرين 0.57، وبعد 3 شهور 0.63، وبعد 6 أشهر 0.54 مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. وفي دراسة Gul et al كان متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة logMAR قبل العلاج 1. وبعد شهر 0.71، مع وجود فرق هام إحصائياً .

بالنسبة لمقارنة تغير ثخانة البقعة المركزية بعد العلاج في دراستنا كان متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 386.8 مكرون. وبعد شهر 287.2 مكرون، وبعد شهرين 301.9 مكرون، وبعد 3 شهور 311.8 مكرون، مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. وهو ما يتفق مع الدراسات العالمية المشابهة مثل دراسة **<Hong et al>** ⁽¹⁵⁾ حيث كان متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 412.75 مكرون. وبعد شهر 299.48 مكرون، وبعد شهرين 306.61 مكرون، وبعد 3 شهور 326.47 مكرون، وبعد 6 أشهر 316.08 مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج. وفي دراسة **<Gul et al>** ⁽¹⁶⁾ كان متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 514.5 مكرون. وبعد شهر 278.1 مكرون، مع وجود فرق هام إحصائياً.

بالنسبة لمقارنة الضغط داخل المقلة بعد العلاج في دراستنا كان متوسط الضغط داخل المقلة قبل العلاج 16.3 ملم زئبقي، وبعد شهر 18.05 ملم زئبقي، وبعد شهرين 17.9 ملم زئبقي، وبعد 3 أشهر 17.2 ملم زئبقي مع وجود فرق هام إحصائياً عند مقارنة القيمة بعد شهر مع القيمة قبل العلاج. وهو ما يتفق مع دراسة **Gul** ⁽¹⁶⁾ **et al** حيث كان متوسط الضغط داخل المقلة قبل العلاج 14.75 ملم زئبقي، وبعد العلاج بشهر 19.05 ملم زئبقي مع وجود فرق هام إحصائياً. بينما في دراسة **Hong et al** ⁽¹⁵⁾ عند دراسة قيم الضغط داخل المقلة كان الفرق غير هام إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج .

بالنسبة لمقارنة التأثيرات الجانبية في دراستنا كان التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو ارتفاع ضغط العين عند 12 عيناً بنسبة 24%، وتم التحكم في هذه الحالة بنجاح باستخدام قطرات ضغط العين، ولم يحدث ترقى الساد عند أي مريض، ولم تحدث مضاعفات خطيرة مرتبطة بالحقن داخل الجسم الزجاجي مثل اختراق العدسة أو انفصال الشبكية أو التهاب باطن العين. وهو ما يتفق مع دراسة **Hong et al** ⁽¹⁵⁾ حيث كان التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو ارتفاع ضغط العين عند 20.4%، وتم التحكم في هذه الحالة بنجاح باستخدام قطرات الزرق. وحدث نزف الزجاجي بعد الحقن عند 1.9%، واختفى خلال شهر واحد دون أي علاج إضافي. ولم يحدث ترقى الساد أو أي مضاعفات خطيرة مثل اختراق العدسة أو انفصال الشبكية أو التهاب باطن العين.

بالنسبة لمقارنة العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار وجدت دراستنا أن كلاً من حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر كانت عوامل مؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد العلاج، بينما لم نجد أن العمر والجنس ومدة الإصابة بالسكري وقيمة الخضاب الغلوكوزي من العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد العلاج. وهو ما يتفق مع دراسة **Hong et al** ⁽¹⁵⁾ حيث شملت العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد شهر من العلاج كل من حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر، بينما لم نجد أن العمر والجنس ومدة الإصابة وقيمة الخضاب الغلوكوزي من العوامل المؤثرة بتحسين حدة الإبصار بعد العلاج

الجدول (7) المقارنة مع الدراسات العالمية

المكان	دراستنا	<Hong et al> (15)	<Gul et al> (16)
سوريا	كوريا	باكستان	
2025	2020	2021	
50 عيناً من 35 مريضاً	64 عيناً من 54 مريضاً	35 عيناً من 35 مريضاً	
متوسط العمر (سنة)	52.7	60.73	-
نسبة الذكور	54.3%	61.5%	55%
متوسط مدة الإصابة بالسكري (سنة)	11.3	10.35	-
متوسط الخضاب السكري (ملغ/دل)	7.28	7.32	-
مقارنة تغير حدة الإبصار المصححة بعد العلاج	متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة النظام العشري قبل العلاج 0.28، وبعد شهر 0.36، وبعد شهرين 0.33، وبعد 3 شهور 0.31، بدون فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج	متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة logMAR قبل العلاج 0.87، وبعد شهر 0.61، وبعد شهرين 0.57، وبعد 3 شهور 0.63، وبعد 6 أشهر 0.54 مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج	متوسط حدة الإبصار المصححة بطريقة logMAR قبل العلاج 1. وبعد شهر 0.71، مع وجود فرق هام إحصائياً.
مقارنة تغير ثخانة البقعة المركزية بعد العلاج	متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 386.8 مكرون. وبعد	متوسط ثخانة البقعة المركزية قبل العلاج 412.75 مكرون. وبعد	

	شهر 287.2 مكرون، وبعد شهرين 301.9 مكرون، وبعد 3 شهور 311.8 مكرون، مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج	شهر 299.48 مكرون، وبعد شهرين 306.61 مكرون، وبعد 3 شهور 326.47 مكرون، وبعد 6 أشهر 316.08 مع فروقات مهمة إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج	
مقارنة الضغط داخل المقلة بعد العلاج	متوسط الضغط داخل المقلة قبل العلاج 16.3 ملم زئبقي، وبعد شهر 18.05 ملم زئبقي، وبعد شهرين 17.9 ملم زئبقي، وبعد 3 أشهر 17.2 ملم زئبقي مع وجود فرق هام إحصائياً عند مقارنة القيمة بعد شهر مع القيمة قبل العلاج	الفرق غير هام إحصائياً في كل فترات المتابعة عند المقارنة مع القيم قبل العلاج	متوسط الضغط داخل المقلة قبل العلاج 14.75 ملم زئبقي، وبعد العلاج بشهر 19.05 ملم زئبقي مع وجود فرق هام إحصائياً
التأثيرات الجانبية	التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو ارتفاع ضغط العين عند 12 عيناً بنسبة 24٪، وتم التحكم في هذه الحالة بنجاح باستخدام قطرات ضغط العين، ولم يحدث ترقى الساد عند أي مريض، ولم تحدث مضاعفات خطيرة مرتبطة بالحقن داخل الجسم	التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو ارتفاع ضغط العين عند 20.4٪، وتم التحكم في هذه الحالة بنجاح باستخدام قطرات الزرق. وحدث نزف الزجاجي بعد الحقن عند 1.9٪، واختفى خلال شهر واحد دون أي علاج إضافي. ولم	-

	يحدث ترقى الساد أو أي مضاعفات خطيرة مثل اختراق العدسة أو انفصال الشبكية أو التهاب باطن العين	الزجاجي مثل اختراق العدسة أو انفصال الشبكية أو التهاب باطن العين	
-	حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر كانت عوامل مؤثرة بتحسّن حدة الإبصار بعد العلاج	حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر كانت عوامل مؤثرة بتحسّن حدة الإبصار بعد العلاج	العوامل المؤثرة بتحسّن حدة الإبصار

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدت دراستنا أن حقن التريام سينولون ضمن الزجاجي يعتبر علاجاً فعالاً وآمناً في تحسين ثخانة اللطخة في وذمة البقعة السكرية المعندة على العلاج دون تحسن مرافق بالقدرة البصرية، كما وجدت أن كلاً من حدة الإبصار المصححة قبل العلاج الأقل وثخانة البقعة المركزية الأكبر كانت عوامل مؤثرة بتحسّن حدة الإبصار بعد العلاج، بينما لم نجد أن العمر والجنس ومدة الإصابة بالسكري وقيمة الخضاب الغلوكوزي من العوامل المؤثرة بتحسّن حدة الإبصار بعد العلاج

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع
- إجراء دراسة مقارنة مع التريامسينولون الخالي من المواد الحافظة
- إجراء دراسة تشمل تراكيز أخرى من التريامسينولون
- إجراء دراسة مقارنة مع غرسة التريامسينولون ضمن الزجاجي

المراجع

1. 1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017 Jan;40(Suppl 1):S11–S24. doi: 10.2337/dc17–S005. PMID: 27979889.
2. Holekamp NM. Overview of diabetic macular edema. Am J Manag Care. 2016 Jul;22(10 Suppl):s284–s291. PMID: 27668630.
3. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti–vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013 Dec;4(6):151–69. doi: 10.1177/2042018813512360. PMID: 24324855; PMCID: PMC3855829.
4. Ved N, Hulse RP, Bestall SM, Donaldson LF, Bainbridge JW, Bates DO. Vascular endothelial growth factor–A₁₆₅b ameliorates outer–retinal barrier and vascular dysfunction in the diabetic retina. Clin Sci (Lond). 2017;131(12):1225–1243. doi:10.1042/CS20170102.
5. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. Mediators Inflamm. 2014;2014:432685. doi: 10.1155/2014/432685. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25152567; PMCID: PMC4134827.
6. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. Ophthalmologica. 2010;224 Suppl 1:8–15. doi: 10.1159/000315155. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20714176.
7. Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, Mak MY, Berger AR, Kohly RP, Kertes PJ, Forooghian F, Boyd SR, Eng K, Altomare F, Giavedoni LR, Nisenbaum R, Muni RH. AQUEOUS HUMOR CYTOKINE LEVELS AS BIOMARKERS OF

DISEASE SEVERITY IN DIABETIC MACULAR EDEMA. Retina. 2017

Apr;37(4):761–769. doi: 10.1097/IAE.0000000000001210. PMID:

27471825.

8. Abraham JR, Wykoff CC, Arepalli S, Lunasco L, Yu HJ, Hu M, Reese J, Srivastava SK, Brown DM, Ehlers JP. Aqueous Cytokine Expression and Higher Order OCT Biomarkers: Assessment of the Anatomic–Biologic Bridge in the IMAGINE DME Study. Am J Ophthalmol. 2021 Feb;222:328–339. doi: 10.1016/j.ajo.2020.08.047. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32896498; PMCID: PMC9719825.
9. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Nov;28(6):636–643. doi: 10.1097/ICU.0000000000000424. PMID: 28837425.
10. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. Ophthalmology. 2015 Jul;122(7):1395–401. doi: 10.1016/j.opthta.2015.02.036. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25870079.
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010 Jun;117(6):1064–1077.e35. doi: 10.1016/j.opthta.2010.02.031. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427088; PMCID: PMC2937272.

12. Hariprasad SM. Current approaches to the management of diabetic macular edema. *Am J Manag Care*. 2016 Jul;22(10 Suppl):s292–s299. PMID: 27668631.
13. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609–14. doi: 10.1016/j.opthta.2010.12.033. PMID: 21459214; PMCID: PMC3096445.
14. Kim MW, Moon H, Yang SJ, Joe SG. Effect of Posterior Subtenon Triamcinolone Acetonide Injection on Diabetic Macular Edema Refractory to Intravitreal Bevacizumab Injection. *Korean J Ophthalmol*. 2016 Feb;30(1):25–31. doi: 10.3341/kjo.2016.30.1.25. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26865800; PMCID: PMC4742642.
15. Sughra, U., Gul, A. A., Habib, K., Khan, Z., & Khan, O. (2021). Effect of intravitreal triamcinolone acetonide in refractory diabetic macular edema. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 71(5), 1861–64.
16. Hong IH, Choi W, Han JR. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 2020 Mar;64(2):196–202. doi: 10.1007/s10384-019-00710-6. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900869.
17. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.

18. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1):S62-7. doi: 10.2337/dc09-S062. PMID: 19118289; PMCID: PMC2613584.
21. Nawfal Hasan Siam, Nayla Nuren Snigdha, Noushin Tabasumma, Irin Parvin. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2024**, 25(12), 436. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2512436>.
22. Maraschin, J., de F., Murussi, N., et al. (2010). Diabetes mellitus classification. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 95(2), e40-e46.
23. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682
24. American academy of ophthalmology/ Update on general medicine 2020-221 BCSC basic and clinical science course.
25. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559.

26. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242415. Published 2020 Nov 20. doi:10.1371/journal.pone.0242415.
27. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):412–420. doi:10.1001/archinternmed.2011.16.
28. Shah, A.R., Gardner, T.W. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clin Diabetes Endocrinol* 3, 9 (2017).
29. American Academy of Ophthalmology. Retina. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2024.
30. Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., ... & Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 35(3), 556–564.
31. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of Ocular Functions and Diseases in Persons With Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); August 2018.
32. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. PMID: 29925789; PMCID: PMC6032159.

- 33.Cunha-Vaz, J., Bernardes, R., & Lobo, C. (2011). Blood-retinal barrier. *European journal of ophthalmology*, 21 Suppl 6, S3-S9.
- 34.Romero-Aroca, P., Baget-Bernaldiz, M., Pareja-Rios, A., Lopez-Galvez, M., Navarro-Gil, R., & Verges, R. (2016). Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of diabetes research*, 2016, 2156273.
- 35.Klaassen, I., Van Noorden, C. J., & Schlingemann, R. O. (2013). Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in retinal and eye research*, 34, 19-48.
- 36.Warboys, C. M., & Fraser, P. A. (2010). Hyperglycemia attenuates acute permeability response to advanced glycation end products in retinal microvasculature. *Microvascular research*, 80(1), 174-176.
- 37.Farhan SS, Hussain SA. Advanced glycation end products (AGEs) and their soluble receptors (sRAGE) as early predictors of reno-vascular complications in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2457-2461. doi:10.1016/j.dsx.2019.06.019.
- 38.Dai, M., Xia, X. B., & Xiong, S. Q. (2012). BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells. *Journal of cellular physiology*, 227(2), 596-603.
- 39.Behl, T., Kaur, I., & Kotwani, A. (2016). Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Survey of ophthalmology*, 61(2), 187-196.
- 40.Kousaxidis, A., Petrou, A., Lavrentaki, V., Fesatidou, M., Nicolaou, I., & Geronikaki, A. (2020). Aldose reductase and protein tyrosine phosphatase

- 1B inhibitors as a promising therapeutic approach for diabetes mellitus. *European journal of medicinal chemistry*, 207, 112742.
41. Thakur, S., Gupta, S. K., Ali, V., Singh, P., & Verma, M. (2021). Aldose Reductase: a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications. *Archives of pharmacal research*, 44(7), 655–667.
42. Ways, D. K., & Sheetz, M. J. (2000). The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitamins and hormones*, 60, 149–193.
43. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:973058. Published 2022 Aug 17. doi:10.3389/fendo.2022.973058.
44. Ighodaro O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 108, 656–662.
45. Staurenghi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R. F., & International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*, 121(8), 1572–1578.
46. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular Edema: Definition and Basic Concepts. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:1–10. doi:10.1159/000455264.
47. Coughlin, B. A., Feenstra, D. J., & Mohr, S. (2017). Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision research*, 139, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.013>.

48. Toft-Kehler, A. K., Skytt, D. M., Svare, A., Lefevere, E., Van Hove, I., Moons, L., Waagepetersen, H. S., & Kolko, M. (2017). Mitochondrial function in Müller cells – Does it matter?. *Mitochondrion*, 36, 43–51.
49. Ziccardi L, Parisi V, Picconi F, et al. Early and localized retinal dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus studied by multifocal electroretinogram. *Acta Diabetol.* 2018;55(11):1191–1200. doi:10.1007/s00592-018-1209-9.
50. Cao D, Yang D, Yu H, et al. Optic nerve head perfusion changes preceding peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in preclinical diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(2):219–225. doi:10.1111/ceo.13390.
51. Zhou J, Chen B. Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells.* 2023;12(9):1342. Published 2023 May 8. doi:10.3390/cells12091342.
52. Feng, Y., Wang, Y., Li, L., Wu, L., Hoffmann, S., Gretz, N., & Hammes, H. P. (2011). Gene expression profiling of vasoregression in the retina— involvement of microglial cells. *PloS one*, 6(2), e16865.
53. Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiological reviews*, 91(2), 461–553.
54. Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(11), 775–787.
55. Omri, S., Behar-Cohen, F., de Kozak, Y., Sennlaub, F., Verissimo, L. M., Jonet, L., Savoldelli, M., Omri, B., & Crisanti, P. (2011). Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKC ζ in the Goto Kakizaki rat model. *The American journal of pathology*, 179(2), 942–953.

56. Wang M, Wong WT. Microglia–Müller cell interactions in the retina. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:333–8. doi: 10.1007/978-1-4614-3209-8_42. PMID: 24664715; PMCID: PMC4685688.
57. Vujosevic, S., Micera, A., Bini, S., Berton, M., Esposito, G., & Midena, E. (2016). Proteome analysis of retinal glia cells–related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients. *Acta ophthalmologica*, 94(1), 56–64.
58. Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023 May;18(5):976–982. doi: 10.4103/1673-5374.355743. PMID: 36254977; PMCID: PMC9827774.
59. Xu K, Tzankova V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography–associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol.* 2016;51(5):321–325. doi:10.1016/j.jcjo.2016.03.015.
60. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):156–169.
61. Xie W, Zhao M, Tsai SH, et al. Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina. *Exp Eye Res.* 2018;177:181–190. doi:10.1016/j.exer.2018.08.003.
62. Optical Coherence Tomography for Three–Dimensional Imaging in the Biomedical Field: A Review – Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/The–Schematic–diagrams–of–TD–OCT–SD–OCT–SS–OCT–and–FF–OCT_fig1_354892609 [accessed 8 Jan, 2023].

63. Wang J, Yin LR. The Application of Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases. *J Ophthalmol*. 2020;2020:9503795.
64. de Boer JF, Leitgeb R, Wojtkowski M. Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017 Jul 01;8(7):3248–3280.
65. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(6):1165–1172. doi:10.1007/s00417-020-04640-9.
66. Vujosevic S, Varano M, Egan C, et al. Relevance of Retinal Thickness Changes in the OCT Inner and Outer Rings to Predict Progression to Clinical Macular Edema: An Attempt of Composite Grading of Macular Edema. *Ophthalmic Res*. 2015;55(1):19–25.
67. Baget-Bernaldiz, M. Resposta electroretinografica obtinguda en pacients diabetics tipus 2 amb edema macular dif'us tractats amb ranibizumab [Ph.D. thesis], University Rovira & Virgili, Tarragona, Spain, 2014.
68. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):32–37.
69. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(5):914–920.

70. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(4):710–717.e1.
71. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5814–5818. Published 2012 Aug 24.
72. Vujosevic S, Berton M, Bini S, Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. HYPERREFLECTIVE RETINAL SPOTS AND VISUAL FUNCTION AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TREATMENT IN CENTER-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina*. 2016;36(7):1298–1308.
73. Altmann C, Schmidt MHH. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 1;19(1):110. doi: 10.3390/ijms19010110. PMID: 29301251; PMCID: PMC5796059.
74. Kang JW, Chung H, Chan Kim H. CORRELATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC HYPERREFLECTIVE FOCI WITH VISUAL OUTCOMES IN DIFFERENT PATTERNS OF DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina*. 2016;36(9):1630–1639.
75. Marmoy, O. R., Henderson, R. H., & Ooi, K. (2022). Recommended protocol for performing oral fundus fluorescein angiography (FFA) in children. *Eye (London, England)*, 36(1), 234–236.

76. Mookiah MR, Acharya UR, Fujita H, et al. Application of different imaging modalities for diagnosis of Diabetic Macular Edema: A review. *Comput Biol Med.* 2015;66:295–315.
77. Cole ED, Novais EA, Louzada RN, Waheed NK. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44(4):289–299.
78. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2021 Sep 6;21(9):35. doi: 10.1007/s11892-021-01403-6. PMID: 34487257; PMCID: PMC8420141.
79. Fazel, F., Bagheri, M., Golabchi, K., & Ardakani, H. J. (2016). Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. *Journal of Current Ophthalmology*, 28(4), 206–211.
80. Luttrull, J. K., Musch, D. C., & Mainster, M. A. (2005). Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 89(1), 74–80.
81. Salvetat ML, Pellegrini F, Spadea L, Salati C, Musa M, Gagliano C, Zeppieri M. The Treatment of Diabetic Retinal Edema with Intravitreal Steroids: How and When. *J Clin Med.* 2024 Feb 26;13(5):1327. doi: 10.3390/jcm13051327. PMID: 38592149; PMCID: PMC10932454.
82. الخليلي ع، البريدي أ. دراسة فعالية حقن ديكلوفيناك الصوديوم ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية. كلية الطب البشري-جامعة دمشق. 2022.
83. شذود إ، العظمة أ. دراسة نتائج جراحة قطع الزجاجي في علاج وذمة البقعة السكرية. كلية الطب البشري-جامعة دمشق. 2016.

84. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221–e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
85. Da Silva F, Lira M. Intraocular pressure measurement: A review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(5):1319–1331. doi:10.1016/j.survophthal.2022.03.001.
86. Leffler CT, Schwartz SG, Tamer MH, Salman A, Vasuki V. The early history of glaucoma: the glaucous eye (800 B.C. to 1050 A.D.). *Clin Ophthalmol* 9: 207–215, 2015.
87. Lubbad A, Oluwatoba–Popoola I, Haar M, Framme C, Bajor A. The influence of corneal density and thickness on tonometry measurement with goldmann applanation, non–contact and iCare tonometry methods. *Int Ophthalmol*. 2022 Jul;42(7):2167–2174.
88. Brusini, P., Salvétat, M. L., & Zeppieri, M. (2021). How to Measure Intraocular Pressure: An Updated Review of Various Tonometers. *Journal of clinical medicine*, 10(17), 3860.
89. Fujino Y, Murata H, Matsuura M, Nakakura S, Shoji N, Nakao Y, Kiuchi Y, Asaoka R. The Relationship Between Corneal Hysteresis and Progression of Glaucoma After Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2020 Oct;29(10):912–917.
90. Kontadakis GA, Pennos A, Pentari I, Kymionis GD, Pallikaris IG, Ginis H. Accuracy of dynamic contour tonometry, Goldmann applanation tonometry, and Tono–Pen XL in edematous corneas. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020 Jan–Dec;12:2515841420923190.

91. Lee SY, Kim EW, Choi W, Park CK, Kim S, Bae HW, Seong GJ, Kim CY. Significance of dynamic contour tonometry in evaluation of progression of glaucoma in patients with a history of laser refractive surgery. *Br J Ophthalmol*. 2020 Feb;104(2):276–281.
92. Bäurle S, Viestenz A, Seitz B, Viestenz A. [Intraocular pressure elevation after vitrectomy–Goldmann applanation tonometry measures lower intraocular pressure than dynamic contour tonometry]. *Ophthalmologe*. 2022 Jan;119(Suppl 1):71–76.
93. Katsimpris JM, Theoulakis PE, Vasilopoulos K, Skourtis G, Papadopoulos GE, Petropoulos IK. Correlation between Central Corneal Thickness and Intraocular Pressure Measured by Goldmann Applanation Tonometry or Pascal Dynamic Contour Tonometry. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Apr;232(4):414–8.
94. Mulak M, Czak WA, Mimier M, Kaczmarek R. A comparison of intraocular pressure values obtained using a Goldmann applanation tonometer and a handheld version of applanation resonance tonometer: A preliminary report. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr;27(4):481–485.
95. Quérat L, Chen E. iCare® Home vs Goldmann applanation tonometry: Agreement of methods and comparison of inter-observer variation at a tertiary eye centre. *Eur J Ophthalmol*. 2022 May 03;:11206721221099252.
96. Chen M, Zhang L, Xu J, Chen X, Gu Y, Ren Y, Wang K. Comparability of three intraocular pressure measurement: iCare pro rebound, non-contact and Goldmann applanation tonometry in different IOP group. *BMC Ophthalmol*. 2019 Nov 14;19(1):225.

97. Esen F, Eraslan M, Cerman E, Celiker H, Kazokoglu H. Diurnal Spikes of Intraocular Pressure in Uveitic Glaucoma: A 24-hour Intraocular Pressure Monitoring Study. *Semin Ophthalmol*. 2020 May 18;35(4):246–251.
98. Chou R, Selph S, Blazina I, Bougatsos C, Jungbauer R, Fu R, Grusing S, Jonas DE, Tehrani S. Screening for Glaucoma in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):1998–2012.
99. Hou X, Guo X, Cui Z, Wang Y, Zhou J, Hu D. Value of ocular trauma score in predicting the incidence of secondary glaucoma after closed globe injury. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Sep;32(5):3005–3011.
100. Wijnants D, Stalmans I, Vandewalle E. The Effects of Intranasal, Inhaled and Systemic Glucocorticoids on Intraocular Pressure: A Literature Review. *J Clin Med*. 2022 Apr 03;11(7).
101. Farhood Q. K. (2013). Comparative evaluation of intraocular pressure with an air-puff tonometer versus a Goldmann applanation tonometer. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 7, 23–27.
102. Rose L, Klausmann G, Seibold A. Improving HbA1c Control in Type 1 or Type 2 Diabetes Using Flash Glucose Monitoring: A Retrospective Observational Analysis in Two German Centres. *Diabetes Ther*. 2021;12(1):363–372. doi:10.1007/s13300-020-00978-9.
103. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237:185–222.

104. Hariprasad S. Current approaches to the management of diabetic macular edema. *Am J Manag Care*. 2016;22:s292–9.
105. Pacella F, Romano MR, Turchetti P, Tarquini G, Carnovale A, Mollicone A, et al. An eighteen-month follow-up study on the effects of intravitreal dexamethasone implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol*. 2016;9:1427.
106. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Láíns I, Santos AR, Lupidi M, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol*. 2018;55(8):789–96.
107. Network DRCR. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193–203.
108. Nurözler Tabakcı B, Ünlü N. Corticosteroid Treatment in Diabetic Macular Edema. *Turk J Ophthalmol*. 2017 Jun;47(3):156–160. doi: 10.4274/tjo.56338. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28630791; PMCID: PMC5468529.
109. Jonas JB, Martus P, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1338–43.
110. Maia M, Farah ME, Neto RB, Penha FM, Aggio FB, Lima AA, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservatives. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1122–4.
111. Shimamura S, Kawai K, Odontuya D, Ichihashi T. A comparison of characteristic properties and qualitative difference between three kinds of triamcinolone acetonide. *Tokai J Exp Clin Med*. 2017;42:67–70.

112. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351–9.
113. Medeiros MD, Alkabes M, Nucci P. Effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with diabetic macular oedema. *European endocrinology*. 2014;10:111.
114. Chng SW, Brent AJ, Empeslidis T, Konidaris V, Banerjee S. Realworld cost savings demonstrated by switching patients with refractory diabetic macular edema to intravitreal fluocinolone acetonide (iluvien): a retrospective cost analysis study. *Ophthalmol Ther*. 2018;7:75–82.
115. Mourtzoukos S. The treatment of diabetic macular oedema (DMO) in UK real-life clinical practice with ILUVIEN®(fluocinolone acetonide)—its impact on current clinical practice. New York: Taylor & Francis; 2017.

الملاحق

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث:

تأثير حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي لدى مرضى وذمة البُقعة السكرية

المُعَدّة على العلاج بمثبطات عامل نمو البطانة الوعائية

أنا الطبيبة ابتسام محمد نعيم الشياح طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين وجراحاتها في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة تأثير حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي لدى مرضى وذمة البُقعة السكرية المُعدّة على العلاج بمثبطات عامل نمو البطانة الوعائية.

. ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي دون ملامسة العين
- قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي دون ملامسة العين
- تقييم حدة الإبصار المصححة بإجابتك على اتجاه الحروف E من مسافة 6 أمتار
- قياس ضغط العين باستخدام جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الملامس لسطح العين بعد استخدام قطرة تخدير . Proparacaine
- فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر بعد تقطير موسع حدقي Tropicamide، بمقدار ثلاث قطرات بفارق عشر دقائق باستخدام المصباح الشقي وعدسة خاصة.
- قياس سماكة البُقعة المركزية بإجراء تصوير للشبكية بتقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري وذلك قبل حقن التريامسينولون أستيونيد.
- سيتم إعادة تقييم كل من القدرة البصرية، ضغط العين، سماكة البُقعة المركزية، والفحص السريري لأقسام العين الأمامية بعد إجراء الحقن بشهر، ثم شهرين، ثم ثلاث أشهر.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بكم لملء استبانة خاص بالبحث، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري للمشارك بالدراسة وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد . كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه

من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها
ولك حق الانسحاب متى شئت.

لأي استفسار التّواصل مع الباحثة: د. ابتسام محمد نعيم الشياح، هاتف 0932738116، البريد الإلكتروني:
.ibtissamshayyah@gmail.com

الأخطار والفوائد:

- لا توجد أي أخطار للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث
- تشمل التأثيرات الجانبية الشائعة لقطرة موسّع الحدقة Tropicamide تشويش بالرؤية خلال 6 ساعات
التّالية تزول تلقائياً، وإحساساً بالحرقة عند التقطير وفي حالات نادرة ارتفاع ضغط العين، ويتم تدبيرها
بالعلاج المناسب.
- تشمل التأثيرات الجانبية الشائعة لقطرة المخدّر proparacaine إحساس بالحرقة في العينين عند
التّقطير.
- الفوائد تكمن في تقييم تأثير حقن التريامسينولون أستيونيد ضمن الزجاجي لدى مرضى وذمة البُقعة
السكرية المُعَدَّة على العلاج بمبثطات عامل نمو البطانة الوعائية، وهذا يسهم في توقع استعادة المرض
لاحقاً على العلاج بحقن التريامسينولون أستيونيد.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك
فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن
يعرضني ذلك إلى ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشاركة (.....)

التوقيع:

الاسم:

التاريخ: \ \

ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في ١ ١

التوقيع:

الباحثة: د. ابتسام محمد نعيم الشياح

Abstract

Background: The optimal treatment for diabetic macular edema (DME) refractory to vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors remains controversial.

Aim: To evaluate the efficacy of intravitreal triamcinolone injections for VEGF inhibitor-resistant DME.

Materials and Methods: A prospective study included 50 eyes of 35 patients with VEGF inhibitor-resistant DME who were followed in the ophthalmology clinics at Al-Mouwasat University Hospital in Damascus from March 1, 2024 to January 1, 2025. The patients underwent intravitreal triamcinolone acetate injections and completed three months of observation.

Results: Mean BCVA before treatment was 0.28, 0.36 at 1 month (p value = 0.21), 0.33 at 2 months (p value = 0.32), and 0.31 at 3 months (p value = 0.47). Mean central macular thickness before treatment was 386.8 μ m, 287.2 μ m at 1 month (p value = 0.0002), 301.9 μ m at 2 months (p value = 0.006), and 311.8 μ m at 3 months (p value = 0.009). Mean IOP was 16.3 mmHg before treatment, 18.05 mmHg at 1 month (p value = 0.009), 17.9 mmHg at 2 months (p value = 0.06), and 17.2 mmHg at 3 months (p value = 0.19). The incidence of intraocular pressure elevation was 24%. Factors influencing visual acuity improvement included pre-treatment best corrected visual acuity less than 0.2 (OR=5.71, P value=0.005) and central macular thickness greater than 350 microns (OR=6.18, P value=0.002).

Conclusions: We found that intravitreal triamcinolone injection is an effective and safe treatment for decreasing central macular thickness in treatment-resistant diabetic macular edema without significant improvement in BCVA. We also found that both lower pre-treatment best corrected visual acuity and greater central macular thickness were significant factors in post-treatment visual acuity improvement.

Keywords: Intravitreal Triamcinolone, Diabetic Macular Edema

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



The Effect of Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-VEGF Treatment

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

By:

Dr. Ibtissam Al Shayyah

Supervised By:

Professor Dr. Iyad Shaddoud

Academic year:

2025