



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض العين وجراحاتها

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن
bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن
الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية

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

إعداد

د. محمد احمد اليحيى

إشراف

المدرس الدكتور إياد شدود

قسم أمراض العين و جراحاتها

1444 هـ / 2023

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. إن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وإنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني 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. إنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس 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

كأيام تشبه هذه الأيام لكن قد مر عليها أربع سنوات لم أكن أعتقد فيها للحظة أنني سأختص بأمراض العين و جراحاتها، حتى شاء القدر و التقيت مصادفةً **بأستاذي الدكتور إيد شذود** الذي كانت لكلماته و شخصيته حينها الأثر الساحر في نفسي، ذلك الأثر الذي دفعني حرفياً لخوض غمار هذا الاختصاص والتعمق به، وتغمرنني السعادة الآن وأنا أخط كلمات هذه الرسالة تحت إشرافه.

الطبيب القدوة الذي كان دوماً كالصديق في تعامله والأخ في اهتمامه والأستاذ في تفانيه، والذي كان خير عون لي من اللحظات الأولى لولادة نواة هذا المشروع، لك مني كل الاحترام و التقدير.

وهنا، لابد من العرفان والشكر لجميع أساتذتي ولكل من أخذ بيدي و دعمني في مسيرة هذا الاختصاص وأخص بالذكر الأساتذة الأكارم الذين تفضلوا بتحكييم هذا البحث وشاركوا به وتركوا في نفسي أثراً سيدوم مدى الحياة :

الأستاذ الدكتور جرجس الداوود: الأستاذ القدير لا تسعني الكلمات لشكرك، كنت لنا الأب الروحي نلجأ إليك على الدوام لنحكي همومنا ومشاكلنا فكنت خير مستمع وخير ناصح بعلمك وخبرتك، لن ننسى فضلك أبداً ولن ننسى قصصك الجميلة التي كانت ترسم الضحكات على شفاها طيلة مسيرة الأربع سنوات، لك مني كل الاحترام و التقدير.

الأستاذ الدكتور محمد عودة : الطبيب الخبير و العاشق لفيزيولوجيا الأمراض بأدق تفاصيلها، الطبيب المتفاني بعمله ،الذي طالما حاول جاهداً أن نصل إلى المثالية في علمنا و عملنا رغم جميع الظروف، أعدك أن أتبع نصيحتك وألاً أقبل أن أكون يد جراحية ثانية أبداً ، لك مني كل الاحترام و التقدير.

الإهداءات

إلى مأمني وأماني .. اليد الحنونة التي تلامس قلبي .. من كان دعاؤها ورضاها بوصلتي
بالمسير ..

والدتي: مر. ونأم النقاوة

إلى قدوتي، داعمي ومشجعي الأول إلى الذي لم أس بوماً في طريق وإلا رأيته
يمهده لي ..

والدي: أ. د. أحمد يحيى

إلى سندي وملجأى الآمن .. إلى الثبات واليقين الوحيد

أخي: د. أنس يحيى

إلى أميرة بيتنا الصغيرة .. وس ابنسأمتنا الدائمة

أختي: د. ميس يحيى

إلى صديقتي .. إلى من كان خير عون وخير رفيق درب

صديقتي: د. فراس الأشقر

فهرس المحتويات

إطار تمهيدي: 1

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: الداء

السكري 11

▪ أولاً:

مقدمة 11

▪ ثانياً: التأثيرات الجهازية للداء

السكري 13

▪ ثالثاً: أنماط الداء

السكري 15

▪ رابعاً: تشخيص الداء

السكري 21

▪ خامساً: الوقاية من الداء السكري

..... 22

▪ سادساً: علاج الداء السكري

..... 23

الفصل الثاني: اعتلال الشبكية السكري 25

● تعريف باعتلال الشبكية السكري 25

● انتشار اعتلال الشبكية السكري 25

● لمحة عن الآلية الإمراضية لاعتلال الشبكية السكري 26

● عوامل الخطر لاعتلال الشبكية السكري 27

● تصنيف اعتلال الشبكية السكري 28

● التدبير الجهازي لاعتلال الشبكية السكري 29

30.....الفصل الثالث: وذمة اللطخة السكرية

30.....> أولاً: مقدمة

- 30.....● لمحة عن الآلية الإمراضية لتشكل وذمة اللطخة السكرية.
- 31.....● تموضع وذمة اللطخة السكرية ضمن طبقات الشبكية.
- 33.....❖ ثانياً: الآلية الإمراضية وعلاقتها ببنى الشبكية
- 34.....● الحاجز الدموي الشبكي الخارجي.
- 35.....● الحاجز الدموي الشبكي الداخلي.
- 36.....● التبدلات الجزئية.
- 43.....● الوذمة داخل وخارج الخلوية.
- 44.....● خلايا مولر.
- 45.....● اعتلال الشعيرات الدموية.

49.....الفصل الرابع : تشخيص وذمة اللطخة السكرية

- 49.....● مقدمة
- 50.....◀ التصوير المقطعي التوافقي البصري
- 50.....● مبدأ التصوير (Principle)
- 53.....● الأنواع (Types):
- 57.....● أهميته مع وذمة اللطخة السكرية.
- 60.....◀ تصوير الأوعية الظليل

62.....الفصل الخامس : علاج وذمة اللطخة السكرية

67.....الفصل السادس : الحيز فوق المشيمي

- 67.....❖ أولاً: تشريح الحيز فوق المشيمي
- 69.....❖ ثانياً: طرق تصوير الحيز فوق المشيمي
- 70.....❖ ثالثاً: طرق إيصال المادة الدوائية للشبكية
- 69.....❖ رابعاً: الحقن بالحيز فوق المشيمي
- 74.....مقدمة
- 74.....الموقع و السماكة

76.....	حركية السوائل
78.....	الأمان
78.....	❖ خامساً: خواص المادة الدوائية المحقونة
78.....	الحجم
79.....	اللزوجة
79.....	الشكل الصيدلاني المعلق
80.....	الانتشار
81.....	التصفية
82.....	التريام سينولون أسيتونائيد
85.....	❖ سادساً: أدوات الحقن بالحيز فوق المشيمي

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

91.....	الفصل السابع: منهج البحث
105.....	الفصل الثامن: نتائج البحث
126.....	الفصل التاسع: مناقشة النتائج
134.....	الفصل العاشر: محددات الدراسة والتوصيات
135.....	▪ المراجع
156.....	▪ الملحقات

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية للجزء النظري

الصفحة	الشكل
(12)	الشكل رقم - (1) أشيع الآليات الإمراضية للداء السكري
(14)	الشكل رقم - (2) اختلاطات الداء السكري الجهازية
(33)	الشكل رقم - (3) الحاجز الدموي الشبكي
(34)	الشكل رقم - (4) وظائف الظهارة الصبغية الشبكية
(36)	الشكل رقم - (5) أنواع الاتصالات بين الخلايا
(37)	الشكل رقم - (6) الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا
(38)	الشكل رقم - (7) التبدلات الجزيئية مع ارتفاع السكر
(39)	الشكل رقم - (8) تفعيل سبيل البوليلول
(40)	الشكل رقم - (9) عملية Glycation وتشكيل AGEs
(41)	الشكل رقم - (10) البروتين كيناز
(42)	الشكل رقم - (11) جزيئات الـ ROS والإجهاد التأكسدي
(44)	الشكل رقم - (12) الودمة داخل الخلوية وخارج الخلوية
(51)	الشكل رقم - (13) مبدأ عمل OCT
(52)	الشكل رقم - (14) مقارنة OCT مع المقطع النسيجي
(54)	الشكل رقم - (15) أنواع OCT
(55)	الشكل رقم - (16) مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT
(56)	الشكل رقم - (17) مقارنة SS-OCT مع SD-OCT
(57)	الشكل رقم - (18) وذمة اللطخة السكرية غير الشدية
(58)	الشكل رقم - (19) تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية
(59)	الشكل رقم - (20) HRS مع وذمة اللطخة السكرية
(60)	الشكل رقم - (21) صورة FA الطبيعية
(61)	الشكل رقم - (22) صورة FA عند السكري
(68)	الشكل رقم - (23) الحيز فوق المشيمي
(73)	الشكل رقم - (24) طرق إيصال المادة الدوائية إلى الشبكية
(85)	الشكل رقم - (25) Microneedle

- (86) الشكل رقم - (26) Microneedle Suprachoroidal Tool
- (87) الشكل رقم - (27) Sheath of Canula
- (88) الشكل رقم - (28) Microinjector
- (89) الشكل رقم - (29) Custom-made Needle

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية للجزء العملي

الصفحة	الشكل
(96)	الشكل رقم - (1) حامل إبرة متبدل القياس للحقن فوق مشيمية العين
(96)	الشكل رقم - (2) شكل ترسمي لحامل ابرة متبدل القياس للحقن فوق مشيمية العين
(97)	الشكل رقم - (3) تصميم الأداة باستخدام برنامج EXOCAD
(97)	الشكل رقم - (4) لحظة إخراج الأداة من طابعة المعدن ثلاثين الأبعاد
(98)	الشكل رقم - (5) صورة مباشرة لحامل ابرة متبدل القياس للحقن فوق مشيمية العين
(99)	الشكل رقم - (6) صورة توضح ابرة الحقن المنبثقة عن رأس الحامل
(100)	الشكل رقم - (7) شكل ترسمي حامل ابرة ثابت القياس للحقن فوق مشيمية العين توضح فيه الحلقات المستخدمة للتحكم بطول الابرة المنبثقة عن رأس الحامل
(101)	الشكل رقم - (8) تصميم الأداة باستخدام برنامج EXOCAD ويوضح فيها اضافة محقن الحقن للحامل
(101)	الشكل رقم - (9) صورة واقعية للحلقات المستخدمة في تبديل طول ابرة الحقن
(102)	الشكل رقم - (10) صورة واقعية لحامل ابرة متبدل القياس للحقن فوق مشيمية العين
(106)	الشكل رقم - (11) توزيع المرضى حسب مجموعات الدراسة
(107)	الشكل رقم - (12) توزيع المرضى حسب جهة العين المحقونة
(108)	الشكل رقم - (13) توزيع متغير الجنس في العينة المدروسة
(110)	الشكل رقم - (14) توزيع الدواء الخافض للسكر في العينة المدروسة
(111)	الشكل رقم - (15) توزيع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة
(114)	الشكل رقم - (16) توزيع المرضى حسب اعتلال الشبكية السكري
(116)	الشكل رقم - (17) مخطط بياني يوضح قيم ثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعات الحقن

- الشكل رقم - (18) مخطط بياني يوضح حدة الإبصار مقدرة بالـ LogMAR في المتابعات (121) الزمنية الثلاث في مجموعات الحقن
- الشكل رقم - (19) مخطط بياني يوضح قيم الضغط داخل المقلة في المتابعات الزمنية (124) الثلاث في مجموعات الحقن

قائمة الجداول

الصفحة	الجدول
(28)	الجدول رقم (1) - تصنيف درجة اعتلال الشبكية السكري حسب ETDRS
(64)	الجدول رقم (2) - أنواع مضادات عوامل التنمي البطاني الوعائي
(108)	الجدول رقم (3) - توزيع متغير الجنس في العينة المدروسة
(109)	الجدول رقم (4) - توزيع متغير العمر في العينة المدروسة
(109)	الجدول رقم (5) - توزيع متغير العمر في مجموعات الدراسة
(110)	الجدول رقم (6) - توزيع متغير الدواء الخافض للسكر في العينة المدروسة
(111)	الجدول رقم (7) - توزيع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة
(112)	الجدول رقم (8) - توزيع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة
(112)	الجدول رقم (9) - توزيع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة مجموعات الدراسة
(113)	الجدول رقم (10) - توزيع متغير الطول الأمامي الخلفي للمقلة في مجموعات الدراسة
(115)	الجدول رقم (11) - توزيع متغير قيم المتوسطات الحسابية لثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة حقن الشاهد
(116)	الجدول رقم (12) - توزيع متغير قيم المتوسطات الحسابية لثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة حقن الشاهد
(118)	الجدول رقم (13) - قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للإصابة بارتفاع التوتر الشرياني
(119)	الجدول رقم (14) - قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لحالة العدسة
(120)	الجدول رقم (15) - توزيع متغير قيم حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة حقن الشاهد

-
- الجدول رقم (16) - توزع متغير قيم حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاث في (121) مجموعة الحقن المزدوج
- الجدول رقم (17) - توزع متغير قيم الضغط داخل المقلة في المتابعات الزمنية الثلاث في (123) مجموعة حقن الشاهد
- الجدول رقم (18) - توزع متغير قيم الضغط داخل المقلة في المتابعات الزمنية الثلاث في (124) مجموعة الحقن المزدوج
-

قائمة الاختصارات

DME:	<i>Diabetic macular edema</i>
SCS:	<i>Suprachoroidal space</i>
TA:	<i>Triamcinolone acetone</i>
SCTA:	<i>Suprachoroidal triamcinolone acetone</i>
IOP:	<i>Intraocular pressure</i>
IVB:	<i>Intravitreal bevacizumab</i>
CI-DME:	<i>Center-involved diabetic macular edema</i>
SD-OCT:	<i>Spectral domain optical coherence tomography</i>
CST:	<i>Central subfield thickness</i>
BCVA:	<i>Best corrected visual acuity</i>
ETDRS:	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
Anti-VEGF:	<i>anti-vascular endothelial growth factor</i>
MV:	<i>Macular volume</i>
IVTA:	<i>Intravitreal triamcinolone acetone</i>
IVA:	<i>Intravitreal aflibercept</i>

الملخص:

هدف البحث: دراسة فعالية وأمان حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي ومقارنته مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية من حيث التأثير على القدرة البصرية و سماكة اللطخة المركزية وارتفاع ضغط العين.

مواد البحث وطرائقه: دراسة تقديمية تداخلية معشاة ذات شاهد شملت 61 عيناً من 61 مريضاً بأعمار تتراوح بين 50-75 عاماً من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدة من آذار 2022 حتى كانون الثاني 2023 فأجري فحص عيني شامل، وأجري التصوير البصري المقطعي التوافقي (OCT) وشملت مجموعة الشاهد حقن Bevacizumab ضمن الزجاجي بصورة شهرية لمدة 3 أشهر، ومجموعة الدراسة (الحقن المزدوج) حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي معاً ثم جُمعت البيانات وحُللت إحصائياً.

النتائج: بلغ متوسط سماكة الشبكية المركزية قبل الحقن في مجموعة الشاهد $520 (SD \pm 116) \mu m$ و بعد شهر $430 (SD \pm 91) \mu m$ ، لتصبح بعد شهرين $415 (SD \pm 86) \mu m$ وبعد ثلاثة أشهر من الحقن $403 (SD \pm 81) \mu m$ أما في مجموعة الحقن المزدوج قبل الحقن $526 (SD \pm 117) \mu m$ و أصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن $328 (SD \pm 102) \mu m$ ، لتصبح بعد شهرين من الحقن $360 (SD \pm 91) \mu m$ وبعد ثلاثة أشهر من الحقن $421 (SD \pm 80) \mu m$ و بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR في مجموعة الشاهد $0.69 (SD \pm 0.27)$ وأصبحت هذه القيمة بعد 4 أسابيع من الحقن $0.60 (SD \pm 0.29)$ وبعد 8 أسابيع من الحقن $0.55 (SD \pm 0.26)$ لتصبح بعد 12 أسبوع من الحقن $0.49 (SD \pm 0.24)$ أما في مجموعة الحقن المزدوج بلغ متوسط حدة الإبصار $0.70 (SD \pm 0.32)$ وأصبحت هذه القيمة بعد 4 أسابيع من الحقن $0.49 (SD \pm 0.36)$ وبعد 8 أسابيع من الحقن $0.32 (SD \pm 0.26)$ لتصبح بعد 12 أسبوع من الحقن $0.48 (SD \pm 0.24)$

الخلاصة: وجدنا نقصاناً مهماً في سماكة اللطخة المركزية وتحسناً في القدرة البصرية المصححة عند مجموعة الحقن المزدوج بعد شهرين من تطبيق الحقن مقارنة مع الشاهد، وزال هذا التحسن و تساوت القيم نسبياً بعد ثلاثة أشهر من تطبيق الحقن، في حين لم تسجل اختلاطات جانبية في كلتا المجموعتين كارتفاع الضغط داخل المقلة.

الكلمات المفتاحية: البيفاسيزوماب -التريام سينولون أسيتونايد-الحيز فوق المشيمي-وذمة اللطخة السكرية

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الجزء التمهيدي

الخطار العام

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

1. اعتلال الشبكية السكري:

يعد اعتلال الشبكية السكري أحد أشيع الاختلالات العينية الناجمة عن الإصابة بكلا النمطين الأول و الثاني من الداء السكري إذ 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 و %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 إذ وجدت لدى % (4-6.8) من مرضى اعتلال الشبكية السكري بمختلف أنواعه و مرحله لترتفع حتى 30% بعد 25 سنة من الإصابة بالداء السكري . (1-2-3-4-5)

2. الآلية الإمرضية :

تعرف وذمة اللطخة السكرية: إنها تشكل كيسي مع زيادة في سماكة اللطخة ، وتزداد ثخانة اللطخة بسبب تراكم السوائل الراشحة من الشعريات الدموية زائدة النفوذية في الحيز خارج الخلوي ، وإن 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 بطبيعتها تؤدي إلى تراكم السوائل في أنسجة اللطخة وتوذمها .

تعد خلل وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة و نقص الأكسجة الناجم عن الحديثة الالتهابية الآلية الرئيسية الكامنة وراء تشكل وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المبكرة إذ تتوافق هذه الآلية ترافقاً أساسياً مع زيادة تحرر عامل النمو البطاني الوعائي VEGF والسيتوكينات الالتهابية MCP1 - IL(1b-6-8)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

إلا أن وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المتأخرة تخضع بشكل أكبر للحدثة الالتهابية حيث تتحكم بها عدة وسائط:IL(1b- 6-8) -IP10-TNF(a-b) -alpha4integrin-nitric oxide. (9-8-7-6)

3. علاج وذمة اللطخة السكرية :

شكل استخدام الليزر الخط الأول في علاج وذمة اللطخة السكرية لعقود عدة ومع التطور الكبير في العوامل المضادة للنمو البطاني الوعائي حدثت ثورة في الأمراض الشبكية الوعائية وحلت ANTI-VEGF بمركباتها المختلفة بديلاً عن العلاج بالليزر واعتبرت الخط الأول في علاج وذمة اللطخة السكرية إلا أن التعنيد المتزايد في وذمة اللطخة السكرية على الاستجابة لـ ANTI-VEGF جعل من العلاج بحقن الستيروئيدات بديلاً مناسباً للسيطرة على وذمة اللطخة السكرية في حال عدم الاستجابة على ANTI-VEGF على الرغم مما تحمله من آثار جانبية ضارة من حيث ارتفاع الضغط داخل المقلة وإحداث الساد. (10-11)

أكدت كثير من الدراسات أمان و فعالية حقن ANTI-VEGF و الستيروئيدات داخل الزجاجي و كان أبرزها (دراسة ETDRS و البروتوكول العلاجي الصادر عن DRCC.NET)

اعتمد النهج العلاجي الحديث في تدبير وذمة اللطخة السكرية على البدء بإعطاء ANTI-VEGF ضمن الزجاجي كخط علاجي أول في التدبير اعتماداً على أن الآلية الكامنة وراء تشكل وذمة اللطخة السكرية هي زيادة تحرر VEGF والاستمرار بهذا العلاج لمدة تقارب 4-6 أشهر بمعدل 4-5 حقن ضمن الزجاجي .(بروتوكول علاجي صادر عن DRCC.NET) و في حال عدم الاستجابة يتم الانتقال إلى حقن التريامسينولون أسيتونايد ضمن الزجاجي بالاعتماد على أن وذمة اللطخة السكرية هنا

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

في الطور المرضي المزمن, و تتحكم بها آلية السيتوكينات الالتهابية ولا عمل فعال لل VEGF في هذا الطور (بروتوكول علاجي صادر عن DRCCR.NET) و لم يتحدث الباحثون عن معيار ثابت وواضح لتصنيف إزمان وذمة اللطخة السكرية سوى عدم الاستجابة على العلاج بـ ANTI-VEGF وعلى الرغم من وجود تشارك محتمل لكل من الآليتين المرضيتين (زيادة تحرر VEGF و السيتوكينات الالتهابية) في كلا الطورين الحاد و المزمن في تشكيل وذمة اللطخة السكرية, ولم يكن للحقن المزدوج لكلا المادتين الدوائيتين التريام سينولون أسيتونايد و ANTI-VEGF ضمن الزجاجي عملاً تأزرياً في إحداث نتائج علاجية أفضل.(12)

مع ما قد يسببه حقن التريامسينولون أسيتونايد ضمن الزجاجي من آثار جانبية على ارتفاع ضغط

العين - تشكل الساد. (12)

4. الحقن في المسافة فوق المشيمية :

يعد الحيز فوق المشيمي مسافة مفترضة (حيز مغلق) بين الصلبة و المشيمية تكون في الظروف الفيزيولوجية بثخانة متغيرة تبلغ 35 ميكرون, ومن الممكن أن تستوعب حتى 1 مل من السوائل حقناً في التجارب على الحيوان(13) وبحقن مادة محلولة في هذا الحيز سيؤدي إلى ازدياد حجمه بقيمة قد تصل إلى 300 ميكرون(14) . تكون هذه المسافة مرئية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي مع تعزيز العمق عند نصف البشر الطبيعيين وخاصة في حال وجود المد ،(15) كما أنها تؤدي عملاً في التحكم في الضغط داخل المقلة عبر تنظيم جريان الدوران المشيمي عبر الصلبة لتشكل التصريف العنبي الصلبي.

(13-16)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

ازداد الاهتمام في السنوات الأخيرة بهذا الحيز كطريق علاجي واعد يمكن عقد الآمال عليه، فهو يحقق تراكيز أعظمية في النسيج الشبكي والعنبي وبالتالي زيادة التوافر الحيوي والتأثير العلاجي للمادة الدوائية المحقونة، مع وصوله بتراكيز منخفضة للبيت الأمامي للعين بالتالي تأثيرات جانبية أقل (13-16)

بينت التجارب على الحيوان أن المواد كبيرة الجزيئة ضعيفة الحلولية في الماء عالية الحلولية في الدسم تحافظ على تراكيز قابلة للقياس حتى 120 يوم بعد الحقن في المسافة فوق المشيمية ما جعل التريامسينولون أسيتونايد خياراً مناسباً للحقن ضمنها (13-20)، وأظهرت دراسات الانتشار عبر الأنسجة العينية في الزجاج أنه يحقق تراكيزاً في النسيج الشبكي و العنبي أعلى بـ 10 أضعاف مقارنةً بالحقن ضمن الزجاجي ، و تراكيزاً في الغرفة الأمامية تعادل أقل من 3% من التركيز الذي يحققه الحقن ضمن الزجاجي، أي أقل بحوالي 33 ضعف (13-20) و بالتالي زيادةً في التأثير العلاجي مع نسبة أقل للتأثيرات الجانبية. (17-18-19-20)

وهذا ما أكدته الدراسات على الانسان، إذ أظهرت سلسلة من الدراسات التجريبية المقارنة وأحدثها تلك المجراة في قسم أمراض العين و جراحتها - كلية الطب البشري - جامعة دمشق ، نتائج واعدة لحقن التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي في علاج وذمة اللطخة السكرية و وذمة اللطخة الناجمة عن الانسداد الوريدي الشبكي مع التقليل من الآثار الجانبية المحتملة لحقن التريامسينولون أسيتونايد في الجسم الزجاجي من إحداث الساد و ارتفاع ضغط العين (20,21) ، واتفقت عدة دراسات عالمية أن زيادة تركيز التريام سينولون أسيتونايد في الحقن تؤدي إلى نصف عمر حيوي أعلى للمادة الدوائية. (22-26)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونيد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة <HULK>⁽²⁷⁾ في مشفى تكساس (Texas) في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2018 التي أجريت على 20 عيناً باستخدام جهاز SD-OCT Spectralis، إذ تم حقن Aflibercept في المجموعة الأولى لوحده ضمن الزجاجي بصورة شهرية، وفي مجموعة الحقن المزدوج تم حقن Aflibercept ضمن الزجاجي مع حقن Triamcinolone Acetonide بتركيز 4mg/0.1ml ضمن الحيز فوق المشيمي لمرة واحدة، ودرست وذمة اللطخة السكرية لمرضى السكري، ولم تظهر أية فروقات مهمة إحصائياً في تحسن القدرة البصرية بين كلتا المجموعتين بعد 4 أسابيع من الحقن.

بينما أجرى <فازل وزملاؤه>⁽²⁸⁾ دراسة في مشفى أصفهان (Asfahan) في إيران عام 2022 على 66 عيناً (33 عين شاهد و33 عين بطريقة الحقن المزدوج) باستخدام جهاز SD-OCT Spectralis، وفي مجموعة الشاهد تم حقن Bevacizumab ضمن الزجاجي شهرياً، وفي مجموعة الحقن المزدوج تم حقن Bevacizumab ضمن الزجاجي شهرياً مع حقن Triamcinolone Acetonide بتركيز 4mg/0.1ml ضمن الحيز فوق المشيمي لمرة واحدة، وكان متوسط العمر 62.6 سنة، وكانت نسبة الذكور 32.8%، ودرست وذمة اللطخة السكرية لمرضى السكري من النمط الثاني فقط، ووجدت هذه الدراسة فرقاً مهماً إحصائياً عند مقارنة تحسن القدرة البصرية بين المجموعتين.

ونجد تناقضاً في نتائج الدراسات السابقة؛ قد يكون بسبب استخدام مضادات عوامل نمو بطاني وعائي مختلفة بن الدراسات، واختلاف المادة التجارية المختلفة من التريام سينولون أسيتونيد، واختلاف الفئات العمرية، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات، واختلاف الأعراق؛ لذلك كان من الضروري إجراء هذه الدراسة عند البالغين السوريين.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

5. تساؤلات البحث:

نسعى في هذا البحث للإجابة على تساؤلات عدة وعلى رأسها: هل هناك فائدة من الحقن المزدوج لكل من مركب التريامسنولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي و bevacizumab ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية، ومقارنتها مع فعالية حقن bevacizumab لوحده بالطريق التقليدي ضمن الزجاجي من حيث التغير في ثخانة اللطخة المركزية وحدة الإبصار المصححة و التغير في الضغط ضمن المقلة و إنقاص الكلفة الاقتصادية لعلاج وذمة اللطخة السكرية .

6. هدف البحث:

تقييم فعالية وأمان الحقن المزدوج لكل من مركب التريامسنولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي و bevacizumab ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية ومقارنتها مع فعالية حقن bevacizumab لوحده بالطريق التقليدي ضمن الزجاجي من حيث التغير في ثخانة اللطخة المركزية وحدة الإبصار المصححة و التغير في الضغط ضمن المقلة و إنقاص الكلفة الاقتصادية لعلاج وذمة اللطخة السكرية .

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

7. أهمية البحث:

① إمكانية تحقيق نتائج أفضل على مستوى تحسين :

● القدرة البصرية للمريض

● الخصائص التشريحية لوذمة اللطخة السكرية

② إمكانية تجاوز 3 أشهر من عدم الاستجابة على العلاج بـ ANTI-VEGF لوحده في حالات وذمة

اللطخة السكرية المعنونة .

③ انقاص التكلفة الاقتصادية للعلاج البدئي لوذمة اللطخة السكرية إلى ما يقارب النصف من خلال :

● المباشرة بين أوقات الحقن

● استخدام تواتر حقن أقل من مادة BEVACIZUMAB ذات السعر المرتفع بالمقارنة مع مادة

التريامسينولون أسيتونايد .

④ دراسة فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي .

8. مسوغات البحث:

■ تعد وذمة اللطخة السكرية في بعض من الحالات تحدياً علاجياً إذ ما زالت الخيارات العلاجية

الحالية غير كافية تماماً ، ويتطلب بعضها علاجاً طويلاً الأمد مع تواتر كبير من الحقن بتكلفة

علاجية عالية

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

- تهدف هذه الدراسة لتحري فعالية و أمان الحقن المزدوج لكل من التريامسنولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي مع حقن BEVACIZUMAB ضمن الزجاجي و مقارنة نتائجه مع العلاج بالطريق التقليدي بحقن BEVACIZUMAB لوحده ضمن الزجاجي وذلك بحثاً عن نمط علاجي بديل يضمن فعالية دوائية أكبر و إطالة أمد تأثير المادة الدوائية و بالتالي تواتر حقن أقل مع نتائج علاجية أفضل وكلفة اقتصادية أقل .

9. مكونات البحث :

يتكون البحث من مقدمة نظرية تتناول مراجعة شاملة للأدب الطبي ، يليها تفصيل لخطة البحث و منهجيته ، ثم عرض النتائج و مناقشتها ومقارنتها بالدراسات العالمية المتاحة، ثم ذكر محددات الدراسة وتوصياتها، فالمراجع، فالملحقات التي تشمل نموذج الموافقة المستنيرة الذي قدم للمرضى، و الاستمارة الخاصة بجمع بيانات المرضى، وأخيرا مستخلص البحث باللغة الانكليزية.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول : الداء السكري

Chapter 1 : Diabetes mellitus

أولاً: المقدمة:

يقدّر معدل انتشار مرض السكري عالمياً تبعاً لأحدث التقارير الصادرة عن الاتحاد الدولي للداء السكري INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION في عام 2019 بحوالي 9.3% (463 مليون شخص) ، ومن المتوقع أن يرتفع هذا الرقم بحلول عام 2030 إلى 10.2% (578 مليون شخص) و بحلول عام 2045 إلى 10.9% (700 مليون شخص).(29)

أسباب هذه الزيادة عديدة ومعقدة وكان من بينها زيادة حدوث الداء السكري النمط الأول لدى الأطفال، خاصة الأطفال الأصغر سناً، مع زيادة حدوث الداء السكري النمط الثاني لدى البالغين نتيجة النمط الغذائي عالي الطاقة و عوامل أخرى غير معروفة حتى الآن.(30)

والجدير بالذكر أن واحداً من كل اثنين 50.1% من المصابين بمرض السكري لم يكونوا على دراية مسبقاً بمرضهم .(29,30)

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

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

تشارك العديد من الآليات الإمبراضية في تطور مرض السكري، وتتراوح هذه الآليات من التدمير المناعي الذاتي للخلايا B في البنكرياس وبالتالي نقص الأنسولين، إلى الشذوذات التي تؤدي إلى مقاومة عمل الأنسولين في النسيج، و يعد نقص عمل الأنسولين على الأنسجة المستهدفة عند مرضى السكري هو الأساس لتفسير الخلل الحاصل باستقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات إذ ينتج تأثير الأنسولين الناقص عن عدم كفاية إفراز الأنسولين و / أو تضائل استجابة الأنسجة للأنسولين في نقطة واحدة أو أكثر في المسارات المعقدة لعمل الهرمون.

غالباً ما يوجد ضعف إفراز الأنسولين مع عيوب عمل الأنسولين عند نفس المريض، وغالباً ما يكون السبب الرئيسي لارتفاع السكر في الدم غير واضح.(32,31)

DIABETES MELLITUS

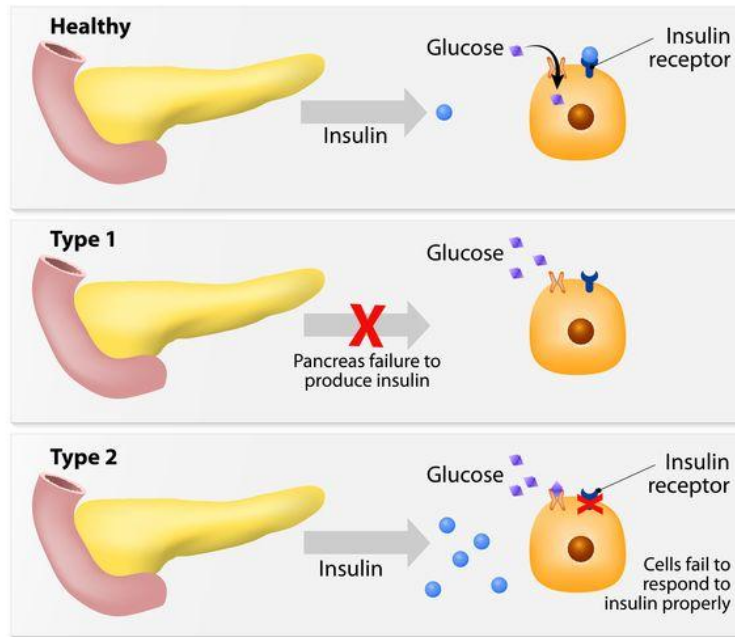


Figure 1 أشيع الآليات الإمبراضية للداء السكري(32)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

ثانياً: التأثيرات الجهازية للداء السكري:

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

تشمل الاختلالات الحادة والمهددة للحياة عند مريض السكري غير المنضبط حدوث ارتفاع السكر في الدم مع الحمض الكيتوني (Ketoacidosis) أو متلازمة فرط الحلوية اللاكيتونية.

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

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

لدى مرضى السكري. (33,32)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

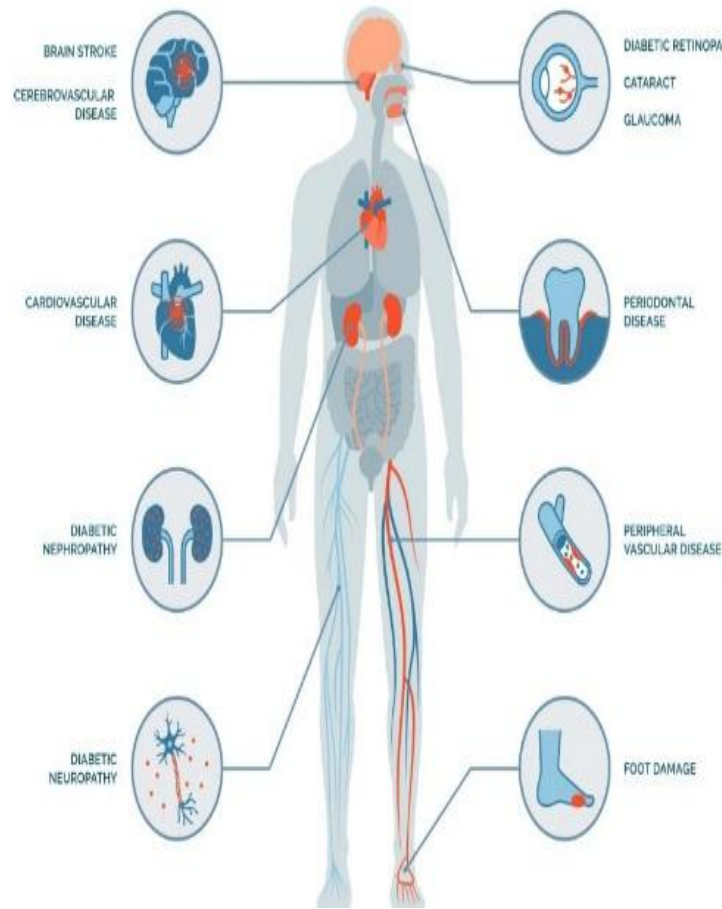


Figure 2 اختلاطات الداء السكري الجهازية (31)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

ثالثاً: أنماط الداء السكري:

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

غالباً ما يمكن التعرف على الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكري بالأدلة المصلية على عملية مناعية ذاتية شاذة تحدث في جزر البنكرياس، ويمكن كشفه عن طريق الواسمات الجينية. بينما يشكل الداء السكري من النمط 2 النمط الآخر الأكثر انتشاراً، ويكون السبب فيه مزيجاً من مقاومة عمل الأنسولين والاستجابة غير الكافية لإفراز الأنسولين التعويضي، وقد توجد درجة من ارتفاع السكر في الدم كافية لإحداث تغييرات مرضية وظيفية في الأنسجة المستهدفة المختلفة؛ ولكن بدون أعراض سريرية وذلك لمدة طويلة من الزمن قبل اكتشاف مرض السكري.

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

غالباً ما يعتمد تشخيص نوع معين من مرض السكري على الظروف السائدة في وقت التشخيص، ولا يمكن تشخيص نمط السكري بشكل سهل عند العديد من المرضى؛ فقد يستمر ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى الشخص المصاب بداء السكري الحولي (GDM) بعد الولادة، وبالتالي يكون في الواقع سكري من النمط 2، كما قد يحدث لدى المريض ارتفاع سكر الدم بعد تناول الستيروئيدات الخارجية؛ ولكن بعد إيقافها قد يصاب

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

بمرض السكري بعد سنوات عديدة من إيقاف الستيروئيدات بسبب نوبات متكررة من التهاب البنكرياس.
(32,31)

الداء السكري من النمط 1:

يمثل هذا النمط 5-10% فقط من مرضى السكري، وكان يسمى سابقاً السكري المعتمد على الأنسولين (Insulin-dependent DM) أو سكري اليافع (Juvenile DM) إذ ينتج عن تدمير مناعي ذاتي للخلايا البائية في البنكرياس. (34)

تشمل واسمات التدمير المناعي الذاتي للخلايا B الأجسام المضادة لخلية الجزيرة

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

يعد معدل تدمير الخلايا البائية متغيراً كبيراً بين المرضى؛ إذ يكون سريعاً في بعض الأفراد، خاصة الرضع والأطفال، وبطيئاً عند البالغين عموماً، و قد يصاب بعض المرضى خاصة الأطفال والمراهقين بالحمض الكيتوني كأول مظهر من مظاهر المرض، بينما قد يحتفظ بعض البالغين بوظيفة متبقية للخلايا البائية تكفي لمنع حدوث الحمض الكيتوني لسنوات عديدة، ولكن يصبح هؤلاء الأفراد في نهاية المطاف

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

معتمدين على الأنسولين للبقاء على قيد الحياة وهم معرضون لخطر الإصابة بالحمض الكيتوني، و في المرحلة الأخيرة من المرض يكون إفراز الأنسولين ضئيلاً أو معدوماً .

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

يوجد بعض الأشكال من السكري النمط 1 ليس لها مسببات معروفة إذ يعاني بعض هؤلاء المرضى من نقص الأنسولين الدائم ويكونون عرضة للحمض الكيتوني؛ لكن ليس لديهم دليل على إصابة المناعة الذاتية. على الرغم من أن أقلية فقط من مرضى السكري من النوع 1 يندرجون في هذه الفئة؛ إلا أن معظمهم من أصل أفريقي أو آسيوي. هذا النوع من مرض السكري له علاقة قوية بالوراثة، ويفتقر إلى الأدلة المناعية للمناعة الذاتية للخلايا البائية، ولا يرتبط بال HLA. (32,31)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

الداء السكري من النمط 2:

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

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

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

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

يزداد خطر الإصابة بهذا النوع من مرض السكري مع تقدم العمر والسمنة وقلة النشاط البدني. يحدث متكرراً عند النساء المصابات بسكري حملي سابق، وفي الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم أو اضطراب شحميات الدم، ويختلف تواتره بين المجموعات العرقية المختلفة. غالباً ما يرتبط باستعداد وراثي قوي أكثر من مرض السكري من النمط الأول؛ ومع ذلك ، فإن العوامل الوراثية لهذا النوع من مرض السكري معقدة وليست محددة بشكل كامل. (32,31)

أنواع أخرى للداء السكري :

يمكن للإصابات الواسعة التي تصيب البنكرياس أن تسبب مرض السكري، وتشمل هذه الإصابات التهاب البنكرياس، والرضوض، والإنتانات، واستئصال البنكرياس، وسرطان البنكرياس. ارتبطت السرطانات الغدية (Adenocarcinoma) التي تشمل جزءاً صغيراً فقط من البنكرياس بمرض السكري. قد يؤدي التليف الكيسي (Cystic Fibrosis) وداء ترسب الأصبغة الدموية (Hemochromatosis) إلى إتلاف الخلايا البائية وإعاقة إفراز الأنسولين. (31)

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

يمكن للكثير من الأدوية أن تضعف إفراز الأنسولين، وقد لا تسبب هذه الأدوية مرض السكري في ذاتها؛ ولكنها قد تؤدي إلى الإصابة بمرض السكري لدى الأفراد الذين يعانون من مقاومة سابقة للأنسولين. في

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

مثل هذه الحالات ، يكون التصنيف غير واضح لأن التسلسل أو الأهمية النسبية لخلل الخلايا البائية ومقاومة الأنسولين غير معروف.

يمكن للبنتاميدين الوريدي تدمير خلايا البنكرياس البائية بشكل دائم ولحسن الحظ فإن مثل هذه التفاعلات الدوائية نادرة.

هناك أيضاً العديد من الأدوية والهرمونات التي يمكن أن تضعف عمل الأنسولين، وتشمل حمض النيكوتين والقشرانيات السكرية حيث تم الإبلاغ عن إصابة المرضى الذين يتلقون a-interferon بمرض السكري المرتبط بالأجسام المضادة لخلايا الجزيرة.(31)

ارتبطت بعض الفيروسات بتدمير الخلايا البائية و يحدث مرض السكري في المرضى الذين يعانون من الحصبة الألمانية الخلقية ، على الرغم من أن معظم هؤلاء المرضى لديهم HLA وعلامات مناعية مميزة لمرض السكري من النمط 1. بالإضافة إلى ذلك فإن فيروس كوكسكي B، والفيروس المضخم للخلايا CMV ، والفيروس الغدي Adenovirus ، والنكاف قد تورطوا في إحداث حالات معينة من المرض.(31,32)

كان يتم تعريف السكري الحملي (GDM) سابقاً على أنه أي درجة من عدم تحمل الجلوكوز تظهر لأول مرة مع بداية الحمل. على الرغم من أن معظم الحالات تشفى بالولادة؛ فإن التعريف السابق يشمل الحالات التي تستمر بعد الولادة، ولم يستبعد احتمال أن يكون عدم تحمل الجلوكوز غير مشخص سابقاً وظهر بالتزامن مع بداية الحمل. ولذلك تم تطوير تعريف GDM ومعايير تشخيصه لتمييز مرض السكري الصريح عن السكري الحملي.(35)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

رابعاً: تشخيص الداء السكري:

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

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

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

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

◆ أعراض داء السكري (بول ، عطاش ، تعب ، فقدان وزن) ومستوى سكر دم عشوائي في البلازما $\leq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/l). (36,37)

ما قبل الداء السكري :

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

◆ $HbA_{1c} 5.7\% - 6.4\%$

◆ مستوى $FPG 100-125 \text{ mg/dl}$ ($5.9-5.6 \text{ mmol/l}$)

◆ مستوى سكر الدم في البلازما $OGTT 140-199 \text{ mg/dl}$ ($11-7.8 \text{ mmol/dl}$) بعد ساعتين من تناول 75 g من الجلوكوز. (38)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

خامساً: الوقاية من الداء السكري:

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

أقترحت دراسات أخرى أن التدخل الدوائي المبكر بخافضات سكر الدم الفموية تقلل أيضاً من خطر الترقى إلى النمط الثاني من الداء السكري. إلا أنه لا توجد حتى الآن طرائق معروفة للوقاية من النمط الأول للداء السكري.(38)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

سادساً: علاج الداء السكري:

يعتمد هدف العلاج الرئيسي في تخفيف الأعراض و الوقاية من المضاعفات الحادة و المزمنة للداء السكري عن طريق ضبط نسبة السكر في الدم مترافقاً مع ضبط جيد لضغط الدم ومستويات الشحوم في الجسم .

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

◆ مستوى سكر دم صيامي 80-130mg/dl

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

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

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

مثلاً، المرضى الذين يخفضون نسبة HbA 1c لديهم بنقطة مئوية واحدة، قللوا من خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري بحوالي 30%. وقلل أيضاً هذا العلاج المكثف من خطر تطور اعتلال الكلية و اعتلال الأعصاب بنسبة 40% - 76%.

زادت الآثار المفيدة بمرور الوقت زيادة ملحوظة ، لكنها كانت مصحوبة بخطر متزايد بمقدار ثلاثة

أضعاف للإصابة بنوبات نقص سكر الدم.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

وبالتالي يوصى بالعلاج المكثف لمعظم المرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري، ولكن يجب توجيه هؤلاء المرضى إلى المراقبة الذاتية لمستويات سكر الدم لديهم بعناية لمنع نوبات نقص سكر الدم أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من النمط الأول للداء السكري ، يوفر العلاج المكثف أيضاً الحماية من مضاعفات اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة و أمراض القلب. أما للمرضى الذين يعانون من النمط الثاني للداء السكري لم يتم إثبات أهمية السيطرة على نسبة سكر الدم في الحد من مخاطر القلب والأوعية الدموية .إذ تبين أنه في هذا النمط قد تتأثر أمراض الأوعية الدموية الكبيرة تأثراً أكبر بعوامل الخطر الأخرى،مثل التدخين والسمنة و ارتفاع مستويات الشحوم الضارة (39,38)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الفصل الثاني : اعتلال الشبكية السكري

Chapter 2 : Diabetic retinopathy

تعريف باعتلال الشبكية السكري :

يعد اعتلال الشبكية السكري اختلاطاً شائعاً لكلا النمطين الأول و الثاني من الداء السكري ، وهو يعبر عن التظاهر العيني لأذية الأعضاء النهائية الحاصلة في الداء السكري عن طريق استهدافه للأوعية الدقيقة في النسيج الشبكي .(40)

وتعد التغيرات الخاصة في بنية الأوعية الدقيقة في النسيج الشبكي السمة الرئيسية لتصنيف مراحل اعتلال الشبكية السكري وشدته.

انتشار اعتلال الشبكية السكري :

يشكل اعتلال الشبكية السكري تحدياً عالمياً لكل من البلدان النامية و المتطورة كاختلاط شائع و مهدد للقدرة البصرية إذ إن معدل الإصابة به بأي من مراحله 34.6% من مجمل المرضى المصابين بالداء السكري ، وارتبطت هذه النسبة بالدرجة الأولى مع ازدياد مدة الإصابة بالداء السكري ثم مع مستويات الخضاب الغلوكوزي و مستويات ضغط الدم و الأمراض القلبية الوعائية .(41)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

إذ أصيب حوالي 99% من مرضى الداء السكري النمط الأول و 60% من مرضى النمط الثاني إصابة

ما من أشكال اعتلال الشبكية السكري بعد 20 سنة من إصابتهم بالداء السكري.(42)

لمحة عن الآلية الإمراضية لاعتلال الشبكية السكري :

يعد اعتلال الشبكية السكري الاختلاط الأشيع للداء السكري ، وتعد أذية الأوعية الدقيقة في النسيج

الشبكي السمة الرئيسية لهذا الاعتلال نتيجة التغيرات الاستقلابية والمجهريّة الحاصلة في بنية الخلايا الجدارية

و البطانة الوعائية نتيجة التعرض لمستويات مرتفعة من الجلوكوز في الدم لمدة مطولة إن الجملة الوعائية

الشبكية مصممة بشكل يمنع تسرب السوائل والعوامل المؤذية للشبكية والتي قد يحملها الدم، إذ يعد الحاجز

الوعائي الشبكي الداخلي المكون من الارتباطات الوثيقة tight junction بين خلايا البطانة الوعائية و

صفيحاتها القاعدية والخلايا الهامشية و الدبقية و النجمية المسؤول المباشر في هذا الحاجز .(43)

يملك ارتفاع سكر الدم تأثيراً مؤذياً مباشراً في هذا الحاجز مسبباً تغيرات جزيئية في الخلايا البطانية و

الهامشية تزيد من نفوذيتها ، و تسمح بتسرب السوائل و حدوث الانسداد والإقفار الوعائي ، ويعبر عن هذه

التغيرات بالبداية بتشكيل أكياس مفرطة الخلوية في جدران الأوعية و التي تكون مليئة بكريات الدم الحمراء

المتلاصقة و الخثرات مشكلة أمهات دم مجهرية ، و هي السمة الرئيسية للمرحلة غير التكاثرية من اعتلال

الشبكية السكري ، و سيؤدي تشكل أمهات الدم المجهرية في جدار الوعاء الشعري وزيادة عددها إلى إقفار

النسيج الشبكي ، وبالتالي زيادة تحرر عامل النمو البطاني الوعائي VEGF وهذا العامل سيحفز تشكل أوعية

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

جديدة ، و هي السمة الرئيسية للمرحلة التكاثرية والتي قد تؤدي في نهاية المطاف إلى نزف زجاجي و انفصال شبكية شدي و زرق وعائي .(44)

كما أن هنالك عدد متزايد من الأدلة التي تقترح دور التتس العصبي الشبكي كحدثية بدئية في إمراضية اعتلال الشبكية السكري ، والتي من الممكن أن تسهم إسهاماً فعالاً في تطور أذية الأوعية الدقيقة في الشبكية .(43,42)

عوامل الخطر لاعتلال الشبكية السكري :

تشكل مدة الإصابة بالداء السكري عامل الخطر الرئيسي في تطور و ترقى اعتلال الشبكية السكري وهذا ما بينته دراسة و يسكنسون إذ أصيب حوالي 99% من مرضى الداء السكري النمط الأول و 60% من مرضى النمط الثاني بإصابة ما من أشكال اعتلال الشبكية السكري بعد 20 سنة من إصابتهم بالداء السكري، وشكل اعتلال الشبكية السكري المنمي 50% و 25% في النمطين الأول و الثاني على التوالي .(42)

كما أن قيم الخضاب السكري، و الغلوكوز المصلي، و الأمراض القلبية الوعائية المرافقة والناجمة عن ارتفاع التوتر الشرياني الجهازى ، وفرط شحوم الدم، و الأمراض الكلوية والتدخين جميعها كانت من عوامل الخطر المتهمة لتطور اعتلال الشبكية السكري.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

تصنيف اعتلال الشبكية السكري :

يعد تصنيف ETDRS لدرجة اعتلال الشبكية السكري المشاهد سريراً بنوعيه المنمي و غير المنمي

التصنيف الأكثر اعتماداً عالمياً :

Table 1 تصنيف درجة اعتلال الشبكية السكري حسب ETDRS

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

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

- اعتلال شبكية سكري منمي عالي الخطورة
- تنمي وعائي حديث على القرص البصري أكبر من ثلث مساحة القرص البصري.
- تنمي وعائي حديث على الشبكية أكبر من نصف القرص البصري مترافق مع نزف زجاجي.
- تنمي وعائي حديث على القرص البصري مع نزف زجاجي

التدبير الجهازي لاعتلال الشبكية السكري :

يعد ضبط عوامل الخطر السابقة الذكر حجر الأساس في التدبير الجهازي لاعتلال الشبكية السكري و في مقدمتها ضبط مستويات سكر الدم وهذا ما بينته نتائج دراستي DCCT لدى مرضى النمط الأول، و UKPDS لدى مرضى النمط الثاني، وأوصت كلتا الدراستين بضرورة الحفاظ على مستوى الخضاب الغلوكوزي أقل من 7%.

كما أن الضبط الجيد للضغط الشرياني والأمراض القلبية الوعائية تشكل عنصراً مهماً بحسب توصيات

دراسة UKPDS. (40-43)

الفصل الثالث : وذمة اللطخة السكرية

Chapter 3 : Diabetic Macular Edema

أولاً: مقدمة:

يعد اعتلال الشبكية السكري إحدى أشيع الاختلالات العينية الناجمة عن الإصابة بكل النمطين الأول

و الثاني من الداء السكري, إذ تتراوح نسبة الإصابة به بحسب دراسات عالمية بين % (22.2 - 34.6) لدى

مجموعات عشوائية من المصابين بالداء السكري لترتفع هذه النسبة إلى % 99 بعد 20 سنة من الإصابة بالداء

السكري النمط الأول و % 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 ووجدت

لدى % (4-6.8) من مرضى اعتلال الشبكية السكري بمختلف أنواعه و مراحله لترتفع حتى 30% بعد 25

سنة من الإصابة بالداء السكري . (1-5)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

لمحة عن الآلية الإمراضية لتشكل وذمة اللطخة السكرية :

تعرف وذمة اللطخة السكرية بأنها تشكّل كيسي مع زيادة في سماكة اللطخة ، إذ تزداد ثخانة اللطخة

بسبب تراكم السوائل الراشحة من الشعيرات الدموية زائدة النفوذية في الحيز خارج الخلوي ، إذ إن 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 بطبيعتها تؤدي إلى تراكم السوائل

في أنسجة اللطخة وتوذمها.

تعد خلل وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة ونقص الأكسجة الناجم عن الحداثية الالتهابية الآلية الرئيسية

الكامنة وراء تشكّل وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المبكرة إذ تترافق هذه الآلية ترافقاً أساسياً مع زيادة تحرر

عامل النمو البطاني الوعائي VEGF والسيتوكينات الالتهابية MCP1 - IL(1b-6-8)

إلا أن وذمة اللطخة السكرية في مراحلها المتأخرة تخضع خضوعاً أكبر للحداثية الالتهابية وتتحكم بها وسائط

عدة مثل : nitric oxid - alpha4integrin - TNF(a-b) - IP10 - IL(1b- 6-8) . (6-9)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

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 عولج 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 المجهرى 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.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

ثانياً: الآلية الإمراضية وعلاقتها ببنى الشبكية:

مقدمة:

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

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

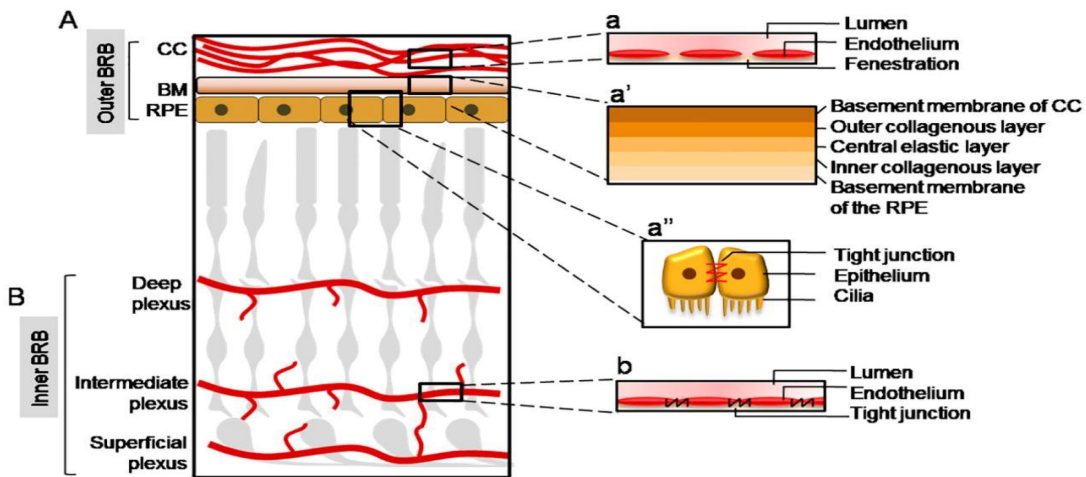
(2) بطانة الشعيرات الدموية في الشبكية، والتي تعمل كحاجز دموي داخلي في الشبكية (i-BRB) (internal Blood Retinal Barrier).

(3) الخلايا البطانية للشعيرات الدموية والظهارة المصطبغة للقزحية.

(4) الظهارة غير المصطبغة للزوائد الهدبية .

يشكل الحاجزان الأخيران حاجز الجزء الأمامي للعين والذي يؤثر في تكوين الخلط المائي؛ بينما تشمل حواجز

الجزء الخلفي: الحاجز الدموي الشبكي الخارجي (e-BRB) والحاجز الدموي الشبكي الداخلي (i-BRB). (45)

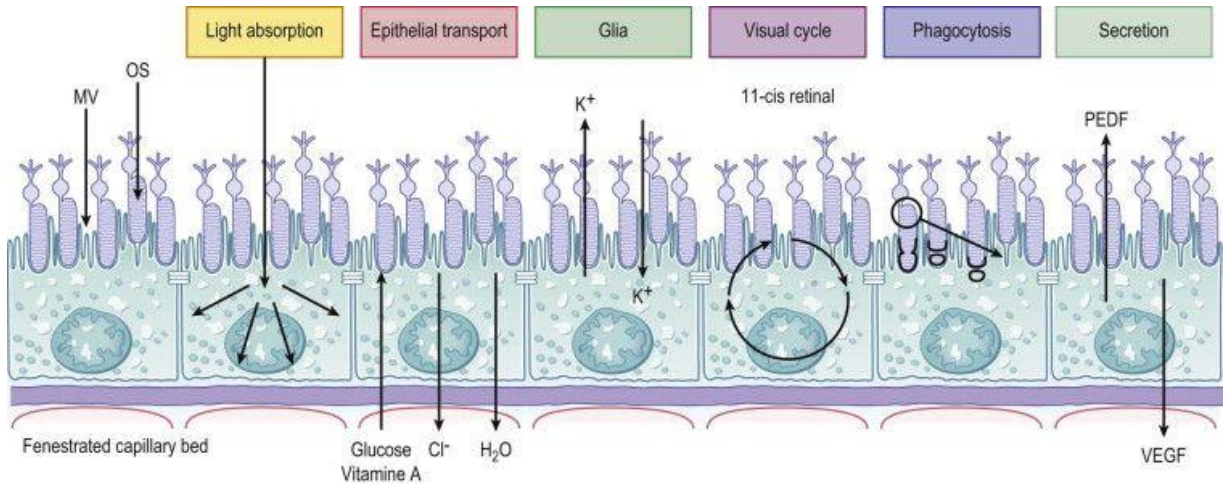


الشكل (3) الحاجز الدموي الشبكي (45)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الحاجز الدموي الشبكي الخارجي:

تمتلك الظهارة الصبغية للشبكية RPE العديد من الوظائف، وتشمل: تحويل all-trans-Retinol إلى 11-cis-retinal ، وبلعمة (Phagocytosis) الأقرص الخارجية والمستقبلات الضوئية القديمة في 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) ، ما يحد من تبادل المواد بين الشبكية الحسية العصبية و المشيمية و تعد الظهارة الصبغية للشبكية RPE مهمة جداً لضخ السوائل في المشيمية ، ما يمنع تكوين الوذمة البقية. (45)



الشكل (4) وظائف الظهارة الصبغية الشبكية (45)

على الرغم من أن الظهارة الصبغية للشبكية RPE تبدو وكأنها تعمل كحاجز خارجي مستقل، فإن مثل هذا الفصل عن الحاجز الدموي الشبكي الداخلي I-BRB غير واضح K وفي الواقع تعمل معظم الجزيئات التي يفرزها الحاجز الدموي الشبكي الخارجي مع الجزيئات التي يفرزها الحاجز الداخلي في وقت واحد، إذ

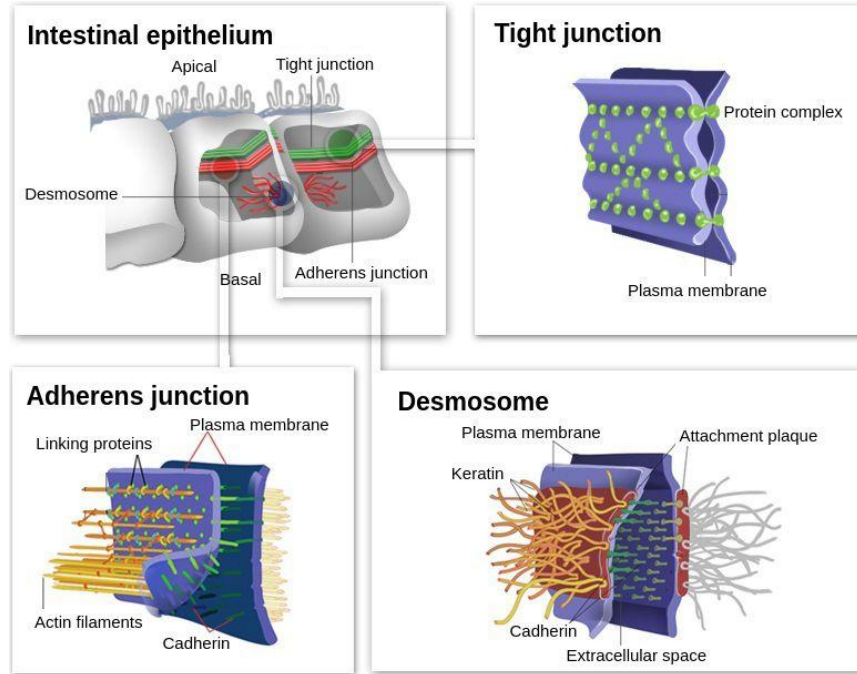
فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

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 فضلاً عن تأثيره المعروف بتشكيل الأوعية الجديدة، في حين أن العامل المشتق من الظهارة الصباغية (PEDF) له تأثير عكسي.

الحاجز الدموي الشبكي الداخلي:

توفر الشعيرات الدموية في الشريان الشبكي المركزي حاجزاً دمواً 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) وترتبط الخلايا البطانية للشعيرات الدموية بالشبكية بواسطة اتصالات قوية Junction Tight (46).

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى



الشكل (5) أنواع الاتصالات بين الخلايا (47)

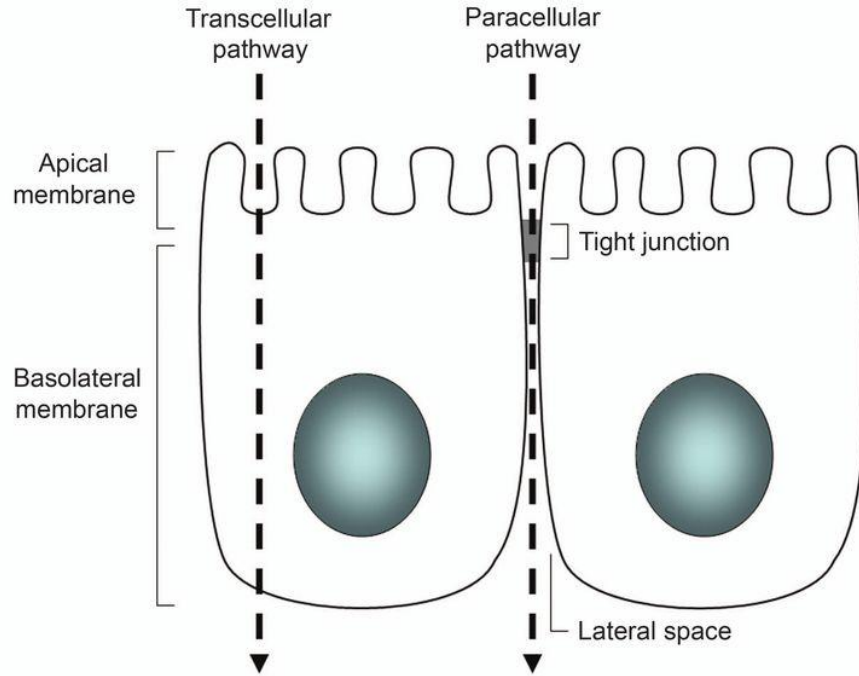
يتطلب نقل الجزيئات طريقين: يشمل الطريق المجاور للخلايا (Paracellular) المرور عبر الاتحادات البطانية ، التي يختلف الفتح والإغلاق فيها وفقاً للحاجة إلى الجزيئات الصغيرة والمواد المذابة. بينما يشمل الطريق العابر للخلايا (Transcellular) على ناقل حويصلي موجود عبر الخلايا البطانية، وهو انتقائي ومنظم بوساطة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

يشتمل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي أيضاً على خلايا بنى مختلفة حول الخلايا البطانية، والتي تساعد عمل الحاجز، مثل الخلايا المحيطة (Pericytes)، والخلايا الكبيرة مثل الخلايا النجمية (Astrocytes)، وخلايا مولر والخلايا الدبقية. بالإضافة إلى ذلك فإن الخلايا البطانية والخلايا المحيطة

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

(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. (48)

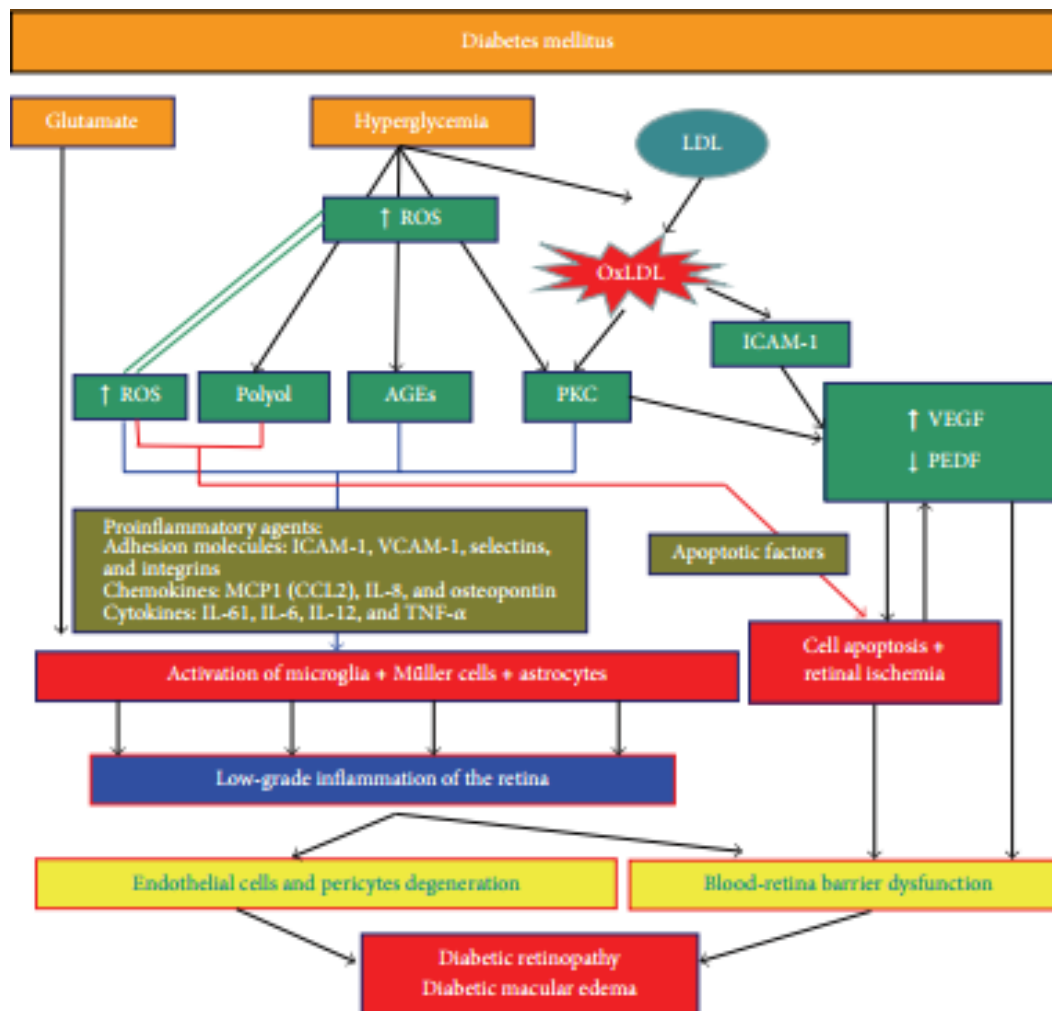


الشكل (6) الطريق المجاور للخلايا والطريق العابر للخلايا (48)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتوناييد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

التبدلات الجزئية:

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى إحداث مسارات استقلابية مختلفة ومتشابهة ، ما يؤدي إلى تطوير سلسلة من التفاعلات تؤدي في النهاية إلى تطور اعتلال الشبكية السكري، ومن هذه التفاعلات سبيل البوليلول (Polyol)، ومركبات ال AGE Advanced Glycation End-products، وتنشيط البروتين كيناز PKC، والجذور الحرة المؤكسدة. (49-53)



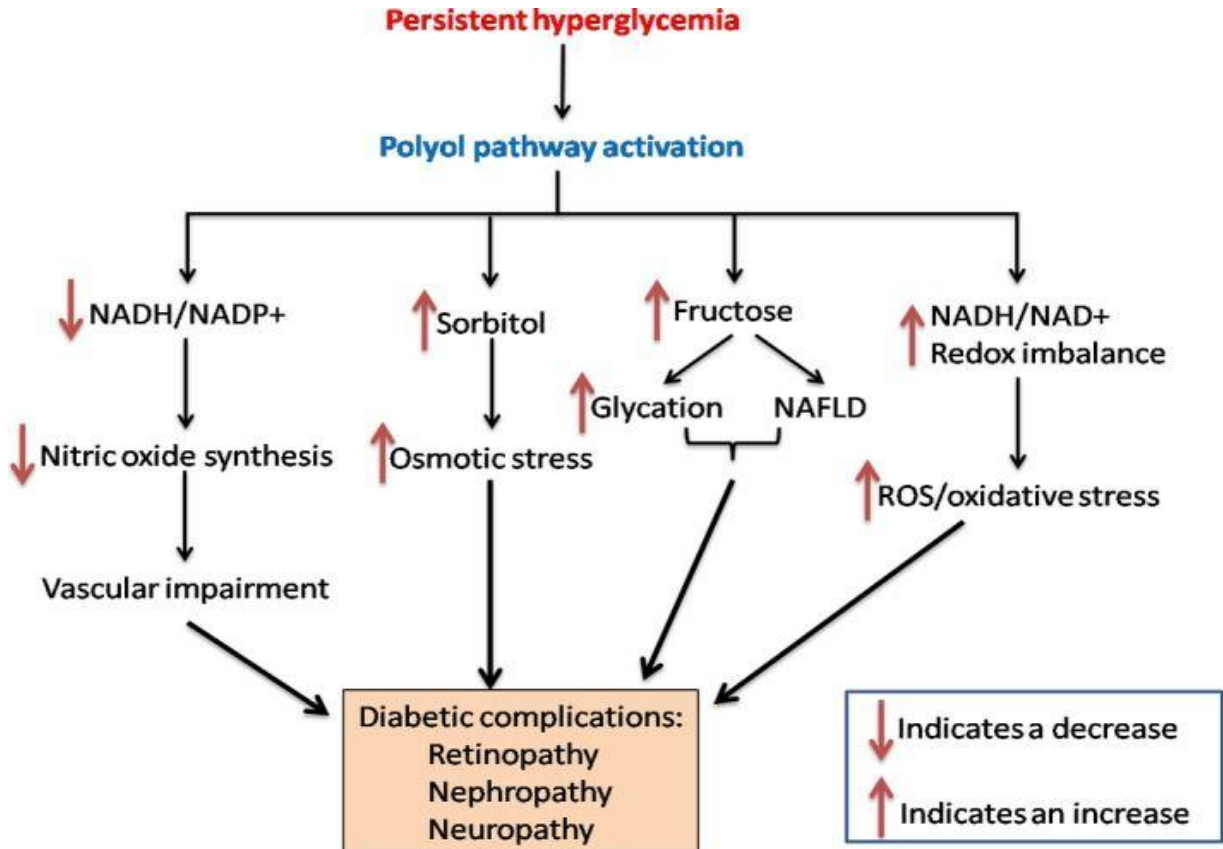
الشكل (7) التبدلات الجزئية مع ارتفاع السكر (47)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

يعد زيادة إنتاج البوليلول (Polyol) متورطاً في التتسكس العصبي في شبكية العين.

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

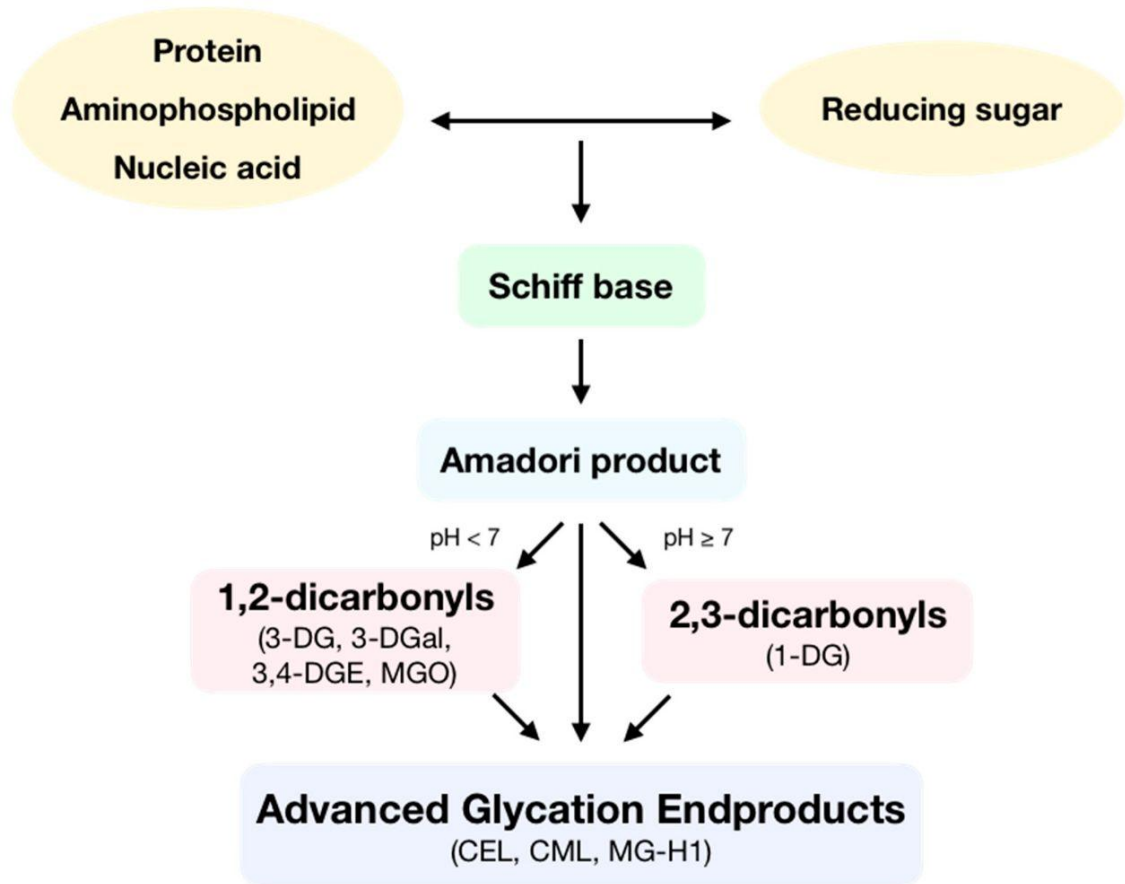
في موازاة ذلك يؤدي تنشيط إنزيم إرجاع الألدوز في حالة زيادة الجلوكوز إلى تقليل صنع الجلوتاثيون (Glutathione) المضاد للأكسدة؛ وبالتالي زيادة الإجهاد التأكسدي. يتم إنتاج آيتي السوربيتول وإرجاع الألدوز في الميتوكوندريات (Mitochondria)، وتزيد من الإجهاد التأكسدي، والذي يؤدي بطبيعته إلى إتلاف خلايا الشبكية وتحفيز اعتلال الشبكية السكري. (54, 55)



فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الشكل (8) تفعيل سبيل البوليول (54)

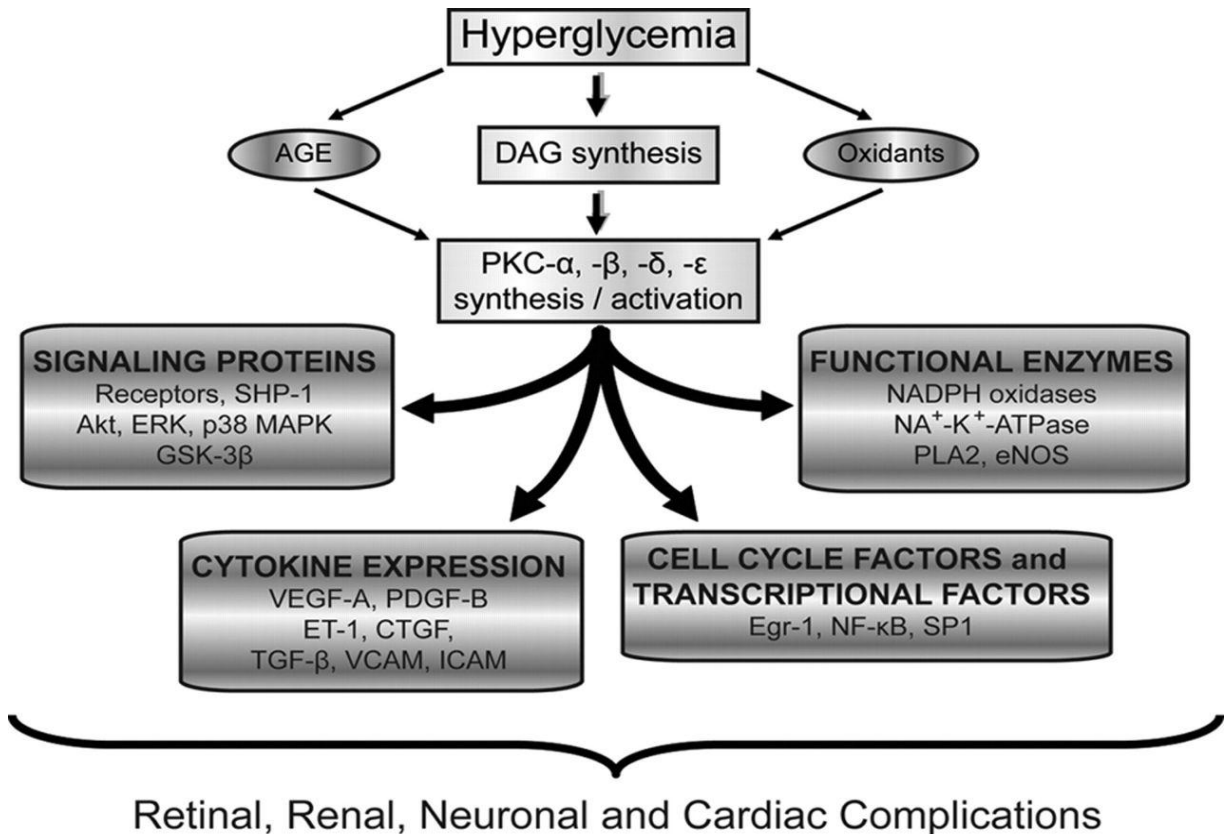
يسبب تكوين Advanced Glycation End-products (AGEs) تغيراً في بروتينات الغشاء للحاجز الدموي الشبكي الداخلي، ويبدأ عندها سلسلة الالتهاب إذ يتشكل الـ AGEs نتيجة اتحاد البروتينات السكرية بالغشاء الخلوي، وخاصة اتحاد الفركتوز مع البروتينات الغشائية بالخلية، وتسمى عملية Glycation. تحدث عملية الـ Glycation مع الفركتوز بمعدل أعلى من الجلوكوز، وفي مرضى السكري يسمح الفركتوز الزائد بتكوين عدد كبير من جزيئات AGE. تسبب الـ AGE تلفاً للخلايا باتحادها مع مستقبلاتها المسماة RAGE Receptor of Advanced Glycation End-products، ويزيد الإجهاد التأكسدي من تشكيل هذه المستقبلات؛ مما يزيد من تأثير (AGEs). (49.50)



فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الشكل (9) عملية Glycation وتشكيل AGEs (50)

يعد تنشيط بروتين كيناز C PKC مساراً مهماً في تعطيل الحاجز الدموي الشبكي الداخلي. يعد البروتين كيناز C هو أحد أعضاء عائلة الكيناز المسؤولة عن تفاعلات الفسفرة، إذ يحدث فرط نشاط للبروتين كيناز C PKC في الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة تكوين الغليسرول ثنائي الأسيل (diacylglycerol) (DAG)، والذي ينظم تنشيط PKC وبعد 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 الفبيرين، والاستجابات الالتهابية. (57,56)

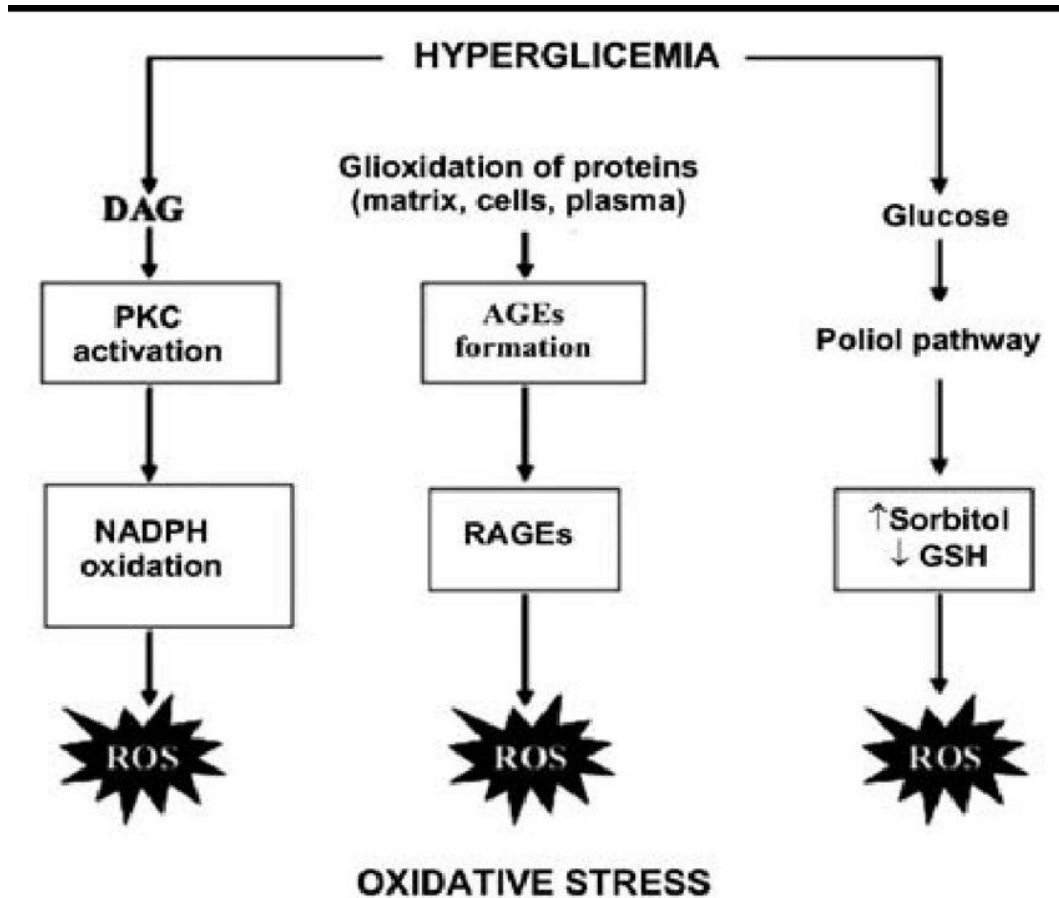


فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الشكل (10) البروتين كيناز (57)

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 البولبول من إنتاج الجلوتاثيون 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. (52,58)



فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

الشكل (11) جزيئات ال ROS والإجهاد التأكسدي (58)

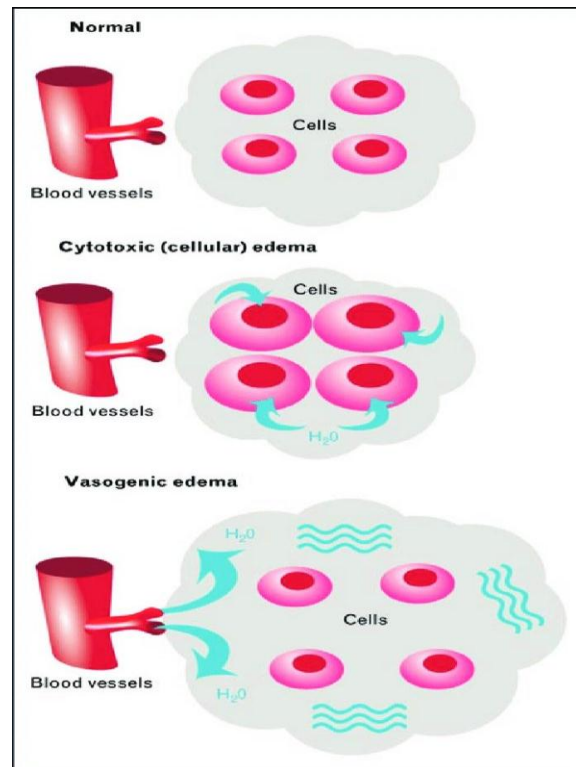
الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية:

في الوذمة البقعية يمكن أن يحدث تراكم السوائل داخل الخلايا أو في المسافة خارج الخلوية. يُعرّف تراكم السوائل داخل الخلايا باسم الوذمة السامة للخلايا (Cytotoxic Edema)، في حين يُعرّف تراكم السوائل في المسافة خارج الخلوية باسم الوذمة وعائية المنشأ (Vasogenic Edema). يمكن أن تظهر هاتان الوذمتان في أمراض عديدة، مثل انسداد الشريان الشبكي المركزي (CRAO) إذ 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 بالاختلاف 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.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

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، ما يؤدي بطبيعته إلى فرط نفوذية الأوعية الشبكية وتمزق الحاجز الدموي الشبكي الداخلي.(59,60)



الشكل (12) الوذمة داخل الخلوية وخارج الخلوية (60)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

خلايا مولر:

تعد خلايا مولر أهم الخلايا الدبقية في شبكية العين، إذ 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 ناقلاتها 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. تعد خلايا مولر هي المسؤولة عن النقل الفعال للسائل إلى الأوعية الشبكية، وفي مرضى السكري يكون عمل خلايا مولر مضطرباً، ويحدث خلل في توازن السائل الخلوي واليوتاسيوم؛ ما يسمح بتراكم السائل داخل الخلوي مع زيادة صعوبة تصريف السائل في الأوعية، ويحدث التوذم الخلوي؛ ما يؤدي إلى تمزق الخلايا وزيادة السائل في المسافة خارج الخلوية. يتوافق هذا الاكتشاف مع تأثير الستيروئيد في قنوات خلايا مولر ، ويصحح الخلل الاستقلابي، ويساعد على استعادة اليوتاسيوم، ويعزز النقل المائي من شبكية العين إلى الأوعية.(61,62)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

اعتلال الشعيرات الدموية:

تعد الآلية المسؤولة عن اعتلال الشبكية السكري DR و وذمة اللطخة السكرية DME حالياً آلية تنكسية وعائية وعصبية. تدعم عدد من الدراسات هذا الرأي ما 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 (Perimetry). وباستخدام هذه الاختبارات تبين وجود زيادة في الموت المبرمج للخلايا العصبية الشبكية جنباً إلى جنب مع التغيرات في الأوعية الدموية في الشبكية. (63,64)

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. (65)

هناك من يعتبر 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

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

في الطبقتين الضفيرييتين بالشبكية، وتكون مسؤولة عن التحكم في المسافة خارج الخلوية في شبكية العين، والحفاظ على توازن الأنسجة، وتلعب دور أكثر تشابهاً مع الخلايا العصبية؛ بناءً على التغصنات شديدة التشعب التي تقدمها. (66-68) 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، والبروتيناز، وأكسيد النيتروز، و ROS في الوسط خارج الخلوي، مما يتسبب في موت الخلايا العصبية. (69) تعد المسافة تحت الشبكية مكاناً ذي امتياز مناعي (Immune Privilege) يمكن تعديله بوجود الخلايا الدبقية الصغيرة وإنتاج السيتوكينات.

في دراسة حديثة لوحظ وجود ثقب مسامية بين طبقة الشبكية والمشيمية ، ما يسهل مرور الخلايا بين الطبقتين. (70)

وفي نفس الدراسة لحظ 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. (70) 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) ، ما 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 لا يمكنها السماح بمرور المزيد من الخلايا و تتراكم الخلايا الدبقية الصغيرة في المسافة تحت الشبكية؛ ما يزيد من الاستجابة الالتهابية.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

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؛(71) 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 ووحدات 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.(72,73)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الفصل الرابع : تشخيص وذمة اللطخة السكرية

Chapter 4 : Diagnosis of Diabetic Macular Edema

مقدمة:

هناك عديد من التقنيات المختلفة لفحص منطقة اللطخة، بما في ذلك الفحص المجهرى (Biomicroscopy)، وتصوير الأوعية بالفلورسين (FA) (Fluorescein Angiography)، والتصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) (Optical Coherence Tomography). يستخدم الفحص المجهرى الحيوي عدسة قعر العين في الممارسة السريرية مع الحساب أنه 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 بالفلورسين (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 يعد OCT هو الأسلوب الأكثر استخداماً في متابعة وذمة اللطخة السكرية، ولتحديد الاستجابة للعلاج.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

التصوير المقطعي التوافقي البصري:

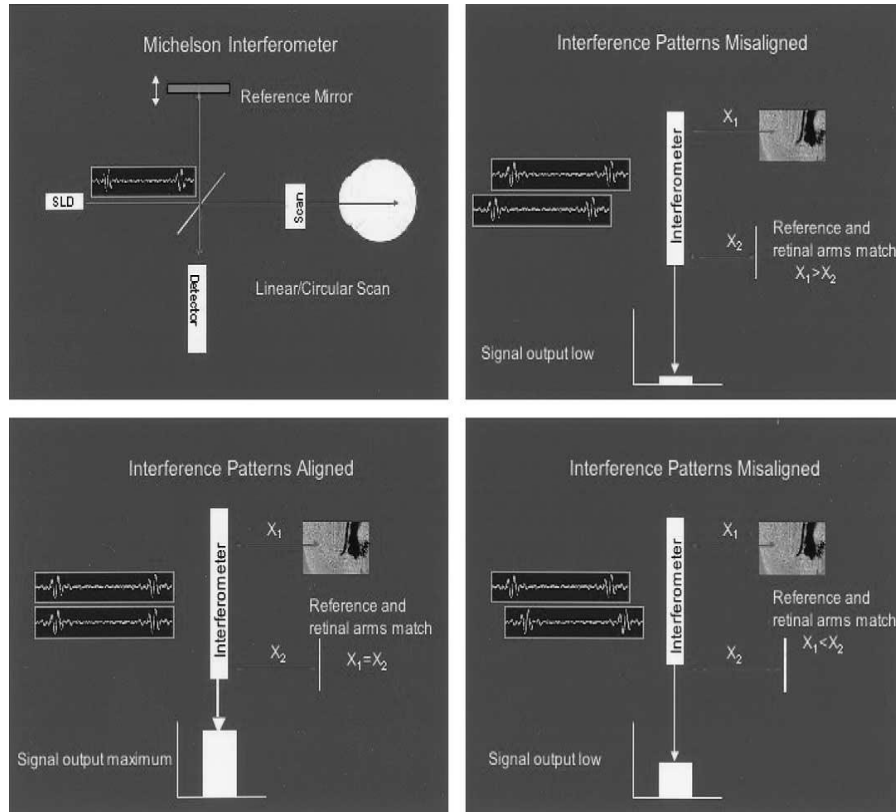
يعد التصوير المقطعي البصري (Optical Coherence Tomography) (OCT) تقنية حديثة, تستخدم بتزايد لتقييم وتدبير مجموعة متنوعة من أمراض الشبكية. مثلاً، تم استخدامه لتشخيص وتوجيه قرارات العلاج في ثقب اللطخة (Macular Hole)، والشد الزجاجي (VMT)، والتوعي المشيمي (CNV)، ووذمة اللطخة (CME)، والغشاء فوق الشبكي (ERM). (74)

مبدأ التصوير (Principle):

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

(75)

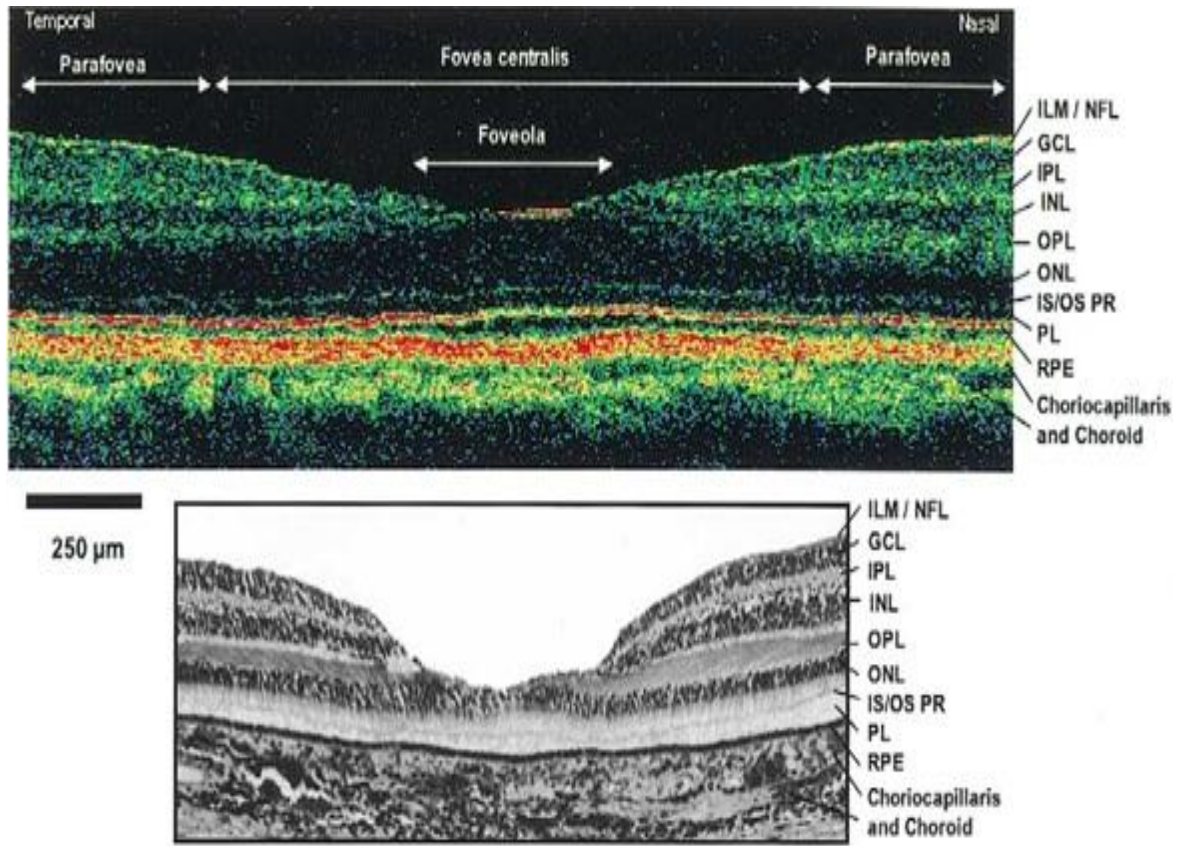
فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى



الشكل (13) مبدأ عمل الـ OCT (76)

تشبه الإشارة تلك التي تم الحصول عليها عن طريق الموجات فوق الصوتية مع استخدام الضوء كمصدر للأمواج بدلاً من الصوت. يتم إنشاء صورة ثنائية الأبعاد حيث يتم نقل مصدر الضوء باستمرار لدراسة شبكية العين. إن الصورة ثنائية البعد تعد سلسلة من عمليات المسح A Scan المجمعة لإنتاج صورة شبكية مقطعية ثنائية الأبعاد تشبه تلك الموجودة في المقاطع النسيجية. (77) تقوم المعالجة الرقمية بعملية محاذاة لتصحيح حركة العين، كما تُستخدم تقنيات رقمية لتحسين جودة الصورة.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى



الشكل (14) مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي (76)

تعتمد دقة التصوير البصري المقطعي التوافقي على عدة عوامل. يمكن تقييم الدقة حسب المستوى المحوري (المحور Z) أو المعترض (المحاور X-Y). تعتمد الدقة المحورية على الطول الموجي وعرض النطاق الترددي للضوء الساقط. يكون امتصاص الضوء ذو الطول الموجي القصير في نطاق 800 نانومتر أقل من امتصاص الضوء ذي الطول الموجي الأطول بواسطة البنى عالية المحتوى المائي مثل القرنية والخلط الزجاجي، تسمح هذه الخاصية باختراق الضوء الكافي لشبكية العين، والحصول على دقة محورية ممتازة. إن الضوء ذو النطاق الترددي الطيفي الأوسع يمتلك دقة محورية أفضل إذ يقوم بإرسال حزمة ضوئية أقصر. تستخدم أجهزة التصوير المقطعي التوافقي البصري التجارية الحالية الديود Diode Laser ليعطي طول موجي

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

قصير (820 نانومتر). أنتجت النماذج المبكرة (1 OCT و 2 OCT التي تنتجها شركة Carl Zeiss Meditec Inc.) دقة محورية عند 12 ميكرومتر إلى 15 ميكرومتر. بينما النموذج المتوفر حالياً (Stratus OCT 3) الذي تنتجه هذه الشركة المصنعة لديه دقة محورية نظرية تبلغ 10 ميكرومتر، على الرغم من أن هذا لم يثبت بعد في الممارسة العملية. لتحقيق الدقة المثلى يجب أن يكون التشتت البصري في حزمة العينة والحزمة المرجعية متكافئاً؛ تقوم Stratus OCT بمعالجة أفضل لجعل هذا التشتت متكافئاً، وبالتالي يمكنها تحقيق دقة أفضل من الماسحات الضوئية السابقة.

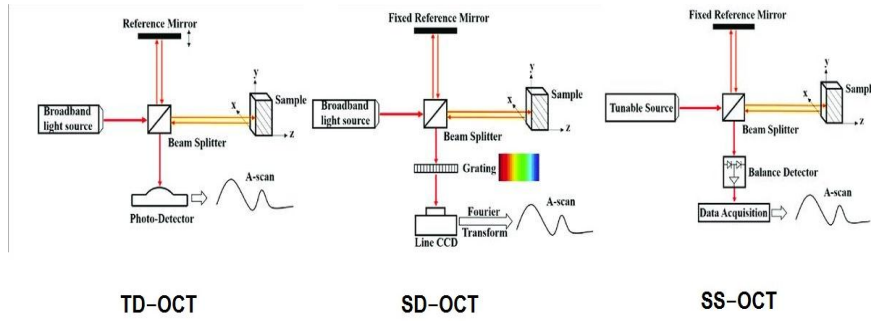
بالنسبة للدقة المستعرضة فهي لا تتعلق بالطول الموجي المستخدم وإنما يتم تحديدها بواسطة فتحة الحدقة بحد أقصى يبلغ حوالي 10 ميكرومتر. كانت الصورة التي تم إنتاجها بواسطة الماسحات الضوئية من الجيل الأول مكونة من 100 نقطة مسح منفصلة في محور x. اعتماداً على وضع المسح، يمكن للأجهزة الأحدث إنتاج 512 نقطة مسح في محور x. علاوة على ذلك، تقوم المراجعة في Stratus OCT بمسح أسرع أربع مرات من الماسحات الضوئية من الجيل 1 OCT و 2، تنتج هذه التعديلات صوراً ذات دقة عرضية أكبر بشكل ملحوظ مع سرعة مسح أعلى. (74)

الأنواع (Types):

تتوفر ثلاثة أنواع من OCTs: المجال الزمني (TD-OCT Time Domain)، والمجال الطيفي (Spectral)

Domain SD-OCT، والمصدر الماسح (Swept Source SS-OCT). (78)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى



الشكل (15) أنواع ال OCT (78)

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

يتم استخدام مرآة مرجعية متحركة في جهاز ال TD-OCT، وتقوم هذه المرآة بعكس الضوء الوارد إليها لتوليد سلسلة من الصور. يتم أخذ 2000 A-scans في الثانية الواحدة، ثم يتم استخدامها لإنشاء نمط انعكاسي وتحديد عمق أنسجة العين. (75,76)

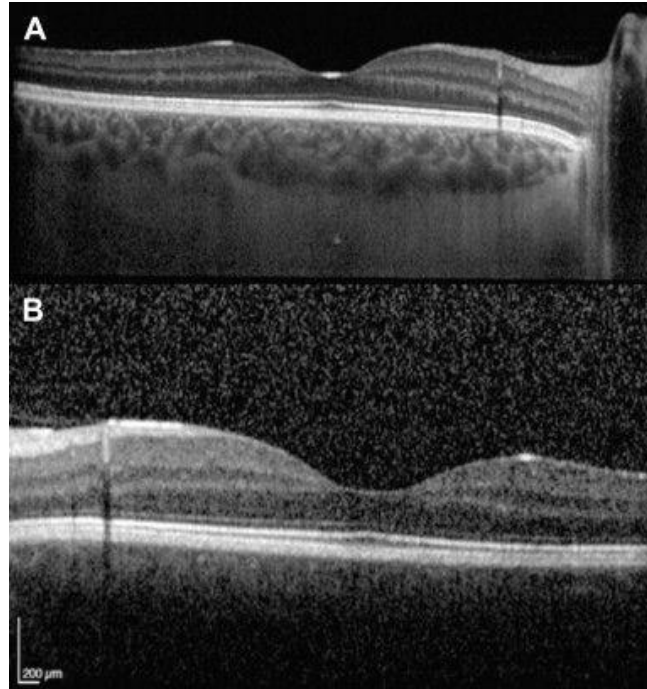
التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المجال الطيفي: (SD-OCT)

يسمى OCT المجال الطيفي (SD-OCT) أيضاً باسم Fourier domain، ويستخدم مرآة مرجعية ثابتة لعكس مصدر الضوء، على عكس TD-OCT الذي يستخدم مرآة مرجعية متحركة. يتم الكشف عن التداخل بين الأشعة المنعكسة من أنسجة العين والأشعة المنعكسة المرجعية بواسطة مقياس طيفي (Spectrometer)، ثم يتم استخدام معادلات تحويل فورييه (Fourier Transformation) لإنشاء مسح ضوئي نمط A. نظراً لأن إنتاج عمليات المسح الضوئي لا يعتمد على مرآة مرجعية متحركة؛ فإن سرعة الحصول على الصور باستخدام SD-OCTs أسرع نسبياً من TD-OCT، حيث نحصل على 25000-50000 مسح ضوئي في الثانية. ومن الميزات الإضافية للـ SD-OCT هي إنتاج سلسلة من عمليات المسح

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

B المتوازية التي يمكن من خلالها إنشاء صور ثلاثية الأبعاد مشابهة للطبوغرافيا ثلاثية الأبعاد، والتي يمكن بعد ذلك تدويرها ومعالجتها بطريقة أخرى. (75,76)

تم تطوير تقنية تعزيز العمق لنستطيع دراسة المشيمية بشكل أفضل؛ حيث تم تعميق المستوى المحرقى للتصوير لتصبح المشيمية والحاجز الصليبي المشيمي أوضح، وبالمقابل أصبح الجسم الزجاجي غير واضح بشكل جيد. هناك اختيار بين وضعين للتصوير في SD-OCT، وهما الفحص التقليدي الذي يتم فيه تصوير الجسم الزجاجي، وتقنية تعزيز العمق الذي يتم فيه تصوير المشيمية بشكل أوضح. بالنسبة لمعظم العيون، لا يمكن رؤية كليهما على النحو الأمثل في نفس الوقت باستخدام ال SD-OCT. يسمح التغير في مكان المستوى المحرقى باستخدام تقنية تعزيز العمق EDI باختراق عمق إضافي بمقدار 500×800 مم داخل العين اعتماداً على كمية التصبغ وعوامل أخرى. (75,76,78)



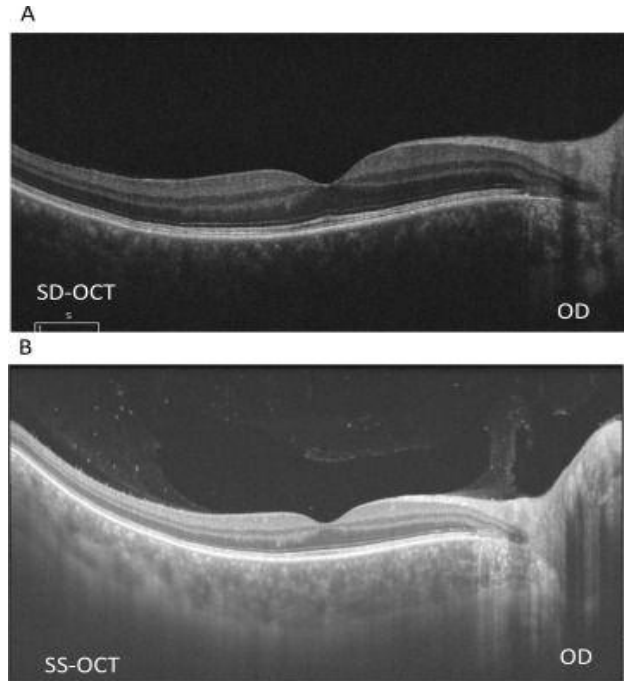
الشكل (16) مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT (76)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

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

يعتبر SS-OCT أحد أنواع Fourier Domain ، ويستخدم طولاً موجياً يبلغ 1050 نانومتر؛ مما يسمح باختراق أعماق في الأنسجة، ويسمح بتصوير المشيمية والوصل المشيمي الصلب بشكل أفضل. يعتبر 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، ويتم تجميع العديد من عمليات المسح A لتشكيل المسح المقطعي B ثنائي الأبعاد .

تعتبر عمليات المسح في SS-OCT عالية الدقة؛ حيث تم استبدال أجهزة الكشف الضوئي بكاميرات CCD لزيادة الدقة إلى 1 ميكرومتر، ويكون وقت الحصول على المسح الإجمالي أسرع من SD-OCT فهو يجري 108000 عملية مسح ضوئي في الثانية، مما يقلل من أي عيوب ناتجة عن حركات العين، ولذلك يشار إلى هذه الأجهزة أيضاً باسم OCT عالي السرعة (High-Speed OCT). (75,76,78)



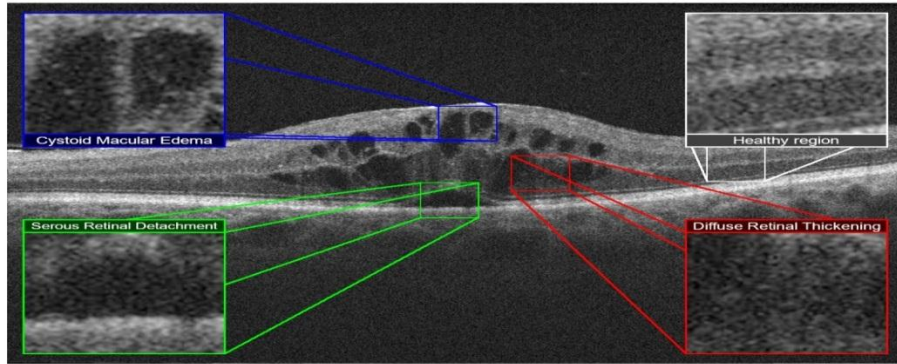
الشكل (17) مقارنة SS-OCT مع SD-OCT (78)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

أهميته مع وذمة اللطخة السكرية:

أحدث إدخال OCT ثورة في فحص اللطخة على مدار السنوات الماضية؛ حيث تسمح صورة اللطخة وطبقاتها بتشخيص الكثير من أمراضها. تشمل متابعة علاج وذمة اللطخة السكرية إجراء OCT، وبناءً على النتائج يستمر العلاج أو يتوقف؛ لذلك من المهم جداً تحديد التغيرات في OCT اللطخة. يظهر تراكم السوائل في طبقات الشبكية المركزية عند مرضى وذمة اللطخة السكرية، سواء داخل الخلايا أو خارجها. لا يمكن تقييم السوائل داخل الخلوية بصورة OCT؛ وبالتالي يتم تصنيف وذمة اللطخة السكرية اعتماداً على موقع السائل خارج الخلوي. (79)

قام الطبيب الياباني Otani بابتكار تصنيف لوذمة اللطخة السكرية بالاعتماد على OCT في جامعة Gunma في اليابان عام 1999، (80) 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 (18) وذمة اللطخة السكرية غير الشدية (80)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

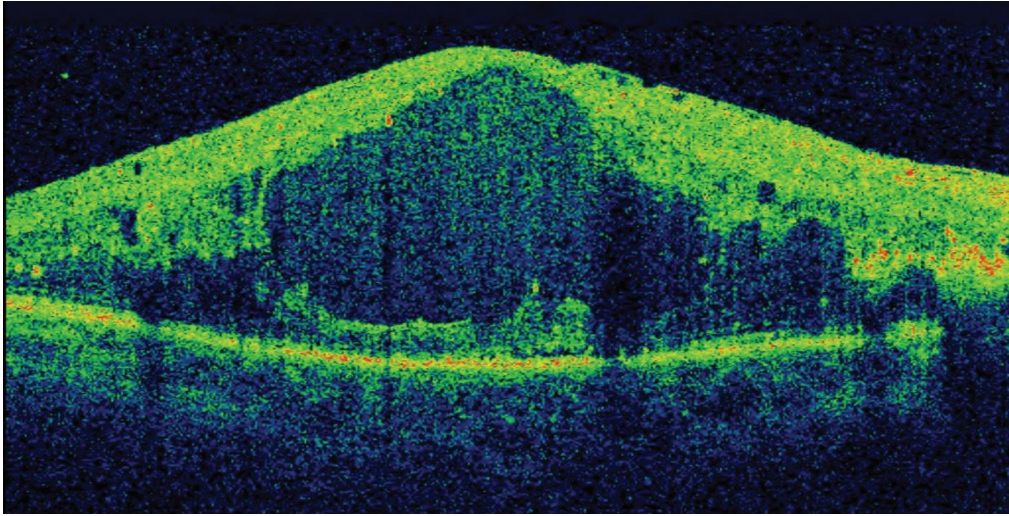
على الرغم من أن سماكة الشبكية تتحسن بعد العلاج وتزداد حدة البصر؛ إلا أنه لا توجد علاقة

مباشرة بين سماكة الشبكية وحدّة البصر. (81)

من التبدلات الأخرى بال 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. (82)



الشكل (19) تبدل طبقات الشبكية مع وذمة اللطخة السكرية (82)

كما قام الطبيب الفرنسي Gabriel Coscas بوصف النقاط الشبكية عالية العكسية

(Hyperreflective Retinal Spots HRS) لأول مرة في جامعة باريس بفرنسا عام 2009، (84,83)

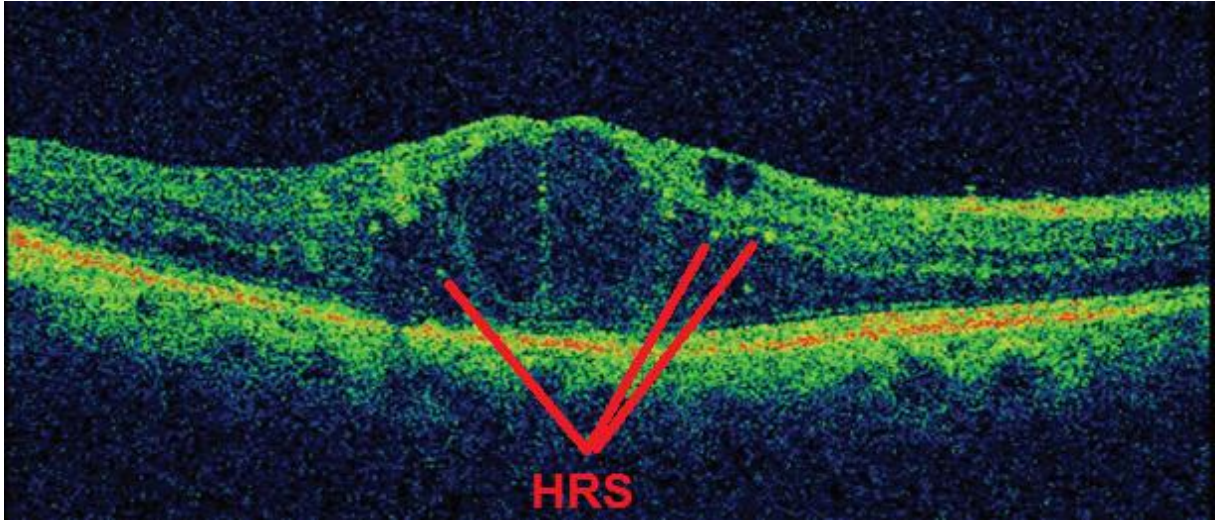
وتنتشر HRS في جميع طبقات الشبكية، ولكن يتركز انتشارها في طبقات الشبكية الخارجية حول الوذمة

الكيسية. اقترح Coscas أن هذه النقاط قد تكون ثانوية لتفعيل الخلايا الدبقية الصغيرة.(84) تتضمن التفسيرات

المحتملة الأخرى أن HRS عبارة عن ترسبات بروتينية دهنية قبل تحولها لنتحات قاسية أو أنها تنكس

بالمستقبلات الضوئية والخلايا التي تقوم ببلعمتها. (85,86)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى



الشكل (20) HRS مع وذمة اللطخة السكرية (82)

وجدت الدراسات اختفاء HRS بعد علاج وذمة اللطخة السكرية، وتم اعتبار أن HRS تمثل علامة سريرية للاستجابة النهائية (88,87) 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. (90,89) وقد يكون هناك علاقة بين HRS بالشبكية الخارجية بعد العلاج وبين حدة البصر النهائية، (91) ولا يزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات حول العلاقة بين HRS، والخلايا الدبقية الصغيرة، وذمة اللطخة السكرية.

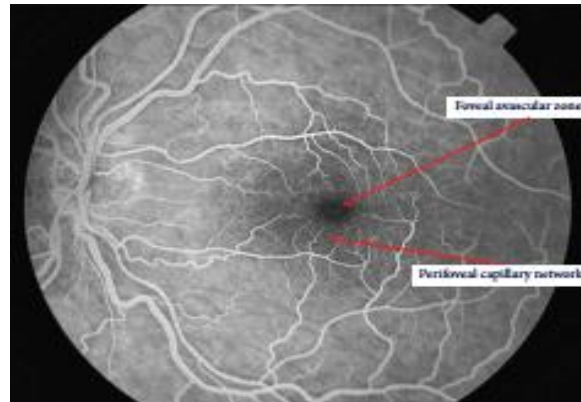
فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

تصوير الأوعية الظليل:

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

يتم تحفيز الفلوريسئين 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 أطيايف الإثارة والانبعاثات من الفلوريسئين جزئياً بواسطة أصبغة الميلانين، والتي تعمل على تقليل القدرة على تصوير المشيمية بالفلوريسئين. يتسرب الفلوريسئين بسرعة من الشعريات المشيمية ويبدأ بالتألق في الوسط خارج الأوعية الدموية؛ وهذا يمنع أيضاً وضوح التشريح المشيمي. كما يعتبر تحليل المشيمية باستخدام الفلوريسئين محدوداً أيضاً بسبب امتصاص الضوء وتشتته بواسطة الأصبغة في RPE والمشيمية، وبواسطة الدم في المشيمية. (92)

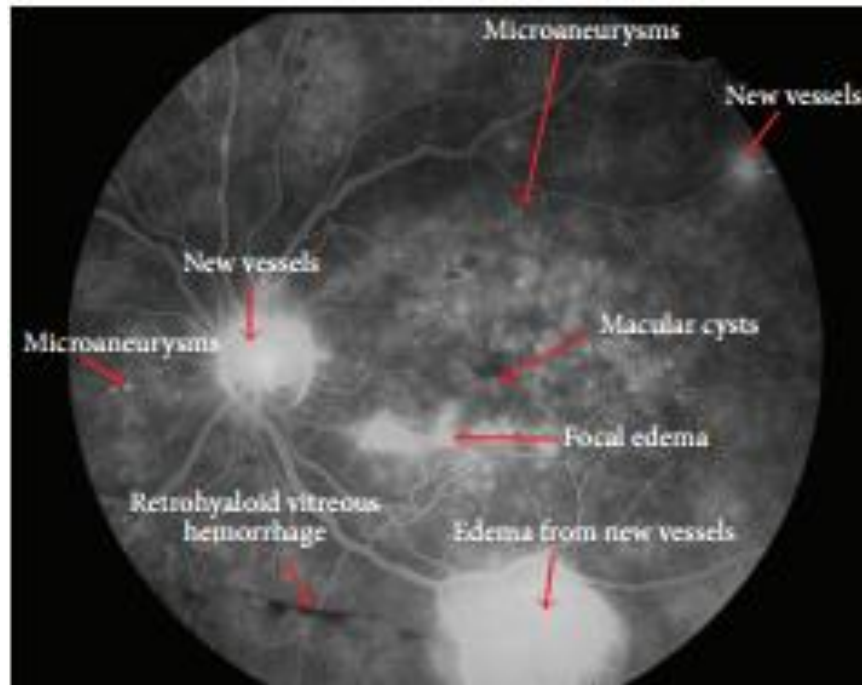
يتيح التصوير الوعائي بالفلوريسئين مراقبة الأوعية الدموية في الشبكية عبر دراسة مرور الفلوريسئين بالأوعية الدموية الشريانية والشعيرية والوريدية .



الشكل (21) صورة ال FA الطبيعية (92)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

يمكننا أن نرى أمهات الدم المجهرية (Microaneurysm) عند مرضى السكري بشكل نقاط عالية التآلق تقع في طبقة الشعيرات الدموية. ونشاهد أيضاً التسريب (Leakage) خارج الفلورسيتين في المسافة خارج الخلوية. كما يسمح لنا بتحديد مصدر التسريب في حالات الوذمة البقعية المنتشرة، ويمكن أن يحدد FA أيضاً المناطق الإقفارية التي لا يوجد فيها تروية، مما يوضح سبب انخفاض حدة البصر في المرضى السكريين الذين لديهم لطخة صفراء طبيعية. (94,93)



الشكل (22) صورة ال FA عند السكري (92)

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).

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الفصل الخامس :علاج وذمة اللطخة السكرية

Chapter 5 : Treatment of Diabetic Macular Edema

العلاج بالتخثير الضوئي بالليزر :

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

ولا يزال يؤدي عملاً 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 دراسة ETDRS 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 إذ يحتاج المريض وسطياً إلى 3 أو 4 جلسات من العلاج.

و من التأثيرات الجانبية للعلاج بالليزر حسب دراسة ETDRS تشكل عتامات جانب مركزية في الساحة الإبصارية ، وحدوث تليف تحت شبكي ، وكذلك تنمي وعائي مشيمي ثانوي ، وقد سجلت حالات قليلة لحدوث انفصال شبكية في حال تطبيق تخثير ضوئي شامل للشبكية بشكل عنيف.(95)

التخثير الضوئي بالليزر ذو الموجة CW المستمرة و الليزر ذو النبضات الميكروية تحت العتبة SDM :

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

يرفع الليزر ذو الموجة المستمرة درجة حرارة أنسجة الشبكية، ما 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 وحثها على إنتاج PEDF وعوامل أخرى قد يكون لها تأثير مشابه لعامل النمو البطاني الوعائي ، وأشارت الدراسات أن ليزر SDM أكثر 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.(97,96)

العلاج بالعوامل المضادة للتنمي الوعائي :

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

و على الرغم من الثورة الكبيرة في العقد الأخير في تطور و تعدد مركبات ANTI-VEGF إلا أن الفروقات بين النتائج العلاجية لكل منها كانت نسبية ولا يوجد اتفاق موحد على تفوق إحداها على الآخر، إلا أن المركبين الدوائيين 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 بطوريتها الحاد و المزمن إضافة إلى النصف العمر الحيوي الطويل الذي تأمنه KSI و الذي يصل حتى 4-6 أشهر، و يوضح الجدول التالي جميع مركبات ANTI-VEGF مع ذكر الاختلافات الأساسية لآلية تأثير كل منها:

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

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/0.05ml	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
brovacizumab	6 mg/0.05ml	VEGF receptors 1-2
Faricimab	6 mg/0.05 ml	VEGF-A – angiopoietin-2
abicipar	2 mg/0.05 ml	VEGF-A
KSI-301		Molecular weight 950 KDA VEGF-A with high affinity
KSI-501		VEGF-A and IL-6

جدول (2) أنواع مضادات عوامل التتامي البطاني الوعائي

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

العلاج بالستيروئيدات :

استخدمت الستيروئيدات مثل التريام 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 الأمراض أعاد لنا النظر في علاج DME وأكد على وجود مهم و فعال للستيروئيدات في تدبير DME .

التريام سنولون أسيتونايد :

متوسط عمر حقن التريام 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 DRGR.NET فعالية حقن التريام لعلاج وذمة اللطخة السكرية.

الستيروئيدات مدبة التأثير :

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

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

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

العلاج بمضادات الإلتهاب الستيروئيدية :

لا يوجد مراجعة منهجية حتى هذه اللحظة تثبت فعالية علاج DME باستخدام مضادات الالتهاب الستيروئيدية إلا أن الدراسات المتوفرة أكدت أمان وفعالية حقن NSAIDS داخل الزجاجي في علاج DME من حيث التأثير على كل من سماكة اللطخة المركزية و تحسن نتائج القدرة البصرية وآخرها تلك المجراة في مشفى المواساة الجامعي- دمشق .(98)

علاج وذمة اللطخة السكرية بعملية قطع الزجاجي :

كثرت الآراء حول فائدة عملية قطع الزجاجي الخلفي في علاج DME من حيث تأثيرها على كل من سماكة اللطخة المركزية ونتائج القدرة البصرية ولا يوجد دراسات منهجية توحد الرأي الجدلي لهذا التدبير العلاجي. 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 عند وجود مركبة شديدة واضحة على اللطخة ، بينما لم تظهر عملية قطع الزجاجي الخلفي أي تحسن هام في وذمة اللطخة السكرية في حال غياب المركبة الشدية.(99)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الفصل السادس : الحيز فوق المشيمي

Chapter 6 : Suprachoroidal Space

أولاً: تشريح الحيز فوق المشيمي:

الحيز فوق المشيمي هو مسافة مفترضة بين الصلبة و مشيمية العين حيث تلتصق الصلبة مع المشيمية بشكل مباشر تبعاً للضغط داخل المقلة ، إلا أنه مع حقن السوائل أو إدخال قنية ميكانيكية بينهما سيؤدي هذا إلى انفصال الطبقتين عن بعضهما بشكل غير رضى و خلق مسافة حقيقية بينهما.

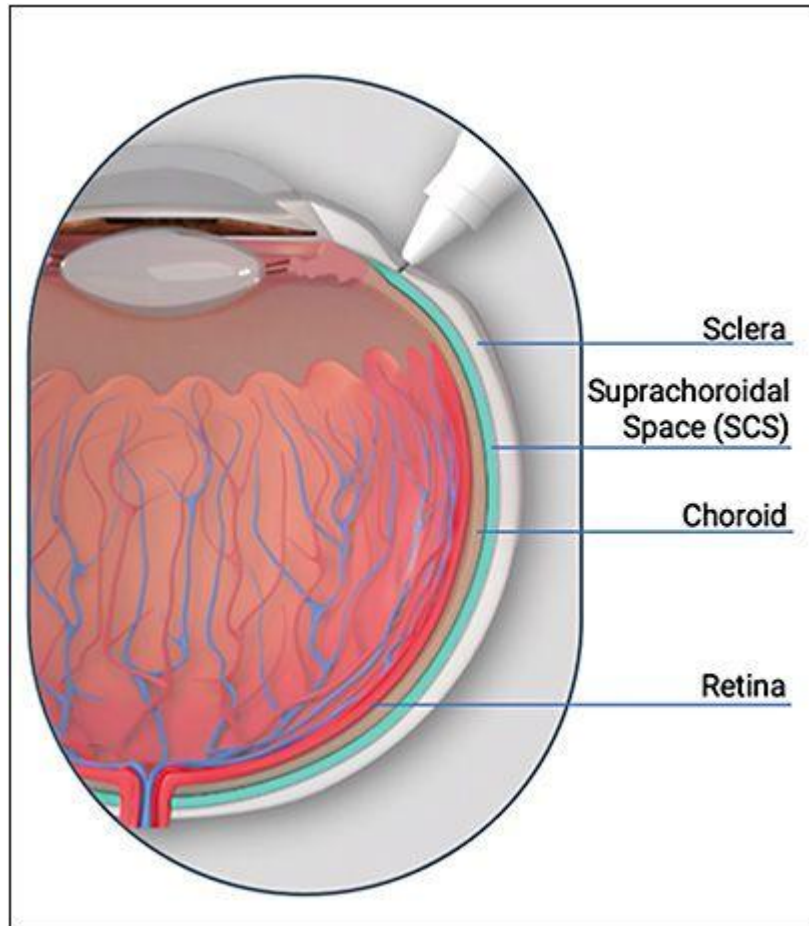
على الرغم أن الصلبة والمشيمية أنسجة متجاورة ، إلا أن وظائفهما وخصائصهما الميكانيكية تختلف اختلافاً كبيراً. فالصلبة نسيج خلوي كولاجيني كثيف ، تعمل كطبقة خارجية واقية للعين وهي أكثر صلابة من المشيمية ، وهي طبقة وعائية أكثر مرونة .

كما أن معامل انضغاط جزيئات نسيج الصلبة أعلى بسبع مرات من المشيمية. (100) وهو ما سيؤدي بدوره إلى تغير نسبي في تموضع هيكل المشيمية بشكل أكبر من الصلبة عند تشكل ضغط معين بينهما، وبالتالي تشكل الحيز فوق المشيمي.

من الناحية النسيجية ، لوحظ وجود حبال ليفية تتقاطع عند السطح الفاصل بين الصلبة و المشيمية حيث أن الخلايا الميلانينية و الليفية المسطحة تتشابك ضمن غمد الحبال الليفية وتسير بشكل موازي للطبقة الداخلية للصلبة .(101) و بإجتماع العوامل السابقة فإن الاختلاف في الخواص الميكانيكية و النسيجية مع

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

عدم وجود روابط فيزيائية قوية بين الصلبة و المشيمية فإن جميعها ستؤدي إلى التمدد و خلق الحيز فوق المشيمي عند تشكيل ضغط معين بينهما إما بحقن السوائل او إدخال قنية ميكانيكية.



الشكل (23) الحيز فوق المشيمي (100)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

ثانياً: تصوير الحيز فوق المشيمي:

يظهر الحيز فوق المشيمي بإستخدام EDI-OCT و SWEPT-SOURCE OCT كشريط منخفض العكسية بين المشيمية و الصلبة و تختلف رؤيته فيزيولوجياً بين الأفراد. ونظراً لأن رؤية الحيز فوق المشيمي تعتمد على تغلغل الضوء عبر مشيمية العين ، كانت رؤيته أوضح لدى الأشخاص الأكبر عمراً و الحسيرين لتناقص ثخانة المشيمية.(102)

وتأثرت رؤيته أيضاً بإصطباغ العنبه حيث كان تحديده أكثر صعوبة لدى الأشخاص ذوي العنبه الداكنة كالآسيويين و ذوي الأصل الافريقي .(103) فكانت رؤية خط الوصل المشيمي الصلبوي واضحة لدى جميع الأفراد ، أما الحيز فوق المشيمي كان واضحاً لدى 5% من الاشخاص الطبيعيين سديدي البصر و 50% ممن يعانون من ثقب لطخة كامل السماكة و 60% في الشد الزجاجي على اللطخة(104).VMT وكانت رؤيته واضحة بشكل كبير بنسبة 50% لدى الأشخاص الذي يعانون من اعتلال اللطخة الشخي الجاف وبنسبة 20% لدى الأشخاص الذين يعانون من اعتلال اللطخة الشخي الرطب.(105) وقد يعزى هذا بالشكل الجاف إلى ترقق ثخانة المشيمية و ارتباطها بالضمور الجغرافي.(106) وبالشكل الرطب إلى تراكم السوائل تحت الشبكية وإعاقة رؤيته للوصل المشيمي الصلبوي .(107) ارتبطت رؤية الحيز فوق المشيمي بوضوح أكبر لدى الأشخاص ذوي أسوء انكسار المد العالي بسبب قصر الطول المحوري الأمامي-الخلفي للعين وما يترتب عليه من وصول الإشارة بشكل أكبر إلى الوصل المشيمي الصلبوي .(107)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

ثالثاً: طرق إيصال المادة الدوائية للشبكية:

● الطريق الجهازي: يحمل هذا الطريق فعالية علاجية منخفضة بسبب صغر حجم العين نسبةً لكتلة الجسم ككل مع وجود الحواجز الوعائية في شبكية العين بالإضافة الى التصفية الدوائية التي تتم في كل من الكبد والكلى. (109,108)

حيث أن 1 إلى 2% فقط من الأدوية التي يتم إعطاؤها عن طريق الدورة الدموية الجهازية تتغلب على هذه الحواجز وتنتهي في أنسجة الشبكية. (110)

وبالتالي فإن طريقة إيصال الدواء هذه لعلاج أمراض الشبكية الموضوعة غير فعالة بشكل مثالي.

● القطرات العينية: طريقة قليلة الفعالية بسبب الضياع الكبير بالمادة الدوائية، الناجم عن الرفيف العيني و التصريف عبر القناة الدمعية الأنفية بالإضافة الى المسافة الكبيرة الواجب على المادة الدوائية اجتيازها للوصول الى الموقع الهدف مع ما تتعرض له من آليات تصفية ناجمة عن التدفق عبر قناة شليم ، شبكة الترقيق الهدبية و الحاجز العنبي الصلبوي وعدسة العين التي تعمل كحاجز فيزيولوجي لانتشار المادة الدوائية باتجاه القسم الخلفي من العين.

حيث أن 5% فقط من الأدوية استطاعت أن تحقق تراكيز علاجية في القسم الخلفي من العين. (110)

● الحقن حول العين: يتضمن الحقن تحت الملتحمة ، تحت محفظة التينون ، و خلف المقلة حيث تقاربت نتائج حقن الادوية عبر هذه الطرق مع اختلافات بسيطة ، حيث أمنت جميعها خزان يضمن تحرر مديد للمادة الدوائية المحقونة بجعلها على تماس مباشر أو شبه مباشر مع مقلة العين إلا أن حاجز الصلبة بنسجها

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

الكولاجيني الكثيف والمتشابك ، حدّ بشكل كبير من وصول التراكيز الفعالة إلى القسم الخلفي من العين (111,110).

وقد تكون هذه الطرق أكثر فعالية مستقبلاً بضوء تطور تقنيات النانو و الطرق الفيزيائية باستخدام الرحلان الكهربائي و الأمواج فوق الصوتية من خلال توظيفها بالحقن حول العين لتأمين توافر حيوي أعلى للمواد الدوائية المحقونة. (113,112)

● **الحقن داخل البيت الامامي:** اقتصر هذا الطريق على استخدام المضادات الحيوية الوقائية بعد الجراحة للحماية من انتان باطن العين ولعلاج الوعي الحديث و الخمج الانتاني الموضع ضمن الطبقات العميقة من قرنية العين ، ولم يستطع هذا الطريق تأمين تراكيز علاجية فعالة بالقسم الخلفي من العين خاصة مع الدوران السريع للسوائل في البيت الامامي الذي يترتب عليه حقن بتواتر أعلى من الطرق الاخرى لضمان تراكيز علاجية ثابتة. (114-116)

● **الحقن داخل الزجاجي:** يعتبر الاستخدام الأكثر تطبيقاً من الناحية السريرية لإيصال الدواء إلى القسم الخلفي من العين ، حيث أن الدواء المحقون مباشرة ضمن جسم الزجاجي يتجاوز الصلبة و القطعة الامامية للعين و الحواجز العينية الدموية ورغم إحداثه لانتقاب كامل طبقات العين إلا أن اختلاطاته قليلة لم تتجاوز 0.02% . و مع ذلك يبقى على الدواء أن ينتشر من خلال الزجاجي الذي يكون في مراحل مختلفة من التميع تبعاً للعمر و الحالة المرضية للعين للوصول الى الشبكية و من ثم تجاوز الغشاء المحدد الباطن وظهارة الشبكية الصباغية للوصول إلى مشيمية العين مع الحاجة المتكررة للحقن كل 4 ل 6 أسابيع للحفاظ على تراكيز علاجية ثابتة بسبب ضياع المادة الدوائية المحقونة عن طريق الدوران الشبكي و المشيمي ، وانتشاره إلى القطعة الامامية من العين. (117-120)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

●الزروعات الدوائية ذات التحرر البطيء:

زرعة (Ozurdex Allergan, Irvine, CA) : بتركيز 0.7mg من الديكساميثازون ذاتية التحلل تغرز

ضمن تجويف الزجاجي و تضمن تحرر مديد للمادة الدوائية لمدة 6 أشهر .(121)

fluocinolone acetonide (Iluvien, Alimera, Alpharetta,GA,USA) : مصنعة من الفلوكينولون

أسيتونايد و متوافرة بتركيز 0.58 mg و 0.18 mg وهي زرعة غير ذاتية التحلل تغرز ضمن تجويف

الزجاجي و تضمن تحرر مديد للمادة الدوائية لمدة 36 شهر .(122)

زرعة (susvimo) : زرعة غير ذاتية التحلل من الرانيبيزوماب بتركيز 100 mg/mlتضمن تحرر مديد

للمادة المادية لمدة 6 أشهر .(123)

●الحقن تحت الشبكية: طريقة لإيصال المادة الدوائية الى المسافة بين المستقبلات الضوئية و الظهارة

الصباغية للشبكية لتجاوز حاجز الغشاء المحدد الباطن حيث نبعت أهميته كوسيلة لتطبيق العلاج الجيني و

استهداف خلايا الشبكية بشكل رئيسي ،لكن سلامته على الأمد البعيد غير مدروسة حتى الآن .(124,125)

●الحقن في الحيز فوق المشيمي: نبعت أهمية هذا الطريق بالسنوات الأخيرة كوسيلة آمنة لإيصال المادة

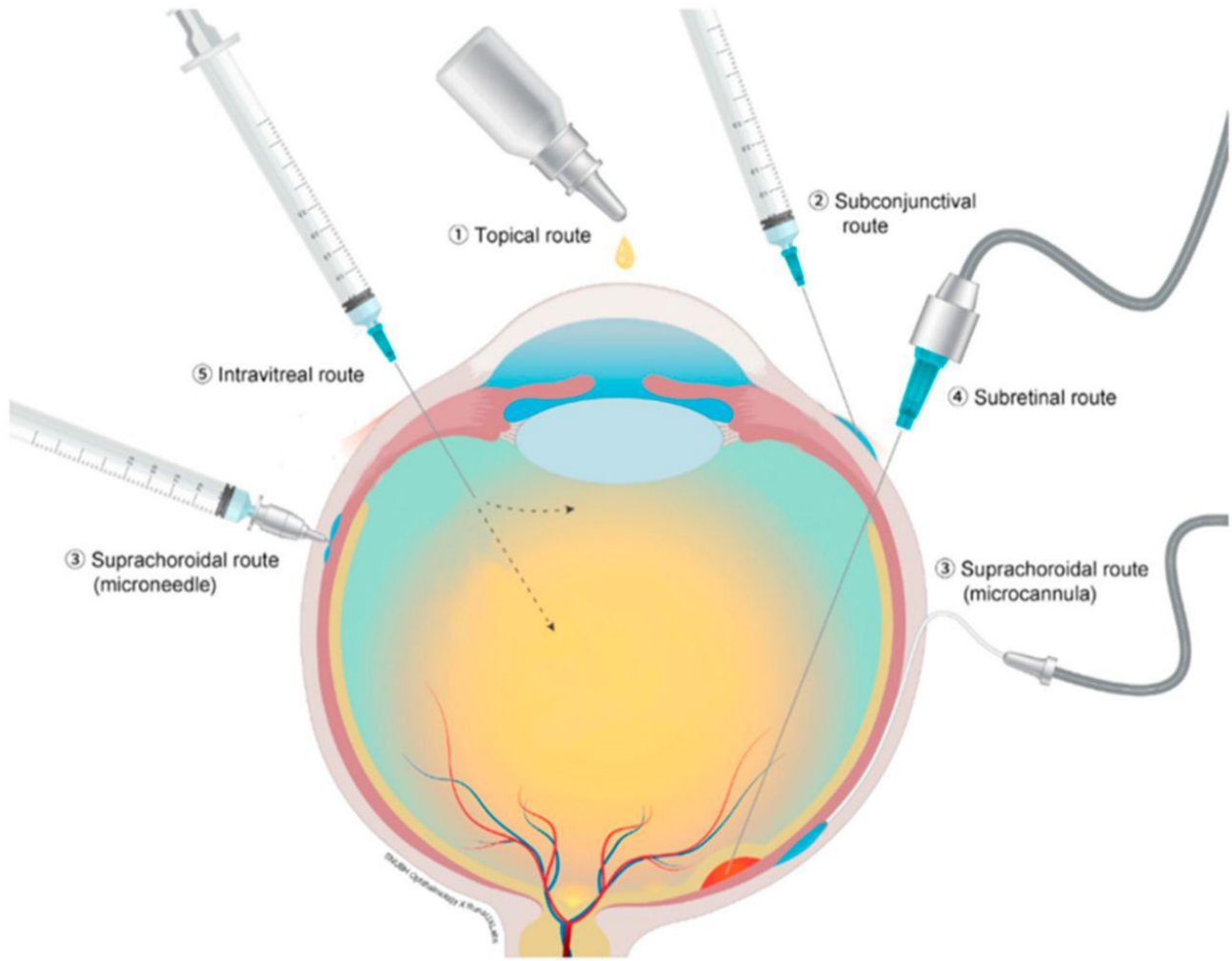
الدوائية إلى القطب الخلفي من العين مع ما يملكه من ميزات بعدم اختراق كامل طبقات العين مشابهاً للحقن

حول العين ، و فعالية كفعالية الحقن داخل الزجاجي ، و نصف عمر حيوي أعلى للمادة الدوائية كاستخدام

الزروعات داخل الزجاجي ، بالإضافة لتجاوزه حواجز الغشاء المحدد الباطن و الظهارة الصباغية للشبكية

كالحقن تحت الشبكية و هو موضوع دراستنا.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى



الشكل (24) طرق إيصال المادة الدوائية للشبكية (123)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

رابعاً: الحقن في الحيز فوق المشيمي:

مقدمة:

تطورت طرق إيصال الأدوية للعين من أجل العلاج الموضعي لاضطرابات الشبكية و المشيمية الشائعة ، تطوراً كبيراً على مر السنين. ابتداءً بالحقن حول العين وتحت محفظة التينون ، اللتان استخدمتا لعقود لإيصال الستيروئيدات إلا أن كلاهما ارتبط بانتشار دوائي شديد التباين عبر صلبة العين (126)

وبعد إدخال علاج عامل النمو البطاني الوعائي داخل الجسم الزجاجي في عام 2004 ، حل الحقن داخل الجسم الزجاجي بسرعة محل الحقن حول العين.

ومع ذلك ، فإن الحقن داخل الجسم الزجاجي يؤدي إلى انتشار واسع عبر العين ، بما في ذلك الغرفة الأمامية والعدسة ، مع احتمال حدوث تأثيرات بعيدة عن الهدف.

ولذلك كان من الضرورة محاولة إيجاد طريق آخر لإيصال المادة الدوائية للقسم الخلفي من العين متجاوزاً حاجز الصلبة ويملك فعالية أكبر من الحقن داخل الزجاجي مع الحفاظ على التركيز الفعال للمادة الدوائية المحقونة ضمن الأنسجة المستهدفة و تجنب وصولها للأنسجة المجاورة.

و هنا برز مهمة الحيز فوق المشيمي كطريق واعد يمكن عقد الآمال عليه . إذ ينتشر العلاج المحقون ضمن هذا الحيز انتشاراً محيطياً وخلفياً لاستهداف طبقات نسيج المشيمية والشبكية المصابة ، مما قد يزيد الفعالية. (127-131)

مع تجنب الانتشار باتجاه الاقسام الأمامية للعين ، مما يوفر إمكانية تعزيز السلامة وتحسين التوافر البيولوجي ، وتعرض الأنسجة المشيمية والشبكية المجاورة للعوامل العلاجية المحقونة إلى تركيز عالٍ.

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

بالإضافة إلى ذلك أظهرت العديد من معلقات الجزيئات الصغيرة ملامح الحركية الدوائية لفترات طويلة ، مما يدعم احتمالية التواجد المستمر في أنسجة العين الرئيسية .(133,132)

الموقع والسماكة:

منطقة pars plana هي المنطقة المختارة لإجراء الحقن داخل الزجاجي و عليه تعتبر المنطقة الأكثر مثالية لتطبيق الحقن في الحيز فوق المشيمي لسهولة الوصول إليها و أمانها من حيث البنى التشريحية المجاورة.

تم قياس سماكة الصلبة في هذه المنطقة بطرق مختلفة باستخدام , MICRO MRI , UBM

ANTERIOR (OCT) WITH ENHANCED DEPTH IMAGING حيث ترواحت سماكة الصلبة

(500±100um) في منطقة اللم limbus (420± 130 um) حتى الحاشية المشرشرة للشبكية ora

(134). serrate وبشكل أدق أوضحت دراسة Oliveira et al ، باستخدام UBM لتحديد سماكة الصلبة

3 mm خلف اللم سماكة وقدرها 65±506 μm (135).

وتشير البيانات المذكورة بالأدب الطبي لقياس ثخانة الصلبة باستخدام طرق مختلفة للقياس UBM, MICRO

OCT, MRI، أن ثخانة الصلبة في منطقة pars plana ثابتة نسبياً وهي أرق قليلاً في الربع العلوي

الصدغي مقارنة مع الربع السفلي الأنفي .(136,134)

أظهرت أحدث دراسة لقياس ثخانة الملتحمة البصلية باستخدام anterior oct قياس ثابت نسبياً

للثخانة بمقدار 240.1 ± 29.8 μm (137) وبقياس ثخانة الملتحمة البصلية و التينون مجتمعة باستخدام

anterior oct اوضحت متوسط قياس وقدره 67 ± 393 μm (138)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

و من وجهة نظرنا ، يضاف أيضاً إلى تلك القياسات ثخانة الحبال الليفية المتواجدة بين الصلبة ومشيمية العين مع ثخانة الوصل المشيمي الصلبوي ، و بناءً على القياسات المذكورة فإن الطول الأمثل الواجب تجاوزه للوصول إلى الحيز فوق المشيمي هو 1000 ميكرون ، وهذا ما اجتمعت عليه أغلب الدراسات و بمقدمتها دراسة الـ HULK على قيم أطوال تتراوح بين 900 و 1100 ميكرون للوصول إلى الحيز فوق المشيمي بشكل آمن و فعال.

حركية السوائل:

تعد اتصالات النسيج خارج الخلوية بين الصلبة و(المشيمية ، الجسم الهدبي) ذات علاقة وطيدة مع آلية تدفق السوائل ضمن الحيز فوق الشيمي. فعند مهماز الصلبة scleral spur ، تلتصق الصلبة بقوة مع الجسم الهدبي وعندها فإن فالمسافة فوق المشيمية و المسافة فوق الهدبية مغلقة من الناحية الأمامية بشكل شبه تام. وبالتالي فإن السائل الذي يتم إدخاله في منطقة PARS PLANA سيمدد الحيز فوق المشيمي و يدفع بالسوائل للتدفق نحو الخلف. (139)

و من ناحية أخرى أوضحت دراسة Emi et al التي قاست من خلالها الضغط الهيدروستاتيكي في الحيز فوق المشيمي عن طريق إدخال قنية بشكل مباشر ضمن الحيز ، قيم ضغط أقل بالناحية الأمامية بمقدار 0.2 ± 0.8 mmhg ، و قيم ضغط أقل بالناحية الخلفية بمقدار 3.7 ± 0.4 mmhg من قيمة الضغط داخل العين وهذا ما سيعزز من تدفق السوائل بفرق الضغط الطبيعي في العين الذي يتناقص باتجاه القطب الخلفي (140).

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

الأمان:

يعد الحقن في الحيز فوق المشيمي طريقة آمنة وواعدة في إيصال الدواء الى القسم الخلفي من العين وتحديدًا الشبكية و مشيمية العين ، و لم تسجل أي من الدراسات العالمية المجراة ما قبل السريرية او حتى السريرية منها أي تأثيرات جانبية ذات أهمية.

حيث لوحظ زيادة تصبغ خفيفة في نقطة الحقن مع توسع في الحيز فوق المشيمي سرعان ما عاد إلى هيكلته

الطبيعية تماماً خلال ثلاثة أشهر من الحقن مع عدم تسجيل تغير في ثخانة مشيمية العين(141)

ولقد نال مؤخراً الحقن في الحيز فوق المشيمي بالمركب الدوائي xipere موافقة هيئة الغذاء و الدواء الأمريكية

لعلاج وذمة اللطخة الثانوية في سياق التهابات العنبية.(142)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

خامساً: خواص المادة الدوائية المحقونة في الحيز فوق المشيمي:

1-5- الحجم:

إن حجم المادة الدوائية المحقونة سيؤثر على مدى توزيعها وانتشارها ضمن الحيز فوق المشيمي ،
ففي دراسة أجريت على الأرانب تم إثبات أن زيادة حجم المادة الدوائية المحقونة ارتبط بشكل مباشر مع زيادة انتشارها و تغطيتها للحيز فوق المشيمي ، (143)

حيث أنه بتطبيق حقن مادة الفلورسينين بأحجام متزايدة ابتداءً من 25 ul حتى 150 ul ارتبط بشكل
مثير للاهتمام بزيادة خطية في تغطية المادة الدوائية لكامل سطح المشيمية و انتشارها ضمن الحيز فوق
المشيمي مع عدم احداث زيادة في قيمة الذروة لسماكة الحيز فوق المشيمي. (144)
حيث أن حقن 100 ul في نقطة و احدة كانت كافية لتغطية 75% من شبكية و مشيمية العين
(145).

تشير هذه النتائج إلى أن زيادة حجم الحقن سيزيد الانتشار الكلي بدلاً من زيادة توسع الحيز فوق
المشيمي بتطبيق حقنة واحدة .و تم تأكيد هذه الملاحظة بشكل أكبر في نماذج حيوانية أخرى ، وتشير النتائج
إلى أن وجود صفائح تربط المشيمية بالصلبة يمكن أن يحد من زيادة توسع الحيز فوق المشيمي في نقطة ما
، مما يؤدي إلى انتشار الحقن محيطياً باتجاه الاقسام الخلفية من العين (145)

فيما يتعلق بالحجم ، فقد ثبت أيضاً أن الحقن في أرباع متعددة يزيد من تغطية المشيمية بشكل
كلي ، في دراسة على الأرانب ، تم إجراء حقنتين في الحيز فوق المشيمي من فلورسينين الصوديوم 50 ul لكل

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

حقنة في الربع العلوي الصدغي و السفلي الانسي حيث وجد الباحثون أن المشيمية بأكملها كانت مغطاة ، و يشير هذا إلى أن الحقن في أرباع متعددة قد تكون استراتيجية لتحقيق توزيع أكثر انتشاراً للمادة الدوائية .(146)

5-2- اللزوجة:

بالإضافة إلى الحجم فإن لزوجة المركبات الدوائية المحقونة ستؤثر على مدى انتشارها ، وإحداث اتساع في الحيز فوق المشيمي.

دراسة Chiang et al قامت بحقن مركبات دوائية مختلفة للزوجة ضمن الحيز فوق المشيمي وخلصت إلى أن زيادة لزوجة المادة الدوائية المحقونة ستؤدي إلى زيادة اتساع الحيز فوق المشيمي، و مع الوقت فإن هذه المركبات سيعاد امتصاصها و عودة الحيز فوق المشيمي إلى أبعاده الطبيعية علماً أن المركبات ذات اللزوجة الأعلى احتاجت فترة زمنية أعلى للامتصاص بشكل كامل كما أن اللزوجة أثرت على مدى انتشار المادة الدوائية إلى القسم الخلفي من العين .(147,144) وهذا ما اتفقت عليه أيضاً دراسة Kim et al (148)

5-3- الشكل الصيدلاني المعلق suspension:

بالإضافة إلى خصائص السوائل ، تحتوي بعض تركيبات الأدوية على جزيئات معلقة يمكن أن تذوب بمرور الوقت. حيث قدرت أحجام مسام شعيرات المشيمية المنقبذة choriocapillaris fenestrated بين 6 و 12 نانومتر (149) ، مما قد يحد من خروج الجسيمات الأكبر من خلال هذا الطريق . حيث تم تقييم تأثير حجم الجسيمات في المعلق المحقون في الحيز فوق المشيمي في منشورات متعددة (148,150,151)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

حيث تم حقن جزيئات دوائية بأقطار تتراوح بين 20-1000 نانومتر ولوحظ أن الجزيئات ذات القطر 20 nm كانت قابلة للقياس ضمن الصلبة و الحيز فوق المشيمي ، بينما الجزيئات ذات الأقطار الأكبر كانت محصورة فقط ضمن الحيز فوق المشيمي .(150)

وهذا ما اتفقت عليه دراستي Kim et al و Chiang et al إلا أنهما أضافتا أن حجم الجزيئات الدوائية المحقونة لم يكن لها تأثير على مدى انتشار المادة الدوائية باتجاه القطب الخلفي من العين .(143,144) وبمقارنة حقن المواد الدوائية ضمن الحيز فوق المشيمي بشكلها المعلق suspension و المحلول solution، تبين حدوث توزع وانتشار محيطي باتجاه الاقسام الخلفية من العين بشكل أكبر لصالح الشكل المحلول ، لكن مع تعرضه لتصفية دوائية أسرع بكثير من الشكل المعلق .(151,152) وهذا ما يترتب عليه تحرر مديد أكثر و تواتر حقن أقل لصالح المركبات الدوائية ذات الشكل المعلق.

4-5- الانتشار:

حتى الآن ، يعد الحقن داخل الزجاجي الطريقة الأكثر شيوعاً لإيصال الدواء إلى الشبكية نظراً لسهولة الإعطاء و التوافر الحيوي العالي للدواء في شبكية العين ، حيث يعمل الخلط الزجاجي كخزان يضمن تحرر بطيء للجزيئات الدوائية المحقونة ضمنه ، لكنه من ناحية أخرى ينقص التوافر الحيوي للجزيئات الدوائية في بعض الأنسجة المستهدفة علاوةً على انتشاره لمناطق أخرى من العين .(153,154)

على سبيل المثال فإن حقن الستيروئيد ضمن الزجاجي لعلاج أمراض اللطخة سيؤدي إلى تشكل الساد و ارتفاع ضغط العين بسبب التأثيرات الثانوية على القطعة الأمامية للعين(155) . كما أن الغشاء

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد يحيى

المحدد الباطن يحد من انتشار الجزئيات الدوائية من الزجاجي باتجاه ظهارة الشبكية الصباغية و مشيمية العين (156).

ويعد الحقن في الحيز فوق المشيمي طريق واعد يؤمن و صول الجزئيات الدوائية إلى القطب الخلفي من العين متجاوزاً الغشاء المحدد الباطن بينما يقلل من تركيز المادة الدوائية في البيت الأمامي وبذلك تأثيرات جانبية أقل من حيث تشكل الساد و ارتفاع ضغط العين .(157,158)

تتدفق جزئيات الدواء المحقونة في الحيز فوق المشيمي بشكل محيطي وباتجاه الخلف حيث أن هذا التدفق محصور بين مهماز الصلبة في الأمام و العصب البصري والشرابين الهدبية الخلفية القصيرة في الخلف (159,160).

و عليه تقل الحاجة من الكمية الدوائية المراد حقنها لعلاج أمراض القطعة الخلفي تبعاً للطبيعية التشريحية المحصورة لهذا الحيز، حيث يمكن للجزئيات الدوائية المحقونة أن تحقق تركيزاً أعلى في شبكية العين و الظهارة الصباغية والمشيمية.(161,162)

على سبيل المثال : حقن BEVACIZUMAB ذو الوزن الجزيئي 149 KDA ضمن الحيز فوق المشيمي نتج عنه تركيزاً أعلى بثمانية أضعاف في مشيمية العين ومستويات أقل 33 ضعف في البيت الأمامي مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي .(160)

كما أن حقن مواد دوائية بوزن جزيئي أقل مثل فلورسئين الصوديوم ذو الوزن الجزيئي 40 KDA حققت تركيز أعلى بمقدار 25-200 مرة ضمن المشيمية و الشبكية مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي.(161)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

5-5- التصفية:

تحدث التصفية الدوائية لكل من الحقن ضمن الزجاجي و الحيز فوق المشيمي بشكل رئيسي عبر الدوران المشيمي ، و هي تعتمد بشكل كبير على الوزن الجزيئي للمادة الدوائية المحقونة .(163,164)

حيث لوحظ بحقن BEVACIZUMAB ضمن الحيز فوق المشيمي تصفية أسرع مقارنة بالحقن ضمن الزجاجي ، حيث وصل بعد 12 ساعة إلى تراكيز أعلى في الشبكية و المشيمية من الحقن ضمن الزجاجي إلا أنه أصبح غير قابل للقياس بعد 7 أيام من الحقن ، مقارنة مع بقاءه لما يقارب الشهر بالحقن ضمن الزجاجي .(165)

ومن ناحية أخرى بحقن التريام سينولون أسيتونايد ضمن الحيز فوق المشيمي لوحظ تصفية أقل للمادة الدوائية حيث كان قابلاً للقياس لمدة 120 يوم مقارنة مع 41 يوم للحقن ضمن الزجاجي .(166)

أوضحت البيانات المذكورة بالأدب الطبي أن المواد الدوائية التي يبلغ قطرها 20 nm تحتى micro m2 تعرضت لتصفية بطيئة بالحيز فوق المشيمي مع بقائها بتركيز قابلة للقياس لأسابيع عديدة .(167,160).

5-6- التريام سينولون أستونائيد:

يعتبر TA واحداً من مركبات الستيروئيدات القشرية ، الذي أثبت أمانه و فعاليته في علاج العديد من أمراض العين على مدى أكثر من 50 سنة ، كمادة دوائية فعالية لها تأثير مضاد للالتهاب و تأثير مضاد للتنمي الوعائي لعلاج امراض الشبكية و مشيمية العين.

كما أنه من المركبات الأقل سمية على خلايا الشبكية و خلايا RPE مع ما يمتاز به من نصف عمر حيوي أعلى مقارنة مع بقية الستيروئيدات القشرية الأخرى .(168)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتوناييد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

يعد التريام سينولون أسيتوناييد من المركبات ذات الحبيبات الصغيرة الكارهة للماء العديمة الشكل (160) ومن تركيباته المطبقة في العلاجات العينية ، التريام الخالي من المواد الحافظة المؤلف من حبيبات ذات حجم أصغر عادة حوالي 11.5 ميكرونًا .(170,171)

و التريام السينولون أسيتوناييد المخلوط بمادة حافظة الذي يملك حجم أكبر حوالي 19 ميكرون تقريبا على شكل بللورات بنسبة 100% (170) تميل للتجمع بشدة مع بعضها البعض (172) ، ونظراً لحجم الجزيئات الأكبر يعد هو الخيار الأمثل لتطبيق الحقن في الحيز فوق المشيمي تبعاً لما ذكر سابقاً عن خواص المادة الدوائية الأمثل للحقن في الحيز فوق المشيمي.

وفيما يخص تأثير المادة الحافظة وسميتها على شبكية العين لا توجد دراسة منهجية صريحة توضح هذا الأمر و تضاربت الدراسات فيما بينها على هذا الأمر وقد خلصت الدراسات المجراة على الحيوانات إلى عدم وجود سمية للمادة الحافظة على الشبكية ، (173) و خلصت دراسة lang et.al إلى عدم وجود سمية على شبكية الانسان لمركب التريام سينولون kenalog المحتوي على مادة حافظة، (174) فيما أظهرت دراسة Mauricio Maia et.al تأثير التهابي سريري أعلى للمرضى المحقونين بمركب التريام سينولون المحتوي على مادة حافظة مقارنة بغيرهم من حيث احمرار العين و الألم بعد الحقن خلال الأسبوع الأول من تطبيق الحقن (175).

يضاف إلى ماسبق من التركيبات الدوائية نوع جديد هو تريام XIPERE الخاص بشركة CLEARSIDE وهو نوع خاص من التريام معد للحقن في الحيز فوق المشيمي ، يطبق في علاج وذمة اللطخة السكرية و قد نال موافقة FDA لعلاج وذمة اللطخة الثانوية في سياق التهابات العنبية .(142) إن حقن التريام ضمن الحيز فوق المشيمي يضمن بقاءه في هذا الحيز بتركيز قابلة للقياس تصل

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

حتى أربعة أشهر بمتوسط نصف عمر حيوي 29 يوم مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي بمتوسط نصف عمر حيوي 6-18 يوم. (177,176) حيث يظهر التريام انحلالاً ضعيفاً و كذلك معدل انتشار بطيء ضمن الحيز فوق المشيمي من ناحية الحرائك الدوائية. (178)

يتوضع التريام بعد حقنه في الحيز فوق المشيمي بتركيز عالية في الشبكية بحوالي 527.869 ضعفاً مقارنة مع تركيزه في الخلط المائي ، و في الجسم الزجاجي بحوالي 2773 ضعفاً عنه في الخلط المائي و يعتبر نقطة هامة لصالح الحقن في الحيز فوق المشيمي مقارنة مع الحقن داخل الزجاجي الذي يتوضع التريام فيه بتركيز عالية ضمن الخلط المائي مع ما يحمله من تأثيرات جانبية كالساد و ارتفاع ضغط العين. (177,178) وبالتالي يضمن حقن التريام في الحيز فوق المشيمي تراكيز علاجية عالية في كل من نسيج الشبكية و المشيمية و تراكيز قليلة في الخلط المائي مما يجعله مفضلاً عن طرق الحقن التقليدية الأخرى ، مع ما يحمله من مخاطر اقل من الحقن ضمن الزجاجي لعدم اختراقه كامل طبقات العين . (179)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

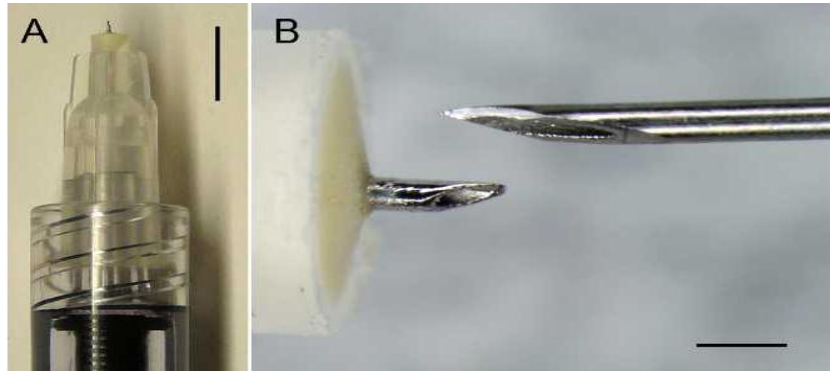
سادساً: أدوات الحقن بالحيز فوق المشيمي:

تعتبر الإبر ذات اللمعة Hollow needles من أكثر الأدوات الطبية استخداماً ، وتعتمد استخداماتها المتعددة على قدرة هذه الإبرة على تطبيق ضغط كافى ليخترق النسيج الهدف دون التسبب بألم غير محتمل او ضرر كبير في النسيج أو تعرض الإبرة للكسر أو الانحناء . فاستهدفت عمليات تطوير الإبر للحقن داخل الزجاجي محاولة إنقاص قطر هذه الإبر حتى 30 G و 33 G لإحداث أقل رض ممكن على الأنسجة المستهدفة.

واعتماداً على هذا المبدأ تم تصميم الإبر و الأجهزة المخصصة للحقن فوق المشيمي لكن مع اختلاف طول الإبرة حيث صممت لتأمين طول أصغري للإبرة لا يتجاوز 1100 ميكرون.

:Microneedle

هي اول نوع من الإبر التي تم تصميمها لتجارب الحقن في الحيز فوق المشيمي على الأرانب ،حيث اعتمدت نفس الشكل التصميمي لإبرة 30 G المستخدمة في الحقن داخل الزجاجي مع اختلاف طول الإبرة المنبثق حيث صممت بطول 750 ميكرون.(180,181)



الشكل (25) Microneedle (180)

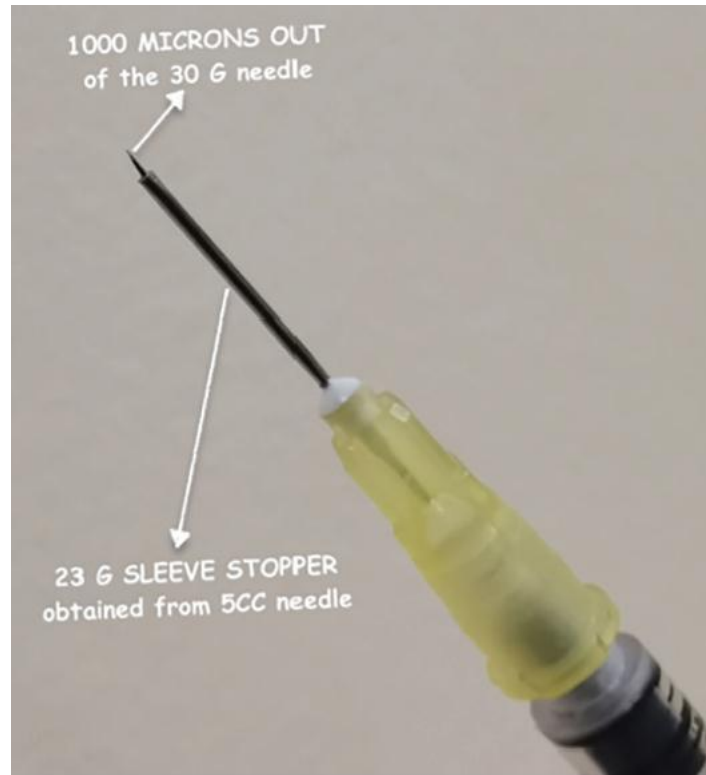
فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

:Microneedle suprachoroidal tools

صممت هذه الأداة عام 2018 من قبل DR.AMEEN MARASHI , DR.LUKAN

MISHEV حيث كانت من أوائل الأدوات المطبقة عالمياً على عين الانسان للحقن في الحيز فوق المشيمي و اشتق تصنيع معظم الأدوات الآحقة على نفس مبدأ عملها تقريباً.

حيث يعتمد مبدؤها على تصنيع يدوي للأداة في كل مرة يتم فيها تطبيق الحقن في الحيز فوق المشيمي ،عن طريق توظيف الجزء المعدني من إبرة 23 G حيث يندخل ضمنه إبرة 30 G مع تحديد القياسات يدويا أثناء عملية التصنيع لضمان خروج طول وقدره 1000 ميكرون من مقدمة إبرة 23 G والتي بدورها ستعمل كحاجز يمنع انزلاق إبرة 30 G أثناء عملية الحقن و بالتالي الحفاظ على طول ثابت للإبرة و ضمان وصول آمن للحيز فوق المشيمي. (182)



الشكل (26) Microneedle Suprachoroidal tool (182)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

:Sheath of canula suprachoroidal tools

صممت هذه الأداة من قبل DR.Avadhesh Oli حيث يعتمد مبدؤها على تصنيع يدوي للأداة في كل مرة يتم فيها تطبيق الحقن في الحيز فوق المشيمي ،عن طريق توظيف مقدمة الجزء البلاستيكي من canula حيث يندخل ضمنه إبرة G26 مع تحديد القياسات يدوياً أثناء عملية التصنيع لضمان خروج طول وقدره 1000 ميكرون من مقدمة الجزء البلاستيكي والتي بدورها ستعمل كحاجز يمنع انزلاق إبرة G 26 أثناء عملية الحقن و بالتالي الحفاظ على طول ثابت للإبرة و ضمان وصول آمن للحيز فوق المشيمي.(183)

لكن من وجهة نظرنا هذه الأداة غير آمنة كلياً حيث من الممكن أن يحدث انحناء للجزء البلاستيكي أثناء عملية الحقن مما يؤدي لاختراق كامل طبقات العين كما أن إبرة G 26 تعتبر كبيرة القطر نسبياً للحقن في الحيز فوق المشيمي مما يترتب عليها رض أكبر للأنسجة.

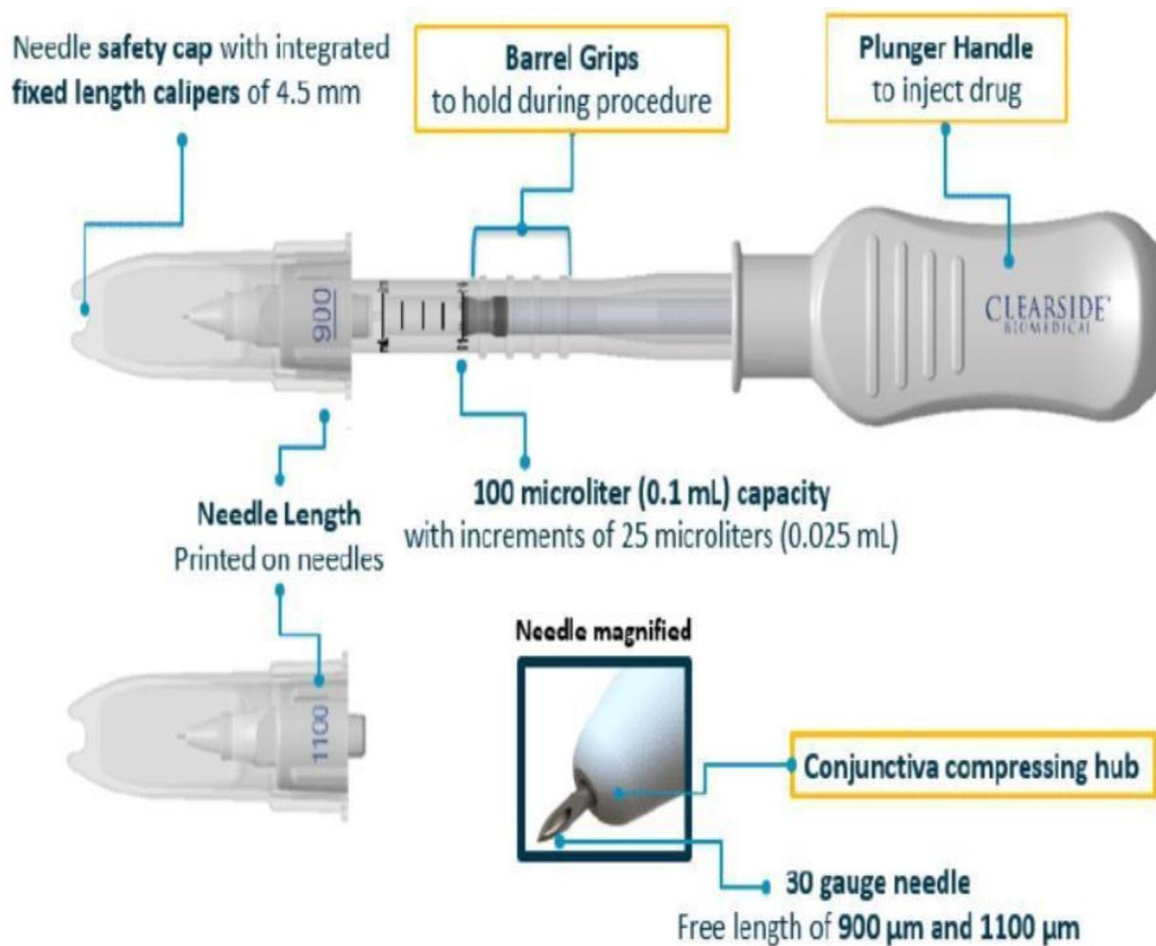


الشكل (27) Sheath of Canula (183)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

:Microinjector® (Clearside Biomedical, Alpharetta, GA)

هو عبارة عن سيرنغ مخصص للاستعمال لمرة واحدة للحقن في الحيز فوق المشيمي حيث تضاف له المادة الدوائية التريام سينولون أسيتونايد ثم تطبيق الحقن باستخدام أحد الرأسين بقطر G30 المتوافرين مع الأداة إما بطول 900 ميكرون أو 1100 ميكرون(184)



الشكل (28) Microinjector (184)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

:custom-made needle

صممت هذه الأداة من قبل DR.AMEEN MARASHI حيث يعتمد مبدؤها على تصنيع يدوي للأداة في كل مرة يتم فيها تطبيق الحقن في الحيز فوق المشيمي ، عن طريق توظيف المطاطة البلاستيكية المتواجدة في محقن إبرة الـ 1 ML بعد التعديل عليها لتصبح ملائمة لتطبيق الإجراء ثم يندخل ضمنها إبرة 30 G لتضمن خروج 1000 ميكرون من مقدمة المطاطة البلاستيكية ، والتي بدورها ستعمل كحاجز يمنع انزلاق إبرة 30 G أثناء عملية الحقن و بالتالي الحفاظ على طول ثابت للإبرة و ضمان وصول آمن للحيز فوق المشيمي.(185)



الشكل (29) Custom-made Needle (185)

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية- محمد اليحيى

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل السابع : منهج البحث

Chapter 7 : Research Methodology

السؤال البحثي :

هل هناك دور مهم للحقن المزدوج لكل من التريام سينولون أسيتونائيد في الحيز فوق المشيمي مع حقن الـ bevacizumab ضمن الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية مقارنة مع حقن الـ bevacizumab لوحده ، وهل سنتمكن من إيجاد مؤشرات تشريحية أو سريرية تساعدنا لمعرفة تعنيد بعض وذمات اللطخات السكرية على حقن ANTI-VEGF و استجابتها لحقن الستيروئيدات ، وهل سنتمكن من الوصول في نهاية الدراسة لمقاربة منهجية تساعدنا في تحديد الطور الذي تسير فيه وذمة اللطخة السكرية فيما إذا كانت في الطور الحاد المستجيب لعوامل النمو البطانية الوعائية أو الطور الالتهابي المزمن المستجيب للستيروئيدات.

المواد و الطرائق :

تصميم الدراسة:

دراسة تقديمية تداخلية معشاة ذات شاهد (Randomised Controlled Prospective Study).

مكان الدراسة:

قسم أمراض العين وجراحاتها، مستشفى الموساة الجامعي، دمشق، سوريا.

مدة الدراسة:

الفترة الممتدة بين 2022/3/1 و 2023/1/1.

أهداف الدراسة:

① إمكانية تحقيق نتائج أفضل على مستوى تحسين :

● القدرة البصرية للمريض.

● الخصائص التشريحية لوذمة اللطخة السكرية.

② إمكانية تجاوز 3 أشهر من عدم الاستجابة على العلاج بـ ANTI-VEGF لوحده في حالات وذمة

اللطخة السكرية المعقدة .

③ انقاص التكلفة الاقتصادية للعلاج البدئي لوذمة اللطخة السكرية إلى ما يقارب النصف من خلال :

● المباشرة بين فترات الحقن

● استخدام تواتر حقن أقل من مادة BEVACIZUMAB ذات السعر المرتفع بالمقارنة مع مادة

التريامسينولون أسيتونايد .

④ دراسة فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي .

◀ محاولة ربط النتائج لتعزيز فهم الآلية الفيزيولوجية لوذمة اللطخة السكرية و استجابتها لحقن عوامل

النمو البطاني الوعائي عن عدمه.

معايير الاشتغال في الدراسة:

- مريض يعاني من تدني في القدرة البصرية ويعزى لوجود وذمة لطفة سكرية هامة سريريا CSME او وذمة لطفة شاملة للمركز ناجمة عن الإصابة بالداء السكري بنمطيه الأول أو الثاني.
- وذمة لطفة سكرية هامة سريريا أو شاملة للمركز بسماكة < 300 ميكرون .
- القدرة البصرية المصححة أقل من 0.7
- ضغط باطن العين ضمن الحدود الطبيعية (10 - 21) ملم / ز.
- العمر فوق 18 سنة.
- الساد (مسموح بحال عدم الحاجة لإجراء عمل جراحي خلال الـ 3 أشهر القادمة و غير مؤثر بشكل مهم على القدرة البصرية او سبب لمنع رؤية الشبكية بشكل واضح)

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى ممن أجروا معالجات سابقة بحقن داخل الزجاجي او فوق المشيمية بفترة أقل من 4 أشهر أو علاج بتخثير الشبكية بالآرغون الليزر خلال فترة أقل من 4 أشهر.
- المرضى الذين يعانون من أمراض عينية مزمنة قد تؤدي لحدوث وذمة لطفة أو تسبب لها.
- المرضى الذين يعانون من أمراض جهازية مزمنة تعيق المريض عن المتابعة الدورية.
- المرضى ممن لديهم وذمة لطفة بسبب آخر غير السكري.

➤ مرضى أذيات العصب البصري أو المعالجين بأدوية خافضة لضغط العين أو من لديهم ضغط عين أكثر من 21 ملم/ ز .

➤ مرضى الحسر العالي ≤ 5 كسيرات، والمرضى الذين يشك بوجود ترقق في صلبة العين لديهم.

➤ المرضى الذين يعانون من داء عيني سكري متقدم أو نزف زجاجي يعيق رؤية قعر العين أو وجود مركبات وعائية ليفية شادة للطخة أو الشبكية.

➤ مرضى العين الوحيدة.

الأدوات المستخدمة في الدراسة:

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

- مصباح شقي TOPCON Slit Lamp IS_600 أو Topcon Slit Lamp SL -3C.
- عدسة VOLK 78D لتنظير قعر العين غير المباشر
- جهاز قياس أسواء الانكسار وتحذب القرنية الأوتوماتيكي TOPCON KR_8100P.
- جهاز إسقاط ضوئي مزود بلوحة سنلن Snellen من النموذج E.
- جهاز الإيكو Quantel Medical Cinescan V:2.04.
- جهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي Spectralis (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany) SD-OCT
- مقياس لضغط العين Air Puff نوع Topcon CT.80 Computerized Tonometer

بالإضافة إلى الأدوات المستخدمة في الحقن: (براءات اختراع مسجلة باسم الباحث و الأستاذ المشرف)

❖ حامل إبرة متبديل القياس بوحدة الميكرون للحقن فوق مشيمية العين.

❖ حامل إبرة بحلقات متعددة القياس للحقن فوق مشيمية العين.

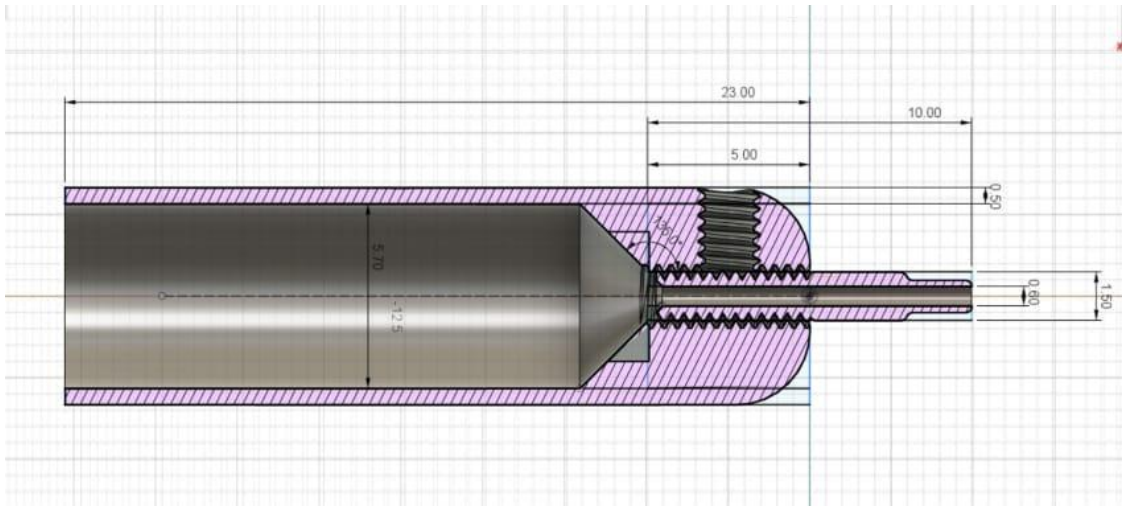
حامل ابرة متبديل القياس للحقن فوق مشيمية العين :

الوصف الفني للأداة :

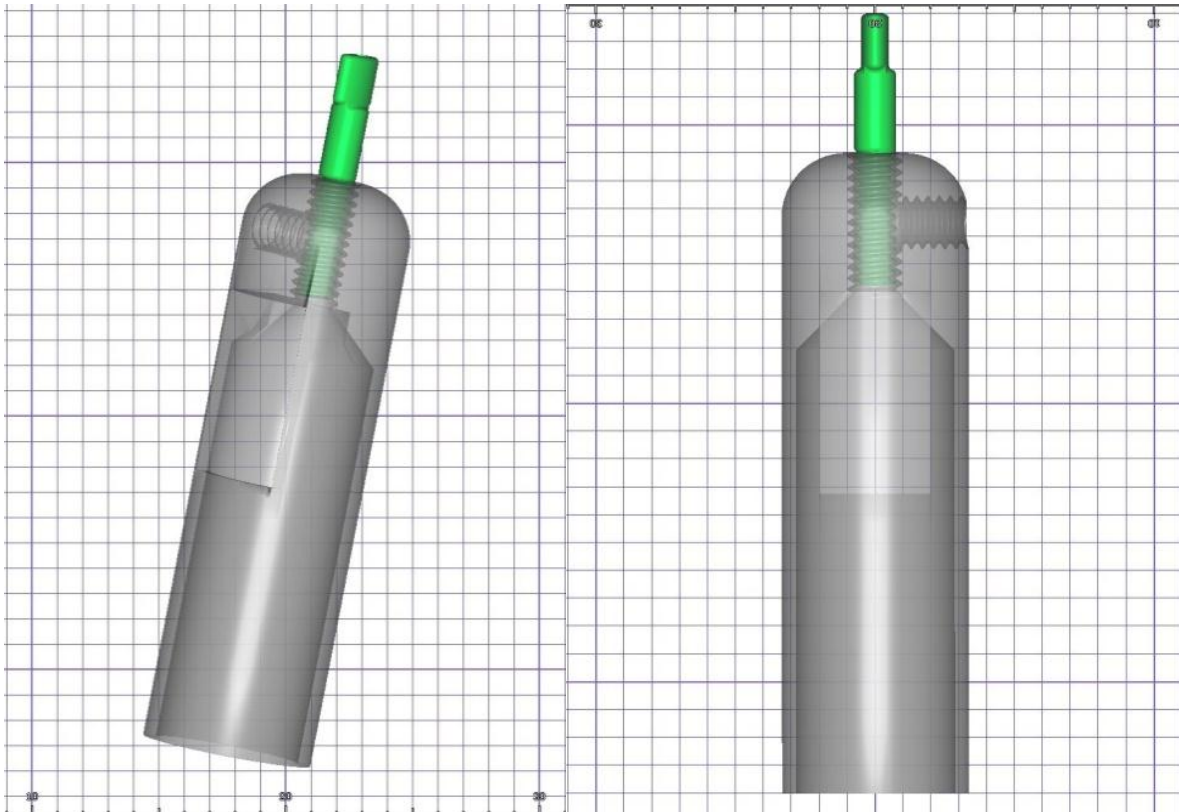
الأداة عبارة عن حامل معدني يركب بداخله محقن مع إبرة الحقن قياس 30gauge ، يتضمن الحامل أسطوانة داخلية و يضاف له في نهايته رأس بشكل أسطواني ، و تخترق إبرة الحقن كلتا الاسطوانتان .

الاسطوانة الأولى الاكبر قياساً مسننة من الداخل والرأس الأسطواني الأصغر قياساً مسنن من الخارج حيث يتم تدوير الرأس الأسطواني بشكل يدوي ليندخُل ضمن الاسطوانة الاولى وبذلك يمكن التحكم بطول شدة إبرة الحقن المنبثقة عن رأس الحامل ، علماً أن هذه المسننات صغيرة و متقاربة بشكل كافي ، حيث أن الدورة الكاملة للأسطوانة 360 درجة تؤدي إلى تبدل طول الإبرة المنبثقة عن الحامل بمقدار 400 ميكرون وتم تزويد هاتين الاسطوانتين بمسمار صغير يتم ضغطه لضمان ثبات الاسطوانتين عند الوصول للقياس المطلوب ، و باستخدام هذا الحامل يمكن التحكم بطول الابرة المنبثقة عن رأس الحامل و وصول المادة الدوائية للحيز فوق المشيمي و عدم اختراقه لطبقة مشيمية العين ، تم صناعة الأداة المعدنية باستخدام طباعة معدن ثلاثية الأبعاد للوصول إلى دقة القياس المطلوب بوحدة الميكرون حيث أن نوع المعدن المستخدم هو كوبالت كروم .

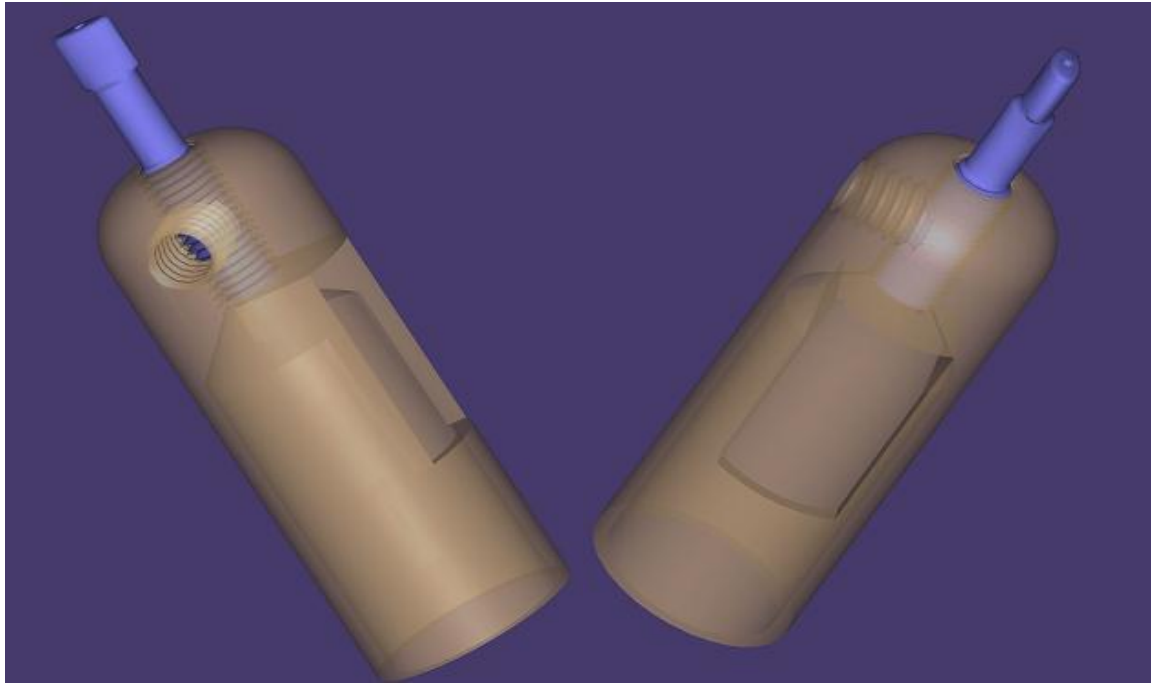
الرسوم و المخططات للأداة :



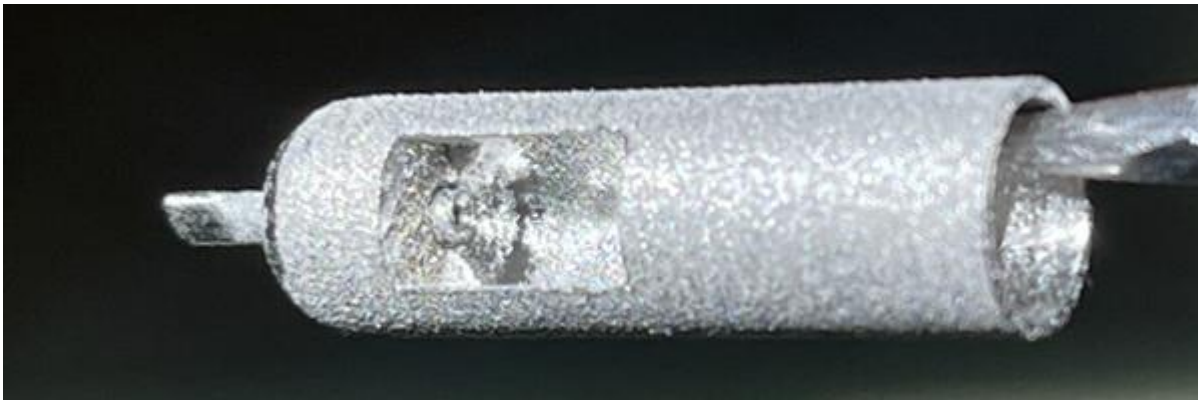
شكل (1) حامل إبرة متبذل القياس للحقن فوق مشيمية العين



شكل ترسيمي(2) حامل ابرة متبذل القياس للحقن فوق مشيمية العين



شكل (3) تصميم الأداة باستخدام برنامج EXOCAD



شكل (4) لحظة إخراج الأداة من طابعة المعدن ثلاثين الأبعاد



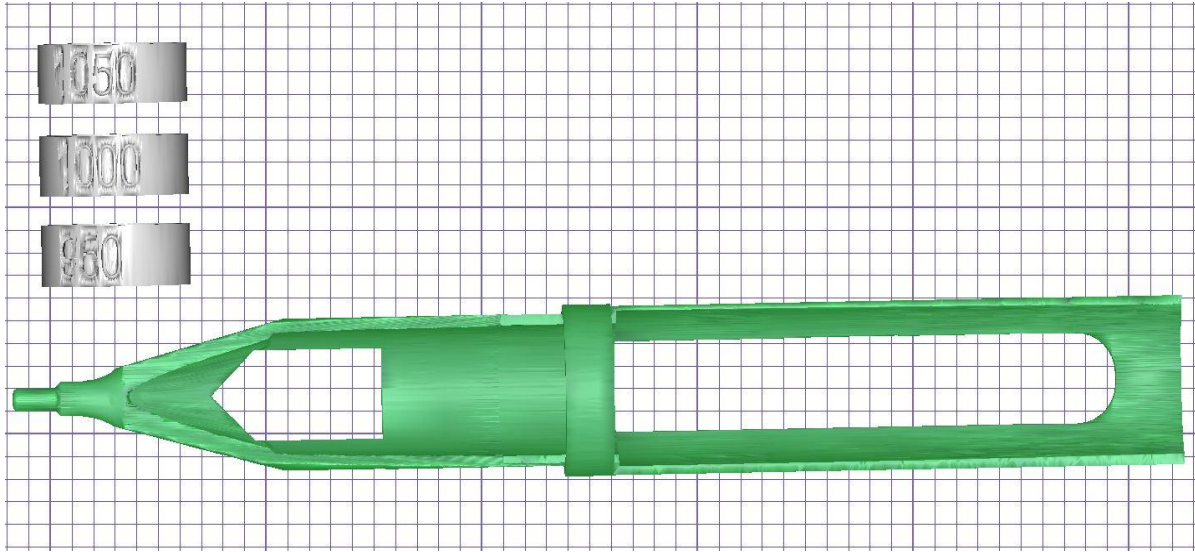
شكل (5) صورة مباشرة لحامل إبرة متبل القياس للحقن فوق مشيمية العين



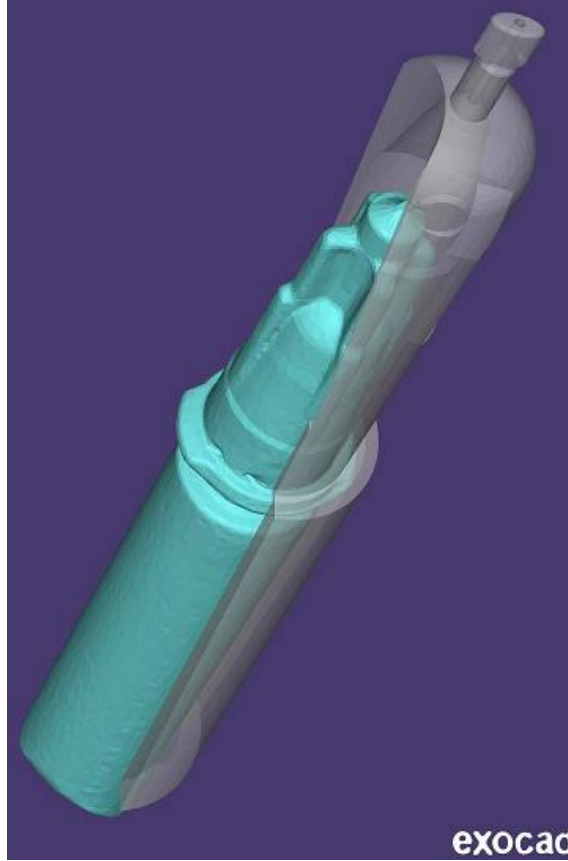
شكل (6) صورة توضح إبرة الحقن المنبثقة عن رأس الحامل

حامل إبرة بحلقات متعددة القياس بوحدة الميكرون للحقن فوق مشيمية العين: الوصف الفني للأداة :

الأداة عبارة عن حامل معدني ثابت القياس تمت صناعته باستخدام طباعة معدن ثلاثية الأبعاد نوع المعدن كوبالت كروم إذ يُستخدم الحامل رفقة للإبر المعتادة بالحقن داخل العين ذات قياس 30gauge ، يتم ادخال كامل الإبرة داخل الحامل وهذا ما يسمح لشدفة الإبرة فقط بالخروج من رأس الحامل بطول قدره 1100 ميكرون كما أن الحامل مزود بمجموعة من الحلقات مقاسة بوحدة الميكرون تمت صناعتها باستخدام طباعة معدن ثلاثية الأبعاد يتم استخدامها بشكل مرافق للحامل لتعديل القياس المطلوب لشدفة الإبرة أثناء خروجها من رأس الحامل لتصبح 900 ميكرون - 950 ميكرون - 1050 ميكرون وتلك القياسات الدقيقة تضمن وصول الستيررويد للحيز فوق المشيمي و عدم اختراق طبقة مشيمية العين .



شكل ترسيمي(7) حامل ابرة ثابت القياس للحقن فوق مشيمية العين توضح فيه الحلقات المستخدمة للتحكم بطول الابرة المنبثقة عن رأس الحامل



شكل (8) تصميم الأداة باستخدام برنامج EXOCAD ويوضح فيها اضافة محقن الحقن للحامل



شكل (9) صورة واقعية للحلقات المستخدمة في تبديل طول ابرة الحقن



شكل (10) صورة واقعية لحامل ابرة متبدل القياس للحقن فوق مشيمية العين

المنهجية المتبعة (خطة البحث):

- اختيار عشوائي للعينة بما يتناسب مع معايير الاشتغال والاستبعاد من المرضى المراجعين للعيادات العينية.
- إطلاع المشاركين على البحث وأخذ موافقة مستنيرة منهم.
- الاستجواب السريري للمرضى.
- إجراء فحص عيني شامل للمرضى يشمل:

➤ قياس القدرة البصرية المصححة وغير المصححة، وتقديرها بالنظام العشري Decimal باستخدام لوحة سنلن.

➤ فحص المريض باستخدام المصباح الشقي من نوع Topcon Slit Lamp IS -600 أو Topcon Slit Lamp SL -3C فحصاً عينيّاً شاملاً يتضمن: الأجفان، جهاز الدمع، الملتحمة، القرنية، الحدقة، الغرفة الأمامية، قعر العين (بعد توسيع الحدقة).

➤ تحديد قيم القوة الكاسرة للقرنية على المحاور الرئيسية باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار وتحذب القرنية الأوتوماتيكي TOPCON KR_8100P.

➤ قياس ضغط العين بطريقة التسطیح Goldman tonometry.

➤ قياس الطول الأمامي الخلفي للعين باستخدام Quintal Medical Cinescan .V:2.04

➤ إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري SD-OCT للحصول على الثخانة المركزية للطحّة.

مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة 61 عيناً من 61 مريضاً من المرضى المراجعين لقسم العيادات الخارجية في مشفى المواساة الجامعي والذين أكملوا الفترة الزمنية المطلوبة لإنهاء الدراسة حيث تم استبعاد جميع المرضى الذين لم يكملوا كامل فترة الدراسة من النتائج الإحصائية ، وذلك بعد أخذ موافقتهم على المشاركة بالبحث وإطلاعهم على الموافقة المستنيرة .

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بشكل عشوائي:

▪ **مجموعة الشاهد:** تم استخدام العلاج التقليدي لوزمة اللطخة السكرية عبر حقن الأفاستين (Bevacizumab 1.25mg/0.05ml) ضمن الزجاجي.

▪ **مجموعة الحقن المزدوج:** تم حقن المادتين الدوائيتين التريامسلون أسيتوناييد 4mg/0.1 ml في الحيز فوق المشيمي ، Bevacizumab 1.25mg/0.05ml ضمن الزجاجي.

بروتوكول الحقن في المسافة فوق المشيمية :

أجري الحقن في غرفة العمليات كما يلي : تطبيق قطرة بريمونيدين الترترات قبل ساعة من الحقن ، اجراء التخدير الموضعي باستخدام قطرة propracaine و من ثم تطبيق 4% povidone iodine ضمن رتوج الملتحمة وتركه لمدة 5 دقائق قبل تطبيق الحقن ، ثم اختراق إبرة الحقن المستخدمة ضمن حامل الإبرة المخصصة للحقن في الحيز فوق المشيمي لصلبة العين على بعد 4 ملم من اللم في الربع الوحشي العلوي ثم حقن المادة الدوائية ضمن الحيز و الانتظار لمدة 10 ثوان بعد انتهاء الحقن ليتم نزع الابرة ببطء مع الضغط على مكان الحقن بعود قطني.

Chapter 8 : Study result

التحليل الإحصائي للبيانات Statistical Analysis:

- ✓ تم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس نتائج الدراسة بواسطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ تم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ تم استبعاد النتائج الإحصائية للمرضى الذين لم يكملوا كامل الفترة الزمنية المطلوبة لإنهاء الدراسة.
- ✓ مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة و مناقشتها.

المخرجات الأساسية للنتائج الإحصائية:

أولاً: نتائج الإحصاء الوصفي.

ثانياً: التغير الوسطي الحاصل في ثخانة اللوحة المركزية لكلتا مجموعتي الحقن (قبل البدء بالمعالجة و بعدها بشهر وشهرين و ثلاثة أشهر) واسقاط بعض نتائج الإحصاء الوصفي عليها.

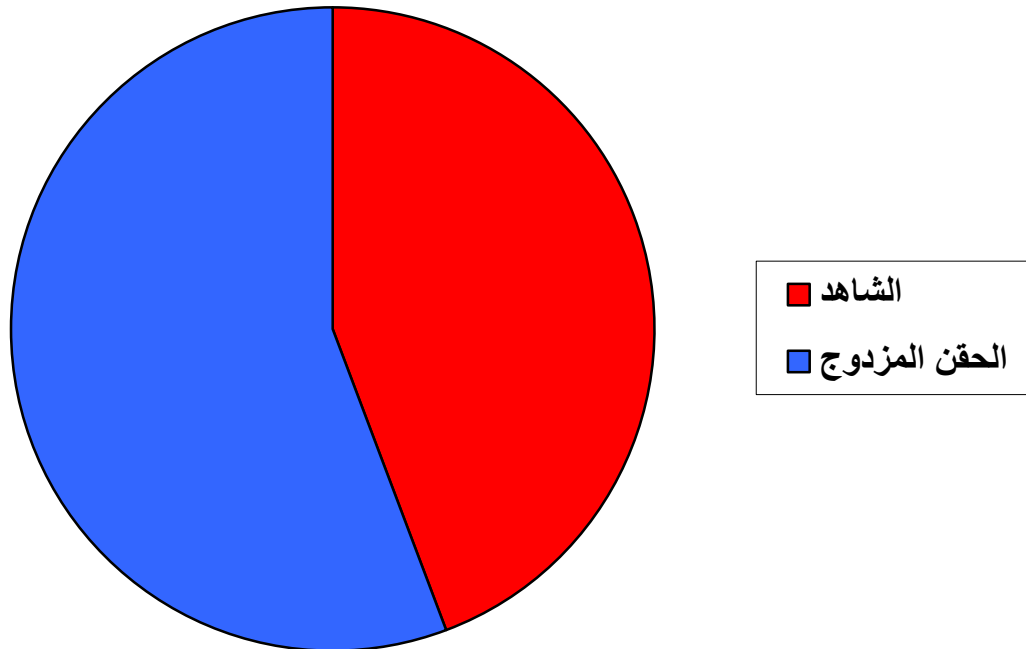
ثالثاً: التغير الوسطي الحاصل في قيمة القدرة البصرية المصححة لكلتا مجموعتي الحقن (قبل البدء بالمعالجة و بعدها بشهر وشهرين و ثلاثة أشهر).

رابعاً: التغير الوسطي الحاصل في قيمة الضغط داخل المقلة.

توزيع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة 61 عيناً لـ 61 مريضاً وكان التوزيع في كل مجموعة كالتالي:

- مجموعة الشاهد: 27 عيناً بنسبة 44.3%.
- مجموعة الحقن المزدوج: 34 عيناً بنسبة 55.7%.



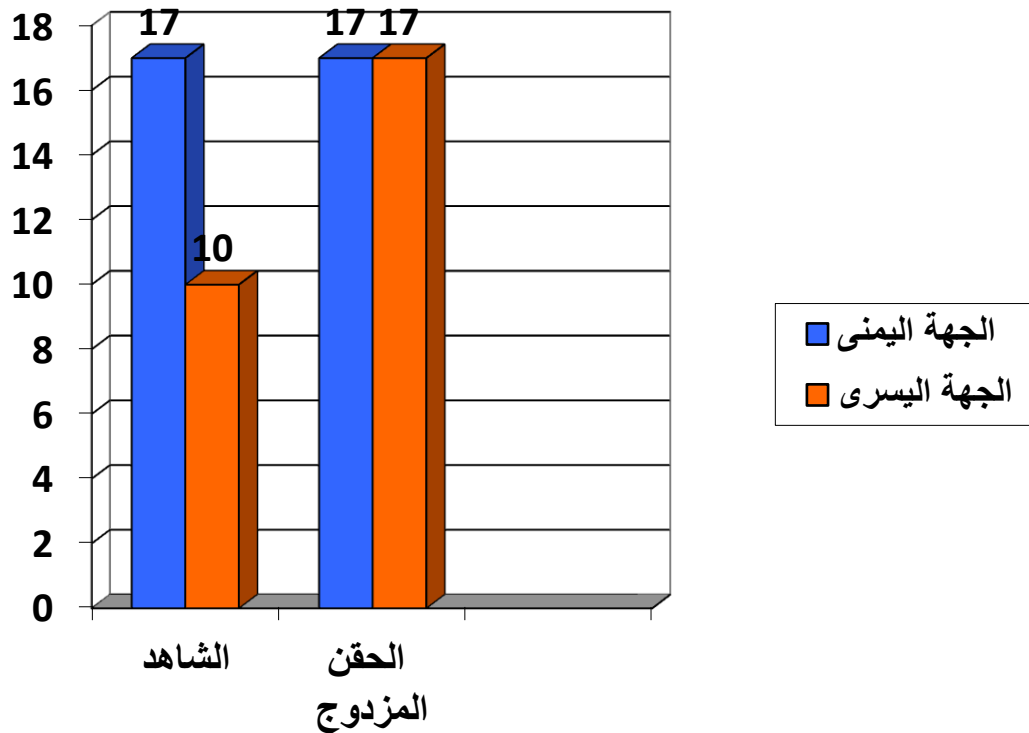
الشكل (11) توزيع المرضى حسب مجموعات الدراسة

توزع متغير جهة العين المحقونة في العينة المدروسة:

شملت العينة 34 عيناً يمينى بنسبة 55.7%، و 27 عيناً يسرى بنسبة 44.3% وكان التوزيع في كل مجموعة كالتالي:

- مجموعة الشاهد: شملت 17 عيناً يمينى بنسبة 63% و 10 عيون يسرى بنسبة 37%.
- مجموعة الحقن المزدوج: شملت 17 عيناً يمينى بنسبة 50% و 17 عيناً يسرى بنسبة 50%.

◀ ونجد أن الفرق بين المجموعات غير مهم إحصائياً حيث كانت $P \text{ Value}=0.672 (>0.05)$.



الشكل (12) توزيع المرضى حسب جهة العين المحقونة

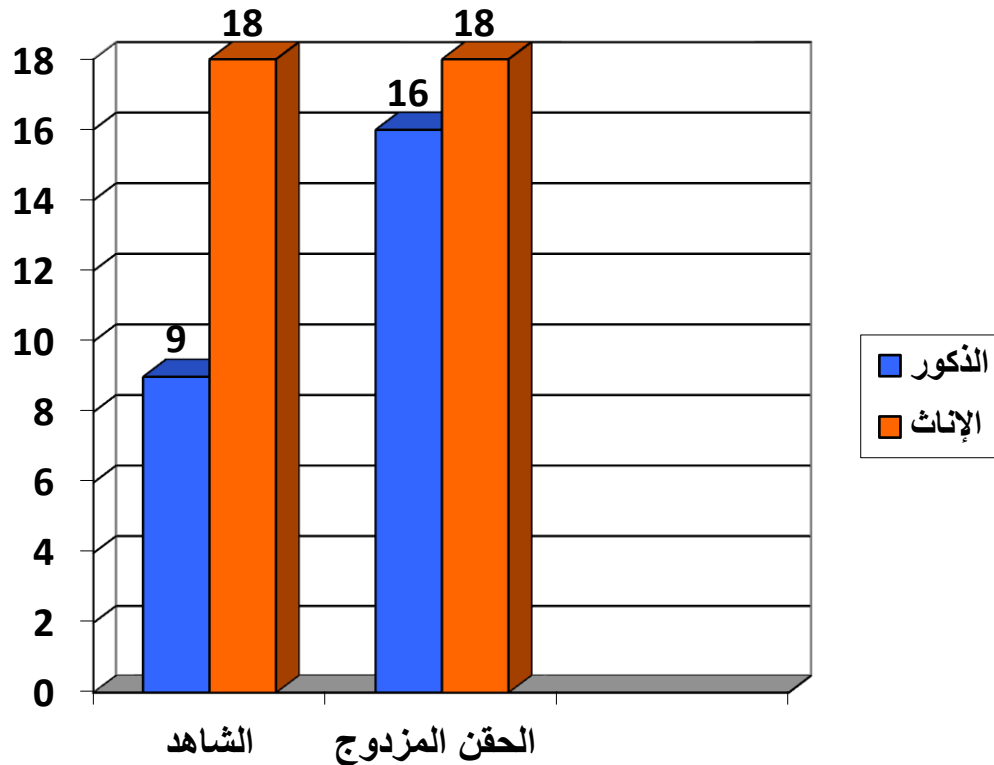
توزع متغير الجنس في العينة المدروسة :

شملت العينة 25 ذكراً (بنسبة 41%)، و 36 أنثى (بنسبة 59%)، وكان التوزيع في كل مجموعة كالتالي:

- مجموعة الشاهد: شملت 9 ذكور بنسبة 33.3% و 18 أنثى بنسبة 66.7%.
- مجموعة الحقن المزدوج: شملت 16 ذكراً بنسبة 47% و 18 أنثى بنسبة 53%.

الجدول رقم (3) – توزيع متغير الجنس في العينة المدروسة

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	Male	25	41.0	41.0	41.0
valid	Female	36	59.0	59.0	100.0
	Total	61	100.0	100.0	



الشكل (13) توزيع متغير الجنس في العينة المدروسة

توزيع متغير العمر في العينة المدروسة:

تراوحت أعمار المرضى بين 50-75 عاماً، وكان متوسط الأعمار: $66.93 (SD \pm 6.05)$ ، وكان التوزيع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** القيمة المتوسطة للعمر $65.53 (SD \pm 4.67)$ ، وتراوحت أعمارهم بين 50-74 عاماً.
- **مجموعة الحقن المزدوج:** القيمة المتوسطة للعمر $66.57 (SD \pm 5.77)$ ، وتراوحت أعمارهم بين 50-75 عاماً.

الجدول رقم (4) - توزيع متغير العمر في العينة المدروسة

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	61	50	75	66.93	6.05
Valid N (listwise)	61				

الجدول رقم (5) - توزيع متغير العمر في مجموعات الدراسة

	Group	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	IVB	27	50	74	65.53	4.67
	IVB+SCTA	34	50	75	59.0	5.77

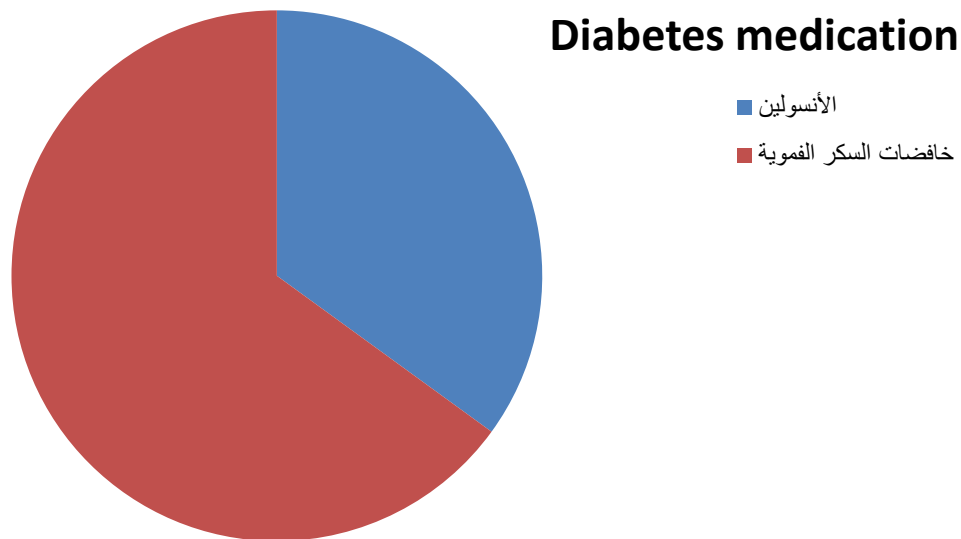
◀ ورغم أن متوسط العمر في مجموعة الحقن المزدوج أعلى من باقي المجموعات؛ إلا أن هذا الفرق غير مهم إحصائياً حيث $P \text{ Value} = 0.883 (> 0.05)$.

توزيع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المرضى:

لوحظ أن 21 مريض من أصل 61 مريض بنسبة 35% يستخدمون أو قد استخدموا حقن الأنسولين تحت الجلد لضبط الداء السكري و 40 مريضاً 65% يستخدمون خافضات السكر الفموية.

الجدول رقم (6) - توزيع متغير الدواء الخافض للسكر في العينة المدروسة

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	الأنسولين	21	35.0	35.0	35.0
valid	الأدوية الفموية	40	65.0	65.0	100.0
	Total	61	100.0	100.0	



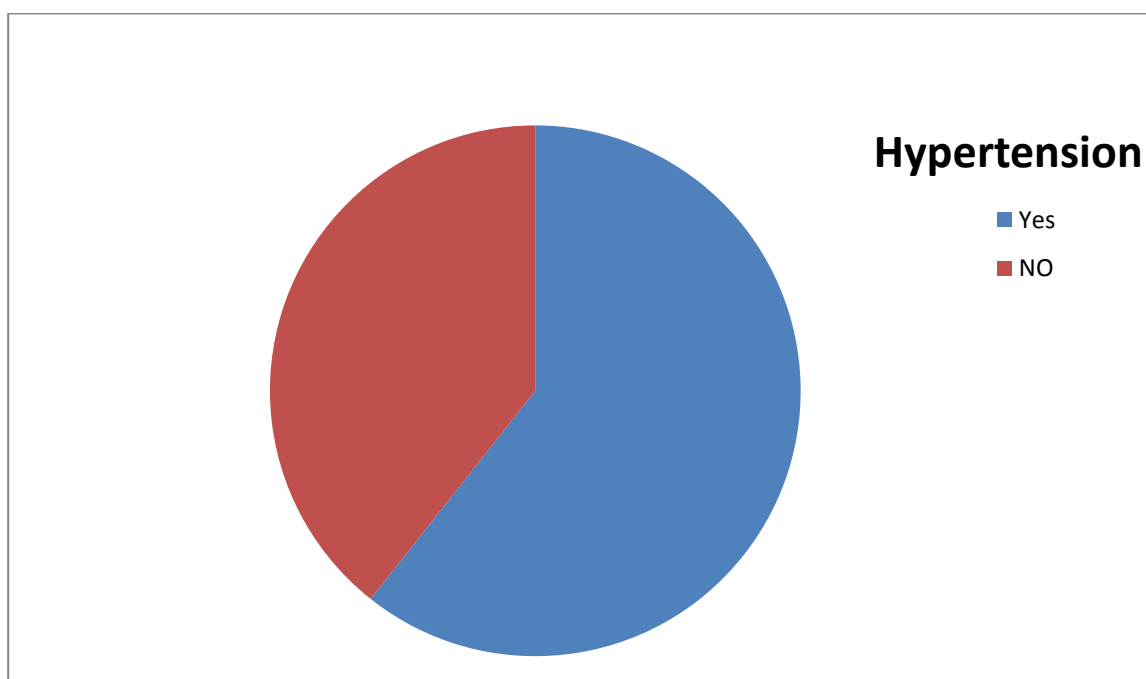
الشكل (14) توزيع الدواء الخافض للسكر في العينة المدروسة

توزيع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة:

لوحظ أن 37 مريضاً من أصل بنسبة 60% يعانون من ارتفاع التوتر الشرياني المزمن ، و 24 مريضاً لا يعانون منه .

الجدول رقم (7) - توزيع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	نعم	37	60.0	60.0	60.0
valid	لا	24	40.0	40.0	100.0
	Total	61	100.0	100.0	



الشكل (15) توزيع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة

توزيع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة:

بلغ متوسط مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة $16.85(SD \pm 6.05)$ ، وكان التوزيع في كل مجموعة كالتالي:

- مجموعة الشاهد: القيمة المتوسطة $15.81(SD \pm 4.67)$
- مجموعة الحقن المزدوج: القيمة المتوسطة $17.71(SD \pm 6.77)$

الجدول رقم (8) - توزيع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Diabetes time	61	11	36	16.85	6.05
Valid N (listwise)	61				

الجدول رقم (9) - توزيع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في مجموعات الدراسة

	Group	N	Mean	Std. Deviation
Diabetes time	IVB	27	15.81	4.67
	IVB+SC TA	34	17.71	6.77

◀ ورغم أن متوسط العمر في مجموعة الحقن المزدوج أعلى من مجموعة الشاهد؛ إلا أن هذا الفرق غير هام إحصائياً حيث $p=0.486 (>0.05)$

توزع متغير الطول الأمامي الخلفي للمقلة في العينة المدروسة:

تراوحت قيم الطول الأمامي الخلفي للمرضى بين 22.5 - 24.7 ملم، وكان متوسط القيم: 23.16 ملم، والانحراف المعياري ± 0.49 ، وكان التوزيع في كل مجموعة كالتالي:

■ **مجموعة الشاهد:** المتوسط 23.14 ملم، والانحراف المعياري ± 0.46 ، وتراوحت القيم بين 22.5 - 24.6 ملم.

■ **مجموعة الحقن المزدوج:** المتوسط 23.21 ملم، والانحراف المعياري ± 0.48 ، وتراوحت القيم بين 22.3 - 24.5 ملم.

◀ ورغم أن متوسط الطول الأمامي الخلفي للمقلة في مجموعة الشاهد أقل من باقي المجموعات إلا أن هذا الفرق غير مهم إحصائياً حيث ($P \text{ Value} = 0.763 > 0.05$).

تم دراسة هذا المتغير لاستبعاد العين ذات الطول المحوري الأعلى من 26 ملم أو أقل من 21 ملم من عينة الدراسة خشية حدوث اختلاطات غير متوقعة في أثناء الحقن ناجمة عن اختلاف سماكة الصلبة لتعذر إمكانية قياس الصلبة باستخدام جهاز OCT المتاح لدينا.

الجدول رقم (10) - توزع متغير الطول الأمامي الخلفي للمقلة في مجموعات الدراسة

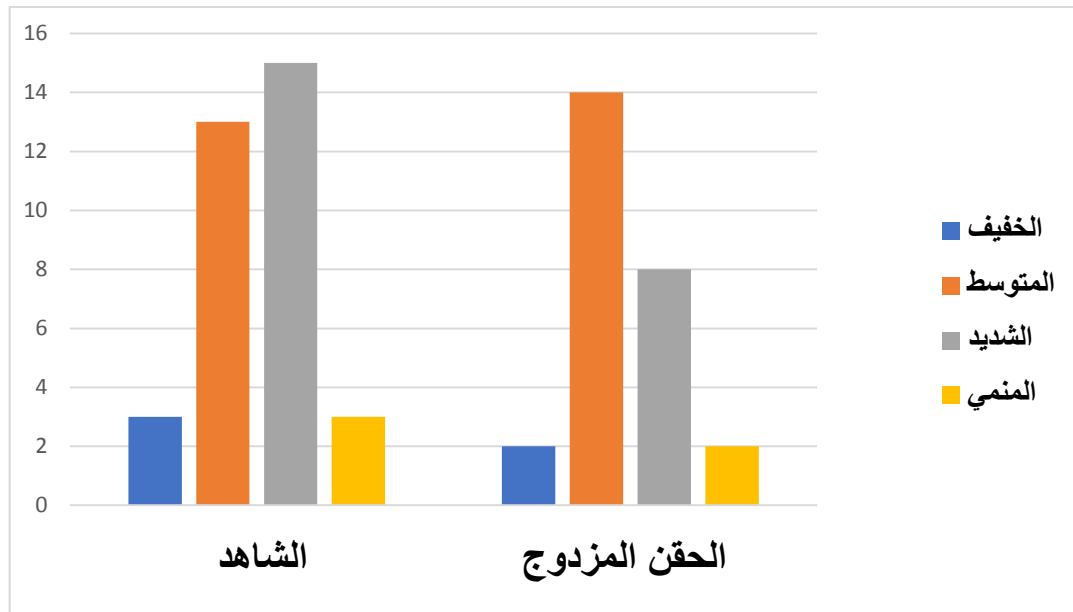
GROUP	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
IVB	27	22.5	24.6	23.14	0.46
IVB+SCTA	34	22.3	24.5	23.21	0.48

توزع متغير درجة اعتلال الشبكية السكري في العينة المدروسة حسب تصنيف ETDRS:

كان توزع اعتلال الشبكية السكري في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الحقن المزدوج:** شملت 3 عيون باعتلال شبكية غير منمي خفيف، و 13 عيناً باعتلال شبكية غير منمي متوسط، و 15 عيناً باعتلال شبكية غير منمي شديد، و 3 عيون باعتلال شبكية منمي.
- **مجموعة الشاهد:** شملت عينان باعتلال شبكية غير منمي خفيف، و 14 عيناً باعتلال شبكية غير منمي متوسط، و 8 عيناً باعتلال شبكية غير منمي شديد، و 3 عيون باعتلال شبكية منمي.

ونجد أن الفرق بين المجموعات غير مهم إحصائياً حيث كانت $P \text{ Value}=0.829 (>0.05)$.



الشكل (16) توزع المرضى حسب اعتلال الشبكية السكري

ثانياً: سماكة اللوحة المركزية

دراسة متغير متوسط ثخانة اللوحة المركزية:

مجموعة الشاهد:

بلغ متوسط ثخانة اللوحة المركزية مقدراً بالميكرون قبل حقن bevacizumab ضمن الزجاجي قيمة

$520 (SD \pm 116) \mu m$ وأصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن $430 (SD \pm 91) \mu m$ ، لتصبح بعد

شهرين من الحقن $415 (SD \pm 86) \mu m$ وبعد ثلاثة أشهر من الحقن $403 (SD \pm 81) \mu m$.

الجدول رقم (11) - توزيع متغير قيم المتوسطات الحسابية لثخانة اللوحة المركزية في المتابعات الزمنية

الثلاث في مجموعة حقن الشاهد

IVB	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline- CST	27	340	918	520	116
After month	27	280	814	430	91
After 2 months	27	271	812	415	86
After 3 months	27	250	615	403	81

مجموعة الحقن المزدوج:

بلغ متوسط ثخانة اللوحة المركزية مقدراً بالميكرون قبل حقن IVB+SCTA قيمة $526 (SD \pm 117) \mu m$

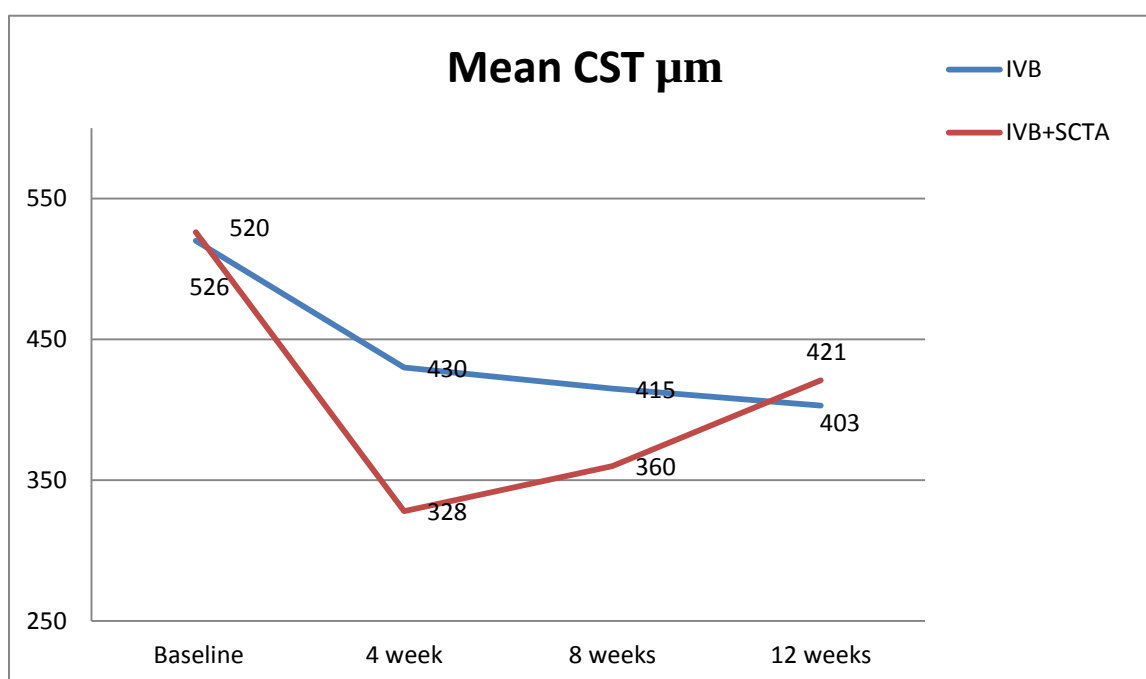
وأصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن $328 (SD \pm 102) \mu m$ ، لتصبح بعد شهرين من الحقن

$360 (SD \pm 91) \mu m$ وبعد ثلاثة أشهر من الحقن $421 (SD \pm 80) \mu m$.

الجدول رقم (12) - توزيع متغير قيم المتوسطات الحسابية لثخانة اللوحة المركزية في المتابعات الزمنية

الثلاث في مجموعة الحقن المزدوج

IVB+SCTA	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline- CST	34	380	1005	526	117
After month	34	213	914	328	102
After 2 months	34	274	812	360	91
After 3 months	34	320	780	421	80



The graph showed mean values of central subfield thickness at baseline and the study endpoints in both study arms. **CST**: central subfield thickness, **IVB**: Intravitreal bevacizumab, **SCTA**: Suprachoroidal triamcinolone acetone

الشكل رقم (17) - مخطط بياني يوضح قيم ثخانة اللوحة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاث في

مجموعات الحقن

وعند مقارنة متوسط سماكة الشبكية المركزية قبل الحقن في مجموعة الحقن المزدوج مع مجموعة

الشاهد لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً حيث $P \text{ Value}=0.51 (>0.05)$

و لدى مقارنة متوسط سماكة الشبكية المركزية بعد الحقن بـ 4 أسابيع في مجموعة الحقن المزدوج

مع مجموعة الشاهد وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في تحسن سماكة وذمة اللطخة السكرية لصالح مجموعة

الحقن المزدوج حيث $P \text{ Value}=0.001 (<0.05)$ مع ثبات هذا التحسن لمدة 8 أسابيع حيث كان

النكس أقل من 50 ميكرون وهو ضمن الحدود المقبولة المحددة في معايير الدراسة ليزول هذا التحسن

بعد 12 أسبوع من بداية الحقن لنتساوى حينها قيم التحسن في كلتا المجموعتين مع أفضلية طفيفة

لمجموعة حقن الشاهد.

متغير الأدوية الخافضة للسكر وعلاقته بسماكة الشبكية المركزية:

كان المتوسط الحسابي لثخانة الشبكية المركزية لدى المرضى الذين يستعملون حقن الأنسولين تحت الجلد

$556(SD\pm 96)$ و لدى مرضى خافضات السكر الفموية $505(SD\pm 131)$ و على الرغم أن المتوسط

الحسابي الإجمالي في كل المتابعات كان أعلى لدى المرضى الذين يستعملون حقن الأنسولين تحت الجلد

إلا أنه لم يكن لهذا المتغير منفرداً أية دلالة هامة إحصائية $p=0.189 (>0.05)$.

و عند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بكلتا مجموعتي الحقن لإنقاص قيمة

متوسط ثخانة اللطخة المركزية ، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية $p=0.267 (>0.05)$.

متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني و علاقته بسماكة الشبكية المركزية:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً ($p=0.015$ (<0.05))، حيث كانت قيم متوسط ثخانة اللوحة المركزية لدى المرضى المصابين بارتفاع التوتر الشرياني أعلى من غير المصابين في إجمالي المتابعات و عند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بكلتا مجموعتي الحقن لإنقاص قيمة متوسط ثخانة اللوحة المركزية ، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية ($p=0.539$ (>0.05)).

الجدول (13)-قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللوحة المركزية تبعاً للإصابة بارتفاع التوتر

الشرياني

Hypertension	Mean	Std	Lower bound	Upper bound
نعم	581	32.3	506	661
لا	480	515	380	579

متغير حالة العدسة و علاقته بسماكة الشبكية المركزية :

كان لهذا المتغير تأثيراً مهماً إحصائياً ($p=0.001$ (<0.05))، إذ كانت قيم متوسط ثخانة اللوحة المركزية لدى مرضى البلورة الكاذبة أعلى في إجمالي المتابعات .

و عند دراسة تأثير هذا المتغير في استجابة المرضى للعلاج بكلتا مجموعتي الحقن لإنقاص قيمة متوسط ثخانة اللوحة المركزية ، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية ($p=0.143$ (>0.05)) .

الجدول رقم (14) - قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللوحة المركزية تبعاً لحالة العدسة

Lens status	Mean	Std	Lower bound	Upper bound
phakic	468	32.3	506	661
Pseudophakic	783	515	380	579

متغير مدة الإصابة بالداء السكري و علاقته بسماكة الشبكية المركزية:

كان لهذا المتغير تأثيراً مهماً إحصائياً ($p=0.034$ (<0.05)) ، إذ ترافقت المدة الزمنية الأطول للإصابة بالداء السكري على استجابة أقل للعلاج (أي قيمة تحسن أقل لثخانة اللوحة المركزية) ، بغض النظر عن طريقة الحقن.

ثالثاً: حدة الإبصار مقدرة بـ LogMAR

دراسة متغير حدة الإبصار المصححة مقدرة بـ LogMAR:

مجموعة الشاهد:

بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR قبل حقن BEVACIZUMAB ضمن الزجاجي $0.69(SD\pm 0.27)$ وأصبحت هذه القيمة بعد 4 أسابيع من الحقن $0.60(SD0.29)$ وبعد 8 أسابيع من الحقن $0.55(SD0.26)$ لتصبح بعد 12 أسبوع من الحقن $0.49(SD\pm 0.24)$.

الجدول رقم (15) - توزع متغير قيم حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة حقن الشاهد

IVB	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline- BCVA	27	0.10	1.30	0.69	0.27
After month	27	0.04	1.10	0.60	0.29
After 2 months	27	0.09	1.0	0.55	0.26
After 3 months	27	0.07	1.0	0.49	0.24

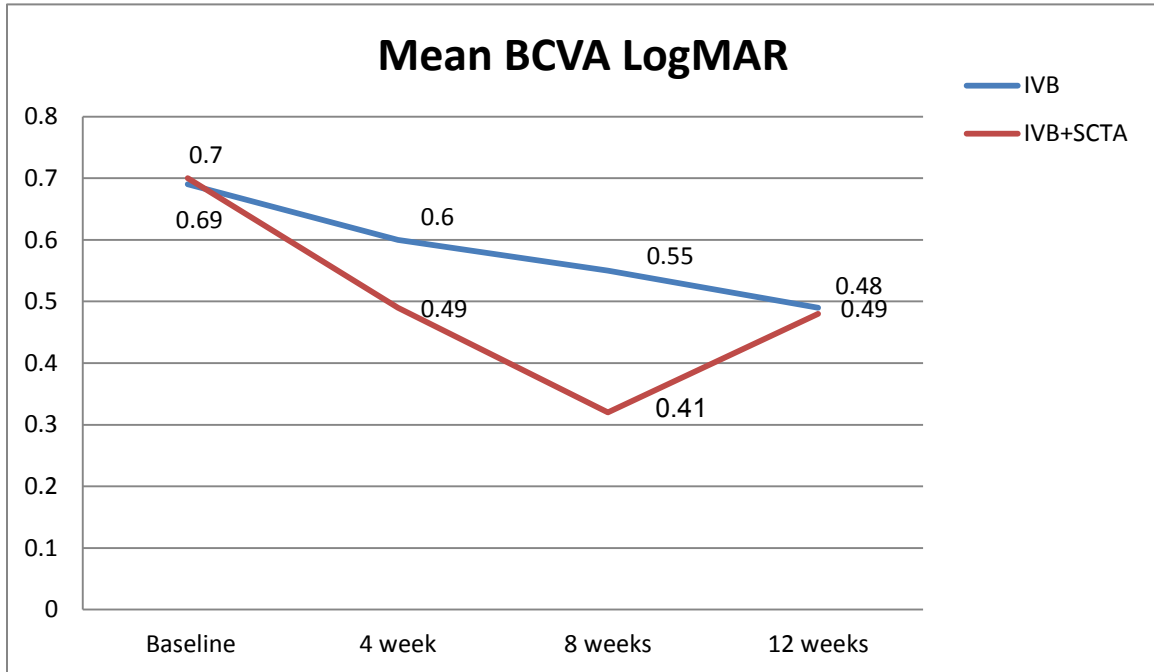
مجموعة الحقن المزدوج :

بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR قبل حقن IVB+SCTA $0.70(SD\pm 0.32)$ وأصبحت هذه القيمة بعد 4 أسابيع من الحقن $0.49(SD0.36)$ وبعد 8 أسابيع من الحقن $0.41(SD0.26)$ لتصبح بعد 12 أسبوع من الحقن $0.48(SD\pm 0.24)$.

الجدول رقم (16) - توزع متغير قيم حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة الحقن

المزدوج

IVB+SCTA	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline- BCVA	27	0.10	1.30	0.70	0.32
After month	27	0.02	1.00	0.49	0.36
After 2 months	27	-0.04	0.8	0.41	0.26
After 3 months	27	0.08	1.1	0.48	0.24



The graph showed mean values of best corrected visual acuity at baseline and the study endpoints in both study arms. **BCVA**: best corrected visual acuity, Log MAR: logarithm [minimum angle of resolution], **IVB**: Intravitreal bevacizumab, **SCTA**: Suprachoroidal triamcinolone acetonide

الشكل رقم (18) - مخطط بياني يوضح حدة الإبصار مقدرة بالـ LogMAR في المتابعات الزمنية الثلاث

في مجموعات الحقن

وعند مقارنة متوسط القدرة البصرية المصححة قبل الحقن في مجموعة الحقن المزدوج مع

مجموعة الشاهد لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً حيث ($P \text{ Value} = 0.32 > 0.05$)

و لدى مقارنة متوسط القدرة البصرية المصححة بعد الحقن بـ 4 أسابيع في مجموعة الحقن

المزدوج مع مجموعة الشاهد وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في تحسن القدرة البصرية لصالح مجموعة الحقن

المزدوج حيث ($P \text{ Value} = 0.02 > 0.05$) مع استمرار هذا التحسن لمدة 8 أسابيع وحفاظه على

مستويات أفضل من مجموعة الشاهد ليزول هذا التحسن بعد 12 أسبوع من بداية الحقن و تتساوى حينها

قيم التحسن في كلتا المجموعتين.

رابعاً: الضغط داخل المقلة IOP:

دراسة متغير الضغط داخل المقلة IOP:

مجموعة الشاهد:

بلغ متوسط متغير الضغط داخل المقلة قبل حقن bevacizumab ضمن الزجاجي قيمة 14.9 ($SD \pm 2.6$) ملم زئبقي وأصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن ($SD \pm 1.9$) 15 ملم زئبقي، لتصبح بعد شهرين من الحقن ($SD \pm 2.00$) 15 ملم زئبقي وبعد ثلاثة أشهر من الحقن ($SD \pm 2.2$) 15.5 ملم زئبقي.

الجدول رقم (17) – توزع متغير قيم الضغط داخل المقلة في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة حقن

الشاهد

IVB	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline- IOP	27	8	20	14.9	2.6
After month	27	9	20	15	1.9
After 2 months	27	8	19	15	2.0
After 3 months	27	8	19	15.5	2.2

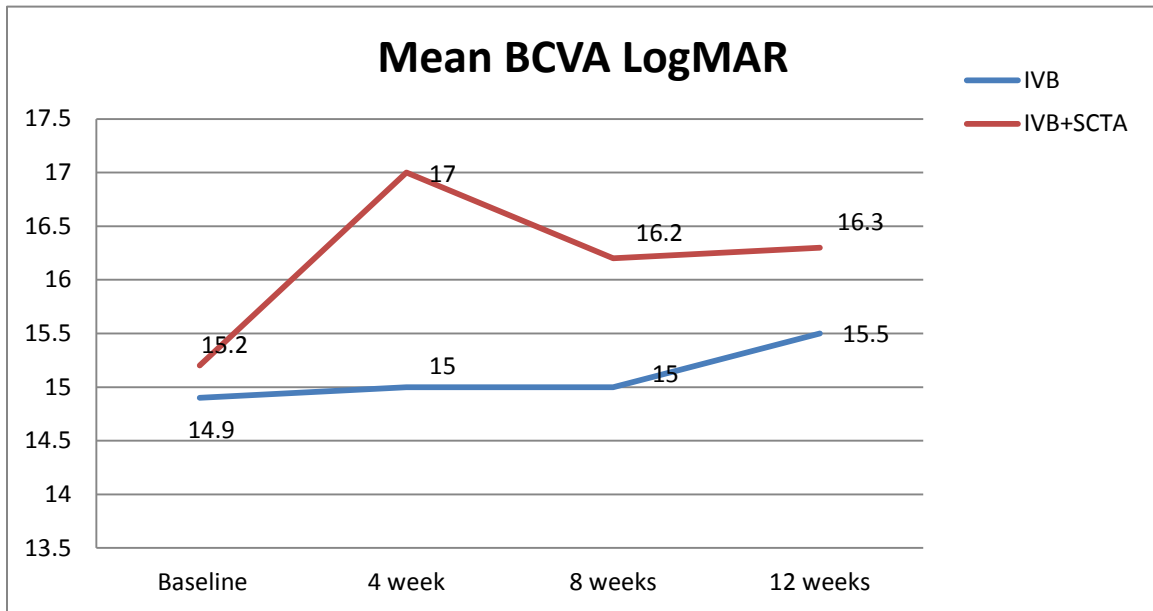
مجموعة الحقن المزدوج:

بلغ متوسط متغير الضغط داخل المقلة قبل تطبيق الحقن المزدوج قيمة 15.2 ($SD \pm 2.9$) ملم زئبقي وأصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن ($SD \pm 3.00$) 17.0 ملم زئبقي، لتصبح بعد شهرين من الحقن ($SD \pm 2.00$) 16.2 ملم زئبقي وبعد ثلاثة أشهر من الحقن ($SD \pm 2.2$) 16.3 ملم زئبقي .

الجدول رقم (18) - توزيع متغير قيم الضغط داخل المقلة في المتابعات الزمنية الثلاث في مجموعة الحقن

المزدوج

IVB+SCTA	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline- IOP	34	8	20	15.2	2.9
After month	34	10	31	17.0	3.0
After 2 months	34	10	23	16.2	2.0
After 3 months	34	9	20	16.3	2.2



الشكل رقم (19) - مخطط بياني يوضح قيم الضغط داخل المقلة في المتابعات الزمنية الثلاث

في مجموعات الحقن

وعند مقارنة متوسط الضغط داخل المقلة قبل الحقن في مجموعة الحقن المزدوج مع مجموعة الشاهد لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً إذ ($P \text{ Value}=0.62 > 0.05$) ، ولم نجد كذلك أي فرق مهم إحصائياً في كامل مدة المتابعة .

لوحظ تسجيل حالي ارتفاع ضغط عين في مجموعة الحقن المزدوج بعد شهر من تطبيق الحقن كانت قيم كل منها 31 و 25 ولقد استجاب كل منهما على العلاج الوحيد باستخدام قطرات ضغط العين الموضعية.

الاختلاطات الناجمة عن الحقن في الدراسة:

كان توزع الاختلاطات العينية بعد الحقن في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** حدث النزف تحت الملتحمة في 3 مرضى، وتطور الساد في مريض واحد، وجفاف العين في 4 مرضى، ولم يحدث ارتفاع في ضغط العين فوق قيمة 20 ملم. ز. لدى أي مريض.
- **مجموعة الحقن المزدوج:** حدث النزف تحت الملتحمة في 9 مرضى، وتطور الساد في 3 مرضى، وحدث جفاف عين بشكل واضح لدى أكثر من 10 مرضى ، وسجل ارتفاع ضغط العين لدى مريضين ، وبرز الألم العيني لحظة الحقن بشكل أكبر في أغلب مرضى مجموعة الحقن المزدوج.

◀ فيما لم تسجل أية اختلاطات ذات أهمية مثل انتان باطن أو العين أو نزف الزجاجي أو انفصال الشبكية في كامل عينة الدراسة.

الفصل التاسع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية

Chapter 9 : Discussion of results and compare with international studies

تعد وذمة اللطخة السكرية السبب الرئيسي في تدني القدرة البصرية لدى مرضى اعتلال الشبكية السكري، حيث شكل استخدام الليزر الخط الأول في علاج وذمة اللطخة السكرية لعدة عقود ، ومع التطور الكبير في العوامل المضادة للنمو البطاني الوعائي حدثت ثورة في الأمراض الشبكية الوعائية وحلت-ANTI VEGF بمركباتها المختلفة بديلاً عن العلاج بالليزر ، و اعتبرت الخط الأول في علاج وذمة اللطخة السكرية، إلا أن التعنيد المتزايد في وذمة اللطخة السكرية على الاستجابة لـ ANTI-VEGF فضلاً عن الحاجة المتكررة لاستمرار حقن هذه المركبات خلال فواصل زمنية قصيرة مما يحمل المريض عبئاً نفسياً وكلفة مادية كبيرة ، جعل من الواجب البحث عن حلول بديلة لتذليل هذه الصعاب و من بينها كان تطوير زراعات ANTI-VEGF مثل زرعة (susvimo 100mg/ml) Ranibizumab التي يعاد ملؤها كل 6 أشهر، و التي تعتبر خياراً جيداً لتخفيف العبء النفسي الناجم عن الحقن المتكرر، إلا أن سعرها المرتفع جداً و استمرارية تعنيد DME على مركبات ANTI-VEGF عموماً جعل من الواجب استمرار البحث عن حلول أخرى.

وهنا يبرز دور الستيروئيدات كبديل مناسب للسيطرة على وذمة اللطخة السكرية في حال عدم الاستجابة على ANTI-VEGF معتمدين على دور الستيروئيد في تثبيط العملية الالتهابية المساهمة في تشكل DME ولعبه دور حامي عصبي للشبكية.(11)

حيث تم استخدام التريام سينولون أسيتونائيد حقناً حول المقلة ثم حقناً داخل الزجاجي ، ولاحقاً تم تطوير زرعات الستيروئيد داخل العين مثل زرعة OZURDEX (DEXAMETHASONE 700µg) و زرعات:

RETISERT (FLUOCINOLOE ACTONIDE 0.59MG) ، YUTIQ(FLUOCINOLOE ACTONIDE 0.18mg)

وكانت الستيروئيدات مديدة التأثير داخل الزجاجي نقلة نوعية في مجال علاج وذمة اللطخة السكرية من خلال فعاليتها المديدة إلا أن الآثار الجانبية على ارتفاع ضغط العين - الساد فضلاً عن كلفتها المادية المرتفعة، جعل من الواجب البحث عن طرق أخرى لها أثر علاجي فعال وآثار جانبية أقل.(12)

ومع استمرار العمل على إيجاد طرق بديلة لإيصال الدواء للنسيج الشبكي بشكل أكثر فعالية وأمان برز في السنوات الأخيرة الحيز فوق المشيمي كطريق علاجي واعد يمكن عقد الآمال عليه، فهو يحقق تراكيز أعظمية في النسيج الشبكي والعنبي وبالتالي زيادة التوافر الحيوي والتأثير العلاجي للمادة الدوائية المحقونة، مع وصوله بتراكيز منخفضة للبيت الأمامي للعين، و بالتالي تأثيرات جانبية أقل.(13-16)

وعلى الرغم من تعدد الدراسات حول أمان وفعالية الحقن في الحيز فوق المشيمي إلا أنه وحتى الشروع في هذا البحث لم تكن توجد دراسة تتحرى نتائج حقن Bevacizumab ضمن الزجاجي مع التريام سينولون أسيتونائيد في الحيز فوق المشيمي في الوقت نفسه وكانت الدراسة الوحيدة المشابه هي دراسة <HULK>⁽²⁷⁾ في مشفى أريزونا - الولايات المتحدة الأمريكية ، و التي تحرت نتائج حقن Aflibercept

ضمن الزجاجي مع تريام سينولون أسيتونائيد معدّل صيدلانياً بالاسم التجاري xipere ليصبح ذو تأثير مديد مع الاحتفاظ بالتركيبية الكيميائية لهذا التعديل لصالح الشركة المنتجة و عدم الإفصاح عنها حتى تاريخ الشروع بهذا البحث، و كان تصميم دراسة **<HULK>**⁽²⁷⁾ مشابهاً لتصميم دراستنا.

و ظهرت أخيراً دراسة **<فازل وزملائه>**⁽²⁸⁾ في مشفى أصفهان في إيران في أواخر سنة 2022 التي تتشابه مع دراستنا مع اختلاف التصميم حيث تحرت نتائج حقن bevacizumab ضمن الزجاجي بفواصل شهرية منتظمة لمدة 3 أشهر في كلتا المجموعتين مع تطبيق حقن التريام سينولون أسيتونائيد في الحيز فوق المشيمي لمرة واحدة في بداية علاج إحدى المجموعتين.

بلغ عدد العينة في دراستنا 61 مريضاً، تضمنت 27 عيناً في مجموعة الشاهد و 34 عيناً في مجموعة الحقن المزدوج حيث تم إجراء حقن bevacizumab ضمن الزجاجي بفواصل منتظمة 4 أسابيع - 8 أسابيع-12 أسبوع في مجموعة الشاهد ، وحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مع جرعة تريام سينولون أسيتونائيد في الحيز فوق المشيمي لمرة واحدة فقط ومقارنة نتائج كلتا المجموعتين بعد انتهاء الفترة العلاجية التي تستمر 3 أشهر ، مع اعطاء جرعة بيفاسيزوماب داعمة لمرضى مجموعة الحقن المزدوج بحال عدم تحسن النتائج العلاجية او نكسها بعد 8 أسابيع من تطبيق الحقن الأولي.

عوامل الخطر الجهازية:

وجدنا خلال دراسة عوامل الخطورة المرافقة لوزمة اللطخة السكرية أن مدة الإصابة بالداء السكري الطويلة و ارتفاع التوتر الشرياني وجراحة الساد السابقة يمكن أن تسيء لوزمة اللطخة السكرية ، حيث كان

متوسط ثخانة اللطخة المركزية للمرضى الذين يعانون من إحدى هذه الحالات قيماً أعلى من أقرانهم في كلتا مجموعتي الحقن وبغض النظر عن طريقة الحقن ، و تتوافق نتائج دراستنا هذه مع نتائج دراسة <Talwar et al>⁽¹⁸⁶⁾ المجراة على 447.407 مريضاً في الولايات المتحدة الأمريكية، التي أظهرت أهمية عوامل الخطر الجهازية في تطور، وسوء إنذار وذمة اللطخة السكرية ، وأيضاً نتفق مع ما خلصت إليه دراسة <Diep et al>⁽¹⁸⁷⁾ في تأثير عوامل الخطر الجهازية على انذار DME ، إلا أن هذه العوامل لم تكن ذات أهمية إحصائية في إحداث فروقات علاجية على استجابة وذمة اللطخة السكرية للعلاج في كلتا مجموعتي الحقن وقد يعزى هذا الأمر لصغر حجم العينة المدروسة ولدراسة قيم هذه التحسن فقط على مستوى تحسن سماكة اللطخة المركزية وتعذر دراستها على القدرة البصرية و ارتفاع ضغط العين و غيرها.

ثخانة اللطخة المركزية:

بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقدراً بالميكرون في مجموعة الحقن المزدوج قبل حقن IVB+SCTA قيمة $526 (\text{SD} \pm 117) \mu\text{m}$ ، وأصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن $328 (\text{SD} \pm 102) \mu\text{m}$ ، لتصبح بعد شهرين من الحقن $360 (\text{SD} \pm 91) \mu\text{m}$ وبعد ثلاثة أشهر من الحقن $421 (\text{SD} \pm 80) \mu\text{m}$. و بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقدراً بالميكرون قبل حقن IVB+SCTA قيمة 526 μm (SD±117) وأصبحت هذه القيمة بعد شهر من الحقن $328 (\text{SD} \pm 102) \mu\text{m}$ ، لتصبح بعد شهرين من الحقن $360 (\text{SD} \pm 91) \mu\text{m}$ وبعد ثلاثة أشهر من الحقن $421 (\text{SD} \pm 80) \mu\text{m}$.

وعند مقارنة متوسط سماكة الشبكية المركزية قبل الحقن في مجموعة الحقن المزدوج مع مجموعة

الشاهد لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً حيث $P \text{ Value}=0.51$

و لدى مقارنة متوسط سماكة الشبكية المركزية بعد الحقن بـ 4 أسابيع في مجموعة الحقن المزدوج

مع مجموعة الشاهد وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في تحسن سماكة وذمة اللطخة السكرية لصالح مجموعة

الحقن المزدوج حيث $P \text{ Value}=0.001$ مع ثبات هذا التحسن لمدة 8 أسابيع حيث كان النكس أقل من

50 ميكرون وهو ضمن الحدود المقبولة المحددة في معايير الدراسة (وتجدر الإشارة إلى أن معظم

الدراسات تعتبر نسبة تغير سماكة اللطخة المركزية بمقدار 20% معياراً للتحسن أو النكس) ليزول هذا

التحسن بعد 12 أسبوع من بداية الحقن لتتساوى حينها قيم التحسن في كلتا المجموعتين مع أفضلية طفيفة

لمجموعة حقن الشاهد.

وهذا ما اختلفنا عليه في دراسة **<HULK>**⁽²⁷⁾ التي أوضحت استمرار وثبات التحسن في سماكة

اللطخة المركزية في مجموعة الحقن المزدوج حتى 12 أسبوع و نعزي هذا الفرق إلى اختلاف مركب

ANTI-VEGF المحقون حيث أظهرت بعض الدراسات تفوق نسبي لـ Aflibercept على

bevacizumab في مدى التأثير، (188) بالإضافة لاختلاف المركب التجاري المحقون من مادة

التريام سينولون أسيتونائيد.

و اتفقنا مع دراسة **<فازل وزملائه>**⁽²⁸⁾ في مستويات تحسن سماكة اللطخة المركزية في المتابعة

الأولية بعد 4 أسابيع واختلفنا معها في نتائج المتابعة بعد 12 أسبوع حيث حافظت اللطخة على مستويات

تحسن ثابتة فيما نكست هذا التحسن في دراستنا و نعزي هذا الأمر لتطبيقهم لحقنة bevacizumab

داعمة كل 4 أسابيع في مجموعة الحقن المزدوج.

القدرة البصرية المصححة :

بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR في مجموعة الحقن المزدوج قبل حقن IVB+SCTA $0.70(SD\pm0.32)$ ، وأصبحت هذه القيمة بعد 4 أسابيع من الحقن $0.49(SD0.36)$ وبعد 8 أسابيع من الحقن $0.32(SD0.26)$ لتصبح بعد 12 أسبوع من الحقن $0.48(SD\pm0.24)$ و بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR قبل حقن BEVACIZUMAB ضمن الزجاجي $0.69(SD\pm0.27)$ وأصبحت هذه القيمة بعد 4 أسابيع من الحقن $0.60(SD0.29)$ وبعد 8 أسابيع من الحقن $0.55(SD0.26)$ لتصبح بعد 12 أسبوع من الحقن $0.49(SD\pm0.24)$.

وعند مقارنة متوسط القدرة البصرية المصححة قبل الحقن في مجموعة الحقن المزدوج مع

مجموعة الشاهد لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً حيث $P\text{ Value}=$

و لدى مقارنة متوسط القدرة البصرية المصححة بعد الحقن بـ 4 أسابيع في مجموعة الحقن المزدوج مع مجموعة الشاهد وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً في تحسن القدرة البصرية لصالح مجموعة الحقن المزدوج مع استمرار هذا التحسن لمدة 8 أسابيع وحفاظه على مستويات أفضل من مجموعة الشاهد ليزول هذا التحسن بعد 12 أسبوع من بداية الحقن و تتساوى حينها قيم التحسن في كلتا المجموعتين.

وهذا ما اختلفنا عليه مع دراسة <HULK>⁽²⁷⁾ التي لم تظهر أية فروقات هامة إحصائياً في تحسين القدرة البصرية بين كلتا المجموعتين بعد 4 أسابيع من الحقن لكن اتفقتنا معها في نتائج القدرة البصرية بعد 12 أسبوع من تطبيق الحقن .

و اتفقتنا أيضاً مع دراسة <فازل وزملائه>⁽²⁸⁾ في مستويات تحسين القدرة البصرية في المتابعات الأولية لمدة 4 أسابيع بعد الحقن و اختلفنا مع الدراسة بمستويات تحسين القدرة البصرية في نهاية فترة المتابعة البالغة 12 أسبوع حيث تساوت قيم التحسن في دراستنا لكلا المجموعتين ، لكن استمرت هذه القيم في التحسن في دراسة <فازل وزملائه>⁽²⁸⁾ و نعزي هذا إلى تطبيقهم لحقنة bevacizumab داعمة كل 4 أسابيع في مجموعة الحقن المزدوج.

وبالنسبة لحدوث الاختلاطات الهامة و من ضمنها ارتفاع ضغط العين كانت نتائج دراستنا مماثلة للدراسات المشابهة مثل دراسة <HULK>⁽²⁷⁾ ودراسة <فازل وزملائه>⁽²⁸⁾؛ حيث لم تجد هذه الدراسات فرقاً هاماً إحصائياً في حدوث الاختلاطات الهامة عند مقارنة مجموعة الحقن المزدوج مع مجموعة الشاهد.

إضاءات على نتائج الدراسة :

● خلُصت دراستنا إلى قيم تحسن هامة إحصائياً في سماكة اللطخة المركزية و القدرة البصرية المصححة في مجموعة الحقن المزدوج مقارنة مع مجموعة الشاهد، إلا أن هذا التفوق استمر فقط لمدة 8 أسابيع بخلاف الدراسات العالمية التي استمر تحسن النتائج العلاجية فيها حتى 12 أسبوع، و عليه نوصي بإعادة تطبيق جرعة داعمة من BEVACIZUMAB بعد 8 أسابيع من تطبيق الحقن المزدوج الأولي للحصول على نتائج بصرية وتشريحية أفضل.

● لاحظنا حدوث ذروات تحسن أكبر في قيم سماكة اللطخة المركزية لدى بعض المرضى في مجموعة الحقن المزدوج لمن وجد في فحص قعر العين لديهم نتحات قاسية Hard Exudate وهو ما لم نلاحظه في مجموعة الشاهد ، و نعزي هذا الأمر إلى أن النتحات قد تكون مؤشر على دخول وذمة اللطخة السكرية في طور الالتهابي المزمن و عليه فإن استجابتها لحقن الستيروئيدات أعلى.

● لدى حقن بعض المرضى بمركب التريام سينولون أسيتونائيد في الحيز فوق المشيمي بدون تصفيته من المادة الحافظة لم نلاحظ أي اختلاف هام إحصائياً في النتائج العلاجية أو تطور حدثية التهابية أو اعراض جانبية سريرية كاحمرار العين أو الألم العيني عن باقي المرضى، وقد تم الحديث بشكل مفصل عن تأثيرات المادة الحافظة لمركب التريام سينولون أسيتونائيد في الفصل السادس من الدراسة النظرية.

● بداية الشروع في الدراسة تم تطبيق حقن المركب التجاري المستورد k- cort و المركب kena-cort لمادة التريام سينولون إلا أن عدم توافرها لاحقاً في السوق المحلية حالنا إلى تطبيق الدراسة باستخدام المركبات المحلية وقد لاحظنا أثناء تطبيق الحقن في الحيز فوق المشيمي باستخدام المركبات المستوردة انسداد متكرر لإبرة الحقن 30 gauge و هذا ما لم نلاحظه بشكل صريح بتطبيق الحقن بالمركبات المحلية .

● لم نتمكن من تصوير أو رؤية الحيز فوق المشيمي أو قياس ثخانة الصلبة بشكل دقيق باستخدام جهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي المتوافر لدينا :

Anterior OCT :Spectralis (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany) SD-OCT

و يعزى هذا الأمر إلى طول موجة الجهاز البالغة 820 نانومتر، حيث نحتاج إلى SS-OCT أحد أنواع Fourier Domain ، الذي يستخدم طولاً موجياً يبلغ 1050 نانومتر لتمييز بنى الحيز فوق المشيمي بشكل صريح، وهذه ما أوضحناه بشكل مفصل جداً في الفصل الرابع من الدراسة النظرية .

الفصل العاشر: محددات الدراسة والتوصيات

Chapter 10: Study limitation and recommendations

إن هذه الدراسة تُعدّ دراسة مركز وحيد، وهي من المرضى المراجعين لمشفى المواساة في هذه المدة الزمنية، إذ لا بد من إجراء دراسة متعددة المراكز لتقييم العلاقة الحقيقية مع علاج وذمة اللطخة السكرية، كما لم تقم دراستنا بتغطية الفئات العمرية كلها، ولم تدرس تراكيز مختلفة من التريام سينولون أسيتونائيد ، ولم تقم بدراسة المضادات المختلفة لعامل النمو البطاني الوعائي ، بالإضافة لعدم تغطيتها لفئات مجتمعية مختلفة من الناحية الثقافية و الاجتماعية و الاقتصادية.

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز .
- إجراء الدراسة على فئات عمرية أوسع من المرضى.
- إجراء الدراسة على تراكيز مختلفة من التريام سينولون أسيتونيد.
- إجراء الدراسة على مضادات مختلفة لعامل النمو البطاني الوعائي.
- إجراء الدراسة بتطبيق حقن التريام بأربع مختلفة كالربع العلوي الوحشي والسفلي الانسي لدراسة امكانية انتشار أكبر للدواء باتجاه القطب الخلفي للعين.
- إجراء الدراسة بتطبيق حقن مادة عالية للزوجة بالاضافة لمادة التريام في الحيز فوق المشيمي للحفاظ على تحرر مديد أكبر للمادة الدوائية و نقترح دراسة حقن مركب الهيالورونيك أسيد.

المراجع

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMr1005073. PMID: 22455417.
7. 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.

8. 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.
9. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton 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.
10. Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, et al. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 17;11(11):CD005656. doi: 10.1002/14651858.CD005656.pub3. PMID: 33206392; PMCID: PMC8095060.
11. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):902-11; quiz 912-3. doi: 10.1016/j.opht.2009.02.002. PMID: 19410949.
12. Abdel-Maboud M, Menshawy E, Bahbah EI, et al. Intravitreal bevacizumab versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema-Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*. 2021 Jan 12;16(1):e0245010. doi: 10.1371/journal.pone.0245010. PMID: 33434220; PMCID: PMC7802957.
13. El Rayes E. N. (2014). Suprachoroidal buckling. *Developments in ophthalmology*, 54, 135–146.
14. Zhang Y, Bazzazi H, Lima E, et al. Three-Dimensional Transport Model for Intravitreal and Suprachoroidal Drug Injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Oct 1;59(12):5266-5276. doi: 10.1167/iovs.17-23632. PMID: 30383198; PMCID: PMC6207998.
15. Yiu G, Pecan P, Sarin N, et al. Characterization of the choroid-scleral junction and suprachoroidal layer in healthy individuals on enhanced-depth imaging optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Feb;132(2):174-81. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7288. PMID: 24336985.
16. Emami-Naeini P, Yiu G. Medical and Surgical Applications for the Suprachoroidal Space. *Int Ophthalmol Clin*. 2019 Winter;59(1):195-207. doi: 10.1097/IIO.0000000000000251. PMID: 30585926; PMCID: PMC6310051.

17. Fraser-Bell, S., Kaines, A., & Hykin, P. G. (2008). Update on treatments for diabetic macular edema. *Current opinion in ophthalmology*, 19(3), 185–189.
18. Habet-Wilner Z, Noronha G, Wykoff CC. Suprachoroidally injected pharmacological agents for the treatment of chorio-retinal diseases: a targeted approach. *Acta Ophthalmol*. 2019 Aug;97(5):460-472. doi: 10.1111/aos.14042. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30702218.
19. Šaric, B., Šaric, V. B., Motušic, R., & Predovic, J. (2014). Is the effect of intravitreal triamcinolone acetonide on diabetic macular edema dose-dependent?. *European journal of ophthalmology*, 24(2), 221–227.
20. العلي ب, العظمة أ . دراسة تجريبية لفعالية وأمان حقن التريام سينولون أسيتونائيد في المسافة فوق المشيمية لعلاج وذمة اللطخة في سياق الانسداد الوريدي الشبكي. كلية الطب البشري – جامعة دمشق. 2021.
21. الشاويش ل, العظمة أ . مقارنة فعالية حقن التريام سينولون أسيتونائيد في كل من الحيز فوق المشيمي وضمن الجسم الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية: دراسة تجريبية تصالبيه. كلية الطب البشري – جامعة دمشق. 2021 .
22. Ye YF, Gao YF, Xie HT, et al. Pharmacokinetics and retinal toxicity of various doses of intravitreal triamcinolone acetonide in rabbits. *Mol Vis*. 2014 May 13;20:629-36. PMID: 24868137; PMCID: PMC4021671.
23. Cheng L, Banker AS, Martin M, et al. Triamcinolone acetonide concentration of aqueous humor after decanted 20-mg intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1356-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.039. Epub 2009 May 17. PMID: 19450879.
24. Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):560-2. doi: 10.1016/j.ajo.2003.08.012. PMID: 15013884.
25. Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jun;137(6):1142-3. doi: 10.1016/j.ajo.2004.01.008. PMID: 15183810.
26. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Bayon A, et al. Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide at high doses in the rabbit. *Exp Eye Res*. 2007 Feb;84(2):342-8. doi: 10.1016/j.exer.2006.10.006. Epub 2006 Dec 1. PMID: 17141760.
27. Wykoff, C. C., Khurana, R. N., Lampen, S. I. R., Noronha, G., Brown, D. M., Ou, W. C., Sadda, S. R., & HULK Study Group (2018). Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema: The HULK Trial. *Ophthalmology. Retina*, 2(8), 874–877.

- 28.Fazel F, Malekahmadi M, Feizi A, Oliya B, Tavakoli M, Fazel M. Suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide plus intravitreal bevacizumab in diabetic macular edema: a randomized pilot trial. *BMC Ophthalmol.* 2023 Jan 27;23(1):40. doi: 10.1186/s12886-023-02790-y. PMID: 36707790; PMCID: PMC9881520.
- 29.Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.
- 30.Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
- 31.Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197
- 32.Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160– 316
- 33.Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362: 800–811
- 34.Maraschin, J., de F., Murussi, N., et al. (2010). Diabetes mellitus classification. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 95(2), e40–e46.

35. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–682
36. American academy of ophthalmology/ Update on general medicine 2020-221 BCSC basic and clinical science course .
37. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559
38. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 20;15(11):e0242415. doi: 10.1371/journal.pone.0242415. PMID: 33216783; PMCID: PMC7678987.
39. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1993 Sep;329(14):977-986. DOI: 10.1056/nejm199309303291401. PMID: 8366922.
40. Shah, A.R., Gardner, T.W. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clin Diabetes Endocrinol* 3, 9 (2017).
41. Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., ... & Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 35(3), 556-564.
42. Klein, R., Lee, K. E., Knudtson, M. D., Gangnon, R. E., & Klein, B. E. (2009). Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 116(10), 1937-1942.

43. Bhavsar, Abdhish R., and Paul E. Tornambe. "25 years of progress in the treatment of retinal diseases: where we have been, where we are now, and where we will be." *Retina* 26.6 (2006): S1-S6.
44. 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.
45. Cunha-Vaz, J., Bernardes, R., & Lobo, C. (2011). Blood-retinal barrier. *European journal of ophthalmology*, 21 Suppl 6, S3–S9.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.

52. Behl, T., Kaur, I., & Kotwani, A. (2016). Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Survey of ophthalmology*, 61(2), 187–196.
53. 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.
54. 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
55. 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.
56. 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
57. 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
58. Ighodaro O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 108, 656–662.

59. Staurengi, 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.
60. Cunha-Vaz J. (1998). Diabetic macular edema. *European journal of ophthalmology*, 8(3), 127–130.
61. 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>
62. Toft-Kehler, A. K., Skytt, D. M., Svare, A., Lefevre, E., Van Hove, I., Moons, L., Waagepetersen, H. S., & Kolko, M. (2017). Mitochondrial function in Müller cells - Does it matter?. *Mitochondrion*, 36, 43–51
63. 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
64. 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.
65. 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
66. 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.

67. 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.
68. Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiological reviews*, 91(2), 461–553.
69. Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(11), 775–787.
70. Graeber, M. B., Li, W., & Rodriguez, M. L. (2011). Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS letters*, 585(23), 3798–3805.
71. Omri, S., Behar-Cohen, F., de Kozak, Y., Sennlaub, F., Verissimo, L. M., Jonet, L., Savoldelli, M., Omri, B., & Crisanti, P. (2011). Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKC ζ in the Goto Kakizaki rat model. *The American journal of pathology*, 179(2), 942–953.
72. Ambrosini, E., & Aloisi, F. (2004). Chemokines and glial cells: a complex network in the central nervous system. *Neurochemical research*, 29(5), 1017–1038.
73. 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.
74. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.

75. Pal E, Givort G, Laroche A, Barale PO, Limon S, Ullern M. Macular imaging with optical coherence tomography. *J FrOphthalmol* 1998;21:484–494.
76. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):156-169
77. Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H, Ahnelt PK, Drexler W. Histologic correlation of pig retinal radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1696–1703.
78. 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]
79. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:490–495.
80. Otani, T., Kishi, S., & Maruyama, Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 127(6), 688–693.
81. 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.
82. 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.
83. Coscas, G., Coscas, F., Vismara, S., et al. "Clinical features and natural history of AMD," 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.
 84. 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.
 85. 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
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.

- 89.Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):227-232.
- 90.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.
- 91.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.
- 92.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
- 93.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.
- 94.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.
- 95.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.
- 96.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.
- 97.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.

98. الخليلي ع ,البريدي أ . دراسة فعالية حقن مضادات الالتهاب الستيروئيدية في علاج وذمة اللطخة السكرية . كلية الطب البشري – جامعة دمشق.2022
99. شدود إ ,العظمة أ . دراسة نتائج جراحة قطع الزجاجي في علاج وذمة البقعة السكرية. كلية الطب البشري – جامعة دمشق.2016
100. Worthington KS, Wiley LA, Bartlett AM, et al. Mechanical properties of murine and porcine ocular tissues in compression. *Exp Eye Res.* 2014;121:194–199.
101. Krohn J, Bertelsen T. Light microscopy of uveoscleral drainage routes after gelatine injections into the suprachoroidal space. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Oct;76(5):521–527.
102. Laviers, H., & Zambarakji, H. (2014). Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 252(12), 1871–1883.
103. Yiu G, Vuong V, Oltjen S, et al. Effect of Uveal Melanocytes on Choroidal Morphology in Rhesus Macaques and Humans on Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sc.* 2016;57(13):5764–5771.
104. Michalewska, Z., Michalewski, J., Nawrocka, Z., et al. SUPRACHOROIDAL LAYER AND SUPRACHOROIDAL SPACE DELINEATING THE OUTER MARGIN OF THE CHOROID IN SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, *Retina*: February 2015 - Volume 35 - Issue 2 - p 244-249
105. Kim J, Chang Y, Kim J, Lee T, Lew Y. Imaging Suprachoroidal Layer in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res.* 2015;41(5):715–720.
106. Yiu G, Chiu S, Petrou P, et al. Relationship of central choroidal thickness with age-related macular degeneration status. *J Ophthalmol.* 2015;159(4):617–626.
107. Wong S, Vuong V, Cunefare D, Farsiu S, Moshiri A, Yiu G. Macular Fluid Reduces Reproducibility of Choroidal Thickness Measurements on Enhanced Depth Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2017;184:108–114.
108. Pitkänen L, Ranta VP, Moilanen H, Urtti A. Permeability of retinal pigment epithelium: effects of permeant molecular weight and lipophilicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(2):641-646.

109. Barar J, Javadzadeh AR, Omid Y. Ocular novel drug delivery: impacts of membranes and barriers. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(5):567-581.
110. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, et al. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol.* 2013;2:47–64.
111. Ranta VP, Mannermaa E, Lummeppuro K, et al. Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release.* 2010;148(1):42-48.
112. Eljarrat-Binstock E, Orucov F, Aldouby Y, Frucht-Pery J, Domb AJ. Charged nanoparticles delivery to the eye using hydrogel iontophoresis. *J Control Release.* 2008;126(2):156-161.
113. Peeters L, Lentacker I, Vandenbroucke RE, et al. Can ultrasound solve the transport barrier of the neural retina?. *Pharm Res.* 2008;25(11):2657-2665.
114. Avisar I, Weinberger D, Kremer I. Effect of subconjunctival and intraocular bevacizumab injections on corneal neovascularization in a mouse model. *Curr Eye Res.* 2010;35(2):108-115
115. Lee TW, Robinson JR. Drug delivery to the posterior segment of the eye: some insights on the penetration pathways after subconjunctival injection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2001;17(6):565-572.
116. Dratviman-Storobinsky, O., Lubin, B. C., Hasanreisoglu, M., et al. Effect of subconjunctival and intraocular bevacizumab injection on angiogenic gene expression levels in a mouse model of corneal neovascularization, *Mol Vis*, 15 (2009) 2326-2338.
117. Modjtahedi B.S., van Zyl T., Pandya H.K., et al. Endophthalmitis after intravitreal injections in patients with self-reported iodine allergy. *Am J Ophthalmol.* 2016;170: 68–74.
118. Bakri, S.J., Snyder, M.R., Reid, J.M., et al Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis), *Ophthalmology*, 114 (2007) 2179-2182.
119. Wang, Y., Fei, D., Vanderlaan, M., et al. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro, *Angiogenesis*, 7 (2004) 335-345.
120. Heiduschka, P., Feitz, H., Hofmeister, S., et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 (2007) 2814-2823.

121. Christoforidis, J.B., Chang, S., Jiang, A., et al. Intravitreal devices for the treatment of vitreous inflammation, *Mediators Inflamm*, 2012 (2012) 126463.
122. Pearson, P.A., Comstock, T. L., Ip, M., et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3- year multicenter, randomized, controlled clinical trial, *Ophthalmology*, 118 (2011) 1580-1587.
123. Analytics, F. E. "FDA approves Roche's Susvimo, a first-of-its-kind therapeutic approach for neovascular or "wet" age-related macular degeneration (nAMD)."
124. Johnson, C.J., Berglin, L., Chrenek, M.A., et al. Technical brief: subretinal injection and electroporation into adult mouse eyes, *Molecular vision*, 14 (2008) 2211-2226.
125. Simonelli, F., Maguire, A.M. Testa, F., et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration, *Mol Ther*, 18 (2010) 643-650
126. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, et al. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: the PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial. *Ophthalmology*. 2019;126(2):283–295.
127. Campochiaro PA, Wykoff CC, Brown DM, et al. Suprachoroidal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion: results of the tanzanite study. *Ophthalmol Retina*. 2018 Apr;2(4):320–328.
128. Chen M, Li X, Liu J, et al. Safety and pharmacodynamics of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide as a controlled ocular drug release model. *J Control Release*. 2015;203:109–117
129. Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Feb;15(126):58–66.
130. Wykoff CC, Khurana RN, Lampen SIR, et al. Suprachoroidal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: the HULK trial. *Ophthalmol Retina*. 2018 Aug;2(8):874–877.
131. Yeh S, Khurana RN, Shah M, et al. Efficacy and Safety of Suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis: phase 3 randomized trial. *Ophthalmology*. 2020;127(7):948–955.

132. Felder, A. E., Leiderman, Y. I., Tomback, M., Chicano, A., Burek, M., Arendovich, X., Wilkens, K., Frisbie, C., Luciano, C., Kanu, L. N., & Pfanner, P. (2020). Design of a navigational catheter system for the targeted delivery of therapeutics within the suprachoroidal space. *Journal of medical engineering & technology*, 44(8), 508–516.
133. Rai Udo J, Young SA, Thrimawithana TR, et al. The suprachoroidal pathway: a new drug delivery route to the back of the eye. *Drug Discov Today*. 2015 Apr;20(4):491–495.
134. Vurgese S, Panda-Jonas S, Jonas JB. Scleral thickness in human eyes. *PLoS One*. 2012;7(1):e29692.
135. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, et al. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *J Glaucoma*. 2006 Jun;15(3):190–194.
136. Norman RE, Flanagan JG, Rausch SM, et al. Dimensions of the human sclera: thickness measurement and regional changes with axial length. *Exp Eye Res*. 2010
137. Xingru Zhang, Qingsong Li, Minhong Xiang, Haidong Zou, Bin Liu, Huanming Zhou, Zhumei Han, Zhixuan Fu, Zhenyong Zhang, Hanmin Wang; Bulbar Conjunctival Thickness Measurements With Optical Coherence Tomography in Healthy Chinese Subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54(7):4705-4709.
138. Howlett J, Vahdani K, Rossiter J. Bulbar Conjunctival and Tenon's Layer Thickness Measurement using Optical Coherence Tomography. *J Curr Glaucoma Pract*. 2014 May-Aug;8(2):63-6. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1163. Epub 2014 Jun 12. PMID: 26997811; PMCID: PMC4741171.
139. Tyagi, P., Kadam, R. S., & Kompella, U. B. (2012). Comparison of suprachoroidal drug delivery with subconjunctival and intravitreal routes using noninvasive fluorophotometry. *PloS one*, 7(10), e48188.
140. Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Feb;30(2):233–238.
141. Willoughby, Alex S., et al. "Choroidal changes after suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion." *American journal of ophthalmology* 186 (2018): 144-151.

142. Kobin, Jenny, et al. "BAUSCH+LOMB AND CLEARSIDE BIOMEDICAL ANNOUNCE THE US COMMERCIAL LAUNCH OF XIPERE® (TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTABLE SUSPENSION) FOR SUPRACHOROIDAL USE FOR THE TREATMENT OF MACULAR EDEMA ASSOCIATED WITH UVEITIS."
143. Chiang B, Kim YC, Edelhauser HF, et al. Circumferential flow of particles in the suprachoroidal space is impeded by the posterior ciliary arteries. *Exp Eye Res.* 2016;145:424–431.
144. Chiang B, Venugopal N, Grossniklaus HE, et al. Thickness and closure kinetics of the suprachoroidal space following microneedle injection of liquid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):555–564.
145. Savinainen A, Grossniklaus H, Kang S, et al. Ocular distribution and efficacy after suprachoroidal injection of AU-011 for treatment of ocular melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(7):3615.
146. Nork TM, Katz AW, Kim CBY, et al. Distribution of aqueous solutions injected suprachoroidally (SC) in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(7):320.
147. Oshika T, Bissen-Miyajima H, Fujita Y, et al. Prospective randomized comparison of DisCoVisc and Healon5 in phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Eye.* 2010;24(8):1376–1381.
148. Kim YC, Oh KH, Edelhauser HF, et al. Formulation to target delivery to the ciliary body and choroid via the suprachoroidal space of the eye using microneedles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Sep;95(Pt B):398–406.
149. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenes Res.* 2010 Aug;11(2):14.
150. Xu, J., Xu, D., Xuan, X., & He, H. (2021). Advances of Microneedles in Biomedical Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(19), 5912.
151. Chiang B, Venugopal N, Edelhauser HF, et al. Distribution of particles, small molecules and polymeric formulation excipients in the suprachoroidal space after microneedle injection. *Exp Eye Res.* 2016;153:101–109.

152. Hackett SF, Fu J, Kim YC, et al. Sustained delivery of acriflavine from the suprachoroidal space provides long term suppression of choroidal neovascularization. *Biomaterials*. 2020;243:119935.
153. Gaudreault, J., Fei, D., Beyer, J. C., Ryan, A., Rangell, L., Shiu, V., & Damico, L. A. (2007). Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 27(9), 1260–1266.
154. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4807–4813.
155. Moisseiev E, Loewenstein A, Yiu G. The suprachoroidal space: from potential space to a space with potential. *Clin Ophthalmol*. 2016;25(10):173–178.
156. Del Amo E, Rimpelä A, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:134–185.
157. Baek, J., Lee, J. H., Jung, B. J., Kook, L., & Lee, W. K. (2018). Morphologic features of large choroidal vessel layer: age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and central serous chorioretinopathy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 256(12), 2309–2317.
158. Korobelnik, J. F., Holz, F. G., Roider, J., Ogura, Y., Simader, C., Schmidt-Erfurth, U., Lorenz, K., Honda, M., Vitti, R., Berliner, A. J., Hiemeyer, F., Stemper, B., Zeitz, O., Sandbrink, R., & GALILEO Study Group (2014). Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*, 121(1), 202–208.
159. Krohn J, Bertelsen T. Corrosion casts of the suprachoroidal space and uveoscleral drainage routes in the human eye *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:32–35.
160. Patel S, Berezovsky D, McCarey B, Zarnitsyn V, Edelhauser H, Prausnitz M. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sc*. 2012;53:4433–4441.

161. Naftali Ben Haim, L., & Moisseiev, E. (2021). Drug Delivery via the Suprachoroidal Space for the Treatment of Retinal Diseases. *Pharmaceutics*, 13(7), 967.
162. Wang J, Elliott D. Accessing the Suprachoroidal Space for Therapeutic Delivery. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(4):179–192.
163. Moseley H, Foulds W. The movement of xenon-133 from the vitreous to the choroid. *Exp Eye Res*. 1982;34:169–179.
164. Moseley H, Foulds W, Allan D, Kyle P. Routes of clearance of radioactive water from the rabbit vitreous. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:145–151.
165. Olsen T, Feng X, Wabner K, Csaky K, Pambuccian S, Cameron J. Pharmacokinetics of pars plana intravitreal injections versus microcannula suprachoroidal injections of bevacizumab in a porcine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4749–4756.
166. Olsen T, Ferg X, Wabner K, et al. Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):777–787.
167. Gadziński, P., Froelich, A., Wojtyłko, M., Białek, A., Krysztofiak, J., & Osmalek, T. (2022). Microneedle-based ocular drug delivery systems - recent advances and challenges. *Beilstein journal of nanotechnology*, 13, 1167–1184.
168. Kuppermann, Baruch D., Leandro Cabral Zacharias, and M. Cristina Kenney. "Steroid differentiation: the safety profile of various steroids on retinal cells in vitro and their implications for clinical use (an American Ophthalmological Society thesis)." *Transactions of the American Ophthalmological Society* 112 (2014): 116.
169. Benzon, Honorio T., et al. "Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: a review of the relative neurotoxicities of the steroids." *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 106.2 (2007): 331-338.
170. Chen, Hao, et al. "Different intravitreal properties of three triamcinolone formulations and their possible impact on retina practice." *Investigative ophthalmology & visual science* 54.3 (2013): 2178-2185.
171. Moshfeghi, Andrew A., et al. "Triamcinolone acetate preparations: impact of crystal size on in vitro behavior." *Retina* 29.5 (2009): 689-698.

172. Derby, Richard, et al. "Size and aggregation of corticosteroids used for epidural injections." *Pain Medicine* 9.2 (2008): 227-234.
173. Oliveira, R. C., Messias, A., Siqueira, R. C., Bonini-Filho, M. A., Haddad, A., Damico, F. M., Maia-Filho, A., Crispim, P. T., Saliba, J. B., Ribeiro, J. A., Scott, I. U., Cunha, A. S., Jr, & Jorge, R. (2012). Vitreous pharmacokinetics and retinal safety of intravitreal preserved versus non-preserved triamcinolone acetonide in rabbit eyes. *Current eye research*, 37(1), 55–61.
174. Lang, Y., Leib, R., Shoham, N., Miller, B., & Perlman, I. (2007). Evaluation of intravitreal kenalog toxicity in humans. *Ophthalmology*, 114(4), 724-731.
175. Maia, M., Farah, M. E., Belfort, R. N., Penha, F. M., Lima Filho, A. A., Aggio, F. B., & Belfort, R. (2007). Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *British journal of ophthalmology*, 91(9), 1122-1124
176. Henry F Edelhauser, Rozemarijn S Verhoeven, Brian Burke, Craig B Struble, Samirkumar Rajnikant Patel; Intraocular Distribution and Targeting of Triamcinolone Acetate Suspension Administered Into the Suprachoroidal Space. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(13):5259.
177. Olsen, Timothy W., et al. "Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment." *American journal of ophthalmology* 142.5 (2006): 777-787.
178. Olsen, Timothy W. "Suprachoroidal drug delivery: unique new observations." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56.8 (2015): 4976-4976.
179. Chen, Mei, et al. "Safety and pharmacodynamics of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide as a controlled ocular drug release model." *Journal of Controlled Release* 203 (2015): 109-117.
180. Patel SR, Lin AS, Edelhauser HF, Prausnitz MR . Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res* . 2011;28:166–176.
181. Samirkumar R. Patel, Damian E. Berezovsky, Bernard E. McCarey, Vladimir Zarnitsyn, Henry F. Edelhauser, Mark R. Prausnitz; Targeted Administration into the Suprachoroidal Space Using a Microneedle for Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(8):4433-4441.

182. THE MOTHER OF INVENTION: MAKING CUSTOM EQUIPMENT IN SYRIA.
https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0520rt_Global_Marashi.pdf
183. Oli A, Waikar S. Modified inexpensive needle for suprachoroidal triamcinolone acetonide injections in pseudophakic cystoid macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):765-767.
184. Chen-rei Wan, Barry Kapik, Charles C. Wykoff, Christopher R. Henry, Mark R. Barakat, Milan Shah, Rafael V. Andino, Thomas A. Ciulla; Clinical Characterization of Suprachoroidal Injection Procedure Utilizing a Microinjector across Three Retinal Disorders. *Trans. Vis. Sci. Tech*. 2020;9(11):27.
185. Marashi A, Zazo A. Suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide using a custom-made needle to treat diabetic macular edema post pars plana vitrectomy: a case series. *Journal of International Medical Research*. April 2022.
186. Talwar, N., Khan, M., Gardner, T., & Stein, J. (2013). Risk Factors Associated with Diabetic Macular Edema: A Longitudinal Analysis of 447,407 Persons with Diabetes in a US Managed Care Network. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(15), 1540-1540.
187. Diep, T. M., & Tsui, I. (2013). Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes research and clinical practice*, 100(3), 298-305.
188. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., ... & Beck, R. W. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*, 372(13), 1193-1203.

الملحق



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض العين وجراحها

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية .

أنا الطبيب محمد أحمد اليحيى طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحها في كلية الطب البشري – جامعة دمشق ، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية حقن التريام سينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية .

و يتضمن هذا البحث إجراءات الاستقصاءات التالية:

- فحص القدرة البصرية و أقسام العين الأمامية وأسواء الإنكسار وضغط العين والطول المحوري للعين و قياس ثخانة القرنية .

- تطبيق موسع حدقي وفحص قعر العين بتنظير قعر العين غير المباشر.
- إجراء التصوير المقطعي البصري التوافقي لكل من اللطخة الصفراء و الأقسام الامامية للعين .

و يتضمن هذا البحث إجراء التداخل الطبي التالي:

في حال تشخيص الإصابة بوجود وذمة لطخة سكرية وحاجتها للعلاج ضمن البروتوكولات الطبية العالمية ، سيتم تطبيق علاج بالطريق التقليدي بحقن الـ bevacizumab ضمن الزجاجي ، أو حقن كل من التريامسينولون أسيتونايد فوق المشيمية و حقن bevacizumab ضمن الزجاجي بأن واحد وذلك ضمن اختيار عشوائي لاشتمالككم بإحدى مجموعتي الدراسة .

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة فيكم لتعبئة استبيان خاص بالبحث علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية ، و أودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء) .

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض و عدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤدي 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 و سينال حقه من العناية الطبية اللازمة ، و عليه 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 و الفوائد

- لا توجد أي مخاطر للإستقصاءات الطبية المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- إن المخاطر الطبية الممكن حدوثها أثناء تطبيق العلاج بالحقن المزدوج لكلتا المادتين الدوائيتين هي نفسها المخاطر الممكن حدوثها أثناء تطبيق العلاج بالطريق التقليدي .
- الفوائد المتوقعة تكمن في تحسين نتائج القدرة البصرية و خصائص وذمة اللطخة السكرية.

- الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت و أدركت محتوى الموافقة المستنيرة و أوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث و أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الاجابة كما و أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء و دون أن يعرضني ذلك لأي ضرر و عليه أوقع .

(الرقم المتسلسل للمشارك)

التوقيع

التاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة و الكتابة ، تم شرح هدف البحث لهم و أخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته .

دمشق في / / .

د. محمد احمد يحيى هاتف : 0968814270

البريد الالكتروني dr.mohammed.alyahya@gmail.com

استمارة جمع البيانات للبحث العلمي "فعالية حقن التريام أسيتوناييد في الحيز فوق المشيمي بالإضافة لحقن bevacizumab ضمن الزجاجي مقارنة مع حقن bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج وذمة النخطة السكرية "

التاريخ / / الاسم : العمر : الجنس :

المهنة : السكن : الهاتف :

رقم OCT :

مجموعة الدراسة : الحقن المزدوج ☐ الطريقة التقليدية ☐

السكري :

● النمط : ثاني أول
● استخدام الأنسولين لضبط السكري : نعم - لا
● المدة :
● الخضاب الغلوكوزي :

القصة العينية :

● أمراض عينية مشخصة : المدة و العلاجات :
● جراحات عينية سابقة : نوع العمل الجراحي و المدة :
● سوابق حقن ضمن الزجاجي : نوع المادة ، التواتر ، الفواصل الزمنية للحقن و مدة الحقنة الأخيرة :
استخدام آرغون ليزر ضمن شبكية العين :

● علاجات عينية أخرى ، قطرات و مراهم :
● ملاحظات :

[Pick the date]

● الضغط الشرياني :	● قيمة الضغط الشرياني
الحالي :	
المدة و نوع الدواء المستخدم :	
● أمراض جهازية أخرى :	
● سوابق جراحية جهازية :	

الفحص العيني :

OS	OD	
		القدرة البصرية
		القدرة المصححة
		Auto
		K
		القرنية
		لقرحية (لونها)
		الحدقات
		البيت الأمامي
		العدسة (نوع PCO الساد، الدرجة، اهميته بنظر الباحث)
		IOP
		قعر العين السكري وتصنيفه ETDRS (توعي القرحية)

● ثخانة اللطخة المركزية OCT :		● ثخانة اللطخة الخارجية OCT :	
تقطع أعمدة مولر		علامات تدل على إزمان وذمة اللطخة :	
IS/OS		SRF	
EXUDATE		● ثخانة الصلبة OCT A :	
● ثخانة الصلبة 4 ملم خلف الم OCT A :		● ثخانة القرنية المركزية TOPGHRAF :	
● ثخانة القرنية المحيطية TOPGHRAF :		● عمق البؤبؤ الأمامي ECHO A :	
		● الطول الأمامي الخلفي للعين ECHO A :	
		● ثخانة المشيمية OCT :	
		المسافة فوق المشيمية OCT A :	
		العصب البصري وسماكة NFL :	
		ملاحظات :	

المتابعات الشهرية :

التاريخ / /

		قيم السكاكر ، قيمة الخضاب الغلوكوزي :
		قيمة الضغط الشرياني الحالي :
		● القدرة البصرية :
		● القدرة المصححة :
		●:AUTO
		● العدسة (تغيرات أو تطور الساد) أو كثافة المحفظة الخلفية :
		● IOP
		● التطورات بقعر العين مفصلة :

		● ثخانة اللطخة المركزية OCT :
		● ثخانة اللطخة خارج المركزية OCT :

Abstract

Aim : To study the efficacy of triamcinolon acetonide injection into the suprachoroidal space in addition to intra vitreal bevacizumab and compare it with intra vitreal bevacizumab in the treatment of diabetic macular edema in terms of effect on vision ability, central macular thickness, and intraocular pressure.

Materials and methods : A progressive, interventional, randomized controlled study enrolled 61 eyes of 61 patients aged 75-50 years. Of the patients who visited the ophthalmological clinics at Al-Mowasat University Hospital in Damascus, during the period from March 2022 to January 2023, a comprehensive ophthalmic examination was performed, and optical coherence tomography (OCT) was performed. Triamcinolone acetonide injection into the suprachoroidal space with bevacizumab intra vitreal injection together, then data were collected and analyzed statistically.

Results: The average central retinal thickness before injection in the control group was 520 (SD $\pm$ 116) μ m, and 430 (SD $\pm$ 91) μ m after one month, becoming 415 (SD $\pm$ 86) μ m after two months, and 403 (SD $\pm$ 81) μ m after three months. In the double injection group before injection, it was 526 (SD $\pm$ 117) μ m, and this value became 328 (SD $\pm$ 102) μ m after one month of injection, to become 360 (SD $\pm$ 91) μ m after two months, and 421 (SD $\pm$ 80) μ m after 3 months . The average visual acuity on the ETDRS panel estimated by LogMAR in the control group was 0.69 (SD $\pm$ 0.27), and this value became 0.60 (SD $\pm$ 0.29) after 4 weeks of injection, and after 8 weeks of injection it became 0.55 (SD 0.26), to become 12 post injection 0.49 (SD $\pm$ 0.24), while in the double injection group, the average visual acuity was 0.70 (SD $\pm$ 0.32), and this

value became 0.49 (SD 0.36) after 4 weeks of injection, and 0.32 (SD 0.26) after 8 weeks. To become 12 weeks post injection 0.48 (SD±0.24) .

Conclusion: We found a significant decrease in central macular thickness and an improvement in corrected visual ability in the double injection group after two months of injection application compared with the control, and this improvement disappeared and the values were relatively equal after three months of injection application, while no side complications were recorded in both groups. as an increase in intraocular pressure.

Kye words: beacizumab-triam cinolon acetamide-suprachoroidal space-diabetic macularedema

**Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Ophthalmology Department**



Efficacy of Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide (TA) Injection plus Intravitreal bevacizumab Compared with Intravitreal bevacizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema

A scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate in the
specialty of eye diseases and surgery

Prepared by:

Mohammad Alyahya

Supervised by:

DR. Eyad Shadoud

Academic year:

2023