

## Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measured by (OCT) optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis (MS)

Mustafa Nassan Hasoun

Yusuf Suleiman

Hala Saeed

Faculty of Medicine || Tishreen University || Syria

**Abstract:** Objective: The aim of this study is to evaluate the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness by optical coherence tomography (OCT) in Syrian patients with MS and diseases- free controls and to assess this thickness in MS-ON and MS-NON, and assess the relationship between RNFL thickness Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. Although there are many similar studies to evaluate role of OCT at MS patients in different countries and many races. but this study is the first one of using OCT at MS patients in our country.

Methods: This study (cross sectional ,case- control) was carried out at Tishreen University Hospital in Latakia. A total of 112 eyes from 56 individuals with an age range from 22 to 43 years were studied. twenty -six patients with definite MS, Diagnosis of MS was based on the MacDonal criteria. The disease-free controls were matched for age and gender (n=30; 60eyes). Retinal nerve fiber layer thickness was measured using optical coherence tomography (Spectralis OCT - Heidelberg Engineering). and gathering information about past ON history since more than 6 months and EDSS.

Results: There were statistically Significant differences ( $p=0.0001$ ) between both groups (case- control) were observed in OCT parameters (average, and all sectors especially temporal and superior sector) with lower RNFL thickness in the MS group (MS-ON,MS-NON). There were statistically significant differences ( $p=0.0001$ ) between MS-ON ( $n = 20$  eyes) and MS-NON ( $n = 32$ eyes) for all RNFL parameters measured by OCT, with lower RNFL thickness in (MS-ON). There were statistically significant inverse correlations was observed between average RNFL thickness and neurologic impairment (Expanded Disability Status Scale) ( $r=-0.6$  , $P=0.0001$ ) and all sectors especially in temporal and superior quadrants ( $r=-0.7$  , $P=0.0001$ ).

Conclusions: OCT seems to be a reproducible test to detect axonal loss of ganglion cells in MS (RNFL). Further and larger longitudinal prospective studies would be valuable to assess the evolution over time of the RNFL measurements in Syrian MS patients.

**Keywords:** Multiple sclerosis, the retinal nerve fiber layer, Optical coherence tomography, Expanded Disability Status Scale.

تقييم سماكة طبقة ألياف العصب البصري باستخدام التصوير البصري المقطعي  
التوافقي لدى مرضى التصلب اللويحي

مصطفى نعان حسن

يوسف سليمان

## هالة سعيد

كلية الطب البشري || جامعة تشرين || سوريا

المستخلص: الهدف من هذه الدراسة تقييم سماكة طبقة ألياف العصب البصري بواسطة التصوير البصري المقطعي التوافقي لدى مرضى سوريين مصابين بالتصلب اللويحي ومجموعة أصحاء، وتقييم هذه السماكة بحالة قصة سابقة لالتهاب عصب بصري أو عدمه، وتقييم علاقة سماكة طبقة ألياف العصب البصري وسلم العجز الفيزيائي الموسع، على الرغم من وجود العديد من الدراسات المشابهة لتقييم دور التصوير البصري المقطعي التوافقي لدى مرضى التصلب اللويحي في بلدان وأعراق عديدة، تعتبر هذه الدراسة هي الأولى لاستخدام التصوير البصري المقطعي التوافقي لدى مرضى التصلب اللويحي في بلدنا.

الطرق: تم اجراء هذه الدراسة (المقطعية المستعرضة، حالات - شواهد) في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية. شارك بالدراسة 56 شخصاً (112 عين)، بأعمار تتراوح بين 22-43 سنة. حيث بلغ عدد مرضى التصلب اللويحي 26 مريض (52 عين)، تم تشخيص التصلب اللويحي اعتماداً على معايير ماكدونالد. عينة الشواهد الأصحاء كانت متوافقة بالنسبة للعمر والجنس) 30 شخص (60 عين). تم قياس ثخانة طبقة ألياف العصب البصري باستخدام جهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي Spectralis OCT وجمع المعلومات المتعلقة بوجود قصة التهاب عصب بصري سابقة منذ أكثر من ستة أشهر أو عدمها، وحساب قيم سلم العجز الفيزيائي الموسع.

النتائج والمناقشة: تبين وجود فروقات هامة إحصائياً ( $p=0.0001$ ) بين مجموعتي الدراسة (حالات - شاهد) للمعطيات المسجلة بجهاز التصوير البصري المقطعي التوافقي (القيم المتوسطة ولكل القطاعات، خصوصاً القطاعين الصدغي والعلوي) بسماكة أقل لطبقة ألياف العصب البصري لدى عينة مرضى التصلب اللويحي مقارنة بعينة الشاهد الأصحاء. كما تبين وجود فروقات هامة إحصائياً ( $p=0.0001$ ) بين مجموعة مرضى التصلب اللويحي بسابقة التهاب عصب بصري (MS-ON, N=20 eyes) ومجموعة مرضى التصلب اللويحي بدون سابقة التهاب عصب بصري (MS-NON, N=32 eyes) بالنسبة لكل قيم سماكة طبقة ألياف العصب البصري (القيم المتوسطة، وفي كل القطاعات) التي تم أخذها بال OCT، بسماكة أقل لطبقة ألياف العصب البصري لدى مرضى التصلب اللويحي بسابقة التهاب عصب بصري (MS-ON)، بالإضافة لعلاقة ارتباط عكسية هامة إحصائياً بين قيم متوسط سماكة ألياف العصب البصري وقيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS ( $r = -0.6$ ,  $p\text{-value}=0.0001$ ) وكذلك الأمر عند كافة القطاعات وخصوصاً القطاعين الصدغي والعلوي ( $r = -0.7$ ,  $P=0.0001$ ).

الاستنتاجات: التصوير البصري المقطعي التوافقي يبدو وكأنه فحص قابل للتكرار بإمكانه تحديد الضياع بالمحاور في الخلايا العقدية لدى مرضى التصلب اللويحي (طبقة الياف العصب البصري). دراسات طولانية مستقبلية أخرى قد تكون ذات قيمة لتقييم التغير في قياس طبقة الياف العصب البصري مع مرور الوقت لدى مرضى التصلب اللويحي السوريين.

الكلمات المفتاحية: التصلب اللويحي، طبقة ألياف العصب البصري، التصوير البصري المقطعي التوافقي، سلم العجز الفيزيائي الموسع.

## المقدمة.

إن التصلب اللويحي مرض التهابي مزمن مزيل للنخاعين، يصيب المحاور النخاعية في الجملة العصبية المركزية (الدماغ والنخاع الشوكي) مما يؤدي لتحطم النخاعين وتنكس المحاور العصبية، وصف للمرة الأولى من قبل Charcot عام 1868 بكونه مرض يتصف بالتبعثر الزماني (يتطور بشكل معاود وتراكمي) والتبعثر المكاني (التنوع الطبوغرافي للأعراض والعلامات السريرية)، يحتل التصلب اللويحي MS المرتبة الأولى بين الأمراض العصبية المحدثة للعجز لدى الشباب، حيث يحدث عجز حركي هام لدى 30% منهم خلال 20 - 25 سنة، ويبلغ عدد المصابين في الولايات المتحدة الأمريكية 400000 وفي كافة أنحاء العالم 2,5 مليون مريض، ويصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة (2: 1)، ويميل التصلب اللويحي لأن يكون أكثر شيوعاً لدى الشعوب القوقازية مقارنة ببقية الأعراق، وبالنسبة لعمر بدء حدوثه؛ يصادف في أغلب الحالات (70%) ما بين 20 إلى 40 عاماً، وتقل النسبة ما بعد الـ 40 عاماً (10%)، وتبلغ نسبته لدى الأطفال 5% من الحالات فقط [1].

هناك أشكال سريرية عديدة لتطور المرض، شكل ناكس - معاود (90% من الحالات)، وشكل مترقي منذ البدء 10% من المرضى أو مترقي بصورة ثانوية (يشكل 90% من حالات الشكل الناكس - المعاود) [2].

التنكس العصبي هو الركيزة الأهم في العجز الفيزيائي وتدني القدرة البصرية (على أرضية التهاب العصب البصري السريري أو تحت السريري)، ويعتقد أن السبيل البصري الأمامي بأنه الموقع الأهم للتنكس العصبي للمحاور العصبية والالتهاب المحدث من قبل الـ MS، وحوالي 50-75% من مرضى MS سيعانون من التهاب عصب بصري سريري خلال طور المرض، والاضطرابات البصرية هي أحد أهم أسباب العجز لدى مرضى التصلب اللويحي وثاني أهم مسبب لتردي نوعية الحياة لدى مرضى MS<sup>[3-4-5]</sup>.

اكتشف فريزن وهويت لأول مرة في عام 1974 تغييرات نوعية في طبقة الـ RNFL لمرضى التصلب اللويحي<sup>[6]</sup>، أكدت دراسة أخرى في عام 1994 على جثث مرض التصلب اللويحي على فرضيتهم بضمور طبقة الـ RNFL في 35 من أصل 49 عيناً مصابة بضمور العصب البصري<sup>[7]</sup>. أحد أهم التفسيرات لترافق الضمور في طبقة ألياف العصب البصري (RNFL)، والسبيل البصري، والقشر البصري الأولي، هي التنكس العصبي للمحاور التقدمي (anterograde) والرجعي (retrograde)<sup>[8]</sup>، بأخذ بعين الاعتبار التنكس الرجعي للعصب البصري، وإزالة النخاعين لألياف العصب البصري تؤدي إلى تنكس رجعي لـ RNFL، مع تنكس لاحق لطبقة الخلايا العقدية للطحخة الصفراء (GCL)<sup>[9]</sup>. على الرغم من أنه اقترح في البداية أن ضمور الشبكية كان فقط بتنكس (رجعي بشكل رئيسي)، لكن أظهرت دراسات نسيجية لشبكية مرضى التصلب اللويحي العديد من التغييرات المرضية، بما في ذلك فقدان المحاور العصبية، انكماش اللحمية العصبية، فقدان المشابك، ونشاط التهابي وتفعيل للخلايا الدبقية الصغيرة<sup>[10]</sup>.

لقد أصبح من الواضح أكثر أن التنكس العصبي، بما في ذلك أذية الخلايا العصبية وتخریب المحاور، موجودة منذ بداية المرض<sup>[11]</sup>. وعلى اعتبار أن الخسارة بالمحاور هي العامل الفيزيولوجي المرضي الأكثر أهمية في إحداث العجز الدائم لدى مرضى التصلب اللويحي، ومنه قد يكون تقييم هذا التنكس مفيداً من أجل متابعة تطور المرض<sup>[12-13]</sup>.

على الرغم من تطور تقنيات التصوير بـ MRI (المرنان المغناطيسي) لتقييم الضمور الدماغى وسير التصلب اللويحي، ولكنها مناسبة بشكل اقل لإعطاء تقييم كمي للتنكس وفهم الحدیة المرضية وذلك في سياق أذية المحاور وفقدان العصبونات والنخاعين بالإضافة للتدبق والتغيرات في المحتوى المائي لدى مرضى التصلب اللويحي MS<sup>[14-15]</sup>.<sup>[17-16]</sup>

وبما أن طبقة ألياف العصب البصري RNFL هي البنية الوحيدة في الجهاز العصبي المركزي التي يمكن أن ترى بفحص قعر العين حيث تتجمع هذه المحاور بالعصب البصري، ولطالما الشبكية هي نسيج عصبي مزال النخاعين لكنها تحتوي على الخلايا العقدية الشبكية مع محاورها RNFL، فهي تمثل نسيج عصبي مثالي يمكن من خلاله متابعة تنكس الخلايا العصبية ومحاورها والتغيرات المرضية الحاصلة في سياق التصلب اللويحي MS، ومنه قد تقدم طبقة الـ RNFL تقييم مباشر لأذية المحاور لذلك يمكن أن تستخدم كواسم (Marker) بديل للتنكس العصبي وال (neuroprotection).

وعلى اعتبار أن تقنيات تصوير قعر العين الخالية من الأحمر والتنظير وسائل تسمح بالرؤية المباشرة لطبقة ألياف العصب البصري وهي وسائل شخصية، نوعية لكنها ليست كمية أو قابلة للتكرار<sup>[18]</sup>، تم استخدام التصوير البصري المقطعي التوافقي Optical Coherence Tomography OCT بكونه وسيلة جديدة غير غازية، غير تماسية، تؤمن قياسات عالية الدقة لثخانة ألياف العصب البصري في القطاعات المختلفة<sup>[19]</sup>.

**تعريف الـ OCT:** هو تقنية غير غازية، غير تماسية للتصوير عبر الحدقة، تؤمن قياسات عالية الدقة لثخانة للطحخة مما يمكن الأطباء من تحديد ومراقبة التغيرات الدقيقة في ثخانة للطحخة. كما يؤمن الـ OCT قياس ثخانة ألياف العصب البصري RNFL في القطاعات المختلفة، الأمر الذي يعتبر هام في دراسة اعتلالات العصب البصري

والعديد من الاضطرابات العصبية مثل التصلب اللويحي. غالباً ما يتم وصفه على أنه مشابه للتصوير بالأشعة فوق الصوتية، لكنه يستخدم ضوء متماسك أكثر من كونه أمواج فوق صوتية حيث يستخدم ضوء من الديود Diodde مفرط التألق [20-19].

سلم حالة العجز الفيزيائي الموسع (Expanded Disability Status Scale (EDSS): هو وسيلة لتحديد العجز في التصلب اللويحي كميًا ومراقبة تغيرات العجز خلال سياق المرض، وهو مستخدم بشكل كبير في الدراسات السريرية وفي تقييم المرضى ومتابعتهم. طُور ال EDSS من قبل طبيب الأعصاب John Kurtzke عام 1983 والذي عدل سلمه السابق في حالة العجز DSS ذو العشر مراحل عام 1955، يستند هذا السلم إلى قياس العجز في ثمانية أنظمة وظيفية (functional systems). يمثل النظام الوظيفي (FS) شبكة من الخلايا العصبية في الدماغ مسؤولة عن مهام معينة، يتم تسجيل كل FS على مقياس من 0 (بدون عجز) إلى 5 أو 6 (عجز أكثر شدة) إلى 9.5 عجز أكثر شدة [21].

استخدام ال OCT في قياس ثخانة ألياف العصب البصري RNFL لدى مرضى التصلب اللويحي MS: الدراسة الأولى لاستخدام OCT لدى مرضى MS نشرت في 1999 وقام بها Parisi حيث أظهرت ترقق RNFL لدى مرضى MS مقارنة مع الأصحاء مع نسبة ترقق أعلى ل RNFL لدى مرضى MS بقصة التهاب عصب بصري سابق، الدراسة أظهرت أن الشبكية كانت مترققة لدى مرضى MS حتى بغياب قصة التهاب عصبي بصري سابق ويعزى ذلك بشكل رئيسي للتنكس بالمحاور الحاصل في سياق مرض MS [22]. وتبعها العديد من الدراسات التي أكدت عن وجود علاقة بين فقدان المحاور العصبية في العصب البصري (RNFL) والعجز الفيزيائي والاضطرابات البصرية في مرض التصلب اللويحي [23-24]. مسطرة الضوء على الاستخدامات الممكنة للتصوير المقطعي التوافقي (OCT) في تقييم التنكس العصبي في حالة عصبية مثل MS [25]. كما اثبت دور OCT ليكون مشابه نوعياً للمقاطع النسيجية مع اختلاف كمي بسيط [26]. في عام 2017 نشرت دراسة ل 100 مريض تصلب لويحي تمت متابعتهم لمدة 5 سنوات أظهرت تغيرات في ثخانة RNFL بدون تغير القدرة البصرية، رؤية الألوان، الساحة البصرية، حيث اظهر ال OCT روابط بين الزيادة في ال EDSS وترقق في الربع العلوي والصدغي لطبقة الألياف العصبية الشبكية RNFL [27]. بدراسة من نوع (Multicenter cohort study) قيمت دور ثخانة RNFL باستخدام ال OCT حول العصب البصري كواسم حيوي (biomarker) لتفاقم وتدهور العجز الفيزيائي لدى 879 مريض بينت أن متوسط سماكة ألياف العصب البصري pRNFL (أقل أو يساوي 87-88)  $\mu\text{m}$  يمتلك خطر مضاعف لتفاقم العجز الفيزيائي في أي وقت خلال السنة الأولى وحتى ثلاث سنوات من المتابعة والخطر يزداد تقريباً أربع أضعاف بعد 3-5 سنوات من المتابعة [28]. هناك العديد من تقنيات التصوير غير الغازية المتاحة حالياً والتي تسمح بقياس سماكة طبقات الشبكية المختلفة، ولكن التقنية الأكثر انتشاراً هي التصوير البصري المقطعي التوافقي (OCT) [29]، والذي يتم استخدامه لتشخيص ومراقبة الأمراض المتعددة لشبكية العين والعصب البصري [30]. أظهرت العديد من الدراسات الطولية والتي استخدمت ال OCT أن الانخفاض في سماكة RNFL في مرضى التصلب اللويحي يتجاوز ذلك الانخفاض المرتبط بالتقدم بالعمر [31-32].

بدراسة متابعة من 61 مريض بينت أن الانخفاض التدريجي في سماكة RNFL كان أكبر وضوحاً في مرضى التصلب اللويحي من مجموعة الشاهد الأصحاء المتقدمين بالعمر [24]. وبالمثل، تلمان وآخرون وصف انخفاضاً في سماكة RNFL بمقدار  $2 \mu\text{m/year}$  في مرضى التصلب اللويحي بالمقارنة مع 0.49 مايكرومتر على مدى 3 سنوات في مجموعة الشاهد وذلك باستخدام ال OCT [32].

## آخر تحديثات ال OCT:

- OCT مع SLO (Scanning Laser Ophthalmoscopy): إضافة مجموعة من المرايا تعطي دقة عالية. وميزاته إمكانية الحصول على صورة ملونة بألوان واقعية أكثر وضوحاً أو صورة خالية من الأحمر red free. تصحيح ذاتي للأسواء الانكساري تراوح بين 12- وحتى +15 كسيرة، مدة الفحص أقل من دقيقة لكل عين، ويمكن استخدامه بحدقة قطرها 2.5 مم.
- OCT مع Heidelberg Retinal Angiography HRA (FA) و ICG<sup>[33]</sup>.

حدود ال OCT: يتطلب حدقة بقطر 4 مم على الأقل للحصول على جودة عالية للصورة، تكون القياسات غير دقيقة ومتغيرة حسب جودة الصورة، الانحراف عن المركز وكذلك تأثيرات الجهاز العيني البصري مثل: انحناء القرنية، الطول المحوري وحالة العدسة. لذلك يكون ال OCT ذو فائدة محدودة في الحالات التي تكون فيها أوساط العين الكاسرة غير شفافة كما في حال وذمة القرنية، الساد الكثيف، نرف الزجاجي.

- الحرج العالي وكذلك لا مركزية العدسة الصناعية يمكن أن تؤثر على جودة الصورة<sup>[34-33]</sup>.
- أظهرت قياسات ثخانة طبقة ألياف العصب البصري اختلافات بين الأفراد، قد تكون عائدة إلى العمر أو العرق<sup>[35]</sup>، لوحظ أيضاً اختلاف قيم ثخانة طبقة ألياف العصب البصري المأخوذة باستخدام أنواع مختلفة من ال OCT<sup>[36]</sup>.

جهاز ال OCT المستخدم في الدراسة: استخدمنا في هذه الدراسة جهاز Spectralis OCT المنتج من قبل الشركة الألمانية Heidelberg Engineering. أن ال (Spectralis OCT) هو نظام مقطعي متماسك بصري بمجال طيفي SD-OCT (يسمى أيضاً Fourier-domain)، يتميز بأنه يؤمن: سرعة عالية - تصوير مقطعي عالي الدقة - تصوير متعدد الألوان - صور قعر عين عالية الجودة - حقل تصوير واسع. يمكن أن يعطي تصوير مقطعي مفرد أو صور ثلاثية الأبعاد.

ومنه قد يكون هناك دور واعد ل OCT في مراقبة ومتابعة تطور التصلب اللويحي حيث من الواضح أن RNFL تتأثر في التصلب اللويحي وهي ترتبط بالمتغيرات (parameters) السريرية وتحت السريرية والعجز الفيزيائي وكذلك الاضطرابات المعرفية والضمور الدماغى في MRI

## مشكلة البحث:

في ضوء ما سبق من استعراض لدراسات عديدة حول دور ال OCT المحتمل في التصلب اللويحي أتت الحاجة لإجراء دراسة في مشافنا كون هذه الدراسة هي الأولى في هذا المجال في بلدنا، بهدف تسليط الضوء على الدور الواعد ل OCT في مراقبة ومتابعة تطور التصلب اللويحي، ومنه وضع لبنة لدراسات أوسع في هذا المجال، حيث تبين بمراجعة دراسات مشابهة وجود تفاوت بسماكات ال RNFL المأخوذة بال OCT سواء لدى مرضى ال MS أو الأصحاء، قد يعود ذلك لعوامل عديدة منها العرق، نوع جهاز ال OCT المستخدم، شدة المرض، وجود أو عدم وجود سابقة التهاب عصب بصري (ON)، نوع الأدوية المستخدمة لعلاج ال MS فكان الهدف من هذه الدراسة معرفة القيم المتوسطة لمتوسط ثخانة طبقة ألياف العصب البصري Global/Average و ثخانتها في القطاعات الأربعة عبر استخدام جهاز OCT لدى عينة عشوائية من مرضى التصلب اللويحي MS ومجموعة الشاهد من مراجعي مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية لإجراء مقارنة بينهما، ودراسة تأثير وجود قصة التهاب عصب بصري سابقة أو عدمها على ثخانة طبقة ألياف العصب البصري RNFL ودراسة العلاقة بين ثخانة طبقة ألياف العصب البصري RNFL وقيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS.

### أهمية البحث:

إذا أخذنا بعين الاعتبار دور التنكس العصبي في الفيزيولوجيا المرضية للتصلب اللويحي وعلاقته بالعجز الفيزيائي، فإنه من الضروري تحديد المؤشرات الحيوية التي يمكن أن تتنبأ بتطور المرض وتحسين النتائج السريرية ومنه إمكانية استخدام الواسم البيولوجي (neurodegeneration biomarker) المذكور أنفاً وهو طبقة ألياف العصب البصري (RNFL) ليكون وسيلة مفيدة في مراقبة مرضى التصلب اللويحي خلال الممارسة السريرية وقياس النتائج في الدراسات السريرية وذلك بقياس سماكة الـ RNFL باستخدام الـ OCT.

### المواد وطرق البحث:

بلغ عدد المشاركين بالدراسة 56 شخص (112 عين) {21 ذكر ، 35 أنثى}، من المراجعين للعيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال الفترة 2019-2020 والمحققين معايير الاشتمال في هذه الدراسة المقطعية المستعرضة (حالات \_ شواهد). حيث بلغ عدد مرضى التصلب اللويحي 26 مريض (52 عين) [9 ذكور (34.6%)، 17 أنثى (65.4%)] وتراوحت أعمارهم بين 22 - 43 سنة. بينما بلغ عدد الشواهد الأصحاء 30 شخص (60 عين) [12 ذكر (40%)، 18 أنثى (60%)] وينتمون إلى نفس الشريحة العمرية، تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 22 إلى 43 سنة وبلغ وسيط أعمارهم 30 سنة.

تم أخذ قصة مرضية مفصلة للمرضى بما فيها السوابق المرضية العينية والعصبية والسوابق الجراحية والعائلية والدوائية، وتم تسجيل معلومات العمر والجنس، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة\*<sup>1</sup> تم إجراء فحص شامل يتضمن:

- إجراء فحص عصبي شامل، حساب سلم حالة العجز الفيزيائي الموسع EDSS (expanded Disability status scale)، أخذ المعلومات المتعلقة بوجود سابقة التهاب عصب بصري (MS-ON) أو عدم وجوده (MS-NON) وذلك من خلال ملف المريض الصحي.
- إجراء فحص عيني شامل يتضمن:
- فحص القدرة البصرية وأفضل قدرة بصرية بعد التصحيح، قياس أسوء الانكسار قبل وبعد شل المطابقة بواسطة جهاز (Grand Seiko GR3500KA) Auto Refractor Keratomete.
- إجراء فحص شامل للأقسام الأمامية على المصباح الشقي وتنظير قعر العين بواسطة عدسة 90D وتنظير قعر العين غير المباشر.
- قياس ضغط العين بواسطة جهاز (Haagstreit-Swiss) Goldman applanation tonometer - قياس ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية بواسطة (Spectralis SD-OCT Heidelberg) (Germany) بإجراء جميع صور الـ OCT بعد إدخال بيانات المريض، وضبط لولب أسوء الانكسار بحسب قيمة الحسر أو المد الموجود لدى المريض.

\* تم الحصول على موافقة مستنيرة خطية من قبل جميع المرضى المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين) كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين.

يعطي جهاز ال OCT المستخدم في الدراسة ثخانة الألياف العصبية الشبكية ضمن دائرة قطرها 3.4 مم (2.8±0.6) مم في أربعة قطاعات حول العصب البصري (الصدغي T ، الأنفي N ، العلوي S ، السفلي I)، بينما يعطي القيمة الوسطية Global/Average لثخانة ألياف العصب البصري (وهي متوسط ثخانة الألياف العصبية في الأرباع الأساسية: العلوي، الأنفي، السفلي، الصدغي) ممثلة بالرمز G. وقد قمنا بدراسة القيمة الوسطية لثخانة ألياف العصب البصري Global/Average وكذلك ثخانة ألياف العصب البصري في القطاعات الأربعة. تم دراسة الفروقات للقياسات المأخوذة لثخانة طبقة ألياف العصب البصري Global/Average وكذلك الأمر لكافة القطاعات الأربعة بين مجموعة مرضى التصلب اللويحي MS ومجموعة الشاهد، ودراسة تأثير وجود قصة التهاب عصب بصري سابقة (MS-ON) أو عدمها (MS-NON) على ثخانة طبقة ألياف العصب البصري RNFL ودراسة العلاقة بين ثخانة طبقة ألياف العصب البصري RNFL وقيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS حيث تم تقسيم المرضى إلى 4 مجموعات بناءً على القيم كالتالي:

$$[1- 1.5] -1 \quad [1.5-2] -2 \quad [2-2.5] -3 \quad [2.5- 3.5] -4$$

**معايير الاشتغال:** شارك بالدراسة مرضى التصلب اللويحي MS بحيث أن التشخيص متوافق مع تعديل 2017 لمعايير (McDonald) وتم عن طريق طبيب عصبية مع عينة الشاهد (الأصحاء) ضمن الشريحة العمرية 20-45 سنة، حيث تم أخذ العينة بطريقة عشوائية بعد أخذ الموافقة المستنيرة من مراجعي مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية\_سوريا.

**معايير الاستبعاد:** أمراض بالعصب البصري أو الشبكية (زرق-AMD تنكس لطفة شيخي - التهاب عيني)، كثافات في الأوساط الشفافة كالساد أو التهابات القرنية الفعالة أو ندب القرنية التي تعيق اجراء OCT، شذوذات العصب البصري (عيوب ولادية - drusen -وذمة)، حسر العالي (المكافئ الكروي ≤ D5,00)، مد (المكافئ الكروي ≤ D +2,50)، حرج عالي، قصة سابقة لأي جراحة على كرة العين خلال السنوات السابقة، قصة رض سابقة، السكري، ارتفاع توتر شرياني، أمراض نسج الضام، أمراض عصبية مزمنة عدا التصلب اللويحي MS أو قصة التهاب عصب بصري ضمن سياق التصلب اللويحي MS حديثة أقل من 6 شهور.

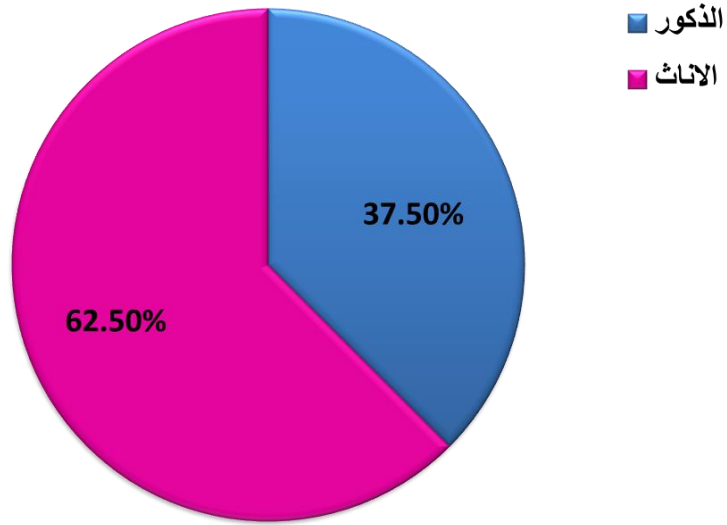
**الدراسة الإحصائية:** وتضمنت في دراستنا إحصاء وصفي (Description Statistical) تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت والمتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية. وإحصاء استدلال Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء، حيث تم استخدام اختبار (One Way Anova) لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين، اختبار (Independent T student) لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين، معامل الارتباط (Correlation Pearson) لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية وتعتبر النتائج هامة احصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$ . تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(version20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

## النتائج:

جدول (1) فروقات التوزيع الديموغرافية في عينة 56 مريضاً لدى المرضى مراجعي قسم أمراض العين في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019 - 2020:

عينة البحث	الحالات	الشواهد	P-value
<b>الجنس</b>			
الذكور	9(34.6%)	12(40%)	0.6
الإناث	17(65.4%)	18(60%)	
<b>العمر (سنة)</b>	31.6 ± 5.7 [22 - 43]	31.3 ± 6.4 [22 - 43]	0.8
<b>EDSS</b>	1.6 ± 0.6 [1 - 3.5]	_____	_____
<b>MS-ON</b>	20 (عين) [%38.4]	_____	_____
<b>MS-NON</b>	32 (عين) [%61.5]	_____	_____

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية، ونلاحظ أن 61.5 من عينة مرضى التصلب اللويحي MS لم يكن لديهم هجمات التهاب عصب بصري (MS-NON).



الشكل رقم (1) توزيع عينة الدراسة حسب الجنس

يوضح الشكل السابق (1) نسبة الإناث مقارنة بالذكور في الدراسة [ Sex Ratio(F: M)=1.7: 1 ].

دراسة قيم سماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL (مقدرة ب الميكرون) في عينة الشواهد مقابل الحالات (مرضى ال MS):

أستخدم اختبار (Independent T student) لدراسة الفرق بين متوسطي القيم في مجموعتي (الحالات - الشواهد) تبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة جداً مع (p-value = 0.0001) فيما يتعلق بالقياسات



المأخوذة لسماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL لمتوسط السماكة Global/Average وكذلك الأمر لكافة القطاعات حيث كانت القيم أخفض عند مجموعة الحالات مع ملاحظة أن التغيرات كانت أكثر حدوثاً في القطاعين الصدغي والعلوي مقارنة بالسفلي والأنفي كما في الجدول رقم 2.

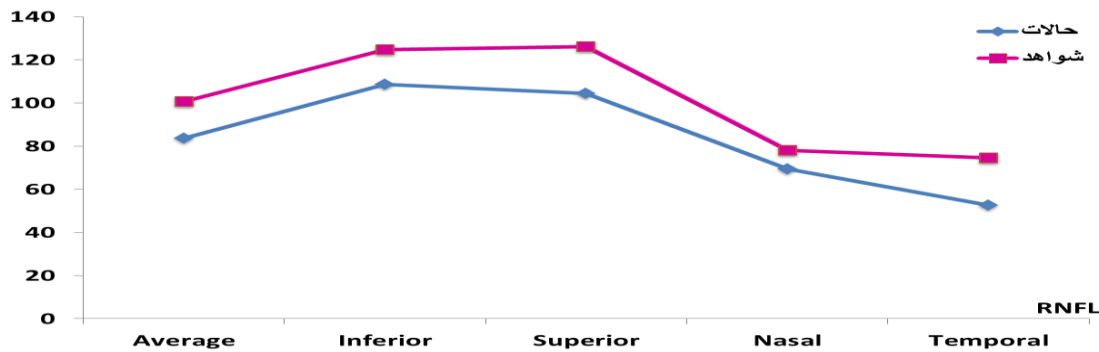
دراسة قيم سماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL (مقدرة ب الميكرن) تبعاً لوجود قصة التهاب عصب بصري أو عدمها في مجموعة الحالات (مرضى الMS):

أستخدم اختبار (Independent T student) لدراسة الفرق بين متوسطي القيم في مجموعتي (MS-ON) - (MS-NON) تبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة جداً مع (p-value = 0.0001) فيما يتعلق بالقياسات المأخوذة لسماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL لمتوسط السماكة Global/Average وكذلك الأمر لكافة القطاعات حيث كانت القيم أخفض عند مجموعة MS-ON مقارنة بمجموعة MS-NON كما في الجدول رقم 2. بمقارنة القيم المتوسطة لمتوسط سماكة طبقة ألياف العصب البصري (Global/Average RNFL) تبين أنها كانت منخفضة لدى مرضى التصلب اللويحي MS (MS-ON و MS-NON) مقارنة مع الشاهد ((100.7±3.4 µm) وكانت أخفض مع وجود قصة لالتهاب العصب البصري MS-ON (74.05±9.3 µm) فكان الانخفاض (26.7 ميكرن) عن الشاهد بينما لدى المرضى بدون قصة سابقة MS-NON ((89.06±9.4 µm) كان الانخفاض (11.7 ميكرن).

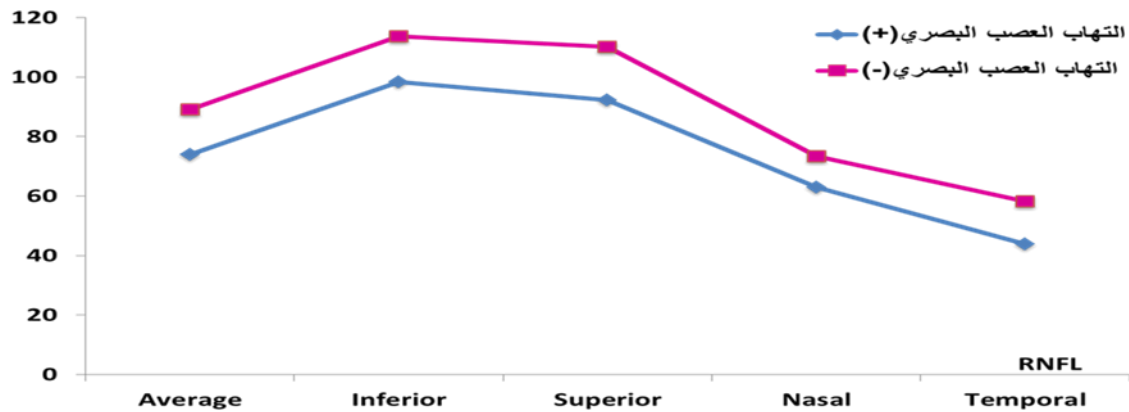
جدول (2) القيم المتوسطة لقياسات سماكة طبقة الياف العصب البصري RNFL (مقدرة ب الميكرن) لدى مجموعتي (الحالات- الشواهد) ومجموعتي (MS-ON\_ MS-NON) من مراجعي قسم أمراض العين في مشفى

تشرين الجامعي في اللاذقية 2019 – 2020:

RNFL	الحالات	الشواهد	P-value	MS-ON	MS-NON	P-value
Average	83.7±10.7	100.8±2.6	0.0001	74.05±9.3	89.06±9.4	0.0001
Inferior	108.6±13.2	124.7±3.4	0.0001	98.3±13.8	113.7±10.9	0.0001
Superior	104.4±13.2	126.06±2.9	0.0001	92.3±13.5	110.2±9.7	0.0001
Nasal	69.4±9.2	78.1±1.6	0.0001	62.9±5.2	73.4±9.7	0.0001
Temporal	52.7±11.5	74.5±3.9	0.0001	43.9±8.7	58.2±10.5	0.0001



الشكل (2) القيم المتوسطة لقياسات سماكة طبقة الياف العصب البصري RNFL (مقدرة بالميكرون) لدى المرضى مراجعي قسم أمراض العين في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019 – 2020:

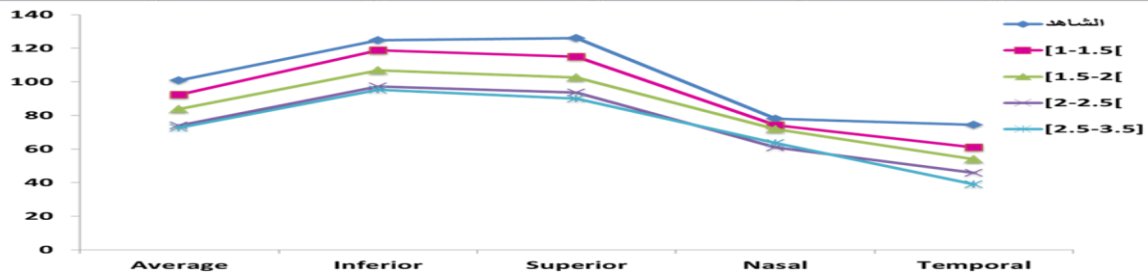


الشكل (3) القيم المتوسطة لقياسات سماكة طبقة الياف العصب البصري RNFL (مقدرة بالميكرون) تبعاً لوجود قصة التهاب عصب بصري (+) MS-ON أو عدمها (-) MS-NON لدى المرضى مراجعي قسم أمراض العين وجراحاتها في مشفى تشرين الجامعي اللاذقية 2019 – 2020:

العلاقة بين سماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL وقيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS: عند تقسيم مرضى الـ MS إلى مجموعات حسب قيم EDSS تمت دراسة العلاقة ما بين القيم المتوسطة لسماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL المتوسطة وفي القطاعات الأربعة (T-N-S-I) من خلال اختبار احصائي يدرس فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين مستقلتين هو One Way Anova الذي أكد أيضاً وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع  $p\text{-value} < 0.001$  أي أن سماكة الـ RNFL تنخفض بزيادة قيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS في كلاً من الـ Average وكذلك القطاعات كافة كما في الجدول رقم 3.

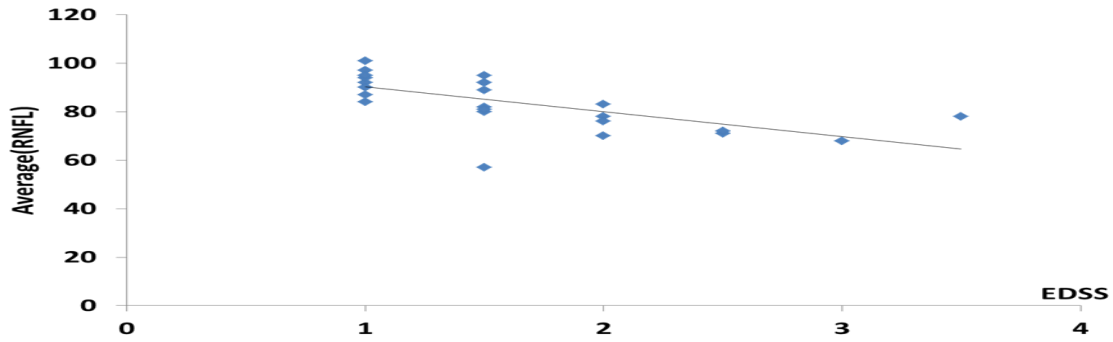
جدول (3) القيم المتوسطة لقياسات سماكة طبقة الياف العصب البصري RNFL (مقدرة بالميكرون) لدى مرضى الـ MS من مراجعي قسم أمراض العين وجراحاتها في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019 – 2020 تبعاً لقيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS:

EDSS	RNFL				
	Average	Inferior	Superior	Nasal	Temporal
[1-1.5[	92.4±6.3	118.8±6.7	115±6.06	74.3±8.07	60.9±8.1
[1.5-2[	83.7±13.7	106.9±17.3	102.5±16.9	71.9±9.6	53.9±12.01
[2-2.5[	73.9±5.2	97.3±4.6	93.7±6.04	60.9±6.8	45.9±8.4
[2.5-3.5]	72.8±7.03	95.4±6.2	90±6.8	63.6±6.8	39±9.03
P-value	0.0001	0.0001	0.0001	0.001	0.0001



شكل (4) القيم المتوسطة لقياسات سماكة طبقة الياف العصب البصري RNFL لدى المرضى مراجعي قسم أمراض العين وجراحاتها في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019 – 2020 تبعاً لسلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS.

كما تمت دراسة العلاقة ما بين سماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL لدى مجموعة مرضى ال MS ككل وقيمة EDSS باستخدام معامل الارتباط Pearson Correlation. عند دراسة العلاقة بلغت قيمة معامل الارتباط  $r = -0.6$  مع  $p = 0.0001$  وبالنتيجة وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين أي مع زيادة قيمة EDSS تنخفض سماكة طبقة ألياف العصب البصري Average وكذلك الأمر عند كافة القطاعات وخصوصاً القطاعين الصدغي والعلوي حيث بلغ معامل الارتباط  $r = -0.7$  بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة جداً ( $P = 0.0001$ ). عند دراسة هذه العلاقة تبعاً لوجود قصة سابقة لالتهاب عصب بصري بقيت هذه العلاقة نفسها، حيث كان معامل الارتباط في مجموعة MS-ON ( $r = -0.6$ ,  $p = 0.0001$ ) ومجموعة MS-NON ( $p = 0.0001$ )، أي أن هناك علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين بغض النظر عن وجود قصة سابقة لالتهاب عصب بصري كما في الشكل رقم 5.



الشكل (5) العلاقة بين قياسات متوسط سماكة طبقة الياف العصب البصري وسلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS

## المناقشة:

وجدنا في دراستنا أن متوسط سماكة ألياف العصب البصري Global/Average RNFL عند الشاهد كانت  $100.8 \pm 2.6$  ميكرون، بينما كانت أخفض لدى مجموعة مرضى التصلب اللويحي MS فبلغت  $83.7 \pm 10.7$  ميكرون مع وجود فروق هامة إحصائياً  $P = 0.0001$ . كما تبين في دراستنا أن سماكة ألياف العصب البصري في كل القطاعات الأربعة (T-N-S-I) منخفضة لدى مرضى التصلب اللويحي مقارنة بالشاهد مع وجود فروق هامة إحصائياً ( $P = 0.0001$ ) وكان القطاعين الأكثر تأثراً هما القطاعين الصدغي والعلوي.

تمّ التوصل الى أن قيم سماكات ألياف العصب البصري RNFL كانت منخفضة لدى مرضى التصلب اللويحي مقارنة بالشاهد (الأصحاء) كما بباقي الدراسات الأخرى التي تناولت نفس موضوع دراستنا لسكان بلدان أخرى، ففي دراسة مشابهة أجراها <فيشر وآخرون> [23] كانت سماكة RNFL Global/Average التي تم قياسها باستخدام SDOCT لدى مرضى MS ( $92 \mu\text{m}$ ) ولدى مجموعة الشاهد ( $105 \mu\text{m}$ ) مع انخفاض سماكة RNFL في كافة القطاعات (T-N-S-I). في دراسة قام بها <عزيز خانيفار وآخرون> [37] تبين أن متوسط قيم سماكة ال RNFL (باستخدام SD-OCT) لدى مرضى التصلب اللويحي ( $88.5 \mu\text{m}$ ) مقارنة بالأصحاء ( $97 \mu\text{m}$ ) ( $P < 0.001$ ).

وأيضاً في دراسة مشابهة أجراها <فينغ إل وآخرون> [38] كانت سماكة RNFL Global/Average التي تم قياسها باستخدام SDOCT لدى مرضى MS ( $81.9 \pm 17.8 \mu\text{m}$ ) ولدى مجموعة الشاهد ( $102.1 \pm 8.1 \mu\text{m}$ ) مع انخفاض سماكة RNFL في كافة القطاعات (T-N-S-I) مع وجود فروق هامة إحصائياً  $P = 0.0001$ .

قد يعود التباين بالقيم لسماكة ال RNFL في هذه الدراسات ودراستنا لمجموعة عوامل منها العرق، شدة المرض، عدد مرضى الدراسة بقصة سابقة لالتهاب عصب بصري (ON) وعدد هجماته، نمط مرضى التصلب اللويحي

MS، حجم العينة ونوع الأدوية المستخدمة لعلاج التصلب اللويحي والتي تؤثر على سير المرض وشدة التنكس الحاصل في سياقها، لكن بالمقابل جميع الدراسات أكدت على أن متوسط سماكة ألياف العصب البصري Global/Average RNFL كانت منخفضة بفارق هام إحصائياً وكذلك القيم بالقطاعات الأربعة (T-N-S-I) مقارنة بالشواهد الأصحاء<sup>[9]</sup>. أحد أهم التفسيرات لترافق الضمور في طبقة ألياف العصب البصري (الذي يعقب التهاب العصب البصري، وفي كثير من الأحيان، إلى تبدلات تحت سريرية على شكل التهاب عصب بصري تحت سريري ضمن سياق الMS)، والسبيل البصري (الذي يعتقد أنه الموقع الأهم للتنكس العصبي للمحاور العصبية والالتهاب المحدث من قبل الMS)، والقشر البصري الأولي، لدى مرضى التصلب اللويحي MS هي التنكس العصبي للمحاور التقدمي (anterograde) والرجعي (retrograde)<sup>[8]</sup>.

عند دراسة سماكة الRNFL لدى مرضى الMS تبعاً لوجود قصة التهاب عصب بصري (MS-ON) أو عدمها (MS-NON) كانت سماكة Global/Average RNFL لدى MS-ON هي  $74.05 \pm 9.3 \mu\text{m}$  وكان الانخفاض عن الشاهد  $26.7 \mu\text{m}$ ، بينما لدى MS-NON هي  $89.06 \pm 9.4 \mu\text{m}$  وكان الانخفاض عن الشاهد بحدود  $11.7 \mu\text{m}$ ، والفرق بين المجموعتين هو  $15 \mu\text{m}$ ، وكان الانخفاض بالقياسات المأخوذة لسماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL لـ Global/Average وكذلك الأمر لكافة القطاعات الأربعة (T-N-S-I). بالنتيجة بكلا المجموعتين MS-ON و MS-NON كانت سماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL لـ Global/Average وكذلك الأمر لكافة القطاعات الأربعة (T-N-S-I) منخفضة مقارنة بنفس القياسات لدى مجموعة الشاهد مع وجود فروق ذو دلالات إحصائية هامة جداً.

تمّ التوصل الى نفس النتائج كما بباقي الدراسات الأخرى التي تناولت نفس موضوع دراستنا، ففي دراسة أجراها <بيتزولت وآخرون><sup>[25]</sup> (دراسة من نوع meta analysis لـ 14 دراسة أجريت على 2,063 عين) تبين أن هناك انخفاض في سماكة RNFL عند قياسها بال (time domain-OCT) في مرضى الMS وكان متوسط الانخفاض ممن لديهم التهاب عصب بصري MS-ON ( $20.4 \mu\text{m}$ ) وكان ( $7.1 \mu\text{m}$ ) في مجموعة المرضى MS-NON بالإضافة إلى ذلك، في كلا المجموعتين من المرضى، كان الانخفاض ملحوظاً وهام سريرياً وأكبر من المتوقع بالنسبة للشيوخوخة الطبيعية، والتي تبلغ حوالي 0.17% سنوياً، وفسر نتائجه بسبب التنكس الرجعي (retrograde) عبر المشبكي والخسارة التدريجية للخلايا العقدية بالشبكية، بالإضافة إلى الترقق الواضح الناجم عن التهاب العصب البصري إذا كان موجوداً. وأيضاً في دراسة أجراها <تريب وآخرون><sup>[39]</sup> انخفضت قيم سماكة RNFL بشكل ملحوظ بمقدار (33%) في MS-ON ( $68.7 \mu\text{m}$ ) وبينت ( $P < .001$ ) مقارنة بالأصحاء ( $102.9 \mu\text{m}$ ) وكانت قيم سماكة RNFL لدى مرضى MS-NON ( $94.6 \mu\text{m}$ )، وبينت الدراسة أيضاً أن حجم اللطخة (Macular Volume) انخفض بمقدار 11% في MS-ON مقارنة بالأصحاء ولدى MS-NON بمقدار 9% مقارنة بالأصحاء، ومنه الـ OCT بين أن انخفاض سماكة RNFL مترافق بانخفاض حجم اللطخة ومنه اقترح حدوث ضياع بالخلايا العقدية ومحاورها في عيون مرضى الMS مع أو بدون التهاب عصب بصري. بالعودة للدراسة التي قام بها <عزيز خانيفار وآخرون><sup>[37]</sup> توصل لنفس النتيجة فكان متوسط قيم RNFL عند مجموعة MS-ON هي ( $83.0 \mu\text{m}$ ) بينما في MS-NON هي ( $90.5 \mu\text{m}$ ).

قد يعود الاختلاف الطفيف بالقيم بين هذه المراجعة الأخيرة ودراستنا للفرق بحجم العينة ونوع جهاز الـ OCT المستخدم وعدد هجمات التهاب العصب البصري السابقة.

من التفسيرات المقدمة لهذه النتائج، باعتبار مرض الMS يبدأ بمجموعة اضطرابات سريرية قد تتضمن العصب البصري على شكل تدني قدرة بصرية في عين واحدة أو اثنين، وعلى اعتبار أن التهاب العصب البصري يمثل التظاهر السريري الأول لـ MS في 35% من المرضى و40-75% سيحدث التهاب لاحقاً خلال المرض ويكون على شكل

ألم وتدني قدرة بصرية حاد أو تحت حاد والتي تتحسن خلال 3-6 أسابيع<sup>[40]</sup>، فنموذجياً قيم سماكة RNFL بال OCT تكون مرتفعة في العين المصابة بالتهاب لتعكس ركود بالجريان في المحاوير (axoplasmic flow stasis)، بعد شهرين تقريباً تعود سماكة RNFL للطبيعي تقريباً بعد تراجع وذمة العصب البصري<sup>[41-40]</sup>، مع الوقت يحدث ضياع مترقي لطبقة RNFL والذي يكون أعظمي بعد 3-6 أشهر من الحدوث<sup>[42-41]</sup>، وهذا يفسر الانخفاض في مجموعة MS-ON وترقق طبقة ألياف العصب البصري (RNFL) على أرضية تنكسيه بعد تعرض النخاعين للتدمير ومنه تلف المحاوير نفسها والتي تتمثل بشحوب العصب البصري.

وبالنسبة للانخفاض في السماكة في مجموعة MS-NON يعزى إلى تنكس عصبي للمحاوير على أرضية الهجمات تحت السريرية من التهاب العصب البصري والتي لم يشكو منها المرضى بأي عرض، والتي تتمثل بتنكس عبر المشابك الرجعي للخلايا العقدية ومحاويرها (RNFL) بسبب إمرضيه ال MS في السبيل البصري الأمامي في غياب قصة صريحة لالتهاب عصب بصري ويطلق على هذه الظاهرة اعتلال العصب البصري تحت السريري "subclinical optic neuropathy"، بالإضافة لذلك تبين بدراسة نسيجية اجريت على خنز مأخوذة من العصب البصري لمرضى التصلب اللويحي MS أن 95-99% تشتمل على آفات والتهاب بالعصب البصري<sup>[44-43]</sup>.

بدراسة علاقة سماكة طبقة ألياف العصب البصري RNFL في دراستنا مع قيم سلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS التي تم تقسيمها إلى 4 مجموعات وكان وسطي القيم  $(1.6 \pm 0.6)$  وتراوحت بين [1-3.5]، تبين أن مع زيادة قيم EDSS تنخفض سماكة طبقة ألياف العصب البصري في كلاً من Average وكذلك القطاعات كافة بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية عند كل مجموعة مع ملاحظة أن التغيرات كانت أكثر حدوثاً في القطاعين الصدغي والعلوي مقارنة مع القيم عند مجموعة الشاهد بوجود علاقة ارتباط عكسية بينهما  $r = -0.7$  وفرق ذو دلالة هامة إحصائية  $p = 0.0001$  وذلك بمجموعة مرضى ال MS ككل، ومجموعة MS-ON ( $r = -0.6$ ,  $p = 0.00$ ) ومجموعة MS-NON ( $r = -0.8$ ,  $p = 0.0001$ ) على حدى أيضاً.

العديد من الدراسات<sup>[24-45]</sup> أظهرت علاقة قوية بين ترقق RNFL Global/Average والعجز الفيزيائي المقاس بسلم العجز الفيزيائي الموسع EDSS لدى مرضى التصلب اللويحي مع أو بدون أعراض بصرية، وهذا ما أكدت عليه دراسة أجراها <فيشر وآخرون><sup>[23]</sup> تم إثبات فرضية أن ال OCT قد يستخدم كمشعر حيوي بنيوي عملي فعال لقياس ضياع المحاوير في MS وكانت واحد من أهم النتائج العلاقة العكسية (السلبية) بين ترقق RNFL Global/Average والعجز الفيزيائي المقاس ب EDSS والتي اقترحت درجة عالية من ضياع المحاوير في ال MS مع كل زيادة بالأعراض العصبية حسب ال EDSS، وأيضاً بدراسة أجراها <توليدو وآخرون><sup>[46]</sup> توصلوا لنفس النتائج بالعلاقة بين ترقق RNFL Global/Average المقاس ب OCT والعجز الفيزيائي المقاس ب EDSS وكلا الباحثين أيضاً أكد على العلاقة العكسية (السلبية) بين ال EDSS وسماكة ال RNFL في القطاع الصدغي T بالذات. وبالمثل بدراسة من نوع ((Multicenter cohort study)<sup>[28]</sup> قيمت دور ثخانة RNFL حول العصب البصري كواسم حيوي (biomarker) لتفاقم وتدهور العجز الفيزيائي بينت أن قيم pRNFL (أقل أو يساوي  $87 \mu\text{m}$ ) يمتلك خطر مضاعف لتفاقم العجز الفيزيائي في أي وقت خلال السنة الأولى وحتى ثلاث سنوات من المتابعة والخطر يزداد تقريباً أربع أضعاف بعد 3-5 سنوات من المتابعة. في عام 2017 نشرت دراسة ل 100 مريض تصلب لويحي MS تمت متابعتهم لمدة 5 سنوات حيث اظهر ال OCT روابط بين الزيادة في قيم ال EDSS وترقق في الربع العلوي والصدغي لطبقة الألياف العصبية الشبكية RNFL، وهي تتوافق مع دراستنا بخصوص القطاعات الأكثر تأثراً (T-S) عند زيادة قيم EDSS<sup>[27]</sup>، وأيضاً بدراسة أجراها <سيده وآخرون><sup>[47]</sup> بين وجود علاقة بين سماكة ال RNFL وقيم EDSS ومعدلات الضمور الدماغى الكلي، المادة البيضاء، والرمادية والمهاد أيضاً.

لكن على العكس مما سبق هناك دراسة أجراها < يوسيفي بور وآخرون ><sup>[48]</sup> لدراسة علاقة سماكة RNFL وEDSS، لم يجد علاقة بين قيم سماكة RNFL والEDSS، ووضع استنتاجاً اعتماداً على هذه النتائج بأن الOCT قد يكون وسيلة مفيدة لإظهار شدة التنكس بالمحاور وتقييم تأثير الأدوية المختلفة على سير MS ومنه إمكانية لتغيير الأدوية اعتماداً على موجودات الOCT لتحقيق أفضل النتائج.

على الرغم أن هذه الدراسة من الدراسات القليلة التي توصلت لهذه النتيجة على عكس الكثير من الدراسات التي تشابهت مع دراستنا في تأكيد هذه العلاقة إلا أنه قد يعزى سبب عدم وجود علاقة بهذه الدراسة لنوع الأدوية المستخدمة لعلاج الMS فيها والتي تؤثر على درجة التنكس بالمحاور وسير المرض عموماً ومنه تخفيف مستوى العجز الفيزيائي الحاصل وذلك اعتماداً على الاستنتاج الذي وضع في نهايتها مؤكداً على أهمية الأدوية في التأثير على سير المرض.

### الخلاصة:

- تنخفض قيم Global/Average RNFL وخصوصاً في القطاعين الصدغي والعلوي لدى مرضى MS مقارنة بالأصحاء.
- تنخفض قيم Global/Average RNFL والسماكة بكافة القطاعات عموماً بكلا حالي (MS-ON، MS-NON) لكن مع انخفاض أكبر مع (MS-ON) وذلك في قيم متوسط سماكة ألياف العصب البصري والقطاع الصدغي والعلوي والسفلي خصوصاً، ووجدنا أن الفرق بالقيم لمتوسط سماكة Global/Average RNFL الذي يتجاوز 10 ميكرون بين العين اليمنى واليسرى لدى مريض MS قد يشير لقصة سابقة لالتهاب عصب بصري سريري سابق بالعين ذو السماكة الأقل.
- بزيادة قيم EDSS يزداد انخفاض قيم Global/Average RNFL وخصوصاً بالقطاع الصدغي (T) والعلوي (S).

### التوصيات:

- استخدام طبقة ألياف العصب البصري RNFL كمشعر تنبؤي واسم بيولوجي للتنكس العصبي (neurodegeneration biomarker) وقياس سماكتها باستخدام الOCT يمكن أن تكون وسيلة مفيدة في مراقبة ومتابعة مرض التصلب اللويحي خلال الممارسة السريرية وقياس النتائج في الدراسات السريرية.
- الحاجة لإجراء دراسات طولانية واسعة النطاق لدعم نتائج هذه الدراسة لدى مرضى MS في بلدنا لتعزيز إمكانية استخدام الOCT في المتابعة والمراقبة وذلك بإجراء دراسات أخرى اعتماداً على تقنيات التقسيم لطبقات الشبكية لمعرفة التبدلات الحاصلة في طبقات الشبكية المتبقية (GCLC معقد طبقة الخلايا العقدية، INL طبقة النووية الداخلية)، وحجم اللطخة MV، ودراسات متابعة حسب نمط الأدوية لمعرفة درجة الترقى وفعالية الأدوية في التخفيف من العجز الحاصل، ودراسات حسب الأنماط المختلفة للتصلب اللويحي، وإمكانية إجراء دراسات مقارنة بين مختلف هذه الطبقات والرنين المغناطيسي MRI لتقييم درجة الضمور الحاصل.

### قائمة المراجع.

- 1- Reich. D, Lucchinetti. C, Calabresi. P " Multiple Sclerosis ", NEJM, V. 378(2), 169-180, 2018.
- 2- Luzzio. C. "Multiple Sclerosis", Emedicine Medscape, Updated: Sep 02, 2020.

- 3- Ferguson. B, Matyszak. MK, Esiri. MM, Perry. VH. "Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions", Brain, V. 120(3), 393-399, 1997.
- 4- Trapp. BD, Peterson. J, Ransohoff. RM, et al. "Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis", N Engl J Med, V. 338(5), 278-285, 1998.
- 5- Gelfand. JM. "multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation", Handb Clin Neurol, V. 122, 269-290, 2014.
- 6- Frisen. L, Hoyt. WF. "Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints", Arch Ophthalmol, V. 92(2), 91-107, 1974.
- 7- Kerrison. JB, Flynn. T & Green. WR. "Retinal pathologic changes in multiple sclerosis", Retina, V. 14, 445-451, 1994.
- 8- Balk. L, Steenwijk. J, Tewarie. P, et al. "Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis", J Neurol Neurosurg Psychiatry, V. 86(4), 419-424, 2014.
- 9- Gabilondo. I, Martinez-Lapiscina. E. H, Martinez-Heras. E, et al. "Transsynaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis", Ann Neurol, V. 75, 98-107, 2014.
- 10- Green. AJ, McQuaid. S, Hauser. SL, Allen. IV, Lyness. R. " Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration", Brain, V. 133, 1591-1601, 2010.
- 11- Salapa. H, Le. S, Shin. Y, Levin. M. "Contribution of the degeneration of the neuroaxonal unit to the pathogenesis of multiple sclerosis", Brain Sci, V. 7(6), 69, 2017.
- 12- Hauser. S, Oksenberg. L. "The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration", Neuron, V. 52, 61-76, 2006.
- 13- Imitola. J, Chitnis. T, Khoury S. J. "Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies", Arch Neurol, V. 63(1), 25-33, 2006.
- 14- Kapoor. R, Furby. J, Hayton. T, et al. "Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebocontrolled, parallel-group trial", Lancet Neurol, V. 9(7), 681-688, 2010.
- 15- Hayton. T, Furby. J, Smith. K, et al. "Longitudinal changes in magnetisation transfer ratio in secondary progressive multiple sclerosis: data from a randomised placebo controlled trial of lamotrigine", J Neurol, V. 259(3), 505-514, Mar, 2012.
- 16- Wegner. C, Esiri. M. M, Chance. S. A, Palace. J, Matthews. P. M. "Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis", Neurology, V. 67, 960-967, 2006.
- 17- Miller. D. H. "Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis", NeuroRx, V. 1, 284-294, 2004.
- 18- Tielsch. JM Katz. J, Quigley. HA, Miller. NR, Sommer. A. "Intraobserver and interobserver agreement in measurement of optic disc characteristics", Ophthalmology, V. 95, 350-356, 1988.

- 19- Biarnes. M, Mones. J. "Direct visualization of a new choroidal vessel on spectral-domain optical coherence tomography" JAMA Ophthalmol, V. 134(3), 155017, 2016. .
- 20- Rashad. MA, Mohamed. AA, Ahmed. AI. "Value of optical coherence tomography in the detection of macular pathology before the removal of silicon oil", Clin Ophthalmol, V. 10, 121-125, 2016.
- 21- Kurtzke. JF "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology, V. 33(11), 1444-1452, November1983.
- 22- Parisi. V, et al. "Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients", Invest Ophthalmol Vis Sci, V. 40(11), 2520-2527, 1999.
- 23- Fisher. JB, Jacobs. DA, Markowitz. C, Galetta. SL, Volpe. NJ, Nano-Schiavi. ML, et al. "Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology", Ophthalmology, V. 113(2), 324-332, 2006.
- 24- Sepulcre. J, Murie-Fernandez. M, Salinas-Alaman. A, Garcia-Layana. A, Bejarano. B, Villoslada. P. "Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS", Neurology, 2007, V. 68, 1488-1494, 2007.
- 25- Petzold. A, de Boer. J. F, Schippling. S, et al. "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis", Lancet. Neurol, V. 9, 921-932, 2010.
- 26- Blumenthal. E. Z, Parikh. R. S, Pe'er. J. "Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye", Eye, V. 23, 171-175, 2009.
- 27- Garcia-Martin. E, Ara. JR, Martin. J, Almarcegui. C, Dolz. I, Vilades. E, Gil-Arribas. L, Fernandez. FJ, Polo. V, Larrosa. JM, Pablo. LE, Satue. M. "Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years", Ophthalmology, V. 124, 688-696, 2017.
- 28- Martinez-Lapiscina. EH; Arnow. S; Wilson. JA; Saidha. S; Preingerova. JL; Oberwahrenbrock. T; Brandt. AU; Pablo. LE; Guerrieri. S; Gonzalez. I; Outteryck. O; Mueller. AK; Albrecht. P; Chan. ; Lukas. S; Balk. LJ; Fraser. C; Frederiksen. JL; Resto. J; Frohman. T; Cordano. C; Zubizarreta. I; Andorra. M; Sanchez-Dalmau. B, Saiz. A, Bermel. R, Klistorner. A, Petzold. A, Schippling. S, Costello. F, Aktas. O, Vermersch. P, Oreja-Guevara. C, Comi. G, Leocani. L; Garcia-Martin. E; Paul. F; Havrdova. E; Frohman. E; Balcer. LJ; Green. AJ; Calabresi. PA; Villoslada. P; IMSVISUAL consortium. "Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study", Lancet Neurol, V. 15, 574-584, 2016.
- 29- S. Niu Q, Chen L, de Sisternes D. L, Rubin W, Zhang Q, Liu. "Automated retinal layers segmentation in SD-OCT images using dual gradient and spatial correlation smoothness constraint", Comput Biol Med, V. 54, 116-128, 2014.
- 30- Petzold. A, Balcer L. J. , Calabresi. P. A, Costello. F, Frohman. T. C, Frohman. E. M, Martinez-Lapiscina. E. H, Green. A. J, R. Kardon, O. Outteryck, F. Paul, S. Schippling, P. Vermersch, P. Villoslada, L. J. Balk,



- ERN-EYE IMSVISUAL. "Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Neurol*, V. 16, 797–812, 2017.
- 31- Costello. F, Hodge. W, Pan Y. I, Metz. L, Kardon. R. H. "Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis" *Can. J. Neurol. Sci*, V. 35, 482–487, 2008.
- 32- Talman. L. S, Bisker E. R; Sackel D. J, Long D. A, Galetta K. M. , J. N. Ratchford. D. J, Lile, S. K, Farrell, M. J, Loguidice, G, Remington, A, Conger, T. C, Frohman, D. A, Jacobs, C. E, Markowitz, G. R, Cutter, G. S, Ying, Y, Dai, M. G, Maguire, S. L, Galetta, E. M, Frohman, P. A, Calabresi, L. J, Balcer. "Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis", *Ann. Neurol*, V. 67, 749–760, 2010.
- 33- Huang, J, Liu. X, Wu. Z, Sadda. S. "Image quality affects macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements on fourier-domain optical coherence tomography", *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, V. 42, 216, 2011.
- 34- Pak. JW, Narkar. A, Ganqaputra. S, Klein. R, Klein. B, Meuer. S, Huang. Y, Danis. RP. "Effect of optical coherence tomography scan decentration on macular center subfield thickness measurements", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, V. 54, 4512-4518, 2013.
- 35- Rao. HL, Kumar. AU, Babu. JG, Kumar. A, Senthil. S, Garudadari. CS. "Predictors of normal optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular parameters measured by spectral domain optical coherence tomography", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, V. 52: 1103-1110, 2011.
- 36- Seibold. LK, Mandava. N, Kahook. MY. "Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography", *Am J Ophthalmol*, V. 150, 807-814, 2010.
- 37- Khanifar. A. A, Parlitsis. G. J, Ehrlich. J. R, et al. "Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography", *Clinical Ophthalmology*, V. 4(1), 1007–1013, 2010.
- 38- Feng. L, Shen. J, Jin. X, Li. J, Li. Y. "The Evaluation of the Retinal Nerve Fiber Layer in Multiple Sclerosis with Special-Domain Optical Coherence Tomography", *Ophthalmologica*, V. 230, 116-120, 2013.
- 39- Trip. S. A, Schlottmann. P. G, Jones. S. J, et al. "Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis", *Annals of Neurology*, V. 58(3), 383–391, 2005.
- 40- Costello. F. "The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis" *ISRN Neurol*, V. 2013, 134858, 2013.
- 41- Costello. F, Coupland. S, Hodge. W, et al. "Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography", *Ann Neurol*, V. 59, 963–969, 2006.
- 42- Costello. F, Pan. YI, Yeh. EA, Hodge. W, Burton. JM, Kardon. R. "The temporal evolution of structural and functional measures after acute optic neuritis", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, V. 86, 1369–1373, 2015.
- 43- Ikuta. F, Zimmerman. HM. "Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States", *Neurology*, V. 26(6-2), 26–28, 1976.

- 44- Toussaint. D, Perier. O, Verstappen. A, Bervoets. S. "Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis", J Clin Neuroophthalmol, V. 3(3), 211-220, 1983.
- 45- Behbehani. R, Al-Hassan. A. A, Al-Khars. A, Sriraman. D, Alroughani. R. "Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing-remitting multiple sclerosis", J Neurol Sci, V. 359(1-2), 305-308, 2015.
- 46- Toledo. J, Sepulcre. J, Salinas Almaran. A, et al. "Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis", Mult. Scler, V. 14, 906-912, 2008.
- 47- Saidha. S, Al-Louzi. O, Ratchford. J. N, et al. "Optical coherence tomography reflects brain atrophy in MS: a four year study", Ann. Neurol, V. 78, 801-813, 2015.
- 48- Yousefipour. G, Hashemzahi. Z, Yasemi. M, Jahani. P. "Findings of Optical Coherence Tomography of Retinal Nerve Fiber Layer in Two Common Types of Multiple Sclerosis", Acta Med, V. 54, 382-39, 2016.