الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم أمراض العين و جراحتها

مقارنة فعالية حقن التريامسينولون أسيتوناید في كل من الحيز فوق المشيمي وضمن الجسم الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية : دراسة تجريبية تصالبية

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في أمراض العين وجراحتها – أعد في قسم أمراض العين وجراحتها – مستشفى المواساة الجامعي – جامعة دمشق

إعداد طالب الدراسات العليا
لبيب محمد الشاويش

بإشراف
الأستاذة الدكتورة أروى العظمة

برئاسة
الأستاذ الدكتور جرجس داود

2020 م

شكر وتقدير

لا يسعني وأنا أقف على أبواب الحياة العملية إلا أن أتقدم بالشكر و جزيل الامتنان إلى أساتذتي أطباء قسم العينية في مستشفى المواساة الجامعي الذين بذلوا قصارى جهدهم على مساعدتي في تعلم مبادئ هذه المهنة السامية .

وإني أخص بالشكر أستاذتي الدكتورة أروى العظمة لتفضلها بالإشراف على هذه الرسالة، التي بذلت الكثير من الجهد و الوقت و الدعم لإتمام هذا البحث العلمي، مجسدةً معنى العطاء بلا حدود.

كما أتوجه بالشكر لأعضاء لجنة التحكيم الكرام الأستاذ الدكتور جرجس داوود، والمدرس الدكتور إياد شدود على تفضلهم بتحكيم هذا البحث وإخلاصهم وتفانيهم طيلة سنوات الإقامة الأربع.

فهرس المحتويات:

الدراسة النظرية 15

تعريف باعتلال الشبكية السكري 17
لمحة عن انتشار الداء السكري..... 17
انتشار اعتلال الشبكية السكري 18
عوامل الخطر 18
السير الطبيعي للمرض..... 20
انتشار وذمة اللطخة السكرية: 22
عوامل جينية وتشريحية وأخرى فيزيولوجية ودورها في تطور وذمة اللطخة السكرية: 22
تعاريف سريرية: 26
وذمة اللطخة السكرية: 26
وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز: 26
وذمة اللطخة الهامة سريرياً: 27
..... 28
وذمة اللطخة السكرية البؤرية والمنتشرة: 28
وذمة اللطخة السكرية تحت السريرية: 29
وذمة اللطخة السكرية الدائمة: 29
وذمة اللطخة السكرية الناكسة: 29
تدبير مرضى اعتلال الشبكية السكري: 30
أهداف تدبير اعتلال الشبكية السكري: 31
التشخيص:..... 31
القصة المرضية: 31
الفحص العيني: 31
برنامج الفحص العيني: 32
مرضى الداء السكري من النمط الأول: 32
مرضى الداء السكري من النمط الثاني: 32
الداء السكري المرتبط بالحمل: 33
الفحوص المتممة المستخدمة لتشخيص اعتلال الشبكية السكري: 33
تصوير قعر العين الفوتوغرافي الملون: 33
التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT): 33
تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين: 35
التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي OCTA: 37
الفحص بالأمواج فوق الصوتية: 37
علاج اعتلال الشبكية السكري: 38
الوقاية من حدوث اعتلال الشبكية السكري: 38
الكشف الباكر عن اعتلال الشبكية السكري: 40
علاج ومتابعة تطور اعتلال الشبكية السكري: 40
المرضى السكريين الذين لا يعانون من اعتلال شبكية سكري: 40
اعتلال الشبكية السكري غير المنمي خفيف إلى متوسط الدرجة دون وجود وذمة لطخة سكرية: 40

اعتلال الشبكية السكري غير المنمي شديد الدرجة Severe NPDR واعتلال الشبكية المنمي دون خطورة عالية Early PDR: *41*
اعتلال الشبكية السكري المنمي عالي الخطورة: *41*
تخثير الشبكية الضوئي الشامل باستخدام الليزر PRP: *42*
العلاج باستخدام مضادات عامل التنمي الوعائي البطاني Anti-VEGFs: *43*
العلاج الجراحي لاعتلال الشبكية السكري: *44*
علاج وذمة اللطخة السكرية: **45**
العلاج غير الدوائي: *45*
التخثير الضوئي البؤري(Focal) / الشبكي (Grid) بالليزر: *45*
التخثير الضوئي باستخدام الليزر تحت العتبة Subthreshold Laser: *46*
علاج وذمة اللطخة بعملية قطع الزجاجي الخلفي: *46*
العلاجات الدوائية: *46*
العوامل المضادة للتنمي الوعائي: *46*
العوامل المضادة للالتهاب الستيروئيدية: *48*
علاجات دوائية أخرى: *48*
طرق إيصال العلاج الدوائي إلى النسيج الشبكي لعلاج وذمة اللطخة السكرية : **50**
الحيز فوق المشيمي كطريق لإيصال الدواء للقسم الخلفي للعين: **50**
تشريح الحيز فوق المشيمي: *51*
مقارنة التصفية والحرائك الدوائية بين الحيز فوق المشيمي والجسم الزجاجي: *51*
الحرائك الدوائية ونفوذية الظهارة الصباغية RPE: *51*
انتشار المادة الدوائية المحقونة: *52*
تصفية المواد الدوائية المحقونة: *53*
استخدام الإبر الدقيقة ذات اللمعة HOLLOW MICRONEEDLES في إيصال الدواء للحيز فوق المشيمي: **53**
درجة أمان الحقن في الحيز فوق المشيمي : **54**
العوامل التي قد تؤثر على درجة أمان الحقن في الحيز فوق المشيمي : *54*
التغيرات المتوقعة في بنية المشيمية بعد عملية الحقن في الحيز فوق المشيمي : *55*
التريامسينولون أسيتوناید TA هو الدواء المختار : **55**
حقن التريامسينولون أسيتوناید TA ضمن الجسم الزجاجي : *55*
حقن التريامسينولون أسيتوناید TA في الحيز فوق المشيمي : *56*
الدراسة العملية **57**
مقدمة: **59**
منهجية الدراسة METHODOLOGY : **59**
تصميم الدراسة Study design : *59*
مجموعة الدراسة Participants : *59*
معايير الاشتمال Inclusion criteria : *59*
معايير الاستبعاد Exclusion criteria : *60*
مكان الدراسة Location : *60*
المدة الزمنية Study Timeline : *60*
التداخل العلاجي Intervention : *61*
بروتوكول الحقن في المسافة فوق المشيمية: *62*
المخرجات الأساسية للدراسة Primary Endpoints : *63*
المخرجات الثانوية للدراسة Secondary Endpoints : *63*
التعشية Randomisation : *63*

تحليل البيانات Statistical Analysis : 64
الإحصاء الوصفي: 65
توزع متغير الجنس في العينة المدروسة: 65
توزع متغير العمر في العينة المدروسة: 66
توزع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المريض: 67
توزع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة: 68
توزع متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي في العينة المدروسة: 69
توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة: 70
الإحصاء التحليلي: 71
أولاً ـ دراسة متغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية: 71
متغير الأدوية الخافضة للسكر: 72
متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني: 73
متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي: 74
متغير حالة البللورة: 75
متغير الزمن Index_1: 76
التداخل بين متغيري الزمن Index_1 وطريق الحقن Route: 76
التداخل بين متغيرات الزمن Index_1 وطريق الحقن Route والمتتالية العلاجية Sequence: 81
متغير مدة الإصابة بالداء السكري: 82
متغير قيمة الخضاب الغلوكوزي HbA1c: 82
مقارنة التغير في متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد شهر من الحقن معبراً عنه بنسبة مئوية بين مجموعتي الحقن SCTA و IVTA: 82
مقارنة التغير في متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد 3 أشهر من الحقن معبراً عنه بنسبة مئوية بين مجموعتي الحقن SCTA و IVTA: 83
ثانياً ـ دراسة متغير حدة الإبصار المصححة مقدرة بـ LogMAR: 85
متغير الأدوية الخافضة للسكر: 86
متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني: 87
متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي: 88
متغير حالة البللورة: 89
متغير الزمن Index_1: 89
التداخل بين متغيري الزمن Index_1 وطريق الحقن Route: 90
التداخل بين متغيرات الزمن Index_1 وطريق الحقن Route والمتتالية العلاجية Sequence: 94
متغير مدة الإصابة بالداء السكري: 95
متغير قيمة الخضاب الغلوكوزي HbA1c: 95
مقارنة حدة الإبصار بعد شهر من الحقن بين الطريقين معبراً عنه بتغير عدد الأحرف: 95
مقارنة حدة الإبصار بعد 3 أشهر من الحقن بين الطريقين معبراً عنه بتغير عدد الأحرف: 96
ثالثاً ـ دراسة متغير حجم اللطخة الكلي TMV في المتابعات الزمنية الثلاثة: 98
مقارنة التغير في حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 بعد شهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية: 102
مقارنة التغير في حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 بعد 3 أشهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية: 103
رابعاً ـ دراسة متغير الضغط داخل المقلة IOP في المتابعات الزمنية الثلاثة: 105
مقارنة التغير في الضغط داخل المقلة بعد شهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية: 109
مقارنة التغير في الضغط داخل المقلة بعد 3 أشهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية: ... 110
دراسة علاقات الارتباط بين مشعرات وذمة اللطخة السكرية: 112

دراسة الاختلاطات الناجمة عن الدراسة التصالبية: 113
المناقشة: 114
أ- القدرة البصرية المصححة: 116
ب-ثخانة اللطخة المركزية (CST): 117
ج- الضغط داخل المقلة: 119
د- اختلاط الحقن ضمن الزجاجي عوضاً عن الحيز فوق المشيمي: 122
الخلاصة والتوصيات: 122
المراجع: 124
ABSTRACT 135

فهرس الجداول والأشكال:

الجدول رقم (1) – تصنيف شدة اعتلال الشبكية السكري المشاهدة سريرياً. [22] 21
الشكل رقم (1) – مظاهر وعلامات وذمة اللطخة السكرية DME واعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد Severe NPDR. 24
الشكل رقم (2) – على اليسار شبكية طبيعية دون وجود وذمة لطخة سكرية، على اليمين اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد مع وذمة لطخة سكرية شاملة للمركز..... 27
الشكل رقم (3) – وذمة لطخة هامة سريرياً، توضح توضع النتحات القاسية بشكل نجمي حول النقرة. 28
الجدول رقم (2) - مواعيد الفحوص العينية الدورية للمرضى الذين يعانون من الداء السكري دون اعتلال شبكية. 30
الجدول رقم (3) - استعمالات التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT في اعتلال الشبكية السكري. 35
الجدول رقم (4) - استخدامات تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين في اعتلال الشبكية السكري. 36
الجدول رقم (5) - توصيات تدبير ومتابعة اعتلال الشبكية السكري في مختلف مراحله. [82] 38
الجدول رقم (6) – التأثيرات الجانبية والاختلاطات التي قد ترافق علاجات اعتلال الشبكية السكري. 49
الشكل رقم (4) – الإبرة المستخدمة في الحقن في الحيز فوق المشيمي – a مسقط أمامي، b مسقط جانبي، c مسقط خلفي. 63
الجدول رقم (7) – توزع متغير الجنس في العينة المدروسة. 65
الشكل رقم (5) – توزع متغير الجنس في العينة المدروسة..... 65
الجدول رقم (8) – توزع متغير العمر في العينة المدروسة. 66
الجدول رقم (9) – توزع متغير العمر تبعاً للجنس. 66
الشكل رقم (6) – توزع متغير العمر تبعاً للجنس. 66
الجدول رقم (10) – توزع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المريض. 67
الشكل رقم (7) – توزع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المريض. 67
الجدول رقم (10) – توزع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة..... 68
الشكل رقم (8) – توزع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة..... 68
الجدول رقم (11) – توزع متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي في العينة المدروسة. 69
الشكل رقم (9) – توزع متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي في العينة المدروسة..... 69
الجدول رقم (12) – توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة..... 70
الجدول رقم (13) – توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري تبعاً للجنس..... 70
الشكل رقم (10) – توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري تبعاً للجنس. 70
الجدول رقم (23) – توزع متغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي..... 77

الجدول رقم (24) – توزع متغير تحسن ثخانة اللطخة المركزية بعد الحقن في الحيز فوق المشيمي بشهر وبثلاثة أشهر – معبراً عنه كنسبة مئوية.....78
الشكل رقم (11) – متغير ثخانة اللطخة المركزية CST مقدراً بالميكرون في المتابعات الزمنية الثلاثة.....79
الجدول رقم (25) – توزع متغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.....79
الجدول رقم (26) – توزع متغير تحسن ثخانة اللطخة المركزية بعد الحقن ضمن الجسم الزجاجي بشهر وبثلاثة أشهر – معبراً عنه كنسبة مئوية.....81
الشكل رقم (12) – متغير ثخانة اللطخة المركزية CST مقدراً بالميكرون في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.....81
الجدول رقم (27) – متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية. 82
الشكل رقم (13) – الفرق في متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية معبراً عنه بنسبة مئوية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.....83
الجدول رقم (28) – متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية. 83
الشكل رقم (14) – الفرق في متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية معبراً عنه بنسبة مئوية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين. 84
الجدول رقم (38) – توزع متوسط متغير حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي. 90
الجدول رقم (39) – توزع متغير تحسن حدة الإبصار بالأحرف بعد الحقن في الحيز فوق المشيمي بشهر وبثلاثة أشهر.....91
الشكل رقم (15) – متغير حدة الإبصار مقدراً بالـ LogMAR في المتابعات الزمنية الثلاثة لمجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي (القيم الأعلى تدل على حدة إبصار أقل أقل).....92
الجدول رقم (40) – توزع متوسط متغير حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي. 92
الجدول رقم (41) – توزع متغير تحسن حدة الإبصار بالأحرف بعد الحقن ضمن الجسم الزجاجي بشهر وبثلاثة أشهر.....94
الشكل رقم (16) – متغير حدة الإبصار مقدراً بالـ LogMAR في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي (القيم الأعلى تدل على حدة إبصار أقل). 94
الجدول رقم (42) –متوسط تغير عدد الأحرف بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.....95
الشكل رقم (17) – الفرق في متوسط تغير عدد الأحرف بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين. 96
الجدول رقم (43) – متوسط تغير عدد الأحرف بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين. 96

الشكل رقم (18) – الفرق في متوسط تغير عدد الأحرف بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين. 97
الجدول رقم (44) – توزع متغير حجم اللطخة الكلي TMV في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي.....98
الشكل رقم (19) – متغير حجم اللطخة الكلي TMV مقدراً بالملم3 في المتابعات الزمنية الثلاثة. 99
الجدول رقم (45) – توزع متغير حجم اللطخة الكلي TMV في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.....100
الشكل رقم (20) – متغير حجم اللطخة الكلي TMV مقدراً بالملم3 في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم.....101
الجدول رقم (46) – متوسط تغير حجم اللطخة الكلي بالملم3 بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية. 102
الشكل رقم (21) – الفرق في متوسط تغير حجم اللطخة الكلي معبراً عنه بنسبة مئوية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.....103
الجدول رقم (47) – متوسط تغير حجم اللطخة الكلي بالملم3 بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية. 103
الشكل رقم (22) – الفرق في متوسط تغير حجم اللطخة الكلي معبراً عنه بنسبة مئوية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.....104
الجدول رقم (48) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي.....105
الشكل رقم (23) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP مقدراً بالملم الزئبقي في المتابعات الزمنية الثلاثة.....106
الجدول رقم (49) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في ضمن الجسم الزجاجي.....106
الشكل رقم (24) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP مقدراً بالملم الزئبقي في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.....108
الجدول رقم (50) – متوسط تغير الضغط داخل المقلة بالملم الزئبقي بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.....109
الشكل رقم (25) – الفرق في متوسط تغير الضغط داخل المقلة معبراً عنه بنسبة مئوية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.....110
الجدول رقم (51) – متوسط تغير الضغط داخل المقلة بالملم الزئبقي بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.....110
الشكل رقم (26) – الفرق في متوسط تغير الضغط داخل المقلة معبراً عنه بنسبة مئوية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.....111
الجدول رقم (52) – الاختلاطات الناجمة عن الدراسة التصالبية. 113

المستخلص:

الهدف من البحث: *تقييم فعالية وأمان حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي (SCTA) في علاج وذمة اللطخة السكرية ومقارنته مع فعالية حقنه بالطريق التقليدي ضمن الجسم الزجاجي IVTA.*

المواد والطرق: *شملت هذه الدراسة التجريبية المعشاة أحادية التعمية التصالبية بفترتين زمنيتين، وعلاجين مختلفين، ومتتاليتين علاجيتين، المجراة في قسم العينية في مشفى المواساة الجامعي في دمشق، سورية، بين شهر حزيران من عام 2019 وشهر حزيران في عام 2020، 27 عيناً لـ20 مريضٍ بعمر أكبر من 18 سنة، تم حقن أحد العينين عشوائياً بالمتتالية A-B والعين الأخرى بالمتتالية B-A (حيث A الحقن في الحيز فوق المشيمي وB الحقن ضمن الجسم الزجاجي) مع فترة تصفية بين التداخلين قيمتها شهر كامل. تم جمع البيانات المتعلقة بالقدرة البصرية المصححة للبعيد (BCVA) والضغط داخل المقلة (IOP) وثخانة اللطخة المركزية (CSMT) قبل الحقن، ومن ثم مقارنتها إحصائياً مع البيانات التي جمعت بعد الحقن بصورة شهرية لمدة 3 أشهر ومن ثم مقارنة فعالية الحقن بكلا الطريقين استناداً للمخرجات السابقة.*

النتائج: *11 مريضاً من العينة كانوا ذكوراً بنسبة 55% و9 إناث بنسبة 45%. بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±211.95) 628.08 ميكروناً مقابل (SD±203.40) 591.19 ميكروناً في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي، بينما بلغ متوسط القدرة البصرية المصححة للبعيد قبل الحقن (SD±0.33) 0.66 مقدرة بالـ LogMAR للحقن في الحيز فوق المشيمي مقابل (SD±0.32) 0.58، للحقن ضمن الجسم الزجاجي، بينما بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد شهر من الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±175.86) 393.96 ميكروناً مقابل 414.42 (SD±165.13) ميكروناً في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي P=0.162، و 458.04 (SD±203.68) ميكروناً للحقن في الحيز فوق المشيمي مقابل (SD±194.42) 550.84 ميكروناً لطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي وذلك بعد 3 أشهر P=0.009، وبلغ متوسط القدرة البصرية المصححة للبعيد بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±0.3) 0.39 و 0.47 (SD±0.35) بتحسن وسطي مقداره (SD±5.48) 14.64 حرفاً و (SD±8.09) 10.25 حرفاً مقابل (SD±0.30) 0.40 و (SD±0.34) 0.52 بتحسن وسطي مقداره (SD±3.36) 9.46 حرفاً و 3.13 (SD±6.80) حرفاً لطريق الحقن ضمن الزجاجي، وكان الفرق ذو دلالة هامة إحصائياً بقيمة P<0.01.*

الاستنتاجات: *تقترح هذه الدراسة أمان وفعالية الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي كطريقة لإيصال المادة الدوائية للقسم الخلفي من العين، كما تظهر أن لحقن مركب التريامسينولون أسيتونايد ضمن هذا الحيز دور في التحسن الوظيفي والبنيوي في علاج وذمة اللطخة السكرية، وهذا الدور يفوق إلى حدا ما فعالية حقن المركب نفسه بالطريقة التقليدية ضمن الجسم الزجاجي.*

كلمات مفتاحية: وذمة اللطخة السكرية، الحقن في الحيز فوق المشيمي، الحقن ضمن الجسم الزجاجي، تريامسينولون أسيتونايد.

أولاً

الدراسة النظرية

تعريف باعتلال الشبكية السكري

يعتبر اعتلال الشبكية السكري اختلاطاً شائعاً لكلا النمطين الأول والثاني من الداء السكري، وهو يعبر عن التظاهر العيني لأذية الأعضاء النهائية الحاصلة في الداء السكري عن طريق استهدافه للأوعية الدقيقة في النسيج الشبكي. (1) بطبيعة الحال هنالك عدد متزايد من الأدلة التي تقترح دور التنكس العصبي الشبكي كحدثية بدئية في إمراضية اعتلال الشبكية السكري، والتي من الممكن أن تساهم بشكل فعال في تطور أذية الأوعية الدقيقة في الشبكية.(2)

لمحة عن انتشار الداء السكري

من المتوقع أن يزداد انتشار الداء السكري بصورة متسارعة في العقود القادمة من ما يقارب 382 مليون مريض في عام 2013 إلى ما يقارب 592 مريض في عام 2035. (3, 4) وحقق النمط الثاني من الداء السكري معدلات انتشار وبائية عالية بالفعل، بينما ما زال انتشار النمط الأول منه يزداد بصورة ثابتة. (5) ففي الولايات المتحدة الأميركية على سبيل المثال بلغ عدد المصابين بالداء السكري أو ما قبل الداء السكري بعمر أكبر من 18 عاماً 100 مليون مصاب وفقاً لتقرير صادر في عام 2015 عن مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها CDC. وبلغ عدد المصابين بالداء السكري منهم 30.3 مليون مصاب أي ما يعادل 9.4% من الجمهرة في هذه الفئة العمرية، وربع هؤلاء المرضى لم يكونوا على دراية مسبقة بمرضهم. بينما عانى 79 مليون شخصاً آخرين من اضطرابات في مستوى الغلوكوز الدموي الصيامي. علماً أنه تم تشخيص ما يقارب 1.5 مليون مصاب جديد بعمر أكبر من 18 سنة بالداء السكري في ذاك العام (2015) وحده. (6)

يعاني مريض الداء السكري من العديد من الاختلاطات المهددة للحياة، منها ما هو متعلق بالأوعية الكبيرة كالنشبات الدماغية، الداء القلبي الإقفاري، وإصابة الشرايين المحيطية أو ما كان متعلقاً بإصابة الأوعية الدقيقة كاعتلال الشبكية السكري أو الاعتلالات الكلوية والعصبية. ويعتبر اعتلال الشبكية السكري أكثر اعتلالات الداء السكري المتعلقة بالأوعية الدقيقة شيوعاً. (5)

على الرغم من إشارة بعض التقارير في السنوات الأخيرة إلى مساهمة ضبط المرض جهازياً في إنقاص معدلات حدوث العجز البصري في الدول المتقدمة، (7) إلا أن اعتلال الشبكية السكري ما زال يعتبر معضلة عالمية خاصة في البلدان النامية.

انتشار اعتلال الشبكية السكري

تقدر أعداد المصابين باعتلال الشبكية السكري حالياً في العالم بما يقارب 100 مليون مريض مصاب، ومن المتوقع أن يزداد هذا العدد في السنوات القادمة بناءً على عدة تقارير بين عامي 1990 و 2010 حيث ازداد معدل حدوث الاضطرابات البصرية المسببة بالداء السكري حوالي 64% وازداد معدل العمى الناتج عنه بمعدل 27% بين هذين العامين. (8) وبذلك يعتبر اعتلال الشبكية السكري سبباً رئيسياً لفقدان البصر التام لدى البالغين.

عوامل الخطر

تشكل مدة الإصابة بالداء السكري عامل خطرٍ رئيسيٍ لتطور اعتلال الشبكية السكري. فمثلاً بعد 5 سنوات من الإصابة بالداء السكري يعاني ما يقارب 25% من المرضى المصابين بالداء السكري النمط الأول من اعتلال في الشبكية. وبعد مرور 10 سنوات من الإصابة بالداء السكري يعاني ما يقارب 60% منهم من اعتلال في الشبكية، بينما بعد مرور 15 سنة 80% سيعانون من اعتلال الشبكية السكري. (9, 10) في دراسة Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) Wisconsin، والتي أجريت على مرضى بعمر أكبر من 30 سنة، وجد أن أكثر من 50% من المرضى الذين يعانون من الداء السكري النمط الأول لمدة أكثر من 20 عاماً لديهم اعتلال شبكية سكري منمي وهو الطور المتقدم من المرض والذي يحمل خطراً أكبر على الرؤية. (11) وأفادت إحدى الدراسات الحديثة في سنغافورة بوجود عدة عوامل خطر مستقلة لتطور اعتلال الشبكية السكري من بينها مدة الإصابة بالداء السكري، وقيمة الخضاب السكري HbA1c، وقيمة الغلوكوز المصلي، وضغط الدم الانقباضي. بينما اعتبر كل من قيمة ضغط الدم الانبساطي وقيمة كوليسترول الدم الكلي والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL عوامل مرتبطة باحتمال أقل لتطور اعتلال الشبكية السكري. (12)

بالنسبة لمرضى الداء السكري النمط الثاني ممن كانت أعمارهم أكبر من 30 سنة وعانوا من الداء السكري لمدة أكثر من 5 سنوات، وجد أن 40% من الذين وضعوا على الأنسولين كعلاج للداء السكري و 24% من الذين لم يوضعوا على الأنسولين لديهم اعتلال شبكية سكري، هذه النسب ترتفع لتصبح 84% و 53% على التوالي عندما تصل مدة الإصابة بالداء السكري 19 سنة. (13) ويتفاقم الوضع باتجاه تطور اعتلال الشبكية السكري المنمي عند 2% فقط من مرضى الداء السكري النمط الثاني الذين عانوا من هذا المرض لمدة أقل من 5 سنوات، وترتفع هذه النسبة لتصبح 25% عندما تصبح مدة الإصابة بالداء السكري 25 سنة أو أكثر. (13)

أظهرت العديد من التجارب السريرية والدراسات الوبائية أن قيمة سكر الدم وقيمة ضغط الدم الشرياني تعتبران من عوامل الخطر القابلة للتعديل وبالتالي التقليل من معدل انتشار اعتلال الشبكية السكري. كذلك هناك اتفاق عام على أن مدة الإصابة بالداء السكري وشدة ارتفاع السكر في الدم هي عوامل الخطر الرئيسية لتطور

اعتلال الشبكية. (14) وبمجرد حدوث اعتلال الشبكية السكري، تصبح مدة الإصابة بالداء السكري أقل أهمية من التحكم في قيمة السكر في الدم في التنبؤ باحتمالية ترقي اعتلال الشبكية السكري ووصوله لمراحل متقدمة. (15) ومن المستحسن أن تكون قيمة الخضاب السكري الهدف HbA1c بنسبة 7٪ أو أقل لدى معظم المرضى، على الرغم من أننا قد نجني بعض الفوائد إن كانت قيمة الخضاب السكري الهدف 6.5٪ عند بعض المرضى المحددين. وفي الواقع، إن الزيادة في قيمة الخضاب السكري HbA1c تقابل زيادة في خطر الإصابة بالوذمة البقعية السكرية (DME). (16) وبالمثل فإن علاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني يعتبر أمراً مهماً، وكذلك ضبط قيم الشحوم في الدم قد يقلل من احتمالية تطور اعتلال الشبكية السكري والحاجة إلى العلاج. (17, 18) وبالنسبة للعوامل الأخرى هناك اختلاف بين الدراسات فيما يتعلق بأهميتها كالعمر ونمط الداء السكري وعوامل التخثر وأمراض الكلى وقلة النشاط البدني والواسمات الالتهابية بالإضافة لاستخدام مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين. لكن على ما يبدو أنها مرتبطة بتطور الأمراض القلبية الوعائية والاختلاطات الأخرى للداء السكري أكثر من ارتباطها بتطور اعتلال الشبكية السكري. (14) وأظهرت العوامل الخافضة لشحوم الدم مؤخراً تأثيراً إيجابياً في كبح الترقي السريع لاعتلال الشبكية السكري، حيث أظهرت دراسة تحليل تلوي حديثة أن للعوامل الخافضة لشحوم الدم تأثيراً واقياً من ترقي اعتلال الشبكية السكري واقترحت أيضاً دوراً محتملاً لهذه العوامل في تقليل احتمال تطور الوذمة البقعية السكرية، إلا أنه لم يوجد دليل واضح على تأثير هذه العوامل على حدة الإبصار أو على وجود النتحات القاسية. (14)

تتألف المتلازمة الاستقلابية Metabolic Syndrome من مجموعة من عوامل الخطر لناحية الإصابة بأمراض القلب والداء السكري والنشبات الدماغية، وترتبط ارتباطاً وثيقاً مع أمراض الأوعية الدقيقة وكذلك الأوعية الكبيرة، حيث تبين أن وجود هذه المتلازمة عند مرضى الداء السكري النمط الثاني يرتبط ارتباطاً هاماً مع احتمالية تشكل اعتلال الشبكية السكري بنسبة 37.9% مقابل 28.6% في حال عدم وجودها. لذلك قد تكون برامج المسح عن المتلازمة الاستقلابية مفيدة في تحديد المرضى المعرضين لخطرٍ أكبر لتطور اعتلال الشبكية السكري. (19)

ووجدت دراسة حديثة شملت 50,254 عيناً، أن خصائص ودرجة اعتلال الشبكية السكري غير المنمي مرتبطة مع احتمالية ترقيه بعد خمس سنوات للنمط المنمي. فمثلاً وجود IRMA في بعض الأعين له نسبة اختطار بقيمة 1.77 للتطور باتجاه الشكل المنمي مقارنة بالتغيرات الوريدية، كما أن الأعين التي حوت على نزوف شبكية في الأرباع جميعها تحمل نسبة اختطار 3.84 لجهة تطور نزف ضمن الجسم الزجاجي. (20)

هناك أدلة متضاربة على أن العوامل الوراثية والجينية قد تفسر الاختلافات في معدلات تطور اعتلال الشبكية السكري بين مجموعات الأفراد الذين يعانون من مدة الإصابة بالداء السكري نفسها أو مستويات متشابهة من الخضاب السكري HbA1c.

نستنتج مما سبق أنه يجب على أطباء العيون تشجيع مرضى السكري على الالتزام قدر الإمكان بعلاج ومتابعة جميع الجوانب الطبية للداء السكري ككل.

السير الطبيعي للمرض

يترقى اعتلال الشبكية السكري من أشكاله البسيطة والخفيفة إلى أشكاله المتقدمة والمهددة للبصر بصورة تقليدية في غياب تدخلٍ فاعلٍ لوقفه، لذلك من المهم التعرف على المراحل التي قد يكون فيها العلاج أكثر فائدة. قدمت عدة عقود من البحث السريري بيانات ممتازة عن المسار الطبيعي للمرض واستراتيجيات العلاج الفعالة لمنع حدوث تدنٍ شديد في حدة الإبصار. وبالعموم يصنف اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy (DR) ضمن نمطين أساسيين هما: النمط الباكر غير المنمي من اعتلال الشبكية السكري Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) والنمط المتقدم المنمي منه Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR). ويعتمد تصنيف النمط غير المنمي يعتمد على اضطرابات وعائية مرئية في شبكية العين مثل أمهات الدم المجهرية، والنزوف ضمن الشبكية، والتوسع الوريدي، والبقع القطنية. إن زيادة النفوذية الوعائية الشبكية التي تحدث في هذه المراحل المبكرة أو في المراحل اللاحقة المتقدمة من اعتلال الشبكية قد تسبب زيادة في ثخانة الشبكية (تشكل الوذمة) أو تشكل الترسبات الشحمية (النتحات القاسية). يستخدم مصطلح وذمة اللطخة الهامة سريرياً Clinically Significant Macular Edema (CSME) للتعبير عن زيادة ثخانة الشبكية و/أو وجود نتحات قاسية شاملة لمركز اللطخة أو قريبة بشكل يهدد مركز اللطخة، ويجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة الهامة سريرياً للعلاج المناسب خاصة عندما تكون شاملة لمركز اللطخة. ويمكن تقسيم وذمة اللطخة الهامة سريرياً إلى صنفين: (1) شاملة لمركز اللطخة، (2) غير شاملة لمركز اللطخة. (21)

تتعرض الأوعية الدموية الشبكية في سياق تطور اعتلال الشبكية السكري إلى آليات مرضية تؤدي إلى إغلاقها بشكل تدريجي، مما ينتج عن ذلك نقصان في التروية الدموية للنسيج الشبكي، ومن العلامات التي تنذر بحدوث نقص التروية الشبكية الاضطرابات التي تصيب الأوردة الشبكية من توسع وتشكل عرى، بالإضافة إلى الاضطرابات التي تصيب الأوعية الدقيقة داخل الشبكية Intraretinal Microvascular (IRMA) Anomalies، والتسريب الوعائي الشديد الذي يتظاهر بزيادة في عدد النزوف الشبكية وتشكل النتحات القاسية. إن حدوث هذه المظاهر في الشبكية ينبئ بتطور اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد Severe NPDR الذي يستدعي تدخلاً علاجياً بتخثير الشبكية الضوئي بالليزر. (5)

الجدول رقم (1) – تصنيف شدة اعتلال الشبكية السكري المشاهدة سريرياً. (22)	
درجة شدة اعتلال الشبكية السكري	الموجودات بفحص قعر العين بعد توسيع الحدقة
لا يوجد اعتلال شبكية سكري واضح	لا يوجد أي اضطرابات أو شذوذات.
اعتلال شبكية سكري غير منمي خفيف الدرجة، Mild NPDR	أمهات دم مجهرية، نزوف شبكية، نتحات قاسية، بقع ندف القطن.
اعتلال شبكية سكري غير منمي متوسط الدرجة، Moderate NPDR	مظاهر أشد من السابق لكن أقل حدة من اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد Severe NPDR.
اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد Severe NPDR	أي من المظاهر التالية دون وجود علامات تنمي وعائي: • نزوف شديدة في كل من الأرباع الأربعة. • اضطرابات وريدية في ربعين أو أكثر من قعر العين. • اضطرابات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية (IRMA)، في ربع أو أكثر من قعر العين.
اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد جداً Very Severe NPDR	معيارين أو أكثر من معايير اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد Severe NPDR
اعتلال الشبكية السكري المنمي الخفيف للمتوسط – Mild Moderate PDR	توعي شاذ حديث على القرص البصري أو على الشبكية، لكن لا تنطبق عليه معايير اعتلال الشبكية السكري المنمي عالي الخطورة High-Risk PDR.
اعتلال الشبكية السكري المنمي عالي الخطورة High-Risk PDR	• تنمي وعائي حديث على القرص البصري أكبر من ثلث القرص البصري. • تنمي وعائي حديث على القرص البصري مع نزف زجاجي. • تنمي وعائي حديث على الشبكية أكبر من نصف القرص البصري مع نزف زجاجي.

يعد اعتلال الشبكية السكري المنمي PDR الحالة المتقدمة من اعتلال الشبكية السكري، وهو يتظاهر بصورة أساسية بتنمي وعائي حديث على الوجه الداخلي للشبكية ومن ثم ضمن الجسم الزجاجي متأثراً بزيادة تركيز بعض عوامل النمو التي تفرز نتيجة لنقص التروية في النسيج الشبكي. تميل الأوعية الشاذة المتشكلة حديثاً على القرص البصري أو بقربه أو في مناطق الشبكية الأخرى إلى النزف، مؤدية لتشكل نزوف ضمن الجسم الزجاجي. قد تخضع هذه الأوعية الشاذة إلى عملية تليف ونمو نسيج ليفي حولها ومن ثم ظهور أغشية ليفية فوق النسيج الشبكي، ويؤدي انكماش النسج الليفية إلى شد شبكي زجاجي قد ينتج عنه شقوق أو انفصالات

في الشبكية. عندما تترافق هذه الأوعية الجديدة الشاذة مع نزف في الزجاجي، أو عندما يشغل التنمي الوعائي الشاذ على القرص البصري مساحة أكبر أو تساوي ربع إلى ثلث القرص البصري حتى في غياب النزف الزجاجي؛ فإن اعتلال الشبكية السكري المنمي هنا يعتبر عالي الخطورة. وينتج الزرق الوعائي عن تنمي وعائي حديث شاذ على القزحية وبنى زاوية الغرفة الأمامية. ويجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من زرق وعائي أو اعتلال شبكية سكري منمي عالي الخطورة إلى تحثير الشبكية الضوئي الشامل بالليزر Panretinal Photocoagulation (PRP) بصورة فورية بالإضافة إلى الأخذ بالحسبان البدء بحقن الأدوية المضادة لعوامل التنمي البطاني الوعائي Anti Vascular Endothelial Growth Factors (Anti-VEGFs) ضمن الجسم الزجاجي. (23, 24) يوضح الجدول رقم (1) تصنيف شدة اعتلال الشبكية السكري حسب العلامات العينية المشاهدة في فحص قعر العين بعد توسيع الحدقة. وتجدر الإشارة أيضاً إلى أن خطر تشكل وذمة اللطخة السكرية يزداد مع ازدياد شدة اعتلال الشبكية السكري. (25, 26)

في دراسة شملت 2240 مريضاً شاباً بالداء السكري من النمط الأول (بعمر أقل من 21 سنة) مع 1768 مريضاً شاباً بالداء السكري من النمط الثاني، وجد أن معدل تطور اعتلال الشبكية السكري عند مرضى النمط الأول 20.1% وكان أعلى منه عند مرضى النمط الثاني 7.2% وذلك بعد متابعة بلغت حوالي 3.2 سنة و3.1 سنة على التوالي. هذا الفرق كان ذو دلالة هامة إحصائياً لجهة سرعة تطور اعتلال الشبكية السكري، ويبدو أن الخطورة متعلقة بصورة أساسية بتزايد قيم الخضاب السكري HbA1c. (27)

انتشار وذمة اللطخة السكرية:

تعتبر وذمة اللطخة السكرية السبب الأشيع لفقدان البصر عند مرضى اعتلال الشبكية السكري، كما أن معدل حدوثها في تزايد مستمر عالمياً. (28) إن 2.7% حتى 11% من مرضى اعتلال الشبكية السكري يعانون من وذمة لطخة سكرية، ويعتمد حدوثها على نمط الداء السكري ومدة الإصابة به، ويبلغ معدل حدوثها في كلا النمطين الأول والثاني بعد 25 سنة من الإصابة بالداء السكري 30%. (29) تتضمن العوامل الجهازية التي تؤهب لحدوث وذمة اللطخة السكرية ما يلي: مدة الإصابة بالداء السكري، ارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي، وارتفاع الخضاب الدموي السكري HbA1c. (25)

عوامل جينية وتشريحية وأخرى فيزيولوجية ودورها في تطور وذمة اللطخة السكرية:

على الرغم من أن الدراسات الحالية غير كافية بسبب صغر حجم العينة، إلا أنها لم تثبت حتى اللحظة دور العوامل الجينية والوراثية في سياق تطور وذمة اللطخة السكرية عند بعض مرضى اعتلال الشبكية السكري.

تشريحياً، تتوضع الشعريات الدموية في منطقة اللطخة في 4 مستويات ضمن الشبكية الداخلية، ويغيب هذا النمط من التوزع في الشعريات الدموية على حافة المنطقة غير الموعاة في النقرة foveal avascular

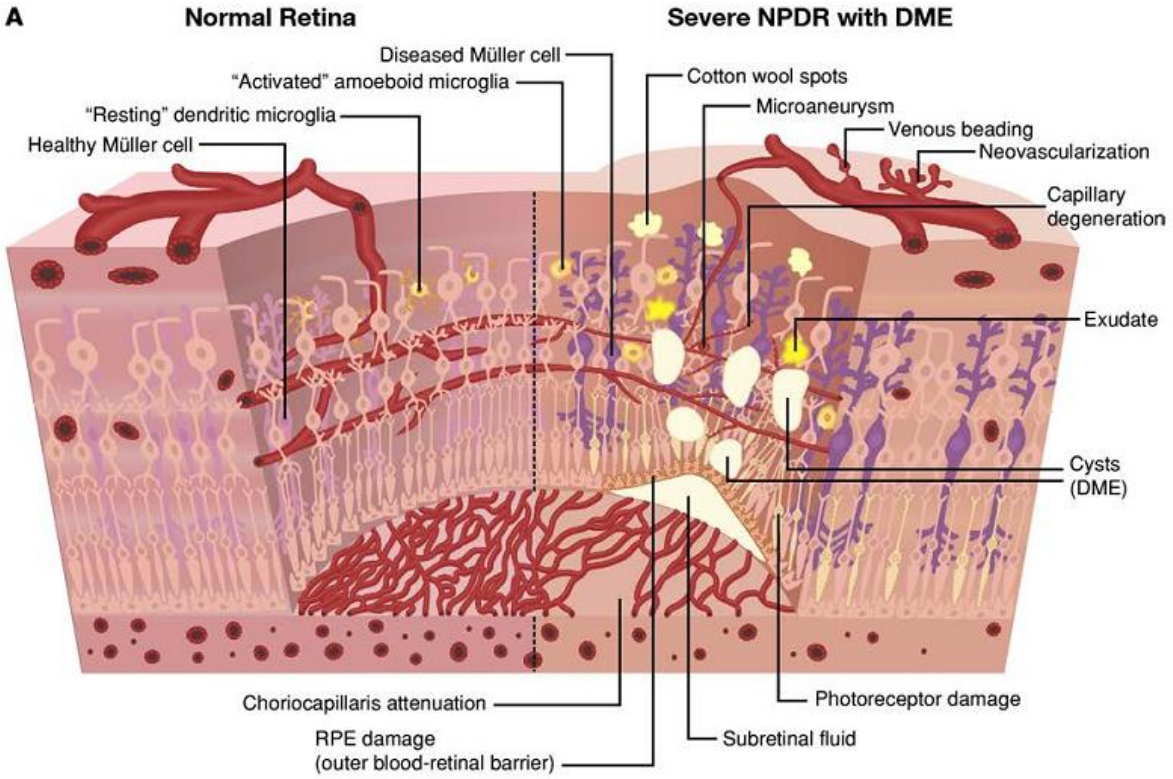
zone حيث تتوضع الشعريات الدموية في مستوٍ واحد ضمن طبقة الخلايا العقدية. (30) وبعيداً عن منطقة النقرة، تتوضع الشعريات الدموية في 3 مستويات إضافية؛ (1) ضمن القسم الخارجي لطبقة الخلايا العقدية، (2) ضمن الطبقة الضفيرية الداخلية/القسم الداخلي من الطبقة النووية الداخلية، (3) القسم الخارجي من الطبقة النووية الداخلية. (31) ومن الممكن إظهار هذه الطبقات بإجراء التصوير الوعائي التوافقي البصري OCT Angiography. (32)

ينشأ 80% من أمهات الدم المجهرية في سياق الداء السكري في الطبقة النووية الداخلية، ومن الشائع تواجدها على حدود الشبكية المقفرة وهي لا تميل للتجمع في أي ربع من أرباع الشبكية بصورة مفضلة. (33, 34) أظهر التصوير الوعائي المقطعي التوافقي البصري OCT Angiography في سياق وذمة اللطخة السكرية وجود أمهات دم مجهرية وشبكة من الشعريات الدموية العميقة الشاذة في الجزء الداخلي من الطبقة النووية الخارجية، وتعتبر هذه المنطقة غير موعاة بصورة طبيعية. (35)

في حالة وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز Central-Involved Diabetic (CIDME) Macular Edema، يعتبر الجزء المركزي من اللطخة هو الأكثر ثخانةً، وهذا ما يعاكس التشريح الطبيعي للمنطقة. إن الآلية الوحيدة لإعادة امتصاص السوائل خارج الخلوية في منطقة النقرة غير الموعاة foveal avascular zone هو ضخها من قبل الظهارة الصباغية للشبكية RPE، وهذا ما يفسر تراكم السوائل الشديد في هذه المنطقة. (21) كما يشاهد في 15-30% من حالات وذمة اللطخة السكرية انفصال شبكية حسية مصلي في منطقة النقرة مع تجمع للسوائل تحت الشبكية، وتفسر هذه الظاهرة بخلل في عمل مضخة خلايا الظهارة الصباغية للشبكية RPE نتيجة تناقص في الدوران المشيمي تحت منطقة النقرة. (36, 37)

إن اضطراب الحاجز الدموي الشبكي الداخلي أكثر أهمية من اضطراب الحاجز الدموي الشبكي الخارجي في تشكيل وذمة اللطخة السكرية. (38) حيث تتكاثر خلايا موللر لتشكل أغشية فوق شبكية يؤدي

انكماشها إلى شد على الأوعية الدموية الدقيقة السطحية مسببة زيادة في نفوذيتها. كما تلعب أيضاً الخلايا الدبقية النجمية دوراً في ذلك أيضاً. (39)



الشكل رقم (1) – مظاهر وعلامات وذمة اللطخة السكرية DME واعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد Severe NPDR.

كما أن الاضطرابات في علاقة الجسم الزجاجي مع السطح الداخلي للشبكية في سياق الداء السكري تلعب دوراً أيضاً في تشكل وذمة اللطخة السكرية. حيث يلتصق الوجه الخلفي للجسم الزجاجي بصورة وثيقة مع حليمة العصب البصري ومركز اللطخة، لذلك أثناء عملية انفصاله تخضع هذه المناطق لقوى شد أكبر تؤدي بدورها لحدوث اضطراب في الحاجز الدموي الشيكي، كما تتشكل في هذه المناطق أنسجة ليفية تزيد من قوى الشد هذه. (40) أثبتت بعض الدراسات أن الغشاء المحدد الباطن في سياق وذمة اللطخة السكرية يحتوي على عناصر خلوية ملتصقة أكثر، بالإضافة إلى ثخانته وضمه لكمية أكبر من مركبات البروتيوغليكان (سلفات الهيبارين) وذلك عند مقارنة بنيته مع عيون غير سكرية. وقد تلعب هذه المركبات دوراً في تشكل الأغشية الليفية ومن ثم زيادة الشد المماسي المطبق على الشبكية الذي يؤدي بدوره إلى زيادة في النفوذية الوعائية. (40)

فيزيولوجياً، تزداد ثخانة اللطخة بسبب تراكم السوائل في الحيز خارج الخلوي، والراشحة من الشعريات الدموية زائدة النفوذية. (41) ويؤدي ارتفاع السكر المستمر في الدم إلى نقصان في ضغط الأوكسجين في طبقات الشبكية الداخلية وإلى حدوث توسع في الأوردة الدموية وزيادة في تركيز عوامل التنمي الوعائي

البطاني ضمن الشبكية، بالإضافة إلى ركودة الكريات البيضاء ونقصان في دورانها الجهازي واضطرابات في مستويات عوامل النمو المختلفة، وتسبب هذه العوامل مجتمعةً زيادة رشح السوائل والشحوم من داخل الأوعية إلى الحيز خارج الخلوي. (42)

وبالذهاب أبعد من ذلك في تفسير دور نظرية الاكسجين في الفيزيولوجيا المرضية لتشكل وذمة اللطخة السكرية، (39) يؤدي أيضاً ارتفاع السكر المستمر في الدم وترافقه مع نقصان تروية الطبقات الشبكية الداخلية ونقصان ضغط الأوكسجين، إلى تفعيل الاستجابة الفيزيولوجية التلقائية لنقص الأوكسجين في الشرينات الدموية مسبباً توسعها، هذا التوسع سيزيد بصورة مباشرة الضغط الهيدروستاتيكي ضمن الشعريات الدموية داخل الشبكية وكذلك في الوريدات الدموية. (43) وهذا الارتفاع في الضغط داخل الأوعية قد يؤثر بصورة مباشرة على الشعريات الدموية مسبباً أذية في الخلايا البطانية. (43) وبصورة مماثلة يسبب نقصان ضغط الأوكسجين في الأنسجة إلى زيادة في مستويات عامل التنمي الوعائي البطاني VEGF مما يزيد من تسريب السوائل من الشعريات الدموية. ووفق قانون ستارلينغ فإن الزيادة في الضغط داخل الوعائي مع زيادة النفوذية الوعائية، سيؤدي بدوره إلى خسارة الماء والشوارد والجزئيات الكبيرة من الحيز داخل الوعائي إلى الحيز خارج الوعائي. ويتم إعادة امتصاص السوائل عادة من قبل الأوعية الدموية الشبكية أو من خلال الدوران المشيمي عن طريق ضخها من قبل خلايا الظهارة الصباغية للشبكية RPE. (44)

تتحكم العديد من المتغيرات في هذه العملية المذكورة سابقاً، من ضمنها مدة الإصابة بالداء السكري، وارتفاع قيمة الخضاب السكري HbA1c. ومن الملفت ازدياد إنتاج عامل التنمي الوعائي البطاني من قبل الخلايا العصبية والدبقية الشبكية حتى في المراحل الباكرة قبل اكتشاف أي أذية في الشعريات الدموية مما ينتج عنه تأثير سلبي مباشر على مهمة الموصلات tight junctions الموجودة بين الخلايا البطانية في تلك الشعريات. (39) هذه التغيرات ستسبب أيضاً ظهور بعض العلامات الالتهابية كركودة الكريات البيض، وتراكم البالعات وتفعيل جزيء الالتصاق بين الخلوي intercellular adhesion molecule-1 activation (ICAM-1) ، وارتفاع تركيز البروستاسايكلين، وهذه الحدثيات الالتهابية ستؤدي بدورها لنقصان في التروية الدموية وانسداد في الشعريات الدموية واضطراب في الحاجز الدموي الدماغي. ويلاحظ لدى مرضى وذمة اللطخة السكرية ازدياد مستويات عامل التنمي الوعائي البطاني في الجسم الزجاجي، وكذلك مستويات ICAM-1، الإنترلوكين-6، وبروتين الجذب الكيميائي الخاص بالبالعات monocyte chemoattactant protein-1 مقارنة مع المرضى غير السكريين. (45)

وتجدر الإشارة إلى أنه تتواسط في ازدياد النفوذية الوعائية أيضاً بعض السيتوكينات الالتهابية مثل: العوامل المنخرة للأورام ألفا وبيتا (TNF-a, TNF-b)، alpha 4 integrin، nitric oxide، والانترلوكين interleukin-1β. (39) كما تسبب المستويات المصلية العالية من الشحوم اضطراباً في عمل الخلايا المبطنة للشعريات الدموية، وتزيد من النفوذية الوعائية بتفعيل آليات التهابية موضعية. (46)

بالإضافة إلى الوذمة خارج الخلوية، نشاهد أيضاً وذمة داخل خلوية في سياق وذمة اللطخة السكرية. يساهم في تشكيلها اضطراب الاستقلاب داخل الخلوي الذي ينتج عنه تراكم لشوارد فاعلة تناضحياً تسحب الماء إلى داخل الخلية مسببة وذمة داخل خلوية. (43)

لاحظت بعض الدراسات أن نقص التروية الدموية في الدوران المشيمي في المنطقة تحت النقرة الملاحظ عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني المصابين باعتلال في الشبكية يلعب دوراً هاماً في الآلية الإمراضية لوذمة اللطخة السكرية. وهذا ما يقترح دور نقص الأكسجة النسبي في طبقة الظهارة الصباغية للشبكية RPE وطبقات الشبكية الخارجية ،وما يترتب عليه من زيادة في النفوذية الوعائية واضطراب الحاجز الدموي الشبكي الخارجي وبالتالي تشكل الوذمة. (36)

من العوامل الأخرى المدروسة دور تراكم مركب diacylglycerol خلال عملية استقلاب السكر ذو القيم المرتفعة، إذ سيؤدي تراكم مركب diacylglycerol بدوره إلى تفعيل بروتين كيناز C، الذي ينتج عنه تسرب السوائل ضمن الحيز بين الخلوي وبالتالي زيادة ثخانة الشبكية. (47) وإن جميع هذه العوامل تلعب دوراً في الآلية الإمراضية لتشكل وذمة اللطخة السكرية، وجميعها كانت هدفاً للتداخلات العلاجية التي تستهدف إنقاص هذه الوذمة.

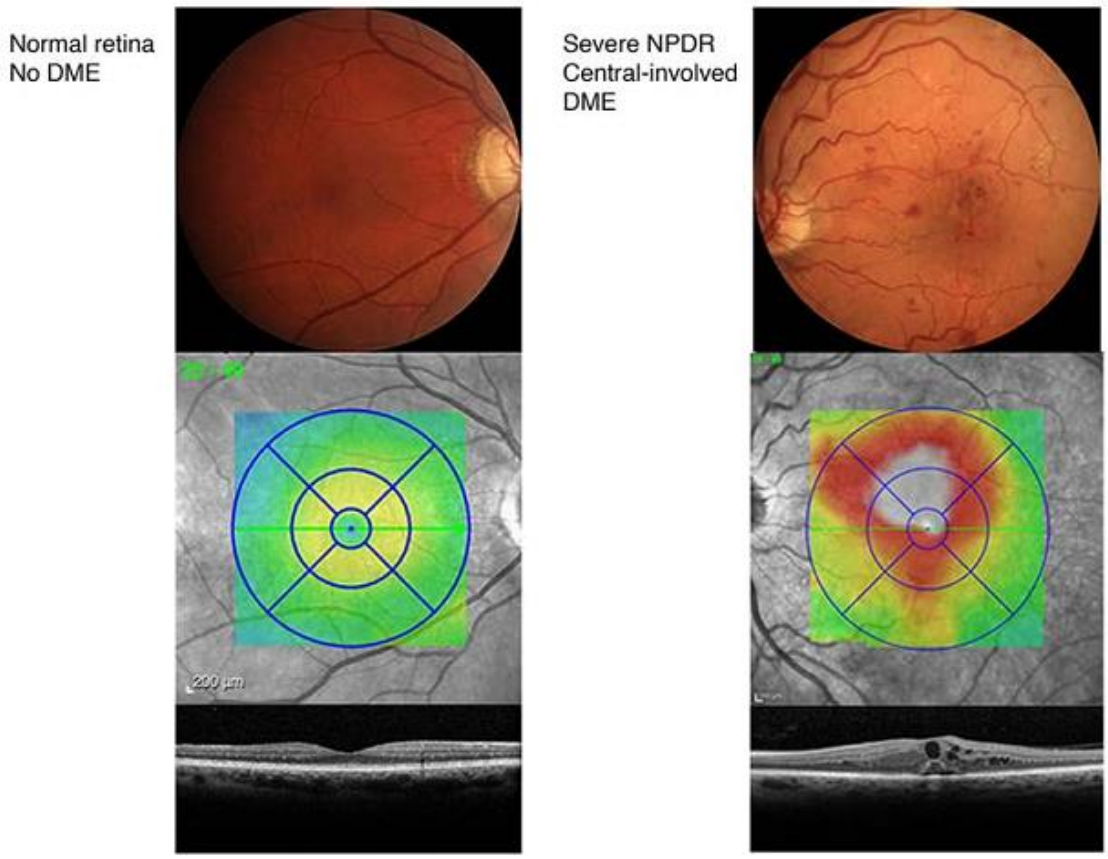
تعاريف سريرية:

وذمة اللطخة السكرية:

زيادة في ثخانة الشبكية ضمن مساحة قدرها قرص بصري واحد تمتد باتجاه مركز اللطخة أو تواجد نتحات قاسية صريحة في هذه المنطقة. (48)

وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز:

تعرفها دراسات DRCR.net بأنها وذمة لطخة سكرية يكون فيها متوسط ثخانة اللطخة المركزية أعلى من ضعفي قيمة الانحراف المعياري مجموعاً لها قيمة متوسطه الحسابي الذي يعبر عن ثخانة اللطخة المركزية الطبيعية في المجتمع المدروس. (49) فمثلاً إن كان متوسط ثخانة اللطخة المركزية في المجتمع 240 ميكروناً بانحراف معياري 30 ميكرون، يصبح تعريف هذه الوذمة أي قيمة أعلى من (30x2)+240 أي أعلى من 300 ميكرون. الشكل رقم (2).

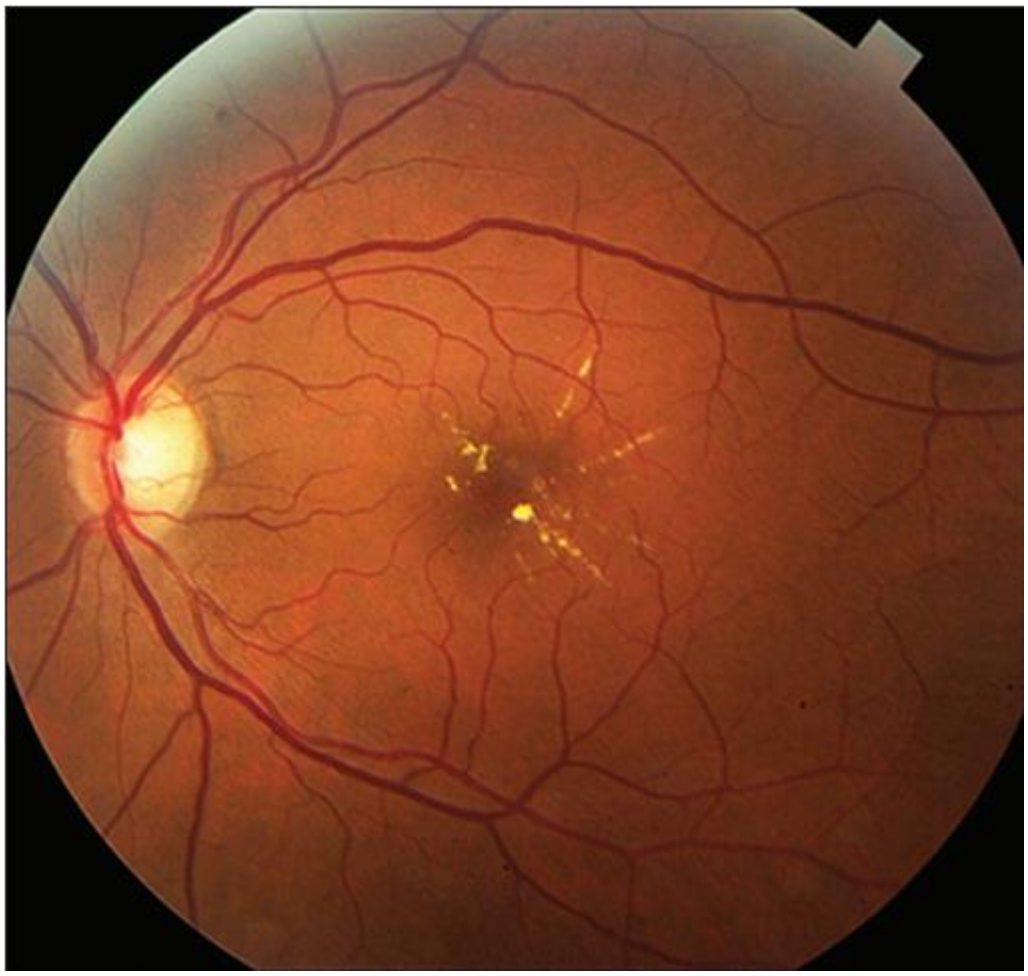


الشكل رقم (2) – على اليسار شبكية طبيعية دون وجود وذمة لطخة سكرية، على اليمين اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد مع وذمة لطخة سكرية شاملة للمركز.

وذمة اللطخة الهامة سريرياً:

هي وذمة اللطخة التي تحقق على الأقل واحداً من المعايير التالية:

- زيادة في ثخانة الشبكية ضمن 500 ميكرون المركزية في اللطخة.
- وجود نتحات قاسية ضمن 500 ميكرون المركزية في اللطخة مع زيادة في ثخانة الشبكية المجاورة.
- زيادة في ثخانة الشبكية في منطقة مساحتها قرص بصري واحد يقع أي جزء منها ضمن مساحة قرص بصري واحد من مركز اللطخة. (22)، الشكل رقم (3).



الشكل رقم (3) – وذمة لطخة هامة سريرياً، توضح توضع النتحات القاسية بشكل نجمي حول النقرة.

وذمة اللطخة السكرية البؤرية والمنتشرة:

لم يكن من الممكن الفصل بين تعريف هذين المصطلحين بصورة تامة في الأدب الطبي، (50) ويعتقد أن الوذمة البؤرية تنشأ نفوذية موضعة من أمهات الدم المجهرية، بينما الوذمة المنتشرة تنشأ بصورة عامة من الشعريات الدموية المتوسعة زائدة النفوذية في منطقة اللطخة كاملة. (51) تعتبر الوذمة البؤرية أكثر شيوعاً من الوذمة المنتشرة، لكن تواجدهما معاً في كثير من الحالات جعل التمييز بينهما أمراً ليس بالسهل. (52) ومن الأمور التي يجب ذكرها الخلط الخاطئ بين مصطلح "بؤرية" في سياق وذمة اللطخة السكرية وتقنية التخثير الضوئي "البؤري" بالليزر لعلاج وذمة اللطخة السكرية والذي يستهدف أمهات الدم الشريانية. (22)

تم اقتراح تصانيف أخرى لوذمة اللطخة السكرية من ضمنها التفريق بين الوذمة المنتشرة ووذمة اللطخة الكيسية وانفصال الشبكية المصلي على صور OCT. (53) ولم تصل الدراسات التي حاولت إيجاد علاقة بين هذه التصانيف وبين أنواع علاجات وذمة اللطخة إلى أي نتائج ملموسة، ولم تجد أي من دراسات DRCR أي فائدة لهذه التصانيف السريرية في اتخاذ قرارات محددة لعلاج وذمة اللطخة السكرية. (54)

وذمة اللطخة السكرية تحت السريرية:

استخدم البعض هذا التعبير لوصف الحالات التي لا تصل شدة وذمة اللطخة فيها للشدة المعهودة في وذمة اللطخة الهامة سريرياً أو الوذمة الشاملة للمركز، ويحدث هنا افتراق بين التقييم السريري للوذمة والتقييم باستخدام OCT، حيث لا يمكن كشفها سريرياً لكننا نلاحظ زيادة ملموسة في ثخانة اللطخة في التصوير التوافقي البصري. (29) بينما استخدم البعض الآخر هذا المصطلح للتعبير عن الوذمة المكتشفة سريرياً أو على صور OCT وذات شدة أقل من شدة وذمة اللطخة الهامة سريرياً. (55)

وذمة اللطخة السكرية الدائمة:

يطلق على وذمة اللطخة السكرية التي لم تشف بشكل كامل بعد علاجها مصطلح وذمة اللطخة السكرية الدائمة، وذلك بغض النظر عن نوع العلاج إن كان بتخثير الشبكية الضوئي البؤري بالليزر، أو حقن الكورتيزونات أو مضادات عامل التنمي البطاني الوعائي ضمن الجسم الزجاجي، أو بعملية قطع الزجاجي الخلفي. وتم وضع العديد من المعايير من ناحية عدد مرات المعالجة ومدتها قبل أن نقول عن وذمة لطخة سكرية أنها وذمة دائمة. وتعاني بعض العيون من هذه الوذمة الدائمة بغض النظر عن نوع وجرعة ومدة العلاج المطبق. (56)

وذمة اللطخة السكرية الناكسة:

في كثير من الأحيان تتراجع الوذمة بعد تطبيق المعالجة الملائمة، إلا أنها تعود وتنكس مرة أخرى. وعلى الرغم من شفاء وذمة اللطخة السكرية عفوياً لدى الكثير من المرضى ومن ثم تعود لتنكس لديهم، إلا أننا لا نطلق مصطلح الوذمة الناكسة إلا على الوذمة العائدة للظهور بعد علاج. (57)

تدبير مرضى اعتلال الشبكية السكري:

يتضمن تدبير مرضى السكري الذين لم يصابوا بعد باعتلال الشبكية السكري أخذ قصة مرضية مفصلة، وفحصاً عينياً دورياً مع أخذ صور فوتوغرافية لقعر العين، بالإضافة إلى جدولة مواعيد زيارات لاحقة للمتابعة. إن الغاية من برنامج المسح هذا اكتشاف تطور اعتلال الشبكية السكري مبكراً وبالتالي تحويل المريض لطبيب الشبكية المختص. حيث يعتمد الاكتشاف الباكر لتطور اعتلال الشبكية السكري على تثقيف المريض وأهله وزيادة وعيهم حول المرض ومخاطره وأهمية المراقبات الدورية للعين، ومن الأمور التي يجب على المريض معرفتها أيضاً أنه قد يتمتع بقدرة بصرية جيدة ولا يعاني من أية أعراض عينية في الوقت الذي تتطور فيه علامات مرضية تحتاج المتابعة أو العلاج، ولهذا عليه أن يعود سنوياً للمتابعة والمراقبة حتى وإن لم يشكو من أي عرض مهم. وبناءً على ذلك يجب نصح مرضى الداء السكري من النمط الثاني والذين لا يعانون من أي اعتلال في الشبكية بالمراقبة السنوية عن طريق فحص قعر العين بعد توسيع الحدقة، وذلك للكشف المبكر عن تطور اعتلال الشبكية السكري. (9) بينما يجب نصح مرضى الداء السكري من النمط الأول والذين لا يعانون من أي اعتلال شبكي بإجراء فحص دوري سنوي بعد مرور 5 سنوات على تشخيص الداء السكري لديهم. (9) ويبين الجدول رقم (2) الفواصل الزمنية الموصى بها لإجراء المراقبات الدورية لمرضى الداء السكري.

الجدول رقم (2) - مواعيد الفحوص العينية الدورية للمرضى الذين يعانون من الداء السكري دون اعتلال شبكية.

نمط الداء السكري	موعد التقييم المبدئي الموصى به	مواعيد المتابعات الموصى بها
النمط الأول	بعد 5 سنوات من التشخيص	سنوياً
النمط الثاني	فور تشخيص المرض	سنوياً
الحملي (النمط الأول والثاني)	بأقرب وقت بعد الحمل، ويفضل باكراً في الثلث الأول.	• عدم وجود اعتلال شبكية سكري أو اعتلال شبكية سكري غير منمي خفيف أو متوسط، المراقبة كل 3-12 شهر. • اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد أو أسوأ كل 1-3 شهر
ملاحظة: المرأة التي تعاني من الداء السكري لأول مرة خلال فترة الحمل لا تبدو أنها في خطر أكبر لتطور اعتلال شبكية سكري خلال فترة الحمل.		

ويخفض الحفاظ على مستويات مصلية طبيعية أو قريبة من الطبيعي للسكر في الدم وكذلك قيم طبيعية أو قريبة من الطبيعي للتوتر الشرياني الجهازي من فرص تطور اعتلال الشبكية السكري الجديد أو ترقي

الاعتلال القديم. (58) لذلك يجب إخبار المريض عن أهمية الحفاظ على قيم طبيعية لخضاب الدم السكري، وشحوم الدم وكذلك ضغط الدم الشرياني.

أهداف تدبير اعتلال الشبكية السكري:

يهدف تدبير اعتلال الشبكية السكري لتحقيق ما يلي:

- تحسن أو استقرار في الوظائف البصرية.
- تحسن أو استقرار في نوعية الحياة المرتبطة بالرؤية.
- ضبط جيد لقيم السكر في الدم وقيم التوتر الشرياني الجهازي وقيم شحوم الدم وعوامل الخطر الأخرى لتطور اعتلال الشبكية السكري عبر التواصل مع أطباء الداخلية المختصين.

التشخيص:

يتضمن الفحص المبدئي لمريض الداء السكري كل خصائص الفحص العيني الشامل لدى البالغين، مع الانتباه للجوانب التي تميز اعتلال الشبكية السكري. (59)

القصة المرضية:

يجب أن تتطرق القصة المرضية للعناصر التالية:

- مدة الإصابة بالداء السكري.
- لمحة عن ضبط سكر الدم السابق (قيم الخضاب السكري HbA1c).
- الأدوية المستخدمة.
- الامراض السابقة (مثل البدانة، أمراض الكلية، ارتفاع التوتر الشرياني الجهازي، ارتفاع مستويات شحوم الدم، الحمل، الاعتلالات العصبية).
- القصة المرضية العينية (مثل رض سابق، أمراض عينية أخرى، سوابق حقن في العين، سوابق جراحية، بما فيها علاج الشبكية بالليزر أو الخضوع لجراحة انكسارية). (9)

الفحص العيني:

يجب أن يتضمن الفحص العيني المبدئي العناصر التالية:

- قدرة بصرية.
- فحص شامل بالمصباح الشقي.
- قياس الضغط داخل المقلة.

- تنظير زاوية البيت الأمامي قبل توسيع الحدقة، مع فحص القزحية قبل التوسيع كذلك للبحث عن التوعي الحديث في البيت الأمامي.
- تقييم شامل للحدقات للبحث عن أذية في العصب البصري.
- فحص شامل لقعر العين والشبكية.
- فحص الشبكية المحيطية والجسم الزجاجي.

إن فحص الشبكية باستخدام المصباح الشقي بعد توسيع الحدقة هو الإجراء الموصى به للتقييم الصحيح لاعتلال الشبكية السكري وذلك باستخدام عدسة لا تماسية 90D أو 78D. (22) ويجب أن يتركز الفحص حول كشف الأسباب الرئيسية التي يمكن أن تسبب تدنٍ في حدة الإبصار مثل:

- وذمة اللطخة.
- علامات اعتلال الشبكية السكري غير المنمي NPDR (نزوف شبكية شديدة، أمهات دم، توسعات واضطرابات وريدية، واضطرابات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية IRMA).
- وجود تنمي وعائي حديث شاذ على القرص البصري أو في أي مكان آخر في الشبكية.
- نزوف أمام شبكية أو في الجسم الزجاجي.

برنامج الفحص العيني:

مرضى الداء السكري من النمط الأول:

أثبتت العديد من الدراسات التي أجريت على مرضى الداء السكري من النمط الأول وجود علاقة مباشرة بين شدة اعتلال الشبكية السكري ومدة الإصابة بالداء السكري. (13) وبالتالي فإن تطور اعتلال شبكية سكري مهدد للبصر يعتبر أمراً نادراً عند الأطفال قبل سن البلوغ. (60) ويبدأ عادة اعتلال الشبكية السكري بالظهور بعد 6 أو 7 سنوات من الإصابة بالداء السكري من النمط الأول، (9) وبناءً على ذللك يوصى بالبدء بالمراقبات الدورية السنوية بعد 5 سنوات من تشخيص الداء السكري من النمط الأول، للكشف المبكر عن معظم الحالات التي يتطور لديها اعتلال شبكية سكري وعلاجها في الوقت المناسب. (9)

مرضى الداء السكري من النمط الثاني:

من الصعب تحديد بداية الإصابة بالداء السكري من النمط الثاني بدقة، وقد تسبق تشخيص هذا المرض بعدة سنوات. (61) وقد يتم تشخيص وذمة لطخة هامة سريرياً أو أحد مظاهر الخطورة الأخرى منذ الزيارة الأولى عند 3% من المرضى. (9) كما يبدي 30% من المرضى أحد مظاهر اعتلال الشبكية السكري منذ الزيارة الأولى. وبناءً عليه يجب تحويل مريض الداء السكري من النمط الثاني لطبيب العينية للتقييم مباشرة بعد تشخيص إصابته بالداء السكري. (13)

الداء السكري المرتبط بالحمل:

قد يسيء الحمل لاعتلال الشبكية السكري المشخص سابقاً وذلك بسبب التغيرات الفيزيولوجية المرافقة للحمل أو بسبب ضعف في ضبط القيم المصلية للسكر. (62) لذلك يجب على المريضات اللواتي يعانين من اعتلال شبكية سكري والراغبات بالحمل والإنجاب مراجعة طبيب العينية لإجراء فحص قبل الحمل وطلب المشورة بخصوص تطور اعتلال الشبكية السكري لديهن وترقيه. ويجب في هذا الحالة إجراء فحص عيني في الثلث الأول من الحمل، ومن ثم عدة مراقبات بفواصل زمنية تتعلق بمدى شدة اعتلال الشبكية السكري الحالي. بينما لا تحتاج النساء اللواتي طورن داء سكري حملي لأي فحص عيني خلال فترة الحمل ويبدو أنه لا يوجد أي خطورة إضافية لتطور اعتلال شبكية سكري خلال فترة الحمل. (63)

الفحوص المتممة المستخدمة لتشخيص اعتلال الشبكية السكري:

تصوير قعر العين الفوتوغرافي الملون:

يعتبر تصوير قعر العين الفوتوغرافي الملون (مع أو بدون توسيع الحدقة) تقنية مهمة للكشف المبكر عن اعتلال الشبكية السكري ومعتمدة من قبل العديد من الدراسات السريرية. كما أنه مفيد في توثيق تطور درجة اعتلال الشبكية السكري، بالإضافة إلى الكشف عن وجود التنمي الوعائي الحديث على القرص البصري أو في أي مكان آخر في الشبكية، وتوثيق درجة الاستجابة على العلاج والحاجة إلى إضافة علاجات أخرى في الزيارات اللاحقة. (13)

التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT):

يزودنا التصوير المقطعي التوافقي البصري بصور عالية الدقة عن علاقة الشبكية بالجسم الزجاجي، وعن الشبكية العصبية الحسية، بالإضافة للحيز تحت الشبكية. ويستخدم أيضاً للحصول عن معلومات كمية عن ثخانة الشبكية وحجمها، وفي مراقبة تطور وذمة اللطخة السكرية، وتحديد وجود شد مطبق من ألياف الجسم الزجاجي على الشبكية في منطقة اللطخة، والكشف عن أشكال مرضية أخرى قد ترافق وذمة اللطخة السكرية. (64) واستخدمت العديد من الدراسات السريرية التي بحثت أثر العلاج بمضادات عامل التنمي الوعائي البطاني على وذمة اللطخة هذه التقنية كبديل أدق من تصوير قعر العين الفوتوغرافي أو من الفحص السريري لتقييم ومتابعة حالة وذمة اللطخة، وذلك بسبب إمكانية إعطاء نتائج كمية موضوعية دقيقة عن مكان ومقدار زيادة أو نقص الثخانة الشبكية. (65) وفي الممارسة السريرية تتخذ معظم القرارات بالاعتماد على هذا الفحص، فعلى سبيل المثال، يتم اختيار طريقة العلاج بناءً على موجودات صور OCT سواء بحقن مضادات عامل التنمي البطاني الوعائي في الجسم الزجاجي، أو تغيير المادة الدوائية المحقونة (مثلاً حقن الكورتيزونات) ، أو البدء بالعلاج بالليزر، وكذلك قرار إجراء قطع الزجاجي الخلفي، ويستطيع أيضاً التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT إظهار وإثبات تغيرات البنى الدقيقة المتعلقة بالإقفار الشبكي. ويظهر الجدول رقم (3) استعمالات

التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT في اعتلال الشبكية السكري. وعلى الرغم من أن قيم ثخانة اللطخة الرقمية قد تتغير من فحص لآخر إلا أن أي تغير في ثخانة اللطخة يزيد عن 11% من قياس سابق يعتبر تغيراً هاماً في ثخانة اللطخة يجب تحري سببه. (66) وعلى الرغم من أن تقرير التصوير المقطعي التوافقي البصري يزودنا بالعديد من المعايير والمتغيرات الهامة، إلا أن الثخانة الوسطية المركزية Central Subfield Mean Thickness (CSMT) هي المعيار الأهم في مراقبة تطور وذمة اللطخة السكرية. (67) ويعتبر معيار ثخانة النقطة المركزية Center point thickness من المعايير الأخرى التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً مع الثخانة الوسطية المركزية CSMT بمعامل ارتباط (r=0.99). (67) ويرتبط معيار حجم اللطخة الكلي Total Macular Volume (TMV) بدرجة أقل مع الثخانة الوسطية المركزية بمعامل ارتباط (r=0.76)، حيث أثبتت الدراسات أن أي نتيجة يمكن استنباطها من معيار TMV يمكن استنباطها أيضاً من معيار CSMT، وبالتالي يبقى استخدام معيار CSMT هو الأدق.

يتيح استخدام الأجيال الحديثة من أجهزة OCT مثل Spectral Domain (SD-OCT) و Swept-source (SS-OCT) التقاط أسرع للصور وبدقة أعلى مع إظهار أوضح للمشيمية ولطبقات الشبكية الخارجية ولطبقة الظهارة الصباغية للشبكية RPE. (68) ومن الجدير ذكره أن القيم المرجعية للثخانات الطبيعية تختلف بين تقنيتي SD-OCT و SS-OCT وذلك بسبب اختلاف لوغاريتمات فصل طبقات الشبكية بين التقنيتين، وكذلك لا يوجد معادلات لتحويل قيم الثخانات المأخوذة من أجهزة الشركات المختلفة. (69) كما أن ثخانة الشبكية الكلية في منطقة اللطخة لا ترتبط بالضرورة مع نتيجة فحص حدة الإبصار (ارتباط ضعيف بمعامل r=-0.52). (39) ومن المعايير التي ترتبط بصورة أفضل مع حدة الإبصار طول الجزء الخارجي من المستقبلات الضوئية المعرف بثخانة المنطقة بين ظهارة الشبكية الصباغية RPE ومنطقة ellipsoid zone (r=-0.81) ، وكذلك ثخانة طبقة الشبكية الخارجية المعرفة بأنها الثخانة الممتدة بين الغشاء المحدد الخارجي ELM والظهارة الصباغية للشبكية RPE (r=-0.65 حتى r=-0.87). (70) ويعرف سوء انتظام طبقات الشبكية الداخلية Disorganization of the inner retinal layers (DRIL) بعدم القدرة على تمييز الحد الفاصل بين طبقة الخلايا العقدية والطبقة الضفيرية الداخلية أو بين الطبقة النووية الداخلية والطبقة الضفيرية الخارجية لمساحة أكبر من 50% من 1 ملم المركزية. ويترافق سوء انتظام طبقات الشبكية الداخلية DRIL مع حدة إبصار سيئة بالإضافة إلى استجابة أقل على حقن مركبي bevacizumab و ranibizumab ضمن الجسم الزجاجي. ووجد أيضاً أن كل زيادة تساوي 100 ميكرون في مساحة سوء انتظام الطبقات الداخلية للشبكية DRIL تترافق مع خسارة 6 أحرف على لوحة ETDRS. (71)

الجدول رقم (3) - استعمالات التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT في اعتلال الشبكية السكري.

الحالة	يستخدم بكثرة	يستخدم أحياناً
لتقييم تدنٍ غير مفسر في حدة الإبصار	√	
كشف وتقييم ومراقبة وذمة اللطخة السكرية كمياً	√	
لتحديد مناطق الشد المطبقة من قبل ألياف الجسم الزجاجي على النسيج الشبكي	√	
لتقييم وذمة اللطخة السكرية عند المرضى غير المتعاونين أو الذي توجد صعوبة بفحصهم	√	
لتحري الأسباب الأخرى لوذمة اللطخة		√
كاختبار مسحي لدى مريض ليس لديه اعتلال شبكية سكري أو لديه اعتلال خفيف.		√

تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين:

لا يستطب إجراء تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين بصورة روتينية لدى المرضى المصابين بالداء السكري، إذ يتم الاعتماد بشكل رئيسي على الفحص السريري والتصوير المقطعي التوافقي البصري لتشخيص وذمة اللطخة السكرية واعتلال الشبكية السكري المنمي، ويلجأ في بعض الأحيان إلى تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين. وانخفض مؤخراً استخدام التخثير الضوئي البؤري بالليزر نتيجة لحقن مضادات عامل التنمي البطاني الوعائي والستيروئيدات المتزايد ضمن الجسم الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية، وبناءً عليه خفت الحاجة لتصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين الذي يستخدم لتحديد أماكن التسريب من أمهات الدم المجهرية.

يعتبر تصوير الأوعية الظليل بالفوريسين مهماً للتفريق بين وذمة اللطخة السكرية والأمراض الأخرى التي تصيب اللطخة، كما أنه يستخدم لتحديد أماكن نقص التروية والإقفار الشبكي التي قد تفسر تنمي الأوعية الحديثة الشاذة على الشبكية أو القرص البصري. (72) إن تطور تقنيات الـ widefield في تصوير الأوعية

الظليل سمح بتقييم أفضل للإقفار المحيطي وبكشف أدق للآفات المحيطية، بما فيها التنمي الوعائي الشاذ المحيطي الذي يصعب كشفه سريرياً. (73) وبناءً عليه يبقى تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين أداة هامة تسهل علينا المهمة في كشف وتقييم اعتلال الشبكية السكري.

الجدول رقم (4) - استخدامات تصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين في اعتلال الشبكية السكري.

الحالة	يستخدم بكثرة	يستخدم أحياناً	لا يستخدم مطلقاً
يساعد في تحديد الأماكن التي تحتاج علاجاً بالليزر في وذمة اللطخة الهامة سريرياً	√		
لتحري أسباب تدني حدة الإبصار غير المفسر	√		
لتحري الأوعية الحديثة الشاذة المشكوك بأمرها سريرياً.	√		
لاستبعاد الأسباب الأخرى لوذمة اللطخة.		√	
للكشف عن أماكن الإقفار الوعائي الكبيرة		√	
لتقييم وذمة اللطخة السكرية عند المرضى غير المتعاونين أو الذي توجد صعوبة بفحصهم		√	
كاختبار مسحي لدى مريض ليس لديه اعتلال شبكية سكري أو لديه اعتلال خفيف.			√

يجب الانتباه للاختلاطات التي قد تحدث عند طلب هذا الاختبار التشخيصي، فبعض هذه الاختلاطات قد يكون خطيراً وقد تحدث الوفاة لدى مريض واحد من أصل 200.000 مريض. وبناءً على ذلك يجب أن يجهز المركز الذي يقوم بهذا النوع من الاختبارات بالمعدات اللازمة بالإضافة إلى خطة رعاية إسعافية وبروتوكول علاجي واضح لتقليل مخاطره وتدبير اختلاطاته. ومن الجدير بالذكر أن صبغة الفلوريسين تعبر المشيمة لتصل للدوران الجنيني عند المرأة الحامل إلا أنه لم يتم توثيق أي أثر سمي لصبغة الفلوريسين على الجنين. (74)

التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي OCTA:

أضاف استخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي OCTA بعداً آخر لفهمنا لاعتلال الشبكية السكري. وعلى الرغم من أن هذه التقنية نالت موافقة FDA إلا أن بروتوكولات واستطبابات استخدامها في اعتلال الشبكية السكري ما زالت قيد البحث. ومن أهم ميزات التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي OCTA أنه إجراء آمن غير غازٍ يسمح لنا بتقييم الشذوذات الحاصلة في الشعريات الدموية على عدة مستويات مختلفة العمق، وبالتالي إعطاء فكرة كمية أكثر عن الإقفار في منطقة اللطخة. (75) وعلى الرغم من أن هذه التقنية فعالة جداً في كشف الشذوذات الوعائية بما فيها الأوعية الشاذة على القرص البصري وسطح الشبكية، إلا أنها غير قادرة على كشف التسريب من الأوعية الدموية. (76) وقد تفيد هذه التقنية أيضاً في كشف التغيرات الوعائية في المرحلة ما قبل السريرية، كذلك يمكنها تزويدنا بمعلومات كمية عن الإقفار الشبكي وبالتالي عن شدة اعتلال الشبكية السكري. (77) ومن بعض الصعوبات التقنية التي يعاني منها التصوير المقطعي التوافقي البصري الوعائي OCTA شذوذات الإسقاط التي قد لا تسمح برؤية واضحة للنسيج الشبكي وقصور لوغاريتمات فصل طبقات الشبكية بالإضافة إلى ضيق ساحة الرؤية الذي لا يسمح لنا بتقييم الآفات الوعائية المحيطية أو الإقفار الشبكي المحيطي ما لم يتعمد الفاحص استهداف منطقة بعينها. (78)

الفحص بالأمواج فوق الصوتية:

إن الأمواج فوق الصوتية أداة تشخيصية هامة خاصة لتقييم حالة الشبكية في حالات النزف الزجاجي الذي لا يسمح برؤية واضحة لقعر العين. حيث يسمح هذا الفحص بتقدير كمية وغزارة النزف الزجاجي ويحدد علاقة الشبكية بالجسم الزجاجي وأماكن الشد المطبق من قبل ألياف الجسم الزجاجي على سطح الشبكية، وكذلك يسمح بتحري حدوث انفصال في الشبكية عند وجود أي عائق أو كثافة في أوساط العين الشفافة. (73)

علاج اعتلال الشبكية السكري:

إن إهمال اعتلال الشبكية السكري وعدم تدبيره سوف يؤدي إلى فقد البصر وما يترتب عليه من عبء على نوعية حياة المريض وعائلته وحتى المجتمع. ويتضمن تدبير اعتلال الشبكية السكري اتباع حمية غذائية صحية مع نمط حياة مناسب بالإضافة إلى العلاج الدوائي والتقييم الجيد من الناحية العينية والعلاج المناسب من قبل طبيب العينية المختص.

الوقاية من حدوث اعتلال الشبكية السكري:

إن الحمية الغذائية الصحية مع اتباع نمط حياة مناسب يتضمن ممارسة الرياضة وضبط الوزن قد يساهمان في خفض احتمالية تطور اعتلال الشبكية السكري لدى بعض المرضى. (79) وعلى الرغم أنه من الصعب منع تطور اعتلال الشبكية السكري في جميع الحالات، إلا أن اتباع نمط حياة صحي قد يساهم على الأقل في السيطرة على الاختلاطات البصرية للداء السكري. وأظهرت دراسة DCCT أنه يمكن تأخير تطور وترقي اعتلال الشبكية السكري عند مرضى الداء السكري من النمط الأول وذلك بضبط قيم الخضاب السكري HbA1c.(71) لذلك من الحكمة بمكان إعلام المريض بأهمية الالتزام بالعلاج والحمية لضبط الخضاب السكري وإيصاله لقيم قريبة من القيم الطبيعية قدر المستطاع.

أظهرت دراسة ETDRS أن استخدام الأسبرين بجرعة 650 ملغ في اليوم لا يبطئ من ترقي اعتلال الشبكية السكري. (80) كما أن استخدام الأسبرين لا يؤثر على شدة أو مدة أو تواتر حدوث النزف الزجاجي في سياق اعتلال الشبكية السكري المنمي. (81) وبناءً عليه يعد الأسبرين دواءً ليس له أي فائدة أو ضرر في اعتلال الشبكية السكري.

الجدول رقم (5) - توصيات تدبير ومتابعة اعتلال الشبكية السكري في مختلف مراحله. (82)

شدة اعتلال الشبكية السكري	وذمة اللطخة السكرية	المراجعات (بالأشهر)	تخثير الشبكية الضوئي الشامل بالليزر PRP	العلاج بالليزر البؤري أو الشبكي	استخدام الأدوية المضادة لعامل التنمي الوعائي البطاني Anti-VEGFs
لا يوجد اعتلال شبكية سكري	لا	12	لا	لا	لا
اعتلال شبكية سكري غير منمي خفيف الدرجة	لا	12	لا	لا	
	NCI-DME	6-3	لا	أحياناً	لا
	CI-DME	1	لا	نادراً	نعم

اعتلال شبكية سكري غير منمي متوسط الدرجة	لا	6-12	لا	لا	لا
	NCI-DME	6-3	لا	أحياناً	نادراً
	CI-DME	1	لا	نادراً	نعم
اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد الدرجة	لا	4-3	أحياناً	لا	أحياناً
	NCI-DME	4-2	أحياناً	أحياناً	أحياناً
	CI-DME	1	أحياناً	نادراً	نعم
اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد جداً	لا	4-3	أحياناً	لا	أحياناً
	NCI-DME	4-2	أحياناً	أحياناً	أحياناً
	CI-DME	1	أحياناً	أحياناً	نعم
اعتلال شبكية سكري منمي	لا	4-2	يوصى به	لا	أحياناً
	NCI-DME	4-2	يوصى به	أحياناً	أحياناً
	CI-DME	1	يوصى به	أحياناً	نعم

PRP = Panretinal Photocoagulation.

Anti-VEGFs = Anti Vascular Endothelial Growth Factors

CI-DME = Central Involved Diabetic Macular Edema.

NCI-DME = Non Central Involved Diabetic Macular Edema.

الكشف الباكر عن اعتلال الشبكية السكري:

قد يبقى اعتلال الشبكية السكري غير عرضيٍ لعدة أعوام حتى في درجاته الشديدة، لذلك فإن إجراء اختبارات المسح عبر التقنيات الحديثة مهم لكشف ومراقبة وتوجيه علاج اعتلال الشبكية السكري. إن علاج اعتلال الشبكية السكري باستخدام البروتوكولات المتبعة حالياً فعال بنسبة 90% في منع تدهور حدة الإبصار لقيم أقل من 5/200. وهنا تكمن أهمية برامج الكشف عن اعتلال الشبكية السكري لتحديد المرضى الذين يحتاجون مراقبة لصيقة أو علاج محتمل من قبل أطباء العينية المختصين. وأظهرت بعض الدراسات أن برامج الكشف التي تستخدم الصور الرقمية لقعر العين مع أو بدون توسيع الحدقة قد تسمح لنا بالكشف الباكر عن اعتلال الشبكية السكري. (83, 84) ويعتبر التصوير المقطعي التوافقي البصري أداة فعالة وذات حساسية عالية في الكشف المبكر عن تطور وذمة اللطخة السكرية.

علاج ومتابعة تطور اعتلال الشبكية السكري:

بنيت توصيات العلاج استناداً إلى شدة اعتلال الشبكية السكري ووجود وذمة اللطخة السكرية التي يجب أن تصنف إلى وذمة لطخة سكرية شاملة للمركز CI-DME أو وذمة لطخة سكرية غير شاملة للمركز NCI-DME، علماً أن وذمة اللطخة السكرية قد ترافق اعتلال الشبكية السكري في مختلف مراحله. ويوضح الجدول رقم (5) توصيات المتابعة والعلاج بناءً على شدة المرض. ويجب أيضاً الحذر من آثار التداخلات العلاجية المختلفة، فعلى سبيل المثال يسيء إجراء تخثير الشبكية الضوئي الشامل بالليزر PRP لوذمة اللطخة السكرية وذلك في سياق علاج اعتلال الشبكية السكري المنمي PDR. (85) وبالمثل توجد العديد من تقارير الحالات التي ذكرت علاقة استخدام دواء الغليتازون من فئة الأدوية الفموية الخافضة للسكر بتطور وذمة اللطخة السكرية. (86) ومن ناحية أخرى يمكن لعلاج وذمة اللطخة السكرية بالأدوية المضادة لعامل التنمي البطاني الوعائي Anti-VEGFs أن يساهم في تحسن درجة اعتلال الشبكية السكري. (82)

المرضى السكريين الذين لا يعانون من اعتلال شبكية سكري:

يجب إجراء فحص قعر عين بعد توسيع الحدقة بشكل سنوي لدى مرضى الداء السكري الذين لا يعانون من أي مظاهر لاعتلال الشبكية السكري، (9) نظراً لأن هؤلاء المرضى يطورون عادةً اعتلال شبكية سكري بنسبة 5-10% خلال سنة واحدة من المتابعة. (87)

اعتلال الشبكية السكري غير المنمي خفيف إلى متوسط الدرجة دون وجود وذمة لطخة سكرية:

يجب إجراء فحص قعر عين للمرضى الذين يعانون من مظاهر اعتلال شبكية سكري غير منمي خفيف لمتوسط الدرجة متمثلة بأمهات دم مجهرية، ونزوف بقعية، ونتحات قاسية كل 6-12 شهراً، وذلك بسبب شيوع ترقي درجة الاعتلال عند هؤلاء المرضى. (87) وأثبتت إحدى الدراسات أن 16% من مرضى الداء

السكري من النمط الأول والذين يعانون من اعتلال شبكية سكري غير منمي خفيف الدرجة (أمهات دم مجهرية ونتحات قاسية فقط) سيترقى لديهم اعتلال الشبكية السكري ليصبح منمياً خلال 4 سنوات فقط. (87) كما ستتطور لديهم وذمة لطخة (هامة أو غير هامة سريرياً) بنسبة 12%. وتزداد هذه النسبة إلى 23% عند مرضى الداء السكري من النمط الأول أو الثاني والذين يعانون من اعتلال شبكية سكري غير منمي متوسط الدرجة. (88)

اعتلال الشبكية السكري غير المنمي شديد الدرجة Severe NPDR واعتلال الشبكية المنمي دون خطورة عالية Early PDR:

أظهرت دراسة DRS أن علاج هاتين الدرجتين من اعتلال الشبكية السكري بإجراء تخثير الشبكية الضوئي الشامل بالليزر PRP سيقلل خطر تدني حدة الإبصار الشديد، إلا أنها اقترحت أن تأجيل إجرائه حتى تطور علامات الخطورة العالية أمر مقبول أيضاً. (89) وأوضحت دراسة ETDRS أنه من الممكن تأجيل إجراء PRP حتى ظهور علامات الخطورة العالية خاصة بوجود وذمة لطخة سكرية، إلا أنه من الأفضل أن يتم إجراء PRP الباكر خاصة عند مرضى اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد جداً ومرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي دون علامات خطورة، الذين يترقى لديهم هذا الاعتلال ليصبح عالي الخطورة بنسبة 50% خلال سنة. (88)

وتمتلك هاتان الدرجتان تطوراً سريرياً متشابهاً، لذلك فإن توصيات العلاج لهما متشابهة أيضاً. فيما يلي نسب تطور اعتلال شبكية منمي خلال سنة واحدة لهما: (88)

- اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد، Severe NPDR، 15%.
- اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد جداً، Very Severe NPDR، 45%.
- اعتلال الشبكية السكري المنمي خفيف الدرجة، Mild PDR، 22%
- اعتلال الشبكية السكري المنمي متوسط الدرجة، Moderate PDR، 46%.

اعتلال الشبكية السكري المنمي عالي الخطورة:

أظهرت دراسة DRS أن خطر تدني حدة الإبصار الشديد لدى مرضى high-risk PDR عالٍ ومن الممكن إنقاصه بإجراء PRP الذي يساهم بتراجع المركبات الوعائية. (90)

كما أظهرت دراسة DRCR.net -البروتوكول S- المجراة على مرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي أن حقن Anti-VEGFs المتكرر (تم استخدام دواء Ranibizumab في هذا البروتوكول) يعطي نتائج لا تقل أهمية عن نتائج PRP خلال سنتين من العلاج، (82) حيث لم يسئ حقن مركبات Anti-VEGFs لتطور وذمة اللطخة السكرية لدى هؤلاء المرضى، كما أنه لم يسبب فقداناً في الرؤية المحيطية

المقاسة على أجهزة الساحة البصرية مقارنة بمجموعة المرضى الذين تلقوا العلاج بتخثير الشبكية الضوئي الشامل بالليزر PRP. لكن من ناحية أخرى، سبب عدم التزام المرضى بمواعيد الحقن بمركبات Anti-VEGFs والمتابعات نتائجاً أسوأ من نتائج PRP. (91) وبناءً عليه فإن قرار الاختيار بين العلاج بمركبات Anti-VEGFs أو باستخدام PRP يجب أن يؤخذ جميع الاعتبارات بالحسبان، وأن يتم العلاج بمركبات Anti-VEGFs لدى المرضى الملتزمين بالمتابعات فقط.

ويجب إجراء جلسات علاج إضافية إما باستخدام PRP أو Anti-VEGFs في الحالات التالية:

- عدم تراجع التنمي الوعائي الحديث بعد العلاج.
- ازدياد في التنمي الوعائي على الشبكية أو القزحية.
- ظهور نزف زجاجي حديث.
- تشكل مناطق جديدة من التنمي الوعائي الحديث.

قد ينجم النزف الزجاجي أحياناً عن الشد المطبق على الشبكية من قبل النسيج الليفي المرافق للتوعي الشاذ، وهنا لا يجدي العلاج الإضافي بمضادات عامل التنمي البطاني الوعائي Anti-VEGFs نفعاً، خاصة في غياب التوسعات الوريدية. ومن الأفضل اللجوء لعملية قطع الزجاجي الخلفي عبر القسم الأملس من الجسم الهدبي لمرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي مع كثافات في الزجاجي تعيق حدة الإبصار أو مرضى التنمي الوعائي الليفي الكثيف وانفصال الشبكية الشدي الشامل أو المهدد للطخة، (92) حيث تزداد أهمية إجراء الجراحة بازدياد كمية التنمي الوعائي، وما زال دور مركبات Anti-VEGFs قيد الدراسة في هذه المرحلة. (93)

تخثير الشبكية الضوئي الشامل باستخدام الليزر PRP:

أثبت تخثير الشبكية الضوئي الشامل باستخدام الليزر PRP قدرته على إنقاص خطورة فقدان البصر في اعتلال الشبكية السكري المنمي واعتلال الشبكية السكري غير المنمي شديد الدرجة. وتشمل توصيات دراسات ETDRS إجراء 1200 إلى 1600 بقعة من الليزر لإحداث حروق متوسطة الشدة بزمن تأثير 0.1 ثانية للضربة الواحدة. (88) وإذا ما تم اختيار تخثير الشبكية الضوئي الشامل باستخدام الليزر PRP لعلاج اعتلال الشبكية السكري فيجب إجراؤه بشكل كامل، ولا يوصى أبداً بإجرائه بشكل جزئي أو ناقص. (90) ولا حاجة لإجراء تصوير ظليل للأوعية بالفلوريسين قبل إجراء PRP الشامل. وحسب دراسات ETDRS فإن إجراء PRP الباكر خصوصاً لدى مرضى السكري من النمط الثاني والذين يعانون من اعتلال شبكية سكري غير منمي شديد أو منمي دون عوامل خطورة ينقص من خطر فقدان البصر أو اللجوء لعملية قطع الزجاجي لاحقاً بنسبة 50% مقارنة بإجرائه بصورة متأخرة عند ظهور علامات الخطر High-risk PDR. (94)

أما بالنسبة لمرضى الداء السكري من النمط الأول، فإن توقيت إجراء PRP لديهم يتعلق بصورة أساسية بمدى التزامهم بالمتابعات اللاحقة، وبحالة العين الأخرى ومدى استجابتها للعلاج. ومن العوامل الأخرى التي تلعب دوراً في قرار إجراء PRP وتوقيته لدى مرضى الداء السكري من النمط الأول والثاني هو خضوع المريض لجراحة ساد حديثة أو قصة حمل حالي حيث يؤثر هذان العاملان أيضاً على تسارع ترقي اعتلال الشبكية السكري.

أظهرت نتائج الدراسات السريرية أنه عند إجراء PRP في عين تعاني من وذمة لطخة هامة سريرياً، فيجب علاج هذا الوذمة بشكل مسبق أو متزامن مع PRP، إما بحقن Anti-VEGFs أو بإجراء ليزر بؤري لها، خاصة عند الشك باحتمالية تفاقمها بعد PRP. (88) وبكل الأحوال يجب عدم تأخير إجراء PRP في حالة اعتلال الشبكية السكري المنمي عالي الخطورة (تنمي وعائي حديث على القرص البصري أو الشبكية مع نزف زجاجي أو أمام شبكي) ، إذ يجرى في هذه الحالات حقن Anti-VEGFs و PRP بصورة متزامنة. كذلك يجب إجراؤهما معاً في الجلسة الأولى في حالة المرضى الذين يعانون من وذمة لطخة سكرية شاملة للمركز ناكسة. (88)

العلاج باستخدام مضادات عامل التنمي الوعائي البطاني Anti-VEGFs:

هدفت دراسة DRCR.net -البروتوكول S- لمقارنة إجراء PRP مع حقن Anti-VEGFs لدى مرضى لديهم اعتلال الشبكية السكري المنمي مع أو دون وذمة لطخة، حيث حقن فيها المرضى بدواء Ranibizumab شهرياً لمدة 6 أشهر، أو لمدة 4 أشهر في حالة تراجع التنمي الوعائي، ومن ثم تمت المتابعة والحقن عند الضرورة فقط وفق بروتوكول خاص لتقييم تراجع أو تطور التوعي. (95) وخلصت هذه الدراسة إلى أن حدة الإبصار بعد سنتين من حقن Ranibizumab ليست أقل من نظيرتها عند إجراء PRP، مع ساحة بصرية محيطية أفضل ولجوء أقل لعملية قطع الزجاجي الخلفي، وتطور أقل لوذمة اللطخة السكرية. ولكن ورغم هذه النتائج المبشرة احتاج مرضى مجموعة حقن Ranibizumab لتداخلات علاجية أكثر وعدد مرات متابعة أكثر من مجموعة إجراء PRP. (96) وأظهرت دراسة أخرى أن لحقن مركب Aflbercept نتائج مماثلة لإجراء PRP عند مرضى اعتلال الشبكية السكري المنمي مع حدة إبصار أفضل عند المرضى الذين يعانون من وذمة لطخة سكرية شاملة للمركز وذلك في نهاية السنة الأولى من المتابعة. (97) ولكن ما تزال فعالية هذه المركبات في علاج اعتلال الشبكية السكري غير المنمي شديد الدرجة Sever NPDR والذي يستطب إجراء PRP فيه مجهولة حتى الآن.

على الرغم من وجود عدد من التقارير التي تطرح عدة أدلة حول فائدة حقن مركبات Anti-VEGFs ضمن الجسم الزجاجي لعلاج النزف الزجاجي، إلا أن دراسة DRCR.net أظهرت عدم وجود فرق هام بين حقن مركبات Anti-VEGFs وحقن السالين Saline في الجسم الزجاجي. (98) ولوحظ تطور شد على

الشبكية أو ترقي شد موجود سابقاً وذلك بعد حقن Bevacizumab في 5.2% فقط من العيون التي تعاني من اعتلال شبكية سكري منمي شديد severe PDR مع مركبات ليفية وعائية. (99)

في دراسة DRCR.net -البروتوكول T- المجراة على أعين تعاني من اعتلال شبكية سكري غير منمي NPDR عولجت بالحقن لوجود وذمة لطخة سكرية مرافقة، وُجد أنه في نهاية العام الأول من المتابعات، أبدت 44 عيناً من أصل 141 (31.2%) محقونة بمركب Aflibercept ، و 29 عيناً من أصل 131 (22.1%) محقونة بمركب Bevacizumab، و 57 عيناً من أصل 151 (37.7%) عيناً محقونة بمركب Ranibizumab تحسناً في درجة اعتلال الشبكية السكري. وهكذا فقد كان التحسن بعد حقن bevacizumab أقل منه بعد حقن الـ Aflibercept و Ranibizumab. (100)

العلاج الجراحي لاعتلال الشبكية السكري:

يحتفظ بإجراء عملية قطع الزجاجي الخلفي للحالات التي لم تتحسن على العلاج بحقن Anti-VEGFs أو بإجراء PRP. وتتضمن استطباباتها ما يلي:

- نزف زجاجي معند لا يرتشف.
- انفصال شبكية شدي مهدد للطخة.
- تطور انفصال شبكية شدي شقي.
- نزف أمام اللطخة شديد الدرجة.

أظهرت دراسة DRVS أن إجراء عملية قطع الزجاجي الخلفي لعلاج نزف الزجاجي خلال مدة 1 إلى 6 أشهر الأولى تحمل إنذاراً أفضل من إجرائها بشكل متأخر وذلك في نهاية السنة الأولى من المتابعة. واقترحت إحدى التحليلات التلوية Meta-analysis أن حقن مركبات Anti-VEGFs قبل عملية قطع الزجاجي الخلفي قد يساهم في إنقاص زمن الجراحة، وإنقاص عدد الشقوق الشبكية العلاجية، وكذلك إنقاص عدد النزوف الحاصلة أثناء العمل الجراحي. (101) في حين أظهرت إحدى المراجعات المنهجية أن حقن مركب Bevacizumab قبل أو أثناء العمل الجراحي يقلل من خطر نكس النزف الزجاجي بعد العمل الجراحي. (102)

علاج وذمة اللطخة السكرية:

لا يراجع المريض الذي يعاني من وذمة لطخة سكرية بقصة تدنٍ في حدة الإبصار دوماً، حيث أظهرت دراسة ETDRS أن 40% من المرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة السكرية لديهم قدرة بصرية 20/20 أو أفضل. (103) واشتملت أغلب الدراسات التي أثبتت فعالية العلاج بمركبات Anti-VEGFs على مرضى بحدة إبصار أسوأ من 20/32، (104) ويفضل أن يتم تأخير العلاج بمركبات Anti-VEGFs في حال كانت حدة الإبصار جيدة، على أن يتم بدء العلاج بها عند تدني حدة الإبصار لقيمة أقل من 20/30، ويجب مراقبة الوذمة كل 2-4 أشهر أثناء هذه المدة. (22)

العلاج غير الدوائي:

التخثير الضوئي البؤري(Focal) / الشبكي (Grid) بالليزر:

أظهرت دراسة ETDRS منذ العام 1985 أن علاج وذمة اللطخة الهامة سريرياً CSME بالتخثير الضوئي البؤري/الشبكي بالليزر يعطي نتائج بصرية أفضل من السير الطبيعي للمرض، وبالتالي أصبح العلاج بالليزر الإجراء الأول في علاج وذمة اللطخة السكرية لمدة 30 عاماً. (22) وفي حال بقاء الوذمة أو تعنيدها من الممكن تكرار المعالجة بالليزر بفواصل 4 أشهر حيث يحتاج المريض وسطياً إلى 3 أو 4 جلسات من العلاج. ومن التأثيرات الجانبية لبرتوكول العلاج البؤري أو الشبكي بالليزر المذكور في دراسة ETDRS تشكل عتامات جانب مركزية في الساحة البصرية، وحدوث التليف تحت الشبكي، وكذلك تنمي وعائي مشيمي ثانوي secondary choroidal neovascularization. (60, 105)

تم تعديل بروتوكول إجراء التخثير الضوئي البؤري/الشبكي بالآرغون ليزر عدة مرات، وأكثر هذه التعديلات أهمية كانت في بروتوكولات دراسات DRCR.net حيث عدلت قطر الحرق في كل ضربة ليزر من 50-200 ميكروناً إلى 50 ميكروناً لجميع الحروق. (48) ويتم استخدام الليزر بأطوال موجية تقع ضمن طيف اللون الأصفر أو الأخضر، ولكن ليس في طيف الأزرق-الأخضر وذلك بسبب المخاوف من امتصاص طاقته من قبل الأصبغة اللوتئينية في اللطخة. ويعد استخدام صور الأوعية الشبكية الظليلة بالفلوريسين كدليل عند تطبيق الليزر أمراً اختيارياً. (106-108)

إن علاج وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز CI-DME والتي يبلغ متوسط ثخانتها المركزية CST بين 300 إلى 350 ميكروناً بالتخثير الضوئي البؤري/الشبكي باستخدام الليزر سوف ينقص هذه الثخانة بصورة وسطية 25 ميكروناً في المتابعة الأولى بعد 3-4 أشهر. وإن كل زيادة بقيمة 100 ميكرون في ثخانة اللطخة قبل العلاج فوق القيم السابقة سوف يقابلها تناقص بقيمة تقريبية حوالي 10 ميكرون بعد 3-4 أشهر من تطبيق العلاج البؤري أو الشبكي بالليزر. كما لوحظ عدم اختلاف قيمة حدة الإبصار قبل العلاج عن بعده بـ 3-4 أشهر. (108, 109)

التخثير الضوئي باستخدام الليزر تحت العتبة Subthreshold Laser:

ما زال تأثير استخدام الديود ليزر بالنبضات الميكروية MicroPulse في علاج وذمة اللطخة السكرية قيد الدراسة حالياً، ويتميز هذا النمط من الليزر عن الليزر التقليدي بغياب التندب على مستوى الظهارة الصباغية للشبكية RPE، وبغياب التنمي الوعائي المشيمي، وكذلك غياب عتامات الساحة البصرية جانب المركزية. (110)(111) لكن من سلبياته الأساسية عدم وجود دليل على إيصال الليرز بالشكل المطلوب من عدم إيصاله، وبافتقار العلاج به إلى معايير علاجية قياسية أو بروتوكولات واضحة، كما أن تراجع الوذمة بعد العلاج به يكون طويل الأمد وغالباً ما نحتاج إلى جلسات متكررة للعلاج. (110)

علاج وذمة اللطخة بعملية قطع الزجاجي الخلفي:

تستند الآراء التي تقترح دور عملية قطع الزجاجي الخلفي في علاج وذمة اللطخة السكرية إلى النظرية التي تتهم الوجه الخلفي للزجاجي والتصاقه بالشبكية بإحداث هذه الوذمة، حيث إن احتمال حدوث انفصال الزجاجي الخلفي في عين تعاني من وذمة لطخة سكرية أقل منه في عين لا تعاني منها. (40) وبناءً عليه فإن تحريض انفصال الزجاجي الخلفي الجراحي قد يلعب دوراً في شفاء وذمة اللطخة السكرية. (112)

بطبيعة الحال يوجد جدل واسع حول فائدة عملية قطع الزجاجي الخلفي في تحسن وذمة اللطخة السكرية، حيث ذكرت بعض الدراسات أن عملية قطع الزجاجي الخلفي تساعد على إحداث نقصانٍ في ثخانة اللطخة لكنها لا تحسن من النتائج البصرية. (113, 114) وذكر البعض الآخر تحسناً في حدة الإبصار بالإضافة على تناقص في ثخانة اللطخة. (56, 65) كما بينت بعض التقارير تحسناً في النتائج البصرية عند وجود مركبة شدية على اللطخة فقط، وعدم تحسنها في غياب الشد. (115) وفي دراسة محلية أجريت في مشفى المواساة الجامعي لعلاج وذمة اللطخة الصفراء جراحياً وجد أن هذه الوذمة تتحسن بصورة هامة إحصائياً عند وجود مركبة شدية واضحة على اللطخة، بينما لم تظهر هذه العملية الجراحية أي تحسنٍ هامٍ في وذمة اللطخة في حال غياب هذا المركبة الشدية. (116)

العلاجات الدوائية:

العوامل المضادة للتنمي الوعائي:

أثبتت العديد من التجارب السريرية الموثوقة فعالية هذه العوامل في علاج وذمة اللطخة السكرية، وأفضليتها على العلاج بالليزر ، وبالتالي أصبحت هذه العوامل خط المعالجة الأول، إذ إنها تستهدف بصورة أساسية بروتين عامل تنمي بطانة الأوعية VEGF، الذي يلعب التعبير الزائد عن مورثته دوراً هاماً في الآلية الإمراضية لوذمة اللطخة السكرية. (117)

وأثبتت هذه المركبات الدوائية قدرتها على إحداث تحسنٍ هامٍ سريرياً بحدة الإبصار عند مرضى وذمة اللطخة السريرية الشاملة للمركز بحدود سطرين على لوحة ETDRS وذلك بعد سنتين من المتابعة مقارنة ببقاء حدة الإبصار على حالها عند العلاج بالتخثير الضوئي بالليزر. وينطبق ذلك على حقن كل من مركبات الـ Ranibizumab، Bevacizumab، Aflibercept. (22, 65, 118, 119)

وقارنت دراسة DRCR.net -البروتوكول T-، بين فعالية Ranibizumab، Bevacizumab، Aflibercept، في علاج وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز، وأظهرت النتائج فعالية وأمان هذه المركبات الثلاثة في علاج الوذمة، ولم يلاحظ أي فرق في الفعالية بين المركبات الثلاثة في الأعين التي تبلغ حدة الإبصار فيها 20/40 أو أفضل، بينما في الأعين التي تبلغ حدة الإبصار فيها 20/50 أو أقل كان متوسط التحسن في حدة الإبصار 18.3، 13.3، 16.1 حرفاً وذلك عند حقن Aflibercept، Bevacizumab، Ranibizumab على التوالي وذلك بعد سنتين من المتابعة، مما يظهر تفوق أثر الـ Aflibercept في هذه العيون ولم يكن الفرق هاماً إحصائياً سوى بين مجموعتي Aflibercept و Bevacizumab. (120)

وقام البروتوكول T في دراسة DRCR.net بإجراء حقن شهرية للمرضى لمدة 4-6 أشهر، ومن ثم يتم إيقاف العلاج في حال عدم التحسن في حدة الإبصار أو في ثخانة اللطخة المركزية، أو في حال الوصول لقدرة بصرية 20/20 أو تراجع الوذمة بشكل كامل. ويعود الحقن من جديد إذا ما تم حدوث تراجع في حدة الإبصار أو في ثخانة اللطخة المركزية خلال المراجعات اللاحقة. أما في حال عدم حدوث نكس في هذه الوذمة في الزيارات اللاحقة يتم مضاعفة مدة المراقبة لقيمة أقصاها 4 أشهر. تم تبني هذا البروتوكول لمحاولة التقليل من عدد الحقن المطلوبة مع المحافظة على حدة إبصار جيدة وتناقص عدد الحقن المعطاة للمرضى في السنة الثانية إلى النصف تقريباً. (120)

ومن الأساليب الأخرى المتبعة لتقليل عدد الحقن وعبئها على المريض بروتوكول treat-and-extend حيث تتم المباعدة بين المتابعات بناءً على الاستجابة للعلاج. حيث أظهرت إحدى التجارب السريرية أن هذا البروتوكول حقق نتائج بصرية وتشريحية مشابهة لبروتوكول الحقن الشهري بعد سنتين من المتابعة ولكن بعدد أقل من الحقن. (121)

وأظهرت دراسة DRCR.net البروتوكول I أن العلاج باستخدام مركبات Anti-VEGFs مع إجراء التخثير الضوئي بالليزر البؤري الفوري أو اللاحق أعطى نتائجاً أفضل من العلاج بالليزر وحده أو بمشاركته مع حقن مركب التريامسنيولون أسيتونايد. (65)

وبناءً عليه فإن العلاج بحقن أحد مركبات Anti-VEGFs ضمن الجسم الزجاجي يعتبر حالياً الخط الأول في علاج وذمة اللطخة السكرية الشاملة للمركز.

العوامل المضادة للالتهاب الستيروئيدية:

بحثت عدة دراسات سريرية دور حقن الستيروئيدات القشرية طويلة وقصيرة الأمد ضمن الجسم الزجاجي في علاج وذمة اللطخة السكرية. حيث لم يظهر استخدام الستيروئيدات القشرية فائدة هامة سريرياً عند إعطائها على شكل قطرات أو حقنها حول المقلة. (122) وقامت إحدى الدراسات بمقارنة أثر حقن مركب التريامسينولون أسيتوناید ضمن الجسم الزجاجي مع إجراء التخثير الضوئي البؤري بالليزر، وكانت النتائج البصرية بعد 4 أشهر وكذلك 24 شهراً من المتابعة أفضل في المجموعة التي تلقت العلاج بالليزر. كما خضع 50% من الأعين ذات البلورة الطبيعية لعملية جراحة الساد خلال أول سنتين من الحقن. وكذلك ارتفع الضغط داخل المقلة لقيمة أعلى بـ 10 ملم زئبقي عن قيمته السابقة قبل الحقن عند 30% من المرضى. (115)

وأظهرت دراسة أخرى أن للمشاركة بين العلاج بالليزر وحقن مركب التريامسينولون أسيتوناید ضمن الجسم الزجاجي في الأعين ذات البلورة الكاذبة فعالية مشابهة لحقن مركبات Anti-VEGFs. (65) وعلى الرغم من ذلك يوجد إجماع من عدة دراسات على أن العلاج بحقن مركب التريامسينولون أسيتوناید ضمن الجسم الزجاجي يحمل خطراً أكبر لتشكل الساد وارتفاع الضغط داخل المقلة مقارنة بحقن مركبات Anti-VEGFs. (104, 119)

علاجات دوائية أخرى:

تتضمن العوامل الحالّة لألياف الجسم الزجاجي كمركب Microplasmin الذي يستخدم حقناً ضمن الجسم الزجاجي لعلاج وذمة اللطخة السكرية واعتلال الشبكية السكري المنمي عن طريق تحريضه لحدوث انفصال زجاجي خلفي. (123) وتتضمن أيضاً مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDS إلا أنه لا يوجد حتى اللحظة مراجعة منهجية تثبت فعالية هذه المركبات في علاج وذمة اللطخة السكرية. (124)

ويوضح الجدول رقم (6) التأثيرات الجانبية لأهم العلاجات المقترحة لوذمة اللطخة السكرية واعتلال الشبكية السكري.

الجدول رقم (6) – التأثيرات الجانبية والاختلاطات التي قد ترافق علاجات اعتلال الشبكية السكري.

العلاج	التأثيرات الجانبية / الاختلاطات
التخثير الضوئي البؤري بالليزر – لعلاج وذمة اللطخة السكرية.	• تدني فوري وعابر في حدة الإبصار. • عتامات جانب مركزية خاصة إذا ما تم الاقتراب كثيراً من النقرة أو وجود حروق كبيرة أو متجمعة. • عتامة مركزية دائمة بسبب حرق يصيب النقرة. • توسع منطقة الحرق بالليزر مع مرور الوقت. • حدوث تنمي وعائي مشيمي أو تليف تحت شبكي.
التخثير الضوئي الشبكي الشامل بالليزر – لعلاج اعتلال الشبكية السكري غير المنمي الشديد، أو اعتلال الشبكية المنمي	• تدني عابر في حدة الإبصار بسبب تفاقم وذمة اللطخة. • تضيق في الساحة البصرية المحيطية مع تطاول في زمن التكيف للظلام. • نزف في الزجاجي في حال وجود تنمي وعائي شاذ. • نقص أو ضعف في المطابقة. • توسع دائم في الحدقة.
عملية قطع الزجاجي الخلفي	• نزف في الزجاجي. • شق شبكي علاجي أو انفصال لاحق. • فقدان للبصر. • إنتان باطن عين. • تشكل الساد في حال كان القطع مع المحافظة على البللورة.
الحقن داخل الجسم الزجاجي	• نزف عيني. • ارتفاع في الضغط داخل المقلة خاصة عند حقن الستيروئيدات. • إنتان باطن عين. • ارتكاس التهابي غير خمجي. • تأثيرات جهازية محتملة لبعض الأدوية. • زيادة الشد المطبق من أليف الزجاجي والمركبات الليفية على الشبكية. • تشكل الساد.

طرق إيصال العلاج الدوائي إلى النسيج الشبكي لعلاج وذمة اللطخة السكرية :

توجد العديد من طرق إيصال الدواء إلى النسيج الشبكي تختلف بفعاليتها وتؤثر بصورة هامة على الحرائك الدوائية وعلى تركيز الدواء في النسيج الشبكي ومنها :

- استعمال القطرات العينية : طريقة قليلة الفعالية لايصال الدواء للقسم الخلفي للعين والشبكية وربما تكون واعدة مستقبلاً في ضوء تطوير تقنيات النانو. (125)
- الزرعات الدوائية ذات التحرر البطيء مثل : زرعة (Ozurdex, Allergan Inc.,USA) التي تضمن التحرر البطيء للديكساميتازون (126) ، زرعة Fluocinolone acetonide (Iluvien, Alimera Sciences Inc., Alpharetta, GA, USA) (127) وغيرها.
- الحقن تحت محفظة تينون الخلفية : تستخدم عادة لحقن تريامسينولون أسيتونايد TA ، (128) لكن لها أثر كبير على ارتفاع الضغط داخل المقلة كما أن تراكيز الدواء في النسيج الشبكي تكون أقل من طرق الحقن الأخرى.(129)
- الحقن ضمن الجسم الزجاجي : ويعتبر الطريقة التقليدية الأشيع ، ويضمن إيصال الدواء بصورة مباشرة إلى الجسم الزجاجي ومنه إلى النسيج الشبكي عبر الغشاء المحدد الباطن.
- طرق حديثة أثارت اهتمام الباحثين مؤخراً منها الحقن في الحيز فوق المشيمي وهو موضوع دراستنا.

الحيز فوق المشيمي كطريق لإيصال الدواء للقسم الخلفي للعين:

تم تجربة العديد من طرق إيصال الدواء إلى القسم الخلفي للعين مثل الحقن تحت الملتحمة أو الحقن تحت محفظة تينون كطرق بديلة تعتبر أكثر أماناً من حقن الأدوية ضمن الجسم الزجاجي ، لكن وعلى الرغم من إظهار هذه الطرق لفعالية أكبر مقارنة بمحاولة إيصال الدواء جهازياً عن طريق الفم (130) إلا أنها كانت أقل فعالية من الحقن ضمن الجسم الزجاجي عند الحديث عن علاج وذمة اللطخة السكرية. (131) كما أن إيصال الأدوية للمنطقة أمام الصلبة يعرضها لتصفية أكبر من الأوعية الدموية واللمفاوية في الملتحمة وما فوق الصلبة (132)، بالإضافة إلى ذلك فإن الصلبة تعتبر بحد ذاتها حاجزاً هاماً في طريق إيصال الدواء للشبكية ، لذلك كان من الضرورة بمكان محاولة إيجاد طريق آخر لإيصال المادة الدوائية للنسيج الشبكي متجاوزاً حاجز الصلبة ويملك فعالية أكبر من الحقن ضمن الجسم الزجاجي وآمناً كالحقن تحت الملتحمة وتحت محفظة تينون. ولهذا الأمر أجريت عدة دراسات لمحاولة إيصال الدواء للشبكية عبر الحيز فوق المشيمي الذي يبدو حتى اللحظة طريقاً واعداً يمكن عقد الآمال عليه.

تشريح الحيز فوق المشيمي:

يقع الحيز فوق المشيمي ما بين الصلبة والمشيمية ، ويعتبر حيزاً واعداً في مجال إيصال الدواء للقسم الخلفي للعين حيث يعتبر ملاصقاً للنسيج الشبكي والمشيمي حيث تتطور هناك أغلب الأمراض المزمنة التي تصيب القسم الخلفي للعين مثل اعتلال الشبكية السكري، انسدادات الأوردة الشبكية، تنكس اللطخة الشيخي والتهابات العنبة الخلفية. (133)

تحد طبقة lamina fusca الفسم الخارجي للمشيمية في الظروف الطبيعية ، وتعتبر منطقة انتقالية بين الألياف الصفيحية الرخوة للحمة المشيمية والألياف الأشد كثافةً وانتظاماً هندسياً في الصلبة ، تبلغ سماكة هذه الطبقة حوالي 35 ميكرومتر عند الأشخاص الطبيعيين وتلعب دوراً في التحكم بالضغط داخل المقلة عن طريق تنظيم جريان بروتينات المشيمية عبر الصلبة لتشكيل السبيل العنبي الصلبي. في الحالة الطبيعية تبقى هذه الألياف المشيمية والصلبية بالقرب من بعضها البعض وبالتالي تبقي هذا الحيز مغلقاً ، لكن أحياناً قد تتجمع بعض السوائل الراشحة أو حتى الدم في هذه الطبقة مسببةً تباعداً بين هذه الألياف أو ما يسمى بالانصباب فوق المشيمية أو النزف فوق المشيمي على التوالي. (134)

إن حقن مادة محلولة في الحيز فوق المشيمي سيؤدي إلى فتح هذا الحيز المغلق بصورة طبيعية لتزداد ثخانته إلى قيمة تصل لحدود 200-300 ميكرون. (135)

مقارنة التصفية والحرائك الدوائية بين الحيز فوق المشيمي والجسم الزجاجي:

الحرائك الدوائية ونفوذية الظهارة الصباغية RPE:

عند حقن مركب فلورسيئين الصوديوم NaF في الحيز فوق المشيمي لدى الحيوانات تبين أن التوافر الحيوي لهذا المركب في النسيج الشبكي والمشيمي أفضل ، حيث كان تركيزه في النسيج الشبكي بطريقة الحقن ضمن الحيز المشيمي أعلى بـ 36 ضعفاً و 25 ضعفاً من طريقة الحقن تحت الملتحمة وضمن الجسم الزجاجي على التوالي. (136) (137)

عند حقن مادة محلولة مثل Ranibizumab ضمن الجسم الزجاجي سيتمدد بداية بالسوائل ضمن الجسم الزجاجي وبالتالي يخف تركيزه ، ليصبح تركيزه أعظمياً في الجسم الزجاجي والشبكية. يقاوم الغشاء المحدد الباطن دخول الدواء من الجسم الزجاجي باتجاه الشبكية ، بينما تقاوم الظهارة الصباغية للشبكية دخول الدواء للمشيمية وبالتالي تزيد من تركيزه في الشبكية ، إن تراكيز الدواء في الشبكية حساسة بشدة لنفوذية الظهارة الصباغية أكثر من نفوذية الغشاء المحدد الباطن. إن زيادة مقدارها 5 أضعاف في نفوذية الظهارة الصباغية للشبكية ستؤدي إلى انخفاض في تركيز الدواء في النسيج الشبكي أكثر من 60%.(135)

يحدث عكس ذلك عند حقن مادة دوائية في الحيز فوق المشيمي ، حيث تقاوم الظهارة الصباغية دخول الدواء من المشيمية للشبكية ، ويقاوم الغشاء المحدد الباطن خروجه من الشبكية باتجاه الجسم الزجاجي ، كذلك الأمر إن تركيز الدواء في النسيج الشبكي في طريقة الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي حساس بشدة لنفوذية الظهارة الصباغية أكثر من نفوذية الغشاء المحدد الباطن. وبالتالي إن أي زيادة في نفوذية الظهارة الصباغية بمقدار 5 أضعاف ستترافق بزيادة في تركيز الدواء في النسيج الشبكي بمقدار 6 أضعاف.(135)

وبما أن تطور وذمة اللطخة في اعتلال الشبكية السكري متعدد العوامل ، وأحد أهم هذه العوامل هو تداعي حاجز الظهارة الصباغية وزيادة نفوذيته (139) (138) ، فإن حقن المواد الدوائية في الحيز فوق المشيمي سيؤمن تراكيز أعلى في النسيج الشبكي من حقنها ضمن الجسم الزجاجي. كما أنه لا يتعرض للتمديد بل يبقى مركزاً وبالتالي نحن بحاجة إلى تركيز أقل من المادة الدوائية وهذه أفضلية لطريق الحقن في الحيز فوق المشيمي. (135) لكن بالمقابل تتعرض المواد المحلولة لتصفية أسرع ، على سبيل المثال يبلغ العمر النصفي bevacizumab حوالي 8 ساعات ويصبح تركيزه شبه معدوم بعد 24 ساعة (136) وهذا ما يبرر الحاجة لحقنه في الحيز فوق المشيمي بتواتر أعلى من حقنه ضمن الجسم الزجاجي. بينما يختلف الأمر عند استخدام المعلقات ذات الحبيبات كالتريامسينولون أسيتونايد TA حيث يبقى لفترة أكثر من شهرين في الحيز فوق المشيمي. (135)

انتشار المادة الدوائية المحقونة:

إن انتشار المادة السائلة المحقونة في الحيز فوق المشيمي يتعلق بصورة أساسية بدرجة لزوجة هذه المادة ، حيث أظهرت المواد ذات اللزوجة المنخفضة انتشاراً أكبر من المواد ذات اللزوجة العالية التي تبقى في مكان الحقن وتؤدي لتوسع أكبر في الحيز فوق المشيمي رافعة الضغط داخل المقلة. إن مدى انتشار المادة الدوائية ضمن الحيز فوق المشيمي يتوقف على التوازن ما بين لزوجة المادة المحقونة والقوى الميكانيكية الحيوية لنسيج الصلبة والمشيمية.(140) وتم محاولة الاستفادة من هذه الميزة في محاولة إيصال المادة الدوائية بطريقة مركزة إلى الحيز فوق المشيمي القريب من اللطخة بالاستعانة بمادة HA hydrogel. (141)

أظهرت التجارب الحديثة أن المادة المحقونة ضمن الحيز فوق المشيمي تنحصر في هذا الحيز ولا تعبر عرف الصلبة Scleral Spur من الناحية الأمامية ، أو العصب البصري من الناحية الخلفية.(136) (142) كما أظهرت أن الأوردة الدوامية Vortex veins لها تأثير بسيط على انتشار المادة الدوائية ضمن هذا الحيز حيث أنها تعيق الانتشار فقط عند منشئها ، كما وجد أن الشرايين الهدبية الخلفية الطويلة ليس لها تأثير على هذا الانتشار بسبب عدم الارتباط الوثيق بين الصلبة والمشيمية في منطقة اختراقها للصلبة على عكس الشرايين الهدبية الخلفية القصيرة التي تعيق انتشار المادة الدوائية نسبياً في هذا الحيز بسبب الارتباط الوثيق بين الصلبة والمشيمية في مكان اختراقها للصلبة. (143)

كما أن انتشار المواد المؤلفة من الحبيبات أقل من انتشار المحاليل ، وهذا الانتشار يتعلق بصورة أساسية بكمية المادة المحقونة ولزوجة السواغ وليس بحجم الحبيبات.(144)

تصفية المواد الدوائية المحقونة:

يصل تركيز المحاليل ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة والكبيرة على حد سواء للذروة خلال 5 دقائق عند حقنها في الحيز فوق المشيمي مع انتقائية أعلى بكثير للنسيج الشبكي المشيمي مقارنة بنصف ساعة في الحقن ضمن الجسم الزجاجي وانتقائية أقل وتصبح غير قابلة للقياس خلال 24 ساعة في كلا الطريقين. (136)

بالنسبة للمواد ذات الحبيبات التي يبلغ قطرها من 20 نانومتر حتى 10 ميكرومتر وجد أنها تبقى في الحيز فوق المشيمي على الأقل لمدة شهرين. (144) (135)

إن تصفية المواد الدوائية المحقونة في الحيز فوق المشيمي تكون إلى الدوران الجهازي عبر الشعيرات الدموية المشيمية ، بالإضافة إلى النفاذ عبر الصلبة إلى الدوران ما فوق الصلبة ، كما وجد أن قسم من المادة المحقونة سوف يتسرب من مدخل الإبرة الدقيقة ، هذا التسريب يتعلق بعاملين أساسيين الأول هو كمية المادة المحقونة حيث يزداد التسريب بازديادها بسبب ارتفاع الضغط داخل المقلة ، الثاني هو إزالة رأس الإبرة الدقيقة فوراً بعد الحقن دون الانتظار لمدة دقيقة. (145)

بينما تصفية المواد المحقونة ضمن الجسم الزجاجي تكون عبر نفاذه إلى الخلط المائي ، عبر الدوران المشيمي وعبر الصلبة ، (135) بالإضافة إلى استقلاب المادة بفعل الأنزيمات الموجودة في الجسم الزجاجي بصورة قليلة. (146)

استخدام الإبر الدقيقة ذات اللمعة Hollow Microneedles في إيصال الدواء للحيز فوق المشيمي:

تعتبر الإبر ذات اللمعة Hollow needles من أكثر الأدوات الطبية استخداماً ، وتعتمد استخداماتها المتعددة على قدرة هذه الإبرة على تطبيق ضغط كافي ليخترق النسيج الهدف دون التسبب بألم غير محتمل أو ضرر كبير في النسيج أو تعرض الإبرة للكسر أو الانحناء. تجرى أغلب عمليات الحقن ضمن الجسم الزجاجي باستخدام ابر بقياس 27G أو 30G بطول نصف انش تقريباً.(147)

استهدفت عملية تطوير الإبر للحقن ضمن الجسم الزجاجي في الفترة الأخيرة محاولة إنقاص قطر هذه الإبر ، لكن يختلف الأمر عند الحديث عن الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي حيث لجأ الباحثون بصورة أساسية لتصميم إبر بطول أصغر لا يتعدى 1 ملم. (147) لذلك كان لابد من اللجوء للإبر الدقيقة ذات اللمعة.

تعتبر الإبر الدقيقة ذات اللمعة واحدة من طرق استعمال الإبر الدقيقة التي تلقى اهتماماً ودراسة واسعة في الفترة الأخيرة ، تؤمن الإبر الدقيقة ذات اللمعة إمكانية إيصال الدواء السائل إلى النسيج المستهدف بأقل

ضرر ممكن لهذا النسيج ، وتعتمد هذه الإبر كالإبر العادية على مبدأ الضغط الفعال لإحداث جريان للسائل ضمنها. استخدمت الإبر الدقيقة ذات اللمعة بداية في تأمين إيصال أدوية كالأنسولين والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي واللقاحات وغيرها إلى النسيج تحت الأدمة في الجلد ، ومن ثم اتسعت مجالات استعمالها بما فيها إيصال الدواء إلى طبقات ونسج محددة في العين ومنها الحيز فوق المشيمي. (148)

تبلغ أطوال الإبر الدقيقة عادة عدة مئات من الميكرونات وبأقطار صغيرة جداً قد تصل ل 36G (149) ، وتصنع من مواد متعددة منها المعدن أو السيليكون أو الزجاج. (148)

إن الإبرة الدقيقة المفضلة للحقن في الحيز فوق المشيمي يجب أن يكون طولها مساوياً لثخانة الصلبة والملتحمة في منطقة الحقن ، كما أن الحقن يجب أن يتم بصورة عمودية وبزاوية تتراوح بين 75 و 105 درجة.

ويفضل الحقن البطيء للمادة الدوائية خلال 15 ثانية ، ومن ثم الانتظار لأكثر من 30 ثانية قبل إزالة رأس الإبرة الدقيق. (150 ,136) وقد يكون من الأفضل الانتظار حوالي دقيقة من الوقت قبل إزالة الرأس. (151)

درجة أمان الحقن في الحيز فوق المشيمي :

شجعت العديد من الدراسات الحديثة استخدام هذا الطريق لإيصال المادة الدوائية للقسم الخلفي من العين وتحديداً للشبكية واعتبرت أن الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي يتمتع بدرجة جيدة من الأمان عند استخدام ابرة دقيقة ذات لمعة Hollow Microneedle. هذه الإبرة لها طول يساوي ثخانة الصلبة في منطقة الحقن ، حيث تكون مصممة لاختراق الصلبة والملتحمة فقط دون المشيمية والشبكية ومن ثم حقن المادة الدوائية التي تنتشر بدورها ضمن هذا الحيز لتحيط بالمشيمية. (136)

العوامل التي قد تؤثر على درجة أمان الحقن في الحيز فوق المشيمي :

إن مخاطر الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي تزداد بزيادة كمية المادة المحقونة ، كما أنها تزداد بالتغير المفاجئ للضغط داخل المقلة عند الحقن السريع لكمية كبيرة من المادة الدوائية خاصة إذا كانت على شكل معلق دوائي وليس محلول ، ويعزى هذا الاختلاف لبطء انتشار المادة المعلقة ضمن الحيز فوق المشيمي وتسببها في توسع هذا الحيز باتجاه الجسم الزجاجي على عكس المحاليل التي تنتشر في الحيز بسرعة وتسبب توسع خفيف ومعمم في كل الحيز. يعود هذا الضغط لقيمته الطبيعية بعد حوالي 20 دقيقة من الحقن. (150)

لم تظهر عملية حقن مادة poly (ortho ester) من قبل الباحث Einmahlet al (152) ضمن الحيز فوق المشيمي أي ضرر سريري سوى زيادة تصبغ خفيفة في المشيمية في مكان الحقن وتشكل بعض

الحويصلات الصغيرة في الحيز فوق المشيمي. بينما أبلغ Poole et al عن نزف بسيط والتهاب موضع زال بعد 3 أسابيع من الحقن. (153)

التغيرات المتوقعة في بنية المشيمية بعد عملية الحقن في الحيز فوق المشيمي :

زيادة تصبغ خفيفة في المشيمية في مكان الحقن (152) ، توسع خفيف في الحيز فوق المشيمي في منطقة اللطخة دون وجود أي تغير بنيوي أو تغير في ثخانة المشيمية المركزية أو إعاقة في تشكل الخلط المائي في العين المحقونة.(154)

التريامسينولون أسيتوناید TA هو الدواء المختار :

يعتبر Triamcinolone acetonide (TA) واحداً من مركبات الستيروئيدات القشرية ، ويستخدم حالياً كمادة دوائية فعالة لها تأثير مضاد للالتهاب ، وتأثير مضاد للتنمي الوعائي لعلاج العديد من أمراض الشبكية والمشيمية كوذمة اللطخة السكرية ، وانسدادات الأوردة الشبكية ، وتنكس اللطخة الشيخي وكذلك التهابات العنبة الخلفية. كما أنه المركب الأقل سمية على خلايا الشبكية و خلايا RPE من الستيروئيدات القشرية الأخرى (155) ، وعلى الرغم من اكتشاف وتطوير العديد من المركبات الأخرى إلا أنه ما يزال فعالاً في علاج هذه الأمراض وبتكلفة بسيطة.

يعد TA من المركبات ذات الحبيبات الصغيرة الكارهة للماء العديمة الشكل (156) وتوجد العديد من التركيبات الخاصة به ، من ضمنها TA المخلوط بمادة حافظة benzyl alcohol الذي يملك حبيبات ذات حجم أكبر حوالي 19 ميكروناً تقريباً على شكل بللورات بنسبة 100% (157) تميل للتجمع بشدة مع بعضها البعض (158) ، و TA الخالي من المواد الحافظة المؤلف من حبيبات ذات حجم أصغر عادة وأكثر عدداً حوالي 11.5 ميكروناً. (159) (157)

ولم تظهر الدراسات التجريبية على الحيوانات وجود أي سمية على خلايا RPE وخلايا موللر في الشبكية بين كل من نوعي TA الحاوي على المواد الحافظة والممد والنوع الخالي من المواد الحافظة. (160)

حقن التريامسينولون أسيتوناید TA ضمن الجسم الزجاجي :

يهدف الحقن ضمن الجسم الزجاجي لتخطي الحواجز الحيوية التي تمنع إيصال الدواء المطبق موضعياً للقسم الخلفي من العين كالقرنية والملتحمة والصلبة ، ويعد من أكثر الطرق نجاحاً ودراسةً بسبب تطور أدوات هذا الحقن وصياغة تعليمات واضحة لإجرائه ، ويعتبر حالياً الطريق التقليدي لإيصال الدواء للقسم الخلفي من العين. وعلى الرغم من أنه يجرى الآن بإبر ذات قطر صغير إلا أنه يعتبر عملية راضة للنسج العينية بشدة.

يحمل حقن التريامسينولون أسيتوناید TA ضمن الجسم الزجاجي عدة مخاطر منها تشكل الزرق والساد. (161) بالإضافة إلى مخاطر الحقن ضمن الجسم الزجاجي بحد ذاته مثل : إنتان باطن العين ، ونزف زجاجي أو نزف تحت الملتحمة ، وضرر للصلبة ، وتشكل الساد ، وانفصال شبكية (162)، وارتداد الدواء وخروجه عند إزالة الإبرة ، بالإضافة للألم. (164) (163)

حقن التريامسينولون أسيتوناید TA في الحيز فوق المشيمي :

إن حقن TA في الحيز ضمن المشيمي يضمن بقاءها في هذا الحيز لمدة تزيد عن شهرين. (150) (165)

يظهر TA انحلالاً ضعيفاً وكذلك معدل انتشار بطيء ضمن الحيز فوق المشيمي مما يجعله الدواء الأكثر مثالية للحقن ضمن الحيز فوق المشيمي من ناحية الحرائك الدوائية وبدرجة جيدة من الأمان. (164) (166)

يتوضع TA بعد حقنه ضمن الحيز فوق المشيمي بتراكيز عالية في الشبكية بحوالي 527,869 ضعفاً مقارنة بتركيزه في الخلط المائي ، وفي الجسم الزجاجي بحوالي 2773 ضعفاً عنه في الخلط المائي وهذا يعتبر نقطة إيجابية هامة لصالح الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي مقارنة بالطرق الأخرى التي يتوضع TA بتراكيز عالية فيها ضمن الخلط المائي مسبباً للزرق والساد. (150) (137) (167) (164)

وبالتالي يضمن حقن TA بكمية قليلة ضمن الحيز فوق المشيمي تراكيز علاجية عالية في كل من نسيج الشبكية والجسم الزجاجي وتراكيز قليلة في الخلط المائي ، مما يجعله مفضلاً على حقن TA تحت محفظة تينون وضمن الجسم الزجاجي ، كما أنه يحمل مخاطر أقل من الحقن ضمن الزجاجي. (150)

يعتبر بعض الباحثين أن الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي أكثر أماناً من الحقن ضمن الجسم الزجاجي حيث أننا نحقن ضمن طبقات العين ولا نخترق كامل جدار العين للوصول للجسم الزجاجي وبالتالي فإننا نحمي الشبكية والجسم الهدبي من ضرر محتمل (137) ، كما أن نتائج الدراسات السريرية المكتملة Phase I/II و II (168) و III (NCT03097315) في علاج وذمة اللطخة في سياق التهابات العنبة ، ودراسات Phase I/II (169) و II (NCT03126786) لعلاج وذمة اللطخة السكرية مع حقن مركب aflibercept أثبتت أمان هذه الطريقة ، وعلى الرغم من هذه الدراسات إلا أنه وحتى اللحظة لا توجد دراسة سريرية تقارن فعالية إيصال دواء معين للقسم الخلفي من العين بحقنه ضمن الحيز فوق المشيمي بفعالية حقن الدواء نفسه ضمن الجسم الزجاجي لعلاج مرض مزمن يصيب القسم الخلفي من العين ، وهنا تكمن أهمية إجراء بحثنا هذا لمعرفة فعالية حقن مادة تريامسينولون أسيتوناید TA في الحيز فوق المشيمي مباشرة لعلاج وذمة اللطخة السكرية وتحري أفضلية هذه الطريقة في الحقن مقارنة بالحقن التقليدي ضمن الجسم الزجاجي.

ثانياً

الدراسة العملية

مقدمة:

إن العلاج الناجح لأمراض العين لا يتعلق فقط بتطوير مواد دوائية جديدة فحسب، بل يرتبط أيضاً بإيجاد طرق أكثر فعالية في إيصال هذا الدواء بتراكيز علاجية مناسبة في النسيج المستهدف. خلال العقدين الماضيين اهتم الباحثون باستكشاف طرق جديدة لإيصال المواد الدوائية ، الخلايا الجذعية والغرسات الدوائية لعلاج الأمراض العينية المختلفة والوقاية من العمى.

تعتبر وذمة اللطخة السكرية من أشيع الأسباب المؤدية للعمى، كما يعتبر حقن الأدوية المختلفة كالتريامسينولون أسيتوناید TA ضمن الجسم الزجاجي أكثر علاجات وذمة اللطخة السكرية نجاحاً ودراسةً. برز في الفترة الأخيرة الحديث عن الحيز فوق المشيمي كطريق لإيصال الدواء للقسم الخلفي للعين اعتمد على تطور تقنيات الإبر الدقيقة ، إلا أنه ما زال يفتقر للدراسات المقارنة بين فعاليته وفعالية الطرق السابقة.

منهجية الدراسة Methodology :

تصميم الدراسة Study design :

دراسة تجريبية معشاة أحادية التعمية تصالبية بفترتين زمنيتين ، وعلاجين مختلفين ، ومتتاليتين علاجيتين.

Randomized, single-masked, 2-period, 2-treatment crossover clinical trial with 2 treatment sequence patterns.

حيث تتألف كل فترة زمنية من 3 أشهر يفصل بينهما فترة تصفية تبلغ مدتها الشهر.

مجموعة الدراسة Participants :

جمهرة من مرضى اعتلال الشبكية السكري المراجعين للعيادات العينية في مشفى المواساة الجامعي.

معايير الاشتمال Inclusion criteria :

- مريض يعاني من تدني في القدرة البصرية المصححة يعزى لوذمة لطخة سكرية هامة سريرياً CSME أو وذمة لطخة شاملة للمركز Central involved macular edema على صورة OCT بسماكة لطخة صفراء أعلى من 330 ميكرون ناجمة عن الإصابة بالداء السكري النمط الأول أو الثاني.
- العمر فوق 18 سنة.
- قدرة بصرية مصححة بين 20/32 و 20/400.

معايير الاستبعاد Exclusion criteria :

- استبعاد أمراض عينية مزمنة أخرى قد تؤدي لحدوث وذمة لطخة أو تسيء لها أو تؤثر على سيرها كانسداد الوريد الشبكي المركزي أو الفرعي ، تنكس اللطخة الشيخي الرطب ، التهابات العنبة الخلفية ، إقفار شديد في اللطخة أو مركبات ليفية شادة في منطقة اللطخة الصفراء.
- مريض لديه حسر أكبر من 6- درجات.
- حقن تريامسينولون أسيتونايد بالطريقة التقليدية ضمن الجسم الزجاجي في فترة أقل من 3 أشهر.
- حقن أحد الأدوية المضادة لعوامل التنمي البطاني الوعائي Anti-VEGFs بالطريقة التقليدية ضمن الجسم الزجاجي في فترة أقل من شهر.
- حقن أحد الأدوية المضادة لعوامل التنمي البطاني الوعائي Anti-VEGFs بالطريقة التقليدية ضمن الجسم الزجاجي أكثر من 4 مرات في السنة الأخيرة.
- حقن تريامسينولون أسيتونايد TA تحت محفظة تينون الخلفية خلال فترة أقل من 6 أشهر.
- بعض الإجراءات العلاجية كتخثير الشبكية الضوئي بالأرغون ليزر خلال فترة أقل من 6 أشهر أو الخضوع لعملية قطع زجاجي خلفي.
- مريض يعاني من الزرق أو لديه ارتفاع في الضغط داخل المقلة مستجيب على الستيروئيدات.
- عمل جراحي لاستخراج الساد خلال فترة أقل من 6 أشهر أو منذ أكثر من 6 أشهر مع قصة تشكل وذمة لطخة كيسية بعد العمل الجراحي.
- وجود نزف زجاجي يعيق إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT.
- مرضى بقصة رض نافذ أو كليل على العين.
- قصة قصور كلوي تطلب إجراء تحال دموي أو زرع كلية.
- ارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي لقيمة أعلى من 180 mmHg أو ارتفاع الضغط الشرياني الانبساطي لقيمة أعلى من 110 mmHg.

مكان الدراسة Location :

العيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي – قسم أمراض العين و جراحتها – كلية الطب البشري – دمشق – الجمهورية العربية السورية.

المدة الزمنية Study Timeline :

12 شهراً اعتباراً من تاريخ 1 نيسان 2019.

التداخل العلاجي Intervention :

تم فيها حقن عين المريض بمعلق تريامسينولون أسيتونايد (Triacort, PHARMATEX ITALIA, Srl) 4 ملغ بحجم 100µL في بداية الفترة إما عبر الحيز فوق المشيمي (الطريق A) أو ضمن الجسم الزجاجي (الطريق B) بصورة عشوائية، ويتم فحص المريض فحصاً كاملاً قبل الحقن مباشرة، ومن ثم بعد أسبوع ومن ثم بعد شهر ومن ثم يتم وضع التقييم النهائي في نهاية الأشهر الثلاثة من المتابعة. تبلغ فترة التصفية Washout Period شهراً كاملاً على الأقل بين الفترتين.

كل عين في هذه الدراسة التجريبية ستخضع عشوائياً لمتتالية علاجية واحدة إما (A,B) أو (B,A) حيث A هو طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي و B هو طريق الحقن ضمن الزجاجي.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من وذمة لطخة سكرية في كل من العينين معاً ومرشحين للعلاج بحقن التريامسينولون أسيتونايد سيتم تحديد العين اليمنى لتخضع لأحد المتتاليتين العلاجيتين بصورة عشوائية ، والعين اليسرى ستخضع للمتتالية العلاجية المعاكسة ، على سبيل المثال : إذا خضعت العين اليمنى للمتتالية العلاجية (B,A) ستخضع العين اليسرى للمتتالية العلاجية (A,B).

بعد إطلاع مجموعة الدراسة على ورقة المعلومات الخاصة بالدراسة تم أخذ الموافقة المستنيرة ، سيخضع جميع المرضى المشاركين في الدراسة لفحص عيني كامل عند بداية دخولهم في الدراسة وقبل الحقن ، ثم بعد أسبوع ، شهر ، 3 أشهر من الحقن وذلك في كل من الفترتين الزمنيتين. يتضمن الفحص العيني الكامل في كل زيارة ما يلي :

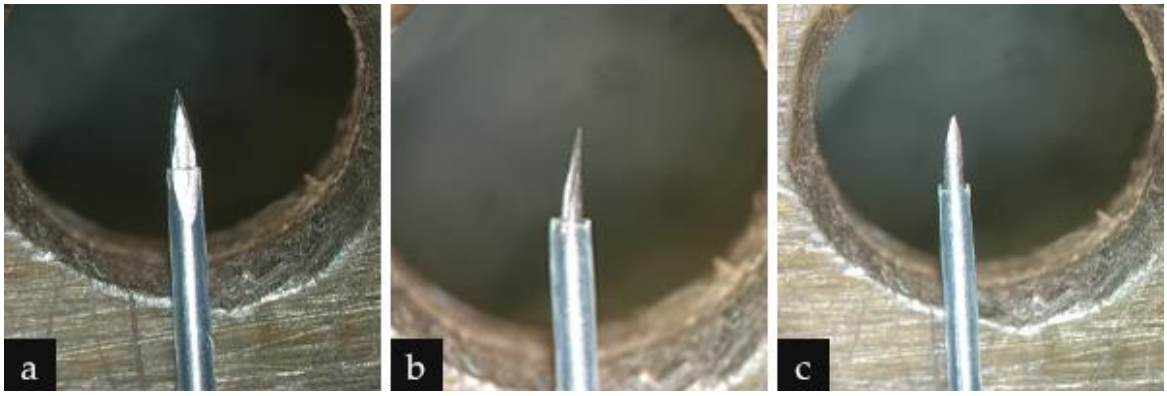
- أخذ قصة سريرية عينية وجهازية مفصلة لمعرفة ملائمة المريض للدراسة وعدم تحقيقه لمعايير الاستبعاد من الدراسة.
- قياس أسواء الانكسار بصورة أوتوماتيكية لدى المريض باستخدام جهاز Topcon KR-8100p (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) بالمركبتين الكروية واللابؤرية.
- أخذ قدرة بصرية غير مصححة باستخدام لوحة E Chart من مسافة 6 أمتار باستخدام Topcon projector ACP 8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- أخذ قدرة بصرية مصححة باستخدام لوحة E Chart من مسافة 6 أمتار باستخدام Topcon projector ACP 8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- فحص الأقسام الأمامية بجهاز المصباح الشقي Topcon slit lamp SL-D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً للبحث عن أمراض عينية محتملة.
- قياس الضغط داخل العين باستخدام جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الهوائي Topcon air puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

- فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر بعد توسيع الحدقة باستخدام عدسة Volk 78D (Volk Optical, Inc, Ohio, USA).
- تصوير مقطعي توافقي بصري OCT للطخة باستخدام جهاز Spectralis Spectral domain OCT (Heidelberg Engineering, Inc, Heidelberg, Germany) وذلك لقياس ثخانة اللطخة المركزية.
- تصوير مقطعي توافقي بصري للبيت الأمامي Anterior Segment OCT باستخدام جهاز Spectralis Spectral domain OCT (Heidelberg Engineering, Inc, Heidelberg, Germany) وذلك لتقييم ثخانة الصلبة والملتحمة في مكان الحقن في الزيارة الأولى فقط، ومن ثم إعادة هذه الصورة بعد عملية الحقن مباشرة للتأكد من أن المادة الدوائية استقرت في الحيز فوق المشيمي.
- بالإضافة إلى إجراء تحاليل مخبرية جهازية تتضمن قياس سكر الدم الصيامي ، قياس الخضاب السكري HbA1c ، البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL ، شحوم الدم الثلاثية TG ، الكوليسترول الكلي TC وذلك لكل مريض عند دخوله في الدراسة ومن ثم عند إجراء التقييم النهائي بعد 3 أشهر من الحقن في نهاية كل فترة زمنية.

بروتوكول الحقن في المسافة فوق المشيمية:

تضمن التداخل العلاجي حقن عين المريض بمعلق تريامسينولون أسيتونايد TA (Triacort, PHARMATEX ITALIA, Srl) 4 ملغ بحجم 100µL في الحيز فوق المشيمي باستخدام إبرة ذات قياس 27G وطول 0.5 انش محاطة بكم sleeve من السيليكون بقياس 26G يحضر من قثطرة وريدية توضع حول الإبرة وتقص تحت المجهر ليكون الكم الناتج أقصر من الإبرة بمسافة أكبر من ثخانة الصلبة والملتحمة في منطقة الحقن (المقاسة باستخدام Anterior Segment OCT) بحوالي 50-100 ميكرون وذلك لضمان الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي دون اختراق طبقات العين كاملة أو الحقن ضمن نسيج الصلبة.

وكان الحقن يجرى في غرفة العمليات كما يلي: اجراء التخدير الموضعي باستخدام قطرة Proparacaine ومن ثم يقطر Povidone iodine 4% ضمن رتوج الملتحمة ليترك لمدة 3 دقائق قبل الحقن، ليتم بعدها اختراق الإبرة للصلبة على بعد 4 ملم من اللم في أحد الربعين الوحشيين، بصورة عمودية على الصلبة بحيث تتجه حافة الإبرة باتجاه الخارج، ثم تحقن المادة الدوائية ببطء خلال فترة تمتد لـ 15 ثانية ومن ثم ينتظر لمدة 30 ثانية على الأقل بعد انتهاء الحقن قبل نزع الإبرة ببطء مع الضغط على مكان الحقن بعود قطني. ويظهر الشكل رقم (4) الإبرة المستخدمة في الحقن.



الشكل رقم (4) – الإبرة المستخدمة في الحقن في الحيز فوق المشيمي – a مسقط أمامي، b مسقط جانبي، c مسقط خلفي.

إن المرضى الذين لم يكملوا المتتالية العلاجية المخصصة لهم لأسباب تتعلق بنقص المتابعة أو تحسن في الوذمة على صورة OCT لدرجة عدم حاجتنا لعلاجها أو لتكرار الحقن تم استبعادهم من الدراسة التصالبية وتحليل نتائجهم ومناقشتها كمجموعات مستقلة.

المخرجات الأساسية للدراسة Primary Endpoints :

- التغير الوسطي الحاصل في قيمة القدرة البصرية المصححة في نهاية كل فترة تداخل.
- التغير الوسطي الحاصل في ثخانة اللطخة المركزية CSMT معبراً عنها بالنسبة المئوية (قيمة ثخانة اللطخة المركزية CSMT في بداية كل فترة – قيمة ثخانة اللطخة المركزية CSMT في نهاية الفترة ذاتها / قيمة ثخانة اللطخة المركزية في بداية الفترة * 100).
- التغير الوسطي الحاصل في ثخانة اللطخة المركزية CSMT المعبر عنها بالنسبة المئوية مقسومة على قيمة الخضاب الغلوكوزي في نهاية الفترة ذاتها.

المخرجات الثانوية للدراسة Secondary Endpoints :

- التغير الوسطي الحاصل في قيمة الضغط داخل المقلة.
- التغير الوسطي الحاصل في حجم اللطخة معبراً عنه بالنسبة المئوية.

التعشية Randomisation :

تم تحقيق عشوائية تعيين المرضى على المتتاليات العلاجية (A,B) أو (B,A) بمساعدة برمجيات حاسوبية متخصصة في تعيين الأرقام العشوائية على شبكة الانترنت.(170)

https://www.sealedenvelope.com (Sealed Envelope Ltd., London, UK).

تحليل البيانات Statistical Analysis :

- بلغ حجم العينة للدراسة التصالبية 16 عيناً باعتبار قيمة خطأ ألفا α=0.05 ، وقيمة خطأ بيتا β=0.2 بقوة دراسة 80% ، للكشف عن حجم تأثير يبلغ 0.8 أو أكثر بين الطريقتين ، وذلك بعد اختيار الاختبار الإحصائي المناسب على برنامج GPower 3.1.
- تم جمع البيانات وتدوينها وتصنيفها في مجموعات ومن ثم إجراء الإحصاء الوصفي بالاستعانة بجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد .
- تم إجراء الدراسة الاحصائية من خلال برنامج SPSS النسخة 24 وسيتم اعتبار α=0.05.
- تم استخدام اختبارات Linear Mixed Models المتقدمة بالإضافة لاختبارات T-tests أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الرقمية، واختبار Chi-square للمتغيرات الفئوية.
- مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة ومناقشتها.

الإحصاء الوصفي:

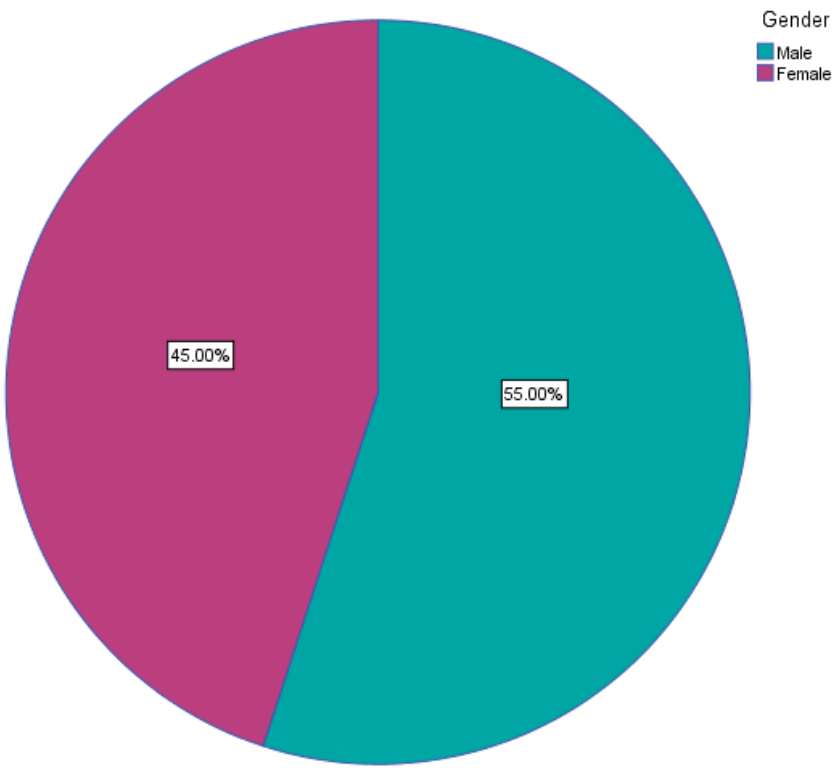
بلغ عدد العينة في الدراسة التصالبية 20 مريضاً (27) عيناً، تم إدخال كلا العينين في الدراسة التصالبية لدى 7 مرضى منهم، جميع هؤلاء المرضى يعانون من الداء السكري النمط الثاني.

توزع متغير الجنس في العينة المدروسة:

بلغ عدد المرضى الذكور 11 مريضاً من أصل 20 مريضاً بنسبة 55%، وعدد المرضى الإناث 9 مريضات من أصل 20 بنسبة 45%.

الجدول رقم (7) – توزع متغير الجنس في العينة المدروسة.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Male	11	55.0	55.0	55.0
	Female	9	45.0	45.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	



الشكل رقم (5) – توزع متغير الجنس في العينة المدروسة.

توزع متغير العمر في العينة المدروسة:

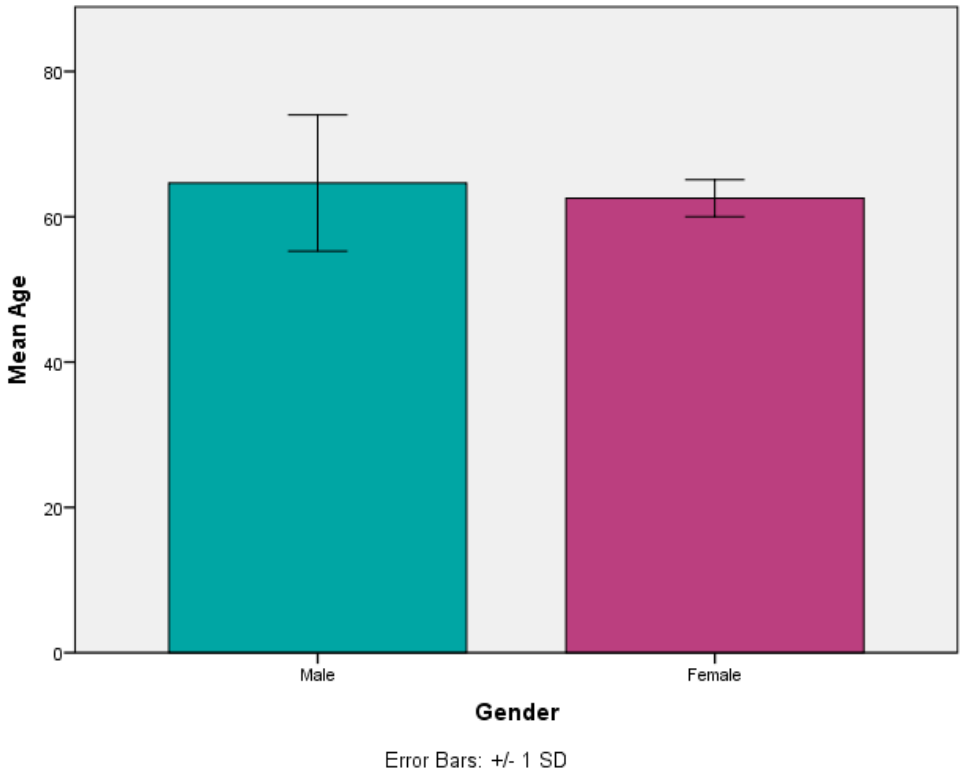
بلغ متوسط عمر العينة (SD±7.09) 63.70 سنة، بلغ متوسط أعمار الذكور 64.64 (SD±9.97) سنة، ومتوسط أعمار الإناث (SD±2.55) 62.56 سنة، قيمة P=0.495.

الجدول رقم (8) – توزع متغير العمر في العينة المدروسة.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	20	50	86	63.70	7.079
Valid N (listwise)	20				

الجدول رقم (9) – توزع متغير العمر تبعاً للجنس.

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Age	Male	11	64.64	9.373	2.826
	Female	9	62.56	2.555	.852



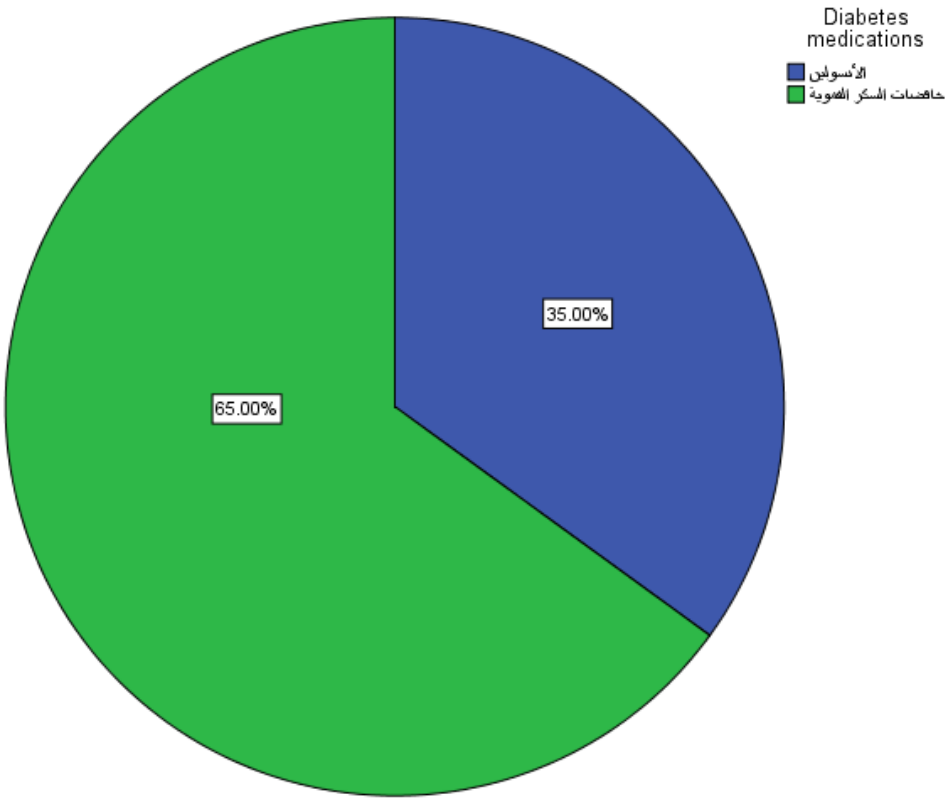
الشكل رقم (6) – توزع متغير العمر تبعاً للجنس.

توزع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المريض:

لوحظ أن 7 مرضى من أصل 20 بنسبة 35% يستخدمون حقن الأنسولين تحت الجلد لضبط الداء السكري لديهم، و 13 مريضاً 65% يستخدمون خافضات السكر الفموية.

الجدول رقم (10) – توزع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المريض.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	الأنسولين	7	35.0	35.0	35.0
	الأدوية الفموية	13	65.0	65.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	



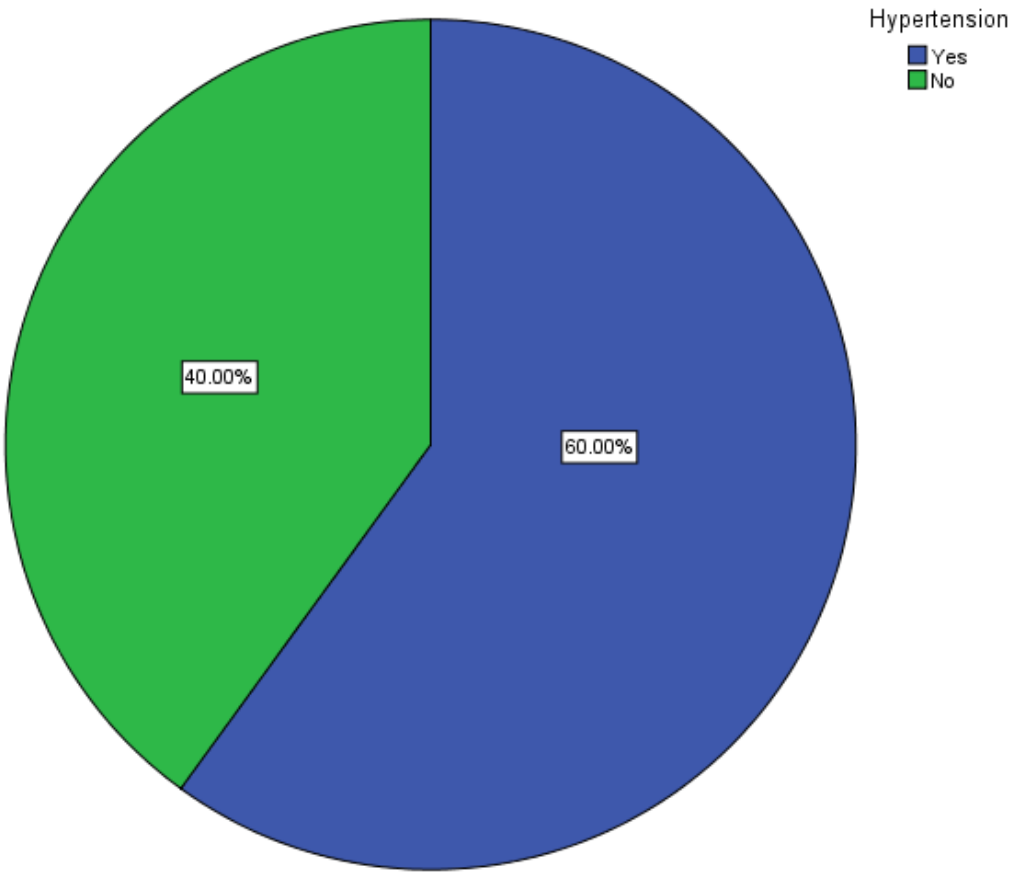
الشكل رقم (7) – توزع متغير الدواء الخافض للسكر المستخدم من قبل المريض.

توزع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة:

لوحظ أن 12 مريضاً من أصل 20 بنسبة 60% يعانون من ارتفاع التوتر الشرياني المزمن، و 8 مرضى 40% لا يعانون منه.

الجدول رقم (10) – توزع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	نعم	12	60.0	60.0	60.0
	لا	8	40.0	40.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	



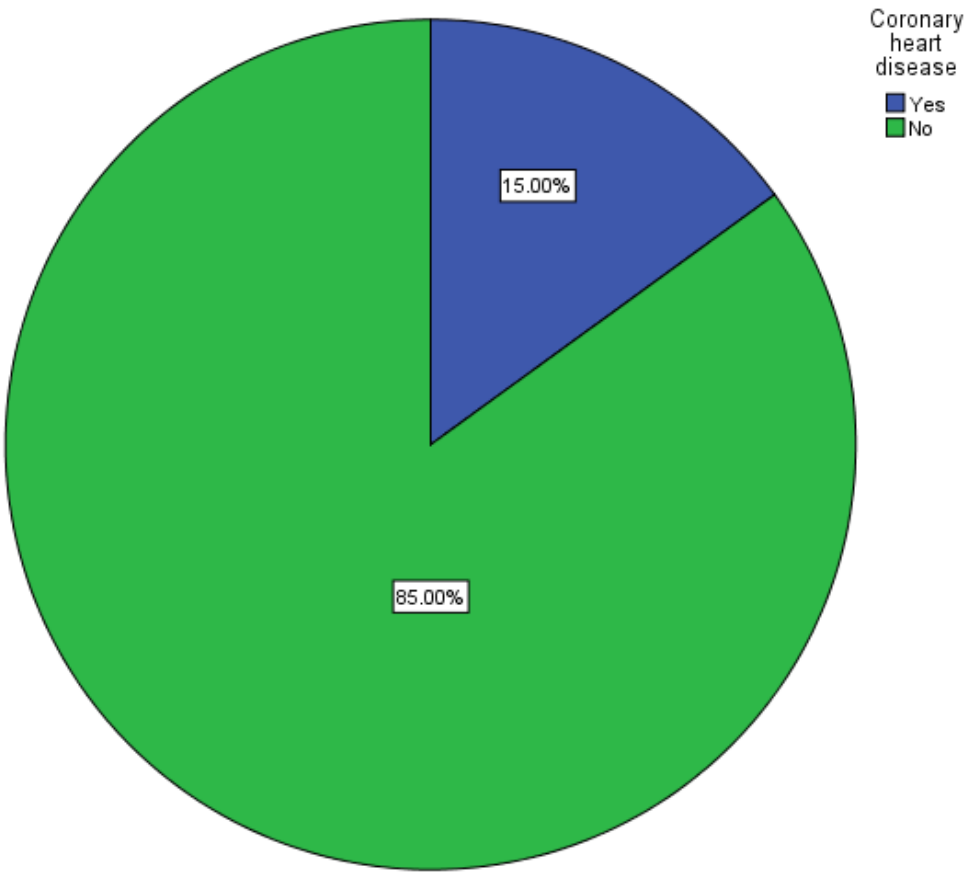
الشكل رقم (8) – توزع متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني في العينة المدروسة.

توزع متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي في العينة المدروسة:

لوحظ أن 17 مريضاً من أصل 20 بنسبة 85% لا يعانون من الإصابة بالداء القلبي الإكليلي، و 3 مرضى 15% يعانون منه.

الجدول رقم (11) – توزع متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي في العينة المدروسة.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yes	3	15.0	15.0	15.0
	No	17	85.0	85.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	



الشكل رقم (9) – توزع متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي في العينة المدروسة.

توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة:

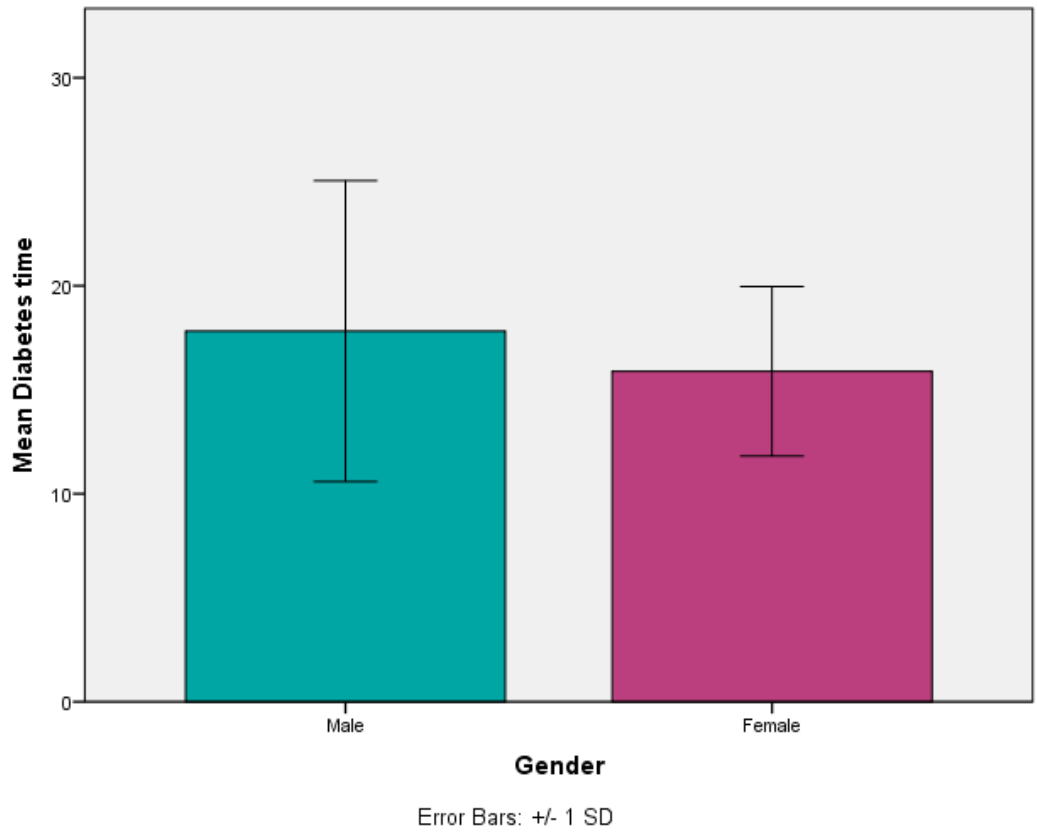
بلغ متوسط مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة (SD±5.96) 16.95 سنة، أما عند الذكور فقد بلغ (SD±7.23) 17.82 سنة، وعند مجموعة الإناث (SD±4.07) 15.89 سنة. وقيمة P=0.486 (غير هامة إحصائياً).

الجدول رقم (12) – توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري في العينة المدروسة.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Diabetes time	20	10	35	16.95	5.960
Valid N (listwise)	20				

الجدول رقم (13) – توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري تبعاً للجنس.

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Diabetes time	Male	11	17.82	7.236	2.182
	Female	9	15.89	4.076	1.359



الشكل رقم (10) – توزع متغير مدة الإصابة بالداء السكري تبعاً للجنس.

الإحصاء التحليلي:

تمت دراسة الفروق بين التغيرات الوسطية لحدة الإبصار وثخانة اللطخة المركزية وثخانة اللطخة في دائرتي 3 ملم و 6 ملم وحجم اللطخة الكلي والضغط داخل المقلة باستخدام اختبارات 2-sided Type III F-test لمعرفة أثر حقن التريامسينولون أسيتوناید بأحد الطريقين عن طريق بناء نموذج إحصائي متقدم هو Linear mixed-effect regression model، حيث احتوى النموذج المبدئي له على متغيرات (الأدوية الخافضة للسكر، ارتفاع التوتر الشرياني، وجود داء قلبي اكليلي، حالة العدسة) كتأثيرات ثابتة Fixed effects مع تفاعلها مع متغير الزمن Index_1، ومتغيرات (طريق الحقن، المتتالية) كتأثيرات ثابتة مع تفاعلها مع بعضها ومع متغير الزمن، ومتغيرات (الخضاب الغلوكوزي، مدة الإصابة بالداء السكري) كتأثيرات ثابتة، ومتغيرات (الرقم التسلسلي للعين تبعاً للرقم التسلسلي للمريض، والزمن) كتأثيرات عشوائية، تمت ملاءمة هذا النموذج الإحصائي المتقدم باستخدام برنامج SPSS 26.

أولاً - دراسة متغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية:

تم بناء نموذج Linear mixed-effect regression model، حيث تم وضع الرقم التسلسلي للعين تبعاً للرقم التسلسلي للمريض (Eye_ID nested in Patient_ID) ومتغير المتابعات الزمنية index_1 كعوامل عشوائية Random effects في النموذج المذكور حيث بلغت قيمة Wald Z = 3.553 بقيمة P<0.001، أي أننا نرفض الفرضية الصفرية حيث يوجد تنوع هام تبعاً للمريض ولعينه المدروسة يؤثر في قيمة متوسط ثخانة اللطخة المركزية البدئية وفي الاستجابة للعلاج بأحد الطريقين.

Estimates of Covariance Parameters[a]

Parameter		Estimate	Std. Error	Wald Z	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Repeated Measures	Variance	11082.665460	1927.322919	5.750	.000	7881.640748	15583.744260
Intercept + Index1 [subject = Patient_ID * Eye_ID]	Variance	5002.784565	1408.170068	3.553	.000	2881.495377	8685.717008

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

كانت نتيجة نموذج Linear mixed-effect regression model هامة إحصائياً P<0.001، أما عند دراسة العوامل الثابتة Fixed Effects ضمن النموذج لمعرفة أثرها بإجراء تصحيح Bonferroni تبين ما يلي:

الجدول رقم (14) – يظهر قيم الدلالة الإحصائية لمتغيرات التأثيرات الثابتة.

Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Intercept	1	84.798	23.956	.000
method	1	85.321	.042	.839
Sequence	1	48.841	1.196	.279
Diabetesmedications	1	82.126	1.756	.189
Hypertension	1	52.026	6.231	.016
Coronaryheartdisease	1	50.148	10.659	.002
lens	2	51.277	8.316	.001
Index1	2	100.206	20.244	.000
method * Index1	2	72.513	2.559	.034
method * Sequence * Index1	5	90.048	1.390	.235
method * Diabetesmedications	1	88.922	1.243	.268
method * Hypertension	1	89.345	.376	.542
method * Coronaryheartdisease	1	73.332	2.149	.147
method * lens	2	79.326	2.073	.133
Diabetestime	1	47.634	4.744	.034
HbA1c_1	1	112.839	.193	.661

1- متغير الأدوية الخافضة للسكر:

على الرغم من أن المتوسط الحسابي الإجمالي في كل المتابعات كان أعلى لدى المرضى الذين يستعملون حقن الأنسولين تحت الجلد إلا أنه لم يكن لهذا المتغير منفرداً أية دلالة هامة إحصائياً لناحية تأثيره على النموذج P=0.189.

الجدول رقم (15) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للأدوية الخافضة للسكر.

				95% Confidence Interval	
Diabetes medications	Mean	Std. Error	df	Lower Bound	Upper Bound
الأنسولين	600.249[b]	53.195	66.572	494.059	706.440
خافضات السكر الفموية	521.612[b]	36.204	53.852	449.024	594.201

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

Pairwise Comparisons[a]

(I) Diabetes medications	(J) Diabetes medications	Mean Difference (I-J)	Std. Error	df	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
						Lower Bound	Upper Bound
الأنسولين	خافضات السكر الفموية	78.637	59.340	82.126	.189	-39.406	196.680

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA لإنقاص قيمة متوسط ثخانة اللطخة المركزية، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية، P=0.268. الجدول رقم (14).

الجدول رقم (16) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للأدوية الخافضة للسكر ومجموعتي الحقن.

Route	Diabetes medications	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	الأنسولين	625.116[b]	60.709	90.740	504.520	745.713
	خافضات السكر الفموية	504.587[b]	37.352	70.112	430.092	579.082
IVTA	الأنسولين	575.382[b]	63.481	94.195	449.343	701.422
	خافضات السكر الفموية	538.637[b]	45.362	84.995	448.446	628.829

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 18.83, HbA1c = 7.6494.

2- متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.016، حيث كانت قيم متوسط ثخانة اللطخة المركزية لدى المرضى المصابين بارتفاع التوتر الشرياني أعلى من غير المصابين في إجمالي المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن.

الجدول رقم (17) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للإصابة بارتفاع التوتر الشرياني.

Hypertension	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
نعم	625.232[b]	32.331	50.090	560.297	690.167
لا	496.630[b]	51.592	51.232	393.066	600.195

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 18.83, HbA1c = 7.6494.

Univariate Tests[a]

Numerator df	Denominator df	F	Sig.
1	52.026	6.231	.016

The F tests the effect of Hypertension. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA لإنقاص قيمة متوسط ثخانة اللطخة المركزية، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية، P=0.542. الجدول (14).

الجدول رقم (18) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للإصابة بارتفاع التوتر الشرياني ومجموعتي الحقن.

Route	Hypertension	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	نعم	638.612[b]	37.271	71.770	564.310	712.913
	لا	491.092[b]	56.449	69.397	378.490	603.694
IVTA	نعم	611.851[b]	34.361	67.547	543.278	680.425
	لا	502.168[b]	63.921	85.623	375.090	629.247

3- متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.002، حيث كانت قيم متوسط ثخانة اللطخة المركزية لدى المرضى المصابين بالداء القلبي الإكليلي أعلى من غير المصابين في إجمالي المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن.

الجدول رقم (19) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للإصابة بالداء القلبي الإكليلي.

Coronary heart disease	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
نعم	686.058[b]	66.013	51.143	553.540	818.576
لا	435.804[b]	30.981	46.224	373.451	498.158

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

Univariate Tests[a]

Numerator df	Denominator df	F	Sig.
1	50.148	10.659	.002

The F tests the effect of Coronary heart disease. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA لإنقاص قيمة متوسط ثخانة اللطخة المركزية، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية، P=0.147. الجدول (14).

الجدول رقم (20) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً للإصابة بالداء القلبي الإكليلي ومجموعتي الحقن.

Route	Coronary heart disease	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	نعم	716.209[b]	73.256	69.985	570.105	862.314
	لا	413.495[b]	34.457	65.218	344.684	482.305
IVTA	نعم	655.906[b]	74.862	76.089	506.809	805.003
	لا	458.114[b]	35.112	69.057	388.068	528.160

4- متغير حالة البللورة:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.001، حيث كانت قيم متوسط ثخانة اللطخة المركزية لدى المرضى البللورة الكاذبة أعلى في إجمالي المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن.

الجدول رقم (21) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لحالة البللورة.

lens status	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Phakic	512.913[b]	43.805	49.770	424.917	600.909
Pseudophakic	799.425[b]	80.617	59.268	638.126	960.725

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 18.83, HbA1c = 7.6494.

Univariate Tests[a]

Numerator df	Denominator df	F	Sig.
2	51.404	8.316	.001

The F tests the effect of lens status. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Dependent Variable: Baseline - CST.

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA لإنقاص قيمة متوسط ثخانة اللطخة المركزية، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية، P=0.133. الجدول (14).

الجدول رقم (22) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير ثخانة اللطخة المركزية تبعاً لحالة البللورة ومجموعتي الحقن.

Route	lens status	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	Phakic	548.688[b]	47.760	69.152	453.413	643.963
	Pseudophakic	815.739[b]	84.809	73.354	646.728	984.750
IVTA	Phakic	477.138[b]	51.710	77.867	374.188	580.089
	Pseudophakic	783.112[b]	93.957	83.665	596.257	969.966

5- متغير الزمن Index_1:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P<0.001، وذلك بين المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن. الجدول (14).

6- التداخل بين متغيري الزمن Index_1 وطريق الحقن Route:

كان لهذا التداخل تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.034، الجدول (14). وذلك بين المتابعات ومجموعتي الحقن، حيث لوحظ تناقص أكبر في متوسط ثخانة اللطخة المركزية عند المرضى الذين حقنوا بطريقة SCTA من المرضى الذين حقنوا بطريقة IVTA وذلك بغض النظر عن المتتالية Sequence (AB – BA).

ولدراسة قيمة متغير ثخانة اللطخة المركزية في كل مجموعة على حدة وبين المتابعات تم إجراء اختبار Repeated measures ANOVA.

مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي:

بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقدراً بالميكرون قبل الحقن في الحيز فوق المشيمي قيمة (SD±211.95) 628.08 ميكروناً، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي (SD±175.86) 393.96 ميكروناً، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد (SD±203.68) 458.04 ميكروناً.

الجدول رقم (23) – توزع متغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - CST	25	384	1370	628.08	211.954
After month - CST	25	191	958	393.96	175.863
After 3 months - CST	25	202	987	458.04	203.683
Valid N (listwise)	25				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد TA في الحيز فوق المشيمي من خلال دراسة متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقدرةً بالميكرون بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين وجود فرق هام إحصائياً بقيمة P<0.001 وذلك مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.053 وقيمة Wilks' Lambda = 0.311.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
Followups	.775	5.871	2	.053	.816	.867	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Followups	Sphericity Assumed	731933.520	2	365966.760	29.459	.000	.551
	Greenhouse-Geisser	731933.520	1.632	448410.991	29.459	.000	.551
	Huynh-Feldt	731933.520	1.735	421873.712	29.459	.000	.551
	Lower-bound	731933.520	1.000	731933.520	29.459	.000	.551

وعند إجراء اختبار Pairwise Comparisons بتصحيح Bonferroni لمعرفة أين يكمن هذا الفرق الهام إحصائياً، تبين وجود فرق هام بين متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقدراً كنسبة مئوية (SD±19.67%) 35.68%- من قيمة الثخانة قبل الحقن، وبين متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقدراً كنسبة مئوية (SD±24.15%) 25.33%- من قيمة الثخانة قبل الحقن.

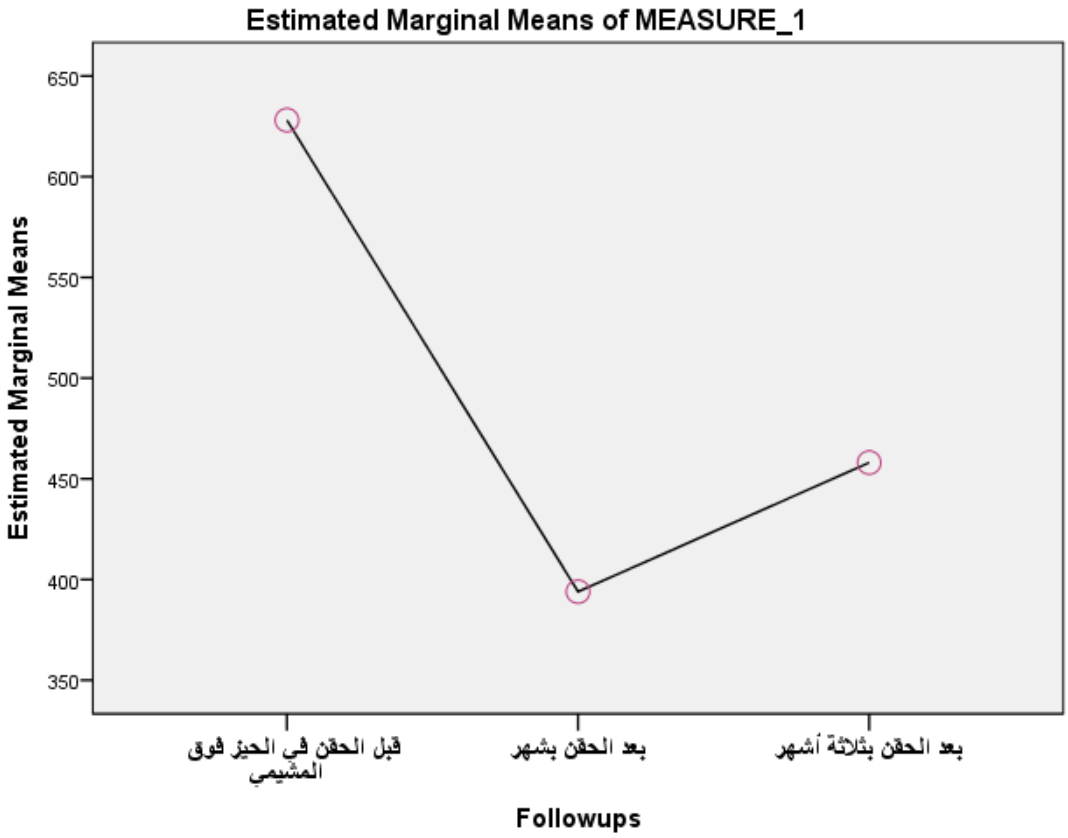
Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) Followups	(J) Followups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	234.120*	32.808	.000	149.683	318.557
	3	170.040*	36.807	.000	75.311	264.769

الجدول رقم (24) – توزع متغير تحسن ثخانة اللطخة المركزية بعد الحقن في الحيز فوق المشيمي بشهر وبثلاثة أشهر – معبراً عنه كنسبة مئوية.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Change_in_CST_After_month	25	-73.17%	-3.29%	-35.6812%	19.67205%
Change_in_CST_After_3_months	25	-69.78%	13.72%	-25.3360%	24.15058%
Valid N (listwise)	25				



الشكل رقم (11) – متغير ثخانة اللطخة المركزية CST مقدراً بالميكرون في المتابعات الزمنية الثلاثة.

مجموعة الحقن في الجسم الزجاجي:

بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقدراً بالميكرون قبل الحقن ضمن الجسم الزجاجي قيمة 591.19 (SD±203.40) ميكروناً، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب الترياميسينولون أسيتونايد ضمن الجسم الزجاجي (SD±165.13) 414.42 ميكروناً، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب الترياميسينولون أسيتونايد (SD±194.42) 550.84 ميكروناً.

الجدول رقم (25) – توزع متغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - CST	26	325	1241	591.19	203.402
After month - CST	26	250	1019	414.42	165.134
After 3 months - CST	25	234	1012	550.84	194.420
Valid N (listwise)	25				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم فعالية حقن مركب الترياميسينولون أسيتونايد TA ضمن الجسم الزجاجي من خلال دراسة متوسط ثخانة اللطخة المركزية مقدرةً بالميكرون بين المتابعات

الزمنية الثلاثة، تبين وجود فرق هام إحصائياً بقيمة P<0.001 وذلك مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.068 وقيمة Wilks' Lambda = 0.272.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
followups	.791	5.378	2	.068	.827	.881	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
followups	Sphericity Assumed	447747.387	2	223873.693	17.709	.000
	Greenhouse-Geisser	447747.387	1.655	270554.041	17.709	.000
	Huynh-Feldt	447747.387	1.762	254105.568	17.709	.000
	Lower-bound	447747.387	1.000	447747.387	17.709	.000

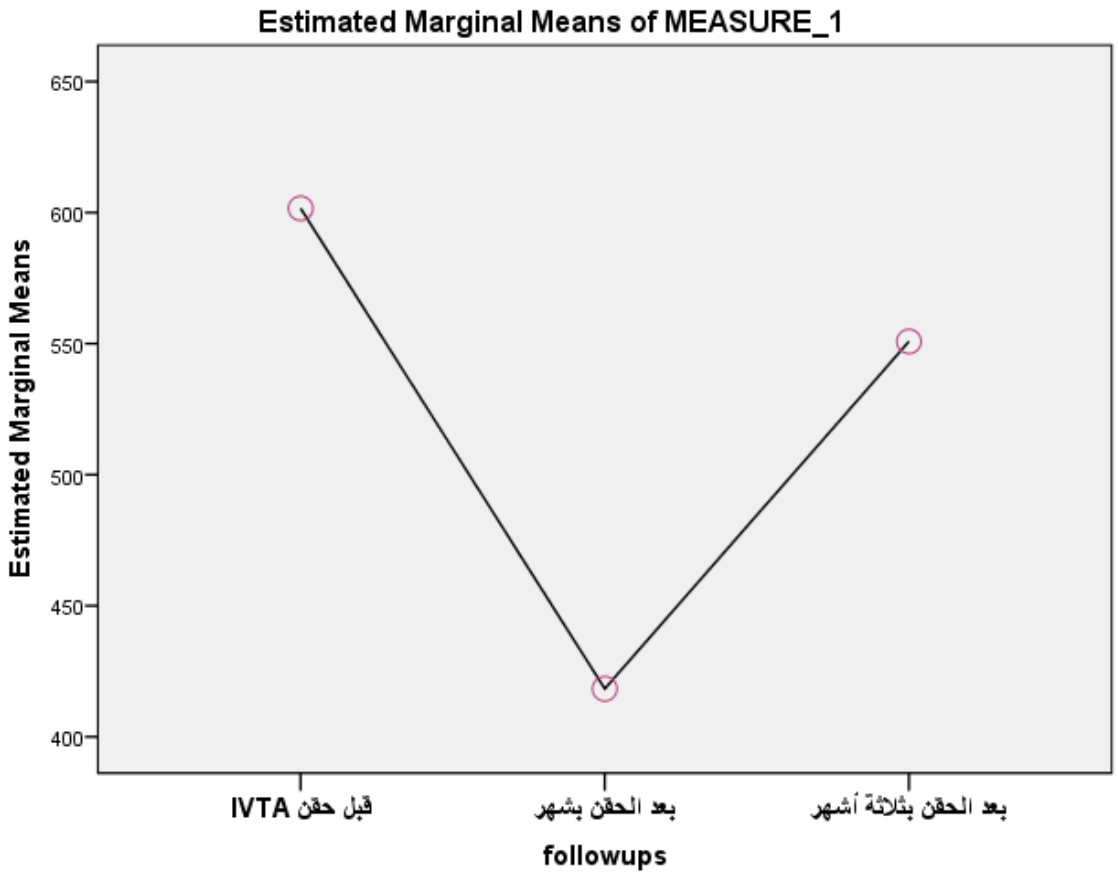
وعند إجراء اختبار Pairwise Comparisons بتصحيح Bonferroni لمعرفة أين يكمن هذا الفرق الهام إحصائياً، تبين وجود فرق هام بين متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقدراً كنسبة مئوية (SD±16.87%) 28.40%- من قيمة الثخانة قبل الحقن، بينما لم يكن الفرق هاماً إحصائياً بين متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.523 والتحسن وسطي مقدراً كنسبة مئوية (SD±28.26%) 5.10%- من قيمة الثخانة قبل الحقن.

Pairwise Comparisons

(I) followups	(J) followups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b] Lower Bound	Upper Bound
1	2	183.280*	23.626	.000	122.475	244.085
	3	50.760	36.263	.523	-42.567	144.087

الجدول رقم (26) – توزع متغير تحسن ثخانة اللطخة المركزية بعد الحقن ضمن الجسم الزجاجي بشهر وبثلاثة أشهر – معبراً عنه كنسبة مئوية.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Change_in_CST_After_month	26	-59.25	-2.46	-28.4017	16.87433
Change_in_CST_After_3_months	25	-54.91	67.23	-5.1004	28.26988
Valid N (listwise)	25				



الشكل رقم (12) – متغير ثخانة اللطخة المركزية CST مقدراً بالميكرون في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.

7- التداخل بين متغيرات الزمن Index_1 وطريق الحقن Route والمتتالية العلاجية Sequence:

لم يكن لهذا التداخل تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.235، وذلك في إجمالي المتابعات، بين المتتاليتين AB و BA في مجموعتي الحقن SCTA و IVTA. الجدول (14).

8- متغير مدة الإصابة بالداء السكري:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.034، حيث ترافقت المدة الزمنية الأطول للإصابة بالداء السكري مع استجابة أقل على العلاج (قيمة أقل لمتوسط ثخانة اللطخة المركزية) بكلا الطريقين. الجدول (14).

9- متغير قيمة الخضاب الغلوكوزي HbA1c:

لم يكن لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.661. أي لم يكن له أي أثر في تغيير الاستجابة على العلاج (قيمة متوسط ثخانة اللطخة المركزية) بكلا الطريقين. الجدول (14).

مقارنة التغير في متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد شهر من الحقن معبراً عنه بنسبة مئوية بين مجموعتي الحقن SCTA و IVTA:

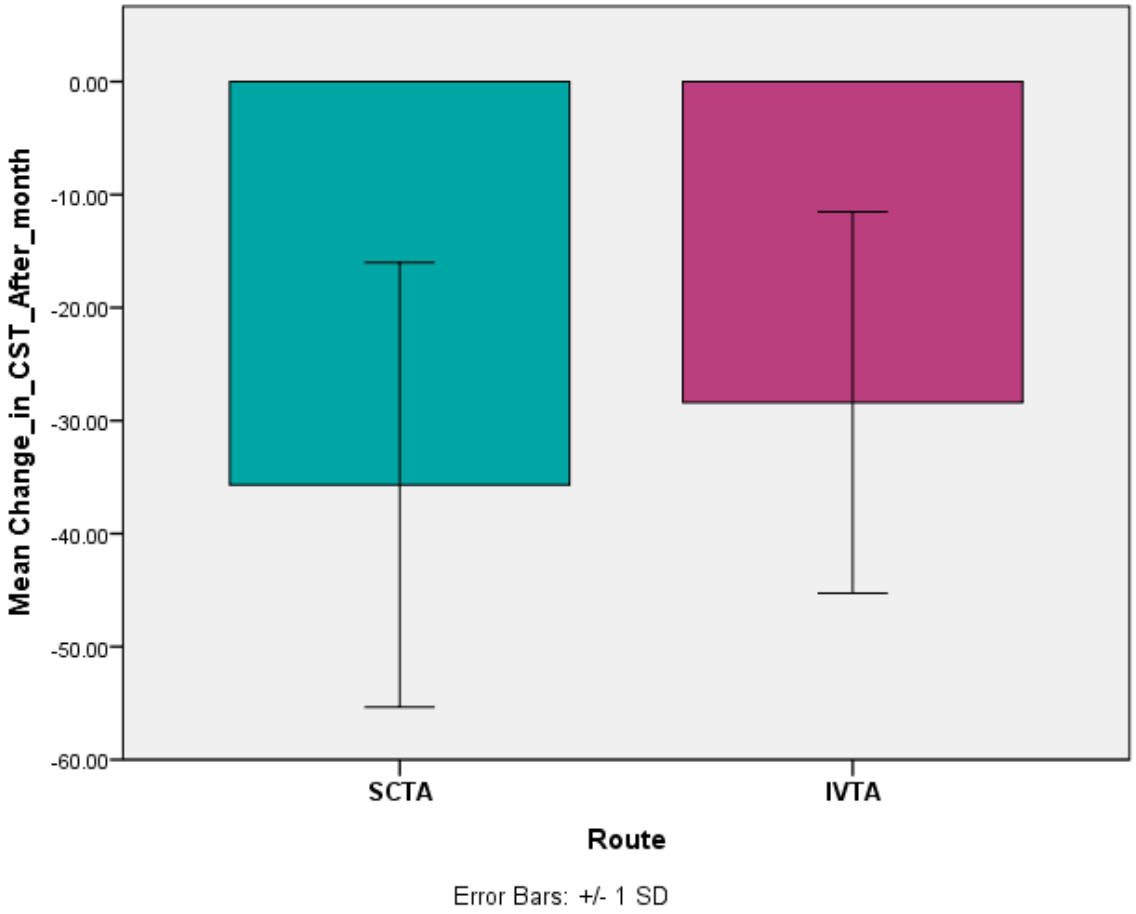
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد شهر من الحقن، لم يوجد فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±19.67%) -35.68%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي -28.40% (SD±16.87%)، بقيمة P=0.162 وهي أكبر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (27) – متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Change_in_CST_After_month	SCTA	25	-35.6812	19.67205	3.93441
	IVTA	26	-28.4017	16.87433	3.30933

Independent Samples Test

		Levene's Test		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Change_in_CST_After_month	Equal variances assumed	.479	.492	-1.420	49	.162	-7.27950	5.12550	-17.57958	3.02057
	Equal variances not assumed			-1.416	47.26	.163	-7.27950	5.14113	-17.62061	3.06161



الشكل رقم (13) – الفرق في متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية معبراً عنه بنسبة مئوية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.

مقارنة التغير في متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد 3 أشهر من الحقن معبراً عنه بنسبة مئوية بين مجموعتي الحقن SCTA و IVTA:

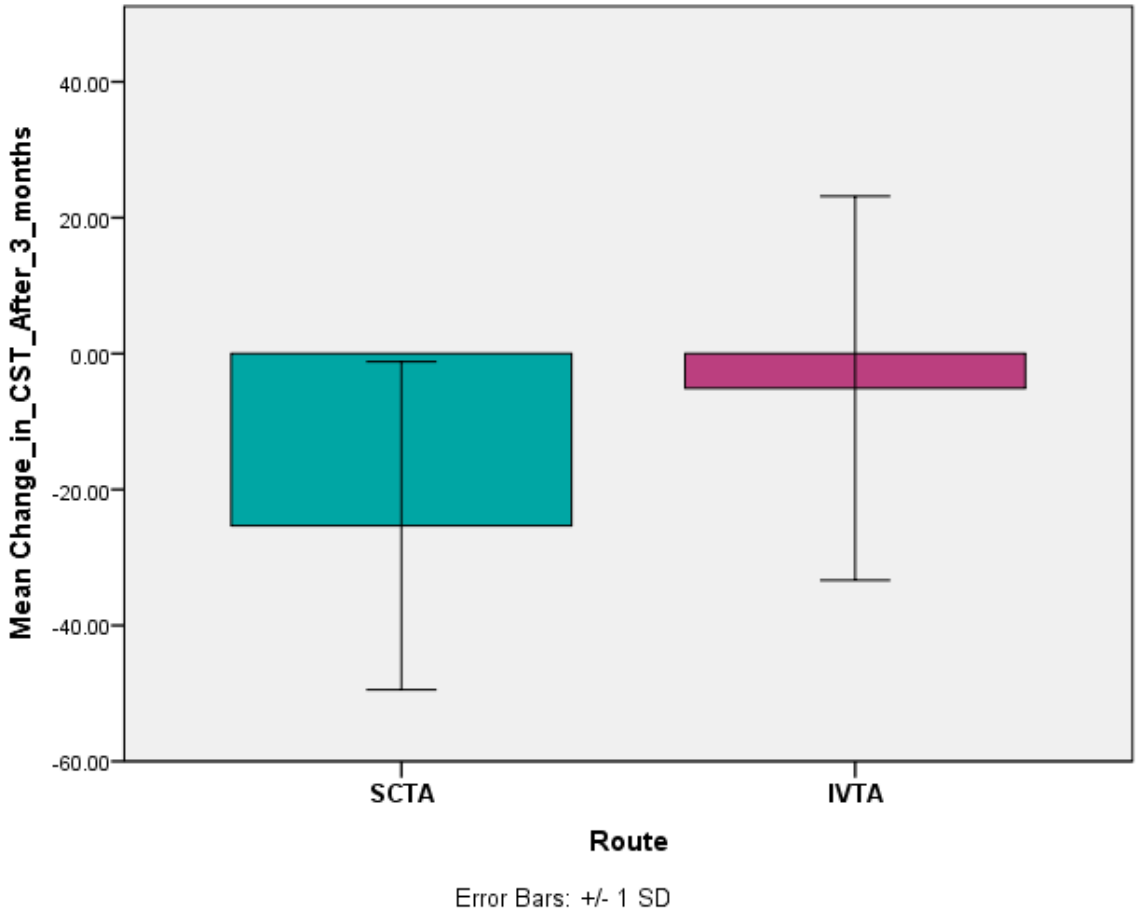
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير متوسط ثخانة اللطخة المركزية بعد 3 أشهر من الحقن، وجد فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±24.15%) -25.33%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي -5.10% (SD±28.26%)، بقيمة P=0.009 وهي أصغر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (28) – متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Change_in_CST_After_3_months	SCTA	25	-25.3360	24.15058	4.83012
	IVTA	25	-5.1004	28.26988	5.65398

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Change_in_CST_After_3_months	Equal variances assumed	.229	.634	-2.721	48	.009	-20.23560	7.43623	-35.18714	-5.28406
	Equal variances not assumed			-2.721	46.85	.009	-20.23560	7.43623	-35.19657	-5.27463



الشكل رقم (14) – الفرق في متوسط تغير ثخانة اللطخة المركزية معبراً عنه بنسبة مئوية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.

ثانياً - دراسة متغير حدة الإبصار المصححة مقدرة بـ LogMAR:

تم بناء نموذج Linear mixed-effect regression model، حيث تم وضع الرقم التسلسلي للعين تبعاً للرقم التسلسلي للمريض (Eye_ID nested in Patient_ID) ومتغير المتابعات الزمنية index_1 كتأثيرات عشوائية Random effects في النموذج المذكور حيث بلغت قيمة Wald Z = 4.184 بقيمة P<0.001، أي أننا نرفض الفرضية الصفرية حيث يوجد تنوع هام تبعاً للمريض ولعينه المدروسة يؤثر في قيمة متغير حدة الإبصار المصححة البدئية وفي الاستجابة للعلاج بأحد الطريقين.

Estimates of Covariance Parameters[a]

Parameter		Estimate	Std. Error	Wald Z	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Repeated Measures	Variance	.010077	.002084	4.836	.000	.006719	.015114
Intercept + Index1 [subject = Patient_ID * Eye_ID]	Variance	.011108	.002655	4.184	.000	.006953	.017745

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

كانت نتيجة نموذج Linear mixed-effect regression model هامة إحصائياً P=0.026، أما عند دراسة التأثيرات الثابتة Fixed Effects ضمن النموذج لمعرفة أثرها بإجراء تصحيح Bonferroni تبين ما يلي:

الجدول رقم (29) – قيم الدلالة الإحصائية لمتغيرات التأثيرات الثابتة.

Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Intercept	1	74.378	3.035	.026
method	1	58.153	.443	.508
Sequence	1	51.405	1.121	.295
Diabetesmedications	1	51.931	.432	.514
Hypertension	1	50.973	11.685	.001
Coronaryheartdisease	1	48.276	.275	.602
lens	2	47.062	1.631	.207
Index1	2	76.570	12.778	.000
method * Index1	2	53.922	3.318	.036
method * Sequence * Index1	5	68.608	.085	.994
method * Diabetesmedications	1	65.145	6.675	.012
method * Hypertension	1	64.810	4.285	.042
method * Coronaryheartdisease	1	67.302	2.074	.155
method * lens	2	61.596	5.355	.007
Diabetestime	1	45.998	1.358	.250
HbA1c_1	1	86.314	.040	.842

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

1- متغير الأدوية الخافضة للسكر:

لم يكن لهذا المتغير منفرداً أية دلالة هامة إحصائياً لناحية تأثيره على نموذج حدة الإبصار P=0.514. الجدول رقم (29).

الجدول رقم (30) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً للأدوية الخافضة للسكر.

				95% Confidence Interval	
Diabetes medications	Mean	Std. Error	df	Lower Bound	Upper Bound
الأنسولين	.422[b]	.098	48.572	.226	.618
خافضات السكر الفموية	.486[b]	.071	45.633	.342	.629

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 19.26, HbA1c = 7.5934.

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA، كان لهذا المتغير أثر هام إحصائياً في نموذج حدة الإبصار بين المجموعتين، P=0.012، حيث لوحظ أن حدة الإبصار لدى مرضى

مجموعة SCTA الذين يتعاطون الأنسولين حقناً تحت الجلد أفضل من نظرائهم في مجموعة IVTA. الجدول (29)

الجدول رقم (31) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً للأدوية الخافضة للسكر ومجموعة الحقن.

Route	Diabetes medications	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	الأنسولين	.343[b]	.108	64.241	.127	.558
	خافضات السكر الفموية	.527[b]	.076	56.576	.376	.679
IVTA	الأنسولين	.502[b]	.108	65.814	.287	.717
	خافضات السكر الفموية	.444[b]	.076	56.489	.292	.596

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 19.26, HbA1c = 7.5934.

2- متغير الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.001، حيث كانت قيم حدة الإبصار لدى المرضى المصابين بارتفاع التوتر الشرياني أقل من غير المصابين به في إجمالي المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن. الجدول (29)

الجدول رقم (32) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً للإصابة بارتفاع التوتر الشرياني.

Hypertension	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
نعم	.579[b]	.076	46.633	.427	.731
لا	.329[b]	.083	46.700	.162	.496

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 19.26, HbA1c = 7.5934.

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA، كان لهذا المتغير أثر هام إحصائياً في نموذج حدة الإبصار بين المجموعتين، P=0.042، حيث لوحظ أن حدة الإبصار لدى مرضى مجموعة SCTA الذين لا يعانون من ارتفاع التوتر الشرياني أفضل من نظرائهم في مجموعة IVTA. الجدول (29)

الجدول رقم (33) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً للإصابة بارتفاع التوتر الشرياني ومجموعتي الحقن.

Route	Hypertension	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	نعم	.595[b]	.079	54.114	.438	.753
	لا	.275[b]	.090	60.802	.094	.455
IVTA	نعم	.562[b]	.082	62.422	.398	.727
	لا	.384[b]	.092	64.126	.200	.569

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 19.26, HbA1c = 7.5934.

3- متغير الإصابة بالداء القلبي الإكليلي:

لم يكن لهذا المتغير أثراً هاماً إحصائياً على نموذج حدة الإبصار P=0.602. وذلك في إجمالي المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن. الجدول (29)

الجدول رقم (34) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً للإصابة بالداء القلبي الإكليلي.

Coronary heart disease	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
نعم	.486[b]	.121	46.978	.242	.730
لا	.422[b]	.052	45.281	.318	.526

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 19.26, HbA1c = 7.5934.

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA في نموذج حدة الإبصار، لم يكن له أي تأثير ذو دلالة إحصائية هامة، P=0.155. الجدول (29)

الجدول رقم (35) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً للإصابة بالداء القلبي الإكليلي ومجموعتي الحقن.

Route	Coronary heart disease	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
SCTA	نعم	.431[b]	.130	59.008	.170	.692
	لا	.439[b]	.056	58.153	.327	.552
IVTA	نعم	.541[b]	.132	61.351	.278	.804
	لا	.405[b]	.055	55.668	.295	.514

4- متغير حالة البللورة:

لم يكن لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.207، وذلك في إجمالي المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن. الجدول (29)

الجدول رقم (36) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً لحالة البللورة.

				95% Confidence Interval	
lens status	Mean	Std. Error	df	Lower Bound	Upper Bound
Phakic	.437[b]	.062	45.760	.312	.563
Pseudophakic	.619[b]	.122	49.173	.375	.863

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

وعند دراسة تأثير هذا المتغير على استجابة المرضى للعلاج بحقن SCTA أو IVTA، كان لهذا المتغير أثر هام إحصائياً في نموذج حدة الإبصار بين المجموعتين، P=0.007، حيث لوحظ أن حدة الإبصار لدى مرضى البللورة الكاذبة في مجموعة SCTA أفضل من نظرائهم في مجموعة IVTA. الجدول (29)

الجدول رقم (37) – قيم المتوسطات الحسابية لمتغير حدة الإبصار تبعاً لحالة البللورة مجموعتي الحقن.

					95% Confidence Interval	
Route	lens status	Mean	Std. Error	df	Lower Bound	Upper Bound
SCTA						
	Phakic	.441[b]	.066	56.638	.308	.573
	Pseudophakic	.490[b]	.133	61.780	.224	.755
IVTA						
	Phakic	.434[b]	.067	58.230	.300	.568
	Pseudophakic	.749[b]	.131	62.199	.486	1.011

a. Dependent Variable: Baseline - BCVA .

b. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: Diabetes time = 19.26, HbA1c = 7.5934.

5- متغير الزمن Index_1:

كان لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P<0.001، وذلك بين المتابعات وبغض النظر عن طريقة الحقن. الجدول (29)

6- التداخل بين متغيري الزمن Index_1 وطريق الحقن Route:

كان لهذا التداخل تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.036، الجدول (29) وذلك بين المتابعات ومجموعتي الحقن، حيث لوحظ زيادة أكبر في حدة الإبصار المصححة مقدرة بـ LogMAR عند المرضى الذين حقنوا بطريقة SCTA من المرضى الذين حقنوا بطريقة IVTA وذلك بغض النظر عن المتتالية Sequence (AB – BA).

ولدراسة قيمة متغير حدة الإبصار المصححة في كل مجموعة على حدة وبين المتابعات تم إجراء اختبار Repeated measures ANOVA.

مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي:

بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR قبل الحقن في الحيز فوق المشيمي قيمة (SD±0.33) 0.66، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي (SD±0.3) 0.39، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد (SD±0.35) 0.47.

الجدول رقم (38) – توزع متوسط متغير حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - BCVA	23	.15	1.30	.6648	.33466
After month - BCVA	23	-.04	1.00	.3974	.30602
After 3 months - BCVA	22	-.04	1.18	.4755	.35568
Valid N (listwise)	21				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد TA في الحيز فوق المشيمي من خلال دراسة متوسط متغير حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين وجود فرق هام إحصائياً بقيمة P<0.001 وذلك بعد أجراء تصحيح Greenhouse-Geisser مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.23 وقيمة Wilks' Lambda = 0.96.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Epsilon[b] Huynh-Feldt	Epsilon[b] Lower-bound
Followups	.674	7.502	2	.023	.754	.802	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Followups	Sphericity Assumed	.961	2	.480	48.821	.000	.709
	Greenhouse-Geisser	.961	1.508	.637	48.821	.000	.709
	Huynh-Feldt	.961	1.604	.599	48.821	.000	.709
	Lower-bound	.961	1.000	.961	48.821	.000	.709

وعند إجراء اختبار Pairwise Comparisons بتصحيح Bonferroni لمعرفة أين يكمن هذا الفرق الهام إحصائياً، تبين وجود فرق هام بين متوسط حدة الإبصار قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقداره 14.64 (SD±5.48) حرفاً، وبين متوسط حدة الإبصار قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقداره 10.25 (SD±8.09) حرفاً.

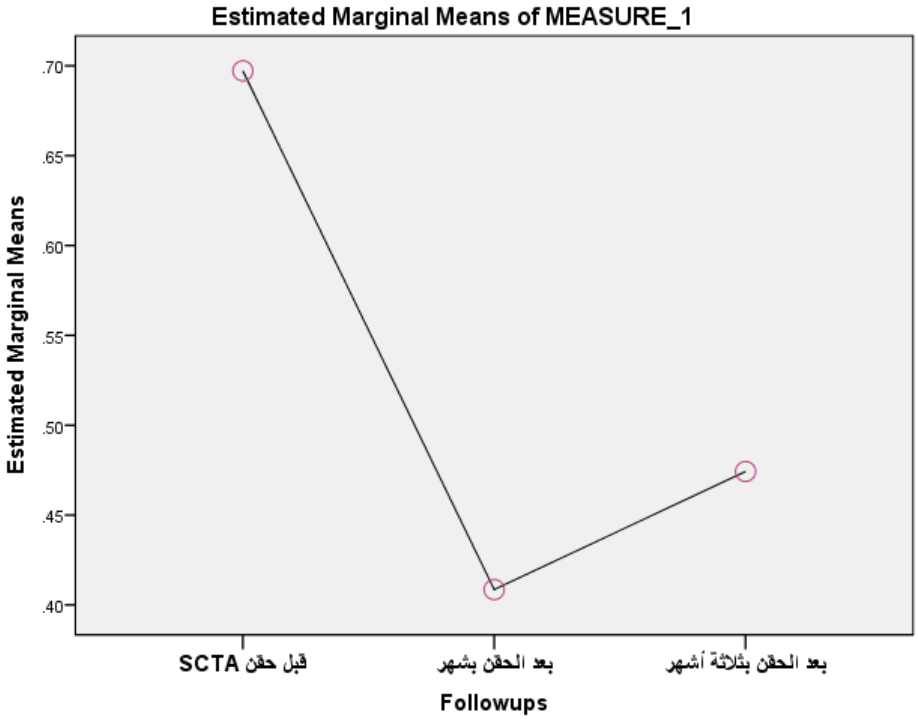
Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) Followups	(J) Followups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b] Lower Bound	95% Confidence Interval for Difference[b] Upper Bound
1	2	.289*	.021	.000	.233	.344
	3	.223*	.037	.000	.126	.319

الجدول رقم (39) – توزع متغير تحسن حدة الإبصار بالأحرف بعد الحقن في الحيز فوق المشيمي بشهر وبثلاثة أشهر.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Letter change after one month	22	2	25	14.64	5.482
Letter change after three months	20	-4	24	10.25	8.091
Valid N (listwise)	20				



الشكل رقم (15) – متغير حدة الإبصار مقدراً بالـ LogMAR في المتابعات الزمنية الثلاثة لمجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي (القيم الأعلى تدل على حدة إبصار أقل أقل).

مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي:

بلغ متوسط حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR قبل الحقن ضمن الجسم الزجاجي قيمة (SD±0.32) 0.58، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد ضمن الجسم الزجاجي (SD±0.30) 0.40، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد (SD±0.34) 0.52.

الجدول رقم (40) – توزع متوسط متغير حدة الإبصار في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - BCVA	25	.10	1.30	.5832	.32170
After month - BCVA	24	-.04	1.10	.4042	.30251
After 3 months - BCVA	23	.06	1.24	.5252	.34342
Valid N (listwise)	23				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد TA ضمن الجسم الزجاجي من خلال دراسة متوسط متغير حدة الإبصار على لوحة ETDRS مقدرة بالـ LogMAR بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين وجود فرق هام إحصائياً بقيمة P<0.001 وذلك بعد أجراء تصحيح Greenhouse-Geisser مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity < 0.001 وقيمة Wilks' Lambda = 0.91.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Epsilon[b] Huynh-Feldt	Epsilon[b] Lower-bound
followups	.482	15.338	2	.000	.659	.684	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
followups	Sphericity Assumed	.460	2	.230	31.920	.000
	Greenhouse-Geisser	.460	1.317	.350	31.920	.000
	Huynh-Feldt	.460	1.368	.337	31.920	.000
	Lower-bound	.460	1.000	.460	31.920	.000

وعند إجراء اختبار Pairwise Comparisons بتصحيح Bonferroni لمعرفة أين يكمن هذا الفرق الهام إحصائياً، تبين وجود فرق هام بين متوسط حدة الإبصار قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقداره 9.46 (SD±3.36) حرفاً، وبين متوسط حدة الإبصار قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.043 بتحسن وسطي مقداره 3.13 (SD±6.80) حرفاً.

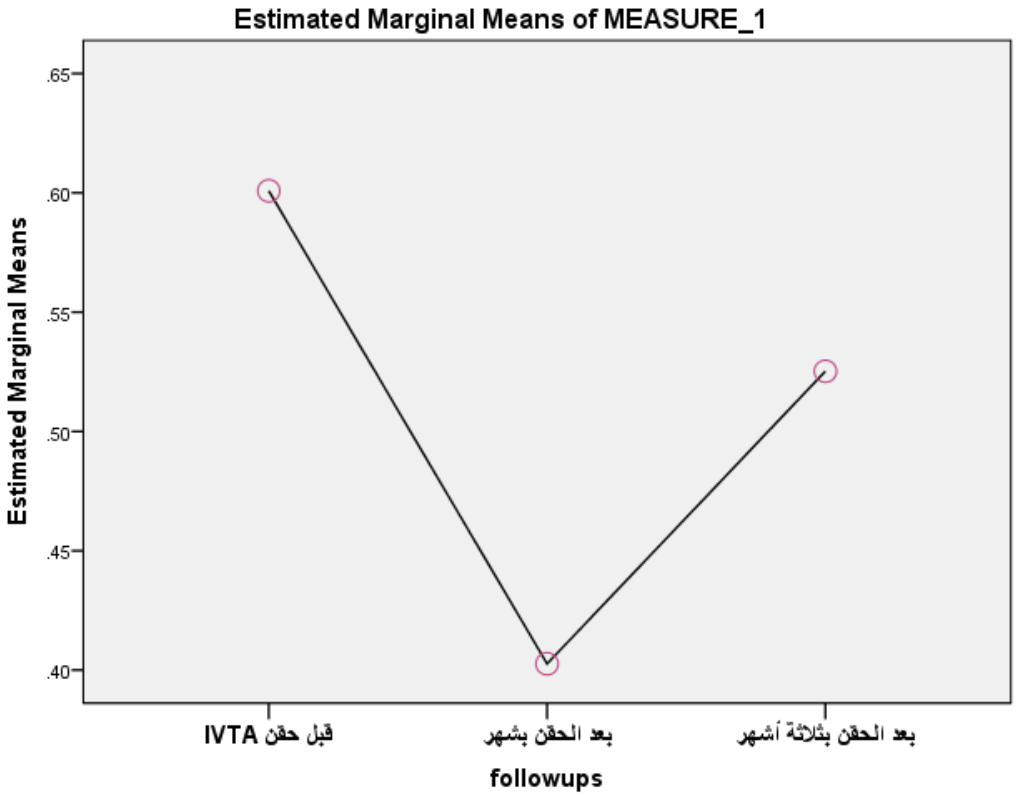
Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) followups	(J) followups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b] Lower Bound	95% Confidence Interval for Difference[b] Upper Bound
1	2	.198*	.013	.000	.164	.233
	3	.076*	.028	.043	.002	.149

الجدول رقم (41) – توزع متغير تحسن حدة الإبصار بالأحرف بعد الحقن ضمن الجسم الزجاجي بشهر وبثلاثة أشهر.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Letter change after one month	24	4	20	9.46	3.362
Letter change after three months	23	-8	19	3.13	6.804
Valid N (listwise)	23				



الشكل رقم (16) – متغير حدة الإبصار مقدراً بالـ LogMAR في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي (القيم الأعلى تدل على حدة إبصار أقل).

7- التداخل بين متغيرات الزمن Index_1 وطريق الحقن Route والمتتالية العلاجية Sequence:

لم يكن لهذا التداخل تأثيراً هاماً إحصائياً على نموذج حدة الإبصار P=0.994، وذلك بين المتابعات وبين المتتاليتين AB و BA في مجموعتي الحقن SCTA و IVTA. الجدول (29).

8- متغير مدة الإصابة بالداء السكري:

لم يكن لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.250. أي لم يكن له أي أثر في تغيير الاستجابة على العلاج (قيمة حدة الإبصار المصححة مقدرة بـ LogMAR) بكلا الطريقين. الجدول (29).

9- متغير قيمة الخضاب الغلوكوزي HbA1c:

لم يكن لهذا المتغير تأثيراً هاماً إحصائياً على النموذج P=0.842. أي لم يكن له أي أثر في تغيير الاستجابة على العلاج (قيمة حدة الإبصار المصححة مقدرة بـ LogMAR) بكلا الطريقين. الجدول (29).

مقارنة حدة الإبصار بعد شهر من الحقن بين الطريقين معبراً عنه بتغير عدد الأحرف:

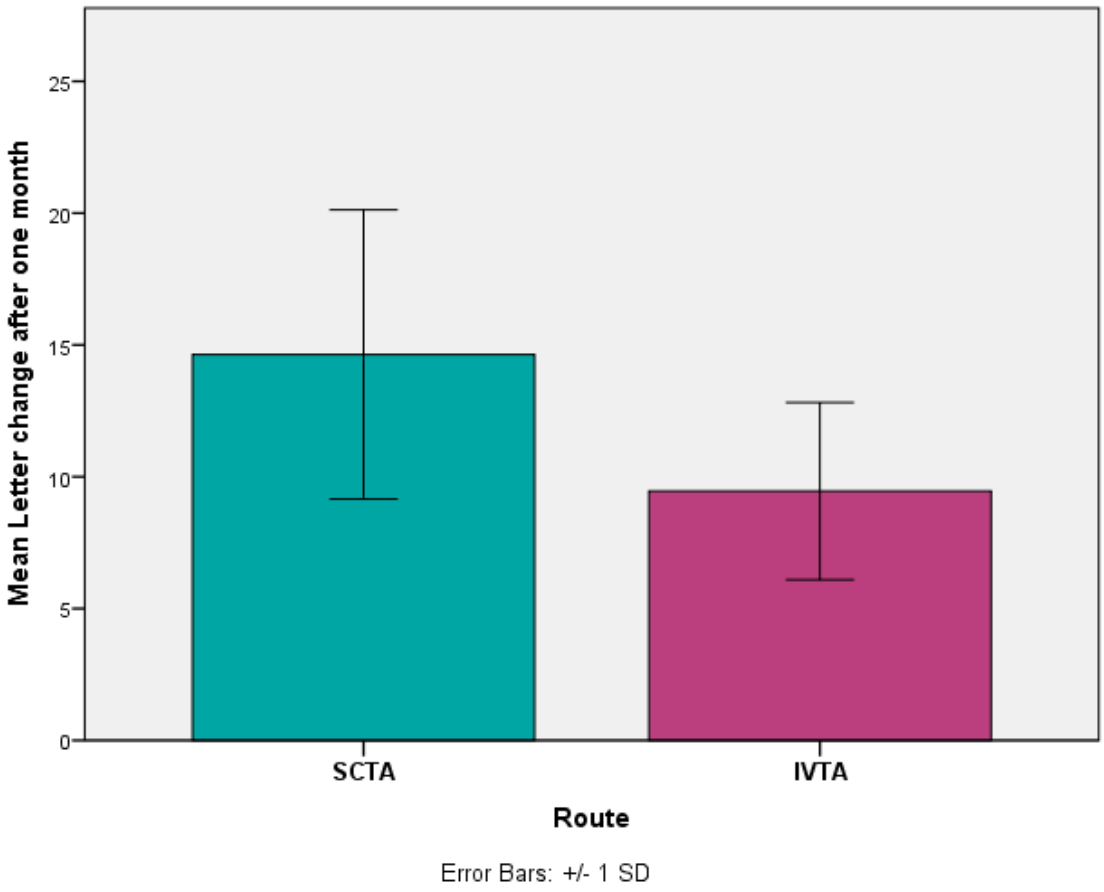
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير عدد الأحرف بعد شهر من الحقن، وجد فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي 14.64 (SD±5.48) حرفاً، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي 9.64 (SD±3.36) حرفاً، بقيمة P<0.001 وهي أصغر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (42) –متوسط تغير عدد الأحرف بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Letter change after one month	SCTA	22	14.64	5.482	1.169
	IVTA	24	9.46	3.362	.686

Independent Samples Test

		Levene's Test		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Letter change after one month	Equal variances assumed	3.424	.071	3.898	44	.000	5.178	1.328	2.501	7.855
	Equal variances not assumed			3.820	34.258	.001	5.178	1.355	2.424	7.932



الشكل رقم (17) – الفرق في متوسط تغير عدد الأحرف بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.

مقارنة حدة الإبصار بعد 3 أشهر من الحقن بين الطريقين معبراً عنه بتغير عدد الأحرف:

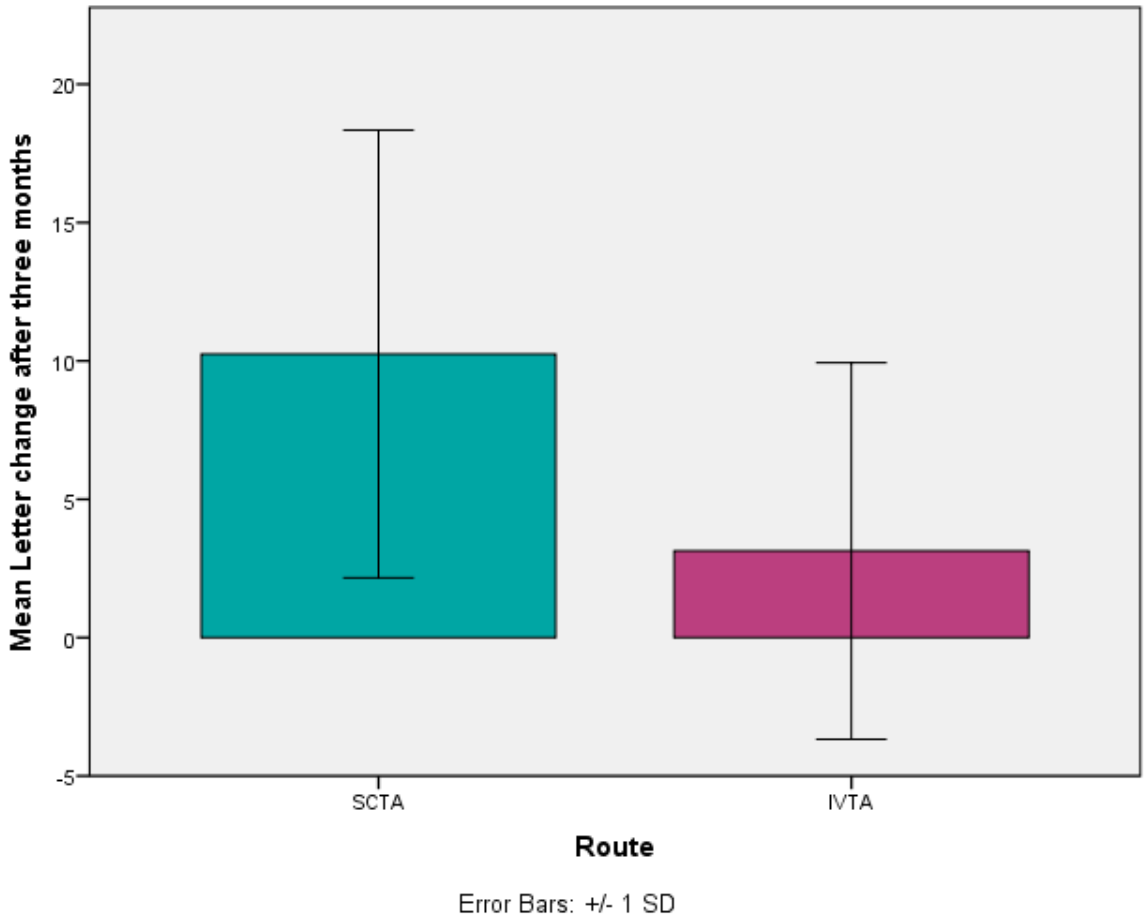
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير عدد الأحرف بعد 3 أشهر من الحقن، وجد فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي 10.25 (SD±8.09) حرفاً، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي 3.13 (SD±6.80) حرفاً، بقيمة P=0.003 وهي أصغر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (43) – متوسط تغير عدد الأحرف بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Letter change after three months	SCTA	20	10.25	8.091	1.809
	IVTA	23	3.13	6.804	1.419

Independent Samples Test

		Levene's Test		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Letter change after three months	Equal variances assumed	1.162	.287	3.135	41	.003	7.120	2.271	2.533	11.706
	Equal variances not assumed			3.097	37.355	.004	7.120	2.299	2.463	11.777



الشكل رقم (18) – الفرق في متوسط تغير عدد الأحرف بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.

ثالثاً - دراسة متغير حجم اللطخة الكلي TMV في المتابعات الزمنية الثلاثة:

مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي:

بلغ متوسط متغير حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 قبل الحقن في الحيز فوق المشيمي قيمة 12.56 (SD±3.87) ملم^3، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد في الحيز فوق المشيمي (SD±3.53) 10.50 ملم^3، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد 11.03 (SD±3.79) ملم^3.

الجدول رقم (44) – توزع متغير حجم اللطخة الكلي TMV في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - Retinal volume	25	8.54	27.15	12.5696	3.87675
After month - Retinal volume	25	7.69	24.89	10.5008	3.53630
After 3 months - Retinal volume	25	7.51	21.74	11.0308	3.79904
Valid N (listwise)	25				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد TA في الحيز فوق المشيمي من خلال دراسة متوسط حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين وجود فرق هام إحصائياً بقيمة P<0.001 وذلك مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.295 وقيمة Wilks' Lambda = 0.377.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Epsilon[b] Huynh-Feldt	Epsilon[b] Lower-bound
Followups	.899	2.439	2	.295	.909	.979	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

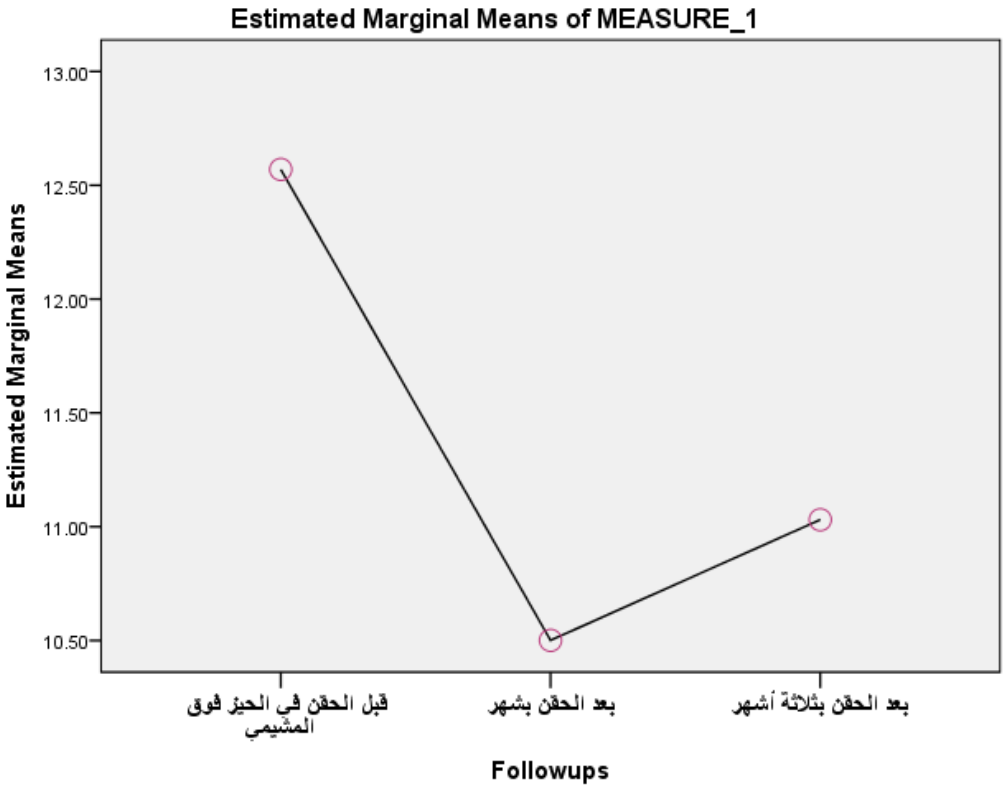
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Followups	Sphericity Assumed	57.739	2	28.870	14.684	.000	.380
	Greenhouse-Geisser	57.739	1.817	31.775	14.684	.000	.380
	Huynh-Feldt	57.739	1.958	29.493	14.684	.000	.380
	Lower-bound	57.739	1.000	57.739	14.684	.001	.380

وعند إجراء اختبار Pairwise Comparisons بتصحيح Bonferroni لمعرفة أين يكمن هذا الفرق الهام إحصائياً، تبين وجود فرق هام بين متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001، وبين متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.006.

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) Followups	(J) Followups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	2.069*	.331	.000	1.218	2.920
	3	1.539*	.440	.006	.408	2.670



الشكل رقم (19) – متغير حجم اللطخة الكلي TMV مقدراً بالملم3 في المتابعات الزمنية الثلاثة.

مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي:

بلغ متوسط متغير حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 قبل الحقن ضمن الجسم الزجاجي قيمة 12.22 (SD±3.8) ملم^3، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب الترياميسينولون أسيتوناید ضمن الجسم

الزجاجي (SD±2.60) 10.32 ملم^3 ، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد (SD±3.12) 11.74 ملم^3.

الجدول رقم (45) – توزع متغير حجم اللطخة الكلي TMV في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - Retinal volume	26	8.58	23.12	12.2292	3.80669
After month - Retinal volume	26	7.80	19.26	10.3292	2.60042
After 3 months - Retinal volume	25	8.15	21.90	11.7492	3.12267
Valid N (listwise)	25				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد TA ضمن الجسم الزجاجي من خلال دراسة متوسط حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين وجود فرق هام إحصائياً بقيمة P<0.001 وذلك مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.108 وقيمة Wilks' Lambda = 0.370.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
followups	.824	4.444	2	.108	.851	.909	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

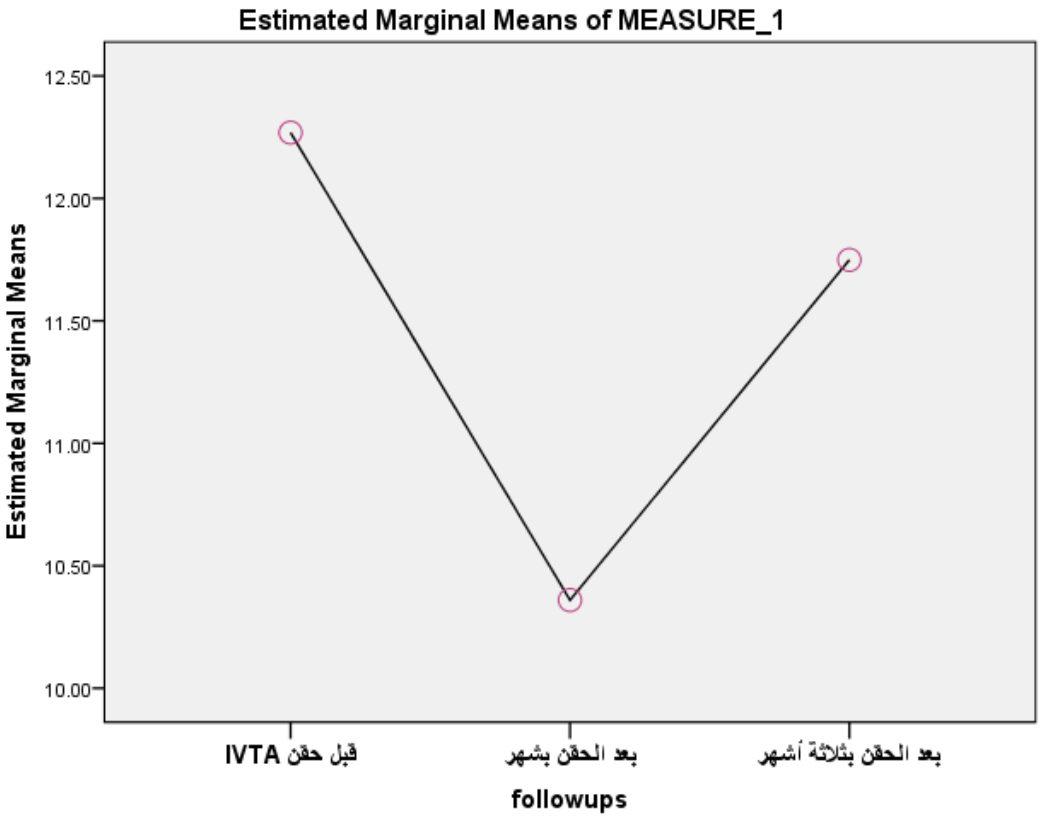
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
followups	Sphericity Assumed	48.695	2	24.347	13.450	.000
	Greenhouse-Geisser	48.695	1.701	28.625	13.450	.000
	Huynh-Feldt	48.695	1.817	26.792	13.450	.000
	Lower-bound	48.695	1.000	48.695	13.450	.001

وعند إجراء اختبار Pairwise Comparisons بتصحيح Bonferroni لمعرفة أين يكمن هذا الفرق الهام إحصائياً، تبين وجود فرق هام بين متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001، بينما لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.774.

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) followups	(J) followups	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1.909*	.369	.000	.958	2.859
	3	.520	.448	.774	-.634	1.674



الشكل رقم (20) – متغير حجم اللطخة الكلي TMV مقدراً بالملم3 في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم

مقارنة التغير في حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 بعد شهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية:

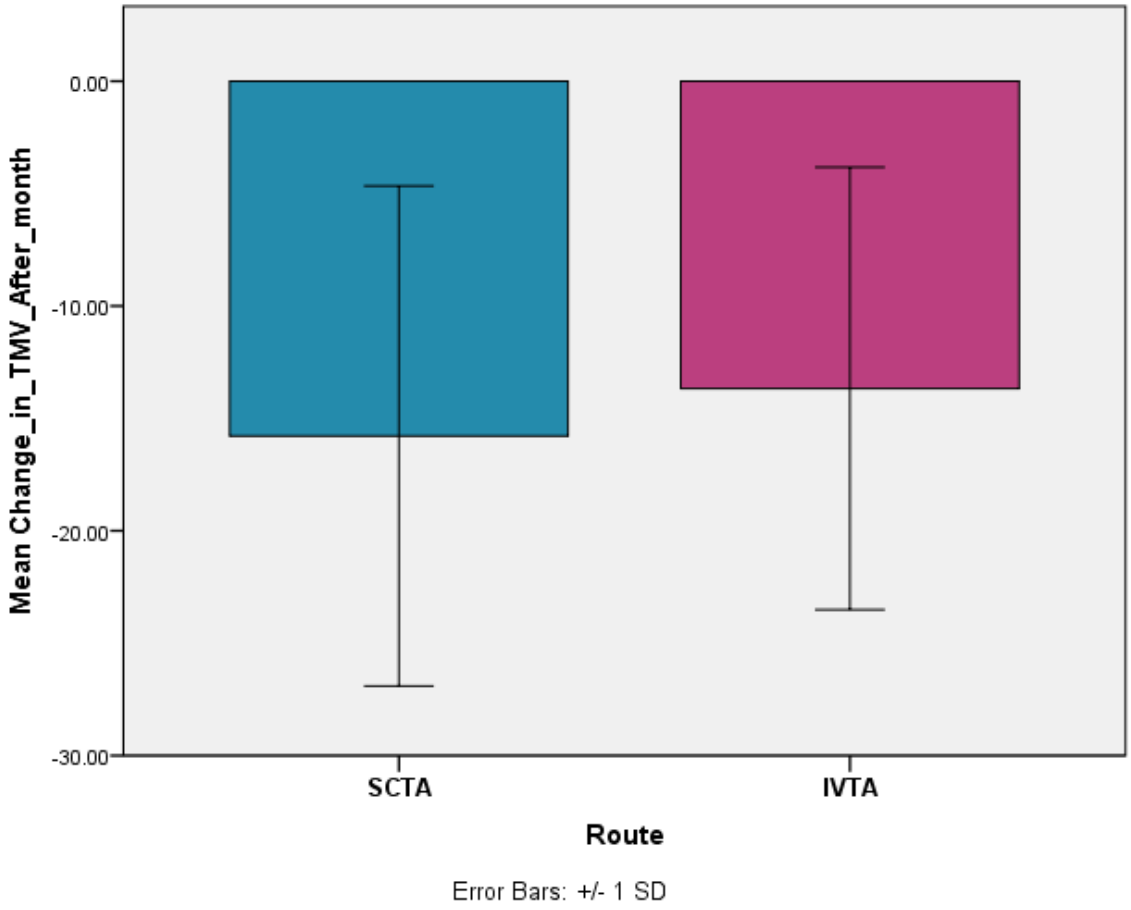
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير حجم اللطخة الكلي بعد شهر من الحقن، لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±11.12%) -15.78%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي -13.67% (SD±9.84%)، بقيمة P=0.476 وهي أكبر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (46) – متوسط تغير حجم اللطخة الكلي بالملم3 بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Change_in_TMV_After_month	SCTA	25	-15.7834	11.12518	2.22504
	IVTA	26	-13.6708	9.84058	1.92990

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Change_in_TMV_After_month	Equal variances assumed	1.337	.253	-.719	49	.476	-2.11253	2.93820	-8.01706	3.79200
	Equal variances not assumed			-.717	47.75	.477	-2.11253	2.94538	-8.03542	3.81036



الشكل رقم (21) – الفرق في متوسط تغير حجم اللطخة الكلي معبراً عنه بنسبة مئوية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.

مقارنة التغير في حجم اللطخة الكلي مقدراً بالملم^3 بعد 3 أشهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية:

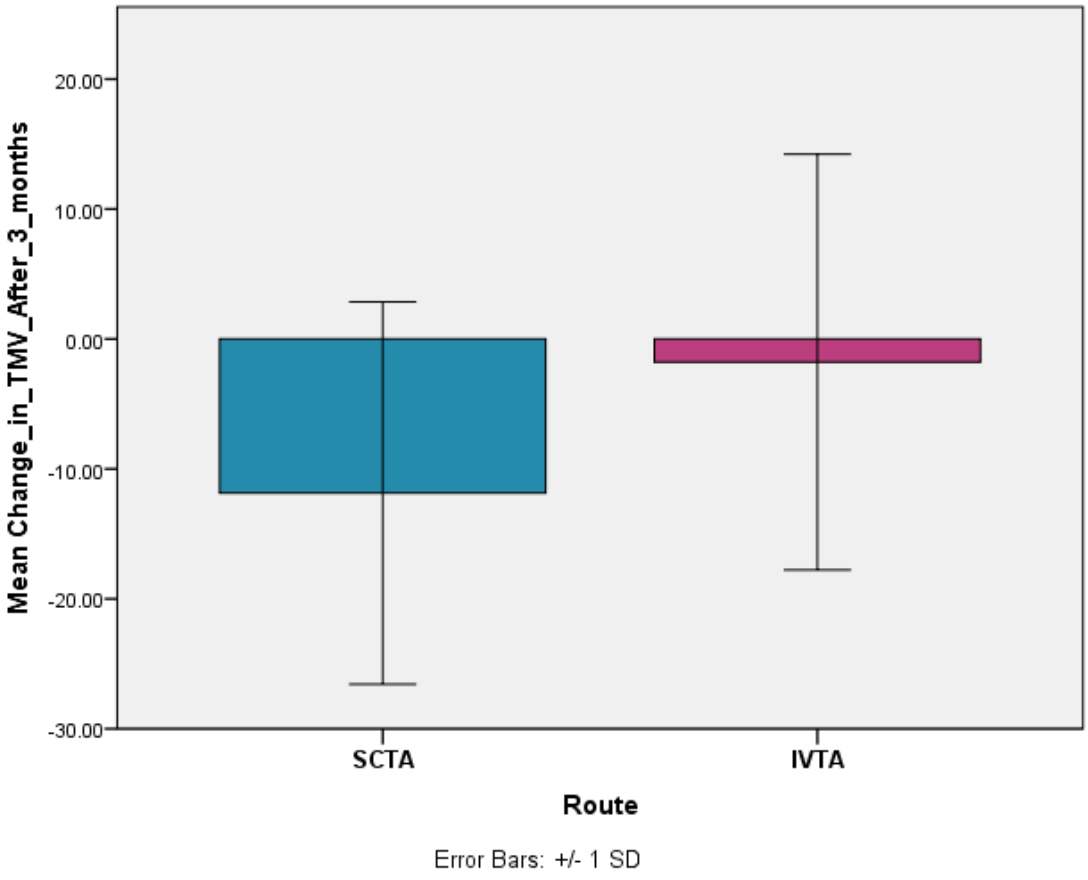
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير حجم اللطخة الكلي بعد 3 أشهر من الحقن، لوحظ وجود فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±14.71%) -11.86%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي -1.78% (SD±15.99%)، بقيمة P=0.025 وهي أصغر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (47) – متوسط تغير حجم اللطخة الكلي بالملم3 بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Change_in_TMV_After_3_mont	SCTA	25	-11.8634	14.71280	2.94256
hs	IVTA	25	-1.7806	15.99365	3.19873

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Change_in_TMV_After_3_months	Equal variances assumed	.063	.803	-2.320	48	.025	-10.08280	4.34632	-18.82167	-1.34393
	Equal variances not assumed			-2.320	47.69	.025	-10.08280	4.34632	-18.82323	-1.34236



الشكل رقم (22) – الفرق في متوسط تغير حجم اللطخة الكلي معبراً عنه بنسبة مئوية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.

رابعاً - دراسة متغير الضغط داخل المقلة IOP في المتابعات الزمنية الثلاثة:

مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي:

بلغ متوسط متغير الضغط داخل المقلة بالملم الزئبقي قبل الحقن في الحيز فوق المشيمي قيمة 14.27 (SD±2.65) ملم زئبقي، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتوناید في الحيز فوق المشيمي (SD±3.47) 15.39 ملم زئبقي، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتوناید (SD±4.29) 15.19 ملم زئبقي.

الجدول رقم (48) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - IOP	22	7	18	14.27	2.658
After month - IOP	23	7	25	15.39	3.474
After 3 months - IOP	21	9	30	15.19	4.297
Valid N (listwise)	19				

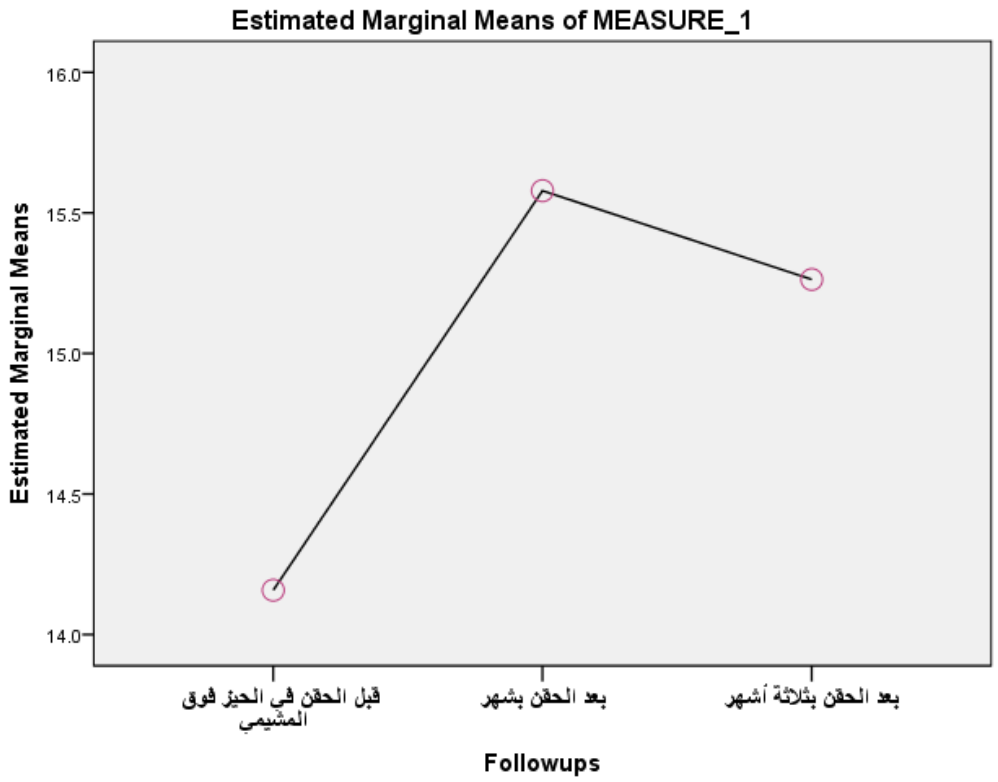
بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم التغيير الحاصل في قيمة الضغط داخل المقلة مقدراً بالملم الزئبقي بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين عدم وجود فرق هام إحصائياً قيمة P=0.277 وذلك مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.053 وهي أكبر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
Followups	.708	5.868	2	.053	.774	.833	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Followups	Sphericity Assumed	21.158	2	10.579	1.331	.277	.069
	Greenhouse-Geisser	21.158	1.548	13.667	1.331	.275	.069



الشكل رقم (23) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP مقدراً بالملم الزئبقي في المتابعات الزمنية الثلاثة.

مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي:

بلغ متوسط متغير الضغط داخل المقلة بالملم الزئبقي قبل الحقن ضمن الجسم الزجاجي قيمة 14.36 (SD±2.43) ملم زئبقي، أصبحت هذه القيمة بعد شهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد ضمن الجسم الزجاجي 15.67 (SD±3.11) ملم زئبقي، لتصبح بعد 3 أشهر من حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد 15.23 (SD±3.32) ملم زئبقي.

الجدول رقم (49) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن في ضمن الجسم الزجاجي.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline - IOP	25	8	17	14.36	2.430
After month - IOP	24	8	23	15.67	3.116
After 3 months - IOP	22	8	24	15.23	3.323
Valid N (listwise)	22				

بإجراء اختبار Repeated Measures ANOVA لتقييم التغيير الحاصل في قيمة الضغط داخل المقلة مقدراً بالملم الزئبقي بين المتابعات الزمنية الثلاثة، تبين عدم وجود فرق هام إحصائياً قيمة P=0.214 وذلك

بإجراء تصحيح Greenhouse-Geisser مع قيمة Mauchly's Test of Sphericity = 0.023 وهي أكبر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

Mauchly's Test of Sphericity[a]

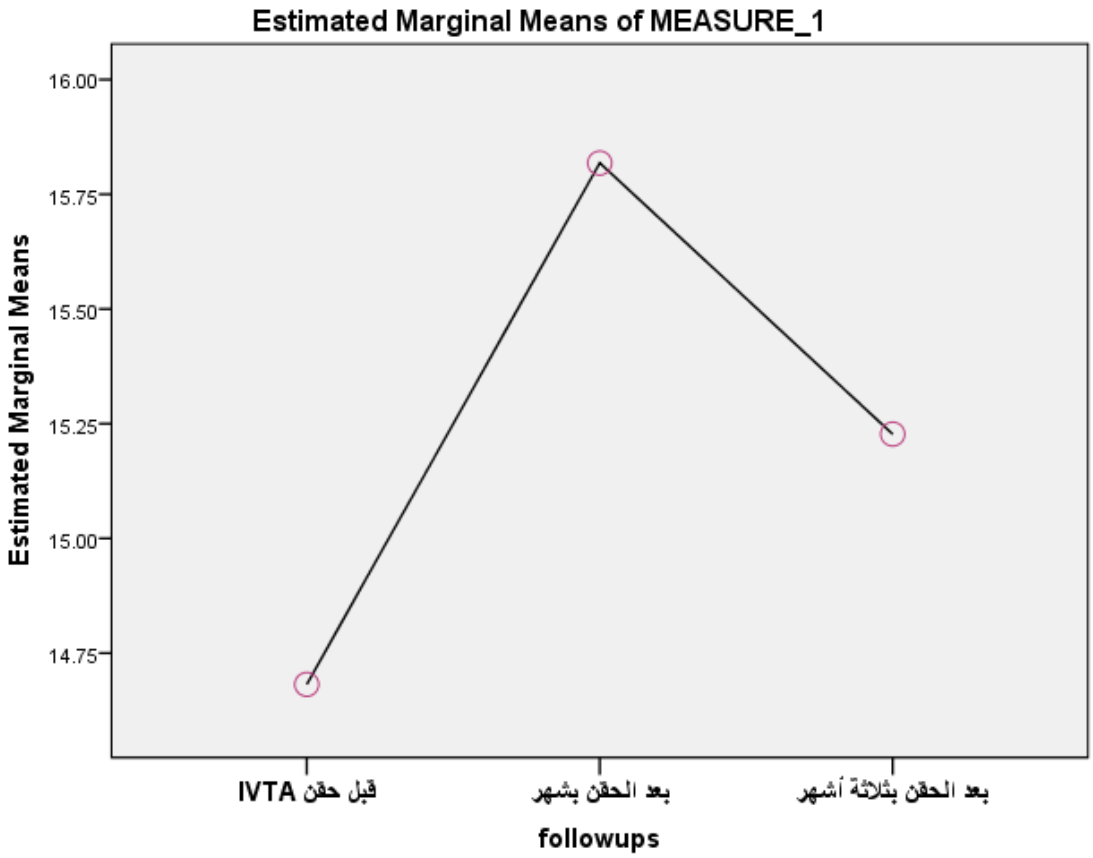
Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon[b] Greenhouse-Geisser	Epsilon[b] Huynh-Feldt	Epsilon[b] Lower-bound
followups	.685	7.567	2	.023	.760	.808	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
followups	Sphericity Assumed	14.212	2	7.106	1.630	.208
	Greenhouse-Geisser	14.212	1.521	9.344	1.630	.214
	Huynh-Feldt	14.212	1.615	8.800	1.630	.213
	Lower-bound	14.212	1.000	14.212	1.630	.216
Error(followups)	Sphericity Assumed	183.121	42	4.360		
	Greenhouse-Geisser	183.121	31.939	5.733		
	Huynh-Feldt	183.121	33.917	5.399		
	Lower-bound	183.121	21.000	8.720		



الشكل رقم (24) – توزع متغير الضغط داخل المقلة IOP مقدراً بالملم الزئبقي في المتابعات الزمنية الثلاثة في مجموعة الحقن ضمن الجسم الزجاجي.

مقارنة التغير في الضغط داخل المقلة بعد شهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية:

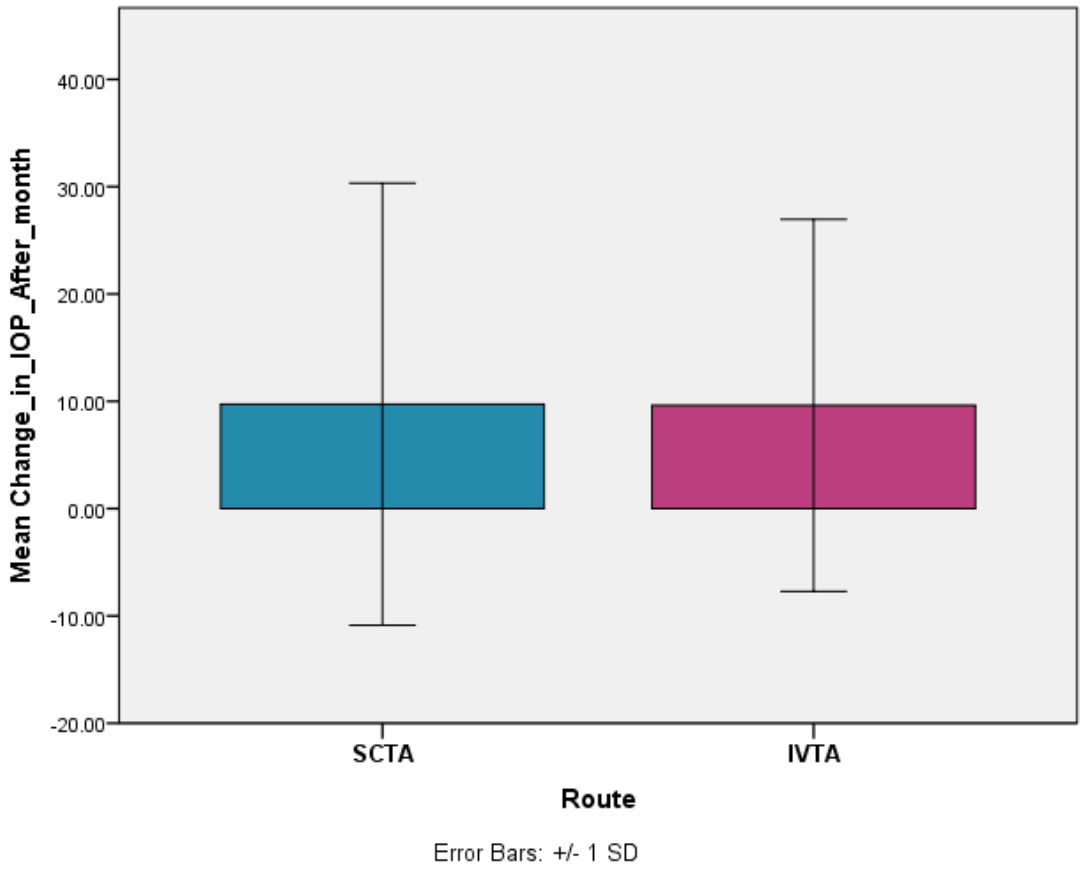
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير الضغط داخل المقلة بعد شهر من الحقن، لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (9.73% (SD±20.60%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي (9.62% (SD±17.33%، بقيمة P=0.985 وهي أكبر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (50) – متوسط تغير الضغط داخل المقلة بالملم الزئبقي بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Change_in_IOP_After_month	SCTA	21	9.7309	20.60003	4.49530
	IVTA	24	9.6219	17.33870	3.53925

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Change_in_IOP_After_month	Equal variances assumed	.115	.736	.019	43	.985	.10898	5.65512	-11.29565	11.51361
	Equal variances not assumed			.019	39.33	.985	.10898	5.72136	-11.4600	11.67836



الشكل رقم (25) – الفرق في متوسط تغير الضغط داخل المقلة معبراً عنه بنسبة مئوية بعد شهر من الحقن بكلا الطريقين.

مقارنة التغير في الضغط داخل المقلة بعد 3 أشهر من الحقن بين المجموعتين معبراً عنه بنسبة مئوية:

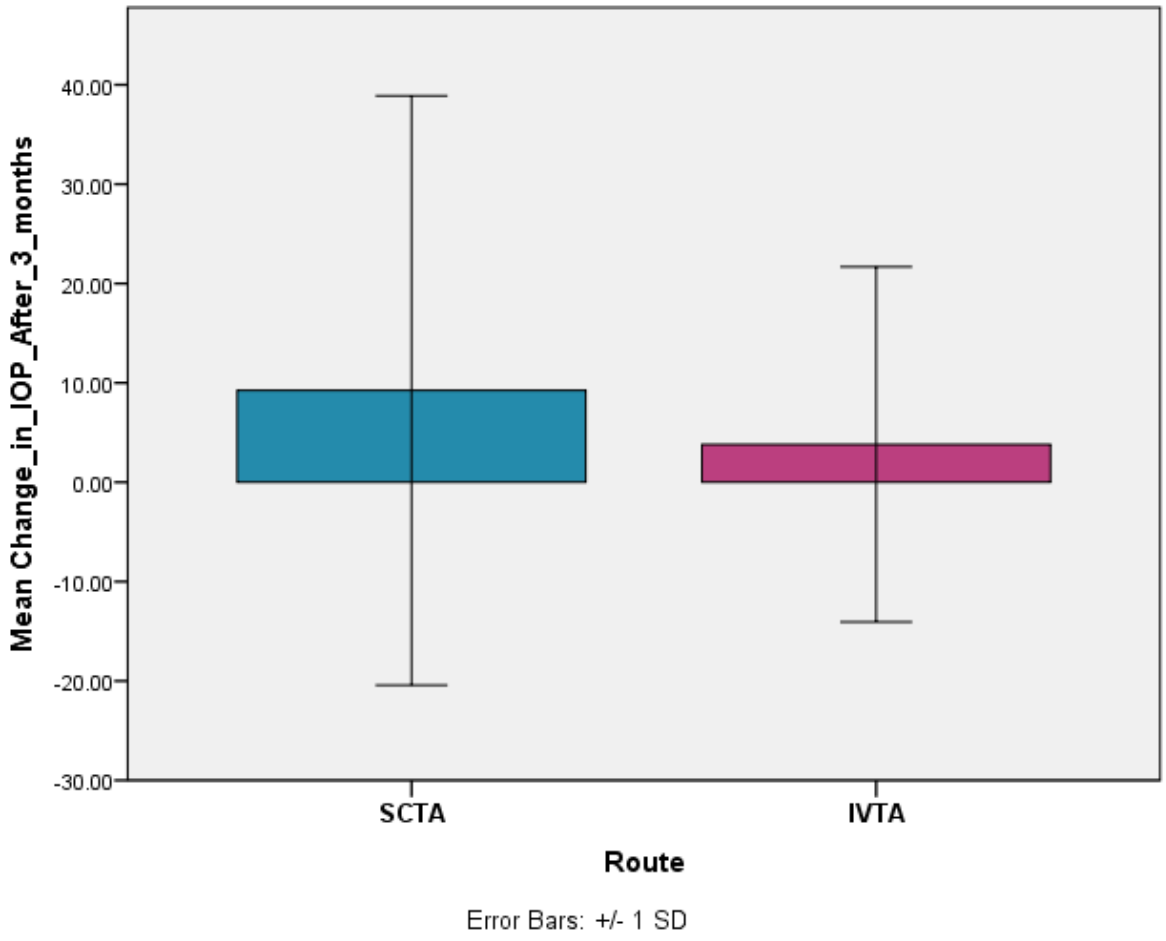
بإجراء اختبار Independent Samples T test لمعرفة الفرق في المتوسطات الحسابية لتغير الضغط داخل المقلة بعد 3 أشهر من الحقن، لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±29.66%) 9.23%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي 3.80% (SD±17.86%)، بقيمة P=0.475 وهي أكبر من 0.05 المعتمدة بدراستنا.

الجدول رقم (51) – متوسط تغير الضغط داخل المقلة بالملم الزئبقي بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين معبراً عنه بنسبة مئوية.

	Route	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Change_in_IOP_After_3_months	SCTA	19	9.2381	29.66279	6.80511
	IVTA	22	3.8086	17.86968	3.80983

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Change_in_IOP_After_3_months	Equal variances assumed	.913	.345	.721	39	.475	5.42949	7.52981	-9.80100	20.65997
	Equal variances not assumed			.696	28.60	.492	5.42949	7.79900	-10.5299	21.38893



الشكل رقم (26) – الفرق في متوسط تغير الضغط داخل المقلة معبراً عنه بنسبة مئوية بعد 3 أشهر من الحقن بكلا الطريقين.

دراسة علاقات الارتباط بين مشعرات وذمة اللطخة السكرية:

نقصد بمشعرات وذمة اللطخة المركزية ما يلي: (القدرة البصرية المصححة مقدرة بـ LogMar، متوسط ثخانة اللطخة المركزية CST، حجم اللطخة الكلي TMV، متوسط ثخانة اللطخة في حلقة 3 ملم المركزية، متوسط ثخانة اللطخة في حلقة 6 ملم المركزية):

			Center point thickness	Retinal volume	3 mm central thickness ring	6 mm central thickness ring	BCVA
Spearman's rho	CST	Correlation Coefficient	.987**	.828**	.936**	.705**	.622**
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000
		N	152	152	150	150	131

بإجراء اختبار Spearman Correlation test لوحظ وجود علاقة ارتباط موجبة قوية بين جميع هذه المشعرات P<0.001، وبما أن مشعر متوسط ثخانة اللطخة المركزية هو المشعر الأهم في تقييم وذمة اللطخة السكرية، قمنا بترتيب المشعرات الأخرى في هذه الدراسة حسب أهميتها وذلك بالنظر إلى قيمة معامل الارتباط بينها وبين متوسط ثخانة اللطخة المركزية وهي بالترتيب:

1- ثخانة نقطة المركز Center point thickness بمعامل ارتباط spearman rho = 0.987.
2- متوسط ثخانة حلقة 3 ملم المركزية، بمعامل ارتباط spearman rho = 0.936.
3- حجم اللطخة الكلي Total macula volum (TMV)، بمعامل ارتباط spearman rho =0.828.
4- متوسط ثخانة حلقة 6 ملم المركزية، بمعامل ارتباط spearman rho = 0.705.
5- القدرة البصرية المصححة، حيث كان ارتباطها بمتوسط ثخانة اللطخة المركزية هو الأضعف، man rho = 0.622.

دراسة الاختلاطات الناجمة عن الدراسة التصالبية:

بالنسبة للاختلاطات أثناء الحقن بأحد من الطريقين الجدول (33)، لوحظ ارتفاع في قيمة الضغط داخل المقلة بصورة حادة على طاولة العمليات أثناء الحقن في مرتين فقط من أصل 54 مرة تم فيها الحقن بأي من الطريقين بنسبة 3.7%، وحدثت هاتان الحالتان أثناء الحقن في الحيز فوق المشيمي، إذ لوحظ فقد حس الضياء الذي استدعى بزل الخلط المائي لهما مباشرة لخفض ضغط العين باستخدام إبرة 30G عبر اللم مما أدى لعودة الرؤية.

أما بالنسبة للاختلاطات التي لوحظت أثناء المتابعات، لوحظ ارتفاع في قيمة الضغط داخل المقلة لقيمة أعلى من 25 ملم زئبقي في أي من المتابعات في 3 مرات من أصل 54 مرة تم فيها الحقن بأي من الطريقين بنسبة 5.6% (أي في 3 أعين من أصل 27 عين بنسبة 11.11%)، حالتين من أصل هذه الحالات الثلاثة كانتا لمريض واحد، حيث ارتفع الضغط داخل المقلة في العين اليسرى للمريض المحقونة بمتتالية A-B بعد شهر من الفترة الثانية (الحقن ضمن الجسم الزجاجي) لقيمة أعلى من 25 ملم زئبقي تم السيطرة عليه باستخدام الأدوية المضادة للزرق، أما العين اليمنى للمريض المحقونة بمتتالية B-A فقد ارتفع فيها الضغط داخل المقلة لقيمة أعلى من 25 ملم زئبقي أثناء المتابعة في الشهر الثاني بعد الحقن من الفترة الزمنية الثانية (الحقن في الحيز فوق المشيمي)، أما الحالة الثالثة كانت لعين حقنت بمتتالية A-B وارتفع فيها الضغط داخل المقلة في الشهر الأول بعد الحقن في الفترة العلاجية الثانية (الحقن ضمن الجسم الزجاجي) مما استدعى استخدام الأدوية المضادة للزرق.

الجدول رقم (52) – الاختلاطات الناجمة عن الدراسة التصالبية.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		46	85.2	85.2	85.2
	High IOP	3	5.6	5.6	90.7
	Cataract	3	5.6	5.6	96.3
	NLP during injection	2	3.7	3.7	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

لوحظ تشكل للساد في العيون ذات البللورة الحقيقية (23 عين ذات بللورة حقيقية من أصل 54 بنسبة 48.1%) والمحقونة بأي من الطريقين في 3 عيون من أصل 23 عين بللورة حقيقية بنسبة 13.04% وذلك في نهاية فترة متابعة المتتالية.

المناقشة:

تعتبر وذمة اللطخة السبب الرئيسي في تدني القدرة البصرية في العديد من الأمراض العينية، ويعاني حوالي 10% من المرضى السكريين من وذمة لطخة مرافقة لاعتلال الشبكية السكري،[4] وتكون هذه الوذمة عند 40% من هؤلاء المرضى شاملة للمركز مما يؤثر سلباً بصورة مباشرة على حدة الإبصار.

منذ قيام دراسة الـ ETDRS في العام 1985 (22) بتقييم دور الليزر في علاج وذمة اللطخة الصفراء السكرية، والبحث مستمر لايجاد طرق علاج أكثر فعالية لعلاج هذه الوذمة، إذ مازالت طرق العلاج الموجودة حتى يومنا هذا غير مرضية من حيث الفعالية وامتداد زمن التأثير.

و اعتماداً على أثر الستيروئيد في الآلية الإمراضية لوذمة اللطخة السكرية المرتبط بدوره في تثبيط إنتاج VEGF إضافة لتثبيطه للعملية الالتهابية المساهمة في وذمة اللطخة السكرية ولعبه دور حامي عصبي للشبكية، تم استخدام التريامسينولون حقناً حول المقلة ثم حقناً ضمن الزجاجي لعلاجها. وعلى الرغم من إثبات أن حقن التريامسينولون في الزجاجي أكثر فعالية من حقنه حول المقلة (171) إلا أن ترافقه مع نسبة عالية من تشكل الساد تصل إلى 51% من العيون، وارتفاع الضغط داخل المقلة في 25-40% من العيون (115) جعل البحث مستمراً عن أدوية أخرى لها أثر علاجي فعال وآثار جانبية أقل من الستيروئيد.

وهذا ما قاد للانتقال لاستخدام الأدوية المضادة للعامل المنمي للبطانة الوعائية Anti- VEGF حقناً في الزجاجي في العام 2006 إذ أظهرت هذه الأدوية فعالية جيدة في السيطرة على وذمة اللطخة السكرية واختلاطات أقل من حقن الستيروئيد فيما يتعلق بارتفاع ضغط العين وتطور الساد، إلا أنها تحتاج لتكرار الحقن المستمر خلال فواصل زمنية قصيرة مما يحمل المريض عبئاً نفسياً كبيراً وكلفة مادية كبيرة عدا عن وجود حالات معندة لاتستجيب لهذه الأدوية وتستوجب المشاركة بحقن الستيروئيد داخل العين. إن هذه الحالات الأخيرة جعلت الاستمرار باستخدام حقن الستيروئيد داخل العين ضرورة لا غنى عنها في عدد غير قليل من الحالات.

ولإنقاص الحاجة للحقن المتكرر داخل الزجاجي وتخفيف العبء عن المرضى تم تطوير الستيروئيدات المديدة التأثير sustained release على شكل زرعات تقوم بتحرير الستيروئيد الفعال في الزجاجي خلال مدة زمنية تمتد من 6 أشهر للديكساميتازون إلى 3 سنوات للفلوسينولون أسيتونايد (172). ورغم كون هذه الزرعات فعالة في علاج وذمة اللطخة السكرية الغير مستجيبة للأدوية المضادة للـVEGF (173) فإن استخدامها ترافق أيضاً مع نسبة مرتفعة لتشكل الساد وارتفاع ضغط العين

ومع استمرار العمل على إيجاد طرق بديلة لايصال الدواء للنسيج الشبكي بشكل أكثر فعالية وأماناً وفترة تأثير أطول تجري حالياً دراسة استخدام الحيز فوق المشيمي لحقن المواد الدوائية ومن بينها التريامسينولون كطريق لإيصال المواد الدوائية للقسم الخلفي من العين، (20) حيث أثبتت الدراسات العالمية أمان هذا الطريق مقارنة بالطريق التقليدي بالحقن ضمن الجسم الزجاجي وما يحمله من اختلاطات محتملة

كإنتان باطن العين، نزف زجاجي أو نزف تحت الملتحمة، أذية الصلبة، تشكل الساد، انفصال شبكية، ارتفاع ضغط العين (162)، ارتداد الدواء وخروجه عند إزالة الإبرة، بالإضافة للألم. (164) (163)

وعلى الرغم من أن نتائج دراسات Phase I/II (169) و II (NCT03126786) لعلاج وذمة اللطخة السكرية أثبتت أمان الحقن ضمن الحيز المشيمي، إلا أنه وحتى اللحظة لا توجد دراسة سريرية تقارن فعالية إيصال دواء معين للقسم الخلفي من العين بحقنه ضمن الحيز فوق المشيمي بفعالية حقن الدواء نفسه ضمن الجسم الزجاجي في نفس العين لعلاج مرض مزمن يصيب القسم الخلفي من العين، وهنا تكمن أهمية إجراء بحثنا هذا لمعرفة فعالية حقن مادة تريامسينولون أسيتونايد TA في الحيز فوق المشيمي مباشرة لعلاج وذمة اللطخة السكرية وتحري أفضلية هذه الطريقة في الحقن مقارنة بالحقن التقليدي ضمن الجسم الزجاجي في نفس العين.

بلغ عدد العينة في دراستنا التصالبية 20 مريضاً (27) عيناً، وتم إدخال كلا العينين في الدراسة التصالبية لدى 7 مرضى منهم، وجميع هؤلاء المرضى يعانون من الداء السكري النمط الثاني. تم حقن عين المريض بمعلق تريامسينولون أسيتونايد في بداية الفترة إما عبر الحيز فوق المشيمي (الطريق A) أو ضمن الجسم الزجاجي (الطريق B) بصورة عشوائية، حيث خضعت كل عين في هذه الدراسة التجريبية عشوائياً لمتتالية علاجية واحدة إما (A,B) أو (B,A)، وتم تقييم العيون المحقونة بعد شهر وثلاثة أشهر من كل حقن.

وقد قمنا بتحضير الابر المستخدمة للحقن في الحيز فوق المشيمي بأنفسنا وفقاً للطريقة التالية: استخدمنا إبرة ذات قياس 27G وطول 0.5 انش أحطناها بكم sleeve من السيليكون بقياس 26G تم تحضيره من قثطرة وريدية كانت توضع حول الإبرة وتقص تحت المجهر ليكون الكم الناتج أقصر من الإبرة بمسافة أكبر من ثخانة الصلبة والملتحمة في منطقة الحقن (المقاسة باستخدام Anterior Segment OCT) بحوالي 50-100 ميكرون وذلك لضمان الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي دون اختراق طبقات العين كاملة أو الحقن ضمن نسيج الصلبة.

ووجدنا من خلال دراسة عوامل الخطورة المرافقة لوذمة اللطخة السكرية أن وجود ارتفاع التوتر الشرياني والإصابة بالداء القلبي الإكليلي وجراحة الساد السابقة ومدة الإصابة بالداء السكري الطويلة يمكن أن تسيء لوذمة اللطخة السكرية، حيث امتلك مرضى الدراسة الذين يعانون من إحدى هذه الحالات قيماً أعلى لمتوسط ثخانة اللطخة المركزية في كلا المجموعتين، في حين كان ارتفاع التوتر الشرياني هو العامل الوحيد الذي أثر على متغير حدة الإبصار نحو الأسوأ. وتتوافق نتائجنا هذه مع دراسة N.Talwar et al (174) المجراة على 447,407 مريضاً بالداء السكري في الولايات المتحدة، ودراسة D.Acan et al (175) المجراة على 413 مريضاً في تركيا، حيث أظهرتا أهمية عوامل الخطر الجهازية في تطور وسوء إنذار وذمة اللطخة السكرية كارتفاع التوتر الشرياني والإصابة بالداء القلبي الإكليلي وجراحة الساد السابقة ومدة الإصابة بالداء السكري، وتختلف عنهما في عدم وجود أثر لقيمة الخضاب الغلوكوزي قبل الحقن، وقد يعزى ذلك

للقياسات المتكررة عند المرضى الذين تم إدخال كلا العينين لهم في الدراسة التصالبية، حيث خضعت كل عين لمتتالية علاجية مختلفة عن الأخرى بقيمة الخضاب الغلوكوزي ما قبل الحقن ذاته، بالإضافة إلى صغر العينة المدروسة.

أ- القدرة البصرية المصححة:

لاحظنا في دراستنا تحسن القدرة البصرية المصححة في العينة المدروسة في جميع المتابعات اللاحقة للحقن في الحيز فوق المشيمي (بعد شهر وثلاثة أشهر من الحقن) مقارنة بقيمتها البدئية قبل الحقن، مع بلوغ ذروة التحسن في القدرة البصرية بعد شهر من الحقن بتحسن وسطي مقداره (SD±5.48) 14.64 حرفاً (P<0.001) لتعود للانخفاض قليلاً بعد ثلاثة أشهر، لكن مع بقائها في نهاية الشهر الثالث أفضل مما كانت عليه قبل الحقن بمقدار تحسن وسطي بلغ (SD±8.09) 10.25 حرفاً (P<0.001).

وأظهرت دراسة HULK (169, 176) المجراة لتقييم فعالية وأمان حقن مركب TA في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة السكرية المشخصة حديثاً أو المعالجة سابقاً بحقن Anti-VEGFs، تحسناً في القدرة البصرية المصححة في نهاية الشهر الثالث حوالي 7 أحرف عن قيمتها البدئية قبل الحقن. ووجد H.Tayyab et. Al (177) في دراسته لتقييم فعالية حقن مركب TA ضمن الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة السكرية المعندة على العلاج تحسناً في القدرة البصرية المصححة بمقدار 12 حرفاً عن القيمة البدئية قبل العلاج وذلك في نهاية الشهر الثالث من المتابعة.

بالمقابل لاحظنا في مجموعة العيون التي عولجت بحقن TA ضمن الزجاجي وجود فرق هام بين متوسط حدة الإبصار قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001 بتحسن وسطي مقداره (SD±3.36) 9.46 حرفاً، وفرق هام بين متوسط حدة الإبصار قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.043 بتحسن وسطي مقداره 3.13 (SD±6.80) حرفاً

وبالمقارنة بين النتائج البصرية لحقن الـ TA للحقن ضمن الحيز فوق المشيمي والحقن ضمن الزجاجي لاحظنا تحسن القدرة البصرية في نهاية الشهر الأول والثالث بعد الحقن في المجموعتين إلا أنه هذا التحسن كان أكبر في مجموعة الحقن ضمن الحيز المشيمي في فترتي المتابعة مع فرق هام احصائياً بين المجموعتين في نهاية الشهر الأول (P<0.001)، وكذلك في نهاية الشهر الثالث (P=0.003).

ويشير الازدياد في الفرق في القدرة البصرية المصححة بين المجموعتين في نهاية الشهر الثالث إلى وجود أثر علاجي أطول لـ TA المحقون في الحيز فوق المشيمي مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي وربما يعود ذلك إلى الخصائص والحرائك الدوائية لـ TA عند تواجده في هذا الحيز الذي يعتبر مخزناً له والتي تختلف عنها عند تواجده ضمن الزجاجي، حيث قامت العديد من الدراسات بإثبات الوجود المديد للـ TA في الحيز فوق المشيمي. [36] [147]

وتجدر الإشارة إلى ملاحظتنا أن حدة الإبصار لدى مرضى مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي الذين يتعاطون الأنسولين حقناً تحت الجلد والذين لايعانون من ارتفاع التوتر الشرياني وكذلك مرضى البلورة الكاذبة كانت أفضل من نظرائهم في مجموعة الحقن ضمن الزجاجي.

ب-ثخانة اللطخة المركزية (CST):

بلغ متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي في دراستنا 628.08 (SD±211.95) ميكروناً، وتحسن في نهاية الشهر الأول بعد الحقن لقيمة (SD±175.86) 393.96 ميكروناً (أو كنسبة مئوية (SD±19.67%) 35.68%- من قيمة الثخانة قبل الحقن) وفي نهاية الشهر الثالث بعد الحقن لقيمة (SD±203.68) 458.04 ميكروناً (أو كنسبة مئوية (SD±24.15%) 25.33%- من قيمة الثخانة قبل الحقن)، وكان هذا الفرق هاماً احصائياً P<0.001 في جميع فترات المتابعة. إن هذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة HULK (169, 176) إذ بلغ فيها متوسط ثخانة اللطخة المركزية قبل الحقن 437 ميكروناً وتحسن في نهاية الشهر السادس من المتابعة لقيمة 369 ميكرون، و تتوافق كذلك مع نتائج دراسة H.Tayyab et. Al (177) التي بلغ متوسط الثخانة المركزية فيها قبل الحقن (SD±200.11) 636.5 ميكرون وتحسن في نهاية الشهر الثالث لقيمة (SD±66.93) 302.66 ميكروناً. (169, 176)

وكانت التبدلات في متوسط حجم اللطخة الكلي في مجموعة الحقن في الحيز فوق المشيمي متناسبة مع تبدلات متوسط الثخانة المركزية مع وجود فرق هام احصائياً بين متوسط الحجم قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001، وبين متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.006.

وبالمقارنة مع مجموعة العيون التي عولجت بحقن TA ضمن الزجاجي لم يوجد فرق هام إحصائياً بعد شهر من الحقن بين طريقة الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±19.67%) 35.68%-، وطريقة الحقن ضمن الجسم الزجاجي (SD±16.87%) 28.40%- (P=0.162). وأصبح الفرق هاماً إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±24.15%) 25.33%-، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي (SD±28.26%) 5.10%- في نهاية الشهر الثالث للمتابعة (P=0.009) لصالح الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي. وتجدر الإشارة إلى أن معظم الدراسات تعتبر تحسن سماكة اللطخة بعد الحقن بمقدار 20% أو أكثر كمعيار للتحسن.

ولاحظنا في مجموعة الحقن ضمن الزجاجي وجود فرق هام بين متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بشهر P<0.001، بينما لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في متوسط حجم اللطخة الكلي قبل الحقن وبعده بثلاثة أشهر P=0.774 وهذا يتوافق مع نتائج التبدل في متوسط ثخانة اللطخة المركزية.

وبمتابعة القدرة البصرية المصححة ومتوسط ثخانة اللطخة المركزية ومتوسط حجم اللطخة الكلي بعد شهر وثلاث أشهر من حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة السكرية في مجموعتنا

نجد أن التحسن في القدرة البصرية ومتوسط ثخانة اللطخة المركزية ومتوسط حجم اللطخة الكلي بقي مستمراً طوال فترة المتابعة الممتدة لثلاثة أشهر، ورغم تناقص التأثير في نهاية الشهر الثالث إلا أن الفرق بين قيم هذه المتغيرات في نهاية الشهر الثالث وما كانت عليه قبل الحقن بقي هاماً احصائياً. ويمكن ربط استمرار تحسن القدرة البصرية باستمرار تحسن متوسط الثخانة المركزية المرافق. إن استمرار التحسن لمدة ثلاثة أشهر بعد الحقن يعتبر ميزة للحقن ضمن الحيز المشيمي مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي تؤمن التباعد بين الحقن وتخفف عبء تكرار الحقن بالنسبة للمريض. أما في مجموعة الحقن ضمن الزجاجي فلوحظ عودة الوذمة للازدياد بشكل أكبر في نهاية الشهر الثالث مقارنة مع مجموعة الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي وهذا يعلل التراجع الأكبر في تحسن القدرة البصرية مقارنة مع النتائج في الشهر الأول بعد الحقن.

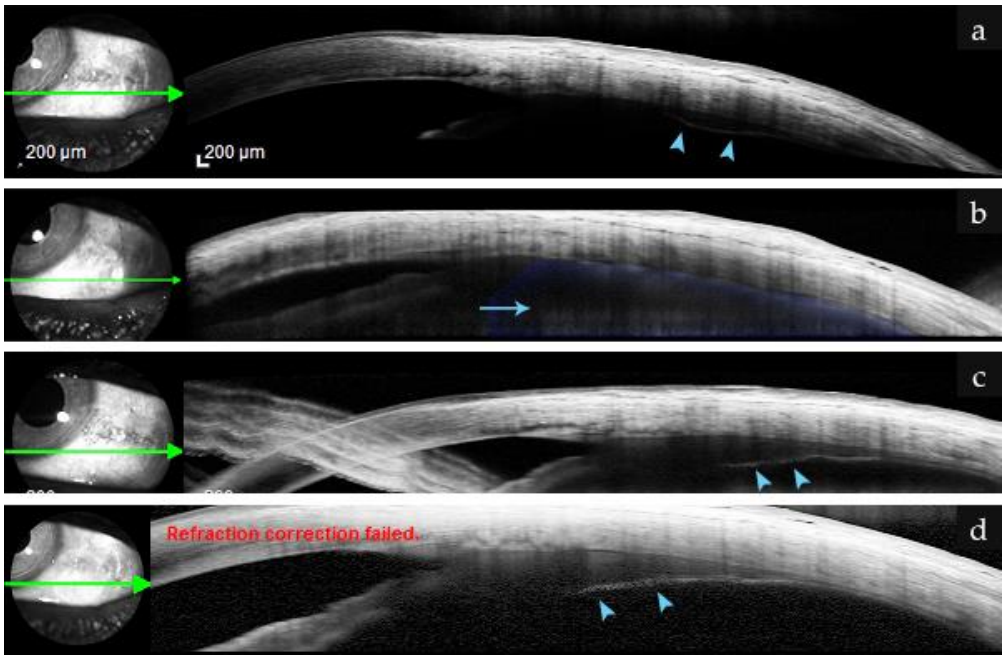
ولم يكن هناك فرق هام احصائياً بين المتتاليتين AB و BA فيما يتعلق بتبدلات متوسط الثخانة المركزية وحدة الابصار. أظهرت دراستنا ارتباط حدة الإبصار بشكل هام إحصائياً مع مشعر متوسط ثخانة اللطخة المركزية بمعامل ارتباط rho=0.622 بينما بلغ هذا المعامل في دراسة Gardner, T.W., et al. (39) r=0.52، وكان ارتباط مشعر متوسط ثخانة اللطخة المركزية مع مشعر حجم اللطخة الكلي أكثر قوة حيث بلغت قيمة معامل الارتباط rho=0.828 (مقابل r=0.76 في دراسة Browning, D.J., et al.(67)).

ويمكن أن يعزى التأثير العلاجي الأطول مدة لمركب TA عند حقنه في الحيز فوق المشيمي مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي إلى الخصائص والحرائك الدوائية له عند تواجده في هذا الحيز الذي يعتبر مخزناً له، حيث يعد TA من المركبات ذات الحبيبات الصغيرة الكارهة للماء العديمة الشكل (156) و تكون هذه الحبيبات على شكل بللورات تميل للتجمع بشدة مع بعضها البعض (158)، مما يسمح لها بالبقاء في الحيز فوق المشيمي لمدة تزيد عن شهرين (150) وأظهرت دراسات أخرى أجريت على الحيوانات أنها قد تبقى لمدة تصل حتى 120 يوماً [36]. وإن رصدنا في دراستنا من خلال المتابعة بالتصوير البصري المقطعي التوافقي للقسم الأمامي للعين لمكان الحقن لاستمرار وجود خزان التريامسينولون في الحيز المشيمي بعد شهر من الحقن يؤكد الملاحظات السابقة حول بقاء حبيبات التريامسينولون لفترة طويلة في الحيز فوق المشيمي (الشكل 27).

وبين Gu (178) في دراسته على عيون الخنازير أن حرائك تصفية الأدوية من الحيز فوق المشيمي تختلق باختلاف تركيب الدواء. وأظهر أن السائل الداخل في تركيب المادة الدوائية يرتشف بشكل أسرع من البلورات وذلك عن طريق الانتشار المنفعل عبر الصلبة أو من خلال قنوات الصلبة المحيطة بالأوردة الدوامية وكذلك عبر الشعيرات المشيمية. ولاحظ بقاء معلق التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي لفترة أطول من الأدوية الأخرى المدروسة وبقاء التركيز الأعلى من المعلق (80 مغ/مل) لفترة أطول من المعلق 40 (مغ/مل)

في الحيز فوق المشيمي إذ لا يمكن زوال البلورات بطريق الانتشار أو الامتصاص قبل أن تتحلل. وهذا يؤمن أثراً علاجياً أطول للمواد المحقونة مقارنة بالطرق الأخرى.

وهكذا يمكن ربط التأثير العلاجي الأطول بوصول الدواء للنسيج الشبكي بتراكيز أكبر وبقائه فيها لفترة أطول عند الحقن في الحيز فوق المشيمي مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي.



الشكل رقم (27) – صور متتابعة لمكان الحقن باستخدام Anterior Segment OCT لتحري التغيرات الحاصلة بعد الحقن، a صورة قبل حقن المادة الدوائية تظهر انغلاق الحيز فوق المشيمي (رأس السهم الأزرق)، b صورة بعد الحقن بساعة واحدة تظهر توسع الحيز فوق المشيمي بواسطة المادة الدوائية ذات العكوسية (السهم الأزرق)، c صورة بعد الحقن بأسبوع تظهر نقصان خفيف في توسع الحيز فوق المشيمي (رأس السهم الأزرق)، d صورة بعد الحقن بشهر تظهر استمرار توسع الحيز فوق المشيمي واحتفاظه بالمادة الدوائية مما يساهم في تحررها البطيء وتأثيرها المديد.

ج- الضغط داخل المقلة:

بلغ متوسط الضغط داخل المقلة قبل الحقن في دراستنا (SD±2.65) 14.27 ملم زئبقي مقابل (SD±3.47) 15.39 ملم زئبقي بعد شهر من الحقن ضمن الحيز المشيمي و (SD±4.29) 15.19 ملم زئبقي. في نهاية الشهر الثالث دون وجود فارق هام احصائياً بين هذه القيم (P=0.277). واحتاجت 3 أعين فقط بنسبة 11.11% لاستخدام الأدوية الخافضة لضغط العين نظراً لارتفاع الضغط لديهم إلى أكثر من 25 ملم ز. وكانت نتائجنا مشابهة لما ورد في دراسة HULK (169, 176) التي بلغ فيها المتوسط الحسابي للضغط داخل المقلة قبل الحقن 13.8 ملم زئبقي و14.2 ملم زئبقي في نهاية الشهر السادس، واحتاج مريضان فقط لضبط الضغط داخل المقلة باستخدام الأدوية المضادة للزرق، ودراسة H.Tayyab et. al (177) التي بلغ فيها متوسط الضغط قبل الحقن (SD±2.81) 13.37 ملم زئبقي و (SD±2.32) 13.45 في نهاية

الشهر الثالث دون وجود أهمية إحصائية لهذه الفروق مع العلم أنه احتاج مريض واحد فقط في هذه الدراسة للعلاج الخافض لضغط العين.

وبمقارنة تبدلات الضغط داخل المقلة في دراستنا بين مجموعتي الحقن ضمن الحيز فوق المشيمي وضمن الزجاجي لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي 9.73% (SD±20.60%)، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي (SD±17.33%) 9.62%، (P=0.985) في نهاية الشهر الأول بعد الحقن وكذلك لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين طريق الحقن في الحيز فوق المشيمي (SD±29.66%) 9.23%، وطريق الحقن ضمن الجسم الزجاجي (SD±17.86%) 3.80%، (P=0.475) بعد ثلاثة أشهر من الحقن. ولوحظ ارتفاع الضغط إلى أعلى من 25 ملم ز لكن دون تجاوزه قيمة 30 ملم ز في ثلاثة عيون: في عينين في المرحلة بعد الحقن ضمن الزجاجي وفي العين الثالثة في المرحلة بعد الحقن في الحيز فوق المشيمي وتم في هذه العيون استخدام القطرات الخافضة لضغط العين.

وأظهر Yeh ورفاقه (168) في المرحلة الثانية من دراستهم لنتائج حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة المرافقة لالتهاب العنبة اللاانتاني في 22 عيناً، حدوث ارتفاع الضغط في عين واحدة فقط وذلك بالاعتماد على المعايير المعتمدة في تعريف ضغط العين بعد الحقن على أنه ارتفاع الضغط بمقدار 10 ملم ز أو بلوغه 30 ملم ز. واعتمدوا في تعليل المصادفة القليلة لارتفاع ضغط العين على نتائج الدراسة ما قبل السريرية للحقن في الحيز فوق المشيمي في الأرنب والتي قام بها Edelhauser ورفاقه (179) وأظهرت تركيزاً دوائياً للتريام أكبر بمقدار 12 ضعفاً في الظهارة الشبكية الصباغية والشبكية الداخلية والمشيمية والصلبة مقارنة مع الحقن ضمن الزجاجي في مجموعة شاهد أخرى موازية من الأرانب، وبالمقابل كان التركيز ضئيلاً جداً في العدسة والقسم الأمامي للعين.

وتشابهت نتائج المرحلة الثالثة PEACHTREE (180) من دراسة نتائج حقن التريامسينولون في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة المرافقة لالتهاب العنبة اللاانتاني فيما يتعلق باختلاط ارتفاع ضغط العين مع نتائج المرحلة الثانية إذ لوحظ هذا الارتفاع في 11.5% من عيون الدراسة (122 عيناً) مقابل 15.6% لمجموعة الشاهد (55 عيناً) في نفس الدراسة و 20-60% من طرق إيصال الستيروئيد الأخرى للعين.

إن العدد القليل لمرضى العينة في دراستنا لا يسمح لنا بتأكيد الفرضية التي تعلل عدم حدوث اختلاط ارتفاع ضغط العين بعد حقن TA ضمن الحيز فوق المشيمي بوصوله بتراكيز قليلة جداً للخلط المائي ولابد من استمرار متابعة هذا الاختلاط بدراسة عينة أكبر من المرضى. وربما يعلل وصول تراكيز قليلة من TA إلى الخلط المائي الارتفاع الخفيف في الضغط داخل المقلة لقيم لم تتجاوز30 ملم ز في عدد قليل من العيون، والذي يفترض أنه يحدث في العيون التي تملك مستقبلات خاصة بالستيروئيد في شبكة التربيق.

كما أن حجم العينة الصغير للعيون المعالجة بالحقن ضمن الزجاجي يعلل عدم ملاحظتنا لاختلاط ارتفاع ضغط العين في هذه المجموعة.

وتجدر الإشارة لملاحظتنا لارتفاع الضغط الحاد داخل المقلة بعد انتهاء الحقن مباشرة على طاولة العمليات لدى مريضين وترافقه بفقدان حس الضياء، وقمنا بالتدبير الفوري لهذا الاختلاط ببزل الخلط المائي من الغرفة الأمامية باستخدام إبرة G30 لتخفيض ضغط العين والسماح للدوران الدموي بالعودة للشريان الشبكي وعودة القدرة البصرية.

ولم يرد ذكر اختلاط مماثل في كل من دراسة HULK (169, 176) ودراسة H.Tayyab et. Al (177) ، في حين ذكر حدوث ارتفاع الضغط داخل المقلة الآني ضمن جدول الآثار الجانبية لدراسة PEACHTREE (180) وذلك في 8 عيون من أصل 122 عيناً خضع كل منها للحقن بالتريامسينولون في الحيز فوق المشيمي مرتين خلال الدراسة (بنسبة 8.3% من الحالات) لكن دون بيان أية تفاصيل أخرى حول ذلك في المقالة.

ويمكن أن يعزى هذا الارتفاع إلى بطء انتشار حبيبات دواء TA في الحيز فوق المشيمي وتسببها في توسع هذا الحيز باتجاه الجسم الزجاجي على عكس المحاليل التي تنتشر في الحيز بسرعة وتسبب توسع خفيف ومعمم في كل الحيز. حيث يعود هذا الضغط لقيمته الطبيعية بعد حوالي 20 دقيقة من الحقن. (150)

ولاحظ Gu (178) ورفاقه في دراستهم التجريبية لمتابعة انتشار حقن كل من السيروم الملحي والـ ICG والتريامسينولون في الحيز فوق المشيمي في عيون الخنازير باستخدام التصوير البصري المقطعي التوافقي فائق الدقة، ارتفاع ضغط العين الآني المرافق للحقن ومن ثم انخفاضه إلى أقل من 30 ملم ز في 15 دقيقة وعودته إلى خط الأساس في غضون 30 دقيقة. وافترض أنه ربما يستغرق ارتفاع الضغط في العين البشرية وقتاً أطول للعودة إلى خط الأساس بسبب كون الصلبة في العين البشرية أكثر ثخانة من عيون الخنازير. كما أظهر Gu (187) أن توسع الحيز فوق المشيمي يرتبط مباشرة بالحجم المحقون وأن الأحجام الأكبر تسبب المزيد من التوسع.

وإن ملاحظتنا لاختلاط ارتفاع الضغط داخل المقلة الحاد الآني بمجرد انتهاء الحقن تؤكد على ضرورة تحري حركة اليد بشكل روتيني مباشرة بعد كل حقن لتدبير الحالات النادرة التي تترافق بهذا الارتفاع الخطير المترافق مع انسداد الشريان الشبكي المركزي لإعادة الرؤية للمريض.

ولوحظ تشكل الساد في العيون ذات البللورة الحقيقية والمحقونة بأي من الطريقين في 3 عيون من أصل 23 عين بللورة حقيقية بنسبة 13.04% وذلك في نهاية فترة متابعة المتتالية.

د- اختلاط الحقن ضمن الزجاجي عوضاً عن الحيز فوق المشيمي:

رغم ذكر HULK (169, 176) في دراسته لتقييم فعالية وأمان حقن مركب TA في الحيز فوق المشيمي لعلاج وذمة اللطخة السكرية المشخصة حديثاً حدوث اختلاط اختراق الإبرة المخصصة للحقن في الحيز فوق المشيمي جميع طبقات العين ليتم الحقن خطأ ضمن الجسم الزجاجي، لم يحدث هذا الاختلاط في دراسة H.Tayyab et. Al (177) ، كما أننا لم نصادف هذا الاختلاط في دراستنا، ونعلل ذلك بحرصنا على إجراء القياس الدقيق لثخانة الصلبة والملتحمة في منطقة الحقن في كل عين مرشحة للحقن باستخدام التصوير التوافقي البصري للقسم الأمامي Anterior Segment OCT وتحديد طول رأس الإبرة المناسب وتحضيره لكل مريض على حدة مما ضمن إجراء الحقن على العمق المطلوب. كما أننا لم نلاحظ خروج المادة الدوائية من مكان الحقن وذلك بسبب إجراء الحقن بشكل بطيء والانتظار لمدة 30 ثانية على الأقل بعده قبل سحب الإبرة للسماح للمادة الدوائية بالانتشار ضمن الحيز فوق المشيمي وتقليل احتمال خروجها.

الخلاصة والتوصيات:

تعتبر دراستنا الأولى من نوعها التي تقارن بين فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد ضمن الجسم الزجاجي أو في الحيز فوق المشيمي في نفس العين. وأظهرت نتائجنا أهمية الحقن في الحيز فوق المشيمي بصفته طريقاً واعداً لإيصال الدواء للقسم الخلفي من العين وساهمت في إثبات فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد فيه لعلاج وذمة اللطخة السكرية وضمان وصول تراكيز علاجية كافية منه للنسيج الشبكي لفترة مديدة لا تقل عن الثلاثة أشهر مع المحافظة على تراكيز منخفضة له في الغرفة الأمامية، وبالتالي المساهمة في العلاج الفعال والآمن باختلاطات أقل. ولضمان إجراء هذا الحقن بالطريقة الأمثل يجب الانتباه إلى التوصيات التالية:

- تجهيز طول رأس الإبرة المخصص للحقن لكل مريض على حدة حسب ثخانة الصلبة والملتحمة لديه في منطقة الحقن المقاسة بواسطة Anterior Segment OCT وذلك لضمان القياس الصحيح والحقن على العمق المطلوب دون اختراق كامل طبقات العين وحدوث اختلاط الحقن داخل الزجاجي.
- الحقن البطيء للمادة الدوائية خلال فترة 15 ثانية ومن ثم الانتظار لمدة تزيد عن 30 ثانية بعد الحقن لضمان انتشار المادة الدوائية ضمن الحيز فوق المشيمي وعدم خروجها مباشرة من مكان الحقن عند إزالة الإبرة.
- يجب الانتباه لإمكان حدوث ارتفاع حاد في الضغط داخل المقلة بعد الحقن مباشرة على طاولة العمليات وذلك بالاستماع إلى شكوى المريض من انزعاج وألم وصداع جبهي والأهم من ذلك تحري القدرة البصرية مباشرة بعد الحقن بصورة روتينية، حيث يشير فقدان حس الضياء بعد الحقن مباشرة إلى حدوث هذا الارتفاع الحاد المترافق بانسداد الشريان الشبكي المركزي، وهنا لا بد من تخفيف الضغط

داخل المقلة حالاً ببزل الخلط المائي من الغرفة الأمامية عن طريق إبرة 30G للسماح بخفض الضغط داخل المقلة وعودة الجريان الدموي للشريان الشبكي المركزي واستعادة القدرة البصرية. كما أنه من الضرورة أيضاً الانتباه إلى أن حقن الأدوية الستيروئيدية ضمن هذا الحيز قد يسبب بصورة نادرة ارتفاعاً في الضغط داخل المقلة خلال فترات لاحقة يجب مراقبته والتدخل في الوقت المناسب لمنع تفاقمه.

على الرغم من أن هذه الدراسة أثبتت فعالية حقن مركب التريامسينولون أسيتونايد TA في الحيز فوق المشيمي في علاج وذمة اللطخة السكرية وتوفقه على الطريق التقليدي للحقن ضمن الجسم الزجاجي بعد ثلاثة أشهر من الحقن، إلا أنه من الضرورة مستقبلاً القيام بدراسات أشمل وأوسع تضم حجم عينة أكبر، مع فترات مراقبة زمنية أطول من 3 أشهر لتحديد تواتر تكراره، وربما استخدام تراكيز أخرى من مركب TA أو مشاركته مع مركبات دوائية أخرى لعلاج هذه الوذمة.

المراجع:

.1 Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. Clin Diabetes Endocrinol. 2017;3:9.
.2 Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. Ann N Y Acad Sci. 201.90-1311:174;4
.3 Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):137-49.
.4 Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, Snehalatha C, Chan JC, Chia KS, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the Global Epidemic. Diabetes Care. 2016;39(3):472-85.
.5 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;51:156-86.
.6 Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care. 2006;29(6):1263-8.
.7 Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. Diabetes. 2010;59(8):1853-60.
.8 Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. Diabetes Care. 2016;39(9):1643-9.
.9 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):520-6.
.10 Varma R, Torres M, Pena F, Klein R, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study G. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. Ophthalmology. 2004;111(7):1298-306.
.11 Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. Am J Ophthalmol. 2008;145(4):700-6.
.12 Tan GS, Gan A, Sabanayagam C, Tham YC, Neelam K, Mitchell P, et al. Ethnic Differences in the Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. Ophthalmology. 2018;125(.36-529:(4
.13 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):527-32.
.14 Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10017):435-43.
.15 Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(2):233-52.
.16 Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1334-40.
.17 Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of P. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2003;138(7):587-92.
.18 van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids ,and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. Diabetes Care. 2002;25(8):1320-5.

.19 Lee MY, Hsiao PJ, Huang JC, Hsu WH, Chen SC, Shin SJ. Association Between Metabolic Syndrome and Microvascular and Macrovascular Disease in Type 2 Diabetic Mellitus. Am J Med Sci. 2018;355(4):342-9.
.20 Lee CS, Lee AY, Baughman D, Sim D, Akelere T, Brand C, et al. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group: Report 3: Baseline Retinopathy and Clinical Features Predict Progression of Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 2017;180:64-71.
.21 Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. Indian J Ophthalmol. 2018;66(12):1736-50.
.22 Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
.23 Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):786-806.
.24 Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):823-33.
.25 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology. 1998;105(10):1801-15.
.26 Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. Ophthalmology. 1989;96(10):1501-10.
.27 Wang SY, Andrews CA, Herman WH, Gardner TW, Stein JD. Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. Ophthalmology. 2017;124(4).30-424:
.28 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology. 1995;102(1):7-16.
.29 Xie XW, Xu L, Wang YX, Jonas JB. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246(11):1519-26.
.30 M I, H I. Relation between superfiial capillaries and foveal structures in the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986;27:169.705-8
.31 Snodderly DM, Weinhaus RS. Retinal vasculature of the fovea of the squirrel monkey, Saimiri sciureus: three-dimensional architecture, visual screening, and relationships to the neuronal layers. J Comp Neurol. 1990;297(1):145-63.
.32 Hagag AM, Pechauer AD, Liu L, Wang J, Zhang M, Jia Y, et al. OCT Angiography Changes in the 3 Parafoveal Retinal Plexuses in Response to Hyperoxia. Ophthalmol Retina. 2018;2(4):329-36.
.33 Moore J, Bagley S, Ireland G, McLeod D, Boulton ME. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. J Anat. 1999;194 (Pt 1):89-100.
.34 Sachdev N, Gupta V, Abhiramamurthy V, Singh R, Gupta A. Correlation between microaneurysm closure rate and reduction in macular thickness following laser photocoagulation of diabetic macular edema. Eye (Lond). 2008;22(7):975-7.
.35 Querques G, Bandello F, Souied EH. Abnormal deep retinal capillary networking and microaneurysms in the outer nuclear layer of diabetic eyes. Ophthalmology. 2014;121(3):803-4 e1.
.36 Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. Br J Ophthalmol. 2004;88(8):1060-3.
.37 Fryczkowski AW, Hodes BL, Walker J. Diabetic choroidal and iris vasculature scanning electron microscopy findings. Int Ophthalmol. 1989;13(4):269-79.
.38 Moisseiev E, Loewenstein A. Diabetic Macular Edema: Emerging Strategies and Treatment Algorithms. Dev Ophthalmol. 2017;60:165-74.

.39 Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. Surv Ophthalmol. 2002;47 Suppl 2:S253-62.
.40 Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology. 1988;95(10):1335-9.
.41 Weinberger D, Fink-Cohen S, Gaton DD, Priel E, Yassur Y. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol. 1995;79(8):728-31.
.42 Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Am J Pathol. 2000;156(5):1733-9.
.43 Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 2002;47 Suppl 2:S270-7.
.44 Stefansson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 2006;51(4):364-80.
.45 Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116(1):73-9.
.46 Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. Diabetes. 2004;53(11):2883-92.
.47 Wu M, Chen Y, Wilson K, Chirindel A, Ihnat MA, Yu Y, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(6):2679-85.
.48 Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1987;94(7):761-74.
.49 Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(13):8154-61.
.50 Krepler K, Wagner J, Sacu S, Wedrich A. The effect of intravitreal triamcinolone on diabetic macular oedema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243(5):478-81.
.51 Verma LK, Vivek MB, Kumar A, Tewari HK, Venkatesh P. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. J Ocul Pharmacol Ther. 2004;20(4):277-84.
.52 Berman DH, Friedman EA. Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin. Retina. 1994;14(1):1-5.
.53 Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1999;127(6):688-93.
.54 Kaldirim H, Yazgan S, Atalay K, Gurez C, Savur F. Intravitreal Dexamethasone Implantation in Patients with Different Morphological Diabetic Macular Edema Having Insufficient Response to Ranibizumab. Retina. 2018;38(5):986-92.
.55 Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2004;122(3):330-5.
.56 Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy for diabetic macular oedema: OCT and functional correlations. Eye (Lond). 2006;20(6):674-80.
.57 Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2005;140(2):295-301.
.58 Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N. Engl. J .Med 342:381-9, 2000. Surv Ophthalmol. 2001;45(5):459-60.
.59 Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. The Eye Disease Case-Control Study Group. Am J Epidemiol. 1993;137(7):749-57.

.60 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL .Retinopathy in young-onset diabetic patients. Diabetes Care. 1985;8(4):311-5.
.61 Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992;15(12):1875-91.
.62 Toda J, Kato S, Sanaka M, Kitano S. The effect of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol. 2016;60(6):454-8.
.63 Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP, Jr., et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Diabetes. 2007;56(12):2990-6.
.64 Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. Am J Ophthalmol. 2001;131(1):44-9.
.65 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. Ophthalmology. 2012;119(11):2312-8.
.66 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB, et al. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007;114(8):1520-5.
.67 Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008;115(8):1366-71, 71 e1.
.68 Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(10):4290-6.
.69 Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2009;.40-135:(2)40
.70 Diabetes C, Complications Trial Research G. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care. 2000;23(8):1084-9.1
.71 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. JAMA. 1988;260(19):2864-71.
.72 Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1995;113(9):1144-55.
.73 Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, van Hemert J, Radwan A, Cavallerano JD, et al. Diabetic Retinopathy Severity and Peripheral Lesions Are Associated with Nonperfusion on Ultrawide Field Angiography. Ophthalmology. 2015;122(12):2465-72.
.74 Sunness JS. The pregnant woman's eye. Surv Ophthalmol. 19.38-219:(4)32;88
.75 Hirano T, Kitahara J, Toriyama Y, Kasamatsu H, Murata T, Sadda S. Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2019;103(2):216-21.
.76 Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Features of Diabetic Retinopathy. Retina. 2015;35(11):2371-6.
.77 Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, Chai H, Liu L, Jampol LM, et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(6):BIO307-BIO15.
.78 Fawzi AA. Consensus on Optical Coherence Tomographic Angiography Nomenclature: Do We Need to Develop and Learn a New Language? JAMA Ophthalmol. 2017;135(4):377-8.

.79 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343-50.
.80 Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 199198;(5 Suppl):757-65.
.81 Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL, 3rd. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. Arch Ophthalmol. 1995;113.5-52:(1)
.82 Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(20):2137-46.
.83 Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2004;.62-1055:(5)111
.84 Cavallerano JD, Aiello LP, Cavallerano AA, Katalinic P, Hock K, Kirby R, et al. Nonmydriatic digital imaging alternative for annual retinal examination in persons with previously documented no or mild diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2005;140(4):667-73.
.85 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, Beck RW, Bressler NM, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. Arch Ophthalmol. 2009;127(2):132-40.
.86 Colucciello M. Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 2005;123(9):1273-5.
.87 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1989;107(2):237-43.
.88 Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):766-85.
.89 Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1981;88(7):583-600.
.90 Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Int Ophthalmol Clin. 1987;27(4):239-53.
.91 Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, et al. Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. Ophthalmology. 2018;125(9):1386-92.
.92 Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1985;103(11):1644-52.
.93 Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Ophthalmology. 1988;95(10):1307-20.
.94 Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. Trans Am Ophthalmol Soc. 1996;94:505-37.
.95 Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, Stockdale CR, Bressler NM, Flaxel C, et al. Rationale and Application of the Protocol S Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Algorithm for Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 2019;126(1):87-95.
.96 Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, et al. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136(10):1138-48.

.97 Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet. 2017;389(10085):2193-203.
.98 Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2013;131(3):283-93.
.99 Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr., Saravia M, Avery RL, Wu L, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2008;92(2):213-6.
.100 Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. JAMA Ophthalmol. 2017;135(6):558-68.
.101 Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. Retina. 2015;35(10):1931-42.
.102 Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Ophthalmol. 2018;102(8):1077-85.
.103 Group ETDRSR. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;741 -756.
.104 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010;117(6):1064-77 e35.
.105 Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, Bressler NM, Browning DJ, Flaxel CJ, et al. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(5):1745-52.
.106 Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH, Cheng H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. I. Maculopathy. Eye (Lond). 1998;12 (Pt 1):69-76.
.107 Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 1991;109(11):1549-51.
.108 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007;114(10):1860-7.
.109 Browning DJ, Fraser CM, Powers ME. Comparison of the magnitude and time course of macular thinning induced by different interventions for diabetic macular edema: implications for sequence of application. Ophthalmology. 2006;113(10):1713-9.
.110 Akduman L, Olk RJ. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). Ophthalmic Surg Lasers. 1999;30(9):706-14.
.111 Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. Retina. 2012;32(2):375-86.
.112 Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. Ophthalmology. 1997;104(3):473-8.
.113 Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Murray TG. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. Retina. 2008;28(3):410-9.

.114 Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. Retina. 2006;26(1):5-13.
.115 Diabetic Retinopathy Clinical Research N. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008;115(9):1447-9, 9 e.10-1
.116 شدود إ, العظمة أ. دراسة نتائج جراحة قطع الزجاجي في علاج وذمة البقعة السكرية. كلية الطب البشري - جامعة دمشق. 2016.
.117 Kumar B, Gupta SK, Saxena R, Srivastava S. Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy. J Postgrad Med. 201.9-132:(2)58;2
.118 Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. JAMA Ophthalmol. 2013;131(2):139-45.
.119 Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):609-14.
.120 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015;372(13):1193-203.
.121 Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM, et al. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab With and Without Navigated Laser Versus Monthly Dosing for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 2-Year Outcomes. Am J Ophthalmol. 2019;202:91-9.
.122 Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Chew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. Ophthalmology. 2007;114(6):1190-6.
.123 Lopez-Lopez F, Rodriguez-Blanco M, Gomez-Ulla F, Marticorena J. Enzymatic vitreolysis. Curr Diabetes Rev. 2009;5(1):57-62.
.124 Sahoo S, Barua A, Myint KT, Haq A, Abas AB, Nair NS. Topical non-steroidal anti-inflammatory agents for diabetic cystoid macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2015(2):CD010009.
.125 Das A, McGuire PG, Monickaraj F. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy: Current status and what's in the horizon? Indian J Ophthalmol. 2016;64(1):4-13.
.126 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121(10):1904-14.
.127 Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. Ophthalmology. 2010;117(7):1393-9 e3.
.128 Qamar RM, Saleem MI, Saleem MF. Comparison of the efficacy between an intravitreal and a posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for the treatment of diffuse diabetic macular edema. Eurasian J Med. 2013;45(3):185-90.
.129 Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. Am J Ophthalmol. 2004;138(6):1046-8.
.130 Weijtens O, Schoemaker RC, Cohen AF, Romijn FP, Lentjes EG, van Rooij J, et al. Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration. Am J Ophthalmol. 199.9-673:(5)125;8
.131 Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(10):3845-9.

.132 Kim SH, Galban CJ, Lutz RJ, Dedrick RL, Csaky KG, Lizak MJ, et al. Assessment of subconjunctival and intrascleral drug delivery to the posterior segment using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(2):808-14.
.133 Gilger BC, Abarca EM, Salmon JH, Patel S. Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetonide into the suprachoroidal space using microneedles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(4):2483-92.
.134 Emami-Naeini P, Yiu G. Medical and Surgical Applications for the Suprachoroidal Space. Int Ophthalmol Clin. 2019;59(1):195-207.
.135 Zhang Y, Bazzazi H, Lima ESR, Pandey NB, Green JJ, Campochiaro PA, et al. Three-Dimensional Transport Model for Intravitreal and Suprachoroidal Drug Injection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(12):5266-76.
.136 Patel SR, Berezovsky DE, McCarey BE, Zarnitsyn V, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(8):4433-41.
.137 Tyagi P, Kadam RS, Kompella UB. Comparison of suprachoroidal drug delivery with subconjunctival and intravitreal routes using noninvasive fluorophotometry. PLoS One. 2012;7(10):e48188.
.138 Dahrouj M, Desjardins DM, Liu Y, Crosson CE, Ablonczy Z. Receptor mediated disruption of retinal pigment epithelium function in acute glycated-albumin exposure. Exp Eye Res. 2015;137:50-6.
.139 Xu HZ, Song Z, Fu S, Zhu M, Le YZ. RPE barrier breakdown in diabetic retinopathy: seeing is believing. J Ocul Biol Dis Infor. 2011;4(1-2):83-92.
.140 Chiang B, Venugopal N, Grossniklaus HE, Jung JH, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Thickness and Closure Kinetics of the Suprachoroidal Space Following Microneedle Injection of Liquid Formulations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(1):555-64.
.141 Jung JH, Desit P, Prausnitz MR. Targeted Drug Delivery in the Suprachoroidal Space by Swollen Hydrogel Pushing. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(5):2069-79.
.142 Kim YC, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Particle-stabilized emulsion droplets for gravity-mediated targeting in the posterior segment of the eye. Adv Healthc Mater. 2014;3(8):1272-82.
.143 Chiang B, Kim YC, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Circumferential flow of particles in the suprachoroidal space is impeded by the posterior ciliary arteries. Exp Eye Res. 2016;145:424-31.
.144 Chiang B, Venugopal N, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Distribution of particles, small molecules and polymeric formulation excipients in the suprachoroidal space after microneedle injection. Exp Eye Res. 2016;153:101-9.
.145 Chiang B, Wang K, Ethier CR, Prausnitz MR. Clearance Kinetics and Clearance Routes of Molecules From the Suprachoroidal Space After Microneedle Injection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(1):545-54.
.146 Del Amo EM, Rimpela AK, Heikkinen E, Kari OK, Ramsay E, Lajunen T, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Prog Retin Eye Res. 2017;57:134-85.
.147 Hartman RR, Kompella UB. Intravitreal, Subretinal, and Suprachoroidal Injections: Evolution of Microneedles for Drug Delivery. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(1-2):141-53.
.148 Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64(14):1547-68.
.149 Gittard SD, Chen B, Xu H, Ovsianikov A, Chichkov BN, Monteiro-Riviere NA, et al. The Effects of Geometry on Skin Penetration and Failure of Polymer Microneedles. J Adhes Sci Technol. 2013;27(3):227-43.
.150 Chen M, Li X, Liu J, Han Y, Cheng L. Safety and pharmacodynamics of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide as a controlled ocular drug release model. J Control Release. 2015;203:109-17.
.151 Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. Adv Drug Deliv Rev. 2018;126:58-66.

.152 Einmahl S, Savoldelli M, D'Hermies F, Tabatabay C, Gurny R, Behar-Cohen F. Evaluation of a novel biomaterial in the suprachoroidal space of the rabbit eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43(5):1533-9.
.153 Poole TA, Sudarsky RD. Suprachoroidal implantation for the treatment of retinal detachment. Ophthalmology. 1986;93(11):1408-12.
.154 Willoughby AS, Vuong VS, Cunefare D, Farsiu S, Noronha G, Danis RP, et al. Choroidal Changes After Suprachoroidal Injection of Triamcinolone Acetonide in Eyes With Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol. 2018;186:144-51.
.155 Kuppermann BD, Zacharias LC, Kenney MC. Steroid differentiation: the safety profile of various steroids on retinal cells in vitro and their implications for clinical use (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2014;112:116-41.
.156 Benzon HT, Chew TL, McCarthy RJ, Benzon HA, Walega DR. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: a review of the relative neurotoxicities of the steroids. Anesthesiology. 2007;106(2):331-8.
.157 Chen H, Sun S, Li J, Du W, Zhao C, Hou J, et al. Different intravitreal properties of three triamcinolone formulations and their possible impact on retina practice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(3):2178-85.
.158 Derby R, Lee SH, Date ES, Lee JH, Lee CH. Size and aggregation of corticosteroids used for epidural injections. Pain Med. 2008;9(2):227-34.
.159 Kleinman ME, Westhouse SJ, Ambati J, Pearson PA, Halperin LS. Triamcinolone crystal size. Ophthalmology. 2010;117(8):1654, e1-4.
.160 Li Y, Chen H, Hou J, Zhang Y, Li G, Gu X, et al. Further characterization of ocular safety profile of commercially available preserved and preservative-free triamcinolone acetonide. Retina. 2012;32(2):364-74.
.161 Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. [Ocular side effects and complications of intravitreal triamcinolone acetonide injection .[Ophthalmologe. 2004;101(2):121-8.
.162 Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. Eye (Lond). 2008;22(4):590-1.
.163 Hubschman JP, Coffee RE, Bourges JL, Yu F, Schwartz SD. Experimental model of intravitreal injection techniques. Retina. 2010;30(1):167-73.
.164 Olsen TW. Suprachoroidal Drug Delivery: Unique New Observations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(8):4976.
.165 Olsen TW, Feng X, Wabner K, Conston SR, Sierra DH, Folden DV, et al. Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. Am J Ophthalmol. 2006;142(5):777-87.
.166 Tetz M, Rizzo S, Augustin AJ. Safety of submacular suprachoroidal drug administration via a microcatheter: retrospective analysis of European treatment results. Ophthalmologica. 2012;227(4):183-9.
.167 Yiu G, Pecen P, Sarin N, Chiu SJ, Farsiu S, Mruthyunjaya P, et al. Characterization of the choroid-scleral junction and suprachoroidal layer in healthy individuals on enhanced-depth imaging optical coherence tomography. JAMA Ophthalmol. 2014;132(2):174-81.
.168 Yeh S, Kurup SK, Wang RC, Foster CS, Noronha G, Nguyen QD, et al. SUPRACHOROIDAL INJECTION OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE, CLS-TA, FOR MACULAR EDEMA DUE TO NONINFECTIOUS UVEITIS: A Randomized, Phase 2 Study (DOGWOOD). Retina. 2018.
.169 Lampen SIR, Khurana RN, Noronha G, Brown DM, Wykoff CC. Suprachoroidal Space Alterations Following Delivery of Triamcinolone Acetonide: Post-Hoc Analysis of the Phase 1/2 HULK Study of Patients With Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2018;49(9):692-7.
.170 Singh J. Randomization and online databases for clinical trials. J Pharmacol Pharmacother. 2014;5(2):173-4.

.171 JA. C, LAS. M, RA. C, AA. S-F, ME. F, BD K. Comparison of intravitreal versus posterior sub-tenon's capsuleinjection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112(9):1557-1563.
.172 JE. C-L, M. A, AA A. Pharmaco- kinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:80–6.
.173 R L, M L, I B. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. Retina 2014;34:719–24.
.174 Nidhi Talwar, Mehnaz Khan, Thomas Gardner, Joshua Stein. Risk factors associated with diabetic macular edema: A longitudinal analysis of 447,407 persons with diabetes in U.S. Managed Care Network. IVOS. 2013;54:1540.
.175 Acan D, Calan M. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. BMC Ophthalmology. 2018.
.176 Wykoff CC, Khurana RN, Lampen SIR, Noronha G, Brown DM, Ou WC, et al. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema: The HULK Trial. Ophthalmol Retina. 2018;2(8):874-7.
.177 Tayyab H, Ahmed CN, Sadiq MAA. Efficacy and safety of Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide in cases of resistant diabetic Macular Edema. Pak J Med Sci. 2020;36(2.7-42:(
.178 Bing Gu, Jinkun Liu, Xiaoli Li, QingKai Ma, Meixiao Shen, Cheng L. Real-Time Monitoring of Suprachoroidal Space (SCS) Following SCS Injection Using Ultra-High Resolution Optical Coherence Tomography in Guinea Pig Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:3623–3634.
.179 HF. E, SR. P, C M. Suprachoroidal microinjection delivers triamcinolone acetonide to therapeutical lyrelevant posterior ocular structures and limits exposure in the anterior segment. 2013.
.180 Yeh. S, Khurana. RN, Shah. M, Henry. CR, Wang. RC, Kissner. JM, et al. Efficacy and Safety of Suprachoroidal CLS-TA for Macular Edema Secondary to Noninfectious Uveitis Phase 3 Randomized Trial. Ophthalmology 2020;127:948-955.

Abstract

***Objective**: To evaluate the safety and efficacy of Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide (SCTA) injection in treatment of Diabetic Macular Edema (DME) and to compare its efficacy with the traditional intravitreal route (IVTA).*

***Methods**: This Randomized, single-masked, 2-period, 2-treatment crossover clinical trial with 2 treatment sequence patterns, conducted in the Ophthalmology Department at Almouassat University Hospital, Damascus, Syria from June 2019 to June 2020. A total of 27 eyes of 20 patients older than 18 years old were included. One eye randomly treated with A-B sequence and the other one with B-A sequence (A= Suprachoroidal, B= Intravitreal). Leaving a month between the 2 interventions as a wash-out period. Baseline Best Corrected Visual Acuity (BCVA), Intra Ocular Pressure (IOP) and Central Subfield Macular Thickness (CSMT) was recorded. After every injection, patient was followed up monthly up to 3 months, and the same clinical parameters were recorded again and then the results were analyzed.*

***Results**: Out of 33 patients, 11 (55%) were males and 9 (45%) were females. Mean baseline CMST for SCTA was 628.08 (SD±211.95) um and 591.19 (SD±203.40) for the IVTA route. Mean baseline BCVA was 0.66 (SD±0.33) for SCTA and 0.58 (SD±0.32) for IVTA on ETDRS chart. Mean post injection CMST at one month for SCTA and IVTA were 393.96 (SD±175.86) and 414.42 (SD±165.13) um respectively, with P=0.162. Mean post injection CMST at three months for SCTA and IVTA were 458.04 (SD±203.68) and 550.84 (SD±194.42) um respectively, with P=0.009. Mean post injection BCVA at one month for SCTA and IVTA were 0.39 (SD±0.3) with 14.64 (SD±5.48) letters of improvement and 0.40 (SD±0.30) with 9.46 (SD±3.36) letters of improvement respectively, P<0.001. Mean post injection BCVA at one month for SCTA and IVTA were 0.47 (SD±0.35) with 10.25 (SD±8.09) letters of improvement and 0.52 (SD±0.34) with 3.13 (SD±6.80) letters of improvement respectively, P=0.003.*

***Conclusion**: This study suggests that SCTA is an effective and safe method for drug delivery to the posterior part of the eye, and SCTA may help in improving functional and structural outcomes of treatment DME with better efficacy compared to the traditional intravitreal route.*

***Keywords**: Diabetic macular edema; Suprachoroidal injection; Intravitreal injection, Triamcinolone Acetonide.*

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Ophthalmology

Comparison of the Efficacy of Suprachoroidal Versus Intravitreal Triamcinolone Acetonide (TA) Injection for Diabetic Macular Edema: Crossover Clinical Trial

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in Ophthalmology

By
Labib Alshaweesh

Supervisor
Prof. Arwa Azmeh

Head of Ophthalmology Department
Prof. George Dawoud

2020 AD