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

ثخانة المشيمية المركزية لدى مرضى متلازمة التوسف الكاذب باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري للشبكية بتقنية تعزيز العمق (EDI-OCT)

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض العين وجراحتها

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

إعداد طالب الدراسات العليا

د. ألمى زريق

بإشراف

أ.د. جرجس الداود

العام الدراسي

1444 هـ / 2023 م

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

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

٢. إنّه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتُبس من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور جرجس الداود صاحب الفضل الكبير الذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة مدّة اختصاصي، لك مني كل الاحترام و التقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لأساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي كافّة، وإلى مشفى المواساة الجامعي وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

إهداء

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: المشيمية.....(8)

- **أولاً: لمحة جنينية.....(9)**
- **ثانياً: لمحة تشريحية.....(12)**
- **ثالثاً: الفيزيولوجيا.....(29)**

الفصل الثاني: ثخانة المشيمية.....(37)

- **أولاً: تبدلاتها.....(38)**
- **ثانياً: طرق قياس ثخانة المشيمية.....(46)**

الفصل الثالث: متلازمة التوسف الكاذب.....(58)

- **أولاً: مقدمة.....(59)**
- **ثانياً: الآلية الإمراضية.....(60)**
- **ثالثاً: تناظر الإصابة.....(65)**
- **رابعاً: التوزع الجغرافي.....(66)**
- **خامساً: المظاهر العينية.....(68)**

❖ سادساً: المرافقات الجهازية.....(75)

❖ سابعاً: علاجات حديثة واعدة.....(77)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(79)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(84)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(96)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(104)

الفصل الخامس: محددات الدراسة والتوصيات.....(106)

- المراجع.....(107)
- الملاحق.....(130)

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية

الشكل	الصفحة
الشكل (1) التطور الجنيني للعين	(11)
الشكل (2) مكان المشيمية	(12)
الشكل (3) مكان المشيمية	(13)
الشكل (4) شكل طبقة الشعريات المشيمية	(14)
الشكل (5) غشاء بروك	(16)
الشكل (6) المنطقة فوق المشيمية	(17)
الشكل (7) أنواع Watershed Zone	(19)
الشكل (8) خلايا ال ICNs	(23)
الشكل (9) خلايا العضلات الملساء بالمشيمية	(25)
الشكل (10) الفجوات المشيمية	(27)
الشكل (11) الضغط الجزيئي للأوكسيجين	(30)
الشكل (12) التغير المعاوض بثخانة المشيمية	(35)
الشكل (13) تغير ثخانة المشيمية مع العمر	(38)
الشكل (14) علاقة تغير فرق الطور مع ثخانة المشيمية	(40)
الشكل (15) صورة ال FA	(48)
الشكل (16) صورة ال ICGA	(49)
الشكل (17) مقارنة FA مع ICGA	(50)
الشكل (18) التصوير بقياس التدفق بالدوبلر ليزر	(51)
الشكل (19) مبدأ عمل ال OCT	(52)
الشكل (20) مقارنة ال OCT مع المقطع النسيجي	(53)
الشكل (21) أنواع ال OCT	(54)
الشكل (22) مقارنة EDI-OCT مع SD-OCT	(56)
الشكل (23) مقارنة SD-OCT مع SS-OCT	(57)
الشكل (24) التلوين المناعي باستخدام واسمات LTBP-1	(61)

الشكل (25) الآلية الإمراضية لمتلازمة التوسف الكاذب	(63)
الشكل (26) الإصابات العينية في متلازمة التوسف الكاذب	(68)
الشكل (27) اعتلال القرنية المرتبط بالPEX	(69)
الشكل (28) ترسب مواد الPEX على حواف الحدقة	(70)
الشكل (29) ترسب مواد الPEX على المحفظة الأمامية للعدسة	(72)
الشكل (30) ترسب مواد الPEX في زاوية البيت الأمامي	(73)
الشكل (31) توزع المرضى حسب مجموعات الدراسة	(83)
الشكل (32) توزع المرضى حسب الجنس	(84)
الشكل (33) توزع المرضى حسب الجهة	(86)
الشكل (34) طريقة ETDRS لتقسيم المشيمية المركزية	(91)
الشكل (34) التقسيم المتبع لدراسة المشيمية حول حليمة العصب البصري	(95)

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (1) توزع مجموعات الدراسة حسب العمر	(85)
الجدول (2) توزع مجموعات الدراسة حسب الطول المحوري	(87)
الجدول (3) توزع قيم ثخانة المشيمية بالمنطقة المركزية	(88)
الجدول (4) توزع قيم حجم المشيمية بالمنطقة المركزية	(90)
الجدول (5) توزع قيم ثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري	(92)

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يهدف البحث لتقييم ثخانة المشيمية المركزية وحجمها وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري عند مرضى متلازمة التوسف الكاذب.

مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية مستعرضة شملت 88 عيناً من 88 مريضاً بأعمار تتراوح بين 55–80 سنة من المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدّة الممتدة من آذار 2022 حتى كانون الثاني 2023 إذ أُجري فحص عيني شامل، وأُجري التصوير البصري المقطعي التوافقي بتقنية تعزيز العمق (EDI–OCT)، ثم جُمعت البيانات وحُلّلت إحصائياً.

النتائج: بلغ متوسط ثخانة المشيمية المركزية بالمنطقة تحت اللطخة في مجموعة الشاهد (232.92 ± 50.23) مكرون، ولدى متلازمة التوسف الكاذب ± 79.13) (216.70مكروناً، وكانت أعلى قيمة لثخانة المشيمية حول العصب في المنطقة الأنسية إذ كان المتوسط في مجموعة الشاهد (197.3 ± 79.43) مكروناً، بينما في متلازمة التوسف الكاذب (172.2 ± 73.29) مكروناً.

الاستنتاجات: في هذه الدراسة وجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً بثخانة المشيمية المركزية وكذلك ثخانة المشيمية حول العصب لدى متلازمة التوسف الكاذبة مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، أما بالنسبة لحجم المشيمية المركزية فلم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً بين المجموعات.

الكلمات المفتاحية: ثخانة المشيمية المركزية، حجم المشيمية، ثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري، متلازمة التوسف الكاذب.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

تعدّ متلازمة التوسف الكاذب (Pseudoexfoliation Syndrome) مرضاً شائعاً للمطرق خارج الخلوي (Extracellular Matrix)، وتترافق بصورة شائعة مع الزرق مفتوح الزاوية والساد. تصيب متلازمة التوسف الكاذب (PEX) حوالي ٣٠ ٪ من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ٦٠ عامًا في أنحاء العالم جميعها، وتُشخّص عبر المصباح الشقي بوجود ترسبات ليفية شاذة على أقسام العين الأمامية.(1) تم التعرف على متلازمة التوسف الكاذب (PEX) بوصفها سبباً للزرق المرتبط بتغيرات مميزة في كبسول العدسة الأمامي منذ ما يقرب من ٩٠ عامًا.(3,2)

ورغم أنّ متلازمة التوسف الكاذب لا تزال تهيمن عليها في كثير من الأحيان هذه المرافقات العينية؛ إلا أنّه يوجد أيضاً إصابة واضحة لأنسجة الجزء الأمامي من العين جميعها تقريباً، وتعدّ العديد من هذه الإصابات الأمامية لها آثار مهمة على علاج المرضى. تسبب الترسبات العينية العديد من الاختلاطات بما في ذلك اهتزاز العدسة (phacodonesis)، وخلع العدسة (Lens Luxation)، الزرق (Glaucoma)، توسع حدقة غير كافٍ، خلل وظيفي في الحاجز الدموي العيني، الالتصاقات الخلفية (Posterior Synechia)، وانكسار معاوضة بطانة للقرنية (Endothelium Decompensation) (4,1).

كما تعدّ هذه التغيرات المرضية سبباً لمجموعة كبيرة من الاختلاطات التي تحدث عند جراحة الساد في مرضى ال PEX، بما في ذلك تمزق ألياف زن النطاقية (Zonular Dehiscence)، وفقدان الجسم الزجاجي (Vitreous Loss) مع تمزق المحفظة الخلفي (Posterior Capsular Tear)، ونزف داخل المقلة (Intraocular Hemorrhage)، وانكسار معاوضة بطانة القرنية (Corneal Decompensation) والتهاب العنبة الشديد التالي للجراحة (Uveitis)، وارتفاع ضغط العين

(Increased Intraocular Pressure)، والساد الثانوي (Secondary Cataract)، وخلع العدسات المزروعة داخل العين (Intraocular Lens Luxation).[5]

شهدت السنوات الأخيرة فهماً أكبر لهذا المرض؛ إذ أُثبت أنّ متلازمة التوسف الكاذب PEX هي مرض عالمي، ولا تقتصر على بعض المناطق الجغرافية. وأسهم وضع معايير تشخيصية للمتلازمة في الكشف المبكر للمتلازمة، وأسهم الفهم الأفضل لتأثيرات المتلازمة PEX على أنسجة العين المختلفة في معرفة الآليات الإمراضية للاختلاطات العينية المحتملة ووضع إستراتيجيات وقائية لهذه الاختلاطات. كما تشمل هذه المتلازمة فضلاً عن للتظاهرات العينية السابقة العديد من التظاهرات الجهازية، إذ يبدو أنّ هذه المتلازمة تترافق مع زيادة الاعتلال القلبي الوعائي وإصابة الأوعية الدموية الدماغية. ورغم ذلك فنحن بعيدون عن المعرفة الدقيقة لهذه الحالة، ولا يزال هناك كثير يتعين علينا تعلمه عن المظاهر العينية والجهازية لهذه المتلازمة فيما يتعلق بسببها وآليتها الإمراضية.

ويعدّ الكشف الباكر لمتلازمة الوسوف الكاذبة أمراً مهماً؛ لأنّ احتمال ظهور الزرق معها أعلى من المعدل. ورغم الانتشار الواسع لمتلازمة الوسوف الكاذبة، لا يزال التأثير الدقيق لها على ثخانة المشيمية غير واضح، ومن هنا أتت أهمية الدراسة لقياس ثخانة المشيمية المركزية وحول حليمة العصب البصري لدى مرضى متلازمة التوسف الكاذب ومرضى الزرق التوسفي، ومقارنتها بأشخاص أصحاء لمعرفة هذا التأثير معرفةً أفضل.

2.بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<غوكتاس وزملائه>**[6] في مدينة قونية في تركيا عام 2014 التي أجريت على 64 عيناً (34 عين مصابة بمتلازمة التوسف الكاذب و30 شاهد) باستخدام جهاز Spectral-Domain OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) ، ودرست ثخانة المشيمية المركزية والأنسية والوحشية، وكان متزسط الأعمار فيها 75.3 سنة، ونسبة الإناث 56.3%، ووجدت هذه الدراسة أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة والأنسية والوحشية أقل عند متلازمة التوسف الكاذب.

بينما أجرى **<أوزغه وزملاؤه>**[7] دراسة في مشفى أنقرة في تركيا عام 2016 على 75 عيناً (18 عيناً مصابة بمتلازمة التوسف الكاذب و18 عيناً مصابة بالزرق التوسفي و39 شاهد) باستخدام جهاز Spectral-Domain OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) ، ودرست ثخانة المشيمية المركزية والأنسية والوحشية، وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري، وكان متزسط الأعمار فيها 58.4 سنة، ونسبة الإناث 40%، وولم تجد هذه الدراسة فروقات مهمّة إحصائياً في ثخانة المشيمية المركزية بين المجموعات الثلاث.

كما أجرى **<دورزون وزملاؤه>**[8] دراسة في مشفى سيفاس في تركيا عام 2016 على 88 عيناً (30 عيناً مصابة بمتلازمة التوسف الكاذب و28 عيناً مصابة بالزرق التوسفي و30 شاهد) باستخدام جهاز RS-3000 Advance OCT Retina Scan (NIDEK, Gamagori, Japan)، ودرست ثخانة المشيمية المركزية والأنسية والوحشية، وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري، وكان متزسط الأعمار فيها 70.4 سنة، ونسبة الإناث 22.7%، ووجدت هذه الدراسة أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة والأنسية والوحشية أقل عند متلازمة التوسف الكاذب.

ونجد تناقضاً في نتائج الدراسات السابقة؛ قد يكون بسبب استخدام مقاييس ثخانات مختلفة، واختلاف قطر الحدقة، واختلاف الفئات العمرية، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات، واختلاف الأعراق؛ لذلك كان من الضروري إجراء هذه الدراسة عند البالغين السوريين.

3. مشكلة البحث:

نسعى في هذا البحث للإجابة عن تساؤلات عدّة وعلى رأسها هل هناك علاقة بين ثخانة المشيمية ومتلازمة التوسف الكاذب؛ لأنّ نتائج الدراسات السابقة متضاربة في هذا الصدد، ولا يوجد دراسة محلية عن ثخانة المشيمية عند متلازمة التوسف الكاذب.

4.هدف البحث:

تقييم ثخانة المشيمية المركزية عند متلازمة التوسف الكاذب ومقارنتها مع الأصحاء.

5.أهمية البحث:

أولاً إنشاء قاعدة بيانات للقيم الطبيعية لثخانة المشيمية عند المجتمع السوري، وثانياً المعرفة المسبقة للقيم الطبيعية ضرورية عند إجراء دراسات لاحقة عن تبدل ثخانة المشيمية في الأمراض العينية، وثالثاً المعرفة المسبقة لتبدلات ثخانة المشيمية عند مرضى متلازمة التوسف الكاذب ضرورية لمحاولة إيجاد أفضل طريقة للتشخيص الباكر للمتلازمة.

6.مسوغات البحث:

تقييم ثخانة المشيمية المركزية عند متلازمة التوسف الكاذب ومقارنتها مع الأصحاء لأن نتائج الدراسات السابقة كانت متضاربة في هذا الصدد، ولا يوجد دراسة محلية عن انتشار ثخانة المشيمية عند البالغين السوريين المصابين بمتلازمة التوسف الكاذب.

7.محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها: صغر العينة المدروسة، وعدم تغطية الفئات العمرية كلها، وعدم دراسة الثخانات مع أقطار حدقة مختلفة، وعدم المقارنة بين العينين في الإصابة أحادية الجانب، وكذلك صعوبة مقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا (بسبب استخدام مقاييس ثخانة مختلفة، واختلاف قطر الحدقة في العيون المدروسة، واختلاف الفئات العمرية، واختلاف الأعراق، والمجموعات الانكسارية المختلفة بين الدراسات).

8.حدود البحث:

- صغر العينة المدروسة.
- عدم تغطية الفئات العمرية كلها.
- عدم دراسة الثخانة مع أقطار حدقة مختلفة.
- عدم المقارنة بين العينين في الإصابة أحادية الجانب.

9.منهج البحث وأدواته:

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.
- جهاز قياس أسواء الانكسار وتحدب القرنية الأوتوماتيكي TOPCON KR_8100P.
- جهاز إسقاط ضوئي مزود بلوحة سنلن Snellen من النموذج E.
- مجهر تعداد خلايا البطانة Topcon Specular Microscope SP 2000P.
- جهاز طبوغرافيا القرنية SIRIUS CSO S.r.l. 50010 scandicci.
- جهاز الإيكو Quantel Medical Cinescan V:2.04.
- جهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي Spectralis SD-OCT.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن التطور الجنيني للمشيمية، وعن تشريحها، وعن فيزيولوجيتها.
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن تبدلات ثخانة المشيمية، وطرق قياسها بالتفصيل.
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن متلازمة التوسف الكاذب من إذ: الآلية الإمراضية، وتناظر الإصابة، والتوزع الجغرافي، والمظاهر العينية، والمرافقات الجهازية، ويتحدث أيضاً عن العلاجات الحديثة الواعدة.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة ثخانة المشيمية المركزية عند متلازمة التوسف الكاذب والزرق التوسفي ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

المشيمية

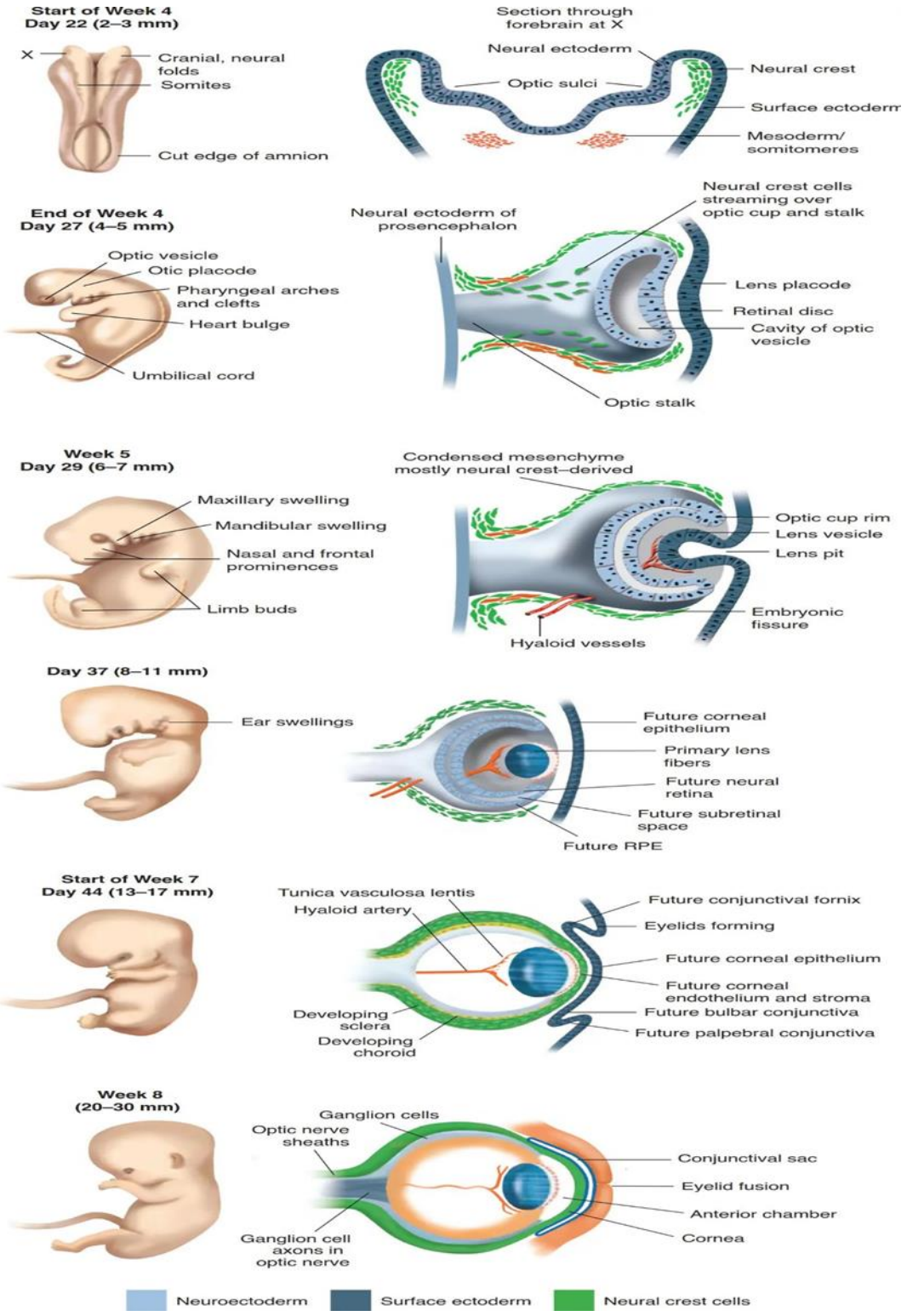
أولاً: لمحة جنينية:

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

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

يبدأ تكوُّن المشيمية في حوالي الأسبوع الخامس إلى السادس من التطور الجنيني. تحدد الصفيحة القاعدية لل RPE و الشعريات المشيمية (Choriocapillaries) حدود غشاء بروك (Bruch) المتشكل بحلول الأسبوع السادس. (٩) يكتمل تطور الشعريات المشيمية لتصبح منظمة بشبكات تحوي أجواف قبل تكوين بقية المشيمية تكوّناً جيداً. تدخل الشرايين الهدبية الخلفية المشيمية خلال الأسبوع الثامن من الحمل؛ ولكنها تستغرق حتى الأسبوع ٢٢ قبل أن تنضج الشرايين والأوردة. تهاجر طليعة الخلايا الصباغية (Melanocyte Precurser)إلى بدائية العنبية (Uveal Primordia) من العرف العصبي (Neural Crestفي نهاية الشهر الأول، وتبدأ في التمايز في الشهر السابع. يبدأ تصبغ المشيمية عند العصب

البصري ويمتد إلى الأمام إلى الحاشية المشرشرة(Ore Serrata) ، ويكتمل بحوالي ٩ أشهر .(٩) وهكذا فإن المشيمية مشتقة من خطوط خلوية مختلفة عن شبكية العين والظهارة الصباغية الشبكية RPE اللذين يتشكلان حصرياً من الأديم الظاهر العصبي.(Neural Ectodorm)

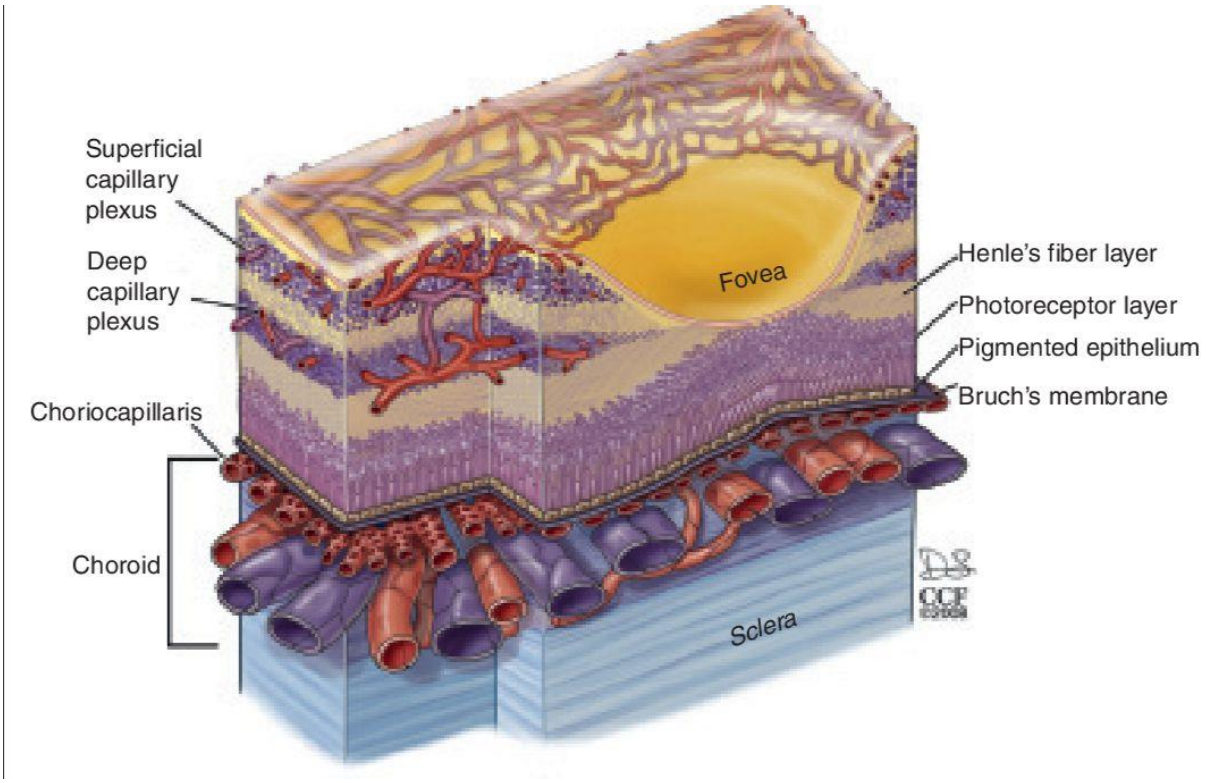


الشكل (1) التطور الجنيني للعين[10]

ثانياً: لمحة تشريحية:

٢ – ١ – مقدمة:

تشكل المشيمية الجزء الخلفي من العنبة وتقع بين الصلبة والشبكية (الشكل ٢)، وتعدّ الغلالة الوسطى للعين. تتكون المشيمية من الأوعية الدموية، والخلايا الصباغية، والخلايا الليفية، والخلايا المناعية، والنسيج الضام الكولاجيني، والنسيج المرن الداعم.



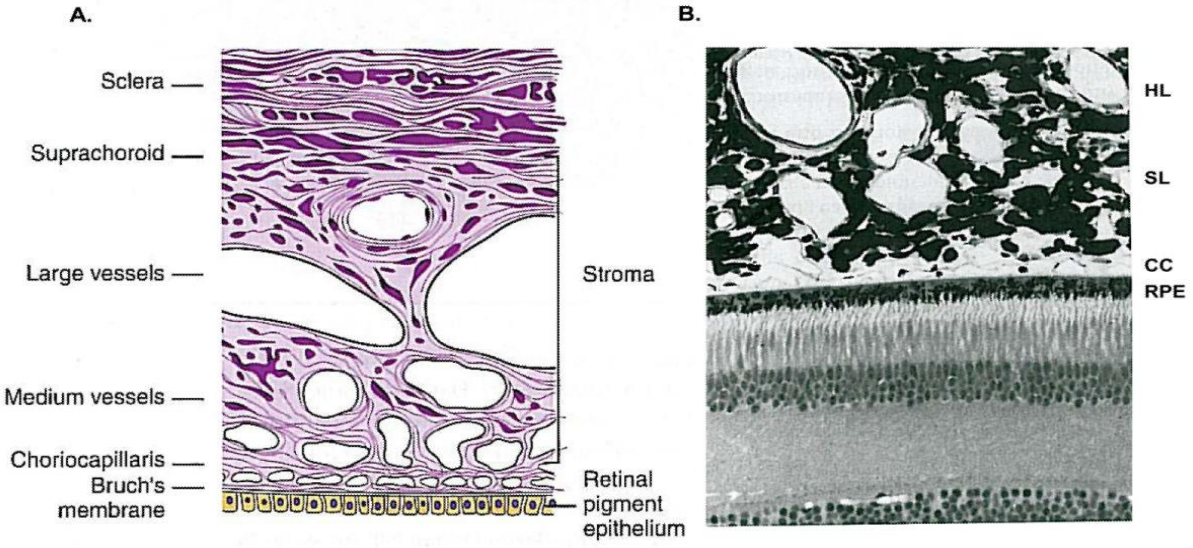
الشكل (2) مكان المشيمية [11]

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

الأنواع التي تكون شبكية العين فيها خالية من الأوعية الشبكية. تشمل الوظائف المحتملة الأخرى امتصاص الضوء في الأنواع التي تمتلك مشيميات مصطبغة، والتنظيم الحراري عن طريق تبديد الحرارة، وتعديل ضغط العين (IOP) عن طريق التحكم الديناميكي بتدفق الدم. تؤدّي المشيمية أيضاً أثراً مهماً في تصريف الخلط المائي من الغرفة الأمامية عبر السبيل العنبي الصلبي . (Uveoscleral) هذا المسار مسؤول عما يقرب من ٣٥٪ من الصرف في البشر. (١٢).

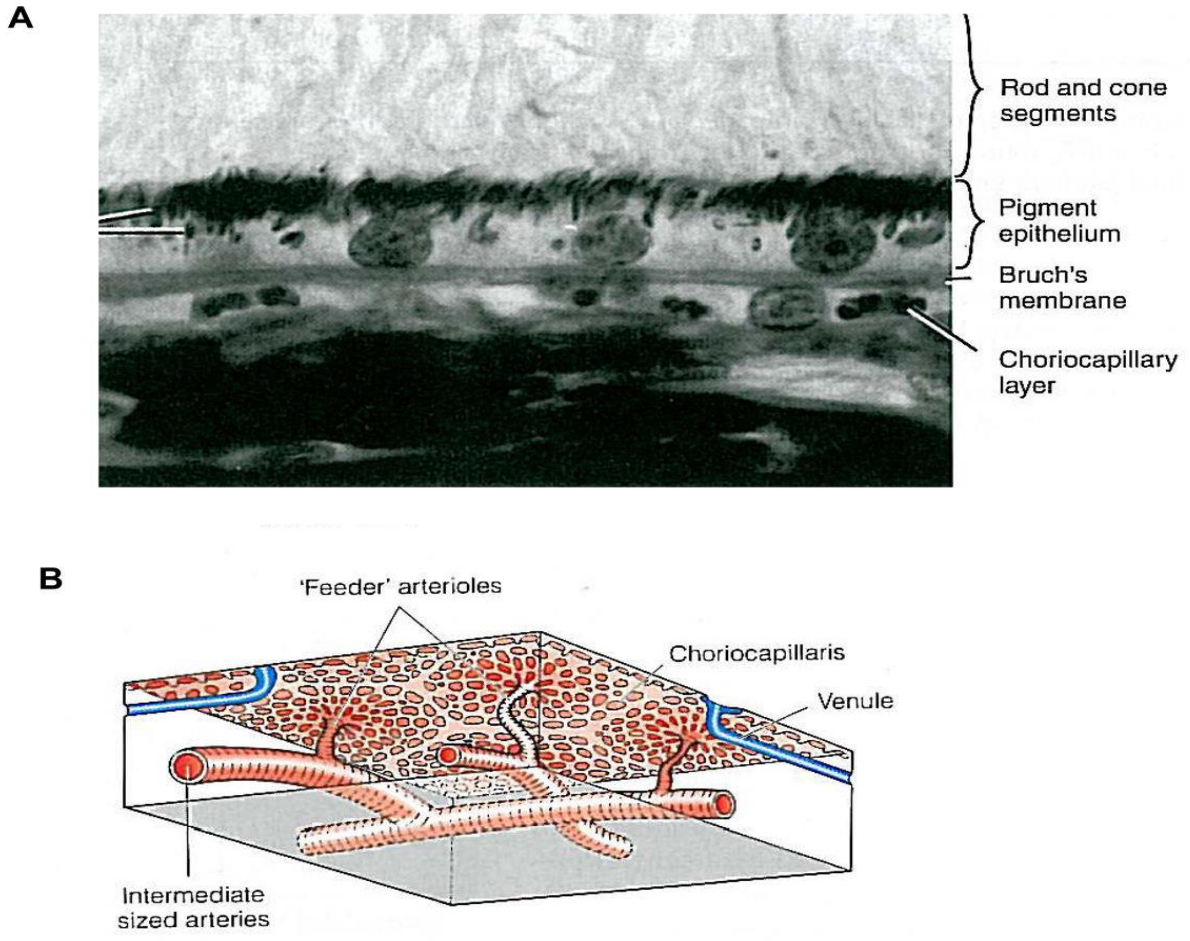
٢-٢- طبقاتها:

يمكن تقسيم المشيمية إلى خمس طبقا(الشكل ٣)، وهي غشاء بروك(Bruch Membrane) ، والشعريات المشيمية(Choroiocapillaris) ، وطبقة ساتلر (Sattler) التي تحوي الشرايين الصغيرة والمتوسطة، وطبقة هالر (Haller) التي تحوي الأوعية الدموية الكبيرة، والمسافة فوق المشيمية (Suprachoroidea)



الشكل (3) طبقات المشيمية [13]

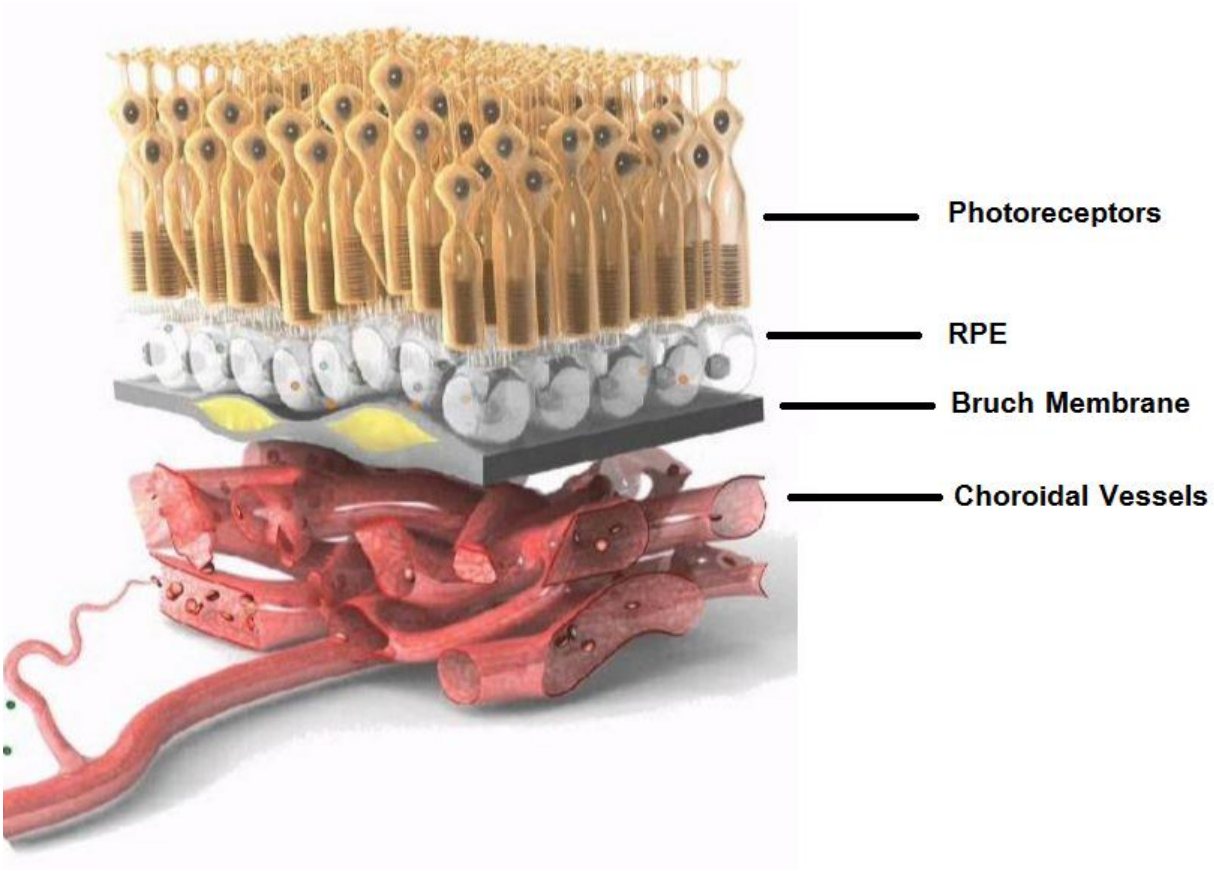
تشكل الشعريات المشيمية (Choroiocapillaris) شبكة مفاغرات واسعة جداً من الشعيرات الدموية، وتشكل طبقة رقيقة تتوضع على غشاء بروك .(Bruch) تتألف الطبقة الخارجية لغشاء بروك من الغشاء القاعدي لبطانة الشعريات المشيمية. تبلغ ثخانة المشيمية حوالي ١٠ ميكرومتر عند النقرة؛ إذ توجد أكبر كثافة من الشعيرات الدموية، وتقل إلى حوالي ٧ ميكرومتر في المحيط. تنشأ الشعيرات الدموية من الشرايين في طبقة ساتلر(Sattler) ، إذ كل شريان يغذي حقل سداسي الشكل عبر طبقة واحدة من الشعيرات الدموية، ما يعطي طبقة الشعريات المشيمية بنية تشبه الرقعة (الشكل ٤).



الشكل (4) شكل طبقة الشعريات المشيمية[13]

تعدّ الشعيرات الدموية المشيمية من النمط المثقب(Fenestrated) ، ويكون قطرها كبيراً نسبياً، ويبلغ حوالي ٢٠-٤٠ ميكرومتر. وبسبب المساحة الكبيرة من المشيمة فإن سرعة مرور كريات الدم الحمراء تبلغ حوالي ٧٧٪ فقط من سرعتها في الشعيرات الدموية في الشبكية (١٤). تكون الشعيرات الدموية المشيمية عند الطيور مستقطبة(Polarized) ؛ إذ تكون جهة الثقوب فيها نحو الشبكية حصراً (١٥). في حين عند الرئيسيات يوجد عدد قليل من الثقوب على الجدران الخارجية للشعريات الدموية المشيمية (١٦). تتميز الشعيرات الدموية المثقبة بنفوذية عالية للبروتينات، ما يسهم في ارتفاع الضغط الغرواني (Oncotic Pressure) في السدى خارج الأوعية الدموية، ومن ثمّ تعزيز حركة السوائل من شبكية العين إلى المشيمية .

توجد طبقة ليفية عند المشيمية الخارجية بجوار طبقة ساتلر، وتتصل هذه الطبقة الليفية مع الطبقة الليفية الخارجية لغشاء بروك بواسطة أعمدة من ألياف الكولاجين التي تمتد بين الشعيرات الدموية، وقد يكون لهذه الأعمدة دور مهم في الحفاظ على ثبات أقطار الشعيرات الدموية (١٧). يعدّ غشاء بروك هو الطبقة المشيمية الأعمق، وهو هيكل مكون من ٥ طبقات، يتكون من الغشاء القاعدي للشعريات المشيمية، والمنطقة الكولاجينية الخارجية، والطبقة المرنة، والمنطقة الكولاجينية الداخلية، والغشاء القاعدي لظهارة الشبكية الصباغية.RPE

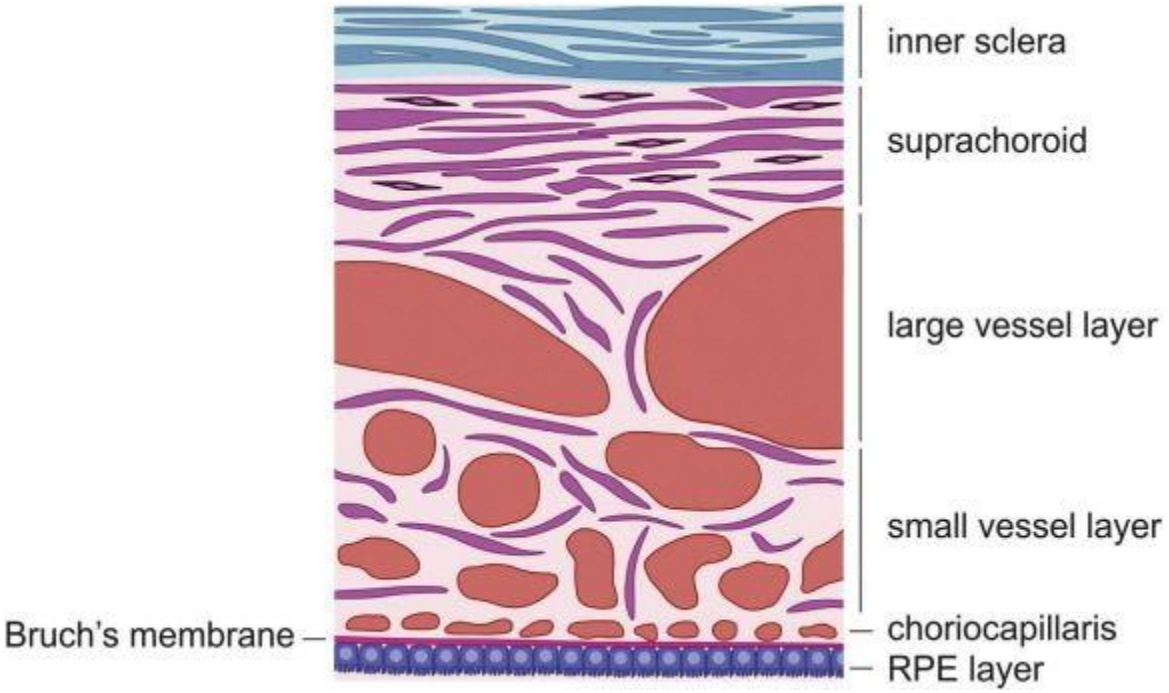


الشكل (5) غشاء بروك[13]

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

تعدّ المنطقة فوق المشيمية (Suprachoroidea) منطقة انتقالية بين المشيمية والصلبة، وتحتوي على عناصر من كلاهما؛ فهي تشمل ألياف الكولاجين، والخلايا الليفية، والخلايا الصباغية. تحتوي هذه الطبقة على مساحات كبيرة مبطنة ببطانة وتصب لاحقاً ضمن الأوردة.(١٧) تشكل الصفيحة المصطبغة (Lamina Fusca)الطبقة الخارجية من المسافة فوق المشيمية، وتبلغ سماكتها حوالي ٣٠ ميكرومتر تقريباً، وتتكون من طبقات عدّة من الخلايا الصباغية المغزلية، والخلايا الشبيهة بالأرومات الليفية، مع حزم متناثرة من المحاور النخاعية (١٥). تقوم الخلايا الشبيهة بالأرومة الليفية بإفراز مكونات المطرق خارج الخلوي (Extracellular Matrix) مثل الإيلاستين والكولاجين والبروتيوغليكان.

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

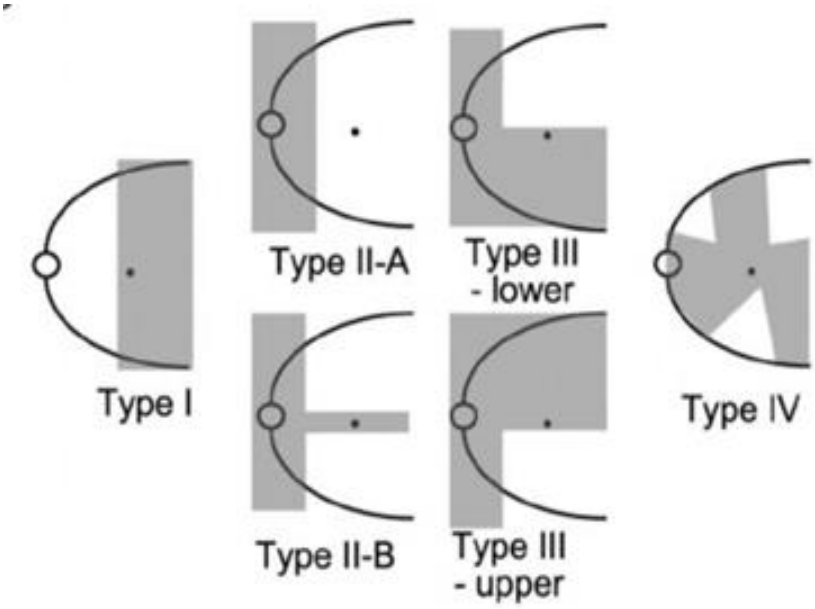


الشكل (6) المنطقة فوق المشيمية[19]

٢-٣- الدوران الدموي:

قام Hayreh بدراسة السمات الخاصة للأوعية الدموية المشيمية، (٢٠) ووجد أنّ الشرايين المشيمية لا تتشابك مع بعضها البعض، وكل منها يعدّ شريان انتهائي .End-artery إذ تميل الأمراض الالتهابية والتنكسية في المشيمية إلى إظهار درجة كبيرة من الإصابة الموضعة الانتقائية، رغم أنّ الأوعية تبدو تشريحياً وكأنّها شبكة مستمرة، ولذلك يمكن توقع العزلة التشريحية لمناطق مشيمية معينة.(٢٠) يحدث التدفق داخل الشعريات المشيمية بسبب الفروق بتدرجات الضغط، التي تسمح بالتدفق إلى المناطق التي حصل فيها نقص في الإمداد بسبب مشكلة في الشريان المشيمي المغذي .

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



الشكل (7) أنواع Watershed Zone [22]

يعدّ التنظيم الذاتي (Autoregulation) للمشيمية أمراً مثيراً للجدل. أظهر بعض الباحثين أنّ التدفق الدموي ضمن المشيمية يتغير حسب الضغط داخل العين (IOP) وضغط الإرواء (Perfusion Pressure)، (23) وإنتاج أوكسيد النتريت، (٢٤) وإفراز العوامل المقبضة للأوعية من قبل الخلايا العقدية المشيمية (Choroidal Ganglion Cells). (25) اقترحت دراسات مختلفة أنّ المشيمية لديها بعض القدرة على التنظيم الذاتي في أثناء التغيرات في ضغط التروية العيني.(٢٦) كما وجدت دراسة Puska (27) أنّ الجريان الدموي المشيمي يتغير وفقاً لتبدل الضغط الشرياني أكثر من تغيره وفقاً لتبدل الضغط داخل المقلة .

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

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

٢-٤- التعصيب (Innervation):

٢-٤-١- مقدمة:

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

وتسهم أيضاً الخلايا العصبية المشيمية الداخلية(Intrinsic Choroidal Neurons) (ICNs) ، وربما أنواع أخرى من الخلايا. هناك أيضاً ألياف حسية تصل إلى عقدة مثلث التوائم عبر العصب البصري؛ وتعدّ مسؤولة عن المفاغرات العصبية التي تنتهي حول الأوعية والخلايا العصبية المشيمية الداخلية (٢٩،٢٨)

٢-٤-٢- التعصيب نظير الودي (Parasympathetic Innervation):

تعدّ العقدة الوتدية الحنكية (Pterygopalatine) المركز الرئيسي للجهاز نظير الودي المعصب للمشيمية (٣٠) ، الموجودة داخل الحفرة الوتدية الحنكية .(Pterygopalatine Fossa) تكون هذه الألياف هي في الغالب كولينية، وهي غنية بموسعات الأوعية الدموية المعوية النشطة (VIP) وأكسيد النيتريك(NO). (32,31) على الرغم من وجود بعض الأدلة الفيزولوجية على التعصيب نظير الودي من العقدة الهدبية إلا أنه لم يتم توثيق ذلك تشريحياً.(٣٣(

٢-٤-٣- التعصيب الودي (Sympathetic Innervation):

تعدّ العقدة الرقبية العلوية (Superior Cervical Ganglion) مركز التعصيب الودي للمشيمية. تنتهي هذه الخلايا العصبية النورأدرينالية على الأوعية الدموية وتسبب تقبض الأوعية.(٣٤) يُعتقد بأن الخلايا العصبية المشيمية الداخلية (Intrinsic Choroidal Neurons) تعمل وسيطاً في الجهاز الودي بين العصبونات بعد العقدية والعضلات؛ إذ تزيد من قوة العضلات الملساء، ويبقى تأثير النورأدرينالين على الخلايا العصبية المشيمية الداخلية والعضلات الملساء غير معروف معرفةً دقيقةً.

٢-٤-٤- التعصيب الحسي (Sensory Innervation):

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

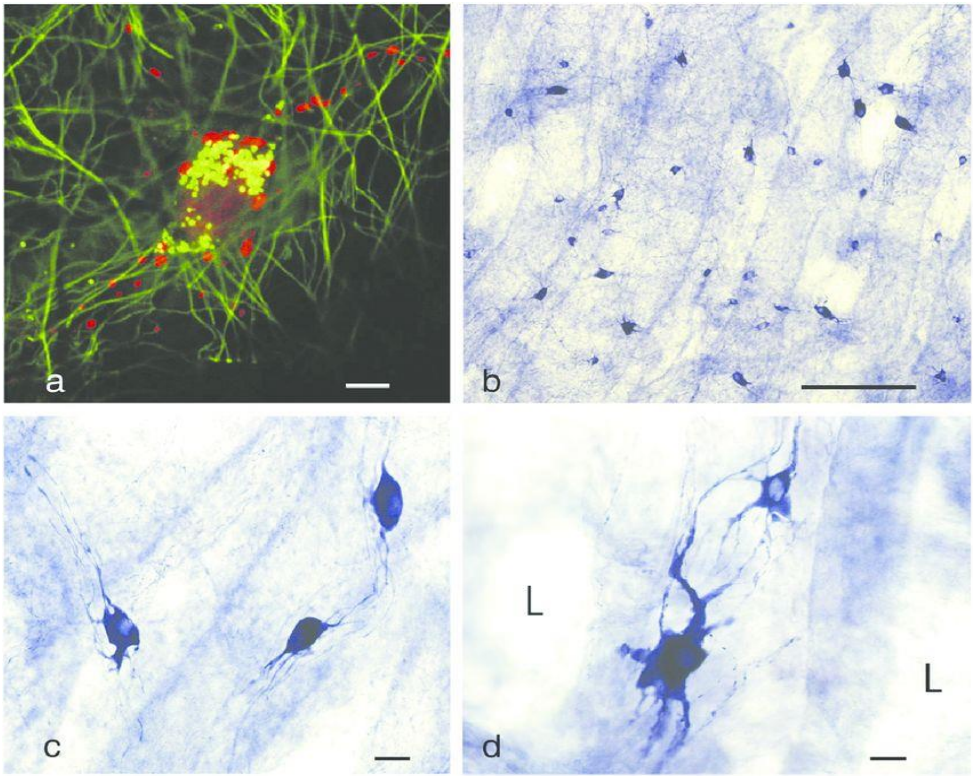
استجابة غير متشابكة؛ إذ يسبب منبه موضعي كيميائي أو ميكانيكي زوال استقطاب النهايات الحسية، التي بدورها تنقل السيالة العصبية إلى أقرب فرع، إذ يُحرّر الببتيد في الأنسجة المستجيبة (٣٠). عُثر على دليل على هذا المنعكس في الألياف الحسية الواردة إلى العقدة مثلثة التوائم، التي تستخدم الببتيدات السابقة؛ قد يسبب هذا المنعكس تغييرات في تدفق الدم، أو مجموعة متنوعة من الوظائف الأخرى.

عُثر أيضًا على الببتيدات الأخرى النشطة في الأوعية مثل كوليسيستوكينين، التي تختلف بين الأنواع (٣٠). أظهر العمل الأخير أنّ هذه العناصر الواردة الأولية تتصل أيضًا بالخلايا العصبية المشيمية الداخلية، التي يُعتقد أنّها مماثلة للخلايا العصبية الداخلية في الجهاز العصبي المعوي، التي تعمل بوصفها معززاتٍ للإشارات المحلية وتستجيب للمنبهات الميكانيكية أو الحرارية أو الكيميائية المحلية. (٣٤)

٢-٤-٥- الخلايا العصبية المشيمية الداخلية (ICNs)

(Intrinsic Choroidal Neurons):

وصف الطبيب الألماني Mueller هذه الخلايا لأول مرة في المشيمية عام ١٨٥٩. تكون شبكات ICNمتعددة خصوصاً: تحتوي choroids على ما يقرب من ٢٠٠٠ لكل عين ، وتتركز تركيزاً كبيراً في المناطق الوحش والوسطى ، وتتناقص نحو المحيط. عادة ما تكون هذه الخلايا العصبية صغيرة (بين ٢٠ و ٤٠ ميكرومتر) ومتعددة الأقطاب .



الشكل (8) خلايا ال ICNs [35]

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

رغم مرور ١٥٠ عاماً على اكتشافها، لا تزال وظائف ال ICNs غير معروفة معرفةً دقيقةً حتى الآن. من المحتمل أنّها تؤدّي أثراً في تنظيم تدفق الدم؛ لأنّ نهاياتها تصل لجدران عضلات الشرايين (٣٨) ولأنها تطلق أوكسيد النتريتNO ، وهو موسع وعائي قوي. علاوة على ذلك، قد تسهم بتعصيب العضلات الملساء غير الوعائية التي تمتد على السدى وحول الفجوات اللمفاوية الكبيرة، ومن ثمّ من

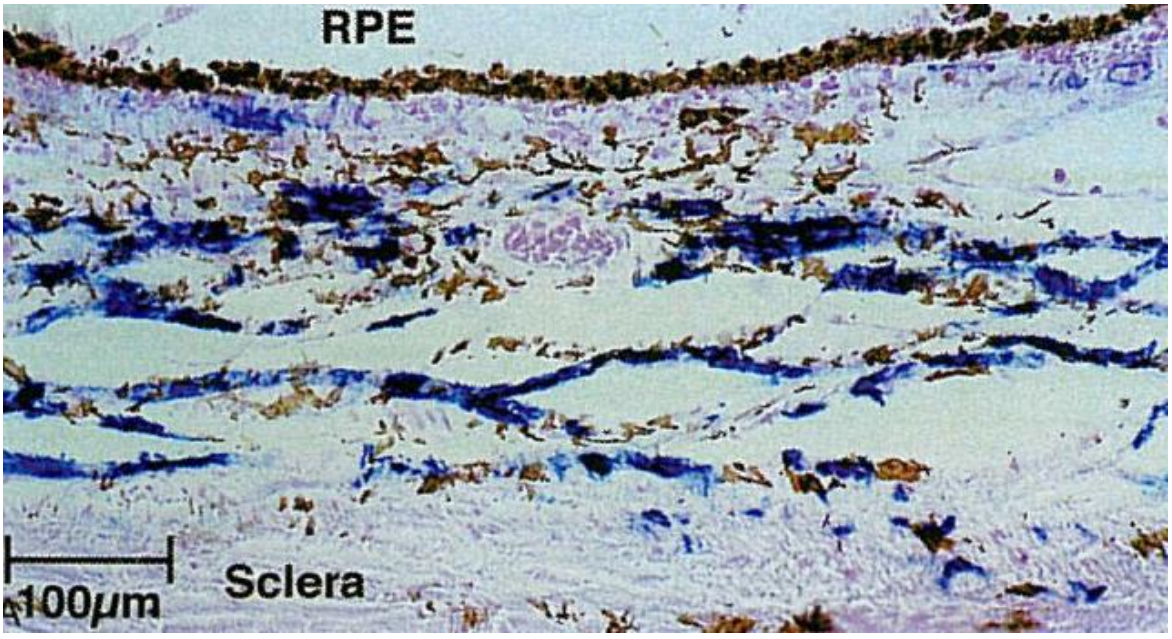
المحتمل أنّ هذه الخلايا العصبية تشارك في تغيير ثخانة المشيمية استجابةً لفقدان تركيز الخيال على الشبكية (Defocus) (39)

٢-٥- الخلايا العضلية غير الوعائية (Non-vascular Smooth Muscle)

وصف الطبيب الألماني Mueller خلايا العضلات الملساء غير الوعائية لأول مرة في المشيمية عام ١٨٥٩؛ إذ عُثر عليها في السدى. تم افتراض أنّ هذه الخلايا العضلية تؤدّي أثراً في تغير ثخانة المشيمية استجابةً لإلغاء تركيز الشبكية(40) .(Defocus)

يكون عدد خلايا العضلات الملساء أعلى في الأنواع ذات النقرة المحددة جيداً . (٤١) يشار إلى هذه العضلات الملساء غير الوعائية أحياناً باسم الأورمات الليفية العضلية(Myofibroblast) ، وتكون إيجابية بالنسبة لل ألفا أكتين.

عُثر عليها في مجموعتين: المجموعة الأولى في المسافة فوق المشيمية (Suprachoroidea) ، وتشكل شبكة من الصفائح، بينما المجموعة الثانية تشكل طبقة وحيدة من الخلايا تقع أسفل غشاء بروك وبالتوازي معه. في المسافة فوق المشيمية تمتد الصفيحات امتداداً مائلاً على السطح المشيمي، وتقع بين الفجوات اللمفاوية. (٤٢)



الشكل (9) خلايا العضلات الملساء بالمشيمية[13]

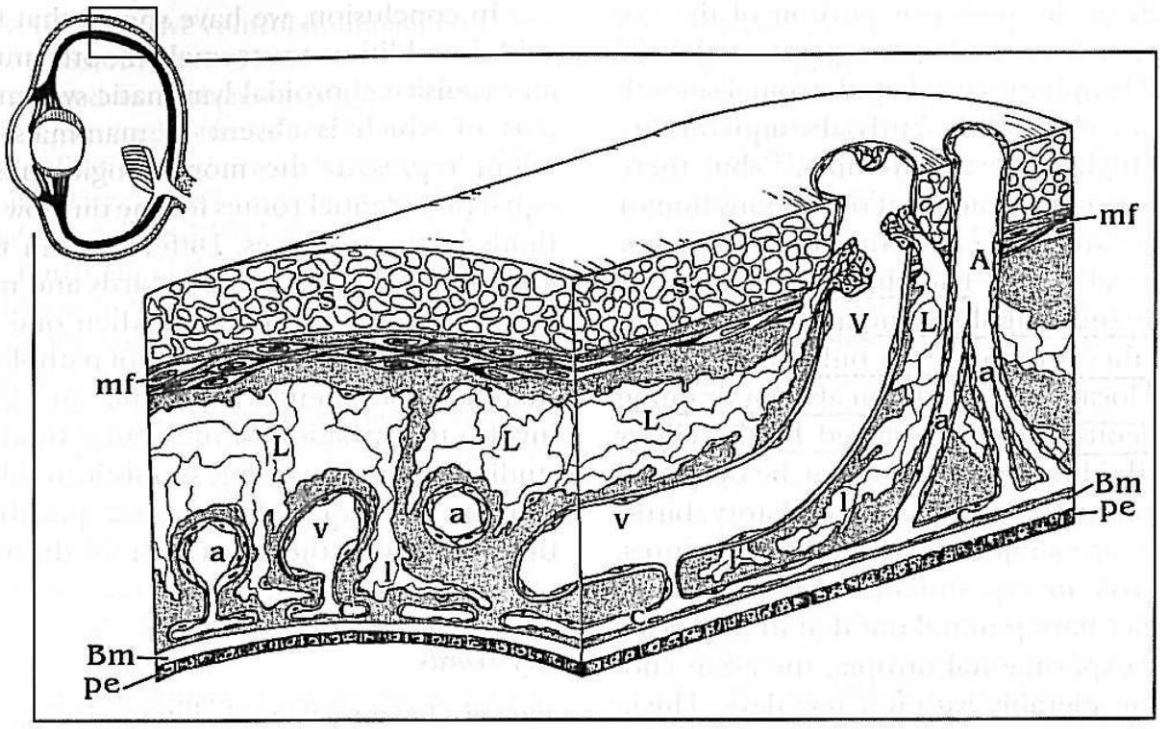
تتركز خلايا العضلات الملساء غير الوعائية تحت النقرة وتكون مبعثرة في الأمام. ترتبط خلايا العضلات الملساء غير الوعائية المجاورة بواسطة منطقة الالتصاق(Zonula Adherens) ، وتشكل بنية مخلوية(Syncytium) ، وتتجمع عضياتها حول النواة. حُدّدت هذه الخلايا على أنّها عضلات ملساء منتظمة، على عكس الخلايا الليفية العضلية (٤٣) ، التي تظهر عادةً بوصفها خلايا معزولة، ولا تحتوي على مناطق التصاق، ولا تتجمع عضياتها بالقرب من النواة.

إنّ ترتيب خلايا العضلات الملساء غير الوعائية المائل نسبة للسطح المشيمي وموقعها بين الفجوات يدل على دورها المحتمل في تغيير ثخانة المشيمية استجابةً لغياب تركيز الخيال على الشبكية (Defocus).كما اقترحت بعض الدراسات أن تركيزها الكبير تحت النقرة قد يدل على أثرها في تثبيت مكان النقرة ضد الحركة التي يسببها تقلص العضلة الهدبية في أثناء المطابقة. (٣٨) ليس من المؤكد ما

إذا كان الجهاز العصبي اللاإرادي يتحكم بهذه الخلايا العضلية؛ ولكن وجود نهايات عصبية موجبة لـ NADPH-diaphorase أو التيروزين هيدروكسيلاز على مسافة قريبة تشير إلى مدخلات من كل من الجهاز الودي ونظير الودي. (٤٢)

٢-٦-الفجوات اللمفاوية (Lymphatics):

لحظ الطبيب Walls وجود الفجوات الكبيرة المليئة بالسوائل في المشيمية لأول مرة عام ١٩٤٢. وفي عام ١٩٨٧ وصف كل من Meriney و Pilar الفجوات المملوءة بالسوائل في سدى مشيمية الدجاج التي كانت متصلة بالشرايين، واقترحوا أنّها تعمل بوصفها خزانَ تصريف يشارك في تنظيم ضغط العين (٤٤). على الرغم من أنّ المؤلفين لم يميزوا سابقاً بين السدى والمسافة فوق المشيمية، فإن هذه الفجوات موجودة أيضاً في المسافة فوق المشيمية. أثبتت الدراسات بعد الفحص الدقيق والشامل لمشيمية الدجاج أنّ الفجوات الكبيرة جداً والمبطنة بالبطانة موجودة في المسافة فوق المشيمية، وتستمر بوصفها فجواتٍ أصغر في سدى طبقات الأوعية الدموية المشيمية، وتنتهي في الشعريات الدموية المشيمية كبنى ذات نهايات مسدودة. (٤٥)



الشكل (10) الفجوات المشيمية[13]

عُدّت هذه الفجوات أنّها بنى لمفاوية حقيقية بناءً على أسباب عدّة: أولاً أنّ البطانة رقيقة للغاية، مع اتصالات معقدة بينها، وحويصلات بينية، وثقوب كبيرة، وهذه الخصائص جميعها تعدّ من الخصائص المميزة للبطانة اللمفاوية. (٤٦)، ثانياً الدخول الجراحي في الحجرة الأمامية يؤدي إلى ارتداد الكريات الحمراء في هذه المساحات ، مما يشير إلى وجود صلة بالجهاز الوريدي (١٥). هذه الفجوات اللمفاوية محاطة بصفائح من ألياف الإيلاستين، وشبكة عصبية، وخلايا صباغية كبيرة جداً.

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

اللمفاوية تحت الفك السفلي والغدد الليمفاوية النكفية، ومع ذلك فإنّ بعض الدراسات الحديثة وجدت أوعية لمفاوية في مشيمية القرود، (٤٢) التي رفض وجودها علماء التشريح السابقون وعدّوها عيوباً صنعية في التشريح. توجد الأوعية اللمفاوية عند هذه الرئيسيات في كل من السدى بين الشرايين والأوردة، وفي المسافة فوق المشيمية.

تصف إحدى الدراسات عند البشر وجود هذه الفجوات اللمفاوية في المسافة فوق المشيمية (٤٢). ومع ذلك لم تُؤكّد الطبيعة اللمفاوية لهذه الفجوات عند البشر. ففي دراسة Schrödl et al. وجد (٢٠٠٨) أن الواسمين اللمفاويين LYVE–1 (مستقبل الهيالورونان البطاني للأوعية اللمفاوية –١) و podoplanin كانا غائبين في جدران الأوعية المشيمية البشرية. من ناحية أخرى، فإنّ وجود هذين الواسمين اللمفاويين على بطانة الأوعية الدموية في الجسم الهدبي البشري يدعم وجود الأوعية اللمفاوية في عنبة الرئيسيات، وربما يؤثر ذلك على حركية السوائل عبر التدفق بالسبيل العنبي الهدبي. (٤٨) بغض النظر عن طبيعة الفجوات التشريحية، فإنّها أصبحت موضوع الاهتمام بسبب الأدلة على مساهمتها في تغيير ثخانة المشيمية استجابةً لغياب تركيز الخيال على الشبكية Defocus (40, 46)

ثالثاً: الفيزيولوجيا:

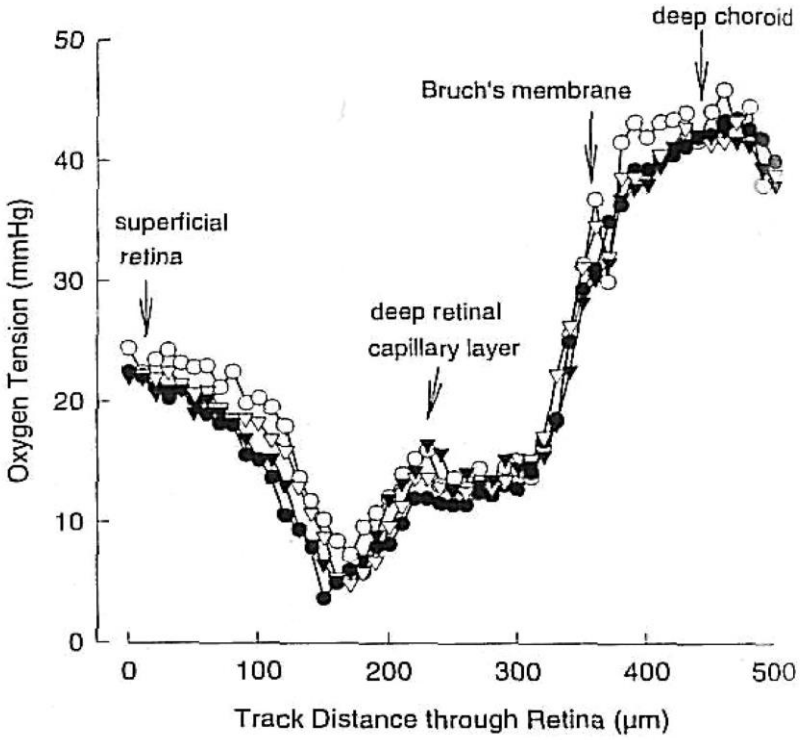
٣-١- التغذية (Nourishment):

رغم الوجود الواضح للأوعية الدموية الشبكية (Retinal Blood Vessels) إلا أنّ المشيمية هي مصدر التروية الدموية الرئيسي للشبكية. نظراً لأنّ المستقبلات الضوئية لها حاجات استقلابية عالية، خاصة في الظلام عندما تكون القنوات الشاردية مفتوحة، ويكون النقل النشط للأيونات مطلوباً للحفاظ على التوازن الشاردي، فإنّ أكثر من ٩٠ ٪ من الأوكسجين الذي يتم توصيله إلى الشبكية يتم استهلاكه بواسطة المستقبلات الضوئية. يأتي ٩٠٪ من الأوكسجين الذس تحتاجه المستقبلات الضوئية من الدورة الدموية المشيمية.(٤٩)

إنّ الحصول على هذا النقل العالي للأوكسجين من المشيمية على الرغم من وجود حواجز غشاء بروك Bruch والظهارة الصباغية الشبكية RPE يتطلب مدروجاً حاداً للضغط الجزيئي للأكسجين، الذي يُحافظ عليه بارتفاع تدفق الدم في المشيمية، وربما يكون أعلى من أي نسيج آخر في الجسم لكل وحدة وزن، وهو أعلى بعشرة أضعاف من الدماغ. (٥٠) ومن ثمّ فإنّ الضغط الجزيئي للأوكسجين في المشيمية يظل مرتفعاً مع وجود فرق شرياني / وريدي بتركيزه يبلغ ٣٪ فقط مقابل فرق يبلغ ٣٨٪ للدورة الدموية في الشبكية .

يغذي الدوران المشيمي الشبكية الداخلية والخارجية في بعض الأنواع عندما تكون الأوعية الدموية في شبكية العين غائبة مثل خنزير غينيا، أو متناثرة مثل الأرانب.(٥٢،٥١) ينخفض الضغط الجزيئي للأوكسيجين في خنازير غينيا انخفاضاً حاداً يقارب ٠ ملم زئبق ، مع غشاء بروك بثخانة حوالي ٧٠

ميكرومتر،(٥١) ومن هنا تعمل الشبكية الداخلية في بيئة ناقصة الأوكسجين، وتؤمن حاجاتها عبر التنفس اللاهوائي. في حين تحافظ الأوعية الشبكية على ضغط جزيئي للأوكسجين في الشبكية الداخلية يقارب ٢٠ ملم زئبقي عند البشر والأنواع الأخرى ذات شبكية العين الموعاة. (٥٢،٥١(يكون الضغط الجزيئي للأكسجين في الشبكية الداخلية أقل بكثير من توتر المستقبلات الضوئية في جميع الأنواع .



الشكل (11) الضغط الجزيئي للأوكسيجين[13]

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

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

بنفوذية عالية للجلوكوز والمواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الألبومين والميوغلوبولين. تشير التقديرات إلى أن أكثر من ٥٠ ٪ من الجزيئات بحجم الجلوكوز أو الأحماض الأمينية يمكن أن تمر عبر الثقوب إلى الأنسجة خارج الخلية، ما يخلق تركيزاً عالياً من الجلوكوز هناك، ومن ثمّ يسهل النقل عبر RPEإلى الشبكية. تسمح النفوذية العالية للبروتين في المشيمة أيضًا بإنشاء ضغط غرواني عالي (Oncotic Pressure)يسهم في حركة السوائل خارج الشبكية بالسدى والمسافة فوق المشيمية وخارج الصلبة. (٥٣)

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

كان يُعتقد منذ فترة طويلة أن الدوران الدموي المشيمي لا يملك تنظيماً ذاتياً على عكس الدوران الدموي العنبي الأمامي والشبكي (٥٤). والسبب المفترض لهذا الغياب هو أنّ ارتفاع تدفق الدم المشيمي وانخفاض معدل استخراج الأكسجين يحول دون الحاجة إليه، ورغم ذلك لا يزال هذا الموضوع مثاراً للجدل. وجدت الدراسات الحديثة درجات متفاوتة من التنظيم الذاتي في الدوران المشيمي، مثل التغيرات في تدفق الدم التي تحدث إما عن طريق الانخفاض في ضغط التروية الناتج عن الزيادات التدريجية في ضغط العين (55) (IOP) ، أو عن طريق الزيادات في ضغط التروية الناجم عن التمارين (٢٦)، ما يشير إلى

درجة معينة من التنظيم الذاتي. كما أدت الزيادات في الضغط الجزيئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني (PCO_2) إلى زيادات في تدفق الدم المشيمي بحوالي ١,٥٪ لكل ملم زئبقي .(56)

٣-٢- التنظيم الحراري (Thermoregulation):

تتمثل إحدى الوظائف المقترحة لتدفق الدم المرتفع في المشيمية أنّه يحمي شبكية العين من التلف في درجات الحرارة الشديدة أو الباردة أو من الحرارة المتولدة في أثناء التعرض للأضواء الساطعة بالعمل كمصدراً حرارياً في البرد أو كمشتت حراري للإشعاع الحراري الخارجي. (٥٧)

وجدت الدراسات المخبرية أنّ زيادة الضغط داخل المقلة إلى أعلى من متوسط الضغط الشرياني يمنع تدفق الدم المشيمي، ويؤدي في ظروف الإضاءة المنخفضة إلى انخفاض كبير في درجة حرارة الشبكية والمشيمية في منطقة البقعة. يوضح ذلك أنّ المشيمية تعمل مصدراً حرارياً لشبكية العين في ظروف الإضاءة المنخفضة عندما يتم فقدان الحرارة بالغرفة الأمامية الأكثر برودة. وعلى العكس من ذلك عندما أُغلق التدفق المشيمي في ظروف إضاءة قوية كانت هناك زيادة في درجة حرارة المشيمية والشبكية، ما يشير إلى دور المشيمية كمشتت للحرارة في ظروف الإضاءة القوية (٥٨).

على الرغم من أنّ الدور المشيمي المنظم للحرارة يمكن أن يحدث حدوثاً تلقائياً بسبب ارتفاع تدفق الدم المشيمي، إلا أنّه يمكن أيضاً توسط التنظيم الحراري عن طريق الزيادات الانعكاسية في تدفق الدم المشيمي استجابةً للمنبه. (٥٧). هناك دليل في البشر والرئيسيات على وجود قوس انعكاسية يتم التحكم فيها مركزياً لتنظيم التدفق المشيمي، ولكن طبيعة المستقبلات الحسية الحرارية والمسارات التي تتوسط هذا القوس الانعكاسي لا تزال غير معروفة حتى الآن .

يعدّ الدور المشيمي في التنظيم الحراري مثاراً للجدل؛ إذ يمكن اعتبار أنّ الزيادة التي يسببها الضوء في درجة حرارة المشيمية والشبكية البالغة ٠,٤ درجة مئوية مع ثبات IOP هي دليل على نقص التنظيم الحراري وليس العكس. علاوة على ذلك تُظهر درجة حرارة الجسم الأساسية تقلبات كبيرة بصورة طبيعية مثل تلك التي تم قياسها في شبكية العين في ظل ظروف ارتفاع ضغط العين وزيادة شدة الضوء، ومن ثم فمن غير المحتمل أن تحافظ درجة الحرارة الأساسية على درجة حرارة شبكية مستقرة.

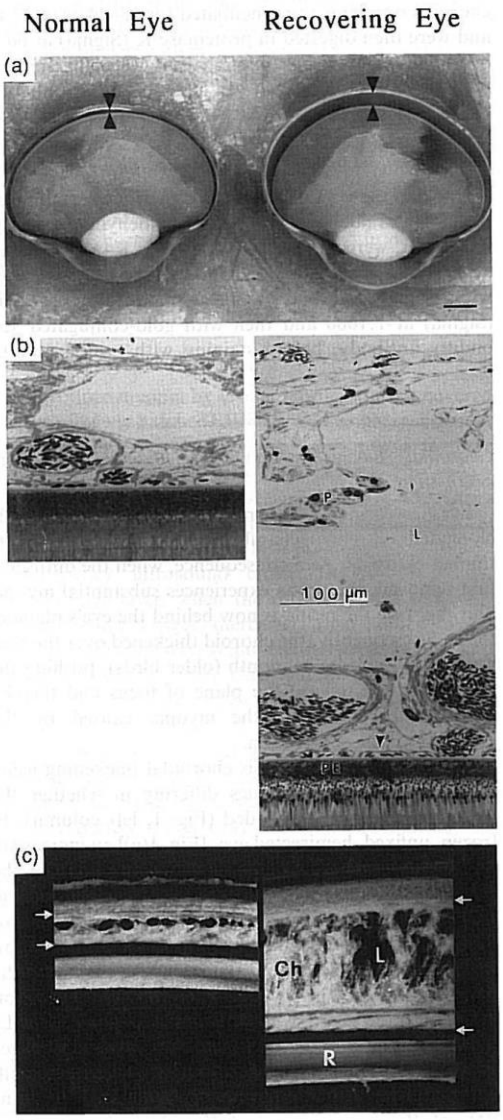
٣-٣- نمو العين باتجاه سداد البصر(Emmetropization):

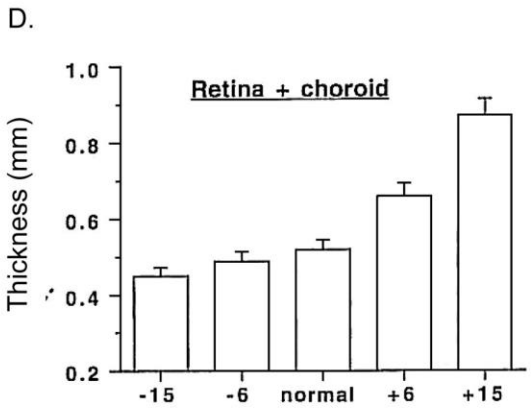
تخضع العين في أثناء تطورها من الولادة وحتى البلوغ إلى العديد من التعديلات في مكوناتها البصرية بإذ تصبح معظم العيون في نهاية المطاف سديدة .(Emmetopic) يمكن اعتبار أنّ نمو العين باتجاه السداد (Emmetropization) يُحدّد بمجموعة من العوامل البيئية والبصرية والوراثية. عندما تنحرف هذه العملية تصاب العين بأسواء الانكسار مثل مد البصر (Hyperopia) أو حسر البصر .(Myopia)وتبلغ نسبة حسر النظر حوالي ٢٥٪ من السكان في الولايات المتحدة، في حين في المجتمعات الأخرى يعاني أغلب السكان المثقفين من الحسر. (٥٩) يعدّ فهم الآليات الكامنة وراء نمو العين باتجاه سداد البصر (Emmetropization) له صلة سريرية مباشرة للوقاية من حدوث الحسر.

يعدّ العمل على النماذج الحيوانية أمراً حاسماً في تحديد أهمية البيئة في تنظيم نمو العين (٦٠). إذ أظهرت النتائج أنّ حرمان العين من التنبيه البصري عن طريق خياطة حواف الأجفان (Tarsorrhaphy)أدى إلى زيادة تطاول العين، ومن ثمّ حدوث الحسر في الأنواع جميعها التي دُرِست. تعدّ دراسات عدسات النظارات لفرض غياب تركيز الخيال على شبكية العين (Defocus) من الدراسات

الهامة حول دور التنظيم البصري في نمو العين باتجاه السداد.(٦١–٦٣) تظهر الدراسات على عيون الفراخ تعويضاً كاملاً تقريباً لكل من كمية ونوع غياب تركيز الخيال على الشبكية(Defocus) في أثناء ارتداء العدسات (٦١،٦٢)؛ إذ العيون التي أصبحت حسيرة وظيفياً باستخدام العدسات الموحبة قامت بتعويض الحسر الوظيفي عن طريق تحول نمو العين إلى المد بمدّة وضع العدسة، بينما تلك التي تم جعلها مديدة وظيفياً باستخدام العدسات السالبة قامت بتعويض هذا المد الوظيفي عبر النمو باتجاه الحسر. وعند إزالة العدسات قامت العين بتعويض النمو في الاتجاه المعاكس، والعودة إلى سداد البصر (63) (Emmetopia).

تتألف الاستجابة التعويضية لغياب تركيز الخيال على الشبكية من مكونين: أولاً تغييرات في حجم العين مصحوبة بتغيرات في تركيب الجزيئات الكبيرة للمطرق خارج الخلية في الصلبة ،(٦٤) ثانياً التغيرات في ثخانة المشيمية وتحريك الشبكية للأمام في حالة الحسر، أو للخلف في حالة المد (٦٣).





الشكل (12) التغير المعاوض بثخانة المشيمية[13]

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

ويمكن تأكيد ذلك عبر وجود خلايا عصبية في شبكية العين تستجيب بالاتجاه المعاكس لجهة غياب تركيز الخيال على الشبكية، وتقوم هذه الخلايا بالتعبير عن الجينات المبكرة الفورية لـ ZENK بواسطة خلايا amacrine (65) وتشكيل حمض الريتينويك، (٦٦) وهذه الإشارات الجزيئية لتعديل نمو الصلبة يجب أن تمر من خلال المشيمية. (٦٠)

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

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

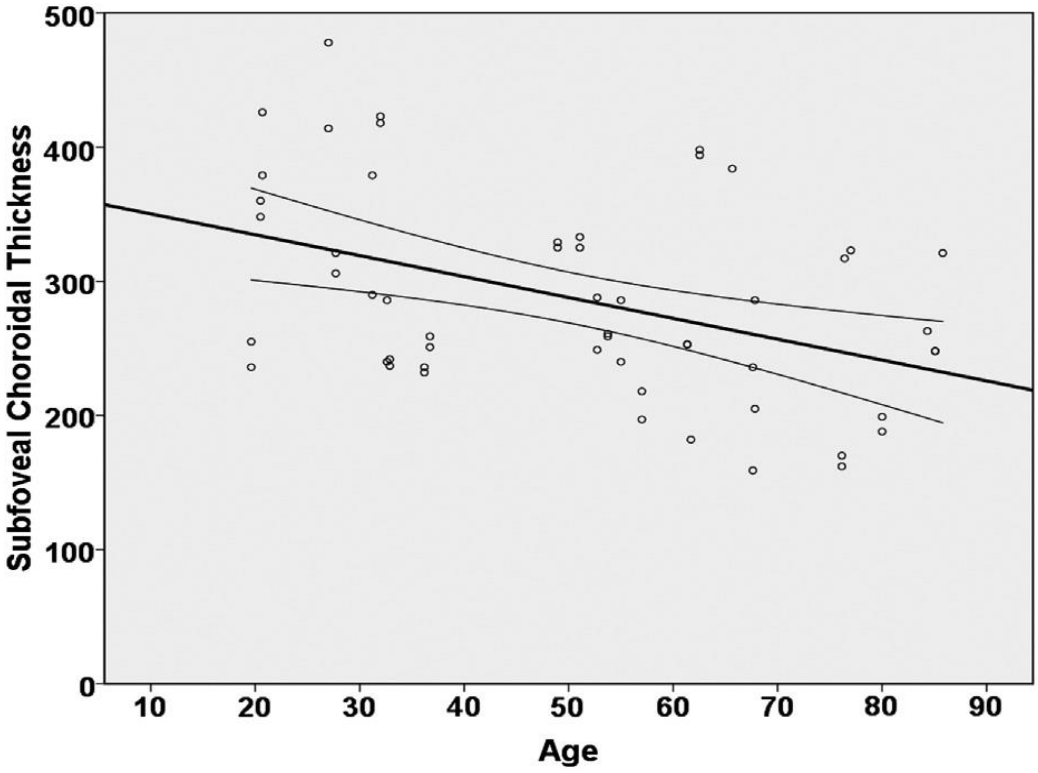
الفصل الثاني

ثخانة المشيمية

أولاً: تبدلاتها (Variations):

١-١- العوامل المؤثرة:

ارتبطت زيادة العمر ارتباطاً كبيراً مع تناقص ثخانة المشيمية في النقاط المقاسة جميعها، ووجدت دراسة Margolis أن ثخانة المشيمية تنخفض بمقدار ١٥,٦ مكرون لكل عقد من العمر .(٧٠) في حين وجدت دراسة Ikuno أنّها تنحفض بمقدار ١٤ مكرون لكل عقد من العمر.(٧١) لا يمكن استبعاد احتمال التحيز في قياسات الثخانة في هذه العينة، بسبب النسبة العالية من العيون إذ لا يمكن تصور الفاصل الصلبي المشيمي، وقد تكون العيون التي لا يمكن إجراء القياسات فيها هي تلك التي تحتوي على مشيمية أكثر سمكاً، وهذا من شأنه أن يؤدي إلى تحيز النتائج نحو قيم أصغر.



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

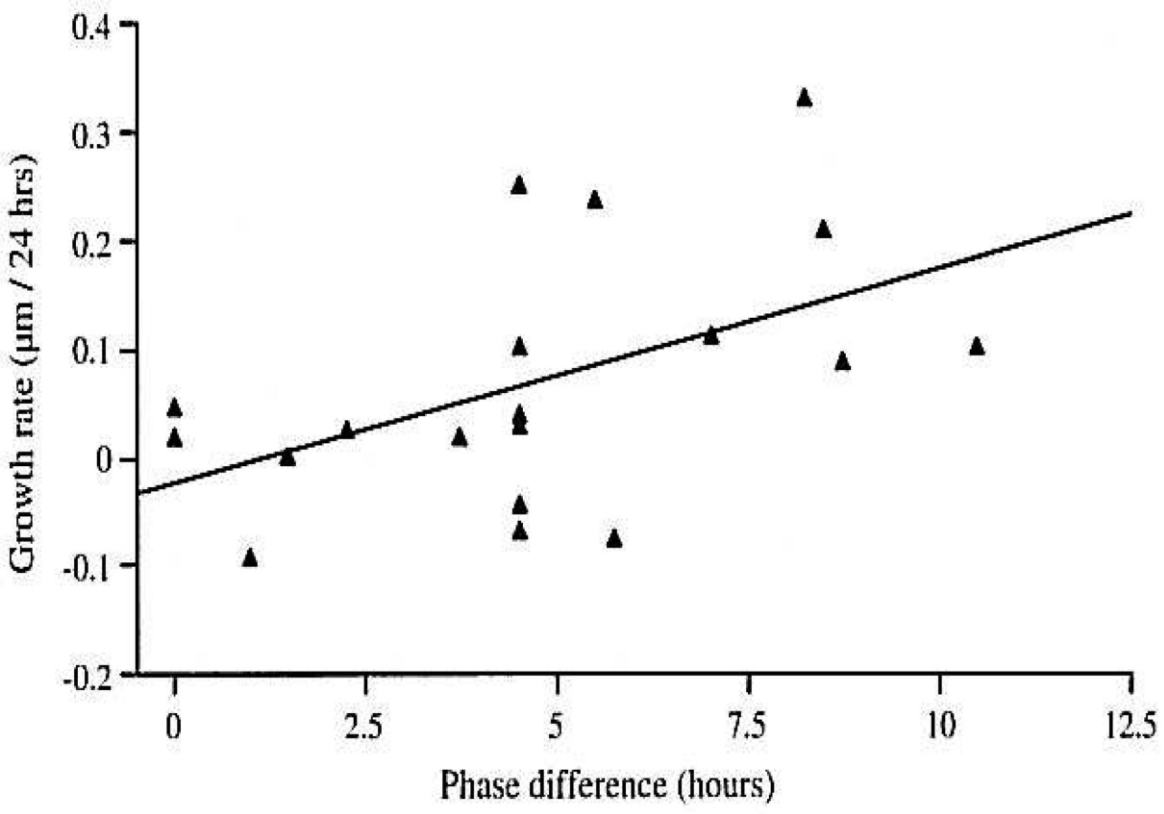
هناك أسباب عدّة محتملة لانخفاض ثخانة المشيمية مع تقدم العمر، مثل فقدان الشعريات المشيمية، وانخفاض قطر الأوعية الدموية المشيمية، وتناقص الطبقة الوسطى من المشيمية. (٧٣) وجدت الدراسة النسيجية لبنك العيون انخفاضاً سنوياً في ثخانة المشيمية بمقدار ١,١ مكرون في السنة، وهو أقل من الكمية المقاسة في الجسم الحي البالغة ١,٥٦ مكرون في السنة.(٧٠) قد يكون سبب الاختلاف غياب التروية الدموية في بنك العيون، بينما المشيمية بالكائن الحي غنية بالتروية الدموية.(٧٣)

كما دُرست علاقة عدد من العوامل الأخرى مع ثخانة المشيمية، مثل أسواء الانكسار (٧٤،٧٥) والطول المحوري (٧٦) والجنس (٧٦)، وكانت نتائج الدراسات متضاربة فيما يخص علاقة أسواء الانكسار مع ثخانة المشيمية (٧٤،٧٥)، بينما لم تجد الدراسات علاقة بين الطول المحوري وثخانة المشيمية(٧٦)، ووجدت أن ثخانة المشيمية عند الذكور أعلى من الإناث بمتوسط العمر (٧٦).

١-٢- الدورة اليومية (Circadian Cycle):

تُظهر ثخانة مشيمية الدجاج تموجات بالقياس؛ إذ تزداد الثخانة ليلاً وتنقص في أثناء النهار، لتعاكس التموجات بالطول المحوري للعين؛ إذ يزداد الطول نهاراً ويتناقص ليلاً (٧٧) وكلتا الدورتان تستمران بحرية عند البقاء بالظلام؛ ولذا فإنّ سببهما هو الساعة البيولوجية الداخلية، بدلاً من كونهما استجابة للظلام والضوء (٧٨). علاوة على ذلك تُظهر أنسجة الصلبة المعزولة إيقاعاً يومياً لصنع البروتيوغليكانات يستمر لأيام، ما يشير إلى تأثر الصلبة بالساعة البيولوجية أيضاً (٧٩).

ومن المثير للاهتمام أنّ الفرق بين تموجات ثخانة المشيمية واستطالة العين يتنبأ بالمعدل الذي تستطيل عنده العين؛ إذ تغير فرق الطور في اتجاه واحد في العين يسبب زيادة الاستطالة ومن ثم حدوث الحسر، بينما انتقاله في الاتجاه المعاكس يسبب تثبيط الاستطالة وحدوث المد. (٨٠). وعندما تم قياس التموجات في العيون التي صُنع فيها أسواء انكسار وظيفية عبر العدسات؛ كانت اختلافات الطور بين تموجات ثخانة المشيمية وتموجات الطول المحوري قادرة على التنبؤ بمعدل النمو في اليوم التالي (٨١)



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

وجدت الدراسات تموجات يومية عند البشر في الطول المحوري (٨٢) وثخانة المشيمية (٨٣)، وتعدّ هذه التموجات ضرورية لتطور العين والتحكم في نموها.

يُفسّر تعديل النمو المعتمد على الطور بأنّ ثخانة المشيمية ترتبط ارتباطاً مباشراً بإنتاج عوامل وإشارات النمو سواءً كانت مثبطة أو محفزة،(٨٤) الذي يعمل بقوة أكبر في مرحلة معينة من الدورة اليومية .

١-٣- آليات تبدل الثخانة (Mechanism):

١-٣-١- مقدمة:

تستطيع المشيمية زيادة ثخانتها بنسبة ٥٠٪ في ساعة ومضاعفتها أربع مرات في أيام قليلة. ونظراً لأنّ معظم التمدد ناتج عن الفجوات (٤٠)، تقترح عدة فرضيات آلية تبدل الثخانة. أولاً من الممكن أن تكون الزيادة في الثخانة ناتجة عن زيادة صنع البروتيوغليكانات الكبيرة النشطة تناضحياً ، التي تسحب الماء إلى المشيمية. ثانياً يمكن أن يكون ناتجاً عن زيادة حجم أو عدد الثقوب في الشعريات المشيمية، ما يسبب بدوره زيادة في تركيز الجزيئات النشطة تناضحياً، ثالثاً يمكن أن تدخل السوائل إلى المشيمية بوصفها جزءاً من الصرف من الغرفة الأمامية، رابعاً يمكن أن تكون السوائل نتيجة لتغيير نقل السائل من الشبكية عبرRPE ، خامساً قد تؤدّي التغيرات في مقوية العضلات الملساء غير الوعائية التي تمتد بين فجوات المشيمية أثراً في تغير الثخانة .

١-٣-٢- التغييرات في تركيب الجزيئات النشطة تناضحياً:

إنّ الآلية الأكثر احتمالية لزيادة ثخانة المشيمية هي تغيير حلولية المشيمية؛ نظراً لأنّ حركة الماء تعتمد على حركة الجزيئات النشطة تناضحياً. تُدعم هذه الفرضية بدراسة المشيمية التي تزداد ثخانتها بعد زوال العدسات السالبة؛ إذ وجدت دراسة هذه العيون كميات أعلى بكثير من البروتيوغليكان في المشيمية مقارنة مع العيون الطبيعية (٤٠). هذه الجزيئات الشاردية تعدّ محبة للماء وتعمل كإسفنجاً في الأنسجة خارج الخلوية؛ ومن ثمّ فإنّ زيادة تركيبها يمكن أن يسبب تغيرات في ثخانة المشيمية.

من غير المعروف أيضاً إذا كانت البروتيوغليكانات موجودة في الفجوات التي تتمدد في أثناء زيادة ثخانة المشيمية. كما لم تجد دراسة Pendrak وزملاؤه أي اختلاف في كمية البروتيوغليكان في المسافة فوق المشيمية.(٨٥)

١-٣-٣- التغييرات في نفوذية الأوعية الدموية:

تعدّ زيادة تدفق السوائل من الشعريات الدموية المشيمية من الآليات المفسرة لزيادة ثخانة المشيمية، وتحدث زيادة تدفق السوائل بسبب زيادة نفوذية الشعيرات الدموية، ما يتسبب في انتقال البروتينات إلى المطرق خارج الخلوي، متبوعاً بتدفق السائل تدفقاً منفعلاً. (٨٥) ووجدت الدراسات أيضاً زيادة في الألبومين في المسافة فوق المشيمية للعين التي تتعافى من الحسر الوظيفي الناتج عن الحرمان. (٨٦) ووجدت دراسة Hirata زيادة في عدد ثقوب الشعريات الدموية المشيمية المقابلة لغشاء بروك.(٨٧) خلصت هذه الدراسات إلى أن التغيرات في نفوذية الأوعية الدموية لبروتينات البلازما تلعب دوراً في تغير ثخانة المشيمية .

١-٣-٤- الزيادة في تدفق السوائل من الحجرة الأمامية إلى المشيمية:

تعدّ المشيمية جزءاً من السبيل العنبي الصلبي (Uveoscleral Pathway) لتصريف الخلط المائي، ومن ثمّ يمكن للتغيرات في كمية الخلط المائي المنقولة عبر العضلة الهدبية إلى المشيمية أنّ تفسر الزيادة في ثخانة المشيمية. وجدت الدراسات أنّ حقن البيروكسيداز الموسوم في الحجرة الأمامية أدى إلى وجود جزيء التتبع في الفجوات اللمفاوية من المسافة فوق المشيمية بعد ٤ ساعات. (٤٠) كما وجدت دراسة أخرى أن حقن فلورسين ديكستران في الغرفة الأمامية ظهر في الفجوات المشيمية.(٨٨)

١-٣-٥- حركة السائل عبر الظهارة الصباغية الشبكية:

نظراً لوجود تدفق مستمر للشوارد والماء عبر الشبكية وال RPE نحو المشيمية؛(٨٩) فإن تعديل هذا التدفق يمكن أن يعدل ثخانة المشيمية، إذا كان التدفق الخارج من المشيمية لم يتطابق مع التدفق الداخل إليها عبر ال .RPE نظراً لوجود تدفق للسوائل والمواد المذابة من الشعريات الدموية المشيمية إلى الأنسجة والعودة إلى الأوعية الدموية، فمن غير الواضح ما إذا كان التدفق عبر ال RPE سيكون كبيراً بما يكفي لإخلال هذا التوازن.

وجد مجموعة من الباحثين منطقة من فرط الحلولية (Hyperosmolarity) تنتقل من الشبكية الخارجية في أثناء الحرمان من المنبه البصري إلى المشيمية الخارجية بعد استعادة الرؤية.(٩٠) يُظهر الفحص المجهري الإلكتروني ثخانة تحدث بشكل متتالي في شبكية العين ثم ال RPE وأخيراً بالمشيمية وذلك تزامناً مع زيادة تركيزات الصوديوم والكلور في هذه الأنسجة.

١-٣-٦- التغييرات في مقوية العضلات الملساء غير الوعائية:

تستطيع المشيمية أن تقلل سماكتها بسرعة كبيرة تبلغ حوالي ١٠٠ ميكرومتر في ٣-٤ ساعات (٩١)، ومن ثمّ قد يكون المسؤول عن هذا التناقص السريع بالثخانة هو الآلية العضلية بدلاً من التناضحية. تحتوي المشيمية على عضلات ملساء غير وعائية غزيرة، وتتحكم فيها كل من السيالات الودية ونظيرة الودية، ومن ثمّ فإنّ تقلص هذه العضلات قد يضغط السائل خارج المشيمية، ما يؤدي إلى ترققها. يمكن اعتبار الفجوات المشيمية عالية الحلولية نسبياً وتميل إلى اكتساب السوائل، وهذا الميل تعارضه مقوية العضلات الملساء غير الوعائية؛ إذ يسبب تقصلها نقصان ثخانة المشيمية، في حين يسبب استرخاؤها زيادة ثخانة المشيمية. ولكن نظراً لأن العضلات الملساء غير الوعائية غير عمودية على مستوى المشيمية؛ فمن الممكن أيضاً أن يسهل تقلص هذه العضلات امتلاء الفجوات المشيمية بالسوائل.

لا يزال تعصيب العضلات الملساء غير الوعائية بالمشيمية غير مفهوم فهماً جيداً. وتشير معظم الأدلة إلى أن العضلات الملساء غير الوعائية تخضع لتحكم ثنائي ودي مع نظير ودي. يتم الاتصال بخلايا العضلات الملساء غير الوعائية بواسطة أطراف محوار تكون إيجابية لل -NADPH diaphorase، وكذلك بالنسبة للتيروزين هيدروكسيلاز،(٣٤) ما يشير إلى التعصيب بواسطة العقدة الوتدية الحنكية والعقدة الرقبية العلوية.(٤٢) علاوة على ذلك ، تؤدي آفات العقدة الرقبية العلوية إلى فقدان الألياف الأدرينالية في السدى المشيمي، ما قد يعكس أثرها في تعصيب العضلات الملساء غير الوعائية (Guglielmone and Cantino، 1982). كما يتسبب تفعيل الألياف نظيرة الودية في تقلص

المشيميات المستأصلة، وهذا التقلص يتم تثبيطه بالأتروبين ولكن ليس بالكورارى ، ما يدل على أن الأسيتيل كولين يسبب على الأقل تقلص بعض العضلات المشيمية الملساء.(٩٢)

ثانياً: طرق قياس ثخانة المشيمية:

٢ – ١ – مقدمة:

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

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

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

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

٢-٢- التصوير الوعائي (Angiography):

طُوِّرَت تقنية التصوير الوعائي للشبكية باستخدام الفلورسيئين لأول مرة من قبل Harold Novotnyو David Alvis في جامعة Indiana عام ١٩٦١ .

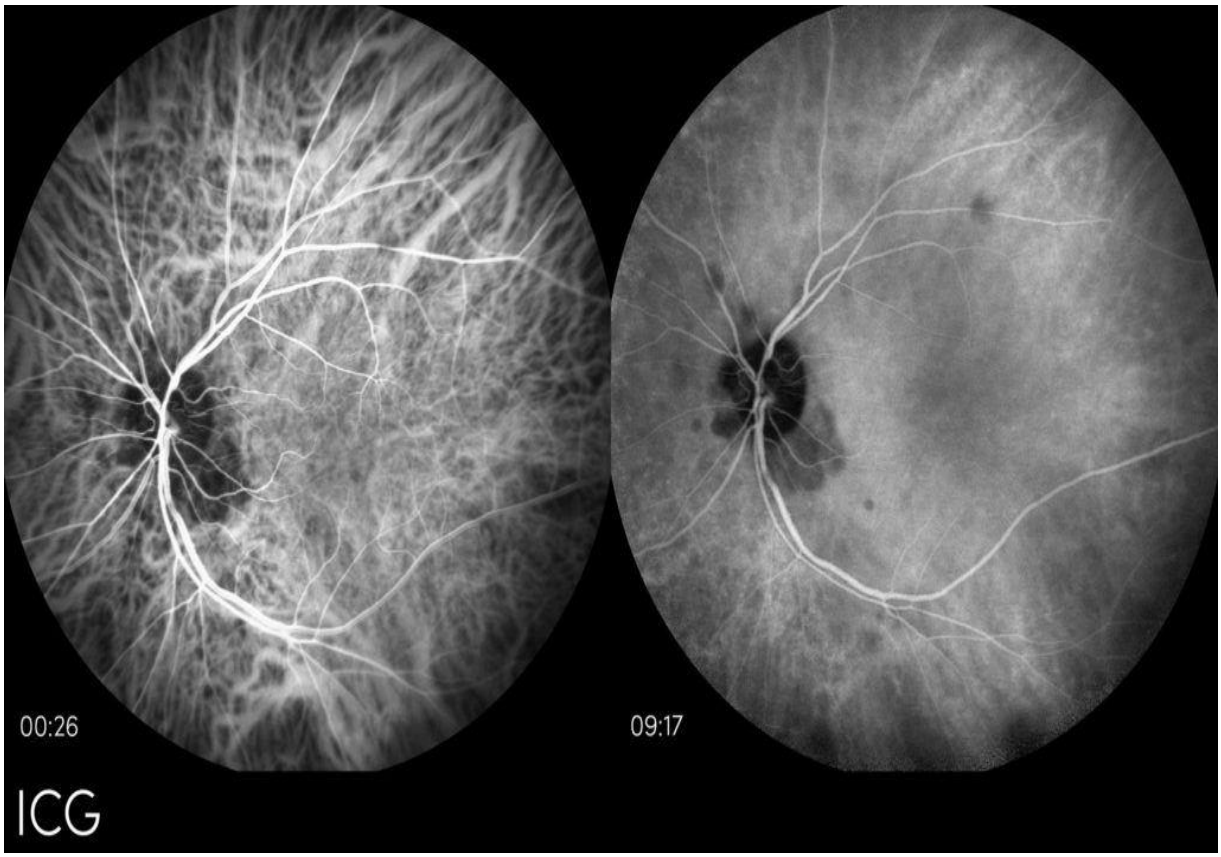
يُحفَّز الفلورسيئين بواسطة الضوء الأزرق بطول موجي يتراوح بين ٤٦٥ و ٤٩٠ نانومتر، ويصدر ضوءاً أخضراً مع ذروة بين ٥٢٠ و ٥٣٠ نانومتر، ومنحنى يمتد إلى حوالي ٦٠٠ نانومتر. يتم حجب كل من أطياف الإثارة والانبعاثات من الفلورسين جزئياً بواسطة أصبغة الميلانين، التي تعمل على تقليل القدرة على تصوير المشيمية بالفلورسيئين. يتسرب الفلوريسين بسرعة من الشعريات المشيمة ويبدأ بالتألق في الوسط خارج الأوعية الدموية؛ وهذا يمنع أيضاً وضوح التشريح المشيمي. كما يعدّ تحليل المشيمية باستخدام الفلوريسين محدوداً أيضاً بسبب امتصاص الضوء وتشتته بواسطة الأصبغة في ال RPE والمشيمية، وبواسطة الدم في المشيمية.(٩٣)



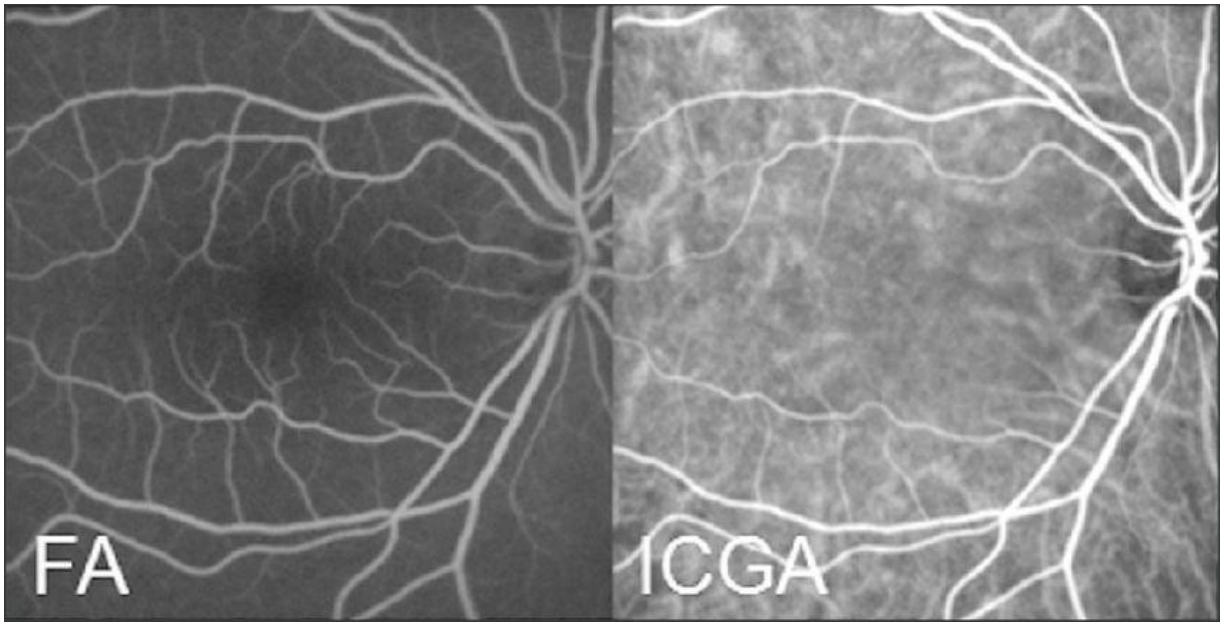
الشكل (15) صورة ال FA [94]

طُوِّر أخضر الإندوسيانين في مختبرات Kodak عام ١٩٥٥، وأخذ موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام ١٩٥٩، واستُخدِمت بالبداية في الأمراض القلبية، (٩٥) وفي عام ١٩٦٨ قام العالم الياباني Kogure باستخدامه لدراسة أوعية المشيمية. تبلغ ذروة امتصاص أخضر الإندوسيانين (ICG)ما بين ٧٩٠ و ٨٠٥ نانومتر، ويتألق على مدى طول موجي أطول إلى حد ما من الفلورسيئين. تتميز الأطوال الموجية الأطول بقدرتها على اختراق أصبغة العين بشكل أفضل من تلك المستخدمة في تصوير الأوعية بالفلورسين. يرتبط ICG بنسبة ٩٨٪ بالبروتينات ضمن الأوعية؛ ومن ثمّ فهو أقل قدرة على التسرب من الشعريات المشيمية الطبيعية. بالمراحل المبكرة من تصوير الأوعية بأخضر الإندوسيانين (ICGA)يسهل تمييز الأوعية المشيمية إلى حدّ ما، ولكن مع تتالي الصور وحدوث التجميع العمودي لها (Vertical Summation) يصبح تحديد الطبقات الفردية المشيمية أمراً صعباً.

يسمح تصوير الأوعية ICG بإجراء تقييم تشريحي وديناميكي دقيق للدورة المشيمية، عبر تقييم الشرايين(Arteries) ، والشرينات(Arteriors) ، والوريدات(Venules) ، والأوردة (Veins) في القطب الخلفي وأيضاً في المشيمية المحيطي والأوردة الدوامة .(Vortex Veins) يمكن تقدير الامتلاء الطبيعي أو غير الطبيعي لهذه الأوعية المشيمية. (٩٦)



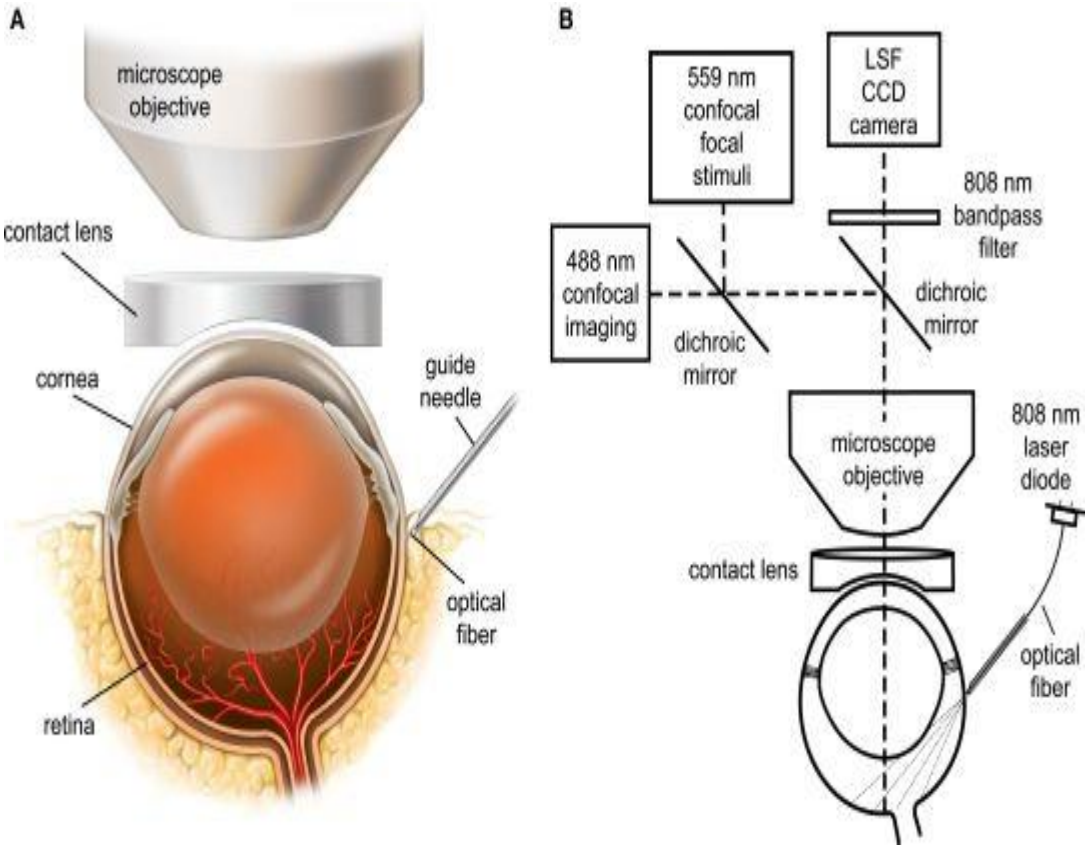
الشكل (16) صورة ال ICGA [97]



الشكل (17) مقارنة FA مع ICGA [98]

٢-٣- قياس تدفق الدوبلر بالليزر(Laser Doppler Flowmetry)

قام Riva بتطوير قياس التدفق بالدوبلر ليزر (Laser Doppler Flowmetry) عام ١٩٩٤، وهو إجراء غير غازٍ يستخدم لفحص تدفق الدم المشيمي الموضعي في النقرة. وتم اختيار النقرة لأنها خالية من الأوعية الشبكية، ويثبت المريض مباشرة على ضوء الليزر. تنشأ إشارة الدوبلر الناتجة في الغالب من الشعريات المشيمية (٩٩) بالتقاط صور عدّة ثم القيام بالتجميع العمودي (Vertical Summation) للإشارات الناتجة عن الأوعية المشيمية الأخرى. تقيم هذه التقنية مساحة محدودة فقط من القطب الخلفي، التي قد لا تكون ممثلة للتدفق الدموي المشيمي في مناطق أخرى من المشيمية.

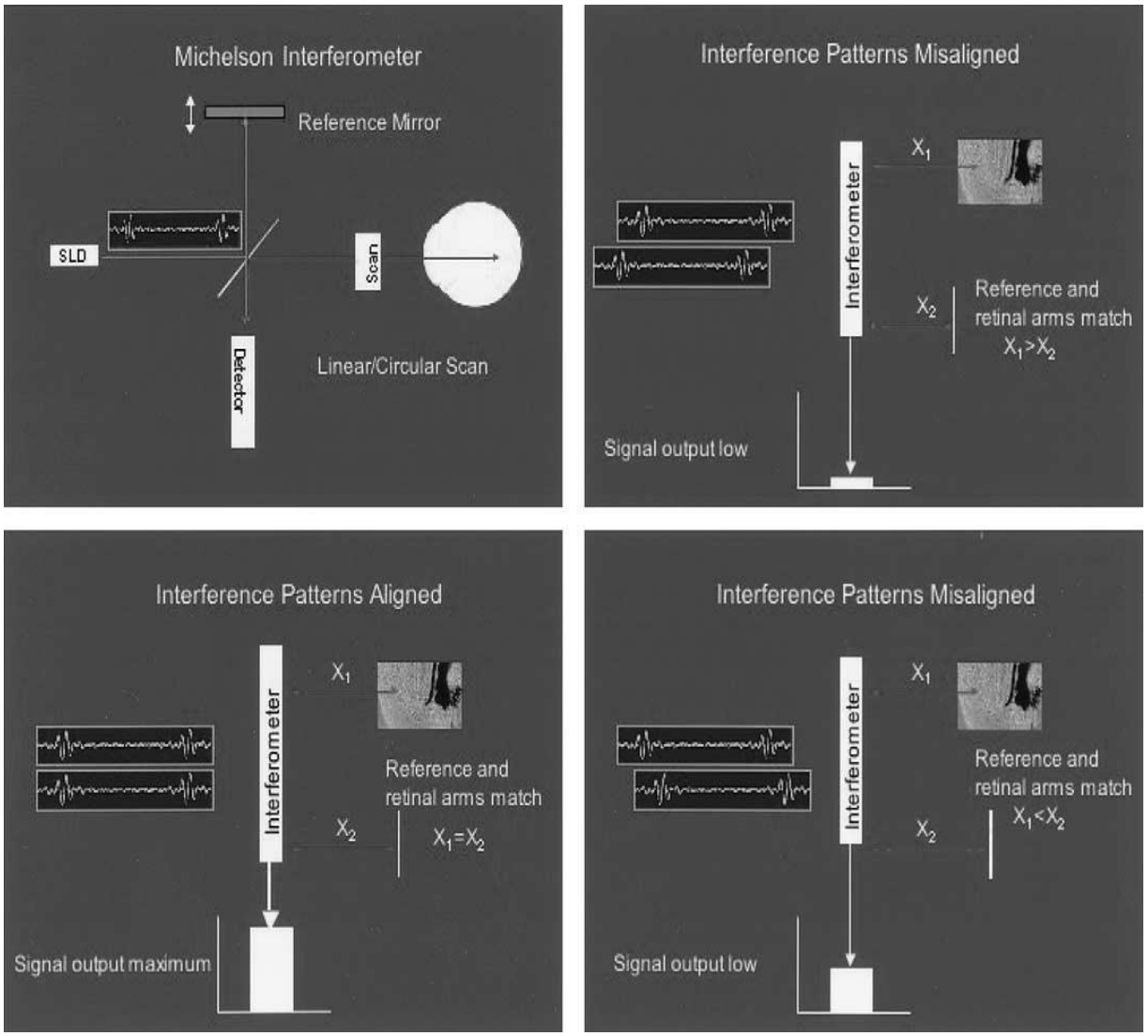


الشكل (18) التصوير بقياس التدفق بالدوبلر ليزر[99]

٢–٤– التصوير المقطعي التوافقي البصري:

التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) هو تقنية تصوير بصري غير تماسية قادرة على تصوير مقطعي عالي الدقة على نطاق ميكرومتر للأنسجة الحيوية باستخدام ضوء الأشعة تحت الحمراء. (١٠٠) تستخدم التقنية مبدأ تداخل ميكلسون (Michelson Interferometry) إذ يمر الضوء الصادر عن ال OCTبجهاز يشطر الحزمة الضوئية (Beam–Splitter) إلى قسمين؛ إذ القسم الأول يعدّ الحزمة المرجعية ويذهب لمرآة مرجعية عاكسة ثم يعود للOCT؛ بينما القسم الثاني يتم توجيهه عبر الأوساط

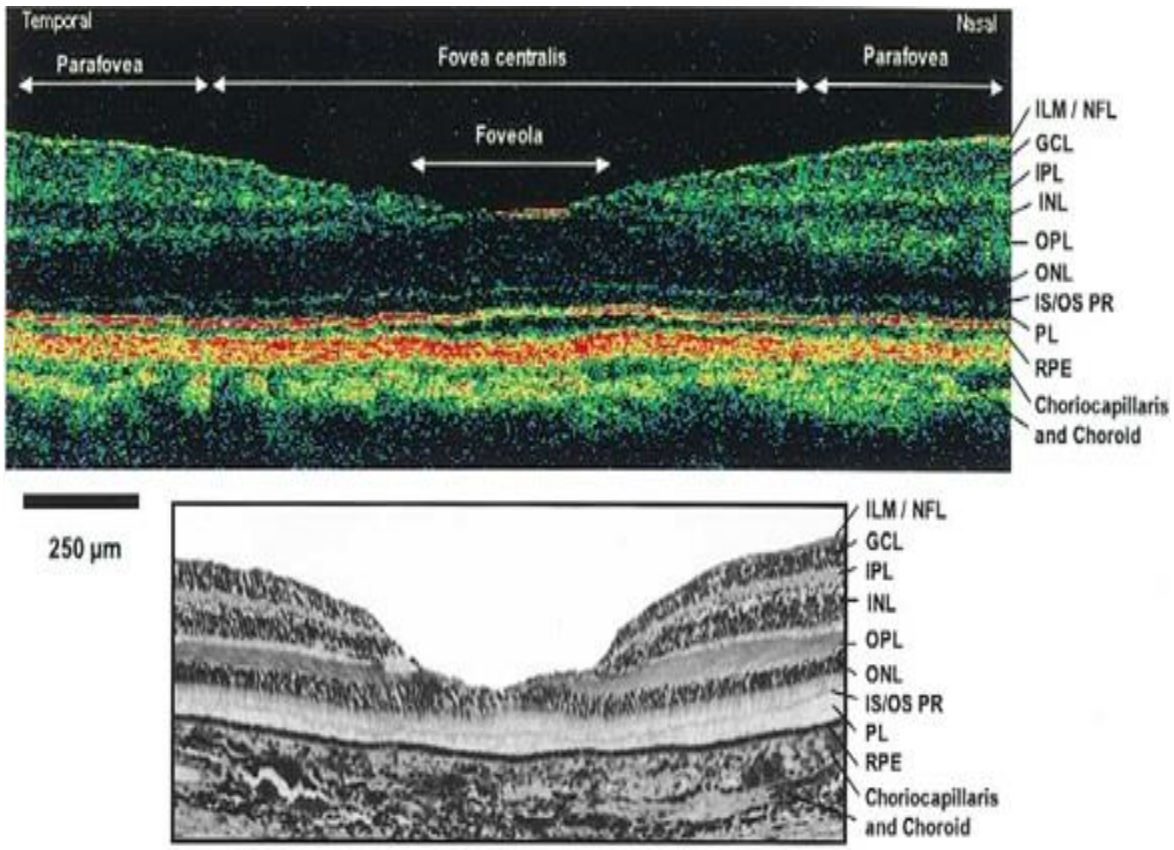
الكاسرة إلى الشبكية ثم ينعكس عنها نحو الOCT. حُدّد الحجم والمسافة داخل النسج العينية بالاعتماد على الفرق بين الضوء المنعكس والضوء المرجعي، ويعدّ مشابهاً لمبدأ الموجات فوق الصوتية، ويسمى A-scan.يتم إنشاء الصور المقطعية عن طريق تجميع عدة عمليات مسح ضوئي، وتسمى B-Scan. ومن ثمّ فإنّ تقنية ال OCT ثنائي البعد (٢D-OCT)تشبه التصوير بالموجات فوق الصوتية بطريقةB-Scan؛ باستثناء أنها تستخدم الضوء بدلاً من الصوت. (١٠٠،١٠١)



الشكل (19) مبدأ عمل ال OCT [102]

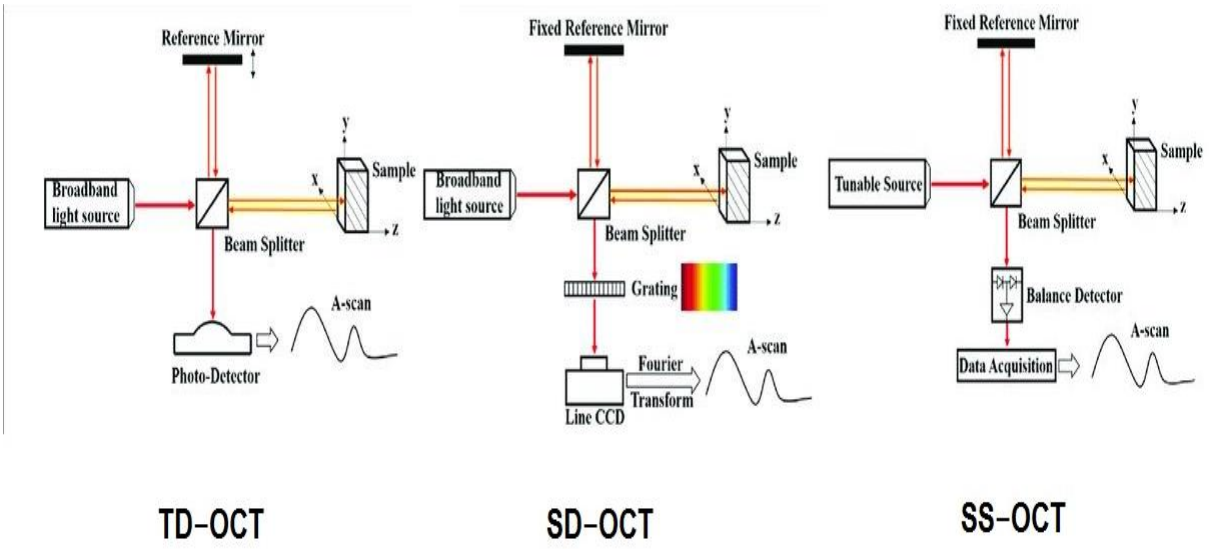
تحدث الانعكاسات عند الحدود بين الأنسجة ذات قرينات الانكسار المختلفة (Refractive Index)، وكلما زاد الاختلاف في قرينة الانكسار زادت سعة الإشارة المنعكسة. تُعالَج صور المسح ثنائية الأبعاد لاحقاً بواسطة جهاز كمبيوتر، الذي يصحح أي عيوب ناتجة عن حركة العين في أثناء التصوير.

يمثل B-scan مقطعاً عرضياً (Cross-sectional) للنسج المدروسة يشبه المقطع النسيجي فيها (Histology)



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

تتوفر ثلاثة أنواع من ال OCTs: المجال الزمني(Time Domain) TD-OCT، والمجال الطيفيSD-OCT (Spectral Domain) ، والمصدر الماسح .SS-OCT (Swept Source) (١٠٣)



الشكل (21) أنواع ال OCT [103]

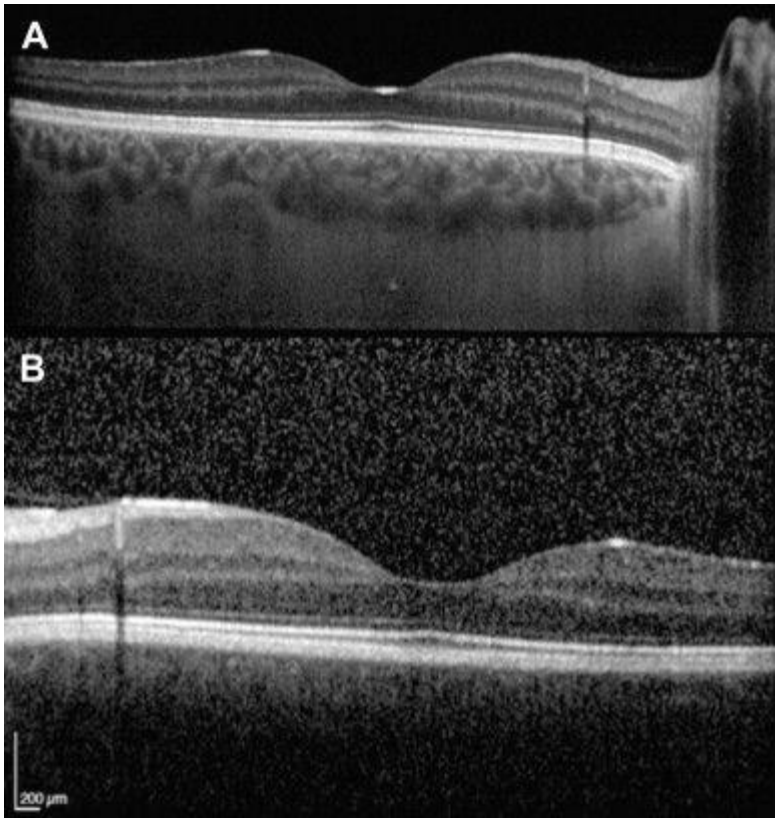
التصوير المقطعي التوافقي البصري بالاعتماد على المجال الزمني(TD-OCT):

تُستَخدَم مرآة مرجعية متحركة في جهاز الTD-OCT ، وتقوم هذه المرآة بعكس الضوء الوارد إليها لتوليد سلسلة من الصور. يتم أخذ ٢٠٠٠ A-scans في الثانية الواحدة، ثم تُستَخدَم لإنشاء نمط انعكاسي وتحديد عمق أنسجة العين. (١٠٤)

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

يسمى OCT المجال الطيفي (SD-OCT) أيضاً باسمFourier domain ، ويستخدم مرآة مرجعية ثابتة لعكس مصدر الضوء، على عكس ال TD-OCT الذي يستخدم مرآة مرجعية متحركة. يُكشَف عن التداخل بين الأشعة المنعكسة من أنسجة العين والأشعة المنعكسة المرجعية بواسطة مقياس طيفي(Spectrometer) ، ثم تُستَخدم معادلات تحويل فورييه (Fourier Transformation) لإنشاء مسح ضوئي نمط .A نظراً لأنّ إنتاج عمليات المسح الضوئي لا يعتمد على مرآة مرجعية متحركة؛ فإنّ سرعة الحصول على الصور باستخدام SD-OCTs أسرع نسبياً منTD-OCT ، إذ نحصل على ٢٥٠٠٠-٥٠٠٠٠ مسح ضوئي في الثانية. ومن الميزات الإضافية لل SD-OCT هي إنتاج سلسلة من عمليات المسح B المتوازية التي يمكن بها إنشاء صور ثلاثية الأبعاد مشابهة للطبوغرافيا ثلاثية الأبعاد، التي يمكن بعد ذلك تدويرها ومعالجتها بطريقة أخرى. (١٠٥)

طُوِّرت تقنية تعزيز العمق لنستطيع دراسة المشيمية بشكل أفضل؛ إذ تم تعميق المستوى المحرقي للتصوير لتصبح المشيمية أوضح والحاجز الصلبي المشيمي واضحاً، وبالمقابل أصبح الجسم الزجاجي غير واضح وضوحاً جيداً. هناك اختيار بين وضعين للتصوير في الSD-OCT، وهما الفحص التقليدي الذي يتم فيه تصوير الجسم الزجاجي، وتقنية تعزيز العمق الذي يتم فيه تصوير المشيمية تصويراً أوضح. بالنسبة لمعظم العيون، لا يمكن رؤية كليهما على النحو الأمثل في الوقت نفسه باستخدام ال-SD OCT.يسمح التغير في مكان المستوى المحرقي باستخدام تقنية تعزيز العمق (EDI) باختراق عمق إضافي بمقدار ٥٠٠ × ٨٠٠ مم داخل العين اعتماداً على كمية التصبغ وعوامل أخرى. (١٠٦)

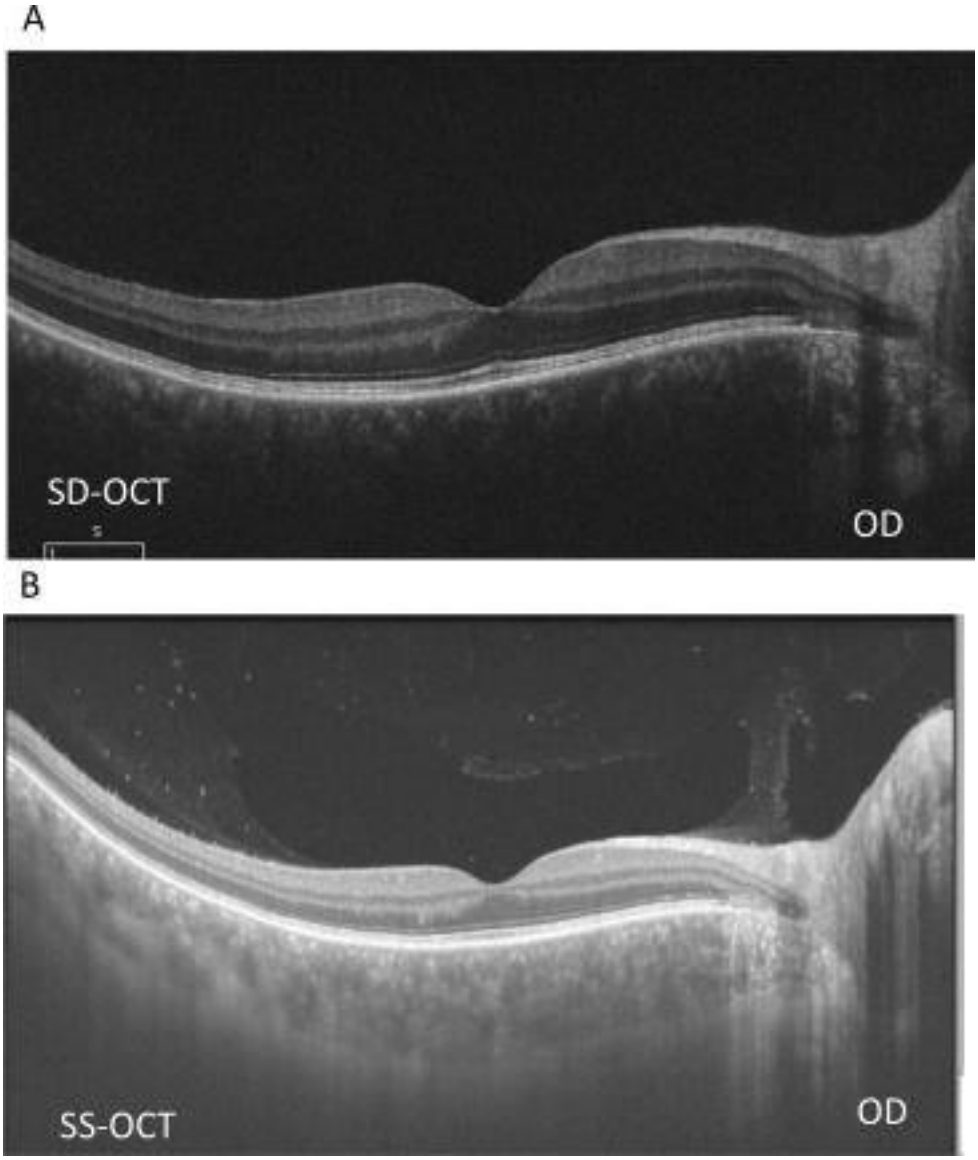


الشكل (22) مقارنة EDI-OCT معSD-OCT[106]

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

يعدّ SS-OCT أحد أنواعFourier Domain، ويستخدم طولاً موجياً يبلغ ١٠٥٠ نانومتر؛ ما يسمح باختراق أعمق في الأنسجة، ويسمح بتصوير المشيمية والوصل المشيمي الصلبي تصويراً أفضل. يعدّ SS-OCT أحدث التقنيات المستخدمة من أجهزة ال OCT المتاحة تجارياً. تستخدم هذه التقنية ليزراً مضبوطاً يعطي التداخل عبر تحويل فوريه لإنتاج مسح ضوئي نمط A، و تُجمَع العديد من عمليات المسح A لتشكيل المسح المقطعي B ثنائي الأبعاد.

تعدّ عمليات المسح في ال SS-OCT عالية الدقة؛ إذ استُبدِلَت أجهزة الكشف الضوئي بكاميرات CCDلزيادة الدقة إلى ١ ميكرومتر، ويكون وقت الحصول على المسح الإجمالي أسرع من SD-OCT فهو يجري ١٠٨٠٠٠ عملية مسح ضوئي في الثانية، ما يقلل من أي عيوب ناتجة عن حركات العين، ولذلك يشار إلى هذه الأجهزة أيضًا باسم OCT عالي السرعة.(107) (High-Speed OCT)



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

الفصل الثالث

متلازمة

التوسف الكاذب

أولاً: مقدمة:

وُصِفت متلازمة الوسوف الكاذب (PXF) لأول مرة من قبل طبيب عيون الفنلندي John Gustaf Lindberg (1884 –1973) عام ١٩١٧. وهي متلازمة جهازية مرتبطة بالعمر ولها مظاهر عينية. تتميز بترسب مواد بروتينية بيضاء تشبه الأميلويد في العين، ومن الأماكن الشائعة لترسب هذه التوسفات الكاذبة: الحجرة الأمامية (Anterior Chamber)، وزاويتها (AC Angle)، شبكة الجويئز (Trabecular Meshwork)، السطح الأمامي للقزحية (Iris)، محفظة العدسة (Lens Capsule)، وأحياناً بطانة القرنية (Corneal Endothelium).

قد يختلف انتشار متلازمة الوسوف الكاذبة بين المجموعات السكانية، ويتراوح من ٦ إلى ١٠٪ حسب المجموعات العرقية المختلفة، وتشاهد متلازمة التوسف الكاذب مشاهدةً أكبر عند النساء، ويزداد الحدوث مع تقدم العمر. ويعتقد أيضاً بوجود استعداد عائلي لهذه المتلازمة. يطلق عليها اسم متلازمة "التوسف الكاذب" لتمييزها عن التوسف الحقيقي الذي يشاهد بسبب التغيرات المرتبطة بالحرارة أو الأشعة تحت الحمراء في محفظة العدسة الأمامية.

إن متلازمة التوسف الكاذب تعدّ سبباً شائعاً نسبيًا للزرق المزمن مفتوح الزاوية الثانوي، ويسمى هذا الزرق باسم الزرق التوسفي الكاذب (Pseudoexfoliative Glaucoma)، ورغم أنّ متلازمة التوسف الكاذب أكثر شيوعاً عند الإناث، ولكن يبدو أنّ الذكور أكثر عرضة لتطور الإصابة بالزرق إذا كان لديهم متلازمة التوسف الكاذب.

تؤدّي الطفرات دوراً مهماً بتطوير هذه المتلازمة، خاصة الطفرة في جين LOX1 في الموضع q2215 ، والذي يرمز لمكونات الألياف المرنة للمطرق خارج الخلوي (Extracellular Matrix).

ترتبط متلازمة التوسف الكاذب بالعديد من التظاهرات الجهازية مثل اضطرابات الأوعية الدموية، وفقدان السمع الحسي العصبي، ومرض الزهايمر، كما يعد ارتفاع الهوموسيستيئين في البلازما أكثر شيوعاً في متلازمة التوسف الكاذب والزرق التوسفي، وهو عامل خطر للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.[110,109]

ثانياً: الآلية الإمراضية:

٢-١- مقدمة (Introduction):

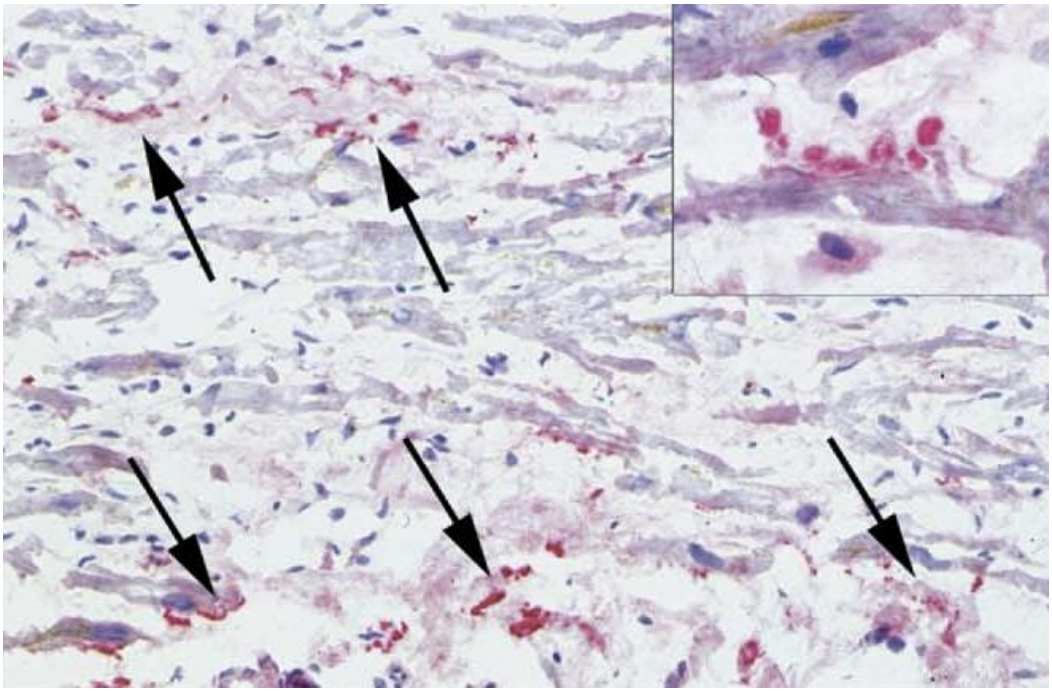
إن الآلية الإمراضية الدقيقة لمتلازمة التوسف الكاذب (PEX) والتركيب الكيميائي الدقيق للوسوف الكاذبة لا يزال موضوعاً غير معروف معرفةً كاملةً، والآلية الإمراضية المعروفة حالياً هي التراكم المزمن لمنتجات المطرق خارج الخلوية اللَّيفية (Fibrillar Matrix Products)، الذي يكون إما نتيجة زيادة الإنتاج أو الهدم غير الكافي أو كليهما، وهذه المواد تعدّ المسؤولة عن المتلازمة بعد القيام بفحصها مجهرياً.[111]

ولفهم أوسع للآلية الإمراضية يجب علينا القيام بمزيد من الدراسات حول التركيب الكيميائي للوسوف الكاذبة، ودور العامل الجيني في متلازمة التوسف الكاذب PEX، ودراسة التبدلات التي تحصل في البيت الأمامي والتبدلات التي تطرأ على عوامل النمو الموجودة فيه في سياق هذه المتلازمة.

٢-٢- مكونات الوسوف الكاذبة (PEX Materials):

أظهرت العديد من الدراسات الكيميائية المناعية أنّ مادة الوسوف الكاذبة في متلازمة الPEX تتألف من غليكوبروتين/بروتيوغليكان (Glycoprotein/Proteoglycan) الذي يعدّ أساسياً في تشكيل الألياف المرنة (Fibers). تتألف اللَّيفات (Fibrils) من وحدات فرعية ليفية دقيقة (Microfibrilliar Subunits) محاطة بمادة مطرقية غير متبلورة (Amorphous Matrix)، وتسهم هذه اللَّيفات في تشكيل العديد من مركبات الوصل الغليكوبروتينية، التي تشمل الألياف المرنة (Elastic Fibers) مثل: الإيلاستين، تروبولاستين، أميلويد بي، فيترونكتين، كما تسهم أيضاً في تشكيل مركبات اللَّيفات الدقيقة المرنة (Elastic Microfibrils)، مثل الفيبريلين -١ ، والبروتين السكري المرتبط بالألياف الدقيقة (MAGP-1)، والبروتينات المرتبطة بعامل النمو المتحول بيتا الكامن (LTBP-1) و (LTBP-2). إن

الأضداد الموجهة ضد اللُّيفات الدقيقة المرنة (Elastic Microfibrils) خاصة مادة LTBP–1 تعدّ مفيدة بوصفها علامات واسمة مناعياً للتوسفات الكاذبة في الأنسجة خارج العين (الشكل ٢٤).[112]



الشكل (24) التلوين المناعي باستخدام واسمات LTBP–1 [113]

إنّ تحليل الحموض الأمينية للوسوف الكاذبة يظهر توافقاً في تركيب الحموض الأمينية مع مكونات الغشاء القاعدي النشواني غير الكولاجيني واللُّيفات الدقيقة المرنة[114]

وأظهرت الدراسات الحديثة باستخدام جهاز الكروماتوغرافي السائل مع مقياس الطيف الكتلي الترادفي (LC–MS / MS) إنّ مادة الوسوف الكاذبة تتكون من بعض أنواع اللُّيفات الدقيقة مثل: الفيبريلين –١، الفيبولين –٢، والفيترونكتين، وإنزيم اللايزيل أوكسيداز وبعض البروتينات الأخرى، مما يؤكد العديد من الدراسات السابقة عن التركيب الكيميائي المناعي.

وبسبب هذه النتائج يمكن اعتبار التوسفات الكاذبة لل PEX تمثل مادة مرنة تنشأ عن التجمع غير الطبيعي يصيب اللُّيفات الدقيقة المرنة (Elastic Microfibrils) التي ترتبط مع مركبات متعددة.

٢-٣- العامل الجيني (PEX Gene):

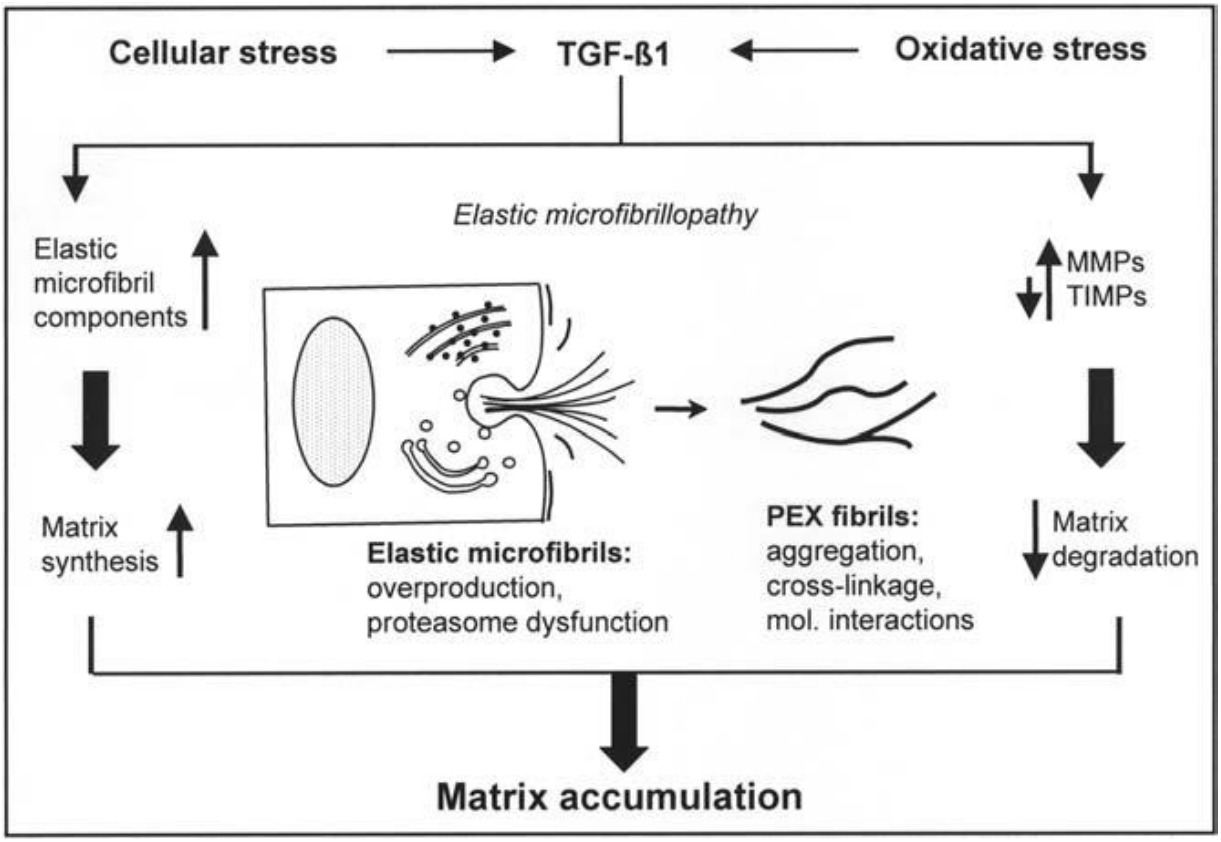
حُدّد أكثر من ٢٠ جيناً مرتبطاً بمتلازمة التوسف الكاذب، وهذه الجينات وظيفتها بصورة أساسية استقلاب المطرق خارج الخلوي (Extracellular Matrix).[115]

وجدت الدارسات أنّ إحدى هذه الجينات تقوم بتنظيم اللُّيفات الدقيقة المرنة في الأقسام الأمامية من العين ومسؤولة خصوصاً عن تنظيم الفيبريلين، والبروتينات المرتبطة بعامل النمو المتحول بيتا الكامن (LTBP-1 و LTBP-2)، إنزيم ترانسجلوتاميناز (TGase-2)، مثبط ميتالوبروتيناز المطرق خارج الخلوي TIMP-2 (Tissue Inhibitor Matrix MetalloProteinase-2) ، بروتين A-kinase -2 (AKAP)، البروتين الدهني D، ومستقبلات الأدينوزين A3 (AdoR-A3).

فضلاً عن ذلك وجدت الدراسات الجينية زيادة في جينات الأكسدة الخلوية (Oxidative Stress) عند مرضى ال PEX،[115] مثل بروتينات الصدمة الحرارية (HPS) (Heat Shock Proteins) التي تشمل أنواع (Hsp 27، Hsp 40، Hsp 60) والسيتوكينات المعززة للالتهابات كالانترلوكينات التالية: IL-1a، و IL-1b، و IL-2.

وفي المقابل وجدت الدراسات عند مرضى الPEX نقصاناً في الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل الجلوتاريدوكسين و mGST-1، وكذلك نقصاناً في العديد من بروتينات إصلاح الحمض النووي (ERCC1، hMLH1، GADD 153).

تقدم هذه النتائج معاً دليلاً على أنّ الفيزيولوجيا المرضية الكامنة وراء متلازمة PEX مرتبطة بالإنتاج المفرط في اللُّيفات الدقيقة المرنة،وخلل التوازن بين ميتالوبروتيناز المطرق خارج الخلوي ومثبطاته، وزيادة الإجهاد التأكسدي الخلوي، ونقصان الإنزيمات المضادة للأكسدة، وبروتينات إصلاح الحمض النووي (الشكل ٢٥).



الشكل (25) الآلية الإمراضية لمتلازمة التوسف الكاذب [113]

٢-٤- مكونات الخلط المائي (Aqueous Humor Composition):

أُجريت معظم تحاليل تغيرات عوامل النمو في متلازمة الPEX عبر جمع عينات من الخلط المائي، بسبب سهولة الحصول عليه من جهة، ولأنّ أنسجة العين المصابة في متلازمة الPEX جميعها تقع على تماس مع الخلط المائي من جهة أخرى.

أظهرت الدراسات زيادة تركيزات عوامل النمو (bFGF، HGF، CTGF، TGF-b1)[117,116] وخلل التوازن بين ميتالوبروتيناز المطرق خارج الخلوي MMPs ومثبطه TIMPS،[120-118] وزيادة في واسمات الإجهاد التأكسدي (Isoprostaglandin-F2) مترافقاً مع انخفاض في العوامل المضادة للأكسدة خاصة حمض الأسكوربيك.[121]

يعدّ عامل النمو TGF-b1 منظماً رئيسياً لتكوين المطرق خارج الخلوي في العديد من الأمراض الليفية، و تؤدّي أثراً مهمّاً في التبدلات الليفية في ال PEX؛ إذ نجد زيادة ملحوظة في تركيزه بالخلط المائي لمرضى PEX، سواء في شكله الكامن أو النشط، كما يقوم عامل النمو بتعزيز تكوين التوسفات الكاذبة في التجارب المخبرية. وقد يعدّ ارتباط TGF-b1 بمادة ال PEX بالبروتينات الرابطة LTBP-1 و LTBP-2 آلية لتنظيم نشاط عامل النمو في عيون ال PEX.[122]

هناك أدلة متزايدة على أنّ ظروف الإجهاد الخلوي، مثل الإجهاد التأكسدي، ونقص التروية، ونقص الأكسجة، تشكل آليات رئيسية تشارك في الآلية الإمراضية لمتلازمة PEX على المستوى الخلوي. ويعدّ حمض الأسكوربيك مضاد الأكسدة الأكثر فعالية في إزالة الجذور الحرة في العين، ويؤدي انخفاضه الكبير عند مرضى الPEX إلى زيادة مستويات واسمات الإجهاد التأكسدي،[120] كما نلاحظ انخفاض العديد من الإنزيمات المضادة للأكسدة، مثل الكاتالاز والجلوتاثيون بيروكسيداز.

ترتبط متلازمة PEX أيضاً بنقص تروية العين خاصة إقفار القزحية، ونقص الأكسجة في الغرفة الأمامية.[123] فضلاً عن ذلك فإن معدلات انسداد الوريد الشبكي المركزي في مرضى الزرق التوسفي المرتبط مع ال PEX أعلى من باقي مرضى الزرق.[124] كما وجدت الدراسات نقصاناً في تدفق الدم في الشريان الدماغي المتوسط؛[125] وهو دليل على أن نقص التروية في سياق الPEX يصيب الأوعية خارج العين أيضاً. إن ال Endothelin-1 يعد أقوى مقبض للأوعية في الجسم، ويزداد ازدياداً كبيراً في الخلط المائي عند مرضى ال PEX مقارنة مع الأسوياء.[126] وبالمقابل فإنّ أكسيد النتريت الذي يعدّ موسعاً وعائياً مهماً يتناقص تركيزه عند مرضى ال PEX.[127] كما تسهم زيادة مستويات الهوموسيستيئين في الخلط المائي عند مرضى ال PEX [128] في التغيرات الإقفارية، مثل الخلل البطاني، والإجهاد التأكسدي، وزيادة تراكم الصفيحات الدموية، ومطرق غير طبيعي حول الأوعية الدموية المغذية. كل هذه التبدلات تلعب دوراً في اعتلال الأوعية الدموية الساد القزحية وحدوث نقصان تروية موضعي في وقت مبكر من فعالية المرض.

ثالثاً: تناظر الإصابة:

قد تكون متلازمة الPEX أحادية أو ثنائية الجانب، ويكون الPEX ثنائي الجانب غير متناظر بشكل واضح. وقد تكون الإصابة أحادية الجانب مقدمة لحدوث الإصابة ثنائية بعد سنوات وقد لا تتطور لإصابة ثنائية على الإطلاق خلال حياة المريض.[129] وجد Tarkkanen Kivelä وزملاؤه[130] بعد ٢٩ عامًا من متابعة مرضى ال PEX أحادي الجانب أنّ معظم هؤلاء المرضى لم يطوروا إصابة ثنائي الجانب سريرياً.

عند الفحص السريري غالباً ما تكون العين المصابة أضعف في حدة الرؤية، والساد أشد فيها، والضغط داخل العين أعلى، والحدقة أصغر، والتصبغ التربيقي أكثر وضوحاً من العين الأخرى غير المصابة. لكن من الناحية النسيجية فإن كلتا العينين تحويان مادة الPEX بصورة دائمة تقريباً في الملتحمة، وفي القزحية، ولا سيما في العضلات الموسعة للحدقة، وجدران الأوعية الدموية.[132,131]

هذه التغييرات النسيجية تؤكد أنّ متلازمة ال PEX عموماً هي اضطراب ثنائي مع إصابة سريرية غير متناظرة تناظراً ملحوظاً في كثير من الأحيان؛ ولا يزال سبب عدم التناظر السريري مجهولاً، وقد يكون بسبب الاختلافات طفيفة في التروية الدموية، وحركية الخلط المائي، أو وظيفة الحاجز الدموي. كذلك لم يُحدّد إذا كانت هناك أنواع فرعية من الPEX مع أنماط مختلفة من التظاهرات السريرية ومعدلات مختلفة من سرعة التحول لإصابة ثنائية سريرياً. علاوة على ذلك، فإن طرق التصوير الموضوعية تساعد بالكشف عن العلامات السريرية المبكرة للمرض ثنائي الجانب، مثل التبدلات الطفيفة في كبسول العدسة الأمامي، والبطانة القرنية، وإقفار القزحية.

رابعاً: التوزع الجغرافي:

تحدث متلازمة PEX في المناطق الجغرافية جميعها في العالم مع معدلات انتشار تبلغ بصورة متوسطة بين ١٠ ٪ و ٢٠ ٪ من مجموع السكان بأعمار ٦٠ سنة فأكثر.[134,133] ونلاحظ اختلاف نسب الPEX جغرافياً حسب اختلاف الأعراق أو المجموعات العرقية الفرعية، وحتى بين سكان البلد الواحد نلحظ تبايناً كبيراً بنسب بين المجموعات المدروسة رغم قصر المسافات بينها. ولا تزال أسباب الاختلاف في الانتشار بين المجموعات العرقية والجغرافية غير معروفة معرفة كاملة، ولكن يبدو أنّه مرتبط بالتنوع الجيني.

وجدت دراسة وبائية حديثة أنّه لا يوجد علاقة بين المناخ وانتشار الPEX إذ لم يُعثر على PEX في الإنويت Inuit، بينما تم العثور على معدل انتشار ١٣٪ شوهد في السامي Saami ، وكلاهما يعيشان في مناخ القطب الشمالي.[135] علاوة على ذلك، فإنّ السكان الذين يعيشون في المناطق الاستوائية لديهم معدلات PEX أقل من أولئك الذين يعيشون في المناطق المعتدلة. تدعم هذه الملاحظات الفكرة القائلة بأنّ العوامل الوراثية وليس الطقس هي السبب وراء الاختلافات في معدلات الانتشار بين السكان.

تدل الدراسات الجينية لعائلات ال PEX حدوث الإصابة بمعدلات أعلى في التوائم الحقيقية، وزيادة خطر الإصابة بـ PEX في أقارب المرضى المصابين.[136,135] يبدو أنّ متلازمة PEX تنتقل وراثياً بوصفها صفةً جسميةً سائدةً ولكن بسبب تأخر ظهورها ونفوذها غير المكتمل، فإنّ الدراسة الوراثية لها تعدّ أمراً صعباً. أظهرت معظم الدراسات المنشورة دوراً للجينات المنتقلة من الأم في حدوث متلازمة ال PEX،[137,135] ووجدت عدة دراسات بعدها دوراً أيضاً للجينات المنتقلة من الأب.[138]

وجدت الدراسات العديد من الصبغيات المرتبطة بـ PEX حتى الآن وهناك نسبة عالية من الشذوذات على الصبغي ٧ في ٦٠٪ إلى ٨٠٪ من مرضى ال PEX.[140,139] ورغم أهمية الدور الجيني يوجد أيضاً العديد من العوامل غير الجينية المرتبطة بحدوث المتلازمة، بما في ذلك العوامل الغذائية ،والمناعة الذاتية والإنتانات والرضوض، ولكن لم تثبت علاقتها مع الPEX إثباتاً قاطعاً.[135] ومن المثير

للاهتمام أن متلازمة الـ PEX عند المرضى الأقل من ٤٠ سنة تحدث غالباً بعد الجراحات العينية أو رضوض الجزء الأمامي خاصةً القزحية، أو بعد زرع القرنية مع الطعوم من المتبرعين المسنين.[141] ومن ثمّ قد تكون هذه العوامل بمنزلة حافز للتطور المبكر لـ PEX في الفرد المهيأ جينياً أو أنها قد تكون السبب المباشر للPEX بغض النظر عن العامل الجيني.

عموماً يبدو أن متلازمة PEX تمثل مرضاً معقداً متعدد العوامل، يحدث بسبب العوامل الوراثية والعوامل غير الوراثية. ولفهم أدق لأسباب المتلازمة يجب إجراء دراسات على نطاق واسع مع تقييم دور العوامل البيئية وكذلك الدراسات الوراثية والأسرية. ويجب إجراء الدراسات الوبائية في أجزاء كبيرة من العالم؛ مثل سكان وسط أفريقيا وأمريكا الجنوبية، إذ أن دراسات انتشار الPEX ما زالت محدودة.

خامساً: المظاهر العينية:

٥-١- مقدمة (Introduction):

إنّ السمة المميزة لمتلازمة ال PEX هي التراكم غير الطبيعي للمادة اللِّيفية خارج خلوية في الأقسام الأمامية للعين (الشكل ٢٦). ويبدو أنّ هذه التوسفات الكاذبة المميزة لل PEX تُنتج بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا داخل العين؛ بما في ذلك ظهارة العدسة، والظهارة الهدبية غير المصطبغة، الخلايا التربيقية، وبطانة القرنية، والخلايا البطانية الوعائية، وأنواع خلايا القزحية جميعها تقريباً.

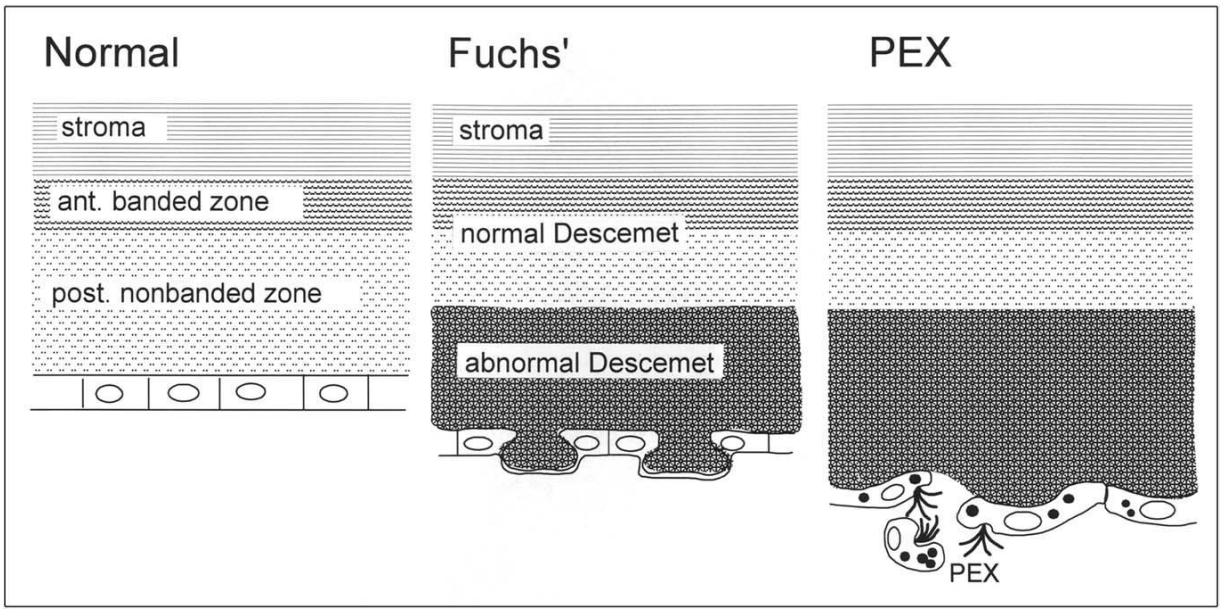
Tissue Involvement	Early Clinical Signs	Clinical Complications	Surgical Complications
Lens, ciliary body, and zonules	• Diffuse precapsular layer • Phacodonesis • PEX deposits on zonules (UBM)	• Cataract (nuclear) • Phacodonesis • Lens subluxation • Angle-closure glaucoma due to pupillary and ciliary block	• Zonular rupture/dialysis • Vitreous loss • Posterior capsule rupture • Decentration of the lens implant • Anterior capsule fibrosis • Secondary cataract
Iris	• Peripupillary atrophy and iris sphincter region transillumination • Melanin dispersion associated with pupillary dilation • Poor mydriasis, asymmetric pupil sizes	• Melanin dispersion • Poor mydriasis • Iris rigidity • Capillary hemorrhage • Blood-aqueous barrier defects, pseudouveitis • Anterior chamber hypoxia • Posterior synechiae	• Miosis/poor surgical access • Intra- and postoperative hyphema • Postoperative inflammation • Prolonged blood-aqueous barrier breakdown • Posterior synechiae and pupillary block
Trabecular meshwork	• Pigment deposition • Marked asymmetry of IOP • Marked IOP rise after pupillary dilation	• Intraocular hypertension • Open-angle glaucoma	• Postoperative IOP rise
Cornea	• Atypical cornea guttata	• Endothelial decompensation • Endothelial migration/proliferation	• Endothelial decompensation
Posterior segment		• Retinal vein occlusion	

الشكل (26) الإصابات العينية في متلازمة التوسف الكاذب [113]

٥-٢- القرنية (Cornea):

في الإصابة الشديدة بمتلازمة PEX نلاحظ وجود بؤر من التوسفات الكاذبة على بطانة القرنية. تشير الدراسات إلى قيام خلايا بطانة القرنية بإنتاج ألياف PEX، وبلعمة حبيبات الميلانين، ويحدث تنكس موضعي فيها، كما يؤدي إفرازها لألياف الPEX إلى حدوث ثخانة غير منتظمة في غشاء ديسميه Descemet. قد تكون هذه التغييرات غير واضحة سريرياً بسبب حدوث وذمة القرنية التي تعيق التعرف على شذوذات غشاء ديسميه Descemet، وترسب الميلانين على بطانة القرنية وداخلها. كما تترافق القرنية المتوذمة أيضاً مع نسب أعلى للإصابة بالإنتانات والقرحات.

مع انتشار الدراسات السريرية والتشريح المرضي تطور مفهوم اعتلال القرنية المرتبط بـ PEX (PEX-Associated Keratopathy))،[142] الذي يجب تمييزه عن حثل فوكس (الشكل ٢٧).



الشكل (27) اعتلال القرنية المرتبط بالPEX [113]

إنّ التبدلات الحاصلة بطانة القرنية في ال PEX تحمل خطراً أعلى لانكسار المعاوضة فيها بعد ارتفاع معتدل في IOP، أو بعد رض خفيف في أثناء العملية. ويمكن لانكسار المعاوضة البطانية القرنية الشديد أن يحتاج عملية زرع القرنية الثاقب.

٥-٢- القزحية (Iris):

تعد تبدلات قزحية العين علامة مبكرة في ال PEX، وتشمل أنواع خلايا القزحية جميعها. تكون قزحية مرضى ال PEX صلبة مع نقصان قدرتها على التوسع، التي تحدث بسبب ترسب ألياف PEX في السدى و الأنسجة العضلية، مع التنكس الحاصل في السدى والعضلات العاصرة والموسعة. [143]

تبدي الظهارة الصباغية القزحية الخلفية تغيرات تنكسية واضحة مع تمزقات موضعة وتحرر حبيبات الميلانين، ما يؤدي إلى ظهور النمط المميز "العث المأكول" في حواف الحدقة، كما يسبب تبعثر الميلانين بعد التوسيع الدوائي للحدقة.



الشكل (28) ترسب مواد الPEX على حواف الحدقة [144]

إن إصابة أوعية اللحمة بالقزحية لها عواقب وظيفية كبيرة؛ إذ يحدث تضيق أو انسداد فيها مما يؤدي إلى نقصان تروية القزحية وانخفاض كمية الأكسجين في الغرفة الأمامية.[145] نلحظ التبدلات الوعائية القزحية في تصوير الأوعية بالفلورسيئين أو أخضر الإندوسيانين؛ إذ نجد انسداد الوعاء مع حدوث مناطق تسريب. قد يحدث نزيف عفوي داخل السدى بعد توسيع الحدقة رغم غياب توعي القزحية الواضح، وحدوثه يشير إلى إصابة شديدة في الأوعية الدموية وقد يكون أكثر شيوعًا من النسب المقدرة سابقاً، لا سيما في القزحية الداكنة.[146]

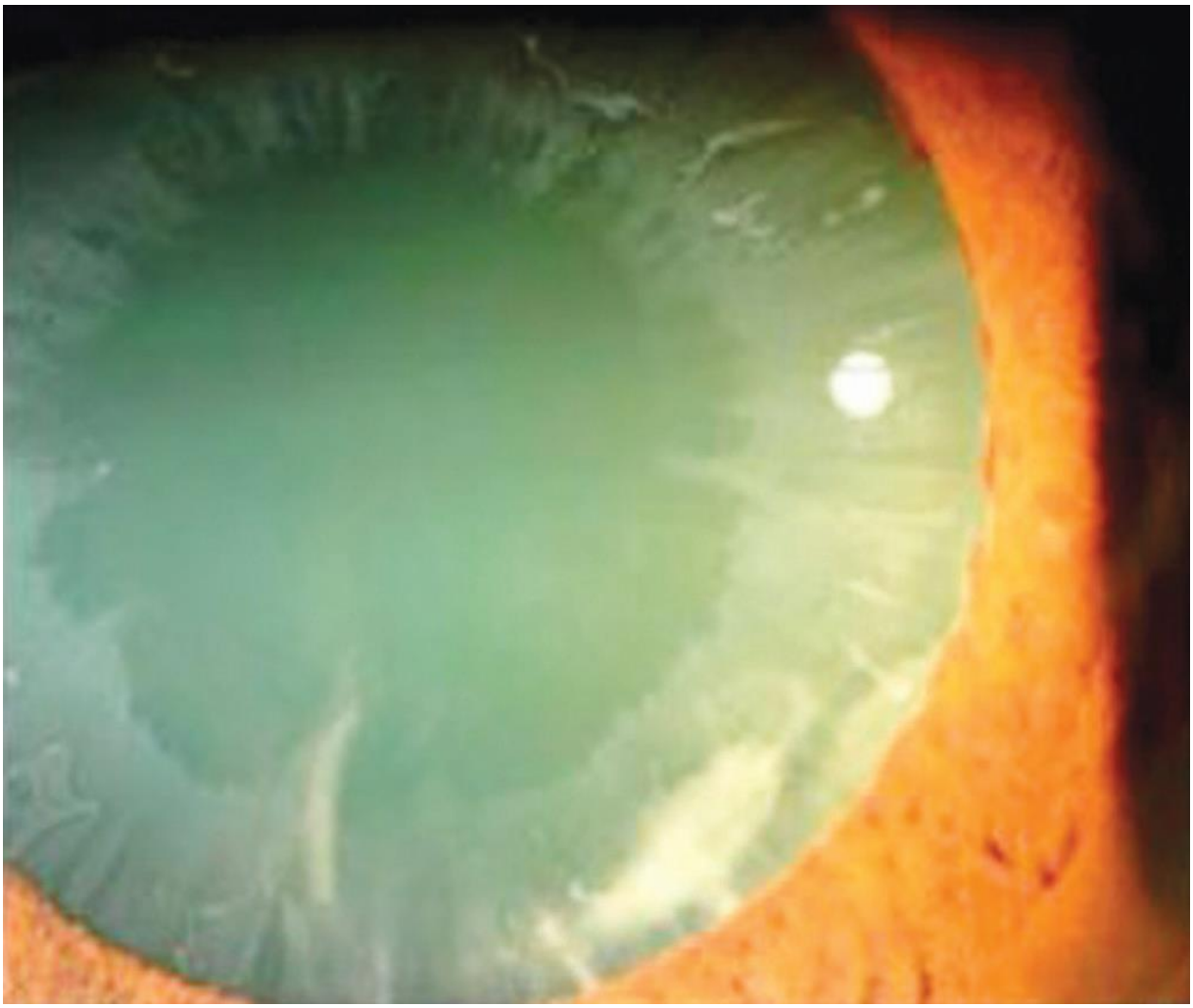
ومن الاختلاطات الهامة لإصابة أوعية القزحية حدوث خلل في الحاجز الدموي المائي؛ الذي يظهر بصورة التهاب عنبة كاذب مع حدوث Flare بالبيت الأمامي.[147] وبعد الجراحات العينية تكون نسبة إصابة الحاجز الدموي المائي عند مرضى الPEX أعلى من العيون التي لا تحوي PEX.[149,148]

٥-٣- العدسة (Lens):

وجدت الدراسات أن المحفظة الأمامية والخلفية للعدسة طبيعيتان من ناحية الشكل، مع وجود ترسبات من مواد الPEX على المحفظة الأمامية (الشكل ٢٩)، كما كان متوسط الثخانة والمرونة مماثلاً عند المقارنة مع العيون السليمة. بينما وجدت الدراسات حدوث تبدلات في محفظة العدسة بمنطقة الاستواء (Equatorial Capsule)؛ التي تعدّ المنطقة المسؤولة عن تكاثر ظهارة العدسة، والمكان الأساسي لارتباط ألياف زن النطاقية (Zonular Fibers)، وهذه التبدلات تسبب العديد من الاختلاطات مع الجراحات العينية. تقوم الخلايا الظهارية للعدسة الموجودة في منطقة الاستواء بتشكيل ألياف ال PEX، ما يؤدي لشذوذات ببنية المحفظة في تلك المنطقة، وإصابة ألياف زن النطاقية؛ ومن ثم انفصالها عن مناطق ارتكازها بالمحفظة في المنطقة الاستوائية.[111]

كما تصاب أيضاً هذه الألياف النطاقية في منشئها؛ إذ تقوم الظهارة الهدبية غير المصطبغة بتشكيل ألياف الPEX؛ ما يسبب انفصال الألياف النطاقية عن الظهارة غير المصطبغة بالجسم الهدبي. عادة ما تكون هذه التغيرات غير مرئية عند الفحص السريري؛ لأنّها تقع خلف القزحية، ولكنّها تؤدي

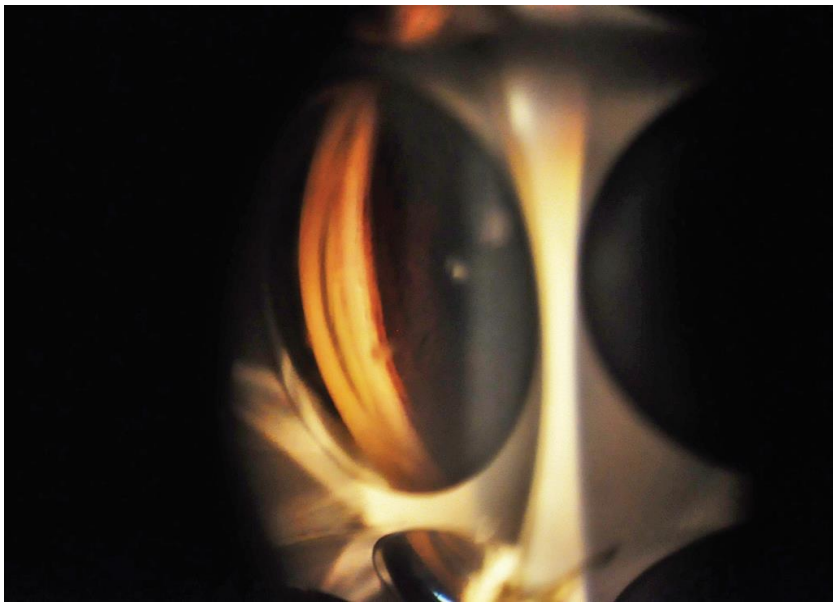
سريرياً إلى مظاهر عدم استقرار ألياف زن النطاقية، مثل اهتزاز العدسة (Phacodonesis)، وتحت خلع العدسة (Lens Subluxation)، ويمكن أن يحدث أيضاً خلع أمامي للعدسة (Anterior Dislocation)، خاصة عند استعمال مقبضات الحدقة؛ ما يسبب حدوث زرق مغلق الزاوية بسبب حصار حدقي، وهو أكثر شيوعًا في العيون المصابة بال PEX.[151,150]



الشكل (29) ترسب مواد الPEX على المحفظة الأمامية للعدسة [144]

٥-٤- الزرق (Glaucoma):

يحدث ارتفاع الضغط المزمن في العيون المصابة بال PEX بسبب زيادة مقاومة مرور الخلط المائي في شبكة الجويئز (Trabecular Meshwork)، وغالباً المسؤول عن زيادة المقاومة هو انسداد التربيق بمواد ال PEX (الشكل ٣٠). على الرغم من وجود مواد ال PEX في كامل شبكة الجويئز (Trabecular Meshwork)؛ إلّا أنّ وجودها في النسيج المجاور للقناة (Juxtacanilcular Tissue) هو الأهم؛ إذ يعدّ النسيج المجاور للقناة هو الموقع الأكثر مقاومة للخلط المائي.[152] يؤدي التراكم التدريجي لمواد ال PEX في النسيج المجاور للقناة إلى زيادة بمستوى ضغط العين (IOP)، ويكون تركيز مواد ال PEX مرتبطاً مع شدة ارتفاع ضغط العين، ومع شدة إصابة العصب البصري الزرقية.[153,152] وقد تسبب مواد الPEX تغيرات تنكسية في قناة شليم؛ بما في ذلك تضيقها وانسدادها في الحالات الأكثر تقدماً. توضح هذه النتائج العلاقة السببية المباشرة بين تراكم مواد الPEX في الجويئز (Trabecular Meshwork) وبين تطور الزرق، كما تشير النتائج إلى أن الجهود العلاجية لتحسين تدفق الخلط المائي عند مرضى ال PEX يجب أن تعطي أهمية أكبر للتغييرات الحاصلة في المنطقة المجاورة للقناة، للحصول على انخفاض دائم في ضغط العين.



الشكل (30) ترسب مواد الPEX في زاوية البيت الأمامي [144]

يحدث أيضاً انسداد شبكة الجويئز في مرضى الPEX بسبب تبعثر الميلانين، وزيادة تركيز البروتينات بالخلط المائي، إذ تفاقم مقاومة تدفق الخلط المائي. ومع ذلك، فإن درجة تصبغ زاوية البيت الأمامي لا ترتبط بدرجة الزرق في معظم الدراسات،[154] ما يجعل دور تشتت الأصبغة في ارتفاع الضغط غير واضح بشكل كامل.

رغم أن زرق ال PEX هو مرض ذو ضغط عين مرتفع، إلا أنّ عوامل الخطر المستقلة عن ضغط العين مثل: ضعف التروية العينية،[155–157] وشذوذات الصفيحة المصفوية (Lamina Cribrosa) قد تكون موجودة؛ ومن ثم تزيد من الإصابة الزرقية للعصب البصري.[158] وفي دراسة أجراها Puska وزملاؤه[159] وجدوا أن مرضى PEX أحادي الجانب مع ضغط عين طبيعي ظهرت لديهم تبدلات بالقرص فقط في العين المصابة، مما يوحي بأن متلازمة ال PEX قد تكون بحد ذاتها عامل خطر لتغيرات القرص البصري.

سادساً: المرافقات الجهازية:

منذ أكثر من ١٠ سنوات أُثبت وجود مواد ال PEX بواسطة المجهر الإلكتروني في عينات تشريح القلب، والرئتين، والكبد، والكلى، والحويصل الصفراوي، وسحايا الدماغ عند مريضين مصابين بال PEX،[155,112] كما تم تأكيد وجود مواد ال PEX في نسج الجسم المختلفة بواسطة الكيمياء المناعية المجهرية عند ٤ مرضى آخرين مصابين بال PEX.[112]

توجد مواد PEX في المواقع خارج العينية وجوداً أساسياً في النسج الضامة خاصة في محيط الأوعية الدموية، ويبدو أنها تنشأ من الخلايا المولدة لليف، وخلايا العضلات الملساء والمخططة، وخلايا عضلة القلب. تشير هذه النتائج إلى أنّ إصابة العين بال PEX هي جزء من اضطراب عام في المطرق خارج الخلوي بمناطق عديدة بالجسم.

حاولت الدراسات معرفة التأثير السريري المحتمل لترسب مواد الPEX بنسج الجسم المختلفة، كما حاولت أيضاً تأسيس علاقة بين متلازمة الPEX والأمراض الجهازية. ظهرت حالياً العديد من الدراسات التي تدل على علاقة متلازمة الPEX مع أمراض القلب والأوعية الدموية، وأمراض الأوعية الدموية الدماغية. وتشمل المرافقات الجهازية السريرية لمتلازمة ال PEX: النوبات الإقفارية العابرة،[160] الذبحة الصدرية، ارتفاع ضغط الدم الشرياني، احتشاء عضلة القلب، أو السكتة الدماغية،[162,161] أمهات الدم بالأبهر البطني،[163] ضعف عضلة القلب،[164] مرض الزهايمر،[165] ونقصان السمع الحسي العصبي.[166] وفي دراسة أحدث على ١١٥٠ مريضاً يعانون من زرق الPEX أو الزرق مفتوح الزاوية وجدت تواتراً أعلى بشكل ملحوظ من الاضطرابات الدماغية المزمنة (الخرف، ونقص التروية الدماغية) والإصابات الوعائية الدماغية الحادة (الجلطات، النزيف) في مجموعة ال PEX.[167] بينما في دراسة على ٦ عائلات آيسلاندية لم تجد إصابات قلبية أو وعائية دماغية مرافقة.[168] لذلك لا تزال التظاهرات الجهازية موضوعاً مبهماً، ونحتاج إلى عدة دراسات متعددة المراكز لمعرفة هذه التظاهرات بشكل أفضل.

قد يكون ارتفاع الهوموسيستيئين في الدم (Hyperhomocysteinemia) أحد الأسباب المحتملة لزيادة إصابة الأوعية الدموية لدى مرضى ال PEX. وتم إثبات الارتفاع المرضي لتركيزات

الهوموسيستيئين في البلازما عند العديد من مرضى الPEX.[169-173] يسبب ارتفاع الهوموسيستيئين تغيرات عديدة أهمها: خلل استقلاب المطرق خارج الخلوي بسبب اضطراب ال MMPs ومثبطاتها (TIMPs)، وخللاً في بطانة الأوعية الدموية، والإجهاد التأكسدي، وزيادة موت الخلايا المبرمج، واتحلل الإيلاستين، وهذه الشذوذات قد تسهم في حدوث متلازمة ال PEX والزرق المرتبط بها. لم يثبت وجود كميات كبيرة من الجين الأشيع لفرط الهوموسيستيئين في الدم (MTHFR) عند مرضى ال PEX.[174] ولكن أثبت وجود نقصان في مستويات الفيتامينات B12،B6، وحمض الفوليك إثباتاً ملحوظاً في مرضى الPEX، وهذه الفيتامينات ترتبط بعلاقة عكسية مع مستويات الهوموسيستين في البلازما. تعدّ الفيتامينات B12،B6، وحمض الفوليك ضرورية لاستقلاب الهوموسيستيئين، ومن ثم قد يؤدي نقصها إلى فرط الهوموسيستيئين في الدم عند مرضى الPEX.

إن متلازمة PEX التي يكشف عنها في الفحص الروتيني للعين قد تعدّ علامة مهمة لاحتمال الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية الدماغية. ومع ذلك، فإنّه قد يكون من السابق لأوانه التوصية بإجراء فحص عام عند مرضى ال PEX جميعهم حتى نقوم بالمزيد من الدراسات السريرية العشوائية متعددة المراكز. ولم يتم عند مرضى PEX إثبات فائدة خفض مستويات الهوموسيستيئين في البلازما عن طريق الفيتامينات B6 و B12 وحمض الفوليك.

سابعاً: علاجات حديثة واعدة:

إن الهدف النهائي للأبحاث الطبية البيولوجية هو تطوير استراتيجيات علاجية محددة تتدخل في مرحلة مبكرة لعملية تطور المرض مثل إيقاف تشكيل ألياف PEX. يعدّ جزيء TGF-b1 مساهماً رئيسياً في الآلية الإمراضية للPEX، ومن ثم يمثل هدفًا محتملاً للعلاجات الحديثة في مرضى ال PEX [122] ومن المثير للاهتمام أن العلاج الزرق باستخدام لاتانوبروست له فعالية في التقليل من تركيز مركب TGF-b1 في الخلط المائي عند المرضى الذين يعانون من زرق ال PEX.[175] وقد تركز الاستراتيجيات المستقبلية لعلاج الPEX على مضادات TGF-b1، التي ثبتت فعاليتها في تثبيط إنتاج المطرق خارج الخلوي في أمراض تليفية مختلفة. وبما أن TGF-b1 غير موجود بكميات كبيرة في الجزء الأمامي من العين الطبيعية؛ فإن استهدافه لا يملك آثاراً جانبية خطيرة.

فيما يتعلق بالعلاج الطبي لمرض الزرق المرتبط بال PEX، لم يركّز على خصائصه المميزة عن باقي أنواع الزرق مفتوح الزاوية، ويكون علاجه عادة متطابقًا مع علاج الزرق البدئي مفتوح الزاوية POAG. ينبغي أن تكون الخيارات العلاجية المستقبلية للزرق المرتبط بالPEX موجهة نحو الفيزيولوجيا الإمراضية الأساسية له. وجدت بعض الدراسات دليلاً على زيادة مستقبل الأدينوزين A3 في الظهارة الهدبية غير المصطبغة عند جميع العيون المصابة بمتلازمة PEX والزرق المرتبط بال[176] PEX ويؤدي الأدينوزين عبر مستقبلات الأدينوزين A3 إلى تنظيم إفراز الخلط المائي وال IOP. لا يزال الدور الدقيق لهذا المستقبل في تنظيم حركية الخلط المائي في متلازمة الPEX غير واضح وضوحاً كاملاً، وقد يكون هدفاً مستقبلياً للتداخل العلاجي لدى مرضى الزرق المرتبط بال PEX.

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة وصفية مقطعية مستعرضة (Cross-Sectional Descriptive Study).

مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة 88 عيناً من 88 مريضاً من المرضى المراجعين لقسم العيادات الخارجية في مشفى المواساة الجامعي، وذلك بعد أخذ موافقتهم على المشاركة بالبحث وإطلاعهم على الموافقة المستنيرة.

قُسِّم المرضى إلى مجموعتين حسب الفحص السريري:

- **مجموعة الشاهد:** لا يوجد توسفات على محفظة العدسة وحافة الحدقة، والعصب البصري طبيعي، وضغط العين لا يتجاوز ٢١ ملم زئبقي.
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب (PEX):** يوجد توسفات على محفظة العدسة وحافة الحدقة، والعصب البصري طبيعي، وضغط العين لا يتجاوز ٢١ ملم زئبقي.

مكان الدراسة:

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

الفترة الزمنية:

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

أهداف الدراسة:

تقييم ثخانة المشيمية المركزية وحجمها وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري عند متلازمة التوسف الكاذب ومقارنتها مع الأصحاء.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- القدرة البصرية المصحّحة خمسة من عشرة أو أكثر بعد إجراء الفحوص اللازمة لذلك.
- العمر بين 55-80 عاماً.
- الطول المحوري الأمامي الخلفي للمقلة بين 22 و 25 ملم.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين خضعوا لجراحة عينية سابقة.
- المرضى الذين تعرضوا لرض عيني سابق.

- المرضى الذين يرتدون العدسات اللاصقة الطرية أو القاسية.
- المرضى الذين لديهم التهاب عيني فعّال.
- المرضى الذين يعانون من متلازمة العين الجافة.
- المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري.

خطة البحث:

- اختيار عشوائي للعينة بما يتناسب مع معايير الاشتمال 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 المصحّحة وغير المصحّحة، 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 عينياً شاملاً يتضمن: الأجفان، جهاز الدمع، الملتحمة، القرنية، الحدقة، الغرفة الأمامية، قعر العين (بعد توسيع الحدقة).

  - قياس زمن تكسر الطبقة الدمعية BUT، بوضع شريط الفلورسيئين في الثلث الوحشي للرتج الملتحمي السفلي لمدة عشر ثوانٍ، ثم الطلب من المريض الرفيف مرات عدة وبعدها أن ينظر مباشرة للأمام، وحساب الزمن الفاصل بين نهاية الرفيف وظهور أول بقعة جافة

على سطح القرنية؛ وذلك باستخدام الضوء الأزرق لمرشحة الكوبالت على المصباح الشقي.

- تحديد قيم القوة الكاسرة للقرنية على المحاور الرئيسية باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار وتحدب القرنية الأوتوماتيكي TOPCON KR_8100P.
- قياس ضغط العين بطريقة التسطيح Goldman tonometry.
- تعداد خلايا البطانة باستخدام مجهر Topcon Specular Microscope SP 2000P.
- قياس الطول الأمامي الخلفي للعين باستخدام Quintal Medical Cinescan V:2.04.

- اختيار عين واحدة لكل مريض بطريقة عشوائية عند مجموعة الشاهد، وعند مجموعة متلازمة التوسف الكاذب في حال وجود إصابة ثنائية الجانب يتم اختيار إحدى العينين بطريقة عشوائية، ثم أُجري التصوير البصري المقطعي التوافقي (OCT) باستخدام جهاز Spectralis SD-OCT لدراسة القيم التالية:

- ثخانة المشيمية المركزية (Central Choroidal Thickness)
- حجم المشيمية المركزية (Central Choroidal Volume)
- ثخانة المشيمية حول حليمة العصب للبصري (Peripapillary Choroidal Thickness)

- قُسّم المرضى إلى مجموعتين حسب الفحص السريري:

١) **مجموعة الشاهد:** لا يوجد توسفات على محفظة العدسة وحافة الحدقة، والعصب البصري طبيعي، وضغط العين لا يتجاوز ٢١ ملم زئبقي.

٢) **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب (PEX):** يوجد توسفات على محفظة العدسة وحافة الحدقة، والعصب البصري طبيعي، وضغط العين لا يتجاوز ٢١ ملم زئبقي.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

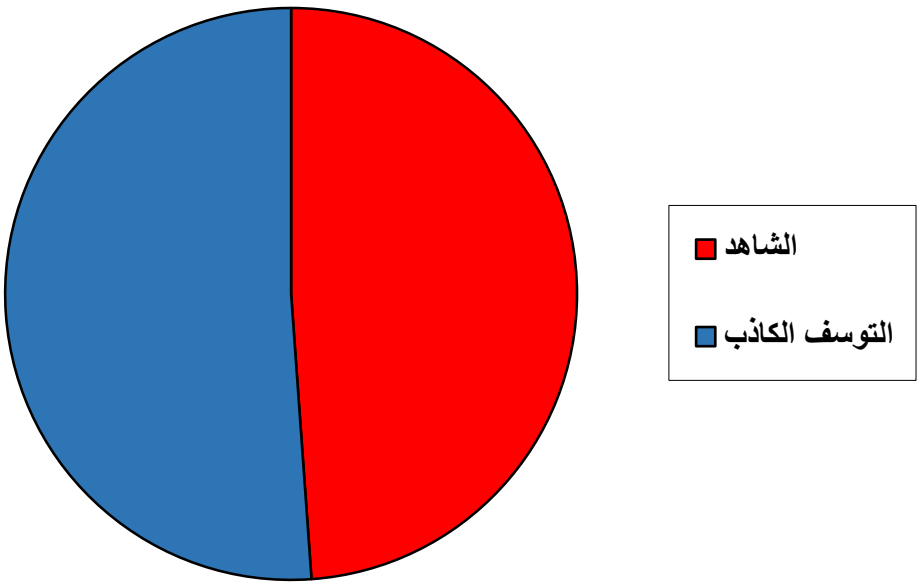
التحليل الإحصائي للبيانات:

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

1-توزع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة 88 عيناً (ل ٨٨ مريضاً) وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** 43 عيناً بنسبة 48.9%.
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** 45 عيناً بنسبة 51.1%.

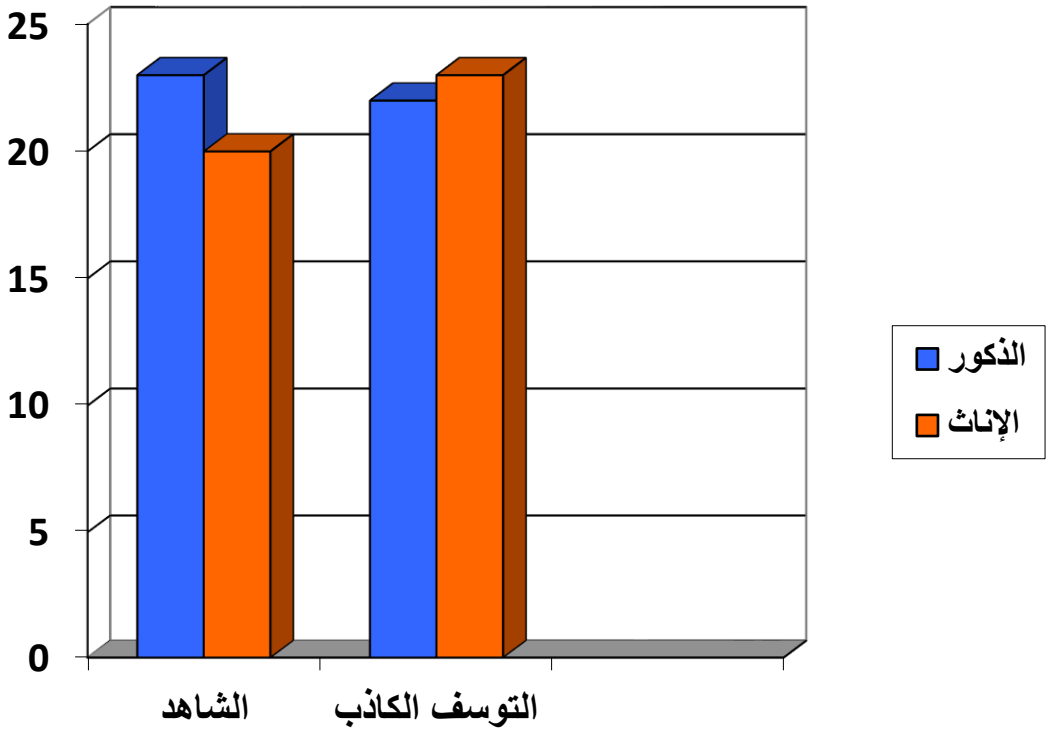


الشكل (31) توزع المرضى حسب مجموعات الدراسة

2-الجنس:

شملت العينة 45 ذكراً (بنسبة 51.1%)، و 43 أنثى (بنسبة 48.9%)، وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** شملت 23 ذكراً بنسبة 53.5% و20 أنثى بنسبة 46.5%.
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** شملت 22 ذكراً بنسبة 48.9% و 23 أنثى بنسبة 51.1%.



الشكل (32) توزع المرضى حسب الجنس

3-العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين 55-80 عاماً، وكان متوسط الأعمار: 72.3، والانحراف المعياري 6.05±، وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** القيمة المتوسطة للعمر 65.53 والانحراف المعياري 4.67± ، وتراوحت أعمارهم بين 55-79 عاماً.
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** القيمة المتوسطة للعمر 66.57 والانحراف المعياري 5.77± ، وتراوحت أعمارهم بين 55-80 عاماً.

ورغم أن متوسط العمر في مجموعة التوسف الكاذب أعلى من الشاهد؛ إلا أن هذا الفرق غير مهمّ إحصائياً إذ (0.05<) P Value=0.883.

الجدول (1) توزع مجموعات الدراسة حسب العمر

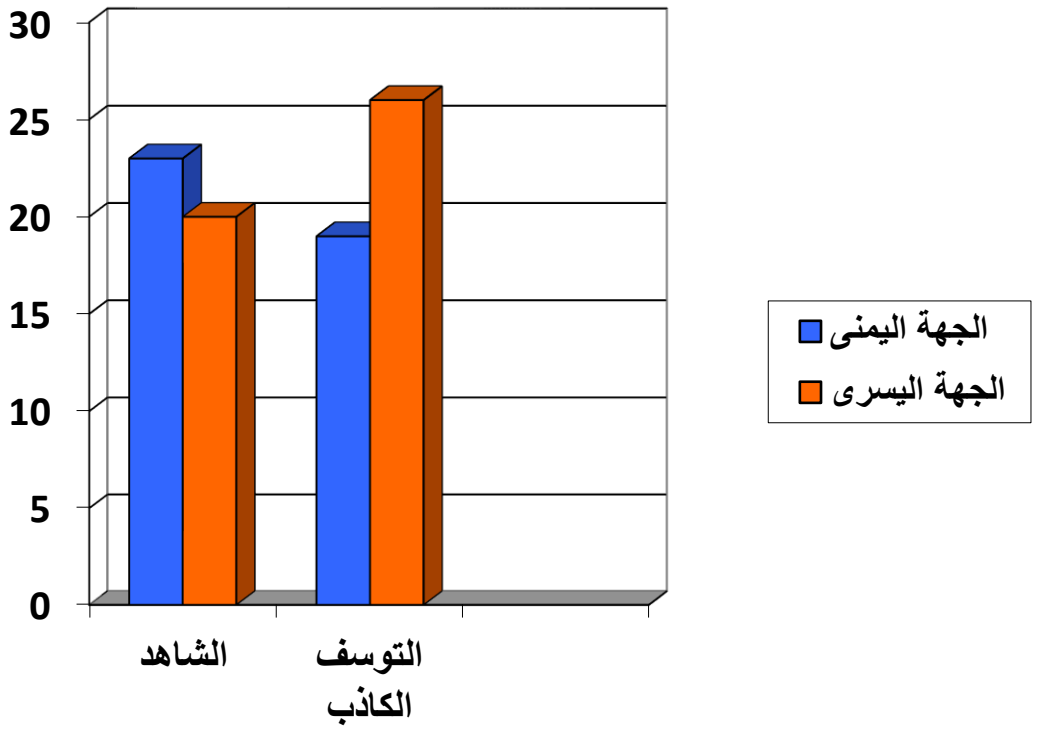
المجموعة	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
الشاهد	65.53	±4.67	55-79
متلازمة التوسف الكاذب	66.57	±5.77	55-80

4-الجهة:

شملت العينة 42 عيناً يمنى بنسبة 47.7%، و 46 عيناً يسرى بنسبة 52.3% وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** شملت 23 عيناً يمنى بنسبة 53.5% و20 عيناً يسرى بنسبة 46.5%.
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** شملت 19 عيناً يمنى بنسبة 42.2% و 26 عيناً يسرى بنسبة 57.8%.

ونجد أن الفرق بين المجموعات غير مهمّ إحصائياً إذ كانت (0.05<) P Value=0.672.



الشكل (33) توزع المرضى حسب الجهة

5-الطول الأمامي الخلفي للمقلة:

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

- **مجموعة الشاهد:** المتوسط 23.14 ملم، والانحراف المعياري 0.46± ، وتراوحت القيم بين 22.5-24.6 ملم.
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** المتوسط 23.21 ملم، والانحراف المعياري 0.48± ، وتراوحت القيم بين 22.5-24.5 ملم.

ورغم أن متوسط الطول الأمامي الخلفي للمقلة في مجموعة الشاهد أقل من باقي المجموعات إلا أن هذا الفرق غير مهمّ إحصائياً إذ (0.05<) P Value=0.763.

الجدول (2) توزع مجموعات الدراسة حسب الطول المحوري

المجموعة	المتوسط (ملم)	الانحراف المعياري	المدى (ملم)
الشاهد	23.14	±0.46	22.5-24.6
التوسف الكاذب	23.21	±0.48	22.5-24.5

6- ثخانة المشيمية بالمنطقة المركزية:

كان توزع قيم ثخانة المشيمية بالمنطقة المركزية تحت اللطخة في كل مجموعة كالتالي:

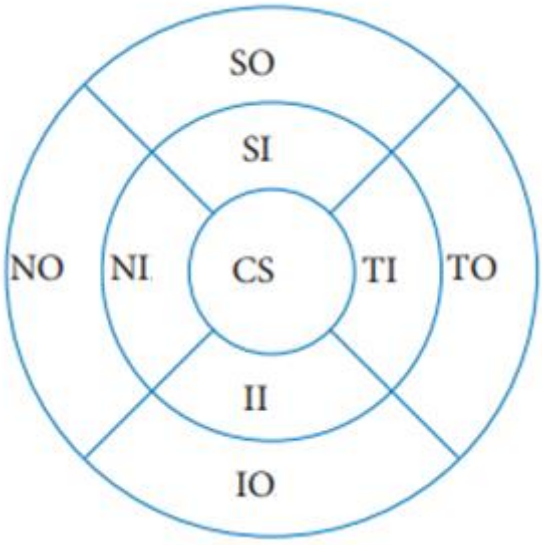
- **مجموعة الشاهد:** بلغ المتوسط 232.92 مكروناً، والانحراف المعياري 50.23±
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** بلغ المتوسط 216.70 مكروناً، والانحراف المعياري 79.13±

ونجد أن القيمة المتوسطة لثخانة المشيمية بالمنطقة المركزية في مجموعة التوسف الكاذب أقل من مجموعة الشاهد، وعند مقارنة متوسط مجموعة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد كان هذا الفرق مهمّاً إحصائياً في كل المناطق إذ كانت P Value <0.05

الجدول (3) توزع قيم ثخانة المشيمية بالمنطقة المركزية

	المجموعة	المتوسط الحسابي (مكرون)	الانحراف المعياري	P Value عن الPEX
المنطقة تحت اللطخة	الشاهد	232.92	50.23	0.02
	PEX	216.70	79.13	-
المنطقة الأنسية الداخلية	الشاهد	206.89	55.31	0.01
	PEX	184.92	79.43	-
المنطقة العلوية الداخلية	الشاهد	232.70	46.78	0.02
	PEX	224.95	79.13	-
المنطقة الوحشية الداخلية	الشاهد	234.92	47.48	0.008
	PEX	206.65	68.97	-

المنطقة السفلية الداخلية	الشاهد	215.76	50.95	0.04
	PEX	205.35	75.75	–
المنطقة الأنسية الخارجية	الشاهد	170.16	60.89	0.002
	PEX	162.57	71.53	–
المنطقة العلوية الخارجية	الشاهد	226.84	47.45	0.03
	PEX	219.22	70.41	–
المنطقة الوحشية الخارجية	الشاهد	213.16	43.25	0.02
	PEX	189.24	58.35	–
المنطقة السفلية الخارجية	الشاهد	212.57	54.13	0.04
	PEX	200.35	72.10	–



الشكل (34) طريقة ETDRS لتقسيم المشيمية المركزية

7- حجم المشيمية بالمنطقة المركزية:

كان توزع قيم حجم المشيمية بالمنطقة المركزية تحت اللطخة في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** بلغ المتوسط 0.18 مكرومتر^3، والانحراف المعياري 0.04±
- **مجموعة متلازمة التوسف الكاذب:** بلغ المتوسط 0.16 مكرومتر^3، والانحراف المعياري 0.07±

وعند مقارنة متوسط مجموعة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد لم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً إذ P Value >0.05

الجدول (4) توزع قيم حجم المشيمية بالمنطقة المركزية

	المجموعة	المتوسط الحسابي (مكرومتر^3)	الانحراف المعياري	P Value عن الPEX
المنطقة تحت اللطخة	الشاهد	0.18	0.04	0.09
	PEX	0.16	0.07	-
المنطقة الأنسية الداخلية	الشاهد	0.33	0.09	0.06
	PEX	0.32	0.13	-
المنطقة العلوية الداخلية	الشاهد	0.37	0.07	0.1
	PEX	0.35	0.12	-
المنطقة الوحشية الداخلية	الشاهد	0.38	0.07	0.06
	PEX	0.32	0.11	-
المنطقة السفلية الداخلية	الشاهد	0.34	0.08	0.06
	PEX	0.32	0.12	-
المنطقة الأنسية الخارجية	الشاهد	0.90	0.32	0.09
	PEX	0.92	0.38	-

المنطقة العلوية الخارجية	الشاهد	1.20	0.25	0.07
	PEX	1.16	0.38	–
المنطقة الوحشية الخارجية	الشاهد	1.13	0.23	0.11
	PEX	1.00	0.31	–
المنطقة السفلية الخارجية	الشاهد	1.07	0.29	0.13
	PEX	0.31	0.38	–

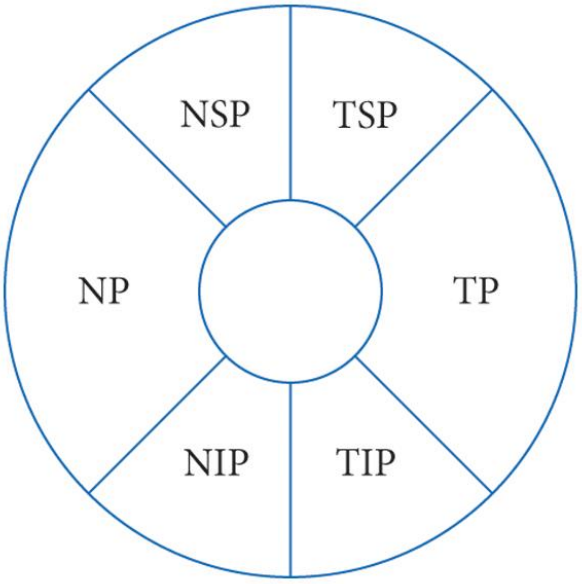
8-ثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري:

كانت أعلى قيمة لثخانة المشيمية حول العصب في المنطقة الأنسية إذ كان المتوسط في مجموعة الشاهد 197.3 مكروناً، والانحراف المعياري 79.43، في حين في مجموعة متلازمة التوسف الكاذب (PEX)كان المتوسط 172.2 مكروناً والانحراف المعياري 73.29.

وعند مقارنة ثخانة المشيمية المركزية لدى متلازمة الوسوف الكاذبة مع الأشخاص الطبيعيين وجدنا فرقاً مهماً إحصائياً في كل المناطق إذ كانت P Value<0.05.

الجدول (5) توزع قيم ثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري

	المجموعة	المتوسط الحسابي (مكرون)	الانحراف المعياري	P Value عن الPEX
المنطقة الوحشية	الشاهد	184.2	79.43	0.02
	PEX	163.5	73.29	-
المنطقة الوحشية السفلية	الشاهد	168.5	79.13	0.01
	PEX	136.3	74.44	-
المنطقة الأنسية السفلية	الشاهد	159.8	60.20	0.02
	PEX	145.3	70.41	-
المنطقة الأنسية	الشاهد	197.3	79.43	0.01
	PEX	172.2	73.29	-
المنطقة الأنسية العلوية	الشاهد	190.2	79.13	0.001
	PEX	168.9	74.44	-
المنطقة الوحشية العلوية	الشاهد	191.6	43.25	0.02
	PEX	179.3	58.35	-



الشكل (34) التقسيم المتبع لدراسة المشيمية حول حليمة العصب البصري

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

١-مناقشة عينة الدراسة:

لم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً بين المجموعات الثلاث من إذ العمر والجنس وجهة العين.

٢-مناقشة ثخانة المشيمية المركزية عند المجموعات:

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة تحت اللطخة:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة تحت اللطخة أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية الداخلية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة العلوية الداخلية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة العلوية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية الداخلية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة السفلية الداخلية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة السفلية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية الخارجية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة العلوية الخارجية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة العلوية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية الخارجية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة السفلية الخارجية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة السفلية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

٣-مناقشة حجم المشيمية المركزية عند المجموعات:

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة تحت اللطخة:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة تحت اللطخة أقل عند مجموعة التوسف الكاذب ، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة الأنسية الداخلية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة الأنسية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة العلوية الداخلية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة العلوية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة الوحشية الداخلية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة الوحشية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة السفلية الداخلية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة السفلية الداخلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة الأنسية الخارجية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة الأنسية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة العلوية الخارجية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة العلوية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب ، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة الوحشية الخارجية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة الوحشية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لحجم المشيمية بالمنطقة السفلية الخارجية:**

كان حجم المشيمية بالمنطقة السفلية الخارجية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ولم نجد فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

٤–مناقشة ثخانة المشيمية حول العصب عند المجموعات:

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية السفلية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية السفلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية السفلية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية السفلية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية العلوية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الأنسية العلوية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

- **بالنسبة لثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية العلوية:**

كانت ثخانة المشيمية بالمنطقة الوحشية العلوية أقل عند مجموعة التوسف الكاذب، ووجدنا فرقاً مهمّاً إحصائياً عند مقارنة مجموعة متلازمة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد.

مما سبق نستنتج: إنه يوجد فروقات مهمّة إحصائياً عند مقارنة ثخانة المشيمية المركزية في المناطق كلها بين مجموعة متلازمة التوسف الكاذب ومجموعة الشاهد، ولم نجد فروقات مهمة إحصائياً عند مقارنة حجم المشيمية المركزية في كل المناطق بين المجموعات، ووجدنا فروقات مهمّة إحصائياً عند مقارنة ثخانة المشيمية حول العصب في كل المناطق بين مجموعة متلازمة التوسف الكاذب ومجموعة الشاهد.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

قيّمت هذه الدراسة ثخانة المشيمية المركزية وحجمها وثخانة المشيمية حول العصب، إذ نهدف عبر تقييم تلك المعايير إلى إنشاء قاعدة بيانات في مجتمعنا للقيم الطبيعية، كما نهدف إلى معرفة أفضل الآلية الإمراضية لمتلازمة التوسف الكاذب وتطورها للزرق التوسفي.

أظهرت بعض الدراسات أنه لا توجد علاقة مهمّة بين ثخانة المشيمية المركزية وحجمها وثخانة المشيمية حول العصب ومتلازمة التوسف الكاذب،[7] في حين وجدت بعض الدراسات علاقة مهمة بين ثخانة المشيمية المركزية والمشيمية حول العصب وبين متلازمة التوسف الكاذب[8,6]. لذلك نجد أن النتائج متضاربة في هذا الصدد.

ويمكن مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة مشابهة قام بها دراسة **<غوكتاس وزملائه>**[6] في مدينة قونية في تركيا عام 2014 التي أجريت على 64 عيناً (34 عين مصابة بمتلازمة التوسف الكاذب و30 شاهد) باستخدام جهاز Spectral-Domain OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) ، ودرست ثخانة المشيمية المركزية والأنسية والوحشية، وكان متزسط الأعمار فيها 75.3 سنة، ونسبة الإناث 56.3%، ووجدت هذه الدراسة أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة والأنسية والوحشية أقل عند متلازمة التوسف الكاذب.

في حين أجرى **<أوزغه وزملاؤه>**[7] دراسة في مشفى أنقرة في تركيا عام 2016 على 75 عيناً (18 عيناً مصابة بمتلازمة التوسف الكاذب و18 عيناً مصابة بالزرق التوسفي و39 شاهد) باستخدام جهاز Spectral-Domain OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) ، ودرست ثخانة المشيمية المركزية والأنسية والوحشية، وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري، وكان متزسط الأعمار فيها 58.4 سنة، ونسبة الإناث 40%، وولم تجد هذه الدراسة فروقات مهمة إحصائياً في ثخانة المشيمية المركزية بين المجموعات الثلاث.

كما أجرى **<دورزون وزملاؤه>**[8] دراسة في مشفى سيفاس في تركيا عام 2016 على 88 عيناً (30 عيناً مصابة بمتلازمة التوسف الكاذب و28 عيناً مصابة بالزرق التوسفي و30 شاهد) باستخدام جهاز RS-3000 Advance OCT Retina Scan (NIDEK, Gamagori, Japan)، ودرست ثخانة المشيمية المركزية والأنسية والوحشية، وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري، وكان متزسط الأعمار فيها 70.4 سنة، ونسبة الإناث 22.7%، ووجدت هذه الدراسة أن ثخانة المشيمية تحت اللطخة والأنسية والوحشية أقل عند متلازمة التوسف الكاذب.

وربما يكون سبب الاختلاف في علاقة ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية مع متلازمة التوسف الكاذب هو عمر العينة؛ ففي دراسة **<أوزغه وزملائه>**[7] كان متوسط عمر المجموعات أقل من باقي الدراسات المشابهة، وأثبتت كثيرٌ من الدراسات أن ثخانة المشيمية تتناقص مع العمر، في حين في دراستنا وفي دراسة **<غوكتاس وزملائه>**[6] و**<دورزون وزملائه>**[8] كان متوسط عمر المجموعات متقارباً، وقد يكون سبب الاختلاف بين الدراسات هو تغير ثخانة المشيمية باستخدام طرق قياس مختلفة.

فيما يتعلق بحجم المشيمية المركزية كانت نتائج دراستنا مماثلة للدراسات المشابهة مثل دراسة **<غوكتاس وزملائه>**[6] ودراسة **<أوزغه وزملائه>**[7] ودراسة **<دورزون وزملائه>**[8] ؛ إذ لم تجد هذه الدراسات فروقات مهمة إحصائياً عند مقارنة حجم المشيمية المركزية في كل المناطق بين المجموعات.

و بالنسبة لثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري كانت نتائج دراستنا مماثلة لدراسة **<غوكتاس وزملائه>**[6]ودراسة **<دورزون وزملائه>**[8] إذ وجدت فروقات مهمة إحصائياً عند مقارنة مجموعة التوسف الكاذب مع مجموعة الشاهد؛ بينما اختلفت عن نتائج دراسة **<أوزغه وزملائه>**[7] إذ لم تجد هذه الدراسة فروقات مهمة إحصائياً عند مقارنة ثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري في كل المناطق بين المجموعات.

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

الفصل الخامس

محددات الدراسة والتوصيات

إن هذه الدراسة تُعدّ دراسة مركز وحيد، وهي من المرضى المراجعين لمشفى المواساة بهذه المدة الزمنية، إذ لا بد من دراسة ثخانة المشيمية المركزية وحجمها وثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري بشكل دراسة متعددة المراكز لتقييم علاقتها الحقيقية مع متلازمة التوسف الكاذب، وكان حجم العينة صغيراً بسبب وجود جائحة كورونا، كما لم تقم دراستنا بتغطية الفئات العمرية كلها، ولم تدُرس الثخانة مع أقطار حدقة مختلفة، ولم تقم بالمقارنة بين العينين في الإصابة أحادية الجانب بمتلازمة التوسف الكاذب.

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز.
- إجراء الدراسة على فئات عمرية أوسع من المرضى.
- إجراء الدراسة على أقطار حدقة مختلفة عند المرضى.
- إجراء دراسة للمقارنة بين العينين في الإصابة أحادية الجانب بمتلازمة التوسف الكاذب.
- إضافة متغيرات أخرى مثل ثخانة القرنية المركزية.

المراجع

1. Prince AM, Streeten BW, Ritch R, et al: Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1987; 105: 1076–1082.
2. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, et al: Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand 2004; 82: 49–53.
3. Khalil AK, Kubota T, Tawara A, et al: Early changes in iris blood vessels in exfoliation syndrome. Curr Eye Res 1998; 17: 1124–1134.
4. Mitchell P, Wang JJ, Smith W: Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. Am J Ophthalmol 1997; 124: 685–687.
5. Repo LP, Suhonen MT, Terasvirta ME, et al: Color Doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had a transient ischemic attack. Correlations with generalized iris transluminance and pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology 1995; 102: 1199–1205

6. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, et al. Choroidal thinning in pseudoexfoliation syndrome detected by enhanced depth imaging optical coherence tomography. Eur J Ophthalmol. 2014;24(6):879-884. doi:10.5301/ejo.5000460

7. Ozge G, Koylu MT, Mumcuoglu T, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness and choroidal thickness in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliative syndrome. Postgrad Med. 2016;128(4):444-448.

8. Dursun A, Ozec AV, Dogan O, et al. Evaluation of Choroidal Thickness in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. J Ophthalmol. 2016;2016:3545180. doi:10.1155/2016/3545180

9. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3430e5

10. Teo BK, Goh KJ, Ng ZJ, Koo S, Yim EK. Functional reconstruction of corneal endothelium using nanotopography for tissue-engineering applications. Acta Biomater. 2012;8(8):2941-2952.

11. Angiotensin II-related hypertension and eye diseases - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-of-ocular-circulation-A-Central-retinal-artery-and-vein-respectively-B_fig1_266574109 [accessed 14 Jan, 2023]

12. Alm A, Nilsson FE. Uveoscleral outflow: A review. Exp. Eye Res 2009;88:760–768. [PubMed: 19150349]

13. Nickla, D. L., & Wallman, J. (2010). The multifunctional choroid. Progress in retinal and eye research, 29(2), 144–168.

14. Wajer SD, Taomoto M, McLeod DS, McCally RL, Nishiwaki H, Fabry RL, Lutty GA. Velocity measurements of normal and sickle cell red blood cells in the rat retinal and choroidal vasculatures. Microvasc. Res 2000;60:281–293.

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

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

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

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

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

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

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

22. Topographical relationship between the choroidal watershed zone and submacular idiopathic choroidal neovascularisation - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Segmental-distribution-of-the-human-choroid-by-the-various-short-posterior-ciliary_fig1_281553581 [accessed 14 Jan, 2023]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

37. Flugel C, Tamm ER, Mayer B, Lutjen-Drecoll E. Species differences in choroid vasodilative innervation: evidence for specific intrinsic nitrergic and VIP-positive neurons in the human eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1994;35:592–599.

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

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

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

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

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

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

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

45. Liang H, Crewther S, Crewther D, Junghans B. Structural and elemental evidence for edema in the retina, retinal pigment epithelium, and choroid during recovery from experimentally induced myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2004;45:2463–2474.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

67. Hu W, Criswell MH, Fong SL, Temm CJ, Rajashekhar G, Cornell TL, Clauss MA. Differences in the temporal expression of regulatory

growth factors during choroidal neovascular development. Exp. Eye Res 2009;88:79–91.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

91. Kee CS, Hung LF, Qiao-Grider Y, Ramamirtham R, Winawer J, Wallman J, Smith EL. Temporal constraints on experimental

emmetropization in infant monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2007;48:957–962.

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

93. Marmoy, O. R., Henderson, R. H., & Ooi, K. (2022). Recommended protocol for performing oral fundus fluorescein angiography (FFA) in children. Eye (London, England), 36(1), 234–236.

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

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

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

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

98. Vitrectomy Without Gas Tamponade for Macular Retinoschisis Associated With Normal-Tension Glaucoma - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Fluorescein-and-indocyanine-green-angiography-of-the-right-eye-Retinal-or-choroidal_fig3_270652622 [accessed 16 Jan, 2023]

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

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

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

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

103. Optical Coherence Tomography for Three-Dimensional Imaging in the Biomedical Field: A Review - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/The-Schematic-diagrams-of-TD-OCT-SD-OCT-SS-OCT-and-FF-OCT_fig1_354892609 [accessed 8 Jan, 2023]

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

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

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

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

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

109. Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, Racay P, Lehotsky J. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7698. Published 2020 Oct 18.

110. Puska P, Vasara K, Harju M, Setälä K. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000 Aug;238(8):659-663.

111. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 1994;118:730–743

112. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Hofmann-Rummelt C, Kaiser A, Kirchner TH. Latent TGF-1 binding protein (LTBP-1): a new marker for intra- und extraocular PEX deposits. Klin Monatsbl Augenheilkd 2000;216:412–419

113. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol. 2006;141(5):921-937. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.047

114. Ringvold A. A preliminary report on the amino acid composition of the pseudo-exfoliation material (PE material). Exp Eye Res 1973;15:37–42.

115. Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, et al. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3742– 752

116. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou AM, Mela EK, Lamari F, Karamanos NK. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:572–575.

117. Hu D-N, Ritch R. Hepatocyte growth factor is increased in the aqueous humor of glaucomatous eyes. J Glaucoma 2001;10:152–157

118. Ho SL, Dogar GF, Wang J, et al. Elevated aqueous humour tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growthfactor in pseudoexfoliation syndrome.Br J Ophthalmol 2005;89:169–173.

119. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. Ophthalmic Res 2002;34:165–171.

120. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Küchle M, Konstas AGP, Naumann GOH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1117–1125.

121. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, et al. 8-soprostaglandin F2A and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome Br J Ophthalmol 2003;87:353–356.

122. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of transforming growth factor-1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res 2001;73:765–780.

123. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GOH. Anterior chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. German J Ophthalmol 1994;3:148–153.

124. Gillies WE, Brooks AMV. Central retinal vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. Clin Exp Ophthalmol 2002;30:176– 78

125. Akarsu C, U¨ nal B. Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma. Eye 2005;19:1297–300.

126. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br J Ophthalmol 2004;88:523–527.

127. Kotikoski H, Moilanen E, Vapaatalo H, Aine E. Biochemical markers of the L-arginine-nitric oxide pathway in the aqueous

humour in glaucoma patients. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:191–195.

128. Bleich S, Roedl J, von Ahsen N, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. Am J Ophthalmol 2004;138:162–164.

129. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma—a prospective 10- year follow-up study. J Glaucoma 2002;11:517–524.

130. Tarkkanen A, Kivelä T. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. J Glaucoma 2004;13:181–184.

131. Kivelä T, Hietanen J, Uusitalo M. Autopsy analysis of clinically unilateral exfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:2008–2015

132. Hammer TH, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. Arch Ophthalmol 2001;119:1023–1031.

133. Ringvold A. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand 1999;77:371–375.

134. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. Acta Ophthalmol Scan 2002;80:478–484.

135. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, et al. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. Ophthalmic Genetics 1998;19:175–185.

136. Orr AC, Robitaille JM, Price PA, et al. Exfoliation syndrome: clinical and genetic features. Ophthalmic Genet 2001;22:171–185.

137. Karaca I, Yilmaz SG, Palamar M, et al. Evaluation of CNTNAP2 gene rs2107856 polymorphism in Turkish population with pseudoexfoliation syndrome. Int Ophthalmol. 2019;39(1):167-173.

138. Hardie JG, Mercieca F, Fenech T, Cuschieri A. Familial pseudoexfoliation in Gozo. Eye 2005;19:1280–1285.

139. Kozobolis VP, Detorakis ET, Sourvinos G, Pallikaris IG, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:1255–1260.

140. Zalewska R, Pepinski W, Smolenska-Janica D, et al. Loss of heterozygosity in patients with pseudoexfoliation syndrome. Mol Vis 2003;9:257–261.

141. Küchle M, Naumann GOH. Occurrence of pseudoexfoliation following penetrating keratoplasty for keratoconus. Br J Ophthalmol 1992;76:98–100.

142. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. Ophthalmology 2000;107:1111–1124.

143. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology 1995;102:1279–1290.

144. Ariga M, Nivean M, Utkarsha P. Pseudoexfoliation Syndrome. J Current Glau Prac 2013;7(3): 118-120.

145. Cursiefen C, Händel A, Schönherr U, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome in patients with branch and central retinal vein thrombosis. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997;211:17–21.

146. Bialasiewicz AA, Wali U, Shenoy R, Al-Saeidi R. Patients with secondary open-angle glaucoma in pseudoexfoliation (PEX) syndrome among a population with high prevalence of PEX: clinical findings and morphological and surgical characteristics. Ophthalmologe 2005;102:1064–1068.

147. Küchle M, Nguyen N, Hannappel E. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmic Res 1995;27(suppl 1):136–142.

148. Nguyen NX, Küchle M, Martus P, Naumann GOH. Quantification of blood-aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma. J Glaucoma 1999;8:18–23.

149. Schumacher S, Nguyen NX, Küchle M, Naumann GOH. Quantification of aqueous flare after phacoemulsification with intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1999;117:733–735

150. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. Trans Am Ophthalmol Soc 1994;92:845–944.

151. Von der Lippe I, Küchle M, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for acute ciliary block angle closure glaucoma. Acta Ophthalmol 1993;71:277–279

152. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without openangle glaucoma: a morphometric, ultrastructural study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1750–1764.

153. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:2435–2446.

154. Cobb CJ, Blanco G, Spaeth GL. Exfoliation syndrome angle characteristics: a lack of correlation with amount of disc damage. Br J Ophthalmol 2004;88:1002–1003.

155. Yüksel N, Karabas VL, Arslan A, Demirci A, Caglar Y. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. Ophthalmology 2001;108:1043– 1049.

156. Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239:271–277.

157. Nizankowska, M. H., Jamrozy-Witkowska, A., & Asejczyk, M. (2002). Ocena okołotarczowego przepływu krwi u chorych na jaskre za pomoca skaningowego przepływomierza laserowego [Evaluation analysis of blood flow of peripapillary area in glaucoma patients using scanning laser Doppler flowmetry]. *Klinika oczna*, *104*(3-4), 201–206.

158. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. Ophthalmology 1995;102:878–886.

159. Puska P, Vesti E, Tomita G, Ishida K, Raitta C. Optic disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a 3-year follow-up study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:457–462.

160. Streeten BW, Li Z-Y, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1992;110:1757–1762.

161. Repo LP, Teräsvirta ME, Koivisto KJ. Generalized transluminance of the iris and the frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the eyes of transient ischemic attack patients. Ophthalmology 1993;100:352–355.

162. Imaz Aristimuño, N., Rodriguez Agirretxe, I., San Vicente Blanco, R., Rotaeche Del Campo, R., & Mendicute Del Barrio, J. (2022). Comparison of Cardiovascular Risk and Events among Spanish Patients with and without Ocular Pseudoexfoliation. *Journal of clinical medicine*, *11*(8), 2153

163. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. Lancet 2001;357:359–360.

164. Bojic L, Ermacora R, Polic S, et al. Pseudoexfoliation syndrome and asymptomatic myocardial dysfunction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:446–449.

165. Linner E, Popovic V, Gottfries C-G, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:283–285.

166. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. Eye 2002; 16:261–266.

167. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:401–404.

168. Allingham RR, Loftsdottir M, Gottfredsdottir MS, et al. Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. Br J Ophthalmol 2001;85:702–707

169. Bleich S, Jünemann A, von Ahsen N, et al. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. J Neural Transm 2002; 109:499–1504.

170. Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, et al. Hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. J Glaucoma 2003; 12:36–39.

171. Vessani RM, Ritch R, Liebmann J, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2003;136:41–46.

172. Puustjärvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Teräsvirta M. Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242:749–754.

173. Altintas Ö, Maral H, Yüksel N, Karabas VL, Dillioglugil MÖ, Caglar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:677–683.

174. Jünemann AG, von Ahsen N, Reulbach U, et al. C677T variant in the methylentetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2005;139:721–723.

175. Konstas AGP, Koliakos GG, Liakos P, et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma. Exp Eye Res 2005;82:319–322

176. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Decking U, et al. Selective upregulation of the A3 adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2023–2034

الملاحق

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

ثخانة المشيمية المركزية لدى مرضى متلازمة التوسف الكاذب باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري للشبكية بتقنية تعزيز العمق(EDI-OCT)

أنا الطبيبة ألمى زريق طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين و جراحتها في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة العلاقة بين ثخانة المشيمية ومتلازمة التوسف الكاذب.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

١- أخذ قصة سريرية عينية وجهازية.

٢- فحص عيني شامل: حدة إبصار مصححة باستخدام لوحة سنلن، فحص الأقسام الأمامية للعين بواسطة المصباح الشقي، قياس سوء الانكسار والقوة الكاسرة للقرنية بواسطة جهاز قياس أسواء الانكسار و تحدب القرنية الأوتوماتيكي، قياس الطول المحوري الأمامي الخلفي للمقلة باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية، فحص الأقسام الخلفية للعين باستخدام تنظير قعر العين غير المباشر، قياس زمن تكسر الطبقة الدمعية، قياس ضغط العين بطريقة التسطيح، إجراء صورة طبوغرافيا قرنية.

٣- اختيار عين واحدة لكل مريض بطريقة عشوائية عند مجموعة الشاهد، وعند مجموعة متلازمة التوسف الكاذب في حال وجود إصابة ثنائية الجانب يتم اختيار إحدى العينين بطريقة عشوائية، ثم تمت إجراء التصوير البصري المقطعي التوافقي (OCT) باستخدام جهاز Spectralis SD-OCT لدراسة القيم التالية:

- ثخانة المشيمية المركزية.
- حجم المشيمية المركزية.
- ثخانة المشيمية حول حليمة العصب البصري.

٤- تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب الفحص السريري:

- **<u>مجموعة الشاهد:</u>** لا يوجد توسفات على محفظة العدسة وحافة الحدقة، والعصب البصري طبيعي، وضغط العين لا يتجاوز ٢١ ملم زئبقي.
- **<u>مجموعة متلازمة التوسف الكاذب (PEX):</u>** يوجد توسفات على محفظة العدسة وحافة الحدقة، والعصب البصري طبيعي، وضغط العين لا يتجاوز ٢١ ملم زئبقي.

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

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

<u>المخاطر والفوائد:</u>

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة أهمية العلاقة بين ثخانة المشيمية ومتلازمة التوسف الكاذب.

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

ملاحظة

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

دمشق في / / .

د. ألمى زريق

البريد الالكتروني Dr.Alma-Zreq@gmail.com

Abstract

Background & Aim: The research aims to evaluate central choroidal thickness, choroidal volume and peripapillary choroidal thickness in pseudoexfoliation Syndrome.

Materials and methods: A cross-sectional study that included 88 eyes of 88 patients ,ages 55-80 years, who attended ophthalmological clinics at Al-Mowasat University Hospital in Damascus during the period from Mars 2022 until January 2023, where a comprehensive eye examination was performed, Then Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomography (EDI-OCT) was performed, then data were collected and analyzed statistically.

Results: The mean value of central choroidal thickness in control group was (232.92 ± 50.23) micron and in Pseudoexfoliation Syndrome was (216.70 ± 79.13) micron. Peripapillary choroidal thickness peaked in the nasal area, where the mean value in the control group was (197.3 ± 79.43) and in Pseudoexfoliation Syndrome was (172.2 ± 73.29) micron.

Conclusions: In this study we found a significant decrease in central choroidal thickness and peripapillary choroidal thickness in pseudoexfoliation syndrome comparing to control group. No significant difference was found in choroidal volume between the groups.

Keywords: Central Choroidal Thickness, Choroidal Volume, Peripapillary Choroidal Thickness, Pseudoexfoliation Syndrome.

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

Ophthalmology Department

Central Choroidal Thickness in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome Using Enhanced Depth Imaging Ocular Coherence Tomography

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

By

Alma Zraik

Supervised

Professor Georges Aldaoud

Academic year

2023