الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض العين وجراحتها

الطبقات الشبكية الخارجية كمنبئات لحدة البصر عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي: دراسة مقطعية مستعرضة.

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا "الماجستير" في أمراض العين وجراحتها

إعداد طالبة الدراسات العليا

نور معماري

إشراف

م.د. إياد شدود

العام الدراسي

2023 م

صفحة قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

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

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتُبِس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخلَ الجمهوريةِ العربيةِ السورية أو خارجها .

الاسم والتوقيع:
نور معماري

كلمة شكر

أتوجه بالشكر الجزيل إلى كل من ساندني في مسيرتي الدراسية والبحثية

وأخص بالشكر المدرس الدكتور إياد شدود

الذي أمدني بصادق النصح

وكان لفيض تجربته الطويلة أكبر الأثر في إنجاز هذا البحث العلمي المتواضع .

والاستاذ الدكتور جرجس الداود

الذي كان له الفضل الكبير بنصائحه وتعليمه ودعمه المستمر.

والاستاذ المساعد الدكتور معتز سعدالدين

لفضله الكبير وتفضله بتحكيم البحث.

وأهدي هذا البحث لروح والدي الغالي الذي لم يفارقني وكان بوجوده وغيابه سندي الأكبر في هذه الحياة.

وأهديه لأغلى ما أملك أمي وأختي وأخي فلولاهم لما كان أي إنجاز ممكناً ولما كان للنجاح قيمة.

وأهديه أخيرا إلى رفاق الدرب أصدقائي وصديقاتي الأعزاء الذين سهلوا الصعاب بوجودهم وأعطوا للحياة جمالاً

وأتمنى ان أتشارك دائما معهم كل لحظات الفرح والنجاح والأمل.

فهرس المحتويات

الفصل الأول: الإطار العام للبحث 1

أولاً: المقدمة: 2
ثانياً: بعض الدراسات السابقة: 4
1. دراسة Triolo, Giacinto et al: 4
2. دراسة Battaglia Parodi, Maurizio et al: 4
3. دراسة Sousa, Keissy et al: 5
4. دراسة Yoon, Chang Ki, and Hyeong Gon Yu: 5
ثالثاً: مشكلة البحث: 5
رابعاً: هدف البحث: 6
خامساً: أهمية البحث: 6
سادساً: مسوغات البحث: 6
سابعاً: محددات البحث: 6
ثامناً: حدود البحث: 7
تاسعاً: منهج البحث وأدواته: 7

الفصل الثاني: أدبيّات البحث 8

البحث الأول: تشريح الشبكية 9

أولاً: التنظيم الطبوغرافي لشبكية العين: 9
ثانياً: التنظيم الخلوي لشبكية العين: 10
1. ظهارة الشبكية الصباغية: 10
2. المستقبلات الضوئية: 11
3. العصبونات المتوسطة: 13
4. الخلايا العقدية 14
5. الخلايا الدبقية: 15
ثالثاً: التنظيم النسيجي العام للشبكية: 15
1. غشاء بروك: 16
2. الظهارة الصباغية الشبكية: 17
3. طبقة المستقبلات الضوئية: 17
4. الغشاء المحدد الخارجي ELM : 17
5. الطبقة النووية الخارجية ONL: 18
6. الطبقة الضفيرية الخارجية OPL: 18

7. الطبقة النووية الداخلية INL: 18
8. الطبقة الضفيرية الداخلية IPL: 19
9. طبقة الخلايا العقدية: 19
10. طبقة الألياف العصبية NFL: 19
11. الغشاء المحدد الداخلي ILM: 20
رابعاً: التنظيم النسيجي الخاص للنقرة: 20
البحث الثاني: التهاب الشبكية الصباغي..... 23
أولا: مقدمة:..... 23
ثانياً: معايير التشخيص: 24
1. العلامات الوظيفية: 24
2. الساحة البصرية: 24
3. قعر العين: 24
4. مخطط الشبكية الكهربائي: 25
ثالثاً: الأعراض السريرية:..... 25
1. العشى الليلي: 25
2. عيوب الساحة البصرية: 25
3. فقدان الرؤية المركزية: 26
4. رهاب الضوء: 26
5. الشرر الضوئي: 27
6. اضطراب رؤية الألوان: 27
رابعاً: الوصف السريري لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي: 28
خامساً: تصنيف التهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي: 31
1. سن البدء: 31
2. مظهر قعر العين: 32
3. طريقة التوريث:< 33
سادساً: التهاب الشبكية الصباغي المتلازمي: 33
1. المتلازمات الشائعة: 33
2. المتلازمات الأقل شيوعاً: 34
3. الأمراض الاستقلابية: 35
4. الأمراض العصبية: 36
سابعاً: دور الفيزيولوجيا الكهربائية في التهاب الشبكية الصباغي: 36
ثامناً: دور التشخيص الجيني في التهاب الشبكية الصباغي:..... 38
1. جين RHO: 39
2. جين PRPF: 40
3. جين EYS: 41
4. جين RP1: 41
5. جينات التهاب الشبكية الصباغي المرتبط بالصبغي X (RP2,RPGR): 41

البحث الثالث: التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT 43

أولاً: التعريف ومبدأ العمل: 43
ثانياً: أجيال التصوير المقطعي التوافقي البصري: 44
1. الجيل القديم: المجال الزمني (Time domain): 44
2. الجيل الحديث: مجال فورييه (Fourier Domain): ويقسم إلى: 45

الفصل الثالث: منهجية البحث وإجراءاته..... 49

أولاً: مكان الدراسة (Location): 50
ثانياً: مدة الدراسة (Study Time): 50
ثالثاً: تصميم الدراسة (Study design): 50
رابعاً: مجموعة الدراسة (Study Group): 50
خامساً: حجم العينة (Sample Size): 50
سادساً: معايير قبول المرضى (Inclusion Criteria): 51
سابعاً: معايير استبعاد المرضى (Exclusion Criteria) 51
ثامناً: المنهجية المُتّبعة: 51

الفصل الرابع: نتائج البحث ومناقشته..... 53

البحث الأول: عرض نتائج البحث..... 54

أولاً: وصف عينة الدراسة:..... 54
1- دراسة العينة حسب الموجودات عند بدء الدراسة: 54
1. توزع العينة حسب العمر: 54
2. توزع العينة حسب الجنس:..... 55
3. توزع العينة حسب متغير وجود قصة عائلية:..... 56
2- دراسة متغيرات الدراسة:..... 58
1. حدة البصر: 58
2. الوقت منذ التشخيص: 58
3. سلامة ELM: 59
4. سلامة EZ:..... 60
5. سماكة onl: 61
6. عدد الطبقات المصابة:..... 62
3- دراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة وحدة البصر:..... 63
1. العلاقة بين حدة البصر والوقت منذ التشخيص: 63
2. العلاقة بين حدة البصر وسلامة ELM: 64
3. العلاقة بين حدة البصر وسلامة EZ: 65
4. العلاقة بين حدة البصر وسماكة ONL: 66
5. العلاقة بين حدة البصر والقصة العائلية:..... 66

6. العلاقة بين حدة البصر وعدد الطبقات المصابة: 67

البحث الثاني: مناقشة نتائج البحث 68

البحث الثالث: المقارنة بالدراسات العالمية 71

1. دراسة Triolo, Giacinto et al 2013: 71
2. دراسة Battaglia Parodi, Maurizio et al 2015: 71
3. دراسة Sousa, Keissy et al: 72
4. دراسة Yoon, Chang Ki, and Hyeong Gon Yu: 72

الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات ومحددات الدراسة 73

أولاً: الخلاصة: 74
ثانياً: التوصيات: 75
ثالثا:: محددات الدراسة: 75

المراجع 76

الملاحق 85

أولاً: الموافقة المستنيرة: 85
ثانياً: استمارة المريض الخاصة بالبحث: 88

الملخص باللغة الإنكليزية 89

فهرس الرسوم التوضيحية:

الشكل 1 : تشريح العصي والمخاريط..... 12
الشكل 2 : طبقات الشبكية تشريحياً ونسيجياً 16
الشكل 3 :التنظيم النسيجي للنقرة..... 22
الشكل 4 : المرحلة الباكرة لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي..... 29
الشكل 5 : المرحلة المتوسطة لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي 30
الشكل 6 : المرحلة النهائية لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي..... 31
الشكل 7 : الجينات المسؤولة عن التهاب الشبكية الصباغي في دراسة *Xu* الصينية..... 42
الشكل 8 : صورة oct تظهر طبقات الشبكية الطبيعية..... 43
الشكل 9 : مبدأ عمل جهاز oct (105)..... 44
الشكل 10 : المبدأ الفيزيائي الخاص بإجهزة ال oct بأجيالها الثلاثة..... 45
الشكل 11 : مقارنة بين أجيال ال oct..... 46
الشكل 12 : النسبة المئوية لفئات العمر 55
الشكل 13 :التوزع النسبي لجنس المرضى 56
الشكل 14 :التوزع النسبي للقصة العائلية المرضى 57
الشكل 15 :النسبة المئوية لسلامة ELM..... 59
الشكل 16 :النسبة المئوية لسلامة EZ..... 60
الشكل 17 :النسبة المئوية لعدد الطبقات المصابة 62
الشكل 18 : العلاقة بين حدة البصر والوقت منذ التشخيص..... 64
الشكل 19 :العلاقة بين حدة البصر وسلامة ELM 64
الشكل 20 :العلاقة بين حدة البصر وسلامة EZ..... 65
الشكل 21 :العلاقة بين القدرة البصرية وسماكة ONL..... 66
الشكل 22 :حدة البصر والقصة العائلية 67
الشكل 23 :العلاقة بين حدة البصر وعدد الطبقات المصابة..... 67

فهرس الجداول

الجدول1 : قائمة بطبقات الOCT كما اتفق عليها من قبل خبراء التصوير الشبكي (111) 47
الجدول 2 :التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب متغير العمر ونتائج اختبار Chi–Square لمقارنة التكرارات..... 54
الجدول 3 :التوزع التكراري والنسبي لجنس ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس..... 55
الجدول 4 :التوزع التكراري والنسبي ووجود قصة عائلية ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات وجود قصة عائلية 56
الجدول 5 :مقاييس الإحصاء الوصفي لمتغير حدة البصر 58
الجدول 6: مقاييس الإحصاء الوصفي لمتغير الوقت منذ التشخيص 58
الجدول 7: العدد والنسبة المئوية لسلامة ELM 59
الجدول 8: العدد والنسبة المئوية لسلامة EZ 60
الجدول 9: مقاييس الإحصاء الوصفي لمتغير سماكة onl 61
الجدول 10: العدد والنسبة المئوية لسلامة ONL 61
الجدول 11: العدد والنسبة المئوية الطبقات المصابة 62
الجدول 12: معامل الارتباط ومعاملات الانحدار للعلاقة بين متغيرات الدراسة وحدة البصر 63
الجدول 13: نتائج اختبار كاي مربع (Chi–Square) لاختبار القدرة التنبؤية لمتغير سلامة EZ على متغير حدة البصر 65

قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والإنكليزية

Optical Coherence Tomography	OCT	التصوير المقطعي التوافقي البصري
Foveal Avascular Zone	FAZ	المنطقة اللاوعائية النقرية
Retinitis Pigmentosa	RP	التهاب الشبكية الصباغي
Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa	adRP	التهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد
Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa	arRP	التهاب الشبكية الصباغي الجسمي المتنحي
Retinal Pigment Epithelium	RPE	الظهارة الصباغية الشبكية
Ellipsoid Zone	EZ	المنطقة الإهليلجية
External Limiting Membrane	ELM	الغشاء المحدد الخارجي
Outer Nuclear Layer	ONL	الطبقة النووية الخارجية
Outer Plexiform Layer	OPL	الطبقة الضفيرية الخارجية
Inner Nuclear Layer	INL	الطبقة النووية الداخلية
Inner Plexiform Layer	IPL	الطبقة الضفيرية الخارجية
Internal Limiting Membrane	ILM	الغشاء المحدد الداخلي
Electroretinogram	ERG	تخطيط الشبكية الكهربائي
Pattern Electroretinogram	PERG	تخطيط الشبكية الكهربائي النمطي
Multifocal Electroretinogram	mfERG	تخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر
Lateral Geniculate Nucleus	LGN	النواة الركبية الوحشية
Adenosine Triphosphate	ATP	الأدينوزين ثلاثي الفوسفات

Leber Congenital Amaurosis	LCA	داء ليبر الخلقي
Bardet–Biedl Syndrome	BBS	متلازمة باراديت بيدل
Senior–Loken Syndrome	SLS	متلازمة سينيور لوكن
Asphyxiating Thoracic Dysplasia	ATD	الحثل الصدري الخانق
Central Nervous System	CNS	الجهاز العصبي المركزي
Next–Generation Sequencine	NGS	سلسلة بتقنية الجيل الجديد

الملخص

خلفية البحث: إن الدراسات المحلية التي تتناول التهاب الشبكية الصباغي عامةً قليلة. ونظراً لأن هذه الحالة المرضية تعدّ أشيع حثل شبكي وراثي كان من الضروري دراسة علاقة ارتباط سلامة طبقات الشبكية الخارجية مع حدة البصر المصححة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

هدف البحث: يهدف البحث لتحري سلامة الطبقات الشبكية الخارجية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري ودراسة تأثيرها في حدة البصر عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية مستعرضة شملت 22 عيناً من مرضى التهاب الشبكية الصباغي المراجعين للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق في المدة من أيار 2021 حتى أيار 2022. شملت معايير الاستبعاد وجود وذمة لطخة أو ساد أو كثافات زجاجي أو أي مرض مؤثر على حدة البصر في الشبكية أو العصب البصري أو القرنية بالإضافة إلى نقص جودة الصورة. وقد درست العلاقة بين حدة البصر المصححة وكل من القصة العائلية لالتهاب الشبكية الصباغي والوقت منذ التشخيص وسلامة EZ وسلامة ELM وسماكة ONL.

النتائج: نقصت سماكة ONL عند 72.7% من المرضى حيث بلغ متوسط السماكة لأفراد العينة (59.05±15.258) ميكرون. كما غابت كلٌّ من طبقة EZ وELM عند 68.2% و45.5% من المرضى على الترتيب. وبدراسة الارتباط تبين وجود علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر المصححة وكلٌّ من سلامة EZ (P=0.026) وسماكة ONL (P=0.025) والزمن منذ التشخيص (P=0.001) وعدد الطبقات المصابة (P=0.027). بينما لم يكن ثمة علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر المصححة وكل من القصة العائلية (P=0.455) وسلامة ELM (P=0.882). وبدراسة القيم التنبؤية بحدة البصر للمتغيرات كان ل EZ القيمة التنبؤية الأكبر (94.6%).

الاستنتاجات: تؤثر حالة الطبقات الشبكية الخارجية على حدة البصر المصححة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي. كان لسلامة EZ الأهمية الكبرى في التنبؤ بحدة البصر بينما يكون لباقي الطبقات الخارجية تأثير تراكمي في ترقي فقد البصر.

الكلمات المفتاحية: التهاب الشبكية الصباغي، التَّصوير البصري المقطعي التَّوافقي، طبقات الشبكية الخارجية، الطبقة النووية الخارجية، المنطقة الإهليلجية.

الفصل الأول: الإطار العام للبحث

أولاً: المقدمة:

وصف التهاب الشبكية الصباغي كحالة مرضية لأول مرة عام 1853، وأخذ اسمه الحالي في عام1857، كما يطلق عليه اسم الحثل الشبكي الصباغي، ويعدّ أشيع حثل شبكي وراثي بنسبة انتشار تقدر ب1:5000 حول العالم(1).

يحدث فيه إصابة العصي من طبقة المستقبلات الحسية في الشبكية يتبعها إصابة المخاريط. قد يحدث المرض بشكل فردي أو عائلي، يوجد أنماط وراثية عدة (XLR هو الأقل شيوعاً والأسوأ إنذاراً وAD هو الأفضل إنذارا (2). تكون معظم الحالات غير مترافقة مع أمراض جهازية وتدعى nonsyndromic RP، بينما تترافق 20– 30% من الحالات مع أعراض جهازية وتدعى عندها syndromic RP كمتلازمة Usher التي تترافق مع فقد سمع حسي عصبي(3).

يقوم تشخيص التهاب الشبكية الصباغي على أساس سريري وذلك عند وجود إصابة ثنائية الجانب مع عشاوة ليلية وعتامات محيطية مترقية. بتنظير قعر العين تظهر العلامات الشبكية المميزة لالتهاب الشبكية الصباغي وتتضمن: الأشواك الصباغية وتضيق الأوعية والعصب البصري الشمعي. من المهم تمييز الأشكال غير النمطية من التهاب الشبكية الصباغي لتجنب نفي التشخيص وتمييزه عن التشاخيص التفريقة الأخرى. يتظاهر المرض عادة في عمر المراهقة بعشى ليلي ثم تحدث عتامات مترقية في الساحة منتصف المحيطية ثم تتطور رؤية أنبوبية وفي النهاية قد لا يتبقى سوى حس ضياء، كما يحدث اضطراب في تمييز الألوان، وقد يحدث شرر ضوئي(4).

يعدّ تخطيط الشبكية الكهربائي ERG مفيداً في دعم التشخيص وتقدير شدة الإصابة، حيث يعدّ ذو حساسية عالية في كشف الشذوذات في مرحلة مبكرة قد تسبق تطور العشاوة الليلية والعلامات الشبكية المميزة لالتهاب الشبكية الصباغي، يتظاهر التخطيط بانخفاض مترقٍ في الموجات ألفا(1).

إن التصوير المقطعي التوافقي البصري هو أداة غير غازية وحساسة وضرورية من أجل مراقبة البنى الدقيقة للطبقات الشبكية الخارجية(5). يتظاهر التهاب الشبكية الصباغي باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري بتبدلات في الوصل بين القطعة الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية وفي الغشاء المحدد الخارجي(6)(ELM).

تحتوي الطبقة النووية الخارجية (ONL) على الأجسام الخلوية للمستقبلات الضوئية وهم يعدّون مؤشراً حيوياً مهماً جداً لأمراض اللطخة بسبب علاقتهم المباشرة بالوظيفة البصرية(7).

وقد أجريت دراسة سابقة وصفت علاقة حدة البصر السيئة عند تأذي سطح طبقة الألياف العصبية والطبقة الضفيرية الداخلية والخارجية في سير المرض. إلا أنها لم تذكر كيف تؤثر التغيرات في مختلف الطبقات الشبكية الخارجية على الوظيفة البصرية في هذا المرض. ومن المعروف بالنسبة للعديد من أمراض اللطخة وجود توافق قوي بين حالة الطبقات الشبكية الخارجية وحدة البصر(5).

وعلى الرغم من أنه يمكن تحديد عيوب الطبقات الشبكية الخارجية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري (ثخانة الطبقة النووية الخارجية (ONL) وسلامة الغشاء المحدد الخارجي (ELM) والمنطقة الإهليلجية (EZ)) فلا بد من التقييم الأدق لعلاقتهم بحدة البصر في التهاب الشبكية الصباغي.

ثانياً: بعض الدراسات السابقة:

1. دراسة Triolo, Giacinto et al: (8)

أجريت في قسم العينية التابع لجامعة Vita-Salute San Raffaele في ميلان، إيطاليا ونشرت في مجلة Ophthalmic Research تحت عنوان:

Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Retinitis Pigmentosa

تناولت هذه الدراسة الموجودات الشكلية في اللطخة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي باستخدام SD-OCT ونسب انتشارها ومن ضمنها طبقات الشبكية الخارجية.

2. دراسة Battaglia Parodi, Maurizio et al: (9)

أجريت في قسم العينية التابع لجامعة Vita-Salute San Raffaele في ميلان-إيطاليا بالإضافة إلى جامعة Ordine Mauriziano في تورين-إيطاليا ونشرت في مجلة Graefe's Archive foe Clinical and Experimental Ophthalmology عام 2015 تحت عنوان:

Correlation of SD-OCT findings and visual function in patients with retinitis pigmentosa

تناولت هذه الدراسة علاقة ارتباط سلامة طبقات الشبكية الخارجية مع حدة البصر المصححة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

3. دراسة Sousa, Keissy et al: (10)

أجريت في قسم العينية التابع لمستشفى de Braga في البرتغال ونشرت في مجلة Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology عام 2018 تحت عنوان:

Outer retinal layers as predictors of visual acuity in retinitis pigmentosa:

a cross-sectional study

تناولت هذه الدراسة سلامة الطبقات الشبكية الخارجية ومدى تأثيرها على القدرة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

4. دراسة Yoon, Chang Ki, and Hyeong Gon Yu: (11)

أجريت في قسم العينية التابع لجامعة Seoul National University College of Medicine في سيؤول-كوريا الجنوبية ونشرت في مجلة Journal of Ophthalmology عام 2013 تحت عنوان:

The Structure-Function Relationship between Macular Morphology and Visual Function Analyzed by Optical Coherence Tomography in Retinitis Pigmentosa

تناولت هذه الدراسة العلاقة بين البنى الدقيقة للطخة والوظيفة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

ثالثاً: مشكلة البحث:

نسعى في هذا البحث للإجابة عن تساؤلات عدة وعلى رأسها: هل هناك علاقة بين حدة البصر ومختلف الطبقات الشبكية الخارجية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي، خاصةً أن الدراسات قليلة في هذا الصدد ونتائجها متضاربة.

رابعاً: هدف البحث:

يهدف البحث لتحري سلامة الطبقات الشبكية الخارجية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري ودراسة تأثيرها في حدة البصر عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

خامساً: أهمية البحث:

دراسة علاقة حدة البصر بكل من الطبقات الشبكية الخارجية وبالتالي استخدام معايير التصوير المقطعي التوافقي البصري كعلامات موضوعية تنبئ بحدة البصر عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

سادساً: مسوغات البحث:

إن الدراسات المحلية التي تتناول التهاب الشبكية الصباغي قليلة بالعموم. ونظراً لأن هذه الحالة المرضية تعدّ أشيع حثل شبكي وراثي كان من الضروري دراسة علاقة ارتباط سلامة طبقات الشبكية الخارجية مع حدة البصر المصححة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

سابعاً: محددات البحث:

- صغر العينة المدروسة.
- الدراسة مقطعية مستعرضة وبالتالي لا يوجد متابعة لحالة الطبقات الشبكية الخارجية مع تقدم المرض.
- الدراسة وحيدة المركز وتمثل مستشفى المواساة الجامعي، لذا لا بد من إجراء دراسة متعددة المراكز.
- اقتصار الدراسة على منطقة اللطخة.

ثامناً: حدود البحث:

دراسة حالة الطبقات الشبكية الخارجية بالتصوير المقطعي التوافقي البصري وعلاقتها بحدة البصر المصححة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي المراجعين للعيادة العينية في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق في المرحلة الممتدة بين أيار2021 وأيار 2022.

تاسعاً: منهج البحث وأدواته:

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى ثلاثة فصول:

- الفصل الأول: يتحدث عن تشريح الشبكية والتنظيم الخلوي والنسيجي للشبكية والنقرة.
- الفصل الثاني: يتحدث عن التهاب الشبكية الصباغي والأعراض ومعايير التشخيص والتصنيف وطرق التشخيص الجيني.
- الفصل الثالث: يتحدث عن التصوير المقطعي التوافقي البصري.

وفيما يخص الجزء العملي فأجرينا دراسة مقطعية مستعرضة لاثنتي وعشرين عيناً درسنا فيها طبقات الشبكية الخارجية وعلاقتها بحدة البصر عند المرضى المصابين بالتهاب الشبكية الصباغي من المراجعين للعيادة العينية في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق في المرحلة الممتدة بين أيار 2021 وأيار 2022 ثم جمعنا البيانات وقمنا بتحليلها إحصائياً وأخيراً مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

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

- مصباح شقي Topcon Slit Lamp IS_600 أو Topcon Slit Lamp SL_D7.
- جهاز قياس أسواء الانكسار وتحدب القرنية الأوتوماتيكي Topcon KR_8100P.
- جهاز إسقاط ضوئي Topcon Projector ACP8 مزود بلوحة سنلن Snellen من النموذج E.
- جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري للشبكية Heidelberg Spectralis OCT.

الفصل الثاني: أدبيّات البحث

البحث الأول: تشريح الشبكية

يبلغ قطر القطب الخلفي للشخص البالغ حوالي 4.5–6 مم ويكون متمركزاً حول النقرة ومتوضعاً بين الأقواس الصدغية العلوية والسفلية. تقع اللطخة حوالي 3 مم صدغي القرص البصري ويبلغ قطرها حوالي 1.5 مم أو بحجم قرص بصري واحد. يقع مركز اللطخة أسفل خط الطول الأفقي مباشرة وهي علاقة تُستخدم لدراسة الدوران الداخلي والدوران الخارجي. ويعود اسم اللطخة الصفراء لوجود الزانثوفيل وهو صبغة كارتينوئيد صفراء(12).

أولاً: التنظيم الطبوغرافي لشبكية العين:

النقرة (fovea) هي الجزء الأكثر مركزية من اللطخة وتتكون من انخفاض مركزي يبلغ قطره حوالي 0.35 مم وتمثل المنطقة الشبكية ذات حدة البصر الأكبر. يتم تعرّفها سريرياً من خلال المنعكس النقري الذي قد يشير اضطرابه أو فقدانه إلى بداية الإصابة في اللطخة الصفراء(13).

بينما يتم تحديد النقيرة (foveola) بواسطة جدار منحدر(Clivus) والذي يساهم في منعكس الضوء الحلقي الذي يظهر عند الأطفال والشباب. تحتوي النقيرة على أعلى كثافة للمخاريط (199000/مم^2) والتي تكون أضيق وأطول في هذا الموقع لتعظيم اكتشاف الضوء. تشكل المحاوير الطويلة للمخاريط النقرية طبقة هنلي (Henle) عندما تتشعع من المنخفض المركزي. تتطور النقرة من خلال عملية معاكسة هي عبارة عن إزاحة خلايا الطبقات النووية الداخلية والعقدية نحو الخارج بينما تهاجر المخاريط نحو المركز(14). تُستبعد العصي من الشبكية الخارجية النقرية ("منطقة خالية من العصي"). وبالتالي فإن النقيرة لا تحتوي سوى على المخاريط وبعض خلايا مولر. لا يحتوي الجزء المركزي من النقرة بقطر 500 مم على شعيرات شبكية (المنطقة اللاوعائية النقرية FAZ) وبالتالي تعتمد النقرة على إمدادات الدم من الشعيرات المشيمية. لا يمكن تحديد الامتداد الدقيق لـ FAZ إلا عن طريق تصوير الأوعية بالفلورسين. لا تعبر الأوعية الدموية الشبكية القادمة من الشبكية الصدغية النقرة المركزية ولكنها تتقوس حولها (15).

تتكون الشبكية المحيطية من الشبكية المتبقية خارج الشرايين الشبكية الصدغية. تشريحياً تمتلك الشبكية المحيطية طبقة واحدة فقط من الخلايا العقدية. تقع مناشئ الأوردة الدوامية خلف خط الاستواء بينما تحدد الأعصاب والشرايين الهدبية الخلفية الطويلة خط الطول الأفقي. تحدد الحاشية المشرشرة النهاية الأمامية للشبكية الحسية وبداية الجزء المسطح من الجسم الهدبي. تقتصر عند هذا التقاطع الشبكية الحسية إلى طبقة خلوية واحدة تتحول من الأمام إلى الظهارة الهدبية غير المصطبغة بينما يتم استبدال بظهارة الشبكية الصباغية (RPE) ظهارة هدبية مصطبغة. تلغي المعقدات الموصلة بين الظهارة الهدبية المصطبغة وغير المصطبغة المساحة تحت الشبكية المحتملة الموجودة بين RPE والشبكية العصبية مما يجعل الجزء المسطح (pars plana) موقعًا آمنًا نسبيًا للوصول الجراحي إلى القسم الخلفي(16).

ثانياً: التنظيم الخلوي لشبكية العين:

المكونات الخلوية الرئيسة لشبكية العين هي خلايا ال RPE والمستقبلات الضوئية والعصبونات المتوسطة والخلايا العقدية والخلايا الدبقية.

1. ظهارة الشبكية الصباغية:

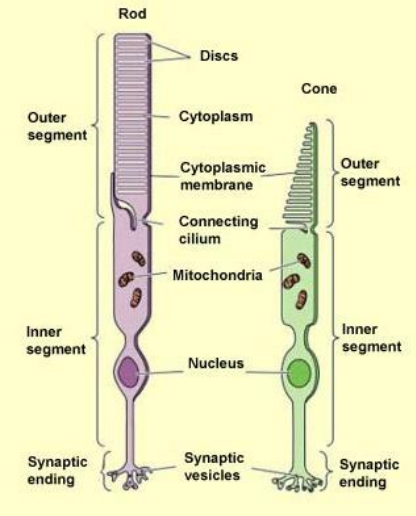
الأصل الجنيني لخلية الRPE والمكونات الحسية للشبكية العصبية هو من الأديم العصبي (17). تحتوي شبكية كل شخص بالغ على حوالي 3.5 مليون خلية RPE والتي تختلف أقطارها بمقدار أربعة أضعاف بين 14 مم في الشبكية المركزية و 60 مم في الشبكية المحيطية (18). تكون كثافة خلايا RPE أكبر في النقرة (5000 خلية/مم^2) منها في المحيط (2000 خلية/مم^2). تأخذ خلايا الRPE في الشبكية المركزية حيث تكون أكثر تراصاً شكلاً سداسياً منتظماً تشكل طبقة واحدة من الظهارة المكعبة. تشكل الروابط الضيقة بين خلايا RPE المجاورة الحاجز الشبكي الدموي الخارجي وهو حاجز فيزيولوجي مهم أمام التدفق الحر للجزيئات بين الشعيرات المشيمية المسربة والمستقبلات الضوئية للشبكية العصبية(19) .

تشير القطبية الخلوية ووفرة المتقدرات والشبكة الإندوبلاسمية والريبوزومات الحرة إلى مستوى عالٍ جدًا من النشاط الاستقلابي في خلية الRPE(20, 21). على الرغم من أن خلايا الRPE لا تنقسم عادةً لكنها يمكن أن تتكاثر استجابةً لمجموعة متنوعة من الحالات المرضية. يجعل الميلانين خلايا الRPE باللون البني الداكن إلى الأسود. يتم تصنيعه من التيروزين عبر مسار التيروزيناز. تصبغ الRPE هي عملية سريعة تبدأ في حوالي اليوم 35 من الحمل وتكتمل في غضون أسبوع واحد تقريبًا. في حين أنه لا يبدأ تصبغ الخلايا الصباغية المشيمية قبل الشهر الخامس من العمر الحملي ويستمر بعد الولادة. بالإضافة إلى وجود صباغ آخر وهو الليبوفوشين الذي يتراكم كمنتج نهائي لتخرب القطع الخارجية للمستقبلات الضوئية في RPE وفي غشاء Bruch. وعلى الرغم من أن الليبوفوشين هو صباغ ناتج عن العمر إلا أنه يمكن اكتشاف كميات صغيرة منه في ال RPE للأطفال (22).

2. المستقبلات الضوئية:

المستقبلات الضوئية هي مستشعرات النظام البصري التي تحول التقاط الفوتونات إلى إشارة عصبية في عملية تسمى النقل الضوئي (23). تحتوي الشبكية عند الإنسان على ما يقرب من أربعة إلى خمسة ملايين مخروط و 77–107 مليون عصية (24). عثر على المخاريط فقط في الحفيرة بينما تسود العصي خارج النقيرة في المنطقة المتبقية من النقرة وكامل شبكية العين المحيطية. من بين المخاريط الثلاثة تكون المخاريط الحمراء (63٪ أو 2.9 مليون) أكثر شيوعًا من المخاريط الخضراء (32٪ أو 1.4 مليون) والمخاريط الزرقاء (5٪ أو 0.2 مليون) (13). يتكون كل مستقبل ضوئي من قطعة خارجية (صباغ ضوئي) وقطعة داخلية (متقدرة وشبكة إندوبلاسمية) ونواة وألياف داخلية (مماثلة للمحوار العصبي) ونهاية مشبكية. تحتوي القطعة الخارجية على الصباغ الضوئي الذي يلتقط الفوتون. الاوبسين هو بروتين غشائي يثبت الصباغ الضوئي في غشاء البلازما. يتكدس في القطع الخارجية غشاء البلازما في مئات من الأقراص المسطحة ما يزيد من كثافة الصباغ الضوئي الاوبسين لكل مستقبل ضوئي. الأقراص الموجودة في المخاريط عبارة عن اندخالات عميقة لغشاء القطعة الخارجية بينما تكون في العصي منفصلة عن القطعة الخارجية (باستثناء القاعدة). تبلعم الأقراص المتدركة بواسطة RPE. ترتبط القطعة الخارجية

والداخلية بواسطة هدب غير متحرك. تحتوي القطعة الداخلية على المكونات الخلوية اللازمة لتلبية متطلبات الاستقلاب العالية للمستقبلات الضوئية. حيث يمتلئ الجزء الخارجي منها (الإهليلجي) بالمتقدرات التي تنتج ATP عن طريق الفسفرة التأكسدية بينما يحتوي الجزء الداخلي (العضلي) على الشبكة الإندوبلاسمية الملساء والخشنة من أجل العمليات الاصطناعية وكذلك النبيبات الدقيقة للنقل داخل الخلوي. تحتوي نواة المستقبل الضوئي على كامل الDNA غير المتقدري. الألياف الداخلية هي محوار المستقبل الضوئي وتنقل إشارات المستقبل الضوئي إلى الطبقة الضفيرية الخارجية (OPL) عبر النهاية المشبكية. ونظراً لعدم وجود خلايا الطبقة النووية الداخلية في النقيرة تنتقل الألياف الداخلية النقرية إلى OPL في اللطخة المحيطة لإجراء الاتصال المشبكي. الناقل العصبي المشبكي للمستقبل الضوئي هو الغلوتامات والذي يتم إطلاقه استجابة لزوال الاستقطاب. يكون المستقبِل الضوئي أكثر زوالاً للاستقطاب في الظلام بينما ينتج عن النقل الضوئي فرط استقطاب متدرج. تتفاعل النهايات الطرفية للمستقبلات الضوئية مع المستقبلات الضوئية المجاورة والعصبونات المتوسطة (الخلايا الأفقية وثنائية القطب) وتلعب دورًا فيزيولوجيًا مهمًا في النقل والمعالجة البدئية للمعلومات المرئية في الشبكية(16).



الشكل 1 : تشريح العصي والمخاريط

3. العصبونات المتوسطة:

تربط العصبونات المتوسطة في الطبقة النووية الداخلية بين طبقة المستقبلات الضوئية وطبقة الخلايا العقدية. تشمل العصبونات المتوسطة الخلايا ثنائية القطب والأفقية وعديمة الاستطالات والخلايا البينية وهي تشكل دارات شبكية عصبية معقدة في الطبقات الضفيرية الخارجية والداخلية (IPLs) التي تعالج إشارة المستقبلات الضوئية وتنقل هذه المعلومات إلى طبقة الخلية العقدية.

يرتبط المستقبل الضوئي في أبسط الحالات مباشرة بالخلية العقدية عبر خلية ثنائية القطب. تتلقى الخلايا ثنائية القطب المعلومات من كلا العصي والمخاريط (25). قد تتصل الخلايا ثنائية القطب المخروطية مع ما لا يقل عن مخروط واحد بينما قد تتلقى الخلايا ثنائية القطب العصوية معلومات من ما يصل إلى 70 عصية. وتصنف الخلايا ثنائية القطب بحسب استجابتها للغلوتامات إلى مفرطة الاستقطاب (OFF) أو مزيلة للاستقطاب (ON). كما وتتفاعل المستقبلات الضوئية مع الخلايا الأفقية في OPL. وصفت ثلاثة أنواع من الخلايا الأفقية في شبكية العين البشرية (26, 27). توجد الخلايا عديمة الاستطالات (Amacrine) بشكل رئيس في الطبقة النووية الداخلية علماً أن بعضها يظهر في طبقة الخلايا العقدية والطبقة الضفيرية الداخلية أيضًا(28). هناك ما يصل إلى 30 نوعًا مختلفًا من خلايا amacrine على الرغم من أن الأهمية الوظيفية لكل منها ليست مفهومة تمامًا (24). تصنّف خلايا Amacrine وفقًا لحجم الحقول المتغصنة الأفقية ومستوى (مستويات) الصفيحية داخل الطبقة الضفيرية الداخلية الذي تتشابك فيه. تختلف الحقول التغصنية لخلايا amacrine بين أقل من 100 ميكرون (مجال ضيق) وأكبر من 500 ميكرون (مجال كبير)(27). وبالمثل فإن خلايا amacrine هي أحادية أو ثنائية أو متعددة الطبقات ما يؤدي إلى إنشاء اتصالات داخل وبين طبقات مختلفة من IPL. ومن الأمثلة على الأنواع المختلفة من الخلايا عديمة الاستطالات هي خلية AII ذات المجال الضيق والمتعددة الطبقات التي تشارك في الرؤية الليلية وخلية amacrine ذات المجال الواسع التي تشارك في اكتشاف الحركة. هناك عصبون متوسط آخر في الطبقة النووية الداخلية – الخلية الضفيرية المتوسطة – له استطالات تمتد إلى الطبقات الضفيرية الداخلية

والخارجية. وهكذا، فإن الإشارات البصرية في طريقها إلى الخلية العقدية يتم إرسالها وتعديلها عن طريق الخلايا ثنائية القطب والأفقية وعديمة الاستطالات والضفيرية المتوسطة كجزء من المعالجة البصرية داخل الشبكية (24).

4. الخلايا العقدية:

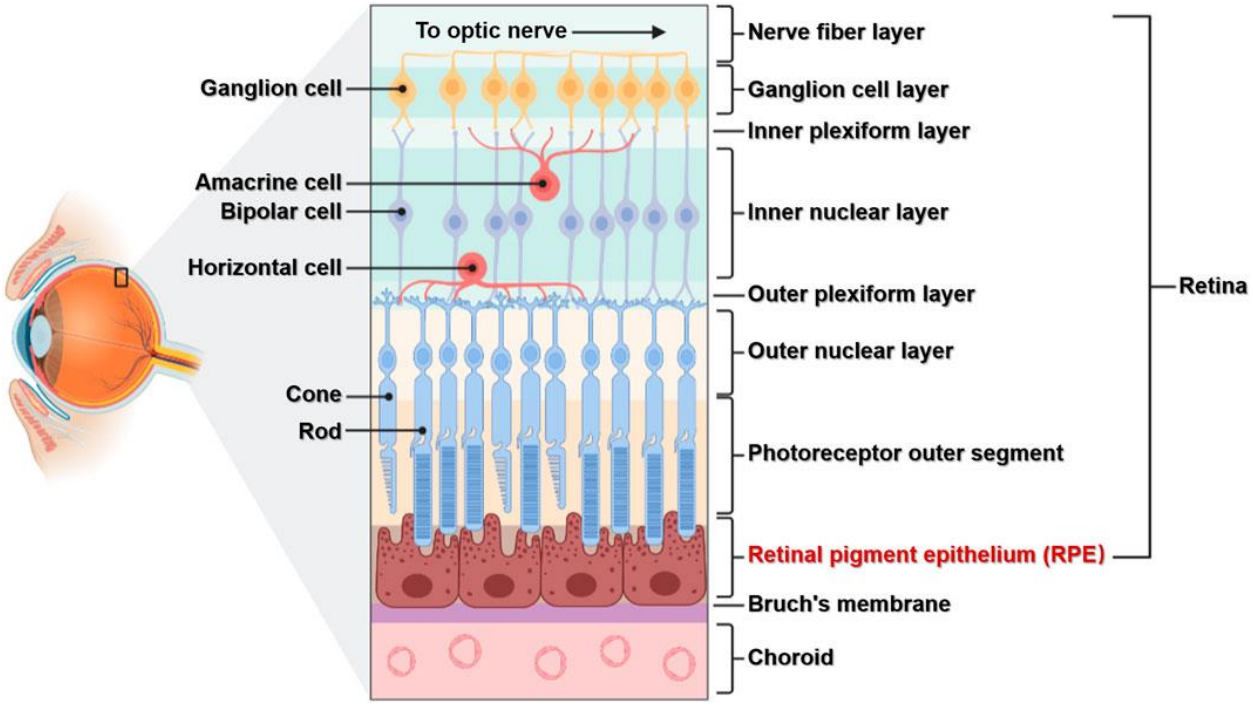
أخيرًا، الخلايا العقدية مسؤولة عن نقل المعلومات البصرية من الشبكية إلى الدماغ. تتوضع الحوائط النووية العقدية في طبقة الخلايا العقدية بينما تتصل التغصنات مع الخلايا ثنائية القطب والخلايا عديمة الاستطالات في الطبقة الضفيرية الداخلية. وصف ما يصل إلى 20 نوعًا مختلفًا من الخلايا العقدية في شبكية العين البشرية – وأشهر نوعين معروفين هما خلايا القزمة والمظلية والتي تشكل حوالي 80٪ من تعداد الخلايا العقدية(24). تستقبل الخلية العقدية القزمة (المعروفة أيضًا باسم الخلية P أو β) المعلومات من الخلايا ثنائية القطب القزمة بنسبة تصل إلى واحد لواحد في النقرة. وهي خلية صغيرة بها جذع تغصني صغير نسبيًا. تحتوي الخلية العقدية المظلية (M أو الخلية α) على جذع تغصني أكثر اتساعًا يشبه المظلة المفتوحة في المحضرات النسيجية لشبكية العين. تمتد الخلايا القزمة والمظلية على الطبقات صغيرة الخلايا (Parvocellular) والكبيرة الخلايا (Magnocellular) للنواة الركبية الوحشية (LGN) على التوالي. تتطلب المحاوير العصبية بسبب المسافة التشريحية بين الشبكية والدماغ آليات فعالة لنقل المستقلبات والعضيات من نواة الخلية العقدية (إلى الأمام) وإليها (إلى الخلف). يحدث النقل المحوري بسرعات بطيئة (أقل من 10مم/يوم) أو عالية (مئات الميليمترات/يوم) أو بسرعات متوسطة. يكون معظم النقل بطيئ وتقدمي (إلى الأمام). ومن الأمثلة على النقل التقدمي السريع هناك نقل الحويصلات التي تحتوي على الناقل العصبي إلى المشابك المحورية. النقل المحوري هو عملية نشطة تتطلب أدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) والذي يتم توفيره بواسطة المتقدرات في المحوار العصبي. يؤدي التداخل مع النقل التقدمي في الصفيحة المصفوية إلى التوذم المرضي للقرص البصري (29).

5. الخلايا الدبقية:

عثر على أربعة أنواع من الخلايا الدبقية في الشبكية: خلايا مولر والخلايا النجمية والخلايا الدبقية الصغيرة وأحيانًا الخلايا الدبقية قليلة التغصن. خلايا مولر هي الخلايا الدبقية الرئيسة في الشبكية (22, 30). تقع حوائطها النووية في الطبقة النووية الداخلية وتمتد استطالاتها الخلوية عبر الشبكية العصبية بكاملها. تتوسع الامتدادات القريبة لخلايا مولر وتتسطح لتشكل ما يسمى الاستطالات القدمية التي تشكل الصفيحة القاعدية للغشاء المحدد الداخلي (31). بينما تشكل الامتدادات البعيدة لمولر الغشاء المحدد الخارجي من خلال تكوين سلسلة من المعقدات الوصلية. وتحيط الامتدادات الجانبية لخلايا مولر بالعصبونات الشبكية. كما تغطي الأوعية الدموية الشبكية. تؤثر خلايا مولر تأثيراً كبيراً في الحفاظ على البيئة المحلية التي تسمح للعملية البصرية بالعمل على النحو الأمثل. يُعتقد أن الخلايا النجمية مشتقة من الخلايا الجذعية في العصب البصري وتوجد في الطبقات السطحية للشبكية العصبية حيث تحيط بالخلايا العقدية والألياف العصبية والأوعية الدموية السطحية للشبكية. تدخل الخلايا الدبقية الصغيرة إلى الشبكية من الدورة الدموية. وهي تقوم بالبلعمة وتشكل جزءاً من الجهاز الشبكي البطاني. عادة ما توجد بأعداد صغيرة في طبقة الألياف العصبية ولكنها متحركة ويمكن أن تصل إلى أي جزء من الشبكية. تشكل الخلايا قليلة التغصن غمد النخاعين في الجهاز العصبي المحيطي. على الرغم من أن الألياف العصبية الشبكية لا تكون عادةً مغمدة بالنخاعين إلا أنه يوجد أحيانًا بعضها مغمدة ما يشير إلى أن الخلايا قليلة التغصن يمكن أن تصل إلى الشبكية في ظروف معينة (32).

ثالثاً: التنظيم النسيجي العام للشبكية:

الشبكية هي المكون الحسي العصبي للعين. يتروى الجزء الخارجي منه بطبقة وعائية هي المشيمية ومحمي بطبقة خارجية متينة هي الصلبة. ترتّب العناصر الخلوية للشبكية وتكّيف لتلبية المتطلبات الوظيفية للمناطق المختلفة من الشبكية (22).



الشكل 2 : طبقات الشبكية تشريحياً ونسيجياً

1. غشاء بروك:

يفصل هذا الغشاء الشعيرات المشيمية عن الظهارة الصباغية الشبكية RPE. وهو عبارة عن غشاء مرن يتكون من خمس طبقات: الغشاء القاعدي للشعيرات المشيمية وطبقة كولاجينية خارجية وطبقة مرنة مركزية وطبقة كولاجينية داخلية والغشاء القاعدي لل RPE. يمتد الغشاء من القرص البصري في القطب الخلفي إلى الحاشية المشرشرة في الأمام وتتفاوت سماكته بين 2 و4 مم في القطب الخلفي و1–2 مم عند الحاشية المشرشرة. تزداد سماكة غشاء بروك مع تقدم العمر وتصبح بنيته الصدوية أقل وضوحًا. إن تكوين غشاء بروك معقد ويتكون من الإيلاستين وأنواع مختلفة من الكولاجين (الأنماط I–V و IX و XI و XII) بالإضافة إلى العديد من البروتينات السكرية اللاصقة بما في ذلك الفبرونيكتين واللامينين والتي تساعد على تثبيت الخلايا في غشاء بروك (32).

2. الظهارة الصباغية الشبكية:

تحتوي كل عين على حوالي 3.5 مليون خلية من خلايا الRPE. ترتبط معًا بواسطة معقدات موصلة لتشكيل طبقة واحدة ظهارية مستمرة. الموصلات الضيقة (النطيقات السادة) بين خلايا RPE تفصل المشيمية عن المستقبلات الضوئية للشبكية الخارجية وبالتالي تخلق الحاجز الشبكي الدموي الخارجي وهو حاجز انتقائي بين الشبكية الخارجية وترويتها الدموية المشيمية. يساعد هذا الحاجز في التحكم في الوسط خارج الخلوي والحفاظ على وظيفة الشبكية الخارجية. ينغلف أثناء التطور الجنيني الأديم الظاهر العصبي المركزي للحويصل البصري ليشكل الوريقة الداخلية للكأس البصرية ويصبح الشبكية الحسية. يشكل الأديم الظاهر العصبي المحيطي للحويصل البصري الوريقة الخارجية المصطبغة للكأس البصرية ويتمايز إلى الظهارة الصباغية الشبكية. ونتيجة لهذا الانغلاف تصبح الشبكية العصبية والظهارة الصباغية الشبكية متقابلين حيث يتم فصلهما فقط عن طريق المساحة تحت الشبكية المحتملة والتي يمكن أن تمتلئ بالسوائل وتؤدي إلى انفصال الشبكية (33).

3. طبقة المستقبلات الضوئية:

تتكدس العصي والمخاريط بإحكام في طبقة واحدة سياجية من المستقبلات الضوئية. هذه الطبقة الرقيقة تحت الخلوية هي الجزء الوحيد الحساس للضوء من الشبكية العصبية وهي موقع النقل الضوئي. تعمل جميع طبقات الشبكية العصبية الأخرى بشكل جماعي على معالجة ونقل هذه الإشارات العصبية(24).

4. الغشاء المحدد الخارجي ELM :

وهو ليس غشاءً حقيقياً وإنما يتشكل بواسطة المعقدات الموصلة بين خلايا مولر المتجاورة وكذلك بين خلايا مولر وخلايا المستقبلات الضوئية. المسافة تحت الشبكية هي مسافة محتملة تقع بين الحاجز الشبكي الدموي الخارجي والغشاء المحدد الخارجي(24).

5. الطبقة النووية الخارجية ONL:

تحتوي الطبقة النووية الخارجية على نوى خلايا المستقبلات الضوئية وهي أثخن في المنطقة النقرية. تحتوي شبكية العين البشرية على ما يقرب من أربعة إلى خمسة ملايين مخروط و77–107 مليون عصية. عثر على المخاريط فقط في النقيرة بينما تسود العصي خارجها في جميع أنحاء الشبكية المتبقية. عثر على أقصى كثافة للعصي في "حلقة العصي" على بعد حوالي 4.5 مم أو 20–25 درجة عن النقيرة. يؤدي غياب العصي عن النقيرة ("منطقة خالية من العصي") إلى الإصابة بعتمة مركزية فيزيولوجية يتم اختبارها في ظروف الإضاءة شديدة الضعف(25).

6. الطبقة الضفيرية الخارجية OPL:

تشكل المستقبلات الضوئية الموجودة في الطبقة النووية الخارجية اتصالات في الOPL مع الخلايا ثنائية القطب والخلايا الأفقية الموجودة في الطبقات النووية الداخلية. وهي خطوة معالجة بدئية مهمة في الشبكية: ترتبط إشارات المستقبلات المخروطية الفردية بطريقة تؤدي إلى ظهور مجالات استقبال متحدة المركز مع تنظيم مضاد محيط بالمركز. ثم ترسل هذه الإشارات إلى الطبقة التالية من المعالجة وهي الطبقة الضفيرية الداخلية IPL عن طريق الخلايا ثنائية القطب. تحوي الOPL على مكونين: محاور المستقبلات الضوئية والخلايا ثنائية القطب والأفقية واتصالاتهم المشبكية. تنقل محاوير المستقبلات الضوئية الإشارة الضوئية إلى OPL وتشكل بنية خاصة تسمى طبقة أليف هنلي في الشبكية المركزية. تشكل نهايات المستقبلات الضوئية (الكريات العصوية والعنيقات المخروطية) المشابك بين المستقبلات والخلايا ثنائية القطب والخلايا الأفقية (16, 34).

7. الطبقة النووية الداخلية INL:

تحتوي هذه الطبقة على نوى ما لا يقل عن خمسة أنواع مختلفة من الخلايا: الخلايا الأفقية وثنائية القطب وعديمة الاستطالات والخلايا الضفيرية المتوسطة وخلايا مولر. تتوضع الخلايا الأفقية على طول الحد الخارجي للطبقة

النووية الداخلية مواجهة للOPL في حين تواجه الخلايا عديمة الاستطالات الIPL. تأخذ نوى الخلايا ثنائية القطب والخلايا الضفيرية المتوسطة ومولر مواقع متوسطة (22).

8. الطبقة الضفيرية الداخلية IPL:

وهي ثاني طبقة معالجة شبكية تحوي اتصالات بين الخلايا ثنائية القطب وعديمة الاستطالات والعقدية. تظهر الIPL ستة طبقات فرعية. وهذا يتيح التمثيل المتوازي ومعالجة مدخلات المستقبل الضوئي من خلال تفاعلات محددة بين الخلايا ثنائية القطب وعديمة الاستطالات والعقدية في كل من الطبقات الستة للIPL (34).

9. طبقة الخلايا العقدية:

تحتوي هذه الطبقة على حوالي 1.2 مليون خلية عقدية بالإضافة إلى عدد من الأنواع الخلوية الأخرى بما في ذلك الخلايا عديمة الاستطالات "النازحة" والخلايا النجمية والخلايا البطانية والخلايا الحوطية (28). تكون سماكة طبقة الخلايا العقدية أكبر في منطقة اللطخة المحيطة بالنقرة حيث تتكون من ثمانية إلى عشرة صفوف من النوى (60–80 ميكرون) وتنخفض إلى صف واحد خارج اللطخة (10–20 ميكرون) وتغيب عن النقيرة نفسها (12, 25). تشكل الخلايا القزمة الصغيرة وخلايا المظلة الأكبر 80٪ من طبقة الخلايا العقدية وتتصرف إما كخلايا ON أو OFF اعتمادًا على موقع التغصنات في المناطق ON أو OFF من الطبقة الضفيرية الداخلية IPL. وهكذا يحافظ على تنظيم ON–OFF حول بالمركز للحقول المستقبلة التي أنشئت لأول مرة في OPL على مستوى الخلية العقدية (34).

10. طبقة الألياف العصبية NFL:

تنتقل المحاوير العصبية العقدية باتجاه رأس العصب البصري ضمن طبقة الألياف العصبية. تكون طبقة الألياف العصبية رقيقة وصعبة التمييز في المحيط البعيد وتصبح أكثر ثخانة تجاه القرص نتيجة تقارب جميع ألياف

الخلايا العقدية الشبكية على القرص البصري. ترافق المحاوير خلايا نجمية في طبقة الألياف العصبية وتفصل إلى حزم صغيرة بواسطة الاستطالات الخلوية لخلايا مولر والغشاء المحدد الداخلي. لا يزال الترتيب الدقيق في المقطع المستعرض للألياف المحورية للخلايا العقدية المحيطية والمركزية في الشبكية موضعاً للجدل.

تقع اللطخة صدغي القرص البصري وهي تحتوي على أعلى كثافة من الخلايا العقدية. تمتد المحاوير من اللطخة مباشرة إلى القرص وتشكل "الحزمة" الحليمية اللطخية. تصل المحاوير المتبقية للشبكية الصدغية إلى القرص البصري فقط عن طريق التقوس حول الحزمة الحليمية اللطخية. ونتيجة لذلك يتم ضغط جميع محاوير الخلايا العقدية الصدغية التي تنشأ من خارج اللطخة في القطاعات الصدغية العلوية والصدغية السفلية للعصب البصري أعلى وأسفل المدخل الصدغي للحزمة الحليمية اللطخية. وبالتالي تكون الألياف العصبية العلوية والسفلية أكثر ثخانةً (حوالي 200 ميكرون) مقارنة بالحزمة الحليمية اللطخية (65 ميكرون) ويسهل رؤيتها في الفحص السريري خاصة باستخدام الضوء المرشح للأحمر. أما من الناحية الأنفية فتدخل المحاوير إلى النصف الأنفي للقرص البصري بشكل أكثر أو أقل استقامةً. فضلاً عن ذلك لا تعبر الألياف المحوارية العقدية الخط الأفقي (الرفاء الأفقي) (26, 27).

11. الغشاء المحدد الداخلي ILM:

تتضخم الاستطالات الداخلية لخلايا مولر وتتسطح على الجانب الزجاجي لتشكيل الغشاء المحدد الداخلي. يدخل ألياف الكولاجين الزجاجي في هذا الغشاء من الشبكية ما يجعل الشبكية عرضة لقوى الشد الشبكي الزجاجي (30).

رابعاً: التنظيم النسيجي الخاص للنقرة:

على الرغم من أن القطب الخلفي (اللطخة التشريحية) يشكل أقل من 4٪ من كامل الشبكية إلا أنه مسؤول عن كامل الرؤية المركزية وفي ظروف الإضاءة الجيدة. ينقسم القطب الخلفي إلى أربع مناطق متحدة المركز بسبب

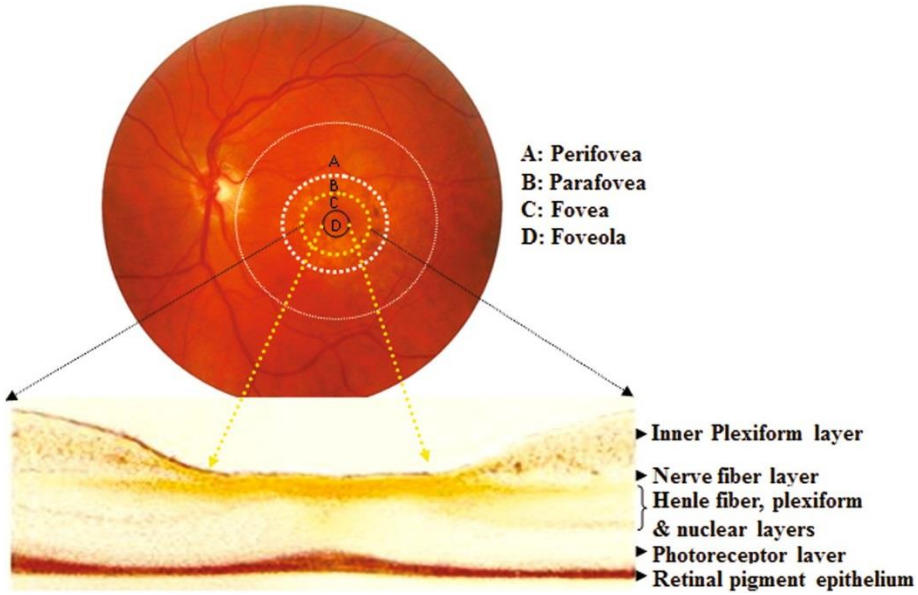
التنظيم النسيجي الخاص وهي: المنطقة المحيطة بالنقرة (perifoveal) والمجاورة للنقرة (parafoveal) والمنحدر النقري والنقيرة (28).

المنطقة المحيطة بالنقرة هي المنطقة الخارجية من اللطخة التشريحية التي تحد الشبكية المحيطية. وهي غنية بالأوعية الدموية الشبكية ولديها نسبة عصي–مخاريط عالية تبلغ 33–130: 1 وكثافة مخروطية أعلى مقارنة بالشبكية المحيطية وطبقة خلايا عقدية أكبر من طبقة خلية مفردة في السماكة. تقع المنطقة المجاورة للنقرة بين النقرة والمنطقة المحيطة. تحتوي على أوعية شبكية أقل ولها نسبة عصي – مخاريط مخفضة تبلغ 4: 1 ولديها أعلى كثافة من الخلايا العقدية. تحتوي النقرة على النقيرة وهي منخفض مركزي مسطح في النقرة وموقع أشد حدة بصر. تحاط النقيرة بالمنحدر النقري أو clivus. والأهم من ذلك أن هذا المنحدر يحدد الانتقال من الشبكية الوعائية إلى الشبكية اللاوعائية (FAZ) ومن الشبكية التي تهيمن عليها العصي إلى الشبكية التي تهيمن عليها المخاريط (28).

تتشكل النقيرة نفسها نتيجة هجرتين خلويتين متعارضتين وهما: الهجرة المحيطية البطيئة للخلايا النووية الداخلية والخلايا العقدية بينما تهاجر مخاريط الأحمر والأخضر في الشبكية الخارجية المحيطة نحو النقيرة. تترقق النقرة نتيجة لهذه الهجرات وتشكل منخفضًا مركزيًا وهو النقيرة. تحوي النقيرة على المخاريط وخلايا مولر فقط. يُستثنى من الانخفاض النقيري كل من العصي والمخاريط الزرقاء وجميع الخلايا العقدية وخلايا الشبكية الداخلية والأوعية الدموية والخلايا الدبقية الأخرى. تتقلص المنطقة الخالية من العصي عند الإنسان من 2 مم^2 بعمر 22 أسبوع حملي إلى أقل من 0.4 مم^2 بعمر 45 شهرًا. يتم نتيجة لهذا التركيز إنتاج أعلى كثافة للمخاريط في شبكية الإنسان البالغ والتي تتراوح بين 100000 و324000 مخروط/مم^2. يبلغ قطر المنطقة الخالية من العصي عند البالغين 350 ميكرون أو 1 درجة من الساحة البصرية. تنضغط المخاريط في هذه المنطقة النقيرية الأكثر ازدحاماً لتصبح بعرض حوالي 1–1.5 ميكرون وبطول حوالي 70 ميكرون. تبقى الألياف الداخلية للمخروط النقيري على اتصال بالخلايا ثنائية القطب والأفقية أثناء هجرتها المحيطية وتصبح متطاولة إلى حد كبير. الترتيب الشعاعي لهذه الألياف المحورية في منطقة المنحدر يؤدي إلى ظهور طبقة هنلي. في حين أن غياب الأوعية

الشبكية في المنطقة اللاوعائية النقرية (FAZ) يزيل مصدر معاوقة بصرية فإنه يعني أيضًا أن النقرة المركزية تعتمد كليًا على التروية الدموية من الشعيرات المشيمية. لا تعبر محاوير الخلايا العقدية من الشبكية الصدغية النقرة وإنما تتقوس حولها(35).

تنخفض كثافة المخاريط بسرعة من متوسط ذروة يبلغ 199000خلية/مم^2 في النقيرة إلى حوالي 20000/مم^2 عند حافة النقرة وحوالي 5000/مم^2 خارج النقرة. تتمثل النتيجة الوظيفية لهذا التخصص الشديد في التنظيم النقري في أنه على الرغم من إمكانية توليد أقصى حدة بصرية مركزية في منطقة صغيرة جدًا من الشبكية في ظروف الإضاءة الجيدة فإن حدة البصر تنخفض إلى النصف عند 1 درجة خارج مركزية وإلى الربع عند 5 درجات خارج مركزية وتنخفض إلى أقل من 10٪ خارج الأقواس الصدغية، بالمقابل فإن النقيرة الخالية من العصي تكون عمياء وظيفيًا في ظروف الإضاءة الليلية الضعيفة جداً (13).



الشكل 3 :التنظيم النسيجي للنقرة

البحث الثاني: التهاب الشبكية الصباغي

أولا: مقدمة:

وصف التهاب الشبكية الصباغي ككيان سريري عام 1853 ولكن الاسم لم يرتبط بالمرض حتى عام 1857. لا يزال مصطلح "التهاب الشبكية" قائماً حتى اليوم على الرغم من أن معظم الناس يعدّونه تسمية خاطئة نظراً لأن دور الالتهاب صغير في التطور الطبيعي للمرض(36).

يصيب التهاب الشبكية الصباغي 1 من كل 4000 شخص في الولايات المتحدة وحوالي واحد من كل 5000 شخص في جميع أنحاء العالم مما يجعله أكثر أمراض الشبكية الوراثية شيوعًا(37).

عادةً ما تكون الإصابة ثنائية الجانب ولكن ذكرت بعض التقارير إصابات أحادية الجانب. يتظاهر التهاب الشبكية الصباغي ويتطور بمجموعة متنوعة من المظاهر السريرية إلا أن أول الأعراض عموماً هو العشى الليلي والذي يتبعه تضيق تدريجي في الساحة البصرية. وبمرور الوقت وبحسب شدة المرض وسرعة تطوره يمكن أن تكون النتيجة رؤية أنبوبية أو فقدان كامل للرؤية. كما قد تتطور مع تقدم المرض مظاهر أخرى كفقدان التمييز الدقيق للألوان وفقدان حدة البصر في نهاية المطاف. سيحتفظ معظم المرضى برؤية بعض الضوء حتى في المراحل المتأخرة حيث تستمر اللطخة في العمل. وقد يكون التأثير المتأخر الأكثر إثارة للقلق لل RP هو رؤية الشرر الضوئي الذي ينتج على الأرجح عن الحرمان الحسي وهذا ما قد يتطور إلى حد الهلوسة البصرية(38).

يتظاهر التهاب الشبكية الصباغي بالترسبات الصباغية السائدة في الشبكية المحيطية والتي تعف بشكل نسبي عن الشبكية المركزية. هناك في معظم حالات RP تنكس أولي للعصي مع تنكس ثانوي للمخاريط. وبالتالي يوصف RP النموذجي أيضًا بأنه حثل للعصي والمخاريط أي إن العصي تتأثر أكثر من المخاريط. ويفسر هذا التسلسل من إصابة المستقبلات سبب إصابة المرضى بالعشى الليلي في البداية بينما لا يعاني من فقد البصر في الرؤية النهارية إلا في الأعمار المتقدمة (39).

تم تاريخياً تصنيف مجموعات التهاب الشبكية الصباغي بطرق متنوعة. فصنّف مثلاً وفقًا لتوزع الإصابة الشبكية إلى مركزي أو حول مركزي أو قطاعي أو محيطي. كما صنف أيضًا بناءً على سن البدء (كمنة ليبر الخلقية أو

الشبابي أو ذو الظهور المتأخر). كما أنه من الشائع أن يتم التصنيف حسب النمط الوراثي وأكثر المستقبلات الضوئية إصابةً (40).

وبما أنه لم يتفق على نظام تصنيف مقبول وموحد اختار الكثيرون تقسيم التهاب الشبكية الصباغي إلى مجموعتين أساسيتين: بدئي ومتلازمي. بالإضافة إلى تصنيف ثانوي يتضمن النمط الوراثي. تشمل الحالات البدئية تلك التي تقتصر فيها العملية المرضية على العين وحدها. بينما تشمل الحالات المتلازمية تلك التي تترافق فيها الإصابة العينية مع اضطرابات في واحد أو أكثر من الأعضاء الجهازية(41).

قد يكون التهاب الشبكية الصباغي المتلازمي متعدد العوامل وينطوي على تفاعل الجينات والبيئة. وتورث معظم حالات المتلازمات بنموذج جسدي متنحي. ويعد التداخل المبكر أمرًا ضروريًا لأنه من الممكن في بعض الحالات الحد من تطور المتلازمات أو حتى عكس العلامات والأعراض المرافقة من خلال تغييرات غذائية بسيطة (42).

ثانياً: معايير التشخيص: (43)

1. العلامات الوظيفية:

• العشى الليلي (nyctalopia) هو العرض الأبكر.

• يظهر رهاب الضياء في وقت لاحق.

• يحتفظ بحدة البصر في المراحل المبكرة والمتوسطة.

2. الساحة البصرية:

• فقدان بقعي للساحة المحيطية يتطور إلى:

• عتمة حلقية، وفي النهاية:

• رؤية أنبوبية.

3. قعر العين:

• ترسبات صباغية تشبه الشويكات العظمية تظهر في البداية في الشبكية المحيطية.

• تضيق الأوعية الشبكية.

• شحوب شمعي للقرص البصري.

• درجات مختلفة من ضمور الشبكية.

4. مخطط الشبكية الكهربائي:

• تناقص كبير في سعة الموجات a و b.

• يسود نظام الرؤية الليلية (العصب) على نظام الرؤية النهارية (المخاريط).

ثالثاً: الأعراض السريرية:

1. العشى الليلي:

هذا العرض مميز لالتهاب الشبكية الصباغي العصوي–المخروطي، وعادةً ما يتم ملاحظته في العقد الثاني من العمر. قد يبلغ المرضى عن شعورهم "بالضياع" أثناء وجودهم خارجاً في الأماكن المضاءة إضاءة خافتة. بينما ترتبط التظاهرات السريرية الأكثر شدة لالتهاب الشبكية الصباغي بظهور مبكر للعشى الليلي. ينتج العشى الليلي عن تنكس الشبكية المحيطية الوسطى حيث تكون العصي أكثر وفرة (44).

2. عيوب الساحة البصرية:

تعدّ خسارة الساحة البصرية المخاتلة المترقية هي التظاهرة المميزة الأخرى لالتهاب الشبكية الصباغي العصوي–المخروطي وتنتج عن تنكس المستقبلات الضوئية. قد تتظاهر عيوب الساحة البصرية المترافقة مع المراحل الباكرة من التهاب الشبكية الصباغي على شكل عتمات صغيرة لا يلحظها المريض. أما مع تقدم المرض يزداد عيب الساحة البصرية حتى يصل إلى مرحلة الرؤية الأنبوبية. عموماً هناك ميل قوي لأن يكون فقدان الساحة البصرية متناظراً مع ارتباط مباشر بالتغييرات بقعر العين. فعلى سبيل المثال غالبًا ما يلحظ عيوب الساحة البصرية الطولانية مترافقةً مع التهاب الشبكية الصباغي القطاعي. تكبر عتمات نسبية محيطية عدة بصورة مميزة وتتعمق

وتتحد لتشكل عتمة حلقية متصلة بين 20 و50 درجة عن التثبيت. يتم فقدان جزر من الساحة المحيطية قبل أن تتأثر الساحة المركزية. يتوسع تحدد الساحة البصرية بسرعة أكبر نحو الخارج مع تقدم أبطأ نحو الداخل أي نحو الساحة المركزية (45).

على الرغم من أن معدل فقدان الساحة البصرية بطيء إلا أنه لا يتوقف. لا يلحظ المرضى في كثير من الأحيان ما قد يكون فارقاً كبيرًا في عيب الساحة البصرية المحيطي بسبب بقاء مناطق كبيرة من الساحة المركزية غير المتأثرة. وغالبا لا يصبح المرضى على دراية بالتأثير التراكمي إلا بعد أن يصبح المرض في مرحلة متقدمة (46, 47).

3. فقدان الرؤية المركزية:

يترافق التهاب الشبكية الصباغي العصوي المخروطي النموذجي مع الحفاظ على الرؤية المركزية حتى المراحل المتأخرة من المرض عندما يبدأ التنكس المخروطي. يوجد اختلاف فيما يتعلق بمدة الحفاظ على حدة البصر المركزية. فمن المرجح أن يحتفظ مرضى التهاب الشبكية الصباغي الجسدي السائد بحدة بصر جيدة حتى بعد الستين من العمر في حين أن مرضى التهاب الشبكية الصباغي المتعلق بالجنس عادة ما يكونون مكفوفين قانونيًا (200/20 أو أسوأ) بعمر الأربعين. فضلاً عن ذلك فقد يرتبط التهاب الشبكية الصباغي غير النموذجي مثل RP العكسي مع بداية مبكرة لضعف الرؤية المركزية. فضلاً عن وجود عوامل أخرى تسهم في البدء المبكر لنقص الرؤية المركزية مثل الساد ووذمة اللطخة الكيسية (48, 49).

4. رهاب الضوء:

بالإضافة إلى العشى الليلي فإن رهاب الضوء شائع أيضاً عند المرضى الذين يعانون من التهاب الشبكية الصباغي المخروطي العصوي إلا أن هذه الشكوى تحصل بشكل خاص في الطور المتأخر للمرض. يعود رهاب الضوء لفرط الحساسية للوهيج وتبعثر الضوء والذي يحدث عندما يعاني مريض التهاب الشبكية الصباغي فجأة من

مستوى أعلى من الضوء الذي تتكيف معه الشبكية. يواجه مرضى التهاب الشبكية الصباغي صعوبة في التكيف حتى مع التغيرات الطفيفة في مستويات الضوء وذلك بسبب تدهور العصي والمخاريط ويستغرقون أكثر من ضعف الوقت للتعافي من أي إجهاد ضوئي (45).

5. الشرر الضوئي:

يشكو العديد من المرضى الذين يعانون من التهاب الشبكية الصباغي المخروطي العصوي من الشرر الضوئي في الساحة البصرية المحيطية الوسطى المجاورة لمناطق العتمات. يُفترض أن هذه الظواهر ناتجة عن إشارات شاذة مرسلة من المستقبلات الضوئية المتنكسة. يصفها بعض المرضى على أنها أضواء صغيرة وامضة ويصفها آخرون على أنها حبيبات متلألئة خشنة (مشابهة لما يراه مرضى الشقيقة العينية). يكون الشرر المرافق لالتهاب الشبكية الصباغي ثابتاً ضمن الساحة عموماً ويكون مستمراً أكثر من نوبياً. يقل الشرر الضوئي مع الوقت فيما تصبح العتمات أكثر كثافةً (40).

6. اضطراب رؤية الألوان:

تبقى رؤية الألوان عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي النموذجي جيدة حتى تتأثر الرؤية المركزية وتكون حدة البصر 40/20 أو أسوأ. يعدّ اضطراب رؤية اللون الأزرق الشذوذ اللوني الأكثر شيوعًا مع التنوع الملحوظ في العديد من الحالات. يمكن ملاحظة عيوب رؤية الألوان في وقت مبكر في بعض حالات التهاب الشبكية الصباغي المتلازم مثل متلازمة باتن ومتلازمة باريت بيدل حيث يظهر شذوذ المخاريط المركزية في وقت مبكر من تطور المرض (50, 51).

رابعاً: الوصف السريري لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي: (43)

التهاب الشبكية الصباغي هو مرض طويل الأمد يتطور عادة على مدى عدة عقود. إلا أنه هناك بعض الحالات المتطرفة ذات التطور السريع على مدى عقدين أو البطيء الذي لا يؤدي أبدًا إلى العمى. يمكن تقسيم مسار المرض للسهولة إلى ثلاث مراحل.

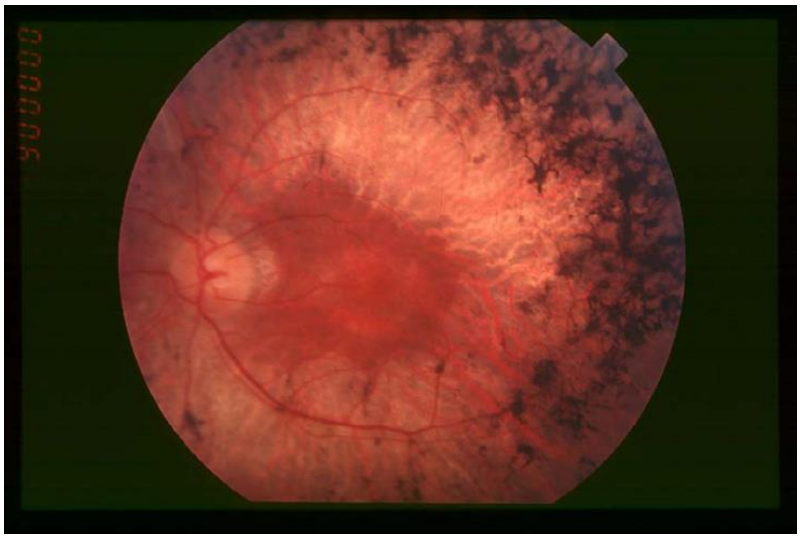
- **في المراحل الباكرة:** العشى الليلي هو العرض الرئيس. قد يكون موجودًا منذ السنوات الأولى للحياة أو قد يظهر خلال العقد الثاني أو حتى بعد ذلك. في هذه المرحلة قد يكون هناك عيوب في الساحة البصرية المحيطية في الضوء الخافت. بينما لا تكون هذه العيوب موجودة أو تكون ضئيلة في ظروف الرؤية النهارية وبالتالي يكون لدى المرضى عادات حياة طبيعية وقد يبدو المرض مستقرًا. يصعب وضع التشخيص في هذه المرحلة خاصةً عندما لا يوجد قصة عائلية (حوالي نصف الحالات). تكون حدة البصر طبيعية أو أقل. قد يبدو فحص قعر العين طبيعيًا بسبب غياب أو ندرة الترسبات الصباغية. علاوة على ذلك فإن تضيق الشرينات الشبكية خفيف والقرص البصري طبيعي. يكشف فحص الساحة البصرية عن وجود عتمات في ظروف الإضاءة الضعيفة فقط بينما يتم إجراء الاختبار عادةً في ظروف الإضاءة متوسطة. رؤية الألوان طبيعية ومخطط الشبكية الكهربائي (ERG) هو الاختبار المفتاحي. تظهر في معظم الحالات سعة منخفضة للموجة b التي تسود في ظروف الإضاءة الليلية. علماً أنه قد يبدو ERG طبيعيًا عندما تتأثر الشبكية جزئيًا فقط مع انخفاض في السعة القصوى للERG.



الشكل 4 : المرحلة الباكرة لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي

- **في المرحلة المتوسطة:** تكون الصورة السريرية كاملة. العشى الليلي واضح مع صعوبات في القيادة ليلاً والمشي مساءً. يدرك المرضى الخسارة في الساحة البصرية المحيطية في ظروف الإضاءة النهارية من خلال بعض المواقف النمطية كعدم رؤية المشاة أو السيارات القادمة من الجانب أثناء القيادة أو عدم رؤية الأيدي أثناء المصافحة فضلاً عن أنهم كثيراً ما يتعثرون بأشياء لا يرونها على الأرض. وبالتالي كثيراً ما يتكيف المرضى من خلال تجنب القيادة ليلاً والتجوال في أماكن غير مألوفة. غالبًا ما يوجد خلل في رؤية الألوان الباهتة (خاصة اللون الأزرق والأصفر). يعاني المرضى بالإضافة إلى ذلك من رهاب الضوء خاصة في وجود ضوء منتشر (طقس غائم أبيض). وهذا يؤدي إلى صعوبات في القراءة بسبب وجود نافذة ضيقة بين الضوء غير الكافي والضوء شديد السطوع. كما يفسر صعوبة القراءة انخفاض حدة البصر ويرجع ذلك إلى إصابة اللطخة (وذمة اللطخة أو الضمور اللطخي النقري الخفيف) وإلى الساد تحت المحفظة الخلفية. يكشف فحص قعر العين (الشكل 5) عن وجود ترسبات صباغية على شكل الشويكات العظمية في المحيط المتوسط إلى جانب ضمور الشبكية. كما يظهر تضيق الأوعية الشبكية بشكل واضح وشحوب القرص البصري بشكل معتدل. بينما في المقابل يبدو المحيط البعيد ومنطقة اللطخة بمنأى نسبيًا على الرغم من وجود حالات متكررة من الإصابة اللطخية الخفيفة. عادة ما يكون

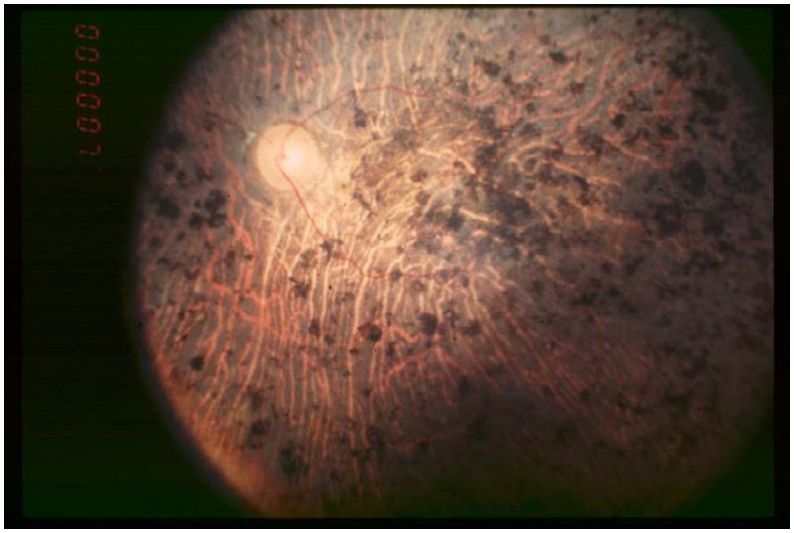
ERG غير قابل للتسجيل في ظروف الإضاءة الضعيفة (العصي) كما تكون الاستجابات المخروطية (وميض 30 هرتز، في الضوء الساطع) ناقصة بشكل ملحوظ. يجب تسجيل السمات الشكلية للمرض بعناية لتوجيه عمليات البحث عن الطفرات. يعد تقييم سرعة تطور المرض في هذه المرحلة إلزامياً ويتم ذلك بالاعتماد على العديد من الفحوصات السنوية (حدة البصر وال ERG والأهم من ذلك اختبار الساحة البصرية). في الواقع يُظهر اختبار الساحة البصرية عتمة محيطية خفيفة تميل إلى التوسع باتجاه أقصى المحيط ومنطقة اللطخة. يجب استخراج الساد الذي عادة ما يشوش الرؤية المركزية حتى عندما يكون هناك إصابة في اللطخة.



الشكل 5 : المرحلة المتوسطة لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي

- **المرحلة النهائية:** يصبح المريض غير قادر على التحرك بشكل مستقل نتيجة لفقدان الرؤية المحيطية (الرؤية الأنبوبية الكلاسيكية) مع بقاء درجات قليلة من الساحة البصرية حول نقطة التثبيت. تكون القراءة صعبة والنظارات المكبرة ضرورية ورهاب الضوء شديد. يكشف فحص قعر العين (الشكل 6) عن ترسبات صباغية منتشرة تصل إلى منطقة اللطخة الصفراء كما تظهر الأوعية دقيقة ويكون للقرص البصري مظهر الشحوب الشمعي. يكشف تصوير الأوعية بالفلوريسئين عن وجود ضمور شبكي مشيمي

في المحيط وكذلك في منطقة اللطخة. يكون ال ERG غير قابل للتسجيل. وحتى في هذه المرحلة يكون تطور المرض بطيئًا حيث يبقى المرضى قادرين على قراءة المقاطع القصيرة لسنوات بينما يكونون غير قادرين تمامًا على الحركة. إلا أن القرءة تصبح مستحيلة عندما تختفي الساحة البصرية المركزية. عادةً ما يستمر المرضى في رؤية الضوء غالبًا في الساحة المحيطية.



الشكل 6 : المرحلة النهائية لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي

خامساً: تصنيف التهاب الشبكية الصباغي غير المتلازمي:

هناك العديد من أشكال RP غير المتلازمية التي يمكن تصنيفها على أساس معايير عدة:

1. سن البدء:

يشخص ال RP ذو البدء الباكر عندما توجد أعراض المرحلة المتوسطة ل RP منذ عمر العامين. قد يكون من الصعب تمييز هذه الأشكال عن داء ليبر الخلقي (LCA) الذي يتظاهر بضعف بصري شديد منذ الولادة أو على الأقل في السنة الأولى من العمر. في الواقع تسبب الطفرات في جينات RPE65 و CRB1 و CRX و TULP1 حثولات شبكية تشخّص على أنها إما LCA أو RP اعتمادًا على سن البدء (52).

بالمقابل تشخص RP ذو البدء المتأخر عندما تبدأ أعراض المرحلة المبكرة في منتصف العمر أو بعده. وهنا نكون أمام احتمالين أحدهما أن المريض يتجاهل العشى الليلي المعتدل منذ الطفولة ويزداد سوءًا ببطء إلى الحد الذي يصبح واضحًا من الناحية السريرية. أما الاحتمال الآخر هو أن يبدأ RP حقًا في وقت متأخر. وفي هذه الحالة يجب أن يبحث عن سبب غير وراثي لنمط ظاهري مشابه مثل الرض العيني والالتهاب أو الإنتان والمتلازمات نظيرة الورمية والارتباط بالرنح المخيخي الشوكي خاصة إذا كان هناك تطور سريع للأعراض (53).

2. <u>مظهر قعر العين:</u>

- قد تكون في بعض الحالات الترسبات الصباغية قليلة أو نادرة. وهذا ما يكون شائعاً عند مرضى الحسر بسبب الضمور الصباغي الشبكي المرتبط بهذه الحالة. كما قد تختلف في حالات أخرى كمية الترسبات الصباغية ولا تعكس بالضرورة شدة المرض (43).
- مواقع الآفات: هناك أشكال موضعية أو قطاعية يصاب بها ربع أو ربعان فقط من الشبكية (طفرات RHO و PRPF31). يمكن أيضًا أن تتوضع الآفات على شكل حلقة حول اللطخة (حول مركزية) أو القرص البصري (جانب الحليمة) أو في الغالب على طول الأوردة الشبكية (حول الأوردة). قد يحافظ في بعض الحالات على الظهارة الصباغية للشبكية (طفرات CRB1). وفي النهاية هناك حالات نادرة من RP أحادي الجانب وهنا يجب البحث بشكل فعال عن سبب موضع (رض)(54).
- آفات أخرى. يمكن أن توجد نقط أو بقع بيضاء كما هو الحال في التهاب الشبكية المنقط الأبيض (طفرات RLBP1). يمكن أن يكون ضمور اللطخة بارزًا جدًا منذ المرحلة المتوسطة من المرض (طفرات RDS و CRX) (55).

3. طريقة التوريث:

- الأشكال الصبغية السائدة عادة ما تكون أقل الأشكال شدةً حيث تبدأ بعض الحالات بعد سن الخمسين علماً أنه قد تظهر بعض الحالات الشديدة أيضًا. في الاستشارة الوراثية يجب أن يتجه الشك دائمًا إلى الوراثة الجسدية السائدة في الحالات الخفيفة التي تبدو فرادية خاصةً عندما لم يتم فحص الأهل بدقة(56).
- تبدأ الأشكال الصبغية المتنحية عادةً خلال العقد الأول علماً أنه قد يصادف بعض الأشكال الخفيفة(43).
- تبدأ الأشكال المرتبطة بالصبغي X أيضًا مبكرًا وترتبط كثيرًا بالحسر. وعلى الرغم من كون الانتقال متنحي في معظم الحالات إلا أن بعض العائلات فيها وراثة سائدة لدى الإناث المصابات(43).
- شكل ثنائي الجين: وصفت حالات نادرة حيث تسبب الطفرات متغايرة الزيجوت في ROM1 بالاشتراك مع الطفرات متغايرة الزيجوت في RDS في الإصابة بالتهاب الشبكية الصباغي. تورث هذه الأشكال في نمط شبه مسيطر (خطر 4/1)(57).

سادساً: التهاب الشبكية الصباغي المتلازمي:

ترتبط العديد من المتلازمات مع أنواع مختلفة من اعتلالات الشبكية الصباغية.

1. المتلازمات الشائعة:

- متلازمة أوشر: هي الشكل المتلازمي الأكثر شيوعًا حيث يرتبط التهاب الشبكية الصباغي النموذجي بالصمم الحسي العصبي. حوالي 14 ٪ من جميع حالات RP هي في الواقع متلازمة أوشر. قد يكون الصمم وهو خلقي ومستقر بشكل عام إما عميق (النوع 1) أو متوسط (النوع 2). بينما يحدث الصمم في بعض الحالات خلال العقد الأول ويزداد سوءاً (النوع 3). الطفرات المسؤولة عن متلازمة أوشر تصيب 11 جينًا على الأقل (58).

- متلازمة باردیت بیدل (BBS) أقل شیوعاً من متلازمة أوشر (معدل الانتشار 150.000/1 (59)). النمط الظاهري مميز ويربط بين RP (غالبًا من نوع حثل المخاريط–العصي) مع السمنة الموجودة منذ مرحلة الطفولة والتخلف العقلي أو التأخر الروحي الحركي الخفيف وتعدد الأصابع وقصور الأقناد والتشوهات الكلوية التي تؤدي إلى الفشل الكلوي. تعود المتلازمة إلى حدوث طفرات في 11 جينًا على الأقل (60, 61). تشبه متلازمة ألستروم النادرة (الناتجة عن طفرة في المورثة ALMS1) متلازمة باردیت بیدل وتتظاهر بالصمم والسكري والشواك الأسود (62).

2. المتلازمات الأقل شيوعاً:

التشوهات الكلوية:

- ترتبط متلازمة Senior Loken (SLS) بالتهاب شبكية صباغي شديد عادةً (يشخص أحيانًا على أنه ليبر) مع التهاب كلية (يتطور الضمور الكلوي بشكل متكرر نحو الفشل الكلوي الذي يتطلب زرع الكلية) أو أحيانًا RP أقل شدةً يتم اكتشافها لاحقًا في الحياة. تشارك أربع مورثات على الأقل (NPHP1، NPHP3–5) في هذا المرض(63).
- متلازمة ألبورت: يترافق الصمم والتهاب الكلية المترقي ببقع صفراء حول اللطخة وليس مع RP فعلي (64).

المتلازمات المترافقة مع خلل بنيوي:

- متلازمة كوهين: تربط التهاب الشبكية الصباغي مع خلل معين في شكل الوجه (القواطع العلوية البارزة) وقصر القامة والتخلف العقلي والأيدي الطويلة والضيقة وقلة العدلات. أحد الجينات المسببة المرتبطة بهذه المتلازمة هو (COH1) (65).
- متلازمة جون: تربط التهاب الشبكية الصباغي مع نقص تنسج الصدر وقصر الأصابع والتهاب الكلية المزمن. تم تحديد موضع واحد (الحثل الصدري الخانق ATD) (66).

- متلازمة كوكايين Cockayne: تتميز بالقزامة والتخلف العقلي واعتلال الشبكية مع وجود بقع حبيبية دقيقة (67).

3. الأمراض الاستقلابية:

- بيلة حمض الميثيل مالونيك مع بيلة الهوموسيستئين: ناتجة عن عيوب وراثية في الإنزيمات التي تستقلب فيتامين ب 12. تتظاهر بعض الحالات النادرة بضمور اللطخة واعتلال الشبكية بالملح والفلفل وتضيق الأوعية الدموية (68).
- فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم (Bassen Korntzweig): يتميز بالرنح المترقي والإسهال الدهني ونقص شحوم الدم واعتلال الشبكية الصباغي الذي يشبه التهاب الشبكية النقطي الأبيض في بعض الحالات (43).
- داء بيتي Bietti: يظهر ترسبات بلورية كروية مميزة في قعر العين والقرنية. يعاني المرضى من التهاب شبكية صباغي مترقي يتطور نحو ضمور شبكي مشيمي. تم مؤخرًا اكتشاف المورثة المسببة التي ترمز شكلاً من أشكال السيتوكروم P450 وهي (CYP4V2) (69).
- داء السيستئين: يتظاهر بترسبات بلورية نموذجية في القرنية واعتلال شبكية صباغي عند المرضى الذين يعانون من درجة عالية من رهاب الضوء وذوي القامة القصيرة. يؤدي تراكم السيستئين في أجزاء أخرى من الجسم إلى قصور الغدة الدرقية والسكري والفشل الكلوي. ترمز المورثة المسببة (CTNS) بروتين (السيستينوسين) الذي يشارك في نقل الغشائي الليزوزيمي للسيستئين (70).
- أدواء عديدات السكاريد المخاطية: تتميز بتغيرات في الوجه والعظام والتخلف العقلي وتغيم القرنية. لا يظهر اعتلال الشبكية الصباغي سوى في الأنماط الأول والثاني والثالث (71).
- داء ريفسوم الطفلي: (الناجم عن طفرات في جينات PEX1 أو PEX2 أو PEX26) يتظاهر بارتفاع مستويات حمض الفيتانيك واعتلال شبكية صباغي مع إصابة بارزة باللطخة (72).

- داء ريفسوم الذي يصيب البالغين: ينجم عن طفرة في الجين المرمز لهيدروكسيلاز phytanoyl–CoA وهو PAHX أو PHYH أو الجين المرمز لبيروكسين 7– (PEX7). يتظاهر بارتفاع شديد في مستويات حمض الفيتانيك وفقدان حاسة الشم وصمم والتهاب شبكية صباغي (72).

4. الأمراض العصبية:

- الداء الليبوفوسيني السيرويدي العصبي (ويسمى أيضًا مرض باتن أو العته الكمني): تشمل مظاهره كل من التخلف العقلي والنوبات والرنح وتنكس الشبكية. تبدأ إصابة الشبكية بإصابة اللطخة (بقعة الكرزة الحمراء) ثم ينتشر لاحقًا إلى الشبكية المحيطية. عثر على البروتين المرمز بواسطة CLN3 في الجسيمات الحالة وفي المشابك العصبية (73).
- متلازمة جوبيرت هي متلازمة غير متجانسة ظاهريًا ترتبط بالعديد من الاضطرابات التطورية للجهاز العصبي المركزي (CNS) بما في ذلك ما يسمى ب "علامة السن الرحوية" ونقص تنسج الدودة المخيخية وعيوب القشرة المخية بالإضافة إلى الكيسات الكلوية واعتلال الشبكية الصباغي. هناك بعض التداخلات مع متلازمة سينيور لوكن إذ إن NPHP1 هو عامل مسبب في حوالي 2٪ من JBTS4. كما اكتشفت مورثة مسببة أخرى وهي AHI1 مؤخرًا في شكل (JBTS3) (74, 75).

سابعاً: دور الفيزيولوجيا الكهربائية في التهاب الشبكية الصباغي:

رغم أن تشخيص التهاب الشبكية الصباغي يمكن أن يتم من خلال التظاهرات السريرية، إلا أن تخطيط الشبكية الكهربائي ERG يمكن أن يؤكد التشخيص وأن يكون مفيداً في مراقبة سير المرض. تقيس تقنية الERG مجمل الفعالية الكهربائية في الشبكية عندما تستجيب للمنبه الضوئي. يوضع جهاز التخطيط على العين أو على جلد الأجفان بينما يكون المريض قبل الاختبار في حالة تكيف كامل مع الظلام. يتم استخدام وميض أزرق خافت لعزل وظيفة العصي وضوء أبيض وحيد وأكثر سطوعًا لتسجيل الاستجابة المشتركة بين العصي والمخاريط بينما تعزل وظيفة المخاريط باستخدام منبه ومّاض 30 هرتز. كما يتم إجراء الاختبار في ظروف الإضاءة النهارية بعد

التكيف مع الضوء. تُظهر الموجة الأولية A فرط استقطاب للمستقبلات الضوئية متبوعًا بموجة B الناتجة عن إزالة استقطاب الخلايا في الطبقة النووية الداخلية (76).

يظهر التهاب الشبكية الصباغي النموذجي على أنه انخفاض أولي في الاستجابة المتعلقة بوظيفة العصي؛ يمكن أن يكون ال ERG غير طبيعي حتى في غياب الموجودات في قعر العين. في المراحل الباكرة من الRP تكون قياسات scotopic ERG ذات سعة منخفضة وزمن كموني متطاول. تظهر سعات scotopic ERG متوسط انخفاض سنوي من 16٪ إلى 18٪. ونظرًا لأن ERG يقيس منطقة واسعة الانتشار، يلزم وجود 30٪ من اختلال وظائف الشبكية قبل اكتشاف الاضطرابات. فعلى سبيل المثال لا تنتج المنطقة المصابة في حالة التهاب الشبكية الصباغي القطاعي عيبًا شبكيًا منتشرًا كافياً لكي يتم اكتشافه فيكون الERG طبيعياً في بعض الحالات (77).

يعدّ ERG مفيدًا بشكل خاص في المراحل المبكرة من المرض حيث أن المريض قد يكون لاعرضي ويكون مظهر قعر العين طبيعيًا. كما يمكن أن يساعد ERG في التشخيص التفريقي لحالات مثل التهاب المشيمة والشبكية بالسفلس أو الأمراض الأخرى التي قد تحاكي الصورة السريرية الكلاسيكية لقعر العين في التهاب الشبكية الصباغي. تشمل التشاخيص التفريقية الشائعة كل من أمراض الشبكية الالتهابية/الإنتانية (الحصبة الألمانية والسفلس) والرضوض والعمى الليلي الثابت الخلقي.

غالبًا ما تفسّر نتائج الphotopic ERG واختبار الوميض الضوئي 30 هرتز على أنها طبيعية في المراحل المبكرة من المرض على الرغم من أن الأشكال غير النمطية من RP مثل حثل المخاريط والعصي قد تظهر انخفاضات باكرة. بينما كان الوميض 30 هرتز مفيدًا في مراقبة المراحل الأكثر تقدمًا من المرض عندما تنخفض وظيفة العصي. ومع تقدم المرض وإصابة المخاريط تُظهر استجابة الوميض 30 هرتز انخفاضًا في السعات مترافقة مع استجابات متأخرة (78).

قد تساعد التقنيات الجديدة مثل ERG النمطي (PERG) وERG متعدد البؤر (mfERG) في مراقبة المراحل المتأخرة بشكل أفضل. PERG هي تقنية راسخة للتقييم الموضوعي لوظيفة الشبكية المركزية تستخدم منبه على شكل لوحة شطرنج متبدلة موضوع على شاشة نمطية لاختبار وظيفة الشبكية. تكون الاستجابات أصغر سعةً من

تلك المشاهدة باستخدام flash ERG. يتكون PERG الطبيعي من مكونين رئيسين: P50 و N95. تعبر P50 عن استجابة الشبكية الداخلية وتنتج عن المستقبلات الضوئية في اللطخة وبالتالي قد تتدخل في الكشف عن إصابة اللطخة الباكرة أو اعتلال اللطخة المرافق. يستخدم mfERG القياسات الطبوغرافية لتصوير وظيفة الشبكية في مواقع مختلفة من الشبكية المركزية، ما يوفر قياسًا لوظيفة المخروط المستقلة ضمن هذه المناطق. يعد mfERG طريقة موضوعية لدراسة الحالات التي يكون فيها الERG الخاص بكلمل الساحة غائباً. الاختبار مفيد بشكل خاص في مراقبة تطور الاستجابات المخروطية الموضعية الصغيرة المتبقية في الحالات المتقدمة من المرض (79-81).

ثامناً: دور التشخيص الجيني في التهاب الشبكية الصباغي:

تتبع أهمية التشخيص الجيني في كشف الجينات المسؤولة عن المرض والطفرات المسببة في الأفراد والعائلات المصابة في الممارسة السريرية وبشكل أهم لأغراض بحثية لتطوير علاجات تستهدف هذه الجينات أو استبدالها بجينات سليمة (82).

ومن الطرق التقليدية لكشف الجينات والطفرات linkage mapping and DNA sequencing مثل Sanger sequencing وقد ساعدت في كشف بعض الجينات المسؤولة عن التهاب الشبكية الصباغي، وشكلت تقنية "high-throughput "deep sequencing أو Next-Generation Sequencing (NGS) وسيلة سريعة وفعالة في كشف الجينات والطفرات، فهي أسرع من الطرق التقليدية وقادرة على كشف تسلسل الحمض النووي على نطاق واسع وتسلسل الجينوم كاملاً في تجربة واحدة، وقد ساعدت في كشف العديد من الجينات الجديدة المسرولة عن التهاب الشبكية الصباغي، ويوجد ثلاث تقنيات لهذه الوسيلة whole-exome NGS, whole-genome NGS, and targeted-capture NGS (83).

الجينات المسؤولة عن التهاب الشبكية الصباغي:

حدّد أكثر من سبعة وثمانين جيناً مسؤولاً عن التهاب الشبكية الصباغي، فقد حدّد ثلاثة وعشرون جيناً مسؤولاً عن النمط الجسمي السائد إلى جانب أربعة وأربعين جيناً مسؤولاً عن النمط الجسمي المتنحي، بالإضافة إلى جينين مسؤولين عن النمط المرتبط بالصبغي X. وتتداخل هذه الجينات بإحداث الأنماط المختلفة بالإضافة لأمراض شبكية أخرى، فطفرات مختلفة في بعض هذه الجينات قد تحدث أمراضاً مختلفة. (وتم في هذه الأرقام حساب مرض واحد لكل جين هو عادة المرض الأشيع المحدث بهذا الجين). وتعدّ هذه الجينات مسؤولة عن حوالي 60% فقط من الحالات وبالتالي هناك جينات جديدة لابد من تحديدها. ويضاف لهذه الجينات ثمانية عشر جيناً لمتلازمة باردیت بيدل ذات الوراثة الجسمية المتنحية وجين للعمى الخلقي لليبر ذو الوراثة الجسمية السائدة وثلاثة عشر جيناً للنمط الجسمي المتنحي منه، بالإضافة إلى خمسة عشر جيناً مسؤولاً عن متلازمة أوشر ذات الوراثة الجسمية المتنحية (84).

يعد التهاب الشبكية الصباغي مرضاً متغايراً بصورة كبيرة؛ فهو متغاير جينياً، ومتغاير أليلياً، ومتغاير ظاهرياً، ومتغاير سريرياً؛ فقد تسبب جينات مختلفة نفس النمط الظاهري فيعدّ متغايراً جينياً، وقد يكون هناك طفرات مختلفة في كل جين فيعدّ متغايراً أليلياً، وقد تسبب طفرات مختلفة في نفس الجين أشكالاً مختلفة للمرض فيعدّ متغايراً ظاهرياً phenotypic heterogeneity، أما التغاير السريري؛ فقد تؤدي ذات الطفرة لأشكال مختلفة من المرض في أفراد مختلفين حتى ضمن العائلة نفسها (85).

1. <u>جين RHO:</u>

تعدّ طفرات جين الرودوبسين RHO أولى الطفرات التي حددت كسبب لالتهاب الشبكية الصباغي (86)، ويتوضع هذا الجين على الذراع الطويل للصبغي الثالث 3q22.1 وله خمسة إكسونات. وتعد أكثر من 150 طفرة في هذا الجين مسؤولة عن 25% من حالات النمط الجسمي السائد adRP. وتعد طفرة RHO pro23his (P23H)

السبب الأشيع لالتهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد adRP في أمريكا الشمالية مع أنها نادرة في بقية أنحاء العالم (87).

تقسم الأنماط الظاهرية لالتهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد المتواسطة بجي RHO إلى صنفين class A and B (88). يتظاهر الصف A بشكل باكر مع ترقٍّ شديد لفقد العصي، وبالتالي يهدف العلاج في هذه المجموعة لإنقاذ المخاريط، بينما تكون التظاهرات أخف في الصف B مع ترق بطيء للمرض والاحتفاظ بوظيفة مقبولة للعصي، وبالتالي يهدف العلاج لحماية العصي وبشكل تالٍ المخاريط، وتعدّ طفرة P23H هي المسؤولة عن هذه المجموعة، وتمثل هذه الطفرة استبدال الهيستيدين بالبرولين في الموقع 23 (85).

2. جين PRPF:

تعدّ طفرات جينات PRPF pre-mRNA processing factor السبب الثاني بعد جين RHO من أسباب التهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد adRP وبنسبة 15-20% من حالاته. وترمز هذه الجينات مكونات الspliceosome حيث يتم تحويل pre-mRNA إلى mRNA ناضج (pre-mRNA splicing) (89).

وقد تم تحديد سبعة جينات تحدث فيها الطفراتفي التهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد وهي PRPF3, 4, 6, 8, 31, SNRNP200 (Brr2), and RP9 (PAP-1) (90, 91). ويعدّ جين PRPF31 (يتوضع على الذراع الطويل للصبغي 19 (19q13.42)) الأهم بينها في إحداث النمط الجسمي السائد حيث تعدّ طفراته مسؤولة عن 8.9% من حالاته، وتؤثر هذه الطفرات في العين فقط دون أي تظاهرات جهازية. ويتلوه جين PRPF8 (2.6%) و SNRNP200 (1.6%) و PRPF3 (1.5%) وجينات PRPF4, PRPF6, RP9 التي تسهم بجزء صغير من حالات التهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد (87).

وتختلف نسبة مشاهدة جين PRPF31 كسبب للنمط الجسمي السائد من التهاب الشبكية لصباغي بين الدراسات فهي تقريباً 3% عند اليابانيين (92) و1% من المرضى الصينيين (93) وكانت هذه النسبة أعلى عند الكوريين فقد بلغت 30% من مرضى النمط الجسمي السائد(94) و 36% في الولايات المتحدة الأميركية (95).

3. جين EYS:

يتوضع هذا الجين في الموقع 6q12 وهو يشفر البروتين SPAM ويورث بصفة جسمية متنحية. كما وتعدّ طفرات هذا الجين مسؤولة عن 5–28% من حالات التهاب الشبكية الصباغي الجسمي المتنحي(96) .

4. جين RP1:

يتوضع هذا الجين على الذراع الطويل للصبغي 8 (8q12.1)، ويرمز لبروتين RP1 وهو يتوضع في axoneme العصي والمخاريط ويعدّ مهماً في تنظيم وتوجيه الأقسام الخارجية (97). تنتقل معظم طفراته بصفة جسمية سائدة وبعضها بصفة جسمية متنحية (98).

تشكل طفرات RP1 حوالي 5.5% من حالات التهاب الشبكية الصباغي الجسمي السائد adRP و1% من حالات النمط الجسمي المتنحي arRP (99).

5. جينات التهاب الشبكية الصباغي المرتبط بالصبغي X (RP2,RPGR):

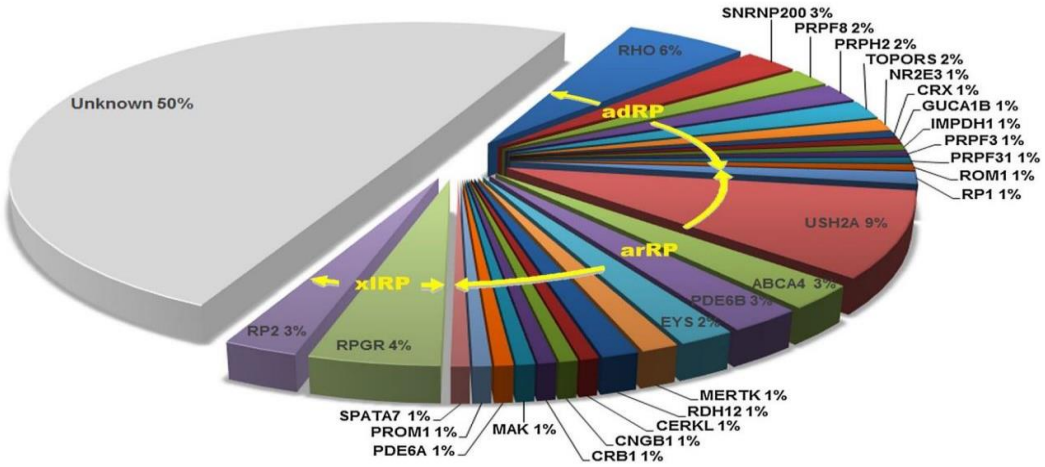
حددت ثلاثة جينات مسؤولة عن هذا النمط، يشكل جين RPGR 70% من الحالات بالإضافة إلى جيني RP23 وRP2. وعادةً ما يسبب النمط المرتبط بالصبغي X صورة سريرية شديدة مع تدهور سريع في حدة البصر مع الوصول إلى العمى القانوني عند نسبة مهمة من المرضى في العقد الرابع من العمر(100).

ويعد جين RP2 مسؤولاً عن 7–10% من حالات التهاب الشبكية الصباغي المرتبط بالصبغي X، ويشفر بروتين RP2 الموجود في الغشاء الخلوي للمستقبلات الضوئية (101). ويترافق مع صورة سريرية شديدة وحسر بصر مع

إصابة باكرة للطخة عند الذكور، وقد تظهر الإناث الحاملات للطفرات انخفاضاً في سعة موجات المخاريط على تخطيط الشبكية الكهربائي مع قدرة بصرية جيدة وقعر عين طبيعي(102).

ويعدّ جين RPGR Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator المسؤول الأكبر عن النمط المرتبط بالصبغي X لالتهاب الشبكية الصباغي بنسبة تصل إلى 70% من الحالات. وحدّد أكثر من 300 طفرة في هذا الجين أغلبها من نمط الحذف deletion، ويقع ثلثيها في منطقة ORF15 region. وتترافق الطفرات في هذه المنطقة مع صورة سريرية شديدة وتدهور سريع للقدرة البصرية.

ترمز منطقة RPGR ORF15 بروتينات مهمة لوظيفة المستقبلات الضوئية ولاسيما النقل عبر الأهداب بين الأقسام الخارجية والداخلية لهذه المستقبلات، وبالتالي فإن الطفرات في هذه المنطقة تؤدي لنقل شاذ للبروتينات في المستقبلات الضوئية، الأمر الذي يؤدي بدوره لموت هذه المستقبلات.

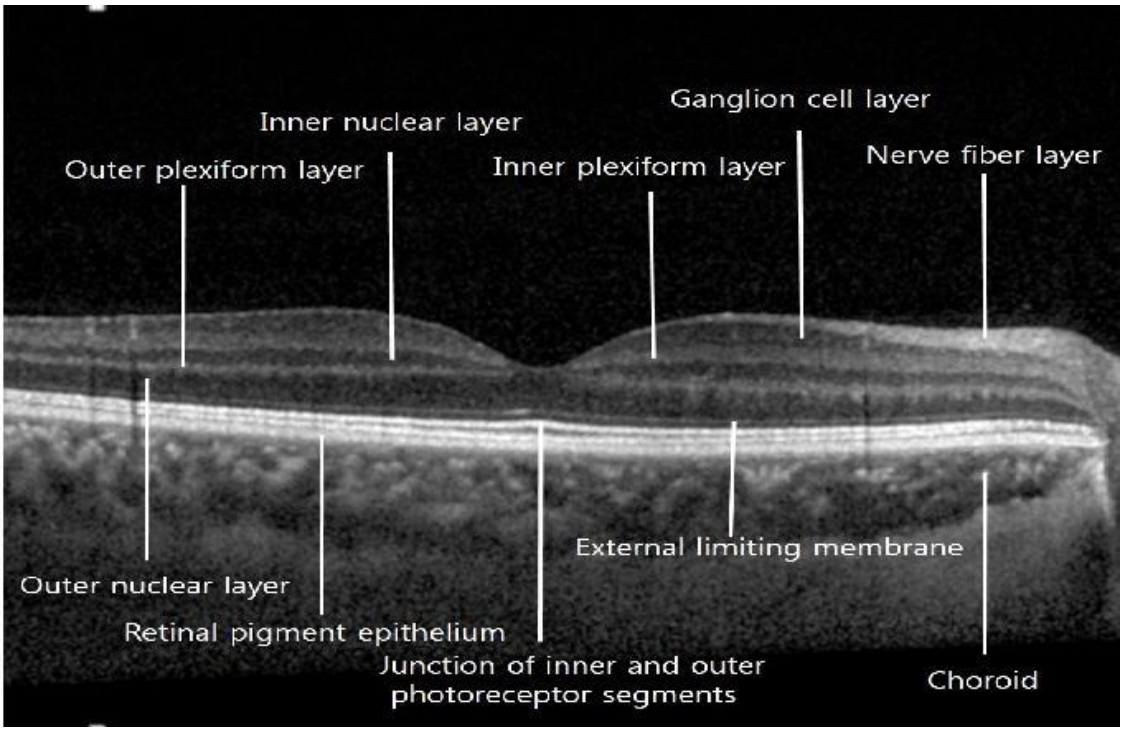


الشكل 7 : الجينات المسؤولة عن التهاب الشبكية الصباغي في دراسة *Xu* الصينية

البحث الثالث: التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT

أولاً: التعريف ومبدأ العمل:

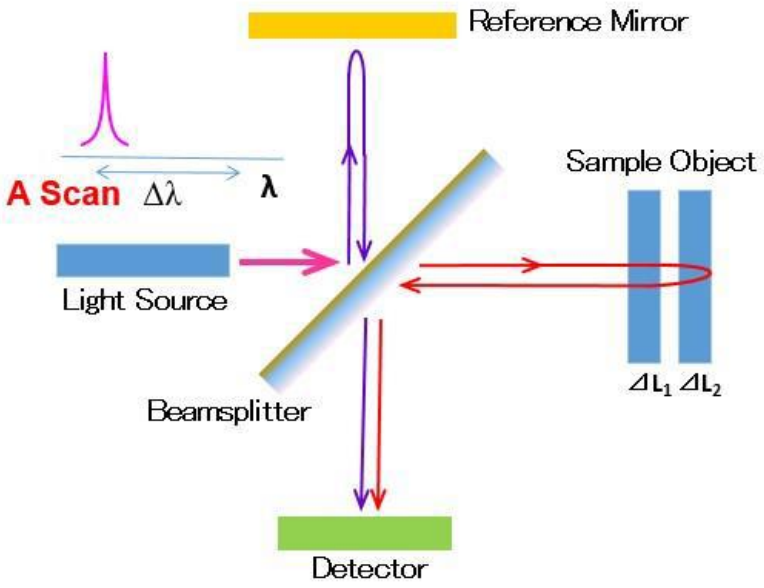
التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) هو تقنية تصوير حديثة غير غازية غير تماسية لإجراء تصوير ثلاثي الأبعاد عالي الدقة بمقاطع عرضية للنسج الحيوية العينية بشكل سلسلة من الطبقات المميزة ذات الترتيب المنظم كما هو موضح في الشكل رقم 8 ما وسع استخدام الجهاز توسعاً كبيراً في العقدين الأخيرين (103).



الشكل 8 : صورة oct تظهر طبقات الشبكية الطبيعية

يعتمد مبدأ التداخل منخفض التوافق (Low Coherence Interferometry) كما هو موضح في الشكل رقم9 ويوجه ضوء منخفض التوافق (أشعة تحت الحمراء بطول موجة حوالي 840 نانومتر) عبر منبع ضوئي نحو جهاز بصري يسمى مقسم الأشعة (Beamsplitter) والذي يقسم الضوء إلى حزمتين، الأولى تذهب نحو مرآة

مرجعية والثانية على النسيج المطلوب فحصه، ثم الأشعة المنعكسة من النسيج تتداخل مع أشعة الحزمة المرجعية وصولاً للكاشف (detector) (104).



الشكل 9 : مبدأ عمل جهاز oct (105)

هذا التداخل ينتج لدينا صدى محوري وحيد البعد (Axial A scan)، والذي يمثل خصائص التبعثر للنسيج المطلوب على مسار المنبع الضوئي، وبالتالي تحريك هذا المنبع الضوئي على النسيج المطلوب خطياً سينتج لدينا مجموعة من الأصداء وحيدة البعد (A scan)، كل واحد منها لديه نقطة مرجعية مختلفة على النسيج, ومن هذه الأصداء يمكن إعادة تشكيل صورة ثنائية البعد بمقاطع عرضية للنسيج المطلوب، وهو ما يعرف ب (B scan) (106).

ثانياً: أجيال التصوير المقطعي التوافقي البصري:

1. الجيل القديم: المجال الزمني (Time domain):

في هذه الأجهزة وضعت مرآة مرجعية دوارة، وعند كل قياس للأصداء القادمة من النسج المختلفة ضمن العين ستتحرك هذه المرآة لتغيير طريق الحزمة المرجعية، وبالتالي الوصول إلى أعماق مختلفة ضمن النسيج المطلوب

فحصه، ونتيجة لهذه الحركة يكون المسح أبطأ ويصل لحوالي بضعة مئات لبضعة آلاف (A scan) في الثانية الواحدة وبالتالي دقة أقل للصورة الناتجة (107).

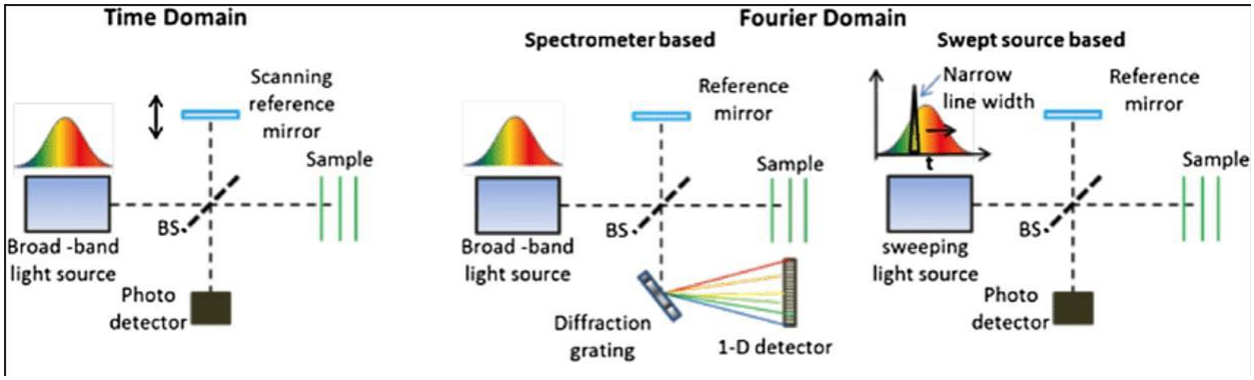
2. الجيل الحديث: مجال فوريه (Fourier Domain): ويقسم إلى:

1- المجال الطيفي (Spectral Domain):

هنا تكون المرآة المرجعية ثابتة وليست متحركة، والأشعة المنعكسة من المرآة والنسيج تتبعثر بواسطة المقياس الطيفي (spectrometer)، لتجمع بوقت متزامن عبر الكاشف (detector) دون الحاجة لحركة المرآة، ما يسمح بسرعة مسح أكبر بكثير للنسيج المطلوب تصل لحوالي 70000 A scan في الثانية الواحدة، ما يسمح بإظهار تفاصيل تشريحية أكثر وخاصة ضمن الشبكية، ونتيجة لسرعة الإجراء تقل فرص تحريك العين خلال الفحص خاصة لدى المرضى غير المتعاونين (108). كما يسمح بالحصول على صورة ثلاثية الأبعاد للنسيج المراد فحصه (109).

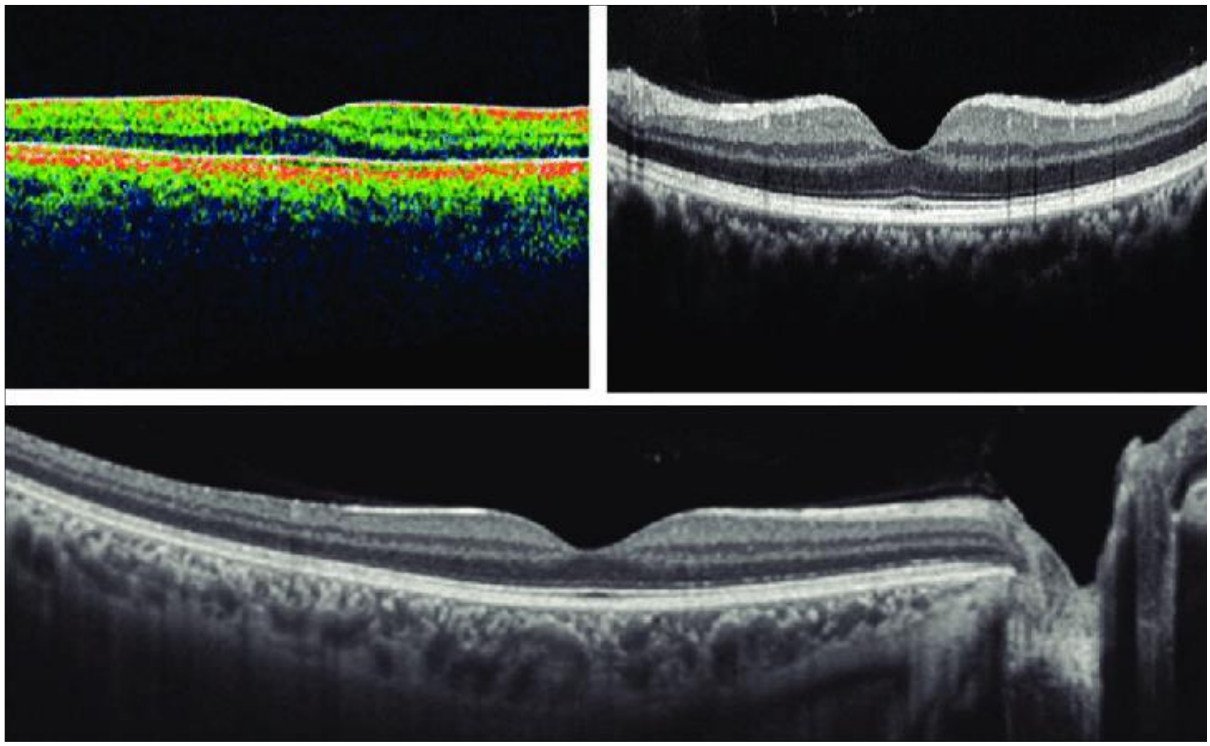
2- ذو المصدر الماسح (Swept Source):

يكون النظام البصري مشابهاً للمجال الزمني (Time Domain)، ولكن المنبع الضوئي يستبدل بمصدر بصري يمسح بسرعة خطوط عرضية ضيقة بأطوال موجية مختلفة وأكبر مما سبق إذ تصل لحوالي 1060 نانومتر ما يسمح برؤية أفضل للنسج العميقة كالمشيمية (110).



الشكل 10 : المبدأ الفيزيائي الخاص بإجهزة ال oct بأجيالها الثلاثة.

فيما يوضح الشكل رقم 11 الفروقات والتفاصيل التشريحية لمنطقة اللطخة المركزية لصورة التصوير المقطعي التوافقي البصري بأجيالها الثلاثة.



الشكل 11 : مقارنة بين أجيال ال oct

اليسار والاعلى (Time Domain)

اليمين والأعلى (Spectral Domain)

الأسفل (Swept Source)

الجدول1 : قائمة بطبقات الOCT كما اتفق عليها من قبل خبراء التصوير الشبكي (111)

رقم الطبقة	الوصف على OCT	التسمية المتفق عليها
1	مفرطة الانعكاسية	وجه الزجاجي الخلفي
2	منخفضة الانعكاسية	المسافة أمام الشبكية
3	مفرطة الانعكاسية	طبقة الألياف العصبية
4	منخفضة الانعكاسية	طبقة الخلايا العقدية
5	مفرطة الانعكاسية	الطبقة الضفيرية الداخلية
6	منخفضة الانعكاسية	الطبقة النووية الداخلية
7	مفرطة الانعكاسية	الطبقة الضفيرية الخارجية
8	شريط منخفض الانعكاسية	النصف الداخلي: طبقة الألياف العصبية لهنلي النصف الخارجي: الطبقة النووية الخارجية
9	مفرطة الانعكاسية	الغشاء المحدد الخارجي
10	منخفضة الانعكاسية	المنطقة العضلية من المستقبلات الضوئية
11	مفرطة الانعكاسية	المنطقة الإهليلجية من المستقبلات الضوئية
12	منخفضة الانعكاسية	الأقسام الخارجية من المستقبلات الضوئية
13	مفرطة الانعكاسية	المشابك بين المخاريط والRPE
14	شريط مفرط الانعكاسية	معقد RPE وغشاء بروك
15	طبقة رقيقة معتدلة الانعكاسية في المشيمية الداخلية	الشعيرات المشيمية

16	طبقة سميكة من ارتسامات بيضوية أو مدورة مفرطة الانعكاسية مع لب منخفض الانعكاسية في المشيمية المتوسطة	طبقة ساتلر
17	طبقة سميكة من ارتسامات بيضوية مفرطة الانعكاسية مع لب منخفض الانعكاسية في المشيمية الخارجية	طبقة هالر
18	منطقة في المشيمية الخارجية مع تغير نسيجي واضح ترتكز فيه الارتسامات البيضوية أو المدورة على منطقة متجانسة مختلفة الانعكاسية	الوصل المشيمي الصلبي

الفصل الثالث: منهجية البحث وإجراءاته

أولاً: مكان الدراسة (Location):

أجريت الدراسة في قسم أمراض العين وجراحتها–مستشفى المواساة الجامعي–كلية الطب البشري– جامعة دمشق.

ثانياً: مدة الدراسة (Study Time):

المدة الممتدة بين 2021/5/1 و 2022/5/1.

ثالثاً: تصميم الدراسة (Study design):

دراسة مقطعية مستعرضة (cross sectional).

رابعاً: مجموعة الدراسة (Study Group):

اختير الأفراد المشاركون في الدراسة من المرضى المشخصين بالتهاب الشبكية الصباغي المراجعين للعيادة العينية في قسم أمراض العين وجراحتها في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق، وذلك بعد أخذ موافقتهم على المشاركة بالبحث واطلاعهم على الموافقة المستنيرة.

خامساً: حجم العينة (Sample Size):

بلغ حجم العينة في دراستنا 22 عيناً ل22 مريضاً وحُسب حجم العينة بالاعتماد على برنامج G*Power نسخة 3.1.9.7 وبأخذ قيمة ألفا 0.05 وقوة إحصائية 90%.

سادساً: معايير قبول المرضى (Inclusion Criteria):

- مرضى مشخصين بالتهاب الشبكية الصباغي.
- عدم وجود مرافقات عينية أخرى مؤثرة على حدة البصر.

سابعاُ: معايير استبعاد المرضى (Exclusion Criteria)

- وذمة اللطخة المرافقة لالتهاب الشبكية الصباغي.
- الساد.
- كثافات الزجاجي.
- نقص جودة الصورة.
- أي مرض مرافق في الشبكية أو العصب البصري أو القرنية.

ثامناً: المنهجية المُتّبعة:

إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم. ثم إجراء استجواب سريري يشمل أسئلة عن:

- عمر المريض.
- القصة العينية المفصلة.
- القصة المرضية الجهازية.
- القصة العائلية لالتهاب الشبكية الصباغي.

إجراء فحص عيني شامل يتضمن:

- فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي Topcon slit lamp SL-D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- قياس أسواء الانكسار الموجودة بصورة أوتوماتيكية بجهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي Autorefractor Topcon KR-8100P (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- تقييم حدة الإبصار المصححة لكافة المرضى على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر باستخدام عدسة Volk® 78 diopter بعد تطبيق موسع حدقي Tropicamide 0.5% وفحص الشبكية المركزية والمحيطية.
- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT للشبكية باستخدام جهاز Spectral Domain OCT (Germany, Heidelberg Inc, Heidelberg Engineering).

استعرضت صور الOCT وحللت باستخدام برنامج Heidelberg Eye Explorer(V 1.10.4.0)، وقمنا باستبعاد كل الصور منخفضة الجودة ليكون معدل الإشارة للضجيج في كل الصور المدروسة أعلى من عشرين ديسبل.

بعد الحصول على مربع للطخة (20x20°) متمركز على النقرة، وفي حال ملاحظة أي خلل في أي من طبقتي ELM و EZ تم تصنيف هذه الطبقة على أنها غائبة. كما تم قياس سماكة ONL في منطقة اللطخة المركزية وصنفت طبيعية عندما بلغت 11±82 ميكرون.

الفصل الرابع: نتائج البحث ومناقشته

البحث الأول: عرض نتائج البحث

أولاً: وصف عينة الدراسة:

اختيرت عينة الدراسة من مرضى التهاب الشبكية الصباغي المراجعين للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق بما يتوافق مع معايير الاشتمال والاستبعاد.

1-دراسة العينة حسب الموجودات عند بدء الدراسة:

1. توزع العينة حسب العمر:

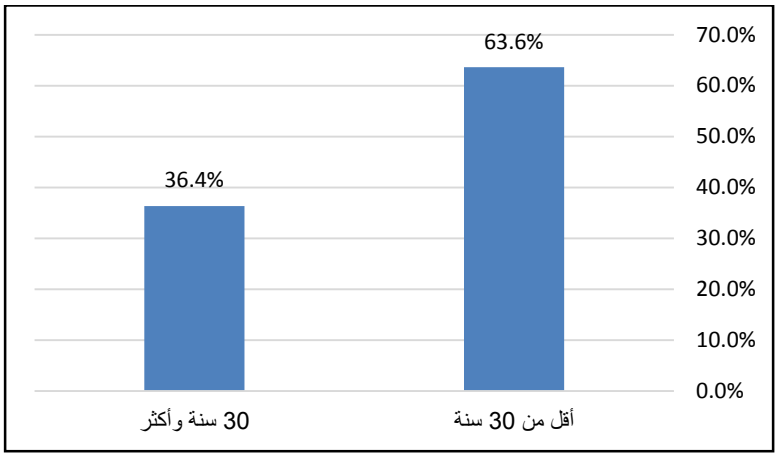
الجدول 2 :التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب متغير العمر ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة التكرارات

فئات العمر	Frequency	Percent	Chi-Square	P-Value
أقل من 30 سنة	14	63.6%	1.636	0.201
30 سنة وأكثر	8	36.4%		
Total	22	100%		

تبين من الدراسة العملية أن متوسط أعمار أفراد العينة تراوحت بين 19 سنة إلى 41 سنة، حيث بلغ متوسط أعمار أفراد العينة (27.68±6.931).

كما أن نسبة أفراد العينة الذين أعمارهم أقل من 30 سنة (64%)، أما أفراد العينة الذين أعمارهم من 30 سنة وأكثر (36%).

وبإجراء المقارنة بين تكرارات فئات العمر باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.201) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات العمر عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل 12 : النسبة المئوية لفئات العمر

2. توزع العينة حسب الجنس:

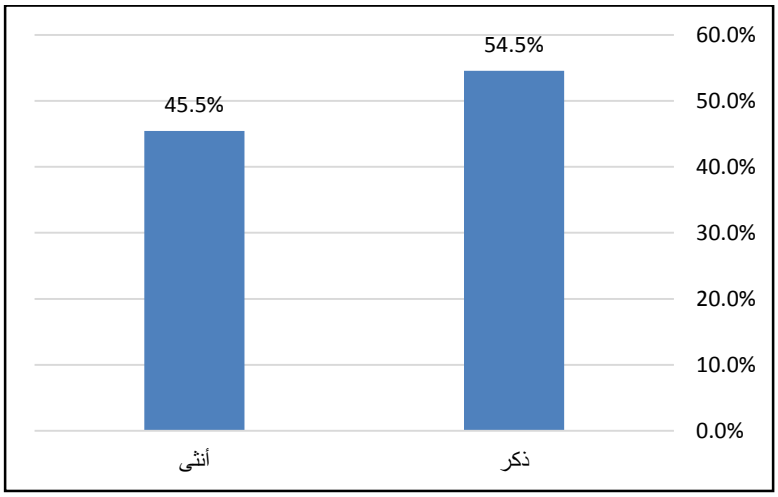
الجدول 3 :التوزع التكراري والنسبي لجنس ونتائج اختبار "كاي" مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس

الجنس	Frequency	Percent	Chi-Square	P-Value
ذكر	12	54.5%	0.182	0.670
أنثى	10	45.5%		
Total	22	100%		

توزع أفراد العينة إلى ذكور وإناث، فكانت نسبة الذكور في العينة المدروسة (54.5%)، مقابل (45.5%) من الإناث.

وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث بين أفراد العينة نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.670) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)

أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل 13 :التوزع النسبي لجنس المرضى

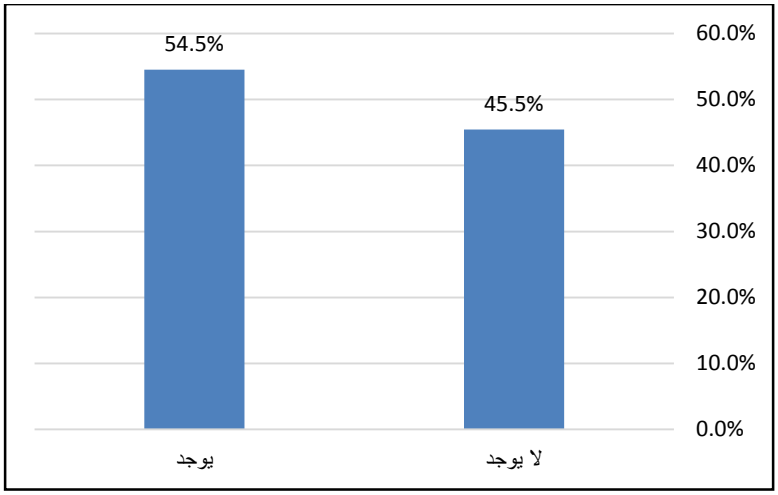
3. توزع العينة حسب متغير وجود قصة عائلية:

الجدول 4 :التوزع التكراري والنسبي ووجود قصة عائلية ونتائج اختبار "كاي" مربع لمقارنة تكرارات وجود قصة عائلية

القصة العائلية	Frequency	Percent	Chi-Square	P-Value
لا يوجد	10	45.5%	0.182	0.670
يوجد	12	54.5%		
Total	22	100%		

توزع أفراد العينة إلى وجود قصة عائلية أو عدم وجود قصة عائلية، فكانت نسبة أفراد العينة الذين لديهم قصة عائلية (45.5%)، مقابل (54.5%) وجود قصة عائلية.

وبتطبيق اختبار "كاي مربع" (Chi-Square) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات وجود قصة عائلية أو عدم وجود قصة عائلية بين أفراد العينة نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.670) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات وجود قصة عائلية أو عدم وجود قصة عائلية عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل 14 :التوزع النسبي للقصة العائلية المرضى

2-دراسة متغيرات الدراسة:

1. حدة البصر:

الجدول 5 :مقاييس الإحصاء الوصفي لمتغير حدة البصر

Std. Deviation	Mean	Maximum	Minimum	N	حدة البصر
2.97	4.04	10.00	0.50	22	

تبين من خلال دراسة حدة البصر لأفراد العينة أن قيمتها تراوحت بين (0.5) إلى (10) حيث بلغ متوسط حدة البصر لأفراد العينة (4.04±2.97).

2. الوقت منذ التشخيص:

الجدول 6: مقاييس الإحصاء الوصفي لمتغير الوقت منذ التشخيص

Std. Deviation	Mean	Maximum	Minimum	N	الوقت منذ التشخيص (سنة)
7.311	10.86	27	1	22	

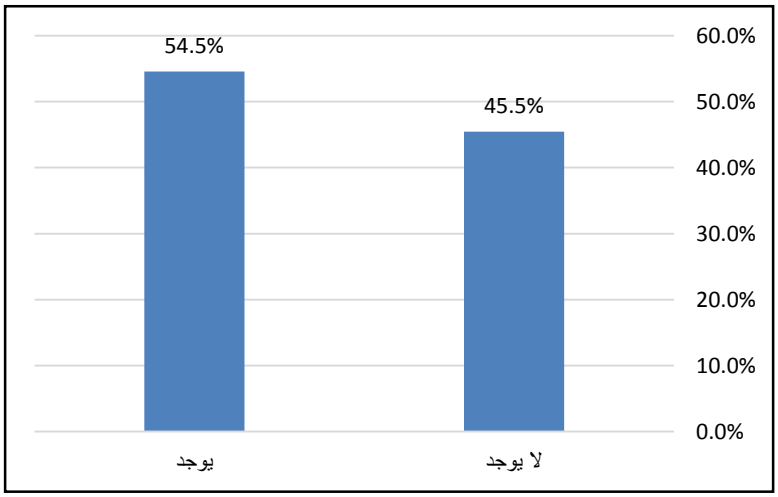
تبين من خلال دراسة الوقت منذ التشخيص لأفراد العينة أن قيمة الوقت منذ التشخيص تراوحت بين (1) إلى (27) سنة حيث بلغ متوسط الوقت منذ التشخيص لأفراد العينة (10.86±7.311) سنة.

3. سلامة ELM:

الجدول 7: العدد والنسبة المئوية لسلامة ELM

Percent	Frequency	سلامة ELM
45.5%	**10**	**غائبة**
54.5%	12	**سليمة**
100%	22	**Total**

تبين من خلال الدراسة أن طبقة ELM كانت غائبة لدى (45.5%) وسليمة لدى (54.5%).



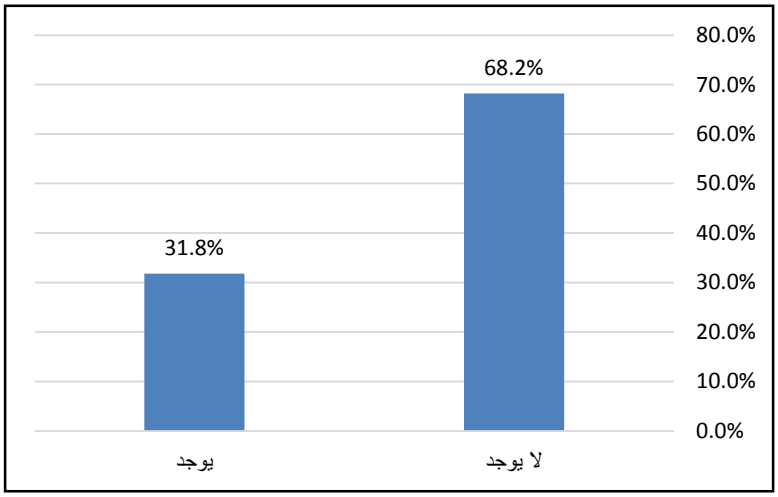
الشكل 15 :النسبة المئوية لسلامة ELM

4. سلامة EZ:

الجدول 8: العدد والنسبة المئوية لسلامة EZ

Percent	Frequency	سلامة EZ
68.2%	15	**غائبة**
31.8%	7	**سليمة**
100%	22	**Total**

تبين من خلال الدراسة أن طبقة EZ كانت غائبة لدى (68.2%) وسليمة لدى (31.8%).



الشكل 16 :النسبة المئوية لسلامة EZ

5. سماكة onl:

الجدول 9: مقاييس الإحصاء الوصفي لمتغير سماكة onl

Std. Deviation	Mean	Maximum	Minimum	N	سماكة onl (ميكرون)
15.258	59.05	84	32	22	

تبين من خلال دراسة سماكة ONL لأفراد العينة تراوحت بين (32) إلى (84) حيث بلغ متوسط سماكة ONL لأفراد العينة (59.05±15.258) ميكرون.

الجدول 10: العدد والنسبة المئوية لسلامة ONL

Percent	Frequency	سماكة ONL
%72.7	16	**ناقصة**
%27.3	6	**طبيعية**
100%	22	**Total**

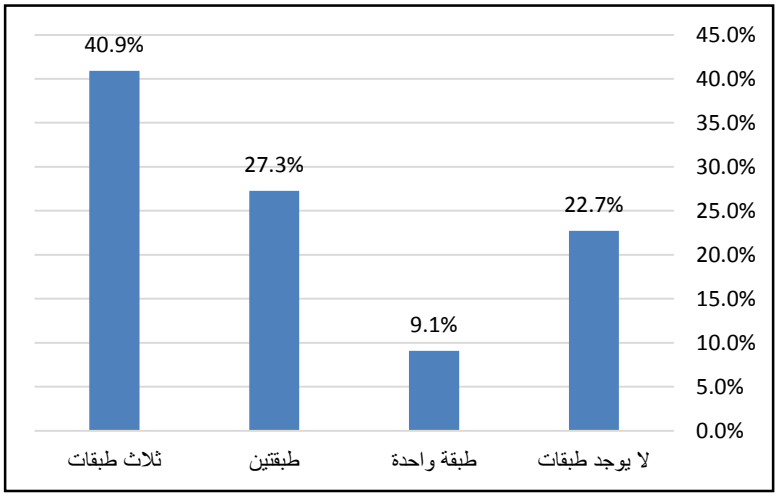
تبين من خلال الدراسة أن سماكة طبقة ONL كانت ناقصة لدى (68.2%) وطبيعية لدى (31.8%).

6. عدد الطبقات المصابة:

الجدول 11: العدد والنسبة المئوية الطبقات المصابة

عدد الطبقات المصابة	Frequency	Percent
0	5	22.7%
1	2	9.1%
2	6	27.3%
3	9	40.9%
المجموع	22	100.0%

تبين من خلال الدراسة أن (22.7%) من المرضى ليس لديهم أي طبقة مصابة، و(9.1%) من المرضى لديهم طبقة واحدة، و(27.3%) من المرضى لديهم طبقتين مصابتين، و(40.9%) لديهم ثلاث طبقات مصابة.



الشكل 17 :النسبة المئوية لعدد الطبقات المصابة

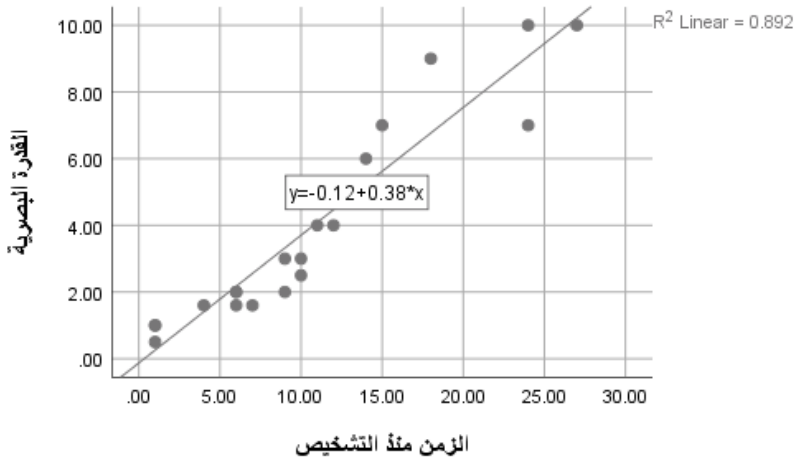
3-دراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة وحدة البصر:

الجدول 12: معامل الارتباط ومعاملات الانحدار للعلاقة بين متغيرات الدراسة وحدة البصر

	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients Beta	t	P-Value
(Constant)	-0.894		-0.851	0.407
القصة العائلية	0.386	0.066	0.765	0.455
الزمن منذ التشخيص	0.235	0.580	4.027	0.001
سلامة ELM	0.074	0.013	0.151	0.882
سلامة EZ	1.731	0.278	2.448	0.026
سماكة onl	0.030	0.155	1.261	0.025
عدد الطبقات المصابة	1.747	0.281	2.439	0.027

1. العلاقة بين حدة البصر والوقت منذ التشخيص:

من الجدول السابق نجد أنه توجد علاقة ارتباطية بين الزمن منذ التشخيص وحدة البصر حيث بلغت قيمة (P-Value = 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

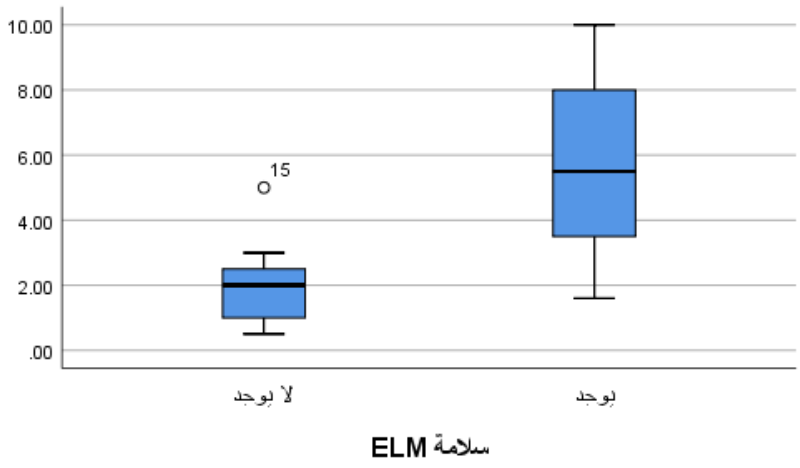


الشكل 18 : العلاقة بين حدة البصر والوقت منذ التشخيص

كما أن معادلة الانحدار الخطي تبين أن القدرة التنبؤية لمتغير الزمن منذ التشخيص على حدة البصر (89.2%).

2. العلاقة بين حدة البصر وسلامة ELM:

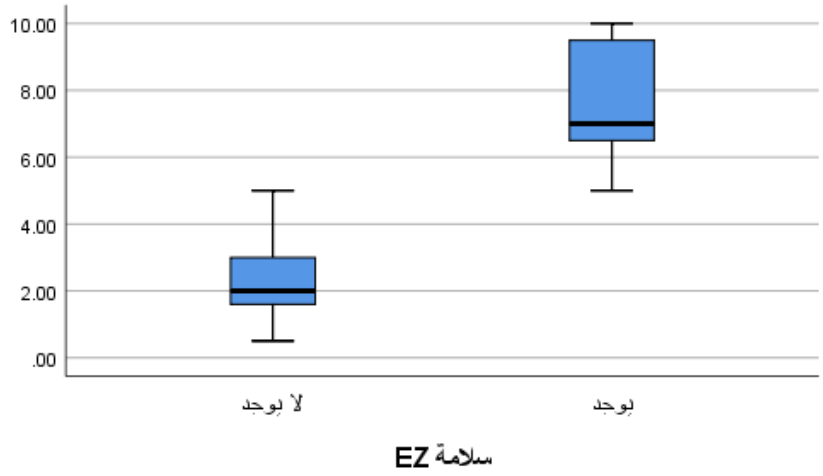
من الجدول السابق نجد أنه لا توجد علاقة ارتباطية بين سلامة ELM وحدة البصر، حيث بلغت قيمة (P-Value = 0.882) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل 19 :العلاقة بين حدة البصر وسلامة ELM

3. العلاقة بين حدة البصر وسلامة EZ:

من الجدول السابق نجد أنه توجد علاقة ارتباطية بين سلامة EZ وحدة البصر، حيث بلغت قيمة (P-Value = 0.026) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل 20 :العلاقة بين حدة البصر وسلامة EZ

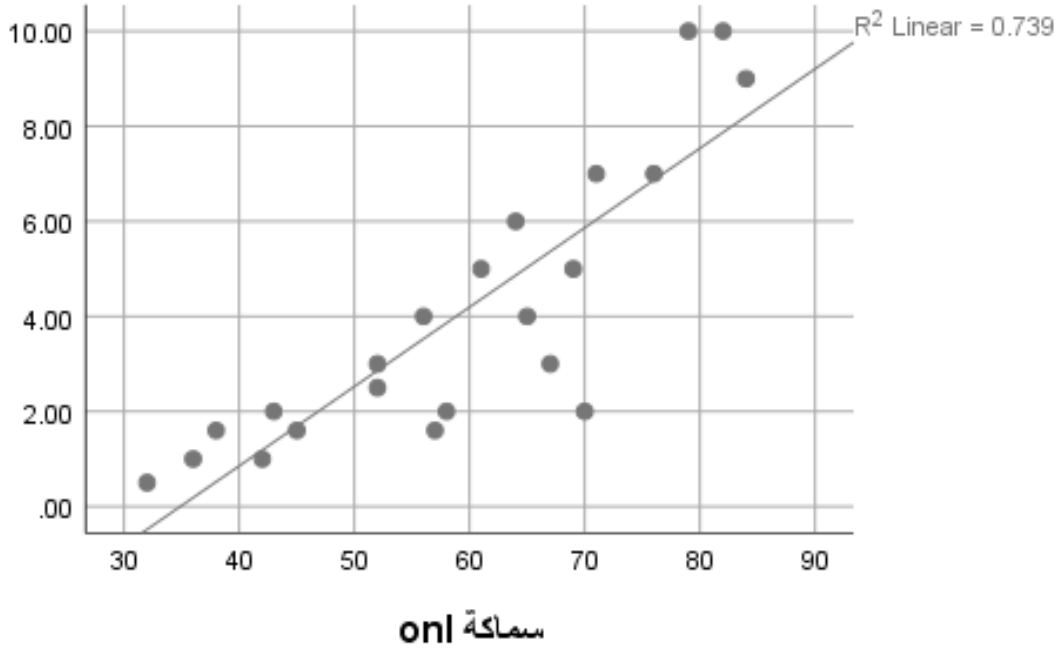
ومن أجل التعرف على القدرة التنبؤية لمتغير سلامة EZ تم استخدام اختبار "كاي مربع" (Chi-Square) فتبين أن (P-Value = 0.010) أصغر من (0.05) وبالتالي لمتغير سلامة EZ القدرة التنبؤية على حدة البصر حيث بلغت القدرة التنبؤية لمتغير سلامة EZ (94.6%) وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول 13: نتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) لاختبار القدرة التنبؤية لمتغير سلامة EZ على متغير حدة البصر

P-Value	df	Chi-square	Nagelkerke R Square	Step
0.010	11	24.749	0.946	1

4. العلاقة بين حدة البصر وسماكة ONL:

من الجدول السابق نجد أنه توجد علاقة ارتباطية بين سماكة ONL وحدة البصر، حيث بلغت قيمة (P-Value = 0.025) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

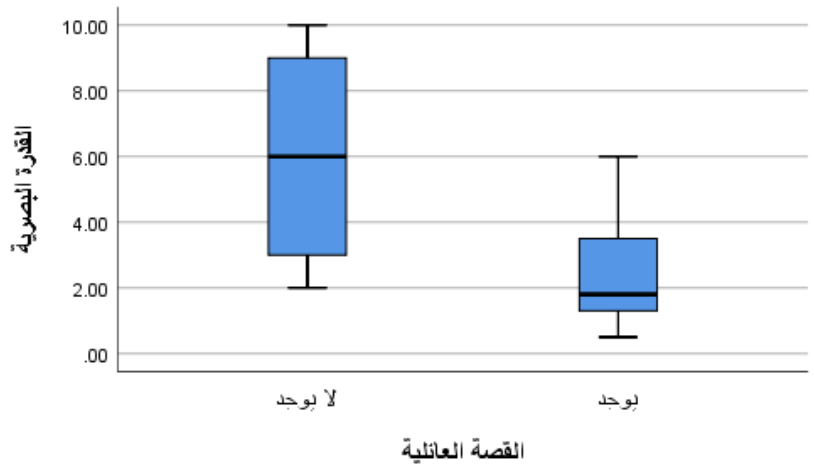


الشكل 21 :العلاقة بين القدرة البصرية وسماكة ONL

كما أن معادلة الانحدار الخطي تبين ان القدرة التنبؤية لمتغير سماكة ONL على حدة البصر (73.9%).

5. العلاقة بين حدة البصر والقصة العائلية:

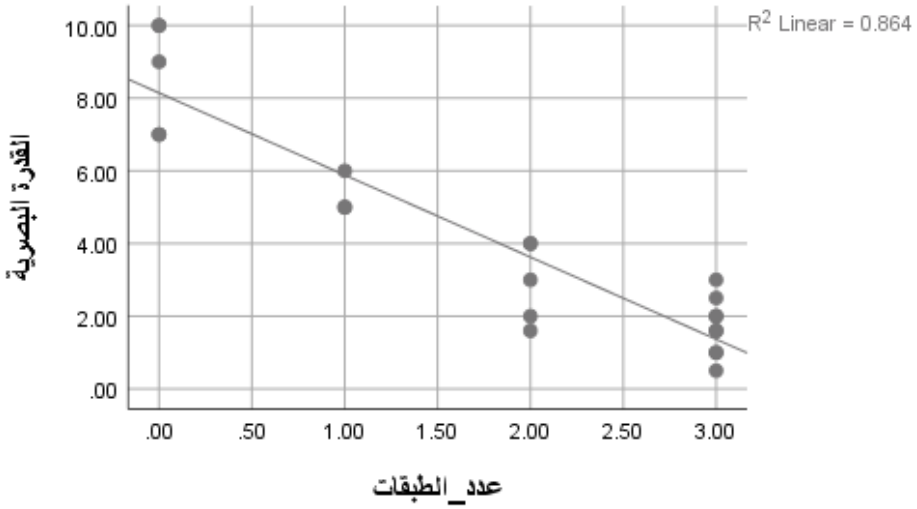
من الجدول السابق نجد أنه لا توجد علاقة ارتباطية بين القوة البصرية والقدرة البصرية، حيث بلغت قيمة (P-Value = 0.455) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل 22 :حدة البصر والقصة العائلية

6. العلاقة بين حدة البصر وعدد الطبقات المصابة:

من الجدول السابق نجد أنه توجد علاقة ارتباطية بين عدد الطبقات المصابة والقدرة البصرية، حيث بلغت قيمة (P–Value = 0.027) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل 23 :العلاقة بين حدة البصر وعدد الطبقات المصابة

كما أن معادلة الانحدار الخطي تبين ان القدرة التنبؤية لمتغير عدد الطبقات المصابة على القدرة البصرية (86.4%).

البحث الثاني: مناقشة نتائج البحث

كان الهدف من هذه الدراسة هو استخدام SD–OCT لتوصيف التغيرات في طبقات الشبكية الخارجية لمرضى RP وربطها بحدة البصر. وقد قمنا كخطوة أولى لتحقيق هذا الهدف باستخدام SD–OCT بتحديد طبقات الشبكية الخارجية المتأثرة هيكليًا في العين المصابة بالتهاب الشبكية الصباغي باستخدام SD–OCT.

باعتبار أن التهاب الشبكية الصباغي هو مرض مترقٍّ فقد كان لمتغير الوقت منذ بدء التشخيص في دراستنا ارتباطاً مهماً مع حدة البصر وهذا يوافق ما توصل إليه Sousa وزملاؤه (10) وهذا يعود إلى أن المرضى الذين يعانون من تنكس شبكي سريع غالباً ما يشخصون بعمر أبكر من أولئك الذين تكون سرعة المرض لديهم أقل. وقد وصف ذلك على نطاق واسع (112–115).

بالمقابل فقد خلص Sousa وزملاؤه إلى وجود علاقة بين حدة البصر والقصة العائلية الإيجابية وهذا يخالف ما توصلنا إليه إلا أن هذا المجال يتطلب دراسة جينية للعينة وهذا ما تفتقر له كلا الدراستين(10).

قام Sandberg وزملاؤه بدراسة الارتباط بين حدة البصر وسماكة الشبكية المركزية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي وخلصوا إلى ارتباط كل من ترقق الشبكية (بسبب فقدان الخلايا) وسماكة الشبكية (بسبب الوذمة) مع انخفاض حدة البصر. ولكن هذا الارتباط قد يكون مضللاً إذ قد تكون سماكة الشبكية طبيعية عند مرضى الوذمة الشافية قبل أن تضمر الشبكية ومع ذلك تكون حدة البصر منخفضة لديهم. ولهذه الأسباب كانت وذمة اللطخة معيارًا للاستبعاد في دراستنا(48).

كانت سماكة ONL أرق من الطبيعي عند 72.7% من مرضانا بينما بلغت هذه النسبة 95% و50% في دراستي Sousa وزملائه و Battaglia Parodi وزملائه على الترتيب. كما وقد بلغ متوسط سماكة ONL في دراستنا 15.258±59.05 ميكرون بينما بلغ في دراسة Sousa وزملائه 20.7 ± 31.6 ميكرون. وعلى الرغم من اختلاف هذه الأرقام إلا أن الدراسات الثلاثة توصلت إلى العلاقة المهمة إحصائياً بين حدة البصر وسماكة ONL (9,10). وبالمقابل ربط Sandberg وزملاؤه ترقق ONL مع التهاب الشبكية الصباغي المرتبط بالجنس XLRP، بينما لم نقم بإجراء دراسات وراثية على مرضانا (116).

غابت طبقة EZ عند 68.2% من المرضى في دراستنا بينما بلغت هذه النسبة 57% و61.3% و79.2% في دراسات Triolo, Giacinto وزملائه و Battaglia Parodi وزملائه وSousa وزملائه على الترتيب. وبالتالي فقد كانت النسبة التي توصلنا إليها قريبة من متوسط نسب الدراسات المشابهة. كما وقد توافقت دراستنا مع دراسة كل Battaglia Parodi وزملائه وSousa وزملائه بوجود علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر وسلامة EZ بينما لم يتناول Triolo, Giacinto وزملاؤه ارتباط طبقات الشبكية مع حدة البصر واكتفى بالتوصيف (8–10). وهذه نتيجة منطقية لاحتواء هذه الطبقة على الأقسام الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية ومن المعروف ارتباط سلامة المستقبلات بوظيفة بصرية أفضل (117, 118).

بلغت نسبة غياب طبقة ELM في دراستنا 45.5% وهي نسبة متقاربة مع ما توصل إليه كل من Battaglia Parodi وزملاؤه وSousa وزملاؤه حيث بلغت هذه النسبة في هاتين الدراستين 48% و45.8% على الترتيب ولكن اختلفت دراستنا عنهما بنتيجة عدم وجود علاقة مهمة مع حدة البصر وهذا ما قد يعود لصغر حجم العينة (9,10). بينما اختلف عن هذه النسب ما توصل إليه Triolo, Giacinto وزملاؤه حيث بلغت 13.6% (8).

بالإضافة إلى ذلك توصل Liu وزملاؤه إلى وجود علاقة بين تحليل الخلايا العقدية وELM وEZ. حيث كانت الخلايا العقدية أرق عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي بالمقارنة مع الشواهد، كما أن الامتداد الأقل للELM وEZ ترافق مع حدة بصر أسوأ. بينما كانت العلاقة الأقوى هي تلك بين حدة البصر والEZ وهذا يوافق ما توصلنا إليه في دراستنا (113).

تظهر دراستنا أن فقدان طبقات الشبكية الخارجية يتداخل بشكل كبير مع حدة البصر، حيث تنقص حدة البصر كلما زاد عدد الطبقات المتأثرة ما يدل على احتمالية وجود تأثير تراكمي. وهذه النتيجة تتوافق مع ما توصل إليه Sousa وزملاؤه (10). بالإضافة إلى ذلك وجد ماتسو وزملاؤه ارتباطًا بين عدد طبقات الشبكية المصابة وحدة البصر. لكنهم تناولوا طبقات شبكية مختلفة عن تلك التي قمنا بتقييمها؛ إذ شملت دراستهم طبقة الألياف العصبية والضفيرية الداخلية والضفيرية الخارجية دون أن يحددوا تأثير الطبقات المختلفة (5).

قام Yoon وزملاؤه بدراسة العلاقة بين البنى الدقيقة للطخة والوظيفة البصرية متمثلة بحدة البصر المصححة وبالساحة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي. وقد شملت البنى المدروسة كل من طبقة المستقبلات الضوئية والشبكية الخارجية والشبكية الداخلية وسماكة المشيمية تحت النقرية. وقد توصلت إلى أن طبقة المستقبلات الضوئية والشبكية الخارجية هي الأكثر ارتباطاً بالوظيفة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي وهذا يوافق نتائج دراستنا. كما خلصت إلى أنه لا علاقة لسماكة المشيمية تحت النقرة بالوظيفة البصرية .(11)

أجرينا كذلك معادلات انحدار خطي لمعرفة القيمة التنبؤية للمتغيرات بحدة البصر. وقد بلغت القيم التنبؤية بحدة البصر 89.2% و94.6% و73.9% و86.4% لمتغيرات الوقت منذ التشخيص وسلامة EZ وسماكة ONL وعدد الطبقات المصابة على الترتيب. وهذا يعني أن لهذه المتغيرات تأثير كبير في حدة البصر المصححة علماً أن التأثير الأكبر كان لطبقة EZ وهذا يوافق ما توصل إليه Battaglia Parodi وزملاؤه وSousa وزملاؤه (9,10). وبهذا الخصوص أكدت الدراسات الباثولوجية حول RP أن أول تغيير نسيجي مرضي يحدث في الأجزاء الخارجية من المستقبلات الضوئية حيث يقع EZ وذلك بسبب قصر الجزء الخارجي والتكثف السيتوبلازمي واستطالة المحوار العصبي وفي النهاية موت المخاريط (119–122).

البحث الثالث: المقارنة بالدراسات العالمية

1. دراسة Triolo, Giacinto et al 2013:(8)

أجريت في قسم العينية التابع لجامعة Vita-Salute San Raffaele في ميلان- إيطاليا ونشرت في مجلة Ophthalmic Research عام 2013 تحت عنوان:

Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Retinitis Pigmentosa

تناولت هذه الدراسة الموجودات الشكلية في اللطخة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي باستخدام SD-OCT ونسب انتشارها ومن ضمنها طبقات الشبكية الخارجية، بينما لم تدرس ارتباطها بحدة البصر.

بلغت نسبة اضطراب EZ (61.3%) وهي نسبة قريبة من دراستنا (68.2%) ونسبة غياب ELM (13.6%) بينما بلغت في دراستنا (45.5%).

2. دراسة Battaglia Parodi, Maurizio et al 2015:(9)

أجريت في قسم العينية التابع لجامعة Vita-Salute San Raffaele في ميلان-إيطاليا بالإضافة إلى جامعة Ordine Mauriziano في تورين-إيطاليا ونشرت في مجلة Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology عام 2015 تحت عنوان:

Correlation of SD-OCT findings and visual function in patients with retinitis pigmentosa

تناولت هذه الدراسة علاقة ارتباط سلامة طبقات الشبكية الخارجية مع حدة البصر المصححة عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي. وقد خلصت إلى وجود علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر المصححة وكل من طبقات

شبكية الخارجية وهذا ما يتوافق مع دراستنا باستثناء عدم وجود علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر المصححة وسلامة ELM في دراستنا.

3. دراسة Sousa, Keissy et al:(10)

أجريت في قسم العينية التابع لمستشفى de Braga في البرتغال ونشرت في مجلة Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology عام 2018 تحت عنوان:

Outer retinal layers as predictors of visual acuity in retinitis pigmentosa: a cross-sectional study

تناولت هذه الدراسة سلامة الطبقات الشبكية الخارجية ومدى تأثيرها في القدرة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

4. دراسة Yoon, Chang Ki, and Hyeong Gon Yu:(11)

أجريت في قسم العينية التابع لجامعة Seoul National University College of Medicine في سيؤول- كوريا الجنوبية ونشرت في مجلة Journal of Ophthalmology عام 2013 تحت عنوان:

The Structure-Function Relationship between Macular Morphology and Visual Function Analyzed by Optical Coherence Tomography in Retinitis Pigmentosa

تناولت هذه الدراسة العلاقة بين البنى الدقيقة للطخة والوظيفة البصرية متمثلة بحدة البصر المصححة وبالساحة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي. وقد شملت البنى المدروسة كل من طبقة المستقبلات الضوئية والشبكية الخارجية والشبكية الداخلية وسماكة المشيمية تحت النقرية. وقد توصلت إلى أن طبقة المستقبلات الضوئية والشبكية الخارجية هي الأكثر ارتباطاً بالوظيفة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي وهذا يوافق نتائج دراستنا. كما خلصت إلى أنه لا علاقة لسماكة المشيمية تحت النقرة بالوظيفة البصرية.

الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات ومحددات الدراسة

أولاً: الخلاصة:

كانت دراستنا من الدراسات المحلية القليلة التي تناولت موضوع التهاب الشبكية الصباغي. وقد قمنا بدراسة علاقة الارتباط بين طبقات الشبكية الخارجية وبعض المتغيرات الأخرى من جهة وحدة البصر من جهة أخرى، كما درسنا القيمة التنبؤية بحدة البصر للمتغيرات المرتبطة. وقد خلصنا إلى وجود علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر المصححة وكل من الوقت منذ التشخيص و سلامة EZ وسماكة ONL وعدد الطبقات المصابة؛ حيث ترافق طول مدة التشخيص وغياب EZ وترققONL وزيادة عدد الطبقات المصابة مع حدة بصر مصححة أسوأ عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي. بينما لم يتبين في دراستنا وجود علاقة مهمة إحصائياً بين حدة البصر المصححة والقصة العائلية الإيجابية أو سلامة ELM. وبدراسة القيم التنبؤية لهذه المتغيرات بحدة البصر تبين أن للEZ الأهمية الكبرى في التنبؤ بحدة البصر عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي بينما تمتلك الطبقات الأخرى تأثيراً تراكمياً على حدة البصر.

ثانياً: التوصيات:

- دراسة تغيرات طبقات الشبكية المحيطية وتأثيرها على الوظائف البصرية.
- إدخال طرق التشخيص الجيني لتمييز الأنماط الظاهرية لمختلف أنماط الوراثة المحتملة.
- إجراء دراسة مستقبلية والحصول على نتائج مؤكدة لتسلسل إصابة الطبقات الشبكية.
- إجراء دراسة على طبقات الشبكية الخارجية مع أوقات متابعة لاحقة وطويلة الأمد لدراسة التغيرات الحاصلة.
- دراسة علاقة موجودات الOCT مع الوظائف البصرية الأخرى كالساحة البصرية.

ثالثا:: محددات الدراسة:

- صغر العينة المدروسة.
- الدراسة مقطعية مستعرضة وبالتالي لا يوجد متابعة لحالة الطبقات الشبكية الخارجية مع تقدم المرض.
- الدراسة وحيدة المركز وتمثل مستشفى المواساة الجامعي، لذا لا بد من إجراء دراسة متعددة المراكز.
- اقتصار الدراسة على منطقة اللطخة.

المراجع

1. de Bruijn SE, Fiorentino A, Ottaviani D, Fanucchi S, Melo US, Corral-Serrano JC, et al. Structural variants create new topological-associated domains and ectopic retinal enhancer-gene contact in dominant retinitis pigmentosa. The American Journal of Human Genetics. 2020;107(5):802-14.

2. Nangia V, Jonas JB, Khare A, Sinha A. Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India eye and medical study. Acta ophthalmologica. 2012;90(8):e649-e50.

3. Wolfrum U, Nagel-Wolfrum K. The usher syndrome ,a human ciliopathy. Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde. 2018;235(3):273-80.

4. Na K-H, Kim HJ, Kim KH, Han S, Kim P, Hann HJ, et al. Prevalence, age at diagnosis, mortality, and cause of death in Retinitis Pigmentosa in Korea—a nationwide population-based study. American journal of ophthalmology. 2017;176:157-65.

5. Matsuo T, Morimoto N. Visual acuity and perimacular retinal layers detected by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. British journal of ophthalmology. 200.90-888:(7)91;7

6. Boughman JA, Conneally PM, Nance WE. Population genetic studies of retinitis pigmentosa. American journal of human genetics. 1980;32(2):223.

7. Tong KK, Lujan BJ, Zhou Y, Lin MC. Directional optical coherence tomography reveals reliable outer nuclear layer measurements. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2016;93(7):714.

8. Triolo G, Pierro L, Parodi MB, De Benedetto U, Gagliardi M, Manitto MP, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa. Ophthalmic research. 2013;50(3):160-4.

9. Battaglia Parodi M, La Spina C, Triolo G, Riccieri F, Pierro L, Gagliardi M, et al. Correlation of SD-OCT findings and visual function in patients with retinitis pigmentosa. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2016;254(7):1275-9.

10. Sousa K, Fernandes T, Gentil R, Mendonça L, Falcão M. Outer retinal layers as predictors of visual acuity in retinitis pigmentosa: a cross-sectional study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019;257(2):265-71.

11. Yoon CK, Yu HG. The structure-function relationship between macular morphology and visual function analyzed by optical coherence tomography in retinitis pigmentosa. Journal of Ophthalmology. 2013;2013.

12. Kincaid MC, Green WR. Anatomy of the vitreous, retina, and choroid. Vitreoretinal Disease: The Essentials New York: Thieme Medical Publisher. 1999:11-22.

13. Oyster C. Retinal III: regional variation and spatial organization (Chapter 15). The Human Eye–Structure and Function, Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts. 1999:649-700.

14. Provis JM, Diaz CM, Dreher B. Ontogeny of the primate fovea: a central issue in retinal development. Progress in neurobiology. 1998;54(5):549-81.

15. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: cones, the fovea and the avascular zone. Progress in retinal and eye research. 2013;35:63-81.

16. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina. Pediatric retina: Springer; 2011. p. 39-65.

17. Burke JM, Hjelmeland LM. Mosaicism of the retinal pigment epithelium: seeing the small picture. Molecular interventions. 2005;5(4):241.

18. Boulton M, Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. Eye. 2001;15(3):384-9.

19. Cunha-Vaz JG. The blood–retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. Experimental eye research. 2004;78(3):715-21.

20. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. Physiological reviews. 2005;85(3):845-81.

21. Thumann G, Hoffmann S, Hinton DR. Cell biology of the retinal pigment epithelium. Retina. 2006;1:137-52.

22. Newman E. Muller cells and the retinal pigment epithelium. Principles and practice of ophthalmology. 1994:398-419.

23. Menaka R. Role of Biological Photoreceptors and Its Significance. International Journal. 2015;2:48-50.

24. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ, Mack S .Principles of neural science: McGraw-hill New York; 2000.

25. Sharma RK, Ehinger BE. Development and structure of the retina. Adler's Physiology of the Eye: Clinical Applications. 2003;10:319-47.

26. FitzGibbon T. The human fetal retinal nerve fiber layer and optic nerve head: a DiI and DiA tracing study. Visual neuroscience. 1997;14(3):433-47.

27. Fitzgibbon T, Taylor S. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. Journal of Comparative Neurology. 1996;375(2):238-51.

28. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. Clinical and Experimental Optometry. 2005;88(5):269-81.

29. Callaway EM. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. The Journal of physiology. 2005;566(1):13-9.

30. Saint-Geniez M, D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. The International journal of developmental biology. 2004.

31. Cioffi G. Ocular circulation. Adler's Physiology of the Eye. 2003:747-84.

32. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. Progress in retinal and eye research. 2001;20(6):799-821.

33. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. American journal of ophthalmology. 1996;121(2):181-9.

34. Zhu M, Madigan MC, van Driel D, Maslim J, Billson FA, Provis JM, et al. The human hyaloid system: cell death and vascular regression. Experimental eye research. 2000;70(6):767-76.

35. Kellman PJ, Arterberry ME. Infant Visual Perception. 2006.

36. Ammann F, Klein D, Franceschetti A. Genetic and epidemiological investigations on pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. Journal of the neurological sciences. 1965;2(2):183-96.

37. Sharon D, Ben-Yosef T, Goldenberg-Cohen N, Pras E, Gradstein L, Soudry S, et al. A nationwide genetic analysis of inherited retinal diseases in Israel as assessed by the Israeli inherited retinal disease consortium (IIRDC). Human mutation. 2020;41(1):140-9.

38. O'Neal TB, Luther EE. Retinitis pigmentosa. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.

39. Huang Y, Enzmann V, Ildstad ST. Stem cell-based therapeutic applications in retinal degenerative diseases. Stem Cell Reviews and Reports. 2011;7(2):434-45.

40. Weleber RG, Gregory-Evans K. Retinitis pigmentosa and allied disorders. Volume 1: Basic Science, Inherited Retinal Disease, and Tumors: Elsevier Inc.; 2005. p. 395-498.

41. Weleber R. Retinitis pigmentosa and allied disorders. Retina. 2001;1:362-460.

42. Weinstein R. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis. 1999;14(4):181-4.

43. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet journal of rare diseases. 2006;1(1):1-12.

44. Herse P. Retinitis pigmentosa: visual function and multidisciplinary management. Clinical and Experimental Optometry. 2005;88(5):335-50.

45. Sumi I, Matsumoto S, Okajima O, Shirato S. The relationship between visual disability and visual scores in patients with retinitis pigmentosa .Japanese journal of ophthalmology. 2000;44(1):82-7.

46. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. Optometry-Journal of the American Optometric Association. 2009;80(7):384-40.1

47. Yang D. Social Security Disability Insurance: The Compounding Limitations of Medical Evidence through the Lens of Stroke Medicine. Quinnipiac Health LJ. 2016;19:91.

48. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. Investigative ophthalmology & visual science. 2005;46(9):3349-54.

49. Wang D, Chan W, Tam P, Baum L, Lam D, Chong K, et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications. Clinica Chimica Acta. 2005;351(1-2):5-16.

50. Musarella MA. Patient with Bardet-Biedl syndrome presenting with nystagmus at fifteen months of age. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2001;5(4):262-4.

51. Young R, Fishman GA. Color matches of patients with retinitis pigmentosa. Investigative ophthalmology & visual science. 1980;19(8):967-72.

52. Hanein S, Perrault I, Gerber S, Tanguy G, Hamel C, Dufier J-L, et al. Amaurose congénitale de Leber: le point sur l'hétérogénéité génétique, actualisation de la définition clinique. Journal français d'ophtalmologie. 2005;28(1):98-105.

53. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. The Lancet. 2006;368(9549):1795-809.

54. Bujakowska K, Audo I, Mohand-Saïd S, Lancelot ME, Antonio A, Germain A, et al. CRB1 mutations in inherited retinal dystrophies. Human mutation. 2012;33(2):306-15.

55. Schorderet DF, Haider N, Escher P. NR2E3-LINKED RETINAL DEGENERATIONS. Genetic Diseases of the Eye. 2012:437.

56. Parodi MB, La Spina C, Corradetti G, Berchicci L, Petruzzi G, Bandello F. Retinal hereditary and degenerative/dystrophic diseases (non-age-related macular degeneration). Retinal Pharmacotherapeutics. 2016;55:205-11.

57. Bessant DAR. Genotype-phenotype correlation in the inherited retinal dystrophies: University of London, University College London (United Kingdom); 2003.

58. Roux A. Molecular updates on Usher syndrome. Journal Francais D'ophtalmologie. 2005;28(1):93-7.

59. Beales P, Elcioglu N, Woolf A, Parker D, Flinter F. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. Journal of medical genetics. 1999;36(6):437-46.

60. Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossée M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, et al. Le point sur le syndrome de Bardet-Biedl. Journal français d'ophtalmologie. 2005;28(1):106-12.

61. Hichri H, Stoetzel C, Laurier V, Caron S, Sigaudy S, Sarda P, et al. Testing for triallelism: analysis of six BBS genes in a Bardet–Biedl syndrome family cohort. European journal of human genetics. 2005;13(5):607-16.

62. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. Science. 2001;293(5538):2256-9.

63. Saunier S, Salomon R ,Antignac C. Nephronophthisis. Current opinion in genetics & development. 2005;15(3):324-31.

64. Savige J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015;10(4):703-9.

65. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin A-L, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. The American Journal of Human Genetics. 2003;72(6):1359-69.

66. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype–phenotype correlation. Nephrology. 2018;23(10):904-11.

67. Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. Ageing research reviews. 2017;33:3-17.

68. Ku CA, Ng JK, Karr DJ, Reznick L, Harding CO, Weleber RG, et al. Spectrum of ocular manifestations in cobalamin C and cobalamin A types of methylmalonic acidemia. Ophthalmic Genetics. 2016;37(4):404-14.

69. Li A, Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Yao W, Iwata F, et al. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. The American Journal of Human Genetics. 2004;74(5):817-26.

70. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nature genetics. 1998;18(4):319-24.

71. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. Survey of ophthalmology. 2006;51(1):1-17.

72. Wanders RJ, Waterham HR, Leroy B. Refsum disease. GeneReviews®: University of Washington; 2015.

73. Luiro K, Kopra O, Lehtovirta M, Jalanko A. CLN3 protein is targeted to neuronal synapses but excluded from synaptic vesicles: new clues to Batten disease. Human molecular genetics. 2001;10(19):2123-31.

74. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM ,Scott LC, Gururaj A, et al. Mutations in the AHI1 gene, encoding jouberin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. The American Journal of Human Genetics. 2004;75(6):979-87.

75. Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D ,et al. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AHI1 in Joubert syndrome. Nature genetics. 2004;36(9):1008-13.

76. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1999 update). Documenta Ophthalmologica.56-143:(2)97;1998 .

77. Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Carr RE. Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. Ophthalmology. 1996;103(3):398-405.

78. Scholl HP, Kremers J. Large phase differences between L-cone–and M-cone–driven electroretinograms in retinitis pigmentosa. Investigative ophthalmology & visual science. 2000;41(10):3225-33.

79. Chan H, Brown B. Investigation of retinitis pigmentosa using the multifocal electroretinogram. Ophthalmic and Physiological Optics. 1998;18(4):335-50.

80. Maturi R, Bleau L. Multifocal ERG in practice. Rev Ophthalmol. 2004;11:1-8.

81. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, Egan CA, Fitzke FW, Webster AR, et al. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(8):3544-50.

82. Chen L, Wang N, Lai M, Hou F, He J, Fan X, et al. Clinical and genetic investigations in Chinese families with retinitis pigmentosa. Experimental Biology and Medicine. 2022:15353702221085711.

83. Daiger S, Sullivan L, Bowne S. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Clinical genetics. 2013;84(2):132-41.

84. Salmon J. Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach: Elsevier Health Sciences; 2019.

85. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Genes and mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015;5(10):a017129.

86. Dryja TP, McGee TL, Hahn LB, Cowley GS, Olsson JE, Reichel E, et al. Mutations within the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. New England Journal of Medicine. 1990;323(19):1302-7.

87. Jacobson SG, Kemp CM, Sung C-H, Nathans J. Retinal function and rhodopsin levels in autosomal dominant retinitis pigmentosa with rhodopsin mutations. American journal of ophthalmology. 1991;112(3):256-71.

88. Cideciyan AV, Hood DC, Huang Y, Banin E, Li Z-Y, Stone EM, et al. Disease sequence from mutant rhodopsin allele to rod and cone photoreceptor degeneration in man. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95(12):7103-8.

89. Wang AL, Knight DK, Thanh-thao TV, Mehta MC. Retinitis pigmentosa: review of current treatment. International ophthalmology clinics. 2019;59(1):263-80.

90. Mordes D, Luo X, Kar A, Kuo D, Xu L, Fushimi K, et al. Pre-mRNA splicing and retinitis pigmentosa. Molecular vision. 2006;12:1259.

91. Růžičková Š, Staněk D. Mutations in spliceosomal proteins and retina degeneration. RNA biology.52-544:(5)14;2017 .

92. Oishi M, Oishi A, Gotoh N, Ogino K, Higasa K, Iida K, et al. Comprehensive molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and Usher syndrome patients by next-generation sequencing. Investigative ophthalmology & visual science. 2014;55(11):7369-75.

93. Xu Y, Guan L, Shen T, Zhang J, Xiao X, Jiang H, et al. Mutations of 60 known causative genes in 157 families with retinitis pigmentosa based on exome sequencing. Human genetics. 2014;133(10):1255-71.

94. Yoon C-K, Kim NK, Joung J-G, Shin JY, Park JH, Eum H-H, et al. The diagnostic application of targeted re-sequencing in Korean patients with retinitis pigmentosa. BMC genomics. 2015;16(1):1-9.

95. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, Decker C, Preising MN, Friedburg C, et al. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. PLoS One. 2013;8(11):e78496.

96. Numa S, Oishi A, Higasa K, Oishi M ,Miyata M, Hasegawa T, et al. EYS is a major gene involved in retinitis pigmentosa in Japan: genetic landscapes revealed by stepwise genetic screening. Scientific reports. 2020;10(1):1-9.

97. Liu Q, Lyubarsky A, Skalet JH, Pugh EN, Pierce EA. RP1 is required for the correct stacking of outer segment discs. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(10):4171-83.

98. Audo I, Sahel J-A, Mohand-Saïd S, Lancelot M-E, Antonio A, Moskova-Doumanova V, et al. EYS is a major gene for rod-cone dystrophies in France. Human mutation. 2010;31.(5)

99. Dt H. Berson el, Dryja tP. retinitis pigmentosa. Lancet. 2006;368(9549):1795-809.

100. Talib M, Van Schooneveld MJ, Thiadens AA, Fiocco M, Wijnholds J, Florijn RJ, et al. Clinical and genetic characteristics of male patients with RPGR-associated retinal dystrophies: a long-term follow-up study. Retina. 2019;39(6):1186-99

101. Jayasundera T, Branham KE, Othman M, Rhoades WR, Karoukis AJ, Khanna H, et al. RP2 phenotype and pathogenetic correlations in X-linked retinitis pigmentosa. Archives of ophthalmology. 2010;128(7):915-23.

102. Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, et al. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: clinical and genetic findings in male patients and female carriers .International journal of molecular sciences. 2019;20(6):1518.

103. Kim SY, Jeong IW, Yang YS, Choi CW. Changes of the individual retinal layer thickness in non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Journal of the Korean Ophthalmological Society. 2017;58(12):1376-87.

104. Duker JS, Waheed NK, Goldman D. Handbook of Retinal OCT: Optical Coherence Tomography E-Book: Elsevier Health Sciences; 2021.

105. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical coherence tomography (OCT): principle and technical realization. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology. 2019:59-85.

106. Drexler W, Liu M, Kumar A, Kamali T, Unterhuber A, Leitgeb RA. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. Journal of biomedical optics. 2014;19(7):071412.

107. Tsang SH, Sharma T. Optical coherence tomography. Atlas of Inherited Retinal Diseases. 2018:11-3.

108. Abreu-González R, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, López JD, Guajardo LL. Swept source OCT versus spectral domain OCT: myths and realities. 2016. p. 459-60.

109. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. Biotechniques. 2005;39(6):S6-S13.

110. Choma MA, Sarunic MV, Yang C, Izatt JA. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. Optics express. 2003;11(18):2183-9.

111. Liu G, Liu X, Li H, Du Q, Wang F. Optical coherence tomographic analysis of retina in retinitis pigmentosa patients. Ophthalmic Research. 2016;56(3):111-22.

112. Berson EL. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. Investigative ophthalmology & visual science. 1993;34(5):1659-76.

113. Liu G, Li H, Liu X, Xu D, Wang F. Structural analysis of retinal photoreceptor ellipsoid zone and postreceptor retinal layer associated with visual acuity in patients with retinitis pigmentosa by ganglion cell analysis combined with OCT imaging. Medicine. 2016;95.(52)

114. Grover S, Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ, Derlacki DJ. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa. Ophthalmology. 1996;103(10):1593-600.

115. Flynn MF, Fishman GA, Anderson RJ, Roberts DK. Retrospective longitudinal study of visual acuity change in patients with retinitis pigmentosa. Retina. 2001;21(6):639-46.

116. Sandberg MA, Rosner B, Weigel-DiFranco C, Dryja TP, Berson EL. Disease course of patients with X-linked retinitis pigmentosa due to RPGR gene mutations. Investigative ophthalmology & visual science. 2007;48(3):1298-304.

117. Gangaputra S, Lovato JF, Hubbard L, Davis MD, Esser BA, Ambrosius WT, et al. Comparison of standardized clinical classification with fundus photograph grading for the assessment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema severity. Retina (Philadelphia, Pa). 2013;33.(7)

118. Milam AH, Li Z-Y, Fariss RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. Progress in retinal and eye research. 1998;17(2):175-205.

119. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. Retina. 2011;31(8):1609-19.

120. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, Naito T, Hagiwara A, Kumagai K, et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. Journal of Ophthalmology. 2013;2013.

121. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, et al. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2009;116(3):504-12.

122. Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(1):101-8.

الملاحق

أولاً: الموافقة المستنيرة:

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

الطبقات الشبكية الخارجية كمنبئات لحدة البصر عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي: دراسة مقطعية مستعرضة.

أنا الطبيبة نور صموئيل معماري طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين وجراحتها في كلية الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف لتحري سلامة الطبقات الشبكية الخارجية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري ودراسة تأثيرها على القدرة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

و يتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية :

إجراء استجواب سريري يشمل أسئلة عن القصة العينية المرضية والدوائية والجراحية لمعرفة ملائمة المريض للدراسة وعدم تحقيقه لمعايير الاستبعاد من الدراسة. إجراء فحص عيني شامل يتضمن:

- فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي Topcon slit lamp SL-D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

- قياس أسواء الانكسار الموجودة بصورة أوتوماتيكية بجهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي Autorefractor Topcon KR-8100P (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- تقييم حدة الإبصار المصححة لكافة المرضى على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).
- فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر باستخدام عدسة Volk® 78 diopter بعد تطبيق موسع حدقي Tropicamide 0.5% وفحص الشبكية المركزية والمحيطية.
- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT للشبكية باستخدام جهاز Spectral Domain OCT (Germany, Heidelberg Inc, Heidelberg Engineering).

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

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

المخاطر و الفوائد

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث .
- الفوائد تكمن في تحري سلامة الطبقات الشبكية الخارجية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري ودراسة تأثيرها على القدرة البصرية عند مرضى التهاب الشبكية الصباغي.

الموافقة على المشاركة

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

ملاحظة

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

دمشق في / / .

د. نور صموئيل معماري 0994580619

البريد الالكتروني nourmaamary93@gmail.com

ثانياً: استمارة المريض الخاصة بالبحث:

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض العين وجراحتها

استمارة جمع بيانات

معلومات التعريف بعنصر الدراسة:

الرقم ID	
الاسم	
العمر	
الجنس	
القصة العائلية لRP	
الوقت منذ التشخيص	

الفحص العيني:

	OD	OS
BCVA		
أسواء الانكسار		
ملاحظات إضافية		

OCT:

	OD	OS
حالة EZ		
حالة ERM		
سماكة ONL بالميكرون		
ملاحظات إضافية		

الملخص باللغة الإنكليزية

Abstract

Background: The local studies that deal with retinitis pigmentosa in general are few. And as this condition is the most prevalent hereditary retinal dystrophy, it is important to study the relationship between the integrity of outer retinal layers and best corrected visual acuity in patients with retinitis pigmentosa.

Purpose: To evaluate the integrity of the outer retinal layers using optical coherence tomography and study their effect on visual acuity in patients with retinitis pigmentosa.

Methods: A cross-sectional study that included 22 eyes of patients with retinitis pigmentosa who visited ophthalmology clinics in Almouwasat University Hospital in Damascus during the period from May 2021 to May 2022. Exclusion criteria were macular edema, cataract, vitreous densities or any retinal, optic nerve, or corneal disease that could interfere with visual acuity, in addition to low image quality. We studied the correlation of best corrected visual acuity to family history of retinitis pigmentosa, time from diagnosis, EZ integrity, ELM integrity and ONL thickness.

Results : ONL thickness was decreased in 72.7% of patients, mean ONL thickness was (59.05±15.258). EZ and ELM layers were absent in 68.2% and 45.5%, respectively. When studying the correlation there was a statistically significant relationship between best corrected visual acuity and EZ integrity (P=0.026), ONL thickness (P=0.025), time from diagnosis (P=0.001) and number of affected layers (P=0.027). On the other hand there was no statistically significant relationship between best corrected visual acuity and family history (P=0.455) or ELM integrity (P=0.882). The study of prediction values of visual acuity showed that the EZ had the highest value (94.6%).

Conclusions: The status of outer retinal layers affects best corrected visual acuity in patients with retinitis pigmentosa. The integrity of EZ was the most important predictor of visual acuity while the other outer layers have a cumulative effect in the progression of vision loss.

Keywords: Retinitis pigmentosa, optical coherence tomography, outer retinal layers, outer nuclear layer, ellipsoid zone.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Ophthalmology

Outer Retinal Layers as Predictors of Visual Acuity in Retinitis Pigmentosa: a Cross-Sectional Study

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree (M.Sc) in Ophthalmology

By
Nour Samoel Maamary, MD.

Supervisor
Iyad Shaddoud, PhD. MD.