



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم أمراض العين وجراحاتها

تخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري
وتخانة البقعة الصفراء لدى المرضى المعالجين
بالهيدروكسي كلوركين باستخدام تقنية التصوير المقطعي
التوافقي البصري

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

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. لبابه عادل يونس

إشراف:

رئيس القسم :

أ.م.د. محمد مطيع عودة

أ.م.د. معتز سعد الدين

العام الدراسي

2025 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

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

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور محمد مطيع عودة صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي، وكلية الطب في جامعة دمشق.

إهداء

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: الشبكية.....(9)

❖ أولاً: المقدمة.....(10)

❖ ثانياً: لمحة جنينية.....(11)

❖ ثالثاً: التشريح.....(12)

الفصل الثاني: التصوير المقطعي التوافقي البصري.....(28)

❖ أولاً: مقدمة.....(29)

❖ ثانياً: الأنواع.....(30)

❖ ثالثاً: علاقته مع التشريح.....(34)

❖ رابعاً: الاستطابات.....(36)

❖ خامساً: مضادات الاستطاب.....(38)

❖ سادساً: المبدأ.....(38)

❖ سابعاً: تحضير المريض.....(40)

❖ ثامناً: بروتوكولات المسح.....(40)

❖ تاسعاً: العيوب الصناعية.....(41)

الفصل الثالث: سمية الكلوركين والهيدروكسي كلوركين.....(42)

❖ أولاً: مقدمة.....(43)

❖ ثانياً: الآلية.....(44)

❖ ثالثاً: الوبائيات.....(45)

❖ رابعاً: الحرائك الدوائية السمية.....(46)

❖ خامساً: القصة المرضية والفحص.....(46)

❖ سادساً: التقييم.....(47)

❖ سابعاً: العلاج.....(53)

❖ ثامناً: التشخيص التفريقي.....(54)

❖ تاسعاً: الإنذار.....(58)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(60)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(65)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(86)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(89)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(96)

▪ المراجع.....(97)

▪ الملاحق.....(108)

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	الشبكية	(10)
الشكل (2)	التطور الجنيني لطبقات الشبكية	(11)
الشكل (3)	طبقات الشبكية	(13)
الشكل (4)	الخلايا في طبقات الشبكية	(14)
الشكل (5)	العصي والمخاريط	(17)
الشكل (6)	توزع أنواع المخاريط في اللوحة	(18)
الشكل (7)	أشكال الخلايا العقدية	(19)
الشكل (8)	أنواع خلايا أمكرين	(21)
الشكل (9)	أنواع الخلايا ثنائية القطب	(23)
الشكل (10)	التقارب بين الشبكية المركزية والمحيطية	(25)
الشكل (11)	تروية الشبكية	(26)
الشكل (12)	مسار العصب البصري	(27)
الشكل (13)	مبدأ ال OCT بشكل عام	(29)
الشكل (14)	أنواع ال OCT	(30)
الشكل (15)	آلية عمل تقنيات ال OCT المختلفة	(32)
الشكل (16)	الصورة بتقنيات ال OCT المختلفة	(33)
الشكل (17)	طبقات الشبكية بال OCT	(36)
الشكل (18)	صور A scan وصور B scan	(39)
الشكل (19)	المسح الشبكي والمسح الشعاعي	(40)
الشكل (20)	آلية عمل الهيدروكسي كلوروكين	(44)
الشكل (21)	الفحوص العينية الموصى بها مع الهيدروكسي كلوروكين	(48)
الشكل (22)	تواتر الفحوص العينية الموصى به مع الهيدروكسي كلوروكين	(49)

الشكل (23)	تواتر الفحوص العينية الموصى به مع الهيدروكسي كلوروكين	(49)
الشكل (24)	انقطاع خط سلامة المستقبيلات الضوئية	(50)
الشكل (25)	علامة الطبقة الطائر	(50)
الشكل (26)	التألق الذاتي لقعر العين في اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين	(51)
الشكل (27)	تخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر في اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين	(52)
الشكل (28)	علامة bull's eye في اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين	(52)
الشكل (29)	اعتلال القرنية الدوامي الناتج عن الهيدروكسي كلوروكين	(55)
الشكل (30)	طريقة تقسيم ال RNFL في دراستنا	(63)
الشكل (31)	طريقة تقسيم الشبكية المركزية في دراستنا	(64)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	المخطط البياني	الصفحة
المخطط البياني (1)	توزع العينة حسب المجموعات	(66)
المخطط البياني (2)	توزع العينة حسب الجنس	(67)
المخطط البياني (3)	التوزع حسب نمط اعتلال الشبكية السريري	(80)
المخطط البياني (4)	توزع قيم ثخانة الشبكية المركزية	(83)
المخطط البياني (5)	توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية	(85)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	توزع المرضى حسب العمر	(69)
الجدول (2)	توزع المرضى حسب استقطاب الهيدروكسي كلوركين	(71)
الجدول (3)	توزع المرضى حسب مدة استخدام الهيدروكسي كلوركين	(73)
الجدول (4)	توزع المرضى حسب جرعة الهيدروكسي كلوركين	(75)
الجدول (5)	توزع المرضى حسب أفضل حدة إبصار مصححة	(77)
الجدول (6)	اختبار Post Hoc Tukey HSD لمقارنة أفضل حدة إبصار مصححة	(77)
الجدول (7)	توزع المرضى حسب اختبار الألوان	(79)
الجدول (8)	اختبار Post Hoc Tukey HSD لمقارنة اختبار الألوان	(79)
الجدول (9)	توزع قيم ثخانة الشبكية المركزية	(81)
الجدول (10)	توزع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية	(84)
الجدول (11)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(92)

-الملخص-

خلفية البحث: لا تزال أهمية التصوير المقطعي التوافقي البصري لتقييم تأثير الهيدروكسي كلوركين على الشبكية مثاراً للجدل

هدف البحث: يهدف البحث لدراسة ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري وثخانة البقعة الصفراء لدى المرضى المعالجين بـاليهدروكسي كلوركين باستخدام تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري

مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية مستعرضة مضبوطة بالشاهد شملت 70 مريضاً من المراجعين للعيادات العينية في مستشفى المواساة الجامعي من 2024/3/1 حتى 2025/1/1. تم تقسيم العينة لمجموعة الشواهد وشملت 35 مريضاً ومجموعة المرضى الموضوعين على الهيدروكسي كلوركين وشملت 35 مريضاً وبدورها تم تقسيم هذه المجموعة لمجموعة مع تغيرات بفحص قعر العين ومجموعة دون تغيرات بفحص قعر العين. تم إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري لقياس ثخانة اللوحة وثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول حليلة العصب البصري.

النتائج: كان متوسط ثخانة الشبكية المركزية في الشاهد 249.52 مكرون وفي اعتلال الشبكية السرييري 224.16 مكرون ($P \text{ Value} = 0.045$) وبدون اعتلال الشبكية السرييري 242.48 مكرون ($P \text{ Value} = 0.18$)، وكان متوسط سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية في الشاهد 107.2 مكرون وفي اعتلال الشبكية السرييري 86.9 مكرون ($P \text{ Value} = 0.012$) وبدون اعتلال الشبكية السرييري 102.4 مكرون ($P \text{ Value} = 0.22$).

الاستنتاجات: وجدنا أن التصوير المقطعي التوافقي البصري يفيد في كشف ترقق طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري في المرضى ذوي الاعتلال الشبكي المثبت سريريّاً فقط، كما يفيد في كشف ترقق طبقات الشبكية الداخلية بغياب التغيرات السرييرية بفحص قعر العين.

الكلمات المفتاحية: التصوير المقطعي التوافقي البصري، الهيدروكسي كلوركين.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1. المقدمة:

• استُخدم مركب الكلوركين في البداية كدواء مضاد للملاريا، ثم لعب لاحقاً دوراً علاجياً هاماً في العديد من الأمراض الرثوية، كالذئبة الحمامية الجهازية (SLE)، التهاب المفاصل الرثياني (RA)، والعديد من الحالات الالتهابية الجلدية الأخرى. لوحظت السمية الشبكية للكلوركين على مدى عقود من الزمن [1].

• تم استبدال الكلوركين بشكل واسع بنظيره الهيدروكسي كلوركين في العديد من أنحاء العالم نظراً لكون تحمّله أفضل بالجرعات العالية. يتشارك الدواء في الخصائص العلاجية والسمية نفسها. رغم أن السمية الشبكية المُحدثة بالهيدروكسي كلوركين أقل تواتراً [2] لكنها تبقى موضعاً للاهتمام نظراً لاحتمالية فقدان البصر غير العكوس [3].

• تتظاهر السمية الدوائية بالكلوركين والهيدروكسي كلوركين سريرياً بشكل نموذجي بتغيرات صباغية ثنائية الجانب في البقعة الصفراء تعفّ غالباً عن مركز الخُفيرة، وتُعرف بعلامة عين الثور (bull's eye). قد تُلاحظ السمية الشبكية بشكل أقل تواتراً كتغيرات في الشبكية الأكثر محيطية دون تغيرات هامة في البقعة [4,5]. قد يشكو المرضى من تدني الرؤية المركزية، عيوب في الساحة البصرية، اضطراب رؤية الألوان، العمى الليلي، ورهاب الضوء. الكشف المبكر للسمية قبل حدوث تغيرات بفحص قعر العين ذو أهمية حيوية لأن السمية الشبكية قد تكون عكوسة في المرحلة المبكرة في حال الإيقاف الفوري للدواء.

• الآلية الدقيقة للسمية الشبكية لازالت غير واضحة. تدلّ التغيرات السريرية الوصفية على أنّ طبقات الشبكية القاصية (الظهارة المصطبغة الشبكية (RPE) وطبقة المستقبلات البصرية) قد تتأثر بشكل بدئي. تقترح الدراسات المجراة على الفئران أن خلايا المستقبلات البصرية تتأثر بشكل رئيسي بالإضافة إلى تشحّم عكوس في طبقات الشبكية الداخلية وتتكس غير عكوس في خلايا المستقبلات البصرية، والذي يستمر في التطور على الرغم من إيقاف الدواء [6,7].

- أشار [8] Rosenthal وزملاؤه في تقرير سابق إلى أن إعطاء الكلوركين بالطريق الوريدي عند القردة أدى إلى حدوث تغيرات هامة في طبقات الشبكية الداخلية والخارجية ظهرت على المستوى النسيجي بغياب أي موجودات سريرية بفحص قعر العين، وتصوير الأوعية الظليل بالفلوريسين، والاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية .
- تمت ملاحظة التغيرات البدئية في طبقة الخلايا العقدية الشبكية (ganglion cell layer)، بترام أجسام سايتوبلاسمية غشائية تبعها تنكس هذه الخلايا. في المراحل المتأخرة تمت مشاهد التغيرات التنكسية أيضاً في خلايا طبقة المستقبلات البصرية و الظهارة الصبغية الشبكية (RPE) على الترتيب. اقترح أن هذه التغيرات في البنى عديدة الطبقات تحدث ثانوياً لتبدلات في تصنيع البروتين [9,10] وأكسدة الشحوم [11] .
- أظهرت دراسة أخرى ل Hallberg [12] وزملاؤه أن التأثير على استقلاب الشحوم الفوسفورية بعد الاستخدام طويل الأمد للكلوركين في الفئران كان واضحاً في الخلايا العقدية الشبكية بشكل انتقائي دون خلايا طبقة المستقبلات البصرية أو خلايا الظهارة المصبغة الشبكية. هذه الموجودات تقترح أن الخلايا العقدية الشبكية قد تتأثر بشكل بدئي أو أولي في المراحل المبكرة للسمية الشبكية، لذلك نتوقع أن بنية طبقة الخلايا العقدية مع محاورها، أي طبقة الألياف العصبية الشبكية، يمكن أن تتأذى في المرضى الذين يأخذون هذه الأدوية لفترة هامة من الزمن.
- استخدمنا في هذه الدراسة التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) لتقييم سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري في المرضى ذوي الاستخدام طويل الأمد للهيدروكسي كلوركين . كما تم في هذه الدراسة إجراء قياس كمي لثخانة الطبقات الداخلية والخارجية والسماكة الكلية للشبكية في القطب الخلفي باستخدام خوارزمية مؤتمتة وتمت مقارنة النتائج مع شواهد أصحاء وأسوياء بصرياً من نفس العمر والجنس والعرق .

2. بعض الدراسات السابقة:

- ❖ قام S Pasadhika و GA Fishman (13) بدراسة سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري وسماكة الطبقات الداخلية والخارجية للشبكية في البقعة الصفراء باستخدام التصوير المقطعي التوافقي

البصري (Sd - OCT) في المرضى ذوي الاستخدام المزمن للهيدروكسي كلوركين أو الكلوركين. تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات :

- المجموعة الأولى : شملت 4 مرضى لديهم سمية شبكية بالكلوركين أو الهيدروكسي كلوركين مع موجودات مرضية بفحص قعر العين .
- المجموعة الثانية : شملت 8 مرضى مع استخدام مزمن دون تغيرات بفحص قعر العين .
- المجموعة الثالثة : شملت 8 شواهد أسوياء بصرياً .

نتيجة الدراسة كانت متوسط الأعمار في المجموعة الأولى والثانية والثالثة كان 57.6 ± 8.0 و 54.9 ± 11.0 و 53.7 ± 10.5 على الترتيب ($p = 0.83$). مدة التعرض الوسطية كانت (12 - 5) سنة في المجموعة الأولى و (35 - 6) سنوات في المجموعة الثانية. سبعة (88%) من أصل ثمانية أعين في المجموعة الأولى أظهرت ترقق في طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري في ربع واحد على الأقل، بينما لم يظهر ذلك لدى أي من أفراد المجموعتين الثانية والثالثة. بالنسبة للبقعة الصفراء أظهرت المجموعة الأولى ترقق هام في سماكة الطبقات الداخلية والخارجية وكامل سماكة الشبكية بالمقارنة مع المجموعة الثالثة ($p < 0.001$). المجموعة الثانية أظهرت ترقق هام فقط في طبقات الشبكية الداخلية بالمقارنة مع المجموعة الثالثة ($p < 0.001$)

وجدت هذه الدراسة أن التصوير المقطعي التوافقي البصري يفيد في كشف ترقق طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري في المرضى ذوي الاعتلال الشبكي المثبت سريرياً فقط، بينما يفيد في كشف ترقق طبقات الشبكية الداخلية بغياب التغيرات السريرية بفحص قعر العين .

❖ قام Ko Eun Kim وزملاؤه (14) بتقييم معقد الخلايا العقدية في البقعة الصفراء (GCC) وسماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري (RNFL) لدى مرضى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين مختلف الشدة . شملت العينة 66 مريضاً مع اعتلال شبكية بالهيدروكسي كلوركين، و 66 مريضاً دون اعتلال شبكية. تم تقسيم مرضى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين إلى مرحلة باكرة ومتوسطة وشديدة. وجدت هذه الدراسة أن متوسط ثخانة معقد الخلايا العقدية (GCC) في البقعة وطبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري كانت ناقصة بشكل هام عند مرضى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين

مقارنة بالمرضى دون اعتلال شبكية. الاختلاف في متغيرات معقد الخلايا العقدية (GCC) في البقعة الصفراء كان هاماً إحصائياً بين المرضى في المراحل المختلفة خاصة بين المراحل الباكرة والشديدة.

❖ قام Eun Jung Lee وزملاؤه (15) بقياس سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري باستخدام تقنية التصوير المقطعي المحوسب لدى مستخدمي الهيدروكسي كلوركين. شملت الدراسة 77 مستخدماً للهيدروكسي كلوركين و 20 شاهد وكانت المدة الوسطية لاستخدام الهيدروكسي كلوركين 63.6 ± 38.4 شهراً.

وجدت هذه الدراسة أن ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري لم تتغير لدى مستخدمي الهيدروكسي كلوركين، ولم يتم إيجاد رابط بينها وبين مدة الاستخدام أو الجرعة التراكمية، وبالتالي فإن سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري ليست مشعراً مفيداً للكشف المبكر عن السمية الشبكية .

3. مشكلة البحث:

دراسة تأثير استخدام الهيدروكسي كلوركين على سماكة البقعة الصفراء وطبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري.

4. هدف البحث:

كشف التغيرات السمية للهيدروكسي كلوركين على الشبكية، وبالتالي تقييم الضرر البصري الذي قد ينتج عن استخدامها، وإمكانية الوقاية من هذا الضرر في حال الكشف المبكر عنه.

5. أهمية البحث:

تأتي أهمية كشف التغيرات الشبكية المُحدثة بالهيدروكسي كلوركين عن طريق التصوير المقطعي التوافقي البصري، من الآثار الجانبية العينية الهامة لهذا الدواء والتي قد تصل إلى احتمالية فقدان الرؤية غير العكوس، خصوصاً أنّ ضرراً هاماً قد يحدث قبل حدوث أي أعراض أو تغيرات سريرية بفحص قعر العين.

6. مسوغات البحث:

إن كشف التغيرات الشبكية المُحدثة بالهيدروكسي كلوركين باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري خصوصاً قبل تطوّر أعراض أو علامات سريرية بفحص قعر العين، قد يمكّننا من كشف السمية قبل الوصول إلى مرحلة الضرر غير العكوس، وبالتالي وقاية المرضى من المخاطر المحتملة والتي قد تصل لفقدان الرؤية كما ذكرنا سابقاً.

7. محددات البحث:

- 1- لم يتم الرّبط مع فحص السّاحة البصريّة.
- 2- لم يتم الرّبط مع تخطيط الشبكية الكهربائي.
- 3- إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري يحتاج تعاون المريض.

8. حدود البحث:

- العينة: 70 مريضاً فقط
- الحد الزمني: من 2024/3/1 حتى 2025/1/1 فقط
- الحد المكاني: مستشفى المواساة الجامعي في دمشق

9. منهج البحث وأدواته:

- إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- أخذ قصة سريرية مفصلة وجمع بيانات تتضمن العمر , الجنس , العرق , السوابق العينية, مدة استخدام الدواء , الجرعة , وزن الجسم الحالي والسابق , و الأعراض العينية (في حال وجودها) . بالإضافة إلى السوابق الجراحية والدوائية والتأكد من ملاءمة المريض للدراسة وعدم وجود أي من معايير الاستبعاد .
- إجراء فحص عيني شامل يتضمّن :
 1. إجراء فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي
(Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً .
 2. قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي
(Autorefractor Topcon KR-8100P1 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
 3. تقييم أفضل قدرة بصرية مُصحّحة (BCVA) على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز
(Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
 4. قياس ضغط العين عبر جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الهوائي
(Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
 - أو بمبدأ goldmann applanation tonometry عبر الجهاز المرفق بالمصباح الشقي .
 5. فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر باستخدام عدسة مساعدة Volk® 78 Diopter بعد تطبيق موسّع حدقي 0.5% Tropicamide. وفحص الشبكية المركزية والمحيطية والعصب البصري بشكلٍ دقيقٍ لتحري وجود أمراض أخرى على مستوى القطب الخلفي للعين .
 6. إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للشبكية وقياس سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري (RNFL), كما سيتم قياس ثخانة الطبقات الداخلية والخارجية وكامل سماكة الشبكية في البقعة الصفراء باستخدام جهاز

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

تدوين البيانات بشكلٍ دوري ومنظمّ وجمعها لحين انتهاء الدراسة ومن ثمّ إجراء الدراسات الإحصائية اللازمة .

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن الشبكية من حيث لمحة جنينية والتشريح والطبقات
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن التصوير المقطعي التوافقي البصري من حيث مبدأه وأنواعه واستطباباته
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين من حيث آلية العمل وآلية السمية والأعراض والتشخيص والعلاج والتشخيصات التفريقية والإنذار

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

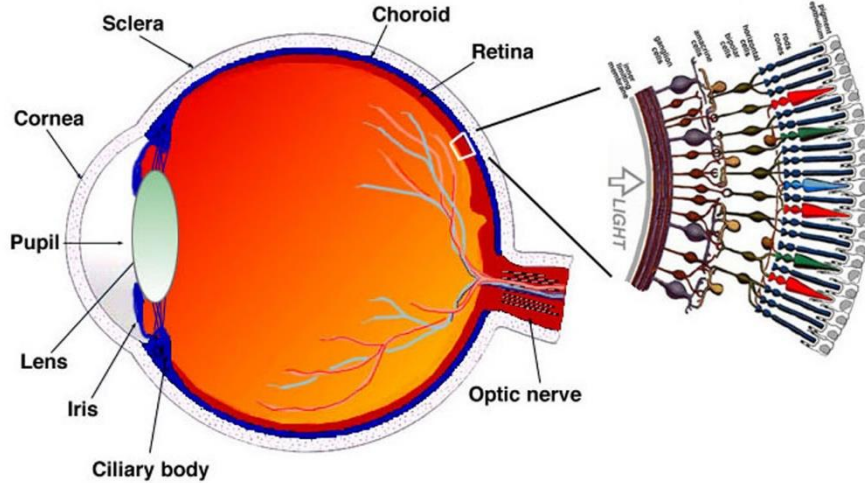
الدراسة النظرية

الفصل الأول

الشبكية

أولاً: المقدمة Introduction

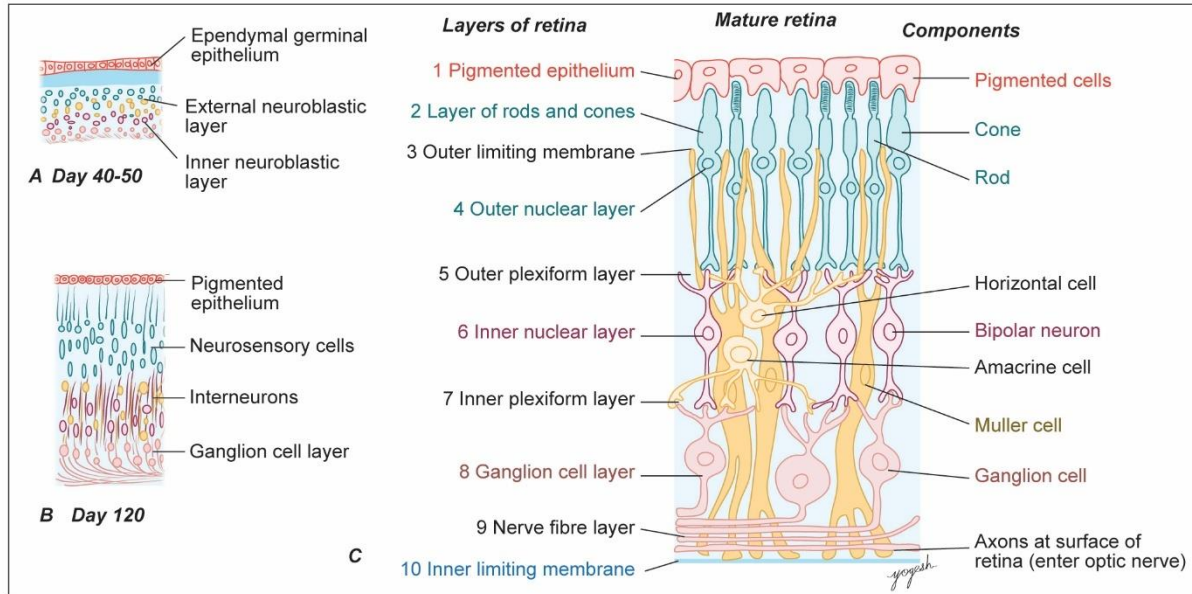
الشبكية هي الطبقة الداخلية في العين المسؤولة عن معالجة الرؤية، وتحول الطاقة الضوئية من الفوتونات إلى طاقة عصبية. (16،17) تقع الشبكية في الجزء الخلفي من كرة العين، وهي الامتداد الوحيد للدماغ الذي يمكن رؤيته خارج القحف. إن تطور الشبكية هو عملية طويلة ومعقدة تبدأ خلال الأسبوع الرابع من تطور الجنين وتستمر حتى السنة الأولى من الحياة، وبسبب هذه العملية التطورية الطويلة والمعقدة تكون الشبكية عرضة للإصابات الجينية والبيئية التي يمكن أن تؤثر سلباً على تطورها. تتطور الأنسجة الشبكية لتصبح الأنسجة الأكثر استهلاكاً للطاقة في جسم الإنسان، حيث تستهلك الأكسجين بشكل أسرع من أي نسيج آخر. (18) يتم تزويد الشبكية بالأكسجين من تروية دموية مزدوجة فريدة تقسم الشبكية إلى طبقات خارجية وداخلية لتوفير أكسجة أكثر كفاءة. تتكون الشبكية نفسها من ستة خطوط خلوية مختلفة مقسمة إلى طبقات مختلفة، كل منها تلعب دوراً محدداً في إنشاء ونقل الرؤية. تؤدي أنواع الخلايا المختلفة دوراً معيناً وتشكل دوائر وظيفية متخصصة في اكتشاف التغيرات والحركات وباقي الوظائف البصرية.



الشكل (1) الشبكية (16)

ثانياً: لمحة جنينية Embryology:

تشتق الشبكية من خلايا الأديم الظاهر (ectodermal) وخلايا العرف العصبي (neural crest)، وتبدأ في التطور كحوصلين بصريين optic vesicles على الجانبين الوحشيين من الدماغ الأمامي الجنين، حيث تتجوفان وتشكلا خندقين بصريين optic grooves. بحلول الأسبوع الثامن من التطور، تتشكل الشبكية إلى طبقات سابقة من الخارج إلى الداخل: الطبقة الصباغية، الغشاء المحدد الخارجي، منطقة التكاثر proliferation zone، الطبقة العصبية الخارجية external neuroblastic layer، الطبقة العصبية الداخلية internal neuroblastic layer، طبقة الألياف العصبية، والغشاء المحدد الداخلي. تتطور الطبقة العصبية الداخلية إلى العصي والمخاريط الحساسة للضوء. تتكون الطبقة الصباغية الخارجية من خلايا تنشأ مباشرة من الظهارة العصبية البصرية optic neuroepithelium. تهاجر خلايا العرف العصبي نحو العين وتتحول إلى الخلايا الصباغية المشيمية choroidal melanocyte (16).



الشكل (2) التطور الجنيني لطبقات الشبكية (16)

ثالثاً: التشريح Anatomy

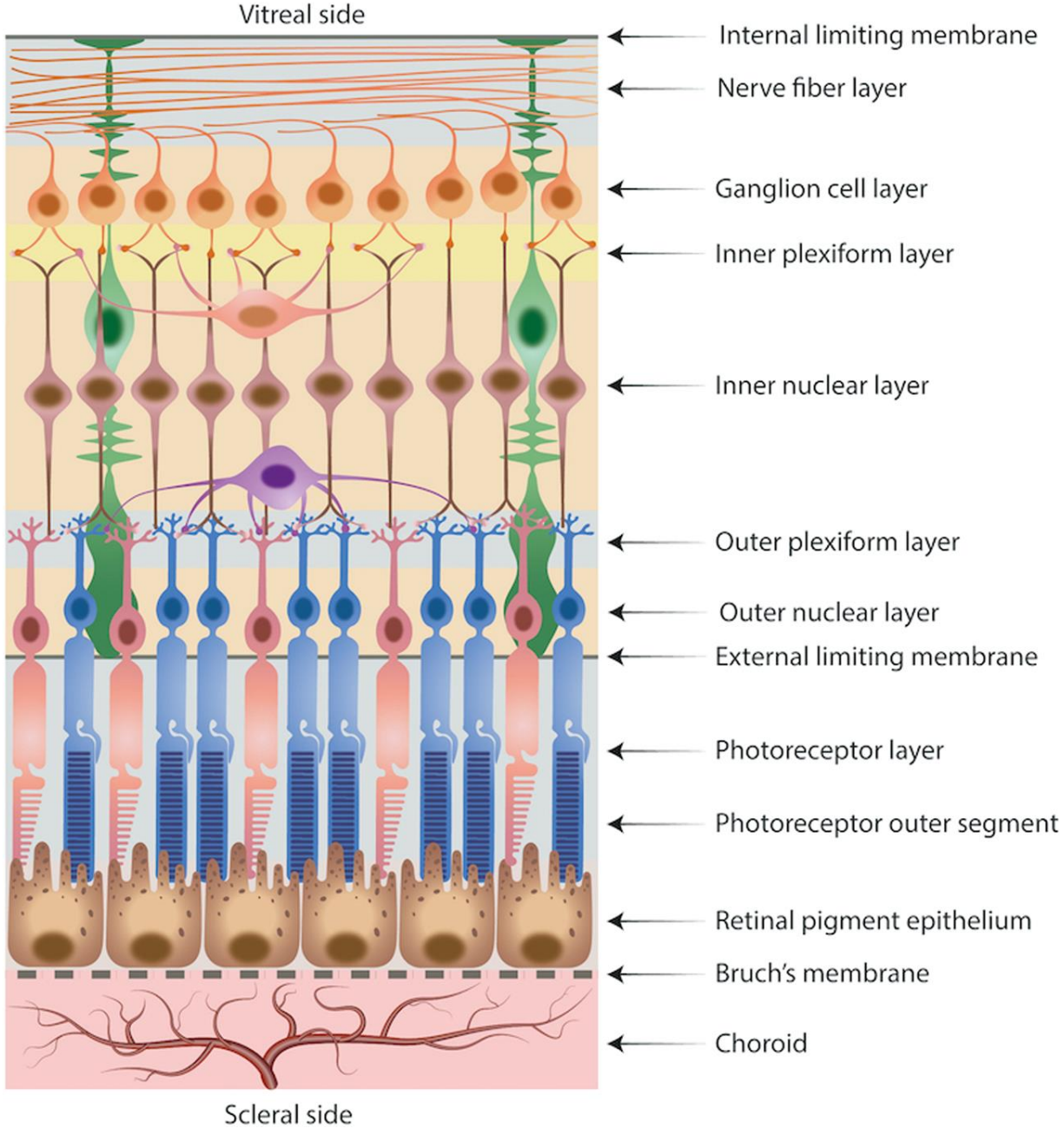
3-1 - مقدمة Introduction:

تغطي الشبكية الجزء الخلفي بالكامل من العين، باستثناء منطقة العصب البصري، وتمتد أمامياً لتصل إلى 360 درجة بشكل دائري عند الحاشية المشرشرة (ora Serrata) التي تشكل نقطة التقاء الشبكية مع الجسم الهدبي.

3-2 - طبقات الشبكية Retina Layers:

تعتبر الشبكية بنية طبقية مكونة من عشر طبقات متميزة من الخلايا العصبية المترابطة بواسطة المشابك ومن الظهارة الصباغية. تنقسم الخلايا إلى ثلاثة أنواع أساسية: الخلايا المستقبلة للضوء (photoreceptor cells)، والخلايا العصبية (neuronal cells)، والخلايا الدبقية (glial cells). الطبقات من الأقرب للمشيمية إلى الأبعد هي كما يلي (16):

- الظهارة الصباغية للشبكية (Retinal Pigment Epithelium)
- طبقة العصي والمخاريط (The layer of rods and cones)
- الغشاء المحدد الخارجي (External limiting membrane)
- الطبقة النووية الخارجية (Outer nuclear layer)
- الطبقة الضفيريّة الخارجية (Outer plexiform layer)
- الطبقة النووية الداخلية (Inner nuclear layer)
- الطبقة الضفيريّة الداخلية (Inner plexiform layer)
- طبقة الخلايا العقدية (Ganglion cell layer)
- طبقة ألياف العصب البصري (Nerve fiber layer - NFL)
- الغشاء المحدد الداخلي (Inner limiting membrane)



الشكل (3) طبقات الشبكية (16)

داخل هذه الطبقات من الشبكية توجد أنواع متعددة من الخلايا المختلفة ذات وظائف محددة تساعد في تحويل الفوتونات الواردة إلى كمونات عمل (action potentials) تعالجها قشرة الدماغ وتحولها إلى رؤية ثلاثية الأبعاد. تشمل الأنواع الستة المختلفة من الخلايا في الشبكية (16):

- العصي (Rods)

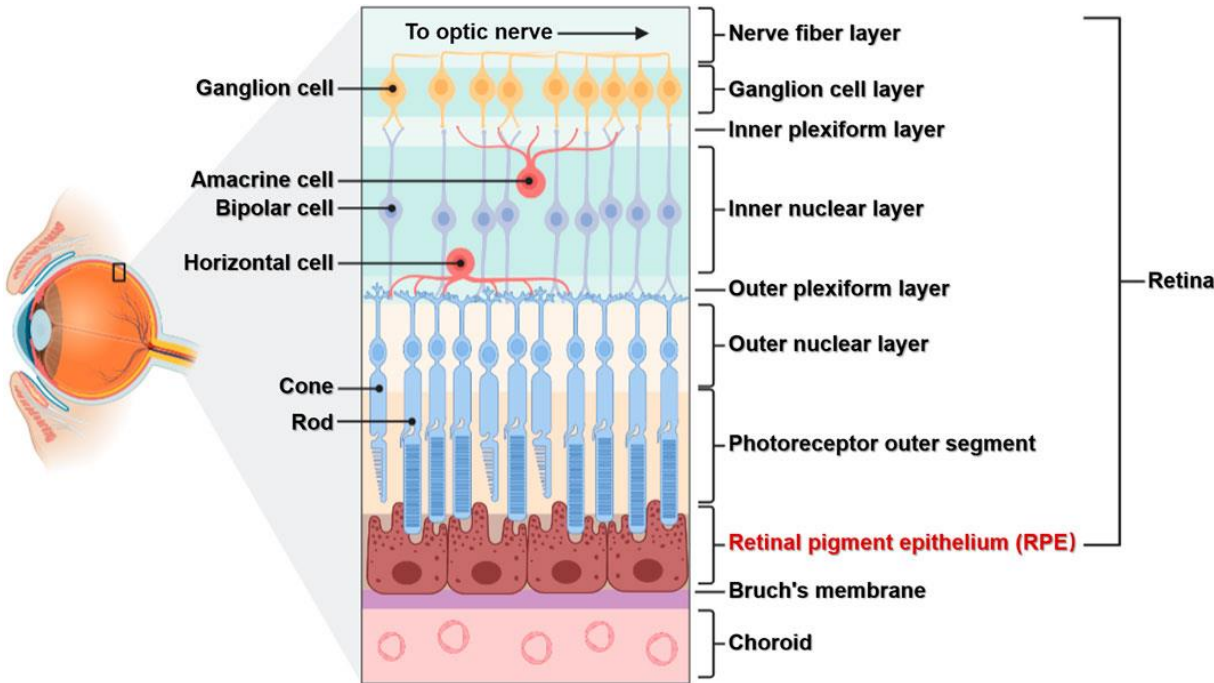
- المخاريط (Cones)

- الخلايا العقدية الشبكية (Retinal Ganglion cells)

- الخلايا ثنائية القطب (Bipolar cells)

- الخلايا الأفقية (Horizontal cells)

- خلايا أماكرين (Amacrine cells)



الشكل (4) الخلايا في طبقات الشبكية (16)

الغشاء المحدد الداخلي Inner limiting membrane

يعتبر الغشاء المحدد الداخلي ILM السطح الداخلي للشبكية الذي يجاور الجسم الزجاجي، وبالتالي يشكل حاجزاً فاصلاً بين الشبكية العصبية والزجاجي. يحتوي على زوائد شبكية لخلايا مولر المتصلة جانبياً وأجزاء أخرى من الغشاء القاعدي.

طبقة ألياف العصب البصري (NFL) (NFL) Nerve fiber layer

تحتوي هذه الطبقة على محاور الخلايا العقدية التي تتشكل العصب البصري

طبقة الخلايا العقدية Ganglion cell layer

تحتوي هذه الطبقة على الخلايا العقدية الشبكية (retinal ganglion cells – RGCs) وخلايا أمكرين المنتشرة.

الطبقة الضفيرية الداخلية Inner plexiform layer:

تتكون الطبقة الضفيرية الداخلية من شبكة كثيفة من الألياف التي تشكلها التغصنات المتشابكة للخلايا العقدية الشبكية (RGCs) وخلايا الطبقة النووية الداخلية.

الطبقة النووية الداخلية Inner nuclear layer

تحتوي هذه الطبقة على أجسام الخلايا ثنائية القطب، والخلايا الأفقية، وخلايا أمكرين.

الطبقة الضفيرية الخارجية Outer plexiform layer

تحتوي هذه الطبقة على مشابك عصبية بين العصي والمخاريط مع الخلايا الأفقية. كما توجد الشعيرات الدموية بشكل أساسي في هذه الطبقة.

الطبقة النووية الخارجية Outer nuclear layer

تحتوي هذه الطبقة على أجسام العصي والمخاريط، وامتدادات من أجسام خلايا العصي والمخاريط.

الغشاء المحدد الخارجي External limiting membrane

تحتوي هذه الطبقة على قواعد bases الخلايا المستقبلية للضوء من العصي والمخاريط. يشكل الغشاء المحدد الخارجي ELM حاجزاً بين الحيز تحت الشبكي، الذي تمتد منه الأجزاء الداخلية والخارجية للعصي والمخاريط لتكون في ارتباط وثيق مع طبقة الظهارية الصباغية، والشبكية العصبية الصحيحة.

الظهارة الصباغية للشبكية Retinal pigment epithelium

تمتلك الظهارية الصباغية الشبكية (RPE) العديد من الوظائف بما في ذلك استقلاب فيتامين A، وصيانة الحاجز الدموي-الشبكي blood-retina barrie، والبلعمة phagocytosis للأجزاء الخارجية لمستقبلات الضوء، وإنتاج عديدات السكاريد المخاطية mucopolysaccharide المحيطة بالأجزاء الخارجية من الشبكية، والنقل النشط للمواد إلى داخل وخارج الظهارية الصبغية للشبكية. (16)

3-3- خلايا الشبكية Retinal Cells:

العصي Rods:

يمكن تتبع منشأ خلايا العصي إلى الأسماك البدائية piscine ancestor التي قامت بتطوير العصي عبر تغيير المخاريط الموجودة مسبقاً. يُفترض أن هذا التغيير التطوري سمح للكائنات الحية بتحقيق بقاء أفضل في البيئات ذات الإضاءة المنخفضة. في البشر تشكل العصي حوالي 95% من مستقبلات الضوء، وهي متخصصة في الرؤية بمستويات الإضاءة المنخفضة، وتساعد في خلق رؤية بالأبيض والأسود (scotopic vision). تتركز العصي في الشبكية الخارجية وتزداد كثافتها كلما انتقلنا نحو محيط الشبكية، حيث لا توجد عصي في النقطة المركزية Central Fovea.

تختلف العصي عن المخاريط بطرق متنوعة. تتميز العصي بسرعة استجابة speed of response بطيئة، وحساسية مكانية spatial acuity منخفضة، وحساسية تباين contrast sensitivity منخفضة أيضاً، على عكس المخاريط التي تمتلك السرعة العالية، والحساسية المكانية العالية، وحساسية التباين العالية. (19) على الرغم من اختلاف خلايا العصي عن المخاريط إلا أن الجودة البصرية خارج المحور البصري باستخدام خلايا العصي جيدة بشكل ملحوظ. (20)

من الضروري معرفة أن ضعف الحساسية المكانية spatial acuity للعصي ليس نتيجة لأي نقص جوهري في بنيتها، بل يعود سببه للتوصيل العصبي wiring. ترتبط العديد من العصي مع خلية عقدية واحدة (RGC)، بينما تحافظ المخاريط على نسبة 1 إلى 1 بينها وبين الخلايا العقدية، مما يسمح بظهور هذا الاختلاف في الحساسية المكانية.

تتميز العصي بحساسية أعلى للفوتونات الفردية من الضوء مقارنة بالمخاريط، بينما تكون المخاريط أكثر حساسية لأطوال موجية معينة (ألوان) من الضوء. يسمح تكوين العصي في النظام الشبكي باستخدام حساسيتها الفريدة للفوتونات ودمج إشارة الفوتون لفترة أطول من خلال تجميع عدة خلايا قضبان على RGC واحدة، وبالتالي تقليل تشويش البيئة المحيطة background noise. تستخدم العصي الغلوتامات glutamate كناقل عصبي لها وتتصل بالخلايا ثنائية القطب bipolar cells من الدرجة الثانية في الطبقة الشبكية الخارجية.

	Rod Cells	Cone Cells
Location in retina	Found around periphery	Found around centre (fovea)
Optimal light conditions	Dim light ('night' vision)	Bright light ('day' vision)
Visual acuity	Low resolution (many rods : one bipolar cell)	High resolution (one cone : one bipolar cell)
Colour sensitivity	All wavelengths	Certain wavelengths (red, green, blue)
Type of vision	Achromatic (black and white)	Colour
Number of types	One (all contain rhodopsin)	Three different iodopsin pigments
Relative abundance	Many	Fewer

الشكل (5) العصي والمخاريط (20)

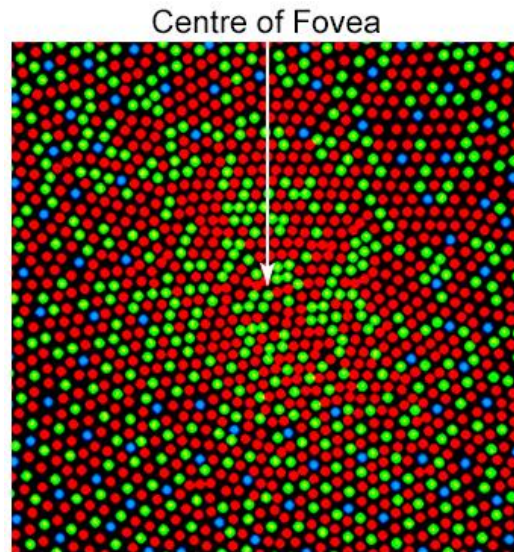
المخاريط Cons:

تحتوي الشبكية على حوالي 6 إلى 7 ملايين مخروط، مما يشكل فقط 5% من إجمالي عدد مستقبلات الضوء في الشبكية، لكن تعتمد حدة الرؤية على ما 100000 مخروط. على عكس العصي، تكون المخاريط أقل حساسية للفوتونات بشكل عام ولكنها أفضل في الاستجابة لأحد ثلاثة أطوال موجية محددة من الضوء (الألوان). تخصص خلايا المخاريط في اكتشاف الضوء الأحمر (64%)، أو الضوء الأخضر (32%)، أو الضوء الأزرق

(2%) وتتركز بشكل أساسي في المنطقة المركزية من الشبكية المعروفة باسم البقعة (macula). تحتوي النقرة المركزية على 100% من المخاريط ولا تحتوي على عصي، مما يوفر رؤية عالية الدقة.

في النقرة هناك نسبة 2 إلى 1 من المخاريط الحمراء والخضراء، بينما تكون المخاريط في محيط البقعة مسؤولة عن اكتشاف الضوء الأزرق. تساعد المخاريط الدماغ في معالجة الرؤية الضوئية (photopic vision)، التي تتضمن رؤية الألوان عند مستويات إضاءة متغيرة، والتي يستخدمها البشر في حياتهم اليومية. تتيج الكثافة العالية للمخاريط في النقرة للدماغ التمييز بين نقطتين، وبشكل عام تسمح المخاريط بحساسية مكانية كبيرة على الرغم من أن خلايا العصي أكثر حساسية للفوتونات.

تحتوي المخاريط في البقعة على نسبة 1 إلى 1 من الاتصالات المشبكية مع الخلايا العقدية الشبكية (retinal ganglion cells - RGC)، على عكس خلايا العصي التي لديها نسبة 3 إلى 1، مما يسمح لكل مخروط بالمساهمة بكمية أكبر من البيانات البصرية في الصورة العامة التي يحاول الدماغ فك تشفيرها. تختلف خلايا المخاريط عن خلايا العصي بطرق عديدة. على سبيل المثال، يمكن لخلايا المخاريط التكيف مع الضوء بسرعة ولا تصبح مشبعة تحت الضوء الثابت كما تفعل العصي. بعد التأكد الضوئي photobleaching يمكن للمخاريط استعادة كمون غشائها خلال 20 ملي ثانية، بينما قد تتطلب خلايا العصي أكثر من 20 دقيقة لاستعادته. تستخدم المخاريط الغلوتامات glutamate أيضاً كناقل عصبي لها وتتصل بالخلايا ثنائية القطب bipolar cells من الدرجة الثانية في الطبقة الشبكية الخارجية. (19)



الشكل (6) توزيع أنواع المخاريط في اللوحة (20)

الخلايا العقدية الشبكية Retinal Ganglion Cells:

تعتبر الخلايا العقدية الشبكية (Retinal Ganglion Cells – RGC) هي الخلايا العصبية الرئيسية في الشبكية، كما أنها تعتبر أيضًا فئة ثالثة من مستقبلات الضوء التي تساهم في العمليات الفسيولوجية لإيقاع الساعة البيولوجية circadian rhythm، وتعديل إفراز الميلاتونين، وتنظيم حجم الحدقة. (21) هناك حوالي 20 نوعًا مختلفًا من الخلايا العقدية RGC، و1 إلى 2% من جميع الخلايا العقدية RGC حساسة للضوء من خلال التعبير الانتقائي عن الببتيد العصبي المعدل G-protein المسمى ميلانوبسين (melanopsin). (22)

تتلقى الخلايا العقدية RGC سيالات محفزة من نوعين من الخلايا العصبية الوسيطة، وهي خلايا أمكرين (amacrine cells) والخلايا ثنائية القطب (bipolar cells). تشكل الخلايا العقدية RGC وخلايا أمكرين وحدة وظيفية لمراكز التشغيل والإيقاف التي تسمح للدماغ بتفسير نقطة صغيرة تتحرك عن بُعد. (23) ترسل الخلايا العقدية RGC المحاور العصبية التي تتجمع في القرص البصري وتمر عبر الصفيحة المثقبة (lamina cribrosa) حتى لا تتداخل مع الضوء الوارد. تتجه محاور الخلايا العقدية RGC نحو النواة فوق التصالب (suprachiasmatic nucleus)، والنواة أمام السقف الزيتونية (olivary pretectal nucleus)، والقسم البطني من النواة الركبية الوحشية (ventral division of the lateral geniculate nucleus)، والمنطقة ما قبل البصرية (preoptic area)، وبالتالي تساعد في تزامن الإيقاعات البيولوجية ورد الفعل الضوئي للحدقة. (24،25)

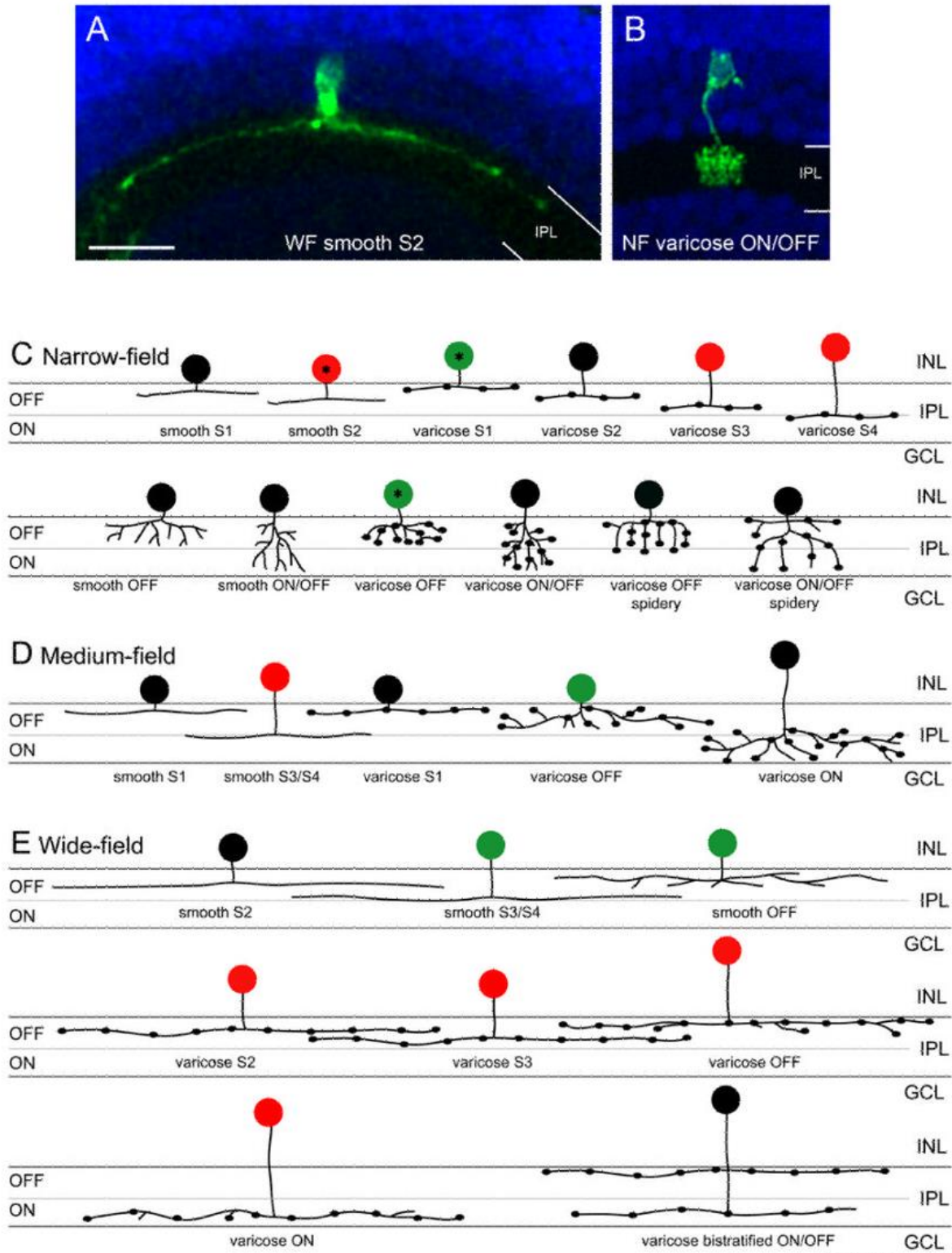
SOMA	DENDRITE			
Size	Field size	Stratification	Shape	Compactness
Small	Small	Mono-	Normal	Normal
Large	Large	Bi-	Thorny	Sparse
		Diffuse	Recursive	

الشكل (7) أشكال الخلايا العقدية (20)

خلايا أماكرين Amacrine Cells:

خلايا أماكرين هي خلايا عصبية بسيطة تطلق الناقل العصبي المثبط GABA أو الجلايسين glycine. ومع ذلك نظرًا لفيزيولوجيا الوصلات الفجوية الفريدة لديها، يمكن أن تكون مثبطة أو محفزة. هناك تنوع كبير بين خلايا أماكرين، وتؤدي مجموعة متنوعة من الوظائف داخل الشبكية؛ حيث تعمل كخلايا متعددة الاستخدامات في الشبكية. تتشابه الأنواع المختلفة من الخلايا العقدية الشبكية (retinal ganglion cells – RGC) مع مجموعة أكثر تنوعًا من خلايا أماكرين. حتى الآن اكتشف الباحثون 20 نوعًا مختلفًا من الخلايا العقدية مع أكثر من 42 نوعًا مختلفًا من خلايا أماكرين المرافقة لها. يسمح هذا التنوع بين خلايا أماكرين بتشكيل دوائر وظيفية مخصصة تسمح للشبكية باكتشاف ظلال وحركات مختلفة من الضوء في اتجاهات معينة.

تُقسم خلايا أماكرين إلى خلايا أماكرين ذات المجال الواسع wide field، والمجال المتوسط medium field، والمجال الضيق narrow field. هناك طيف مختلف من تبادل المعلومات اعتمادًا على المجال المحدد الذي تعمل فيه خلية أماكرين كما يوحي اسمها. على سبيل المثال تخصص خلايا أماكرين ذات المجال الواسع في التواصل أفقيًا عبر طبقة واحدة من الشبكية، مما يساعد في دمج المعلومات الأفقية. بينما تخترق خلايا أماكرين ذات المجال الضيق المزيد من طبقات الشبكية عموديًا، مما يسمح بدمج المعلومات عموديًا. يمكن تصنيف خلايا أماكرين أيضًا إما قبل المشبكية (pre-synaptic) أو بعد المشبكية (post-synaptic)، مما يسمح لخلايا أماكرين بأن تكون مثبطة أو محفزة على الرغم من أنها تطلق فقط الناقلات العصبية المثبطة، حيث تقوم خلايا أماكرين قبل المشبكية بتنشيط نهايات الخلايا ثنائية القطب، وتقوم خلايا أماكرين بعد المشبكية بتنشيط الشجيرات (dendrites) الخاصة بالخلايا العقدية RGC. اكتشف العلماء مؤخرًا أن خلايا أماكرين لها أيضًا وظيفة نظيرة صماوية (paracrine)، حيث تطلق بعض الأنواع الدوبامين (23،25).



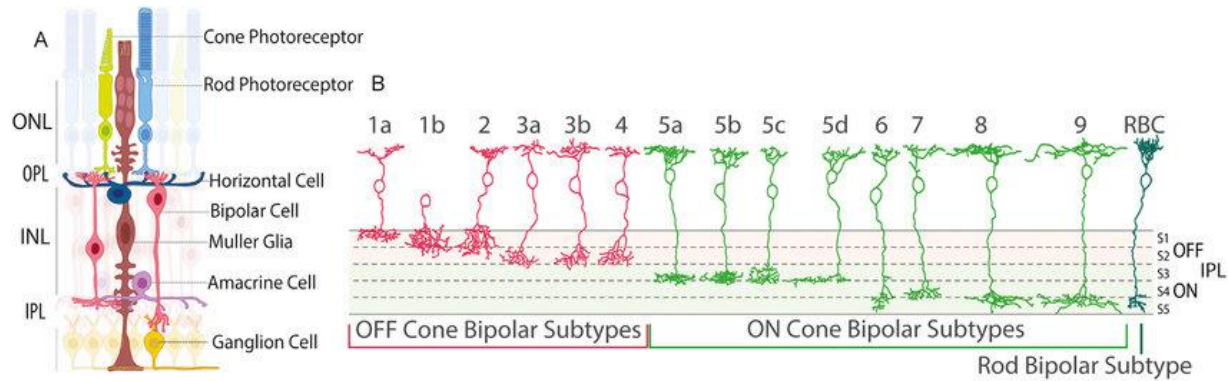
الشكل (8) أنواع خلايا أمكرين (20)

الخلايا ثنائية القطب Bipolar Cells:

تعتبر الخلايا ثنائية القطب (Bipolar Cells) خلايا عصبية ذات محاور طويلة، سُميت نسبةً إلى اتجاه محاورها بزاوية 180 درجة، والتي تستقبل المدخلات البصرية من الخلايا المستقبلية للضوء (العصي والمخاريط) وتقوم بإرسال محاورها لتصل الخلايا العقدية الشبكية. يوجد ثلاثة عشر نوعًا مختلفًا من الخلايا ثنائية القطب، وتنقسم إلى الخلايا ثنائية القطب للعصي (rod bipolar cells) والخلايا ثنائية القطب للمخاريط (cone bipolar cells) اعتمادًا على الخلية التي تستقبل منها المدخلات.

يتم تقسيم كل خلية ثنائية القطب للمخاريط وللعصي بشكل إضافي اعتمادًا على ما إذا كانت تتحفز استجابةً للضوء (ON-bipolar cells) أو يحدث فيها فرط استقطاب (OFF-bipolar cells). تكون الخلايا ثنائية القطب للمخاريط إما من نوع ON أو OFF، بينما تكون الخلايا ثنائية القطب للعصي من نوع ON فقط. تتخصص العصي في الرؤية العتمة (scotopic vision) وبالتالي تحتاج فقط إلى تحديد ما إذا كانت الفوتونات تضرب الشبكية كمياً، لذا فإن الخلايا ثنائية القطب من نوع ON كافية لهذه الوظيفة الثنائية. بينما توفر خلايا المخاريط معلومات للرؤية الضوئية (photopic vision) التي يمكن أن تميز التفاصيل الدقيقة، والحركات، والألوان، وهذا يتطلب كل من الخلايا ثنائية القطب من نوع ON و OFF لتفريق الفوتونات الواردة نوعيًا.

ترتبط الخلايا ثنائية القطب بين الطبقات الداخلية والخارجية من الشبكية من خلال تشكيل اتصال مشبكي مع العصي والمخاريط في الطبقة الضفيرية الداخلية (inner plexiform layer - IPL). تصطف الخلايا ثنائية القطب المختلفة في خمس طبقات مختلفة داخل الطبقة الضفيرية الداخلية IPL، وتتشابك مع الخلايا العقدية RGC، وخلايا أمكرين، والخلايا الأفقية. تقوم خلايا أمكرين بتنشيط نهايات الخلايا ثنائية القطب قبل المشبك في الطبقة الضفيرية الداخلية IPL. تقدم الخلايا الأفقية مدخلات مثبطة GABAergic إلى الخلايا ثنائية القطب. لذلك، تتلقى الخلايا ثنائية القطب مدخلات محفزة glutamatergic من العصي والمخاريط، ومدخلات مثبطة GABAergic من الخلايا الأفقية، وفي المقابل توفر الخلايا ثنائية القطب مدخلات محفزة glutamatergic إلى الخلايا العقدية RGC وخلايا أمكرين. (25،26)



الشكل (9) أنواع الخلايا ثنائية القطب (25)

الخلايا الأفقية Horizontal Cells:

تشارك الخلايا الأفقية في تعديل نقل المعلومات بين الخلايا ثنائية القطب ومستقبلات الضوء، وتساعد العينين على التكيف مع ظروف الإضاءة الساطعة والمنخفضة. لديها اتصالات أفقية واسعة ومنشرة. هناك ثلاثة أنواع متميزة من الخلايا الأفقية في الشبكية، مع توزيع أجسامها الخلوية في الغالب في الطبقة النووية الداخلية. تعتبر الخلايا الأفقية خلايا عصبية مثبطة GABAergic حيث تقدم مدخلات مثبطة إلى الخلايا ثنائية القطب بالإضافة إلى تغذية راجعة مثبطة لكل من العصي والمخاريط. ومع ذلك لا يزال عملها مثاراً للجدل بين الباحثين، حيث تفترض الأبحاث أن الخلايا الأفقية لا تستخدم GABA للتنشيط، بل تنشط الخلايا ثنائية القطب ومستقبلات الضوء عن طريق تعديل درجة الحموضة (pH) داخل الشق المشبكي synaptic cleft.

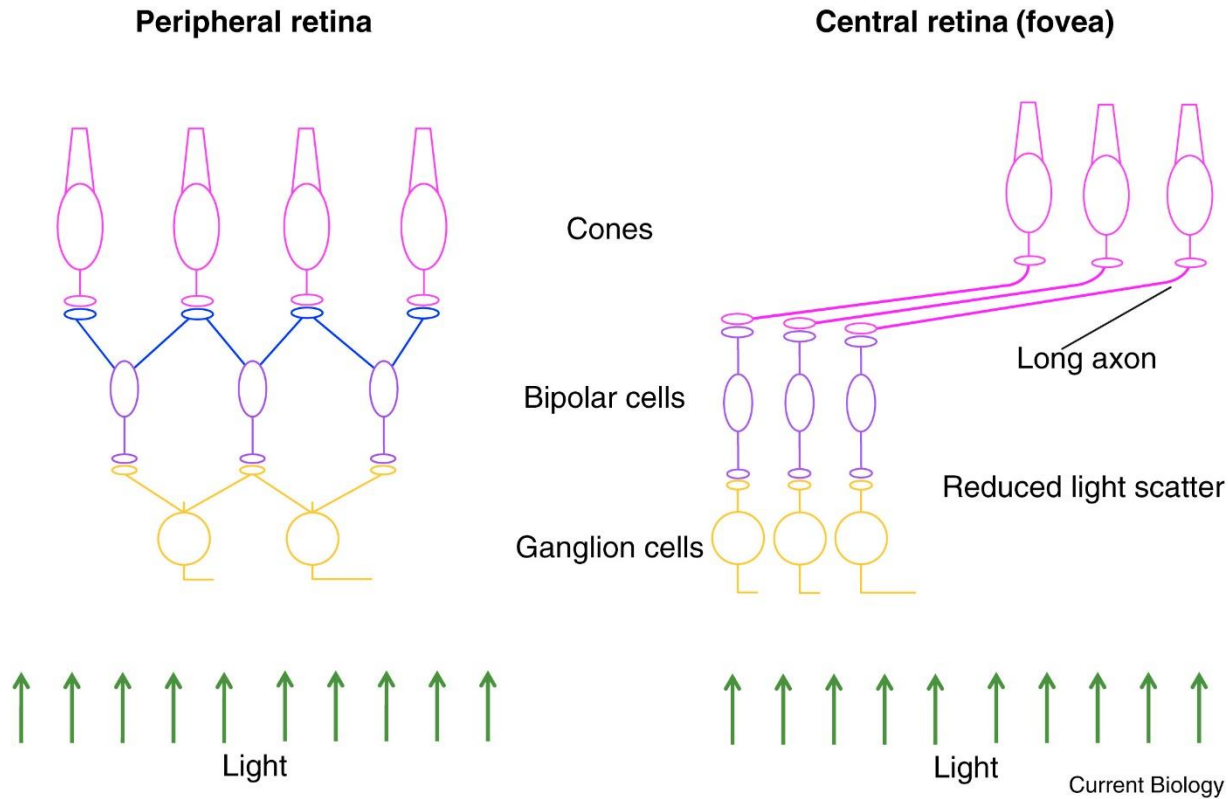
تضخم الخلايا الأفقية الإشارات من مراكز التشغيل والإيقاف (ON-OFF centers) من خلال توفير مدخلات مثبطة جانبية GABAergic إلى الخلايا ثنائية القطب المحيطة التي تحيط بالخلايا ثنائية القطب من نوع ON-center أو Off-center. من خلال تثبيط الخلايا ثنائية القطب المحيطة، تساعد الخلايا الأفقية في دعم تعزيز التباين عبر الإشارات الثنائية binary signaling وتوفير القطرة على تمييز نقطتين متجاورتين two-point differentiation. تلعب الخلايا الأفقية دوراً رئيسياً في تغليف sheathing الخلايا ثنائية القطب، حيث تتداخل مع تغصنات الخلايا ثنائية القطب للمخاريط من نوع ON ولها اتصالات قاعدية مع الخلايا ثنائية القطب للمخاريط من نوع OFF. (25,27,28)

خلايا مولر الدبقية Muller Glial Cells:

تسمى الخلايا الدبقية في الشبكية أيضاً باسم خلايا مولر، وتوجد في الغشاء المحدد الخارجي (outer limiting membrane – OLM) للشبكية وتشكل وصلات ملتصقة بين خلايا مولر والعصي والمخاريط في الأجزاء الداخلية. يتكون الغشاء المحدد الداخلي للشبكية (inner limiting membrane – ILM) من استطلاات لخلايا مولر المتصلة جانبياً وأجزاء أخرى من الغشاء القاعدي. (16)

2-4- الشبكية المركزية والمحيطية Central and Peripheral Retina

تختلف الشبكية المركزية عن الشبكية المحيطية من حيث السماكة والتركيب. تكون الشبكية المركزية أكثر سمكاً وتحتوي على المخاريط بكثافة عالية، بينما تكون الشبكية المحيطية أرق وتتكون في الغالب من العصي. الطبقة النووية الخارجية هي الطبقة التي تحتوي على نوى العصي والمخاريط، وهي متجانسة في السماكة، ولكنها تختلف في توزيع العصي والمخاريط، حيث توجد المزيد من المخاريط في المركز والمزيد من العصي في المحيط، ولكن هذه الطبقة على عكس الشبكية ككل متجانسة في السماكة. يمكن للمرء أن يلاحظ التباين في سماكة الشبكية في الطبقة النووية الداخلية. تحتوي الطبقة النووية الداخلية على كثافة أكبر من الاتصالات المشبكية بين المخاريط والخلايا ثنائية القطب، بالإضافة إلى تركيزات أعلى من الخلايا الأفقية وخلايا أمكرين. أيضاً تتمتع المخاريط بنسبة تقارب 1 إلى 1 من التقارب المشبكي مع الخلايا العقدية نظراً لأنها تستخدم لمعالجة الرؤية عالية الدقة، بينما تكون نسبة تقارب العصي مع الخلايا العقدية في المحيط أقرب إلى 3 إلى 1. (29)



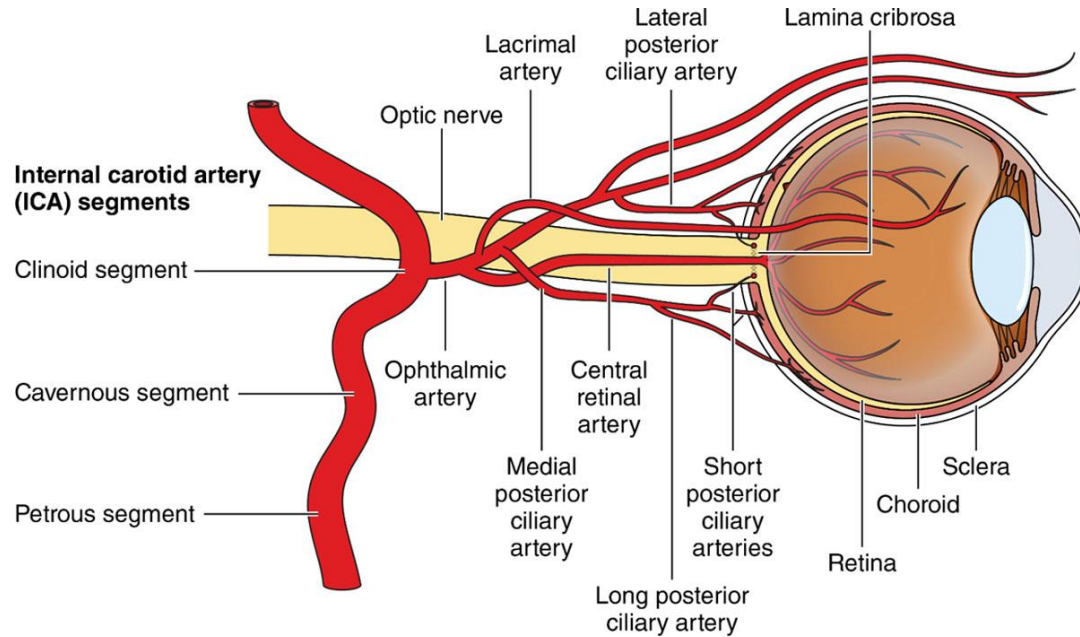
الشكل (10) التقارب بين الشبكية المركزية والمحيطية (29)

5-2- التروية الدموية Blood Supply

تمتلك الشبكية أعلى معدل لاستهلاك الأكسجين من أي نسيج في جسم الإنسان، وبالتالي تتطلب حجماً ثابتاً وكبيراً من الهيموغلوبين المؤكسد لتغذيتها. تمتلك الشبكية إمداداً دموياً مزدوجاً لتلبية هذا الطلب العالي؛ حيث تتلقى الإمداد من المشيمية (choroid) وفروع الشريان العيني (ophthalmic artery). يقوم القلب بضخ الدم من الشريان الأبهر (aorta) الذي يعطي الشريان السباتي المشترك (common carotid artery)، والذي ينقسم إلى الشريان السباتي الباطن والظاهر. يدخل الشريان السباتي الباطن إلى الجمجمة، وقبل الجيب الكهفي (cavernous sinus) مباشرة يعطي أول فرع وهو الشريان العيني. يعطي الشريان العيني كلاً من الشريان الشبكي المركزي (central retinal artery) والشرايين الهدبية الخلفية (posterior ciliary arteries). الشريان الشبكي المركزي هو أول فرع من الشريان العيني ويمتد تحت العصب البصري، ويسير مع العصب البصري عبر القرص البصري ويروى الخلايا في البقعة (macula). ينقسم الشريان الهدبي الخلفي إلى الشرايين الهدبية الخلفية القصيرة والطويلة التي تخترق الصلبة (sclera) وتوفر تدفق الدم إلى المسار الهدبي الخلفي. الشرايين الهدبية

الخلفية تؤمن التروية للشبكية الخارجية والوسطى، والشرايين الشبكية المركزية تؤمن التروية للشبكية الداخلية. تحصل المشيمية على التروية من الشرايين الهدبية الخلفية الطويلة والقصيرة. توجد الشعيرات الدموية في جميع أجزاء الشبكية من طبقة ألياف العصب البصري إلى الطبقة الضفيرية الخارجية، وأحياناً في الطبقة النووية الخارجية. تقوم الشعيرات المشيمية (choriocapillaris) بتروية طبقة الظهارة الصباغية وطبقة مستقبلات الضوء. تحصل مستقبلات الضوء والجزء الأكبر من الشبكية الخارجية على التغذية من الشعيرات المشيمية بشكل غير مباشر، على عكس الطبقات الداخلية من الشبكية التي تتلقى الإمداد من الشعيرات الشبكية السطحية والعميقة التي تتكون من فروع الشريان المركزي. من المعروف أن الطبقات الداخلية من الشبكية تظهر أعلى حساسية للتحديات الناجمة عن نقص الأكسجين، بينما تظهر الشبكية الخارجية مقاومة أكبر للإجهاد الناجم عن نقص الأكسجين. (18)

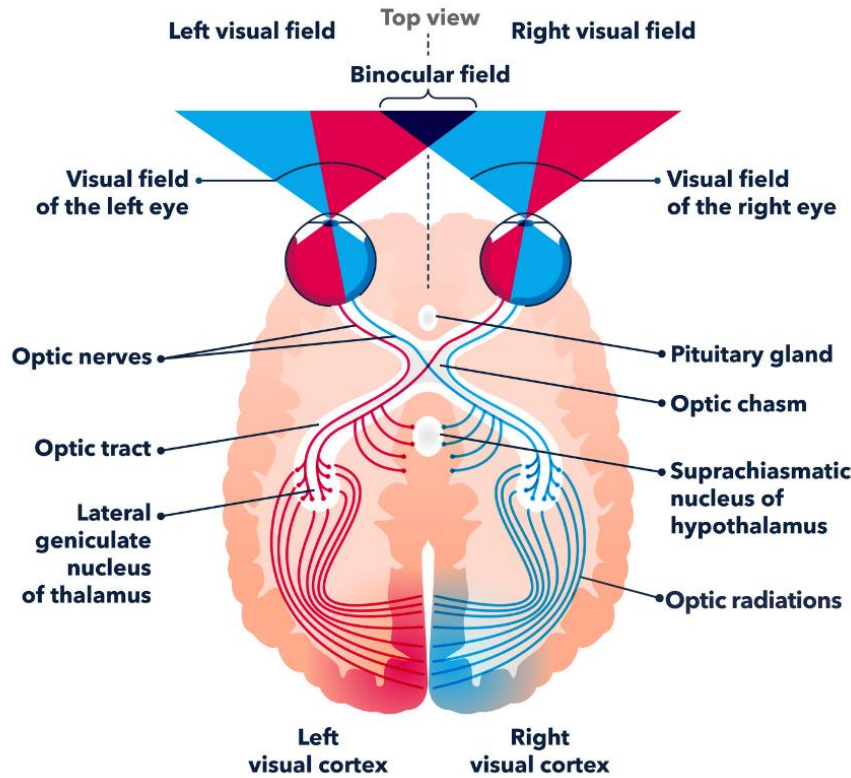
يظل تدفق الدم إلى الشبكية ثابتاً بغض النظر عن الضغط داخل المقلة، وضغط الدم الجهازى، وهو مستقل عن التنظيم الذاتي الودي. بدلاً من ذلك يتم تنظيم تدفق الدم في الشبكية بواسطة عوامل محلية مثل أكسيد النيتريك، والبروستاجلاندينات، والإندوتيلين، ولكن الأهم من ذلك هو توتر ثاني أكسيد الكربون الشرياني. على غرار الدماغ يزداد تدفق الدم في الشبكية استجابةً لزيادة مستويات ثاني أكسيد الكربون، وينخفض استجابةً لمستويات أقل من ثاني أكسيد الكربون. (16)



الشكل (11) تروية الشبكية (18)

6-2- Innervation التعصيب

بعد أن يصل الضوء إلى المستقبلات الضوئية يتم نقل كمونات العمل إلى الدماغ عبر العصب البصري. يمتد العصب البصري عبر السويقة البصرية إلى تقاطع العصب البصري (optic chiasm)، ثم إلى النواة الركبية الوحشية (lateral geniculate nucleus)، ثم إلى القشرة البصرية في الفص القفوي. يكون العصب البصري قريبًا نسبيًا من النقرة، وفي نقطة خروج العصب من شبكية العين لا توجد مخاريط، مما يؤدي إلى تشكيل نقطة عمياء (blind spot). (16)



الشكل (12) مسار العصب البصري (16)

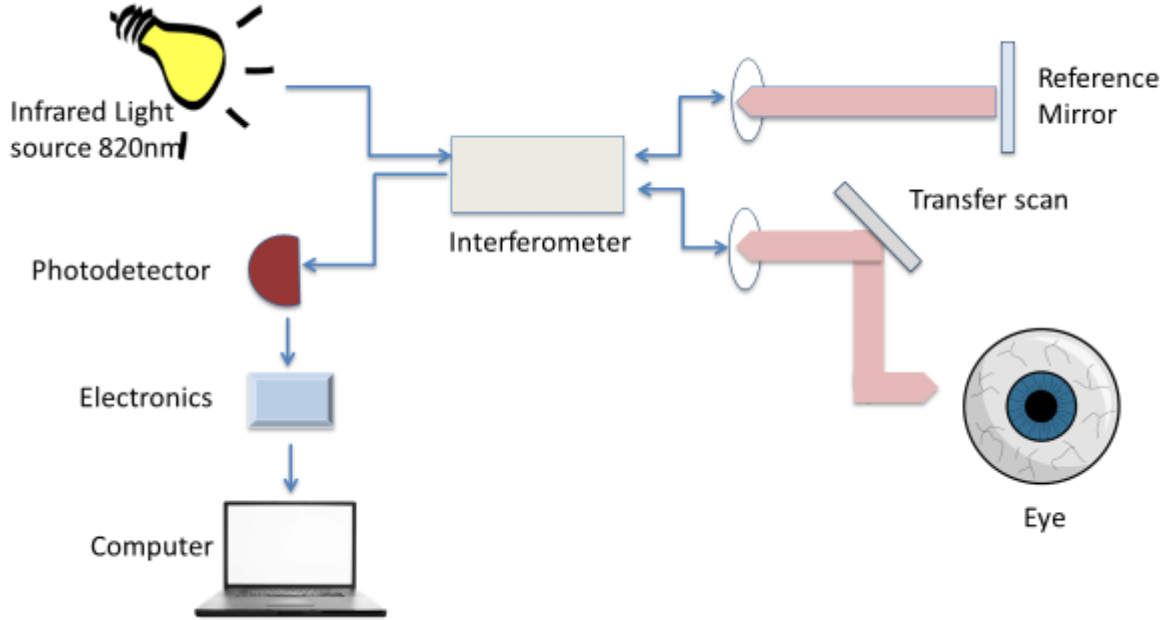
الفصل الثاني

التصوير المقطعي

التوافقي البصري

أولاً: مقدمة Introduction

تعتبر تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) تقنية تصوير غير جراحية تستخدم الموجات الكهرومغناطيسية (الطيف المرئي أو الأشعة تحت الحمراء) لتوفير صور مقطعية مفصلة لأنسجة الجسم. تتمتع تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT بتطبيقات واسعة في تصوير العين لتشخيص ومراقبة مختلف الأمراض العينية في كل من الأجزاء الأمامية والخلفية، وتستخدم هذه التقنية بشكل شائع في تقييم الأمراض الزجاجية الشبكية (vitreoretinal) وأمراض البقعة (macular diseases) بالإضافة إلى العمليات التي تؤثر على رأس العصب البصري، بما في ذلك الزرق (glaucoma). (30,31).



الشكل (13) مبدأ ال OCT بشكل عام (30)

ثانياً: الأنواع Types:

لقد تطور التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT بشكل كبير منذ اختراعه في أوائل التسعينيات وإدخال أول جهاز تجاري لطب العيون في عام 1996. (32) تشمل الأنواع الثلاثة الرئيسية من التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT كلاً من التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الزمن (time-domain TD-OCT)، و التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف (spectral-domain SD-OCT)، والتصوير المقطعي التوافقي البصري ذو المصدر المتغير (swept-source SS-OCT). تختلف هذه الأنواع في طريقة الحصول على الصور، وسرعة المسح، والدقة المحورية والعرضية، ونطاق التصوير.

	TD- OCT	SD- OCT	SS- OCT
Features	Movable reference mirror	Fixed reference mirror Spectrometer	Swept source laser
Wave length	810 nm	840 nm	1052 nm
A Scan Speed / Sec	512 scans/ sec	50000 scans/sec	100000 scans/ sec
Axial resolution	10 μ	8 μ	6 μ
Lateral resolution	20 μ	20 μ	20 μ
Artifacts	More	Less	Less
Length of line scan	6mm	Up to 9mm	Up to 12 mm

الشكل (14) أنواع الـ OCT (32)

التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الزمن (time-domain TD-OCT):

يعتبر التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الزمن (time-domain TD-OCT) تقنية من الجيل الأول تستخدم مقياس تداخل منخفض التماسك low-coherence interferometer لقياس التأخير الزمني وكمية الضوء المرتد من أعماق الأنسجة المختلفة، مما يؤدي إلى بناء صور ثنائية الأبعاد بطريقة مشابهة لتقنية الموجات فوق الصوتية. (33) يقيس التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الزمن TD-OCT نقطة واحدة فقط في كل مرة، ويحد طول التماسك coherence length لمصدر الضوء من دقة العمق. [3] عادةً ما يستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الزمن TD-OCT صماماً ثنائياً

مضيئاً superluminescent diode مع طيف واسع نسبياً كمصدر للضوء. تم استبدال TD-OCT إلى حد كبير بتقنيات تقدم سرعات أكبر، ودقة صورة أعلى، ونطاق أفضل من التصوير.

التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف (SD-OCT):

يعتبر التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT تقنية من الجيل الثاني تتمتع بسرعات أكبر بشكل ملحوظ، واختراق أعمق للأنسجة، ودقة صورة أعلى. (34) يستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT مقياس طيفي spectrometer للكشف عن طيف الضوء المرتد عن أنسجة العين، مما يسمح بالقياس المتزامن لعدة نقاط من الأنسجة. (34) تتيح سرعة اكتساب البيانات الأعلى تصوير الأنسجة ثلاثي الأبعاد وتحسين الدقة.

يستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT تحويلات فورييه (Fourier transformations) لإنشاء صور مقطعية عالية الدقة للأنسجة البيولوجية. (35) يستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT صماماً ثنائياً مضيئاً superluminescent diode كمصدر للضوء. يتم الكشف عن الضوء المنعكس من الأنسجة باستخدام مقياس طيفي يفصل الضوء المنعكس إلى أطوال موجية مكونة له. يتم قياس أنماط التداخل بين الضوء المنعكس وشعاع مرجعي لكل طول موجي ومعالجتها باستخدام تحويلات فورييه لإنشاء صور عالية الدقة. (36)

نظراً لقدراتها المحسنة في التصوير، أصبح التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT المعيار للاستخدام السريري في طب العيون، مما يتيح التشخيص المبكر وعلاج الحالات مثل التنكس البقعي المرتبط بالعمر، واعتلال الشبكية السكري. كما أن للتصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT تطبيقات سريرية في الأمراض الجلدية dermatology، والقلبية cardiology، والهمضية gastroenterology. (37,38)

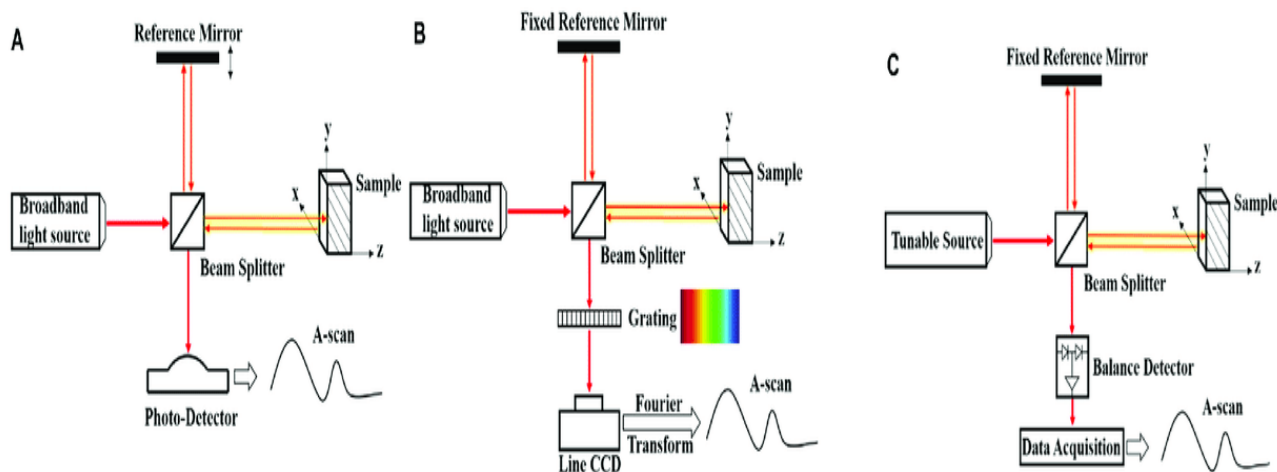
تقنية تعزيز العمق (EDI-OCT) Enhanced Depth Imaging:

تسمح تقنية تعزيز العمق (Enhanced Depth Imaging - EDI) في التصوير المقطعي التوافقي البصري المعتمد على الطيف SD-OCT بحساسية أفضل للأنسجة العميقة، وخاصة المشيمية (choroid). (39,40) يُعتبر EDI-OCT مفيداً بشكل خاص عند تشخيص وعلاج الأمراض التي تؤثر على

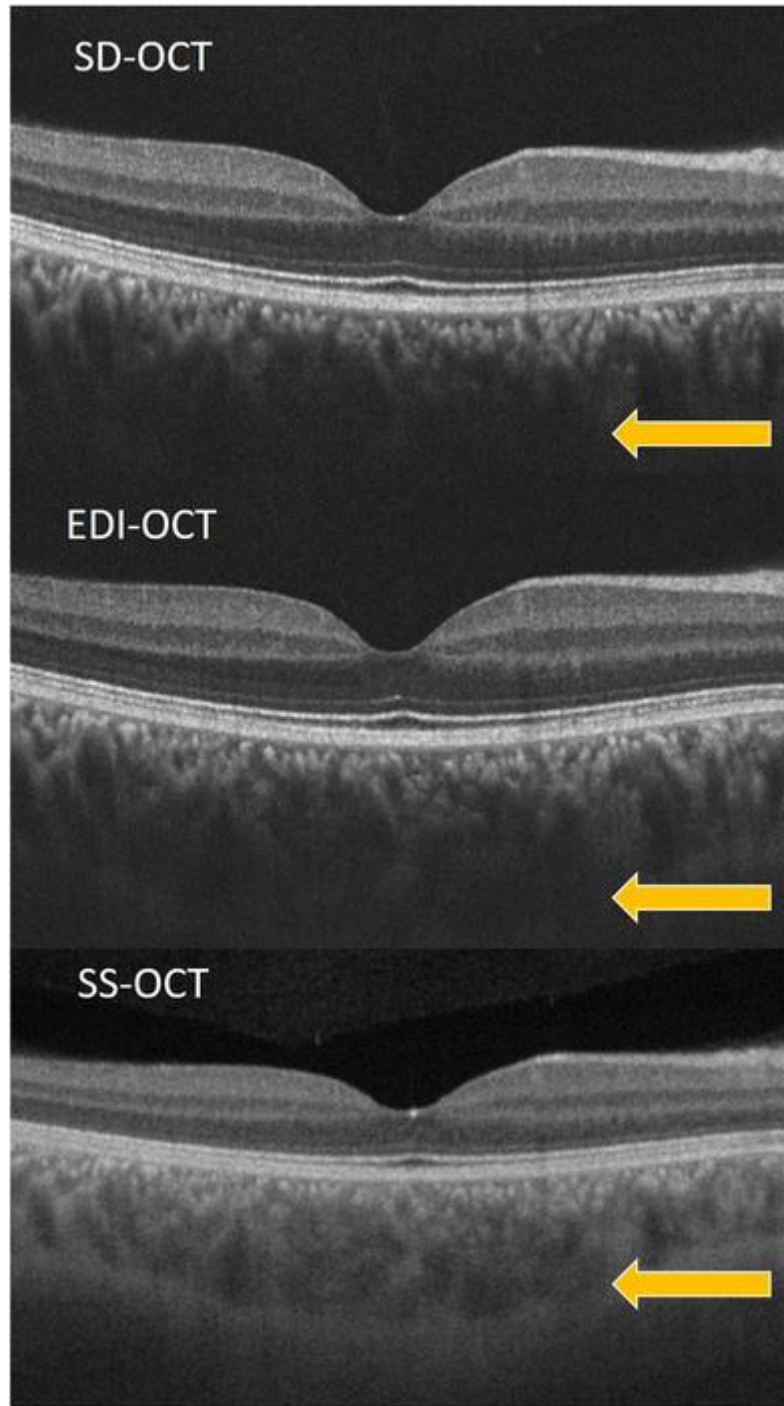
المشيمية، مثل التنكس البقعي المرتبط بالمر age-related macular degeneration، وتكون الأوعية الدموية المشيمية الجديدة choroidal neovascularization، واعتلال الأوعية المشيمية المتعدد polypoidal choroidal vasculopathy، واعتلال الشبكية المصلي المركزي central serous chorioretinopathy. (40) يمكن أن يوفر EDI-OCT أيضًا معلومات حاسمة حول سماكة الشبكية ووجود السوائل أو الوذمة في الشبكية أو المشيمية. (41)

التصوير المقطعي التوافقي البصري ذو المصدر المتغير (SS-OCT):

تعتبر تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري ذو المصدر المتغير SS-OCT تقنية متقدمة تستخدم ليزرًا ذو طول موجي متغير وكاشف ضوئي مزدوج واحد dual-balanced photodetector لانتقاط صور عالية الدقة للحجرة الأمامية، والشبكية، والعصب البصري، والمشيمية. (42،43) يسمح الطول الموجي الأطول لمصدر الضوء باختراق أعماق للأنسجة وسرعات مسح أعلى، مما يؤدي إلى تصور ممتاز لبنى العين في الجزء الخلفي يتفوق على EDI-OCT. (44)



الشكل (15) آلية عمل تقنيات ال OCT المختلفة (44)



الشكل (16) الصورة بتقنيات ال OCT المختلفة (44)

تصوير الأوعية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCTA):

يعتبر تصوير الأوعية باستخدام الـ OCT (OCT angiography – OCTA) طريقة توفر تصوراً ثلاثي الأبعاد للأوعية الدموية على مستويات مختلفة داخل الشبكية والمشيمية. توفر الصور الملتقطة بواسطة OCTA تفاصيل تفوق بكثير تلك التي تم الحصول عليها باستخدام تصوير الأوعية التقليدي باستخدام الفلورسئين fluorescein angiography أو تصوير الأوعية باستخدام الإندوسيانين الأخضر indocyanine green angiography؛ حيث لا يتطلب OCTA الوقت أو المخاطر المرتبطة بحقن المادة الظليلة. (45) يمتلك OCTA تطبيقات متعددة في طب العيون العصبي neuro-ophthalmology، بما في ذلك التصلب المتعدد multiple sclerosis، والاعتلال العصبي الإقفاري الأمامي anterior ischemic neuropathy، والاعتلال العصبي البصري الوراثي hereditary optic neuropathy. (45)

ثالثاً: علاقته مع التشريح Relation with Anatomy:

يتطلب الاستخدام الفعال لتقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) عند تشخيص وعلاج الاضطرابات العينية فهماً جيداً لتشريح الشبكية. تقدم OCT صورة مقطعية ثنائية الأبعاد لجميع طبقات الشبكية من الغشاء المحدد الداخلي إلى الظهارة الصبغية للشبكية.

بالقرب من المشيمية يوجد مجمع الظهارة الصبغية للشبكية/غشاء بروش (Bruch membrane) RPE/Bruch Complex الذي يظهر كمنطقة عالية العكسية hyperreflective. كما أن منطقة التداخل (interdigitation zone) هي أيضاً عالية العكسية وتمثل تقاطع الظهارة الصبغية للشبكية مع المستقبلات الضوئية. تعتبر المنطقة (ellipsoid zone) عالية العكسية وهي تقاطع الأجزاء الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية (IS-OS junction)؛ حيث تكون هذه الأجزاء منخفضة العكسية hyporefective. يجاور تقاطع IS-OS الغشاء المحدد الخارجي عالي العكسية. تكون الطبقة النووية الخارجية منخفضة العكسية مجاورة للطبقة الضفيرية الخارجية عالية العكسية. تشمل الطبقات الأخرى من الشبكية الطبقة النووية الداخلية، والطبقة الضفيرية الداخلية عالية العكسية، وطبقة خلايا العقدة منخفضة العكسية، وطبقة الألياف العصبية الشبكية. (46) تكون البقعة الطبيعية منخفضة قليلاً عند النقرة بسبب هجرة الطبقات الداخلية من الشبكية نحو المحيط. (47)

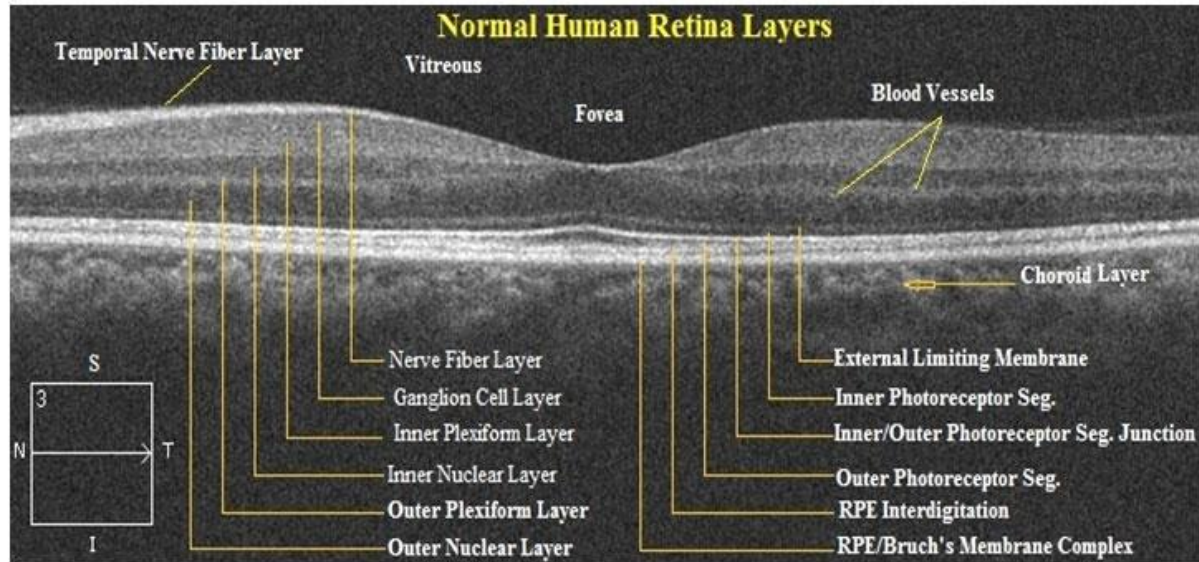
يمكن أن تشير التغيرات في الانعكاسية الطبيعية لصور OCT إلى وجود أمراض عينية. تظهر تجمعات السوائل، مثل التجمعات داخل الشبكية intraretinal، وتحت الشبكية subretinal، أو تحت الظهارة الصبغية

sub-retinal pigment epithelium ، كعناصر منخفضة العكسية. تشمل الأسباب المرضية عالية العكسية، النتحات exudates، والتليف fibrosis، والأغشية الوعائية المشيمية الجديدة choroidal neovascular membranes، والأغشية فوق الشبكية epiretinal membranes.

يمكن تقييم معايير مختلفة باستخدام الـ OCT. تعتبر سماكة البقعة (macular thickness) هي المسافة بين الغشاء المحدد الداخلي والظهارة الصباغية للشبكية. (48) تُستخدم سماكة الشبكية المركزية، التي تشمل سماكة الشبكية بقطر 1 ملم في المركز، على نطاق واسع في الممارسة السريرية للتشخيص، وبروتوكولات العلاج، والمتابعة.

تختلف النطاقات الطبيعية لقياسات التشريح الشائعة بين أجهزة OCT بناءً على الشركة المصنعة، والطراز، والسكان المرجعيين المستخدمين للمعايرة. ومع ذلك يتم الإبلاغ عن النطاقات النموذجية للقيم الطبيعية عمومًا كما يلي:

- سماكة البقعة المركزية: 200 إلى 250 ميكرومتر
- طبقة الألياف العصبية الشبكية: 90 إلى 110 ميكرومتر
- طبقة الخلايا العقدية: 70 إلى 90 ميكرومتر
- الطبقة الشبكية الداخلية: 50 إلى 70 ميكرومتر
- سماكة المشيمية: 200 إلى 400 ميكرومتر؛ تختلف بشكل كبير مع التقنية وموقع القياس.



الشكل (17) طبقات الشبكية بال OCT (44)

رابعاً: الاستطابات :Indications

1-4 - أمراض الشبكية Retinal Diseases

أصبح ال OCT ضرورياً في تشخيص وعلاج العديد من أمراض البقعة. يعاني المرضى الذين يعانون من أمراض البقعة عادةً بشكاوى مثل العتمة المركزية (central scotoma)، أو التشوهات البصرية (metamorphopsia)، أو الرؤية المركزية الضبابية. يُوصى باستخدام OCT حتى إذا أظهر فحص قعر العين وجود شذوذات في البقعة أو النقرة؛ حيث عادةً ما تعطي OCT نتائج تتوافق بشكل أفضل مع النتائج السريرية. من الأمثلة على أمراض البقعة التي يكون ال OCT فيها ضرورياً ما يلي:

- الوذمة البقعية Macular edema: التي قد تكون ثانوية لاعتلال الشبكية السكري، أو التهاب داخل العين، أو الحالات الجهازية ذات المظاهر العينية، أو انسداد الأوردة الشبكية، أو الأدوية، أو المضاعفات بعد الجراحة بما في ذلك متلازمة إيرفاين-غاس (Irvine-Gass syndrome). (49)

- أمراض البقعة Maculopathies، مثل التكتسب البقعي المرتبط بالعمر أو الأغشية الوعائية المشيمية.

- ثقب البقعة Macular holes. (50)

- الشد الزجاجي الشبكي Vitreomacular traction

- الأغشية فوق الشبكية epiretinal membranes

- أمراض البقعة الوراثية مثل داء شتارغارت Stargardt أو داء بيست Best disease.

عند مراقبة تقدم أمراض البقعة واستجابتها للعلاج، يُستطب إجراء OCT لتقييم التغيرات في الشبكية لتسهيل توقيت التدخل الجراحي، ورؤية ومراقبة التغيرات في تراكم السوائل بمرور الوقت، وتقييم سلامة طبقة المستقبلات الضوئية. (51)

يستخدم EDI-OCT و SS-OCT و OCTA بشكل متكرر في تقييم وعلاج مختلف أمراض المشيمية، وخاصة تلك التي تشمل الأوعية الدموية، بما في ذلك اعتلال الشبكية المصلي المركزي، وتكون الأوعية الدموية المشيمية الجديدة، واعتلال الأوعية المشيمية المتعددة. يُستخدم OCTA بشكل متكرر لتصوير المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري، والتنكس البقعي المرتبط بالعمر، وانسداد الأوردة الشبكية، وتوسع الشعيرات الدموية البقعية macular telangiectasia.

يمكن أيضًا استخدام OCT لتقييم الشذوذات الشبكية الأخرى التي تسبب فقدان الرؤية، مثل انفصال الشبكية، وانفصال الظهارة الصبغية للشبكية، والاعتلال الشبكي المصلي المركزي، أو الحسر المرضي.

4-2- العصب البصري Optic Nerve:

يستطب استخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) في تقييم التهاب العصب البصري optic neuritis. كما أن الـ OCT ضروري لتقييم وعلاج الزرق (glaucoma)، حيث يوفر تفاصيل كمية حول سماكة طبقة ألياف الأعصاب الشبكية وطبقة الخلايا العقدية، وكلاهما ينخفض مع ترقى الزرق. (52) يُستخدم OCT أيضًا كأداة مسح للمرضى الذين لديهم مخاطر متزايدة لتطوّر الزرق. (53)

4-3- الجزء الأمامي من العين Anterior Segment

يمكن أن يوفر التصوير المقطعي التوافقي البصري للجزء الأمامي (AS-OCT) تصورًا لجميع بنى الجزء الأمامي في صورة واحدة وقياسات كمية دقيقة لهذه البنى، بما في ذلك مسافة فتح الزاوية angle opening distance، ومساحة الرقب الزاوي angle recess area، ومساحة الحيز التربيقي القرصي trabecular iris

space area (54,55) يمكن تصور الشبكة التريبقية trabecular meshwork، وقناة شليم canal of Schlemm، والزواية angle، والقزحية iris باستخدام AS-OCT. يُعتبر AS-OCT مفيدًا بشكل خاص في تحديد المرضى الذين لديهم زوايا ضحلة والذين هم في خطر الإصابة بالزرق الحاد مغلق الزاوية، وقد يستفيدون من إجراء خزق قزحية وقائي. يمكن أيضًا استخدام AS-OCT لتقييم القرنية، بما في ذلك كثافة القرنية، والندبات، واعتلالات القرنية. (54) تم استخدام AS-OCT بشكل واسع أثناء العمليات الجراحية مثل زراعة القرنية، وزرع الحلقات داخل القرنية لعلاج القرنية المخروطية، وإجراءات قطع التريبق. (56,57)

خامساً: مضادات الاستطباب Contraindications:

لا توجد مضادات استطباب مطلقة لاستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT). ومع ذلك نظرًا لأن الـ OCT يستخدم موجات ضوئية تمر عبر الحدقة وتنعكس عن الشبكية، فإن كثافة الأوساط الكاسرة المتوسطة يمكن أن تؤثر على جودة الصورة. لذلك قد تكون فائدة OCT محدودة في المرضى الذين يعانون من كثافة قرنية، أو ساد شديد، أو نزف داخل الزجاجي.

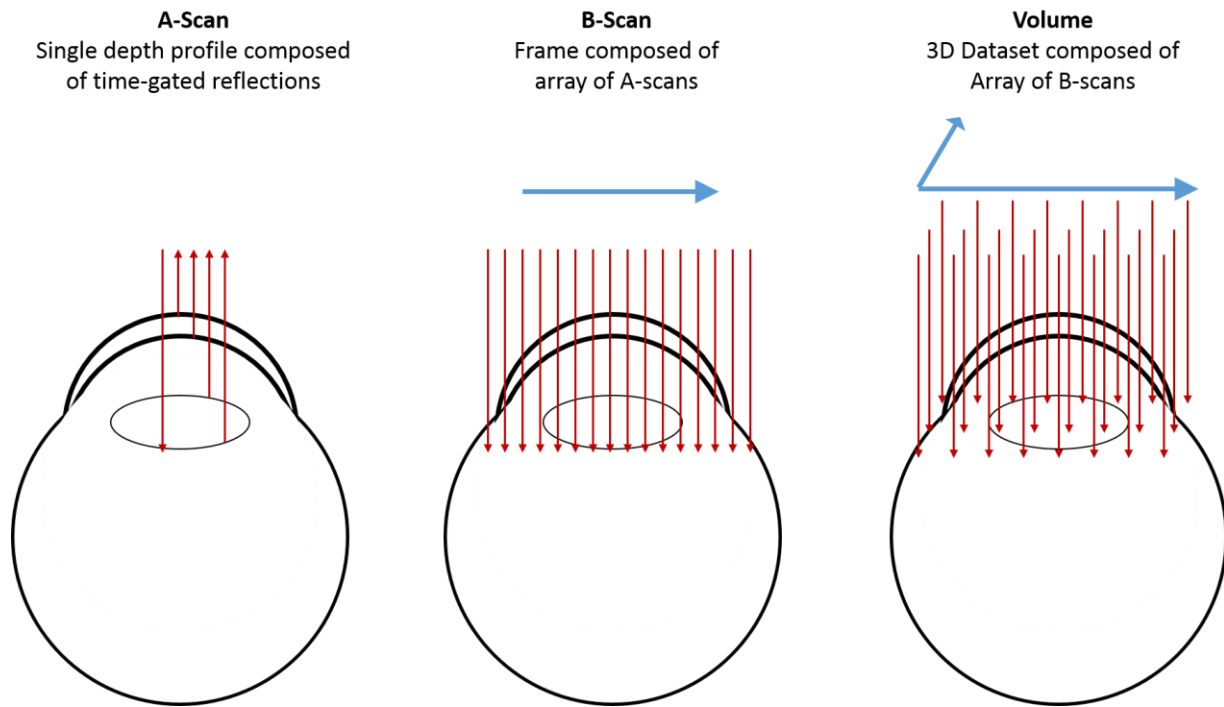
سادساً: المبدأ Principle:

يتم الحصول على صورة الـ OCT عن طريق توجيه شعاع من الضوء، عادةً في الطيف تحت الأحمر القريب، نحو نسيج معين؛ (في طب العيون يكون هذا النسيج عادةً هو الشبكية). يتم توجيه الضوء في الوقت نفسه نحو مرآة مرجعية reference mirror. يشكل الشعاعان المنعكسان نمط تداخل interference pattern، مما يولد صور أحادية الأبعاد A Scan. تنتج العديد من صور A scan المتجاورة صورة ثنائية الأبعاد تُسمى B scan. (58) يتمتع TD-OCT بسرعة مسح نموذجية تبلغ 400 صورة A scan في الثانية. بالمقابل يمكن لـ SD-OCT إنتاج ما يصل إلى 100,000 صورة A scan في الثانية، مما يؤدي إلى اكتساب أسرع لصور عالية الدقة. (58-60) يستخدم SS-OCT ليزرًا قابلاً للتعديل بطول موجي أطول، عادةً 1050 نانومتر، مع سرعة مسح تصل إلى 4 ملايين صورة A scan في الثانية. (61) كما يستخدم AS-OCT طول موجي أطول لتحقيق العرض والعمق المطلوبين لمسح كامل الجزء الأمامي من العين. (62)

تاريخيًا كانت أجهزة التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) معدات كبيرة وغير متحركة تتطلب من المرضى زيارة منشأة طبية لإجراء الفحوصات. ولكن مع تطوير أجهزة OCT المحمولة portable OCT

devices أصبحت أجهزة OCT صغيرة وخفيفة الوزن. العديد من أجهزة OCT المحمولة تعمل بالبطارية، مما يتيح استخدامها في بيئات متنوعة، مثل المناطق الريفية أو المناطق ذات الخدمات الطبية المحدودة، أو أقسام الطوارئ، أو غرف العمليات.

يعتبر التصوير المقطعي التوافقي البصري أثناء العملية (intraoperative OCT) تقنية تصوير طبية مبتكرة توفر صوراً عالية الدقة لمجال الجراحة، مما يقدم تفاصيل متفوقة مقارنةً بالصور التقليدية ثنائية وثلاثية الأبعاد. لقد أدت التقدمات التكنولوجية إلى دمج جهاز OCT في المجهر الجراحي. تشمل فوائد التصوير المقطعي التوافقي البصري أثناء العملية زيادة الدقة والسلامة أثناء الإجراءات الجراحية، وتقليل مخاطر المضاعفات، وتحسين نتائج الجراحة. تتمتع هذه التقنية بتطبيقات واسعة لكل من الجراحات في الأجزاء الأمامية والخلفية من العين.



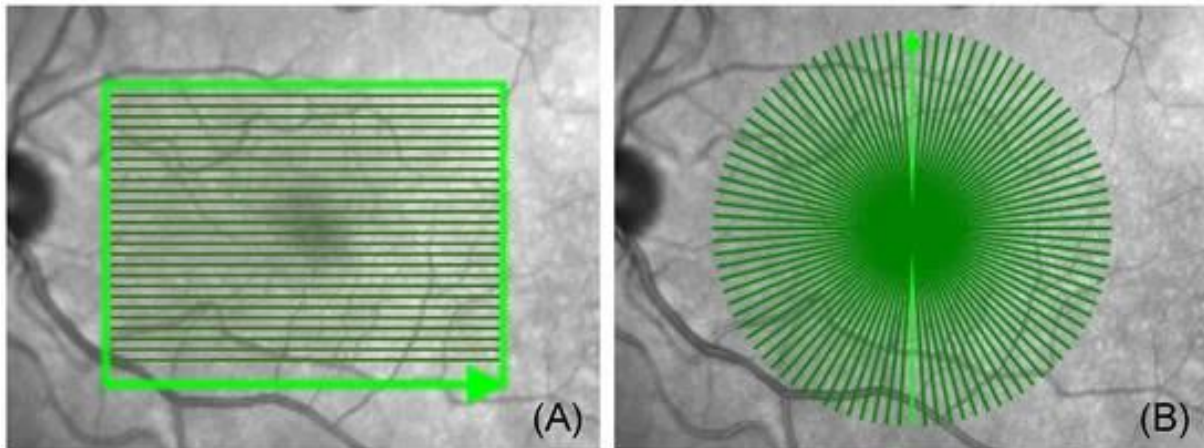
الشكل (18) صور A scan وصور B scan (62)

سابعاً: تحضير المريض Preparation

يعتبر التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) تقنية غير جراحية وغير تلامسية ترسل الأمواج الكهرومغناطيسية عبر الحدقة. عادةً لا يتم إجراء توسيع الحدقة الروتيني قبل التصوير المقطعي التوافقي البصري في الممارسة السريرية، ولكن قد يُعتبر ذلك ضرورياً في المرضى الذين لديهم حدقات صغيرة لتحسين التقاط الصور وجودتها.

ثامناً: بروتوكولات المسح Scanning Protocols

توجد العديد من بروتوكولات المسح باستخدام OCT. تشمل بروتوكولات المسح الشائعة للبقعة المستخدمة على نطاق واسع في SD-OCT المسح المكعب ثلاثي الأبعاد three-dimensional cube ، والمسح الشبكي raster، والمسح الشعاعي radial scans. يوفر المسح المكعب صورة شاملة ثلاثية الأبعاد للبقعة ويتكون من مسحات خطية أفقية متجاورة على منطقة قياس 6×6 ، أو 7×7 ، أو 9×12 مم. المسح الشبكي هو سلسلة من المسحات الخطية المتوازية الموجهة بأي زاوية؛ وتكون المسحات الشبكية ذات دقة أعلى. يتكون المسح الشعاعي من عدة مسحات خطية موضوعة بزوايا متساوية مع محور مشترك؛ إذا تزامن المحور مع النقرة، يمكن تقدير موقع الآفات المرضية بالنسبة لتلك البنية. (58)



الشكل (19) المسح الشبكي والمسح الشعاعي (58)

تاسعاً: العيوب الصناعية artifacts

إن أشيع العيوب الصناعية artifacts المرتبطة بالبرمجيات software هي أخطاء التقسيم (segmentation errors). تتسبب هذه الأخطاء في أن تقوم البرمجيات بتحديد طبقات معينة بشكل غير صحيح في صورة OCT، وغالبًا ما تحدث في المرضى الذين يعانون من شد زجاجي على البقعة أو التتسب البقعي الرطب المرتبط بالعمر. [39][40]

تشمل العيوب الصناعية المرتبطة بالمريض عيوب الظل، والتي يمكن أن تؤدي إلى قياسات خاطئة ومن أكثر الأسباب شيوعًا لعيوب الظل هو الساد، الذي يمنع أو يشتت الشعاع الضوئي وينتج عنه ظل أو فقدان إشارة في الصورة الناتجة.

يمكن أن تحدث العيوب الصناعية أيضًا في المرضى الذين يعانون من الزرق. يتطلب تقليل العيوب الصناعية وضع المريض بشكل صحيح والتركيز أثناء التقاط الصورة. يجب على الطبيب استبعاد وجود العيوب الصناعية بشكل منهجي قبل تفسير نتائج الـ OCT.

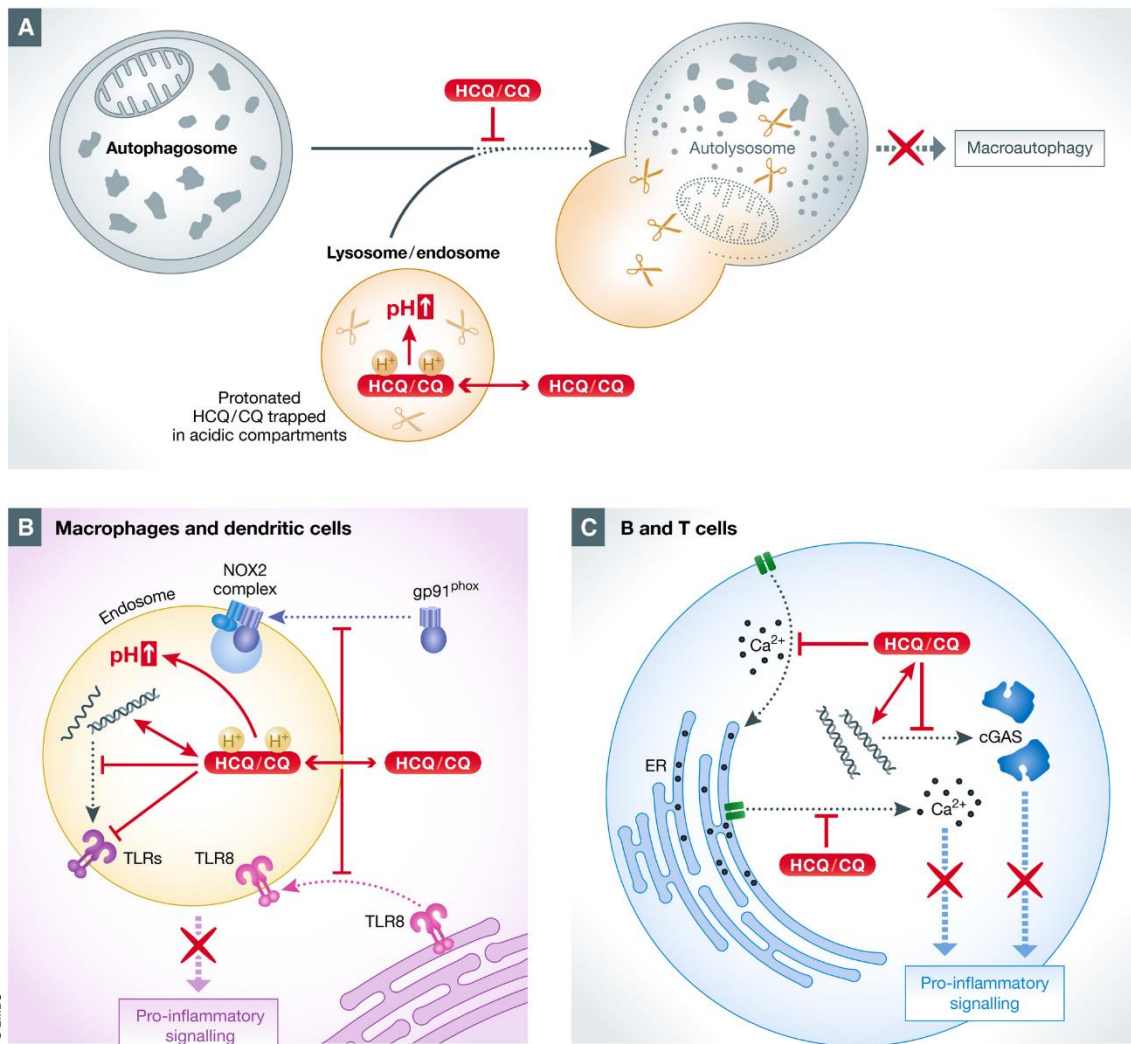
الفصل الثالث

سمية الكلوركين

والهيدروكسي كلوركين

أولاً: المقدمة Introduction

يعتبر الكلوروكين (Chloroquine) (CQ) والهيدروكسي كلوروكين (Hydroxychloroquine) (HCQ) مركبات من عائلة 4-أمينوكينولين 4-aminoquinoline. يُستخدم الكلوروكين (CQ) لمكافحة الملاريا. في الماضي كان الكلوروكين يُستخدم على نطاق واسع كعامل وقائي لمنع عدوى البلازموديوم (Plasmodium). اليوم أدت زيادة مقاومة البلازموديوم إلى تقليل استخدام الكلوروكين ليقصر على بعض المناطق الجغرافية المحددة. (65) يُعتبر الهيدروكسي كلوروكين (HCQ) مستقلاً metabolite أقل سمية من الكلوروكين ويُستخدم بشكل أساسي في علاج الأمراض الروماتيزمية بما في ذلك الذئبة الحمراء الجهازية (Systemic Lupus Erythematosus - SLE) والتهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid Arthritis - RA). (66-68) يمنع الكلوروكين تكاثر البلازموديوم عن طريق تثبيط إنزيمات البوليميراز DNA و RNA واستخدام الطفيلي للهيموغلوبين. وبالمثل يتداخل الهيدروكسي كلوروكين مع وظيفة الفجوات الهضمية للطفيلي عن طريق زيادة الرقم الهيدروجيني (pH) والتداخل مع تحلل الهيموغلوبين. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن يعمل الهيدروكسي كلوروكين كعامل مضاد للروماتيزم من خلال تثبيط نشاط العدلات (neutrophils) والحمضات (eosinophils) وإضعاف التفاعلات المعتمدة على المتممة complement-dependent reactions (68) يمكن أن يسبب الاستخدام المزمن للكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين العديد من الآثار الجانبية العينية بما في ذلك ترسبات القرنية corneal deposits، الساد تحت المحفظة الخلفية posterior subcapsular lens opacity، خلل الجسم الهدبي ciliary body dysfunction، والعديد من التأثيرات الأخرى. (69)



الشكل (20) آلية عمل الهيدروكسي كلوركوين (68)

ثانياً: الآلية Etiology:

يرتبط الكلوركوين (Chloroquine) والهيدروكسي كلوركوين (Hydroxychloroquine) بالميلانين في الظهارة الصبغية الشبكية (Retinal Pigment Epithelium – RPE) ويسببان ضرراً لمخاطيط البقعة خارج النقرة (fovea). تثبط هذه الأدوية نشاط الليزوزوم وتقلل من البلعمة (phagocytosis) للقطع الخارجية من المستقبلات الضوئية، مما يؤدي إلى تراكمها. استجابةً لذلك تهجر خلايا RPE المحتوية على الصباغ إلى الطبقة النووية الخارجية (outer nuclear layer) والطبقة الضفيرية الداخلية (outer plexiform layer) للشبكية، مما يؤدي إلى فقدان غير للمستقبلات الضوئية وضمور الظهارة الصبغية. (70)

يتمتع الهيدروكسي كلوروكين بنصف عمر طويل ويحتاج حوالي 6 أشهر لتحقيق الإزالة الكاملة من الجسم. هذه المسألة ذات أهمية سريرية عند علاج الآثار الجانبية مثل السمية الشبكية، وتفسر استمرار اعتلال البقعة حتى بعد التوقف عن تناول الدواء.

تنتج الترسبات القرنية عن الارتباط بالدهون الخلوية وترسب الدواء في الطبقة الظهارية القاعدية للقرنية. عادةً ما يؤدي التوقف عن تناول الدواء إلى اختفاء الترسبات مع مرور الوقت.

يتم امتصاص الكلوروكين بالكامل عند تناوله عن طريق الفم ويتراكم في أنسجة مختلفة. (71،72) بعد البلع يرتفع مستوى الكلوروكين بشكل مؤقت في الدم قبل أن يتوزع في الأنسجة. هذه المستويات العالية في الدم هي ما يسبب السمية القلبية، وعدم الاستقرار الدموي. من المعروف أن كل من الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين يسببان انسدادًا كبيرًا لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم، مما يؤدي إلى إطالة QRS و QT، بالإضافة إلى اضطرابات القلب في حالات السمية الحادة. (73)

ثالثاً: الوبائيات Epidemiology:

وجدت دراسة أجريت عام 2003 على 526 مريضاً أن حدوث السمية الشبكية مع الاستخدام المزمن للهيدروكسي كلوروكين كان 0.38%، وبلغت النسبة 0.68% في دراسة أجريت عام 2010 حيث استخدم المشاركون الدواء لمدة 5 إلى 7 سنوات. (74) بناءً على هذه الدراسة، أوصت الأكاديمية الأمريكية لطب العيون بإرشادات فحص جديدة في عام 2011. كشفت نفس الدراسة أن أهم مؤشر للسمية العينية المزمنة كان مدة الاستخدام (الجرعة التراكمية)، بينما لم يتوافق العمر، والجرعة اليومية، ووزن المريض مع سمية الهيدروكسي كلوروكين. كشفت دراسة أخرى عن خطر عام أعلى بكثير بلغ 7.5% للسمية الشبكية بين 2361 مريضاً تم دراستهم. (75) وجدت هذه الدراسة أيضاً أن مرضى الكلى والمرضى الموضوعين على التاموكسيفين زاد لديهم خطر اعتلال الشبكية. وصف تقرير في عام 2015 أن اعتلال البقعة المحيط بالمركز pericentral maculopathy بدون اعتلال الشبكية الكلاسيكي حول النقطة parafoveal retinopathy كان أكثر شيوعاً بين المرضى الآسيويين (50%) مقارنة بالمرضى القوقازيين (2%)، وينبغي أن يتلقى المرضى الآسيويون اختبارات فحص معدلة مثل اختبار الساحة البصرية بمجال أوسع. (76)

خلال الفترة الأولى من جائحة COVID-19 كان يتم استخدام الهيدروكسي كلوروكين خارج نطاق الاستخدام المعتمد off-label بهدف علاج هذا الفيروس التنفسي الجديد. نتيجة لذلك كان هناك زيادة في حدوث

السمية القلبية، بما في ذلك إطالة QT، ومتلازمة انقلاب الذرى (torsades de pointes)، وتوقف القلب. (77) تُرى الآثار الجانبية العينية بشكل شائع مع الاستخدام المزمن، لذلك نظرًا لقصر مدة العلاج المستخدمة لعلاج كوفيد 19 لم تكن السمية العينية مشكلة سريرية ذات أهمية عند هؤلاء المرضى. (78،79) تعتبر الآثار الجانبية المعوية من الآثار الجانبية الشائعة الأخرى لاستخدام الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين. تُلاحظ هذه الآثار الجانبية حتى مع مدة العلاج القصيرة. (80)

رابعاً: الحرائك الدوائية السمية Toxicokinetics:

يملك كل من الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين امتصاصاً فمويًا ممتازًا ولديهما نصف عمر طويل للإزالة وحجم توزيع كبير. في حالات الجرعة الزائدة تحدث سمية كبيرة بسرعة ويمكن توقعها خلال 1-3 ساعات بعد بلع الجعة الزائدة. (81) يتمتع كلا الدواءين بنصف عمر إزالة بلازمي طويل ومتغير بسبب حجم التوزيع العالي، وحوالي 65-70% من نواتج الاستقلاب يتم طرحها عن طريق الكلى. يتم استقلاب كلا الدواءين في الكبد بواسطة السيتوكروم P450 الكبدي. (82) يعبر الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين المشيمة بسهولة عن طريق الانتشار السلبي مع وجود ارتباطات قوية بين تركيزها عند الأم وعند الجنين. (83) ومع ذلك يتم استخدامه علاجياً وقد ثبت أنه آمن للاستخدام أثناء الحمل. (84) يتم أيضاً طرحهما في حليب الثدي.

خامساً: القصة المرضية والفحص History and Physical

يجب أن تتضمن القصة المرضية العينية أسئلة محددة حول أي مرض شبكي موجود مسبقاً. بالإضافة إلى ذلك يجب طرح أسئلة حول حدة الرؤية المركزية والقدرة على التركيز على الأجسام القريبة والتوهج. تشمل الآثار الجانبية الشائعة غير العينية للكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين الحكة، والصداع، والدوار، واضطراب الجهاز الهضمي، والتي يجب السؤال عنها لأنها قد تؤدي إلى عدم الالتزام بالعلاج. يعتبر اعتلال العضلات الناتج عن الهيدروكسي كلوروكين نادراً ولكنه يمكن أن يظهر بضعف في العضلات القريبة. في هذه الحالات يمكن أن تحدد خزعة العضلات النتائج المرضية المميزة. (85)

يجب أن يتضمن التاريخ المتعلق بالسمية الحادة الحالات الطبية التي دفعت إلى استخدام الكلوروكين (CQ) والهيدروكسي كلوروكين (HCQ)، ومدة الوقت منذ آخر وصفة، ووقت البلع، والجرعة اليومية، والكمية

التي تم تناولها. قد يشير وجود اضطرابات كبيرة في العلامات الحيوية وعيوب في تخطيط القلب الكهربائي (EKG) أيضًا إلى جرعة زائدة حادة.

سادساً: التقييم Evaluation:

قدمت ثلاث تقارير من الأكاديمية الأمريكية لطب العيون في عام 2002 و 2011 و 2016 أدلة حول فحص المرضى الذين يتلقون علاج الكلوروكين (CQ) والهيدروكسي كلوروكين (HCQ). (86) يجب أن تشمل الاختبارات الأساسية خلال السنة الأولى من بدء العلاج فحص قعر العين لتوثيق أي أمراض شبكية موجودة مسبقًا. يتم أيضًا إجراء اختبارات الساحة البصرية (VF) visual field والتصوير المقطعي التوافقي البصري spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT). توصي الإرشادات باستخدام اختبار الساحة البصرية VF بعتبة 10-2 باستثناء المرضى الآسيويين، حيث يوصى باختبار بزاوية أوسع مثل بروتوكول 24-2 أو 30-2 لأن 50% من المرضى الآسيويين الذين لديهم اعتلال شبكية يكون هذا الاعتلال خارج الـ 20 درجة المركزية من VF. تشمل الاختبارات الأخرى الموصى بها التألق الذاتي لقعر العين (FAF) fundus autofluorescence، وتخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر (mf-ERG) multifocal electroretinography. بالنسبة للمرضى الآسيويين، يجب إجراء SD-OCT و FAF واسع النطاق. لم تعد الاختبارات الموصى بها تشمل تخطيط الشبكية الكهربائي الكامل full-field ERG، وتخطيط العين الكهربائي electro-oculography، وتصوير الأوعية بالفلوريسين fluorescein angiography، واختبارات رؤية الألوان، واختبارات شبكة أملسر Amsler grid tests.

Recommended Screening Tests

Primary tests: ideally do both

Automated visual fields (appropriate to race)

SD OCT

Other objective tests (as needed or available):

mfERG

FAF

Newer tests of possible value in future

Microperimetry

Adaptive optics retinal imaging

Not Recommended for Screening

Fundus examination

Time-domain OCT

Fluorescein angiography

Full-field ERG

Amsler grid

Color testing

EOG

EOG = electro-oculogram; ERG = electroretinogram; FAF = fundus autofluorescence; mfERG = multifocal electroretinogram; SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

الشكل (21) الفحوص العينية الموصى بها مع الهيدروكسي كلوركين (86)

توصي الإرشادات ببدء الفحص السنوي بعد 5 سنوات ما لم تكن هناك عوامل خطر إضافية تشمل القائمة القصيرة، والبدانة، وأمراض الكبد أو الكلى، وأمراض الشبكية. في هذه الحالات يجب إجراء الاختبارات سنوياً من البداية. نظرًا لأن mf-ERG هو الاختبار الأكثر حساسية ولكنه ليس متاحًا بسهولة، توصي بعض البروتوكولات بإدخاله في مرحلة لاحقة. (86) توصي هذه الإرشادات بإجراء SD-OCT/FAF واختبارات VF أولاً وإدخال mf-ERG فقط عندما تشير هذه الاختبارات إلى اعتلال الشبكية.

Baseline Screening

Fundus examination within first year of use

Add visual fields and SD OCT if maculopathy is present

Annual Screening

Begin after 5 yrs of use

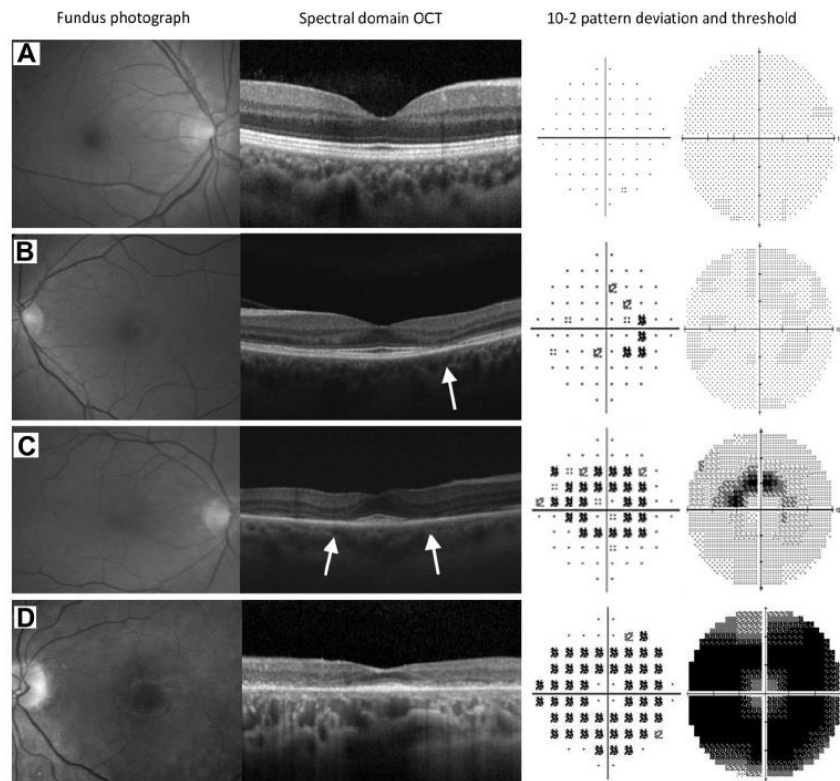
Sooner in the presence of major risk factors

SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

الشكل (22) تواتر الفحوص العينية الموصى به مع الهيدروكسي كلوركين (86)

الساحة البصرية (VF): visual field

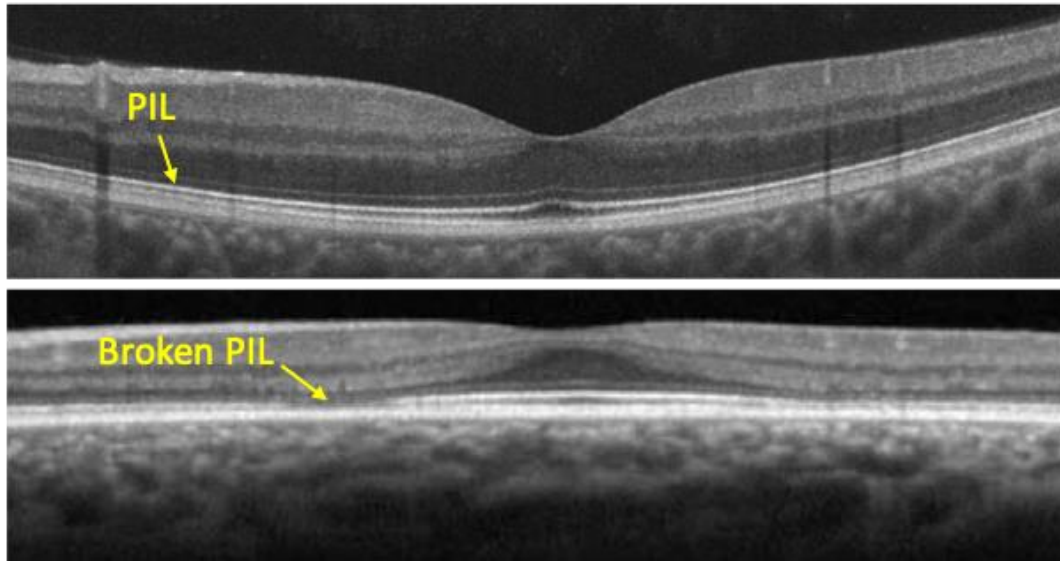
من المرجح أن تحدث عيوب الساحة على بعد 5 درجات من المركز، باستثناء المرضى الآسيويين حيث قد تكون العيوب أبعد من 10 درجات من المركز.



الشكل (23) ترقى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين (86)

التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT):

يظهر إصابة حول النقرة (parafoveal thinning) ويُلاحظ فقدان تقاطع الأجزاء الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية (المنطقة الإهليلجية أو خط سلامة المستقبلات الضوئية (Photoreceptor Integrity Line – PIL)) وترقق الطبقة النووية الخارجية للشبكية؛ مما يؤدي إلى "تسطح" النقرة (foveal depression) و"علامة الطائر" (flying saucer sign) حيث تكون الطبقة النووية الخارجية في مركز النقرة غير متأثرة، وحولها تكون هذه الطبقة أرق بكثير (حافة الطائر). (87)



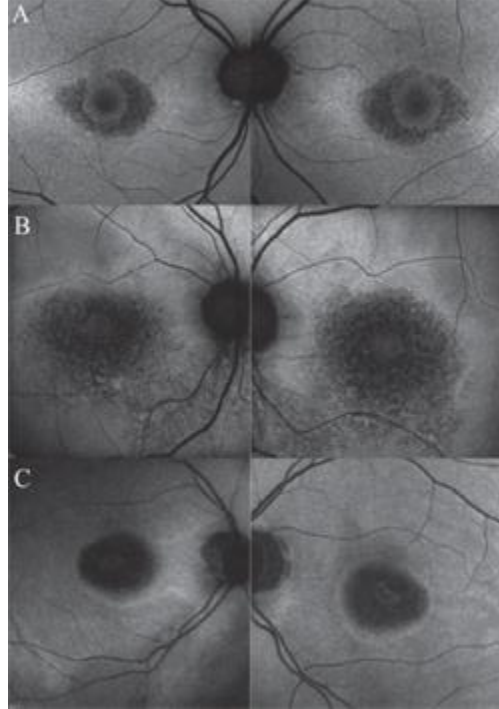
الشكل (24) انقطاع خط سلامة المستقبلات الضوئية (87)



الشكل (25) علامة الطائر (87)

التألق الذاتي لقعر العين (FAF) fundus autofluorescence:

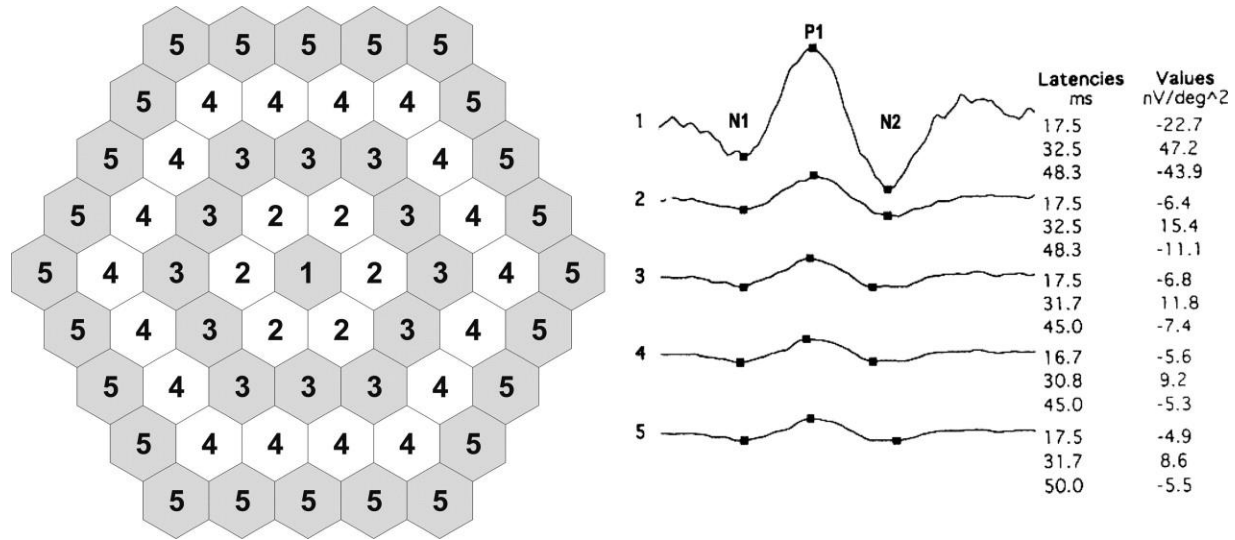
يكشف في المراحل الباكرة عن حلقة من فرط التألق (hyperfluorescence) نتيجة لتراكم الليبوفوسين، وفي المراحل المتأخرة حلقة من نقص التألق (hypofluorescence) نتيجة لفقدان طبقات المستقبلات الضوئية والظاهرة الصباغية الشبكية. (88)



الشكل (26) التألق الذاتي لقعر العين في اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين (88)

تخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر (mf-ERG) multifocal electroretinography:

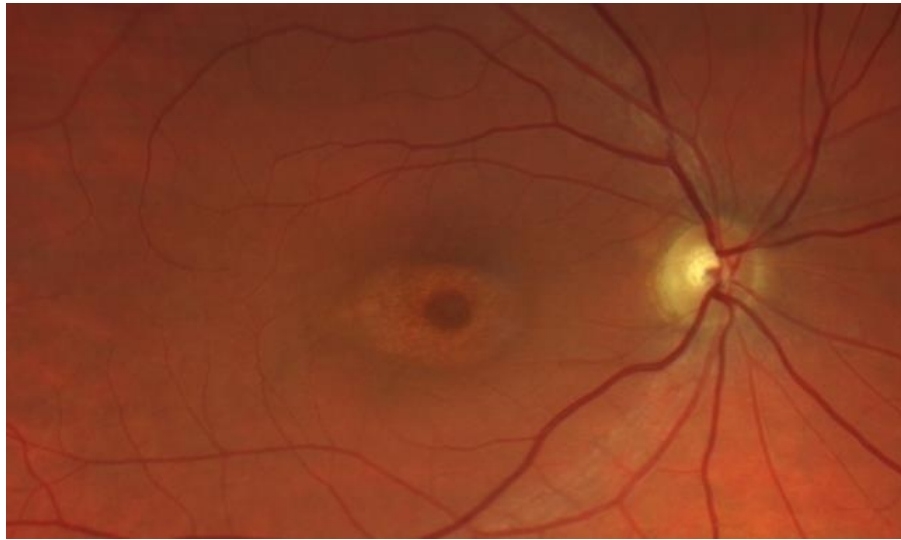
يكون نقصان السعة أكثر شيوعاً في الحلقة 2، تليها الحلقات 3، 4، و 1. يعتبر تأخر زمن الاستجابة أقل شيوعاً. (88)



الشكل (27) تخطيط الشبكية الكهربائي متعدد البؤر في اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين (88)

فحص قعر العين Fundus Exam:

تشير توصيات 2016 إلى أن اعتلال البقعة في المرحلة النهائية (end-stage bull's eye maculopathy) يظهر بشكل أقل مع تحسن إرشادات الجرعات والكشف المبكر. ولكن يجب أن يكون لدى الطبيب معرفة بمظهر قعر العين من عدم الانتظام في تصبغ البقعة في المرحلة المبكرة، وحلقة من فقدان صباغ البقعة في المرحلة المتقدمة، وتكوين شوكات عظمية محيطية، وتضيق وعائي، وشحوب القرص البصري في المرحلة النهائية.



الشكل (28) علامة bull's eye في اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين (86)

الدراسات المخبرية مع السمية الحادة Laboratory studies:

- قياس مستوى الجلوكوز لتقييم نقص سكر الدم.
- تعداد الدم الكامل لتقييم أي اضطرابات دموية.
- تقييم أي اضطرابات في الشوارد - وخاصة نقص بوتاسيوم الدم (hypokalemia)، بالإضافة إلى تقييم وظيفة الكلى (renal function) ووظيفة الكبد (hepatic function).
- قياسات مستوى الأسيتامينوفين (acetaminophen) والساليسيلات (salicylate) لاستبعاد التناول المشترك.
- تخطيط القلب (EKG) والمراقبة القلبية المستمرة لتقييم أي اضطرابات في توصيل القلب (cardiac conduction abnormalities) واضطرابات النظم (arrhythmias).

سابعاً: العلاج Management

- يجب أن تؤدي الأدلة على السمية المزمنة إلى إيقاف الدواء بالتشاور مع الطبيب المعالج. نظراً لطول نصف عمر كلا الدواءين، يمكن أن يستمر اعتلال الشبكية (retinopathy) لأكثر من 6 أشهر، وقد أظهرت الدراسات حدوث تغييرات مستمرة لمدة تصل إلى 20 عامًا بعد التوقف عن تناول الأدوية. (89) الهدف من الفحص الدوري للمريض هو اكتشاف المؤشرات المبكرة للسمية الشبكية بينما لا يزال المريض بدون أعراض.
- في حالات الجرعة الزائدة الحادة تعتبر الرعاية الداعمة بما في ذلك فتح الوريد (IV access)، وتأمين الأكسجين، والمراقبة القلبية (telemetry)، ومراقبة ضغط الدم، أمراً حاسماً في علاج سمية الكلوروكين أو الهيدروكسي كلوروكين الحادة. بالإضافة إلى ذلك يجب النظر في غسل المعدة (gastric lavage) والفحم النشط (activated charcoal) للتخلص من التلوث المعوي في علاج هؤلاء المرضى، خاصة في الفترة الزمنية القريبة بعد الابتلاع. ثبت أن الفحم النشط يرتبط جيداً بالهيدروكسي كلوروكين عند إعطائه بعد فترة قصيرة من الابتلاع. (90) يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار إمكانية تطور الوهط الوعائي (hemodynamic collapse)، والنوبات (seizures). لقد أظهر العلاج المبكر للجرعات الزائدة أنه يقلل من معدل الوفيات. (91)

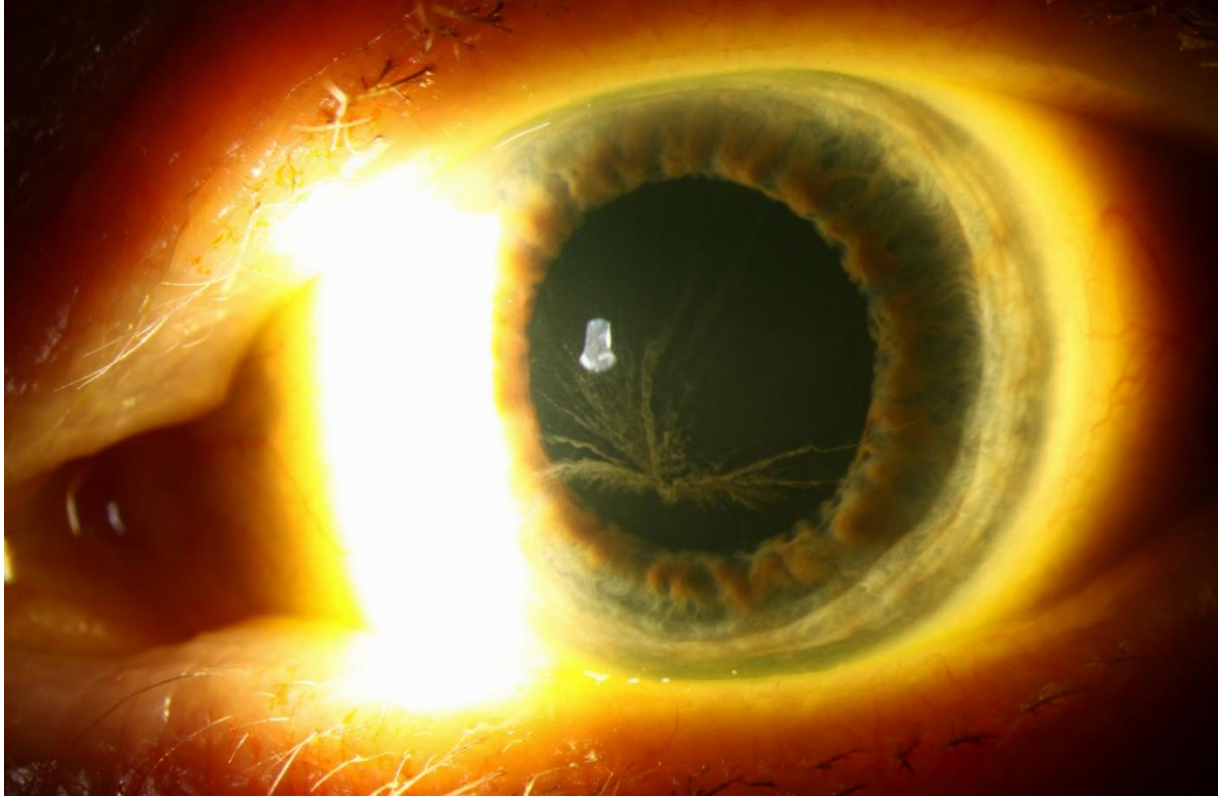
ثامناً: التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

8-1- التشخيص التفريقي لاعتلال القرنية الدوامي الناتج عن الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين

Differential Diagnosis for CQ/HCQ Vortex Keratopathy

1. ترسبات تحت الظهارة من أدوية أخرى: يجب أن يكشف التاريخ الطبي الجيد عن الدواء المسؤول. يُعتبر الأميودارون (Amiodarone) هو السبب الأكثر شيوعاً كسبب لاعتلال القرنية الدوامي، يليه الكلوروكين (CQ)، والهيدروكسي كلوروكين (HCQ)، والإندوميثاسين (Indomethacin)، والفينوثيرازينات (Phenothiazines). يظهر الشكل الناتج عن هذه الأدوية المختلفة بشكل مشابه. (92)
2. داء فابري (Fabry disease): يشبه الاعتلال الدوامي الناتج عن الأدوية. يتظاهر داء فابري بتعرج الأوعية الدموية الشبكية (retinal vessel tortuosity) والساد (cataracts) أيضاً. تشمل المظاهر الأخرى الألم في الأطراف ووجود والأورام الوعائية (angiokeratomas) على الجلد. تعتبر الأمراض القلبية الوعائية (cardiovascular)، والكلى (renal)، والدماعية (cerebrovascular) من المظاهر المتأخرة. (93)
3. خطوط الحديد (Iron lines): تنتج عن ترسب الحديد من فيلم الدمع في الطبقة الظهارية القاعدية. (94)
4. خط هادسون ستاهلي (Hudson Stahli line): يميل إلى أن يكون أكثر خطية وعادة ما يكون أفقياً عند تقاطع الثلث السفلي مع الثلثين العلويين من القرنية.
5. حلقة فلايشير (Fleisher ring): توجد في الحالات المتوسطة إلى المتقدمة من القرنية المخروطية (keratoconus). قد يكون الجزء السفلي من الحلقة موجوداً في الحالات الأقل تقدماً، ويمكن أن يشبه مع اعتلال القرنية الدوامي.
6. عدم انتظام القرنية الناتج عن الجراحات الانكسارية مثل قطع القرنية الشعاعي (radial keratotomy): تكون الترسبات متوضعة داخل الشذوذات الناتجة عن الجراحة (على سبيل المثال داخل شقوق قطع القرنية الشعاعي).
7. خط ستوك (Stocker's line): يوجد خط الحديد بجوار رأس الظفرة (pterygium).
8. خط فيري (Ferry's line): يوجد خط الحديد بجوار كيس جراحة الزرق (glaucoma filtering bleb).
9. النقرس (Gout): يظهر ترسب بلورات حمض اليوريك في غشاء بومان (Bowman's membrane) كنوع من اعتلال القرنية الشريطي band keratopathy. في المرحلة المبكرة يمكن أن يشبه اعتلال القرنية الدوامي. (95)

10. اعتلال القرنية الناتج عن ترسب الذهب (Corneal chrysiasis): يظهر الترسيب بشكل أكثر حبيبيًا (granular) وموزعًا بشكل أكثر انتشارًا على سطح القرنية. (96)



الشكل (29) اعتلال القرنية الدوامي الناتج عن الهيدروكسي كلوركين (92)

8-2- التشخيص التفريقي لاعتلال الشبكية الناتج عن الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين

CQ/HCQ Retinopathy

1. تنكس البقعة المرتبط بالعمر (Age-related macular degeneration): يمكن أن يتشابه كل من الضمور الجغرافي (Geographic atrophy - GA) مع غياب الدروسن (drusen) واعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ. تظهر مع ترقق خط سلامة المستقبلات الضوئية (photoreceptor integrity line) والطبقة النووية الخارجية للشبكية وضمور الشعيرات المشيمية (choriocapillaris) على SD-OCT. (97) لا يظهر GA في نمط حلقة حول النقرة (bull's eye). وفي المرضى الآسيويين لا يظهر اعتلال الشبكية الناتج عن

CQ/HCQ أيضًا في نمط bull's eye النموذجي، ويتعين على الطبيب استخدام معايير سريرية أخرى لتمييز الحالتين. كشفت إحدى الدراسات أن الدروسين الشبكي (reticular drusen) يمكن رؤيته في جميع المرضى الذين يعانون من GA بواسطة SD-OCT و FAF، ووجودها يمكن أن يكون أداة قيمة لتمييز GA عن اعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ (98). يكشف mf-ERG عن انخفاض نموذجي في المنطقة المحيطة في اعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ، وهو غير موجود في GA.

2. خلل التنسج المشيمي المركزي (Central areolar choroidal dystrophy – CACD): يمكن أن يظهر CACD بشكل bull's eye. ومع ذلك يتطور بين سن 20-40 عامًا، وهو عادةً سن صغير جدًا ليكون قد تناول CQ/HCQ لأكثر من 20 عامًا ويكون في خطر مرتفع من اعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ. يظهر نمط FAF المنقط speckled في 85% من المرضى الذين يعانون من CACD ويمكن استخدامه لتمييز CACD عن GA واعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ (98).

3. داء شتارغارت (Stargardt disease): يتميز بوجود بقع صفراء غير منتظمة، بشكل السمكة pisciform، على مستوى الظهارة الصبغية الشبكية (RPE) في البقعة مع احتمال امتدادها إلى المحيط، وهو ما يميز داء شتارغارت عن اعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ. من الأمور الأخرى التي تميز داء شتارغارت العمر الأكثر شيوعًا لظهور المرض في العقد الثاني، والمظهر الكلاسيكي "البرونز المضروب" (beaten bronze)، والاختبار الجيني الإيجابي لطفرات ABCA4KK، وعلامة "المشيحية الصامتة" (silent choroid) الكلاسيكية الموجودة في تصوير الأوعية بالفلوريسين (99). كشفت دراسة حديثة لمرضى يعانون من داء شتارغارت عن تداخل شبه كامل في نتائج SD-OCT و FAF و mf-ERG ونتائج فحص قعر العين مع اعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ (100).

4. حثل المخاريط والعصي (Cone-rod dystrophy – CRD): يمكن أن يظهر CRD بشكل اعتلال الشبكية bull's eye. يحدث CRD في الطفولة ويسبب فقدان الرؤية المركزية (central vision) ورهاب الضياء (photophobia) في المرحلة المبكرة، تليها العتمة المركزية (central scotomas)، وفقدان رؤية الألوان، ثم تناقص الرؤية المحيطة. يكون العشى الليلي موجودًا في المرحلة المبكرة. يميز اختبار ERG بدقة CRD عن اعتلال الشبكية الناتج عن CQ/HCQ (101).

5. خلل التنسج الحلقي المتناظر الحميد (Benign concentric annular dystrophy – BCAD): يتميز هذا الاضطراب النادر بتغير صبغي في البقعة على شكل bull's eye بينما تظل حدة البصر جيدة (102).

8-3- التشخيص التفريقي للسمية الحادة بالأدوية Acute Toxicity by Medicines

1. حاصرات بيتا (Beta-blockers) (مثل الميتوبرولول (metoprolol)، البروبرانولول (propranolol)، السوتالول (sotalol)): تسبب حاصرات بيتا انخفاض ضغط الدم (hypotension) واضطرابات توصيل القلب (cardiac conduction abnormalities)، وبطء القلب (bradycardia) ونقص سكر الدم (hypoglycemia). يُعتبر الجلوكاجون (Glucagon) غالبًا الخط العلاجي الأول الموصى به، ولكن تأثيراته مؤقتة فقط وليس له فائدة طويلة الأمد في علاج المرضى الذين يعانون من سمية كبيرة. يعتبر العلاج بالأنسولين سوي السكر (euglycemic insulin therapy) بجرعات عالية والمقبضات الوعائية (vasopressors) أمرًا أساسيًا عند هؤلاء المرضى، ولكنها ممنوعة في حالات سمية الهيدروكسي كلوركين (HCQ) والكلوروكين (CQ).
2. حاصرات قنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers) (مثل الفيراباميل (verapamil)، الديلتيازيم (diltiazem)، الأملوديبيين (amlodipine)): تسبب حاصرات قنوات الكالسيوم بطء القلب، واضطرابات التوصيل، وانخفاض ضغط الدم. من المهم أن نتذكر أنه في الفترة الأولية بعد جرعة زائدة من الديهيدروبيريدين (dihydropyridine) قد يعاني المرضى من تسارع القلب المؤقت (transient tachycardia) نتيجة لتوسع الأوعية المحيطية (peripheral vasodilation). عادةً ما يتطور بطء القلب بعد تلك الفترة الأولية. يعتبر ارتفاع سكر الدم (hyperglycemia) فريدًا من نوعه في حالات جرعة زائدة من حاصرات قنوات الكالسيوم. يعتبر العلاج بالأنسولين سوي السكر بجرعات عالية هو العلاج الموصى به لهذه السمية، ولكنه مرة أخرى ممنوع في حالات سمية HCQ/CQ.
3. اللوبراميد (Loperamide): اللوبراميد هو دواء مضاد للإسهال له تأثيرات أفيونية (opioid effects) وغالبًا ما يُساء استخدامه في المرضى الذين يعانون من إدمان الأفيون. يمكن أن يسبب هذا الدواء كل من إطالة QRS و QT مع وجود اضطرابات قلبية كبيرة، بما في ذلك اللانظميات البطينية الواسعة (wide complex ventricular arrhythmia) ومتلازمة انقلاب الذرى (torsades de pointes). تعالج هذه السمية بشكل أساسي بالرعاية الداعمة، ولكن مثل HCQ/CQ، يجب توخي الحذر عند استخدام بيكربونات الصوديوم (sodium bicarbonate) لعلاج اضطرابات النظم لأنها يمكن أن تزيد من نقص بوتاسيوم الدم (hypokalemia) وتفاقم إطالة QT.
4. الكلونيدين (Clonidine): الكلونيدين هو مشابه لمستقبلات ألفا-2 الأدرينالية (alpha-2 adrenergic agonist) يسبب بطء القلب وانخفاض ضغط الدم. يسبب هذا الدواء صورة سريرية مشابهة لسمية الأفيون مع

انخفاض في فعالية الجهاز العصبي المركزي (CNS depression) وتقبض الحدقة (miosis). تعتبر الرعاية الداعمة، بما في ذلك السوائل الوريدية (intravenous fluids) واستخدام المقبضات الوعائية، هي الأساس في علاج الجرعات الزائدة ذات الأهمية السريرية.

5. الكينين (Quinine): يعتبر التسمم بالكينين أكثر تسمم مشابه للجرعات زائدة من CQ و HCQ وغالبًا ما يكون مصحوبًا بنقص بوتاسيوم الدم. غالبًا ما تكون هذه الجرعة الزائدة مصحوبة بنقص سكر الدم أكثر من HCQ/CQ. يمكن أن تسبب الجرعات الزائدة الشديدة من HCQ و CQ أيضًا نقص سكر الدم.

تاسعاً: الإنذار Prognosis

عندما لا يقوم الطبيب الذي يكتشف اعتلال الشبكية المبكر بإيقاف علاج CQ/HCQ، فإن التوقع هو فقدان تدريجي للرؤية المحيطية يتبعه فقدان للرؤية المركزية والعشى الليلي. حتى عندما يقوم الطبيب بإيقاف العلاج، يمكن أن يتقدم اعتلال الشبكية لسنوات بعد ذلك. يؤدي تقدم اعتلال القرنية الدوامي (vortex keratopathy) إلى زيادة الهالات والضبابية، ولكنه قابل للعكس تمامًا عند إيقاف العلاج.

يعتمد الإنذار في حالة الجرعات الزائدة من الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين على الكمية التي تم تناولها. لقد حدثت وفيات للأطفال بعد تناول ما لا يزيد عن 1 إلى 2 قرص. يُقدَّر أن 2 إلى 3 أضعاف الجرعة العلاجية يمكن أن تكون قاتلة في أقل من ثلاث ساعات. أدت الجرعات من 8 إلى 22 جرام إلى سمية تهدد الحياة في المرضى البالغين.

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة مضبوطة بالشاهد controlled cross-sectional study.

مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون لقسم أمراض العين وجراحاتها من 2024/3/1 حتى 2025/1/1 والمحققين لمعايير الاشتمال.

مكان الدراسة:

قسم أمراض العين وجراحاتها - مستشفى المواساة الجامعي - كلية الطبّ البشري - جامعة دمشق - الجمهورية العربية السورية.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدراسة من 2024/3/1 حتى 2025/1/1.

أهداف الدراسة:

كشف التغيرات السمية للهيدروكسي كلوركين على الشبكية، وبالتالي تقييم الضرر البصري الذي قد ينتج عن استخدامها، وإمكانية الوقاية من هذا الضرر في حال الكشف المبكر عنه.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ العمر بين 20-60 عاماً.
- ✓ المرضى المستخدمين للهيدروكسي كلوركين لفترة لا تقل عن عام واحد سيتم تصنيفهم في مجموعة الهيدروكسي كلوركين.
- ✓ الأشخاص ذوو العيون الصحيحة دون أمراض سابقة سيتم تصنيفهم في مجموعة الشاهد.
- ✓ المكافئ الكروي لأسواء الانكسار ما بين +6 و -6 كسيرة .
- ✓ ضغط عين أقل من 20 ملم زئبقي .
- ✓ موافقة المشاركين بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة .

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- 1- أمراض أو عيوب العصب البصري (اعتلال العصب البصري، وهدة العصب البصري، ثلامة العصب البصري، براريق العصب البصري).
- 2- مرض مشخص في الشبكية (اعتلال الشبكية السكري، التهاب الشبكية الصباغي، تنكس اللطخة الشبكية، الداء الوريدي الانسدادي العيني).
- 3- التهاب العنبية.
- 4- الزرق المشخص، أو الشك بوجود زرق.
- 5- المرضى المشخصين بالداء السكري.
- 6- الضغط داخل المقلة (IOP) أعلى من 20 ملم زئبقي أو وجود قصة سابقة لارتفاع الضغط داخل المقلة.

7- سوء انكسار كروي أعلى من ± 6 كسيرة أو سوء انكسار أسطوانى أعلى من ± 3 كسيرة.

8- سوابق جراحة داخل العين أو جراحة انكسارية.

9- كثافة في الأوساط الكاسرة تمنع الحصول على تصوير مقطعي توافقي بنوعية جيدة.

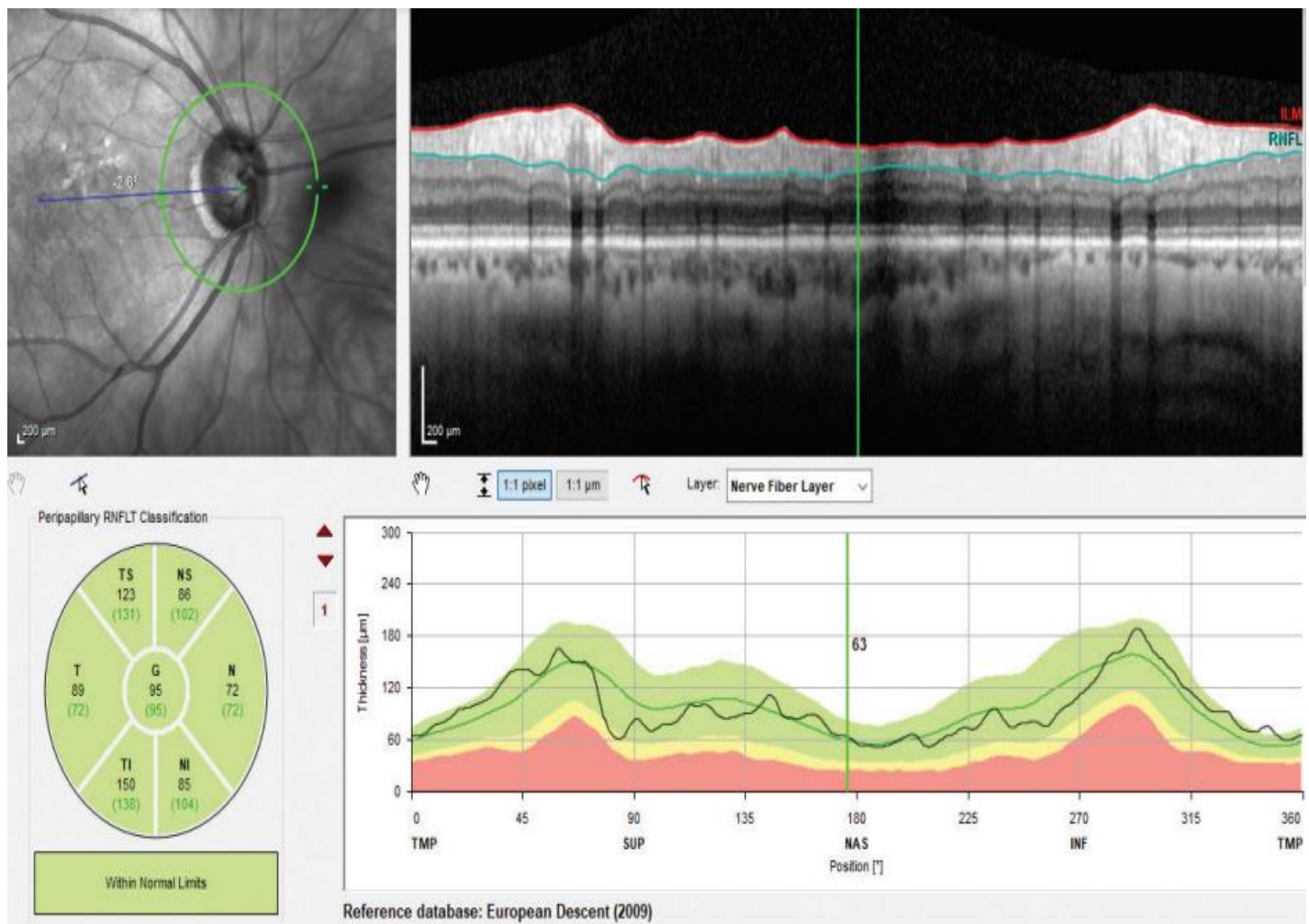
خطة البحث:

- إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- أخذ قصة سريرية مفصلة وجمع بيانات تتضمن العمر , الجنس , العرق , السوابق العينية, مدة استخدام الدواء , الجرعة , وزن الجسم الحالي والسابق , و الأعراض العينية (في حال وجودها). بالإضافة إلى السوابق الجهازية والجراحية والدوائية والتأكد من ملائمة المريض للدراسة وعدم وجود أي من معايير الاستبعاد .
- إجراء فحص عيني شامل يتضمن :
- 7. إجراء فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي
(Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً .
- 8. قياس أسوء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسوء الانكسار الأوتوماتيكي
Autorefractor Topcon KR-8100P1 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- 9. تقييم أفضل قدرة بصرية مُصححة (BCVA) على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز
- Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- 10. قياس ضغط العين عبر جهاز قياس ضغط العين بالنسطيع الهوائي
Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- أو بمبدأ goldmann applanation tonometry عبر الجهاز المرفق بالمصباح الشقي
- 11. فحص قعر العين بالتنظير غير المباشر باستخدام عدسة مساعدة Volk® 78 Diopter بعد تطبيق موسّع حدي 0.5% Tropicamide. وفحص الشبكية المركزية والمحيطية والعصب البصري بشكلٍ دقيقٍ لتحري وجود أمراض أخرى على مستوى القطب الخلفي للعين .

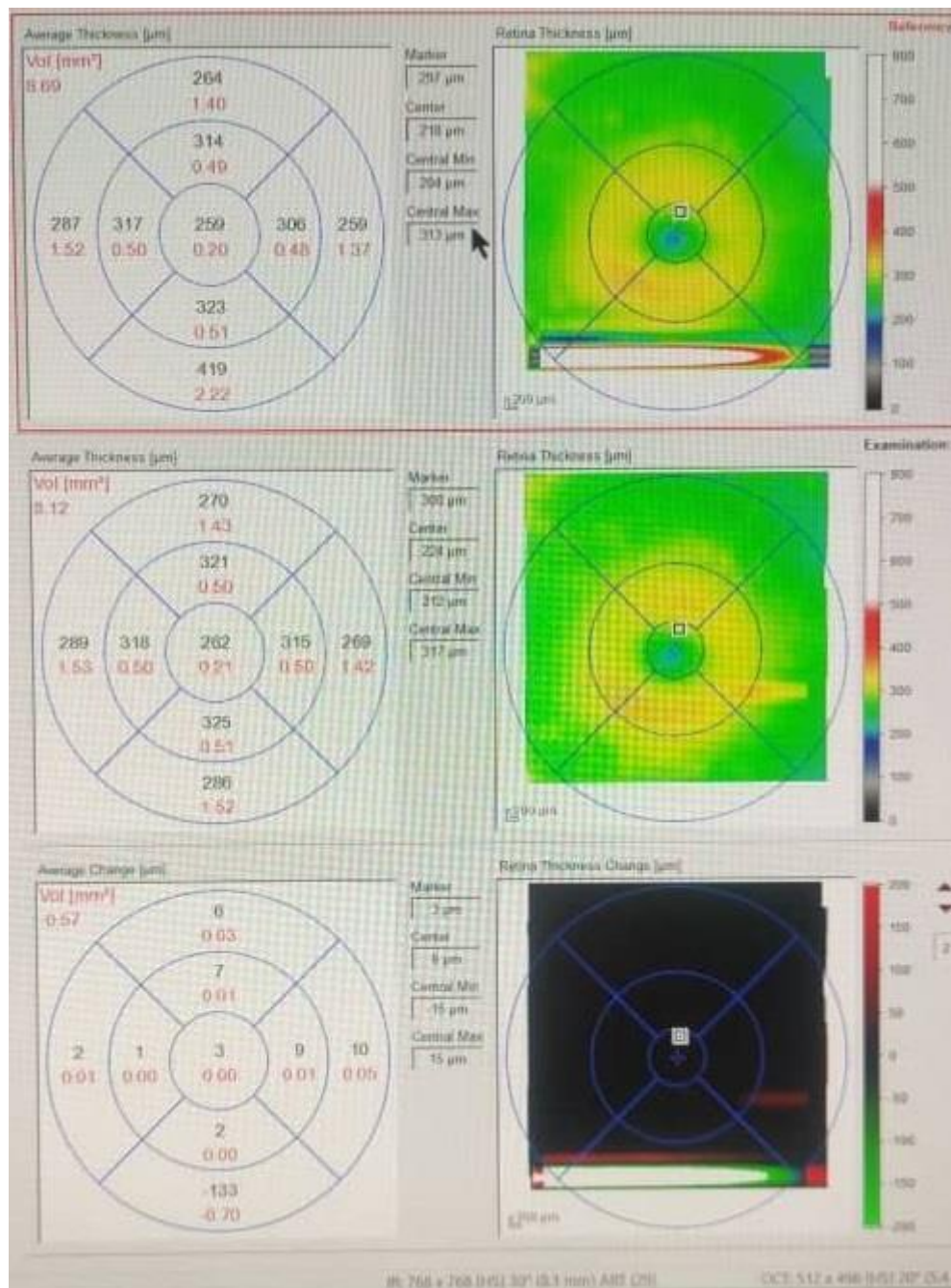
12. إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للشبكية وقياس سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري (RNFL) (الشكل 29) كما سيتم قياس ثخانة الطبقات الداخلية والخارجية وكامل سماكة الشبكية في البقعة الصفراء (الشكل 30) باستخدام جهاز

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

تدوين البيانات بشكل دوري ومنظم وجمعها لحين انتهاء الدراسة ومن ثم إجراء الدراسات الإحصائية اللازمة .



الشكل (30) طريقة تقسيم ال RNFL في دراستنا



الشكل (31) طريقة تقسيم الشبكية المركزية في دراستنا

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

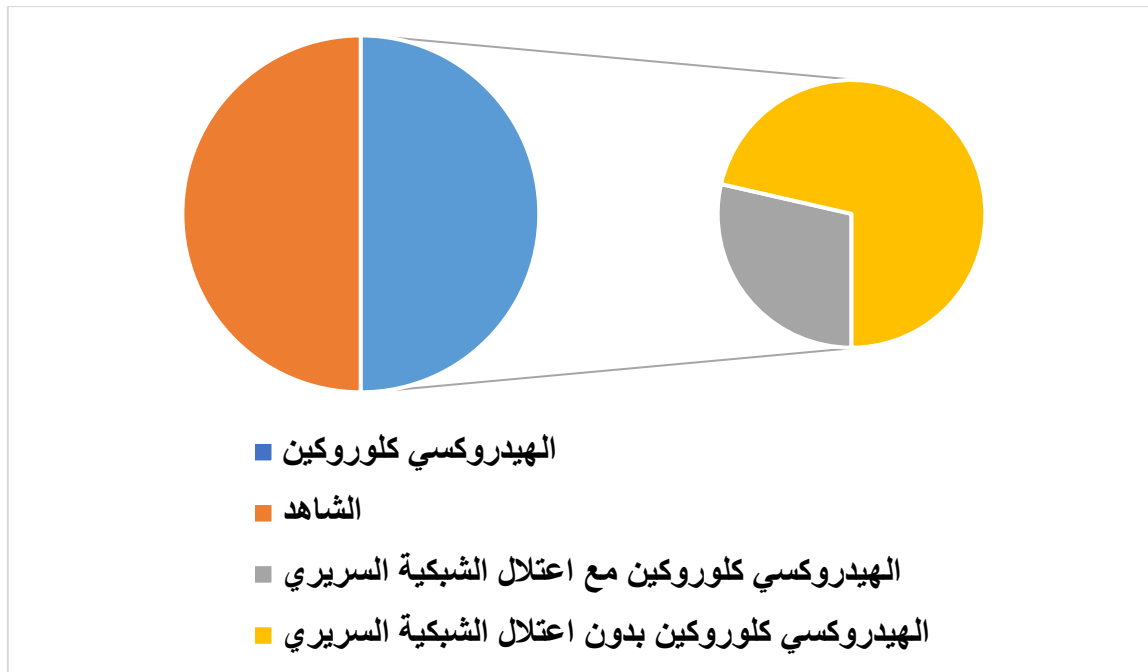
- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستقارن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- المجموعات:

شملت العينة 140 عيناً ل 70 مريضاً، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الهيدروكسي كلوركين:** شملت 35 مريضاً بنسبة 50%، وتم تقسيمها لمجموعتين فرعيتين

- (1) مع اعتلال الشبكية السريري: شملت 10 مريضاً بنسبة 28.6% من الهيدروكسي كلوركين
 - (2) بدون اعتلال الشبكية السريري: شملت 25 مريضاً بنسبة 71.4% من الهيدروكسي كلوركين
- **مجموعة الشاهد:** شملت 35 مريضاً بنسبة 50%



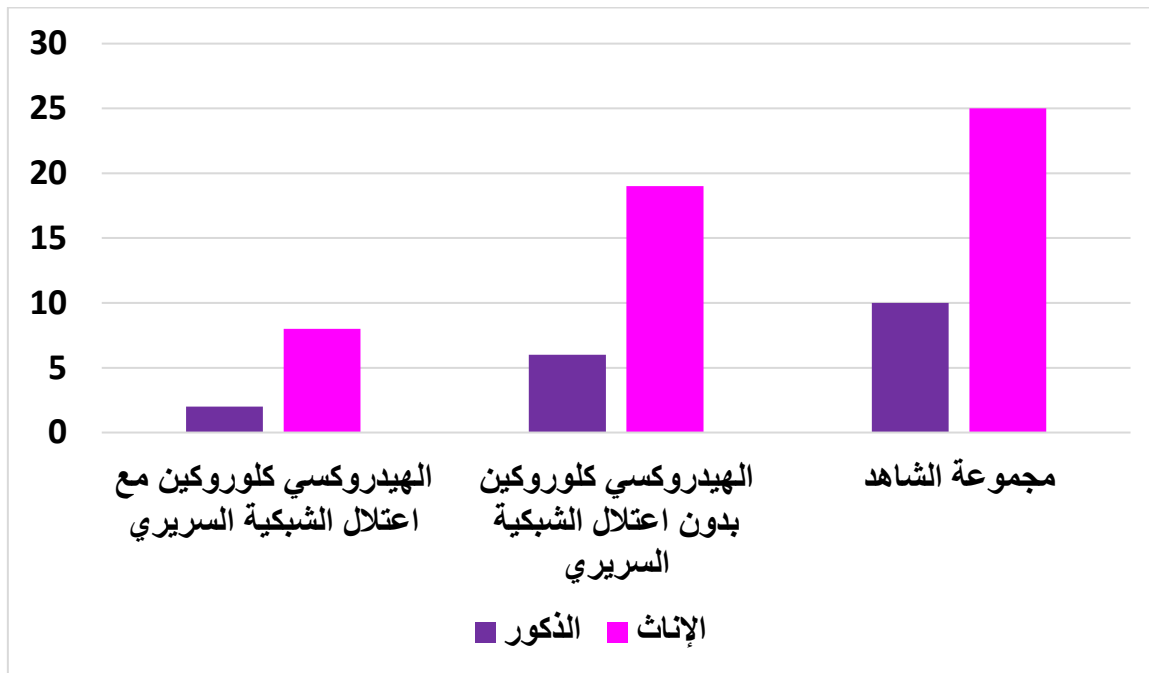
المخطط البياني (1) توزيع العينة حسب المجموعات

2- توزيع العينة حسب الجنس:

شملت العينة 18 ذكراً بنسبة 25.7%، و52 أنثى بنسبة 74.3%، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الهيدروكسي كلوركين مع اعتلال الشبكية السريري: شملت ذكراً بنسبة 20%، و8 إناث بنسبة 80%
- مجموعة الهيدروكسي كلوركين بدون اعتلال الشبكية السريري: شملت 6 ذكور بنسبة 24%، و19 أنثى بنسبة 76%
- مجموعة الشاهد: شملت 10 ذكور بنسبة 28.6%، و25 أنثى بنسبة 71.4%

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة $X^2=1.184$ وقيمة $P \text{ value} = 0.142$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في التوزيع حسب الجنس



المخطط البياني (2) توزيع العينة حسب الجنس

3-توزع العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين 20-60 عاماً، وكان متوسط الأعمار: 37.71 سنة، والانحراف المعياري ± 4.31 ، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الهيدروكسي كلوركين مع اعتلال الشبكية السريري: القيمة المتوسطة للعمر 39.15 سنة والانحراف المعياري ± 3.84 ، وتراوحت أعمارهم بين 28-54 عاماً.
- مجموعة الهيدروكسي كلوركين بدون اعتلال الشبكية السريري: القيمة المتوسطة للعمر 39.94 سنة والانحراف المعياري ± 3.67 ، وتراوحت أعمارهم بين 25-60 عاماً.
- مجموعة الشاهد: القيمة المتوسطة للعمر 35.7 سنة والانحراف المعياري ± 4.77 ، وتراوحت أعمارهم بين 20-58 عاماً.

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع القيم معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار One way ANOVA Test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات وعند إجراء اختبار One way ANOVA Test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات كانت قيمة $F = 0.631$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.51$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في التوزع حسب العمر

الجدول (1) توزيع المرضى حسب العمر

المجموعة	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
مجموعة اعتلال الشبكية السريري	39.15	± 3.84	54-28
مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري	39.94	± 3.67	60-25
مجموعة الشاهد	35.7	± 4.77	58-20
F value	0.631		
P Value	0.51		

4-توزع العينة حسب استطباب الهيدروكسي كلوركين:

شملت مجموعة هيدروكسي الكلوروكين 35 مريضاً، وكان الاستطباب هو الذئبة الحمامية الجهازية عند 20 مريضاً بنسبة 57.2%، والداء الرثياني عند 9 مرضى بنسبة 25.7%، وداء جوغر عند 4 مرضى بنسبة 11.4%، وتصلب الجلد عند مريضين بنسبة 5.7%. وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الهيدروكسي كلوركين مع اعتلال الشبكية السريري:** شملت 10 مرضى، وكان الاستطباب هو الذئبة الحمامية الجهازية عند 6 مرضى بنسبة 60%، والداء الرثياني عند مريضين بنسبة 20%، وداء جوغر عند مريض بنسبة 10%، وتصلب الجلد عند مريض بنسبة 10%

- **مجموعة الهيدروكسي كلوركين بدون اعتلال الشبكية السريري:** شملت 25 مريضاً، وكان الاستطباب هو الذئبة الحمامية الجهازية عند 14 مريضاً بنسبة 56%، والداء الرثياني عند 7 مرضى بنسبة 28%، وداء جوغر عند 3 مرضى بنسبة 12%، وتصلب الجلد عند مريض بنسبة 4%

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة $X^2=0.845$ وقيمة $P \text{ value} = 0.614$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في التوزع حسب استطباب هيدروكسي الكلوروكين

الجدول (2) توزيع المرضى حسب استئطباب الهيدروكسي كلوركين

المجموعة	الذئبة الحمامية الجهازية	الرثياني	داء جوغن	تصلب الجلد
مجموعة اعتلال الشبكية السريري	6 (60%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)
مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري	14 (56%)	7 (28%)	3 (12%)	1 (4%)
مجموعة الهيدروكسي كلوركين بشكل إجمالي	20 (57.2%)	9 (25.7%)	4 (11.4%)	2 (5.7%)
χ^2	0.845			
P Value	0.614			

5-توزع العينة حسب مدة استخدام الهيدروكسي كلوروكين:

شملت مجموعة هيدروكسي الكلوروكين 35 مريضاً، وكان متوسط مدة الاستخدام 5.31 سنة، والانحراف المعياري 3.97، وتراوحت القيم بين 1-17 سنة . وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الهيدروكسي كلوروكين مع اعتلال الشبكية السريري:** شملت 10 مرضى، وكان متوسط مدة الاستخدام 7.8 سنة، والانحراف المعياري 4.62، وتراوحت القيم بين 6-17 سنة
- **مجموعة الهيدروكسي كلوروكين بدون اعتلال الشبكية السريري:** شملت 25 مريضاً، وكان متوسط مدة الاستخدام 4.32 سنة، والانحراف المعياري 2.11، وتراوحت القيم بين 1-10 سنة

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزيع القيم معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student-T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Independent Student T test كانت قيمة $T=2.634$ وقيمة $P \text{ value} = 0.006$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في التوزيع حسب مدة استخدام هيدروكسي الكلوروكين

الجدول (3) توزع المرضى حسب مدة استخدام الهيدروكسي كلوركين

المجموعة	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
مجموعة اعتلال الشبكية السريري	7.8	± 4.62	17-6
مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري	4.32	± 2.11	10-1
مجموعة الهيدروكسي كلوركين بشكل إجمالي	5.31	± 3.97	17-1
T Test بين المجموعتين الفرعيتين	2.364		
P Value	0.006		

6-توزع العينة حسب جرعة الهيدروكسي كلوركين:

شملت مجموعة هيدروكسي الكلوروكين 35 مريضاً، وكان متوسط الجرعة 4.84 ملغ/كغ/اليوم، والانحراف المعياري 2.31، وتراوحت القيم بين 3-9 ملغ/كغ/اليوم . وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الهيدروكسي كلوركين مع اعتلال الشبكية السريري: شملت 10 مرضى، وكان متوسط الجرعة 6.7 ملغ/كغ/اليوم، والانحراف المعياري 3.71، وتراوحت القيم بين 4-9 ملغ/كغ/اليوم
- مجموعة الهيدروكسي كلوركين بدون اعتلال الشبكية السريري: شملت 25 مريضاً، وكان متوسط الجرعة 4.1 ملغ/كغ/اليوم، والانحراف المعياري 1.98، وتراوحت القيم بين 3-7 ملغ/كغ/اليوم

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزيع القيم معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student-T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Independent Student T test كانت قيمة $T=2.431$ وقيمة $P \text{ value} = 0.007$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في التوزيع حسب جرعة هيدروكسي الكلوروكين

الجدول (4) توزع المرضى حسب جرعة الهيدروكسي كلوركين

المجموعة	المتوسط (ملغ/كغ/اليوم)	الانحراف المعياري	المدى (ملغ/كغ/اليوم)
مجموعة اعتلال الشبكية السريري	6.7	± 3.71	9-4
مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري	4.1	± 1.98	7-3
مجموعة الهيدروكسي كلوركين بشكل إجمالي	4.84	± 2.31	9-3
T Test بين المجموعتين الفرعيتين	2.431		
P Value	0.007		

7-توزع العينة حسب أفضل حدة إبصار مصححة:

كان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- مجموعة الهيدروكسي كلوركين مع اعتلال شبكية سريري: القيمة المتوسطة 0.71 والانحراف المعياري $0.21 \pm$ ، وتراوحت القيم بين 0.2-1.
- مجموعة الهيدروكسي كلوركين بدون اعتلال شبكية سريري: القيمة المتوسطة 0.83 والانحراف المعياري $0.11 \pm$ ، وتراوحت القيم بين 0.6-1.
- مجموعة الشاهد: القيمة المتوسطة 0.96 والانحراف المعياري $0.17 \pm$ ، وتراوحت بين 0.8-1.

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع القيم معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار One way ANOVA Test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات

عند إجراء اختبار One way ANOVA Test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات كانت قيمة $F = 11.652$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.0051$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب أفضل حدة إبصار مصححة

عند إجراء اختبار Post Hoc Tukey HSD (beta) كان الفرق هاماً إحصائياً بين مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال شبكية سريري ومجموعة بدون اعتلال شبكية سكري ($P \text{ Value} = 0.011$)، وبين مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال شبكية سريري ومجموعة الشاهد ($P \text{ Value} = 0.005$)

الجدول (5) توزيع المرضى حسب أفضل حدة إبصار مصححة

المجموعة	المتوسط (النظام العشري)	الانحراف المعياري	المدى (النظام العشري)
مجموعة اعتلال الشبكية السريري	0.71	± 0.21	1-0.2
مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري	0.83	± 0.11	1-0.6
مجموعة الشاهد	0.96	± 0.17	1-0.8
F Value	11.652		
P Value	0.0051		

الجدول (6) اختبار Post Hoc Tukey HSD لمقارنة أفضل حدة إبصار مصححة

المجموعة	Mean	HSD	Q Value	P Value
T1:T2	M1=0.71 M2=0.83	30.91	4.57	0.011
T1:T3	M1=0.71 M2=0.96	45.49	3.19	0.005
T2:T3	M2=0.83 M3=0.96	16.4	1.24	0.615

8-توزع العينة حسب اختبار الألوان:

كان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

- مجموعة الهيدروكسي كلوركين مع اعتلال شبكية سريري: القيمة المتوسطة 11.4 والانحراف المعياري $5.32 \pm$ ، وتراوحت القيم بين 1-21.
- مجموعة الهيدروكسي كلوركين بدون اعتلال شبكية سريري: كانت جميع القيم 21 في هذه المجموعة
- مجموعة الشاهد: كانت جميع القيم 21 في هذه المجموعة

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع القيم معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار One way ANOVA Test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات

عند إجراء اختبار One way ANOVA Test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات كانت قيمة $F = 69.8$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب أفضل حدة إبصار مصححة

عند إجراء اختبار Post Hoc Tukey HSD (beta) كان الفرق هاماً إحصائياً بين مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال شبكية سريري ومجموعة بدون اعتلال شبكية سريري ($P \text{ Value} = 0.0003$)، وبين مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال شبكية سريري ومجموعة الشاهد ($P \text{ Value} = 0.0002$)

الجدول (7) توزيع المرضى حسب اختبار الألوان

المجموعة	المتوسط (لوحات الألوان)	الانحراف المعياري	المدى (لوحات الألوان)
مجموعة اعتلال الشبكية السريري	11.4	± 5.32	1-21
مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري	جميع القيم 21		
مجموعة الشاهد	جميع القيم 21		
F Value	69.8		
P Value	0.00001		

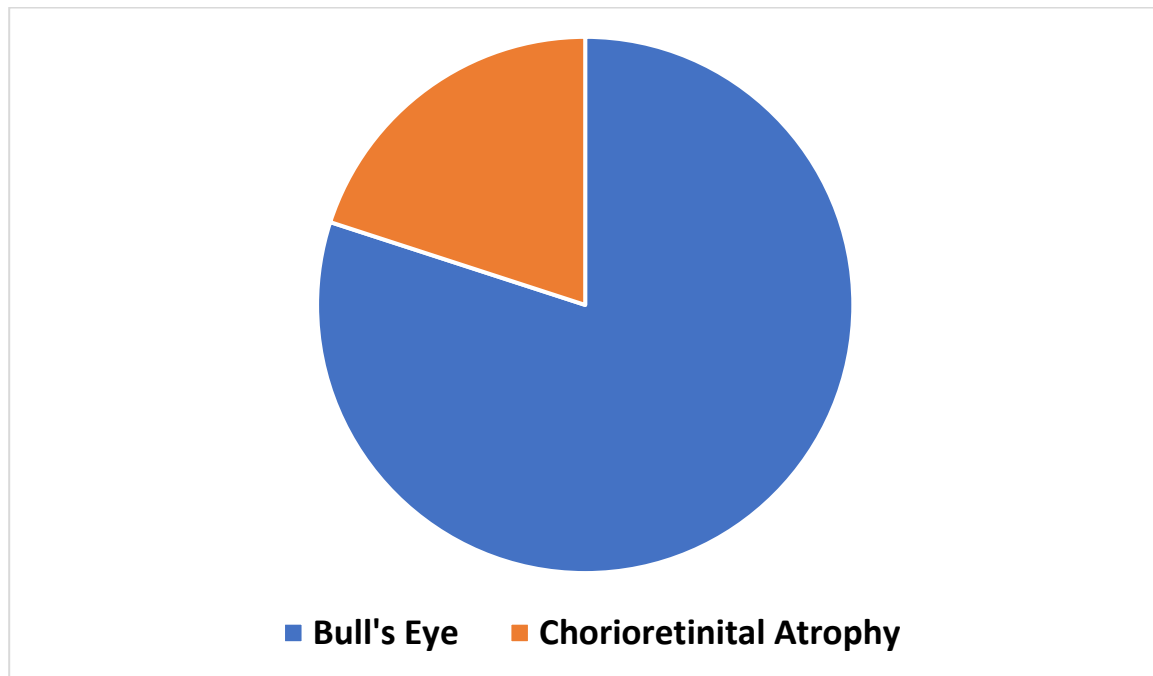
الجدول (8) اختبار Post Hoc Tukey HSD لمقارنة اختبار الألوان

المجموعة	Mean	HSD	Q Value	P Value
T1:T2	M1=11.4 M2=21	40.24	3.98	0.003
T1:T3	M1=11.4 M2=21	43.97	4.61	0.002
T2:T3	M2=21 M3=21	-	-	-

9- التوزع حسب نمط اعتلال الشبكية السريري:

شملت مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال الشبكية السريري 10 مرضى، وكان التوزع حسب نمط اعتلال الشبكية السريري كالتالي:

- علامة **Bull's Eye**: كانت موجودة عند 8 مرضى بنسبة 80% من مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال الشبكية السريري
- الضمور الشبكي المشيمي **Chorioretinital Atrophy**: كان موجوداً عند مريضين بنسبة 20% من مجموعة هيدروكسي الكلوروكين مع اعتلال الشبكية السريري



المخطط البياني (3) التوزع حسب نمط اعتلال الشبكية السريري

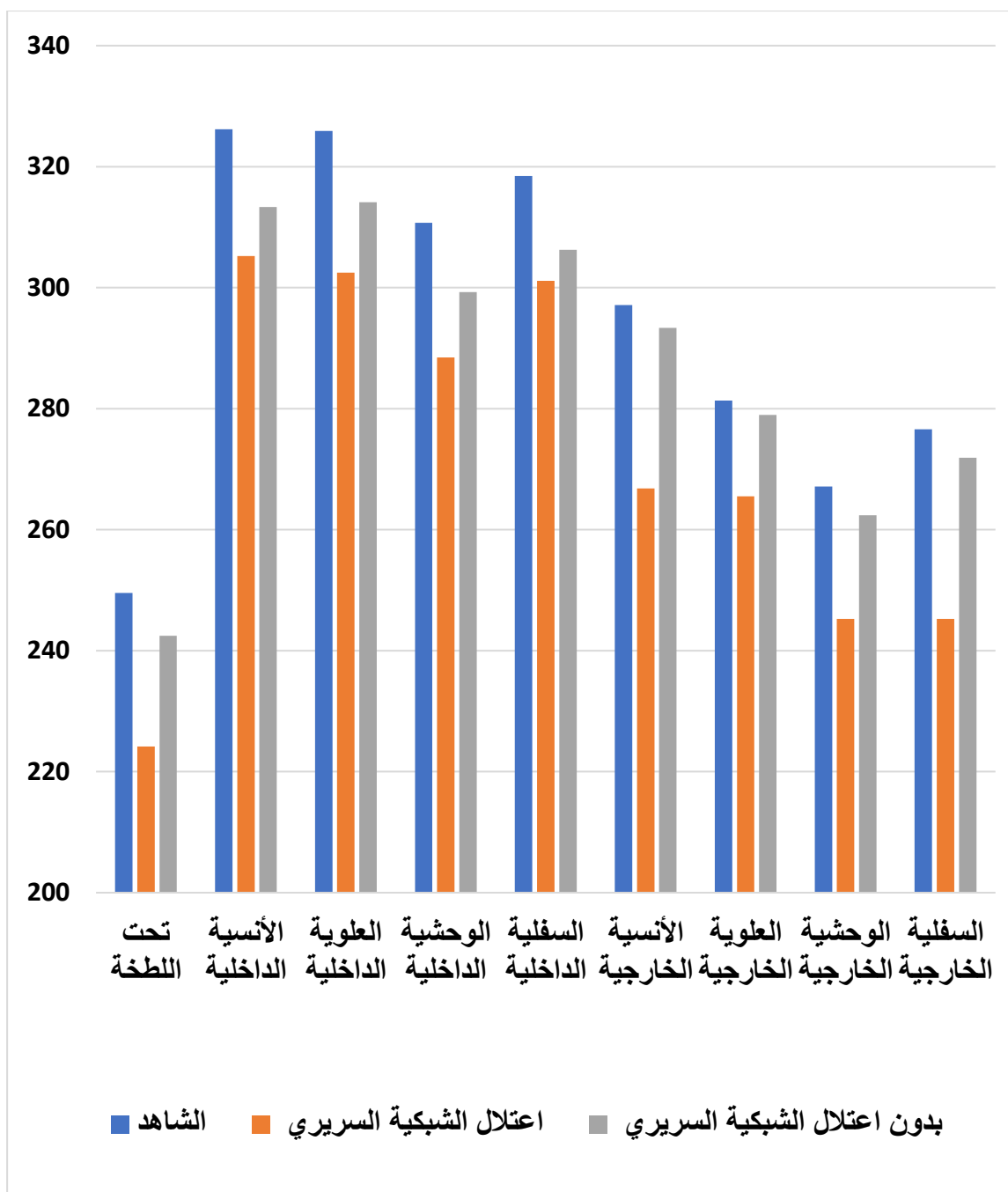
10- قيم ثخانة الشبكية المركزية:

يوضح الجدول (9) توزيع قيم ثخانة الشبكية المركزية حسب المجموعات، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان الفرق بين مجموعة اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هاماً إحصائياً في كل مناطق الشبكية حيث كانت $P \text{ Value} < 0.05$ في كل المناطق. وعند المقارنة بين المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد كان الفرق هاماً إحصائياً في كل مناطق الشبكية الداخلية بينما لم يكن الفرق هاماً إحصائياً في مناطق الشبكية الخارجية وفي البقعة.

الجدول (9) توزيع قيم ثخانة الشبكية المركزية

المنطقة	الشاهد (مكرون)	اعتلال الشبكية السريري (مكرون)	P Value عن الشاهد	بدون اعتلال الشبكية السريري (مكرون)	P Value عن الشاهد
البقعة	249.52	224.16	0.045	242.48	0.18
الأنسية الداخلية	326.17	305.24	0.031	313.34	0.048
العلوية الداخلية	325.91	302.46	0.016	314.12	0.039
الوحشية الداخلية	310.72	288.48	0.028	299.27	0.046

0.037	306.25	0.019	301.12	318.47	السفلية الداخلية
0.16	293.34	0.011	266.82	297.11	الأنسية الخارجية
0.11	278.98	0.032	265.52	281.32	العلوية الخارجية
0.21	262.38	0.041	245.25	267.13	الوحشية الخارجية
0.26	271.88	0.012	245.25	276.59	السفلية الخارجية



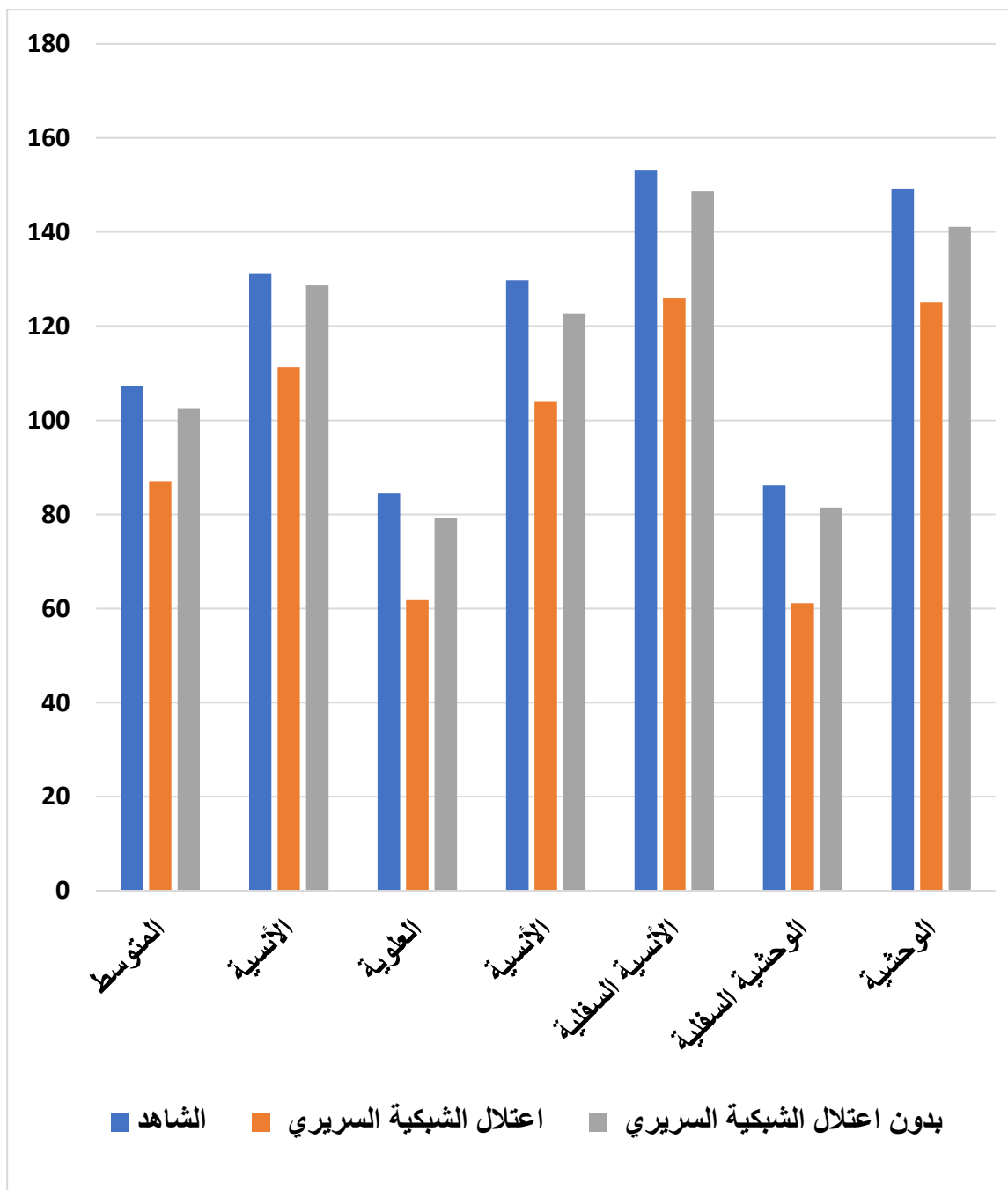
المخطط البياني (4) توزيع قيم ثخانة الشبكية المركزية

8- سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية:

يوضح الجدول (10) توزيع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حسب المجموعات، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان الفرق بين مجموعة اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هاماً إحصائياً في كل مناطق الشبكية حيث كانت $P \text{ Value} < 0.05$ في كل المناطق. وعند المقارنة بين المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد لم يكن الفرق هاماً إحصائياً في كل المناطق.

الجدول (10) توزيع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية

المتوسط	الشاهد (مكرون)	اعتلال الشبكية السريري (مكرون)	P Value عن الشاهد	بدون اعتلال الشبكية السريري (مكرون)	P Value عن الشاهد
107.2	86.9	0.012	102.4	0.22	المتوسط
131.2	111.3	0.031	128.7	0.14	الأنسية العلوية
84.5	61.8	0.026	79.3	0.28	الأنسية السفلية
129.8	103.9	0.018	122.6	0.22	الوحشية السفلية
153.2	125.9	0.029	148.7	0.17	الوحشية العلوية
86.2	61.1	0.022	81.4	0.31	الوحشية السفلية
149.1	125.1	0.014	141.1	0.18	الوحشية العلوية



المخطط البياني (5) توزيع قيم سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

يعتبر حدوث الآثار الجانبية العينية الشديدة المحتملة لهيدروكسي الكلوروكين أقل انتشاراً حالياً بفضل الوعي المتزايد لدى أطباء العيون وأطباء المفاصل. تشير التقارير الحديثة إلى معدل انتشار منخفض يتراوح بين 0.08% (103) و 0.5% (104) لسمية الشبكية لدى المرضى الذين تناولوا هيدروكسي الكلوروكين لفترة طويلة. ومع ذلك تُظهر دراستنا أنه باستخدام قياسات التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) قد تحدث عيوب في الشبكية الداخلية حتى قبل وجود عيوب على مستوى طبقة الخلايا المستقبلية للضوء أو الظهارة الصبغية الشبكية (RPE). كما توثق نتائجنا أنه بمجرد ظهور تغيرات في قعر العين من المرجح أن يعاني المرضى بالفعل من ترقق في الشبكية الداخلية، بما في ذلك الخلايا العقدية وطبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL).

أجرى Bonanomi وآخرون (105) قياسات لسماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية المحيطة بالحليمة لدى المرضى الذين يتناولون الكلوروكين باستخدام قياس الاستقطاب بالليزر الماسح (جهاز تحليل الألياف العصبية GDx). وجد الباحثون أن قياسات RNFL لدى المرضى الذين يستخدمون الكلوروكين لفترات طويلة، وخاصةً بجرعات يومية عالية، كانت أرق بكثير من القيم لدى الأصحاء في جميع الأرباع.

في دراستنا لوحظ ترقق ملحوظ في RNFL حول الحليمة في العيون المصابة بآفات شبكية ناتجة عن سمية الدواء. وباستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) لم يُظهر أي من المرضى الذين تعرضوا

لهيدروكسي كلوروكين لفترات طويلة دون حدوث تغيرات في قعر العين أي ترقق في RNFL حول الحليمة. يمكن من خلال ذلك استنتاج أن تحليل RNFL حول الحليمة قد لا يكون اختباراً حساساً للكشف عن التغيرات الناتجة عن السمية العينية للدواء، كما يمكن استنتاج أن عيوب RNFL حول الحليمة غير موجودة عند غياب تغيرات قعر العين، ومع ذلك يكون اختبار التصوير المقطعي البصري أداة مفيدة لتحديد وجود عيوب RNFL في بعض المرضى الذين لديهم قصة استخدام مزمن للهيدروكسي كلوروكين أو الكلوروكين.

كان الانخفاض في سماكة طبقة RNFL حول الحليمة في مجموعة الاعتلال الشبكي السريري أكثر وضوحاً في الربعين الأنسي والوحشي، وربما يرجع ذلك إلى أن سماكة طبقة RNFL عادةً ما تكون أكبر في الربعين العلوي والسفلي، وبالتالي قد يكون العيب أقل قابلية للاكتشاف بسهولة في هذه المناطق. قد تكون الدراسة المستقبلية لسماكة طبقة RNFL حول الحليمة مفيدة للكشف عن التغيرات في غياب العلامات الشبكية الملاحظة سريرياً الناتجة عن سمية الدواء، والتي عادةً ما تعكس خللاً في طبقة RPE في المنطقة البقعية.

على الرغم من ملاحظة ترقق الطبقات الداخلية في اللوحة لدى المرضى الذين ليس لديهم آفات مرتبطة بسمية الدواء ظاهرة بفحص قعر العين، إلا أن قياس طبقة RNFL حول الحليمة لم يكشف عن أي دليل على ترققها لدى هؤلاء المرضى. قد يكون ذلك بسبب وجود عدد كبير من المحاور العصبية التي تنشأ من مناطق غير بقعية، والتي تسهم بشكل كبير في السماكة الكلية لطبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) في المنطقة حول الحليمة.

قد يكون هناك احتمال افتراضي بأن يكون للأمراض الرئوية نفسها تأثير على التغيرات البنيوية في الشبكية. ولتلافي ذلك استبعدنا أي مرضى يعانون من تغيرات في شبكية العين التي قد تحدث في سياق الأمراض الرئوية، بما في ذلك التغمم الوعائي vascular sheathing، وبقع ندف القطن cotton wool spots، والنزف داخل الشبكية intraretinal haemorrhages. إن مجموعة الشواهد المثالية لتلافي هذا الاحتمال الافتراضي يجب أن تكون من المرضى الذين لديهم نفس التشخيصات الرئوية مع نفس مدة المرض الرئوي، والذين ليس لديهم تاريخ من التعرض لهيدروكسي الكلوروكين أو الكلوروكين.

أظهرت دراستنا لثخانة الشبكية باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT أن الشبكية الداخلية تتأثر في البداية بشكل رئيسي أثناء التسمم الدوائي بهيدروكسي الكلوروكين قبل تأثر الشبكية الخارجية، ويتوافق هذا مع تقارير سابقة في دراسات أجريت على الحيوانات (106،107) إن استخدام هذا المبدأ لمراقبة تغير سماكة الشبكية الداخلية لدى المرضى الذين يتناولون الهيدروكسي كلوروكين قد يوفر وسيلة للكشف المبكر عن التغيرات التشريحية التي قد تحدث مع الاستمرار باستخدام هذه الأدوية، وهذا بدوره قد يمنع تدني حدة الإبصار في المستقبل، والذي قد يحدث مع استمرار العلاج وتطور اعتلال الشبكية السريري المرتبط بالعلاج.

كما وجدت دراستنا أن استخدام الهيدروكسي كلوروكين لفترة أطول أو بجرعة أعلى يترافق مع زيادة احتمال تطور اعتلال الشبكية السريري .

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن المقارنة مع دراسة **Pasadhika et al** ⁽¹³⁾ في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2010 وشملت 20 مريضاً وتم تقسيم العينة لثلاث مجموعات: المجموعة الأولى شملت 4 مرضى لديهم سمية شبكية بالكلوركين أو الهيدروكسي كلوركين مع موجودات مرضية بفحص قعر العين ، والمجموعة الثانية شملت 8 مرضى مع استخدام مزمن للكلوركين أو الهيدروكسي كلوركين دون تغيرات بفحص قعر العين، والمجموعة الثالثة شملت 8 شواهد أسوياء بصرياً. تم قياس السماكات بواسطة (RTVue Model-RT100) Sd-OCT Optovue. كان متوسط العمر في مجموعة الشاهد 37 سنة وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 40.73 سنة. كانت نسبة الإناث في مجموعة الشاهد 45% وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 87%. كان أشيع سبب لاستخدام الهيدروكسي كلوركين هو الذئبة الحمامية الجهازية عند 77.9%. كان متوسط مدة الاستخدام في مجموعة اعتلال الشبكية السريري 8 سنوات، وفي مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري 13.1 سنة. كان متوسط الجرعة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري 5.97 ملغ/كغ/اليوم، وفي مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري 6.1 ملغ/كغ/اليوم. كان متوسط ثخانة اللوحة في مجموعة الشاهد 267.26 ميكرون، وفي مجموعة اعتلال الشبكية السريري 210.23 ميكرون، وفي مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري 261.44 ميكرون. كانت السماكة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد والمجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري. وكانت السماكة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد في الشبكية الخارجية والداخلية والبقعة وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، وكانت السماكة في المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد في الشبكية الداخلية وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة الشبكية الخارجية والبقعة. وجدت هذه الدراسة أن التصوير المقطعي التوافقي البصري يفيد في كشف ترقق طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري في المرضى ذوي الاعتلال الشبكي المثبت سريرياً فقط، بينما يفيد في كشف ترقق طبقات الشبكية الداخلية بغياب التغيرات السريرية بفحص قعر العين.

كما يمكن المقارنة مع دراسة <Kim et al>⁽¹⁴⁾ في كوريا الجنوبية عام 2023 وشملت 66 مريضاً مع اعتلال شبكية بالهيدروكسي كلوركين، و 66 مريضاً دون اعتلال شبكية. تم تقسيم مرضى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين إلى مرحلة باكرة ومتوسطة وشديدة. تم قياس السماكة باستخدام SS-OCT (DRI-OCT Triton, Topcon Inc., Japan). وجدت هذه الدراسة أن متوسط ثخانة معقد الخلايا العقدية (GCC) في البقعة وطبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري كانت ناقصة بشكل هام عند مرضى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين مقارنة بالمرضى دون اعتلال شبكية. الاختلاف في متغيرات معقد الخلايا العقدية (GCC) في البقعة الصفراء كان هاماً إحصائياً بين المرضى في المراحل المختلفة خاصة بين المراحل البكرة والشديدة.

ويمكن أيضاً المقارنة مع دراسة <Lee et al>⁽¹⁵⁾ في كوريا الجنوبية عام 2018 وشملت 77 مريضاً مستخدماً للهيدروكسي كلوركين و 20 شاهد. تم تقسيم مجموعة الهيدروكسي كلوركين لثلاث مجموعات فرعية: الأولى المرضى المستخدمين للدواء أكثر من 5 سنوات، والثانية المرضى مع اعتلال شبكية سريري، والثالثة المرضى بدون اعتلال الشبكية السريري. تم قياس السماكة باستخدام SD-OCT (Spectralis HRA+OCT; Heidelberg). كان متوسط العمر في مجموعة الشاهد 37 سنة وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 40.73 سنة. كانت نسبة الإناث في مجموعة الشاهد 45% وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 87%. كان أشيع سبب لاستخدام الهيدروكسي كلوركين هو الذئبة الحمامية الجهازية عند 77.9%. كان متوسط مدة الاستخدام في مجموعة اعتلال الشبكية السريري 118.2 شهر، وفي مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري 59 شهر. كان متوسط الجرعة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري 4.73 ملغ/كلغ/اليوم، وفي مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري 5.72 ملغ/كلغ/اليوم. كان متوسط ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري في مجموعة الشاهد 102.6 ميكرون، وفي مجموعة اعتلال الشبكية السريري 113.7 ميكرون، وفي مجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري 100.2 ميكرون. وجدت هذه الدراسة أن ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري لم تتغير لدى مستخدمي الهيدروكسي كلوركين، ولم يتم إيجاد رابط بينها وبين مدة الاستخدام أو الجرعة التراكمية، وبالتالي فإن سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري ليست مشعراً مفيداً للكشف المبكر عن السمية الشبكية.

بالنسبة لمقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري بين المجموعات في دراستنا كانت السماكة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد والمجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري. وهو ما يتفق مع دراسة **Pasadhika et al** ⁽¹³⁾ حيث كانت السماكة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة الشاهد والمجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري. ووجدت دراسة **Kim et al** ⁽¹⁴⁾ فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مجموعة اعتلال الشبكية السريري والمجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري. بينما لم تجد دراسة **Lee et al** ⁽¹⁵⁾ فرقاً هاماً إحصائياً عند الشواهد وعند استخدام الهيدروكسيكلوركين.

بالنسبة لمقارنة سماكة اللطخة بين المجموعات في دراستنا كانت السماكة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد في الشبكية الخارجية والداخلية والبقعة وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، وكانت السماكة في المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد في الشبكية الداخلية وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة الشبكية الخارجية والبقعة، وهو ما يتفق مع دراسة **Pasadhika et al** ⁽¹³⁾ حيث وجدت أن السماكة في مجموعة اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد في الشبكية الخارجية والداخلية والبقعة وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، وكانت السماكة في المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري أقل من مجموعة الشاهد في الشبكية الداخلية وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة الشبكية الخارجية والبقعة.

الجدول (11) المقارنة مع الدراسات العالمية

المكان	دراستنا	<Pasadhika et al> (13)	<Kim et al> (14)	<Lee et al> (15)
سوريا	الولايات المتحدة الأمريكية	كوريا الجنوبية	كوريا الجنوبية	كوريا الجنوبية
2025	2010	2023	2018	
70	20	132	97	
SD-OCT Spectralis (Heidelberg)	SD-OCT RTvue (Optovue)	SS-OCT DRI-OCT Triton (Topcon)	SD-OCT Spectralis HRA+OCT (Heidelberg)	
متوسط العمر	في الشاهد 35.7 سنة وفي اعتلال الشبكية السريري 39.15 سنة وبدون اعتلال الشبكية السريري 39.94 سنة	في مجموعة الشاهد 37 سنة وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 40.73 سنة	-	في مجموعة الشاهد 37 سنة وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 40.73 سنة
نسبة الإناث	في الشاهد 71.4% وفي اعتلال الشبكية السريري 80% وبدون اعتلال الشبكية السريري 76%	في مجموعة الشاهد 45% وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 87%	-	في مجموعة الشاهد 45% وفي مجموعة الهيدروكسي كلوركين 87%

أشيع استطباب لللهيدروكسي كلوركين	الذئبة الحمامية الجهازية عند %57.2	الذئبة الحمامية الجهازية عند %77.9	-	الذئبة الحمامية الجهازية
مدة استخدام الهيدروكسي كلوركين	في اعتلال الشبكية السريري 7.8 سنة وبدون اعتلال الشبكية السريري 4.32 سنة	في اعتلال الشبكية السريري 8 سنوات، وبدون اعتلال الشبكية السريري 13.1 سنة	-	في اعتلال الشبكية السريري 118.2 شهر، وبدون اعتلال الشبكية السريري 59 شهر
جرعة الهيدروكسي كلوركين	في اعتلال الشبكية السريري 6.7 ملغ/كغ/اليوم وبدون اعتلال الشبكية السريري 4.1 ملغ/كغ/اليوم	في اعتلال الشبكية السريري 5.97 ملغ/كغ/اليوم، وبدون اعتلال الشبكية السريري 6.1 ملغ/كغ/اليوم	-	في اعتلال الشبكية السريري 4.73 ملغ/كغ/اليوم، وبدون اعتلال الشبكية السريري 5.72 ملغ/كغ/اليوم
متوسط ثخانة الشبكية المركزية	في الشاهد 249.52 مكرون وفي اعتلال الشبكية السريري 224.16 مكرون وبدون اعتلال الشبكية السريري 242.48 مكرون	في الشاهد 267.26 مكرون، وفي اعتلال الشبكية السريري 210.23 مكرون، وبدون اعتلال الشبكية السريري 261.44 مكرون	-	-
متوسط سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية	في الشاهد 107.2 مكرون وفي اعتلال الشبكية السريري	-	-	في الشاهد 102.6 مكرون، وفي اعتلال الشبكية

السريري 113.7 مكرون، وبدون اعتلال الشبكية السريري 100.2 مكرون			86.9 مكرون وبدون اعتلال الشبكية السريري 102.4 مكرون	
-	متوسط ثخانة معقد الخلايا العقدية (GCC) في البقعة أقل بشكل هام إحصائياً عند مرضى اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين مقارنة بالمرضى دون اعتلال شبكية.	الفرق بين مجموعة اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هام إحصائياً في كل مناطق الشبكية. والفرق بين المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هام إحصائياً في مناطق الشبكية الداخلية فقط	الفرق بين مجموعة اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هام إحصائياً في كل مناطق الشبكية. والفرق بين المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هام إحصائياً في مناطق الشبكية الداخلية فقط	مقارنة ثخانة الشبكية المركزية بين المجموعات
ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري لم تتغير لدى مستخدمي	متوسط طبقة الألياف العصبية الشبكية (RNFL) حول العصب البصري أقل بشكل هام عند مرضى	الفرق بين مجموعة اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هاماً إحصائياً في كل	الفرق بين مجموعة اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد هاماً إحصائياً في كل	مقارنة سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية بين المجموعات

الهيدروكسي كلوركين	اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوركين مقارنة بالمرضى دون اعتلال شبكية.	مناطق الشبكية. والفرق بين المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد لم يكن هاماً إحصائياً	مناطق الشبكية. والفرق بين المجموعة بدون اعتلال الشبكية السريري وبين الشاهد لم يكن هاماً إحصائياً	
-----------------------	---	--	--	--

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدنا أن التصوير المقطعي التوافقي البصري يفيد في كشف ترقق طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري في المرضى ذوي الاعتلال الشبكي المُثبت سريريًا فقط، كما يفيد في كشف ترقق طبقات الشبكية الداخلية بغياب التغيرات السريرية بفحص قعر العين.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع
- إجراء دراسة للمقارنة مع الكلوروكين
- إجراء دراسة مستقبلية لمراقبة تأثير إيقاف العلاج على المتغيرات المدروسة

المراجع

1. Bernstein HN. Chloroquine ocular toxicity. *Surv Ophthalmol* 1967; 12: 415–447.
2. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1482–1486.
3. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109:1377–1382.
4. Lowes M. Peripheral visual field restriction in chloroquine retinopathy. Report of a case. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976;54: 819–826.
5. Butler I. Retinopathy Following the use of chloroquine and allied substances. *Ophthalmologica* 1965; 149: 204–208.
6. Duncker G, Schmiederer M, Bredehorn T. Chloroquineinduced lipidosis in the rat retina: a functional and morphological study. *Ophthalmologica* 1995; 209: 79–83.
7. Duncker G, Bredehorn T. Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: functional and morphological changes after withdrawal of the drug. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 378–381.
8. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 1158–1175.
9. Gonasun LM, Potts AM. In vitro inhibition of protein synthesis in the retinal pigment epithelium by chloroquine. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 107–115.
10. Ivanina TA, Sakina NL, Lebedeva MN, Borovjagin VL. A study of the mechanisms of chloroquine retinopathy. II. Chloroquine effect on protein synthesis of retina. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 272–277.
11. Ivanina TA, Sakina NL, Lebedeva MN, Borovyagin VL. A study of the mechanisms of chloroquine retinopathy. I. Chloroquine effect on lipid peroxidation of retina. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 216–220.
12. Hallberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68: 125–130.

13. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye (Lond)*. 2010 Feb;24(2):340-6. doi: 10.1038/eye.2009.65. Epub 2009 Apr 17. PMID: 19373270 .
14. Kim KE, Kim YH, Kim J, Ahn SJ. Macular Ganglion Cell Complex and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses in Hydroxychloroquine Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2023 Jan;245:70-80. doi:10.1016/j.ajo.2022.07.028. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35963445.
15. Lee EJ, Kim SJ, Han JC, Eo DR, Lee MG, Ham DI, Kang SW, Kee C, Lee J, Cha HS, Koh EM. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses Did Not Change in Long-term Hydroxychloroquine Users. *Korean J Ophthalmol*. 2018 Dec;32(6):459-469. doi: 10.3341/kjo.2018.0004. PMID: 30549469; PMCID: PMC6288022.
16. Mahabadi N, Al Khalili Y. Neuroanatomy, Retina. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545310/>
17. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 2012 Oct 18;76(2):266-80.
18. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):879-89.
19. Lamb TD. Why rods and cones? *Eye (Lond)*. 2016 Feb;30(2):179-85.
20. Anderson SJ, Mullen KT, Hess RF. Human peripheral spatial resolution for achromatic and chromatic stimuli: limits imposed by optical and retinal factors. *J Physiol*. 1991 Oct;442:47-64
21. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*. 2007 Aug;454(5):849-55
22. Hannibal J, Hindersson P, Knudsen SM, Georg B, Fahrenkrug J. The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci*. 2002 Jan 01;22(1):RC191
23. Masland RH. The tasks of amacrine cells. *Vis Neurosci*. 2012 Jan;29(1):3-9.
24. Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau KW, Berson DM. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol*. 2006 Jul 20;497(3):326-49.

25. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, Baden T. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Aug;15(8):507-19.
26. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong RO. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Sep;42:44-84
27. Schubert T, Huckfeldt RM, Parker E, Campbell JE, Wong RO. Assembly of the outer retina in the absence of GABA synthesis in horizontal cells. *Neural Dev*. 2010 Jun 18;5:15.
28. Deniz S, Wersinger E, Schwab Y, Mura C, Erdelyi F, Szabó G, Rendon A, Sahel JA, Picaud S, Roux MJ. Mammalian retinal horizontal cells are unconventional GABAergic neurons. *J Neurochem*. 2011 Feb;116(3):350-62
29. Venters SJ, Mikawa T, Hyer J. Central and peripheral retina arise through distinct developmental paths. *PLoS One*. 2013;8(4):e61422
30. Enaholo ES, Musa MJ, Zeppieri M. Optical Coherence Tomography. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606122/>
31. Michelessi M, Li T, Miele A, Azuara-Blanco A, Qureshi R, Virgili G. Accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: an overview of systematic reviews. *Br J Ophthalmol*. 2021 Apr;105(4):490-495.
32. Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 01;57(9):OCT1-OCT13.
33. Bengtsson B, Andersson S, Heijl A. Performance of time-domain and spectral-domain Optical Coherence Tomography for glaucoma screening. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun;90(4):310-5.
34. Böhringer HJ, Boller D, Leppert J, Knopp U, Lankenau E, Reusche E, Hüttmann G, Giese A. Time-domain and spectral-domain optical coherence tomography in the analysis of brain tumor tissue. *Lasers Surg Med*. 2006 Jul;38(6):588-97.
35. Asghari H. Visible wavelength time-stretch optical coherence tomography. *Opt Express*. 2023 Jul 17;31(15):24085-24096.
36. Chauhan P, Kho AM, Srinivasan VJ. From Soma to Synapse: Imaging Age-Related Rod Photoreceptor Changes in the Mouse with Visible Light OCT. *Ophthalmol Sci*. 2023 Dec;3(4):100321.
37. Szczepanik M, Balicki I, Śmiech A, Szadkowski M, Gołyński M, Oseka M, Zwolska J. The use of optical coherence tomography for skin evaluation in healthy rats. *Vet Dermatol*. 2022 Aug;33(4):296-e69.

38. Ming Y, Hao S, Wang F, Lewis-Israeli YR, Volmert BD, Xu Z, Goesten Kors A, Aguirre A, Zhou C. Longitudinal morphological and functional characterization of human heart organoids using optical coherence tomography. *Biosens Bioelectron.* 2022 Jul 01;207:114136.
39. Meng QY, Miao ZQ, Liang ST, Wu X, Wang LJ, Zhao MW, Guo LL. Choroidal thickness, myopia, and myopia control interventions in children: a Meta-analysis and systemic review. *Int J Ophthalmol.* 2023;16(3):453-464.
40. Wang J, Yin LR. The Application of Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases. *J Ophthalmol.* 2020;2020:9503795.
41. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F, De Vico U, Imbriano L, Campanelli A, De Lena C. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(4):907-17.
42. Erbahçeci Timur İE, Açıkgöz V, Uğurlu N, Yalçın B, Şendur MAN, Hızal M, Kara H. Tamoxifen related chorioretinal structural changes. *Cutan Ocul Toxicol.* 2023 Sep;42(3):109-117.
43. Sayanagi K, Hara C, Fukushima Y, Sato S, Kawasaki R, Nishida K. Three cases of macular retinal detachment exacerbated during follow-up with myopic foveoschisis around myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2023 Dec;32:101899.
44. de Boer JF, Leitgeb R, Wojtkowski M. Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. *Biomed Opt Express.* 2017 Jul 01;8(7):3248-3280.
45. Lupidi M, Cerquaglia A, Chhablani J, Fiore T, Singh SR, Cardillo Piccolino F, Corbucci R, Coscas F, Coscas G, Cagini C. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Jul;28(4):349-357.
46. Drenser KA, Pieramici DJ, Gunn JM, Rosberger DF, Kozma P, Fineman MS, Duchateau L, Khanani AM. Retrospective Study of Ellipsoid Zone Integrity Following Treatment with Intravitreal Ocriplasmin (OZONE Study). *Clin Ophthalmol.* 2021;15:3109-3120.
47. Kondo H. Foveal hypoplasia and optical coherence tomographic imaging. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018 Oct-Dec;8(4):181-188.
48. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Wolf S. Macular thickness measurements in

- healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3432-7.
49. Edgar A, Ward J, Woods C. Optical coherence tomography in the assessment of simultaneous macula oedema and papilloedema. *Clin Exp Optom*. 2020 Nov;103(6):905-907.
 50. Hubschman JP, Govetto A, Spaide RF, Schumann R, Steel D, Figueroa MS, Sebag J, Gaudric A, Staurenghi G, Haritoglou C, Kadonosono K, Thompson JT, Chang S, Bottoni F, Tadayoni R. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol*. 2020 Dec;104(12):1741-1747.
 51. Khalid S, Akram MU, Hassan T, Jameel A, Khalil T. Automated Segmentation and Quantification of Drusen in Fundus and Optical Coherence Tomography Images for Detection of ARMD. *J Digit Imaging*. 2018 Aug;31(4):464-476.
 52. Ran AR, Tham CC, Chan PP, Cheng CY, Tham YC, Rim TH, Cheung CY. Correction: Deep learning in glaucoma with optical coherence tomography: a review. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):357.
 53. Klein BE, Johnson CA, Meuer SM, Lee K, Wahle A, Lee KE, Kulkarni A, Sonka M, Abramoff MD, Klein R. Nerve Fiber Layer Thickness and Characteristics Associated with Glaucoma in Community Living Older Adults: Prelude to a Screening Trial? *Ophthalmic Epidemiol*. 2017 Apr;24(2):104-110.
 54. Angmo D, Nongpiur ME, Sharma R, Sidhu T, Sihota R, Dada T. Clinical utility of anterior segment swept-source optical coherence tomography in glaucoma. *Oman J Ophthalmol*. 2016 Jan-Apr;9(1):3-10.
 55. Campbell P, Redmond T, Agarwal R, Marshall LR, Evans BJ. Repeatability and comparison of clinical techniques for anterior chamber angle assessment. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015 Mar;35(2):170-8.
 56. Han SB, Liu YC, Noriega KM, Mehta JS. Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cornea and Ocular Surface Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:4971572.
 57. Venkateswaran N, Galor A, Wang J, Karp CL. Optical coherence tomography for ocular surface and corneal diseases: a review. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:13.
 58. Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Jan;66(1):20-35.
 59. Badaró E, Novais E, Prodocimo LM, Sallum JM. Spectral-domain optical coherence tomography for macular edema. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:191847.

60. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica*. 2010;224(6):333-40
61. Barteselli G, Bartsch DU, Weinreb RN, Camacho N, Nezgoda JT, Marvasti AH, Freeman WR. REAL-TIME FULL-DEPTH VISUALIZATION OF POSTERIOR OCULAR STRUCTURES: Comparison Between Full-Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2016 Jun;36(6):1153-61.
62. Shan J, DeBoer C, Xu BY. Anterior Segment Optical Coherence Tomography: Applications for Clinical Care and Scientific Research. 2019 MarchApril 01Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 8(2):146-157.
63. Domalpally A, Danis RP, Zhang B, Myers D, Kruse CN. Quality issues in interpretation of optical coherence tomograms in macular diseases. *Retina*. 2009 Jun;29(6):775-81.
64. Giani A, Cigada M, Esmaili DD, Salvetti P, Luccarelli S, Marziani E, Luiselli C, Sabella P, Cereda M, Eandi C, Staurengi G. Artifacts in automatic retinal segmentation using different optical coherence tomography instruments. *Retina*. 2010 Apr;30(4):607-16.
65. Stokkermans TJ, Falkowitz DM, Trichonas G. Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537086/>
66. Cabral RTS, Klumb EM, Couto MINN, Carneiro S. Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2019 Jan–Feb;82(1):12–17.
67. Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy – implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec;14(12):693–703.
68. Bansal P, Goyal A, Cusick A, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, Bhattad PB, Aslam F, Ranka S, Dalia T, Chhabra L, Sanghavi D, Sonani B, Davis JM. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):117–134

- 69.Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF., American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386–94.
- 70.Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Hong Kong Med J. 2006 Aug;12(4):294–304.
- 71.Reddy VG, Sinna S. Chloroquine poisoning: report of two cases. Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Sep;44(8):1017–20.
- 72.Smith ER, Klein–Schwartz W. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. J Emerg Med. 2005 May;28(4):437–43.
- 73.White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Lancet Infect Dis. 2007 Aug;7(8):549–58.
- 74.Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. Ophthalmology. 2003 Jul;110(7):1321–6
- 75.Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long–term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol. 2014 Dec;132(12):1453–60.
- 76.Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. Ophthalmology. 2015 Jan;122(1):110–6
- 77.Tleyjeh IM, Kashour Z, AlDosary O, Riaz M, Tlayjeh H, Garbati MA, Tleyjeh R, Al–Mallah MH, Sohail MR, Gerberi D, Bin Abdulhak AA, Giudicessi JR, Ackerman MJ, Kashour T. Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Patients With COVID–19: A Systematic Review and

Meta-regression Analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021

Feb;5(1):137-150.

78. Bagheri M, Rashe Z, Ahur MH, Eidizadeh M. Is Ocular Toxicity Expected in Chloroquine/Hydroxychloroquine Prescription as a Therapeutic or Prophylactic Option in COVID-19? Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2020;15(2):113-118
79. Gupta PC, Kumar MP, Ram J. COVID-19 pandemic from an ophthalmology point of view. Indian J Med Res. 2020 May;151(5):411-418
80. Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Khamis AM, Rochwerg B, Agoritsas T, Chu DK, McLeod SL, Mustafa RA, Vandvik P, Brignardello-Petersen R. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ Open. 2022 Mar 02;12(3):e048502
81. Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. N Engl J Med. 1988 Jan 07;318(1):1-6.
82. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. Dermatol Ther. 2007 Jul-Aug;20(4):160-74.
83. Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, Picone O, Tréluyer JM, Mandelbrot L. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 Aug;2(3):100159.
84. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, Ashley EA, Rijken MJ, Boel M, Simpson JA, Paw MK, Pimanpanarak M, Mu O, Singhasivanon P, White NJ, Nosten FH. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of

- antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis*. 2012 May;12(5):388-96.
- 85.Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):808-15.
- 86.Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017 Jun;31(6):828-845.
- 87.Ugwuegbu O, Uchida A, Singh RP, Beven L, Hu M, Kaiser S, Srivastava SK, Ehlers JP. Quantitative assessment of outer retinal layers and ellipsoid zone mapping in hydroxychloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jan;103(1):3-7
- 88.Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3531-8.
- 89.Salu P, Uvijls A, van den Brande P, Leroy BP. Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2010 Jun;120(3):251-64.
- 90.Kivistö KT, Neuvonen PJ. Activated charcoal for chloroquine poisoning. *BMJ*. 1993 Oct 23;307(6911):1068.
- 91.Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, Baud FJ. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med*. 1996 Jul;24(7):1189-95.

- 92.Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, Kim T, Mah FS, Rapuano CJ, Ulrich RG. Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv Ophthalmol*. 2017 May-Jun;62(3):286-301.
- 93.Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;53(4):416-23
- 94.Loh A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL. Iron homeostasis and eye disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):637-49.
- 95.Fishman RS, Sunderman FW. Band keratopathy in gout. *Arch Ophthalmol*. 1966 Mar;75(3):367-9.
- 96.Santos-Bueso E, Ahmed-Wasfy M, Sáenz-Francés F, Gil-de-Bernabé J, Martínez-de-la-Casa JM, Benítez-del-Castillo JM, García-Feijoo J. [Corneal chrysiasis. Gold salt deposits in the cornea in a patient with rheumatoid arthritis. An analysis with confocal microscopy]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Jun;88(6):237-9.
- 97.Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR. Choroidal Thinning Associated With Hydroxychloroquine Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2017 Nov;183:56-64.
- 98.Smailhodzic D, Fleckenstein M, Theelen T, Boon CJ, van Huet RA, van de Ven JP, Den Hollander AI, Schmitz-Valckenberg S, Hoyng CB, Weber BH, Holz FG, Klevering BJ. Central areolar choroidal dystrophy (CACD) and age-related macular degeneration (AMD): differentiating characteristics in multimodal imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov 21;52(12):8908-18
- 99.Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Mar;250(3):319-25

100. Nõupuu K, Lee W, Zernant J, Greenstein VC, Tsang S, Allikmets R.
Recessive Stargardt disease phenocopying hydroxychloroquine retinopathy.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 May;254(5):865–72
101. Langwińska-Wośko E, Szulborski K, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J.
Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy
diagnoses and prediction of disease progression. Doc Ophthalmol. 2015
Apr;130(2):103–9.
102. Gómez-Faiña P, Alarcón-Valero I, Buil Calvo JA, Calsina-Prat M,
Martín-Moral D, Lillo-Sopena J, Castilla Céspedes M. [Benign concentric
annular macular dystrophy]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007 Jun;82(6):373–6
103. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T.
Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large
multicenter outpatient practice. Arthritis Rheum 1997; 40: 1482–1486.
104. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A,
Kostopoulos C et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients
treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. Ophthalmology 2003; 110:
1321–1326.
105. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve fibre layer
thickness measurements in patients using chloroquine. Clin Experiment
Ophthalmol 2006; 34: 130–136.
106. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine
retinopathy in the rhesus monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 1978; 17: 1158–
1175.
107. Hallberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine
exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of
the mouse. Acta Ophthalmol (Copenh) 1990; 68: 125–130

الملاحق

Syrian Arab Republic
Damascus University

Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري وثخانة البقعة الصفراء لدى المرضى المعالجين بالهيدروكسي كلوركين باستخدام تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري

أنا الطبيبة لبابة عادل يونس طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض العين وجراحاتها في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري وثخانة البقعة الصفراء لدى المرضى المعالجين بالهيدروكسي كلوركين باستخدام تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته وأخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- أخذ قصة سريرية مفصلة وجمع بيانات تتضمن العمر ، الجنس ، العرق ، السوابق العينية، مدة استخدام الدواء ، الجرعة ، وزن الجسم الحالي والسابق ، و الأعراض العينية (في حال وجودها) . بالإضافة إلى السوابق الجهازية والجراحية والدوائية والتأكد من ملاءمة المريض للدراسة وعدم وجود أي من معايير الاستبعاد .
- إجراء فحص عيني شامل يتضمّن :

13. إجراء فحص عيني سريري لأقسام العين الأمامية باستخدام المصباح الشقي

Topcon Slit Lamp SL – D7 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) فحصاً دقيقاً .

14. قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الأوتوماتيكي

Autorefractor Topcon KR-8100P1 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

15. تقييم أفضل قدرة بصرية مُصحَّحة (BCVA) على جهاز الإسقاط (نموذج E) من مسافة 6 أمتار باستخدام جهاز

Topcon Projector ACP8 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

16. قياس ضغط العين عبر جهاز قياس ضغط العين بالتسطيح الهوائي

Topcon Air Puff CT-80 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

17. فحص قعر العين بالتظير غير المباشر باستخدام عدسة مساعدة Volk® 78 Diopter بعد تطبيق موسّع حدقي 0.5% Tropicamide. وفحص الشبكية المركزية والمحيطية والعصب البصري بشكلٍ دقيقٍ لتحري وجود أمراض أخرى على مستوى القطب الخلفي للعين .

18. إجراء التصوير المقطعي التوافقي البصري للشبكية وقياس سماكة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري (RNFL)، كما سيتم قياس ثخانة الطبقات الداخلية والخارجية وكامل سماكة الشبكية في البقعة الصفراء باستخدام جهاز

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

تدوين البيانات بشكلٍ دوري ومنظم وجمعها لحين انتهاء الدراسة ومن ثم إجراء الدراسات الإحصائية اللازمة .

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)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

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

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي دراسة ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية حول العصب البصري وثخانة البقعة الصفراء لدى المرضى المعالجين بالهيدروكسي كلوركين باستخدام تقنية التصوير المقطعي التوافقي البصري

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع

التاريخ / / .

دمشق في / / .

د.لبابه عادل يونس 0933595943

البريد الإلكتروني youneslobaba96@gmail.com

Abstract

Background: The importance of Optical Coherence Tomography (OCT) in evaluating hydroxychloroquine remains controversial.

Aim: The research aims to study the thickness of the retinal nerve fiber layer around the optic nerve and the thickness of the macula in patients treated with hydroxychloroquine using Optical Coherence Tomography.

Materials and Methods: A controlled cross-sectional study was conducted, including 70 patients visiting the ophthalmology clinics at Al-Mowasat University Hospital from March 1, 2024, to January 1, 2025. The sample was divided into a control group, which included 35 patients, and a group of patients on hydroxychloroquine. Optical Coherence Tomography was performed to measure the thickness of the macula and the thickness of the retinal nerve fiber layer around the optic nerve head.

Results: The average central retinal thickness in the control group was 249.52 microns, in patients with clinical retinopathy it was 224.16 microns (P Value = 0.045), and in patients without clinical retinopathy it was 242.48 microns (P Value = 0.18). The average thickness of the retinal nerve fiber layer in the control group was 107.2 microns, in patients with clinical retinopathy it was 86.9 microns (P Value = 0.012), and in patients without clinical retinopathy it was 102.4 microns (P Value = 0.22).

Conclusions: We found that Optical Coherence Tomography is useful in detecting thinning of the retinal nerve fiber layer around the optic nerve only in patients with clinically proven retinopathy, and it is also useful in detecting thinning of the inner retinal layers in the absence of clinical changes upon fundus examination.

Keywords: Optical Coherence Tomography, Hydroxychloroquine.

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



Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness in Patients Treated with Hydroxychloroquine Using Optical Coherence Tomography

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

By:

Dr. Lubaba Younes

Supervised By:

Professor Dr. Mohammad Odeh

Academic year:

2025