الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلّيّة الطب البشري
مستشفى المواساة الجامعي
قسم أمراض العين وجراحتها

# ثخانة المشيمية المركزية كمشعر لاستجابة وذمة اللطخة السكرية لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض العين وجراحتها

أعد في قسم أمراض العين وجراحتها–مستشفى المواساة الجامعي–دمشق

**إعداد طالب الدراسات العليا**

**د. وسيم بدر الدين الدعاس**

**بإشراف**

**م.د. إياد ماجد شدود**

**رئاسة القسم**

**أ.م.د. معتز سعد الدين**

**العام الدراسي**

**2025 م**

# تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

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

2. إنّه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتُبس 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

أتوجّه بالحمد والشكر لله أولاً على فضله وكرمه بنعمه عليّ لإتمام هذا البحث.

وأشكر والديّ الغاليين كما ربياني صغيراً، ولولاهما لما كان هذا العمل.

وأشكر زوجتي الحبيبة آية التي دعمتني –ولا تزال– بحبّها ورأيها.

وأشكر إخواني الذين لم أخترهم ولكنني أحببتهم وأحبّوني ودعموني، وإخوة لي اخترتهم بطوعي هم أصدقائي أصحاب الدرب.

كما أتوجه بالشكر والامتنان للدكتور إياد شدود صاحب الفضل الكبير الذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة مدّة اختصاصي, لك مني كل الاحترام و التقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

وأشكر أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي كافّة، وإلى طاقم مشفى المواساة الجامعي الفني والتمريضي وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

وأشكر كل من له فضل عليّ..

# فهرس المحتويات

**متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)**

**الجزء الأول: الدراسة النظرية:**

**الفصل الأول: المشيمية.....(7)**

- **أولاً: لمحة جنينية.....(8)**
- **ثانياً: لمحة تشريحية.....(11)**
- **ثالثاً: الفيزيولوجيا.....(28)**

**الفصل الثاني: ثخانة المشيمية.....(36)**

- **أولاً: تبدلاتها.....(37)**
- **ثانياً: طرق قياس ثخانة المشيمية.....(45)**

**الفصل الثالث: وذمة اللطخة السكرية.....(57)**

- **أولاً: مقدمة .....(58)**
- **ثانياً: الآلية الإمراضية.....(60)**
- **ثالثاً: التشخيص.....(76)**
- **رابعاً: العلاج.....(83)**

## الجزء الثاني: الدراسة العملية:

**الفصل الأول: المواد والطرائق.....(89)**

**الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(93)**

**الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(105)**

**الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات.....(119)**

- **المراجع.....(120)**
- **الملاحق.....(144)**

# قائمة الأشكال التوضيحية


| الرقم | الشكل | الصفحة |
|---|---|---|
| الشكل (1) | التطور الجنيني للعين | (10) |
| الشكل (2) | مكان المشيمية | (11) |
| الشكل (3) | طبقات المشيمية | (12) |
| الشكل (4) | شكل طبقة الشعريات المشيمية | (13) |
| الشكل (5) | غشاء بروك | (15) |
| الشكل (6) | المنطقة فوق المشيمية | (16) |
| الشكل (7) | أنواع Watershed Zone | (18) |
| الشكل (8) | خلايا ال ICNs | (22) |
| الشكل (9) | خلايا العضلات الملساء بالمشيمية | (24) |
| الشكل (10) | الفجوات المشيمية | (26) |
| الشكل (11) | الضغط الجزيئي للأوكسيجين | (29) |
| الشكل (12) | التغير المعاوض بثخانة المشيمية | (34) |
| الشكل (13) | تغير ثخانة المشيمية مع العمر | (37) |
| الشكل (14) | علاقة تغير فرق الطور مع ثخانة المشيمية | (39) |
| الشكل (15) | صورة ال FA | (47) |
| الشكل (16) | صورة ال ICGA | (48) |
| الشكل (17) | مقارنة FA مع ICGA | (49) |
| الشكل (18) | التصوير بقياس التدفق بالدوبلر ليزر | (50) |
| الشكل (19) | مبدأ عمل ال OCT | (51) |
| الشكل (20) | مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي | (52) |
| الشكل (21) | أنواع ال OCT | (53) |
| الشكل (22) | مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT | (55) |

| | | |
|---|---|---|
| الشكل (23) | مقارنة SD-OCT مع SS-OCT | (56) |
| الشكل (24) | الحاجز الدموي الشبكي | (60) |
| الشكل (25) | وظائف الظهارة الصباغية الشبكية | (61) |
| الشكل (26) | أنواع الاتصالات بين الخلايا | (63) |
| الشكل (27) | الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا | (64) |
| الشكل (28) | التبدلات الجزيئية مع ارتفاع السكر | (65) |
| الشكل (29) | تفعيل سبيل البوليول | (66) |
| الشكل (30) | عملية Glycation وتشكيل AGEs | (67) |
| الشكل (31) | البروتين كيناز | (68) |
| الشكل (32) | جزيئات الROS والإجهاد التأكسدي | (69) |
| الشكل (33) | الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية | (71) |
| الشكل (34) | وذمة اللطخة السكرية غير الشدية | (78) |
| الشكل (35) | تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية | (78) |
| الشكل (36) | HRS مع وذمة اللطخة السكرية | (79) |
| الشكل (37) | صورة ال FA الطبيعية | (81) |
| الشكل (38) | صورة ال FA عند السكري | (82) |

# قائمة المخططات البيانية


| الرقم | الرسم البياني | الصفحة |
|---|---|---|
| المخطط البياني (1) | العينة البدئية والنهائية | (94) |
| المخطط البياني (2) | توزع العينة حسب الجنس | (95) |
| المخطط البياني (3) | توزع العينة حسب العمر | (96) |
| المخطط البياني (4) | توزع العينة حسب الجهة | (97) |
| المخطط البياني (5) | توزع العينة حسب التحسن الوظيفي | (99) |

# قائمة الجداول


| الرقم | الجدول | الصفحة |
|---|---|---|
| الجدول (1) | أنواع مضادات عوامل التنمي البطاني الوعائي | (85) |
| الجدول (2) | توزع القدرة البصرية المصححة بعد العلاج حسب مجموعات التحسن الوظيفي | (101) |
| الجدول (3) | توزع ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج حسب مجموعات التحسن الوظيفي | (103) |
| الجدول (4) | العوامل المؤثرة في التحسن الوظيفي | (104) |
| الجدول (5) | المقارنة مع الدراسات العالمية | (115) |

# الملخص

**خلفية البحث:** لا تزال العلاقة بين ثخانة المشيمية المركزية ووذمة اللطخة السكرية مثاراً للجدل بين الدراسات.

**هدف البحث:** يهدف البحث لتقييم ثخانة المشيمية المركزية كمشعر لفعالية علاج وذمة اللطخة السكرية عبر حقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي.

**مواد البحث وطرائقه:** دراسة مستقبلية prospective شملت 27 عيناً من 20 مريض وذمة لطخة سكرية من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدّة الممتدة من آذار 2023 حتى آذار 2024 حيث أُجري فحص عيني شامل، وأُجري التصوير البصري المقطعي التوافقي بتقنية تعزيز العمق (EDI-OCT)

**النتائج:** كانت ثخانة المشيمية تحت اللطخة في مجموعة التحسن الوظيفي قبل العلاج 248 مكرون، وبعد العلاج 212 مكرون، والتحسن 36 مكرون وفي مجموعة عدم التحسن كانت قبل العلاج 211 مكرون، وبعد العلاج 198 مكرون، والتحسن 13 مكرون (عند مقارنة المجموعتين بعد العلاج p value = 0.091). عند دراسة علاقة ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج مع التحسن الوظيفي كانت Odds Ratio = 8.172 و P Value = 0.00001. عند دراسة علاقة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج مع التحسن الوظيفي كانت Odds Ratio = 1.317 و P Value = 0.0718.

**الاستنتاجات:** وجدنا أن التحسن الوظيفي في العيون ذات ثخانة المشيمية تحت اللطخة الأكبر كان أكبر من العيون ذات الثخانة الأقل مع وجود فرق هام إحصائياً، ولكن لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين مقدار التغير بثخانة المشيمية تحت اللطخة ومقدار التحسن الوظيفي.

**الكلمات المفتاحية:** ثخانة المشيمية المركزية، وذمة اللطخة السكرية، بيفاسيزوماب.

# متن البحث

# الإطار العام للبحث

## 1.المقدمة:

- يعتبر الداء السكري من أكثر الأمراض انتشاراً حول العالم، وفقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية فقد بلغ معد الانتشار العالمي لهذا الداء 6.4% في عام 2010 أي ما أي ما يعادل 280 مليون شخص(1)، كما بلغ 455 مليون عام 2014 وسجلت أعلى نسبة في الشرق الأوسط.(2)
- يترافق الداء السكري مع الكثير من الاختلاطات الجهازية ويعد من أكثرها حدوثاً اعتلال الشبكية السكري (DR) Diabetic Retinopathy الذي يقدر معدل انتشاره ب 28.5% –33.2% من مرضى السكري والمسؤول عن مضاعفات مهددة للبصر عند 4.4% مما يجعله أحد أهم مسببات العمى(4،5)
- اعتلال الشبكية السكري هو مرض وعائي بشكل رئيسي، حيث يحدث تبدلات على مستوى بطانة الأوعية الشبكية تؤدي إلى تعطل الحاجز الدموي الشبكي وزيادة النفوذية الوعائية.
- عندما يصل اعتلال الشبكية لمراحل متقدمة من اعتلال الشبكية السكري المنمّي ووذمة اللطخة السكرية فإن العلاج يصبح قليل الفعالية، لذلك من المهم إيجاد طرق جديدة لعلاج اعتلال الشبكية السكري في المراحل الباكرة.
- خلل الشبكية الوظيفي ممكن أن يحدث باكراً في سياق السكري وعند المرضى بدون اعتلال شبكية سكري مما يقترح الأذية العصبية الشبكية في إمراضية اعتلال الشبكية السكري.
- أجريت العديد من الدراسات لإيجاد الإمراضية المسؤولة عن اعتلال الشبكية السكري ولكن لم يتبين وجود آلية واضحة حتى الآن.(1–5)

- يعتبر التنكس العصبي الشبكي من الإمراضية الباكرة لاعتلال الشبكية السكري حيث يسبب تغيرات باكرة على مستوى الأوعية الدقيقة متضمنة تخرب الحاجز الدموي الشبكي وخلل التفاعلات العصبية الوعائية، هذه التبدلات تؤدي في النهاية إلى التطور نحو اعتلال الشبكية السكري المتقدم
- خسارة طبقة الألياف العصبية الشبكية يسبب اضطرابات في الوظيفة العينية مثل مخطط كهربية الشبكية (**ERG**), حساسية التباين والتكيف للظلام.(6)
- دراسة تغيرات ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية يمكن أن يقدم طريقة جديدة لفهم التنكس العصبي المرافق للمراحل المختلفة لاعتلال الشبكية السكري.
- اعتلال الشبكية السكري متعلق بالعديد من العوامل مثل مدة السكري والخضاب السكري، هذه العوامل ممكن أن يكون لها دور بالتنكس العصبي الشبكي وبالتالي ترقق طبقة الألياف العصبية الشبكية عند مرضى السكري.(7)
- شكل التصوير المقطعي التوافقي البصري الذي قدم أول مرة عام 1991 ثورة في عالم طب العيون، حيث سمح بتصوير وتقييم بنية النسيج الشبكي بشكل سريع ودقيق وغير غازٍ، وهو أداة فعالّة في تشخيص وتقييم العديد من الامراض منها اعتلال الشبكية السكري، ويمكننا أيضاً من الحصول على قياسات دقيقة لثخانات وحجوم مختلف طبقات الشبكية، وقياس ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول حليمة العصب البصري وفي الأرباع الأربعة(8).

## 2.بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابه لدراستنا مثل دراسة **<zz et al>**[8] المنشورة بتاريخ 2021/9/6 تحت عنوان Baseline subfoveal choroidal thickness as a predictor for response to short-term intravitreal Bevacizumab injections in diabetic macular edema:
وأوضحت أن العيون ذات الثخانة المشيمية المركزية الأعلى تحسنت القدرة البصرية المصححة لديهم بشكل أكبر من العيون ذات الثخانة المشيمية المركزية الأقل، لكن لم يتم إيجاد علاقة صريحة بين ثخانة

المشيمية المركزية والقدرة البصرية المصححة عند مرضى وذمة اللطخة السكرية، لذلك لا يمكن استعمال ثخانة المشيمية المركزية كمشعر لتحديد استجابة مرضى وذمة اللطخة السكرية على الحقن بالـBevacizmab

## 3. مشكلة البحث:

على الرغم من التطوّر في علاجات أمراض الشبكية ولا سيما اعتلال الشبكية السكري؛ لا تزال فكرة أن بعض المرضى يستفيدون من المعالجة بشكل كبير وآخرون بشكل أقل تشغل بال الأطباء والمرضى على حدّ سواء، ومن هذا المنطلق نحاول إيجاد علاقة تفسر اختلاف الاستجابة بين مريض وآخر (بغض النظر عن ضبط سكر المريض والخضاب السكري).

## 4.هدف البحث:

يهدف هذا البحث لتقييم ثخانة المشيمية المركزية والقدرة البصرية المصححة بعد حقن الـbevacizumab داخل الزجاجي كمحاولة لإيجاد علاقة بين تلك التغيرات، ثم سنختبر استخدام ثخانة المشيمية المركزية كمشعر للتنبؤ بالقدرة البصرية المصححة لدى مرضى وذمة اللطخة السكرية المعالجين بالـbevacizumab لأول مرة.

## 5.أهمية البحث:

- لا يزال علاج أمراض الشبكية بشكل عام قيد التطور ولم ينته بعد، ففي كل يوم نسمع عن خطة معالجة جديدة أو دواء جديد.
- وإن الفهم الجيد لآلية المرض من الممكن أن تؤدي إلى ابتكار أدوية أو خطط علاجية أفضل.

- إن دراسة العلاقة بين ثخانة المشيمية المركزية واعتلال الشبكية السكري واستجابة المريض على العلاج يصب في صالح الغرض الأساسي السابق.

## 6.مسوغات البحث:

تقييم العلاقة بين بين ثخانة المشيمية المركزية واعتلال الشبكية السكري واستجابة المريض على العلاج يصب في صالح الغرض الأساسي السابق.

## 7.محددات البحث:

- صغر العينة المدروسة.
- الدراسة بحاجة لتعاون المريض لقياس ثخانة المشيمية المركزية على جهاز ال OCT
- الدراسة وحيدة المركز وتمثل مشفى المواساة الجامعي، لذلك لا بد من اجراء دراسة متعددة المراكز لتمثيل فئات المجتمع السوري كله.

## 8.حدود البحث:

- العينة: 20 مريض
- الحد الزماني: 2023/3/1 حتى 2024/3/1 فقط
- الحد المكاني: مشفى المواساة الجامعي فقط

## 9.منهج البحث وأدواته:

استخدمنا في هذا البحث أجهزة موجودة في العيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق، وهي:

- مصباح شقي TOPCO IS_600 .
- جهاز قياس اسواء الإنكسار الآلي TOPCON KR_8100P .
- مقياس توتر العين بالتسطيح Goldmann Applanation Tonometer Haag-Streit Model AT 900.
- جهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي SD-OCT : Spectralis® (Heidelberg Technology, Heidelberg,Germany).
- جهاز اسقاط ضوئي مزوّد بلوحة سنيلن نموذج Topcon projector ACP8 (E)
- جهاز إيكو (QUANTEL MEDICAL CINE SCAN).
- جهاز تحليل الخضاب السكري Boditech MED i-CHROMA Reader Blood Analyzer.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

❖ الفصل الأول: يتحدث عن التطور الجنيني للمشيمية، وعن تشريحها، وعن فيزيولوجيتها.
❖ الفصل الثاني: يتحدث عن تبدلات ثخانة المشيمية، وطرق قياسها بالتفصيل.
❖ الفصل الثالث: يتحدث عن وذمة اللطخة السكرية من حيث الآلية الإمراضية، والتشخيص، والعلاجات الموجودة.

# الجزء الأول

# الدراسة النظرية

# الفصل الأول

# المشيمية

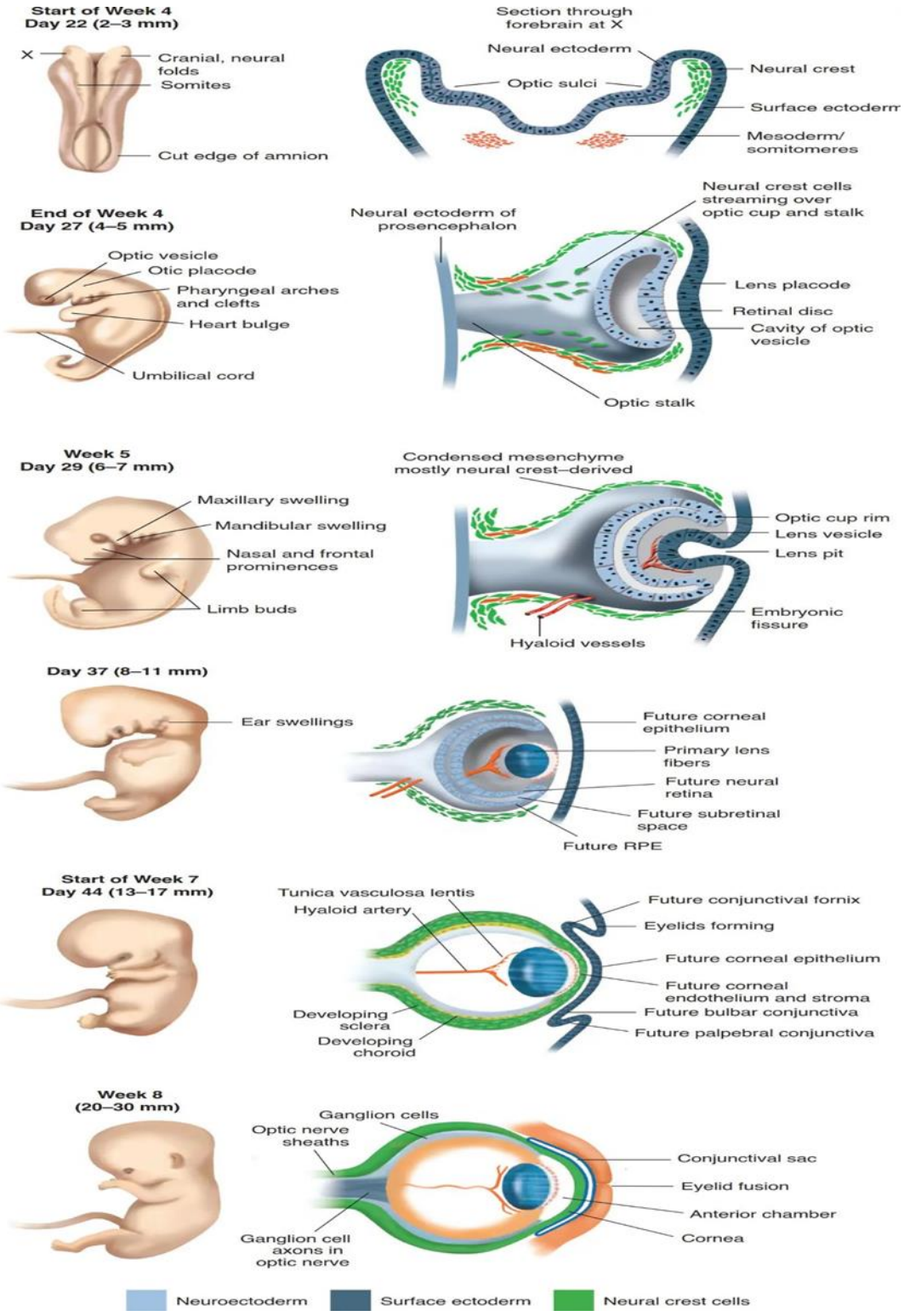
## أولاً: لمحة جنينية:

تتشكل الحويصلات البصرية (Optic Vesicles) على شكل أكياس خارجية للدماغ الأمامي (Forebrain)، ثم يحدث فيها انغلاف (Invagination) لتشكل الكؤيس البصري (Optic Cup) مزدوج الجدار. يحتوي الكؤيس البصري على طبقتين متميزتين: واحدة مصممة لتشكيل شبكية العين والأخرى لتشكيل الظهارة الصباغية الشبكية .(Retinal Pigment Epithelium) (RPE) يحتوي الجزء السفلي على الشق المشيمي . (Choroidal Fissure) تسمح هذه الفجوة المحتملة للشريان الهيالوئيدي بدخول العين.

تتطور العنبة من الأديم المتوسط (Mesoderm) والأديم الظاهر العصبي (Neuroectoderm)المهاجر الذي يحيط بالكؤيس البصري. تشكل المشيمية الجزء الخلفي من العنبة وتعدّ الغلالة الوسطى (Middle Tunica) للعين. تبدأ خلايا الأديم المتوسط المحيطة بالكؤيس البصري في التمايز إلى أوعية بالتزامن مع بدء تمايز ال .RPE

يبدأ تكوُّن المشيمية في حوالي الأسبوع الخامس إلى السادس من التطور الجنيني. تحدد الصفيحة القاعدية لل RPE و الشعريات المشيمية (Choriocapillaries) حدود غشاء بروك (Bruch) المتشكل بحلول الأسبوع السادس. (9) يكتمل تطور الشعريات المشيمية لتصبح منظمة بشبكات تحوي أجواف قبل تكوين بقية المشيمية تكوّناً جيداً. تدخل الشرايين الهدبية الخلفية المشيمية خلال الأسبوع الثامن من الحمل؛ ولكنها تستغرق حتى الأسبوع 22 قبل أن تنضج الشرايين والأوردة. تهاجر طليعة الخلايا الصباغية (Melanocyte Precurser) إلى بدائية العنبية (Uveal Primordia) من العرف العصبي (Neural Crest)في نهاية الشهر الأول، وتبدأ في التمايز في الشهر السابع. يبدأ تصبغ المشيمية عند

العصب البصري ويمتد إلى الأمام إلى الحاشية المشرشرة(Ore Serrata) ، ويكتمل بحوالي 9 أشهر (9). وهكذا فإن المشيمية مشتقة من خطوط خلوية مختلفة عن شبكية العين والظهارة الصباغية الشبكية RPEاللذين يتشكلان حصرياً من الأديم الظاهر العصبي.(Neural Ectodorm)



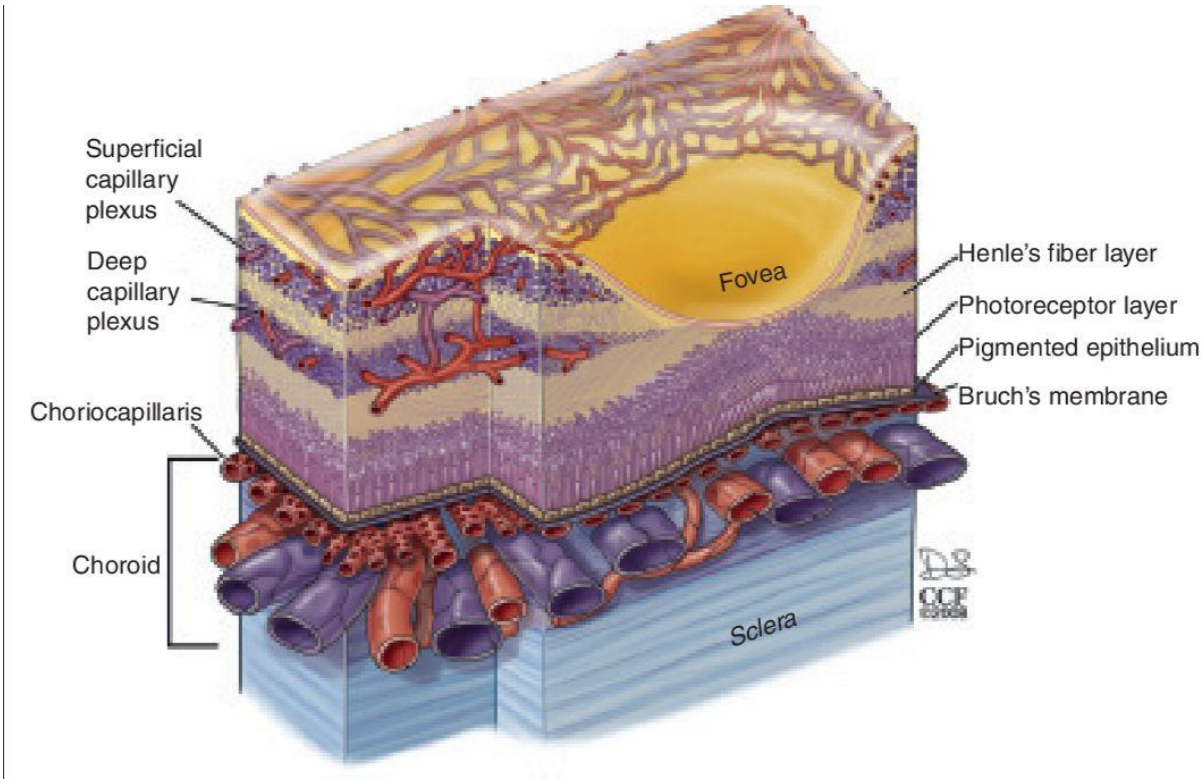

**الشكل (1) التطور الجنيني للعين[10]**

# ثانياً: لمحة تشريحية:

## 2-1- مقدمة:

تشكل المشيمية الجزء الخلفي من العنبة وتقع بين الصلبة والشبكية، وتعدّ الغلالة الوسطى للعين.

تتكون المشيمية من الأوعية الدموية، والخلايا الصباغية، والخلايا الليفية، والخلايا المناعية، والنسيج الضام الكولاجيني، والنسيج المرن الداعم.



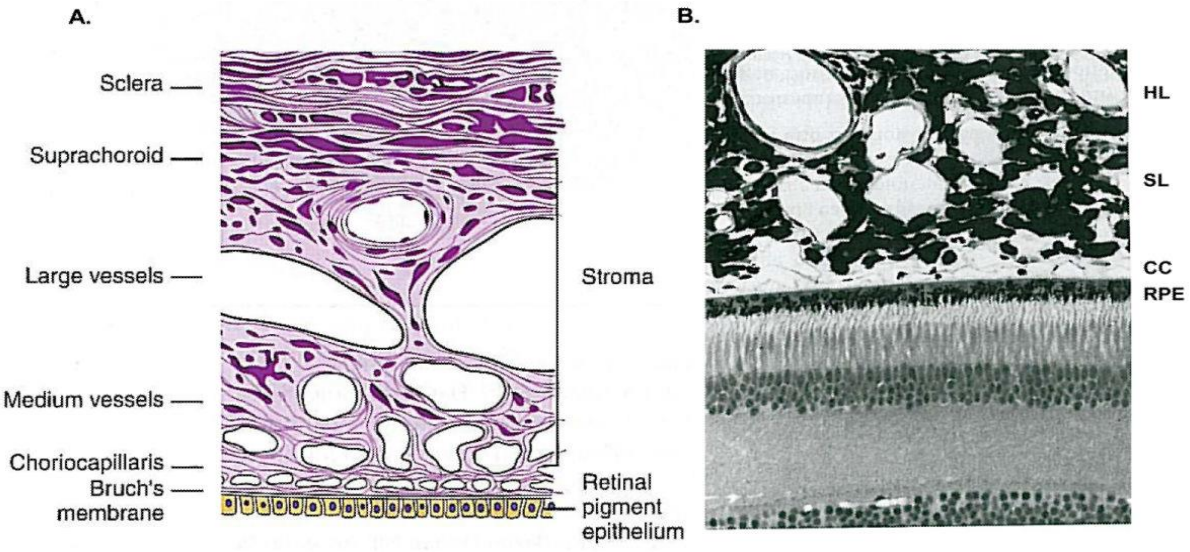

**الشكل (2) مكان المشيمية [11]**

تملك المشيمية واحداً من أعلى معدلات للتروية الدموية في الجسم؛ ولذلك تعدّ وظيفتها الرئيسية إمداد الشبكية الخارجية بالأوكسجين والمواد المغذية، وتعدّ مسؤولة أيضاً عن تروية الشبكية الداخلية في

الأنواع التي تكون شبكية العين فيها خالية من الأوعية الشبكية. تشمل الوظائف المحتملة الأخرى امتصاص الضوء في الأنواع التي تمتلك مشيميات مصطبغة، والتنظيم الحراري عن طريق تبديد الحرارة، وتعديل ضغط العين (IOP) عن طريق التحكم الديناميكي بتدفق الدم. تؤدّي المشيمية أيضاً أثراً مهماً في تصريف الخلط المائي من الغرفة الأمامية عبر السبيل العنبي الصلبي . (Uveoscleral) هذا المسار مسؤول عما يقرب من 35٪ من الصرف في البشر. (12)

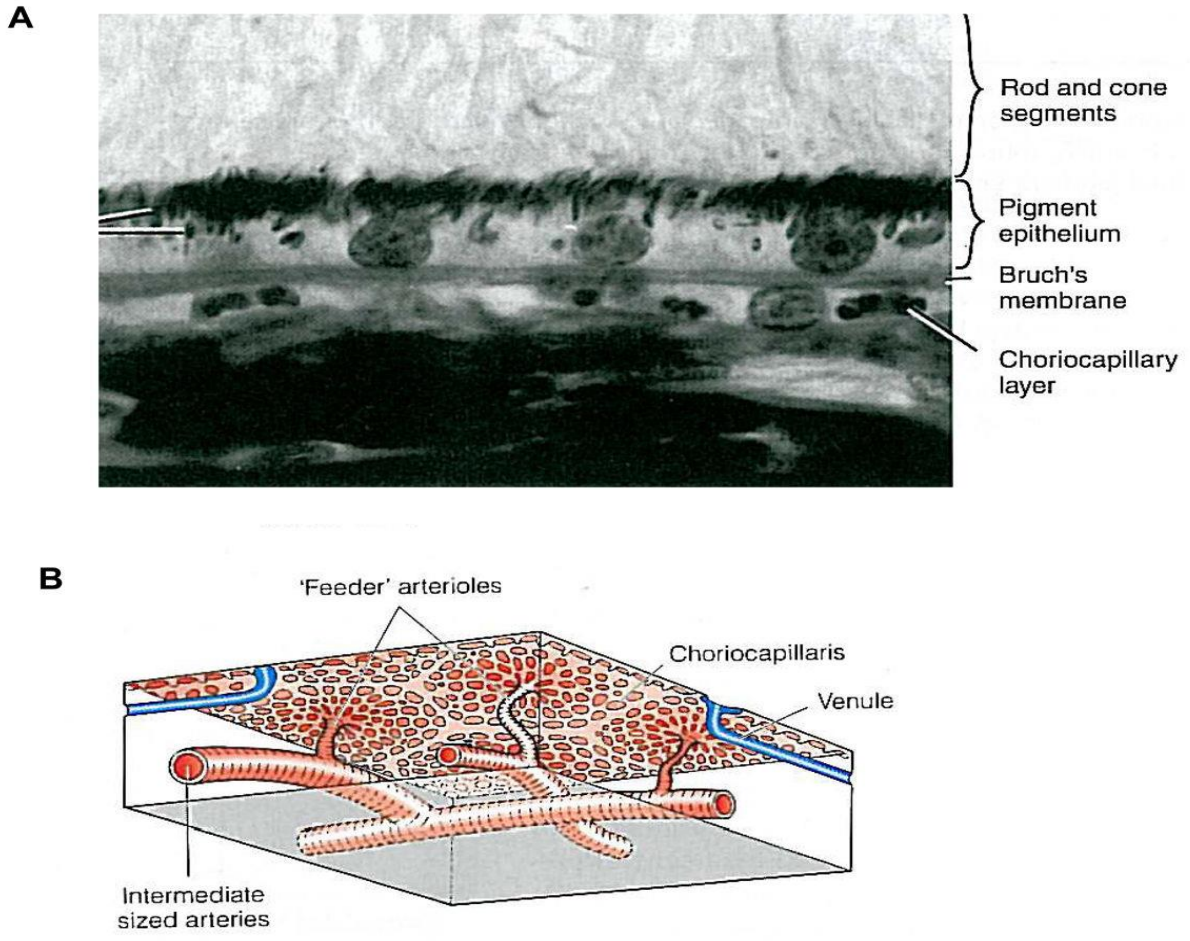
## 2-2- طبقاتها:

يمكن تقسيم المشيمية إلى خمس طبقات، وهي غشاء بروك(Bruch Membrane) ، والشعريات المشيمية(Choroiocapillaris) ، وطبقة ساتلر (Sattler) التي تحوي الشرايين الصغيرة والمتوسطة، وطبقة هالر (Haller) التي تحوي الأوعية الدموية الكبيرة، والمسافة فوق المشيمية (Suprachoroidea)




**الشكل (3) طبقات المشيمية [13]**

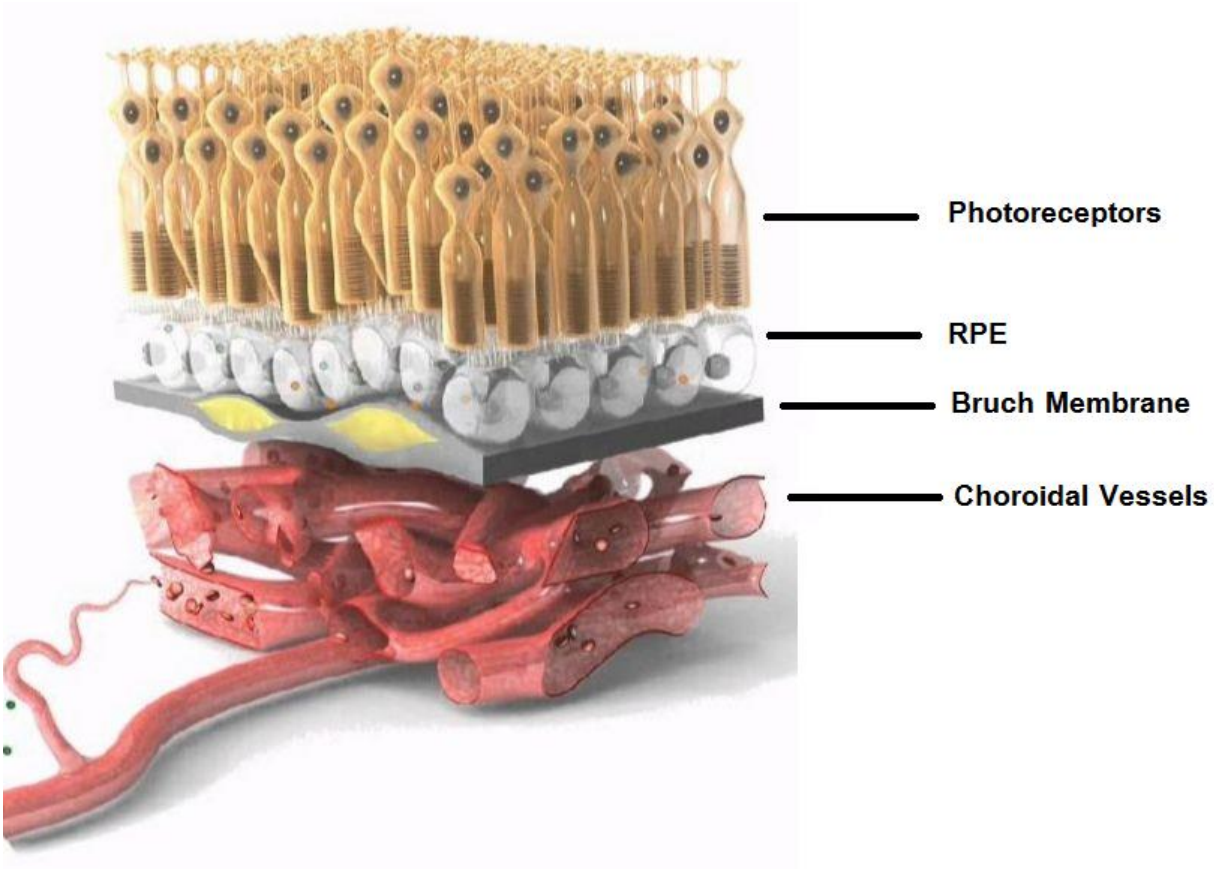
تشكل الشعريات المشيمية (Choroiocapillaris) شبكة مفاغرات واسعة جداً من الشعيرات الدموية، وتشكل طبقة رقيقة تتوضع على غشاء بروك .(Bruch) تتألف الطبقة الخارجية لغشاء بروك من الغشاء القاعدي لبطانة الشعريات المشيمية. تبلغ ثخانة المشيمية حوالي 10 ميكرومتر عند النقرة؛ إذ توجد أكبر كثافة من الشعيرات الدموية، وتقل إلى حوالي 7 ميكرومتر في المحيط. تنشأ الشعيرات الدموية من الشرايين في طبقة ساتلر(Sattler) ، إذ كل شريان يغذي حقل سداسي الشكل عبر طبقة واحدة من الشعيرات الدموية، ما يعطي طبقة الشعريات المشيمية بنية تشبه الرقعة.




**الشكل (4) شكل طبقة الشعريات المشيمية[13]**

تعدّ الشعيرات الدموية المشيمية من النمط المثقب(Fenestrated) ، ويكون قطرها كبيراً نسبياً، ويبلغ حوالي 20–40 ميكرومتر. وبسبب المساحة الكبيرة من المشيمة فإن سرعة مرور كريات الدم الحمراء تبلغ حوالي 77٪ فقط من سرعتها في الشعيرات الدموية في الشبكية (14). تكون الشعيرات الدموية المشيمية عند الطيور مستقطبة(Polarized) ؛ إذ تكون جهة الثقوب فيها نحو الشبكية حصراً (15). في حين عند الرئيسيات يوجد عدد قليل من الثقوب على الجدران الخارجية للشعريات الدموية المشيمية (16). تتميز الشعيرات الدموية المثقبة بنفوذية عالية للبروتينات، ما يسهم في ارتفاع الضغط الغرواني (Oncotic Pressure) في السدى خارج الأوعية الدموية، ومن ثمّ تعزيز حركة السوائل من شبكية العين إلى المشيمية .

توجد طبقة ليفية عند المشيمية الخارجية بجوار طبقة ساتلر، وتتصل هذه الطبقة الليفية مع الطبقة الليفية الخارجية لغشاء بروك بواسطة أعمدة من ألياف الكولاجين التي تمتد بين الشعيرات الدموية، وقد يكون لهذه الأعمدة دور مهم في الحفاظ على ثبات أقطار الشعيرات الدموية (17). يعدّ غشاء بروك هو الطبقة المشيمية الأعمق، وهو هيكل مكون من 5 طبقات، يتكون من الغشاء القاعدي للشعريات المشيمية، والمنطقة الكولاجينية الخارجية، والطبقة المرنة، والمنطقة الكولاجينية الداخلية، والغشاء القاعدي لظهارة الشبكية الصباغية.RPE

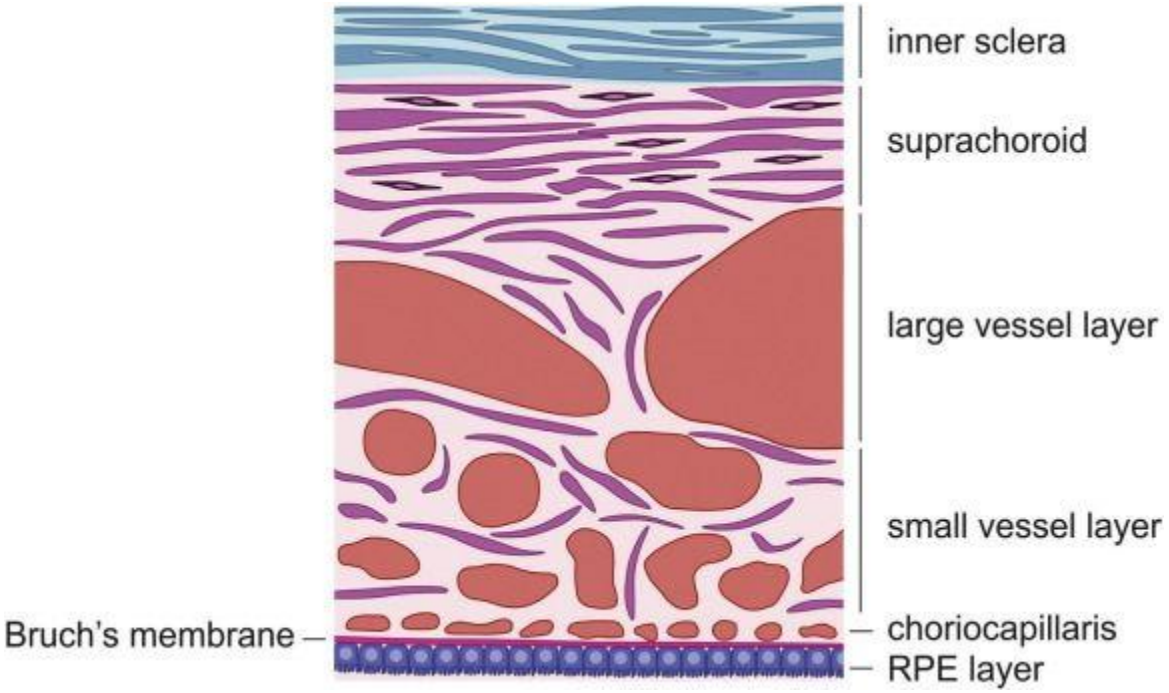



**الشكل (5) غشاء بروك[13]**

تتكون منطقة الأوعية الدموية في المشيمية من طبقة هالر الخارجية للأوعية الدموية الكبيرة، وطبقة ساتلر الداخلية من الشرايين والشرايين المتوسطة والصغيرة التي تغذي الشبكة الشعرية والأوردة. تحتوي السدى على الكولاجين والألياف المرنة، والأرومات الليفية، وخلايا عضلية الملساء، والعديد من الخلايا الصباغية الكبيرة جداً والتي توجد بصورة وثيقة مع الأوعية الدموية، كما يوجد العديد من الخلايا البدينة، والخلايا الليمفاوية.

تعدّ المنطقة فوق المشيمية (Suprachoroidea) منطقة انتقالية بين المشيمية والصلبة، وتحتوي على عناصر من كلاهما؛ فهي تشمل ألياف الكولاجين، والخلايا الليفية، والخلايا الصباغية. تحتوي هذه الطبقة على مساحات كبيرة مبطنة ببطانة وتصب لاحقاً ضمن الأوردة.(17) تشكل الصفيحة المصطبغة (Lamina Fusca)الطبقة الخارجية من المسافة فوق المشيمية، وتبلغ سماكتها حوالي 30 ميكرومتر تقريباً، وتتكون من طبقات عدّة من الخلايا الصباغية المغزلية، والخلايا الشبيهة بالأرومات الليفية، مع حزم متناثرة من المحاور النخاعية (15). تقوم الخلايا الشبيهة بالأرومة الليفية بإفراز مكونات المطرق خارج الخلوي (Extracellular Matrix) مثل الإيلاستين والكولاجين والبروتيوغليكان.

تبقى وظيفة الخلايا الصباغية في المشيمية غير معروفة معرفة دقيقة، وتحتوي أغشيتها على مستقبلاتEndothelin−B ، التي قد تتوسط تدفق أيونات الكالسيوم المرتبط بال Endothelin (18)

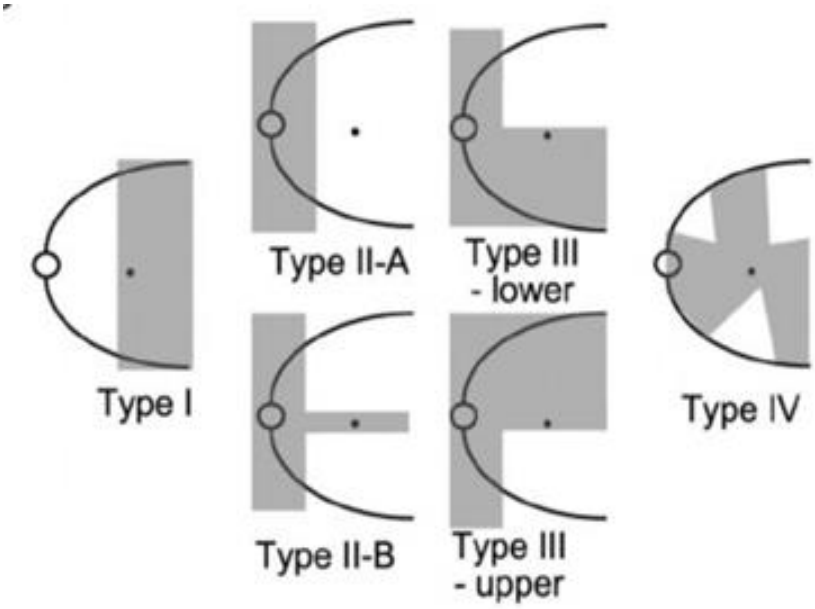



**الشكل (6) المنطقة فوق المشيمية[19]**

## 2-3- الدوران الدموي:

قام Hayreh بدراسة السمات الخاصة للأوعية الدموية المشيمية، (20) ووجد أنّ الشرايين المشيمية لا تتشابك مع بعضها البعض، وكل منها يعدّ شريان انتهائي .End-artery إذ تميل الأمراض الالتهابية والتنكسية في المشيمية إلى إظهار درجة كبيرة من الإصابة الموضعة الانتقائية، رغم أنّ الأوعية تبدو تشريحياً وكأنّها شبكة مستمرة، ولذلك يمكن توقع العزلة التشريحية لمناطق مشيمية معينة.(20) يحدث التدفق داخل الشعريات المشيمية بسبب الفروق بتدرجات الضغط، التي تسمح بالتدفق إلى المناطق التي حصل فيها نقص في الإمداد بسبب مشكلة في الشريان المشيمي المغذي .

في المرحلة المبكرة من تصوير الأوعية الظليل بالفلورسيئين ، من الشائع رؤية مناطق من المشيمية لا تمتلئ بالصباغ بسرعة المناطق المجاورة نفسها، التي سماها Hayreh مناطق الأحواض الفاصلة .(Watershed Zones) تبدو منطقة الأحواض الفاصلة على شكل شريط بعرض واحد إلى مليمترات عدّة، وتمتد عمودياً عند الحافة الوحشية للقرص البصري. يُعتقد أن منطقة الأحواض الفاصلة (Watershed Zone) تشكل الحد الفاصل بين مناطق المشيمية التي ترويها الشرايين الهدبية الخلفية الإنسية والوحشية. إن الشريان المغذي لمنطقة من المشيمية لا يتوافق توافقاً تاماً مع الوريد المسؤول عن العود الوريدي لها، وهناك دائماً قدر معين من التداخل بين الأجزاء التي ترويها الشرايين؛ إذ يحدث هذا التداخل عبر الأوردة. تؤدّي المشيمية المحيطة بحليمة العصب البصري (Peripapillary Choroid) أثراً مهماً في تروية القسم الأمامي للعصب البصري، بما في ذلك القرص البصري. (21)




**الشكل (7) أنواع Watershed Zone [22]**

يعدّ التنظيم الذاتي (Autoregulation) للمشيمية أمراً مثيراً للجدل. أظهر بعض الباحثين أنّ التدفق الدموي ضمن المشيمية يتغير حسب الضغط داخل العين (IOP) وضغط الإرواء Perfusion Pressure،(23) وإنتاج أوكسيد النتريت، (24) وإفراز العوامل المقبضة للأوعية من قبل الخلايا العقدية المشيمية (Choroidal Ganglion Cells). (25) اقترحت دراسات مختلفة أنّ المشيمية لديها بعض القدرة على التنظيم الذاتي في أثناء التغيرات في ضغط التروية العيني.(26) كما وجدت دراسة Puska (27) أنّ الجريان الدموي المشيمي يتغير وفقاً لتبدل الضغط الشرياني أكثر من تغيره وفقاً لتبدل الضغط داخل المقلة .

عادة ما يحافظ التنظيم الذاتي في الأنسجة العادية على ضغط الدم الجزئي للأكسجين عند مستوى فيزيولوجي منخفض نسبياً، بينما الضغط الجزئي للأكسجين المشيمي مرتفع نسبياً، ومن المحتمل أن تُنظّم

الدورة الدموية المشيمية بواسطة عوامل إضافية. من التفسيرات المقترحة للتنظيم الذاتي المشيمي هو أنّ تدفق الدم المشيمي أعلى بكثير من الأنسجة الأخرى، وهناك نسبة منخفضة لاستخراج الأكسجين. يعدّ التنظيم الذاتي آلية تعويضية تكيفية لضبط تدفق الدم وفقاً للاحتياجات المحلية للأنسجة، ويشير الضغط الجزئي العالي للأكسجين واستخراج الأكسجين المنخفض إلى أنّ التدفق في المشيمية يتم الحفاظ عليه عند مستوى أكبر بكثير مما تحتاجه المشيمية أو الRPE .

## 2-4- التعصيب (Innervation):

### 2-4-1- مقدمة:

تُعصّب العضلات الملساء في جدران الأوعية الدموية في المشيمية مثل باقي الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية والقلبية، وذلك عبر الجهاز العصبي الذاتي، الذي يشكل ألياف عصبية كثيفة حول الأوعية الدموية، وتسمى هذه الألياف الضفيرة المحيطة بالأوعية الدموية .(Perivascular Plexus) كما عُثر على نهايات المحاور أيضاً في أنحاء السدى جميعها، وتقوم بتعصيب العضلات الملساء غير الوعائية.

وتسهم أيضاً الخلايا العصبية المشيمية الداخلية(Intrinsic Choroidal Neurons) (ICNs) ، وربما أنواع أخرى من الخلايا. هناك أيضاً ألياف حسية تصل إلى عقدة مثلث التوائم عبر العصب البصري؛ وتعدّ مسؤولة عن المفاغرات العصبية التي تنتهي حول الأوعية والخلايا العصبية المشيمية الداخلية (29,28)

## 2-4-2- التعصيب نظير الودي (Parasympathetic Innervation):

تعدّ العقدة الوتدية الحنكية (Pterygopalatine) المركز الرئيسي للجهاز نظير الودي المعصب للمشيمية (30) ، الموجودة داخل الحفرة الوتدية الحنكية .(Pterygopalatine Fossa) تكون هذه الألياف هي في الغالب كولينية، وهي غنية بموسعات الأوعية الدموية المعوية النشطة (VIP) وأكسيد النيتريك (NO). (31،32) على الرغم من وجود بعض الأدلة الفيزولوجية على التعصيب نظير الودي من العقدة الهدبية إلا أنه لم يتم توثيق ذلك تشريحياً.(33)

## 2-4-3- التعصيب الودي (Sympathetic Innervation):

تعدّ العقدة الرقبية العلوية (Superior Cervical Ganglion) مركز التعصيب الودي للمشيمية. تنتهي هذه الخلايا العصبية النورأدرينالية على الأوعية الدموية وتسبب تقبض الأوعية.(34) يُعتقد بأن الخلايا العصبية المشيمية الداخلية (Intrinsic Choroidal Neurons) تعمل وسيطاً في الجهاز الودي بين العصبونات بعد العقدية والعضلات؛ إذ تزيد من قوة العضلات الملساء، ويبقى تأثير النورأدرينالين على الخلايا العصبية المشيمية الداخلية والعضلات الملساء غير معروف معرفةً دقيقةً.

## 2-4-4- التعصيب الحسي (Sensory Innervation):

أثبتت الدراسات أن العديد من الأعضاء بما في ذلك العين تستخدم الببتيدات مثل المادة P (Substance-P) والببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين في منعكس قبل مركزي، وهذا المنعكس يشمل

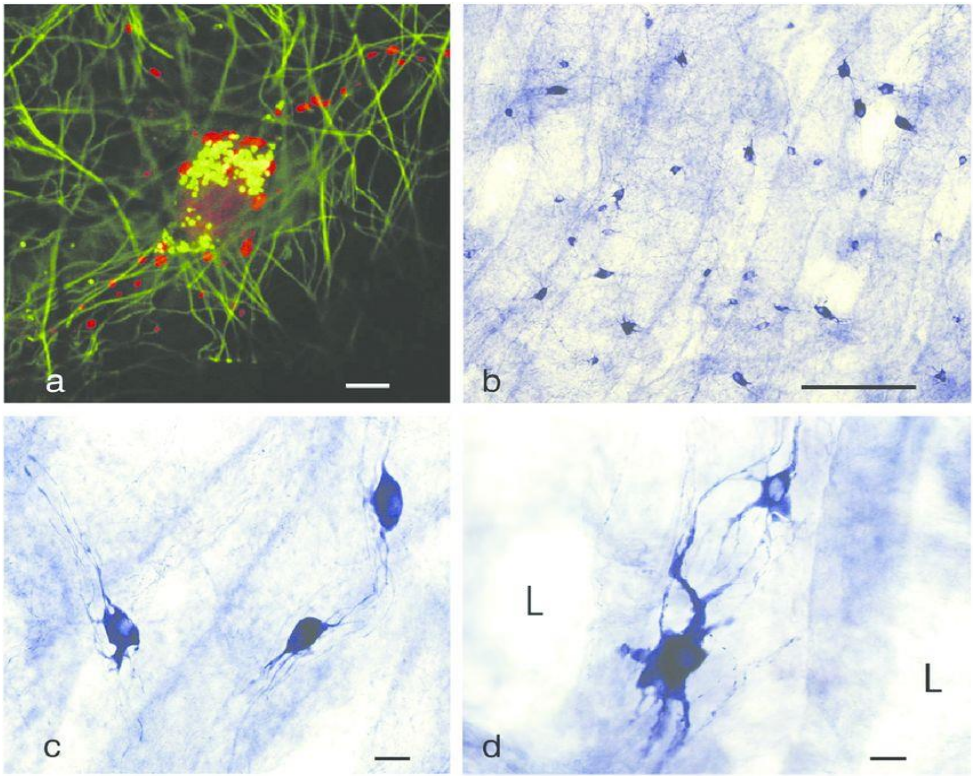
استجابة غير متشابكة؛ إذ يسبب منبه موضعي كيميائي أو ميكانيكي زوال استقطاب النهايات الحسية، التي بدورها تنقل السيالة العصبية إلى أقرب فرع، إذ يُحرّر الببتيد في الأنسجة المستجيبة (30). عُثر على دليل على هذا المنعكس في الألياف الحسية الواردة إلى العقدة مثلثة التوائم، التي تستخدم الببتيدات السابقة؛ قد يسبب هذا المنعكس تغييرات في تدفق الدم، أو مجموعة متنوعة من الوظائف الأخرى.

عُثر أيضًا على الببتيدات الأخرى النشطة في الأوعية مثل كوليسيستوكينين، التي تختلف بين الأنواع (30). أظهر العمل الأخير أنّ هذه العناصر الواردة الأولية تتصل أيضًا بالخلايا العصبية المشيمية الداخلية، التي يُعتقد أنّها مماثلة للخلايا العصبية الداخلية في الجهاز العصبي المعوي، التي تعمل بوصفها معززاتٍ للإشارات المحلية وتستجيب للمنبهات الميكانيكية أو الحرارية أو الكيميائية المحلية. (34)

## 2-4-5- الخلايا العصبية المشيمية الداخلية (ICNs)

## (Intrinsic Choroidal Neurons):

وصف الطبيب الألماني Mueller هذه الخلايا لأول مرة في المشيمية عام 1859. تكون شبكات ICNمتعددة خصوصاً: تحتوي choroids على ما يقرب من 2000 لكل عين ، وتتركز تركيزاً كبيراً في المناطق الوحش والوسطى ، وتتناقص نحو المحيط. عادة ما تكون هذه الخلايا العصبية صغيرة (بين 20 و 40 ميكرومتر) ومتعددة الأقطاب .




**الشكل (8) خلايا ال ICNs [35]**

تكون معظم ICNs إيجابية لـ NADPH–diaphorase و سينثاز أكسيد النيتريك العصبي (nNOS)، في الأنواع جميعها (36،37) ما يشير إلى أنّهم يستخدمون أكسيد النيتريك بوصفه ناقلاً عصبيّاً. أثبتت الدراسات أنّ هذه الخلايا العصبية تتلقى كلاً من التعصيب الودي ونظير الودي .

رغم مرور 150 عاماً على اكتشافها، لا تزال وظائف ال ICNs غير معروفة معرفةً دقيقةً حتى الآن. من المحتمل أنّها تؤدّي أثراً في تنظيم تدفق الدم؛ لأنّ نهاياتها تصل لجدران عضلات الشرايين (38) ولأنها تطلق أوكسيد النتريتNO ، وهو موسع وعائي قوي. علاوة على ذلك، قد تسهم بتعصيب العضلات الملساء غير الوعائية التي تمتد على السدى وحول الفجوات اللمفاوية الكبيرة، ومن ثمّ من

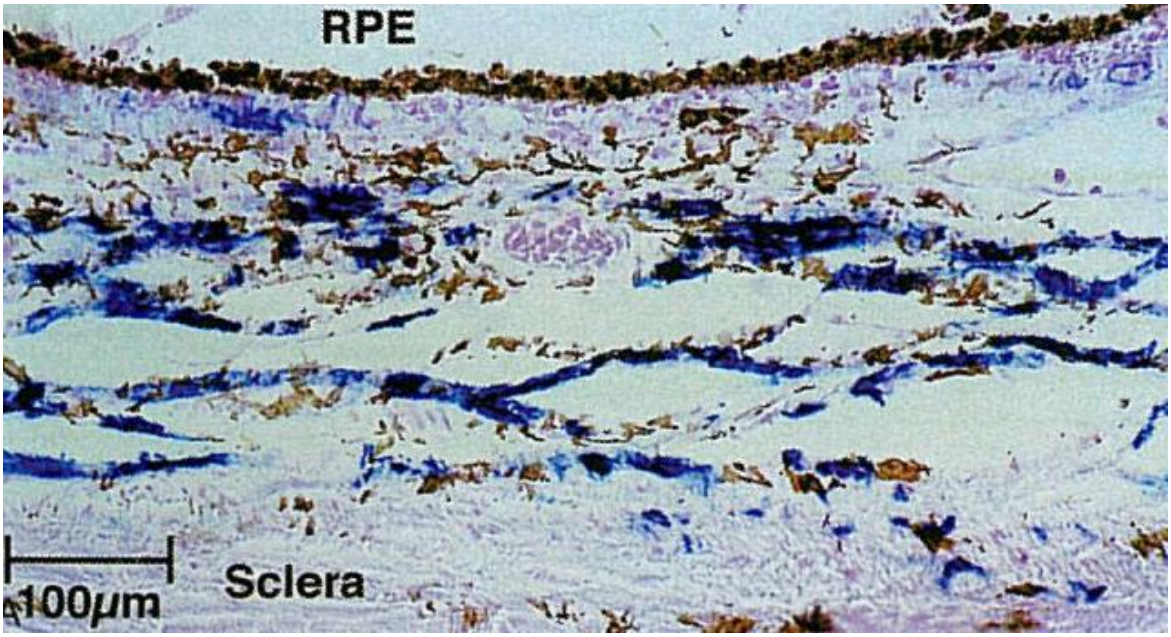
المحتمل أنّ هذه الخلايا العصبية تشارك في تغيير ثخانة المشيمية استجابةً لفقدان تركيز الخيال على الشبكية (Defocus) (39)

## 2-5- الخلايا العضلية غير الوعائية (Non-vascular Smooth Muscle):

وصف الطبيب الألماني Mueller خلايا العضلات الملساء غير الوعائية لأول مرة في المشيمية عام 1859؛ إذ عُثر عليها في السدى. تم افتراض أنّ هذه الخلايا العضلية تؤدّي أثراً في تغير ثخانة المشيمية استجابةً لإلغاء تركيز الشبكية (Defocus) (40)

يكون عدد خلايا العضلات الملساء أعلى في الأنواع ذات النقرة المحددة جيداً . (41) يشار إلى هذه العضلات الملساء غير الوعائية أحياناً باسم الأورمات الليفية العضلية(Myofibroblast) ، وتكون إيجابية بالنسبة لل ألفا أكتين.

عُثر عليها في مجموعتين: المجموعة الأولى في المسافة فوق المشيمية (Suprachoroidea) ، وتشكل شبكة من الصفائح، بينما المجموعة الثانية تشكل طبقة وحيدة من الخلايا تقع أسفل غشاء بروك وبالتوازي معه. في المسافة فوق المشيمية تمتد الصفيحات امتداداً مائلاً على السطح المشيمي، وتقع بين الفجوات اللمفاوية. (42)




**الشكل (9) خلايا العضلات الملساء بالمشيمية[43]**

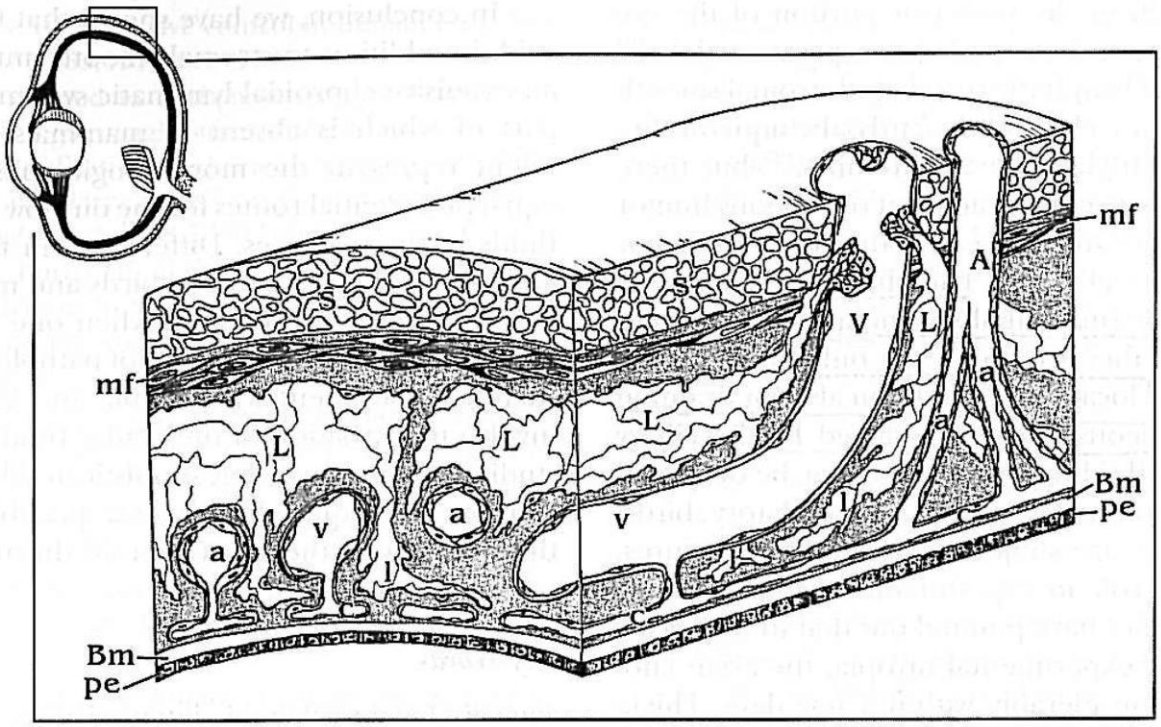
تتركز خلايا العضلات الملساء غير الوعائية تحت النقرة وتكون مبعثرة في الأمام. ترتبط خلايا العضلات الملساء غير الوعائية المجاورة بواسطة منطقة الالتصاق(Zonula Adherens) ، وتشكل بنية مخلوية(Syncytium) ، وتتجمع عضياتها حول النواة. حُدّدت هذه الخلايا على أنّها عضلات ملساء منتظمة، على عكس الخلايا الليفية العضلية (43) ، التي تظهر عادةً بوصفها خلايا معزولة، ولا تحتوي على مناطق التصاق، ولا تتجمع عضياتها بالقرب من النواة.

إنّ ترتيب خلايا العضلات الملساء غير الوعائية المائل نسبة للسطح المشيمي وموقعها بين الفجوات يدل على دورها المحتمل في تغيير ثخانة المشيمية استجابةً لغياب تركيز الخيال على الشبكية (Defocus).كما اقترحت بعض الدراسات أن تركيزها الكبير تحت النقرة قد يدل على أثرها في تثبيت مكان النقرة ضد الحركة التي يسببها تقلص العضلة الهدبية في أثناء المطابقة. (38) ليس من المؤكد ما

إذا كان الجهاز العصبي اللاإرادي يتحكم بهذه الخلايا العضلية؛ ولكن وجود نهايات عصبية موجبة لـ NADPH–diaphorase أو التيروزين هيدروكسيلاز على مسافة قريبة تشير إلى مدخلات من كل من الجهاز الودي ونظير الودي. (42)

## 2-6-الفجوات اللمفاوية (Lymphatics):

لحظ الطبيب Walls وجود الفجوات الكبيرة المليئة بالسوائل في المشيمية لأول مرة عام 1942. وفي عام 1987 وصف كل من Meriney و Pilar الفجوات المملوءة بالسوائل في سدى مشيمية الدجاج التي كانت متصلة بالشرايين، واقترحوا أنّها تعمل بوصفها خزانَ تصريف يشارك في تنظيم ضغط العين (44). على الرغم من أنّ المؤلفين لم يميزوا سابقاً بين السدى والمسافة فوق المشيمية، فإن هذه الفجوات موجودة أيضاً في المسافة فوق المشيمية. أثبتت الدراسات بعد الفحص الدقيق والشامل لمشيمية الدجاج أنّ الفجوات الكبيرة جداً والمبطنة بالبطانة موجودة في المسافة فوق المشيمية، وتستمر بوصفها فجواتٍ أصغر في سدى طبقات الأوعية الدموية المشيمية، وتنتهي في الشعريات الدموية المشيمية كبنى ذات نهايات مسدودة. (45)




**الشكل (10) الفجوات المشيمية[13]**

عُدّت هذه الفجوات أنّها بنى لمفاوية حقيقية بناءً على أسباب عدّة: أولاً أنّ البطانة رقيقة للغاية، مع اتصالات معقدة بينها، وحويصلات بينية، وثقوب كبيرة، وهذه الخصائص جميعها تعدّ من الخصائص المميزة للبطانة اللمفاوية. (46)، ثانياً الدخول الجراحي في الحجرة الأمامية يؤدي إلى ارتداد الكريات الحمراء في هذه المساحات ، مما يشير إلى وجود صلة بالجهاز الوريدي (15). هذه الفجوات اللمفاوية محاطة بصفائح من ألياف الإيلاستين، وشبكة عصبية، وخلايا صباغية كبيرة جداً.

كانت تعدّ الفجوات اللمفاوية عند اكتشافها ميزة خاصة بمشيميات الطيور، إذ يعتقد سابقاً أن عيون الرئيسيات خالية من نظام التصريف اللمفاوي، على الرغم من أنّ الملتحمة والأجفان تصب في الغدد

اللمفاوية تحت الفك السفلي والغدد الليمفاوية النكفية، ومع ذلك فإنّ بعض الدراسات الحديثة وجدت أوعية لمفاوية في مشيمية القرود، (42) التي رفض وجودها علماء التشريح السابقون وعدّوها عيوباً صنعية في التشريح. توجد الأوعية اللمفاوية عند هذه الرئيسيات في كل من السدى بين الشرايين والأوردة، وفي المسافة فوق المشيمية.

تصف إحدى الدراسات عند البشر وجود هذه الفجوات اللمفاوية في المسافة فوق المشيمية (42). ومع ذلك لم تُؤكّد الطبيعة اللمفاوية لهذه الفجوات عند البشر. ففي دراسة Schrödl et al. وجدت دراسة أن الواسمين اللمفاويين LYVE−1 (مستقبل الهيالورونان البطاني للأوعية اللمفاوية −1) و podoplanin كانا غائبين في جدران الأوعية المشيمية البشرية. من ناحية أخرى، فإنّ وجود هذين الواسمين اللمفاويين على بطانة الأوعية الدموية في الجسم الهدبي البشري يدعم وجود الأوعية اللمفاوية في عنبة الرئيسيات، وربما يؤثر ذلك على حركية السوائل عبر التدفق بالسبيل العنبي الهدبي. (48) بغض النظر عن طبيعة الفجوات التشريحية، فإنّها أصبحت موضوع الاهتمام بسبب الأدلة على مساهمتها في تغيير ثخانة المشيمية استجابةً لغياب تركيز الخيال على الشبكية Defocus (40،46)

## ثالثاً: الفيزيولوجيا:

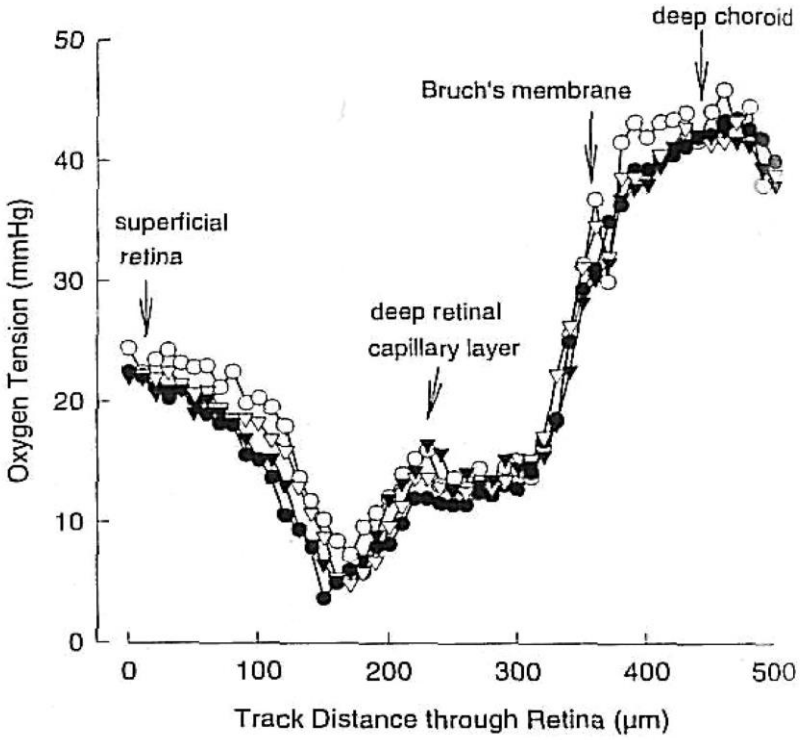
### 3-1- التغذية (Nourishment):

رغم الوجود الواضح للأوعية الدموية الشبكية (Retinal Blood Vessels) إلا أنّ المشيمية هي مصدر التروية الدموية الرئيسي للشبكية. نظراً لأنّ المستقبلات الضوئية لها حاجات استقلابية عالية، خاصة في الظلام عندما تكون القنوات الشاردية مفتوحة، ويكون النقل النشط للأيونات مطلوباً للحفاظ على التوازن الشاردي، فإنّ أكثر من 90 ٪ من الأوكسجين الذي يتم توصيله إلى الشبكية يتم استهلاكه بواسطة المستقبلات الضوئية. يأتي 90٪ من الأوكسجين الذس تحتاجه المستقبلات الضوئية من الدورة الدموية المشيمية.(49)

إنّ الحصول على هذا النقل العالي للأوكسجين من المشيمية على الرغم من وجود حواجز غشاء بروك Bruch والظهارة الصباغية الشبكية RPE يتطلب مدروجاً حاداً للضغط الجزيئي للأكسجين، الذي يُحافظ عليه بارتفاع تدفق الدم في المشيمية، وربما يكون أعلى من أي نسيج آخر في الجسم لكل وحدة وزن، وهو أعلى بعشرة أضعاف من الدماغ. (50) ومن ثمّ فإنّ الضغط الجزيئي للأوكسجين في المشيمية يظل مرتفعاً مع وجود فرق شرياني / وريدي بتركيزه يبلغ 3٪ فقط مقابل فرق يبلغ 38٪ للدورة الدموية في الشبكية .

يغذي الدوران المشيمي الشبكية الداخلية والخارجية في بعض الأنواع عندما تكون الأوعية الدموية في شبكية العين غائبة مثل خنزير غينيا، أو متناثرة مثل الأرانب.(52,51) ينخفض الضغط الجزيئي للأوكسيجين في خنازير غينيا انخفاضاً حاداً يقارب 0 ملم زئبق ، مع غشاء بروك بثخانة حوالي 70

ميكرومتر،(51) ومن هنا تعمل الشبكية الداخلية في بيئة ناقصة الأوكسجين، وتؤمن حاجاتها عبر التنفس اللاهوائي. في حين تحافظ الأوعية الشبكية على ضغط جزيئي للأوكسجين في الشبكية الداخلية يقارب 20 ملم زئبقي عند البشر والأنواع الأخرى ذات شبكية العين الموعاة. (52,51) يكون الضغط الجزيئي للأكسجين في الشبكية الداخلية أقل بكثير من توتر المستقبلات الضوئية في جميع الأنواع .




**الشكل (11) الضغط الجزيئي للأوكسيجين[13]**

تعدّ الشعيرات الدموية في الشبكية من النمط المستمر(Continuous) ، ولا تحتوي جدرانها على ثقوب(Non-Fenestrated) ، وتشكل الحاجز الدموي للعين، وهي غير نفوذة حتى للجزيئات ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية، التي تتطلب أنظمة خاصة لنقلها عبر البطانة.

تعدّ الدورة الدموية المشيمية أمراً حاسماً في توفير العناصر الغذائية وكذلك الأوكسجين لأنّ الشعيرات الدموية في المشيمية تكون مثقبة (Fenestrated) وتحوي مساماً كبيرة. تتمتع هذه الثقوب

بنفوذية عالية للجلوكوز والمواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الألبومين والميوغلوبولين. تشير التقديرات إلى أن أكثر من 50 ٪ من الجزيئات بحجم الجلوكوز أو الأحماض الأمينية يمكن أن تمر عبر الثقوب إلى الأنسجة خارج الخلية، ما يخلق تركيزاً عالياً من الجلوكوز هناك، ومن ثمّ يسهل النقل عبر RPEإلى الشبكية. تسمح النفوذية العالية للبروتين في المشيمة أيضًا بإنشاء ضغط غرواني عالي (Oncotic Pressure)يسهم في حركة السوائل خارج الشبكية بالسدى والمسافة فوق المشيمية وخارج الصلبة. (53)

يُنظّم تدفق الدم تلقائياً في معظم أوعية الجسم؛ إذ إن التقلبات في ضغط الإرواء الذي يمثل الضغط الشرياني ناقص الضغط الوريدي لا تسبب تغيرات مواف في تدفق الدم، بسبب التوسع التعويضي أو تقبض الشرايين، والأوعية الشعرية، ومن ثم يعود تدفق الدم إلى طبيعته في وقت قصير بعد تغير الضغط. يُظهر الدوران الدموي في الشبكية والعنبة الأمامية تنظيماً ذاتيًاً استجابة للتقلبات في مستويات الأكسجين، والIOP ، وضغط الدم ، ما يحافظ على ضغط جزيئي للأوكسجين عند مستوى ثابت. يمكن أن يؤدي فشل التنظيم الذاتي للدورة الدموية في الشبكية إلى نقص الأكسجة ونمو الأوعية المستحدثة (Neovascularization)، كما يحدث في اعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية الخداجي.

كان يُعتقد منذ فترة طويلة أن الدوران الدموي المشيمي لا يملك تنظيماً ذاتياً على عكس الدوران الدموي العنبي الأمامي والشبكي (54). والسبب المفترض لهذا الغياب هو أنّ ارتفاع تدفق الدم المشيمي وانخفاض معدل استخراج الأكسجين يحول دون الحاجة إليه، ورغم ذلك لا يزال هذا الموضوع مثاراً للجدل. وجدت الدراسات الحديثة درجات متفاوتة من التنظيم الذاتي في الدوران المشيمي، مثل التغيرات في تدفق الدم التي تحدث إما عن طريق الانخفاض في ضغط التروية الناتج عن الزيادات التدريجية في ضغط العين (IOP) ،(55) أو عن طريق الزيادات في ضغط التروية الناجم عن التمارين (26)، ما يشير إلى

درجة معينة من التنظيم الذاتي. كما أدت الزيادات في الضغط الجزيئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني (PCO2) إلى زيادات في تدفق الدم المشيمي بحوالي 1.5٪ لكل ملم زئبقي.(56)

## 3-2- التنظيم الحراري (Thermoregulation):

تتمثل إحدى الوظائف المقترحة لتدفق الدم المرتفع في المشيمية أنّه يحمي شبكية العين من التلف في درجات الحرارة الشديدة أو الباردة أو من الحرارة المتولدة في أثناء التعرض للأضواء الساطعة بالعمل كمصدراً حرارياً في البرد أو كمشتت حراري للإشعاع الحراري الخارجي. (57)

وجدت الدراسات المخبرية أنّ زيادة الضغط داخل المقلة إلى أعلى من متوسط الضغط الشرياني يمنع تدفق الدم المشيمي، ويؤدي في ظروف الإضاءة المنخفضة إلى انخفاض كبير في درجة حرارة الشبكية والمشيمية في منطقة البقعة. يوضح ذلك أنّ المشيمية تعمل مصدراً حرارياً لشبكية العين في ظروف الإضاءة المنخفضة عندما يتم فقدان الحرارة بالغرفة الأمامية الأكثر برودة. وعلى العكس من ذلك عندما أُغلق التدفق المشيمي في ظروف إضاءة قوية كانت هناك زيادة في درجة حرارة المشيمية والشبكية، ما يشير إلى دور المشيمية كمشتت للحرارة في ظروف الإضاءة القوية (58).

على الرغم من أنّ الدور المشيمي المنظم للحرارة يمكن أن يحدث حدوثاً تلقائياً بسبب ارتفاع تدفق الدم المشيمي، إلا أنّه يمكن أيضاً توسط التنظيم الحراري عن طريق الزيادات الانعكاسية في تدفق الدم المشيمي استجابةً للمنبه. (57). هناك دليل في البشر والرئيسيات على وجود قوس انعكاسية يتم التحكم فيها مركزياً لتنظيم التدفق المشيمي، ولكن طبيعة المستقبلات الحسية الحرارية والمسارات التي تتوسط هذا القوس الانعكاسي لا تزال غير معروفة حتى الآن .

يعدّ الدور المشيمي في التنظيم الحراري مثاراً للجدل؛ إذ يمكن اعتبار أنّ الزيادة التي يسببها الضوء في درجة حرارة المشيمية والشبكية البالغة 0.4 درجة مئوية مع ثبات IOP هي دليل على نقص التنظيم الحراري وليس العكس. علاوة على ذلك تُظهر درجة حرارة الجسم الأساسية تقلبات كبيرة بصورة طبيعية مثل تلك التي تم قياسها في شبكية العين في ظل ظروف ارتفاع ضغط العين وزيادة شدة الضوء، ومن ثم فمن غير المحتمل أن تحافظ درجة الحرارة الأساسية على درجة حرارة شبكية مستقرة.

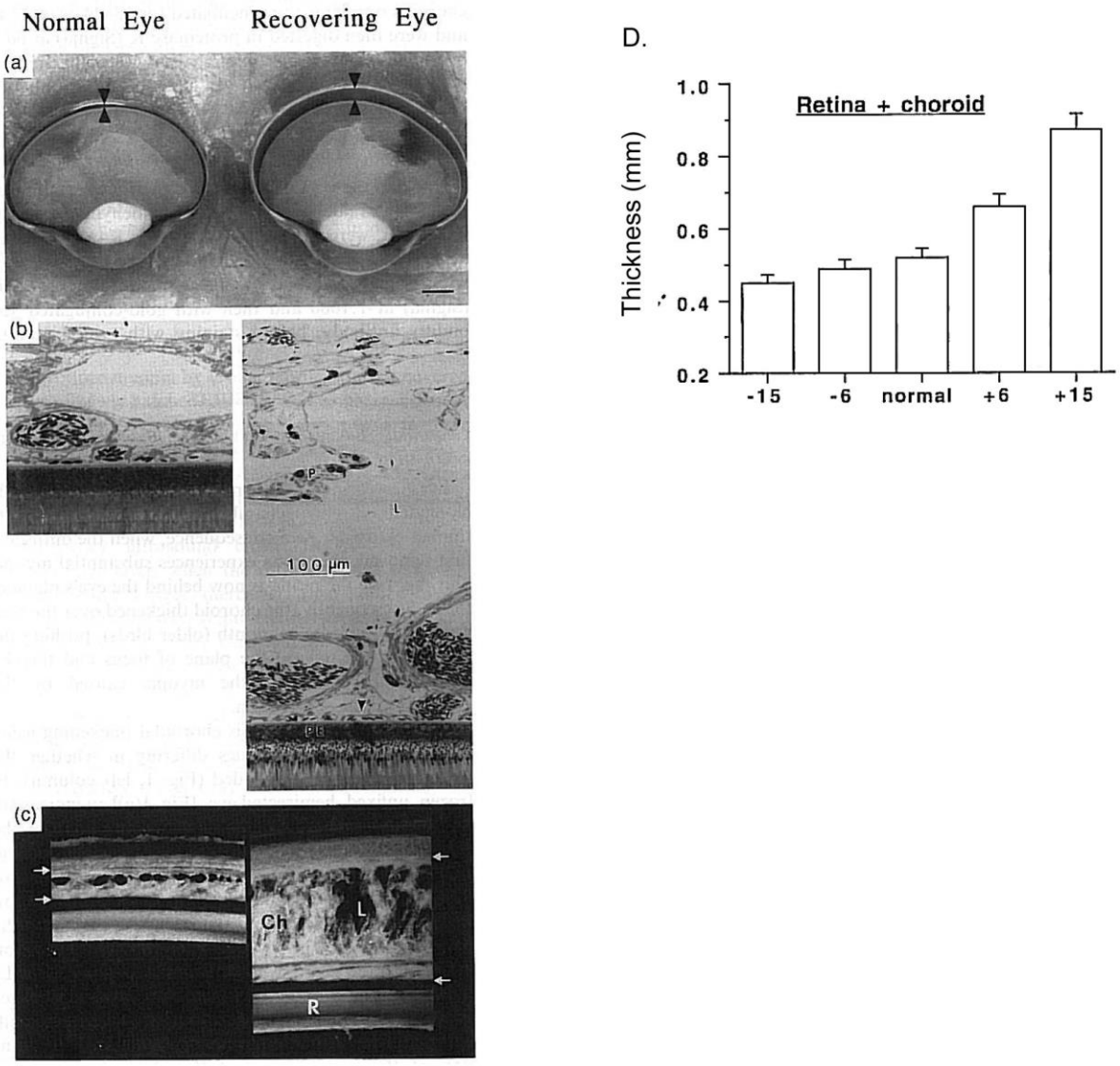
## 3-3- نمو العين باتجاه سداد البصر(Emmetropization):

تخضع العين في أثناء تطورها من الولادة وحتى البلوغ إلى العديد من التعديلات في مكوناتها البصرية بإذ تصبح معظم العيون في نهاية المطاف سديدة .(Emmetopic) يمكن اعتبار أنّ نمو العين باتجاه السداد (Emmetropization) يُحدّد بمجموعة من العوامل البيئية والبصرية والوراثية. عندما تنحرف هذه العملية تصاب العين بأسواء الانكسار مثل مد البصر (Hyperopia) أو حسر البصر .(Myopia)وتبلغ نسبة حسر النظر حوالي 25٪ من السكان في الولايات المتحدة، في حين في المجتمعات الأخرى يعاني أغلب السكان المثقفين من الحسر. (59) يعدّ فهم الآليات الكامنة وراء نمو العين باتجاه سداد البصر (Emmetropization) له صلة سريرية مباشرة للوقاية من حدوث الحسر.

يعدّ العمل على النماذج الحيوانية أمراً حاسماً في تحديد أهمية البيئة في تنظيم نمو العين (60). إذ أظهرت النتائج أنّ حرمان العين من التنبيه البصري عن طريق خياطة حواف الأجفان (Tarsorrhaphy)أدى إلى زيادة تطاول العين، ومن ثمّ حدوث الحسر في الأنواع جميعها التي دُرِست. تعدّ دراسات عدسات النظارات لفرض غياب تركيز الخيال على شبكية العين (Defocus) من الدراسات

الهامة حول دور التنظيم البصري في نمو العين باتجاه السداد.(61–63) تظهر الدراسات على عيون الفراخ تعويضاً كاملاً تقريباً لكل من كمية ونوع غياب تركيز الخيال على الشبكية(Defocus) في أثناء ارتداء العدسات (62,61)؛ إذ العيون التي أصبحت حسيرة وظيفياً باستخدام العدسات الموحبة قامت بتعويض الحسر الوظيفي عن طريق تحول نمو العين إلى المد بمدّة وضع العدسة، بينما تلك التي تم جعلها مديدة وظيفياً باستخدام العدسات السالبة قامت بتعويض هذا المد الوظيفي عبر النمو باتجاه الحسر. وعند إزالة العدسات قامت العين بتعويض النمو في الاتجاه المعاكس، والعودة إلى سداد البصر (Emmetopia).(63)

تتألف الاستجابة التعويضية لغياب تركيز الخيال على الشبكية من مكونين: أولاً تغييرات في حجم العين مصحوبة بتغيرات في تركيب الجزيئات الكبيرة للمطرق خارج الخلية في الصلبة ،(64) ثانياً التغيرات في ثخانة المشيمية وتحريك الشبكية للأمام في حالة الحسر، أو للخلف في حالة المد (63).




**الشكل (12) التغير المعاوض بثخانة المشيمية[13]**

تلعب المشيمية دوراً هاماً في عملية نمو العين باتجاه سداد البصر عبر تغيير سماكتها لتغيير موقع الشبكية بما يتناسب مع درجة غياب تركيز الخيال على الشبكية، كما تقوم أيضاً بتعديل تطاول العين استجابةً لغياب تركيز الخيال على الشبكية.

ويمكن تأكيد ذلك عبر وجود خلايا عصبية في شبكية العين تستجيب بالاتجاه المعاكس لجهة غياب تركيز الخيال على الشبكية، وتقوم هذه الخلايا بالتعبير عن الجينات المبكرة الفورية لـ ZENK بواسطة خلايا amacrine (65) وتشكيل حمض الريتينويك، (66) وهذه الإشارات الجزيئية لتعديل نمو الصلبة يجب أن تمر من خلال المشيمية. (60)

يمكن أن تتحكم المشيمية في نمو الصلبة ومن ثم طول العين عبر عدة طرق؛ أولاً قد تفرز المشيمية عوامل نمو لتحفيز أو تثبيط نمو الصلبة بغض النظر عن ثخانة المشيمية؛ مثل عامل نمو البطانة الوعائية(Vascular Endothelium Growth Factor) (VEGF) ، وعامل نمو الخلايا الليفية الأساسية(Basic Fibroblast Growth Factor) (bFGF) ، (67) وكذلك جزيئات الإشارة المشاركة في الوظائف مثل نفوذية الأوعية والتغيرات الحركية الوعائية، كما يُصنّع العديد من metalloproteases (MMP1) ، MMP2 ، MMP3 ، (MMP9والمثبط النسيجي لبروتياز المطرق (TIMP3) (68)

ثانياً قد تؤثر ثخانة المشيمية على الإشارات الجزيئية التي تصل إلى الصلبة، ويمكن أن يحدث هذا إمّا لأنّ وظائف المشيمية مرتبطة بثخانتها، أو لأنّ زيادة ثخانة المشيمية قد تشكل حاجزًا أكبر للإشارات الواردة من ال RPE والشبكية. ثالثاً قد تؤثر مساحة المشيمية وامتدادها الجانبي تأثيراً ميكانيكياً على مساحة الصلبة؛ ومن ثمّ حجم كرة العين؛ إذ أظهر van Alphen (69) أنه عند إزالة الصلبة الخلفية بالكامل من عيون ما بعد الوفاة وتم تطبيق ضغط العين الطبيعي فإنّ المشيمية تحافظ على حجم وشكل العين، وعند زيادة ضغط العين لم تتمدد المشيمية عبر زيادة نصف قطر انحناءها مثل البالون، بل حافظت على انحنائها الطبيعي وتمددت للخلف عن طريق شد العضلة الهدبية التي تربط المشيمية بالجزء الأمامي من العين.

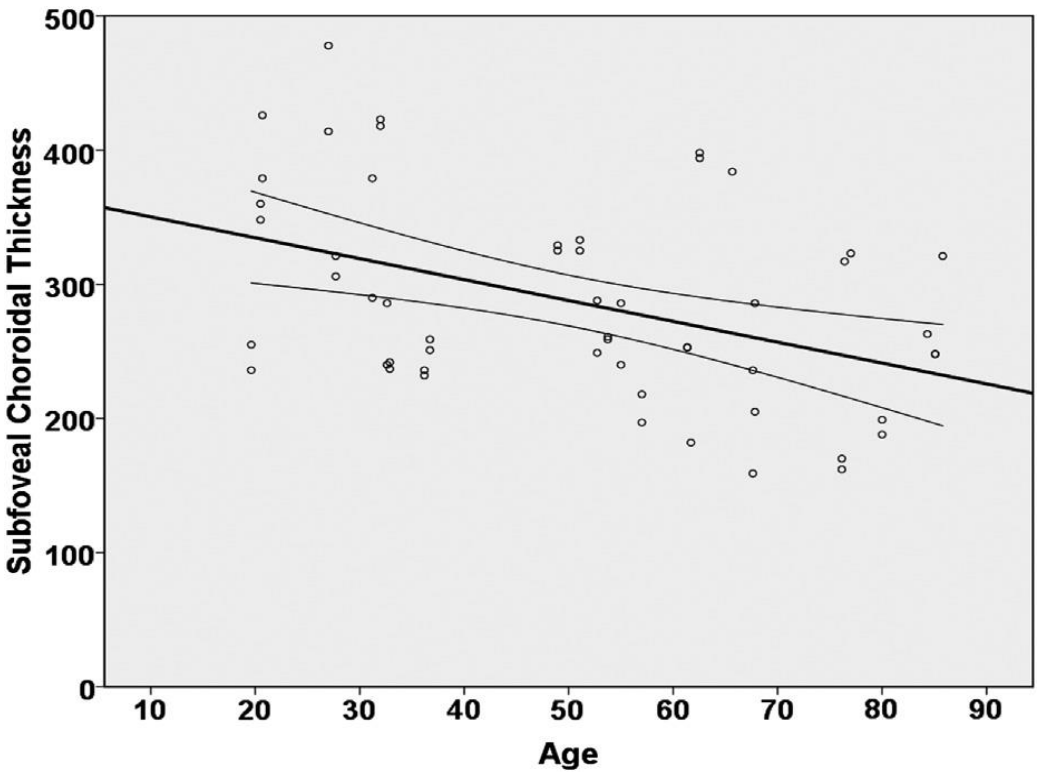
# الفصل الثاني

# ثخانة المشيمية

## أولاً: تبدلاتها (Variations):

### 1-1- العوامل المؤثرة:

ارتبطت زيادة العمر ارتباطاً كبيراً مع تناقص ثخانة المشيمية في النقاط المقاسة جميعها، ووجدت دراسة Margolis أن ثخانة المشيمية تنخفض بمقدار 15.6 مكرون لكل عقد من العمر .(70) في حين وجدت دراسة Ikuno أنّها تنحفض بمقدار 14 مكرون لكل عقد من العمر.(71) لا يمكن استبعاد احتمال التحيز في قياسات الثخانة في هذه العينة، بسبب النسبة العالية من العيون التي لا يمكن تحديد الفاصل الصلبي المشيمي، وقد تكون العيون التي لا يمكن إجراء القياسات فيها هي تلك التي تحتوي على مشيمية أكثر سمكاً، وهذا من شأنه أن يؤدي إلى تحيز النتائج نحو قيم أصغر.




**الشكل (13) تغير ثخانة المشيمية مع العمر[72]**

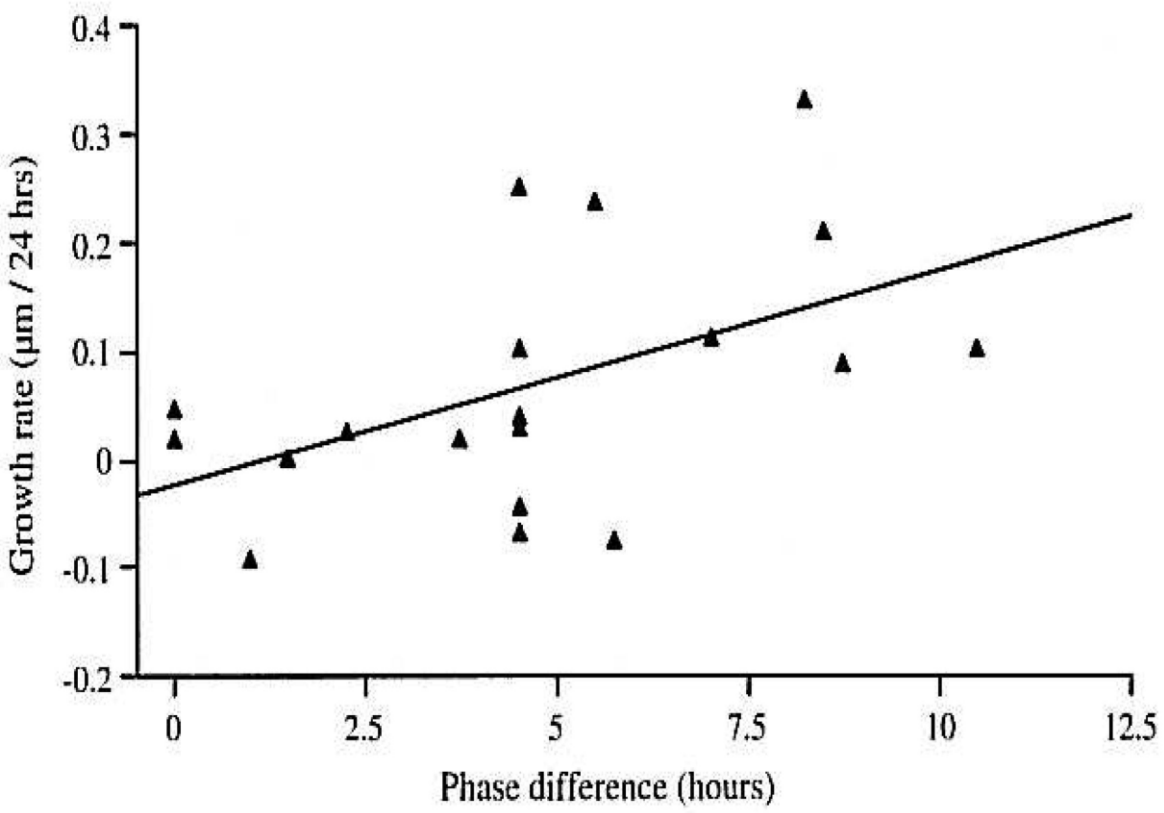
هناك أسباب عدّة محتملة لانخفاض ثخانة المشيمية مع تقدم العمر، مثل فقدان الشعريات المشيمية، وانخفاض قطر الأوعية الدموية المشيمية، وتناقص الطبقة الوسطى من المشيمية. (73) وجدت الدراسة النسيجية لبنك العيون انخفاضاً سنوياً في ثخانة المشيمية بمقدار 1.1 مكرون في السنة، وهو أقل من الكمية المقاسة في الجسم الحي البالغة 1.56 مكرون في السنة.(70) قد يكون سبب الاختلاف غياب التروية الدموية في بنك العيون، بينما المشيمية بالكائن الحي غنية بالتروية الدموية.(73)

كما دُرست علاقة عدد من العوامل الأخرى مع ثخانة المشيمية، مثل أسواء الانكسار (75,74) والطول المحوري (76) والجنس (76)، وكانت نتائج الدراسات متضاربة فيما يخص علاقة أسواء الانكسار مع ثخانة المشيمية (75,74)، بينما لم تجد الدراسات علاقة بين الطول المحوري وثخانة المشيمية(76)، ووجدت أن ثخانة المشيمية عند الذكور أعلى من الإناث بمتوسط العمر (76).

## 1-2- الدورة اليومية (Circadian Cycle):

تُظهر ثخانة مشيمية الدجاج تموجات بالقياس؛ إذ تزداد الثخانة ليلاً وتنقص في أثناء النهار، لتعاكس التموجات بالطول المحوري للعين؛ إذ يزداد الطول نهاراً ويتناقص ليلاً (77) وكلتا الدورتان تستمران بحرية عند البقاء بالظلام؛ ولذا فإنّ سببهما هو الساعة البيولوجية الداخلية، بدلاً من كونهما استجابة للظلام والضوء (78). علاوة على ذلك تُظهر أنسجة الصلبة المعزولة إيقاعاً يومياً لصنع البروتيوغليكانات يستمر لأيام، ما يشير إلى تأثر الصلبة بالساعة البيولوجية أيضاً (79).

ومن المثير للاهتمام أنّ الفرق بين تموجات ثخانة المشيمية واستطالة العين يتنبأ بالمعدل الذي تستطيل عنده العين؛ إذ تغير فرق الطور في اتجاه واحد في العين يسبب زيادة الاستطالة ومن ثم حدوث الحسر، بينما انتقاله في الاتجاه المعاكس يسبب تثبيط الاستطالة وحدوث المد. (80). وعندما تم قياس التموجات في العيون التي صُنع فيها أسواء انكسار وظيفية عبر العدسات؛ كانت اختلافات الطور بين تموجات ثخانة المشيمية وتموجات الطول المحوري قادرة على التنبؤ بمعدل النمو في اليوم التالي (81)




**الشكل (14) علاقة تغير فرق الطور مع ثخانة المشيمية[13]**

وجدت الدراسات تموجات يومية عند البشر في الطول المحوري (82) وثخانة المشيمية (83)، وتعدّ هذه التموجات ضرورية لتطور العين والتحكم في نموها.

يُفسّر تعديل النمو المعتمد على الطور بأنّ ثخانة المشيمية ترتبط ارتباطاً مباشراً بإنتاج عوامل وإشارات النمو سواءً كانت مثبطة أو محفزة،(84) الذي يعمل بقوة أكبر في مرحلة معينة من الدورة اليومية .

## 1-3- آليات تبدل الثخانة (Mechanism):

### 1-3-1- مقدمة:

تستطيع المشيمية زيادة ثخانتها بنسبة 50٪ في ساعة ومضاعفتها أربع مرات في أيام قليلة. ونظراً لأنّ معظم التمدد ناتج عن الفجوات (40)، تقترح عدة فرضيات آلية تبدل الثخانة. أولاً من الممكن أن تكون الزيادة في الثخانة ناتجة عن زيادة صنع البروتيوغليكانات الكبيرة النشطة تناضحياً ، التي تسحب الماء إلى المشيمية. ثانياً يمكن أن يكون ناتجاً عن زيادة حجم أو عدد الثقوب في الشعريات المشيمية، ما يسبب بدوره زيادة في تركيز الجزيئات النشطة تناضحياً، ثالثاً يمكن أن تدخل السوائل إلى المشيمية بوصفها جزءاً من الصرف من الغرفة الأمامية، رابعاً يمكن أن تكون السوائل نتيجة لتغيير نقل السائل من الشبكية عبرRPE ، خامساً قد تؤدّي التغيرات في مقوية العضلات الملساء غير الوعائية التي تمتد بين فجوات المشيمية أثراً في تغير الثخانة .

## 1-3-2- التغييرات في تركيب الجزيئات النشطة تناضحياً:

إنّ الآلية الأكثر احتمالية لزيادة ثخانة المشيمية هي تغيير حلولية المشيمية؛ نظراً لأنّ حركة الماء تعتمد على حركة الجزيئات النشطة تناضحياً. تُدعم هذه الفرضية بدراسة المشيمية التي تزداد ثخانتها بعد زوال العدسات السالبة؛ إذ وجدت دراسة هذه العيون كميات أعلى بكثير من البروتيوغليكان في المشيمية مقارنة مع العيون الطبيعية (40). هذه الجزيئات الشاردية تعدّ محبة للماء وتعمل كإسفنجاً في الأنسجة خارج الخلوية؛ ومن ثمّ فإنّ زيادة تركيبها يمكن أن يسبب تغيرات في ثخانة المشيمية.

من غير المعروف أيضاً إذا كانت البروتيوغليكانات موجودة في الفجوات التي تتمدد في أثناء زيادة ثخانة المشيمية. كما لم تجد دراسة Pendrak وزملاؤه أي اختلاف في كمية البروتيوغليكان في المسافة فوق المشيمية.(85)

## 1-3-3- التغييرات في نفوذية الأوعية الدموية:

تعدّ زيادة تدفق السوائل من الشعريات الدموية المشيمية من الآليات المفسرة لزيادة ثخانة المشيمية، وتحدث زيادة تدفق السوائل بسبب زيادة نفوذية الشعيرات الدموية، ما يتسبب في انتقال البروتينات إلى المطرق خارج الخلوي، متبوعاً بتدفق السائل تدفقاً منفعلاً. (85) ووجدت الدراسات أيضاً زيادة في الألبومين في المسافة فوق المشيمية للعين التي تتعافى من الحسر الوظيفي الناتج عن الحرمان. (86) ووجدت دراسة Hirata زيادة في عدد ثقوب الشعريات الدموية المشيمية المقابلة لغشاء بروك.(87) خلصت هذه الدراسات إلى أن التغيرات في نفوذية الأوعية الدموية لبروتينات البلازما تلعب دوراً في تغير ثخانة المشيمية .

## 1-3-4- الزيادة في تدفق السوائل من الحجرة الأمامية إلى المشيمية:

تعدّ المشيمية جزءاً من السبيل العنبي الصلبي (Uveoscleral Pathway) لتصريف الخلط المائي، ومن ثمّ يمكن للتغيرات في كمية الخلط المائي المنقولة عبر العضلة الهدبية إلى المشيمية أنّ تفسر الزيادة في ثخانة المشيمية. وجدت الدراسات أنّ حقن البيروكسيداز الموسوم في الحجرة الأمامية أدى إلى وجود جزيء التتبع في الفجوات اللمفاوية من المسافة فوق المشيمية بعد 4 ساعات. (40) كما وجدت دراسة أخرى أن حقن فلورسين ديكستران في الغرفة الأمامية ظهر في الفجوات المشيمية.(88)

## 1-3-5- حركة السائل عبر الظهارة الصباغية الشبكية:

نظراً لوجود تدفق مستمر للشوارد والماء عبر الشبكية وال RPE نحو المشيمية؛(89) فإن تعديل هذا التدفق يمكن أن يعدل ثخانة المشيمية، إذا كان التدفق الخارج من المشيمية لم يتطابق مع التدفق الداخل إليها عبر ال .RPE نظراً لوجود تدفق للسوائل والمواد المذابة من الشعريات الدموية المشيمية إلى الأنسجة والعودة إلى الأوعية الدموية، فمن غير الواضح ما إذا كان التدفق عبر ال RPE سيكون كبيراً بما يكفي لإخلال هذا التوازن.

وجد مجموعة من الباحثين منطقة من فرط الحلولية (Hyperosmolarity) تنتقل من الشبكية الخارجية في أثناء الحرمان من المنبه البصري إلى المشيمية الخارجية بعد استعادة الرؤية.(90) يُظهر الفحص المجهري الإلكتروني ثخانة تحدث بشكل متتالي في شبكية العين ثم ال RPE وأخيراً بالمشيمية وذلك تزامناً مع زيادة تركيزات الصوديوم والكلور في هذه الأنسجة.

## 1-3-6- التغييرات في مقوية العضلات الملساء غير الوعائية:

تستطيع المشيمية أن تقلل سماكتها بسرعة كبيرة تبلغ حوالي 100 ميكرومتر في 3-4 ساعات (91)، ومن ثمّ قد يكون المسؤول عن هذا التناقص السريع بالثخانة هو الآلية العضلية بدلاً من التناضحية. تحتوي المشيمية على عضلات ملساء غير وعائية غزيرة، وتتحكم فيها كل من السيالات الودية ونظيرة الودية، ومن ثمّ فإنّ تقلص هذه العضلات قد يضغط السائل خارج المشيمية، ما يؤدي إلى ترققها. يمكن اعتبار الفجوات المشيمية عالية الحلولية نسبياً وتميل إلى اكتساب السوائل، وهذا الميل تعارضه مقوية العضلات الملساء غير الوعائية؛ إذ يسبب تقصلها نقصان ثخانة المشيمية، في حين يسبب استرخاؤها زيادة ثخانة المشيمية. ولكن نظراً لأن العضلات الملساء غير الوعائية غير عمودية على مستوى المشيمية؛ فمن الممكن أيضاً أن يسهل تقلص هذه العضلات امتلاء الفجوات المشيمية بالسوائل.

لا يزال تعصيب العضلات الملساء غير الوعائية بالمشيمية غير مفهوم فهماً جيداً. وتشير معظم الأدلة إلى أن العضلات الملساء غير الوعائية تخضع لتحكم ثنائي ودي مع نظير ودي. يتم الاتصال بخلايا العضلات الملساء غير الوعائية بواسطة أطراف محوار تكون إيجابية لل -NADPH diaphorase، وكذلك بالنسبة للتيروزين هيدروكسيلاز،(34) ما يشير إلى التعصيب بواسطة العقدة الوتدية الحنكية والعقدة الرقبية العلوية.(42) علاوة على ذلك ، تؤدي آفات العقدة الرقبية العلوية إلى فقدان الألياف الأدرينالية في السدى المشيمي، ما قد يعكس أثرها في تعصيب العضلات الملساء غير الوعائية ( Guglielmone and Cantino، 1982). كما يتسبب تفعيل الألياف نظيرة الودية في تقلص

المشيميات المستأصلة، وهذا التقلص يتم تثبيطه بالأتروبين ولكن ليس بالكورراري ، ما يدل على أن الأسيتيل كولين يسبب على الأقل تقلص بعض العضلات المشيمية الملساء.(92)

## ثانياً: طرق قياس ثخانة المشيمية:

### 2-1- مقدمة:

يستخدم الطبيب مجموعة متنوعة من تقنيات التصوير لتقييم الأمراض العينية وللمساعدة في اتخاذ القرارات العلاجية. ومن بين هذه الطرق يُستخدم تصوير الأوعية الظليل بالفلورسيئين وأخضر الإندوسيانين، والتصوير بالموجات فوق الصوتية تصويراً متكرراً. يعطي تصوير الأوعية بالفلورسيئين معلومات مفيدة ولا سيّما حول سلامة الحاجز الدموي في شبكية العين، ونمو الأوعية الدموية الجديدة، وتراكم السوائل تحت الشبكية، ولكنه أقل فائدة في تقييم الأوعية الدموية المشيمية. يعدّ التصوير بالموجات فوق الصوتية منخفض الدقة نسبياً، ويمكن أن يوفر معلومات قيمة فيما يتعلق بالعلاقة بين الجسم الزجاجية والشبكية.

ورغم فوائد التقنيات السابقة إلا أنّها لا تستطيع تقديم معلومات مفصلة بشأن ثخانة المشيمية، ولا تقدم قياسات كمية لها لمقارنتها من فحص إلى آخر. إذ يسبب موقع المشيمية بين الظهارة الصباغية الشبكية والصلبة صعوبة في تصويرها، ولا تفيد الطرق التي تستخدم انعكاس الضوء أو توليد التألق بسبب الأصبغة الموجودة في RPE والمشيمية. يتأثر التصوير المقطعي البصري (OCT) التقليدي بالميلانين وأيضاً بخصائص تشتت الدم والأوعية الدموية.

وفي الآونة الأخيرة استُخدِمت أدوات حديثة للتصوير، بما في ذلك التصوير الوعائي باستخدام أخضر الإندوسيانين(Indocyanine Green Angiography) (ICGA) ، وقياس التدفق بالليزر (Laser Doppler Flowmetry)والتصوير المقطعي التوافقي البصري بتقنية تعزيز العمق-EDI)

(Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomography) (OCT، وأنتجت الطريقة الأخيرة صور مشيمية مقطعية، وبيانات كمية عن ثخانة المشيمية لمقارنتها مع الزيارات اللاحقة.(93-95)

## 2-2- التصوير الوعائي (Angiography):

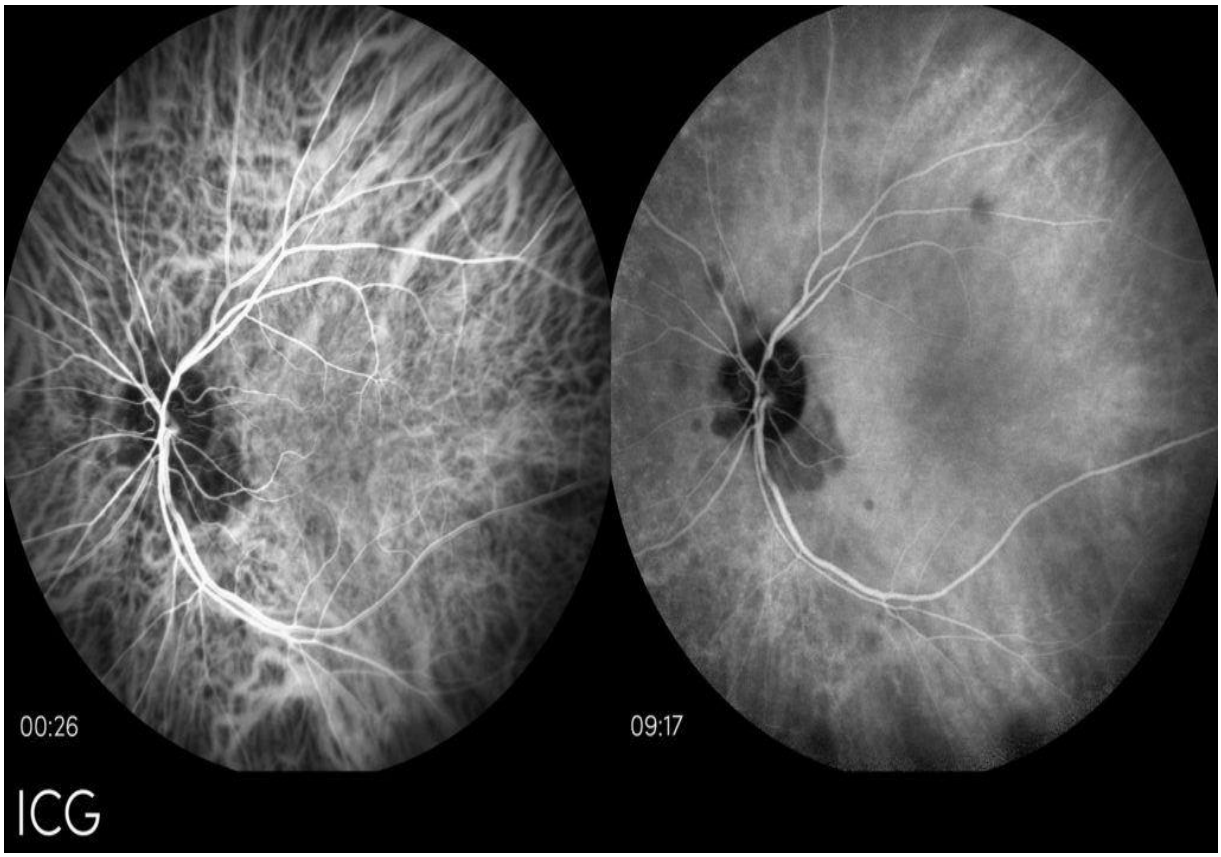
طُوِّرَت تقنية التصوير الوعائي للشبكية باستخدام الفلورسيئين لأول مرة من قبل Harold Novotnyو David Alvis في جامعة Indiana عام 1961 .

يُحفَّز الفلورسيئين 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 أطياف الإثارة والانبعاثات من الفلورسين جزئياً بواسطة أصبغة الميلانين، التي تعمل على تقليل القدرة على تصوير المشيمية بالفلورسيئين. يتسرب الفلوريسين بسرعة من الشعريات المشيمة ويبدأ بالتألق في الوسط خارج الأوعية الدموية؛ وهذا يمنع أيضاً وضوح التشريح المشيمي. كما يعدّ تحليل المشيمية باستخدام الفلوريسين محدوداً أيضاً بسبب امتصاص الضوء وتشتته بواسطة الأصبغة في ال RPE والمشيمية، وبواسطة الدم في المشيمية.(93)

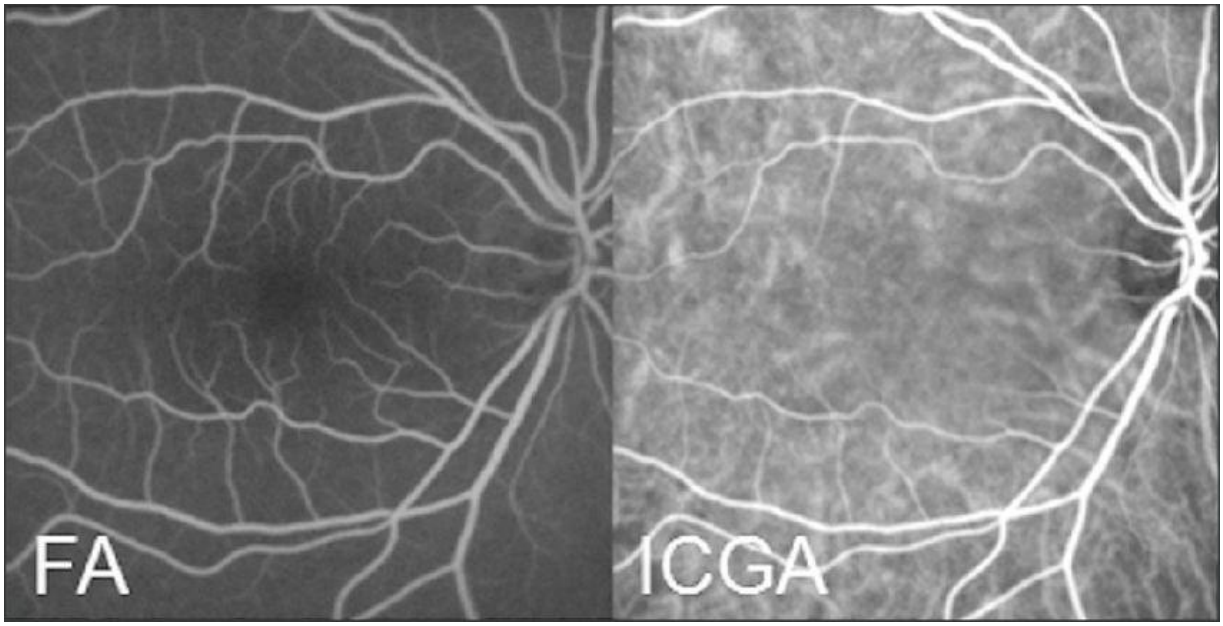
**الشكل (15) صورة ال FA [94]**

طُوِّر أخضر الإندوسيانين في مختبرات Kodak عام 1955، وأخذ موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام 1959، واستُخدِمت بالبداية في الأمراض القلبية، (95) وفي عام 1968 قام العالم الياباني Kogure باستخدامه لدراسة أوعية المشيمية. تبلغ ذروة امتصاص أخضر الإندوسيانين (ICG)ما بين 790 و 805 نانومتر، ويتألق على مدى طول موجي أطول إلى حد ما من الفلورسيئين. تتميز الأطوال الموجية الأطول بقدرتها على اختراق أصبغة العين بشكل أفضل من تلك المستخدمة في تصوير الأوعية بالفلورسين. يرتبط ICG بنسبة 98٪ بالبروتينات ضمن الأوعية؛ ومن ثمّ فهو أقل قدرة على التسرب من الشعريات المشيمية الطبيعية. بالمراحل المبكرة من تصوير الأوعية بأخضر الإندوسيانين (ICGA)يسهل تمييز الأوعية المشيمية إلى حدّ ما، ولكن مع تتالي الصور وحدوث التجميع العمودي لها (Vertical Summation) يصبح تحديد الطبقات الفردية المشيمية أمراً صعباً.

يسمح تصوير الأوعية ICG بإجراء تقييم تشريحي وديناميكي دقيق للدورة المشيمية، عبر تقييم الشرايين(Arteries) ، والشرينات(Arteriors) ، والوريدات(Venules) ، والأوردة (Veins) في القطب الخلفي وأيضاً في المشيمية المحيطي والأوردة الدوامة .(Vortex Veins) يمكن تقدير الامتلاء الطبيعي أو غير الطبيعي لهذه الأوعية المشيمية. (96)



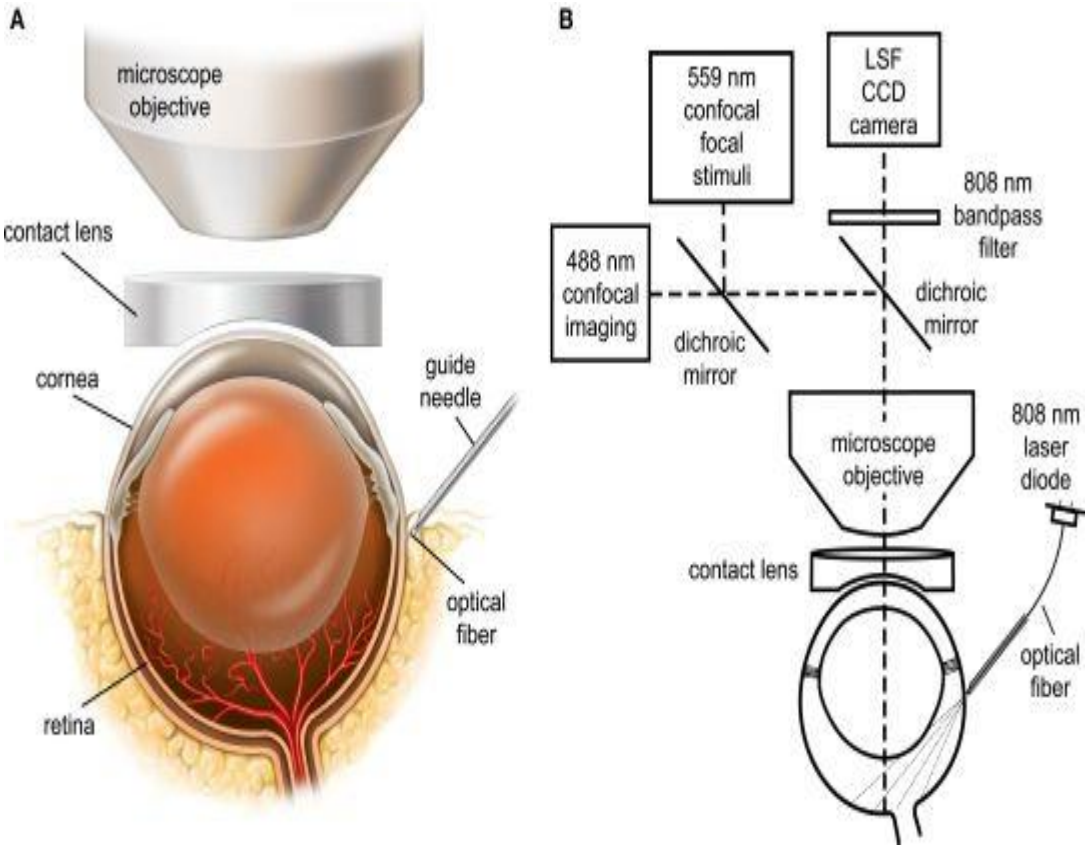

**الشكل (16) صورة ال ICGA [97]**




**الشكل (17) مقارنة FA مع ICGA [98]**

## 2-3- قياس تدفق الدوبلر بالليزر(Laser Doppler Flowmetry)

قام Riva بتطوير قياس التدفق بالدوبلر ليزر (Laser Doppler Flowmetry) عام 1994، وهو إجراء غير غازٍ يستخدم لفحص تدفق الدم المشيمي الموضعي في النقرة. وتم اختيار النقرة لأنها خالية من الأوعية الشبكية، ويثبت المريض مباشرة على ضوء الليزر. تنشأ إشارة الدوبلر الناتجة في الغالب من الشعريات المشيمية (99) بالتقاط صور عدّة ثم القيام بالتجميع العمودي (Vertical Summation) للإشارات الناتجة عن الأوعية المشيمية الأخرى. تقيم هذه التقنية مساحة محدودة فقط من القطب الخلفي، التي قد لا تكون ممثلة للتدفق الدموي المشيمي في مناطق أخرى من المشيمية.

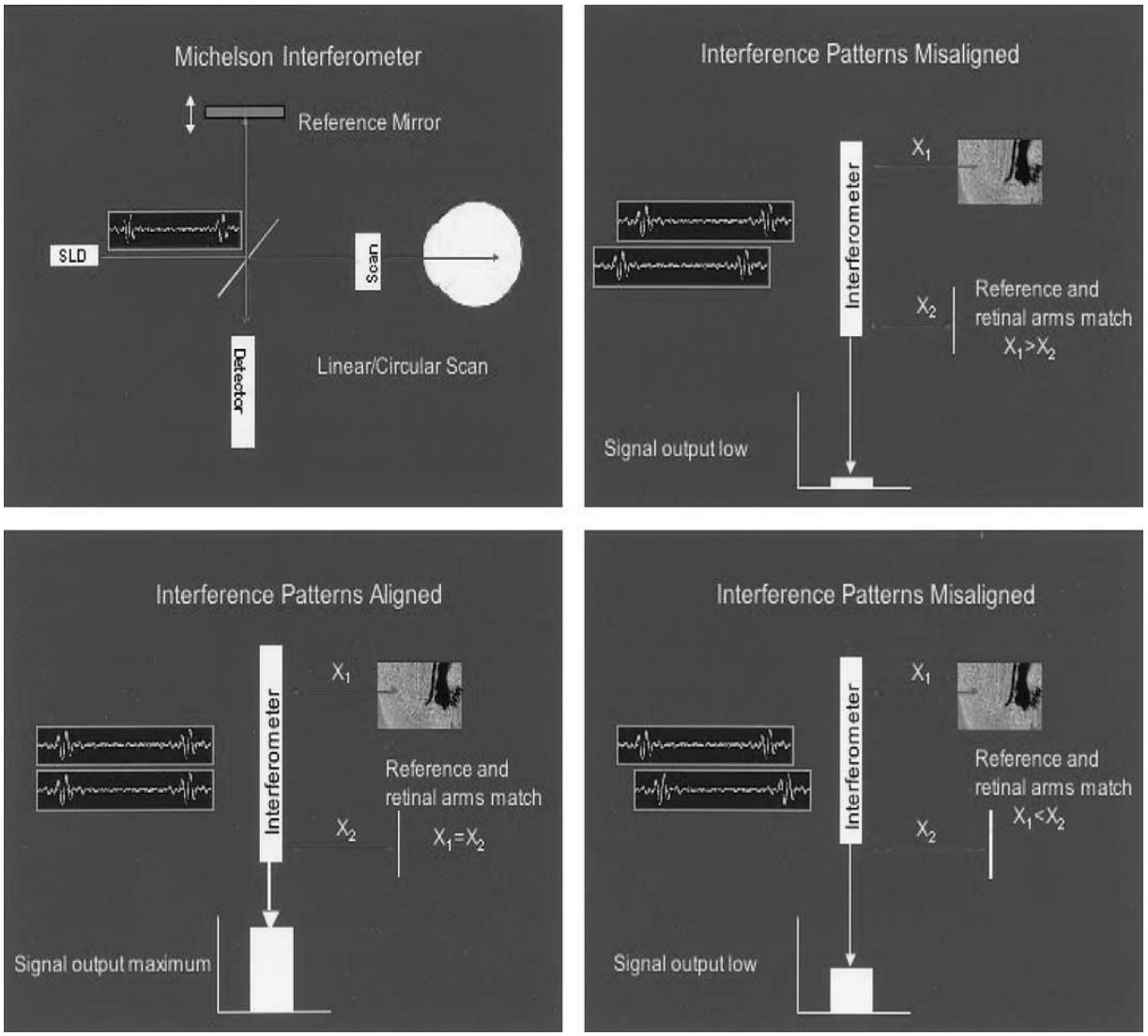



**الشكل (18) التصوير بقياس التدفق بالدوبلر ليزر[99]**

## 2-4- التصوير المقطعي التوافقي البصري:

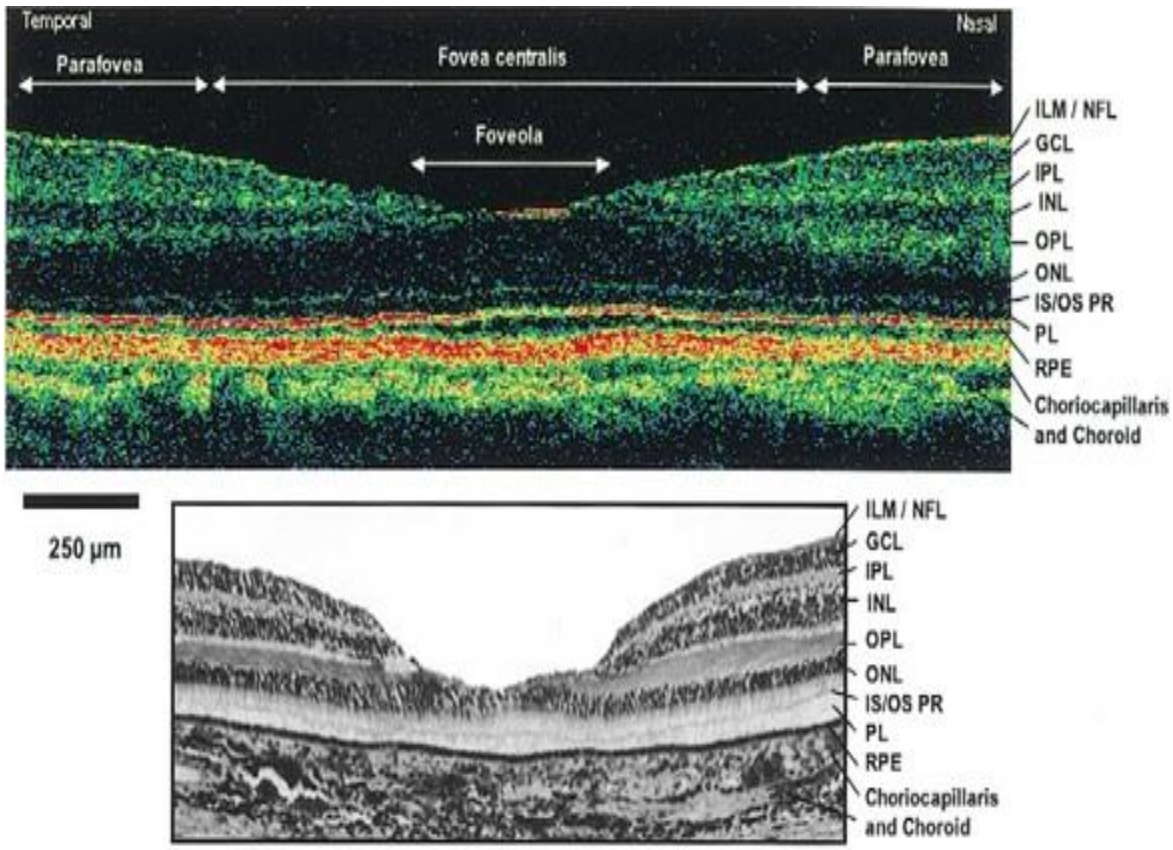
التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) هو تقنية تصوير بصري غير تماسية قادرة على تصوير مقطعي عالي الدقة على نطاق ميكرومتر للأنسجة الحيوية باستخدام ضوء الأشعة تحت الحمراء. (100) تستخدم التقنية مبدأ تداخل ميكلسون (Michelson Interferometry) إذ يمر الضوء الصادر عن ال OCTبجهاز يشطر الحزمة الضوئية (Beam-Splitter) إلى قسمين؛ إذ القسم الأول يعدّ الحزمة المرجعية ويذهب لمرآة مرجعية عاكسة ثم يعود للOCT؛ بينما القسم الثاني يتم توجيهه عبر الأوساط

الكاسرة إلى الشبكية ثم ينعكس عنها نحو الOCT. حُدّد الحجم والمسافة داخل النسج العينية بالاعتماد على الفرق بين الضوء المنعكس والضوء المرجعي، ويعدّ مشابهاً لمبدأ الموجات فوق الصوتية، ويسمى A-scan.يتم إنشاء الصور المقطعية عن طريق تجميع عدة عمليات مسح ضوئي، وتسمى B-Scan. ومن ثمّ فإنّ تقنية ال OCT ثنائي البعد 2D-OCT تشبه التصوير بالموجات فوق الصوتية بطريقة B-Scan؛ باستثناء أنها تستخدم الضوء بدلاً من الصوت. (101,100)



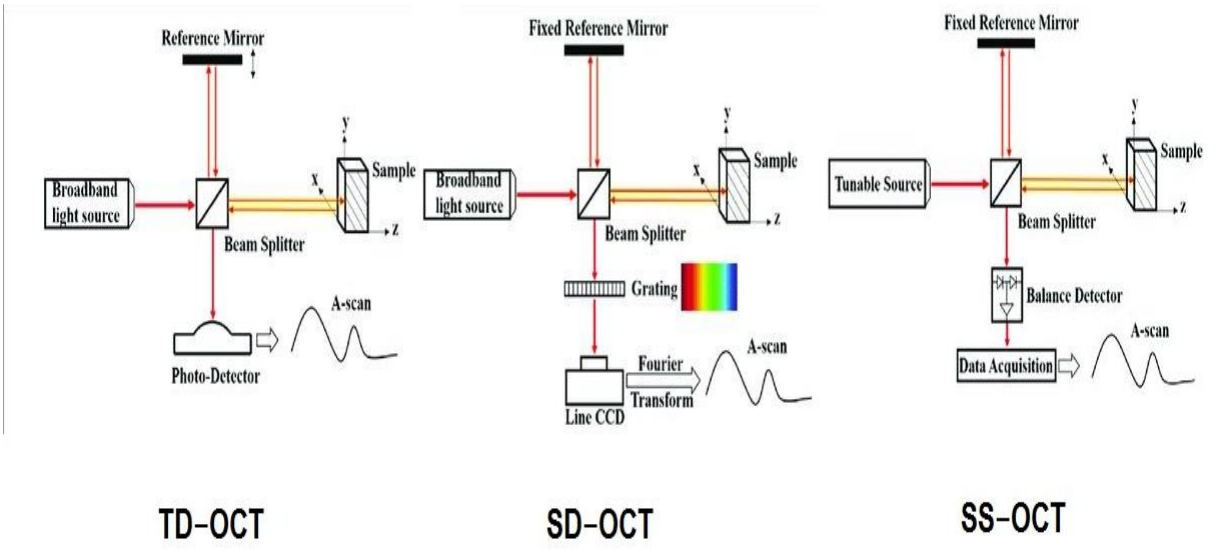

**الشكل (19) مبدأ عمل ال OCT [102]**

تحدث الانعكاسات عند الحدود بين الأنسجة ذات قرينات الانكسار المختلفة (Refractive Index)، وكلما زاد الاختلاف في قرينة الانكسار زادت سعة الإشارة المنعكسة. تُعالَج صور المسح ثنائية الأبعاد لاحقاً بواسطة جهاز كمبيوتر، الذي يصحح أي عيوب ناتجة عن حركة العين في أثناء التصوير. يمثل B-scan مقطعاً عرضياً (Cross-sectional) للنسج المدروسة يشبه المقطع النسيجي فيها (Histology)




**الشكل (20) مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي [102]**

تتوفر ثلاثة أنواع من ال OCTs: المجال الزمني(Time Domain) TD–OCT، والمجال الطيفيSD–OCT (Spectral Domain) ، والمصدر الماسح SS–OCT (Swept Source) (103)




**الشكل (21) أنواع ال OCT [103]**

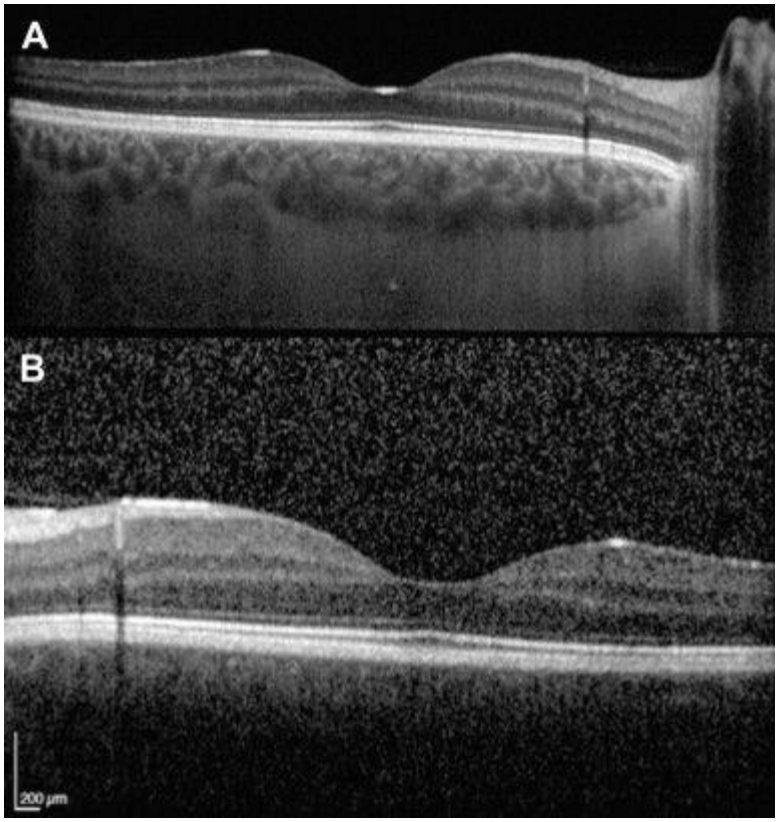
## التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المجال الزمني(TD–OCT):

تُستَخدَم مرآة مرجعية متحركة في جهاز الTD–OCT ، وتقوم هذه المرآة بعكس الضوء الوارد إليها لتوليد سلسلة من الصور. يتم أخذ 2000 A–scans في الثانية الواحدة، ثم تُستَخدَم لإنشاء نمط انعكاسي وتحديد عمق أنسجة العين. (104)

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

يسمى OCT المجال الطيفي (SD–OCT) أيضاً باسمFourier domain ، ويستخدم مرآة مرجعية ثابتة لعكس مصدر الضوء، على عكس ال TD–OCT الذي يستخدم مرآة مرجعية متحركة. يُكشَف عن التداخل بين الأشعة المنعكسة من أنسجة العين والأشعة المنعكسة المرجعية بواسطة مقياس طيفي(Spectrometer) ، ثم تُستَخدم معادلات تحويل فوريه (Fourier Transformation) لإنشاء مسح ضوئي نمط .A نظراً لأنّ إنتاج عمليات المسح الضوئي لا يعتمد على مرآة مرجعية متحركة؛ فإنّ سرعة الحصول على الصور باستخدام SD–OCTs أسرع نسبياً منTD–OCT ، إذ نحصل على 50000–25000 مسح ضوئي في الثانية. ومن الميزات الإضافية لل SD–OCT هي إنتاج سلسلة من عمليات المسح B المتوازية التي يمكن بها إنشاء صور ثلاثية الأبعاد مشابهة للطبوغرافيا ثلاثية الأبعاد، التي يمكن بعد ذلك تدويرها ومعالجتها بطريقة أخرى. (105)

طُوِّرت تقنية تعزيز العمق لنستطيع دراسة المشيمية بشكل أفضل؛ إذ تم تعميق المستوى المحرقي للتصوير لتصبح المشيمية أوضح والحاجز الصلبي المشيمي واضحاً، وبالمقابل أصبح الجسم الزجاجي غير واضح وضوحاً جيداً. هناك اختيار بين وضعين للتصوير في الSD–OCT، وهما الفحص التقليدي الذي يتم فيه تصوير الجسم الزجاجي، وتقنية تعزيز العمق الذي يتم فيه تصوير المشيمية تصويراً أوضح. بالنسبة لمعظم العيون، لا يمكن رؤية كليهما على النحو الأمثل في الوقت نفسه باستخدام ال–SD OCT.يسمح التغير في مكان المستوى المحرقي باستخدام تقنية تعزيز العمق (EDI) باختراق عمق إضافي بمقدار 500 × 800 مم داخل العين اعتماداً على كمية التصبغ وعوامل أخرى. (106)

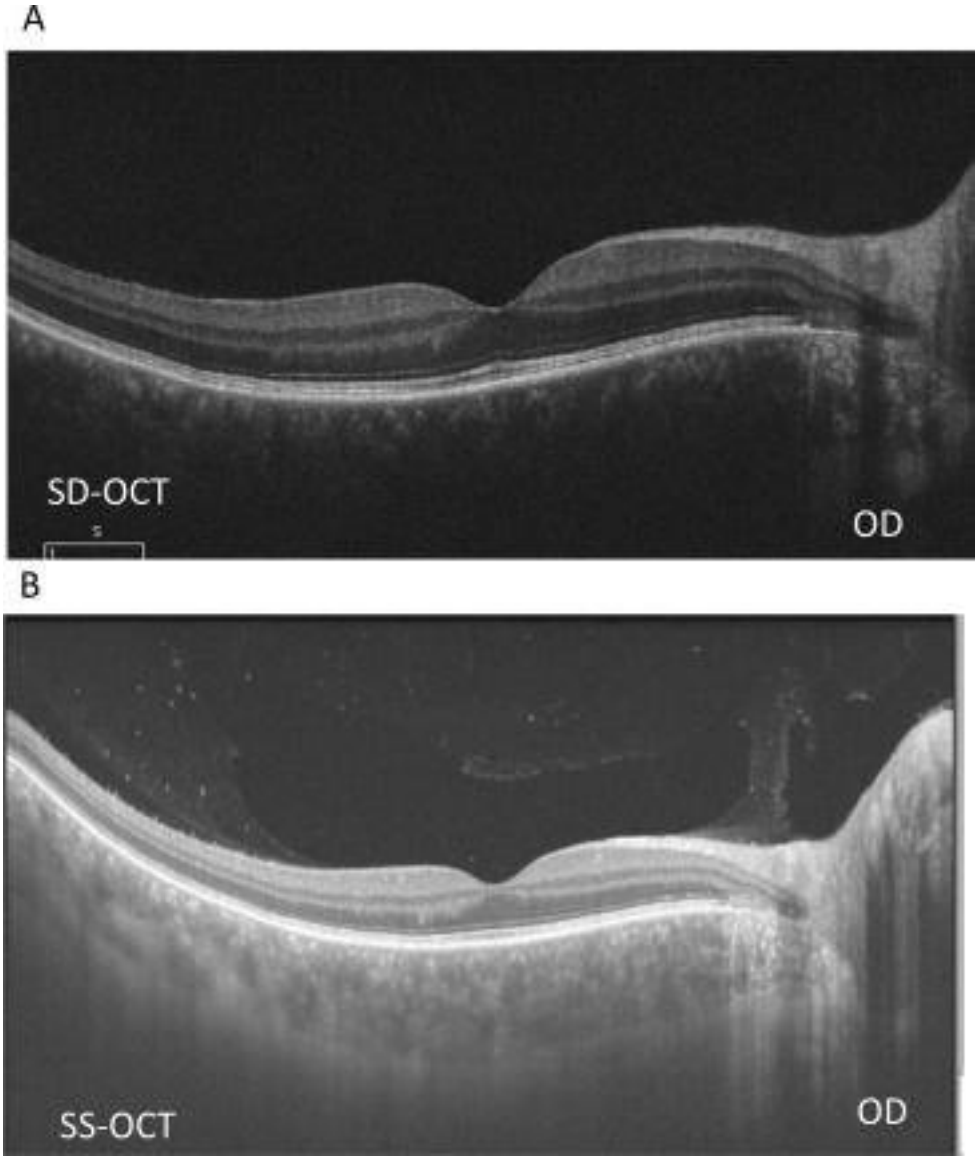



**الشكل (22) مقارنة EDI-OCT معSD-OCT[106]**

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

يعدّ SS-OCT أحد أنواعFourier Domain، ويستخدم طولاً موجياً يبلغ 1050 نانومتر؛ ما يسمح باختراق أعمق في الأنسجة، ويسمح بتصوير المشيمية والوصل المشيمي الصلبي تصويراً أفضل. يعدّ SS-OCT أحدث التقنيات المستخدمة من أجهزة ال OCT المتاحة تجارياً. تستخدم هذه التقنية ليزراً مضبوطاً يعطي التداخل عبر تحويل فورييه لإنتاج مسح ضوئي نمط A، و تُجمَع العديد من عمليات المسح A لتشكيل المسح المقطعي B ثنائي الأبعاد.

تعدّ عمليات المسح في ال SS-OCT عالية الدقة؛ إذ استُبدِلَت أجهزة الكشف الضوئي بكاميرات CCDلزيادة الدقة إلى 1 ميكرومتر، ويكون وقت الحصول على المسح الإجمالي أسرع من SD-OCT فهو يجري 108000 عملية مسح ضوئي في الثانية، ما يقلل من أي عيوب ناتجة عن حركات العين، ولذلك يشار إلى هذه الأجهزة أيضًا باسم OCT عالي السرعة.(High-Speed OCT) (107)




**الشكل (23) مقارنة SD-OCT معSS-OCT[108]**

# الفصل الثالث

# وذمة اللطخة السكرية

# أولاً: مقدمة Introduction:

## 1-1- اعتلال الشبكية السكري:

يعتبر اعتلال الشبكية السكري إحدى أشيع الاختلاطات العينية الناجمة عن الإصابة بكلا النمطين الأول و الثاني من الداء السكري حيث تتراوح نسبة الإصابة به بحسب دراسات عالمية بين %(34.6-22.2) لدى مجموعات عشوائية من المصابين بالداء السكري لترتفع هذه النسبة إلى 99% بعد 20 سنة من الإصابة بالداء السكري النمط الأول وَ 60% بعد 20 سنة من الإصابة بالداء السكري النمط الثاني و تعد وذمة اللطخة السكرية السبب الأكثر شيوعاً في العالم في تدني القدرة البصرية لدى مرضى اعتلال الشبكية السكري حيث وجدت لدى % (6.8-4) من مرضى اعتلال الشبكية السكري بمختلف أنواعه و مراحله لترتفع حتى 30% بعد 25 سنة من الإصابة بالداء السكري .(109-113)

## 1-2- وذمة اللطخة السكرية:

تعرَف وذمة اللطخة 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. تعتبر خلل وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة ونقص الأكسجة الناجم عن الحدثية 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 VEGFوالسيتوكينات الالتهابية IL(1b–6–8) – mcp1 إلا أن وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المتأخرة تخضع بشكل أكبر للحدثية الالتهابية حيث تتحكم بها وسائط عدة مثل : – IL(1b– 6–8) –alpha4integrin – nitric oxide – TNF(a–b) IP10 **(117–114)**

## 1–3– تموضع وذمة اللطخة 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) و تخضع 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 تشكل أكياساً أكبر بكثير، وتصبح مرئية تحت الفحص المجهري للشبكية وتصوير الأوعية بالفلورسئين. في طبقة الضفيرة الخارجية تسبب الوذمة ترسب الدهون على شكل نتحات قاسية Hard Exudates و يؤدي 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 الإمراضية Pathophysiology:

## 2-1- مقدمة:

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

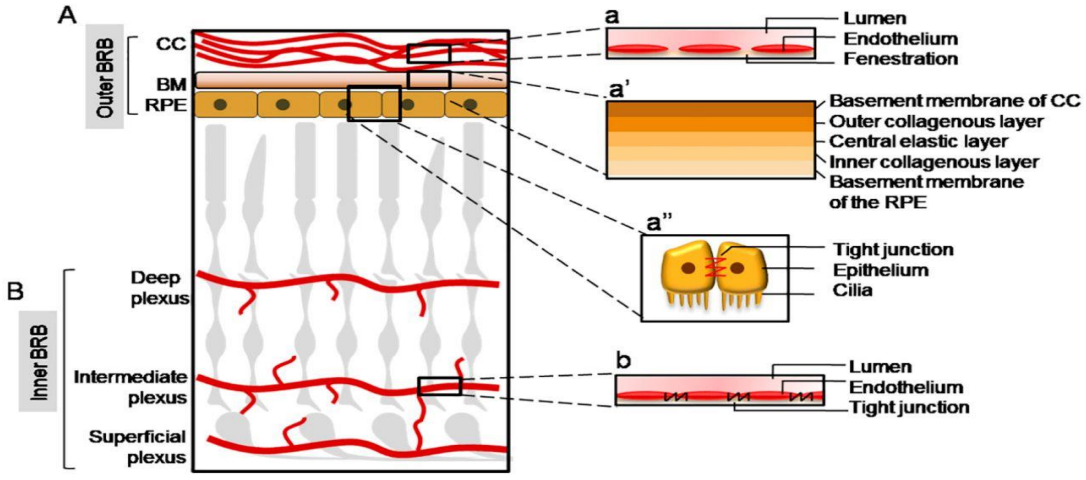
(1) الظهارة الصباغية للشبكية (RPE) ، التي تعمل كحاجز دموي خارجي في الشبكية (e-BRB) external-Blood Retinal Barrier

(2) بطانة الشعريات الدموية في الشبكية، والتي تعمل كحاجز دموي داخلي في الشبكية (i-BRB) internal Blood Retinal Barrier.

(3) الخلايا البطانية للشعيرات الدموية والظهارة المصطبغة للقزحية.

(4) الظهارة غير المصطبغة للزوائد الهدبية .

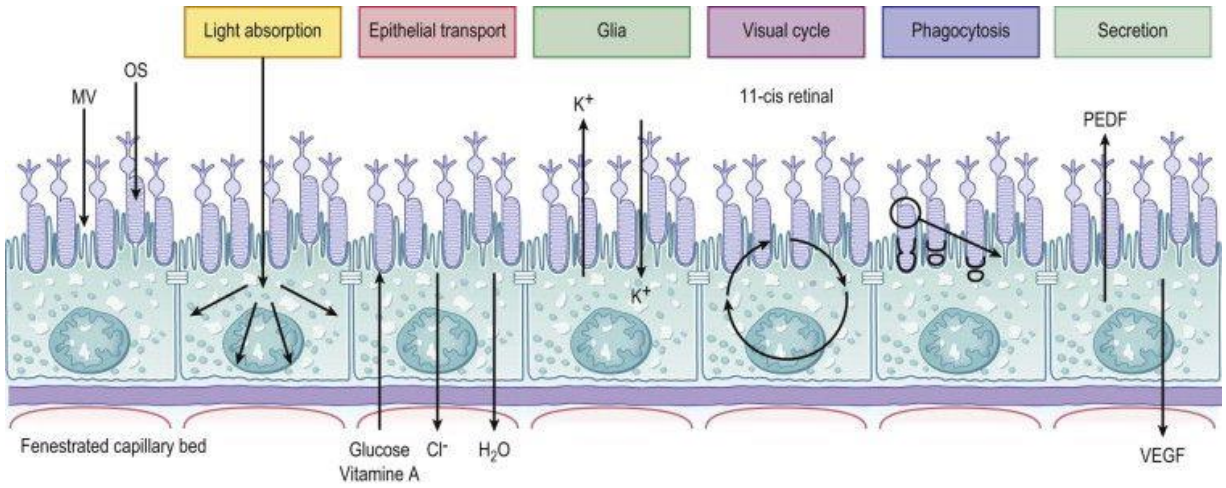
يشكل الحاجزان الأخيران حاجز الجزء الأمامي للعين والذي يؤثر على تكوين الخلط المائي؛ بينما تشمل حواجز الجزء الخلفي: الحاجز الدموي الشبكي الخارجي (e-BRB) والحاجز الدموي الشبكي الداخلي (i-BRB).(118)




**الشكل (24) الحاجز الدموي الشبكي [118]**

## 2-2- الحاجز الدموي الشبكي الخارجي:

تمتلك الظهارة الصباغية للشبكية RPE العديد من الوظائف، وتشمل: تحويل all-trans- Retinol إلى 11-cis-retinal ، وبلعمة (Phagocytosis) الأقراص 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 و المشيمية و تعتبر الظهارة الصباغية للشبكية RPE مهمة جداً لضخ السوائل في المشيمية ، مما يمنع تكوين الوذمة البقعية. (118)



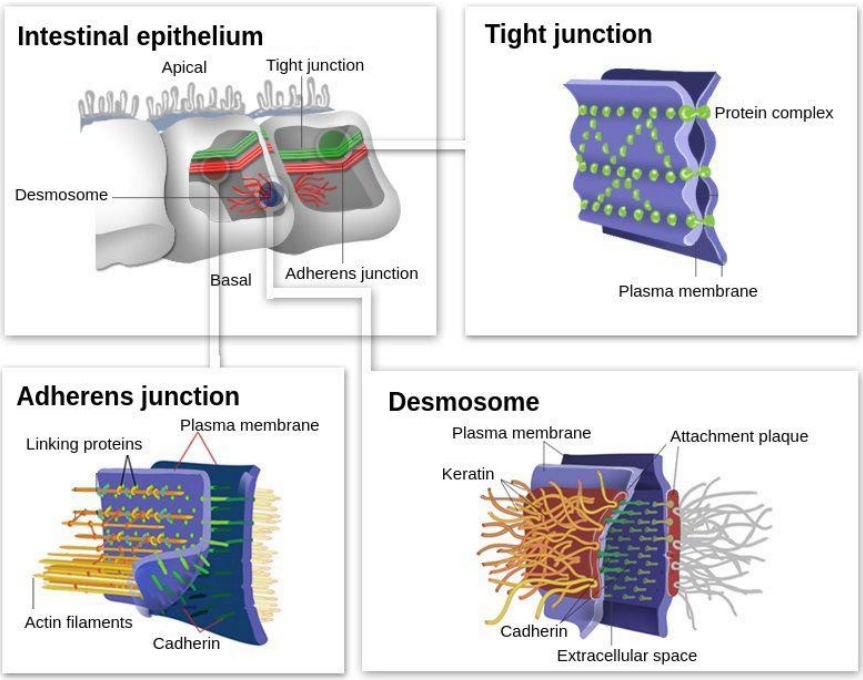

**الشكل (25) وظائف الظهارة الصباغية الشبكية [118]**

على الرغم من أن الظهارة الصباغية للشبكية RPE تبدو وكأنها تعمل كحاجز خارجي مستقل ، فإن مثل هذا الفصل عن الحاجز الدموي الشبكي الداخلي I-BRB غير واضحK وفي الواقع تعمل

معظم الجزيئات التي يفرزها الحاجز الدموي الشبكي الخارجي مع الجزيئات التي يفرزها الحاجز الداخلي في وقت واحد حيث تصنع الظهارة الصباغية للشبكية RPE جزيئات مختلفة، مثل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، والعامل المشتق من الظهارة المصطبغة (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 الصباغية (PEDF) له تأثير معاكس.

## 2-3- الحاجز الدموي الشبكي الداخلي:

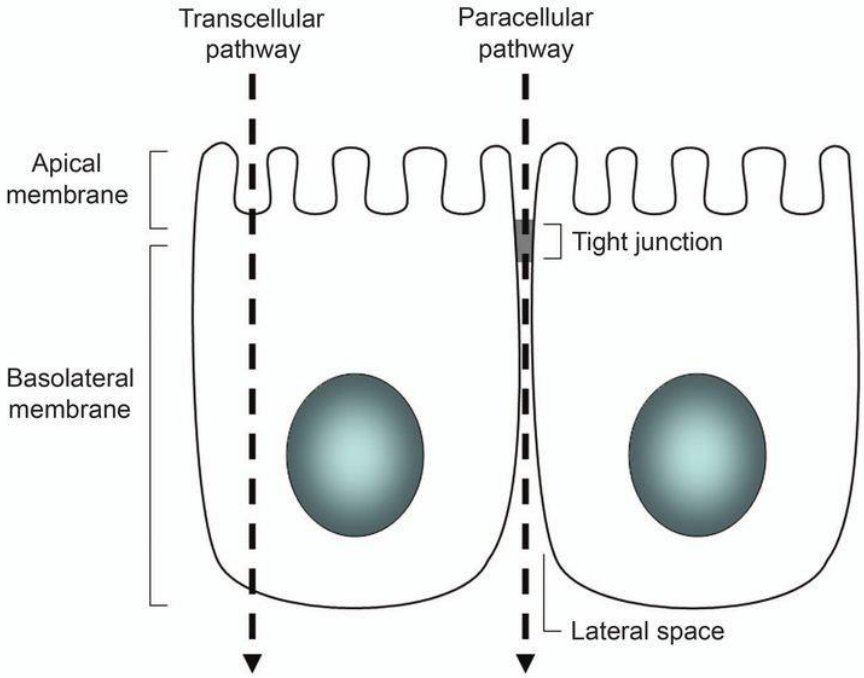
توفر الشعيرات الدموية في الشريان الشبكي المركزي حاجزاً دموياً يحمي الشبكية من الجزيئات الضارة المحتملة حيث تحتوي الشعيرات الدموية في شبكية العين على نوعين مختلفين من الضفائر: الضفيرة الشعرية السطحية الموجودة داخل طبقة الخلايا العقدية (GCL)، والضفيرة الشعرية الموجودة داخل الطبقة النووية الداخلية (INL) بجوار طبقة الضفيرة الداخلية (IPL) والجزء المشبكي من الضفيرة الخارجية لطبقة (OPL) حيث ترتبط الخلايا البطانية للشعريات الدموية بالشبكية بواسطة اتصالات قوية Junction Tight.(119)




**الشكل (26) أنواع الاتصالات بين الخلايا [120]**

**يتطلب نقل الجزيئات طريقين:** يشمل الطريق المجاور للخلايا (Paracellular) المرور عبر الاتحادات البطانية ، والتي يختلف الفتح والإغلاق فيها وفقاً للحاجة إلى الجزيئات الصغيرة والمواد المذابة. بينما يشمل الطريق العابر للخلايا (Transcellular) على ناقل حويصلي موجود عبر الخلايا البطانية، وهو انتقائي ومنظم بواسطة النواقل الغشائية.

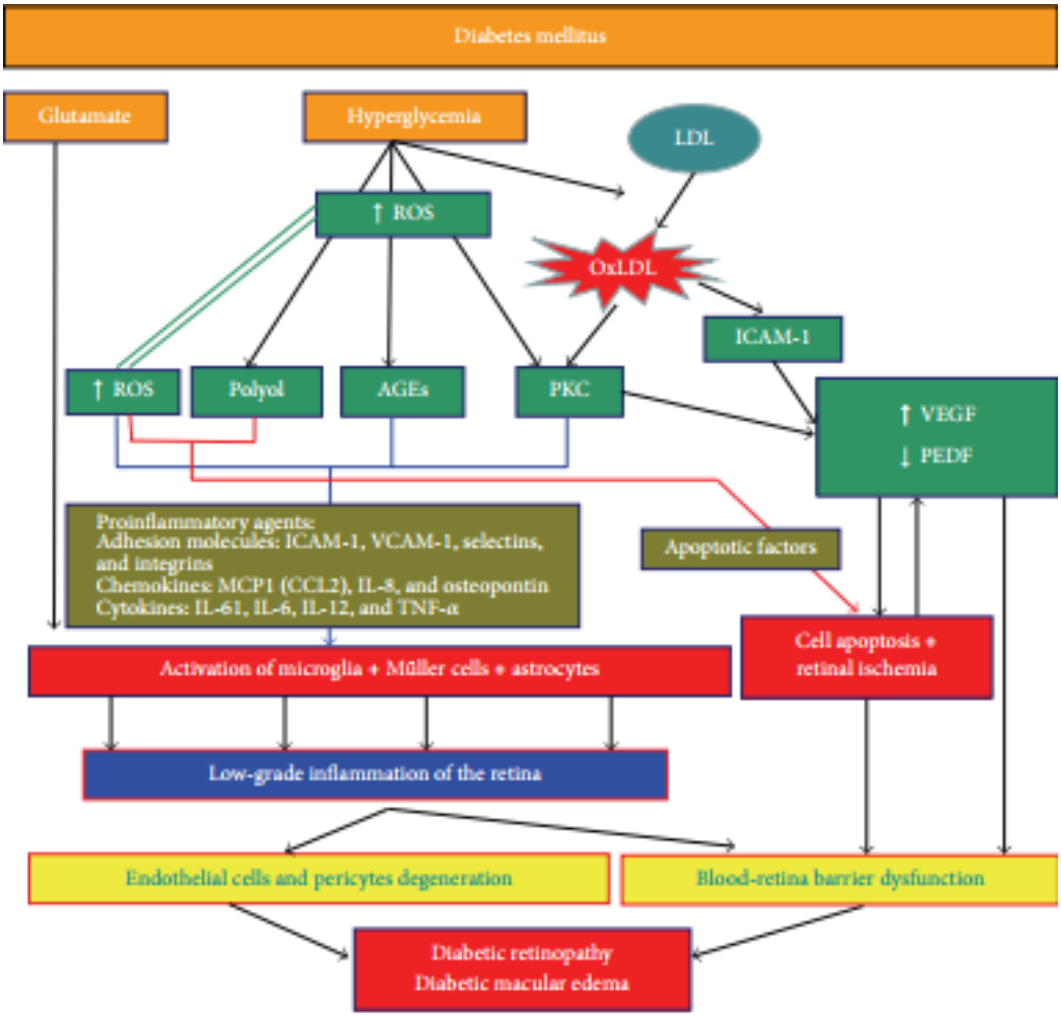
يشتمل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي أيضاً على خلايا بنى مختلفة حول الخلايا البطانية، والتي تساعد عمل الحاجز، مثل الخلايا المحيطة (Pericites)، والخلايا الكبيرة مثل الخلايا النجمية (Astrocytes)، وخلايا مولر والخلايا الدبقية. بالإضافة إلى ذلك فإن الخلايا البطانية والخلايا المحيطة (Pericytes) محاطة بغشاء قاعدي يساهم في الحاجز الدموي الشبكي الداخلي، وفي مرض السكري يضطرب الغشاء القاعدي بسبب جزيئات مختلفة تتشكل بسبب ارتفاع السكر في الدم. (121)




**الشكل (27) الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا [121]**

## 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 البوليول (Polyol)، ومركبات ال AGE Advanced Glycation End-products، وتنشيط البروتين كيناز C PKC، والجذور الحرة المؤكسدة. (122-126)

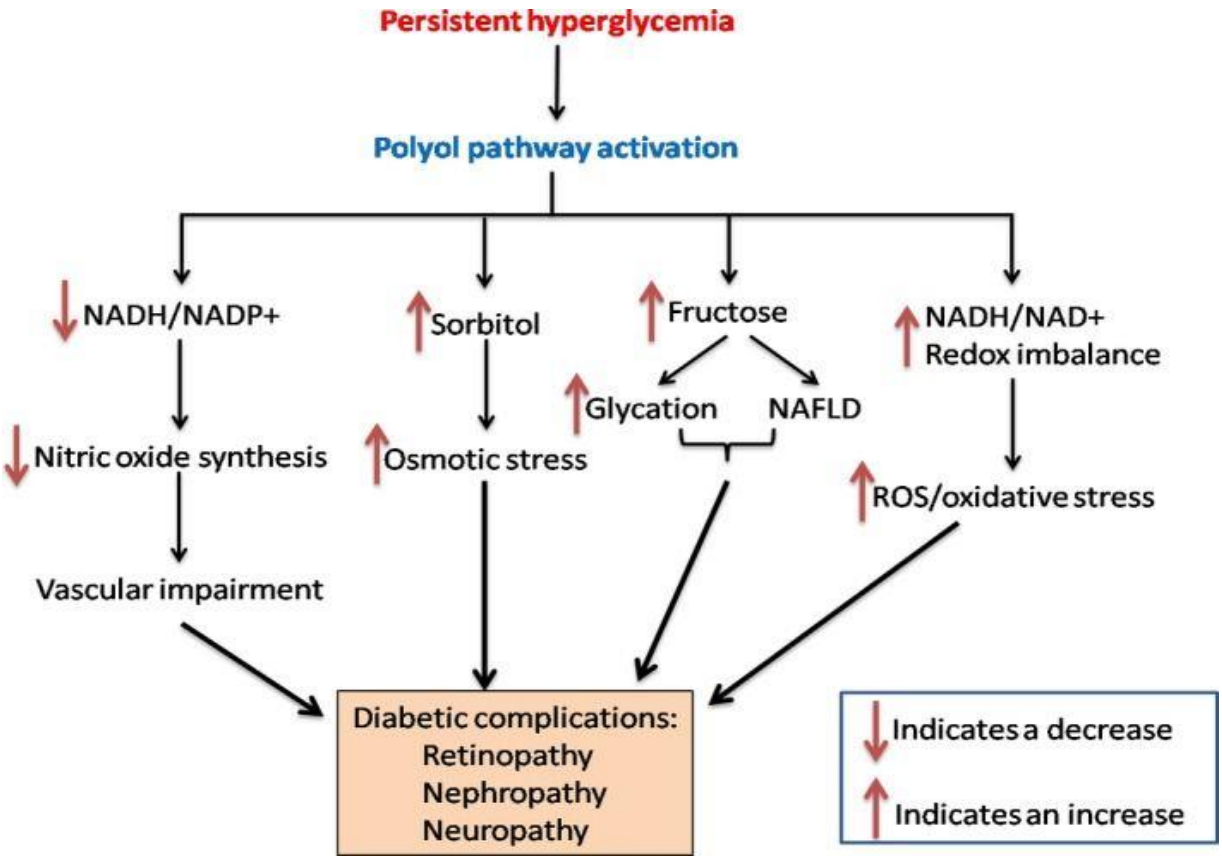



**الشكل (28) التبدلات الجزيئية مع ارتفاع السكر [120]**

يعتبر زيادة إنتاج البوليول (Polyol) متورطاً في التنكس العصبي في شبكية العين.

في الخطوة الأولى يتم تحويل الجلوكوز إلى سوربيتول عن طريق تفاعل إرجاع الألدوز ( Aldose Reduction)، و في الخطوة الثانية يتم تحويل السوربيتول إلى الفركتوز حيث يبقى السوربيتول في المسافة داخل الخلوية؛ مما يؤدي إلى تلف الخلايا بآلية غير معروفة بشكل دقيق حتى الآن.

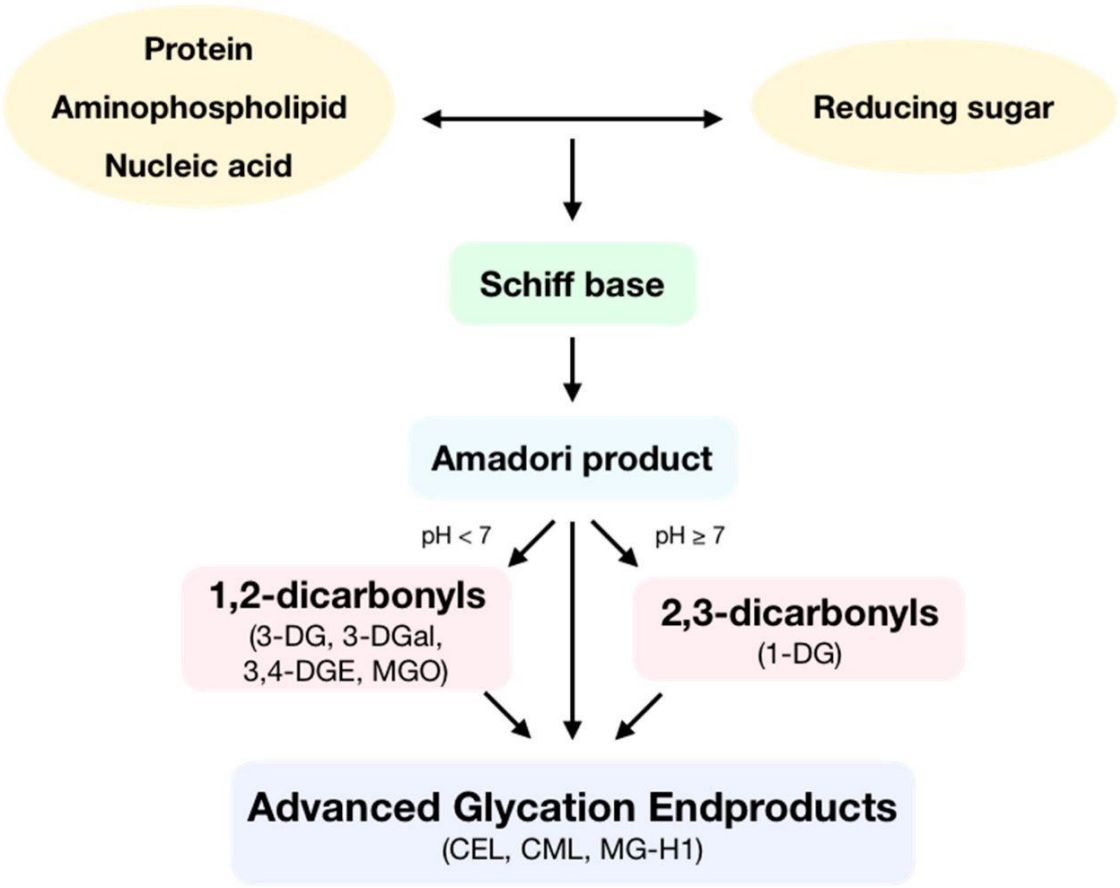
في موازاة ذلك يؤدي تنشيط إنزيم إرجاع الألدوز في حالة زيادة الجلوكوز إلى تقليل صنع الجلوتاتيون (Glutathione) المضاد للأكسدة؛ وبالتالي زيادة الإجهاد التأكسدي. يتم إنتاج آليتي السوربيتول وإرجاع الألدوز في المتقدرات (Mitochondria)، وتزيد من الإجهاد التأكسدي، والذي يؤدي بدوره إلى إتلاف خلايا الشبكية وتحفيز اعتلال الشبكية السكري.(127, 128)




**الشكل (29) تفعيل سبيل البوليول [127]**

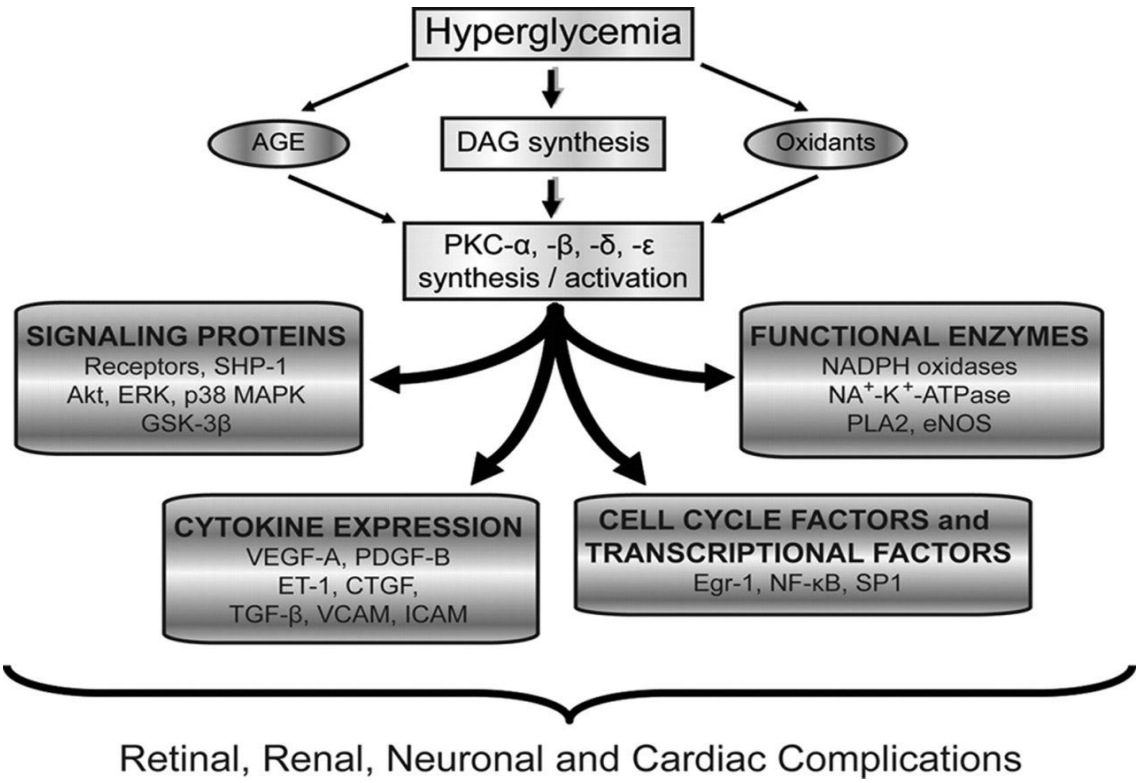
يسبب تكوين Advanced Glycation End-products (AGEs) تغيراً في بروتينات الغشاء للحاجز الدموي الشبكي الداخلي، ويبدأ عندها سلسلة الالتهاب حيث يتشكل الـ AGEs نتيجة اتحاد

البروتينات السكرية بالغشاء الخلوي، وخاصة اتحاد الفركتوز مع البروتينات الغشائية بالخلية، وتسمى عملية Glycation. تحدث عملية الGlycation 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 RAGE Receptor of Advanced Glycation End-products، ويزيد الإجهاد التأكسدي من تشكيل هذه المستقبلات؛ مما يزيد من تأثير (AGEs). (122.123)




**الشكل (30) عملية Glycation وتشكيل AGEs [123]**

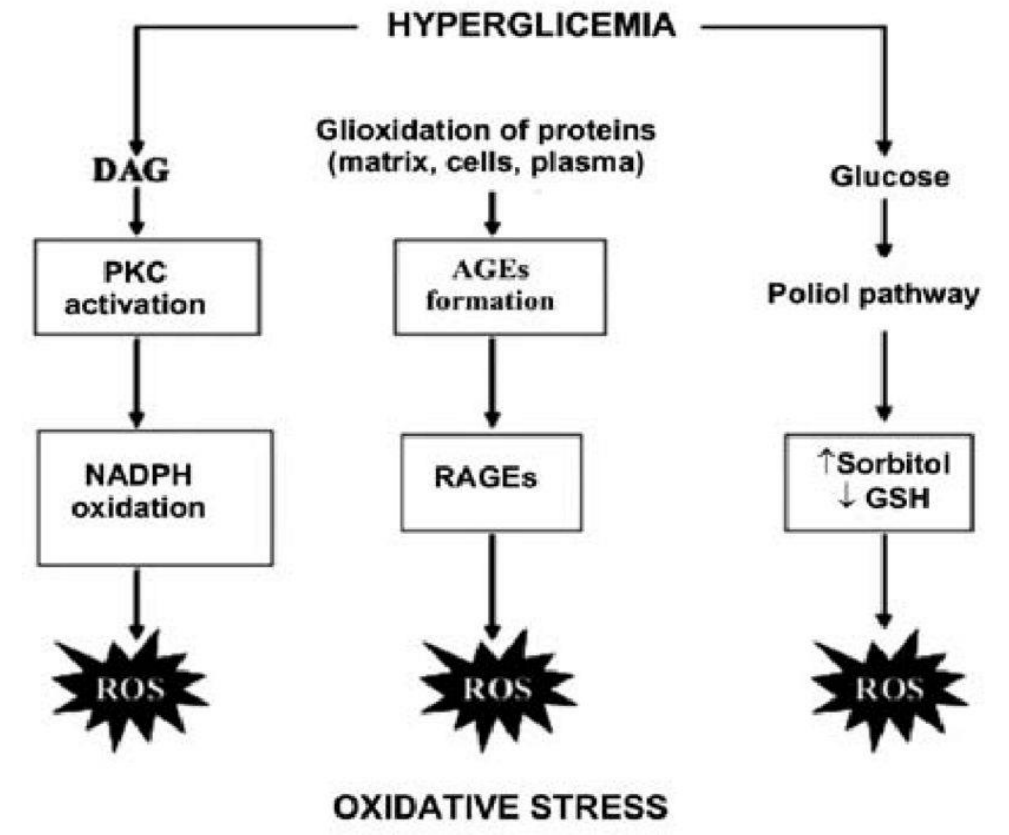
يعد تنشيط بروتين كيناز C PKC مساراً مهماً في تعطيل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يعتبر البروتين كيناز c هو أحد أعضاء عائلة الكيناز المسؤولة عن تفاعلات الفسفرة حيث يحدث فرط نشاط للبروتين كيناز C PKC في الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة تكوين الغليسرول ثنائي الأسيلDAG (diacylglycerol)، والذي ينظم تنشيط PKC 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 (TGFB1) فعاليات أخرى ضمن الخلية، مثل تراكم المصفوفة خارج الخلية، وانحلال الفيبرين، والاستجابات الالتهابية. (130,129)




**الشكل (31) البروتين كيناز [130]**

يحدث الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress) بسبب تراكم الجذور الحرة ( Free Radicals) على شكل أنواع مؤكسدة تفاعلية ROS Reactive Oxidative Species. ويسبب الإجهاد التأكسدي تغيرات مرضية بالنسج، مثل زيادة سماكة الغشاء القاعدي، وفقدان الخلايا البطانية، والخلايا المحيطة (Pericytes).

يؤدي تراكم الـ AGEs إلى زيادة إنتاج ROS. كما يقلل مسار البوليول من إنتاج الجلوتاتيون المضاد للأكسدة، والذي يثبط الـ ROS. تزيد الـ ROS من نشاط البروتين كيناز سي (PKC). يؤكد التفاعل بين ROS والمسارات الثلاثة الموصوفة سابقاً أهمية الـ ROS في تطوير اعتلال الشبكية السكري. (125,131)



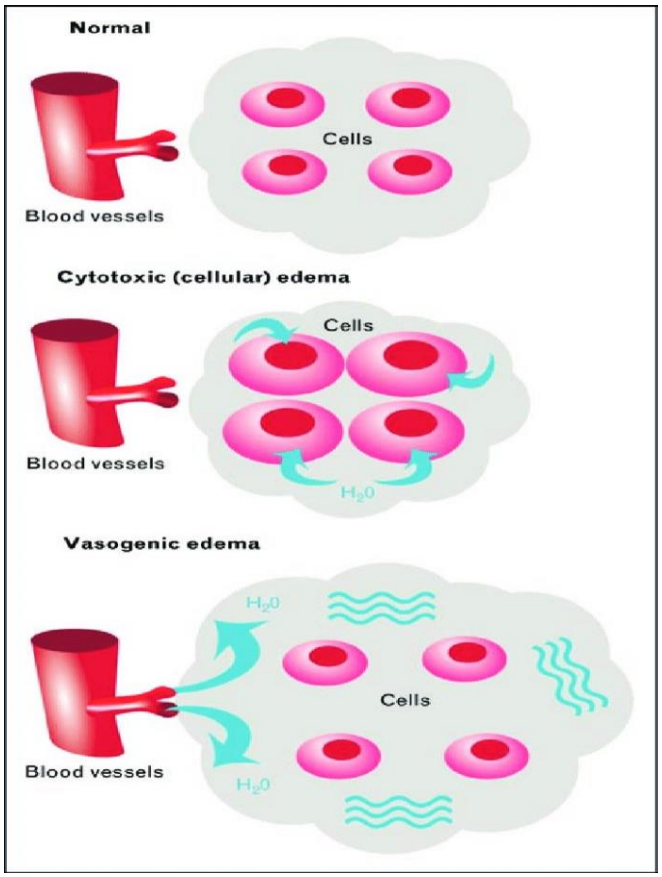

**الشكل (32) جزيئات الROS والإجهاد التأكسدي [131]**

## 2-5- الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية:

في الوذمة البقعية يمكن أن يحدث تراكم السوائل داخل الخلايا أو في المسافة خارج الخلوية. يُعرَف تراكم السوائل داخل الخلايا باسم الوذمة السامة للخلايا (Cytotoxic Edema)، في حين يُعرَف 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 على شكل زيادة انعكاسية الطبقات النووية الشبكية؛ بينما في حالة الانسداد الوريدي الشبكي المركزي (CRVO) تكون الوذمة الوعائية خارج الخلوية هي الشكل الأكثر أهمية.

في المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة 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 والشرايين 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 المحيطة 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.(133,132)




**الشكل (33) الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية [133]**

## 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 ناقليتها الكبيرة للبوتاسيوم. ومن وظائفها المهمة: إخراج السائل خارج الخلوي في الأوعية الشبكية، وتنظيم تدفق الدم، وتنظيم العلاقة مع استقلاب الجلوكوز في الخلايا العصبية الشبكية، والحفاظ على درجة الحموضة PH 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.(135,134)

## 2-7- اعتلال الشعيرات الدموية:

تعتبر الآلية المسؤولة عن اعتلال الشبكية السكري DR ووذمة اللطخة السكرية DME 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 ERG.(98) أو اختبارات حساسية التباين، أو الساحة البصرية (Perimentry). وباستخدام هذه الاختبارات تبين وجود زيادة في الموت المبرمج للخلايا العصبية الشبكية جنباً إلى جنب مع التغيرات في الأوعية الدموية في الشبكية.(137,136)

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

يسبب تنكس الشبكية إصابة عصبية باكرة، وتغيرات مبكرة في الأوعية الدموية، وهي الأحداث التي تسبب كسر الحاجز الدموي الشبكي، وهي المرحلة التي تسبق ظهور وذمة اللطخة السكرية. (138)

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 ، المشتقة من وحيدات النوى (Monocytes) 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 الضفيريتين 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. (139–141) وبالتالي فإن تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة ضروري للقضاء على مسببات الأمراض والخلايا العصبية المتموتة. 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، والبروتياز، وأكسيد النيتروز، و ROS في الوسط خارج الخلوي، مما يتسبب في موت الخلايا العصبية.(142) 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 ثقوب مسامية بين طبقة الصبغة الشبكية والمشيمية ، مما يسهل مرور الخلايا بين الطبقتين.(143)

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.(143) 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؛(144) 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 اللطخة السكرية، وهناك علاقة مهمة بين ارتفاعها وشدة الإصابة العينية.(146,145)

# ثالثاً: التشخيص Diagnosis

## 3-1-مقدمة:

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

يستخدم الفحص المجهري 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 بالفلورسيئين (FA). هذا الأخير مهم لتحديد وجود نقص التروية في أنسجة الشبكية، ولكنه تقنية غازية ذات آثار جانبية شديدة محتملة مثل تفاعل وعائي عصبي خطير في 2 ٪ من المرضى؛ وبالتالي يعتبر OCT هو الأسلوب الأكثر استخداماً في متابعة وذمة اللطخة السكرية، ولتحديد الاستجابة للعلاج.

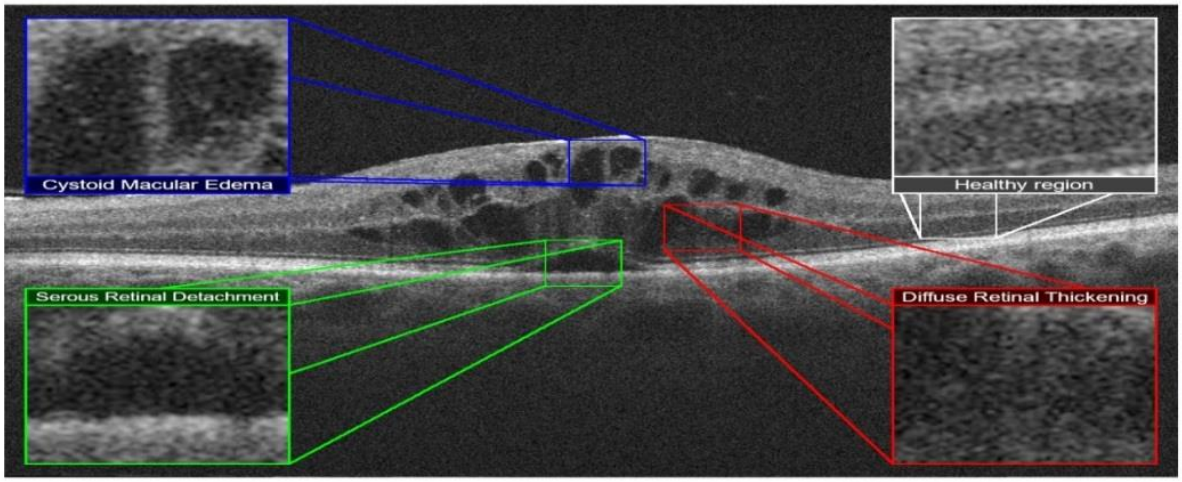
## 3-2- التصوير المقطعي التوافقي البصري:

يعتبر التصوير المقطعي البصري (Optical Coherence Tomography) (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 (VMT)، والتوعي المشيمي (CNV) ، ووذمة اللطخة (CME)، والغشاء فوق الشبكي (ERM) (147)

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 التغييرات 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. (148)

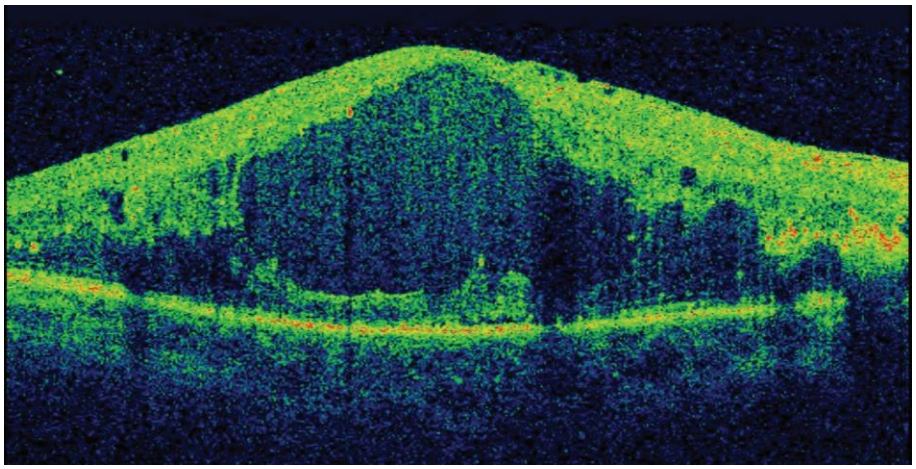
قام الطبيب الياباني Otani بابتكار تصنيف لوذمة اللطخة السكرية بالاعتماد على OCT في جامعة Gunma في اليابان عام 1999، (149) حيث تم تقسيم وذمة اللطخة إلى نوعين، النوع الأول هو وذمة اللطخة السكرية غير الشدية (Non-Tractional DME)، وتشمل: الوذمة الاسفنجية (Spongiform-like)، والوذمة الكيسية (Cystoid)، وانفصال الشبكية المصلي ( Serous Retinal Detachment)، بينما النوع الثاني هو وذمة اللطخة السكرية الشدية (Tractional DME)، وتشمل: الغشاء فوق الشبكي (Epiretinal Membrane)، والشد لأسباب أخرى.




**الشكل (34) وذمة اللطخة السكرية غير الشدية [149]**

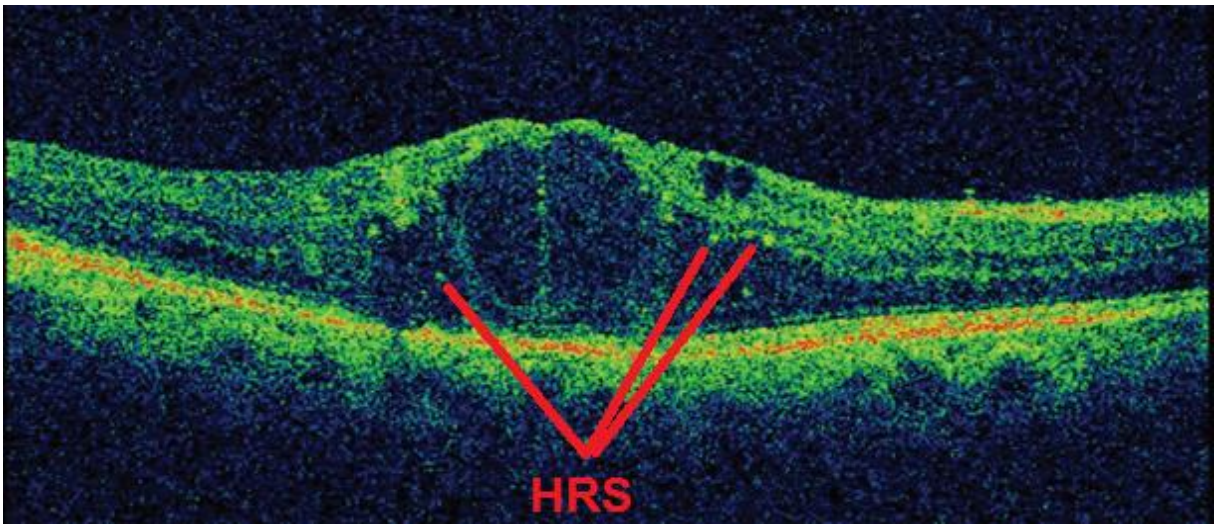
على الرغم من أن سماكة الشبكية تتحسن بعد العلاج وتزداد حدة البصر؛ إلّا أنه لا توجد علاقة مباشرة بين سماكة الشبكية وحدّة البصر. (150)

من التبدلات الأخرى بالـ OCT التي نشاهدها عند مرضى وذمة اللطخة السكرية حدوث تمزق في عدة طبقات شبكية، وأهمها الطبقة الإهليلجية وطبقة الغشاء المحدد الخارجي، ترتبط حدة الإبصار بشكل وثيق مع وجود أو غياب هذه الطبقات. (151)



**الشكل (35) تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية [151]**

كما قام الطبيب الفرنسي Gabriel Coscas بوصف النقاط الشبكية عالية العكوسية (Hyperreflective Retinal Spots HRS) لأول مرة في جامعة باريس بفرنسا عام 2009، (153,152) وتنتشر HRS في جميع طبقات الشبكية، ولكن يتركز انتشارها في طبقات الشبكية الخارجية حول الوذمة الكيسية. اقترح Coscas أن هذه النقط قد تكون ثانوية لتفعيل الخلايا الدبقية الصغيرة.(153) تتضمن التفسيرات المحتملة الأخرى أن HRS عبارة عن ترسبات بروتينية دهنية قبل تحولها لنتحات قاسية أو أنها تنكس بالمستقبلات الضوئية والخلايا التي تقوم ببلعمتها. (154,155)




**الشكل (36) HRS مع وذمة اللطخة السكرية [151]**

وجدت الدراسات اختفاء HRS بعد علاج وذمة اللطخة السكرية، وتم اعتبار أن HRS تمثل علامة سريرية للاستجابة الالتهابية (157,156) كما أظهرت الدراسات أن HRS تزداد في مرضى السكري الذين لديهم اعتلال شبكية سكري.

في المراحل المبكرة توجد HRS في نفس 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.(159,158) وقد يكون هناك علاقة بين HRS بالشبكية الخارجية بعد العلاج وبين حدة البصر النهائية،(160) ولا يزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات حول العلاقة بين HRS، والخلايا الدبقية الصغيرة، ووذمة اللطخة السكرية.

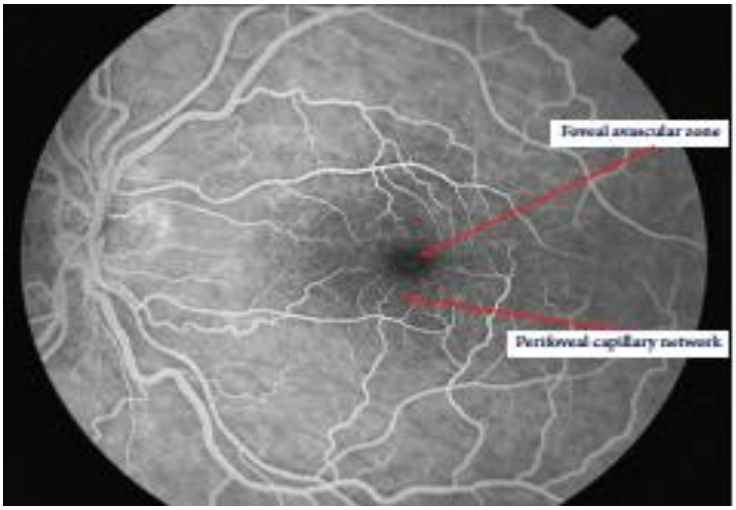
## 3-3- تصوير الأوعية الظليل:

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

يتم تحفيز الفلورسيئين 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.

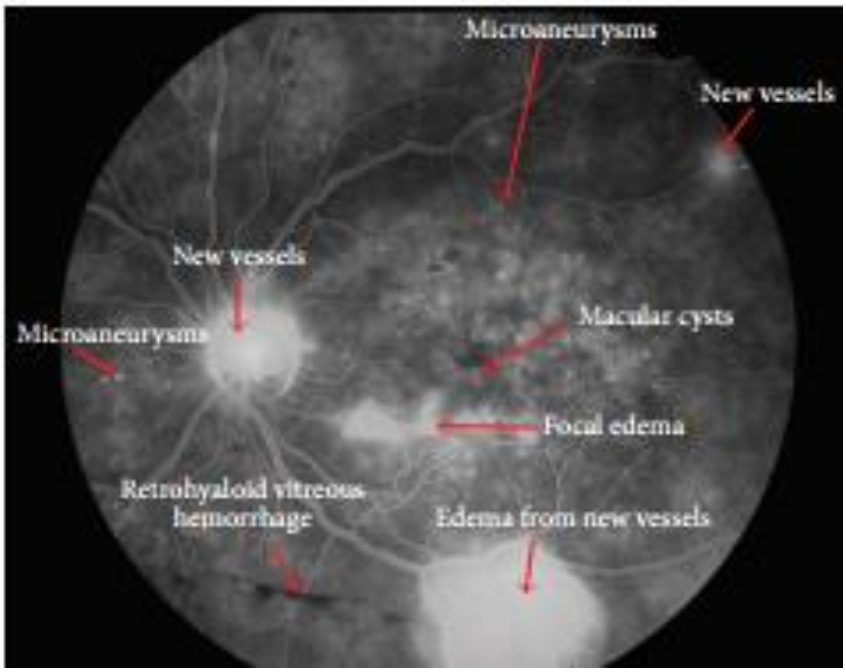
يتم حجب كل من أطياف الإثارة والانبعاثات من الفلورسئين جزئياً بواسطة أصبغة الميلانين، والتي تعمل على تقليل القدرة على تصوير المشيمية بالفلورسيئين. يتسرب الفلوريسيئين بسرعة من الشعريات المشيمية ويبدأ بالتألق في الوسط خارج الأوعية الدموية؛ وهذا يمنع أيضاً وضوح التشريح المشيمي. كما يعتبر تحليل المشيمية باستخدام الفلوريسيئين محدوداً أيضاً بسبب امتصاص الضوء وتشتته بواسطة الأصبغة في RPE والمشيمية، وبواسطة الدم في المشيمية. (161)

يتيح التصوير الوعائي بالفلورسيئين مراقبة الأوعية الدموية في الشبكية عبر دراسة مرور الفلوريسئين بالأوعية الدموية الشريانية والشعيرية والوريدية .




**الشكل (37) صورة ال FA الطبيعية [161]**

يمكننا أن نرى أمهات الدم المجهرية (Microaneurysm) عند مرضى السكري بشكل نقاط عالية التألق تقع في طبقة الشعيرات الدموية. ونشاهد أيضاً التسريب (Leakage) خارج الفلورسيئين 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 لطخة صفراء طبيعية. (163,162)




**الشكل (38) صورة ال FA عند السكري [161]**

من أهم سلبيات ال FA الحاجة لحقن الفلورسين 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 Treatment:

## 4-1- العلاج بالتخثير الضوئي بالليزر :

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

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

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

و من التأثيرات الجانبية للعلاج بالليزر حسب دراسةETDRS تشكل عتامات جانب مركزية في الساحة الإبصارية ، وحدوث توذف تحت شبكي ، وكذلك تنمي وعائي مشيمي ثانوي ، وقد سجلت حالات قليلة لحدوث انفصال شبكية في حال تطبيق تخثير ضوئي شامل للشبكية بشكل عنيف.(164)

## 4-2- التخثير الضوئي بالليزر ذو الموجة CW المستمرة و الليزر ذو النبضات الميكروية تحت العتبة SDM :

يرفع الليزر ذو الموجة المستمرة درجة حرارة أنسجة الشبكية مما يؤدي إلى حروق حرارية في الشبكية ، بينما SDM يقطع موجة الليزر إلى داخل و خارج الدوائر ، مما يعطي الأنسجة وقتاً لكي تبرد و بذلك نتجنب أذية نسيج الشبكية.

كما يسبب ليزر SDM تحريض ضوئي لخلايا RPE وحثَّها على انتاج PEDF وعوامل أخرى قد يكون لها تأثير مشابه لعامل النمو البطاني الوعائي ، حيث أشارت الدراسات أن ليزر SDM اكثر فعالية من CW من حيث تقليل سماكة الشبكية و تحسين و ذمة اللطخة السكرية، كما أن ليزر SDM لا يسبب أذية شبكية مشيمية ويؤدي إلى نتائج أفضل على البنية التشريحية للشبكية.(166,165)

## 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 دورا 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 DRCR.NET).**

و على الرغم من الثورة الكبيرة في العقد الأخير في تطور و تعدد مركبات ANTI-VEGF إلا أن الفروقات بين النتائج العلاجية لكلٍ منها كانت نسبية ولا يوجد اتفاق موحد على تفوق إحداها على الآخر، إلا أن المركبين الدوائين KSI-301 و KSI-501 تعقد الآمال عليهما بشكل أكبر حيث انه تداخل تأثيرهما العلاجي على كل من VEGF و الانترلوكينات أي أنه من الممكن السيطرة على DME بطوريها الحاد و المزمن إضافة إلى النصف العمر الحيوي الطويل الذي تأمنه KSI و الذي يصل

حتى 6-4 أشهر، ويوضح الجدول التالي جميع مركبات ANTI-VEGF مع ذكر الاختلافات الأساسية لآلية تأثير كل منها:

**الجدول (1) 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**<br>**VEGF-A with high affinity** |

| | |
|---|---|
| VEGF-A and IL-6 | **KSI-501** |

## 4-4- العلاج بالستيروئيدات :

استخدمت الستروئيدات مثل الترايام سنولون 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 الإمراضية أعاد لنا النظر في علاج DME وأكد على وجود مهم و فعال للستيروئيدات في تدبير DME .

**الترايام سنولون أسيتونائيد :**

متوسط عمر حقن الترايام ضمن الزجاجي 6-18 يوم و يمكن أن يستمر فترة تأثيره نظرياً لأكثر من 4 أشهر كحد أقصى مع خطورة متوقعة لحدوث الساد و الزرق ولقد أكد البروتوكول الصادر عن DRCR.NET فعالية حقن الترايام لعلاج وذمة اللطخة السكرية.

**الستيروئيدات مديدة التأثير :**

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

- زرعة الفلوكينولون أسيتونائيد هي زرعة 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 الاستيروئيدية :

لا يوجد مراجعة منهجية حتى هذه اللحظة تثبت فعالية علاج DME باستخدام مضادات الالتهاب الاستيروئيدية إلا أن الدراسات المتوفرة أكدت أمان وفعالية NSAIDS في علاج DME من حيث التأثير على كل من سماكة اللطخة المركزية و تحسن نتائج القدرة البصرية وآخرها تلك المجراة في مشفى المواساة الجامعي .(167)

## 4-6- العلاج بقطع الزجاجي:

كثرت الآراء حول فائدة عملية قطع الزجاجي الخلفي في علاج DME من حيث تأثيرها على كلٍ من سماكة اللطخة المركزية ونتائج القدرة البصرية ولا يوجد دراسات منهجية توحد الرأي الجدلي لهذا التدبير العلاجي. ونخص بالذكر نتائج الدراسة المجراة سابقاً في مشفى المواساة الجامعي لعلاج وذمة اللطخة السكرية بعملية قطع الزجاجي الخلفي و قد بينت الدراسة أن هذه الوذمة تتحسن بصورة هامة إحصائياً عن وجود مركبة شدية واضحة على اللطخة ، بينما لم تظهر عملية قطع الزجاجي الخلفي أي تحسن هام في وذمة اللطخة السكرية في حال غياب المركبة الشدية.(168)

# الجزء الثاني

# الدراسة العملية

# الفصل الأول

# المواد والطرائق

# Materials and Methods

## تصميم الدراسة:

دراسة مستقبلية (Prospective Study).

## مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة 27 عيناً من 20 مريض من المرضى المراجعين لقسم العيادات الخارجية في مشفى المواساة الجامعي، وذلك بعد أخذ موافقتهم على المشاركة بالبحث وإطلاعهم على الموافقة المستنيرة.

## مكان الدراسة:

قسم أمراض العين وجراحتها، مستشفى المواساة الجامعي، دمشق، سوريا.

## الفترة الزمنية:

الفترة الممتدة بين 2023/3/1 و 2024/3/1.

## أهداف الدراسة:

يهدف هذا البحث لتقييم ثخانة المشيمية المركزية والقدرة البصرية المصححة بعد حقن الـbevacizumab داخل الزجاجي كمحاولة لإيجاد علاقة بين تلك التغيرات، ثم سنختبر استخدام ثخانة المشيمية المركزية كمشعر للتنبؤ بالقدرة البصرية المصححة لدى مرضى وذمة اللطخة السكرية المعالجين بالـbevacizumab لأول مرة.

## معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ العمر: فوق 40 سنة.
- ✓ سكري مشخص ومضبوط.
- ✓ اعتلال شبكية سكري مترافق مع اعتلال لطخة (وذمة لطخة).

## معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ☒ وجود حسر بصر أكبر أو يساوي 5 كسيرات أو مد بصر أكبر أو يساوي 4 كسيرات.
- ☒ الطول المحوري للعين أكبر من 25 ملم
- ☒ زرق مشخص أو قصة ارتفاع ضغط العين أكثر من 21 مم.ز.
- ☒ نسبة تقعر القرص البصري أكبر من 0/5.
- ☒ أذيات عصبية ممكن أن تؤثر على العصب البصري.
- ☒ سوابق جراحة على العين عدا جراحة الساد غير المختلط شرط مرور أكثر من 6 أشهر.
- ☒ قصة علاج شبكي بالليزر.

☒ كثافات هامة في الأوساط الكاسرة للعين تعيق فحص قعر العين أو إجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي.

☒ قصة التهاب عنبة أو استخدام مزمن للستيروئيدات الموضعية أو أمراض شبكية.

☒ استخدام أدوية مزمنة (ستيروئيدات –مثبطات المناعة).

☒ سكري غير مضبوط يشوش تفسير النتائج.

# خطة البحث:

- اطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم.
- إجراء استجواب سريري وفحص للمرضى المشمولين بالدراسة. يشتمل الاستجواب على أسئلة عن:
  - عمر المريض.
  - زمن تشخيص الداء السكري (للمرضى السكريين).
  - العلاج المستخدم للداء السكري.
  - القصة العينية المفصلة الدوائية والجراحية.
  - القصة المرضية الجهازية.
- تقييم حدة البصر المصححة لكافة المرضى على لوحة قياس حدة البصر (نموذج E).
- فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي.
- البحث عن أسواء انكسار هامة عبر جهاز قياس أسواء الانكسار الآلي.
- قياس ضغط العين بطريقة التسطيح عبر جهاز غولدمان.

- تطبيق موسع حدقي Tropicamide 1% تنظير قعر العين غير المباشر عن طريق المصباح الشقي بالاستعانة بعدسة مساعدة Volk 78 diopter.
- قياس الطول المحوري للعين عبر جهاز الإيكو.
- التحقق من استيفاء الحالات لمعايير الاشتمال واستبعاد من يحقق واحداً أو أكثر من معايير الاستبعاد.
- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للعصب البصري بتقنية EDI وسيتم ذلك لجميع الحالات، وقياس ثخانة الشبكية والمشيمية المركزية.
- تحاليل مخبرية للخضاب السكري.
- إعادة فحص ثخانة المشيمية وأفضل حدة إبصار مصححة بعد شهر من آخر إبرة بيفاسيزوماب ( 3 إبر ضمن الزجاجي بفاصل شهر بين كل إبرتين)
- تحليل البيانات باستخدام الاختبارات الإحصائية المناسبة.

# الفصل الثاني

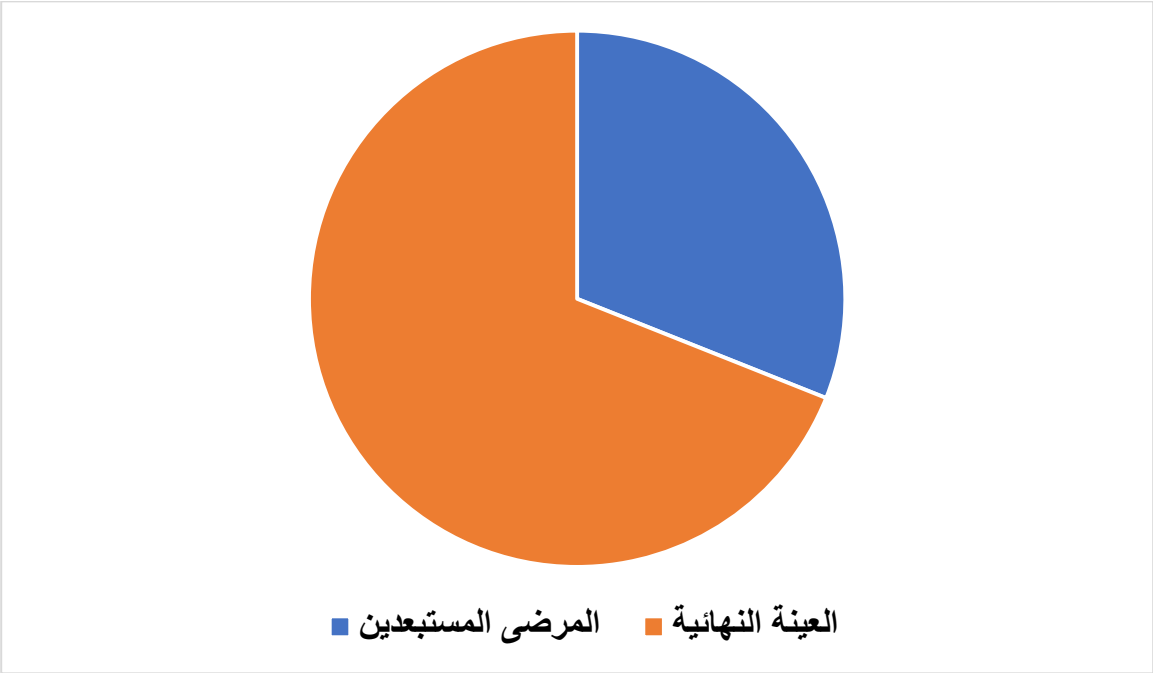
# النتائج الإحصائية

## التحليل الإحصائي للبيانات:

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

## 1-العينة البدئية والنهائية:

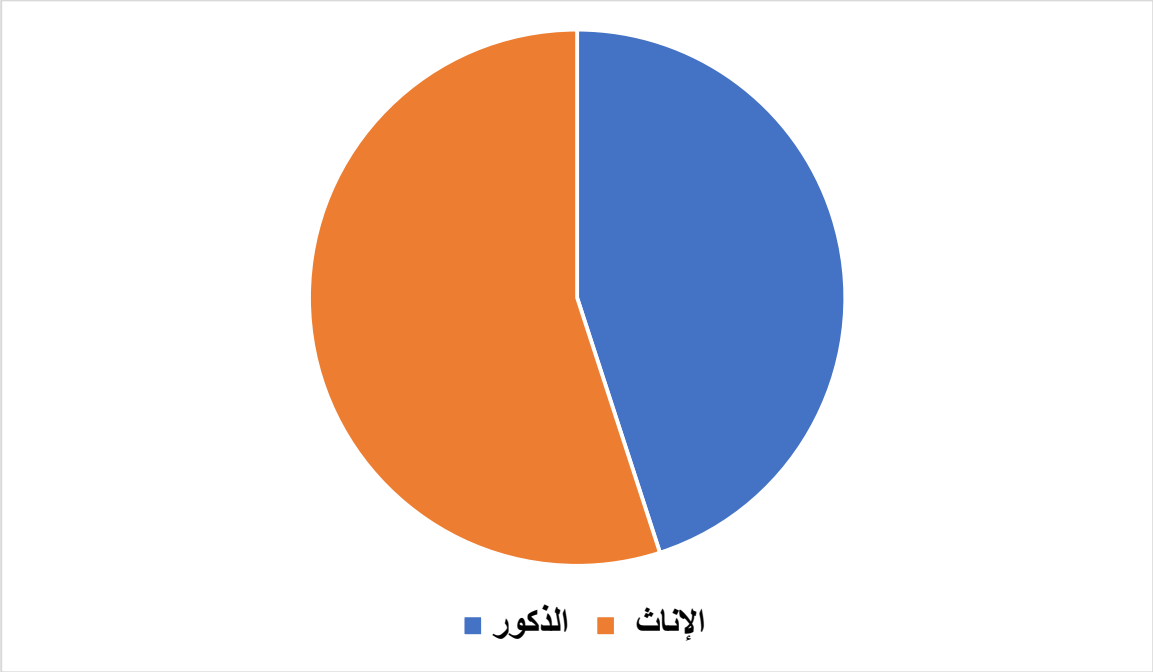
شملت العينة البدئية 29 مريضاً تم استبعاد 9 مرضى بنسبة 31٪ (منهم 6 مرضى بسبب السكري غير المضبوط و 3 مرضى بسبب عدم المتابعة) فأصبحت العينة النهائية 20 مريض (27 عيناً)




**المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية**

## 2-الجنس:

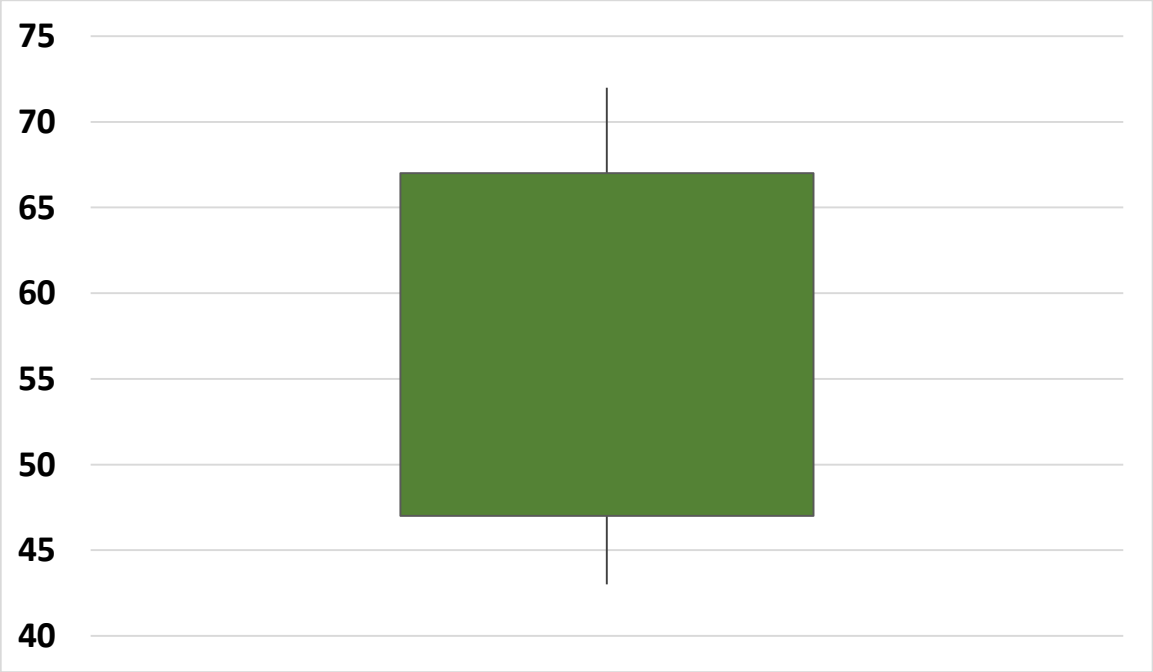
شملت العينة 9 ذكور بنسبة 45٪ و11 أنثى بنسبة 55٪




**المخطط البياني (2) توزع العينة حسب الجنس**

## 3-العمر:

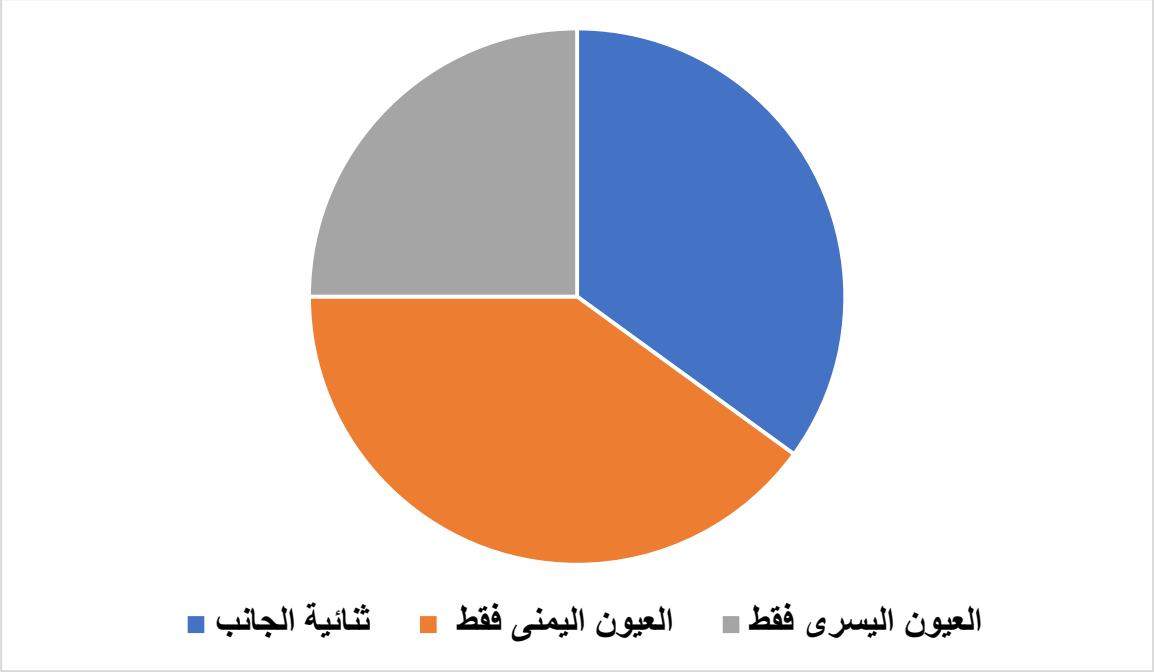
كان متوسط العمر 57.2 سنة، والانحراف المعياري 7.18، وتراوحت القيم بين 43–72 سنة




**المخطط البياني (3) توزع العينة حسب العمر**

## 4-الجهة:

شملت العينة 7 مرضى لديهم وذمة لطخة ثنائية الجانب 35٪ و8 مرضى لديهم إصابة بالعين اليمنى فقط بنسبة 40٪ و 5 مرضى لديهم إصابة بالعين اليسرى فقط بنسبة 25٪




**المخطط البياني (4) توزع العينة حسب الجهة**

## 5- الخضاب السكري:

كان متوسط الخضاب السكري 6.2 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.51، وتراوحت القيم بين 6-7 ملغ/دل

## 6- متوسط مدة الإصابة بالسكري:

كان متوسط مدة الإصابة بالسكري 17 سنة، والانحراف المعياري 3.91، وتراوحت القيم بين 6-28 سنة

## 7- حدة الإبصار المصححة قبل العلاج:

كان متوسط حدة الإبصار المصححة قبل العلاج 0.24، والانحراف المعياري 0.11، وتراوحت القيم بين عد أصابع - 0.5

## 8- ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج:

كان متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج 230.2 مكرون، والانحراف المعياري 47.3، وتراوحت القيم بين 119 - 387 مكرون

## 9- حدة الإبصار المصححة بعد العلاج:

كان متوسط حدة الإبصار المصححة بعد العلاج 0.34، والانحراف المعياري 0.17، وتراوحت القيم بين عد أصابع - 0.7

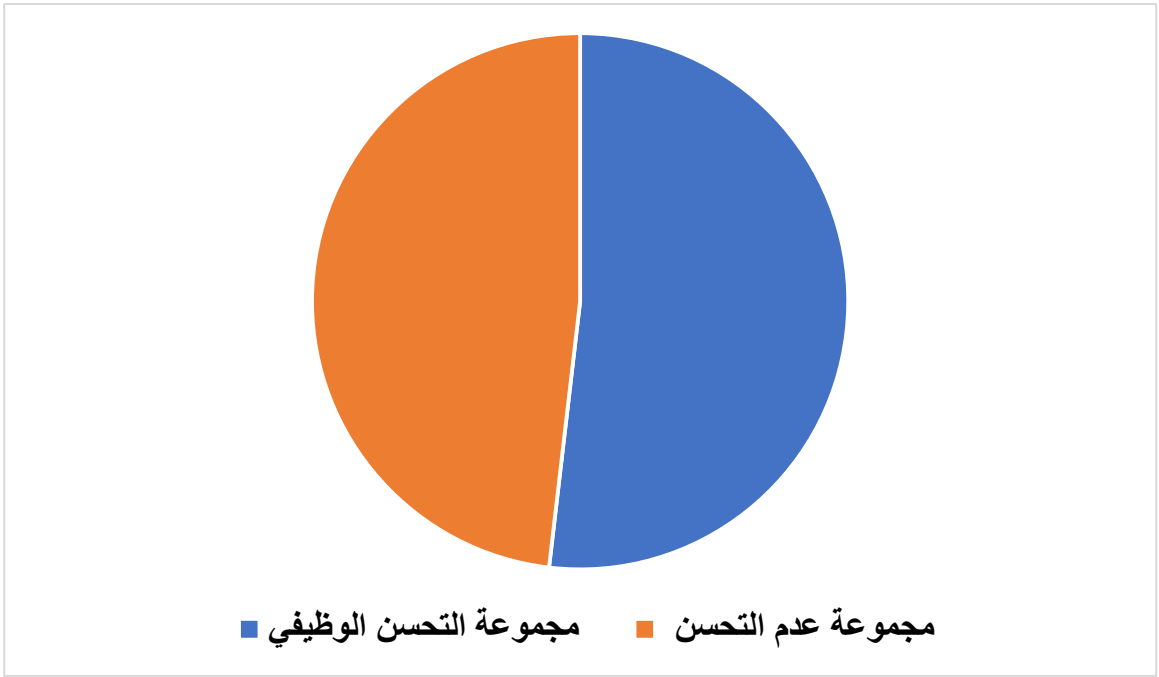
## 10-ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج:

كان متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج 205.3 مكرون، والانحراف المعياري 53.9، وتراوحت القيم بين 121 – 369 مكرون

## 11-توزع النتائج حسب التحسن الوظيفي:

تم تقسيم العينة حسب التحسن الوظيفي (تحسن القدرة البصرية المصححة بمقدار سطر أو أكثر) إلى مجموعتين:

- **مجموعة التحسن الوظيفي:** شملت 14 عيناً بنسبة 51.9٪
- **مجموعة عدم التحسن:** شملت 13 عيناً بنسبة 48.1٪




**المخطط البياني (5) توزع العينة حسب التحسن الوظيفي**

# 12-توزع القدرة البصرية المصححة بعد العلاج حسب مجموعات التحسن الوظيفي:

كان توزع القيم في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة التحسن الوظيفي:** كانت قبل العلاج 0.24، وبعد العلاج 0.46، والتحسن 0.22
- **مجموعة عدم التحسن:** كانت قبل العلاج 0.23، وبعد العلاج 0.21، والتراجع 0.02

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع متجانس ولذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسطات المجموعتين.

عند إجراء اختبار Paired Student T test لمقارنة متوسط القدرة البصرية في مجموعة التحسن الوظيفي قبل العلاج وبعده كانت قيمة T test=7.391 وقيمة P value=0.001 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة القدرة البصرية في مجموعة التحسن الوظيفي قبل العلاج وبعده.

عند إجراء اختبار Paired Student T test لمقارنة متوسط القدرة البصرية في مجموعة غياب التحسن الوظيفي قبل العلاج وبعده كانت قيمة T test=0.615 وقيمة P value=0.813 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة متوسط القدرة البصرية في مجموعة عدم التحسن قبل العلاج وبعده.

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط القدرة البصرية في المجموعتين قبل العلاج كانت قيمة T test=0.817 وقيمة P value=0.617 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة القدرة البصرية في المجموعتين قبل العلاج.

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط تغير القدرة البصرية في المجموعتين بعد العلاج كانت قيمة T test=7.615 وقيمة P value=0.0001 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة تغير القدرة البصرية في المجموعتين بعد العلاج

**الجدول (2) توزع القدرة البصرية المصححة بعد العلاج حسب مجموعات التحسن الوظيفي**

| المجموعة | مجموعة التحسن الوظيفي | مجموعة عدم التحسن | T test بين المجموعتين | P Value بين المجموعتين |
|---|---|---|---|---|
| متوسط القدرة البصرية قبل العلاج | 0.24 | 0.23 | 0.817 | 0.617 |
| متوسط القدرة البصرية بعد العلاج | 0.46 | 0.21 | **7.615** | **0.0001** |
| متوسط تغير القدرة البصرية قبل العلاج | 0.22 | 0.02 | - | - |
| T test قبل وبعد العلاج بنفس المجموعة | **7.391** | 0.615 | - | - |
| P Value قبل وبعد العلاج بنفس المجموعة | **0.001** | 0.813 | - | - |

# 12-توزع ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج حسب مجموعات التحسن الوظيفي:

كان توزع القيم في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة التحسن الوظيفي:** كانت قبل العلاج 248 مكرون، وبعد العلاج 212 مكرون، والتحسن 36 مكرون
- **مجموعة عدم التحسن:** كانت قبل العلاج 211 مكرون، وبعد العلاج 198 مكرون، والتحسن 13 مكرون

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع متجانس ولذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسطات المجموعتين.

عند إجراء اختبار Paired Student T test لمقارنة متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة في مجموعة التحسن الوظيفي قبل العلاج وبعده كانت قيمة T test=8.917 وقيمة P value=0.0001 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة في مجموعة التحسن الوظيفي قبل العلاج وبعده.

عند إجراء اختبار Paired Student T test لمقارنة متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة في مجموعة غياب التحسن الوظيفي قبل العلاج وبعده كانت قيمة T test=3.819 وقيمة P value=0.04 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة في مجموعة عدم التحسن قبل العلاج وبعده.

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة في المجموعتين قبل العلاج كانت قيمة T test=4.718 وقيمة P value=0.0003 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة في المجموعتين قبل العلاج.

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة في المجموعتين بعد العلاج كانت قيمة T test=0.918 وقيمة P value=0.091 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مقارنة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة في المجموعتين بعد العلاج

**الجدول (3) توزع ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج حسب مجموعات التحسن الوظيفي**

| المجموعة | مجموعة التحسن الوظيفي | مجموعة عدم التحسن | T test بين المجموعتين | P Value بين المجموعتين |
|---|---|---|---|---|
| **متوسط ثخانة المشيمية قبل العلاج** | 248 | 211 | **4.718** | **0.0003** |
| **متوسط ثخانة المشيمية بعد العلاج** | 212 | 198 | 0.918 | 0.091 |
| **متوسط تغير ثخانة المشيمية قبل العلاج** | 36 | 13 | - | - |
| **T test قبل وبعد العلاج بنفس المجموعة** | **8.917** | **3.819** | - | - |
| **P Value قبل وبعد العلاج بنفس المجموعة** | **0.0001** | **0.04** | - | - |

## 13- العوامل المؤثرة في التحسن الوظيفي:

عند دراسة علاقة ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج مع التحسن الوظيفي كانت نسبة الأرجحية Odds Ratio = 8.172 وقيمة P Value = 0.00001 وبالتالي تعتبر ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج عامل تنبؤي للتحسن الوظيفي

عند دراسة علاقة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج مع التحسن الوظيفي كانت نسبة الأرجحية Odds Ratio = 1.317 وقيمة P Value = 0.0718 وبالتالي لا يعتبر مقدار تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج عامل تنبؤي للتحسن الوظيفي

**الجدول (4) العوامل المؤثرة في التحسن الوظيفي**

| المتغير | Odds Ratio (OR) | Confidence Interval 95% (CI-95%) | Probability Value (P Value) |
|---|---|---|---|
| **علاقة ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج مع التحسن الوظيفي** | **8.172** | [3.594 , 39.727] | **0.00001** |
| **علاقة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج مع التحسن الوظيفي** | 1.317 | [0.469 , 2.275] | 0.0718 |

# الفصل الثالث

# مناقشة نتائج البحث

كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد ما إذا كان هناك ارتباط بين ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج والاستجابة للعلاج المضاد لـ VEGF في المرضى الذين تم تشخيصهم بوذمة اللطخة السكرية DME. أظهرت النتائج أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج الأكبر كانت مرتبطة بشكل مستقل بالاستجابة الوظيفية الأفضل. تعتبر هذه هي الدراسة الأولى التي تبحث في الآثار التنبؤية لثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج على الاستجابة قصيرة المدى للعلاج المضاد لـ VEGF في المرضى السوريين الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية DME

تتمثل وظيفة المشيمية في نقل الدم والمواد المغذية إلى الطبقات الخارجية للشبكية، بما في ذلك الظهارة الصباغية الشبكية (RPE) وطبقة المستقبلات الضوئية. (169) وقد استكشفت العديد من الدراسات سابقًا تغيرات ثخانة المشيمية لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري، ووجدت انخفاض في ثخانة المشيمية تحت اللطخة مع تقدم اعتلال الشبكية السكري عند المقارنة مع الشواهد الأصحاء المطابقين للعمر.(170،171) كشفت دراسة منفصلة أجراها Querques وزملاؤه (172) أيضًا عن ترقق المشيمية تحت اللطخة لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري في مرحلة مبكرة (NPDR)ومرضى السكري دون مظاهر اعتلال الشبكية السكري مقارنة بالشواهد الأصحاء المطابقين للعمر والجنس.

إن ترقق المشيمية المذكور أعلاه عند مرضى السكري والذي لوحظ من خلال التصوير المقطعي التوافقي البصري المتتالي تم تأكيده من خلال النتائج النسيجية المرضية لتضييق الشرايين المشيمية، وضمور المشيمية، ومناطق فقدان التروية capillary dropout في العيون المصابة باعتلال الشبكية السكري.(173،174) أجرى Langham وزملاؤه (175) دراسة للتروية الدموية للعين ocular hemodynamicوكشفت عن انخفاض تدريجي في تدفق الدم المشيمي مع زيادة شدة اعتلال الشبكية السكري. وبالمثل أظهرت دراسات قياس تدفق دوبلر بالليزر laser Doppler flowmetry انخفاض تدفق الدم في الأوعية الدموية المشيمية في العيون المصابة باعتلال الشبكية السكري.(176) وقد يعزى الانخفاض في تدفق الدم الملحوظ إلى زيادة المقاومة الوعائية وضمور الشعيرات المشيمية.(172) وقد تؤدي هذه التغييرات إلى نقص تروية الشبكية الخارجية والظهارة الصباغية الشبكيةRPE ، والذي يسبب بدوره زيادة في إفراز عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGF في الظهارة الشبكية والخلايا البطانية الدقيقة، مما يعزز انهيار الحاجز الدموي الشبكي، ويؤدي في النهاية إلى حدوث وذمة اللطخة السكرية DME. (177–179)وبالتالي قد تلعب المشيمية بالفعل دورًا مهمًا في الفيزيولوجيا المرضية لوذمة اللطخة السكرية.

وعلاوة على ذلك إذا ارتبط ضمور الشعيرات المشيمية وانخفاض تدفق الدم المشيمي بثخانة أقل للمشيمية تحت اللطخة، فقد يفسر هذا الآلية وراء الاستجابة الأسوأ للمرضى الذين لديهم نقص في ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج حيث تكون الشعيرات المشيمية لديهم ضامرة، بينما قد يكون لدى المرضى الذين لديهم ثخانة أكبر للمشيمية تحت اللطخة في البداية شعيرات مشيمية سليمة أكثر، وبالتالي شبكية خارجية

أقل إقفاراً، مما يحافظ على وظيفة طبقة المستقبلات الضوئية إلى حد أكبر من المرضى الذين يعانون من مشيمية أرق. قد يفسر ذلك نتائجهم البصرية المتفوقة بعد العلاج المضاد لـ .VEGF بالإضافة إلى ذلك، إذا كانت المشيمة الأكثر ثخانة تمثل نقص تروية أقل في الشبكية الخارجية، فمن المعقول أن نفترض أن العبء الإجمالي لـ VEGF للتغلب عليه في هذه المجموعة من المرضى يكون أقل من باقي المرضى، مما قد يفسر أيضًا استجابتهم الأفضل للعلاج المضاد لـ.VEGF

قامت دراسة حديثة أجراها Kang وزملاؤه (180) بتقييم ثخانة المشيمية قبل العلاج كمؤشر لنتائج العلاج في المرضى المصابين بالتنكس البقعي المرتبط بالعمرAMD ، ووجدوا أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج كانت مؤشرًا إيجابيًا لنتائج بصرية وتشريحية متفوقة بعد 3 و 6 أشهر من العلاج بحقن رانيبيزوماب ضمن الزجاجي، واقترحوا أن المرضى الذين لديهم ثخانة مشيمية قبل العلاج أكبر يمثلون مجموعة فرعية ذات شعيرات مشيمية أكثر، وبالتالي لديهم إمكانية أكبر للتحسن بعد العلاج المضاد لـ VEGF.

يمكن استنتاج تفسير بديل من دراسة أخرى أجراها Kim وزملاؤه (181) حيث وجدت أن ثخانة المشيمية تزداد بشكل ملحوظ مع تفاقم اعتلال الشبكية السكري من اعتلال الشبكية السكري غير المنمي NPDR الخفيف/المتوسط إلى اعتلال الشبكية السكري المنميPDR ، ولكنها تنخفض في العيون المعالجة بالتخثير الضوئي الشامل للشبكية .PRP بالإضافة إلى ذلك كان لدى العيون المصابة بوذمة اللطخة

السكرية ثخانة مشيمية أكبر من تلك التي لا تعاني منها. وضعت هذه الدراسة فرضية مفادها أن زيادة إنتاج VEGF قد تؤدي إلى توسع الأوعية الدموية المشيمية وزيادة ثخانتها لاحقًا مع تفاقم اعتلال الشبكية.

ونتيجة لذلك فإن زيادة ثخانة المشيمية في العيون المصابة بوذمة اللطخة السكرية DME قد تكون مؤشرًا على عملية أكثر اعتمادًا على عامل النمو البطاني الوعائيVEGF ، وهو ما قد يفسر الاستجابة الأفضل في هذه المجموعة للعلاج المضاد لـ .VEGF بينما قد تعاني العيون ذات المشيمية الرقيقة من وذمة اللطخة السكرية DME لأسباب أخرى بالإضافة لدور عامل النمو البطاني الوعائيVEGF ، وبالتالي تكون أقل استجابة للعلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائيVEGF

في دراستنا انخفضت ثخانة المشيمية تحت اللطخة بشكل ملحوظ بعد 3 أشهر من المتابعة. وقد أظهرت الدراسات أن VEGF الذي تفرزه خلايا RPE يلعب دورًا مهماً في نفوذية الأوعية الدموية المشيمية.(182) لذلك من خلال منع عمل VEGF على المشيمية باستخدام العلاج المضاد لـ VEGF تنخفض نفوذية الأوعية الدموية المشيمية، والذي يمكن ملاحظته من خلال انخفاض ثخانة المشيمية. وبالمثل أظهر Lains وزملاؤه (183) انخفاضًا كبيرًا في ثخانة المشيمية لدى مرضى وذمة اللطخة السكرية DME بعد العلاج بمضاد عامل النمو البطاني الوعائيVEGF ، ولكنهم لم يقيموا ما إذا كانت ثخانة المشيمية مرتبطة بالنتائج التشريحية والوظيفية.

أجرى Yiu وزملاؤه (184) دراسة أحدث، ووجدوا أيضاً أن ثخانة المشيمية تنخفض بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا مضادًا لعامل النمو البطاني الوعائي .VEGF وقامت دراستهم بتقييم التغير في ثخانة المشيمية بين القيم قبل العلاج والمتابعة بعد 6 أشهر، ووجدت أن ثخانة المشيمية لا ترتبط بالنتائج الوظيفية والتشريحية. وعلى النقيض من ذلك تؤكد دراستنا أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج قد تكون مؤشراً للاستجابة الوظيفية للعلاج المضاد لعامل النمو البطاني الوعائي .VEGF هناك العديد من الاختلافات في تصميم دراستهم مقارنة بدراستنا، بما في ذلك نظام العلاج غير الموحد بمتوسط 2.73 حقنة مضادة لـ VEGF على مدى 6 أشهر من المتابعة، وإدراج المرضى الذين تلقوا PRP سابقًا أو الليزر البؤري أو حقن التريامسينولون ضمن الزجاجي.(184) بينما في دراستنا قمنا باختيار المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج والذين خضعوا لنظام علاجي شهري موحد مضاد لـVEGF ، وبالتالي كانت دراستنا أكثر قدرة على فحص تأثيرات ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج كمؤشر للاستجابة للعلاج.

تشمل دراستنا العديد من المحددات، بما في ذلك عدم المقارنة مع أنواع أخرى من مضادات عامل النمو البطاني الوعائي، وعدم دراسة ثخانة الشبكية المركزية والتحسن التشريحي لمرضى وذمة اللطخة السكرية بعد العلاج. علاوة على ذلك قمنا بحساب ثخانة المشيمية يدويًا باستخدام برنامج جهاز هايدلبيرج Heidelberg، على الرغم من أننا نعوض عن تناقضات القياس باستخدام نفس الفاحص. قد يكون البرنامج الآلي Automated قادرًا على التعرف بشكل أكثر دقة على ثخانة المشيمية، لكنه لا يتوفر تجاريًا حاليًا. بالإضافة إلى ذلك يتأثر تصوير المشيمية بقدرة الفنيين على تركيز التقاط الصور المعززة العمق EDI–OCT على المشيمية، وقد يؤدي هذا إلى جودة مسح متغيرة، ولتلافي ذلك تم استبعاد العيون

التي لم تكن الصورة فيها متمركزة بشكل كافٍ على التقاطع المشيمي الصلبي .chorioscleral junction أخيرًا نظرًا لأن هذه الدراسة قيمت الاستجابات فقط بعد 3 أشهر، فلا يمكننا استنتاج ما إذا كانت هذه التنبؤات للاستجابة ستظل مهمة مع استمرار العلاج على المدى الأطول.

على الرغم من هذه القيود فهناك العديد من نقاط القوة في هذه الدراسة. تم قياس ثخانة المشيمية عبر استخدام التصوير المقطعي البصري، والذي يعد حاليًا الطريقة الأكثر موثوقية لتصوير المشيمية. بالإضافة إلى ذلك أدت معايير الاشتمال الصارمة لدينا إلى مجموعة دراسة أكثر اتساقًا، ونظرًا لأن جميع المرضى المدرجين في الدراسة لم يخضعوا للعلاج من قبل، فقد ساعد هذا في القضاء على أي تأثير لليزر البؤري أو التخثير الضوئي الشامل للشبكية أو الحقن داخل الجسم الزجاجي السابق على ثخانة المشيمية.

في الختام تشير نتائج دراستنا إلى أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج قد تساعد في التنبؤ بنتائج العلاج قصير المدى بمضادات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية لدى المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية. إن المرضى الذين لديهم ثخانة أكبر للمشيمية تحت اللطخة قبل العلاج كانوا أكثر احتمالية لتحقيق نتائج بصرية أفضل مع العلاج بمضادات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات المستقبلية ذات المتابعة الأطول لتقييم الطبيعة التنبؤية لثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج لدى المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية.

## المقارنة مع الدراسات العالمية:

يمكن المقارنة مع دراسة **<Dweikat et al>**[6] في جامعة النجاح بفلسطين عام 2021 وشملت 59 عيناً من 39 مريض وذمة لطخة سكرية. تم استخدام جهاز Topcon DRI OCT لإجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري بتقنية المصدر المتبدل (SS-OCT) لقياس قيم ثخانة المشيمية تحت اللطخة SFCTفي مرحلتين: قبل العلاج وشهر واحد بعد الحقنة الشهرية الثالثة من حقن بيفاسيزوماب داخل الزجاجي. كان متوسط العمر 62.6، ونسبة الذكور 54٪، ومتوسط مدة الإصابة بالسكري 19 سنة، ومتوسط الخضاب الغلوكوزي 8.7. كان متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة 318 ميكرون قبل العلاج، وبعد 3 أشهر أصبح 300 ميكرون وكان الفرق هاماً إحصائياً. كان هناك تحسن في متوسط حدة البصر المصححة بطريقة logMAR من 0.7 إلى 0.5 مع فرق هام إحصائياً. حققت العيون ذات ثخانة المشيمية تحت اللطخة الكبيرة قبل العلاج تحسنًا أكبر في أفضل قدرة بصرية مصححة مقارنة بالعيون ذات الثخانة الأقل، ولكن كانت التغيرات في ثخانة المشيمية تحت اللطخة غير مرتبطة بالتغيرات في أفضل حدة إبصار. وجدت هذه الدراسة أن استخدام تغيرات ثخانة المشيمية تحت اللطخة لا يعتبر عامل إنذاري للتنبؤ بالتحسن في أفضل قدرة بصرية مصححة بعد العلاج بحقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي .

كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Savur et al>**[7] في جامعة إسطنبول بتركيا عام 2022 وشملت 92 مريض وذمة لطخة سكرية، وتم تقسيم المرضى ل 3 مجموعات حسب ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج: المجموعة 1 شملت 35 مريضًا مع ثخانة مشيمية تحت اللطخة ≥ 220 مكرون، والمجموعة 2 شملت 27 مريضًا مع ثخانة مشيمية تحت اللطخة 221-270 مكرون، والمجموعة 3 شملت 30 مريضًا مع ثخانة مشيمية تحت اللطخة< 270 مكرون. تم استخدام جهاز Heidelberg Spectralis لإجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري بتقنية تعزيز العمق (EDI-OCT) لقياس قيم ثخانة المشيمية تحت اللطخة SFCT في مرحلتين: قبل العلاج وبعد انتهاء العلاج بالحقن داخل الزجاجي لمادة رانيبيزوماب أو أفليبيرسيبت. كان متوسط أعمار المرضى 61.9 سنة في المجموعة 1، و58.7 سنة في المجموعة 2، و57.0 سنة في المجموعة 3. كانت نسبة الذكور 45.7٪ في المجموعة 1، و51.9٪ في المجموعة 2،

و58.1٪ في المجموعة 3. كانت نسبة الخضاب السكري 8 ملغ/دل في المجموعة 1، و8.2 ملغ/دل في المجموعة 2، و8.3 ملغ/دل في المجموعة 3. في المجموعة 1 تحسنت BCVA بشكل هام إحصائياً بعد العلاج مقارنة بالقيم قبل العلاج (بطريقة logMAR من 0.64 ل 0.3)، بينما في المجموعتين 2 و3 لم تتغير BCVA بشكل هام إحصائياً بعد العلاج مقارنة بالقيم قبل العلاج (المجموعة الثانية بطريقة logMARمن 0.37 ل 0.43، والمجموعة الثالثة بطريقة logMAR من 0.47 ل 0.4). في المجموعة 1 لم تتغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بشكل هام إحصائياً بعد العلاج مقارنة بالقيم قبل العلاج (من 190.2 ل 192 مكرون)، بينما في المجموعتين 2 و3 تناقصت ثخانة المشيمية تحت اللطخة بشكل هام إحصائياً بعد العلاج مقارنة بالقيم قبل العلاج (المجموعة الثانية من 247 ل 230 مكرون، والمجموعة الثالثة من 291 ل 283 مكرون). وجدت هذه الدراسة أن العيون ذات ثخانة المشيمية تحت اللطخة الكبيرة قبل العلاج تحسنًا أكبر في أفضل قدرة بصرية مصححة مقارنة بالعيون ذات الثخانة الأقل .

ويمكن المقارنة أيضاً مع دراسة **<Rayess et al>**[8] في جامعة بنسلفانيا بالولايات المتحدة الأمريكية عام 2015 وشملت 53 عيناً من 42 مريض وذمة لطخة سكرية، تم استخدام جهاز Heidelberg Spectralisلإجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري بتقنية تعزيز العمق (EDI–OCT) لقياس قيم ثخانة المشيمية تحت اللطخة SFCT في مرحلتين: قبل العلاج وشهر واحد بعد الحقنة الشهرية الثالثة من حقن بيفاسيزوماب أو رانيبيزوماب داخل الزجاجي. تم تقسيم العينة بعد انتهاء العلاج حسب الاستجابة التشريحية (انخفاض ثخانة اللطخة المركزية بمقدار 50 مكرون أو أكثر) والاستجابة الوظيفية (زيادة القدرة البصرية المصححة بمقدار سطر أو أكثر). كان متوسط العمر 63.8 سنة، ونسبة الذكور 50٪. بعد 3 أشهر انخفضت ثخانة المشيمية تحت اللطخة بشكل هام إحصائياً (225 مكرون عند البداية، 201 مكرون بعد 3 أشهر)، وتحسنت القدرة البصرية بشكل هام إحصائياً (بطريقة logMAR من 0.74 ل 0.6). كان لدى المجموعة المستجيبة تشريحياً (32 عينًا) ثخانة مشيمية تحت اللطخة قبل العلاج أكبر (243 مكرون ± 15 مكرون) من المجموعة غير المستجيبة (21 عينًا، 198 مكرون ± 13 مكرون). وبالمثل كان لدى المجموعة المستجيبة وظيفياً (28 عينًا) ثخانة مشيمية تحت اللطخة قبل العلاج أكبر (239 ± 12 مكرون) من المجموعة غير المستجيبة (25 عينًا، 211 ± 16 مكرون). كشف التحليل

متعدد المتغيرات أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة الأكبر قبل العلاج كانت مرتبطة باستجابة تشريحية أفضل (نسبة الأرجحية 1.12 لكل زيادة 10 مكرون) واستجابة وظيفية أفضل (نسبة الأرجحية 8.45 مع الثخانة > 200 مكرون مقابل 200 مكرون). وجدت هذه الدراسة أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج قد تساعد في التنبؤ بمرضى وذمة اللطخة السكرية الذين سيستجيبون بشكل أكبر لحقن مضادات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية داخل الزجاجي؛ حيث كانت العيون ذات ثخانة المشيمية تحت اللطخة الأكبر قبل العلاج أكثر استجابة من الناحية التشريحية (ثخانة اللطخة المركزية) والوظيفية (القدرة البصرية المصححة)، ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة في مرضى الاستجابة الوظيفية والمرضى الذين لم يحدث لديهم استجابة وظيفية .

كان متوسط العمر في دراستنا 57.2 سنة، وفي دراسة Dweikat et al كان 62.6 سنة، وفي دراسة Savur et al كان 61.9 سنة في المجموعة 1، و58.7 سنة في المجموعة 2، و57 سنة في المجموعة 3، وفي دراسة Rayess كان 63.8 سنة

كانت نسبة الذكور في دراستنا 45٪، وفي دراسة Dweikat et al كانت 54٪، وفي دراسة Savur et al كانت 45.7٪ في المجموعة 1، و51.9٪ في المجموعة 2، و58.1٪ في المجموعة 3، وفي دراسة Rayess كانت 50٪

كان متوسط مدة الإصابة بالسكري في دراستنا 17 سنة، وفي دراسة Dweikat et al كان 19 سنة

كان متوسط الخضاب الغلوكوزي في دراستنا 6.2 ملغ/دل، وفي دراسة Dweikat et al كان 8 ملغ/دل، وفي دراسة Savur et al كان 8 في المجموعة 1، و8.2 في المجموعة 2، و8.3 في المجموعة 3 .

كان متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج في دراستنا 230.2 مكرون، وفي دراسة Dweikat et al كان 318 مكرون، وفي دراسة Savur et al كان 190.2 مكرون، وفي المجموعة 2 كان 247 مكرون، وفي المجموعة الثالثة 291 مكرون، وفي دراسة Rayess كان 225 مكرون

كان متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج في دراستنا 205.3 مكرون، وفي دراسة Dweikat et al كان 300 مكرون، وفي دراسة Savur et al في المجموعة 1 كان 192 مكرون، وفي المجموعة 2 كان 230 مكرون، وفي المجموعة الثالثة كان 283 مكرون، وفي دراسة Rayess كان 201 مكرون

كان متوسط القدرة البصرية المصححة قبل العلاج في دراستنا بالطريقة العشرية 0.24، وفي دراسة Dweikat et al بطريقة logMAR كان0.7، وَفي دراسة Savur et al في المجموعة 1 بطريقة logMARكان 0.64، وفي المجموعة 2 كان 0.37، وفي المجموعة الثالثة كان 0.47 ، وفي دراسة Rayess بطريقة logMAR كان 0.74

كان متوسط القدرة البصرية المصححة بعد العلاج في دراستنا بالطريقة العشرية 0.34، وفي دراسة Dweikat et al بطريقة logMAR كان 0.5، وفي دراسة Savur et al في المجموعة 1 بطريقة logMAR كان 0.3، وفي المجموعة 2 كان 0.43، وفي المجموعة الثالثة كان 0.4، وفي دراسة Rayess بطريقة logMAR كان 0.6

بالنسبة لعلاقة ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج مع تحسن القدرة البصرية وجدت دراستنا علاقة هامة إحصائياً بينهما وهو ما يتفق مع دراسة Dweikat et al ودراسة Rayess et al

بالنسبة لعلاقة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج مع تحسن القدرة البصرية لم تجد دراستنا علاقة هامة إحصائياً بينهما وهو ما يتفق مع دراسة Dweikat et al

تتمثل العوائق الرئيسية لمقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا في استخدام مقاييس ثخانات مختلفة، واختلاف قطر الحدقة في العيون المدروسة، واختلاف الفئات العمرية، واختلاف الأعراق، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات؛ وهذه العوامل كلها تؤثر على موثوقية المقارنة وتتطلب أخذها بالحسبان.

**الجدول (5) المقارنة مع الدراسات العالمية**

| | دراستنا | <Dweikat et al>[6] | <Savur et al>[7] | <Rayess et al>[8] |
|---|---|---|---|---|
| **المكان** | مستشفى المواساة الجامعي بسوريا | جامعة النجاح بفلسطين | جامعة إسطنبول بتركيا | جامعة بنسلفانيا بالولايات المتحدة الأمريكية |
| **الزمان** | 2025 | 2021 | 2022 | 2015 |
| **العينة** | 27 عيناً من 20 مريض | 59 عيناً من 39 مريض | 92 مريض | 53 عيناً من 42 مريض |
| **جهاز الOCT** | Heidelberg Spectralis | Topcon DRI OCT | Heidelberg Spectralis | Heidelberg Spectralis |
| **نمط تصوير ال OCT** | EDI-OCT | SS-OCT | EDI-OCT | EDI-OCT |
| **متوسط العمر** | 57.2 سنة | 62.6 سنة | 61.9 سنة في | 63.8 سنة |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | المجموعة 1، و58.7 سنة في المجموعة 2، و57 سنة في المجموعة 3 | |
| **نسبة الذكور** | ٪45 | ٪54 | ٪ في المجموعة 1، و51.9٪ في المجموعة 2، و58.1٪ في المجموعة 3 | ٪50 |
| **متوسط مدة الإصابة بالسكري** | 17 سنة | 19 سنة | – | – |
| **متوسط الخضاب الغلوكوزي** | 6.2 ملغ/دل | 8 ملغ/دل | 8 ملغ/دل في المجموعة 1، و8.2 ملغ/دل في المجموعة 2، و8.3 ملغ/دل في المجموعة 3. | – |
| **متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل** | 230.2 مكرون | 318 مكرون | 190.2 مكرون، وفي المجموعة 2 كان 247 | 225 مكرون |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **العلاج** | | | مكرون، وفي المجموعة الثالثة 291 مكرون | |
| **متوسط ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج** | 205.3 مكرون | 300 مكرون | في المجموعة 1 كان 192 مكرون، وفي المجموعة 2 كان 230 مكرون، وفي المجموعة الثالثة كان 283 مكرون | 201 مكرون |
| **متوسط القدرة البصرية المصححة قبل العلاج** | بالطريقة العشرية 0.24 | بطريقة logMAR كان0.7 | في المجموعة 1 بطريقة logMAR كان 0.64، وفي المجموعة 2 كان 0.37، وفي المجموعة الثالثة كان 0.47 | بطريقة logMAR كان 0.74 |
| **متوسط القدرة البصرية** | بالطريقة العشرية 0.34 | بطريقة logMAR كان | في المجموعة 1 بطريقة | بطريقة logMAR كان |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **المصححة بعد العلاج** | | 0.5 | logMAR كان 0.3، وفي المجموعة 2 كان 0.43، وفي المجموعة الثالثة كان 0.4 | 0.6 |
| **علاقة ثخانة المشيمية تحت اللطخة قبل العلاج مع تحسن القدرة البصرية** | **علاقة هامة إحصائياً** | **علاقة هامة إحصائياً** | – | **علاقة هامة إحصائياً** |
| **علاقة تغير ثخانة المشيمية تحت اللطخة بعد العلاج مع تحسن القدرة البصرية** | لا علاقة هامة | لا علاقة هامة | – | – |

# الفصل الرابع

# الاستنتاجات والتوصيات

في هذه الدراسة وجدنا أن التحسن الوظيفي في العيون ذات ثخانة المشيمية تحت اللطخة الأكبر كان أكبر من العيون ذات ثخانة المشيمية تحت اللطخة الأقل مع وجود فرق هام إحصائياً، ولكن لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين مقدار التغير بثخانة المشيمية تحت اللطخة ومقدار التحسن الوظيفي..

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع
- إجراء متابعة للمرضى لفترة أطول
- المقارنة مع أنواع أخرى من الحقن من الزجاجي
- دراسة العلاقة مع مشعرات أخرى مثل ثخانة الشبكية المركزية تحت اللطخة

# المراجع

1. Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Ridaura RL, et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. Bull World Health Organ. 2011;89(3):172-83.
2. Roglic G, World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 pages p.
3. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(10):6827-33.
4. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. Am J Ophthalmol. 2006;141(3):446-55.
5. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. Jama. 2010;304(6):649-56.
6. Dweikat, A., Jarrar, A., Akkawi, M., Shehadeh, M., Aghbar, A., Qaddumi, J., & Akkawi, M. (2021). Baseline Subfoveal Choroidal Thickness as a Predictor for Response to Short-Term Intravitreal Bevacizumab Injections in Diabetic Macular Edema. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.), 15, 4175-4180.
7. Savur F, Kaldırım H, Atalay K, Öğreden T, Hayat ŞÇ. Treatment results of diabetic macular edema with different choroidal thickness with

intravitreal anti vascular endothelial growth factor. BMC Ophthalmol. 2022 Dec 22;22(1):508.

8. Rayess N, Rahimy E, Ying GS, Bagheri N, Ho AC, Regillo CD, Vander JF, Hsu J. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2015 Jan;159(1):85-91.e1-3.
9. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3430e5
10. Teo BK, Goh KJ, Ng ZJ, Koo S, Yim EK. Functional reconstruction of corneal endothelium using nanotopography for tissue-engineering applications. Acta Biomater. 2012;8(8):2941-2952.
11. Angiotensin II-related hypertension and eye diseases - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-of-ocular-circulation-A-Central-retinal-artery-and-vein-respectively-B_fig1_266574109 [accessed 14 Jan, 2023]
12. Alm A, Nilsson FE. Uveoscleral outflow: A review. Exp. Eye Res 2009;88:760–768. [PubMed: 19150349]
13. Nickla, D. L., & Wallman, J. (2010). The multifunctional choroid. Progress in retinal and eye research, 29(2), 144–168.
14. Wajer SD, Taomoto M, McLeod DS, McCally RL, Nishiwaki H, Fabry RL, Lutty GA. Velocity measurements of normal and sickle cell red

blood cells in the rat retinal and choroidal vasculatures. Microvasc. Res 2000;60:281–293.

15. De Stefano M, Mugnaini E. Fine structure of the choroidal coat of the avian eye: lymphatic vessels. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1997b;38:1241–1260

16. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Lutty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2009;50:4982– 4991.

17. Krebs, W.; Krebs, I. Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. Springer-Verlag; New York: 1991

18. MacCumber, M. W., & D'Anna, S. A. (1994). Endothelin receptor-binding subtypes in the human retina and choroid. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960), 112(9), 1231–1235.

19. Study on the Contribution of the Choroid to the Pathophysiology of Diabetic Retinopathy - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-of-the-choroid-In-this-diagram-the-anatomy-of-the-choroid-is-depicted-from-the_fig1_346061663 [accessed Jan 14, 2023]

20. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. Eye (Lond). 1990;4(Pt 2):273e89

21. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of itdmyth and reality. Prog Retin Eye Res. 2001;20:563e93

22. Topographical relationship between the choroidal watershed zone and submacular idiopathic choroidal neovascularisation - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:

https://www.researchgate.net/figure/Segmental-distribution-of-the-human-choroid-by-the-various-short-posterior-ciliary_fig1_281553581 [accessed 14 Jan, 2023]

23. Kiel JW, van Heuven WA. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:579e85

24. Polak K, Luksch A, Berisha F, et al. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2007;125:494e8

25. Lutjen-Drecoll E. Choroidal innervation in primate eyes. Exp Eye Res. 2006;82:357e61

26. Risner, D., Ehrlich, R., Kheradiya, N. S., Siesky, B., McCranor, L., & Harris, A. (2009). Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: a review. Journal of glaucoma, 18(6), 429–436.

27. Polska E, Simader C, Weigert G, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:3768e74

28. Schrödl F, De Laet A, Tassignon MJ, Van Bogaert P, Brehmer A, Neuhuber W, Timmermans JP. Intrinsic choroidal neurons in the human eye: Projections, targets, and basic electrophysiological data. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2003;44:3705–3712.

29. May CA, Neuhuber W, Lutjen-Drecoll E. Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2004;45:361–367.

30. Bill A. Effects of some neuropeptides on the uvea. Exp. Eye Res 1991;53:3–11.

31. Alm P, Uvelius B, Ekstrom J, Holmqvist B, Larsson B, Andersson KE. Nitric oxide synthasecontaining neurons in rat parasympathetic, sympathetic and sensory ganglia: a comparative study. Histochem. J 1995;27:819–831.

32. Yamamoto R, Bredt DS, Dawson TM, Snyder SH, Stone RA. Enhanced expression of nitric oxide synthase by rat retina following pterygopalatine parasympathetic denervation. Brain Res 1993;631:83–88.

33. Nakanome Y, Karita K, Izumi H, Tamai M. Two types of vasodilation in cat choroid elicited by electrical stimulation of the short ciliary nerve. Exp. Eye Res 1995;60:37–42.

34. Schrödl F, Schweigert M, Brehmer A, Neuhuber WL. Intrinsic neurons in the duck choroid are contacted by CGRP-immunoreactive nerve fibers: Evidence for a local pre-central reflex arc in the eye. Exp. Eye Res 2001a;72:137–146.

35. Autonomic control of the eye and the iris - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Intrinsic-choroidal-neurons-a-An-ICN-in-the-human-choroid-containing-green_fig1_47755230 [accessed 14 Jan, 2023]

36. Bergua A, Schrodl F, Brehmer A, Neuhuber WL. Ultrastructural characteristic of different neuron types in the choroid of the duck. Exp. Eye Res 1998;67:78.

37. Flugel C, Tamm ER, Mayer B, Lutjen-Drecoll E. Species differences in choroid vasodilative innervation: evidence for specific

intrinsic nitrergic and VIP-positive neurons in the human eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1994;35:592–599.

38. Flugel-Koch C, May A, Lutjen-Drecoll E. Presence of a contractile cell network in the human choroid. Ophthalmologica 1996;210:296–302

39. Poukens V, Glasgow BJ, Demer JL. Nonvascular contractile cells in sclera and choroid of humans and monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1998;39:1765–1774

40. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb M, Nickla D, Marran L, Krebs W, Christensen A. Moving the retina: Choroidal modulation of refractive state. Vision Res 1995;35:37–50.

41. May CA. Nonvascular smooth muscle alpha-actin positive cells in the choroid of higher primates. Curr. Eye Res 2003;1:1–6.

42. Woodman-Pieterse, E. C., Read, S. A., Collins, M. J., & Alonso-Caneiro, D. (2015). Regional Changes in Choroidal Thickness Associated With Accommodation. Investigative ophthalmology & visual science, 56(11), 6414–6422.

43. Haddad A, Laicine EM, Tripathi BJ, Tripathi RC. An extensive system of extravascular smooth muscle cells exists in the choroid of the rabbit eye. Exp. Eye Res 2001;73:345–353

44. Meriney S, Pilar G. Cholinergic innervation of the smooth muscle cells in the choroid coat of the chick eye and its development. J. Neurosci 1987;7:3827–3839.

45. Liang H, Crewther S, Crewther D, Junghans B. Structural and elemental evidence for edema in the retina, retinal pigment epithelium,

and choroid during recovery from experimentally induced myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2004;45:2463–2474.

46. Junghans BM, Crewther SG, Crewther DP. Choroidal lympthatics: An active storage reservoir? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1998;39:S504.

47. Schrödl F, Brehmer A, Neuhuber W, Kruse FE, May CA, Cursiefen C. The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endoethelial hyaluronate receptor 1(LYVE-1)-positive macrophages. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2008;49:5222–5229.

48. Yucel YH, Johnston MG, Ly T, Patel M, Drake B, Gumus E, Fraenkl SA, Moore S, Tobbia D, Armstrong D, Horvath E, Gupta N. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: A novel “uveolymphatic” outflow pathway. Exp Eye Res 2009;89:810–819

49. Linsenmeier, R. A., & Braun, R. D. (1992). Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. The Journal of general physiology, 99(2), 177–197.

50. Alm, A. Ocular CIrculation. In: Hart, WM., editor. Adler's Physiology of the Eye. Mosby-Year Book Inc.; St. Louis, MO: 1992. p. 198-227.

51. Yu DY, Cringle S. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularized and avascular retinas and in animal models of retinal disease. Prog. Retinal Res 2001;20:175–208.

52. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. Arch Ophthalmol 2003;121:547–557.

53. Marmor MF, Abdul-Rahim AS, Cohen SD. the effect of metabolic inhibitors on retinal adhesion and subretinal fluid reabsorbtion. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1980;19:893–903.

54. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. Ophthalmic Res 2000;32:249–256.

55. Riva C, Titze T, Hero M, Movaffaghy A, Petrig BL. Choroidal blood flow during isometric exercises. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1997;38:2338–2343.

56. Geiser MH, Riva C, Dorner GT, Diermann U, Luksch A, Schmetterer L. Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. Curr. Eye Res 2000;21:669– 676

57. Parver L. M. (1991). Temperature modulating action of choroidal blood flow. Eye (London, England), 5 ( Pt 2), 181–185.

58. Parver LM, Auker C, Carpenter DO. The stabilizing effect of the choroidal circulation on the temperature environment of the macula. Retina 1982;2:117–120.

59. Lin LL. Epidemiological study of ocular refractions among school children (aged 6 through 18) in Taiwan. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1996;37:S1002

60. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. Neuron 2004;43:447– 468.

61. Schaeffel F, Troilo D, Wallman J, Howland HC. Developing eyes that lack accommodation grow to compensate for imposed defocus. Vis. Neurosci 1990;4:177–183.

62. Irving EL, Sivak JG, Callender MG. Refractive plasticity of the developing chick eye. Ophthal. Physiol. Optics 1992;12:448–456.

63. Wildsoet C, Wallman J. Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. Vision Res 1995;35:1175–1194

64. Rada JA, McFarland AL, Cornuet PK, Hassell JR. Proteoglycan synthesis by scleral chondrocytes is modulated by a vision dependent mechanism. Curr. Eye Res 1992;11:767–782.

65. Fischer A, Stell W. Nitric oxide synthase-containing cells in the retina, pigmented epithelium, choroid, and sclera of the chick eye. J. Comp. Neurol 1999;405:1–14

66. McFadden S, Howlett M, Mertz J. Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye. Vision Res 2004;44:643–653.

67. Hu W, Criswell MH, Fong SL, Temm CJ, Rajashekhar G, Cornell TL, Clauss MA. Differences in the temporal expression of regulatory growth factors during choroidal neovascular development. Exp. Eye Res 2009;88:79–91.

68. Janssen A, Hoellenriegel J, Fogarasi M, Schrewe H, Seeliger M, Tamm E, Ohlmann A, May CA, Weber BH, Stohr H. Abnormal vessel formation in the choroid of mice lacking tissue inhibitor of metalloprotease-3. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2008;49:2812–2822

69. van Alphen GWHM. Choroidal stress and emmetropization. Vision Res 1986;26:723–734.

70. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. Am J Ophthalmol. 2009;147:811e5

71. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, et al. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:2173e6

72. Mrejen, S., & Spaide, R. F. (2013). Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. Survey of ophthalmology, 58(5), 387–429.

73. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:2857e64

74. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral–domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3876e80

75. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. Am J Ophthalmol. 2009;148:445e50

76. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:8438e41

77. Papastergiou GI, Schmid GF, Riva CE, Mendel MJ, Stone RA, Laties AM. Ocular axial length and choroidal thickness in newly hatched chicks and one–year–old chickens fluctuate in a diurnal pattern that is influenced by visual experience and intraocular pressure changes. Exp. Eye Res 1998;66:195–205.

78. Nickla D, Wildsoet C, Troilo D. Endogenous rhythms in axial length and choroidal thickness in chicks: Implications for ocular growth regulation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2001;42:584–588.

79. Nickla DL, Rada JA, Wallman J. Isolated chick sclera shows a circadian rhythm in proteoglycan synthesis perhaps associated with the rhythm in ocular elongation. J. Comp. Physiol. [A] 1999;185:81–90.

80. Nickla DL, Wildsoet C, Wallman J. Visual influences on diurnal rhythms in ocular length and choroidal thickness in chick eyes. Exp. Eye Res 1998;66:163–181.

81. Nickla D, Wilken E, Lytle G, Yom S, Mertz J. Inhibiting the transient choroidal thickening response using the nitric oxide synthase inhibitor L–NAME prevents the ameliorative effects of visual experience on ocular growth in two different visual paradigms. Exp. Eye Res 2006;83:456–464.

82. Stone RA, Quinn GE, Francis EL, Ying G, Flitcroft DI, Parekh P, Brown J, Orlow J, Schmid G. Diurnal axial length fluctuations in human eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2004;45:63–70.

83. Brown JS, Flitcroft DI, Ying G, Francis EL, Schmid GF, Quinn GE, Stone RA. In vivo human choroidal thickness measurements: Evidence for diurnal fluctuations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2009;50:5–12.

84. Rada J, Wiechmann A. Ocular expression of avian thymic hormone: changes during the recovery from induced myopia. Mol. Vis 2009;15:778–792.

85. Pendrak K, Papastergiou GI, Lin T, Laties AM, Stone RA. Choroidal vascular permeability in visually regulated eye growth. Exp. Eye Res 2000;70:629–637.

86. Summers Rada J, Palmer L. Choroidal regulation of scleral glycosaminoglycan synthesis during recovery from induced myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2007;48:2957–2966.

87. Hirata A, Negi A. Morphological changes of choriocapillaris in experimentally induced chick myopia. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998;236:132–137.

88. Pendrak K, Papastergiou GI, Lin T, Laties AM, Grimes PA, Stone RA. Origin of fluid in chick choroidal lacunae. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1998;39:S504.

89. Rymer J, WIldsoet CF. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: A review. Visual Neurosci 2005;22:251–261.

90. Junghans B, Crewther S, Liang H, Crewther D. A role for choroidal lymphatics during recovery from form deprivation myopia? Optom. Vis. Sci 1999;76:796–803.

91. Kee CS, Hung LF, Qiao-Grider Y, Ramamirtham R, Winawer J, Wallman J, Smith EL. Temporal constraints on experimental emmetropization in infant monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2007;48:957–962.

92. Itoh, H., Sakai, J., Imoto, A., & Creed, K. E. (1995). Journal of smooth muscle research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanshi, 31(3), 67–78.

93. 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.

94. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy as the presenting manifestation of primary antiphospholipid syndrome - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Fundus-fluorescein-angiography-of-the-LE-Fluorescein-angiography-showed-a-patchy_fig3_236187758 [accessed 16 Jan, 2023]

95. Desai ND, Miwa S, Kodama D, Koyama T, Cohen G, Pelletier MP, Cohen EA, Christakis GT, Goldman BS, Fremes SE. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect errors in coronary artery grafts. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:585–594.

96. Reinhart, M. B., Huntington, C. R., Blair, L. J., Heniford, B. T., & Augenstein, V. A. (2016). Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. Surgical innovation, 23(2), 166–175.

97. Ozkaya, A., Alagoz, C., Garip, R. et al. The role of indocyanine green angiography imaging in further differential diagnosis of patients with nAMD who are morphologically poor responders to ranibizumab in a real-life setting. Eye 30, 958–965 (2016).

98. Vitrectomy Without Gas Tamponade for Macular Retinoschisis Associated With Normal-Tension Glaucoma - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:

https://www.researchgate.net/figure/Fluorescein-and-indocyanine-green-angiography-of-the-right-eye-Retinal-or-choroidal_fig3_270652622 [accessed 16 Jan, 2023]

99. Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE, et al. Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:4273e81

100. Fujimoto, J. G., Bouma, B., Tearney, G. J., et al. (1998). New technology for high-speed and highresolution optical coherence tomography. Ann. N. Y. Acad. Sci., 838, 95–107.

101. Fujimoto, J. G., Brezinski, M. E., Tearney, G. J., et al. (1995). Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. Nat. Med., 1, 970–972.

102. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):156-169

103. 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]

104. Penner, V., & Guillermo, R. (2007). Use of the visante for anterior segment ocular coherence tomography. Techn. Ophthalmol., 5, 67–77.

105. Kalkman J. "Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Signal Analysis and Numerical Modeling", International Journal of Optics, vol. 2017, Article ID 9586067, 16 pages, 2017.

106. Swept Source Optical Coherence Tomography: a Review – Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/OCT-B-scan-of-the-same-eye-imaged-using-SD-OCT-EDI-OCT-and-SS-OCT-Note-the-increased_fig2_322700713 [accessed 16 Jan, 2023]

107. Karnowski, K., Kaluzny, B. J., Szkulmowski, M., et al. (2011). Corneal topography with highspeed swept source OCT in clinical examination. Biomed. Opt. Express, 2, 2709–2720.

108. Kishi S. (2016). Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. Taiwan journal of ophthalmology, 6(2), 58–68.Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, Racay P, Lehotsky J. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7698. Published 2020 Oct 18.

109. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R,et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22301125; PMCID: PMC3322721.

110. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmology. 2021 May 1:S0161-6420(21)00321-3. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027. Epub ahead of print. PMID: 33940045.

111. Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. Graefes Arch ClinExpOphthalmol. 2008 Nov;246(11):1519-26. doi: 10.1007/s00417-008-0884-6. Epub 2008 Jul 5. PMID: 18604548.

112. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 2009

Oct;116(10):1937-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.012. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19616855; PMCID: PMC2757451.

113. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology. 2008 Nov;115(11):1859-68. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023. PMID: 19068374; PMCID: PMC2761813.

114. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMra1005073. PMID: 22455417.

115. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Am J Pathol. 2000 May;156(5):1733-9. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65044-4. PMID: 10793084; PMCID: PMC1876909.

116. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, et al. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. Retina. 2012 Nov-Dec;32(10):2150-7. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07. PMID: 22617833.

117. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gaton DD, et al. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol. 1995 Aug;79(8):728-31. doi: 10.1136/bjo.79.8.728. PMID: 7547782; PMCID: PMC505232.

118. Cunha-Vaz, J., Bernardes, R., & Lobo, C. (2011). Blood-retinal barrier. European journal of ophthalmology, 21 Suppl 6, S3–S9.

119. Rizzolo, L. J., Peng, S., Luo, Y., & Xiao, W. (2011). Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. Progress in retinal and eye research, 30(5), 296–323.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. Ono, Y., Aoki, S., Ohnishi, K., Yasuda, T., Kawano, K., & Tsukada, Y. (1998). Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. Diabetes research and clinical practice, 41(2), 131–137.

124. 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.

125. Behl, T., Kaur, I., & Kotwani, A. (2016). Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. Survey of ophthalmology, 61(2), 187–196.

126. Li, Y., Zhang, F., Nagai, N., Tang, Z., Zhang, S., Scotney, P., Lennartsson, J., Zhu, C., Qu, Y., Fang, C., Hua, J., Matsuo, O., Fong, G. H., Ding, H., Cao, Y., Becker, K. G., Nash, A., Heldin, C. H., & Li, X. (2008). VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. The Journal of clinical investigation, 118(3), 913–923.

127. 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

128. 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.
129. 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
130. Das Evcimen, N., & King, G. L. (2007). The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. Pharmacological research, 55(6), 498–510
131. Ighodaro O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 108, 656–662.
132. 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.
133. Cunha-Vaz J. (1998). Diabetic macular edema. European journal of ophthalmology, 8(3), 127–130.
134. 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
135. 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

136. Bearse, M. A., Jr, Han, Y., Schneck, M. E., & Adams, A. J. (2004). Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. Investigative ophthalmology & visual science, 45(1), 296–304

137. Peng, P. H., Lin, H. S., & Lin, S. (2009). Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 44(4), 417–422.

138. Fletcher, E. L., Phipps, J. A., Ward, M. M., Puthussery, T., & Wilkinson-Berka, J. L. (2007). Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. Current pharmaceutical design, 13(26), 2699–2712

139. Mohr, S., Xi, X., Tang, J., & Kern, T. S. (2002). Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. Diabetes, 51(4), 1172–1179.

140. 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.

141. Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. Physiological reviews, 91(2), 461–553.

142. Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. Nature reviews. Immunology, 11(11), 775–787.

143. Graeber, M. B., Li, W., & Rodriguez, M. L. (2011). Role of microglia in CNS inflammation. FEBS letters, 585(23), 3798–3805.

144. 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 PKCζ in the Goto Kakizaki rat model. The American journal of pathology, 179(2), 942–953

145. Ambrosini, E., & Aloisi, F. (2004). Chemokines and glial cells: a complex network in the central nervous system. Neurochemical research, 29(5), 1017–1038.

146. 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.

147. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178–1181.

148. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with theHumphrey OCT system. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:490–495.

149. Otani, T., Kishi, S., & Maruyama, Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. American journal of ophthalmology, 127(6), 688–693.

150. 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.

151. 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.

152. Coscas, G., Coscas, F., Vismara, S., et al.“Clinical features and natural history ofAMD,” in Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration, Coscas, G., Coscas, F., Vismara, S., et al, Eds., pp. 171–194, Springer, Heidelberg, Germany, 2009.

153. 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.

154. 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

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 2008;126(2):227-232.

159. Chen X, Zhou H, Gong Y, Wei S, Zhang M. Early spatiotemporal characterization of microglial activation in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(4):519-525.

160. 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.

161. 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

162. 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.

163. 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.

164. Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. (1985). Retinopathy in young-onset diabetic patients. Diabetes care, 8(4), 311-315.

165. 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.

166. 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.

167. الخليلي ع ,البريدي أ . دراسة فعالية حقن مضادات الالتهاب الاَستيروئيدية في علاج وذمة اللطخة السكرية . كلية الطب البشري – جامعة دمشق.2022

168. شدود إ ,العظمة أ . دراسة نتائج جراحة قطع الزجاجي في علاج وذمة البقعة السكرية. كلية الطب البشري – جامعة دمشق.2016

169. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res 2010;29(2):144–168.

170. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. JAMA Ophthalmol 2013;131(10):1267–1274.

171. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. Retina 2012;32(3):563–568.

172. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53(10):6017–6024.

173. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. Ophthalmology 1985;92(4):512–522.

174. Lutty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. Am J Pathol 1997;151(3):707–714.

175. Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. Exp Eye Res 1991;52(2):167–173.

176. Schocket LS, Brucker AJ, Niknam RM, Grunwald JE, DuPont J, Brucker AJ. Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. Int Ophthalmol 2004; 25(2):89–94.

177. Mori F, Hikichi T, Takahashi J, Nagaoka T, Yoshida A. Dysfunction of active transport of blood-retinal barrier in patients with clinically significant macular edema in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(7):1248–1249.

178. Vinores SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and nonischemic human and experimental retinal disease. Histol Histopathol 1997;12(1):99–109.

179. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol 1995; 113(12):1538–1544.

180. Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, Lee CS, Lee SC. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2014;157(5):1013–1021.
181. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(5):3378–3384.
182. Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. Microvasc Res 2007;74(2-3):100–113.
183. Lains I, Figueira J, Santos AR, et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antianiogenic therapy. Retina 2014;34(6):1199–1207.
184. Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, Farsiu S, Mahmoud TH. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2014;158(4):745–751.

# الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

## الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

# ثخانة المشيمية المركزية كمشعر لاستجابة وذمة اللطخة السكرية لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي

أنا الطبيب وسيم بدر الدين الدعاس طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين وجراحتها في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة ثخانة المشيمية المركزية كمشعر لاستجابة وذمة اللطخة السكرية لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- اطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم.
- إجراء استجواب سريري وفحص للمرضى المشمولين بالدراسة. يشتمل الاستجواب على أسئلة عن:
  - عمر المريض.
  - زمن تشخيص الداء السكري (للمرضى السكريين).
  - العلاج المستخدم للداء السكري.
  - القصة العينية المفصلة الدوائية والجراحية.
  - القصة المرضية الجهازية.
- تقييم حدة البصر المصححة لكافة المرضى على لوحة قياس حدة البصر (نموذج E).

- فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي.
- البحث عن أسواء انكسار هامة عبر جهاز قياس أسواء الانكسار الآلي.
- قياس ضغط العين بطريقة التسطيح جهاز غولدمان.
- تطبيق موسع حدقي Tropicamide 1% تنظير قعر العين غير المباشر عن طريق المصباح الشقي بالاستعانة بعدسة مساعدة Volk 78 diopter.
- قياس الطول المحوري للعين عبر جهاز الإيكو.
- التحقق من استيفاء الحالات لمعايير الاشتمال واستبعاد من يحقق واحداً أو أكثر من معايير الاستبعاد.
- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للعصب البصري بتقنية EDI وسيتم ذلك لجميع الحالات، وقياس ثخانة الشبكية والمشيمية المركزية.
- تحاليل مخبرية للخضاب السكري.
- تحليل البيانات باستخدام الاختبارات الإحصائية المناسبة.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) 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، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

**المخاطر والفوائد:**

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي ثخانة المشيمية المركزية كمشعر لاستجابة وذمة اللطخة السكرية لحقن البيفاسيزوماب داخل الزجاجي

**الموافقة على المشاركة:**

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

**الرقم المتسلسل للمشارك (  )**

**التوقيع .....**

**التاريخ /  /  /  .**

**ملاحظة**

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

**دمشق في /  /  /  .**

**د. وسيم الدعاس 0991515197**

**البريد الالكتروني Waseem.badr.daas@gmail.com**

# Abstract

**Background:** he relationship between central choroidal thickness and diabetic macular edema is still controversial among studies.
**Aim:** The aim of the study was to evaluate central choroidal thickness as an indicator of the effectiveness of treating diabetic macular edema by intravitreal injection of bevacizumab.
**Materials and Methods:** A prospective study included 27 eyes of 20 patients with diabetic macular edema who visited the eye clinics at Al-Mouwasat University Hospital in Damascus during the period from March 2023 to March 2024, where a comprehensive eye examination was performed, and enhanced depth-resolved optical coherence tomography (EDI-OCT) was performed, then the data were collected and statistically analyzed.
**Results:** The Subfoveal choroidal thickness in the functional improvement group before treatment was 248 microns, after treatment was 212 microns, and the improvement was 36 microns, and in the no-improvement group it was before treatment was 211 microns, after treatment was 182 microns, and the improvement was 29 microns (when comparing the two groups p value = 0.091). When studying the relationship of Subfoveal choroidal thickness before treatment with functional improvement, the Odds Ratio = 8.172 and P Value = 0.00001. When studying the relationship of the change in subfoveal choroidal thickness after treatment with functional improvement, the Odds Ratio = 1.317 and P Value = 0.0718.
**Conclusions:** We found that the functional improvement in eyes with greater Subfoveal choroidal thickness was greater than in eyes with less Subfoveal choroidal thickness with a statistically significant difference, but we did not find a statistically significant difference between the amount of change in submacular choroidal thickness and the amount of functional improvement.
**Keywords:** Central Choroidal Thickness, Diabetic Macular edema, Bevacizumab.

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

**Ophthalmology Department**

# Subfoveal Choroidal Thickness as a Predictor for Response to Intravitreal Bevacizumab Injections in Diabetic Macular Edema

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

**By**

**Waseem Aldaas**

**Supervised**

**Assistant Professor Iyad Shaddoud**

**Academic year**

**2025**