

أنماط وذمة اللطخة عند مرضى التهاب العنبة

أحمد الحسن*

أروى العظمة**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تهدف هذه الدراسة إلى استخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT كأداة تشخيصية في تصنيف أنماط وذمة اللطخة الالتهابية.

مواد البحث وطرائقه: دراسة وصفية مقطعية. ضمت جميع المرضى الذين حققوا المعايير التشخيصية لذمة اللطخة الالتهابية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT وذلك من الأول من آذار لعام 2020 وحتى الثامن والعشرين من شباط من عام 2021. وتم تصنيف وذمات اللطخة شكلياً، وقياس سماكة الحقل المركزي للشبكية.

النتائج: شملت الدراسة 47 عيناً لـ 47 مريضاً، 23 ذكراً بنسبة 48.93% و 24 أنثى بنسبة 51.06%. بلغ متوسط أعمار المرضى 30.47 عاماً بانحراف معياري 10.56 عاماً. شخّصت 25 عيناً (53.2%) بالتهاب عنبة شامل و 10 أعين (21.3%) بالتهاب عنبة خلفي و 8 أعين (17%) بالتهاب عنبة متوسط و 4 أعين (8.5%) بالتهاب عنبة أمامي. وتم تصنيف وذمة اللطخة إلى ثلاثة أشكال رئيسية: وذمة اللطخة المنتشرة بنسبة 61.7% وذمة اللطخة الكيسية بنسبة 38.3% وانفصال الشبكية المصلي بنسبة 27.7%.

الخلاصة: يمثل التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT تقنية آمنة وغير غازية لتقييم وذمة اللطخة، كما يملك القدرة على قياس التغيرات في سماكة الشبكية.

الكلمات المفتاحية: وذمة اللطخة، التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT، التهاب العنبة

*دراسات عليا (ماجستير) في أمراض العين وجراحاتها قسم أمراض العين في مستشفى المواساة الجامعي
 **أستاذ في قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

Patterns of macular edema in uveitis patients

Ahmad al-hasan *

Arwa Azmeh **

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to categorize the patterns of uveitic macular edema using Optical Coherence Tomography as a diagnostic tool.

Methodology: It is the Descriptive, cross-sectional study. All patients achieving the diagnostic criteria with Optical coherence tomography diagnosed macular edema were enrolled from 1 March 2020 to 28 February 2021. Patterns of uveitic macular edema were classified, and the central retinal subfield thickness was measured.

Results: A total of 47 eyes of 47 patients were included. Twenty-three (48.93%) were male, and Twenty-four (51.06%) were females. The mean age was 30.47 years (SD 10.56). Twenty-five eyes (53.2%) had panuveitis, followed by 10 eyes (21.3%) of posterior uveitis, 8 eyes (17 %) of intermediate uveitis and 4 eyes (8.5%) of anterior uveitis. Patterns of macular edema were classified: diffuse macular edema (DME) 61.7%, cystoid macular edema (CME) 38.3% and serous retinal detachment (SRD) 27.7%.

Conclusion: Optical coherence tomography (OCT) is safe and non-invasive technique to assess the macular edema and has the potential for measuring changes in retinal thickness.

Key words: Macular edema (ME), Optical coherence tomography (OCT), Uveitis

* Master degree of Ophthalmology, Ophthalmology Department Almouassat University Hospital.

** Professor at Department of Ophthalmology – Faculty of Medicine – Damascus University.

المقدمة:

تعتبر وذمة اللطخة المسؤول الأول عن تدني القدرة البصرية عند الأطفال والبالغين المصابين بالتهاب العنبة (E. T. Cunningham & Zierhut, 2018) وتقدر نسبة تواردها حسب التقارير الواردة من عيادات العنبة الثالثة بين 20% إلى 30% من مجمل مرضى التهاب العنبة (de Boer et al., 2003; Groen et al., 2016; Jones, 2015) ، وتشكّل الإصابة بالنمط المتوسط والخلفي الغالبية العظمى من الحالات ، مع نسبة ضئيلة تترافق مع النمط الأمامي من التهاب العنبة وخاصة المترافق مع ارتكاس خلوي في الزجاجي الأمامي (E. T. Cunningham & Zierhut, 2018; de Smet & Okada, 2010) وجدت دراسة علاج التهاب العنبة بالستروئيدات متعددة المراكز MUST أن العامل الأقوى في التنبؤ بتدني القدرة البصرية عند مرضى التهاب العنبة هو زيادة السماكة المركزية الشبكية المقاس بالتصوير الطبقي المقطعي OCT (Kempfen et al., 2015).

بطبيعة الحال، فإن القدرة البصرية عند مرضى التهاب العنبة لا تعتمد على سماكة اللطخة، لكنها تتأثر بالعديد من العوامل الأخرى كطول فترة الوذمة، والتروية الشعرية، وتخرب المستقبلات الضيائية، وخلل وظيفة الظهارة الصباغية وشفافية الأوساط الكاسرة (Mitkova-Hristova & Konareva-Kostianeva, 2012).

فيزيولوجيا وذمة البقعة الثانوية لالتهاب العنبة:

السبب الرئيسي لسماكة اللطخة في الحالات الالتهابية هو الوذمة الناتجة عن التهاب Inflammatory ME ، فضلاً عن الأسباب الأخرى التي قد تلعب دوراً في زيادة هذه السماكة ومنها:

1. التلمي الوعائي المشيمي الالتهابي
2. الشدّ اللطخي-الزجاجي الذي يمارسه الغشاء فوق اللطخة الالتهابي

3. وذمة حليلة العصب البصري المجاورة والممتدة للطحّة
4. الاعتلال الشبكي المشيمي المصلي المركزي والذي قد يتفاقم باستخدام الستيروئيدات (Fardeau et al., 2016).

يمكن تصنيف الوذمة الالتهابية على المستوى الخلوي إلى نمطين، وذمة خارج خلوية وذمة داخل خلوية أو سميّة. تتجم الوذمة الالتهابية خارج الخلوية عن تخرب الحاجز الشبكي الدموي، حيث يتواجد على المستوى الخلوي نمطين من الحواجز التي تمنع تراكم السوائل في طبقات الشبكية: يتكون الحاجز الداخلي من بطانة الشعيرات غير المثقبة والتي تربطها النطيفات السادة وتمنع التسرب عبرها، وينجم الحاجز الخارجي عن الالتحام الوثيق بين خلايا الظهارة الشبكية الصباغية والذي يحول دون تدفق السوائل من المشيمية إلى الشبكية. يتخرب الحاجز الشبكي الدموي نتيجة لتحرر مجموعة من العوامل الالتهابية: عامل النمو المرتبط بالبطانة الوعائية، وعامل النخر الورمي TNF- α ، والإنجيوكتينين 2، والانتريوكين 1، والادينوزين، والهستامين والغلوكون. ونتيجة لهذا التخرب تتسرب السوائل إلى النسيج الشبكي مشكّلةً أجوافاً كيسية في الطبقة الصغيرية الخارجية OPL أو في كامل طبقات الشبكية. بينما يؤدي تخرب وظيفة الظهارة الصباغية إلى تراكم السوائل تحت الشبكية الحسيّة العصبية (Sood & Patel, 2020).

من جانب آخر تؤمّن خلايا موللر السلامة البنيوية لطبقات الشبكية وتوفّر رابطاً وظيفياً بين العناصر العصبية والشبكة الوعائية، مما يسهّل نقل المغذيات من الدوران الدموي إلى البنية العصبية إضافةً إلى ترحيل نواتج الاستقلاب، وهذا ما يحافظ على التوازن الحيوي. تتأذى هذه الوظيفة التي تقوم بها خلايا موللر عند وجود التهاب في السبيل العنبي، وتتحرر العوامل الالتهابية بما فيها عامل النمو المرتبط بالبطانة الوعائية وتتحرب قنوات البوتاسيوم في جدر هذه

الخلايا مما يؤدي إلى تودمها ما يقود في نهاية المطاف إلى ما يسمى بوذمة اللطخة السمية أو الداخلية (de Smet, 2017).

أسباب وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبة:

بدراسة عوامل خطورة الوذمة الالتهابية، وجد أنه لا فرق في تواتر الوذمة بين الجنسين ، وتبين أنها مرتبطة بالإصابة بالتهاب العنبة في الأعمار المتقدمة، كما ترتفع نسبة حدوثها في التهابات المزمنة (Accorinti et al., 2019).

-التهاب العنبة الأمامي: وهو النمط الأشيع من التهابات العنبة ويشكل 90% من حالات التهاب العنبة في مراكز العناية الأولية و60% من الحالات في عيادات العنبة الثالثة (Massa, Pipis, et al., 2019). ويمكن أن تحدث الوذمة الالتهابية عند مرضى التهاب العنبة الأمامي على الرغم من أنه لا يصيب الأقسام الخلفية بالتعريف. لذا فحتى بوجود الوذمة لا يتغير تصنيف التهاب العنبة، لأنها تعدّ كاختلاط للحالة الالتهابية وليست الموقع الأساسي للعملية الالتهابية. على الرغم من أن التهاب العنبة الأمامي المرتبط بالمستضد النسيجي HLA-B27 يمثل السبب الأشيع للنمط الأمامي، إلا أن نسبة حدوث الوذمة الالتهابية يبدو متشابهاً بينه وبين بقية أشكال التهاب الأمامي. فيما تبدو وذمة اللطخة الالتهابية أكثر شيوعاً عند مرضى التهاب المفاصل الشبائي JIA ، ووجد أن مدة الإصابة بالتهاب العنبة عند هؤلاء المرضى ترتبط إيجاباً بتطور الوذمة وتدني القدرة البصرية. ووجد أن التهابات الفيروسية أقل عرضة للاختلاط بوذمة اللطخة، بينما يتميز التهاب العنبة الأمامي بفokus بعدم ترافقه بوذمة اللطخة مما يسهل تفريقه عن باقي أسباب التهاب العنبة الأمامي (Agarwal et al., 2019; de Boer et al., 2015).

-التهاب العنبة المتوسط: على الرغم من أنه النمط الأقل شيوعاً من أنماط التهابات العنبة، إلا أنه يأتي في المقدمة

من حيث تواتر وذمة اللطخة الالتهابية المرافقة. وتتراوح نسبة حدوث الوذمة بين 12 إلى 50%، وتمثل السبب الأهم لتدني القدرة البصرية في هذا النمط (Massa, Pipis, et al., 2019). ومن جهة أخرى، لوحظ أن المرضى الأطفال وخاصةً الذين تقل أعمارهم عن 16 سنة أقل عرضة للإصابة بالوذمة الالتهابية من البالغين في سياق هذا المرض (Accorinti et al., 2019).

-التهاب الأوعية الشبكية: يتميز هذا الالتهاب بتخرّب الحاجز الدموي الشبكي نتيجةً للحدثة الالتهابية الجهازية أو عينية المنشأ المعزولة، وما ينجم عنها من تراكم للسوائل داخل الشبكية وتحتها. وتشمل الأمراض الشائعة المصاحبة لالتهاب الأوعية الشبكية والوذمة الالتهابية: داء بهجت، والسل، والساركويد واعتلال الشبكية والمشيمية بشكل الخردق (Agarwal et al., 2019).

-التهاب المشيمية / التهاب المشيمي الشبكي: تحدث وذمة اللطخة الالتهابية في التهاب المشيمي أو المشيمي الشبكي الخمجي أو مناعي المنشأ كنتيجة للعملية الالتهابية الناحية. حيث يمكن رؤية فراغات كيسية ناجمة عن تمزق طبقات الشبكية بسبب التخرّب النسيجي المباشر ويجب تمييزها عن الوذمة الالتهابية الناتجة عن تخرب الحاجز الدموي الشبكي.

يختلط هذا النوع من التهاب بالتمّي الوعائي المشيمي الالتهابي بنسبة أكبر من باقي التهابات العنبة. وغالباً ما يؤدي النتج المرتبط بالتمّي الوعائي المشيمي إلى تشكّل أجواف كيسية في الطبقات الشبكية التي تعلو الآفة، ويرتبط هذا النمط الخاص من السائل داخل الشبكية بفعالية الغشاء الوعائي المشيمي، كما يمكن أن يستمرّ حتى بغياب الفعالية الالتهابية ويحتاج إلى استراتيجية علاج مختلفة (Agarwal et al., 2019).

-التهاب العنبة الشامل: تحدث وذمة اللطخة الالتهابية في سياق الالتهاب الشامل، وعادةً ما ترتبط ارتباطاً وثيقاً بمدة ومقدار الالتهاب داخل العيني. إنَّ الذمة الالتهابية واحدة من الموجودات الشائعة في التهاب العنبة الشامل المزمن ، بحيث أنَّ غيابها في حال وجود التهاب مزمن مجهول السبب يثير الشك، ويدعو للاشتباه بالمتلازمات المقلدة كالمفوما داخل العين (Agarwal et al., 2019).

الإجراءات التشخيصية:

يصعب تشخيص وذمة اللطخة الالتهابية عبر تنظير قعر العين وحده، وخاصةً في العيون المصابة بالتهاب العنبة المترافق باعتلال القرنية الشريطي، أو الساد أو بالالتهاب في الزجاجي. علاوةً على ذلك قد يحدّ توسّع الحذقة الضعيف بسبب وجود الالتصاقات الخلفية وقلة تعاون المرضى أثناء الفحص السريري من القدرة على اكتشاف وذمة اللطخة سريريّاً (Accorinti et al., 2019).

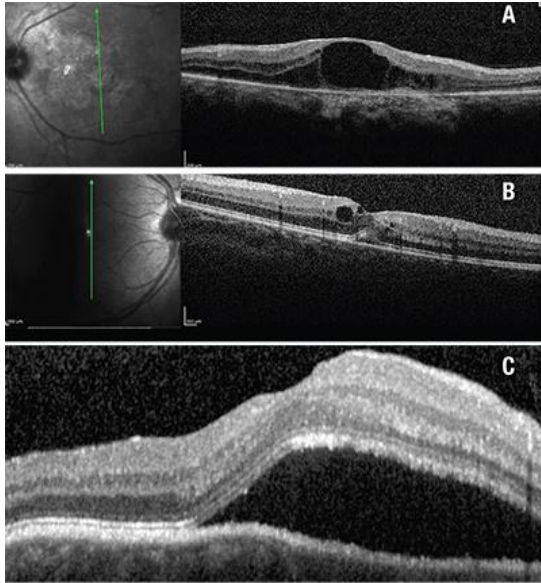
عادةً ما يتم تأكيد التشخيص باستخدام تقنيات التصوير العيني وخاصةً التصوير الطبقي المقطعي OCT وتصوير قعر العين الظليل بالفلوريسين.

تترافق وذمة اللطخة بالعديد من الشكايات البصرية المختلفة كالتدني في القدرة للقرب، وتشوّه المرئيات، وصغر المرئيات، وتشوّش الرؤية والعتامات النسبية في الساحة البصرية. وفي الحالات المزمنة حيث تتطوّر تغيراتٌ بنبوية تنكسية في الشبكية الخارجية، يمكن أن تكون التأثيرات البصرية هامة وعميقة (Massa, Pipis, et al., 2019).

ويعتبر التصوير المقطعي البصري OCT حالياً المعيار الذهبي لتشخيص وذمة اللطخة المرتبطة بالتهاب العنبة. وتمّ تمييز أنماطٍ محدّدة لذمة اللطخة الالتهابية باستخدام التصوير المقطعي البصري:

- (1) وذمة اللطخة المنتشرة DME (تتميّز بازدياد سماكة الشبكية واضطراب في بنية طبقاتها أو تتظاهر بشكل مناطق اسفنجية الشكل منخفضة العكسية)
- (2) وذمة اللطخة الكيسية CMO (وتتميّز بأجوافٍ كيسية داخل شبكية محدّدة بوضوح)
- (3) انفصال الشبكية الحسية المصلي (ويبدو بشكل حيز صافٍ بين الشبكية الحسية والظهارة الصباغية) (Estafanous et al., 2005; Gupta et al., 2018; Markomichelakis et al., 2004) وتبيّن (الصورة 1) أمثلة عن هذه الأنماط الثلاثة.

ولوحظ وجود سماكةٍ حلقيّة غير كيسية تحيط بمركز النقرة في العيون المصابة بالتهاب العنبة الأمامي، وافترض أنها تحدث بنفس الآلية المرضية التي تسبّب وذمة اللطخة الكيسية المشاهدة في التهاب العنبة الأمامي. كما وجد أن هناك ارتباطاً بين سماكة الشبكية ودرجة الالتهاب في الببت الأمامي.



الشكل (1): أنماط وذمة اللطخة الالتهابية، A وذمة لطخة كيسية، B وذمة لطخة منتشرة، C سائل تحت الشبكية.

الخارجية والداخلية قدرةً على التنبؤ بـ 80% من القدرة البصرية في وذمة اللطخة السكرية والالتهابية (Pelosini et al., 2011).

أظهرت دراسة الوذمة الالتهابية باستخدام OCT وجود حركة عالية للسائل داخل الشبكية، حيث تتناقص الثخانة الشبكية المركزية في غضون ثوانٍ بعد تغيير المريض لوضعيته، مما يشير إلى أن وضعية الجسم تؤثر على سماكة الشبكية. ويحدث الانخفاض اليومي الرئيسي في السماكة في فترة قبل الظهيرة، والذي قد يكون سببه تغيير الوضعية الصباحي.

تمثل سماكة المنطقة المركزية Central subfield thickness واحدة من أهم المخرجات في العديد من التجارب السريرية إضافةً لكونها معياراً جوهرياً في التدبير السريري للوذمة الثانوية لالتهاب العنبة. قامت دراسة علاج التهاب العنبة بالستيروئيد متعددة المراكز MUST بتقييم عتبة السماكة الهامة سريرياً باستخدام OCT في العيون المصابة بالوذمة الالتهابية. ووجدت أن التغيير بنسبة 20% في السماكة الشبكية في العيون المصابة بوذمة اللطخة الالتهابية (والتي تعرف بأنها سماكة الشبكية في المنطقة المركزية < 260 ميكرون) كان قيمةً مثاليةً للتنبؤ بتغيير القدرة البصرية بأكثر من 10 أحرف، مع حساسية تقدر بنسبة 77% ونوعية 75%. إن هذه العتبة هامةً للتجارب السريرية في التهاب العنبة والتي يتم فيها مراقبة تحسن الوذمة الالتهابية من خلال التغييرات في سماكة المنطقة المركزية والمرتبطة بتغيرات هامةً سريرياً في القدرة البصرية (Sugar et al., 2011).

برز التصوير المقطعي البصري الوعائي OCT-A كتقنية بديلة غير باضعة لتصوير الأوعية الشبكية، ويوفر وسيلة دقيقة لتصوير البنية الوعائية الدقيقة للدوران الشبكي دون أن تتأثر بالحجب الناجم عن التسريب. علاوةً على ذلك

ويملاحظة الانخفاض في سماكة الشبكية المرافق لتحسن التهاب الأمامي اقترح اعتبار سماكة الشبكية معياراً مفيداً لمراقبة الاستجابة للعلاج (Castellano et al., 2009).

كما ذكر وجود ارتباط سلبي بين الثخانة المركزية للبطخة والقدرة البصرية في وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبة، ووجد أن التغيرات الكيسية في الطبقة الضفيريّة الخارجية والنوية الداخلية ووجود غشاء فوق اللطخة مرتبطاً بقدرة بصرية أضعف. واستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري لرصد الاستجابة العلاجية لوذمة اللطخة الالتهابية، ولوحظ أنه كلما كانت الكيسات الشبكية أكبر كلما ساء إنذار القدرة البصرية (Iannetti et al., 2008; Iannetti, Spinucci, et al., 2012; Matas et al., 2019; Sivaprasad et al., 2007).

قد ترتبط الوذمة المنتشرة DME بسوء الإنذار البصري وسوء إنذار استعادة القدرة البصرية (Markomichelakis et al., 2007)، بينما يشير السائل تحت الشبكية SRF إلى احتمال عالٍ لاستعادة الرؤية (Tran et al., 2008)، وذلك على العكس من وذمة اللطخة السكرية حيث يرتبط وجوده بسوء الإنذار البصري (Soliman et al., 2008).

وقد أظهر Lehpamer وزملاؤه أن السائل تحت الشبكية في وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبة مرتبط بزيادة الثخانة المركزية وسوء القدرة البصرية عند حضور المريض، ومع ذلك فإن هذه العيون تستجيب بشكل جيد للعلاج (Lehpamer et al., 2013).

يبدو أن تخرب الوصل بين جزئي المستقبلات الضيائية الخارجي والداخلي is/os يرتبط بشكل سلبي مع القدرة البصرية في الوذمة الالتهابية (Iannetti, Pesci, et al., 2012). ووجد أن عدم انتظام طبقات الشبكية الداخلية مرتبط أيضاً بسوء القدرة البصرية عند الفحص الأولي وفي المتابعات في الوذمة الالتهابية (Grewal et al., 2017). بينما كان لحجم النسيج الشبكي بين الطبقتين الضفيريّتين

- يسمح OCT-A بتجزئة الطبقات الشبكية والمشيمية وتحديد موقع الشذوذات الوعائية في هذه الطبقات (Pichi et al., 2017). وتتضمن أشيع الموجودات السريرية في وذمة اللطخة الالتهابية باستخدام OCT-A الأجواف الكيسية المحددة جيداً والخالية من الدوران الدموي والتي ترى غالباً في مستوى الضفيرة الشعرية العميقة DCP، ويمكن تفسير غياب الدوران داخل الأجواف الكيسية بالإزاحة الجانبية للشعيرات الدموية وأو بالميل لتطور هذه الأجواف الكيسية في المناطق غير المرواة سابقاً (Khohtali et al., 2019; Kim et al., 2016; Lupidi et al., 2017).
- عادةً ما يظهر تصوير أوعية الشبكية بالفلوريسين دليلاً على انتشار الفلوريسين في منطقة اللطخة، والذي قد يترافق مع تجمع الصباغ في الأجواف الكيسية المحيطة بالنقرة في مراحل التصوير المتأخرة (بعد 5 دقائق من الحقن) (Adl et al., 2012)، ويمكن تحديد سلامة الأوعية الشبكية وشدة الالتهاب الحادث في الشبكية والعصب البصري باستخدام التصوير الوعائي بالفلوريسين في المرحلة الشريانية الوريدية، كما يمكن تقييم سلامة الشبكة الوعائية حول النقرة وكذلك موقع وشدة التسريب الوعائي. يتسبب الالتهاب عموماً بتسريب وعائي أكثر انتشاراً ولكنه قد يأخذ أيضاً شكلاً بقعياً. وتقدم الصور المأخوذة في المرحلة الوريدية معلومات عن شدة ومدى انتشار التسريب الوعائي الدقيق وتبدو فيها إصابة الأوعية الكبيرة في حال وجودها، ولكن تبقى المعلومات المأخوذة من التصوير الوعائي بالفلوريسين معلومات وصفية وغير كمية (de Smet & Okada, 2010).
- يشير تسرب الفلوريسين في التصوير الوعائي إلى أذية على مستوى الدوران الوعائي الشبكي والتي ترتبط ولكن بشكل غير دائم بتسمك في اللطخة في الصور المأخوذة بالتصوير المقطعي التوافقي (Kempen et al., 2013) OCT، وإن وجود تسريب وعائي بالفلوريسين غير مترافق بسماكة على OCT يمكن تفسيره ببعض النظريات والتي تشمل على سبيل المثال لا الحصر:
- 1- الضمور الشديد في منطقة اللطخة.
 - 2- والتسريب الحديث جداً والذي يسبق التسمك الشبكي، ففي هذه المرحلة المبكرة من التسريب قد تكون خلايا موللر قادرة على معاوضة هذا التسريب عن طريق التحكم بالتدفق الفيزيولوجي للسوائل للحفاظ على السماكة الطبيعية.
 - 3- أو تشوه في بنية اللطخة بشكل ثانوي لغشاء فوق اللطخة دون وجود تسمك مرافق (Accorinti et al., 2019; J. Ossewaarde-van Norel et al., 2012; Kempen et al., 2013).
- على العكس مما سبق، فقد يتم إغفال العديد من حالات التسمك في اللطخة بالتصوير الوعائي بالفلوريسين، وقد يرتبط هذا التسمك بتدن في القدرة البصرية، ويمكن تفسير ذلك بالتركم البدئي للسوائل في الأجواف داخل الخلوية أو في الحيز تحت الشبكية مؤدياً إلى ازدياد السماكة الشبكية لكن دون وجود تسريب واضح، وذلك بسبب الجزيئات النشطة تتأخض داخل الشبكية والتي تجذب السوائل، أو بسبب وجود خلل في وظيفة الظهارة الصباغية الشبكية يؤدي إلى تراكم السوائل. وقد يكون التسريب الوعائي غائباً عند المرضى المصابين سابقاً بالتهاب العنبية، فيما تبقى السوائل المتراكمة سابقاً موجودة (J. Ossewaarde-van Norel et al., 2012).
- وجد ossewaarde وزملاؤه تفرقاً في الموجودات بين التصوير الوعائي بالفلوريسين والتصوير بالتصوير المقطعي التوافقي البصري في 46% من العيون المصابة بوذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبية، ولوحظ هذا التناقض بشكل أكثر شيوعاً عند مرضى الدرجات الخفيفة من الوذمة. حيث اكتشفت وذمة اللطخة عند أكثر من نصف مرضى اعتلال الشبكية والمشيمية بشكل الخردق بواسطة التصوير الوعائي

بالفلوريسين ولكنها لم تظهر بتصوير OCT، والعكس كان صحيحاً عند الشباب المصابين بالتهاب العنبة المتوسط، حيث اكتشفت وذمة اللطخة عند بعضهم باستخدام OCT ولكن ليس بالتصوير بالفلوريسين (J. Ossewaarde-van Norel et al., 2012).

تدبير وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبة

لا يوجد إجماع أو خطوطاً رئيسية إرشادية حول متى وكيف يجب علاج الوذمة الالتهابية. وكقاعدة عامة يجب أن يبدأ تدبير الوذمة بمحاولة علاج السبب الأساسي المؤدي لها. وغالباً ما تؤدي السيطرة على التهاب الأساس إلى تراجع الوذمة، شرط أن تكون التهابية المنشأ بشكل أساسي وليست ناجمة عن نقص التروية أو الضمور الثانوي لالتهاب العنبة (de Smet & Okada, 2010).

وفي هذا المجال، يبرز دور OCT كأداة هامة في مراقبة الاستجابة للعلاج، والتي تبين أنها لا ترتبط بسماكة اللطخة الأولية، بعبارة أخرى، لا ترتبط اللطخات الأكثر سماكة في الزيارة الأولى للمريض باستجابة أسوأ للعلاج. فيما يبدو أن نمط الوذمة الشكلي قد يؤثر على الاستجابة للعلاج، حيث أبدت الوذمات من نمط انفصال الشبكية المصلي SRD استجابة جيدة للعلاج مع إنذار جيد عموماً، بينما كانت الكيسات في طبقات الشبكية الداخلية أكثر مقاومة للعلاج (Sivaprasad et al., 2007).

مضادات التهاب غير الستيرويدية:

تتبط الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية الموضعية عمل أنزيمات الأكسدة الحلقية واصطناع البروستاغلاندينات، مقللة بذلك شدة التهاب، ويبدو أنها فعالة في إعادة إنشاء الحاجز الدموي-المائي (في البيت الأمامي) (Russo et al., 2013). وفي حين ثبتت فعالية هذه الأدوية الموضعية في العلاج والوقاية من وذمة اللطخة الحادثة بعد عمليات الساد (Yilmaz et al., 2012)، فإن

استخدامها في علاج وذمة اللطخة الالتهابية يبقى أمراً مثيراً للجدل، ولا يزال البعض يعتبرها خطأً في علاج هذه الوذمة (Petrushkin et al., 2018).

الستيرويدات الموضعية:

يقصر استخدامها على الأشكال الخفيفة من وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبة والتي ترتبط عادةً بالتهاب العنبة الأمامي (Koronis et al., 2019). وقد ثبت أن قطرات 0.05% diflupredante لها نفوذية عالية في الأنسجة العينية، ونتائج واعدة جداً على غرار البرونيزولون 1% في علاج الوذمة الالتهابية (Slabaugh et al., 2012; Symes & Forooghian, 2016).

الستيرويدات حول المقلة:

يمكن حقن الستيرويدات حول المقلة من خلال العديد من الطرق، بما في ذلك الحقن تحت محفظة تينون، والحقن في أرض الحجاج، والحقن عبر الحاجز الحجاجي، والحقن خلف المقلة.

إن الحقن حول المقلة للستيرويدات لديه قدرة عالية على إيصال تراكيز كبيرة من الدواء إلى مقربة من اللطخة، مما يجعله علاجاً فعالاً للوذمة الالتهابية المنشأ (Sen et al., 2010; Taylor et al., 2014). ويعتبر حقن التريام سينولون تحت محفظة تينون الخلفية أو في أرض الحجاج أكثر الطرق شيوعاً. حيث لوحظ أن التأثير على التهاب يحدث في غضون أيام، ويحدث التحسن في الوذمة في غضون أسابيع إلى شهور وفي المرضى الذين لا تستجيب الوذمة لديهم بعد حقنة واحدة، تتراجع عند 50-78% منهم بعد الحقن المتسلسل للستيرويدات، مما يشير إلى وجود فائدة مضافة للعلاجات المتكررة بالحقن (Leder et al., 2011).

على الرغم من أن حقن الستيرويدات حول المقلة فعال عادةً في السيطرة على الوذمة الالتهابية، إلا أن النكس أمر

(2008; M. A. Cunningham et al., 2007). تشير الدراسات إلى أنه يمكن رصد تحسن الوذمة الالتهابية بعد الحقن داخل الزجاجي بشكلٍ باكرٍ يصل حتى أسبوعٍ واحدٍ فقط، مع ذروةٍ للاستجابة تقع بين 4-6 أسابيع ومدة تأثير تتراوح بين 6 أسابيع إلى 6 أشهر. وفي كل الأحوال يحتاج المرضى عادةً أكثر من حقنةٍ واحدةٍ (Sallam et al., 2012).

المستحضرات طويلة الأمد في الزجاجي:

تسمح الزرعات طويلة الأمد للستروئيدات بإيصال تراكيز أعلى من الدواء للجزء الخلفي ولفترةٍ طويلةٍ مع تجنب الآثار الجانبية الجهازية. وتمثل هذه الزرعات خياراً علاجياً مناسباً للمرضى المصابين بمرضٍ متوسطٍ أو شديدٍ ولديهم مانعٌ من استخدام مثبطات المناعة الجهازية، أو في حال عدم القدرة على السيطرة الكاملة للالتهاب باستخدام هذه المثبطات.

غرسة Ozurdex:

الديكساميثازون هو عبارة عن ستروئيد قشري سكري صناعي قابلٍ للذوبان في الماء، وهو أقوى من التريام سينولون بثلاثة أضعافٍ، ومع ذلك، وكونه جزيئاً صغيراً فإنه يُطرح بشكلٍ سريعٍ من الخلط الزجاجي، مع نصف عمرٍ يقدر بـ 5.5 ساعةٍ في الزجاجي عند البشر. تم التغلب على هذا العائق في الحرائك الدوائية العينية لهذا الدواء بتطوير زرع ذات تحريرٍ مديدٍ للديكساميثازون تستمر بإطلاق الدواء لفترةٍ طويلةٍ وبجرعاتٍ صغيرةٍ (Shah et al., 2018) الأوزوديكس هو غرسة قابلةٌ للتحلل بالكامل، وتحتوي على 0.7 مغ من الديكساميثازون، وتحقن عبر الجزء الأملس للجسم الهدي بواسطة حاقنٍ بقياس (22g). يتحرر الديكساميثازون من الغرسة بشكلٍ تدريجيٍ لفترةٍ تصل حتى 6 أشهر، ولكن الدراسات الواقعية أظهرت أن معظم الحالات يلزمها إعادة حقنٍ بين 4-6 أشهر بعد الحقن الأولي (Koronis et al., 2019).

شائع، وكثيراً ما يتطلب الأمر تكراراً للحقن خلال سير المرض (Koronis et al., 2019).

يشكل تطور الساد وارتفاع الضغط داخل المقلة أهم اختلاطات الحقن حول المقلة للستيروئيدات. وعلى الرغم من فعالية القطرات الخافضة لضغط العين عند معظم المرضى، إلا أن بعض الحالات قد تتطلب تدخلاً جراحياً في نهاية المطاف، ويشيع حدوث إبطاء الجفن العلوي بعد الحقن، ولكن لا يتم الإبلاغ عنه بشكل كافٍ، ويرتبط بشكل أكبر بالحقن تحت تينون الخلفي من باقي طرق الحقن. تشمل المضاعفات النادرة ولكن المدمرة للحقن حول المقلة، انتقاب جدار العين واختراق الصلبة، وأذية العصب البصري، وانفصال الشبكية والانسداد الوعائي (Leder et al., 2011; Venkatesh et al., 2008).

حقن الستيروئيدات داخل الزجاجي:

يستخدم الحقن داخل الزجاجي للستيروئيدات في علاج الأنواع المختلفة من وذمات اللطخة. ونظراً لاختفاء الستيروئيدات من الزجاجي في غضون أيامٍ من الحقن، يعتبر استخدام التريام سينولون قليل الذوبان في الماء الأشيع على الإطلاق في الحقن داخل الزجاجي، وظهر أن نصف عمر إبطاح التريام بعد حقنةٍ واحدةٍ (4مغ 0.11مل) كان حوالي 18.7 (±5) يومٍ في العيون غير المجرى لها قطع زجاجي سابقٍ، وهذا ما يشير إلى أن التراكيز القابلة للقياس يمكن أن تستمر لمدة 3 أشهر تقريباً، وكان نصف عمر الإبطاح للعيون المجرى لها قطع زجاجي حوالي 2.3 يوماً (Yang et al., 2015).

يؤدي حقن التريام سينولون داخل الزجاجي إلى استجابة أفضل من حيث شفاء الوذمة الالتهابية مقارنةً بحقنه حول المقلة. ومع ذلك فإن الفوائد المرتجاة عابرةً أيضاً، وتحمل معدلاتٍ مشابهةً من حيث تطور الساد تحت المحفظة وارتفاع الضغط داخل المقلة، ويضاف إلى ذلك الخطر المحتمل لتطور التهاب باطن العين (Bhavsar et al., 2019).

(2019) تمت الموافقة على العلاج باستخدام الأوزورديكس من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في 2010 كخط أول في تدبير وذمة اللطخة المرافقة لالتهاب العنبه المتوسط والخلفي غير الإنتاني (Hunter & Lobo, 2011). وتُظهر الحرائك الدوائية للغرسة وجود مرحلتين من تحرير الدواء، الأولى تُظهر تركيزاً عالياً من الديكساميثازون يصل إلى ذروته في شهرين، والثانية يتم فيها إطلاق تركيزٍ منخفضٍ لمدة تصل 6 أشهر (Shah et al., 2018). وتم توضيح سلامة وفعالية هذه الغرسة في التهاب العنبه غير الإنتاني من قبل Lowder وزملائه في دراسة HURON (Lowder et al., 2011).

عادةً ما يكون تحسّن القدرة البصرية هاماً بعد 4 أسابيع من الحقن، حيث يحقق حوالي نصف المرضى كسباً في القدرة لأكثر من سطرين، وانخفاضاً في سماكة اللطخة بنسبة تزيد عن 20% عند حوالي 60% من المرضى. يتناقص هذا الكسب تدريجياً، بينما لا يظهر تحسّن القدرة عند حوالي ثلث المرضى حتّى في ظلّ وجود انخفاضٍ في سماكة اللطخة. وقد يكون التأثير على وذمة اللطخة كافياً لإيقاف العلاجات الأخرى عند حوالي ربع المرضى، بينما يمكن لحوالي 40% منهم إيقاف الستيروئيدات الفموية أو تخفيض العلاجات الجهازية (Massa, Georgoudis, et al., 2019).

في حالات الوذمة الالتهابية المعنّدة (حتى باستخدام الستيروئيدات الفموية وحول المقلة) في التهابات العنبه غير الإنتانية، يمكن لغرسة Ozurdex أن تحسّن القدرة البصرية وتقلّل من سماكة الوذمة خلال 4 أشهر من العلاج (Sorkin et al., 2014).

ومن المثير للاهتمام، أنه حتى في العيون التي يغيب فيها الالتهاب الفعّال، وتعاني من وذمة مزمنةٍ مستمرةٍ، وجد أن غرسات Ozurdex فعّالة في تحسّن القدرة البصرية وفي تقليل سماكة اللطخة أيضاً (Cao et al., 2014).

وبالنسبة للتأثيرات الجانبية، وجد أن الضغط داخل المقلة قد ارتفع في 20-36% من المرضى خلال الشهر الأول، بينما لوحظ تطوّر السادّ في حوالي 15% من العيون. وحتى في الحالات التي لم يكتشف فيها ارتفاع في ضغط المقلة بعد إجراء الزرع الأول، يمكن أن تحدث استجابةً رافعةً للضغط بعد الحقن الثاني ما يبرّر الحاجة إلى المراقبة اللصيقة للضغط خلال جميع المتابعات لهؤلاء المرضى (Massa, Georgoudis, et al., 2019).

غرسة Retisert:

في عام 2005، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على غرسة reitsert، وهي غرسة غير قابلةٍ للتحلّل داخل العين، ذات إطلاقٍ مستمرٍّ لدواء فلوسينولون أسيتونيد (Bausch and Lomb)، وذلك للاستخدام في علاج التهاب العنبه المتوسط والخلفي والشامل غير الإنتاني (Brumm & Nguyen, 2007). تطلق الغرسة ذات العيار 0.59 مغ الدواء بمعدّل 0.6 مكغ يومياً لمدة شهرٍ، وبعد ذلك ينخفض مستوى التحرير ليصل إلى حالةٍ مستقرةٍ للإطلاق وذلك بين 0.3 و 0.4 مكغ يومياً، مسيطرةً بذلك على الحالة الالتهابية داخل العين لفترةٍ تصل إلى 2.5-3 سنوات (Shah et al., 2018). يتم تثبيت هذه الأداة جراحياً على الجزء الأملس من الجسم الهدبي في ظروفٍ عقيمةٍ في غرفة العمليات ويمكن مراقبتها دورياً في العيادة بالفحص السريري بعد توسيع الحدقة (Callanan et al., 2008).

حققت هذه الغرسة فعاليةً جيدةً في علاج وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبه في غالبية الحالات، متيحةً بذات الوقت إمكانية تخفيف العلاج الجهازية وحول المقلة (Koronis et al., 2019).

قارنت دراسة علاج التهاب العنبه بالستيروئيد متعددة المراكز MUST استخدام غرسة الفلوسينولون بالعلاج الجهازية لتدبير وذمة اللطخة الالتهابية في التهابات العنبه

غير الانتانية، ووجدت أنه مع العلاج، تتحسن وذمة اللطخة عند حوالي 70% من العيون وتشفى في حوالي 60% منها، دون وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعتي الزرع والعلاج الجهازي خلال أول سنتين من المتابعة، ولوحظ وجود تحسن أكبر في سماكة اللطخة في مجموعة الحقن بالفلوسينولون (Tomkins-Netzer et al., 2015).

وأظهرت غرسات الفلوسينولون فائدة خاصة وهامة في علاج وذمات اللطخة المعقدة والمهددة للبصر عند مرضى التهاب المفاصل اليفعاني مجهول السبب (Leinonen et al., 2018).

من ناحية الآثار الجانبية، وجد أن ما يقارب 50% من العيون عانت من ارتفاع الضغط داخل المقلة لقيم تفوق 30مم ز، وحدث هذا الارتفاع عموماً في السنة الأولى بعد الزرع. وكان التداخل الجراحي مطلوباً عند حوالي ثلث هؤلاء المرضى لضبط الضغط (Goldstein et al., 2007). بينما بلغت نسبة تطور الساد عند مرضى الزرع 100% (Taban et al., 2008). وبالمقارنة بغرسة Ozurdex فإن معدل حدوث التأثيرات الجانبية (الساد والزرق) كان أعلى عند المرضى الذين تلقوا غرسة Retisert، بينما كان المرضى الذين زرع لهم Ozurdex أكثر عرضةً بخمس مراتٍ لتلقي غرسة ثانية (Massa, Georgoudis, et al., 2019).

حقن الميتوتركسات داخل المقلة:

الميتوتركسات دواءً مثبّطٌ للمناعة تمت تجربته في علاج التهابات العنبية مع نتائج جيدة وواحدة. ويشيع العلاج الجهازي بالميتوتركسات حالياً في العديد من الأمراض العينية. وأول ما استخدم الحقن في الزجاجي كان في علاج المفوما داخل المقلة. أجرى Taylor وزملاؤه دراسةً تداخليةً مستقبليةً لتقييم استخدام الميتوتركسات داخل الزجاجي في علاج التهابات العنبية وذمات اللطخة الثانوية لها باستخدام

جرعة 400 مكغ في 0.1 مل في 15 عيناً. وأظهرت الدراسة أن 87% من المرضى اكتسبوا 10 أحرف على الأقل بنهاية الأشهر الثلاثة الأولى، كما لوحظ انخفاض هام إحصائياً في درجة التغيم الزجاجي ومتوسط السماكة المركزية للشبكية. ويبدو أن الميتوتركسات يشكل خطأً بديلاً في علاج وذمات اللطخة الالتهابية وخاصة عند المستجيبين للستيروئيدات (الذين يطورون ارتفاع ضغط مقلة باستخدام الستيروئيدات) ومرضى العدسات الحقيقية (phakic) (Taylor et al., 2009).

مثبطات عوامل النمو المشتقة من البطانة الوعائية:

يلعب عامل النمو المشتق من البطانة الوعائية دوراً مهماً في العملية الالتهابية من خلال تعزيز عملية التكون الوعائي angiogenesis وزيادة النفوذية الوعائية. وقد تم العثور على هذا العامل في الخلط المائي لمرضى التهاب العنبية، وتبين أن له دوراً في تخرب البنية الوعائية، والذي يؤدي إلى تطور وذمة اللطخة الالتهابية، علاوةً على ذلك تبين أن تركيز VEGF أعلى في المرضى الذين يعانون من وذمة التهابية مقارنة مع أولئك المصابين بالتهاب عنبية دون وذمة التهابية (Gulati et al., 2011).

تستخدم العوامل المثبطة لعامل النمو المشتق من البطانة الوعائية كعلاج غير مصادقٍ عليه من لجنة الغذاء والدواء (off label) لذمة اللطخة الالتهابية، حيث أن تأثيرها في هذا الجانب غير متفقٍ عليه بشكل تام (Weiss et al., 2009). فقد لاحظت بعض الدراسات انخفاضاً هاماً في سماكة الشبكية المركزية بعد استخدامها (Acharya et al., 2009)، بينما أفادت أخرى بأن تأثيرها محدودٌ وحتى غير مفيد (Lott et al., 2009; Weiss et al., 2009)، وتبعاً لذلك فإنه لم يتم تحديد الجرعة والتواتر المثالي للحقن بهذه الأدوية لعلاج وذمة اللطخة الالتهابية، وفي كل الأحوال فإن مدة تأثيرها تبقى أقصر مقارنةً بحقن الستيروئيدات

(Bae et al., 2011). وعلى الرغم من أن هذه الأدوية قد لا تكون بنفس فعالية الستيروئيدات بسبب التأثير المحدود المضاد للالتهاب، إلا أنها ترتبط بمعدل أقل كثيراً لتطور الساد وارتفاع الضغط داخل المقلة، وبالتالي يمكن أن تكون علاجاً داعماً مفيداً لبعض المرضى. (Shah et al., 2018).

حقن الانتريفيرون تحت الجلد:

الانتريفيرون ألفا عبارة عن سيتوكين ينتمي إلى مجموعة فرعية من النمط الأول من الانتريفيرونات التي تمارس تأثيرات هامة مضادة للفيروسات والانقسام، ومعدلة للمناعة. وقد صدرت العديد من التقارير مؤخراً تفيد بنجاح الاستخدام الجهازى للانتريفيرون في علاج العديد من التهابات العنبة المعقدة ومنها المرتبطة بداء بهجت على وجه الخصوص (C. Deuter et al., 2012; Eser-Ozturk & Sullu, 2020) ويبدو أن الانتريفيرون ألفا علاج فعال وجيد التحمل لوذمات اللطخة الالتهابية المزمنة والمعقدة (C. Deuter et al., 2012; C. M. E. Deuter et al., 2009; Paire et al., 2010).

أبلغ Dueter وزملاؤه عن شفاء وذمات اللطخة المزمنة في سلسلة من المرضى المعالجين بالانتريفيرون ألفا الجهازى، حيث كان جميع المرضى المشمولين بالدراسة يعانون من وذمة لطخة التهابية ثانوية لالتهاب عنبة غير فعال، ومستمرّة لفترة وسطية تبلغ 36 شهراً، وفشلت بالاستجابة للعلاج بالستيروئيدات. حيث عولج جميع المرضى بجرعة بدئية تتراوح بين ثلاثة إلى ستة ملايين وحدة دولية تحت الجلد، وذلك بناءً على وزن الجسم، وتم تخفيف هذه الجرعة على نحو متدرج، وتم تحقيق هجوع تام في وذمات اللطخة الالتهابية عند أكثر من نصف المرضى (C. M. E. Deuter et al., 2009).

ترتبط التأثيرات الجانبية الشائعة للانتريفيرون بجرعة العلاج وتتضمن أعراضاً مشابهة للإنفلونزا من الغثيان والتعب

والإسهال والطفح الجلدي وفقر الدم وارتفاع خمائر الكبد ونقص الكريات البيض والثعلبة والاكنتاب الخفيف (Khanna & Gerriets, 2021).

الأدوية المضادة لعامل النخر الورمي -ألفا:

عامل النخر الورمي -ألفا $TNF-\alpha$ هو سيتوكين التهابي يلعب دوراً هاماً في الآلية المرضية لالتهابات العنبة غير الانتانية. ويمثل الانفليكسيماب Infiximab جسماً مضاداً وحيد النسيلة IgG1 لعامل النخر الورمي ألفا، ويتم إعطاؤه عن طريق الوريد، والاداليموماب Adalimumab هو ضد بشري IgG1 يعطى تحت الجلد. ولقد أظهر الاعطاء الجهازى لكلا العاملين فعالية في علاج التهابات العنبة ووذمات اللطخة الثانوية لها، وعادة ما يحتفظ بهذه العلاجات للحالات المعقدة حين يكون العلاج بالستيروئيدات ومتبّطات المناعة غير فعالاً أو غير محتملاً من قبل المريض. وتبلغ مدة العلاج بهذين العاملين حوالي عامين تقريباً، وتشير غالبية الدراسات إلى فعاليتها في السيطرة على الالتهاب، بالإضافة إلى تحسن القدرة البصرية والسماكة المركزية للشبكية (Koronis et al., 2019).

الأسيتازولاميد:

توفّر إضافة الأسيتازولاميد للمرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبة والمعقدة على العلاج فائدة تشريحية ووظيفية كبيرة، حيث يعالج الخلل الوظيفي للظهارة الصباغية الشبكية، والذي قد يفسر ضعف استجابة وذمة اللطخة للعلاج المضاد للالتهاب في الحالات المزمنة وطويلة الأمد من التهابات العنبة (Pepple et al., 2019). وتبلغ الجرعة الفموية المستخدمة في معظم الدراسات 500مغ مرة أو مرتين يومياً، ويحتاج بعض المرضى إلى جرعة صيانة تتراوح بين 125 إلى 500 مغ يومياً (Koronis et al., 2019).

الستيروئيدات الجهازية:

تستخدم الستيروئيدات القشرية على نطاقٍ واسعٍ كأدويةٍ مثبّطةٍ للمناعة لكبح إنتاج البروتينات الالتهابية واستعادة سلامة ووظيفة الحاجز الشبكي الدموي. ولسوء الحظ، فإن الآثار الجانبية الجهازية والعينية العديدة تحدّ من استخدامها على المدى الطويل. لذلك، يوصى باستخدام الستيروئيدات القشرية لتأثيرها السريع في المرحلة الأولى من العلاج ويجب استبدالها لاحقاً بالأدوية المثبّطة للمناعة الأخرى. وعادةً ما تستخدم الستيروئيدات الجهازية لعلاج وذمات اللطخة الالتهابية اللانثانية ثنائية الجانب والوذمات المعنّدة على العلاج الموضعي والناحي. ويوصى ببدء العلاج بجرعاتٍ عاليةٍ لتحقيق الشفاء التشريحي للطخة مع الاستمرار بها حتى الوصول إلى القدرة البصرية المثلى، ثم يتمّ البدء بالتخفيض التدريجي لجرعة الستيروئيدات (A. Ossewaarde-van Norel & Rothova, 2011) وكخلاصةٍ لما سبق، فإن اتّخاذ القرار في كيفية التعامل مع وذمات اللطخة الثانوية لالتهابات العنبية يجب أن يتضمّن تقييمًا دقيقاً للعوامل السريرية العديدة لكل مريضٍ على حدى. ويجب أن تكون الأولوية دائماً لتحقيق الهجوع للحالة الالتهابية، متبوعةً باستعادة السلامة البنيوية والتشريحية. ويختلف العلاج باختلاف شدة الإصابة، والحالات المرافقة كالساد والزرق، ووجود استجابةٍ سابقةٍ رافعةٍ لضغط المقلة بالستيروئيدات، والأمراض الجهازية المصاحبة، وعمر المريض وكون الإصابة أحادية أو ثنائية الجانب.

قد يكون العلاج الموضعي أو حول المقلة أكثر ملاءمةً للإصابات وحيدة الجانب، في حين أن الأدوية الجهازية غالباً ما تكون مفضلةً في الحالات ثنائية الجانب. يمكن علاج المرضى المجرى لهم زرع عدسة صناعية وضغط مقلةٍ طبيعيٍ بالستيروئيدات الموضعية أو حول المقلة، ويجب تنبيه المرضى ذوي العدسات الطبيعية لمخاطر تطور الساد بمثل هذه العلاجات، ويفضّل اختيار

علاجاتٍ بديلةٍ في الحالات المعنّدة وعند المرضى ذوي الاستجابة الرافعة لضغط المقلة باستخدام الستيروئيدات. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من التهاب معتدلٍ أو شديدٍ ولديهم مانع من استخدام مثبّطات المناعة، قد تكون غرسات الستيروئيد خياراً مفضلاً عندهم، وأما المرضى الذين يخضعون للعلاج الجهازى ويكون الالتهاب داخل العين فعلاً في وقت تشخيص وذمة اللطخة فقد يكون كل المطلوب هو تعديل جرعات أو تواتر العلاج المعدل للمناعة.

في النهاية لا بدّ من التأكيد على أنه يجب معاملة وذمات اللطخة الثانوية لالتهابات العنبية اللانثانية بحذرٍ شديدٍ، حيث يتمّ توجيه العلاج البدئي دائماً للحالة اللانثانية ومن ثمّ يتمّ علاج وذمة اللطخة تحت غطاء العلاج اللانثاني حتى الشفاء التام.

مواد البحث وطرائقه:

دراسة وصفية مقطعية أجريت في قسم أمراض العين وجراحاتها في مشفى المواساة الجامعي في دمشق، من 1 آذار 2020 ولغاية 28 شباط 2021.

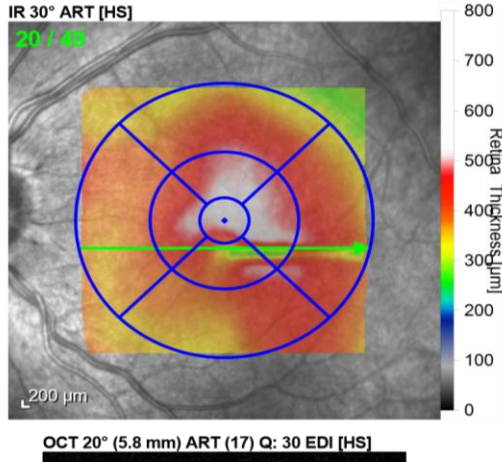
شملت الدراسة 47 عيناً لـ 47 مريضاً شُخصوا بالإصابة بوذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبية، وذلك باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري Heidelberg Spectralis OCT

معايير الدخول:

- وجود وذمة لطخة مثبتة بالتصوير المقطعي التوافقي البصري ثانوية لالتهاب عنبية مشخصٍ سريريًا.
- وضوح الأوساط الكاسرة بشكلٍ كافٍ لتصوير قعر العين.

معايير الاستبعاد:

- وجود أمراض عينية مرافقة غير التهاب العنبية.
- عتامات الأوساط الكاسرة التي تحدّ من تصوير اللطخة بشكلٍ جيدٍ.



الشكل (2): خريطة الثخانات في اللطخة.

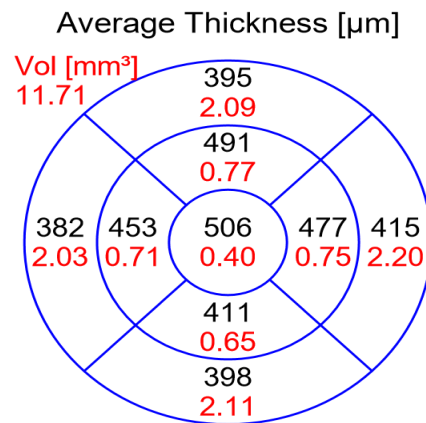
النتائج:

شملت الدراسة 47 عيناً لـ 47 مريضاً حققوا معايير الدخول. ويوضح الجدول 1 الصفات السريرية والديموغرافية لمجموعة الدراسة. تم تصنيف وذمة اللطخة حسب التصوير المقطعي التوافقي لبصري إلى ثلاثة أنماط رئيسية هي 1- وذمة اللطخة المنتشرة Diffuse ME

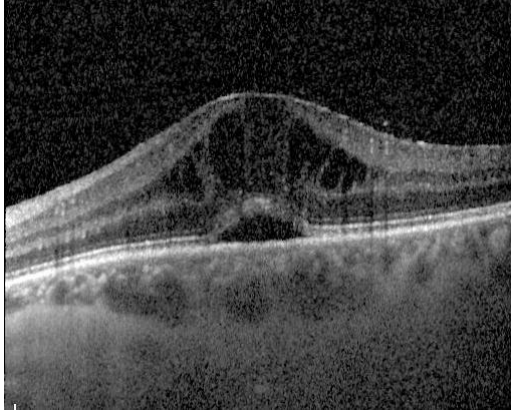
الجدول (1): الصفات السريرية والديموغرافية لمجموعة الدراسة.

10.56±30.47	العمر
24/23	الجنس ذكور/ إناث
الموقع التشريحي	
4	التهاب عنبة أمامي
8	التهاب عنبة متوسط
10	التهاب عنبة خلفي
25	التهاب عنبة شامل
التشخيص	
13	التهاب عنبة مجهول السبب
16	داء بهجت
2	الساكروئيد
2	نخر شبكي حاد ARN
3	داء المقوسات
4	التهاب الفقار المقسط
2	APMMPE
4	التصلب العنيد MS

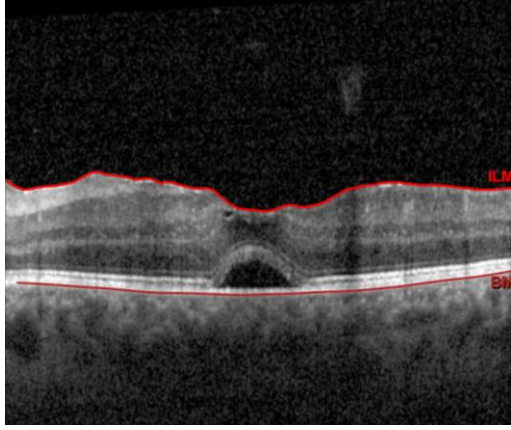
فُحص المرضى المحوّلين إلى عيادة العنبة التخصصية، وتم تقييم البيت الأمامي لجميع المرضى باستخدام جهاز المصباح الشقي (Topcon slit lamp SL-D7, Japan)، ثم أُجري تنظيف قعر العين غير المباشر بعد توسيع الحدقة باستخدام عدسة VOLK (USA) قوتها D78. وصنّف التهاب العنبة عند المرضى اعتماداً على معايير مجموعة دراسة التهابات العنبة الدولية International Uveitis Study Group. وخضعوا جميعاً للتصوير المقطعي البصري باستخدام جهاز (Heidelberg Spectralis OCT, Germany). أُجري التصوير باستخدام مقاطع كثيفة تغطي مساحة 6*6 مم² في القطب الخلفي. حيث مثّلت النقطة المركزية لكل صورة الثخانة الدنيا للنقرة (central minimum thickness)، كما استخدمت شبكة ETDRS التي تتألف من ثلاث حلقات متراكزة بأقطار 1 و3 و6 مم وقطرين متعامدين بمحاور مائلة (45° و 135°) لتقسيم اللطخة إلى تسعة قطاعات كما هو موضح بالصورة 2. وحلّلت نتائج التصوير باستخدام البرنامج المرفق بجهاز التصوير المقطعي البصري (Heyex.2) واعتمد القطاع المركزي من خريطة السماكات للمقارنة بين المرضى في هذه الدراسة.



2- وذمة اللطخة الكيسية Cystic ME 3- انفصال الشبكية المصلي serous retinal detachment، وكان النمط الثالث مرافقاً دائماً لأحد النمطين السابقين (الوذمة المنتشرة والوذمة الكيسية)، وتوضح الصور 5، 4، 3، 6 الأنماط المذكورة.

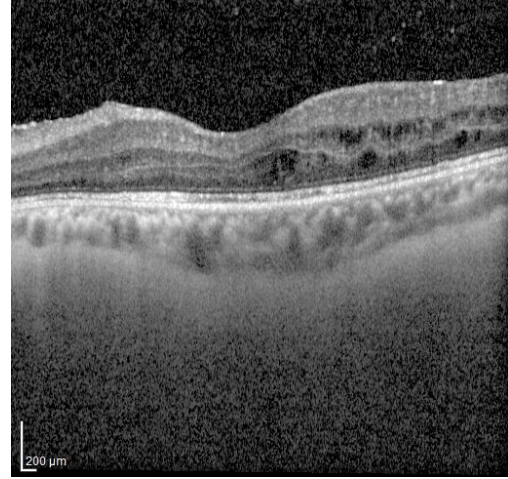


الشكل (5): وذمة لطخة كيسية مع سائل تحت شبكية.

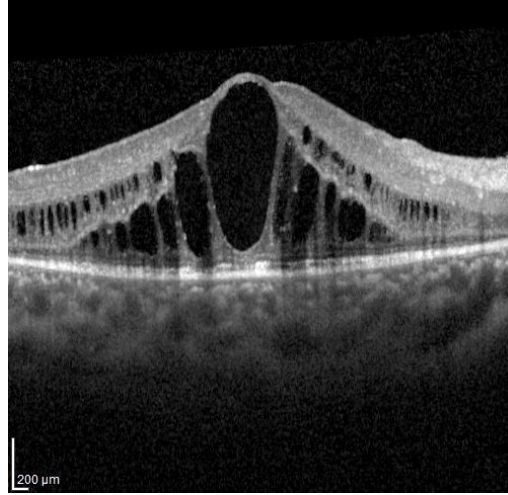


الشكل (6): وذمة لطخة منتشرة مع سائل تحت شبكية.

وتوزعت النسبة بين الأنماط السابقة كالتالي: وذمة اللطخة المنتشرة DME 46.8% (22 عيناً)، وذمة اللطخة الكيسية CME 25.5% (12 عيناً)، وذمة اللطخة المنتشرة مع انفصال الشبكية المصلي 14.9% (7 عيون)، وذمة اللطخة الكيسية مع انفصال الشبكية المصلي 12.8% (6 عيون)، وبلغت النسبة التراكمية لوذمة اللطخة المنتشرة DME (مع أو بدون انفصال الشبكية المصلي) 61.7% ولوذمة اللطخة الكيسية CME 38.3% والسائل تحت الشبكية 27.7%، ويبين الجدول 2 والصورة 7 توزع هذه الأنماط ونسبها في مجموعة الدراسة. وكان متوسط السماكة الشبكية في الحقل المركزي للطخة في مجموعة وذمة اللطخة المنتشرة 17.97 ± 321.41 ميكرون، وفي



الشكل (3): وذمة لطخة من النمط المنتشر.



الشكل (4): وذمة لطخة كيسية.

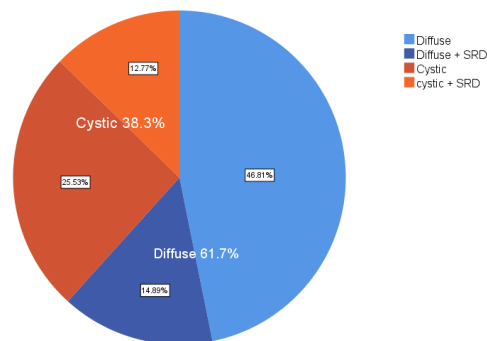
مجموعة وذمة اللطخة الكيسية 35.21 ± 425.92 ميكرون، وفي مجموعة وذمة اللطخة المنتشرة مع انفصال الشبكية المصلي 53.45 ± 357.43 ميكرون، وفي مجموعة وذمة اللطخة الكيسية مع انفصال الشبكية المصلي 26.29 ± 548 ميكرون. ووجدنا فرقاً هاماً إحصائياً بين هذه المجموعات لصالح مجموعة وذمة اللطخة الكيسية مع انفصال الشبكية المصلي ($P=0.003$).

الجدول (2): أنماط وذمة اللطخة وتوزيعها

نمط الوذمة	التكرار	النسبة %
Diffuse	22	46.8
Cystic	12	25.5
Diffuse + SRD	7	14.9
cystic + SRD	6	12.8
المجموع	47	100

كان متوسط القدرة البصرية في مجموعة الوذمة المنتشرة 0.03 ± 0.29 وفي مجموعة الوذمة الكيسية 0.05 ± 0.32 وفي مجموعة الوذمة المنتشرة مع السائل تحت اللطخة 0.07 ± 0.25 وفي مجموعة الوذمة الكيسية مع السائل تحت اللطخة 0.09 ± 0.3 ، ولم يكن هنالك فرق هام بين المجموعات الأربعة ($P=0.864$)، وتوضح الصورة 8 الفرق بين متوسطات القدرة البصرية في المجموعات الأربعة.

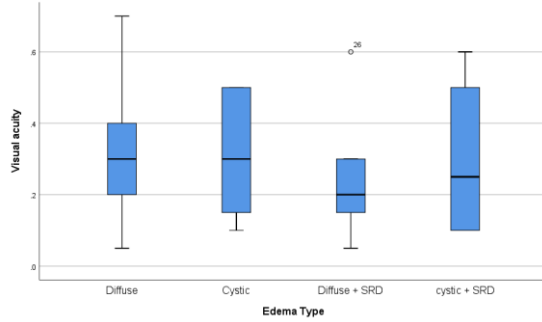
المناقشة:



صورة (7): أنماط وذمة اللطخة حسب التصوير المقطعي التوافقي OCT البصري

حددت هذه الدراسة ثلاثة أنماط رئيسية من توزيع السوائل في طبقات الشبكية عند مرضى ذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبه: وذمة اللطخة المنتشرة DME وذمة اللطخة الكيسية CME انفصال الشبكية المصلي SRD. ووجد Gupta وزملاؤه في الدراسة التي أجروها على 65 عيناً مصابة بالتهاب العنبه أن نسبة وذمة اللطخة الكيسية كانت 53.84% وذمة اللطخة المنتشرة 46.16% وانفصال الشبكية المصلي 15.38%، وكان توزيع أنماط التهاب العنبه في مجموعة دراسته كالتالي: 10.6% التهاب عنبه أمامي و70.2% التهاب عنبه متوسط و14.9% التهاب عنبه خلفي و4.3% التهاب عنبه شامل (Gupta et al., 2018). وقام Iannetti وزملاؤه بتصوير 71 عيناً باستخدام OCT ووجدوا أن 69% لديهم وذمة لطخة كيسية و31% لديهم وذمة لطخة منتشرة و38% لديهم سائل تحت الشبكية، وتوزعت أنماط التهاب العنبه في مجموعة الدراسة كالتالي: 23.7% التهاب أمامي و40% التهاب متوسط و10.9% التهاب خلفي و25.4% التهاب عنبه شامل (Iannetti, Spinucci, et al., 2012). ووجد Iannetti فرقاً هاماً إحصائياً في سماكة اللطخة بين المجموعات الفرعية لنمط وذمة اللطخة وذلك لصالح مجموعة الوذمة الكيسية، وكذلك كان متوسط القدرة البصرية أفضل في مجموعة وذمة اللطخة الكيسية. في دراستنا كانت وذمة اللطخة المنتشرة هي الغالبة 61.7% وذلك عكس الدراستين السابقتين اللتين تغلب فيهما نسبة الوذمة الكيسية، ويعود هذا الاختلاف في جزء كبير منه إلى اختلاف أنماط التهاب العنبه وتوزيعها في مجموعات الدراسة، حيث احتل التهاب العنبه الشامل المرتبة الأولى في التهابات العنبه بين مرضى دراستنا، بينما كان التهاب العنبه المتوسط هو الغالب في الدراستين الأخريين.

رئيسية وهي الوذمة المنتشرة والوذمة الكيسية وانفصال الشبكية المصلي والذي يشترك مع النمطين السابقين في حال وجوده. ونأمل أن تضع هذه الدراسة حجر الأساس للدراسات اللاحقة لتقييم تأثير هذه الصفات على الإنذار السريري والاستجابة للعلاج عند مرضى التهاب العنبية. ووضحت الدراسة عدم ارتباط القدرة البصرية بنمط الوذمة الالتهابية، ولكن هذا الجانب يحتاج إلى القيام بدارسات أوسع وعلى مجموعات أكبر، وننصح بإجرائها على كل مجموعة من مجموعات التهاب العنبية على حدى، للوصول إلى معايير مقبولة يمكن الاستفادة منها في وضع الإنذار السريري لمرضى التهابات العنبية المختلفة ودراسة كل مرض ومحاولة ربط الصفات الشكلية للوذمات بهذه الأمراض.



صورة (8) : مخطط القدرة البصرية حسب نوع وذمة اللطخة.

الاستنتاجات:

وضحت دراستنا أهمية التصوير المقطعي التوافقي البصري في تقييم وذمة اللطخة الثانوية لالتهاب العنبية، وفي دراسة الصفات الشكلية لهذه الوذمة، وقسمتها إلى ثلاثة أنماط

References

1. Accorinti, M., Okada, A. A., Smith, J. R., & Gilardi, M. (2019). Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 27(2), 169–180.
2. Acharya, N. R., Hong, K. C., & Lee, S. M. (2009). Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 148(2), 303-309.e2.
3. Adl, M. A., LeHoang, P., & Bodaghi, B. (2012). Use of fluorescein angiography in the diagnosis and management of uveitis. *International Ophthalmology Clinics*, 52(4), 1–12.
4. Agarwal, A., Pichi, F., Invernizzi, A., & Gupta, V. (2019). Disease of the Year: Differential Diagnosis of Uveitic Macular Edema. *Ocular Immunology and Inflammation*, 27(1), 72–88.
5. Bae, J. H., Lee, C. S., & Lee, S. C. (2011). Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 31(1), 111–118.
6. Bhavsar, A. R., Ip, M. S., Glassman, A. R., & DRCRnet and the SCORE Study Groups. (2007). The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *American Journal of Ophthalmology*, 144(3), 454–456.
7. Brumm, M. V., & Nguyen, Q. D. (2007). Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device – a new addition to the armamentarium of uveitic management. *International Journal of Nanomedicine*, 2(1), 55–64.
8. Callanan, D. G., Jaffe, G. J., Martin, D. F., Pearson, P. A., & Comstock, T. L. (2008). Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: Three-year clinical trial results. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 126(9), 1191–1201.
9. Cao, J. H., Mulvahill, M., Zhang, L., Joondeph, B. C., & Dacey, M. S. (2014). Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation. *Ophthalmology*, 121(10), 1871–1876.
10. Castellano, C. G., Stinnett, S. S., Mettu, P. S., McCallum, R. M., & Jaffe, G. J. (2009). Retinal thickening in iridocyclitis. *American Journal of Ophthalmology*, 148(3), 341–349.
11. Cunningham, E. T., & Zierhut, M. (2018). Uveitic Macular Edema. *Ocular Immunology and Inflammation*, 26(7), 987–990.
12. Cunningham, M. A., Edelman, J. L., & Kaushal, S. (2008). Intravitreal steroids for macular edema: The past, the present, and the future. *Survey of Ophthalmology*, 53(2), 139–149.
13. de Boer, J., Steijaert, A., van den Bor, R., Stellato, R., & Ossewaarde-van Norel, J. (2015). Development of macular edema and impact on visual acuity in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 23(1), 67–73.
14. de Boer, J., Wulffraat, N., & Rothova, A. (2003). Visual loss in uveitis of childhood. *The British Journal of Ophthalmology*, 87(7), 879–884.
15. de Smet, M. D. (2017). Insights into the Physiopathology of Inflammatory Macular Edema. *Developments in Ophthalmology*, 58, 168–177.
16. de Smet, M. D., & Okada, A. A. (2010). Cystoid macular edema in uveitis. *Developments in Ophthalmology*, 47, 136–147.
17. Deuter, C. M. E., Kötter, I., Günaydin, I., Stübiger, N., Doycheva, D. G., & Zierhut, M. (2009). Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *The British Journal of Ophthalmology*, 93(7), 906–913.
18. Deuter, C., Stübiger, N., & Zierhut, M. (2012). Interferon- α Therapy in Noninfectious Uveitis. *New Treatments in Noninfectious Uveitis*, 51, 90–97.
19. Eser-Ozturk, H., & Sullu, Y. (2020). The Results of Interferon-Alpha Treatment in Behçet Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 28(3), 498–504.
20. Estafanous, M. F. G., Lowder, C. Y., & Kaiser, P. K. (2005). Patterns of macular edema in uveitis patients. *Ophthalmology*, 112(2), 360; author reply 360-361.
21. Fardeau, C., Champion, E., Massamba, N., & LeHoang, P. (2016). Uveitic macular edema. *Eye (London, England)*, 30(10), 1277–1292.
22. Goldstein, D. A., Godfrey, D. G., Hall, A., Callanan, D. G., Jaffe, G. J., Pearson, P. A., Usner, D. W., & Comstock, T. L. (2007). Intraocular pressure in patients with uveitis treated with fluocinolone acetonide implants. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 125(11), 1478–1485.

23. Grewal, D. S., O'Sullivan, M. L., Kron, M., & Jaffe, G. J. (2017). Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity In Eyes With Uveitic Cystoid Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, 177, 116–125.
24. Groen, F., Ramdas, W., de Hoog, J., Vingerling, J. R., & Rothova, A. (2016). Visual outcomes and ocular morbidity of patients with uveitis referred to a tertiary center during first year of follow-up. *Eye*, 30(3), 473–480.
25. Gulati, N., Forooghian, F., Lieberman, R., & Jabs, D. A. (2011). Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: A systematic review. *The British Journal of Ophthalmology*, 95(2), 162–165.
26. Gupta, S., Shah, D. N., Joshi, S. N., Aryal, M., & Puri, L. R. (2018). Patterns of Macular Edema in Uveitis as Diagnosed by Optical Coherence Tomography in Tertiary Eye Center. *Nepalese Journal of Ophthalmology: A Biannual Peer-Reviewed Academic Journal of the Nepal Ophthalmic Society: NEPJOPH*, 10(19), 39–46.
27. Hunter, R. S., & Lobo, A.-M. (2011). Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 5, 1613–1621.
28. Iannetti, L., Accorinti, M., Liverani, M., Caggiano, C., Abdulaziz, R., & Pivetti-Pezzi, P. (2008). Optical coherence tomography for classification and clinical evaluation of macular edema in patients with uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 16(4), 155–160.
29. Iannetti, L., Pesci, F. R., Spinucci, G., Abdulaziz, R., & Pivetti-Pezzi, P. (2012). Reproducibility of retinal thickness measurements in eyes with uveitic macular oedema using Spectralis optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*, 90(6), e490-491.
30. Iannetti, L., Spinucci, G., Abbouda, A., De Geronimo, D., Tortorella, P., & Accorinti, M. (2012). Spectral-domain optical coherence tomography in uveitic macular edema: Morphological features and prognostic factors. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 228(1),
31. Jones, N. P. (2015). The Manchester Uveitis Clinic: The first 3000 patients, 2: Uveitis Manifestations, Complications, Medical and Surgical Management. *Ocular Immunology and Inflammation*, 23(2), 127–134.
32. Kempen, J. H., Sugar, E. A., Jaffe, G. J., Acharya, N. R., Dunn, J. P., Elner, S. G., Lightman, S. L., Thorne, J. E., Vitale, A. T., & Altaweel, M. M. (2013). Fluorescein angiography vs. Optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology*, 120(9), 1852–1859.
33. Kempen, J. H., Van Natta, M. L., Altaweel, M. M., Dunn, J. P., Jabs, D. A., Lightman, S. L., Thorne, J. E., Holbrook, J. T., & Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. (2015). Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *American Journal of Ophthalmology*, 160(6), 1133-1141.e9.
34. Khanna, N. R., & Gerriets, V. (2021). Interferon. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555932/>
35. Khohtali, S., Abroug, N., Megzari, K., Gargouri, M. A., Ksaa, I., Ben Amor, H., Saihi, E., & Khairallah, M. (2019). Swept-source Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Uveitic Cystoid Macular Edema. *Ocular Immunology and Inflammation*, 27(8), 1211–1223.
36. Kim, A. Y., Rodger, D. C., Shahidzadeh, A., Chu, Z., Koullis, N., Burkemper, B., Jiang, X., Pepple, K. L., Wang, R. K., Puliafito, C. A., Rao, N. A., & Kashani, A. H. (2016). Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using spectral domain optical coherence tomography angiography (SD-OCTA). *American Journal of Ophthalmology*, 171, 101–112.
37. Koronis, S., Stavrakas, P., Balidis, M., Kozeis, N., & Tranos, P. G. (2019). Update in treatment of uveitic macular edema. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 667–680.
38. Leder, H. A., Jabs, D. A., Galor, A., Dunn, J. P., & Thorne, J. E. (2011). Periocular triamcinolone acetate injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis. *American Journal of Ophthalmology*, 152(3), 441-448.e2.
39. Lehman, B., Moshier, E., Goldberg, N., Ackert, J., Godbold, J., & Jabs, D. A. (2013). Subretinal fluid in uveitic macular edema: Effect on vision and response to therapy. *American Journal of Ophthalmology*, 155(1), 143–149.

40. Leinonen, S., Immonen, I., & Kotaniemi, K. (2018). Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Retisert®) in the treatment of sight threatening macular oedema of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Acta Ophthalmologica*, 96(6), 648–651.
41. Lott, M. N., Schiffman, J. C., & Davis, J. L. (2009). Bevacizumab in inflammatory eye disease. *American Journal of Ophthalmology*, 148(5), 711-717.e2.
42. Lowder, C., Belfort, R., Lightman, S., Foster, C. S., Robinson, M. R., Schiffman, R. M., Li, X.-Y., Cui, H., Whitcup, S. M., & Ozurdex HURON Study Group. (2011). Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 129(5), 545–553.
43. Lupidi, M., Coscas, F., Cagini, C., & Coscas, G. (2017). Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema. *Developments in Ophthalmology*, 58, 63–73.
44. Markomichelakis, N. N., Halkiadakis, I., Pantelia, E., Georgalas, I., Georgalas, E., Chrysanthi, K., Anthi, K., Theodossiadi, P., Moschos, M., Theodossiadi, G., & Kouvatseas, G. (2007). Course of macular edema in uveitis under medical treatment. *Ocular Immunology and Inflammation*, 15(2), 71–79.
45. Markomichelakis, N. N., Halkiadakis, I., Pantelia, E., Peponis, V., Patelis, A., Theodossiadi, P., & Theodossiadi, G. (2004). Patterns of macular edema in patients with uveitis: Qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 111(5), 946–953.
46. Massa, H., Georgoudis, P., & Panos, G. D. (2019). Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: A review of the literature. *Therapeutic Delivery*, 10(6), 343–351.
47. Massa, H., Pipis, S. Y., Adewoyin, T., Vergados, A., Patra, S., & Panos, G. D. (2019). Macular edema associated with non-infectious uveitis: Pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 13, 1761–1777.
48. Matas, J., Llorenç, V., Fonollosa, A., Esquinas, C., Diaz-Valle, D., Berasategui, B., Mesquida, M., Artaraz, J., Rios, J., & Adan, A. (2019). Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis. *PloS One*, 14(1), e0210799.
49. Mitkova-Hristova, V. T., & Konareva-Kostianeva, M. I. (2012). Macular edema in uveitis. *Folia Medica*, 54(3), 14–21.
50. Ossewaarde-van Norel, A., & Rothova, A. (2011). Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocular Immunology and Inflammation*, 19(1), 75–83.
51. Ossewaarde-van Norel, J., Camfferman, L. P., & Rothova, A. (2012). Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. *American Journal of Ophthalmology*, 154(2), 233–239.
52. Paire, V., Lebreton, O., & Weber, M. (2010). [Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular edema refractory to corticosteroid and/or immunosuppressive treatment]. *Journal Francais D'ophtalmologie*, 33(3), 152–162.
53. Pelosini, L., Hull, C. C., Boyce, J. F., McHugh, D., Stanford, M. R., & Marshall, J. (2011). Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(5), 2741–2748.
54. Pepple, K. L., Nguyen, M. H., Pakzad-Vaezi, K., Williamson, K., Odell, N., Lee, C., Leveque, T. K., & Van Gelder, R. N. (2019). Response of Inflammatory Cystoid Macular Edema to Treatment with Oral Acetazolamide. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 39(5), 948–955.
55. Petrushkin, H., Rogers, D., & Pavesio, C. (2018). The Use of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Uveitic Cystoid Macular Edema. *Ocular Immunology and Inflammation*, 26(5), 795–797.
56. Pichi, F., Sarraf, D., Arepalli, S., Lowder, C. Y., Cunningham, E. T., Neri, P., Albini, T. A., Gupta, V., Baynes, K., & Srivastava, S. K. (2017). The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, 59, 178–201.
57. Russo, A., Costagliola, C., Delcassi, L., Parmeggiani, F., Romano, M. R., dell'Omo, R., & Semeraro, F. (2013). Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Macular Edema. *Mediators of Inflammation*, 2013.

58. Sallam, A., Taylor, S. R. J., Habet-Wilner, Z., Elgohary, M., Do, H. H., McCluskey, P., & Lightman, S. (2012). Repeat intravitreal triamcinolone acetate injections in uveitic macular edema. *Acta Ophthalmologica*, 90(4), e323-325.
59. Sen, H. N., Vitale, S., Gangaputra, S. S., Nussenblatt, R. B., Liesegang, T. L., Levy-Clarke, G. A., Rosenbaum, J. T., Suhler, E. B., Thorne, J. E., Foster, C. S., Jabs, D. A., & Kempen, J. H. (2014). PERIOcular CORTICOSTEROID INJECTIONS IN UVEITIS: EFFECTS AND COMPLICATIONS. *Ophthalmology*, 121(11), 2275-2286.
60. Shah, K. K., Majumder, P. D., & Biswas, J. (2018). Intravitreal therapeutic agents in noninfectious uveitic macular edema. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66(8), 1060-1073.
61. Sivaprasad, S., Ikeji, F., Xing, W., & Lightman, S. (2007). Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular edema. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 35(8), 719-723.
62. Slabaugh, M. A., Herlihy, E., Ongchin, S., & van Gelder, R. N. (2012). Efficacy and potential complications of difluprednate use for pediatric uveitis. *American Journal of Ophthalmology*, 153(5), 932-938.
63. Soliman, W., Sander, B., Hasler, P. W., & Larsen, M. (2008). Correlation between intraretinal changes in diabetic macular edema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*, 86(1), 34-39.
64. Sood, G., & Patel, B. C. (2020). Uveitic Macular Edema. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562158/>
65. Sorkin, N., Loewenstein, A., Habet-Wilner, Z., & Goldstein, M. (2014). Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent macular edema of variable etiologies. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 232(2), 83-91.
66. Sugar, E. A., Jabs, D. A., Altaweel, M. M., Lightman, S., Acharya, N., Vitale, A. T., & Thorne, J. E. (2011). Identifying a Clinically Meaningful Threshold for Change in Uveitic Macular Edema Evaluated by Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 152(6), 1044.
67. Symes, R. J., & Forooghian, F. (2016). Topical difluprednate monotherapy for uveitic macular edema. *Canadian Journal of Ophthalmology. Journal Canadien D'ophtalmologie*, 51(1), 47-49.
68. Taban, M., Lowder, C. Y., & Kaiser, P. K. (2008). OUTCOME OF FLUCINOLONE ACETONIDE IMPLANT (RETISERT™) REIMPLANTATION FOR CHRONIC NONINFECTIOUS POSTERIOR UVEITIS. *RETINA*, 28(9), 1280-1288.
69. Taylor, S. R. J., Habet-Wilner, Z., Pacheco, P., & Lightman, S. L. (2009). Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology*, 116(4), 797-801.
70. Taylor, S. R. J., Isa, H., Joshi, L., & Lightman, S. (2010). New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 224 Suppl 1, 46-53.
71. Tomkins-Netzer, O., Lightman, S., Drye, L., Kempen, J., Holland, G. N., Rao, N. A., Stawell, R. J., Vitale, A., Jabs, D. A., & Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. (2015). Outcome of Treatment of Uveitic Macular Edema: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial 2-Year Results. *Ophthalmology*, 122(11), 2351-2359.
72. Tran, T. H. C., de Smet, M. D., Bodaghi, B., Fardeau, C., Cassoux, N., & Lehoang, P. (2008). Uveitic macular edema: Correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *The British Journal of Ophthalmology*, 92(7), 922-927.
73. Venkatesh, P., Kumar, C. S., Abbas, Z., & Garg, S. (2008). Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocular Immunology and Inflammation*, 16(5), 217-223.
74. Weiss, K., Steinbrugger, I., Weger, M., Ardjomand, N., Maier, R., Wegscheider, B. J., Wedrich, A., & El-Shabrawi, Y. (2009). Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular edema with intravitreal bevacizumab. *Eye (London, England)*, 23(9), 1812-1818.
75. Yang, Y., Bailey, C., Loewenstein, A., & Massin, P. (2015). INTRAVITREAL CORTICOSTEROIDS IN DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 35(12), 2440-2449.
76. Yilmaz, T., Cordero-Coma, M., & Gallagher, M. J. (2012). Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema: A systematic review. *Eye*, 26(2), 252-258.

