جامعة دمشق

كلية الطب البشري

تأثير البنزالكونيوم كلورايد على بطانة القرنيّة المخروطية المعالجة بالتصليب الكيماوي الضوئي عبر الظهارة.

The effect of benzalkonium chloride on the corneal endothelium cells in keratoconus which is treated via transepithelial photochemical cross linking

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

إعداد الدكتور
عامر دلول

برئاسة الأستاذة الدكتورة
يسرى حدة

بإشراف المدرس الدكتور
ناهل القره

دمشق 2012

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة وبعد فترة من ممارسة الإختصاص في الحياة العملية من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها في رحاب قسم أمراض العيون وجراحتها في مستشفى المواساة الجامعي مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهوداً كبيرة ممهدين لنا طريق العلم والمعرفة و الأخلاق المهنية ومبادئ وأصول طب العيون لايسعنا أن نتعلمها في أي مكان آخر، من أن أتقدم بجزيل الشكر و الامتنان إلى أساتذتي في القسم.

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور ناهل القره لتفضله بالإشراف على هذه الرسالة، كما أتوجه بالشكر إلى رئاسة قسم أمراض العين و جراحتها الأستاذة الدكتورة يسرى حدة و لأعضاء لجنة الحكم الأكارم لاهتمامهم و دعمهم.

اهداء :

إلى من نذرت عمرها في أداء رسالة

رسالة تعلم العطاء كيف يكون العطاء .. صنعتها من صبرها وحنانها

إلى من بكت عينيها من أجلي .... وأبكت قلبي بفراقها

إلى من أتمنى وجودك معي أهديك هذه الرسالة... وشتان بين رسالة ورسالة

وأقول دعاؤك سر نجاحي

أمي أغلى الأحباب نجاح

إلى من أحمل اسمه بكل فخر وعز وحب

إلى قدوتي الأولى ونبراسي الذي ينير لي الدرب

إلى من أعطاني ولم يزل يعطيني

إلى من أجده معي في ضيقي وأجده حولي في فرحي

إلى من أفتديه بروحي .. معلمي وحبيبي

والدي الدكتور سلمان دلول

إلى من أرى التفاؤل بعينيه .... والسعادة في ضحكته

إلى من به أكبر وعليه أعتمد

إلى من بوجوده أكتسب قوة بلا حدود

أخي العزيز سامر

بكل الحب .... إلى رفيقة دربي وتوأم روحي وزهرة حياتي

صاحبة القلب الطيب التى تمحو آهاتي

إلى من سرت معها نحو الحلم .. خطوة بخطوة

بدرناه معاً...وحصدناه معاً...وسنبقى معاً

زوجتي الحبيبة ليال

مخطط الدراسة:

❖ القسم الأول : الدراسة النظرية

1. مقدمة.
2. لمحة جنينية و تشريحية.
3. الوظيفة البصرية للقرنيّة.
4. وظيفة البطانة.
5. تقييم وظيفة البطانة.
6. توسعات القرنيّة.

6.1 تعريف توسعات القرنيّة.

6.2 أنواع توسعات القرنيّة :

6.2.1 القرنيّة المخروطية.

6.2.2 التنكس الهامشي الشاف.

6.2.3 القرنيّة المكورة.

6.2.4 توسعات القرنيّة التالية للجراحة الانكسارية.

7. القرنيّة المخروطية :

7.1 تعريف القرنيّة المخروطية.

7.2 الحدوث.

7.3 السير السريري.

7.4 العلامات السريرية.

7.5 التشريح المرضي.

7.6 الوراثة.

7.7 تصنيف القرنيّة المخروطية.

7.8 المرافقات.

7.9 الوسائل المساعدة في التشخيص.

7.10 العلاجات المقترحة.

8. تصليب القرنيّة:

8.1 لمحة تاريخية.

8.2 أساسيات تصليب القرنيّة.

8.3 الدراسات المخبرية.

8.4 وسائل التصليب.

8.5 المواد الكيميائية المستخدمة لإجراء التصليب الكيميائي الضوئي.

8.6 طريقة إجراء تصليب القرنيّة التقليدي.

8.7 إستطبابات تصليب القرنيّة.

8.8 التأثيرات الجانبية والاختلاطات.

8.9 البنزالكونيوم كلورايد ودوره بالتصليب عبر الظهارة.

8.10 الدراسات المخبرية على التصليب عبر الظهارة.

8.11 الدراسات السريرية على التصليب عبر الظهارة.

❖ القسم الثاني : الدراسة العملية:

1. الهدف من الدراسة.
2. المرضى و الطرائق.
3. النتائج.
4. المناقشة.
5. الخلاصة و التوصيات.
6. ملخص الدراسة باللغة العربية.
7. ملخص الدراسة باللغة الأجنبية.
8. المراجع.

أولاً: مقدمة

القرنيّة المخروطية هي اضطراب يحدث فيه ترقق مترقي يقود إلى تبارزٍ في القرنيّة فتأخذ شكلاً مخروطياً غير منتظم، مما يؤدي إلى نقص بحدة الإبصار، ويكون البدء حول سن البلوغ مع ترقٍ بطيء بعد ذلك . تصاب كلتا العينين في كل الحالات تقريباً مع أن الإصابة قد تكون طبوغرافية فقط، ولم يعرف بعد دور الوراثة بالرغم من أنّ معظم المرضى لديهم قصة عائلية إيجابية[1].

بالرغم من تعدد خيارات العلاج كالنظارات و العدسات الاصقة والحلقات وحتى زرع القرنيّة إلّا أن تصليب القرنيّة الكيماوي الضوئي هو العلاج الوحيد الذي يؤدي إلى إيقاف ترقي القرنيّة المخروطية[2].

ثانياً: لمحة جنينية و تشريحية

لمحة جنينية تطورية:

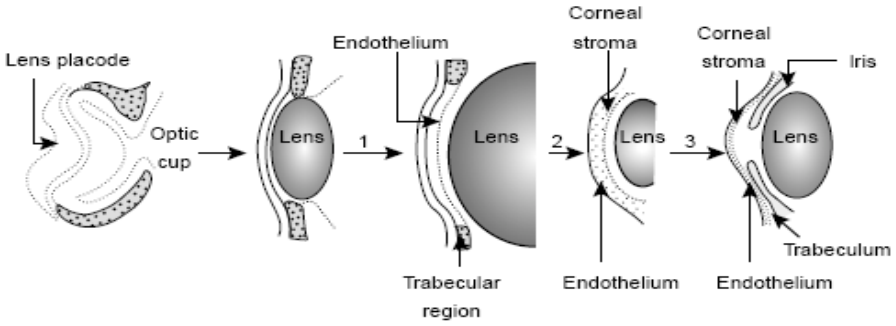
تُشتق الظهارة القرنيّة من الأديم الظاهر و تُشتق اللحمة القرنيّة وغشاء ديسميه و البطانة القرنيّة من العرف العصبي.

بعد تشكل حويصل العدسة والذي يحدث في الأسبوع الحملي (4-5)، تغطي خلايا الوريقة الخارجية السطحية العيب التالي لانغلاف حويصل العدسة و تتشكل ظهارة القرنيّة البدئية المكونة من طبقتين من الخلايا. تصبح الظهارة البدئية مؤلفة من (4-5) طبقات بين الأسبوعين (8-26). هذه الظهارة مسؤولة أيضاً عن تشكيل طبقة بومان والتي تصبح قابلة للكشف في الأسبوع (20).

تبدأ الهجرة الأولى من خلايا الأديم المتوسط المُشتقة من العرف العصبي بالامتداد تحت الخلايا الظهارية القرنيّة من اللم حوالي الأسبوع الحملي (5) حملي. تشكل هذه الخلايا البطانة البدئية والتي تتألف من طبقتين من الخلايا، وخلال الأسبوع (8) الحملي تصبح البطانة البدئية طبقة وحيدة وتبدأ بتشكيل غشاء ديسميه. تبقى الظهارة والبطانة متقابلة حتى الأسبوع (7) الحملي حيث تحدث هجرة ثانية من خلايا الأديم المتوسط لتشكل لحمة القرنيّة الخلوية الثانوية. يبدأ إفراز غشاء ديسميه من قبل الخلايا البطانيّة خلال الشهر الثالث. وفي الشهر السابع تشبه القرنيّة قرنية البالغ في معظم الخصائص البنيوية عدا الحجم.

عند الولادة، يكون القطر الأفقي للقرنيّة 9.8 ملم أو تقريباً 75-80 % من حجم القرنيّة لدى البالغ. ثخانة الظهارة 50 ميكرون، طبقة بومان 12 ميكرون، لحمة القرنيّة المركزية 450 ميكرون ، غشاء ديسميه 4 ميكرون، و البطانة 5 ميكرون.

تستمر القرنيّة بالنمو خلال الطفولة لتصل لحجم قرنيّة البالغ بعمر السنتين مع قطر أفقي 11.7 ملم، البنية الوحيدة التي تستمر بالتثخن خلال الحياة هي غشاء ديسميه مع زيادة 6-11 ميكرون من الولادة إلى البلوغ[1].



التطور الجنيني لطبقات القرنية

التشريح العياني للقرنيّة:

تأخذ القرنيّة لدى البالغ شكلاً بيضوياً متطاولاً ناجم عن الامتداد الأمامي للصلبة في الأعلى والأسفل بحيث يكون القطر الأفقي (11.7 ملم) أكبر من القطر العمودي (10,6 ملم). يبلغ نصف قطر انحناء الوجه الأمامي 7,8 ملم و هو أقل من نصف قطر انحناء الصلبة و البالغ 11,5 ملم مما يترك منطقة انتقالية بينهما يبلغ

عرضها 1,5 إلى 2 ملم تدعى الحوف. في حين يبلغ نصف قطر انحناء الوجه الخلفي 6.5 ملم. تكون القرنيّة أرق ما تكون في المركز بثخانة تبلغ 520 ميكرون و تزداد ثخانتها تدريجياً للمحيط لتصل إلى أكثر من 700 ميكرون. تبلغ مساحة القرنيّة 1,38 سم2 [1].

بنية القرنيّة:

تتألف القرنيّة من خمس طبقات :

- الظهارة القرنيّة Epithelium.
- الصفيحة المحددة الأمامية أو طبقة بومان Bowman's layer.
- اللحمة القرنيّة Stroma.
- الصفيحة المحددة الخلفية أو غشاء ديسميه Descemet membrane.
- البطانة القرنيّة Endothelium.

- **ظهارة القرنيّة:**

وهي ظهارة شائكة رصفية غير متقرنة تقدر ثخانتها 50-60 ميكروناً وتشكل 10% من كامل ثخانة القرنيّة [3]. وتتألف من :

_ طبقة واحدة من الخلايا القاعدية basal cells وهي تترابط مع الغشاء القاعدي تحتها بواسطة أنصاف جسيمات رابطة hemidesmosomes وخيبطات استنادية anchoring filaments.

_ صفان أو ثلاثة من الخلايا الجناحية wing cells.

_ صفان من خلايا حرشفية squamous سطحية تحوي بالأقسام القمية المواجهة لفلم الدمع من الجدران الجانبية وصلات متينة Tight Junctions تمنع تسرب محتويات الدمع إلى لحمة القرنيّة كما تمنع نفوذية المواد التي تزيد على 500 دالتون.

هذا كما تترابط الخلايا المتجاورة مع بعضها بواسطة جسيمات رابطة desmosomes و بواسطة معقدات الفجوة gap junction.

إنّ الدور الأساسي لظهارة القرنيّة هو القيام بدور حاجزي بين اللحمة والدمع، حيث لوحظ أنه يتولد كمون كهربائي على مستوى الظهارة تبلغ قيمته حوالي 30 ميلي فولت وجهته السالبة عند الدمع، وبوجود هذا الكمون فإن الحركة الإجمالية لكلور الصوديوم هي من اللحمة باتجاه الدمع مما يمنع زيادة إماهة اللحمة[4]. كما تساهم بعض الآليات الأنزيمية الظهارية في ذلك.

وتسمح الظهارة للمواد المحبة للدسم بالعبور من خلالها، في حين تمنع عبور المحبة للماء إلّا ما صغر منها [5].

هذا و تتجدد ظهارة القرنيّة بشكل كامل خلال أسبوع وسطياً[6].

- **الصفيحة المحددة الأمامية – طبقة بومان :**

وتتألف من طبقة من ليفات الكولاجين المُبعثرة بشكل عشوائي و يبلغ قطرها20-30 نانو متر والتي تندمج باللحمة القرنيّة أسفل منها، بينما ينفصل السطح الأمامي عن الظهارة بصفيحة قاعدية رقيقة، وعلى خلاف غشاء ديسميه فإن طبقة بومان لا تتجدد بعد الأذيات وإنما تستبدل بنسيج ليفي[1].

- **لحمة القرنيّة:**

وتشكل 90% من ثخانة القرنيّة بينما يشكل الماء نسبة 78% منها، وهذه النسبة مهمة في شفوفية القرنيّة وهي تتألف من :

1- خلايا قرنيّة تشكل 3-5% من حجم اللحمة وهي تشبه صانعات الليف، فهي غنية بالمتقدرات والشبكة البلازمية الداخلية الخشنة وجهاز غولجي. تقوم هذه الخلايا بتصنيع ألياف الكولاجين والبروتيوغليكان، وتترابط الخلايا مع مجاوراتها بواسطة معقدات الفجوة *gap junction* [7]. يبلغ عدد هذه الخلايا في اللحمة 2.4 مليون خلية وهي أكثر كثافة في اللحمة الأمامية مما هي عليه في اللحمة الخلفية.

2- الكولاجين من الأنماط الأول والثالث والخامس والسادس[8]، وهو يشكل صفيحات كولاجينية (والتي يبلغ عددها200-300) تتوضع بشكل مواز لسطح القرنيّة[9]. تمتد هذه الصفيحات من الحوف إلى الحوف وتصنع فيما بينها زوايا متفاوتة تكون أقل من 90° في اللحمة الأمامية وتصبح متعامدة تقريباً في اللحمة الخلفية[10].

هذا ويعد الكولاجين المركب الجزيئي المسؤول عن شفافية القرنيّة ومقاومتها للضغط داخل العين[1112]. تبدو لييفات الكولاجين تحت المجهر الإلكتروني متساوية في نصف قطرها، بينما يتراوح قطر الليف بين 22- 28 نانومتر[13- 14].

3- المادة خارج الخلوية وتتألف أساساً من الغلوكوزأمينوغليكان وعلى رأسها الكيراتين سلفات و الكوندروتين سلفات بنسبة 1:3 [15]. وهي تساهم في الحفاظ على المسافة الثابتة بين لييفات الكولاجين والتي تبلغ 60 نانومتر[16].

وتعتبر اللحمة عالية النفوذية وتسمح بمرور المواد المحبة للماء التي وزنها الجزيئي أقل 500 كيلو دالتون، لكن تعتبر حاجز للمواد المحبة للدسم [1718].

- **غشاء ديسميه:**

و هو يُشكّل الطبقة القاعدية للبطانة القرنيّة و يتألف من كولاجين النمط الرابع بشكل أساسي ويقسم إلى طبقتين: أمامية شريطية *banded* وخلفية غير شريطية *non banded*. تزداد ثخانة غشاء ديسميه من 3 ميكرون عند الولادة حتى 10 -12 ميكرون عند الكهول، وتكون هذه الزيادة على حساب الطبقة الخلفية[19].

- **بطانة القرنيّة** : وهي ما سنتناوله بالتفصيل.

التشريح الخلوي لبطانة القرنيّة :

تتألف بطانة القرنيّة من طبقة واحدة من الخلايا، يبلغ ارتفاع كل خلية(4 – 6) ميكرون و عرضها حوالي (20) ميكروناً و تحتل مساحة تبلغ 250 ميكروناً مربعاً.[20]

لوحظ أن الخلايا البطانيّة تمتلك القدرة على التكاثر في المخبر، ولكن هذه القدرة غائبة في الحالات الطبيعية في الأحياء نتيجة إيقاف المرحلة G1 من الدورة الخلوية. و يبدو أن التماس بين الخلايا البطانيّة يلعب دوراً مهماً في تثبيط تكاثر الخلايا البطانيّة والحفاظ على طبقة أحادية غير متكاثرة [21]. يملك حامض الـ Ethylenediaminetetraacetic (EDTA) القدرة على فك الحصار الناتج عن تماس الخلايا البطانيّة معاً، و بالتالي يسمح بتكاثر الخلايا البطانيّة عند تعريضها لعوامل نمو معينة[22].

تبلغ كثافة الخلايا البطانيّة القرنيّة لدى الولادة حوالي 5000 خلية/ ملم2 وبسبب القدرة الضئيلة على التجدد يحدث نقص تدريجي للخلايا مع التقدم بالعمر وذلك عبر مرحلتين: مرحلة سريعة ومرحلة بطيئة. خلال الطور السريع يحدث نقص بالتعداد تالي لنمو القرنيّة حيث يصل تعداد القرنيّة إلى 3500 خلية/ملم2 بعمر 5 سنوات و 3000 خلية/م2 بعمر 20 سنة. بعد الطور السريع يحدث نقص بالتعداد بمعدل خطي 0.6 % كل سنة ليصل التعداد إلى 2500 خلية/ملم2 بسن الكهولة[2324]. تتميز الجدران الجانبية لخلية البطانة القرنيّة بأنها متعرجة بشدة و هي تحوي تثنيات و استطالات إصبعية متداخلة مع تلك التي للخلايا المجاورة لها، كما توجد العديد من الوصلات الفجوية (gap junctions) التي تؤمن النقل الهيولي بين خلايا البطانة. تحوي الأقسام القمية المواجهة للغرفة الأمامية من الجدران الجانبية لخلايا البطانة وصلات متينة Tight Junctions تمنع نفوذية المواد التي تزيد على 80 كيلو دالتون كما تخفف بشكل كبير من النقل المنفعل للسوائل و الشوارد من الغرفة الأمامية إلى لحمة القرنيّة.[25]

التغذية و الاستقلاب:

تعتمد الخلايا في القرنيّة على استقلاب الغلوكوز بالطريقين الهوائي واللاهوائي. ويعد الخلط المائي المصدر الرئيسي لكل من الغلوكوز[26] والحموض الأمينية والفيتامينات لكنه عاجز عن تأمين الأوكسجين بكميات كافية [27]، بينما يُؤمّن فلم الدمع كمية هامة من الأوكسجين عبر الانتشار من الدمع و مقدار مهمل من الغلوكوز[10].

تعصيب القرنيّة:

تتعصب القرنيّة تعصيباً حسياً واسعاً،حيث يخترق 70-80 فرع من العصب الهدبي الخلفي الطويل (فرع الانقسام العيني للعصب مثلث التوائم) القرنيّة من المحيط، و تفقد هذه الفروع تغمدها بالنخاعين على بعد 1- 2 ملم من الحوف، هذا تبلغ حساسية القرنيّة 100 ضعف حساسية الملتحمة، كما تتلقى القرنيّة تعصيباً ودياً من العقدة الرقبية العلوية.[5]

ثالثاً

الوظيفة البصرية للقرنيّة

الخصائص البصرية للقرنيّة optical properties:

تأخذ القرنيّة عادة الشكل المتطاول Prolate وهذا يعني أن القسم المركزي من القرنيّة أكثر تحدباً من القسم المحيطي فتنخفض قوته الكاسرة للتخفيف من الزوغان الكروي[28].وهناك أيضاً الشكل المفلطح Oblate حيث يكون القسم المركزي أقل تحدباً من المحيط وهو أحد أسباب الزوغان الكروي الذي يعاني منه بعض الأشخاص.

ندرك مما سبق أهمية إنتظام سطح القرنيّة، وهذا ما يفسر الأثر الذي تحدثه القرنيّة المخروطية و غيرها من توسعات القرنيّة corneal ectasia على وظيفة العين الانكسارية.

إن القوة الكاسرة لأي سطح كروي تُعطى بالقانون :

$$P=(n_2-n_1)/r$$

حيث تمثل n_1 قرينة انكسار الوسط الأول، فيما تمثل قرينة انكسار الوسط الثاني،أما r فهو نصف قطر انحناء السطح الكروي. و على اعتبار أن قرينة الانكسار للهواء هي 1 و للدمع و الخلط المائي 1.336 و للقرنيّة

1.376، و أن نصف قطر انحناء الوجه الأمامي للقرنيّة عند البالغ يبلغ وسطياً 7.8 مم(7- 8.8 مم) و الوجه الخلفي 6.5 مم نجد ما يلي:

القوة الكاسرة للسطح الفاصل هواء/ دمع = 43.1 كسيرة.

القوة الكاسرة للسطح الفاصل دمع/ قرنيّة = 5.1 كسيرة.

القوة الكاسرة للسطح الفاصل قرنيّة/ خلط مائي = 6.2- كسيرة.

وبإعتبار أن القوة الكاسرة الإجمالية للقرنيّة هي مجموع القوى الكاسرة عند السطوح الفاصلة، فإن القوة الكاسرة للقرنيّة تساوي وسطياً 42 كسيرة.

.

رابعاً

الوظيفة الفيزيولوجية للبطانة القرنيّة

الوظيفة الرئيسية للخلايا البطانيّة هي الحفاظ على تميه لحمة القرنيّة ضمن الحدود الطبيعية و بالتالي الحفاظ على شفوفيتها ويتم ذلك من خلال:

- الوظيفة الحاجزية لبطانة القرنيّة.
- المضخة البطانيّة القرنيّة.

تقوم الخلايا البطانيّة أيضا بإفراز غشاء ديسميه القاعدي إضافة إلى إفراز طبقة من الـ *Glycocalyx* على الوجه القمي.[20]

الوظيفة الحاجزية لبطانة القرنيّة:

إنّ وجود عدد كافٍ من الخلايا البطانيّة لتغطية الوجه الخلفي للقرنيّة هو أساس الوظيفة الحاجزية للبطانة القرنيّة بالإضافة إلى سلامة الوصلات المتينة و الفجوية الموجودة في الفراغ ما بين تلك الخلايا. يمكن تقييم هذه الوظيفة في الأحياء باستخدام مجهر الانعكاس المرآتي *specular microscopy* أو المجهر المتشارك بالبؤرة *confocal microscopy*.

إنّ هذا الحاجز البطاني وبالرغم من أنه يسمح بتسريب خفيف للماء و الشوارد و المستقلبات، إضافة إلى مرور معظم المواد الغذائية التي تحتاجها القرنيّة عبره، إلا أنه يمنع الاندفاع الكتلي للسوائل من الغرفة الأمامية إلى لحمة القرنيّة.

إنّ نفوذية الحاجز البطاني و بالرغم من أن تعداد الخلايا البطانيّة ينقص مع تقدم العمر لا تتغير طالما أنّ الخلايا البطانيّة سليمة و لا توجد تبدلات مرضية فيها، أما في حالة تعرض البطانة لأذية شديدة فإنّ النفوذية يمكن أن تزداد بنسبة تصل إلى ستة أضعاف.

تتضمن العوامل المؤثرة على الوظيفة الحاجزية للبطانة القرنيّة:

- تخرب الوصلات بين الخلايا (المحاليل الخالية من الكالسيوم أو المحاليل المحدودة الغلوتاتيون).
- الأذية الميكانيكية (الرض، زرع العدسة داخل المقلة، الأدوات الجراحية).
- الأذية الكيماوية (المحاليل السامة داخل المقلة، حوافظ الأدوية).[29]

المضخة البطانيّة القرنيّة :

إنّ تأثر وذمة اللحمة بالحرارة كانت الدليل الأول على امتلاك القرنيّة لمضخة استقلابية [30]. حيث يؤدي إنقاص درجة الحرارة إلى إعاقة المضخة الاستقلابية للبطانة مما يؤدي لتشكل وذمة لحموية. وعند عودة درجة الحرارة إلى الدرجة الفيزيولوجية تزول الوذمة. لوحظ أن الجدران الجانبية للخلايا البطانيّة تحوي على بروتينات ناقلة معتمدة على ATP والتي تتواسط نقل الشوارد من اللحمة إلى الخلط المائي، مما يخلق مدروج حلولي يسحب الماء من اللحمة[31]. من المهم ملاحظة أن هذا المدروج يحدث فقط بوجود حاجز بطاني سليم. تم تحديد هذه

البروتينات لاحقاً كـ Na+/K+ - ATPase ولوحظ وجود حوالي 3 ملايين منها على الجدران الجانبية للخلايا البطانية.[32-33]

أشارت دراسات حديثة أن كثافة هذه المضخة تصل لمستوى البالغ في عمر 5-7 أشهر حملية وبذلك تصبح القرنيّة شفافة.

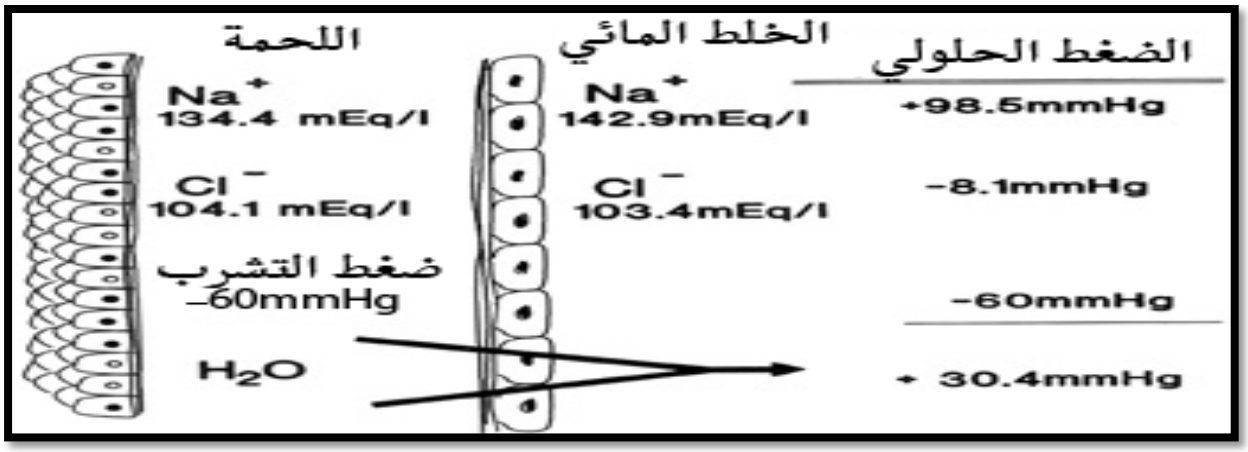
يعتمد الفهم الحالي لعمل المضخة البطانيّة على المراحل التالية:

1. تدخل شوارد الصوديوم Na+ و غاز ثاني أوكسيد الكربون Co2 إلى داخل الخلايا البطانيّة بغياب عمل المضخة في حين تخرج شوارد الكلور Cl- و البوتاسيوم K+ إلى اللحمة و الغرفة الأمامية.
2. يتحد غاز Co2 مع الماء داخل الخلايا البطانيّة بوجود خميرة الكاربونيك أنهيدراز لتشكيل شوارد الهيدروجين H+ مع شوارد البيكربونات HCO-3.
3. يقوم البروتين المبادل لشوارد الهيدروجين و الصوديوم والمتوضع على الغشاء القاعدي للخلية البطانيّة بإخراج شوارد الهيدروجين و إدخال شوارد الصوديوم لداخل الخلية نتيجة زيادة حموضة الخلية البطانية.
4. يقوم البروتين المبادل لشوارد البيكربونات و الكلور بإخراج شوارد البيكربونات من الخلية و إدخال شوارد الكلور لداخل الخلية.
5. تتحد شوارد الهيدروجين الحامضية الداخلة إلى اللحمة القرنيّة مع شوارد البيكربونات في اللحمة القرنيّة فيتشكل الماء و غاز ثاني أكسيد الكربون اللذان يتحركان بشكل منفعل من اللحمة إلى داخل الخلايا البطانيّة .

6. تقوم مضخة (الصوديوم- بيكربونات) بإخراج شوارد البيكربونات و شوارد الصوديوم من داخل الخليّة البطانيّة إلى الخلط المائي عبر الغشاء القمي للخلية البطانية.

7. تقوم مضخة Na+-K+ ATPase و هي الأكثر أهمية بإخراج شوارد الصوديوم لخارج الخلية و إدخال شوارد البوتاسيوم بدلاً عنها.

8. يؤدي كل ما سبق إلى بقاء تركيز شوارد الصوديوم ضمن الغرفة الأمامية (143 ميلي مكافئ/ل) أعلى من اللحمة (134 ميلي مكافئ/ل)، و ينتج عن ذلك تشكل ضغط حلولي إيجابي بين اللحمة و الغرفة الأمامية يبلغ 98.5 ملم زئبقي، و يتفوق هذا الضغط على ضغط التشرب للحمة Imbibition pressure و البالغ 60 ملم زئبقي مؤدياً بالنتيجة إلى خروج السوائل من اللحمة للغرفة الأمامية.



المضخة البطانية

تُؤثر عوامل عديدة على عمل المضخة :

- التثبيط الدوائي لـ Na^+/K^+ -ATPase (مثل ouabain).
- إنقاص درجة الحرارة.
- نقص البيكاربونات ومثبطات الكاربونيك أنهيدراز.
- النقص المزمن في تعداد الخلايا البطانيّة من الأذية الميكانيكية، الأذية الكيماوية، أو بعض الأمراض.

علاقة كثافة الخلايا البطانيّة المركزية مع كل من الوظيفة الحاجزية و المضخة البطانيّة:

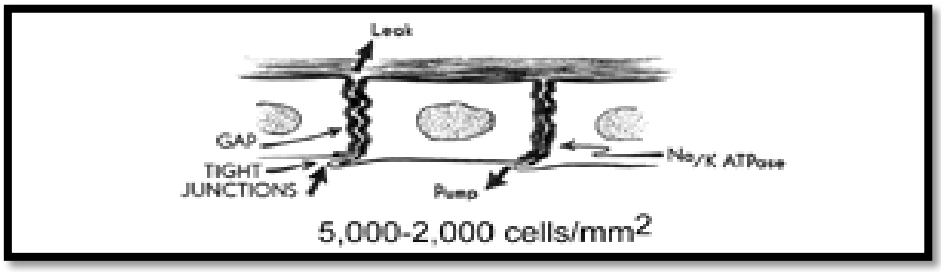
تتأثر الوظيفتان الفيزيولوجيتان الأساسيتان للبطانة بشكل كبير بالكثافة المركزية للخلايا البطانيّة كالتالي:

1. الكثافة المركزية للخلايا البطانيّة طبيعية أي أكثر من 2000 خلية/ملم^2:

-الوظيفة الحاجزية تكون جيدة و التسريب من الغرفة الأمامية باتجاه اللحمة يكون أصغرياً.

-المضخة البطانيّة تعمل باعتدال.

-التسريب يساوي عمل المضخة.

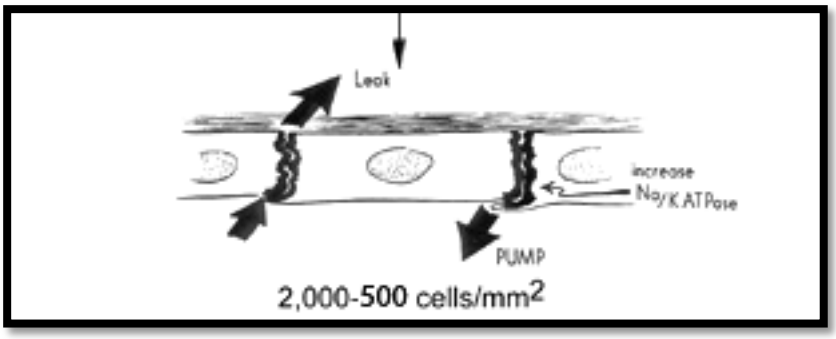


2. الكثافة المركزية للخلايا البطانيّة بين 500 – 2000 خلية/ملم^2:

-يزداد التسريب باتجاه اللحمة بسبب تأثر الوظيفة الحاجزية.

-تستجيب الخلية لذلك بزيادة عدد مواضع المضخة البطانيّة و زيادة فعاليتها.

-يبقى التسريب يساوي عمل المضخة.

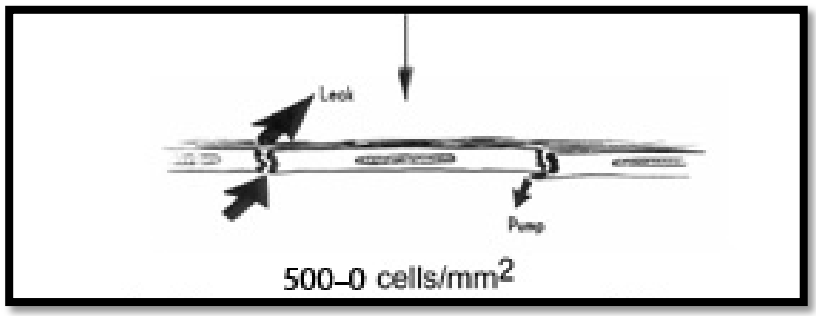


3. الكثافة المركزية للخلايا البطانيّة أقل من 500 خلية/ملم^2:

-يزداد التسريب باتجاه اللحمة بشدة بسبب تأثر الوظيفة الحاجزية.

-فعالية المضخة البطانيّة تكون في حدها الأقصى دون أي إمكانية للزيادة بسبب نقص مساحات الجدران الجانبية للخلايا حيث تتوضع هذه المضخات.

-التسريب يكون أعلى من عمل المضخة و تنكسر معاوضة القرنيّة.[34]



الوظيفة الاستقلابية للبطانة :

تحوي الخلايا البطانيّة على نواة كبيرة مع عضويات متعددة تتضمن المتقدرات، جهاز شبكي بطاني أملس وخشن، وجهاز غولجي. ترتبط الفعالية الاستقلابية العالية للخلايا البطانيّة بمتطلبات الطاقة الضرورية لجهاز

نقل الشوارد البطاني الذي يلعب دورا كبيراً في تنظيم اماهة القرنيّة. تملك الخلايا البطانيّة القرنيّة ثاني معدل استقلاب هوائي بعد المستقبلات الضوئية الشبكية.

تعتمد البطانة على سبل استقلاب الكاربوهيدرات في الحصول على الطاقة. تتطلب وظيفة النقل في الخلايا البطانيّة على فعالية أكسدة تعادل 5-6 أضعاف الفعالية في ظهارة القرنيّة.[35]

يُعتبر أوكسجين المحيط الجوي هو المصدر الرئيسي للأوكسجين في الخلايا البطانية. لذلك تؤدي إعاقة توافر الأوكسجين من خلال العدسات اللاصقة قليلة النفوذية للأوكسجين أو في الظروف منخفضة الأوكسجين للتحول إلى الاستقلاب اللاهوائي وبالتالي زيادة في تركيز حمض اللاكتات و ثاني أكسيد الكربون داخل اللحمة مع نقص في pH اللحمة[36] . وبالإضافة لذلك يسبب نقص الأكسجة إنتاج 12(R)HETE من قبل الظهارة وهو عبارة عن مثبط لمضخة Na+/K+ ATPase [37-38]. تشاهد تغيرات حادة عكوسة مع نقص الأكسجة تتضمن: توذم اللحمة، سوء وظيفة البطانة. قد يقود نقص الأكسجة المزمن إلى تعدد الحجوم polymegathism و تعدد الأشكال pleomorphism في البطانة.[39]

تحلل الغلوكوز مسؤول عن 93% من انقلاب غلوكوز- 6- فوسفات إلى بيروفات في بطانة القرنيّة. تقوم دورة الحمض ثلاثي الكاربوكسيليك الهوائية بقلب 30% من البيروفات إلى ATP ويتم قلب 70% الباقية من البيروفات إلى حمض اللاكتات بالسبيل اللاهوائي للاكتات ديهيدروجيناز. تمتلك البطانة القدرة أيضا على استقلاب dehydro-l-ascorbic acid من الخلط المائي. كما تستطيع الخلايا البطانيّة قبط dehydro-l-ascorbic acid وتحويله إلى حمض السكوربيك. و يعد حمض الأسكوربيك كانس للجذور الحرة ويقوم بحماية البطانة من الجذور الحرة التالية للأذية الشعاعية.[40]

خامساً:

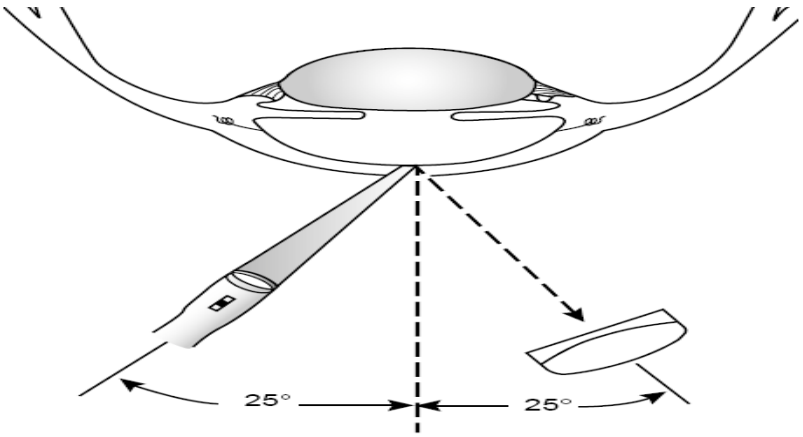
تقييم خلايا بطانة القرنيّة باستخدام مجهر الانعكاس المرآتي

المبدأ الفيزيائي لانعكاس الضوء المرآتي عن القرنيّة (Specular Reflection):

عند ورود حزمة ضوئية بزاوية على سطح القرنيّة فإن الحزمة تعبر طبقات القرنيّة الشفافة و تعاني الحزمة انعكاساً جزئياً عند كل سطح فاصل بزاوية انعكاس تساوي زاوية ورود الشعاع على السطح الفاصل و يتشكل لدينا شعاعين منعكسين:

1-الشعاع المنعكس الأول :عند السطح الفاصل بين فيلم الدمع و الظهارة القرنيّة ويعبر عن الظهارة.

2-الشعاع المنعكس الثاني :عند السطح الفاصل بين البطانة القرنيّة والخلط المائي ويعبر عن البطانة.



المبدأ الفيزيائي لخاصية الانعكاس المرآتي

جهاز مجهر الانعكاس المرآتي (Specular Microscope):

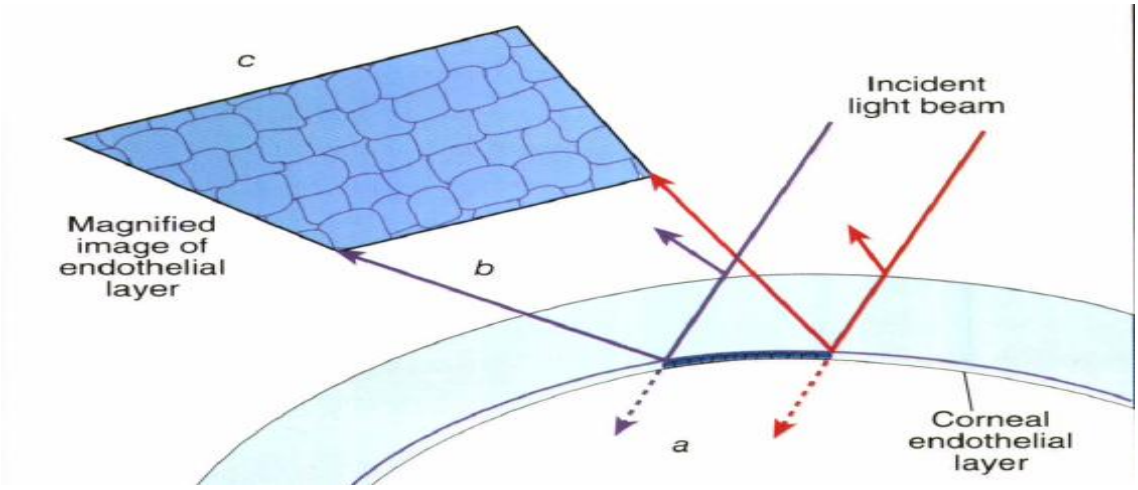
- **تعريفه**: هو جهاز يعتمد على المبدأ الفيزيائي لانعكاس الضوء الوارد عن السطح الفاصل بين طبقة الخلايا البطانيّة و الخلط المائي مما يسمح بإعطاء صورة تظهر الطبقة الخلوية البطانيّة. يتألف من مصدر ضوئي و كاميرا بينهما زاوية 90 درجة ينصفها الخط العمودي على القرنيّة.

- **أنواعه**: لمجهر الانعكاس المرآتي نوعان أساسيان وهما التماسي وغير تماسي:

1 - مجهر الانعكاس المرآتي التماسي (Contact Specular Microscope):

- يعتمد هذا النمط على التماس مع القرنيّة حيث يقوم مخروط بالتماس مع العين وتسطيحها (بعد تقطير مخدر موضعي) و له أفضلية على المجهر غير التماسي بإعطائه تكبير أعلى للخلايا مع إمكانية إظهار التفاصيل الخلوية الدقيقة لذلك فهذا النوع أفضل لدراسة التغيرات المرضية في طبقة الخلايا البطانيّة. يحد التماس مع القرنيّة من سهولة استعماله.

تتم مشاركة معظم هذه الأجهزة مع مقياس ثخانة القرنيّة (Pachymeter).



المبدأ الفيزيائي لمجهر الانعكاس المرآتي والحصول على خيال الخلايا البطانية

2 - مجهـــر الانعكـــاس المرآتـــي غـــير التماســـي (Non Contact Specular Microscope) :

يتميز هذا المجهر بسهولة و سرعة إجراء الفحص بالنسبة للمريض و الطبيب. فهو لايحتاج إلى تخدير موضعي و لذلك يمكن استخدام هذا الجهاز لمسح المرضى ذوي الخطورة لحدوث عدم معاوضة قرنيّة من خلال تقييم وظيفة بطانة القرنيّة قبل إجراء أي عمل جراحي. وهو النمط المستخدم في دراستنا.

معطيات أساسية في تقييم خلايا بطانة القرنيّة :

كثافة الخلايا البطانيّة المركزية Central endothelial cell density:

هي عدد الخلايا البطانيّة ضمن واحدة المساحة. قيمتها في الحالات الطبيعية : (3-4) آلاف خلية/ملم2 عند الولادة و ينقص إلى (2500) خلية/مم2 في منتصف العمر ثم إلى (2000) خلية/ملم2 عند المسنين.

تنكسر معاوضة بطانة القرنيّة عادة عندما تنخفض الكثافة المركزية عن 500 خلية/ملم2.

النسبة المئويّة للخلايا البطانيّة سداسيّة الأضلاع Hexagonality:

هي نسبة الخلايا البطانيّة سداسيّة الأضلاع إلى تعداد الخلايا الكلي في نفس واحدة المساحة مضروبة بالرقم 100. في القرنيّة الطبيعية عند الشباب 70-80% من الخلايا هي خلايا سداسيّة الأضلاع وتنخفض القيمة إلى 50-65 % عند متوسطي العمر وإلى 45-60 % عند الشيوخ.

تنقص هذه النسبة في حالات الشدة و أذية الخلايا البطانيّة و يُدعى التغير المرضي لهذه النسبة بتعدد الأشكال Poleomorphism.

معامل اختلاف حجوم الخلايا البطانيّة Coefficient Of Variation:

هو ناتج قسمة الانحراف المعياري لمساحات الخلايا على متوسطها مضروباً بالرقم 100.

وقيمة النسبة المئوية لمعامل اختلاف حجم الخلايا في القرنيّة الطبيعية أقل أو تساوي (30%) وهو يعتبر من المعايير الهامة التي تشير إلى درجة التشابه في حجم الخلايا عندما تزداد الفروق في حجم الخلايا تزداد قيمة معامل الاختلاف، يدعى التنوع في مساحة الخلايا بتعدد الحجوم (*polymegathism*).

عندما تتجاوز قيمة معامل الاختلاف 40% تعتبر القرنيّة معرضة لخطر انكسار المعاوضة بعد الجراحة.

قياس ثخانة القرنيّة المركزية (Pachymetry)

يعتمد قياس ثخانة القرنيّة في جهاز الانعكاس المرآتي على مبدأ التبئير البصري بحيث يعاير الجهاز ليعطي ثخانة القرنيّة أوتوماتيكياً عندما يتم التبئير على خلايا البطانة وتكون القيمة صفر عندما يتم التبئير على خلايا الظهارة. هذه الطريقة أقل دقة من قياس الثخانة القرنيّة بالأمواج مافوق الصوتية إلا أنها أسرع وأسهل وتفيد كمؤشر حساس للوظيفة الفيزيولوجية للطبقة البطانيّة .

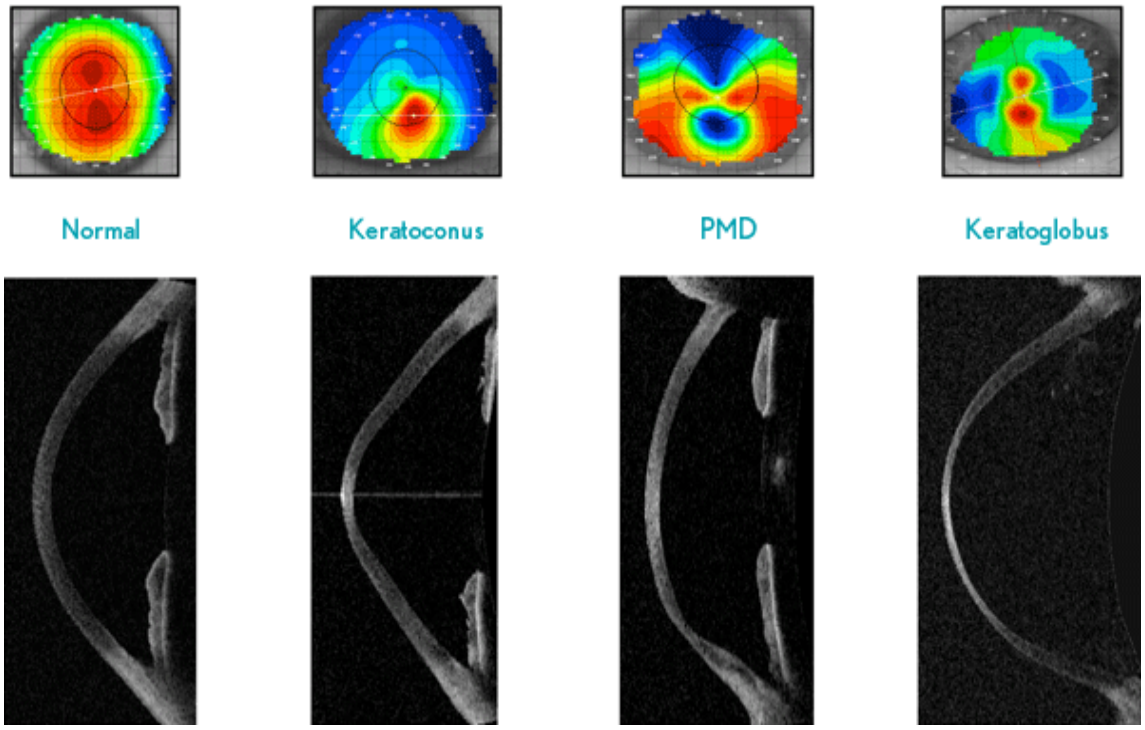
تبلغ ثخانة القرنيّة الطبيعية وسطياً520 ميكرون في المركز وتزداد باتجاه المحيط .

تحدث التثنيات في غشاء ديسميه عندما تزداد الثخانة القرنيّة بمقدار10%، وتحدث الوذمة الظهارية عندما تتجاوز ثخانة القرنيّة 700 ميكرون. تعتبر القرنيّة الأثخن من 650 ميكرون معرضة لخطر انكسار المعاوضة بعد العمل الجراحي.

سادساً: توسعات القرنيّة corneal ectasia

تعريف التوسعات القرنيّة وأنواعها:

وهي آفات غير التهابية، مجهولة السبب، غالباً ثنائية الجانب، يحدث فيها ترقق قرني مع تبارزات بأشكال مختلفة مؤدية إلى لابؤرية غير منتظمة و زوغانات وتدنٍ في حدة الإبصار.



توسعات القرنيّة

- **التنكس الهامشي الشاف *pellucid marginal degeneration*:**

➢ التظاهر والعلامات :

وهو حالة نادرة من توسعات القرنيّة، غير وراثي يصيب الجنسين بنسب متساوية، و قد يشخص خطأ بالبداية على أنه قرنيّة مخروطية بالرغم من أن البعض يعتبره من أشكال القرنيّة المخروطية[41-44] ، وهو يتصف بتبارز قرنيّة في القسم السفلي، و في حالات نادرة يكون الترقق في القسم العلوي[45] .

تتظاهر في العقد الثالث إلى الرابع بلابؤرية متزايدة مخالفة للقاعدة، حيث يحدث ترقق قرني محيطي بطيء بالقسم السفلي بشكل شريط هلالي تقيس 1-2 مم عرضاً ويمتد من الساعة4-8، مفصول عن الحوف بقرنيّة طبيعية، تتبارز القرنيّة فوق الجزء المترقق، وتتسطح في المحور المعامد مؤدية إلى لابؤرية غير منتظمة مخالفة للقاعدة.

إنّ الشفافية للمنطقة المترققة والظهارة السليمة هو ما يميز هذه الحالة عن قرحة مورن والتنكس الهامشي لتيرين . قد يحدث التوعي والتندب بعد حدوث استسقاء القرنيّة الحاد[46] . وخلاف القرنيّة المخروطية لا تحدث حلقة فليشر *Fleischer's ring* أو خطوط فوكت *Vogt striae*، بينما قد يحدث استسقاء القرنيّة الحاد أو الانثقاب العفوي للقرنيّة.

➢ العلاج :

بالرغم من تعدد الخيارات العلاجية إلا أنها قد تكون غير مُرضية وهي :

- النظارات الطبية : عادة غير مرضية بسبب اللابؤرية غير المنتظمة.
- العدسات اللاصقة في الحالات الباكرة وتتميز بأنها صعبة التلاؤم مع القرنيّة .
- تصليب القرنيّة (على اعتبار أنها حالة متطورة باستمرار).
- زرع الحلقات ضمن القرنيّة .

- القطع الإسفيني للنسيج المصاب *wedge resection*.

- رأب القرنيّة الصفيحي الهلالي .

- رأب القرنيّة الثاقب : ويتميز هنا بصعوبته وزيادة نسبة الرفض ، وذلك بسبب التوضع المحيطي للترقق، و بالتالي قرب الطعم من الحوف.

- **القرنيّة المكورة *Keratoglobus* :**

➢ **التظاهر والعلامات :**

شكل نادر جداً من توسعات القرنيّة، ثنائية الجانب، غير وراثية، تكون كامل القرنيّة مترققة بشكل شاذ وخاصة بالقسم المحيطي مما يميزها عن القرنيّة المخروطية[47] تتظاهر عند الولادة في معظم الحالات، وقد تترافق مع الكمنة الخلقية للبير والصلبة الزرقاء وإهلر دانلوس النمط السادس .

يحدث للقرنيّة توسع كروياً مع غرفة أمامية شديدة العمق، ولا تشاهد خطوط فوكت أو حلقات فليش عند مرضى القرنيّة المكورة، في حين يحدث استسقاء القرنيّة بشكل شائع، مع زيادة مشاهدة انثقاب القرنيّة بأعمار باكرة[48-48].

➢ **العلاج :**

➢ نظارات واقية لحماية العين من الرضوض.

➢ عدسات لاصقة طبية.

➢ رأب القرنيّة الثاقب.

➢ رأب القرنيّة الصفيحي.

- **القرنيّة المخروطية: Keratoconus**

و هي الحالة الأكثر شيوعاً، و الحديث عنها يشكل موضوع الفصل التالي.

- **توسعات القرنيّة التالية للجراحة الانكسارية(الليزك)Post-Lasik ectasia** [51-59]:

وهي آفات تتشابه مع القرنيّة المخروطية لكنها تشاهد بعد الجراحة الانكسارية وخاصة الليزك وتتظاهر بلابؤرية غير منتظمة، تؤدي لتدنٍ في حدّة الإبصار، وقد تكون مترقية.

ويعتقد أن السبب هو حدوث تمدد بفعل الضغط داخل المقلة بعد عمليات الليزك وما يرافقها من ضعف في لحمة القرنيّة.

العوامل المؤهبة :

نذكر منها :

- *forme fruste* KK وهي توسعات القرنيّة تحت السريرية غير المشخصة ،تزيد من خطورة حدوث التوسعات القرنيّة .
- التسحيج المفرط بحيث تكون ثخانة السرير المتبقي من اللحمة بعد التسحيج بالليزر أقل من250 ميكرون مما يضعف القرنيّة بشكل زائد ويزيد خطورة حدوث التوسعات القرنيّة. إلا أن بعض الجراحين(Barraquer) يفضلون إبقاء 300 ميكرون على الأقل.
- علاج الحسر الشديد أو استخدام شرائح سميكة تنقص من سرير اللحمة المتبقي.
- ثخانة سرير اللحمة المتبقي أقل من50% من ثخانة القرنيّة الأساسية.

➢ الوقاية :

يجب الانتباه لما يلي :

- البحث الدقيق عن المشعرات البسيطة للتنكس الهامشي الشاف والقرنيّة المخروطية غلى صور طبوغرافيا القرنيّة.
- التأكد أن سرير اللحمة المتبقي أكبر من 250 ميكرون أو أكبر من50% من ثخانة القرنيّة قبل التصحيح .
- استخدام تقنية بديلة في حال وجود عوامل خطورة لحدوث توسعات القرنيّة، مثل PRK.

➢ العلاج :

- العدسات القاسية النفوذة للغاز.
- زرع الحلقات ضمن لحمة القرنية.
- تصليب القرنيّة.
- زرع القرنيّة الثاقب.

سابعاً: القرنيّة المخروطية

➢ تعريف القرنيّة المخروطية:

القرنيّة المخروطية هي أشيع توسعات القرنيّة وتعد اضطراب مترق غير التهابي، تصاب فيه ألياف كولاجين لحمة القرنيّة بشكل أساسي، مما يؤدي إلى ترقق في لحمة القرنيّة مع تبارز موضع مخروطي الشكل يتوضع عادةً قرب المركز البصري أو للأسفل منه مسبباً لابؤرية غير منتظمة و/أو حسر، مما يؤدي إلى تدنٍ في حدّة الإبصار. تعتبر الإصابة ثنائية الجانب في كل الحالات تقريباً مع أن الإصابة قد تكون طبوغرافية فقط ويكون البدء حول سن البلوغ مع ترقٍ بطيء بعد ذلك [60] .

➢ الحدوث:

شائعة نسبيا" (أكثر من حالة لكل 2000 شخص) [61] حسب الدراسة الأمريكية مع العلم أنه يختلف انتشار المرض بحسب المنطقة الجغرافية.

➢ السير السريري :

يراجع المريض بشكوى تدني في حدّة الإبصار نتيجة سوء الانكسار الحاصل خاصة اللابؤرية المترقية، أو قد يشكو من تبديل متكرر للنظارات الطبية أو عدم تحمل العدسات اللاصقة . تكون الشكوى بعين واحدة ثم تصاب العين الأخرى بعد مدة متفاوتة[60] بحيث قد تكون العين الأخرى ما تزال في مرحلة تحت سريرية وتبدي قيم لا بؤرية منخفضة دون أية علامات أخرى. في الحالات المتقدمة قد تتظاهر القرنيّة المخروطية بتبارز القرنيّة الشديد أو استسقاء القرنيّة وتكثفها.

العلامات السريرية :

- **العلامات الباكرة :** منعكس قطرة الزيت (منظار قعر العين المباشر من مسافة قدم واحد)، علامة المقص غير منتظم (منظار الشبكية)، لابؤرية غير منتظمة ومحاور غير متعامدة وعلامات تداخل، إشارات غير متعامدة (جافال)، معالم دوائر غير منتظمة (قرص بلاسيدو)، خطوط فوكت (المصباح الشقي) وهي خطوط عمودية ناعمة عميقة في لحمة القرنيّة بشكلٍ موازٍ للمحور الأشد كسراً[61-62] وهي تغيب بالضغط الخارجي على المقلة[63]، علامة ريزوتي Rizzuti's Sign [64] أعصاب قرنيّة متبارزة.
- **العلامات المتأخرة :** بروز الجفن السفلي عند تحديق للأسفل (علامة مونسون) ، ارتفاع قيم القوة الكاسرة للقرنية (جافال)، المصباح الشقي : ترقق قرني مركزي أو قرب مركزي، ترسبات حديدية حول قاعدة المخروط (حلقة فلايشر)[65]، ندبة قرنيّة مركزية أو قرب مركزية، في المراحل الأكثر تقدماً قد يحدث تمزق عفوي في غشاء ديسميه مسبباً استسقاء في القرنيّة[66] نتيجة دخول الخلط المائي إلى القرنيّة مؤدياً إلى تدنٍ مفاجئ في حدة الإبصار ناجم عن وذمة القرنيّة التي تختفي لاحقاً حالما يترمم التمزق عفوياً خلال 12-6 أسبوع مخلفاً تندباً في لحمة القرنيّة. يعالج استسقاء القرنيّة بشكل محافظ بواسطة العوامل مفرطة الحلولية والتغطية أو العدسات اللاصقة لفترة مديدة، يمكن إضافة شالات المطابقة لتخفيف الألم ولا يجب التسرع في اتخاذ قرار الجراحة.

التشريح المرضي :

يبدي التشريح المرضي الموجودات التالية : تقطع في غشاء بومان، ترقق لحمة القرنيّة والظهارة المغطية لها، تشققات في غشاء ديسميه، كميات متفاوتة من تندب منتشر.

➢ الوراثة:

- الوراثة غير معروفة بشكل واضح. بالرغم من أن نسبة المرضى الذين لديهم قصة عائلية إيجابية تراوحت بين 5% وحتى 20% في بعض الدراسات [67-69].

➢ تصنيف أمسلر–كروميك Amsler- chromic لمراحل القرنيّة المخروطية:

المرحلة	نصف قطر انحناء القرنيّة (ملم)	حدّة الإبصار غير المصححة	حدّة الابصار المصححة	شفوفية القرنيّة	ثخانة القرنيّة في أرق نقطة(ملم)
الأولى	7.5<	0.8-1.0	1.0<	شفافة	0.5
الثانية	6.5-7.5	0.8-0.2	1.0-0.8	شفافة	0.5-0.3
الثالثة	5.8-6.5	0.2-0.1	0.8-0.4	كثافة معتدلة	0.3-0.2
الرابعة	5.8>	0.1>	0.4-0.2	كثافات شديدة	0.2>

➢ **تصنيف القرنيّة المخروطية وفق القوة الكاسرة للقرنيّة:**

- دون 48 كسيرة (خفيفة)
- 48 – 54 كسيرة (متوسطة)
- فوق 54 كسيرة (شديدة)

➢ **تصنيف القرنيّة المخروطية طبوغرافيا":**

طبوغرافية القرنيّة هي الطريقة الأكثر حساسية لكشف القرنيّة المخروطية الباكرة جدا".

- Advanced Keratoconus (متقدمة)
- Clinical Keratoconus (سريرية)
- Forme Fruste Keratoconus (متجمدة)
- Keratoconus Suspect (قبل سريرية)
- Normal (طبيعي)

➢ **مرافقات القرنيّة المخروطية :**

✦ **المرافقات الجهازية :**

تناذر داون[70] ، تناذر تورنر، اهلردانلوس، تكون العظام الناقص، التأتب Atopy[71] انسدال الصمام التاجي.

✦ المرافقات العينية :

التهاب الملتحمة والقرنيّة الربيعي[72] ، الصلبة الزرقاء، انتباذ، العدسة *ectopia lentis*، الكمنة الخلقية لليبر[73]، التهاب الشبكية الصباغي، استعمال العدسات اللاصقة، الحكة المستمرة للعين التي يعتقد بأنها تسرع أو تفاقم أو حتى تسبب القرنيّة المخروطية، متلازمة الأجفان الرخوة.

➤ الوسائل المساعدة في التشخيص :

- **مقياس انحناء القرنيّة :** تظهر أخيلة مشوهة بسبب اللابؤرية غير المنتظمة .
- **قرص بلاسيدو** .
- **طبوغرافيا القرنيّة** .

✦ كشف القرنيّة المخروطية طبوغرافياً :

تعتبر طبوغرافيا القرنيّة أداة مهمة في الجراحة الانكسارية وهي الوسيلة الأدق والأبكر لكشف توسعات القرنيّة. هناك عدة مشعرات على خرائط الارتفاع أو الانحناء أو الثخانة قد توجه إلى وجود قرنيّة مخروطية.

يعتبر منظر ربطة العنق غير المتناظرة وانحراف القسم العلوي لربطة العنق، بالاضافة لزيادة انحناء القسم السفلي للقرنية مع تسطح القسم العلوي من المشعرات الهامة على خريطة التحدب، كما أن زيادة الارتفاع سفلياً و الترقق السفلي في منطقة التبارز الأعظمي من المشعرات التي قد تدل على وجود القرنيّة المخروطية.

اقترح رابينوفيتز أن انحراف القسم العلوي لربطة العنق بأكثر من 21 درجة يشكل مشعراً هاماً لتحري القرنيّة المخروطية. كما اقترح ثلاثة مشعرات كمية إضافية و هي:

- القوة الكاسرة للقرنيّة المركزية > 47.2 كسيرة .
- وجود فارق في القوة الكاسرة بين النصفين العلوي و السفلي للقرنية >1.2 كسيرة.

- Sim –k أكبر من 1.5 كسيرة .

هناك مشعرات أخرى مساعدة وهي :

ثخانة أرق نقطة < 470 مكرون

انزياح أرق نقطة >500 مكرون للأسفل

زيادة قيمة الارتفاع على الوجه الخلفي عن 15 أو الوجه الأمامي عن 12

فرق الثخانة بين المركز والمحيط > 30 مكرون

فرق الثخانة بأرق نقطة بين العينين >30 مكرون

طرق معالجة القرنيّة المخروطية :

1- النظارات : في حالات البأكرة لتصحيح اللابؤرية المنتظمة و اللابؤرية غير المنتظمة الخفيفة.

2- العدسات اللاصقة : يمكن استخدام الأنماط التالية :القياسية *standard* ذات قطر كبير (9.7 مم) نفوذة للغاز تستخدم في الحالات البأكرة، عدسات صغيرة عالية الانحدار، عدسات مصممة بشكل خاص، عدسات صلبية نفوذة للغاز يمكن تجريبها في القرنيّات المشوهة بشدة أو في العيون الحساسة جدا" والتي لا تتحمل العدسات اللاصقة ذات القطر القرني.

3- زرع الحلقات القرنيّة ICR (*intracorneal ring*)

4- ICL (intraocular contact lens)

5- تصنيع القرنيّة الثاقب و الصفيحي العميق : تشكل القرنيّة المخروطية نسبة 20% من أسباب زرع القرنيّة في بعض البلدان[7475]، وقد تتراجع هذه النسبة بعد الانتشار الواسع لتصليب القرنيّة وإمكانية الكشف المبكر وحالياً يعتبر خط أخير في العلاج، و يُستطب عند المرضى الذين لديهم مرض مترق متقدم مع ثخانة قليلة لا تسمح بعلاجات أخرى، أوبعد فشلها، أو عند وجود تندب قرني مهم.

6-تصليب القرنيّة مع تسحيج القرنيّة الضوئي PRK.

7- تصليب القرنيّة الكيميائي الضوئي:

و هو الفرضية الأولى والوحيدة المبرهنة التي تمنع أي تدهور للرؤية ويوقف تطور القرنيّة نحو التحدب في مرضى القرنيّة المخروطية المترقية.

وسنتناوله بالتفصيل.

ثامناً: تصليب القرنيّة الكيميائي الضوئي

لمحة تاريخية :

التشبيك و الدباغة : قبل 500000 سنة في العصر الجليدي استخدم الإنسان البدائي جلد الحيوانات لحماية جسده. و هنا واجه مشكلة تحلل الجلد. و مع مرور الزمن اكتشف أن لحاء بعض الأشجار الحاوي على التانين *Tannin* يمكن أن يحمي الجلد من التحلل. ارتدى الإنسان الجليدي المسمى "*Oetzi*" جلداً مقاوماً للغاية حيث للتانين خاصية الارتباط مع البروتينات لتشكيل مركب صعب التحلل أو التفسخ .

التشبيك و طب الأسنان : في السبعينات دخلت البوليميرات طب الأسنان. حيث يحرض الضوء جذوراً حرة، وهي بدورها تبدأ بتشبيك السلاسل الجانبية للبوليميرات وتحرض البلمرة (مضاعفة الأصل).

كما ذكر حديثاً أن استعمال الغلوتار ألدهيد *glutaraldehyde* يقلل من تكلس الصمامات القلبية الصنعية.

علوم أساسية وراء تصليب القرنيّة :

إن علاج القرنيّة المخروطية بالتصليب (التشبيك) لا يُشكّل شفاء للقرنيّة المخروطية، إنما يهدف لإبطاء أو حتى إيقاف تطور القرنيّة المخروطية. ربما يحتاج المرضى الاستمرار بإرتداء النظارات أو العدسات اللاصقة (قد يحتاج هؤلاء لتبديل وصفتهم السابقة) بعد إجراء التصلب، فالهدف الرئيس لهذا الإجراء هو إيقاف تطور القرنيّة المخروطية، وبالتالي يمنع تدهور أكثر في حدّة الإبصار وكذلك الحاجة لزرع القرنيّة.

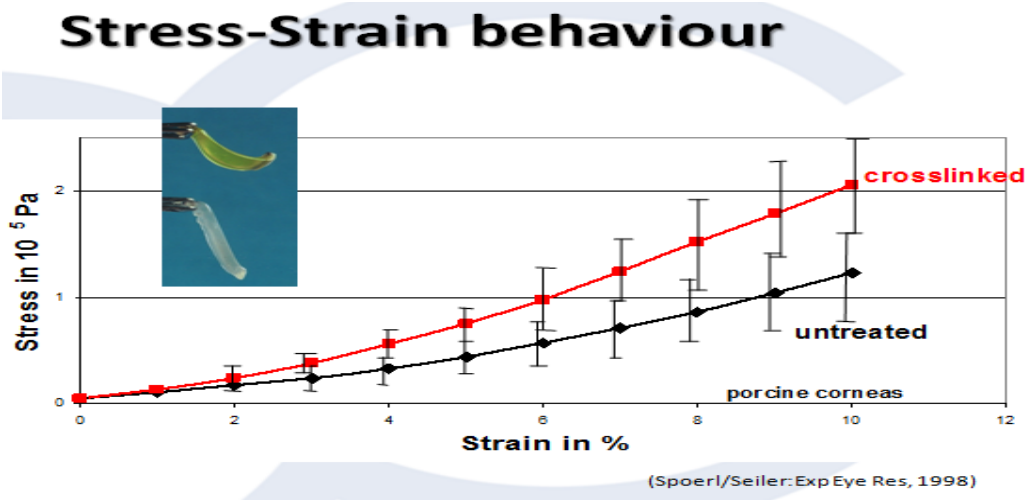
لوحظ أن الشد الحيوي الميكانيكي (بيوميكانيكي) للقرنية في القرنيّة المخروطية هو متناقص بشكل ملحوظ عن القرنيّات الطبيعية وهذا ما تظهره الدراسات أن النقص هو 50% .[76]

وقد كشفت الدراسات أن تطور القرنيّة المخروطية يتناقص مع العمر بشكل طبيعي.لذلك فإن القرنيّة المخروطية أشيع عند الشباب نتيجة زيادة الفعالية الاستقلابية. كما لوحظ أن مرضى السكري لا يتطور لديهم قرنيّة مخروطية بسبب أن مستويات السكر تسرع في عملية التصليب والقرنيّة والنسج الأخرى من الجسم.[77]

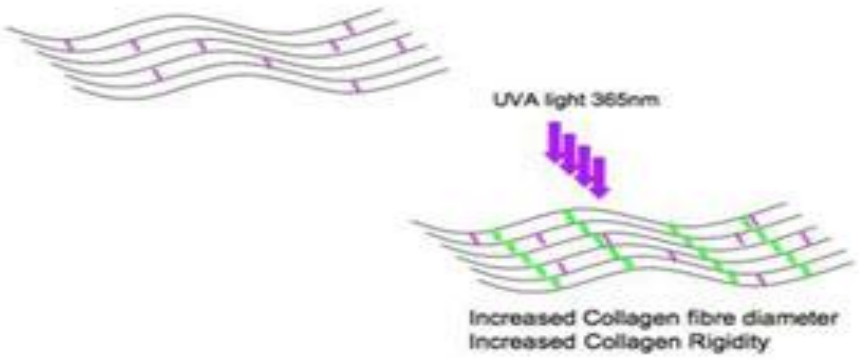
الدراسات المخبرية :

بالسنوات الأخيرة جرت دراسة كثيرة لتأثير ريبوفلافين مع UVA على الخنازير، الفأران ، والإنسان. حيث تبيّن أنه يزيد من الروابط بين ألياف الكولاجين مما يؤدي إلى زيادة الترابط الميكانيكي للقرنيّة. كما لوحظ زيادة في قطر ألياف الكولاجين في قرنيّات الأرانب بنسبة 12.2% في اللحمة الأمامية و 4.6% بالقرنيّة الخلفية بالمقارنة مع القرنيات الشاهدة [78]. بعض العلماء يناقش أن هذه الزيادة قد تفقد القرنيّة شفوفيتها ولكن هذه الملاحظة لم تلاحظ بأي دراسة سريرية أو مخبرية[79] ، لكن نظرياً يجب ألا يظهر ذلك، لأن العتبة الحدية للكثافة القرنيّة هي 150 نانومتر وزيادة بمعدل 12.2% سوف يزيد قطر ألياف الكولاجين 25- 28 نانومتر وهذا تحت العتبة الحدية للكثافة.

هناك موجودات قوية عن زيادة الشد الميكانيكي الحيوي بعد التصليب بقياسات قوة الشد(stress strain)، الدراسات الحرارية، ودراسات الهضم الأنزيمي. حيث لوحظ أنه في الخنازير تزداد قوة الشد 71% بينما تزداد الصلابة 1.8 مرة. وبالمقارنة مع قرنيّة الإنسان كانت الزيادة في قوة الشد 328.9% والصلابة 4.5 مرة [80]. مع العلم بعدم وجود فرق إحصائي قبل العلاج بين قوة الشد في قرنيّات الإنسان والخنزير، مما يشير إلى تأثير أكبر للتصليب على قرنيّات الإنسان. والدراسات والتحليلات السريرية الميكانيكية الحيوية قد تعطي نظرة أعمق.



إنّ اختبار الـ 200 ميكرون الأمامية في القرنيّة مقارنة مع الخلف بعد العلاج بالتصليب يبين أن اختبارات الشد هي أحسن منها في الأمام وكلاهما تحسنا بشكل ملحوظ. كما أنّ دراسات عديدة بينت أن الزيادة في الصلابة كانت محددة بشكل أساسي في اللحمة الأمامية في قرنيات الإنسان. حيث أنّ اللحمة الأمامية أقسى بـ 25% من الخلفية وهذا غير موجود في قرنيّة الخنزير، هذا الاختلاف ربما يعود لوجود طبقة بومان أو التقارب والتشابك الأكثر في الثلث الأمامي للحمة مقارنة مع الخلف وتبعاً لنتائج الدراسة وجد أن القسم الأكبر من التصليب يحدث في 300 ميكرون الأمامية من القرنيّة[81].



يمثل الشكل الفائدة المرجوّة من التصليب

طرق التصليب:

- أنزيمي: بفعل أنزيم ليزيل أوكسيداز *lysil oxidase* أو ترانس غلوتاميناز *transglutaminase* أو الألدهيدات السكرية.
- كيميائي: باستعمال مواد مثل ألدهيد الزبدة *glutaraldehyde* أو ألدهيد النمل *formaldehyde*.
- ضوئي كيميائي: باستعمال الأشعة فوق البنفسجية بالمشاركة مع الريبوفلافين.

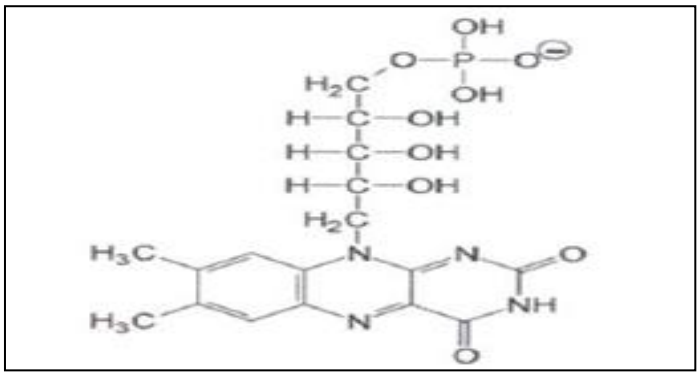
إن استعمال الأشعة فوق البنفسجية مع الريبوفلافين هي الطريقة المعتمدة في تصليب القرنيّة للأسباب التالية:

1. سهولة الإجراء
2. قصر مدة المعالجة
3. تأثير موضعي للإجراء
4. لا يؤثر على شفافية القرنيّة
5. نفوذية الريبوفلافين الجيدة للحمة القرنيّة
6. توافر الريبوفلافين و حلوليته الجيدة في الماء

المواد الكيميائية المستخدمة لإجراء التصليب الكيميائي الضوئي التقليدي:

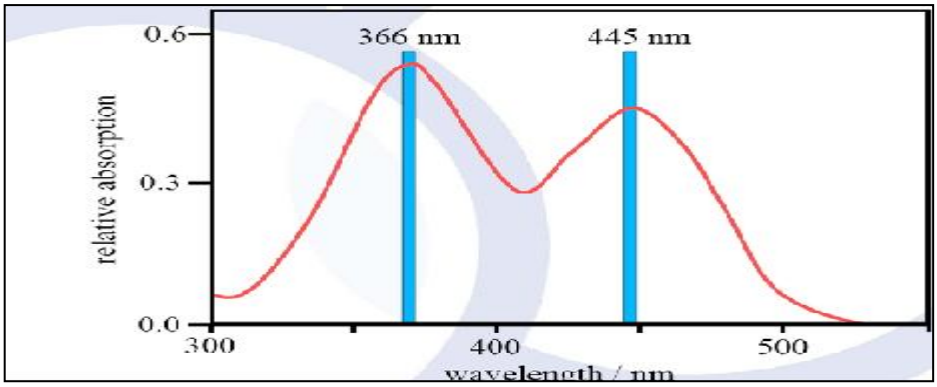
تستخدم في التصليب الكيميائي الضوئي محلول الريبوفلافين 0.1% مع الدكستران بتراكيز مختلفة.

الريبوفلافين (فيتامين ب 2):

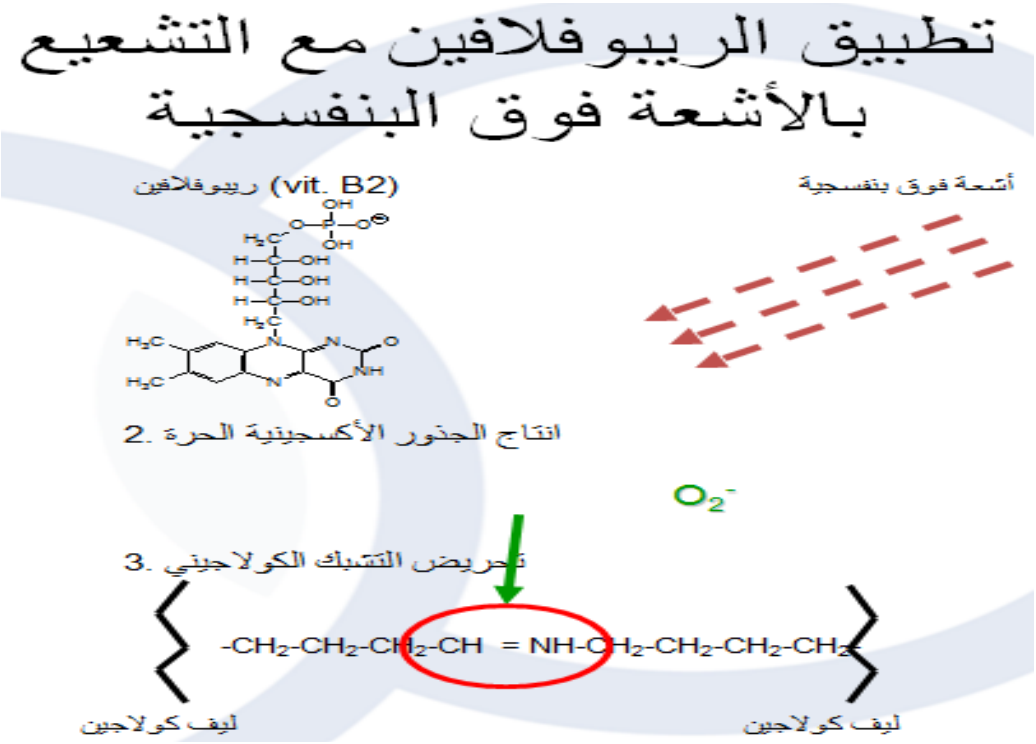


يعد الريبوفلافين جزيئ مغذي يعمل كمساعد أنزيمي ويتدخل بالعديد من الاستقلابات، يستخدم بشكل واسع كملون غذائي فهو غير سام وغزير التوافر و جيد الحلولية بالماء وذو لون أصفر ، هذا ويمتلك الريبوفلافين ثلاث ذرى امتصاص للأشعة فوق البنفسجية وهي 270 ،366، 445 نانومتر.

يعتبر الريبوفلافين أساسي في عملية التصليب حيث يقوم بوظيفتين، الأولى كمحسس ضوئي وبالتالي يطلق جذوراً حرة تقوم بدورها بتشكيل الروابط الجديدة بين ألياف الكولاجين، والثانية وهي امتصاص الأشعة فوق البنفسجية (بشكل أعظمي عند طول الموجة 366 نانومتر) مما يقي البنى العينية العميقة من الأذية[82]، كما يوضح الشكل امتصاص الريبوفلافين تبعاً لطول الموجة.

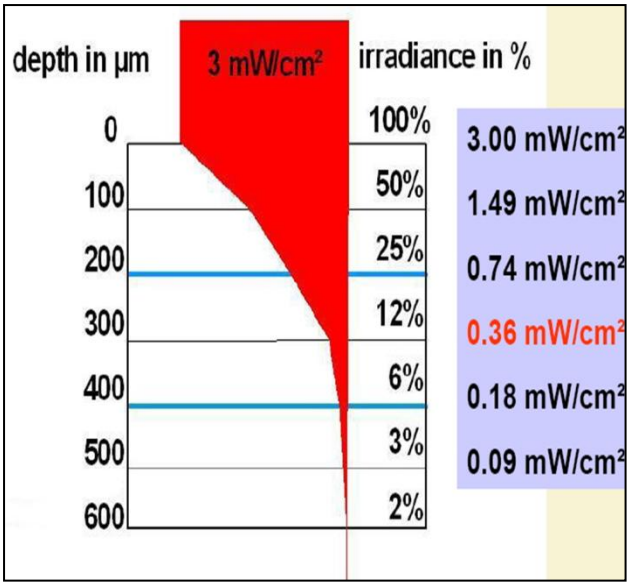


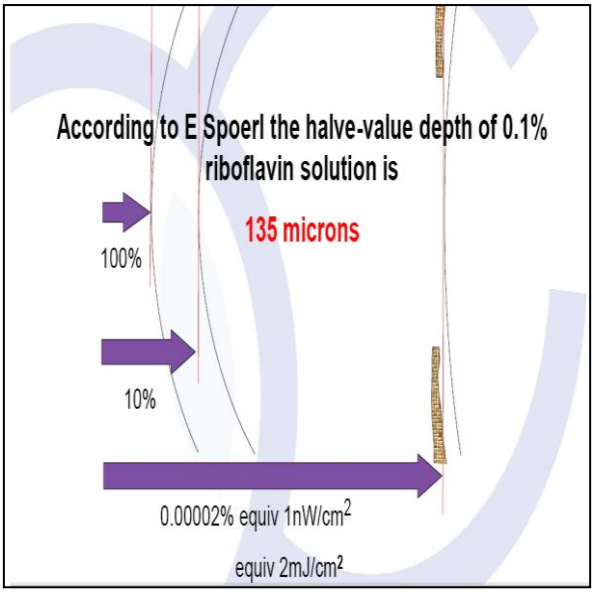
و يوضح الشكل التالي آلية التصليب الكيميائي الضوئي:



يمكن للريبوفلافين عبور لحمة القرنيّة بسهولة لأنه منحل بالماء، ولكن ظهارة القرنيّة السليمة تعبر الحاجز الرئيسي ولذلك يُعتبر إزالة الظهارة قبل تطبيق الريبوفلافين أساسياً بالطريقة التقليدية.

إنّ التركيز المستخدم في التصليب هو 0,1% إلا أن تركيزه بالغرفة الأمامية 0,002% بعد تطبيقه لمدة نصف ساعة، في حين أن تركيزه بالستروما الخلفية عند ثخانة 400 ميكرون 0,04%، وهو التركيز المطلوب





لحدوث التصليب وحماية البنى العينية، وقد كشفت الدراسات أن الأشعة فوق البنفسجية تتناقص شدتها لدى مرورها عبر القرنيّة المشبعة بالريبوفلافين، حيث تبلغ نسبة الإشعاع 5% (0,18ملي واط /سم 2) عند ثخانة 400 ميكرون في حين أن كمية الشعاع اللازمة لأذية خلايا البطانة هي 0,35 ميلي واط /سم2 كما يوضح الشكل، و من هنا فإن تصليب القرنيّة يحمل خطورة أكبر على البطانة عندما تكون ثخانة القرنيّة أقل من 400 ميكرون[83].

أما الدكستران[83] فهو مركب عديد السكريد يتألف من مجموعة مترابطة من جزيئات سكر العنب (الغلوكوز) وهو مركب محب للماء. ومن خواصه الفيزيائية أنه مركب عديم اللون والرائحة والشكل ويمكن أن يصبح قاتماً عندما يخزن لفترات طويلة بدرجات حرارة مرتفعة. وهو يستخدم بعدة تراكيز كما يمكن الاستغناء عنه وبالتالي يحدث توذم للحمة القرنية، ويلجأ لهذه الطريقة في القرنيات التي تقل ثخانتها عن 400 ميكرون.

<u>طريقة إجراء تصليب القرنيّة التقليدي</u>:

تعتمد هذه الطريقة على إزالة ظهارة القرنيّة المركزية بشكل كامل أو على شكل شبكة من الخطوط العمودية والأفقية تحت التخدير الموضعي. ويليها تقطير الريبوفلافين ضمن محلول الدكستران بتركيز 0.1% مرة كل دقيقتين ولمدة نصف ساعة وبعد التأكد من وصول الريبوفلافين إلى الغرفة الأمامية على المصباح الشقي، يتم تطبيق الأشعة البنفسجية بطول موجة 370 نانومتر لمدة نصف ساعة مع ضبط الاستطاعة عند 3ملي واط/سم^2 والجرعة عند 5.4 جول/سم^2 مع الاستمرار بتقطير الريبوفلافين كل 2-3 دقائق.وبنهاية الاجراء يتم وضع عدسة لاصقة ضمادية *bandage contact lens* ، واستخدام قطرة صاد حيوي لحين ترمم الظهارة.

استطبابات تصليب القرنيّة:

1. القرنيّة المخروطية المترقية.
2. التنكس الهامشي الشاف.
3. توسعات القرنيّة التالية للجراحة الانكسارية.
4. انصهار القرنيّة *corneal melting*.
5. اعتلال القرنيّة الفقاعي *bullous keratopathy*

التأثيرات الجانبية:

1) ألم بسبب تسحيج الظهارة.
2) تغيم بالقرنيّة.

3) تأخر ترمم الظهارة.

4) تموت الخلايا المصورة لليف في القرنيّة .

5) سحجات قرنيّة معاودة.

الإختلاطات : وهي نادرة ولكن مذكورة :

1. خمج القرنيّة.
2. انصهار القرنيّة.
3. أذية البطانة.
4. ارتشاحات محيطية عقيمة.

<u>البنزالكونيوم كلورايد و دوره بالتصليب عبر الظهارة</u>:

وهو عامل نتروجيني هابطي يعود لمجموعة الأمونيوم الرباعية التي تستعمل إما كمبيد بيولوجي أو سطح هابطي أو كمادة ناقلة في الصناعات الكيماوية. وهو مركب ثنائي القطب عالي الحلولية بالماء ويستعمل بالقطرات العينية كمادة حافظة لمنع التجرثم حيث يعمل بآلية حل الجدار الخلوي للجراثيم، وهو فعال على طيف واسع من المتعضيات كما يستخدم أيضا بصناعة الصابون ومستحضرات التجميل.

يعتبر البنزالكونيوم كلورايد اليوم أكثر مادة حافظة مستخدمة في القطرات العينية حيث يعتبر فعّال ومضاد مكروبي جيد وآمن بالرغم من عدم القدرة على تميز المكروبات عن الخلايا الطبيعية. وهو يستعمل بتراكيز تتراوح بين %0,02_0,004% [(85)].

ومن أهم أسباب استمرار إستخدامه بتركيب القطرات العينية أنه يعزز نفوذية الدواء للغرفة الأمامية من خلال خلخلة ظهارة القرنيّة والوصلات المتينة التي تعتبر حاجز كاره للماء، وهذا ما أثبتته عدة دراسات منها زيادة نفوذية السيكلوسبورين و الاسكيلوفير عبر القرنيّة عند مشاركته مع البنزالكونيوم كلورايد [87-86].

التركيب الكيماوي $C_6H_5CH_2N(CH_3)RCL$

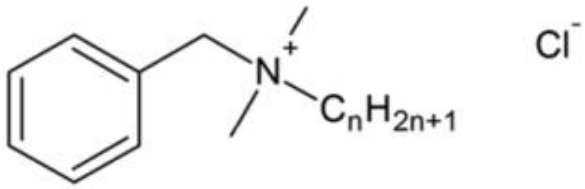


Fig. 1. Chemical formula of Benzalkonium chloride (BAK).

إنّ السميّة الخلوية والتأثيرات الجانبية تم دراستها عدة مرات ولوحظ أنّ البنزالكونيوم كلورايد يحدث أذية في الغشاء الخلوي لخلايا ظهارة القرنيّة والملتحمة ويؤدي إلى موت خلوي [88] ، فقد لوحظ أن الاستخدام الموضعي للبنزالكونيوم كلورايد بتركيز 2% يؤدي إلى تنخر خلوي لظهارة الملتحمة والقرنيّة [89] ، كما أن الأذية السطحية يمكن أن تحدث بالاستعمال المتكرر للبنزالكونيوم بتركيز 0.01% والموجود في كثير من القطرات التجارية.

لكن أذية البطانة من الاستخدام الموضعي بهذه التراكيز بعيد الحتمال، بالرغم من وجود حالة تبليغ واحدة لمريض احتاج زرع قرنيّة بسبب الاستخدام المتعدد والطويل لقطرة عينية تحوي البنزالكونيوم بتركيز 0.004% [90]

أما استخدامه داخل المقلة بتركيز 0.05% فيسبب أذية بطانية غير متراجعة [9192]،في حين أن استخدام تركيز 0,01% أدى إلى وذمة قرنية عابرة ومتراجعة عند الأرانب[91]، ويعتبر أعلى تركيز آمن للاستخدام داخل المقلة هو 0,001% لذالك التراكيز المستخدمة بالقطرات العينية تعتبر مؤذية عند الاستخدام بالغرفة الأمامية [91]، كما لا يوجد معلومات عن تركيز وتراكم البنزالكونيوم ضمن القرنيّة بعد تطبيقه على ظهارة القرنيّة، ولكن لا يفترض أن تكون لحمة القرنيّة عائق لعبوره بعد خلخلة وصلات الظهارة المتينة، حيث يتراوح الوزن الجزيئي بين 270 -420 دالتون وهو صغير كفاية لعبور الحمة.

الدراسات التجريبية على التصليب عبر الظهارة:

إنّ الألم الناجم عن تسحيج ظهارة القرنيّة بالطريقة التقليدية والاحتمال القليل لحدوث خمج جرثومي إضافة لعيوب ترمم الظهارة، دفع بعض الباحثين لإجراء التصليب بدون ازالة الظهارة، وكان العائق الرئيسي هو حلولية الريبوفلافين بالماء وطبيعة ظهارة القرنيّة الكاره للماء بسبب وصلاتها المتينة.

في عام 2009 قام *Wollensak* بتقيم فعالية التصليب بدون كشط الظهارة القرنيّة عند الأرانب باستخدام بروبراكين حاوي على بنزالكونيوم بتركيز 0.005% ولاحظ ازدياد القساوة بمقدار خمس التصليب التقليدي [93]، لكن هذه الطريقة لم تتبع اقتراح *Pinelli* الذي استخدم البنزالكونيوم بتركيز 0,02% [94]. ولكن من غير المعروف فيما إذا كانت الفعالية الكاملة للتصليب هي المطلوبة لإيقاف الترقي أو أن هذا المقدار من زيادة القساوة كافٍ.

عام 2010 قام قسم الأبحاث العينية في جامعة درسن بألمانيا بإجراء دراسة تجريبية على عيون الفئران لدراسة التأثيرات البيوكيماوية وامتصاص الأشعة فوق البنفسجية بعد تطبيق الريبوفلافين الحاوي على البنزالكونيوم بدون

تسحيج الظهارة ، ولوحظ أنّ استخدام البنزالكونيوم بتركيز 0,02% لمدة نصف ساعة قبل التصليب أدى إلى زيادة نفوذية القرنيّة للريبوفلافين الذي أدى بدوره إلى زيادة معامل الامتصاص وقيم stress-strain إضافة لمعامYoung's . حيث تظاهرت بزيادة قساوة القرنيّة ومقاومتها للهضم الأنزيمي ولم يكن هناك فرق هام مع مجموعة التصليب التقليدي بقياسات الامتصاص، وتم استخلاص أن نفوذية ظهارة القرنيّة كافية لعبور وتراكم الريبوفلافين عند إستخدام البنزالكونيوم بتركيز 0,02% [95] ، وفي عام 2011 عرضSpoerl نتائج واعدة على فعالية التصليب عبر الظهارة باستخدام الريبوفلافين 0,1% مع البنزالكونيوم بتركيز 0,01% بمحلول كلور الصوديوم 0,44% وبدون دكستران[96].

الدراسات السريرية:

إن أول دراسة أجريت على البشر كانت عام 2010 عندما قام .Leccisotti باستخدام الريبومايسين، وهو مكوّن(من الجنتاميسين 0,3% و EDTA0,01% والبنزالكونيوم كلورايد 0,01%) بفاصل 15 دقيقة لمدة ثلاث ساعات قبل تطبيق الريبوفلافين 0,1% ، حيث أظهرت هذه الطريقة ثبات القرنيّة المخروطية ولكن بدرجة أقل من الطريقة التقليدية [97] . وفي حزيران 2012 تم نشر دراسة أجريت في قسم أمراض العين في Antwerp University Hospital اتبعت توصيات Wollensak في استخدام محلول الريبوفلافين المحلول بالدكستران مع البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,005% على القرنيّة المخروطية عند النسان ،وكانت النتيجة بأنها وسيلة أمنة وفعالة لكن بشكل أقل من الطريقة التقليدية [98] .

القسم الثاني : الدراسة العملية

الهدف من الدراسة

دراسة تأثير البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,01% في قطرة محلول الريبوفلافين 0,1% سوي الحلولية (بدون دكستران) على بطانة القرنيّة عند تطبيقه موضعياً على سطح القرنيّة، و بشكل مكثف وبفواصل قصيرة (كل ثلاث دقائق) لمدة نصف ساعة بهدف خلخلة وصلات الظهارة المتينة من أجل تعزيز نفوذية الريبوفلافين في تصليب القرنيّة الكيماوي الضوئي عبر الظهارة.

المرضى و الطرائق

تم إجراء هذه الدراسة التقدمية *perspective study* في قسم أمراض العين وجراحتها بمستشفى المواساة الجامعي في الفترة الواقعة بين أيلول من العام 2011 وأيلول من العام 2012. حيث أجري تصليب القرنيّة الكيميائي الضوئي لجميع مرضى الدراسة.

ضمت مجموعة الدراسة 14 عين ل 7 مرضى (2 ذكور، و 5 إناث) وذلك بعد أن تم شرح طريقة العمل الجراحي والنتائج المرجوة من إجراء تصليب القرنيّة ولم يبد أي من المرضى رفضه لأن يكون جزءاً من هذه الدراسة.

أُجري فحص عيني شامل بالمصباح الشقي وأخذ ضغط العين مع صورة طبوغرافية للقرنيّة لتحديد ثخانة ودرجة القرنيّة المخروطية وقيم انحناء سطح القرنيّة و تبدلات الوجه الأمامي و الخلفي للقرنيّة على جهاز تصوير القرنيّة الطبوغرافي *corneal topography system mod . SIRIUS by CSO*

وأجري أيضا لهم ثلاثة صور لبطانة القرنيّة باستخدام مجهر الانعكاس المرآتي غير التماسي من نوع (Topcon SP-2000P) وتم تحليل صور بطانة القرنيّة الأكثر وضوحاً بواسطة بمساعدة برنامج ImageNET2000 لاستخراج المعطيات التالية:

- كثافة الخلايا البطانيّة المركزية.
- معامل الاختلاف.
- النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع.

أجريت المعالجة بنفس التقنية على مرضى الدراسة وفق مايلي :

- تعقيم الجلد حول العين باستخدام البوفيدون 10 %.
- تقطير الريبوفلافين 0.1% مع بنزالكونيوم كلوريد 0,01% بدون دكستران ودون كشط للظهارة مدة نصف ساعة بتواتر كل ثلاث دقائق دون استخدام فاتح الأجفان.
- التأكد من وصول الريبوفلافين إلى الغرفة الأمامية على المصباح الشقي.
- تطبيق الأشعة البنفسجية 370 نانومتر مع تقطير ريبوفلافين 0,1% سوي الحلولية بدون بنزالكونيوم كلوريد.
- استطاعة 3 ملي واط\ سم2 مدة نصف ساعة الجرعة 5.4 جول\ سم2.
- صاد وقائي (قطرة سيبروفلوكساسين) أربع مرات يومياً لمدة أسبوع.

- **المتابعة**:

- مراجعة دورية لمرضى الدراسة تم خلالها إعادة الفحص العيني الكامل بالمصباح الشقي في اليوم التالي اليوم التالي للتصليب لتقيم الظهارة القرنيّة وشفافية القرنيّة.
- فحص المريض بواسطة المصباح الشقي بالإضافة لصورة الطبوغرافيا ومراقبة تعداد وشكل الخلايا البطانيّة مع أخذ حدّة الإبصار وذلك بعد أسبوع وشهر و3 أشهر و6 أشهر.

- **تم دراسة المعايير التالية**:

1. حدّة الإبصار غير المُصححة
2. حدّة الإبصار المُصححة
3. المكافئ الكروي للتصحيح
4. تعداد خلايا بطانة القرنيّة
5. نسبة الخلايا سداسية الأضلاع
6. معامل اختلاف حجوم الخلايا
7. التحدب الأعظمي للقرنيّة K-Max
8. أرق ثخانة للقرنيّة.

وتم إجراء المقارنات كالتالي (قبل، بعد أسبوع) ، (قبل، بعد شهر) ، (قبل، بعد 3 أشهر) ، (قبل ، بعد 6 أشهر).

ولمقارنة البيانات:

- تم حساب المتوسّط الحسابي، والانحراف المعياري لكل مجموعة بيانات.
- تم اختيار اختبار Student's t-test للمقارنة وتم وضع فرضيّة العدم Null Hypothesis كالتالي :
  - عدم وجود فارق هام إحصائياً (P>0.05)
  - وجود فارق هام إحصائياً (P<0.05)
- تم إجراء التحليل الإحصائي وحساب قيمة P باستخدام برنامج Graphpad Prism 5

معايير إدخال المرضى في الدراسة:

- جميع مرضى القرنيّة المخروطية الذين لديهم إصابة مترقية مثبتة (بزيادة انحناء الوجه الأمامي الأعظمي بأكثر من 1,5 كسيرة، أو زيادة بقيمة الحرج بأكثر من 1 كسيرة بمتابعة مدتها 6 أشهر) مع ثخانة قرنيّة أكبر من 400 ميكرون في أرق نقطة وتعداد خلايا البطانة القرنيّة أكثر من 2000 خلية/مم^2 شريطة عدم وجود أي من معايير الاستبعاد.

معايير الاستبعاد:

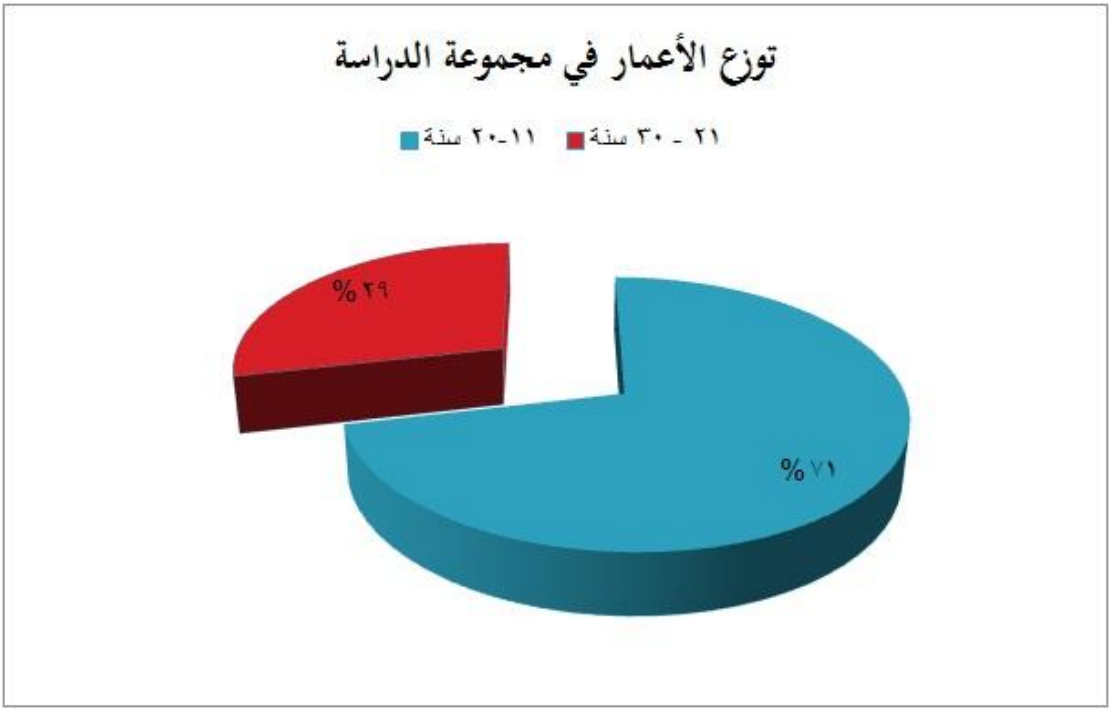
- الحمل و الإرضاع.
- إصابة قرنيّة سابقة بالحلأ .
- قصة تحسس على الريبوفلافين.
- إصابة بالداء السكري.
- سوابق جراحة سابقة على العين.
- أمراض المناعة الذاتية.
- التهابات العنبة.
- وجود ندبة قرنيّة.

النتائج

بلغ العدد الكلي للمجموعة 14 عين لـ 7 مرضى مصابين بالقرنيّة المخروطية وتراوحت أعمارهم بين 16 و25 سنة

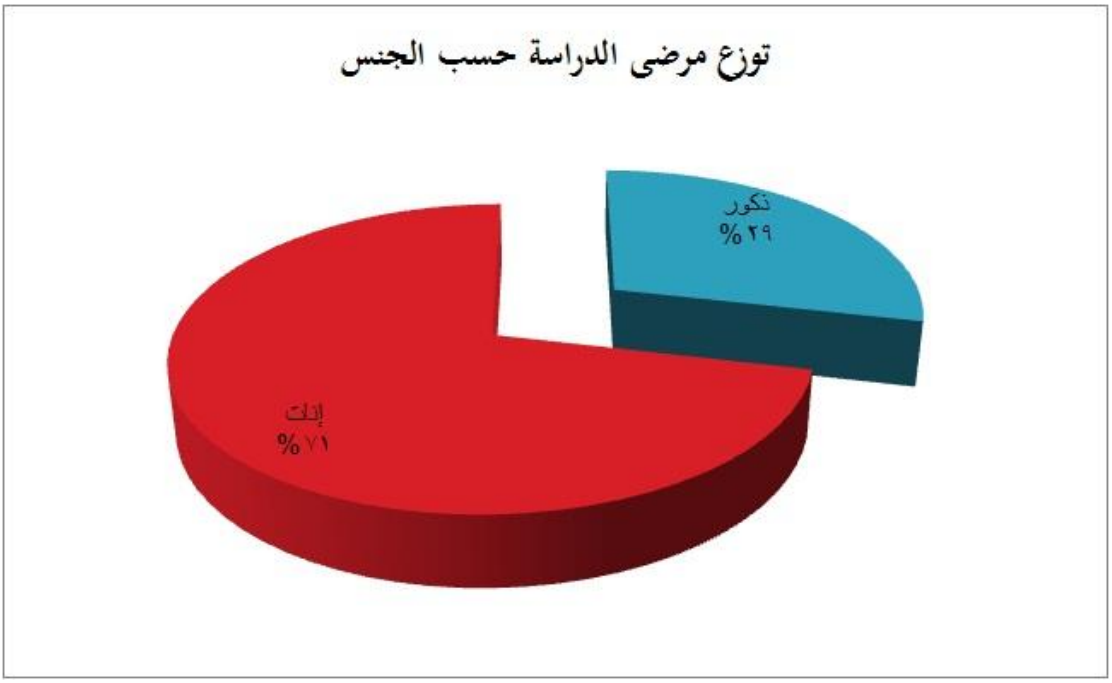
بمتوسط 19 ±3.26 سنة. وكان توزع العمر كالتالي:

عدد المرضى	11 — 20 سنة	21 — 30 سنة
7	5	2



وأما توزع المرضى من حيث الجنس فكان كالتالي:

عدد المرضى	ذكور	إناث
7	2	5



في اليوم التالي لم يسجل عند أي من المرضى شكوى ألم عيني أو رهاب ضوئي، وبالفحص بالمصباح الشقي لم تسجل أي حالة سحجة قرنيّة ،كما لم تسجل طوال فترة المتابعة اي حالة اختلاط أو تغيم قرني.

1 تبدلات حدّة الإبصار غير المصححة

يوضح الجدول التالي قيم حدّة الإبصار غير المُصحّحة للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

المرضى	قبل التصليب	بعد 1 أسبوع	بعد 1شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
2	0.20	0.20	0.20	0.20	0.30
3	0.10	0.20	0.20	0.20	0.20
4	0.20	0.30	0.30	0.30	0.40
5	0.50	0.50	0.70	0.70	0.60
6	0.50	0.50	0.60	0.60	0.70
7	0.30	0.30	0.30	0.30	0.40
8	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
9	0.10	0.10	0.20	0.20	0.30
10	0.10	0.10	0.20	0.20	0.30
11	0.20	0.20	0.20	0.30	0.30
12	0.10	0.20	0.20	0.20	0.20
13	0.10	0.10	0.20	0.20	0.20
14	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70

- تراوحت حدّة الإبصار للمرضى قبل إجراء التصليب بين 0.1 و 0.6 بمتوسط حسابي 0.27 ± 0.18.
- وبعد أسبوع تراوحت حدّة الإبصار بين 0.1 و 0.6 بمتوسط حسابي 0.29 ± 0.16.
- وبعد شهر تراوحت حدّة الإبصار بين 0.2 و 0.7 بمتوسط حسابي 0.34 ± 0.19.
- وبعد 3 أشهر تراوحت حدّة الإبصار بين 0.2 و 0.7 بمتوسط حسابي 0.35 ± 0.19.

- وبعد 6 أشهر تراوحت حدّة الإبصار بين 0.2 و 0.7 بمتوسط حسابي 0.39 ± 0.17.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

- لوحظ حدوث تحسُّن في حدّة الإبصار بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0823. وكان متوسط التحسُّن 0.02 ± 0.04 وبنسبة مئوية 2.14%.

- حدث تحسُّن في حدّة الإبصار بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0008 وكان متوسط التحسُّن 0.07 ± 0.06 وبنسبة مئوية 7.14 %.

- أما بعد 3 أشهر فكان التحسُّن هاماً إحصائياً حيث بلغت قيمة P= 0.0002 وكان متوسط التحسُّن 0.08±0.06 وبنسبة مئوية 7.86%.

- بعد 6 أشهر كان التحسُّن هاماً إحصائياً وقيمة P< 0.0001 ومتوسط التحسن0.11 ± 0.07. وبنسبة مئوية 11.43%.

و يمثل الشكل التالي تبدلات حدّة الإبصار غير المُصحّحة و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.

2 تبدلات حدّة الإبصار المصححة:

يوضح الجدول التالي قيم حدّة الإبصار المُصحّحة للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

المرضى	قبل التصليب	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9
2	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7
3	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7
4	0.6	0.7	0.7	0.8	1
5	0.6	0.6	0.9	0.9	0.9
6	0.6	0.6	0.9	0.9	0.9
7	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6
8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
9	0.1	0.3	0.3	0.3	0.4
10	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9
11	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5
12	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
13	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5
14	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0

- تراوحت حدّة الإبصار للمرضى قبل إجراء التصليب بين 0.1 و0.9 بمتوسط حسابي 0.55 ± 0.21.
- وبعد أسبوع تراوحت حدّة الإبصار بين 0.3 و 0.9 بمتوسط حسابي 0.59 ± 0.18.
- وبعد شهر تراوحت حدّة الإبصار بين 0.3 و 0.9 بمتوسط حسابي 0.66 ± 0.21.
- وبعد 3 أشهر تراوحت حدّة الإبصار بين 0.3 و 0.9 بمتوسط حسابي 0.68 ± 0.22.

- وبعد 6 أشهر تراوحت حدّة الإبصار بين 0.3 و 1.0 بمتوسط حسابي 0.71 ± 0.23.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

- لوحظ حدوث تحسُّن في حدّة الإبصار بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0548. وكان متوسط التحسُّن 0.04 ± 0.06 وبنسبة مئوية 3.57%.

- حدث تحسُّن في حدّة الإبصار بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0015 وكان متوسط التحسُّن 0.11 ± 0.10 وبنسبة مئوية 10.71 %.

- وبعد 3 أشهر كان التحسُّن هاماً إحصائياً حيث بلغت قيمة P= 0.0006 وكان متوسط التحسُّن 0.13±0.11 وبنسبة مئوية 12.86%.

- بعد 6 أشهر كان التحسُّن هاماً إحصائياً وقيمة P= 0.0003 ومتوسط التحسن0.16 ± 0.13. وبنسبة مئوية 16.43%.

و يمثل الشكل التالي تبدلات حدّة الإبصار المُصحّحة و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.

3 تبدلات المكافئ الكروي للتصحيح:

يوضح الجدول التالي قيم المكافئ الكروي للتصحيح للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

المرضى	قبل التصليب	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	-5.00	-5.00	-3.50	-3.50	-3.00
2	-8.00	-8.00	-6.00	-6.00	-7.50
3	-8.00	-8.00	-7.50	-7.50	-8.00
4	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00
5	-3.00	-3.00	-0.75	-0.75	-0.75
6	-3.25	-3.25	-0.50	-0.50	-0.50
7	-2.00	-2.00	-1.75	-1.00	-0.50
8	-1.75	-1.75	-0.50	-0.50	-0.50
9	-11.50	-11.50	-11.00	-11.00	-10.50
10	-5.00	-6.00	-5.50	-5.50	-5.00
11	-5.25	-5.25	-5.00	-5.00	-5.00
12	-5.50	-5.50	-5.25	-5.25	-5.00
13	-4.75	-4.75	-4.50	-4.00	-4.00
14	-1.75	-1.75	-1.50	-1.25	-1.25

- تراوحت قيمة المكافئ الكروي للتصحيح للمرضى قبل إجراء التصليب بين – 11.50 و- 1.75 بمتوسط حسابي – 4.91±2.76.
- وبعد أسبوع تراوحت قيمة المكافئ الكروي بين- 11.50و- 1.75 بمتوسط حسابي- 4.98± 2.77.
- وبعد شهر تراوحت قيمة المكافئ الكروي بين – 11.00 و- 0.50 بمتوسط حسابي –4.09 ± 3.00.
- وبعد 3 أشهر تراوحت قيمة المكافئ الكروي بين – 11.00 و- 0.50 بمتوسط حسابي –3.98± 3.06.

- وبعد 6 أشهر تراوحت قيمة المكافئ الكروي بين -10.50 و- 0.50 بمتوسط حسابي- 3.96 ± 3.15.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

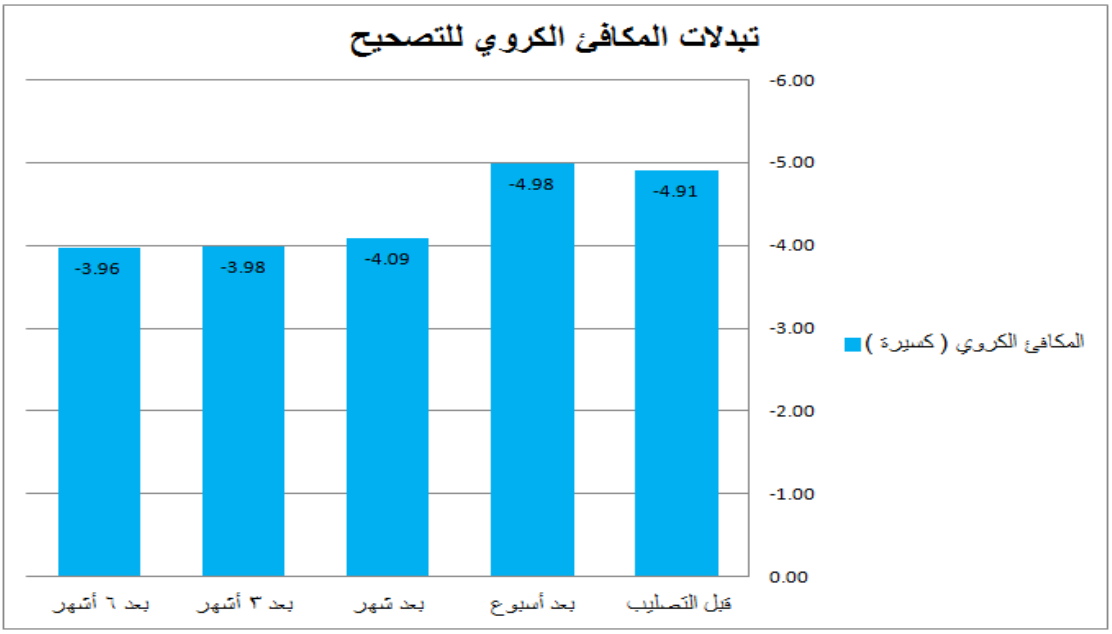
- لوحظ حدوث تدنٍ طفيف في متوسط قيمة المكافئ الكروي للتصحيح بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.3356.

- حدث تحسُّن في متوسط قيمة المكافئ الكروي للتصحيح بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0071 وكان متوسط التحسُّن 0.82 ± 0.96.

- وبعد 3 أشهر حدث تحسُّن هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P= 0.0023 وكان متوسط التحسُّن 0.92±0.93.

- بعد 6 أشهر كان التحسُّن هاماً إحصائياً وقيمة P= 0.0016 وكان متوسط التحسُّن 0.89±0.95.

و يمثل الشكل التالي تبدلات المكافئ الكروي للتصحيح و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.



4-تبدلات تعداد الخلايا البطانيّة للقرنية:

يوضح الجدول التالي قيم تعداد الخلايا البطانيّة للقرنية للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

المرضى	قبل التصليب	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	3048	3234	2919	2950	3065
2	3054	3034	3018	3025	3057
3	2599	2519	2496	2512	2540
4	2564	2538	2518	2531	2530
5	2786	2640	2626	2620	2556
6	2641	2583	2580	2581	2832
7	2870	2870	2880	2867	2843
8	2806	2893	2790	2756	2845
9	2828	2807	2888	2819	2716
10	2711	2617	2778	2638	2659
11	3063	3074	3093	3050	3005
12	3117	3107	3132	3174	3100
13	2378	2370	2360	2352	2363
14	2504	2504	2498	2495	2498

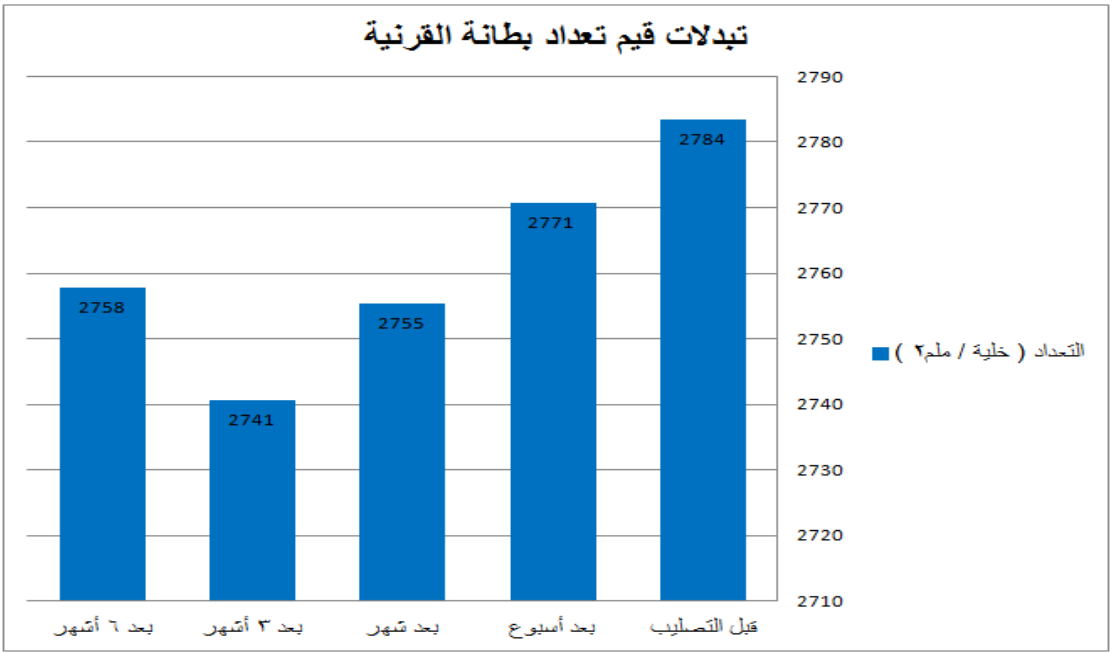
- تراوحت قيم تعداد الخلايا البطانيّة للقرنية للمرضى قبل إجراء التصليب بين 2378 و3117 بمتوسط حسابي 2784 ± 231.
- وبعد أسبوع تراوحت قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بين 2370 و 3234 بمتوسط حسابي 2771 ± 269.
- وبعد شهر تراوحت قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بين 2360 و 3132 بمتوسط حسابي 2755 ± 245.
- وبعد 3 أشهر تراوحت قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بين 2352 و 3174 بمتوسط حسابي 2741 ± 246.

- وبعد 6 أشهر تراوحت قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بين 2363 و 3100 بمتوسط حسابي 2758 ± 241.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

- لوحظ حدوث تدنٍ طفيف في قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.5563. وكان متوسط التدني 12.7 ± 79.22 وبنسبة مئوية 0.53%
- حدث تدني أكثر في متوسط قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بشكل غير هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.1426 وكان متوسط التدني 28.07 ± 67.30 وبنسبة مئوية 1.03%
- أما بعد 3 أشهر فكان التدني هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P=0.01 وكان متوسط التدني42.79 ± 53.15 وبنسبة مئوية 1.57%
- أما بعد 6 أشهر كان التدني غير هام إحصائياً وتحسنت قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بعد 3 أشهر وكانت قيمة P= 0.3071 وكان متوسط التدني 25.71 ± 90.50 وبنسبة مئوية 0.91%

و يمثل الشكل التالي تبدلات قيم تعداد الخلايا البطانيّة للقرنية و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.



5 -تبدلات النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع في بطانة القرنية:

يوضح الجدول التالي قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع في بطانة القرنيّة للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

المرضى	قبل التصليب	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	55	56	48	49	60
2	56	47	51	50	58
3	66	60	58	59	60
4	56	55	54	55	58
5	66	59	58	58	67
6	64	58	59	57	70
7	78	69	66	64	65
8	72	64	72	71	75
9	68	64	65	60	62
10	68	68	62	60	64
11	72	70	72	68	70
12	65	60	71	70	63
13	56	55	55	50	54
14	59	59	60	59	58

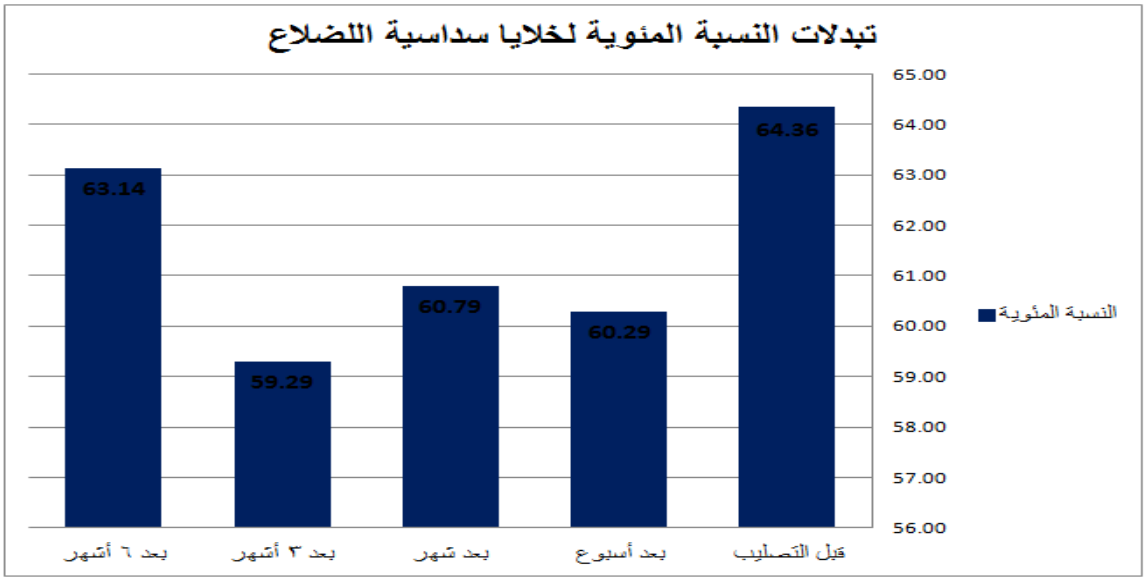
- تراوحت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع للمرضى قبل إجراء التصليب بين 55% و 78% بمتوسط حسابي 64.36 % ± 7.13.
- وبعد أسبوع تراوحت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بين 47% و 70% بمتوسط حسابي 60.29 % ± 6.31.
- وبعد شهر تراوحت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بين 48% و 72% بمتوسط حسابي 60.79 % ± 7.65.
- وبعد 3 أشهر تراوحت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بين 49% و 71% بمتوسط حسابي 59.29 % ± 7.10.

- وبعد 6 أشهر تراوحت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بين 54% و 75% بمتوسط حسابي 63.14 % ± 5.80.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

- لوحظ حدوث انخفاض في قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0009. وكان متوسط الانخفاض 4.07 ± 3.54 وبنسبة مئوية 4.07%
- استمر الانخفاض في قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0128 وكان متوسط الانخفاض 3.57 ± 4.64 وبنسبة مئوية 3.57%
- و بعد 3 أشهر كان التدني هام إحصائياً أيضاً حيث بلغت قيمة P=0.0012 وكان متوسط الانخفاض 5.07 ± 4.62 وبنسبة مئوية 5.07%
- أما بعد 6 أشهر كان التدني غير هام إحصائياً وتحسنت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع وكانت قيمة P= 0.3824 وكان متوسط الانخفاض 1.21 ± 5.03 وبنسبة مئوية 1.21%

و يمثل الشكل التالي تبدلات قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.



6 -تبدلات معامل اختلاف حجوم الخلايا في بطانة القرنية :

يوضح الجدول التالي قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا في بطانة القرنيّة للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

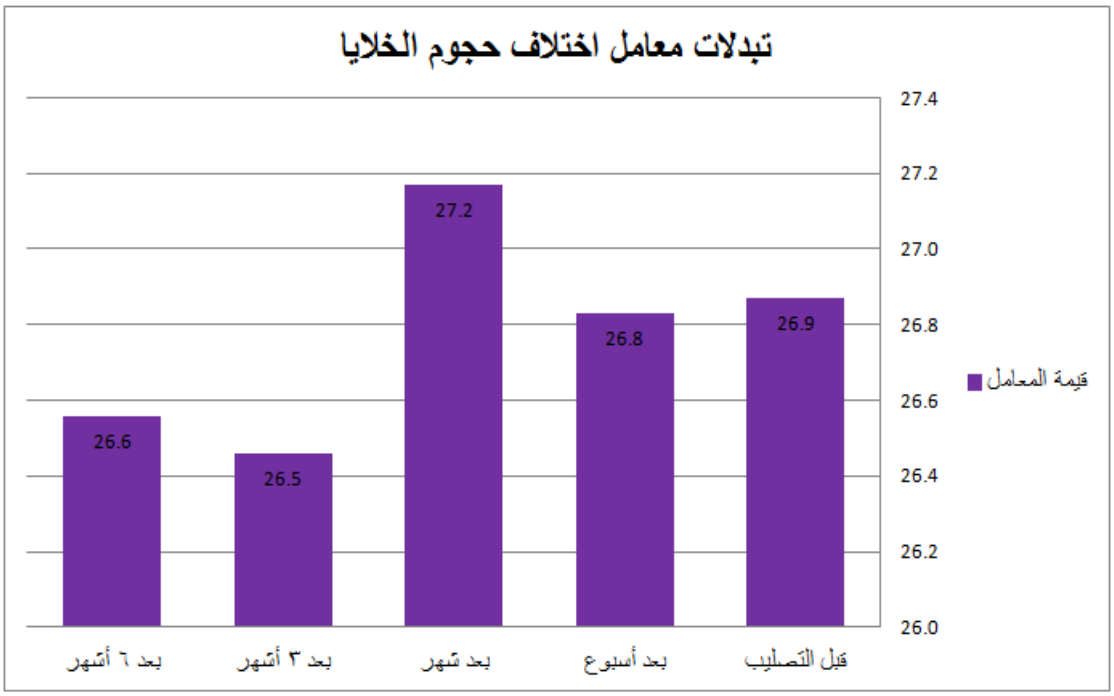
المرضى	قبل التصليب	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	31.0	30.0	31.0	30.0	30.0
2	31.2	32.0	31.0	30.0	31.0
3	26.0	26.0	25.0	26.0	26.0
4	28.0	29.0	29.0	29.0	29.0
5	23.0	24.0	25.0	24.0	22.0
6	29.0	29.0	29.0	29.0	27.0
7	22.0	25.0	27.0	24.5	27.0
8	24.0	28.0	26.9	24.0	24.4
9	28.0	25.0	28.0	29.0	30.0
10	30.0	26.0	30.0	24.4	28.0
11	21.2	23.0	20.5	20.7	20.0
12	25.7	24.6	22.0	23.6	23.4
13	27.1	27.0	27.0	27.0	25.0
14	30.0	27.0	29.0	29.2	29.0

- تراوحت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا للمرضى قبل إجراء التصليب بين 21,2 و 31,2 بمتوسط حسابي 26.9 ± 3.3.
- وبعد أسبوع تراوحت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بين 23.0 و 32.0 بمتوسط حسابي 26.8 ± 2.5.
- وبعد شهر تراوحت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بين 20,5 و 31 بمتوسط حسابي27,2. ± 3.1.
- وبعد 3 أشهر تراوحت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بين 20,7 و 30 بمتوسط حسابي 26.5 ± 3.0.

- وبعد 6 أشهر تراوحت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بين 20.0 و 31.0 بمتوسط حسابي 26.6 ± 3.3.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

- لوحظ حدوث انخفاض طفيف جدا في متوسط قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.9448 وبنسبة مئوية 0.3%
- حدث ازدياد طفيف في قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بشكل غير هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.589 وكان متوسط الازدياد 0.3 ± 2 وبنسبة مئوية 0.3%
- و بعد 3 أشهر حدث انخفاض غير هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P=0.4246 وكان متوسط الانخفاض 0.4 ± 1.9 وبنسبة مئوية 0.4%
- و بعد 6 أشهر كان التدني غير هام إحصائياً وتحسنت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا عن الزيارة السابقة وكانت قيمة P= 0.5627 وكان متوسط الانخفاض 0.3 ± 2 وبنسبة مئوية 0.3%
- و يمثل الشكل التالي تبدلات قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.



7 -تبدلات ثخانة القرنيّة في أقل نقطة:

يوضح الجدول التالي قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

المرضى	قبل التصليب	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	428	420	415	420	427
2	419	409	405	405	402
3	408	404	400	407	408
4	418	415	417	430	432
5	480	474	479	477	484
6	472	466	468	468	478
7	459	458	457	451	461
8	459	451	470	469	469
9	416	424	418	400	405
10	461	460	468	454	451
11	418	411	411	400	401
12	415	415	405	400	402
13	405	402	401	400	403
14	436	431	430	431	436

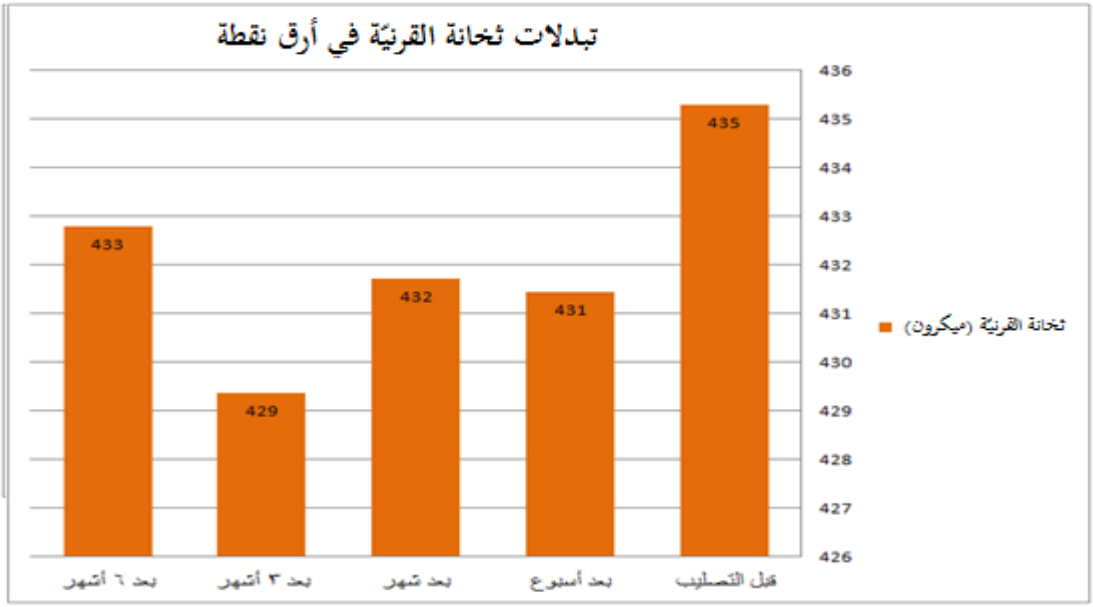
- تراوحت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة للمرضى قبل إجراء التصليب بين 405 و 480 ميكرون بمتوسط حسابي 435 ± 26.
- وبعد أسبوع تراوحت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بين 402 و 474 ميكرون بمتوسط حسابي 431 ± 25.
- وبعد شهر تراوحت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بين 400 و 479 ميكرون بمتوسط حسابي 432 ± 30.
- وبعد 3 أشهر تراوحت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بين 400 و 477 ميكرون بمتوسط حسابي 429 ± 29.

- وبعد 6 أشهر تراوحت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بين 401 و 484 ميكرون بمتوسط حسابي 433 ± 31.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

- لوحظ حدوث انخفاض طفيف في متوسط قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0071. وكان متوسط الانخفاض 3.86 ± 4.52 ميكرون وبنسبة مئوية -0.88%
- حدث انخفاض أيضاً في قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بشكل غير هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0808 وكان متوسط الانخفاض 3.57 ± 7.06 ميكرون وبنسبة مئوية -0.87%
- أما بعد 3 أشهر فقد حدث انخفاض هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P=0.0266 وكان متوسط الانخفاض 5.93 ± 8.78 ميكرون وبنسبة مئوية -1.39%
- و بعد 6 أشهر كان التدني غير هاما إحصائياً وتحسنت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة عن الزيارة السابقة وكانت قيمة P= 0.3552 وكان متوسط الانخفاض 2.50 ± 9.76 ميكرون وبنسبة مئوية -0.62%

و يمثل الشكل التالي تبدلات قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.



8 -تبدلات قيمة الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max

يوضح الجدول التالي قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max للمرضى قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر

المرضى	قبل التصليب	بعد أسبوع	بعد شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	59.00	59.00	57.00	58.00	59.00
2	64.00	64.00	63.00	63.00	64.00
3	56.00	56.00	56.00	54.62	54.93
4	50.04	50.23	50.00	49.25	50.20
5	50.93	50.67	50.91	50.20	50.34
6	51.09	50.92	50.62	50.32	50.75
7	55.41	55.37	54.55	54.60	54.97
8	53.40	53.25	52.74	53.73	53.51
9	69.61	68.37	68.18	68.93	68.57
10	53.09	53.23	53.19	53.84	53.55
11	59.73	59.60	59.40	59.80	59.80
12	63.90	63.30	63.50	62.90	62.70
13	57.60	57.00	56.60	56.06	54.96
14	49.30	48.00	48.23	48.23	49.00

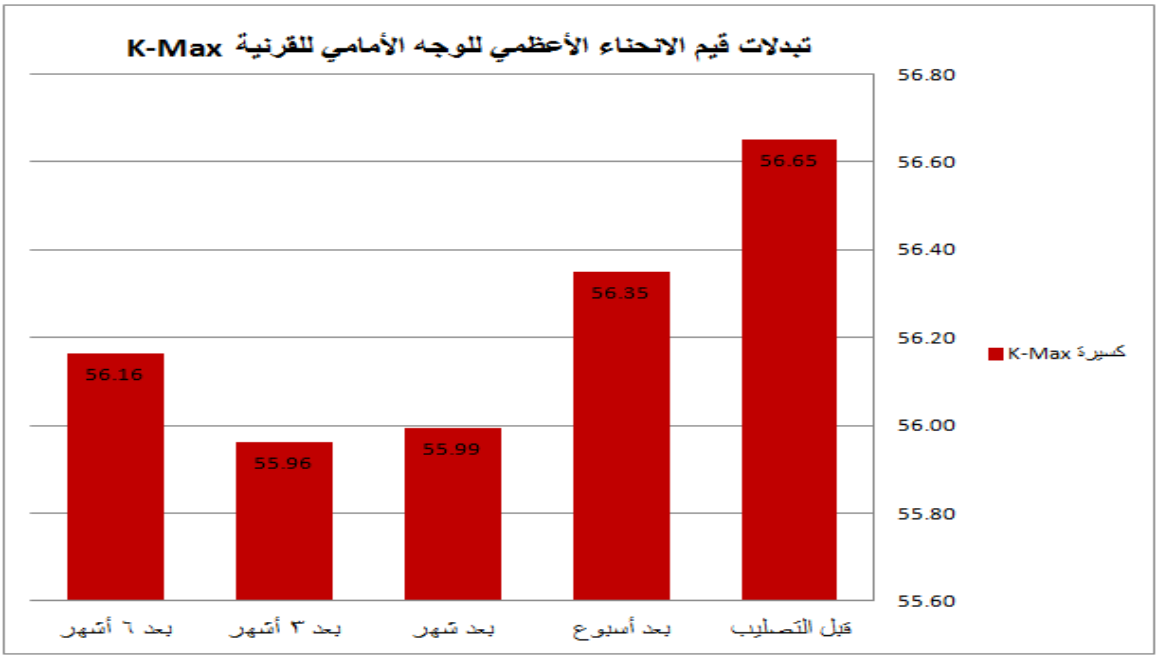
- تراوحت قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max للمرضى قبل إجراء التصليب بين 49.30 و 69.31 كسيرة بمتوسط حسابي 56.65 ± 6.06.
- وبعد أسبوع تراوحت قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بين 48.00 و 68.37 كسيرة بمتوسط حسابي 56.35 ± 5.94.
- وبعد شهر تراوحت قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بين 48.23 و 68.18 كسيرة بمتوسط حسابي 55.99 ± 5.81.
- وبعد 3 أشهر تراوحت قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بين 48.23 و 68.93 كسيرة بمتوسط حسابي 55.96 ± 6.00.

- وبعد 6 أشهر تراوحت قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بين 49.00 و 68.57 كسيرة بمتوسط حسابي 56.16 ± 5.87.

ولدى دراسة الفروق تبين مايلي:

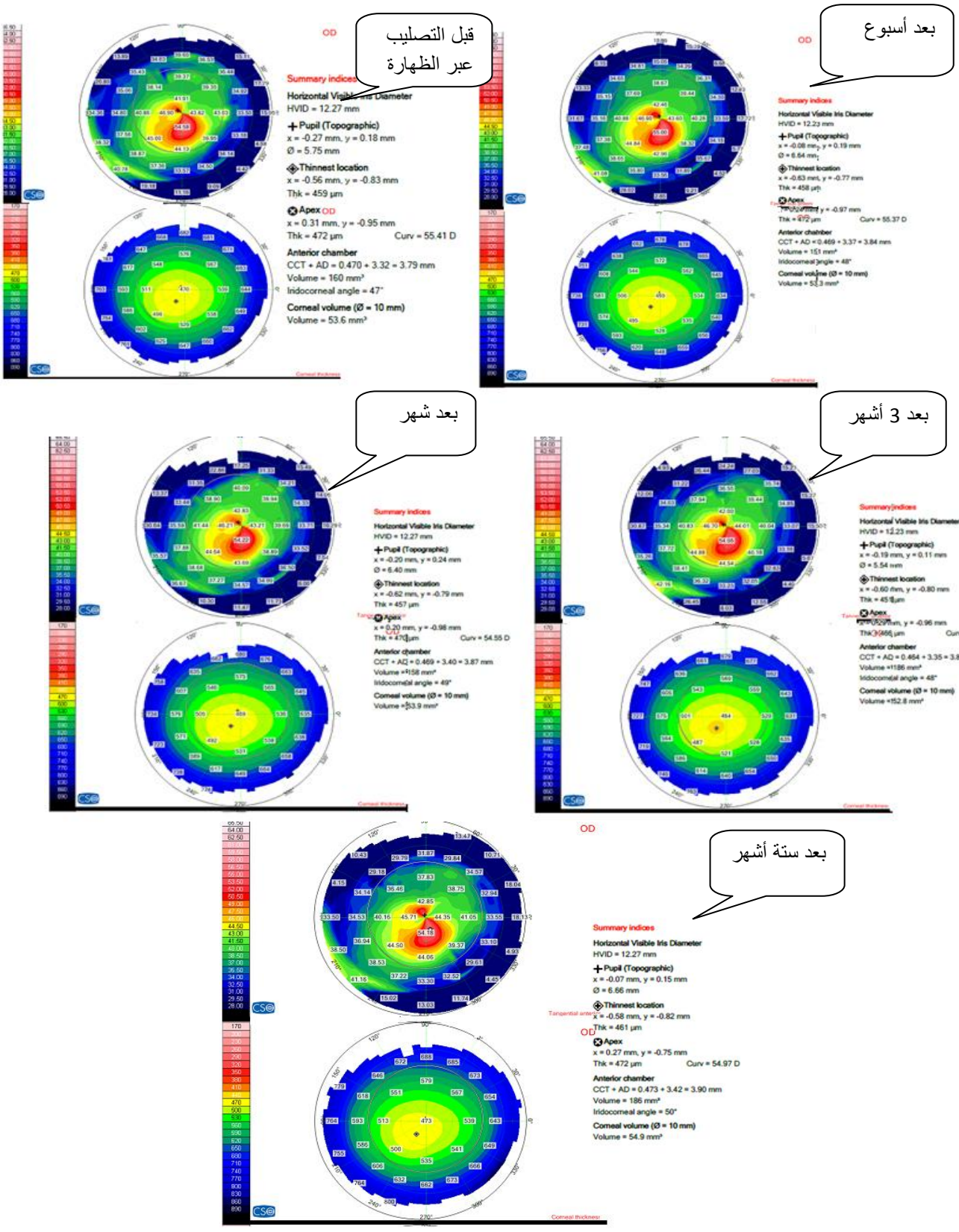
- لوحظ حدوث انخفاض طفيف في قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0327. وكان متوسط الانخفاض 0.30 كسيرة ± 0.47.
- حدث انخفاض أيضاً في قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0015 وكان متوسط الانخفاض 0.66 كسيرة ± 0.61.
- و بعد 3 أشهر حدث انخفاض هام إحصائياً أيضاً حيث بلغت قيمة P=0.0015 وكان متوسط الانخفاض 0.69 كسيرة ± 0.64.
- و بعد 6 أشهر كان التدني هاما إحصائياً أيضاً ولكن قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max ازدادت عن الزيارة السابقة وكانت قيمة P= 0.0402 وكان متوسط الانخفاض 0.49 ± 0.80.

و يمثل الشكل التالي تبدلات قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max و ذلك قبل إجراء التصليب وبعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، 6 أشهر.



ونعرض فيما يلي صور طبوغرافيا لخرائط الثخانة و انحناء الوجه الأمامي للقرنية رقم 7 قبل إجراء التصليب

وخلال فترة المتابعة (أسبوع،شهر،3 أشهر، و6أشهر)



المناقشة

في البداية يجب التنويه إلى أنّ دراستنا هي الأولى عالمياً التي درست احتمال الأذية البطانيّة الناجم عن استخدام البنزالكونيوم كلورايد في التصليب عبر الظهارة، فالبرغم من وجود دراسات منشورة حول تصليب القرنيّة عبر الظهارة إلا أنها اختلفت مع هذه الدراسة إما بالمواد المستخدمة مع المرور العابر على تبدلات البطانة، أو اختلفت بتركيز البنزالكونيوم دون التطرق نهائياً لتبدلات البطانة، وعليه تمت المقارنة مع المشعرات المدروسة و المشتركة مع دراستنا للاستئناس تارة وللايضاح تارة أخرى.

أولاً: مناقشة تبدلات حدّة الإبصار غير المصححة:

يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات حدّة الإبصار غير المُصحّحة عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
النسبة المئوية	%2.14	% 7.14	%7.86	%11.43
P value	0.0823	0.0008	0.0002	0.0001 >

بالعودة الى نتائج تبدلات حدّة الإبصار غير المُصحّحة لوحظ حدوث تحسُّن بحدّة الإبصار بعد أسبوع بشكل غيرهام إحصائياً وبنسبة 2.14% ولكن بعد شهر أصبح التحسُّن هام إحصائياً ونسبته 7.14 % وازداد التحسُّن بعد مرور 3 و 6 أشهر وكانت النسبة 7.86% و 11.43% على التوالي.

ولا توجد دراسات سريرية منشورة عن استخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز0,01 % في التصليب الكيميائي الضوئي.

وهنا لابد أن نذكر أن الهدف الأساسي من إجراء التصليب الكيميائي الضوئي هو المحافظة على القرنيّة في حالة ثبات ومنع استمرار ترقي الإصابة بالقرنيّة المخروطية فهي ليست عملية انكسارية Refractive Surgery وإن حدوث تحسُّن في حدّة الإبصار هو تأثير مرغوب ولكنه ليس الهدف الاساسي من إجراء التصليب.

ثانيا: مناقشة تبدلات حدّة الإبصار المصححة:

يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات حدّة الإبصار المُصحّحة عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
النسبة المئوية	%3.57	% 10.71	%12.86	%16.43
P value	0.0548	0.0015	0.0006	0.0003

بالعودة إلى نتائج تبدلات حدّة الإبصار المُصحّحة لوحظ حدوث تحسُّن بحدّة الإبصار بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وبنسبة 3.57% ولكن بعد شهر أصبح التحسُّن هام إحصائياً ونسبته 10.71 % وازداد التحسُّن بعد مرور 3 و 6 أشهر وكانت النسبة 12.86% و 16.43% على التوالي.

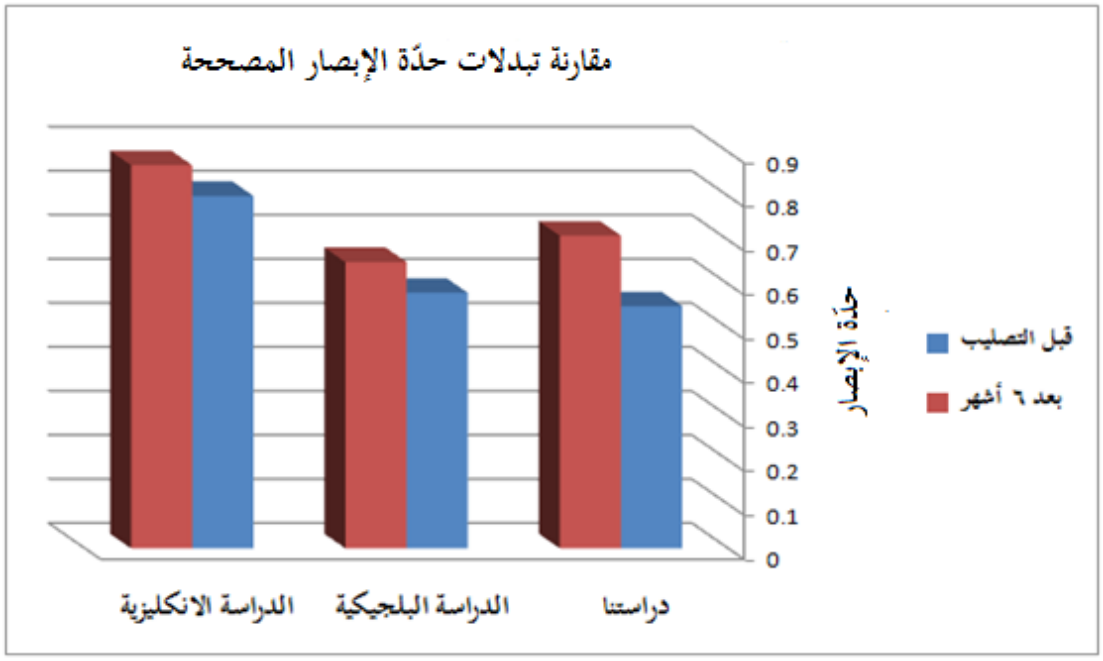
وكما ذكرنا أنه لا توجد دراسات سريرية منشورة عن استخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,01 % في التصليب الكيميائي الضوئي

ولكن بالمقارنة مع الدراسة البلجيكية التي أجريت في *Antwerp University Hospital* [98] على سبعة أعين لخمس مرضى التي استخدمت محلول الريبوفلافين المحلول

بالدكستران مع البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,005% لإجراء التصليب عبر الظهارة حيث لاحظت تحسُّن حدّة الإبصار المُصحّحة بشكل هام إحصائياً وبمتوسط 0,07 ± 0,02.

وفي الدراسة التي أجراها Leccisotti97 [97] على51 مريض في انكلترا بإجراء التصليب عبر الظهارة باستخدام الريبومايسين المكون(من الجنتاميسين 0,3% و EDTA0,01% والبنزالكونيوم كلورايد 0,01%) بمتوسط 0,07± 0.083 و كان التحسُّن هام إحصائياً.

والجدير بالذكر أن التحسُّن بالدراستين السابقتين أقل من التحسُّن الحاصل عند إجراء التصليب التقليدي مع كشط الظهارة حسب دراسة wollensak [99] فكان التحسُّن بمتوسط 0,126 ، أما في دراستنا كان التحسُّن بعد 6 أشهر هاماً إحصائياً وقيمة P= 0.0003 وبشكل أكبر حيث كان متوسط التحسُّن لدينا 0.16 ± 0.13 وهو قريب من التصليب التقليدي.



ثالثا: مناقشة تبدلات المكافئ الكروي للتصحيح:

يمثل الجدول التالي متوسط المكافئ الكروي للتصحيح عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
التغير (كسيرة)	0.07-	0.82	0.93	0.95
P value	0.3356	0.0071	0.0023	0.0016

بالعودة الى نتائج تبدلات المكافئ الكروي للتصحيح لوحظ حدوث تدنٍ بالمكافئ الكروي بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وبمتوسط -0.07 كسيرة. ولكن بعد شهر أصبح التحسُّن هام إحصائياً وقيمته 0.82 كسيرة، بعد مرور 3 أشهر كان التحسُّن هام إحصائياً وأكثر من الزيارة السابقة وكانت القيمة 0.93 كسيرة. وبعد 6 أشهر كان التحسُّن هام إحصائياً أيضا وأكبر من 3 أشهر وكانت قيمته 0.95 كسيرة.

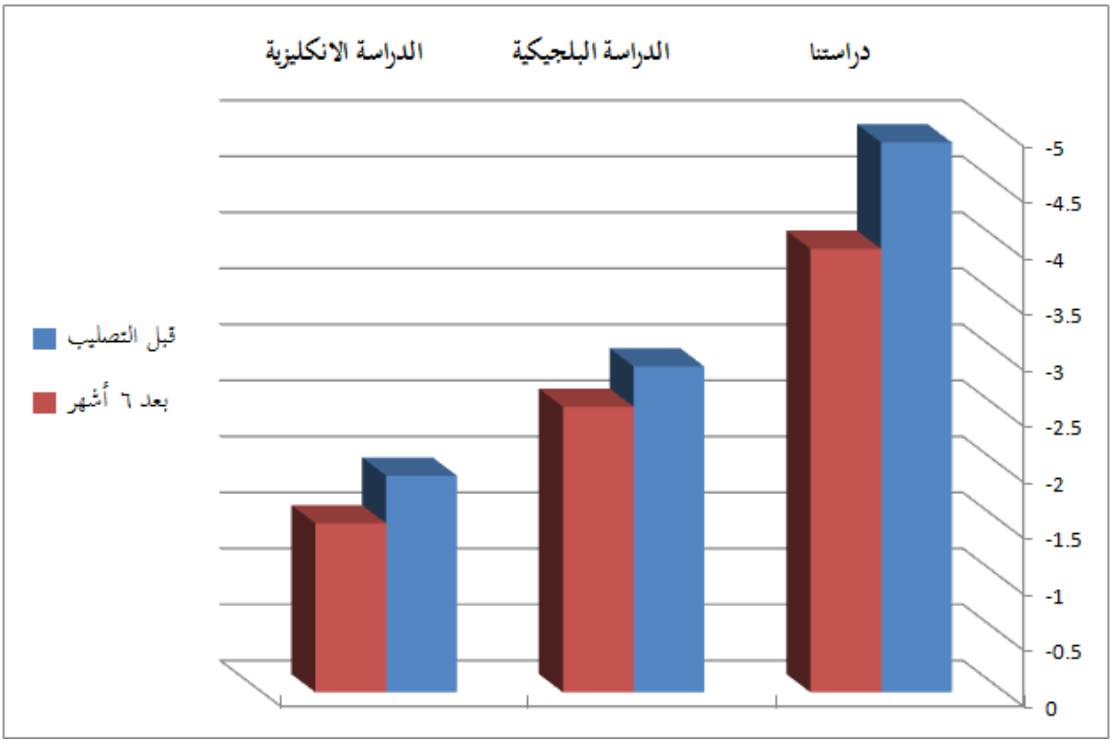
وكما ذكرنا أنه لا توجد دراسات سريرية منشورة عن استخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز0,01 % في التصليب الكيميائي الضوئي.

لوحظ في الدراسة البلجيكية التي أجريت في *Antwerp University Hospital* حدوث تدنٍ بالمكافئ الكروي بعد 6 أشهر بمتوسط تحسُّن - 0,33±0,17 كسيرة.

وفي الدراسة التي أجراها Leccisotti على51 مريض بإجراء التصليب عبر الظهارة باستخدام الريبومايسين المكون(من الجنتاميسين 0,3% و EDTA0,01% والبنزالكونيوم كلورايد 0,01%) كان التحسُّن غير هام إحصائياً بمتوسط - 0,35± 0,66 كسيرة .

ومن الجدير بالذكر أن التحسُّن بالدراستين السابقتين أقل من التحسُّن الحاصل عند إجراء التصليب التقليدي مع كشط الظهارة حسب دراسة wollensak فكان التحسُّن بمتوسط 1,14 كسيرة.

أما في دراستنا كان التحسُّن بعد 6 أشهر هاما إحصائياً وقيمة P= 0.0016 وبشكل أكبر حيث كان متوسط التحسُّن لدينا، وهو قريب من التصليب التقليدي حيث بلغ 0.95± 0.89 كسيرة.



رابعا: مناقشة تبدلات تعداد بطانة القرنية:

يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات تعداد بطانة القرنيّة عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
النسبة المئوية	%0.53 -	%1.03 -	%1.57 -	%0.91 -
P value	0.5563	0.1426	0.01	0.3071

بالعودة إلى نتائج تبدلات تعداد بطانة القرنيّة لوحظ حدوث تدنٍ بتعداد بطانة القرنيّة بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وبنسبة 0.53%. و بعد شهر ازداد التدني بتعداد بطانة القرنيّة وكان غير هام إحصائياً أيضاً ونسبته 1.03%، بعد مرور 3 أشهر كان التدني هام إحصائياً وكانت النسبة 1.57%. وبعد 6 أشهر لوحظ تراجع الانخفاض بتعداد بطانة القرنيّة عن السابق مع تحسُّن بالتعداد وكان الانخفاض غير هام إحصائياً وكانت نسبته 0.91%.

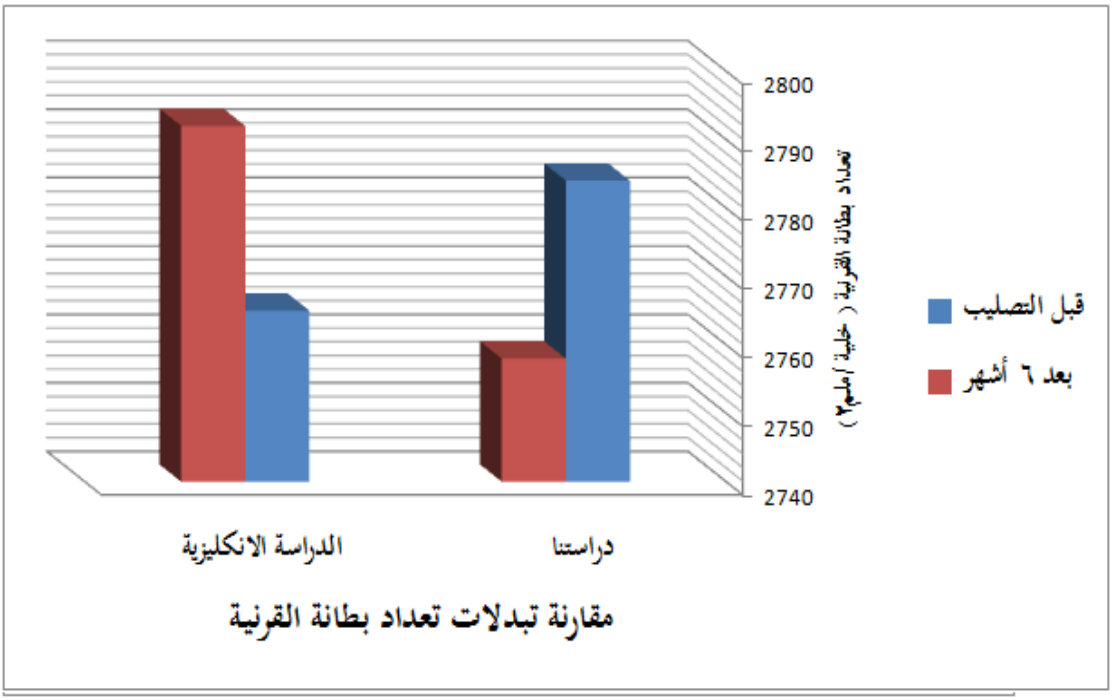
ومنه نستنتج أنه بالرغم من التدني الطفيف بتعداد الخلايا إلا أنه كان غير هام إحصائياً بجميع المتابعات باستثناء بعد 3 أشهر حيث كان الانخفاض هام إحصائياً ولكن غير هام سريرياً حيث لم يلاحظ وجود وذمة قرنية أو تغير بشفوفية القرنية، ولذلك يمكن اعتبار أن استخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,01% عند تطبيقه على سطح القرنيّة لتعزيز نفوذية الظهارة للريبوفلافين غير مؤذ للبطانة، وقد يكون السبب أنه بالرغم من أن تركيز 0,01% يعتبر سام لخلايا البطانة عند التعرض المباشر إلا أنه يبدو عند تطبيقه بهذا التركيز على سطح القرنيّة لا يصل بنفس التركيز للحمة الخلفية وللبطانة وهذا يبدو منطقي بالرغم من أن اللحمة قد لا تشكل حاجز

لنفوذيته، وهذا يتماشى مع أن تركيز الريوفلافين بالغرفة الأمامية عند استخدام الطريقة التقليدية بعد كشط القرنيّة وازالة العائق لنفوذيتة يكون 0,002%، بالرغم من تطبيقه بتركيز 0,1% على سطح القرنية.

وكما ذكرنا أنه لا توجد دراسات سريرية منشورة عن استخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز0,01 % في التصليب الكيميائي الضوئي عبر الظهارة وتأثيره على البطانة القرنيّة عند الإستخدام المتكرر وبفواصل قليلة ، حيث تعتبر دراستنا الأولى في دراسة هذا التأثير.

وبالرغم من الإختلاف بين الطريقة التي أجريناه وطريقة Leccisotti بدراسته فالجدير بالذكر ان متوسط تعداد الخلايا قبل التصليب كان 2765 ± 176 وبعد التصليب اصبح 2792 ± 148 وكان الفرق غير هام احصائياً

في حين لم تتطرق الدراسة البجيكية لدراسة البطانة بعد اجراء التصليب بمساعدة البنزالكونيوم كلورايد 0,005%.



مقارنة تبدلات تعداد بطانة القرنية

خامسا: مناقشة تبدلات النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع في بطانة القرنية:

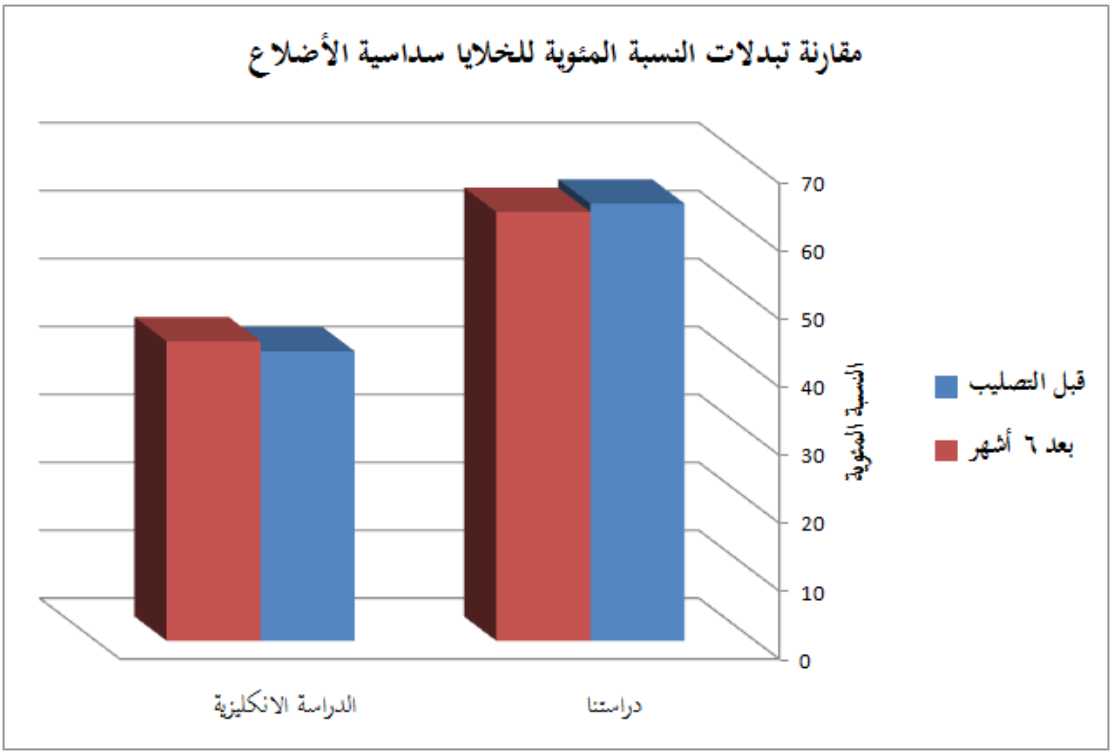
يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع في بطانة القرنيّة عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
النسبة المئوية	%4.07 -	%3.57 -	%5.07 -	%1.21 -
P value	0.0009	0.0128	0.0012	0.3824

بالعودة الى نتائج تبدلات لتبدلات النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع في بطانة القرنيّة لوحظ حدوث تدني في هذه النسبة بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وبنسبة 4.07%. و بعد شهر استمر حدوث تدني بشكل هام إحصائياً ونسبته 3.57%، وبعد مرور 3 أشهر ازداد التدني بشكل هام إحصائياً أيضاً وكانت النسبة 5.07%. وبعد 6 أشهر لوحظ تراجع الانخفاض بالنسبة المئوية عن السابق مع تحسُّن بهذه النسبة وكان الانخفاض غير هام إحصائياً وكانت نسبته 1.21%.

وكما أسلفنا من الإختلاف بين الطريقة التي أجريناه وطريقة Leccisotti بدراسته إلا أنه كانت نسبة الخلايا السداسية قبل التصليب 42,6% وأصبح بعده بفرق غير هام إحصائياً 44,1 %

ولم تتطرق الدراسة البلجيكية لدراسة البطانة بعد اجراء التصليب بمساعدة البنزالكونيوم كلورايد 0,005%.



سادسا: مناقشة تبدلات معامل اختلاف حجوم الخلايا في بطانة القرنية:

يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات معامل اختلاف حجوم الخلايا في بطانة القرنيّة عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
النسبة المئوية	%0.3-	%0.3	%0.4 -	%0.3 -
P value	0.9448	0.589	0.4246	0.5627

بالعودة الى نتائج تبدلات معامل اختلاف حجوم الخلايا في بطانة القرنيّة لوحظ حدوث تدني طفيف جداً في هذه النسبة بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وبنسبة -0.3%. و بعد شهر لوحظ حدوث ازدياد طفيف جداً في هذه النسبة بشكل غير هام إحصائياً ونسبته 0.3%، وبعد مرور 3 أشهر حدث انخفاض بشكل غير هام إحصائياً أيضاً وكانت النسبة -0.4%. وبعد 6 أشهر كان الانخفاض غير هام إحصائياً وكانت نسبته -0.3%.

وهذه النتيجة تتماشى مع نتيجة عدم حدوث ضياع مهم بخلايا البطانة وبالتالي عدم الحاجة للمعاوضة وبالتالي ارتفاع معامل حجوم الخلايا.

و لم تتطرق كلا الدراستين للدراسة معامل اختلاف حجوم الخلايا.

سابعا: مناقشة تبدلات ثخانة القرنيّة في أرق نقطة:

يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات ثخانة القرنيّة في أرق نقطة القرنيّة عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

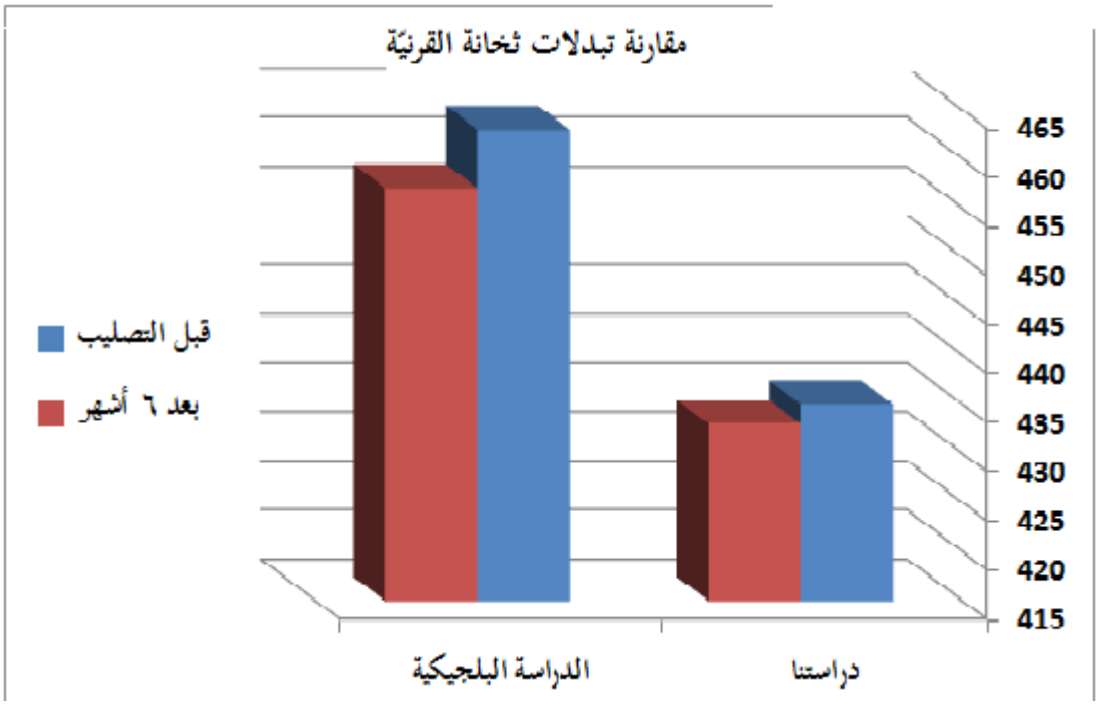
	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
النسبة المئوية	%0.88-	%0.87-	%1.39-	%0.62-
P value	0.0071	0.0808	0.0266	0.3552

بالعودة الى نتائج تبدلات ثخانة القرنيّة في أرق نقطة لوحظ حدوث تدني طفيف جداً في هذه االثخانة بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وبنسبة 0.88%و بعد شهر لوحظ حدوث ازدياد طفيف بحيث أصبحت غير هام إحصائياً ونسبته -0.87%، وبعد مرور 3 أشهر كان الفرق هام إحصائياً وكانت النسبة 1.39%. وبعد 6 أشهر كان النقص غير هام إحصائياً وكانت نسبته -0.62%.

إن النتيجة الحاصلة تبين أنه لا يوجد انخفاض كبير في ثخانة القرنيّة بعد التصليب عبر الظهارة وهذا قد يكون ناجم عن عدم استعمال الدكستران في دراستنا بالإضافة لعدم الحاجة لكشط الظهارة، وإنّ هذه النتيجة مهمة حيث تسمح بإعادة المحاولة في حال الفشل وخاصة عند القرنيات قليلة الثخانة.

إن الدراسة البلجيكية لاحظت عدم حدوث نقص بالثخانة حيث كان النقص غير هام إحصائياً ومتوسط 6.3 ± 1,77 . و لم يتطرق Leccisotti لثخانة القرنيّة في دراسته.

إن الدرسات على التصليب بالطريقة التقليدية حسب wollensak أظهرت أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بنقص الثخانة الحادث بعد6 أشهر من التصليب بالرغم من حدوث فرق هام بمتابعات 1 شهر بمتوسط 56,2 و 3 أشهر بمتوسط 53,9 حيث تراجع النقص الحادث بعد 6 أشهر وأصبح متوسط النقص 13,4[99]



ثامناً: مناقشة تبدلات قيمة الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max:

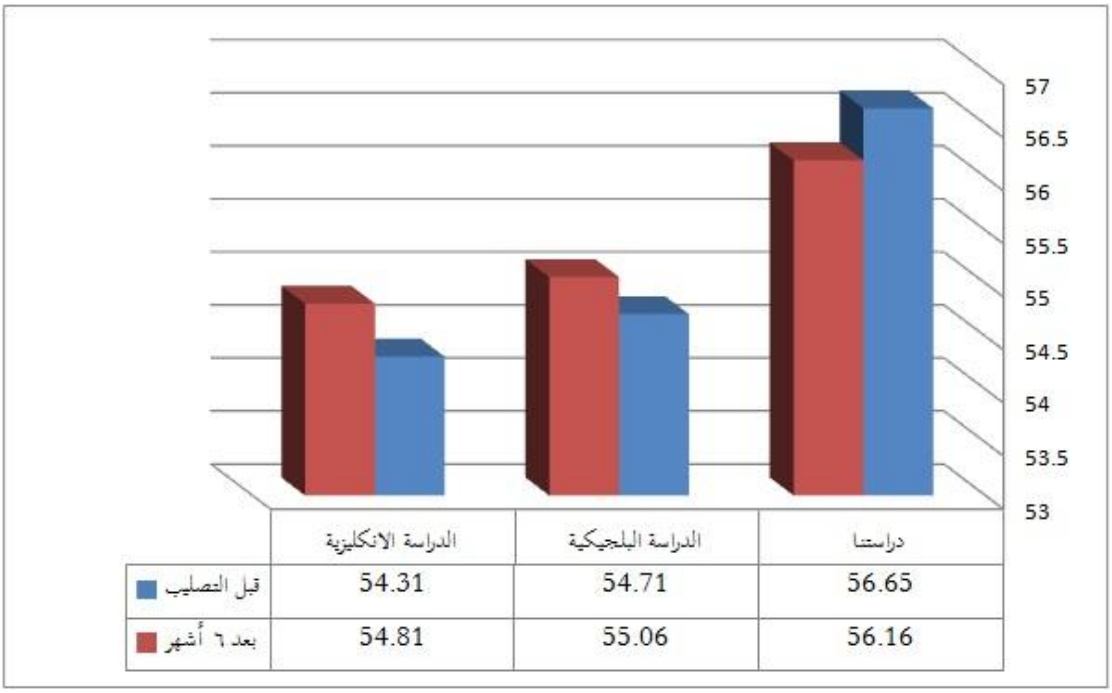
يمثل الجدول التالي النسب المئوية لتبدلات قيمة الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max عند مرضى الدراسة بعد أسبوع، شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

	بعد 1 أسبوع	بعد 1 شهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
التغير (كسيرة)	0.30 -	0.66 -	0.69 -	0.49 -
P value	0.0327	0.0015	0.0015	0.0402

بالعودة إلى نتائج تبدلات قيمة الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max لوحظ حدوث انخفاض بهذه القيمة بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وبمتوسط 0.30 كسيرة. و بعد شهر كان الانخفاض هام إحصائياً أيضاً وقيمته 0.66 كسيرة، بعد مرور 3 أشهر كان التحسُّن هام إحصائياً وكانت القيمة 0.69 كسيرة. وبعد 6 أشهر كان التحسُّن هام إحصائياً أيضا ولكنه أقل من 3 أشهر وكانت قيمته 0.49 كسيرة.

وقد أظهرت الدراسة البلجيكية التي أجريت في مشفى أنتورب أن انحناء القرنيّة الأعظمي ازداد بمتوسط 0,35 ± 0,25 كسيرة بعد 6 أشهر من المتابعة ،وهذا يتماشى مع الدراسة التي أجراها Leccisotti حيث لاحظت زيادة بالانحناء بمتوسط 0,51 كسيرة بعد 6 أشهر من المتابعة.

في حين أن التصليب التقليدي مع كشط الظهارة حسب دراسة *wollensak* كان التحسُّن بمتوسط 2 كسيرة بالمتابعة النهائية بعد 6 أشهر. ومنه نستنتج أنه و بالرغم من التحسُّن الذي حدث لدينا إلا أنه أقل بشكل واضح من الطريقة التقليدية وقد يكون هذا مؤشر بأن التصليب عبر الظهارة أقل بالفعالية ولكنه كافي بحسب المتابعة حتى الآن لإيقاف تطور القرنيّة المخروطية.



	الدراسة الانكليزية	الدراسة البلجيكية	دراستنا
قبل التصليب	54.31	54.71	56.65
بعد ٦ أشهر	54.81	55.06	56.16

لم تسجل لدينا أي حالة اختلاط، بالاضافة لعدم حصول تغيم قرنية عند أي من مرضى الدراسة خلال كامل المتابعة، كما لم تسجلأاي حالة نكس أو ترقي للقرنيات المعالجة .

الخلاصة والتوصيات

.

خلُصت الدراسة إلى النتائج التالية:

يعد تصليب القرنيّة الكيميائي الضوئي عبر الظهارة أحد الخيارات الواعدة لتدبير القرنيّة المخروطية حيث توصلنا إلى أن:

استخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,01% لخلخلة الوصلات المتينة لظهارة القرنيّة وبالتالي تعزيز نفوذية الريبوفلافين المنحل بالماء عن طريق الاستخدام الموضعي على سطح القرنيّة فعال ودون إحداث أذية بخلايا البطانة.

كما أن التصليب عبر الظهارة بمساعدة البنزالكونيوم كلورايد 0,01% أظهر قدرة على تحسين حدّة الإبصار غير المُصحّحة والمُصحّحة بالاضافة لتحسين قيمة المكافئ الكروي وبشكل هام .

و بالرغم من أن التصليب عبر الظهارة يظهر فعالية أقل من التصليب التقليدي من حيث إنقاص انحناء القرنيّة وباعتبار أن الهدف من التصليب هو ايقاف ترقي القرنيّة المخروطية وأن تحسُّن العوامل الاخرى هي من التأثيرات المرغوبة . فالتصليب عبر الظهارة يحافظ على القرنيّة في حالة ثبات ويمنع ترقي الإصابة على استمرار المتابعة لمدة 6 أشهر. ولكن يجب استمرار متابعة المرضى لفترات أطول للتأكد من عدم زيادة قيم K و بالتالي نكس القرنيّة المخروطية.

إن عدم الحاجة لتسحيج ظهارة القرنيّة وغياب الألم يجعل هذه الطريقة مفضّلة وبالأخص عند المرضى غير المتعاونين مثل الصغار كما أنه يقلل بشكل كبير احتمال الالتتان ويسمح بالعودة الباكرة لممارسة الفعالية اليومية بسبب عدم تدني حدّة الإبصار الناتج عن التسحيج.

أخيرا يمكن القول أنه بالامكان الاعتماد على هذه الطريقة الجديدة وبشكل آمن وفعال إما كعلاج بدئي خصوصاً عند المرضى غير المتعاونين أو كعلاج داعم لمن أجري لديهم تصليب سابق مع نكس أو من لا يمكن أجراء التصليب التقليدي كأن تكون ثخانة القرنيّة أقل من 400 مكرون بعد كشط الظهارة.

يُنصح باللجوء لهذه الطريقة كخط علاج أول عند كل مرضى القرنية المخروطية غير المعالجة بالتصليب سابقاَ والمستقرة سريرياَ وطبوغرافياَ مع وجود تخوّف من ترقي الحالة (حمل لاحق مثلا).

رغم كل الدراسات المنجزة محلياَ وعالمياَ فإنّ جهل سبب القرنية المخروطية يدعو إلى النصح أن تكون مراقبات مرضى القرنية المخروطية دوريّة ودائمة. ويمكن أن يوصى بإجراء دراسات لفترات زمنية أطول لمراقبة تبدلات القرنيّة المخروطية المجرى لها التصليب والتأكد من عدم تطور الحالة المرضية.

ملخص الدراسة باللغة العربية

ملخص البحث

تأثير البنزالكونيوم كلورايد على بطانة القرنيّة المخروطية المعالجة بالتصليب الكيماوي الضوئي عبر الظهارة.

م.د ناهل القره

د.عامر دلول

الهدف:

دراسة تأثير البنزالكونيوم كلورايد على بطانة القرنيّة عند استخدامه بتركيز 0,01 في قطرة محلول الريبوفلافين 0,1 % سوي الحلولية (بدون دكستران) بشكل مكثف وبفواصل قصيرة (كل ثلاث دقائق) لمدة نصف ساعة.

مكان البحث: تمت متابعة المرضى في مستشفى المواساة الجامعي، دمشق، سوريا.

أيلول 2011- أيلول 2012

الطرائق

تم إجراء هذه الدراسة التقدمية على 14 عين لـ 7 مريض مصابين بالقرنيّة المخروطية المترقية خضعوا لتصليب قرنيّة كيميائي ضوئي بالريبوفلافين مع البنزالكونيوم كلورايد والأشعة فوق البنفسجية UVA 370nm,3 (mW/cm^2).

أجري فحص عيني شامل بالمصباح الشقي وأخذ ضغط العين مع صورة طبوغرافية للقرنية لتحديد ثخانة ودرجة القرنيّة المخروطية وقيم انحناء سطح القرنيّة و تبدلات الوجه الأمامي و الخلفي للقرنيّة على جهاز تصوير القرنيّة الطبوغرافي *corneal topography system mod . SIRIUS by CSO*

وأجري أيضا لهم صورة لبطانة القرنيّة باستخدام مجهر الانعكاس المرآتي غير التماسي من نوع (*Topcon SP-2000P*) وتم تحليل صور بطانة القرنيّة بواسطة برنامج *ImageNET2000* لاستخراج المعطيات التالية:

- كثافة الخلايا البطانيّة المركزية.
- معامل الاختلاف.
- النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع

أجريت المعالجة بنفس التقنية على مرضى الدراسة وفق مايلي :

- تعقيم الجلد حول العين باستخدام البوفيدون 10 %.
- تقطير الريبوفلافين 0.1% مع بنزالكونيوم كلوريد 0,01% بدون دكستران ودون كشط للظهارة مدة نصف ساعة بتواتر كل ثلاث دقائق دون استخدام فاتح الأجفان.
- التأكد من وصول الريبوفلافين إلى الغرفة الأمامةي على المصباح الشقي.
- تطبيق الأشعة البنفسجية 370 نانومتر مع تقطير ريبوفلافين 0,1% سوي الحلولية بدون بنزالكونيوم كلوريد

- استطاعة 3 ملي واط\ سم2 مدة نصف ساعة الجرعة 5.4 جول\ سم2 .

صاد وقائي (قطرة سيبروفلوكساسين) أربع مرات يوميا لمدة أسبوع

- **المتابعة**:

مراجعة دورية لمرضى الدراسة تم خلالها إعادة الفحص العيني الكامل بالمصباح الشقي في اليوم التالي بالإضافة لصورة الطبوغرافية ومراقبة تعداد وشكل الخلايا البطانيّة مع أخذ حدّة الإبصار وذلك بعد أسبوع وشهر و3 أشهر و6 أشهر.

- **تم دراسة المعايير التالية**:

1. حدّة الإبصار غير المصححة
2. حدّة الإبصار المصححة
3. المكافئ الكروي للتصحيح
4. تعداد خلايا بطانة القرنية
5. نسبة الخلايا سداسية الأضلاع
6. معامل اختلاف حجوم الخلايا
7. التحدب الأعظمي للقرنية K-Max
8. أرق ثخانة للقرنيّة.

معايير إدخال المرضى في الدراسة:

- جميع مرضى القرنيّة المخروطية الذين لديهم إصابة مترقية مثبتة بزيادة انحناء الوجه الأمامي الأعظمي بأكثر من 1.5 كسيرة، أو زيادة بقيمة الحرج بأكثر من 1 كسيرة مع ثخانة قرنية أكبر من 400 ميكرون في أرق نقطة وتعداد خلايا البطانة القرنيّة أكثر من 2000 خلية/مم^2 شريطة عدم وجود أي من معايير الاستبعاد.

معايير الاستبعاد:

- الحمل و الإرضاع.
- إصابة قرنيّة سابقة بالحلأ .
- قصة تحسس على الريبوفلافين.
- إصابة بالداء السكري
- سوابق جراحة سابقة على العين
- أمراض المناعة الذاتية
- التهابات العنبة
- وجود ندبة قرنيّة

<u>النتائج</u>:

تم إجراء المقارنات كالتالي (قبل، بعد أسبوع) ، (قبل، بعد شهر) ، (قبل، بعد 3 أشهر) ، (قبل ، بعد 6 أشهر).

ولمقارنة البيانات:

- تم حساب المتوسّط الحسابي، والانحراف المعياري لكل مجموعة بيانات.
- تم اختيار اختبار Student's t-test للمقارنة وتم وضع فرضيّة العدم Null Hypothesis كالتالي :
  - عدم وجود فارق هام إحصائياً (P>0.05)
  - وجود فارق هام إحصائياً (P<0.05)
- تم إجراء التحليل الإحصائي وحساب قيمة P باستخدام برنامج Graphpad Prism 5

حدّة الإبصار غير المُصحّحة :

لوحظ حدوث تحسُّن في حدّة الإبصار بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0823. وكان متوسط التحسُّن 0.02 ± 0.04. حدث تحسُّن في حدّة الإبصار بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0008 وكان متوسط التحسُّن 0.07 ± 0.06. أما بعد 3 أشهر فكان التحسُّن هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P= 0.0002 وكان متوسط التحسُّن 0.08±0.06.و بعد 6 أشهر كان التحسُّن هاما إحصائياً وقيمة P< 0.0001 ومتوسط التحسن0.11 ± 0.07.

حدّة الإبصار المصححة:

لوحظ حدوث تحسُّن في حدّة الإبصار بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0548. وكان متوسط التحسُّن 0.04 ± 0.06. حدث تحسُّن في حدّة الإبصار بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0015 وكان متوسط التحسُّن 0.11 ± 0.10. وكان بعد 3 أشهر التحسُّن هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P= 0.0006 وكان متوسط التحسُّن 0.13±0.11. وبعد 6 أشهر كان التحسُّن هاما إحصائياً وقيمة P= 0.0003 ومتوسط التحسن0.16 ± 0.13.

تبدلات المكافئ الكروي للتصحيح:

لوحظ حدوث تدني طفيف في متوسط قيمة المكافئ الكروي للتصحيح بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.3356. حدث تحسُّن في متوسط قيمة المكافئ الكروي للتصحيح بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.002 وكان متوسط التحسُّن 0.98 ± 0.94. وبعد 3 أشهر حدث تحسُّن هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P= 0.0059 وكان متوسط التحسُّن 0.75±0.85. بعد 6 أشهر كان التحسُّن هاما إحصائياً وقيمة P= 0.0016 وكان متوسط التحسُّن 0.95±0.89

تبدلات تعداد الخلايا البطانيّة للقرنية:

لوحظ حدوث تدني طفيف في قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.5563. وكان متوسط التدني 12.7 ± 79.22. حدث تدني أكثر في متوسط قيم تعداد خلايا

بطانة القرنيّة بشكل غير هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.1426 وكان متوسط التدني 28.07 ± 67.30. أما بعد 3 أشهر فكان التدني هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P=0.01 وكان متوسط التدني 42.79 ± 53.15. أما بعد 6 أشهر كان التدني غير هاما إحصائياً وتحسنت قيم تعداد خلايا بطانة القرنيّة بعد 3 أشهر وكانت قيمة P= 0.3071 وكان متوسط التدني 25.71 ± 90.50

تبدلات النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع في بطانة القرنية:

لوحظ حدوث انخفاض في قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0009. وكان متوسط الانخفاض 4.07 ± 3.54. استمر الانخفاض في قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0128 وكان متوسط الانخفاض 3.57 ± 4.64. و بعد 3 أشهر كان التدني هام إحصائياً أيضاً حيث بلغت قيمة P=0.0012 وكان متوسط الانخفاض 5.07 ± 4.62.أما بعد 6 أشهر كان التدني غير هاما إحصائياً وتحسنت قيم النسبة المئوية للخلايا سداسية الأضلاع ر وكانت قيمة P= 0.3824 وكان متوسط الانخفاض 1.21 ± 5.03

تبدلات معامل اختلاف حجوم الخلايا في بطانة القرنية:

لوحظ حدوث انخفاض طفيف جدا في متوسط قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بعد أسبوع بشكل غير هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.9448. حدث ازدياد طفيف في قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا بشكل غير هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.589 وكان متوسط الازدياد 0.3 ± 2. و بعد 3 أشهر حدث انخفاض

غير هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P=0.4246 وكان متوسط الانخفاض 0.4 ± 1.9. و بعد 6 أشهر كان التدني غير هاما إحصائياً وتحسنت قيم معامل اختلاف حجوم الخلايا عن الزيارة السابقة وكانت قيمة P= 0.5627 وكان متوسط الانخفاض 0.3 ± 2.

تبدلات ثخانة القرنيّة في أقل نقطة:

لوحظ حدوث انخفاض طفيف في متوسط قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0071. وكان متوسط الانخفاض 3.86 ± 4.52. حدث انخفاض أيضاً في قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة بشكل غير هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0808 وكان متوسط الانخفاض 3.57 ± 7.06. أما بعد 3 أشهر فقد حدث انخفاض هام إحصائياً حيث بلغت قيمة P=0.0266 وكان متوسط الانخفاض 5.93 ± 8.78. و بعد 6 أشهر كان التدني غير هاما إحصائياً وتحسنت قيم ثخانة القرنيّة في أرق نقطة عن الزيارة السابقة وكانت قيمة P= 0.3552 وكان متوسط الانخفاض 2.50 ± 9.76

تبدلات قيمة الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنيّة K-Max:

لوحظ حدوث انخفاض طفيف في قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنيذة K-Max بعد أسبوع بشكل هام إحصائياً وكانت قيمة P= 0.0327. وكان متوسط الانخفاض 0.30 كسيرة ± 0.47. حدث انخفاض أيضاً في قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max بشكل هام إحصائياً بعد شهر فكانت قيمة P= 0.0015 وكان متوسط الانخفاض 0.66 كسيرة ± 0.61. وبعد 3 أشهر حدث انخفاض هام إحصائياً أيضاً

حيث بلغت قيمة P=0.0015 وكان متوسط الانخفاض 0.69 كسيرة ± 0.64. وبعد 6 أشهر كان التدني هاما إحصائياً أيضاً ولكن قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max ازدادت عن الزيارة السابقة وكانت قيمة P= 0.0402 وكان متوسط الانخفاض 0.49 ± 0.80

الخلاصة و التوصيات

إن تصليب القرنيّة الكيماوي الضوئي عبر الظهارة باستخدام البنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0,01% فعال حيث لوحظ ثبات في القرنيّة المخروطية وتحسُّن في قيم الانحناء الأعظمي للوجه الأمامي للقرنية K-Max مع ثبات في ثخانة القرنيّة ،كما أدى إلى تحسُّن في حدّة الإبصار المُصحّحة وغير المُصحّحة مع تحسُّن بقيم المكافئ الكروي . وهو أمن حيث لم يلاحظ تدنٍ هام في تعداد الخلايا البطانيّة أو نسبة الخلايا السداسية أو زيادة بمعامل حجوم الخلايا .

بالامكان الاعتماد على هذه الطريقة الجديدة وبشكل آمن وفعال أما كعلاج بدئي أو داعم لمن أجري لديهم تصليب سابق مع نكس أو من لا يمكن أجراء التصليب التقليدي كأن تكون ثخانة القرنيّة أقل من 400 ميكرون بعد كشط الظهارة.

ويمكن أن يوصى بإجراء دراسات لفترات زمنية أطول لمراقبة تبدلات القرنيّة المخروطية المجرى لها التصليب والتأكد من عدم تطور الحالة المرضية

ملخص الدراسة باللغة الانكليزية

Abstract

The effect of benzalkonium chloride on the corneal endothelium cells in keratoconus which is treated via transepithelial photochemical cross linking.

Proff Assistant.Dr. Nahel AlKara.

Dr. Amer Daloul

purpose:

The effect of benzalkonium chloride on the corneal endothelium cells in keratoconus which is treated via transepithelial photochemical cross linking

Location:

Department of Ophthalmology- Almouassat University Hospital between September 2011 and September 2012.

Materials and methods

This perspective non-randomized case series evaluated 14 eyes for 7 patients with keratoconus that underwent transepithelial corneal cross-linking (C3R) where the epithelium was left intact, a solution of riboflavin that contained BAC in 0,01%was used with ultraviolet-A (UVA, 370 nm, 3 mW/cm^2)

The surgery and the desired results of cross linking were explained to the patients ; and the patients didn't refuse to be part of this study.

All patients had the following tests:

1. Determination the best and un corrected visual acuity and the refraction

2. Slit lamp eye examination with a full measure of the intraocular pressure.

3.Evaluation included Central Endothelial cell Density, Hexagonality and Coefficient of Variation

4. Corneal topography (. SIRIUS by CSO) to study the thickness, corneal curvature values, and changes in the front and back of the cornea elevation.

The patients were treated with the same technique as following:

• sterilization of the skin around the eye using a 10% povidone.

• Distillation solution of riboflavin 0.1% that contained BAC in 0,01% for half-hour with frequency of two minutes without the use of speculum.

• Ensure access of the riboflavin to the anterior chamber by examining on the slit lamp.

• The application of UV 370 nm with a capacity 3 ml watts \ cm 2 and 5.4 dose Jules \ cm 2 for half an hour with continued distillation riboflavin 0.1% without BAC.

• Follow up was at week -1month - 3 months and 6 months, to examine and to make corneal topography and specular microscope .

Criteria for entry of patients in the study:

Keratoconus with documented progression(Progression was defined by an increase in maximum keratometry of 1.5 diopter (D) in 6 months in the past or astigmatism increased by 1.00 diopter (D)), endothelial cell count _2000 cells/mm2, and corneal thickness _400 µm at the thinnest point

Exclusion criteria:

1. Pregnancy and lactation.
2. Cornea with previous herpes infection.
3. Sensitivity of riboflavin.
4. The presence of corneal scar
5. Previous ocular surgery,
6. Active ocular infections,
7. Autoimmune disease,
8. Diabetes

Follow-ups:

Patients were followed up after a week, month, 3 months, 6 months and the following values were taken:

1.Uncorrected visual acuity

2.Corrected visual acuity

3. Spherical Equivalent

4. Kmax

5. Corneal thickness in the thinnest location

6. Central Endothelial cell Density

7.Hexagonality

8.Coefficient of Variation

Results :

Uncorrected and best corrected distance visual acuity showed a statistically significant improvement at 6 months. The maximum K also showed a statistically significant improvement pachymetry at the thinnest point ,Central Endothelial cell Density, Hexagonality and Coefficient of Variation showed no statistically significant progression throughout the study .No patient developed corneal haze or other complications.

Conclusion :

Transepithelial CXL assisted by benzalkonium cloride 0,01% treatment appeared to halt keratoconus progression with a statistically significant improvement in measured visual and topographic parameters. The treatment was safe and well tolerated. It is noninvasive and has advantages like absence of pain, decreased risk of infections and complications and to early return to contact lens use and daily activitiy nature makes it a potentially useful treatment in cases in which epithelial debridement is ideally avoided, such as pediatric cases, uncooperative patients, and in eyes with thin corneas.

The results seem promising and indicate that further modifications of the transepithelial CXL technique could lead to the same stiffening effect as standard CXL.

Definitive judgment on the value of transepithelial CXL may require a paired-eye,

randomized, controlled study, evaluating the longterm efficacy and side effects of each procedure

References:

1. Daniel G. Dawson, Mitchell A. Watsky, Dayle H. GeroSki and Henry F. Edelhauser. Duane clinical ophthalmology on CD-Rom (Volume 2) Cornea and Sclera.Lippincott William&Wilkins. 2006.
2. Sai Kolli. Ioannis M Aslanides : Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus, Expert Opin. Drug Saf. (2010) 9(6):949-957
3. Ehlers N: Some comparative studies on the mammalian corneal epithelium. Acta Ophthalmol (Copenh) 48:821‘1970
4. Klyce SD: Transport of Na‘ Cl‘ and water by the rabbit corneal epithelium at resting potential. Am J Physiol 228:1446 ‘1975
5. fundamentals and principles of ophthalmology, Basic and Clinical Science Course: section 2 :Thomas J. Liesegang, Gregory L. Skuta, Louis B. Cantor: 2007_2008
6. Hanna C‘ Bicknell DS‘ O'Brien J: Cell turnover in the adult human eye. Arch Ophthalmol 65:695‘ 1961
7. Muller et al ‘ The architecture of the corneal stroma; Br J Ophthalmol 2001;85:379-381 doi:10.1136/bjo.85.4.379
8. Newsome DA‘ Gross J‘ Hassell JR: Human corneal stroma contains three distinct collagens. Invest Ophthalmol Vis Sci 22:376‘ 1982
9. Hamada R‘ Giraud JP‘ Graft B‘ et al: Étude analytique et statistique des lamelles‘ des keratocytes‘ des fibrilles de collagène de la région centrale de la cornée humaine normale. Arch Ophtalmol (Paris) 32:563‘ 1972
10. Maurice DM: The cornea and sclera. p. 1. In Davson H (ed): The Eye. Vol. 1B. Vegetative Physiology and Biochemistry. 3rd Ed. Academic Press‘ Orlando‘ FL‘ 1984
11. Madri JA‘ Roll J‘ Furthmay H‘ et al: Ultrastructural localization of fibronectin and laminin in the basement membrane of the murine kidney. J Cell Biol 86:682‘ 1980

12. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, et al: Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 20:738, 1981

13. Giraud JP, Pouliquen Y, Offret G, et al: Statistical morphometric studies in normal human and rabbit corneal stroma. Exp Eye Res 21:221, 1975

14. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell E: Histology of the Human Eye. WB Saunders, Philadelphia, 1971

15. Praus R, Brettschneider I: Glycosaminoglycans in embryonic and postnatal human cornea. Ophthalmic Res 7:542, 1975

16. Kuwabara T: Current concepts in anatomy and histology of the cornea. Contact Intraocular Lens Med J 4:101, 1978

17. Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. J Pharm Sci. 1998;87:1479–1488

18. Malhotra M, Majumdar DK. Permeation through cornea. Indian J Exp Biol. 2001;39:11–24

19. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ: The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. Arch Ophthalmol 100:1942, 1982

20. Hogan MJ, Alavarado JA, Weddell E: Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders, 1971:55

21. Joyce N: Proliferative capacity of the corneal endothelium. Prog Retin Eye Res 22:359, 2003

22. Senoo T, Obara Y, Joyce N: EDTA. a promoter of proliferation in human corneal endothelium. Invest Ophthal Vis Sci 41:2930, 2000

23. Edelhauser HF: Castroviejo Lecture: The resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. Cornea 19:263, 2000

24. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF: Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res 4:671, 1985

25. Williams K, Watsky M: Gap junctional communication in the human corneal endothelium and epithelium. Curr Eye Res 25:29, 2002

26. Riley MV: Glucose and oxygen utilization by the rabbit cornea. Exp Eye Res 8:193, 1969

27. Klyce SD‘ Farris RL‘ Dabezies OH: Corneal oxygenation in contact lens wearers. p. 14.1. In Dabezies OH (ed): Contact Lenses. The CLAO Guide to Basic Science and Clinical Practice. Grune & Stratton‘ Orlando‘ FL‘ 1984

28. Mandell R‘ as cited in Duke-Elder S‘ Abrams D(eds): System of ophthalmology. p. 130. Ophthalmic Optics and Refraction. Vol. V. CV Mosby‘ St. Louis‘ 1970

29. Stiemke MM, McCartney MP, Cantu-Crouch D, Edelhauser HF: Maturation of the corneal endothelial tight junction. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2757, 1991

30. Harris JE: Symposium on the cornea. Introduction: factors influencing corneal hydration. Invest Ophthalmol 1:151; 1962.

31. Kaye GI, Tice LW: Studies on the cornea. V. Electron microscope localization of adenosine triphosphatase activity in the rabbit cornea in relation of transport. Invest Ophthalmol 5:22, 1966

32. Lim JJ: Na^+ transport across the rabbit corneal epithelium. Curr Eye Res 1:225, 1981.

33. Lim JJ, Ussing HH: Analysis of presteady-state Na^+ fluxes across the rabbit corneal endothelium. J Membrane Biol 65:197, 1982

34. Mishima S: Clinical investigations on the corneal endothelium. XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 93:1, 1982

35. Riley MV: Transport of ions and metabolites across the corneal endothelium. In Cell Biology of the Eye. McDevitt DS, Ed. New York: Academic Press, 1982:53

36. Klyce SD: Stromal lactate accumulation can account for corneal edema osmotically following epithelial hypoxia in the rabbit. J Physiol 321:49, 1981

37. Edelhauser HF, Geroski DH, Woods WD, et al: Swelling in the isolated perfused cornea induced by 12(R)-hydroxyeicosatetraenoic acid. Invest Ophthalmol Vis Sci 34:2953, 1993

38. Davis KL, Conners MS, Dunn MW, Schwartzman ML: Induction of corneal epithelial cytochrome P-450 arachidonate metabolism by contact lens wear. Invest Ophthalmol Vis Sci 33:291, 1992

39. Pulse K, Brand R, Cohen S, Guillon M: Hypoxic effects on corneal morphology and function. Invest Ophthalmol Vis Sci 31:1542, 1990

40. Bode AM, Vanderpool SS, Carlson EC, et al: Ascorbic acid uptake and metabolism by corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2266, 1991

41. Zucchini G: Su di un caso di degerazione marginale della cornea-varieta inferiore pellucida-stodie clinico ed istologico. Ann Ottalmol Clin Ocul 88:47‘ 1962

42. François J‘ Hassens M‘ Stockmans L: Dégénérescence marginale pellucide de la cornée. Ophthalmologica 155:337‘ 1968

43. Pouliquen Y‘ Chauvand E‘ Lacombe E‘ et al: Dégénérescence pellucide marginale de la cornée ou keratocone marginale. J Fr Ophtalmol 3:109‘ 1980

44. Rodrigues MM‘ Newsome DA‘ Krachmer JH‘ et al: Pellucid marginal corneal degeneration: a clinicopathologic study of two cases. Exp Eye Res 33:277‘ 1981

45. Maguire LJ‘ Klyce SD‘ McDonald MB‘ Kaufman HE: Corneal toography of pellucid marginal degeneration .Ophthalmology 94:519‘ 1987

46. Krachmer J: Pellucid marginal corneal degeneration. Arch Ophthalmol 96:1217‘ 1978

47. Feder RS. Noninflammatory ectatic disorders. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea. 2nd ed. Voll. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:955-974.

48. Alstrom CH‘ Olson O: Heredo-retinopathia congenitalis. Monohydribe recessiva autosomalis. Hereditas Genetiski Arkiv 43:1‘ 1957

49. Gillespie FD: Congenital amaurosis of Leber. Am J Ophthalmol 61:874‘ 1966

50. De Rosa C: Su di un caso di cheratocono posteriore. Arch Ottalmol 63:445‘ 1959

51. Amoils S.P., Deist M.B., Gous P., Amoils P.M. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than –4.0 to –7.0 diopters of myopia, J Cataract Refract Surg 2000; 26:967-977.

52. Seiler T., Koufala K., Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 1998; 14:312-317

53. Park D, Perez E, Miller D. Corneal lamellar strength as determined by thickness, position, and fibril orientation. J Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36(suppl):39

54. Barraquer JI. Keratomileusis for myopia and aphakia. Ophthalmology. 1981;88:701-708.

55. Damiano.RE. Letters to editor. J Refractive Surg 1999;15: 160.

56. Page 338, External Disease and Cornea, Basic and Clinical Science Course, 1998-1999, American Academy of Ophthalmology. The footnote for this quote cites this reference: "Changes with age in normal cornea," Arch Ophthalmol, 1982;100:1942.

57. Koch DD. The riddle of iatrogenic keratectasia [editorial; comment] J Cataract Refract Surg 1999;25:453-4

58. Seiler T. Iatrogenic keratectasia: academic anxiety or serious risk? J Cataract Refract Surg;1999; 25:1307-1308.

59. Amoils S.P., Deist M.B., Cilliers P.L.P., Keziah G. "Factors causing keratectasia after LASIK," presented at the Refr@ctive.on-line and Topogr@phy.on-line Symposium in Milan, 14 SEPTEMBER 2001

60. Wilson SE,Klyce SD.Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery .Ophthalmology 1994;101:147-52.

61. Kennedy RH Becume WM,A 48 year clinical and epidemiological study of keratoconus,Am J ophthalmol 1986 101-267-73

62. Schmidt M: Die Natur und Entstehungsweise der Keratokonuslinien. Klin Monatsbl Augenheilkd 101:36‘ 1938

63. Rizzuti AB: Diagnostic illumination test for keratoconus. Am J Ophthalmol 70:141‘ 1970

64. Kinoshita S‘ Tanaka F‘ Ohashi Y‘ et al: Incidence of prominent corneal nerves in multiple endocrine neoplasia. Am J Ophthalmol 111:307‘ 1991

65. Terrien F: Ectasie transitoire au cours du keratocone. Arch Ophtalmol (Paris) 26:9‘ 1906

66. Kennedy RH‘ Bourne WM‘ Dyer DA: A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol 101:267‘ 1986

67. Ihalainen A: Clinical and epidemiological features of keratoconus. Genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. Acta Ophthalmol (Copenh) 178(suppl):1‘1986

68. Falls HF‘ Allen AW: Dominantly inherited keratoconus. Report of a family J Genet Hum 17:317‘ 1969

69. Ruedemann AD Jr: Clinical course of keratoconus. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 74:384‘ 1970

70. Hammerstein W: Zur Genetik des Keratoconus. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 190:293‘ 1974

71. Redmond KB: The role of heredity in keratoconus. Trans Ophthalmol Soc NZ 27:52‘ 1968

72. Bietti GB‘ Ferraboschi C: Sur l'association de keratocone avec le catarrhe printainer et sur son evidence statistique. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol 71:185‘ 1958

73. Smith D‘ Oestreicher J‘ Musarella MA: Clinical spectrum of Leber's congenital amaurosis in the second to fourth decade of life. Ophthalmology 97:1156‘ 1990

74. Brady SE‘ Rapuano CJ‘ Arentsen JJ‘ et al: Clinical indications for and procedures associated with penetrating keratoplasty‘ 1983.1988. Am J Ophthalmol 108:118‘ 1989

75. Kirkness CM‘ Ficker LA‘ Steble AD‘ Rice NS: The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. Eye 4:673‘ 1990

76. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. Exp Eye Res1980;31:345-41.

77. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. Biochemical and Biophysical Research Communications 1995;214(3):793–797

78. Cho KS, Lee EH, Choi JS, Joo CK. Reactive oxygen species-induced apoptosis and necrosis in bovine corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:911-0.

79. Brian S.Boxer Wachler,MD,Shawn Jalili,MD,Colin CK,Chan,MD.C3R corneal collagen cross linking with Riboflavin,modern management of keratoconus.Jaypee brothers,2007

80. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. J Cataract Refract Surg 2006;32:279-83

81. LeeD, Wilson G. Non-uniform swelling properties of the corneal stroma. Curr Eye Res 1981;1:457-61

82. Sai Kolli, Ioannis M Aslanides Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus Expert Opin. Drug Saf. (2010) 9(6):949-957

83. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Strokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea 2007;26(4):385–389

84. Satoskar RS, Bhandarkar SD. Pharmacotherapy of shock. In Satoskar RS, Bhandarkar SD, Editors. Pharmacology and Pharmacotherapeutics. Bombay; Popular Prakashan : 1993.

85. C.Baudoun et al preservatives in eyedrops :the good ,the bad and the ugly. progress in retinal and eye research 29 (2010) 312-334

86. Yenice, I.mocan,M.C Palaska E., Bochot, A., Bilensoy. E., Vural, I., Irkec, M.,Hincal A.a 2008 Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nano-spheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea . exp.eye Res.87,162-167.

87. Majumdar,S., Hippalgaonkar, K., Repka, M.A.,2008. Effect of chitosan. Benzalkonium chloride and ethylediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. Int.J. pharm. 348,175-178

88. Sosne,g., A.R.,Hollis,B., Siddiqe,A,. Ellenberg, D,.Kurpakus-wheater. M,.2006.Thymosin beta4 inhibits benzalkonium chloride-mediated apoptosis in corneal andconjunctival epithelial cells in vitro.Exp.Eye Res.83,502-507

89. Swan Kc. Reactivity of the oular tissues to wetting agent .Am J Ophthalmol 1944;27:1118-1122

90. Lemp MA, Zimmerman LE. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. Am J Ophthalmol 1988;105;670-673

91. Britton B, Hervey R, Kasten K, et al. Intraocular irritation evaluation of benzalkonium chloride in rabbits.Ophthalmic Surg 1976;7(3):46-55

92. Kohchi H, Goto M,Higashino I, et al. [Bullous keratopathy; endothelial cell changes in experimental corneal edema].[Japanese] Acta Soc Ophthalmol Jpn 1980;84:1244-1254

93. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. J Cataract Refract Surg. 2009;35:540–546

94. Pinelli R, Mometto C. Corneal abrasion for CCL contra. 3rd International Congress of Corneal Cross Linking, Zurich, Switzerland,7–8 December 2007

95.. Kissner A, Spoerl E, Jung R, Spekl K, Pillunat L, Raiskup F.Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/riboflavin corneal collagen cross-linking. Curr Eye Res 2010; 35:715–721

96. Spoerl E, Raiskup F, "CXL With or Without Epithelial Abrasion: Is There Any Difference in Corneal Biomechanics?" presented at the 6th International Congress of Corneal Cross-Linking,Milan, Italy, January 2011

97. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen crosslinking in keratoconus. J Refract Surg 2010; 26:942–948

98. Carina Koppen, Kristien Wouters, Danny Mathysen, Jos Rozema, Marie-Jos_e Tassignon, Refractive and topographic results of benzalkonium chloride–assisted transepithelial crosslinking J Cataract Refract Surg 2012; 38:1000–1005

99. G.Wollensak, E. Spoerl, T Seiler, Riboflavin/Ultraviolet-A–induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus : Am J Ophthalmol 2003;135:620–627

100. Maria A. Henriquez, Luis Izquierdo, Jr, Cesar Bernilla, Peter A. Zakrzewski, and Mark Mannis, Riboflavin/UltravioletACorneal Collagen Cross-linking for the Treatment of Keratoconus: Visual Outcomes and Scheimpflug Analysis : Cornea 2011;30:281–286