جامعة دمشق – كلية الطب

قسم أمراض العين وجراحتها

مشفى المواساة الجامعي

دراسة تأثيراللاتانابروست في ثخانة القرنية المركزية -عند مرضى الزرق-

دراسة مشفى المواساة الجامعي

The effect of Latanoprost on central corneal thickness
In Glaucomatous patients

رسالة أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض العين وجراحتها

كلية الطب البشري – جامعة دمشق

قسم أمراض العين وجراحتها – مشفى المواساة الجامعي

إعداد طالب الدراسات العليا

عبد الله الشرع

بإشراف ورئاسة

الأستاذة الدكتورة يسرى حدة

2014 - 2013

أنا الطبيب عبدالله خالد الشرع أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض العين وجراحتها و أصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيمايلي من إنتاجي بالكامل و كل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة و إن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى إن وجدت ، لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس ، و مبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص (.....) و مسندة صراحة إلى أصحابها .

كلمة شكر

مع انتهاء سنوات تدريبي في قسم أمراض العيون وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي وبعد فترة من ممارسة الاختصاص في الحياة العملية أصبحت لدي قناعة راسخة أن ما يتعلمه الطبيب في هذا القسم من مبادئ و أصول طب العيون لا يسعه ان يتعلمه في أي مكان آخر . لذا من واجبي أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى أساتذتي في القسم على ما بذلوه من جهد وعطاء .

و أخص بالشكر **الأستاذة الدكتورة يسرى حدة** رئيسة القسم لإشرافها على هذا العمل المتواضع و لجهودها المبذولة لدعم طلاب الدراسات وضمان خدمة المرضى .

كما و أشكر **الأستاذ المساعد الدكتور جرجس داود** الذي كان بمثابة الأخ الكبير والأستاذ في آن معا خلال فترة التدريب .

كما أقدم جزيل الشكر **للأستاذ المساعد الدكتور سامح عيسى** على جهوده في هذا القسم و دعمه الحثيث للبحث العلمي وتطويره .

إلى كل من سلك طريقا يلتمس فيه علما أهدي هذا العمل المتواضع

مخطط الدراسة

القسم الأول : الدراسة النظرية .

1-1 لمحة جنينية عن زاوية الغرفة الأمامية و الجسم الهدبي .

2-1 لمحة تشريحية عن زاوية الغرفة الأمامية والجسم الهدبي .

3-1 دينميات الخلط المائي

- تشكيل الخلط المائي
- تثبيط الخلط المائي
- معدل تشكيل الخلط المائي
- تصريف الخلط المائي

-الضغط داخل المقلة : العوامل المؤثرة –أجهزة قياس الضغط داخل المقلة .

4-1 الزرق :-أنواع الزرق.

-عوامل الخطورة.

-تشخيص الزرق.

-علاج الزرق .

5-1 القرنية :

لمحة جنينية عن القرنية

لمحة تشريحية عن القرنية :

-طبقات القرنية

-التغذية والاستقلاب

-تعصيب القرنية .

6-1 التصوير الطبوغرافي للقرنية .

القسم الثاني : الدراسة الإحصائية والعملية :

2-1: الهدف من الدراسة.

2-2: المواد _ المرضى وطرائق الدراسة .

2-3" : النتائج .

2-4 : المناقشة

2-5 المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة .

2-6: الخلاصة والتوصيات .

القسم الثالث : ملخص الدراسة باللغة العربية .

القسم الرابع : ملخص الدراسة باللغة الإنكليزية .

القسم الخامس : المراجع .

القسم الاول

الدراسة النظرية

1-1- لمحة جنينية عن زاوية الغرفة الأمامية والجسم الهدبي :[2]

يكون أول تمايز للغرفة الأمامية كفراغ يشكله الشق والذي يحدث بعد النمو نحو الداخل للموجة الأولى للخلايا اللحمية المتوسطية mesenchymal cells و الامتداد الخلفي للموجة الثانية من هذه الخلايا .

وفي حوالي الأسبوع السابع الحملي تشغل زاوية الغرفة الأمامية بخلايا لحمية متوسطية ناقصة التمايز و منشؤها من العرف العصبي ، وهذه الخلايا ستتطور إلى شبكة التربيق .

وعلى الوجه الخلفي للزاوية تتطور خلايا الأديم المتوسط mesoderm إلى قنوات وعائية للغشاء الحدقي .

ويوجد أيضا في هذه المنطقة الخلايا اللحمية المتوسطية ناقصة التمايز والظهارة الصباغية للكوب البصري.

ومن الأمام فإن الخلايا التي تشبه البطانة القرنية تشكل طبقة تمتدإلى ردب الزاويةangle recess وتقابل هذه الخلايا السطح الأمامي للقزحية المتطورة وهكذا تتحدد زاوية الغرفة الأمامية في الأسبوع الخامس عشر من الحمل . يزداد ردب الزاوية عمقا بشكل مترق بدءا من الشهر الثالث للحمل . ويستمر ذلك لفترة قد تصل ل 4 سنوات . ويبدو أنه يعاد توضعه بشكل خلفي بسبب معدل النمو التمايزي للأنسجة المجاورة . لا توجد حدود فاصلة مبدئيا بين الخلايا اللحمية المتوسطية التي ستشكل شبكة التربيق وتلك التي ستتمايز إلى العضلة الهدبية .

يتركب ويستقر القالب خارج الخلوي extracellular matrix لعوارض التربيق بتمايز خلايا التربيق الذي يبدأ من الأسبوع الخامس عشر ويستمر حتى الشهر الثامن للحمل .

قبل ذلك (في الأسابيع 12 – 14 من الحمل) تثقب الطبقة الخلوية المبطنة للتربيق في وجهه المطل على الغرفة الأمامية بفتحات gaps قطرها من 2-8 ميكرومتر تصبح هذه الفتحات باكتمال

التطور أكبر وتتصل أخيرا الأمكنة المفتوحة في التربيق مباشرة مع الغرفة الأمامية .

تتطور قناة شليم من ضفيرة من القنيات الوريدية في نهاية الشهر الثالث للحمل . تعمل هذه القنيات المشتقة من اللحمة المتوسطة للأديم المتوسط مبدئيا كأوعية دموية،و بعد ذلك خلال الشهر الرابع للحمل تحيط خلايا لحمية متوسطية بهذه القناة . وهذه الخلايا ومفرزاتها من القالب خارج الخلوي سوف تشكل النسيج المجاور للقنيات Juxtacanalicular. يبدأ ظهور التشكلات الفجوية المميزة من خلايا البطانة التي تبطن قناة شليم حوالي الشهر الخامس و ترافق تطورها مع بداية دوران الخلط المائي لتبدأ القناة عملها كجيب مائي أكثر من وعاء دموي

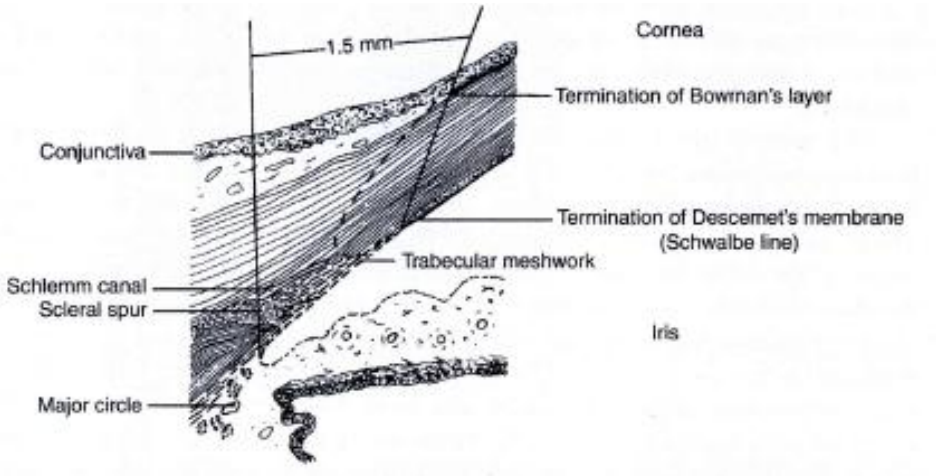
يحدث تمايز الظهارة الهدبية في طبقتي الاديم الظاهر العصبي مباشرة خلف الكوب البصري المتقدم . تظهر تثلمات في أواخر الشهر الثالث متجهة طولانيا في الطبقة الصباغية الخارجية وتبدأ الطبقة الداخلية غير الصباغية بين الشهرين 3 - 4 بتتبع المجاورات والالتصاق بالطبقة الصباغية وهذه الطيات الشعاعية (عددها 75 تقريبا) هي بداية النواتئ الهدبية ciliary processes تتحد الخلايا السليفة للعضلة الهدبية في الأسبوع العاشر للحمل كتجمع للخلايا اللحمية المتوسطية بين الظهارة الهدبية والتكثف الصلبوي الأمامي على حافة الكوب البصري .

يكون التمايزالذي يبدأ في الخلايا الأقصى (الصلبوية) أثناء الأسبوع الثاني عشر مميزا عن الخيوط العضلية التي تحيط لويحات من الأجسام المتكثفة على طول الغشاء الخلوي plasmalemma يصبح الجزء الأدنى للعضلة متمايزا خلال الشهر الخامس و يتبعه العناصر الشعاعية والدائرية وتستمر العضلة الدائرية في تطورها حتى عمر السنة على الأقل بعد الولادة .

2-1 لمحة تشريحية عن زاوية الغرفة الأمامية والجسم الهدبي[2]

تتوضع زاوية البيت الأمامي بين اتصال القزحية والقرنية وتتألف من البنى التالية :

1. خط شوالبه
2. قناة شليم وشبكة التربيق
3. المهماز الصلبوي sclera spur.
4. الحد الامامي للجسم الهدبي.
5. القزحية.

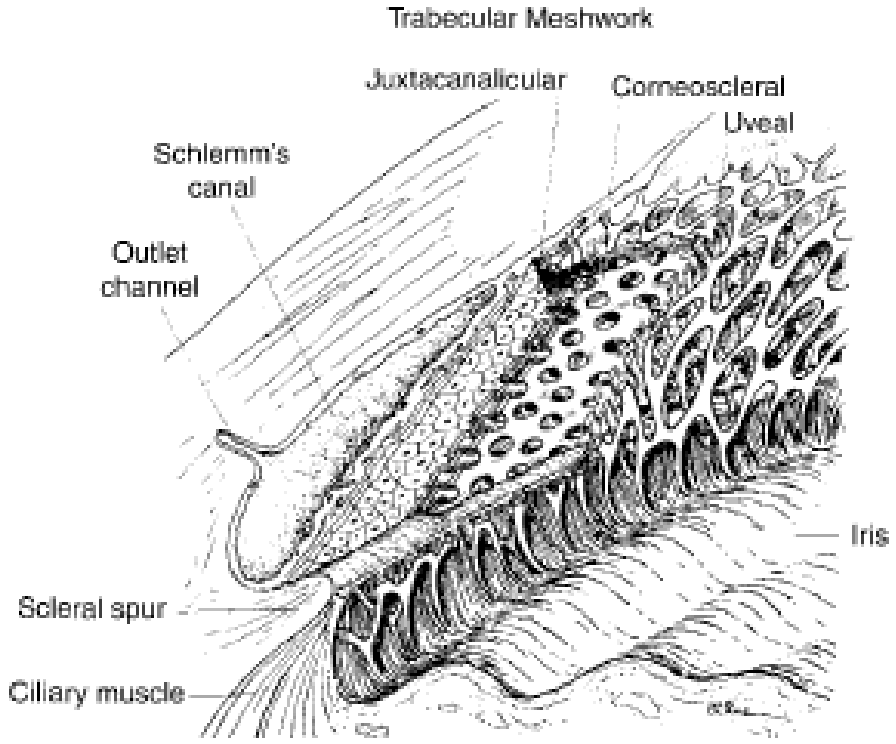


شكل رقم (1) تشريح زاوية الغرفة الأمامية

1. خط شوالبه :

يمثل تشريحيا النهاية المحيطية لغشاء ديسميه والحدود الأمامية للتربيق .

2.شبكة التربيق :



شكل رقم (2) شبكة التربيق و أقسامها

شبكة التربيق ذات مقطع عرضي مثلثي تقريبا تقع ذروته عند خط شوالبه وقاعدته تتشكل من المهماز الصلبوي و الجسم الهدبي.

يمكن تقسيم هذه الشبكة إلى ثلاثة أقسام : الشبكة العنبية ، القرنية الصلبوية ، والنسيج المجاور للقنيات والمتاخم لقناة شليم .يمكن فصل الشبكة العنبية والقرنوية الصلبوية بخط وهمي ممتد من خط شوالبه إلى المهماز الصلبوي حيث تقع الشبكة العنبية إلى الداخل منه والقرنوية الصلبوية إلى الخارج .

يختلف اصطباغ شبكة التربيق فهو أشد في العيون ذات القزحية البنية منه في الزرقاء . وحبيبات الميلانين المتوضعة في شبكة التربيق مماثلة في بنيتها لتلك الموجودة في الطبقة الصباغية الخلفية للقزحية.

تتألف الشبكة القرنوية الصلبوية من ملاءات Sheets(من نسيج ضام رقيق ومثقب) مرتبة على

شكل صفيحات ، أما الشبكة العنبية فتختلف قليلا عن الملاءات القرنوية الصلبوية فهي تشبه الحبل وفيها ألياف ذات مرونة أقل ، وثقوبها أقل دائرية و لكنها أكبر من الشبكة القرنوية الصلبوية .

قناة شليم هي قناة وريدية كبيرة ، وأكثر ما تكون شبها بالأوعية اللمفاوية ، ويمكن تحديدها في العيون غير المصطبغة كخط أغمق قليلا وأعمق من التربيق الخلفي المصطبغ .

ويمكن مشاهدة الدم فيها عند ضغط عدسة تنظير الزاوية على الأوردة فوق الصلبة حيث يتجاوز ضغط الأوردة فوق الصلبة ضغط المقلة . ويمكن كذلك مشاهدة الدم فيها في بعض الحالات المرضية أيضا مثل الناسور السباتي الكهفي ، تناذر ستيرج ويبر ،و انسداد الوريد الأجوف العلوي .

تنشأ من قناة شليم قنوات جامعة عديدة داخلية وخارجية حيث أن الخارجية تصرف الخلط المائي إلى الضفيرة الوريدية داخل الصلبة ، الضفيرة الصلبوية العميقة ، و بعد ذلك الأوردة الشلالية .

3.المهماز الصلبوي :هو البروز المتوضع أماميا من الصلبة . وهو المكان الذي تتصل إليه العضلة الطولانية للجسم الهدبي .ويظهر بتنظير الزاوية كحزمة ضيقة كثيفة مبيضة ، وذات مظهر لامع وهو العلامة الأكثر أهمية لأنه غالبا ما يحافظ على شكل ثابت نسبيا في أغلب العيون .

(ومن الهام تحديده عند إجراء تصنيع التربيق بالليزر لأن تطبيق الحروق إلى الخلف منه يسبب زيادة في الالتهاب و بذلك يزداد خطر ارتفاع الضغط داخل المقلة الباكر بعد الليزر من جهة و يزداد امكانية تشكل الالتصاقات من جهة أخرى)

4. الجسم الهدبي :

يبدو مثلثيا بالمقطع العرضي وهو الجسم الواقع بين القسم الأمامي للعين والقسم الخلفي ، وذروته تتجه للخلف نحو الحاشية المشرشرة ora serrata و قاعدته تعطي منشأ القزحية وترى جزئيا بتنظير الزاوية ، والاتصال الوحيد للجسم الهدبي مع القزحية يكون عند قاعدته حيث يرتكز إلى

المهماز الصلبوي .

وللجسم الهدبي عملان رئيسيان : أولهما إنتاج الخلط المائي ، وثانيهما المطابقة . وقد يلعب دورا في التصريف العنبوي الصلبوي للخلط المائي .

يبلغ عرض الجسم الهدبي 7-6ملم ويتألف من قسمين :

1-المنطقة الملساء : عرضها 4 ملم وتمتد من الحاشية المشرشرة حتى النواتئ الهدبية ، وهي المدخل الأكثر أمانا إلى جوف الزجاجي وتبعد 3-4 ملم عن الحوف (اللم) Limbus

2- المنطقة المثناة : وهي موعاة بغزارة وتتألف تقريبا من 30 طية شعاعية (النواتئ الهدبية) .

والألياف النطيقية للعدسة تتصل مبدئيا إلى المنخفضات بين النواتئ الهدبية ولكنها أيضا ذات اتصالات على طول المنطقة الملساء .

يغطي الجسم الهدبي طبقتان من الخلايا الظهارية وهما الظهارة غير المصطبغة والظهارة المصطبغة ، والظهارة غير المصطبغة هي الداخلية وتتوضع بين الخلط المائي في الغرفة الخلفية والظهارة المصطبغة الخارجية .

تنشأ التغذية الشريانية الرئيسية للجسم الهدبي من الشرايين الهدبية الخلفية الطويلة و الأمامية التي تشكل مع بعضها ضفيرة شريانية متعددة الطبقات ومؤلفة من الضفيرة السطحية فوق الصلبة ، الضفيرة العميقة داخل العضلة ، والدائرة الشريانية غير الكاملة والتي تعزى خطأ إلى القزحية ولكنها تتوضع فعليا في الجسم الهدبي إلى الخلف من ردب زاوية الغرفة الأمامية . تنزح الأوردة الكبرى الدم إلى الخلف عبر نظام الدوارة vortex systemمع أن بعض النزح يحدث أيضا عبر الضفيرة الوريدية داخل الصلبة و الأوردة فوق الصلبة إلى منطقة الحوف .

تتألف العضلة الهدبية من ثلاث طبقات من الألياف (طولانية – شعاعية – دائرية) وأغلب العضلة الهدبية مؤلفة من الطبقة الخارجية ذات الألياف الطولانية التي تتصل إلى المهماز الصلبوي . أما

الألياف العضلية الشعاعية فهي تنشأ من الجزء المتوسط للعضلة الهدبية وتتوضع الألياف الدائرية في الجزء الداخلي . تعمل الأجزاء الثلاثة من الناحية السريرية كوحدة متكاملة . تتعصب العضلة الهدبية بشكل رئيس من الألياف اللاودية للعصب القحفي الثالث علما أنه لوحظ وجود بعض الألياف الودية التي لم يفهم دورها بعد .

تعمل مقبضات الحدقة على تقليص العضلة الهدبية ونظرا إلى أن بعض ألياف العضلة تشكل وتر اتصال مع المهماز الصلبوي فإن تقلصها يزيد جريان الخلط المائي مفترضين أنها تغير شكل شبكة التربيق أو قناة شليم . ولكن نظرا لأن وتر العضلة المذكورة سابقا لا يكون قد تشكل بشكل كامل في الرضع ، فإن مقبضات الحدقة يكون تأثيرها أصغريا على تدفق الخلط المائي في هذه الأعمار .

5.القزحية :

هي الجزء الأمامي من الطريق العنبي . وجذرها وهو الجزء الأكثر رقة يمكن أن ينفصل عن الجسم الهدبي كنتيجة للرض الكليل .

تقسم القزحية المسافة بين العدسة والقرنية إلى قسمين :

أمامي يدعى الغرفة الأمامية ، وخلفي يدعى الغرفة الخلفية .

هذا ويمكن فحص القزحية من خلال القرنية الشفافة باستثناء قسمها المحيطي المغطى بمنطقة الحوف والذي يمكن رؤيته فقط بتنظير زاوية الغرفة الامامية .

وعلى مسافة 1.5-2 ملم من حافة الحدقة تشاهد دائرة مشرشرة تقسم القزحية إلى قسمين :

داخلي حدقي و خارجي هدبي ، وتبلغ سماكة القزحية في هذه المنطقة أكبر سماكة لها 0.4 ملم .

وكذلك نميز في القزحية قسما أماميا مشتقا من الوريقة المتوسطة (يتألف من الطبقة المحددة الخارجية واللحمة) وقسما خلفيا مشتقا من الوريقة الخارجية (يتألف من العضلة الموسعة

للحدقة والمقبضة لها و الطبقة المحددة الداخلية والطبقة الصباغية).

تتوضع العضلة المقبضة للحدقة في القسم الحدقي للقزحية بينما تتوضع العضلة الموسعة في القسم المحيطي منها .

تتعصب العضلة المقبضة للحدقة بعصب نظير ودي مرافق للزوج القحفي الثالث (المحرك العيني) . و الموسعة للحدقة من التعصيب الودي . ويأتي التعصيب الحسي للقزحية من العصب مثلث التوائم .

وتتشكل الشبكة الوعائية القزحية من الأوعية الهدبية الخلفية الطويلة و الأوعية الهدبية الأمامية شعب الشريان العيني .

3-1 لمحة فيزيولوجية [2]

1-3-1:دينميات الخلط المائي

يجري الخلط المائي من البيت الخلفي عبر الحدقة إلى الغرفة الأمامية ويغادر العين بالعبور عبر شبكة التربيق إلى قناة شليم ثم يتم تصريفه عبر الجهاز الوريدي عبر ضفيرة من الأقنية الجامعة.

تلخص معادلة غولدمان العلاقة بين العوامل المؤثرة على ضغط المقلة

$$Po= (F/C) + Pv$$

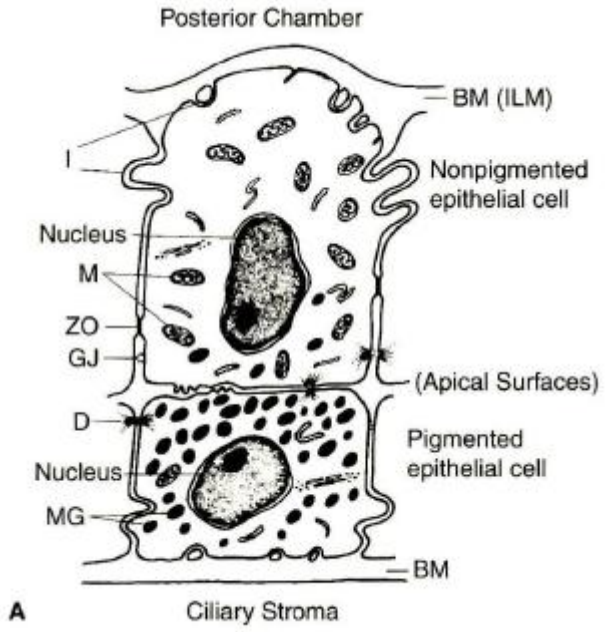
حيث poهي ضغط المقلة بالملمتر الزئبقي (ملم ز)/
Fمعدل تشكل الخلط المائي بالمكرولتر بالدقيقة (مكرولتر/ د)
Cسهولة التصريف بالمكرولتر بالدقيقة بالملمتر الزئبقي (مكرولتر/د /ملم ز)
P v هي ضغط الأوردة فوق الصلبة (ملم ز)

2-3-1-تشكيل الخلط المائي

يتشكل الخلط المائي في النواتئ الهدبية والمؤلف كل منها من طبقة مزدوجة من الخلايا التي تتقابل ذراها وجها لوجه (الطبقة المصطبغة الخارجية للظهارة والطبقة غير المصطبغة الداخلية)

حيث تنضم إلى بعضها بوصلات وثيقة من المحتمل أن تلعب دورا هاما في الحاجز الدموي – المائي.

تحوي الخلايا الظهرية غير المصطبغة الداخلية والتي تبرز في البيت الخلفي على متقدرات عديدة وزغيبات مجهرية يعتقد أن هذه الخلايا هي الموقع الحقيقي لإنتاج الخلط المائي تعطي النواتئ الهدبية مساحة سطحية كبيرة للإفراز.



شكل رقم (3) ظهارة الجسم الهدبي

يتم تشكيل الخلط المائي بثلاث آليات :

1- **الإفراز الفاعل :**وهي عملية استقلابية مستهلكة للطاقة لنقل المواد بعكس **المدروج** الكيماوي الكهربائي ومستقلة عن الضغط ، والشوارد المنقولة لم تعلم بدقة ولكن هذا الإفراز يتطلب شوارد الصوديوم والكلور والبيكربونات وأغلب إنتاج الخلط المائي يتم بالإفراز الفاعل ويتطلب في جزء منه فعالية خميرة الانهيدراز الكربونية II.

2- **الرشح الفائق** : وهي عملية غير مستهلكة للطاقة وتعتمد على الممال الضغطي. فاختلاف الضغط المائي السكوني في النواتئ الهدبية بين الضغط الشعري وضغط المقلة يدعم حركية السوائل الى داخل العين بينما يقاوم الممال الجرمي oncotic بينهما حركة السوائل والعلاقة غير معروفة بين الرشح الفائق والافراز.

3- **الانتشار** : وهي عملية لا تحتاج للطاقة ، وهي حركة منفعلة للشوارد عبر الغشاء مرتبطة بالشحنة والتركيز.

يحوي الخلط المائي لدى الإنسان على كميات فائضة من شوارد الهيدروجين و الكلور ، فائض من الأسكوربات ونقص بالبيكربونات . الخلط المائي أساسيا خال من البروتين (1) والذي يعطي الشفوفية البصرية . يشكل الألبومين حوالي نصف البروتين الكلي . تتضمن المكونات الأخرى عوامل النمو ، إنزيمات متعددة مثل الكاربونيك أنهيدراز ، الليزوزيم ، أكسيد الديامين ، مفعل البلاسمينوجين ، هيدروكسيلاز Bالدوبامين ، الفوسفولیباز A2، والبروستاغلاندينات والمونوفوسفات أدينوزين الحلقي cAMP. ، الكاتيكولامينات، هرمونات ستيروئيدية و حمض الهيالورونيك .

يبلغ معدل إنتاج الخلط المائي وسطيا 2 مكرولتر في الدقيقة ويتبدل تركيبه لدى عبوره من الغرفة الخلفية عبر الحدقة إلى الغرفة الأمامية . يحدث هذا التبدل على الوجه الهيالوئيدي للزجاجي ، الأوعية الدموية للقزحية و البطانة القرنية وثانويا للتغيرات النهارية والآليات الفعالة .

3-3-1 تثبيط تشكل الخلط المائي :

إن آليات تأثير الأدوية التي تثبط تشكيل الخلط المائي (مثبطات الأنهيدراز الكربونية – حاصرات بيتا – شادات ألفا) غير مفهومة بشكل دقيق . وقد نوقش دور إنزيم الأنهيدراز الكربونية بكثرة ، ويبدو أن شاردة البيكربونات تفرز بشكل قوي في العين البشرية . وهكذا فإن دور الإنزيم يمكن أن يكون هو التزويد بهذه الشاردة ، ويمكن للأنهيدراز الكربونية أيضا أن تزود نظام الحواجز داخل الخلايا بشوارد البيكربونات و الهيدروجين .

تشير الأدلة الحديثة إلى أن مستقبلات بيتا 2 هي المستقبلات الأدرينرجية الأكثر شيوعا في الظهارة الهدبية و أهمية هذه الموجودات غير واضحة ولكن يمكن أن يكون تأثير حاصرات بيتا على النقل الفعال ناجما عن إحداثها نقصا في فعالية مضخة Na/K أو نقصا في عدد

مواقع المضخة .

4-3-1 معدل تشكيل الخلط المائي :

الطريقة الأكثر شيوعا لقياس معدل تشكيل الخلط المائي هي Flourophotometry.

يعطى الفلوريسئين جهازيا أو موضعيا ويقاس معدل انخفاض تركيزه في البيت الأمامي بصريا ويستعمل لحساب جريان الخلط المائي .

يبلغ الجريان السوي للخلط المائي تقريبا (2-3) ميكروليتر بالدقيقة أي أن حجم 1% من حجم الخلط المائي يتشكل بالدقيقة الواحدة .

يتبدل تشكيل الخلط المائي خلال النهار و يهبط خلال النوم . ينقص أيضا مع تقدم العمر كما تنخفض سهولة التصريف .

يتأثر معدل تشكيل الخلط المائي بعدة عوامل :

1 – سلامة الحاجز المائي الدموي

2 – الجريان الدموي للجسم الهدبي

3 – تنظيم الهرموني العصبي للنسج العصبي والظهارة الهدبية

- يهبط تدفق الخلط المائي لدى حدوث التهاب أو أذية في العين أو نتيجة إعطاء بعض الأدوية كالأدوية المخدرة العامة وخافضات الضغط الجهازي

5-3-1 -تصريف الخلط المائي :تتبدل سهولة التصريف بشكل كبير في العيون الطبيعية:

تتراوح القيم الطبيعية بين 22% و 28% مكرولتر/د/ملم ز

تنقص سهولة التصريف مع العمر وتتأثر بالجراحة ، الرض- الأدوية – والعوامل الهرمونية

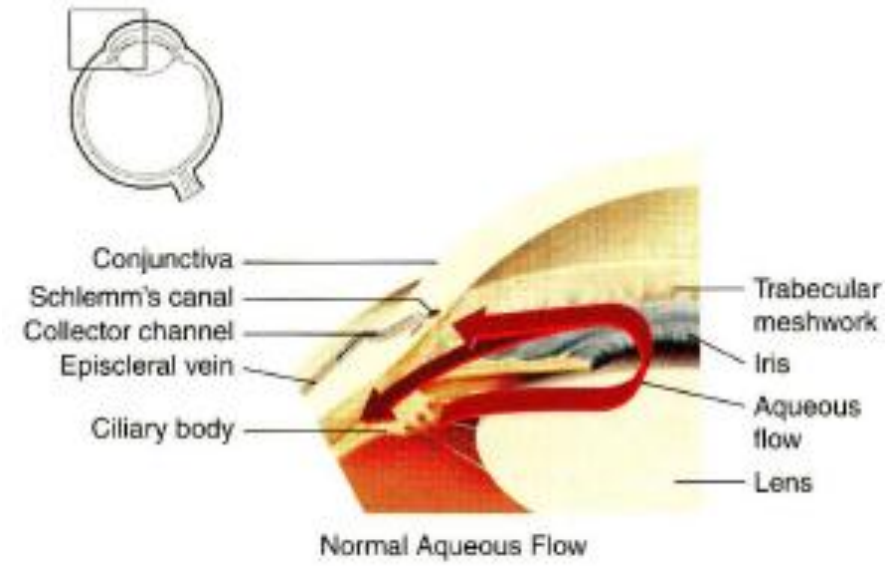
التصريف التربيقي (التصريف المعتمد على الضغط) :

يخرج أغلب الخلط المائي 80% عبر شبكة التربيق فقناة شليم فالجهاز الوريدي (الأوردة فوق الصلبة) . ويمكن تقسيم شبكة التربيق إلى ثلاثة أقسام (عنبية – قرنوية صلبوية – مجاورة للقنيات) .

وتحدث المقاومة المبدئية لتصريف الخلط المائي في النسيج المجاور للقنيات ،

وتعمل شبكة التربيق كصمام وحيد الاتجاه سامحة للخلط المائي بمغادرة العين و لكنها تحد من الجريان بالاتجاه المعاكس بشكل مستقل عن الطاقة .

يتحرك الخلط المائي عبر الخلايا البطانية للجدار الداخلي لقناة شليم و بينها ، وحالما يصل قناة شليم فإنه يدخل ضفيرة الأوردة فوق الصلبوية عن طريق القنيات الجامعة الصلبوية وعندما ينخفض ضغط المقلة فإن ذلك يؤدي لوهط في شبكة التربيق و بذلك ينخفض الجريان الراجع ويمنع معظم البروتين والخلايا الدموية من أن تصل إلى الأوساط الشفافة .



شكل رقم (4) تصريف الخلط المائي

- **التصريف العنبوي الصلبوي** (التصريف غير المعتمد على الضغط):

يمر الخلط المائي من البيت الأمامي إلى العضلة الهدبية وبعدها إلى الفراغات فوق الهدبية وفوق المشيمانية وبعدها يخرج عبر الصلبة السليمة او عبر الأعصاب والأوعية التي تخترقها.

و هذا التصريف الذي يصل حتى 20% من تصريف الخلط المائي في العيون السوية يتأثر بالعمر وهو يزداد بالعوامل الشالة الهدبية ، الابنفرين ، الابراكلونيدين و جراحة فصل الجسم الهدبي Cyclodialysis. بينما ينقص بالمقبضات

1-3-6-الضغط الوريدي فوق الصلبوي :

ثابت نسبيا (القيمة الوسطى 8 – 10 ملم ز) ما عدا حالات تبدل وضعية الجسم وأمراض محددة في الحجاج والرأس والعنق والتي تسد العود الوريدي للقلب أو الشنط الدموي من الجهاز الشرياني إلى الجهاز الوريدي.

في الحالات الحادة يرتفع الضغط داخل المقلة حوالي 1 ملم ز لكل 1 ملم ز زيادة في الضغط الوريدي فوق الصلبة.

في الحالات المزمنة قد يترافق الارتفاع في الضغط الوريدي فوق الصلبة بتغيرات في الضغط داخل المقلة أكبر ، أقل ، أو مساوية للتغيرات في الضغط الوريدي فوق الصلبوي

1-3-7-الضغط داخل المقلة : [2، 3]

يتوزع الضغط داخل المقلة بين مجموع الناس ضمن مجال 11– 21 ملم ز

وبالرغم أنه ليس هناك نقطة فاصلة قطعية فإن قيمة 21 ملم ز تعتبر الحد الأعلى الطبيعي والقيم الأعلى منها ينظر إليها بارتياب .

تتفاوت قيم الضغط داخل المقلة بين أوقات اليوم الواحد ويميل نموذج المنحني اليومي لهذا الضغط لأن يكون أعلى في الصباح وأخفض في الظهيرة والمساء

تؤكد الأبحاث العلمية أهمية الضغط داخل المقلة IOP في تشخيص الزرق وأهمية إنقاصه في علاجه

يتبدل الضغط داخل المقلة بعدد من العوامل تتضمن مايلي :

-الوقت

-معدل نبضان القلب

-التنفس

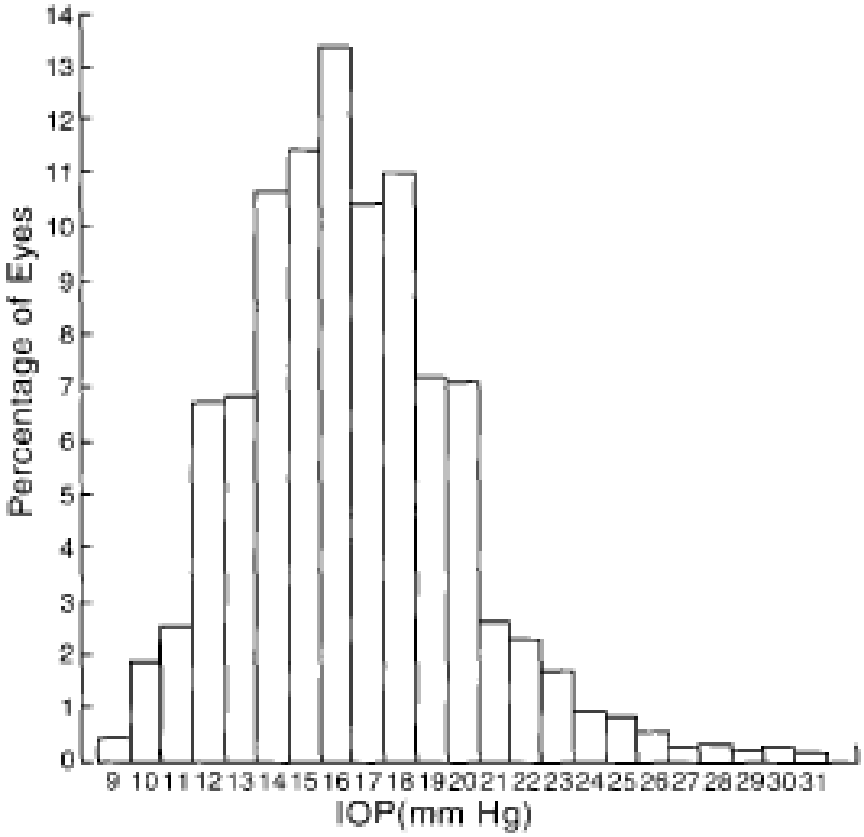
-الجهد

قبط السوائل

-الأدوية الجهازية

-الأدوية الموضعية .

-العوامل المؤثرة على الضغط داخل المقلة :



شكل رقم (5) توزع قيم IOP بين البشر

عوامل ترفع الضغط داخل المقلة :

- ارتفاع ضغط الأوردة فوق الصلبة :

- مناورة فالسالفا

- حبس النفس

- العزف على آلات النفخ

- ربطات العنق المشدودة

-الاستلقاء على الظهر

-التنبيب

- الضغط على المقلة :

-تشنج الأجفان

-العصر والبكاء وخاصة لدى الأطفال

- ارتفاع حرارة الجسم : يترافق مع زيادة إنتاج الخلط المائي
- تأثيرات هرمونية :

-قصور الدرق

- التهاب العين الدرقي

- تأثيرات دوائية : Topiramat – Corticosteroids – Anticholinergics

عوامل تخفض الضغط داخل المقلة :

- التمارين الرياضية
- أدوية التخدير :

Ketamine

المرخيات العضلية النازعة للاستقطاب : مثل السوكسينيل كولين

- الحماض الاستقلابي أو التنفسي : ينقص إنتاج الخلط المائي
- تأثيرات هرمونية : مثل الحمل
- تأثيرات دوائية :

استهلاك الكحول

الهيروئين

الماريجوانا (القنب)

1-3-8: ضبط ال IOP :

يتفاوت الضغط داخل المقلة ولكن ضمن مدى محدود . لقد اقترح وجود بعض الآليات التنظيمية .

ينخفض إفراز الخلط المائي عندما يكون IOP عاليا وهذا ما يدعى بالسهولة الكاذبة.

توجد المستقبلات الودية بيتا في الجسم الهدبي لذلك فإنه يعتقد أن تنبيهها يؤدي إلى زيادة إفراز الخلط المائي وبالتالي ارتفاع . IOP

يبدو أن المستقبلات الودية a2 والبروستاغلاندينات تلعب دورا رئيسيا في نقص مقاومة الجريان وبالتالي انخفاض IOP .

1-3-9: قياس IOP :

يعتمد قياس التوتر داخل المقلة على مبدأ Imbert-Fick الذي يشير إلى أن الضغط داخل كرة جافة رقيقة الجدار يساوي القوة اللازمة لتسطيح سطح الكرة مقسمة على المساحة المسطحة :

الضغط = القوة /المساحة

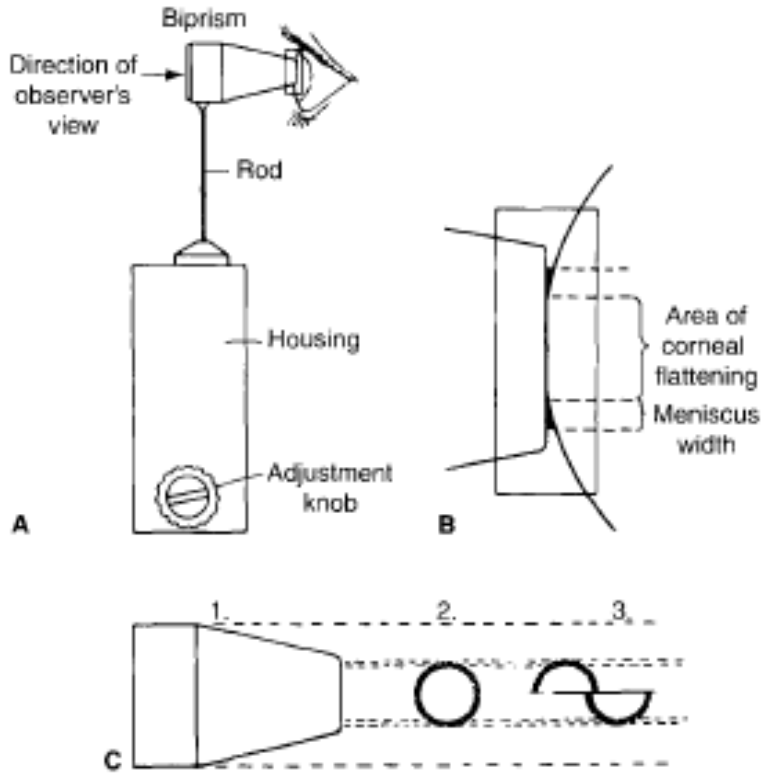
P=F/A

- **<u>أهم مقاييس الضغط :</u>**

<u>مقياس غولدمان :</u>

يطلق على هذا الجهاز عادة اسم المقياس الذهبي لقياس ال IOP في الاستخدامات السريرية ، يحتوي المقياس على موشور مضاعف قطره 3.06 ملم يتوضع ضمن أسطوانة خاصة نهايتها على شكل صفيحة دائرية زجاجية مسطحة قطرها 7 ملم وعندما تصبح على تماس مع القرنية المخدرة

فإنها تسطح منطقة قطرها 3.06 ملم ويتشكل نتيجة لذلك نصفا دائرة بلون أخضر ناجمتين عن تماس السائل الدمعي الملون بالفلوريسيئين مع الأنصاف العلوية والسفلية الخارجية للموشور المضاعف .



شكل رقم (6) مبدأ عمل مقياس غولدمان

تؤدي مرونة القرنية إلى دفع رأس الجهاز نحو الخلف وبالتالي يمكن أن تؤدي هذه القوة إلى تقدير أعلى من الطبيعي لل IOP

يمكن للتوتر السطحي وقوة الجذب الشعرية لطبقة الدمع أن يسحبا رأس الجهاز باتجاه القرنية وبالتالي تؤدي إلى تقدير أقل من الطبيعي لل IOP

تكون هاتان القوتان متوازنتين عندما يكون قطر منطقة التسطح بين 3 – 4 ملم .

وعندما يكون قطر منطقة التسطح 3.06 ملم يمكن تحويل مقدار القوة المطبقة بالغرام إلى قيمة ال IOP مقدرة بال ملم ز بضربها ب 10.

في حال وجود حرج قرني أكثر من 3 كسيرات يجب تدوير الموشور المضاعف 43 درجة مع محور القراءة الدنيا للقوة الكاسرة للقرنية وإلا فسيحدث خطأ في قيمة ال IOP تبلغ 2 – 3 ملم ز تقريبا تغير ندبات القرنية من مرونة القرنية وتؤدي إلى تقدير أقل من الطبيعي لل IOP

1-3-10--:مصادر الخطأ في قياس ضغط العين : [3]

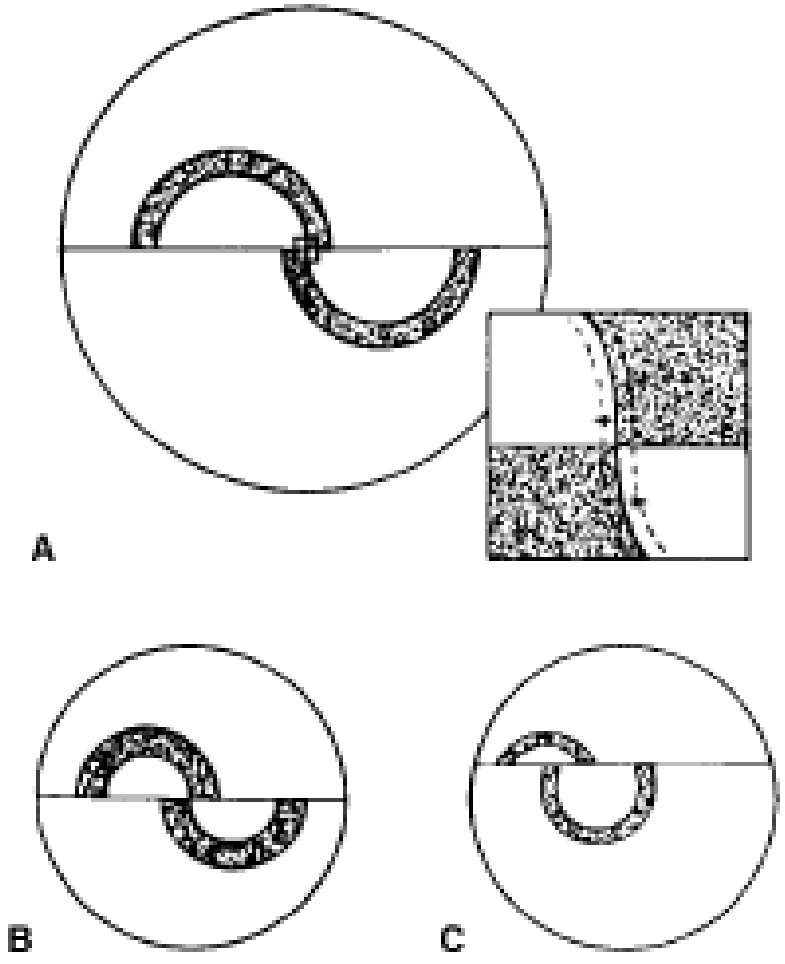
- عصر الأجفان.
- حبس النفس أو مناورة فالسالفا.
- الضغط على المقلة.
- قوة عضلية خارج المقلة مطبقة على مقلة محصورة.
- ربطات العنق المشدودة.
- البدانة أو الجهد للوصول إلى المصباح الشقي.
- جهاز قياس التوتر غير معاير بشكل دقيق.
- فلوريسئين قليل أو غير كاف .
- حرج قرني عال.
- ثخانة القرنية أعلى أو أقل من الطبيعي .
- تندب قرنية أو اعتلال قرنية شريطي .
- عدم انتظام قرنية .

- أخطاء تقنية .

يمثل النموذج Aفي الشكل التالي الأقواس النموذجية المناسبة لقراءة الضغط داخل المقلة .

النموذج Bتظهر فيه الأقواس عريضة وبالتالي نتائج خاطئة لقيمة ال IOP

النموذج Cيظهر عدم انتظام الأقواس أفقيا وعموديا وأيضا يعطي نتائج خاطئة لقياس ال IOP.



شكل رقم (7) مظهر الأقواس أثناء قياس الضغط داخل المقلة بمقياس غولدمان

مقياس بيركنز : يعتبر هذا الجهاز نوعا معدلا قابلا للحمل باليد من مقياس غولدمان

المقياس الذي يعمل بآلية نفخ الهواء غير المماس :

يعتمد هذا الجهاز على نفس مبادئ عمل مقياس غولدمان حيث يوجه الهواء المنفوخ الذي تزداد قوته بشكل خطي كل 8 مل ثانية باتجاه القرنية فهو مصمم بحيث أنه يصدم القرنية بمساحة معروفة وبشكل متكرر

تسطح نبضة الهواء القرنية بشكل مترق ويوضع جهاز إحساس بصري حيث ينعكس الضوء المائل ضمنه عندما تتسطح القرنية ويعمل كمرآة مستوية ، تغلق مضخة الهواء عند تلك النقطة وعندها يمكن ل كمبيوتر أن يحسب القوة اللازمة وكذلك ال IOP ويمكن استعمال هذا الجهاز دون تخدير .

4-1 الزرق

-يعتبر السبب الثاني الأكثر شيوعا لفقدان الرؤية غير العكوس في العالم ، فهو مسؤول عن حوالي 15% من العمى على مستوى العالم.

يعرف الزرق بأنه مجموعة اضطرابات تشتمل على أذية عصب بصري

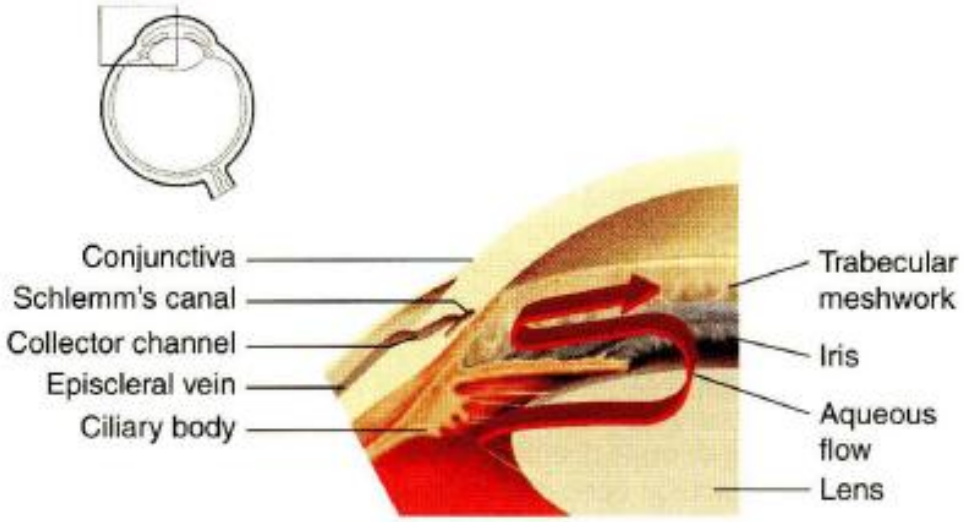
يمكن أن تحدث في أي مستوى من مستويات الضغط داخل المقلة اعتمادا على قابلية العصب البصري للتأذي .

قد يلاحظ وجود تأذي زرقي على مستوى العصب البصري مع مستويات IOP منخفضة نسبيا (الزرق إسوي التوتر) ، بينما يلاحظ لدى البعض الآخر وجود ارتفاع مستمر في ال IOP دون أذية على مستوى العصب البصري (ارتفاع التوتر داخل المقلة) اعتمادا على هذه الموجودات يقترح وجود عوامل إضافية كالاضطرابات الوعائية وضغط التروية يمكن أن تلعب دورا هاما في ترقي الأذية الزرقية للعصب البصري

-وللزرق عدة أنواع :

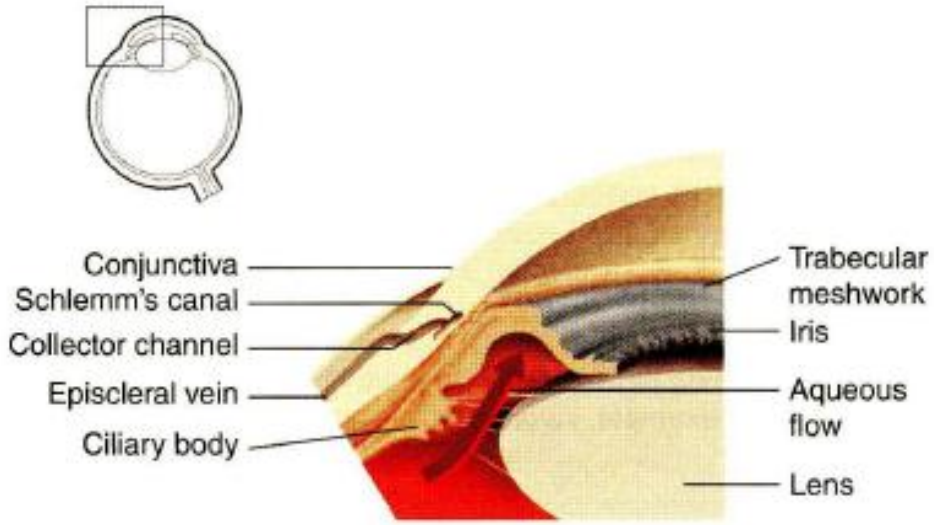
فقد يصنف حسب الآلية (خلقي – بدئي – ثانوي).

وقد يصنف حسب درجة انغلاق زاوية البيت الأمامي أو عدم انغلاقها (زرق مفتوح الزاوية وزرق مغلق الزاوية) [3,4]



Primary Open-Angle Glaucoma

A



Angle-Closure Glaucoma

B

شكل رقم (8) آالية الزرق (A) مفتوح الزاوية ، (B) مغلق الزاوية

1-4-1- عوامل الخطر للإصابة بالزرق مفتوح الزاوية :

1-ارتفاع الضغط داخل المقلة : وهو العامل الأكثر أهمية .

2-العمر :

يزداد تشخيص حالات الزرق مع تقدم العمر وخاصة بعد 40 سنة ، وقد أظهرت دراسة

CIGTS أن عيوب الساحة البصرية كانت أكثر ب 7 مرات لدى المرضى ذوي الأعمار أكبر من 60 سنة عما هو عليه في الأعمار الأصغر من 40 سنة .

رغم أن البعض قد يربط زيادة حدوث الزرق مع تقدم العمر بازدياد ارتفاع الIOP مع تقدم العمر أيضا إلا أن بعض الدراسات أجريت في اليابان أظهرت أن العلاقة بين العمر والزرق قائمة حتى بعدم وجود ازدياد في ال IOP لذلك يبدو أن العمر عامل خطر مستقل لحدوث الزرق

3-العرق :

يعتبر العرق الأسود عامل خطر للإصابة بالزرق مفتوح الزاوية وكذلك يعتبر عامل خطر أيضا لتأذي الساحة البصرية الناتج عن الزرق، فقد أظهرت الدراسات أن ذوي العرق الأسود هم عرضة أكثر من غيرهم للإصابة بالزرق بثلاث إلى أربع مرات وان العمى الناتج عن الزرق يزداد حدوثه لديهم أكثر بأربع مرات مما هو عليه لدى البيض

يشخص الزرق لدى ذوي العرق الأسود في أعمار أبكر مما هو عليه في سواهم ويلاحظ بلوغه مرحلة أكثر تقدما عند تشخيصه لديهم

4-القصة العائلية :

تعتبر عامل خطر للإصابة بالزرق فقد اظهر مسح بالتيمور أن خطر الإصابة بالزرق مفتوح الزاوية يزداد حوالي 3 – 4 مرات لدى الأشخاص الذين لديهم ذراري مصابين بالزرق .

5-ثخانة القرنية المركزية :

يعتبر ترقق القرنية المركزي عامل خطر مستقل للإصابة بالزرق بغض النظر عن الخطأ في حساب قيمة الضغط داخل المقلة الناتج عن ترقق القرنية.

ويعتقد البعض أن العصب البصري لدى المرضى المصابين بترقق القرنية قد يكون فيه من التبدلات ما يجعله عرضة للتاذي بمستويات من الضغط داخل المقلة منخفضة نسبيا

1-4-2- تشخيص الزرق : (3)

يعتمد تشخيص الزرق على اتحاد عدة عوامل منها :

ارتفاع الضغط داخل المقلة ، تأذي رأس العصب البصري "طبقة الألياف العصبية " ، وعيوب محددة بالساحة الإبصارية .

-تأتي أهمية الضغط داخل المقلة من كونه العامل الوحيد الذي يمكن التحكم فيه بالعلاج و ذلك للوصول إلى ما يسمى : الضغط الهدف " أي الضغط الذي لا يتسبب بتأذي إضافي للعصب البصري.

-مظهر القرص البصري (حليمة العصب البصري) :

تعتبر بعض العلامات المشاهدة على القرص البصري و طبقة الألياف العصبية للشبكية داعية للاشتباه بالزرق . و أهم هذه العلامات : زيادة تقعر القرص البصري في كلا العينين عن 0.6، الفرق بين التقعر في العينين 0.2 أو أكثر ، شحوب وترقق حافة القرص البصري ، ضمور طبقة الألياف العصبية ، النزوف الشظوية على القرص ، التغيرات الشبكية المشيمية حول حليمة العصب البصري . و تزداد القيمة التشخيصية لمظهر العصب البصري بالمراقبة عبر التصوير التوافقي المحوسب OCT وتوثيق الصور للمقارنة و كشف التبدلات الخفيفة .

✓ تبدلات الساحة الإبصارية :

وتشمل الأذيات الزرقية المبكرة على مستوى الساحة الإبصارية :العتمات القوسية ، والعتمات جانب المركزية المعزولة العلوية أو السفلية ، والدرجة الأنفية . ثم تترقى الأذيات الزرقية بتوسع و تعمق العتمات المبكرة حتى تترك جزيرة رؤية مركزية (رؤية أنبوبية) و قد تتفاقم الإصابة إلى فقد الرؤية التام .

-تنظير زاوية الغرفة الأمامية :

يمكن تقييم الزاوية بالتنظير بعدسات خاصة مثل عدسة غولدمان ثلاثية المرايا. حيث يتم تقييم عناصرها الأربعة الأساسية (من القرنية باتجاه القزحية) :

خط شوالبه ، التربيق ، مهماز الصلبة ، شريط الجسم الهدبي .

- وتصنف درجة انفتاح الزاوية حسب Shaffer كمايلي :

الدرجة 4 : كل العناصر مرئية ، الدرجة 3 : كل العناصر مرئية عدا الشريط الهدبي ،

الدرجة 2: يشاهد خط شوالبه والتربيق ، الدرجة1 : لا يرى إلا خط شوالبه (ضيقة جدا) ،

الدرجة صفر : مغلقة لا يشاهد أي من عناصرها . وعموما تكون جميع العناصر مرئية في الزرق مفتوح الزاوية .

3-4-1 علاج الزرق : (3، 5)

للزرق علاجات دوائية ، جراحية .

1-3-4-1 -العلاج الجراحي: يمكن تصنيف عمليات الزرق بالنظر إلى آلية عملها كما يلي :

1 -عمليات تهدف إلى تحطيم حاجز يعيق جريان الخلط المائي :

- ✓ خزع القزحية بالليزر laser iridectomy
- ✓ خزع القزحية الجراحي iridotomy
- ✓ خزع الوجه الأمامي للزجاجي .hyaloidotomy

2- عمليات تهدف إلى تخفيض إنتاج الخلط المائي :

- ✓ تبريد الأجسام الهدبية cyclocryocoagulation
- ✓ تخثير الأجسام الهدبية عبر الصلبةtransscleral cyclocoagulation

3- عمليات تهدف إلى تعزيز جريان الخلط المائي : وهي إما :

جراحة نافذة penetrating(ينفذ فيها للغرفة الأمامية) أو غير نافذة non penetrating (لا ينفذ فيها للغرفة الأمامية) ، والتصريف فيها إما تصريف خارجي (يسهل وصول الخلط المائي إلى الحيز تحت الملتحمة ليرتشف هناك) أو تصريف داخلي (يسهل وصول الخلط المائي من الغرفة الأمامية إلى قناة شليم فالأوعية فوق الصلبة)

- الجراحات النافذة مع تصريف خارجي :
- ✓ قطع التربيق trabeculectomy
- ✓ أنابيب التصريفdrainage implants
- الجراحات النافذة مع تصريف داخلي :
- ✓ خزع (بضع) الزاويةgoniotomy
- ✓ خزع (بضع) التربيق trabeculotomy
- الجراحات غير النافذة مع تصريف خارجي :

✓ قطع الصلبة العميق deep sclerectomy

- الجراحات غير النافذة مع تصريف داخلي :

✓ قطع الصلبة العميق مع فغر قناة شليمds & viscocanalostomy

✓ تصنيع التربيق بالليزر .laser trabeculoplasty

1-4-3-2-العلاج الدوائي :

تقدم معظم أدوية الزرق موضعيا . ويتم اختيار الدواء الموصوف بناء على :

- نوع الزرق .

- القصة المرضية للمريض .

1- حاصرات بيتا : B-blockers وتضم هذه المجموعة

"Timolol-Betaxolol-Levobunolol-Carteolol-Metipranolol "

2-مضاهئات Alpha 2 وتضم هذه المجموعة " Brimonidine-Apraclonidine"

3--مضاهئات البروستاغلاندين والبروستاميد .

4-مثبطات الكربونيك أنهيدراز الموضعية وتضم"Dorzolamide-Brinzolamide"

5-مقبضات الحدقة وتضم " Pilocarpine-Carbachol"

6- الأدوية المستعملة جهازيا لتدبير ارتفاع الضغط داخل المقلة :

a -مثبطات الكربونيك أنهيدراز الجهازية : وتضم هذه المجموعة

"Acetazolamide-Dichlorphenamide"

b- العوامل الحلولية: وتضم " Glycerol-Isosorbide-Manitol"

ولتحقيق مطاوعة أفضل على العلاج يجب أن يتم إخبار المريض بشكل واف بالتأثيرات الجانبية للدواء الموصوف و كيفية استعماله . كما يجب إجراء تقييم دوري لفعالية المعالجة والجرعة المستعملة بهدف تحقيق أفضل نتائج و تقليل التأثيرات الجانبية للدواء ما أمكن .

مضاهئات البروستاغلاندين و البروستاميد

تضم هذه المجموعة الدوائية :

1- Travoprost :من مضاهئات البروستاغلاندين@F2 . يقدم مرة واحدة يوميا .

يشابه اللاتانوبروست إلا أنه يبدو أكثر فعالية لدى العرق الأسود . يحدث تبيغ الملتحمة في 50% من الحالات لكنه يتراجع مع الوقت .

2- Bimatoprost: من مضاهئات البروستاميد . يقدم مرة واحدة يوميا . يسبب تبيغ ملتحمة أكثر من

اللاتانوبروست لكنه أقل إحداثا للتصبغات القزحية منه .

3- Unoproston isopropyl: من مضاهئات بروستاغلاندين@F2. يعمل على زيادة تصريف الخلط المائي عبر شبكة التربيق . أقل فعالية من اللاتانوبروست في تخفيض الضغط داخل المقلة و لا يعتمد عليه كمعالجة وحيدة .

4-**اللاتانابروست : Latanoprost** (وهو الدواء المستخدم في دراستنا)

- الاستقلاب و الحركية الدوائية: (5 ، 18 ،20)

من مضاهئات البروستاغلاندين f2 a يتحلمه بسرعة بواسطة استيراز في القرنية إلى حمض اللاتانابروست الفعال حيويا والذي يخضع للاستقلاب الكبدي بواسطة أكسدة بيتا قبل أن يطرح عبر البول والبراز .

عندما يقدم اللاتانوبروست موضعيا في العين تعمل القرنية كمخزن يحرره ببطء إلى البيت الأمامي . بعد ساعة من تقديمه يبلغ تركيزه الأعظمي في القزحية والبيت الأمامي والجسم الهدبي .

- -آلية التأثير : لاتزال آلية تأثيراللاتانابروست الخافض للضغط داخل المقلة مثار جدل .

فقد أظهرت الدراسات الكيميائية النسيجية المناعية أن انخفاض الضغط داخل المقلة التالي لاستعمال أو لتطبيق بروستاغلاندين f2a يترافق مع نقص في الكولاجين في طريق التصريف العنبي الصلبي، ويضم الجسم الهدبي العديد من المستقبلات والتي يسبب تفعيلها زيادة تركيب الميتالوبروتيناز MMP التي تلعب دورا في إعادة ترتيب ألياف المطرق خارج الخلوي مما يسهل عبور الخلط المائي عبر حزم الألياف العضلية للجسم الهدبي .

وقد أظهرت دراسة شريف 2003 أن مضاهئات البروستاغلاندين تعمل كذلك عبر مستقبلاتها في خلايا شبكة التربيق على زيادة مستويات الميتالوبروتيناز في شبكة التربيق مما يسهل عبور الخلط المائي عبرها بشكل مشابه مما تحدثه في الطريق العنبي الصلبي

وقد أثبتت دراسة ليم 2008 أن مضاهئات البروستاغلاندين تعمل على زيادة تصريف الخلط المائي بالطريق العنبي الصلبي وعبر شبكة التربيق

وهنا تجدر الإشارة إلى أن اللاتانابروست يعمل على خفض الضغط داخل المقلة دون تأثير يذكر على معدل إنتاج الخلط المائي مما يكسبه خاصية هامة عندما يطبق بالتزامن مع خافضات الضغط الأخرى والتي تعمل على خفض الإنتاج (حاصرات بيتا – مثبطات كاربونيكانهيدراز).

- **-الفعالية :** [23]

منذ البدء بتطبيق اللاتانابروست أظهرت الدراسات السريرية أن استعمال اللاتاانبروست مرة واحدة يوميا حقق نتيجة أفضل مما هو عليه عند تطبيقه مرتين يوميا .

ويعتقد أن السبب في ذلك يعود إلى تنظيم الداني أو نقص حساسية المستقبلات مما يسبب نقص تأثير الدواء .

مع تطبيق جرعة وحيدة من اللاتانابروست موضعيا يبلغ تأثيره الأعظمي في خفض الضغط داخل المقلة خلال 8 - 12 ساعة ويحافظ ال IOP على مستوى منخفض لمدة 24 ساعة على الأقل ويبلغ العمر النصفي للاتانوبروست 17 دقيقة سواء تم تقديمه بالطريق الموضعي أو العام.

اظهرت الدراسات السريرية العشوائية أن مضاهئات البروستاغلاندين هي المجموعة الدوائية الأكثر فعالية في خفض الضغط داخل المقلة لدى مرضى الزرق الموضوعين على معالجة وحيدة monotherapy فقد بلغ تأثيرها في خفض ال IOP نسبة 31% من الضغط المقاس قبل البدء بتطبيق العلاج .

يعمل اللاتانوبروست من خلال تفعيل انزيم MMP ماتريكس ميتالوبروتيناز وقد تبين وجود هذا الانزيم في لحمة القرنية الأمر الذي دفع للشك بإمكانية تأثيراللاتانابروست على سماكة القرنية ، وبالتالي قد يكون له دور في الحصول على نتائج خاطئة لقيم الضغط داخل المقلة المقاس بعد استعماله.

- **-محاذير الاستعمال ومضادات الاستطباب** [23,28]

1-الحساسية على اللاتانابروست أو البنز الكونيوم كلوريد.

2-يجب استعماله بحذر عند مرضى اللابلورة لأنه يمثل عامل خطرللإصابة بوذمة اللطخة الكيسية.

3-مرضى التهاب العنبة .

4- الزرق الوعائي.

5-بتصنيف الأدوية حسب FDA يقع اللاتانابروست في الصنف C بالنسبة لخطر استعماله عند الحامل " أحدثت تأثيرات ماسخة عند تطبيقها على الحيوانات " .. لذلك يجب تجنب استعمالها عند الحامل .

- -التأثيرات الجانبية :

أظهرت الدراسات أن اللاتانابروست مقارنة بحاضرات بيتا لديه تأثيرات جانبية جهازية قليلة وهي غالبا ما تكون خفيفة وعكوسة عند إيقاف المعالجة .

1-ارتكاس تحسسي : يعتبر تبيغ الملتحمة الخفيف أكثر التأثيرات الجانبية شيوعا وهو يحدث عادة خلال أول يومين من المعالجة ويتناقص حدوثه مع مرور الوقت .

2-اعتلال قرنية نقطي سطحي.

3-ارتكاس التهابي داخل المقلة وخاصة التهاب القزحية: نادر جدا ، وهو يستجيب بشكل جيد للمعالجة بالستيروئيدات .

وقد ينتج الارتكاس في البيت الأمامي الملاحظ أثناء المعالجة باللاتانابروست عن تأثير الدواء على الحاجز الدموي المائي و قد لا يعبر عن حدثية التهابية حقيقية .

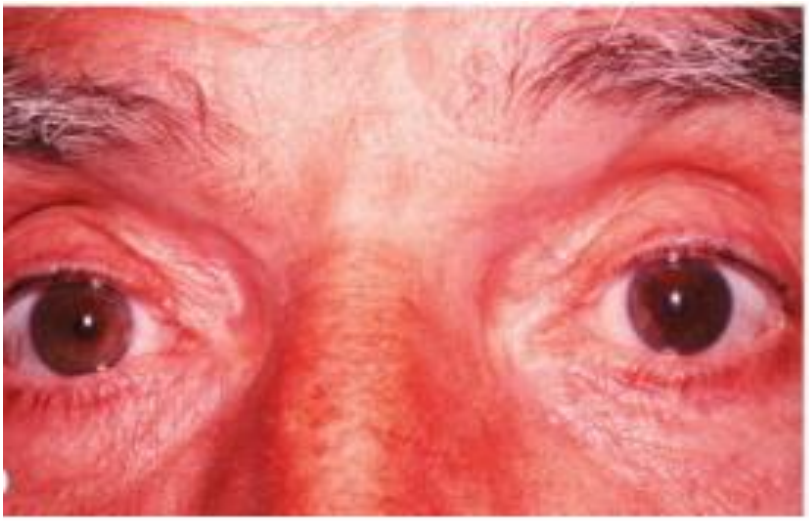
4-وذمة لطخة كيسية: لوحظ تطور وذمة لطخة كيسية في عيون (بلورة كاذبة) بعد

جراحات الساد غير المختلطة لكن العلاقة السببية لم يتم إثباتها بعد .

5-زيادة التصبغات في القزحية :تشاهد بنسبة " 11-23 %" من المرضى بعد 6 أشهر من المعالجة . وهي غير عكوسة . وقد سجلت أعلى نسب حدوث في القزحيات ذات اللون البني الأخضر ، وأقل منها في القزحيات ذات اللون البني الأصفر ، وأقل نسبة حدوث سجلت في القزحيات ذات اللون الأزرق أو الرمادي البني .

هذا ويعزى فرط التصبغ إلى زيادة حبيبات الميلانين في اللحمة السطحية أكثر من الزيادة في عدد الخلايا الميلانية .

و من الجدير ذكره أن وحمات القزحية لا تتأثر باستعمال اللاتانوبروست .



شكل رقم (9) تصبغات قزحية في العين اليسرى تالية لتطبيق اللاتانوبروست

6-زيادة طول وثخانة واغمقاق الأهداب وفي بعض الحالات زيادة عددها.



شكل رقم (10) زيادة طول واغمقاق الأهداب تالية لاستعمال اللاتانوبروست

7-ارتكاسات جهازية :

الصداع " و ربما يفاقم استعماله من حدوث الصداع لدى مرضى الشقيقة " -هجمة ربو عند المرضى المصابين بالربو – ضيق نفس .

5-1 القرنية

1-5-1-لمحة جنينية تطورية: [2]

تشتق الظهارة القرنية من الأديم الظاهر ، وتشتق اللحمة القرنية و غشاء ديسيميه و البطانة القرنية من العرف العصبي.

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

تبدأ الهجرة الأولى من خلايا الأديم المتوسط المشتقة من العرف العصبي بالامتداد تحت الخلايا الظهارية القرنية من اللم حوالي الأسبوع الحملي 5.

تشكل هذه الخلايا البطانة البدئية و التي تتألف من طبقتين من الخلايا و خلال الأسبوع الثامن الحملي تصبح البطانة البدئية طبقة وحيدة و تبدأ بتشكيل غشاء ديسيميه.

تبقى الظهارة و البطانة متقابلة حتى الأسبوع 7 الحملي، حيث تحدث هجرة ثانية من خلايا الأديم المتوسط لتشكل لحمة القرنية الخلوية الثانوية .

يبدأ إفراز غشاء ديسيميه من قبل الخلايا البطانية في الشهر الثالث ، وفي الشهر السابع تصبح القرنية تشبه قرنية البالغ في معظم الخصائص البنيوية عدا الحجم.

عند الولادة يكون القطر الأفقي للقرنية 9.8 مم اي ما يعادل 75-80% من حجم القرنية لدى البالغ.

ثخانة الظهارة 50 ميكرون، طبقة بومان 12 ميكرون، لحمة القرنية المركزية 450 ميكرون، غشاء ديسيميه 4 ميكرون، البطانة 5 ميكرون.

تستمر القرنية بالنمو خلال الطفولة لتصل لحجم قرنية البالغ بعمر السنتين مع قطر أفقي 11.7 مم .

البنية الوحيدة التي تستمر بالتثخن خلال الحياة هي غشاء ديسيميه مع زيادة 6-11 ميكرون من الولادة إلى البلوغ.

1-5-2-التشريح العياني للقرنية :[2]

تأخذ القرنية لدى البالغ شكلا بيضويا متطاولا ناجم عن الامتداد الأمامي للصلبة في الأعلى و الأسفل بحيث يكون القطر الأفقي 11.7مم اكبر من القطر العمودي 10.6مم .

يبلغ نصف قطر انحناء الوجه الأمامي 7.8مم وهو اقل من نصف قطر انحناء الصلبة والبالغ 11.5 مم مما يترك منطقة انتقالية بينهما يبلغ عرضها 1.5-2 مم تدعى الحوف. في حين يبلغ نصف قطر انحناء الوجه الخلفي 6.5مم.

تكون القرنية أرق ما تكون في المركز بثخانة تبلغ 520 ميكرون وتزداد ثخانتها تدريجيا للمحيط لتصل إلى أكثر من 700 ميكرون.

تبلغ مساحة القرنية 1.38 سم^2

1-5-3-طبقات القرنية : [2]

تعد القرنية من التراكيب ذات الأهمية الخاصة حيث تشكل الجزء الشفاف من جدار العين كما تلعب دورا انكساريا هاما .

تتالف القرنية من الطبقات التالية :

الظهارة القرنية – الصفيحة المحددة الأمامية (طبقة بومان) – اللحمة القرنية – الصفيحة المحددة الخلفية (غشاء ديسميه) - البطانة القرنية.

1-5-3-1-ظهارة القرنية :

تصنف الظهارة القرنية على أنها ظهارة شائكة رصفية غير متقرنة تبلغ سماكتها 50 – 60 ميكرونا. وهي تتجدد بشكل كامل خلال أسبوع وسطيا.

تتحول ظهارة القرنية عند الحوف إلى ظهارة انتقالية والتي تتحول بدورها إلى ظهارة الملتحمة.

1-5-3-2-الصفيحة المحددة الأمامية (طبقة بومان) :

تتألف طبقة بومان (وهي جزء غير خلوي) من لييفات كولاجين (من الأنماط الأول والثالث والخامس والسادس) تبلغ ثخانتها عند البالغين في مركز القرنية 8 – 12 ميكرون.

1-5-3-3-لحمة القرنية :

تشكل اللحمة 90 % من سماكة القرنية وهي تتألف بشكل أساسي من صفيجات كولاجينية تتوضع بينها الخلايا القرنية وهي عبارة عن خلايا مولدة لليف .

يمثل الكولاجين حوالي 71% من الوزن الجاف للقرنية وهو يعد المركب الجزيئي المسؤول عن شفافية القرنية ومقاومتها للضغط داخل العين.

تتوضع االصفيحات الكولاجينية بشكل مواز لسطح القرنية وتمتد من الحوف إلى الحوف.

تحاط ألياف الكولاجين بسدى خارج خلوي وتتواجد فيه مركبات الغلوكوز أمينو غليكان أما الخلايا القرنية فهي تمثل 3 – 5 % من حجم اللحمة وتتمثل وظيفتها في المحافظة على ألياف الكولاجين والسدى خارج الخلوي وذلك من خلال فعالية تركيبية مستمرة (هذه الخلايا غنية بالمتقدرات والشبكة البلازمية الداخلية الخشنة وجهاز غولجي)

تبلغ نسبة الماء في لحمة القرنية 78% وإن ثبات هذه النسبة مهم للمحافظة على شفافية القرنية

1-5-3-4--غشاء ديسيمه :

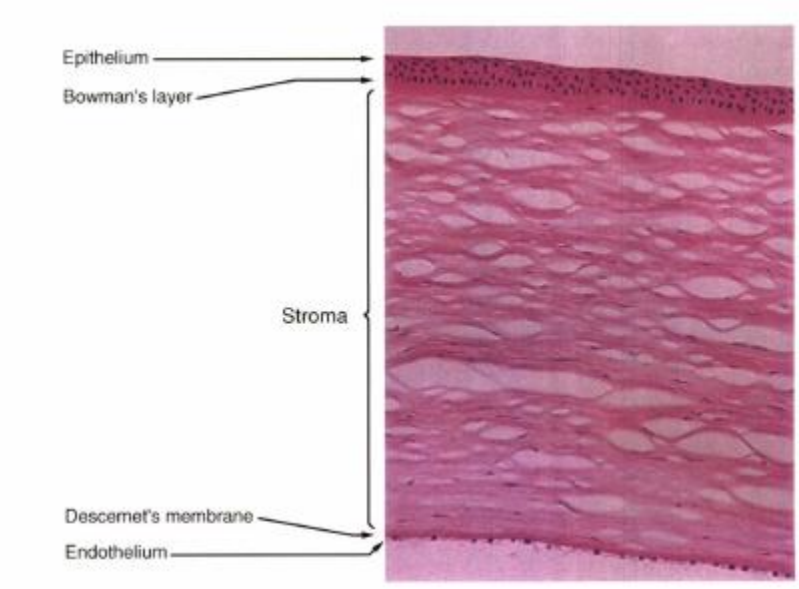
وهو يعد غشاء قاعديا لبطانة القرنية ويتألف من الكولاجين نمط رابع وتبلغ سماكته عند الإنسان 3 ميكرون عند الولادة وتصل حتى 10 الى 12 ميكرون عند البالغين

ويعد نمو هذا الغشاء المتعلق بالعمر وتجدده بعد الأذيات مؤشرا على انه إفراز خارج خلوي من الاندوتليوم.

1-5-3-5-بطانة القرنية :

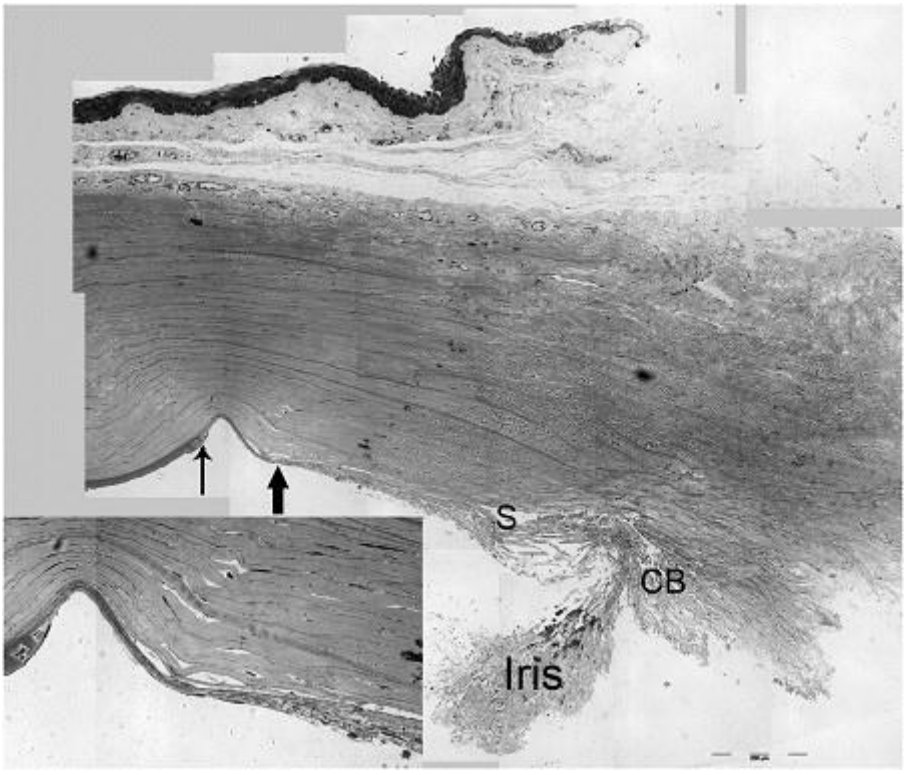
وهي طبقة واحدة من الخلايا (400 - 500)ألف خلية سداسية الأضلاع .

لا تملك هذه الخلايا فعالية انقسامية إلا أنها تستطيع زيادة حجمها لمعاوضة النقص الحاصل في عددها بفعل أسباب مرضية أو جراحية



شكل رقم (10) يظهر طبقات القرنية.

هذا وتجدر الإشارة إلى أن الأبحاث الحديثة قد كشفت عن وجود طبقة سادسة في القرنية تقع أمام طبقة ديسميه pre desmet layer PDL حيث تم بالاعتماد على المجهر الإلكتروني و الدراسات المناعية النسيجية إثبات أن ألياف الكولاجين في شبكة التربيق تمثل امتدادا لألياف تتوضع أمام غشاء ديسميه ضمن طبقة مستقلة أطلق عليها اسم طبقة دوا و قد يحمل هذا الاكتشاف أملا في ابتكار طرائق جديدة في تدبير مرض الزرق . (30)



شكل رقم (11) طبقة دوا وعلاقتها بشبكة التربيق

1-5-4-التغذية و الاستقلاب :

تعتمد الخلايا في القرنية على استقلاب الغلوكوز بالطريقين الهوائي و اللاهوائي. ويعد الخلط المائي المصدر الرئيسي لكل من الغلوكوز و الحموض الامينية و الفيتامينات لكنه عاجز عن تامين الاوكسجين بكميات كافية. بينما يؤمن فلم الدمع كمية هامة من الاوكسجين عبر الانتشار من الدمع ومقدار مهمل من الغلوكوز

1-5-5-تعصيب القرنية:

تتعصب القرنية تعصيبا حسيا واسعا، حيث يخترق 70-80 فرعا من العصب الهدبي الخلفي الطويل (فرع الانقسام العيني للعصب مثلث التوائم) القرنية من المحيط، وتفقد هذه الفروع تغمدها بالنخاعين على بعد 1-2 مم من الحوف، هنا تبلغ حساسية القرنية 100 ضعف حساسية الملتحمة، كما تتلقى القرنية تعصيبا وديا من العقدة الرقبية العلوية.

1-6-التصوير الطبوغرافي للقرنية (7، 10)

على الرغم من أن هذه التقنية قد صممت بالأساس لتقييم شكل وانحناء القرنية وقوتها الكاسرة في نقاطها المختلفة إلا أن التحديثات التي طرأت عليها مكنت الأطباء من دراسة الأقسام الأمامية للعين .

في عام 1882 تمكن بلاسيدو من تصميم جسم مرئي مؤلف من مجموعة حلقات بيضاء وسوداء يشكل متناوب مع ثقب مركزي لمراقبة الانعكاس على الوجه الأمامي للقرنية ، ومن هنا جاءت تقنية قرص بلاسيدو المستعملة في الكثير من أجهزة طبوغرافيا القرنية .

حاليا يوجد في الأسواق عدة أنماط من اجهزة التصوير الطبغرافي ولقد كان أول الأجهزة ظهورا هو الاوربسكان ثم تلاه جهاز البنتاكام ومن ثم جهاز سيريوس الذي عتمدناه في دراستنا هذه .

1-6-1-حهازالاوربسكان :

تم صنع جهاز الاوربسكان من قبل شركة Baush & Lomb للتغلب على محدودية الأجهزة المعتمدة على قرص بلاسيدو في كشف تفاصيل الوجه الخلفي للقرنية وهو يعتمد على تقنية الشق الماسح .

تم دمج تقنية قرص بلاسيدو مع تقنية الشق الماسح في جهاز الاوربسكان وذلك للحصول على بيانات طبوغرافية للوجهين الأمامي والخلفي للقرنية .

يقوم الشق الماسح المسلط على القرنية بالتقاط 40 صورة شقية أفقية خلال مرحلتين يبلغ طول كل منهما 0.7 ثانية ، يحصل من خلالها على بيانات طبوغرافية ل 12000 – 14000 نقطة من القرنية ، ومن ثم يقوم برسم خريطة مفصلة لكامل سطح القرنية بوجهيها الأمامي والخلفي .

يقوم جهاز الاوربسكان بقياس عمق الغرفة الأمامية ولكن لا يعطي قيمة عددية لزاوية الغرفة الأمامية أو حجمه مما يجعل تقييمه للأقسام الأمامية للعين منقوصا .

1-6-2-البنتاكام :

تعتمد البنتاكام على تقنية الشق الماسح الدوار والكاميرا التي تلتقط صورا بتقنية Sheimpflug يتم التقاط 50 صورة عندما يدور الشق دورة كاملة 360 مما يقدم بيانات طبوغرافية ل 25000 نقطة من سطح القرنية ، وهذا ما يمكن الجهاز من قياس الارتفاع لكل من الوجهين الأمامي والخلفي لسطح القرنية وقياس السماكة . يمكن الحصول على خريطة الانحناء للوجهين الأمامي والخلفي بالاعتماد على خرائط الارتفاع .

يمكننا جهاز البنتاكام من تقييم تراكيب البيت الأمامي الأخرى مثل زاوية الغرفة الأمامية والقزحية والجسم البلوري وهو ما يقدم بيانات مهمة قبل زرع العدسات داخل العين مع وجود الجسم البلوري

يعطي جهاز البنتاكام قيما عددية لكل من عمق الغرفة الأمامية وحجمها وزاويتها وذلك بفضل البرنامج المدمج مع الجهاز

3-6-1- جهاز سيريوس :

صمم هذا الجهاز من قبل شركة CSO الايطالية والتي دمجت فيه مزايا جهازي الاوربسكان والبنتاكام ، حيث يعتمد على تقنية تجمع بين تقنية قرص بلاسيدو وتقنية كاميرا شايمفلوغ ثلاثية الأبعاد حيث توجد كاميرتان دوارتان بمقدار 360 في الجهاز مما يعطي دقة أكبر للصور الطبغرافية للقرنية ولبيانات الغرفة الأمامية للعين . يقوم الجهاز بالتقاط بيانات طبغرافية ل 350000 نقطة على الوجه الأمامي للقرنية و30000 نقطة على الوجه الخلفي في آن معا وفي أقل من ثانيتين .

من المزايا الجديدة في هذا الجيل من أجهزة التصوير الطبوغرافي وجود برنامج مدمج مع الجهاز لدراسة القرنية المخروطية وتحديد مراحلها بالإضافة إلى دراسة إمكانية وكيفية زرع الحلقات داخل القرنية

عند فتح النافذة الرئيسية لدراسة الصور تظهر أربع خرائط : خارطة السماكة والخارطة التحدبية وخارطة الارتفاعات الأمامية وخارطة الارتفاعات الخلفية . وعلى يمين النافذة تظهر مناسب الأقسام الأمامية للعين تحت مسمى Summary Indices

ومن مزايا هذا الجهاز إمكانية إجراء دراسة زرقية لكل مريض عبر نافذة الزرق الموجودة في البرنامج المدمج حيث تعطي معلومات عن ثخانة القرنية المركزية ومشعرات الغرفة الأمامية والضغط داخل المقلة المعدل .

- الضغط داخل المقلة المعدل :

يتيح الجهاز للفاحص تعديل قيمة الضغط داخل المقلة بناء على قيمة

سماكة القرنية المركزية تلقائيا دون الحاجة لحسابها من معادلاتها الرياضية

المعقدة .و ذلك وفقا لواحدة من المعادلات التالية :

Ehlers, Shah, Dresden, Ossengo

تقوم معادلات كل من Ehlers, Shah, Dresden على تعديل الضغط بناء على قيمة ثخانة القرنية فقط ، بينما تقوم معادلة Ossengo بتعديل قيمة الضغط بناء على قيمة ثخانة القرنية وقيم تحدبات القرنية باستعمال معادلات رياضية معقدة.

بالنسبة للمعادلات الثلاث الأولى يتم حساب الضغط داخل المقلة المعدل كمايلي :

$$_{c}IOP = _{m}IOP + _{ch}IOP$$

حيث $_{m}IOP$ هو الضغط داخل المقلة المقاس measured IOP

$_{ch}IOP$ هو التغير في الضغط داخل المقلة changed IOP ويتم حسابه في كل معادلة كما يلي :

1- في معادلة Ehlers

$$_{ch}IOP = 0.071 * (545\text{-}CCT)$$

1- في معادلة Shah

$$_{ch}IOP = o.o5o*(550\text{-}CCT)$$

3-في معادلة Dresden

$$_{ch}IOP = 0.040*(550\text{-}CCT)$$

حيث CCT هي ثخانة القرنية المركزية المقاسة بواسطة جهاز الطبوغرافا القرنية .

القسم الثاني

الدراسة العملية

1-2الهدف من الدراسة The Purpose :

يعتبر الزرق المزمن مفتوح الزاوية من الأمراض العينية الشائعة ، وقد تطورت علاجات موضعية عديدة لهذا النوع من الزرق . ويعتبر اللاتانوبروست من أهم هذه الأدوية ونظرا لاستعماله الشائع وتطبيقه المتكرر وخفضه للضغط داخل المقلة عبر تفعيل إنزيم MMP ، كان الهدف من هذه الدراسة دراسة تأثير تطبيق اللاتانوبروست موضعيا على ثخانة القرنية المركزية لدى مرضى الزرق و إمكانية تأثير ذلك على نتائج قياس الضغط داخل المقلة .

2-2مرضى وطرائق الدراسة Material and Patients:

أجريت الدراسة التقدمية في قسم أمراض العين وجراحتها –مشفى المواساة الجامعي – جامعة دمشق بين شهر تشرين الأول 2012 و شهر تشرين الأول 2013

تضمنت مجموعة الدراسة ثلاثين عينا انقسمت من حيث المتابعة إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى : تضم 15 عينا ل 11مريضا مصابين بزرق مفتوح الزاوية تم وضعهم على علاج باللاتانوبروست 0,005 قطرة عينية كعلاج وحيد مرة واحدة يوميا .

تراوحت أعمار المرضى في هذه المجموعة بين (55 – 71) و المتوسط 63 سنة

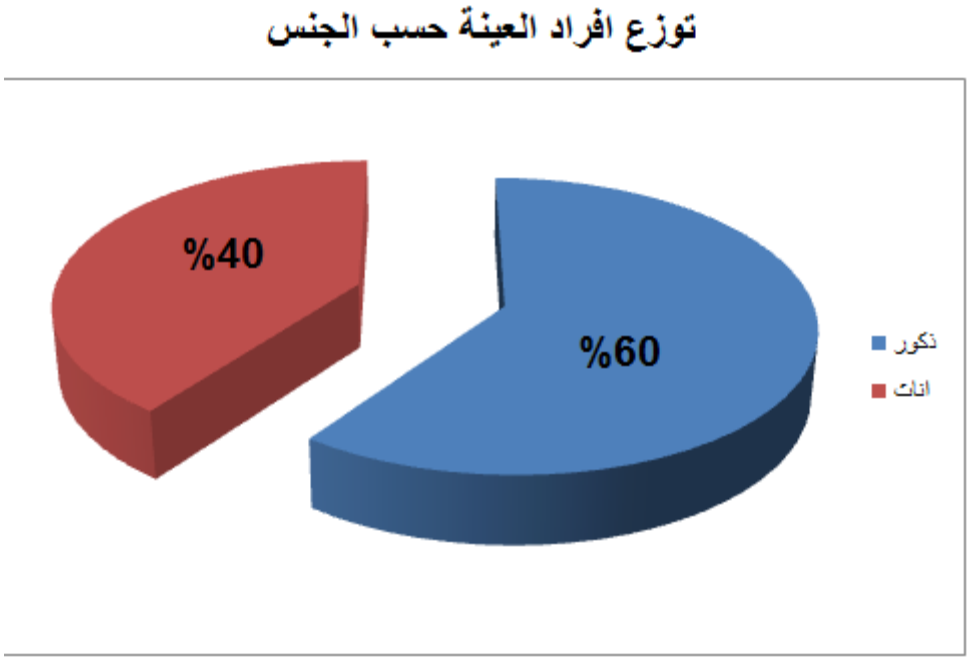
المجموعة الثانية : تضم 15 عينا ل 10 أشخاص طبيعيين .

تراوحت أعمار أفراد هذه المجموعة بين (53- 63) سنة والمتوسط 58 سنة .

وكان توزع أفراد العينتين حسب الجنس :

الجنس	عدد العيون	النسبة المئوية
ذكور	18	%60
إناث	12	%40
المجموع	30	%100

جدول (1) توزع المرضى حسب الجنس



مخطط (1) يظهر توزع أفراد الدراسة حسب الجنس .

تضمن تقييم أفراد الدراسة قبل البدء بالمتابعة النقاط التالية :

-القصة المرضية .

-أفضل قدرة بصرية مصححة .

-الفحص بواسطة المصباح الشقي .

-قياس الضغط داخل المقلة بمقياس غولدمان .

-تنظير زاوية الغرفة الأمامية .

-فحص قعر العين .

-تقييم رأس العصب البصري بال OCT

-الساحة البصرية .

- تقييم الأقسام الخلفية للمقلة بالأمواج فوق الصوتية في حال عدم القدرة على رؤية قعر العين .

و قد تم إجراء قياس ال CCT "Central Corneal Thickness" باستعمال جهاز الطبوغرافيا القرنية سيريوس CSO الموجود في عيادة القرنية و ذلك بقياس الثخانة 4 مرات مع اعتماد القيمة الوسطية .

وأنشئ لكل فرد من أفراد الدراسة استمارة خاصة به معدة خصيصا لغرض الدراسة المراد إجراؤها .

تم إجراء قياس الCCT قبل البدء بالمعالجة ،بعد شهر ، بعد 3 أشهر و بعد 6 أشهر . بالتزامن مع إجراء القياس للCCT لدى مجموعة الشاهد بالفواصل الزمنية نفسها .

معايير الاستبعاد :

تم استبعاد جميع الحالات التي لديها موجودات قد تؤثر على نتائج قياس ثخانة القرنية المركزية أو تلك الحالات التي قد يمثل استعمال اللاتانوبروست فيها مضاد استطباب ، ومنها :

-حالات مرضية في القرنية مثل الحثول القرنية المختلفة .

-العين الجافة .

-حرج قرني اكبر من 1D

-استعمال قطرات عينية أخرى .

-الزرق الالتهابي .

-الزرق الوعائي.

-حالات اللابلورة والبلورة الكاذبة .

-اعتلال الشبكية السكري.

-وذمة اللطخة .

3-2 النتائج

Results

يبن الجدول التالي قيم ال CCTلدى المرضى المتابعين :

	قبل بدء المعالجة	بعد شهر واحد	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	540	540	539	536
2	515	514	514	512
3	**528**	**526**	**526**	**529**
4	560	558	557	555
5	**533**	**533**	**533**	**535**
6	548	548	547	544
7	510	509	509	506
8	557	557	556	554
9	**572**	**572**	**575**	**574**
10	544	542	543	542
11	551	550	550	547
12	508	507	507	503
13	519	519	515	511
14	563	561	561	560
15	**521**	**520**	**520**	**521**

جدول رقم (2) قيم CCT لدى مرضى الزرق المعالجين باللاتانوبروست 0.005

أثناء فترة الدراسة الممتدة على مدى 6 أشهر . يظهر تناقص قيمة الثخانة القرنية المركزية لدى أفراد العينة مع عدم تغيرها لدى أربعة أفراد رقم " 3 ،5 ،9، 15" بنسبة مئوية 26.7 % من أفراد العينة.

ويبين الجدول التالي قيم ال CCT لدى مجموعة الشاهد :

	عند البدء بالدراسة	بعد شهر واحد	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر
1	534	534	544	534
2	546	545	545	545
3	522	520	522	523
4	561	560	559	559
5	509	511	510	510
6	515	514	514	515
7	537	536	535	536
8	548	548	549	549
9	511	511	509	510
10	527	527	527	525
11	577	575	575	574
12	560	561	559	560
13	549	547	547	548
14	523	522	524	524
15	551	550	548	550

جدول رقم (2) قيم CCT أثناء فترة الدراسة الممتدة على مدى 6 أشهر لدى أفراد مجموعة الشاهد . الذين لم يطبق عليهم أي معالجة عينية موضعيا. يظهر الجدول عدم تغير قيم الثخانة القرنية المركزية لديهم .

التحليل الإحصائي

قمنا بتحليل البيانات بواسطة برنامج spssالنسخة 10 ، تمت المفارنة بين المجموعتين من حيث تغيرات قيم ال CCT خلال فترة المتابعة بواسطة اختبار t test :paired tow tailed حيث اعتبر القيمة P<0.05 ذات دلالة هامة إحصائيا

يلاحظ مماسبق أنCCT كانت :

لدى مجموعة المرضى الموضوعين على العلاج باللاتانوبروست :

قبل البدء بالمعالجة :545±37

بعد 6 أشهر :541±35

قيمة ال P :0.016

لدى مجموعة الشاهد :

قبل البدء بالمعالجة : 543±34

بعد 6 أشهر : 542±32

قيمة ال P : 0.63

4-2.المناقشة Discussion

يعتبر الزرق المزمن مفتوح الزاوية من الأمراض العينية الشائعة ، وقد تطورت علاجات موضعية عديدة لهذا النوع من الزرق . ويعتبر اللاتانوبروست من أهم هذه الأدوية ونظرا لاستعماله الشائع وتطبيقه المتكرر وخفضه للضغط داخل المقلة عبر تفعيل إنزيم MMP ، كان الهدف من هذه الدراسة دراسة تأثير تطبيق اللاتانوبروست موضعيا على ثخانة القرنية المركزية لدى مرضى الزرق و إمكانية تأثير ذلك على نتائج قياس الضغط داخل المقلة .

في دراستنا التي أجريناها تم تطبيق قطرة اللاتانوبروست"latanoprost 0.005 ل 15 عينا مصابين بالزرق مفتوح الزاوية وقياس الCCT لديهم مع مقارنة التغيرات الحاصلة في قيمها مع التغيرات الحاصلة في قيم الCCT لدى أشخاص لا يخضعون لأي علاج موضعي عيني .

وقد كانت قيمة P في المجموعة الأولى" التي خضعت للاتانوبروست " : هامة إحصائيا أما في المجموعة الثانية"التي لم تخضع لأي علاج عيني " فقد كانت غير هامة إحصائيا .

نلاحظ في المجموعة الأولى أن الثخانة لم تتغير في 4 عيون :أرقام (3,5,9,15)

لدى مراجعة حالات هؤلاء المرضى تبين أنه كان حدث لديهم أعراض عين جافة بعد تطبيق القطرة " تخريش مع حس جسم أجنبي " فوصف لهم قطرة دمع صناعي قد تكون هي المسؤولة عن عدم تغير الثخانة .

حسب دراسة Katady et al إن العين الجافة تزداد فيها ال CCT بشكل أسرع مما هي عليه في العين الطبيعية عند تطبيق قطرة الدمع الصناعي . [25]

❖ قد يفسر تناقص ثخانة القرنية المركزية لدى المرضى الموضوعين على معالجة باللاتانوبروست

من مشابهات البروستاغلاندينات إلى دوره في تفعيل ال MMPs في لحمة القرنية ، وقد يفسر بزيادة حلولية فيلم الدمع الناتجة عن تطبيق أدوية الزرق موضعيا وما ينتج عن ذلك من جفاف القرنية ما قد يسبب ترققها.

مما يدعم الرأي الثاني أن العين التي خضعت لمعالجة بقطرات دمع صناعي بالتزامن مع تطبيق قطرة اللاتانوبروست حافظت فيها ثخانة القرنية على قيمتها و ذلك خلال فترة الدراسة التي امتدت على مدى ستة أشهر ، إلا أن دراسات أخرى أجريت ضمن ظروف مشابهة أظهرت أن هذا التأثير لقطرات الدمع الصناعي في المحافظة على ثخانة القرنية كان مؤقتا حيث عادت ثخانة القرنية للتناقص بعد فترة 24 شهرا من تطبيق اللاتانوبروست مما يدعم نظرية تفعيل ال MMPs ودورها في تأثير اللاتانوبروست على CCT.[دراسة مشفى konkuk في كوريا]

❖ تأتي أهمية التغيرات الحاصلة في قيم ثخانة القرنية المركزية من خلال إمكانية تأثيرها على نتائج قياس الضغط داخل المقلة بطريقة غولدمان.

وهذا ما تحدث عنه غولدمان نفسه حيث لاحظ أن التغيرات في ثخانة القرنية تغير مقاومتها للتسطيح و هذا يؤدي إلى اختلال التوازن الدقيق القائم بين التوتر السطحي لفيلم الدمع و مقاومة القرنية للتسطيح و بالتالي تأثر دقة قياس الضغط داخل المقلة .

لكنه اعتبر أن التغيرات الهامة بثخانة القرنية المركزية نادرة . و افترض عندها أن ثخانة القرنية الطبيعية المناسبة لجهازه هي 520 ميكرون .

إلا أن هذه التغيرات أصبحت تعتبر حديثا ذات أهمية بعد عمليات الجراحة الانكسارية "PRK-LASIK" .

ففي دراسة أجراها Sunil shah ,MD,Manchester,England مع أحد عشر طبيبا من

زملائه حول العلاقة بين ثخانة القرنية و الضغط داخل المقلة في عينة من العيون الطبيعية من الناحية الانكسارية ، وفحصت ثخانة القرنية ب ultrasonic pachymetryوكانت العينة مؤلفة من 854 عينا على النحو التالي :

308 عينا سليمة سريريا

376 عينا لديهم "primary open angle glaucoma"POAG"
54
عينا لديهم "normal tension glaucoma"NTG
242
عينا لديهم "ocular hypertension"OHT

أخذ ضغط العين بالتسطيح بواسطة مقياس غولدمان .

كان وسطي ثخانة القرنية كما يلي :555 ميكرون عند الطبيعيين .
551ميكرون عند مرضى ال POAG
515ميكرون عند مرضى الNTG
577ميكرون عند مرضى الOHT

أظهرت نتائج تلك الدراسة أن بعض المرضى المصنفين ضمن مجموعة NTG(الزرق إسوي التوتر) يمكن أن يكونوا في الحقيقة مرضى POAG (زرق بدئي مفتوح الزاوية) مع IOPمقاس منخفض تال لقرنية رقيقة والتي تحتاج قوة أقل للتسطيح .

و بشكل مشابه فإن مجموعة من المرضى المصنفين OHT(ارتفاع ضغط داخل المقلة) يمكن في الحقيقة أن يكونوا ذوي ضغوط طبيعية وليسوا بخطر تطوير زرق و ذلك لأن زيادة قيمة ال IOP ناجمة عن زيادة ثخانة قرنياتهم . [1]

نوقشت هذه الدراسة من قبل Jacob T,Wilensky, MD of Chicago

حيث ذكر Wilensky عدة نقاط ضعف في دراسة Shah مثل :

1-نقص أية معلومات عن الأدوية المستعملة لعلاج الزرق .

2-نقص المتابعة طويلة الأمد للمرضى .

3-ارتفاع نسبة المرضى في الدراسة من ذوي القرنيات الشاذة الرقيقة أو الثخينة بالمقارنة مع الدراسات الأخرى .

بالإضافة إلى تساؤل طرحه Wilensky حول إمكانية تأثير قساوة الصلبة على قراءات مقاييس ضغط العين التي تعتمد مبدأ التسطيح .

✓ هذا و قد تعددت المحاولات للوصول إلى صيغة تحدد العلاقة بين ثخانة القرنية المركزة CCTمن جهة و الضغط داخل المقلة IOPمن جهة أخرى :

- في دراسة أجريت في مشفى المواساة الجامعي بدمشق –قسم أمراض العين وجراحتها من قبل د. يسرى حدة و د. فاتن خضور عام 2008- 2007 : تم تحري العلاقة بين " IOP" IntraOcular Pressure و "CCT" Central Corneal Thickness

لدى مجموعة مؤلفة من 600 عين من العيون الطبيعية

وكانت نتيجة هذه الدراسة :

$$IOP = 23 * CCT + 0.65$$

وهذا يعني زيادة قيمة الضغط داخل المقلة بمعدل 2.3 ملم ز لكل 100 ميكرون زيادة في ثخانة القرنية المركزية و العكس بالعكس . (1)

- وفي دراسة أجريت في قسم أمراض العين بمشفى RIOHORTEGAفي إسبانيا تم تحري العلاقة بين IOP , CCT,K . في 545 من العيون الطبيعية وكانت النتيجة :

$$IOP = 18.4 + (0.23*CCT)-1.2*K$$

حيث K هي وسطي K1,K2 " تحدبات القرنية في القطر الأفقي والعمودي "

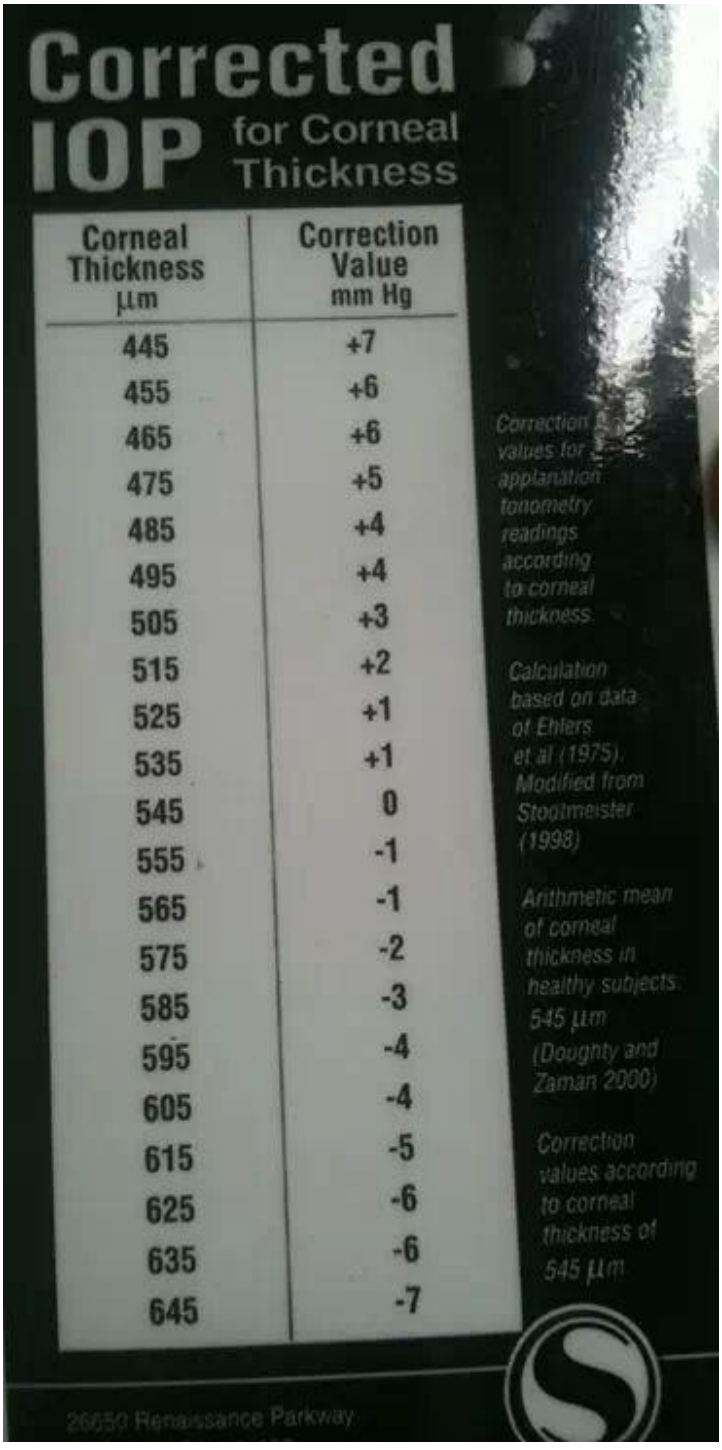
وهذا يعني زيادة 2.5 ملم ز في قيمة الضغط داخل المقلة لكل 100 ميكرون زيادة في ثخانة القرنيةعند تساوي بقية المعايير .

- وفي دراسة أجريت في قسم أمراض العين بمشفى Unionكلية Tongiiللطب في الصين كانت العينة مؤلفة من 1669 عينا كانت النتيجة :

اختلاف بالضغط داخل المقلة بمقدار 1,5 ملم ز لكل 100 ميكرون اختلافا في ثخانة القرنية المركزية .

- هذا وقد أصبح من الممكن حاليا وبالاعتماد على أجهزة التصوير الطبوغرافي للقرنية من نوع سيريوس إجراء تعديل قياس ال IOP حسب سماكة القرنية مع إدخال قيمة الضغط الحاصل عليها بالتسطيح . من خلال عدة معادلات تم اعتمادها Ehlers, Shah, Dresden, Ossengo .

و قد تم في الآونة الأخيرة الاعتماد على الجدول التالي لربط العلاقة بين الضغط داخل المقلة و ثخانة القرنية المركزية والذي اعتمد على قيم مطلقة لكل تبدل في ثخانة القرنية بمقدار 10 ميكرون :



جدول يبين العلاقة بين IOP , CCT لكل تبدل في الثخانة بمقدار 10 ميكرون زيادة أو نقصانا

ثانيا : تأتي أهمية دراسة العوامل التي يمكن أن تؤثر على ثخانة القرنية المركزية لدى مرضى

الزرق كون عمليات الجراحة الانكسارية (PRK – LASIK) قد بدأ العمل بها في العقدين الماضيين وهي إجراءات تنقص من ثخانة القرنية بشكل كبير .

إن الجيل الذي خضع لمثل هذه التداخلات عند البدء بها هو الجيل الذي سيكون مرشحا للإصابة بالزرق خلال السنوات القادمة فيما لو أخذ تأثير التقدم في العمر على انتشار الزرق لدى البشر بشكل عام .

في دراستنا التي أجريت على مدى ستة أشهر لتبيان تأثير اللاتانوبروست على ثخانة القرنية المركزية أظهر استعمال هذا الدواء تناقصا في CCT بمقدار حوالي 4 ميكرون .

و إن نقصا بهذا المقدار خلال فترة قصيرة نسبيا يستدعي إجراء قياسات بشكل دوري لل CCT لدى هؤلاء المرضى ، خاصة أن علاج الزرق علاج مزمن يستمر لسنوات ، فالمريض الذي خضع في السابق لجراحة انكسارية جعلت من ثخانة القرنية المركزية لديه أقل من 500 ميكرون قد يكون عرضة بعد عدة سنوات من استعماله اللاتانوبروست إلى ترقق في القرنية أو تبدلات استحالية يصعب تدبيرها وقد تضطرنا في المستقبل إلى اعتبار استعمال مثل هذه الأدوية مضاد استطباب تبعا لثخانة القرنية و تبعا لدراسات يمكن إجراؤها لاحقا .

و بمقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة :

ففي دراسة [21] قسم أمراض العين في المشفى الجامعي لمركزKonkukفي سيؤول كوريا .

The effect of latanoprost on central corneal thickness in unilateral normal – tension glaucoma

حيث شملت الدراسة 38 مريضا مصابين ب الزرق اسوي التوتر وحيد الجانب تم وضعهم على قطرة اللاتانوبروست0.005 لمدة 24 شهرا كمعالجة وحيدة monotherapy (تم تحديد معايير الدخول في الدراسة بوجود ضغط داخل المقلة IOP<21mmHg ،زاوية بيت أمامي مفتوحة ، مع تبدلات رأس العصب البصري زرقية و تبدلات موافقة في الساحة البصرية).اعتمد في قياس ثخانة القرنية

ultrasound pachymetry (AL2000 Bio&Pachymetry)

حيث توافقت نتائج دراستهم مع نتائج دراستنا فقد أظهرت المتابعات التي تم من خلالها قياس CCT بعد 3,6,9,12,24 شهرا تغيرات في قيم ال CCTذات دلالة هامة إحصائيا .

دراسة أخرى [24] أجريت في قسم أمراض العين في جامعة مونتريل بكنداعام 2007 بعنوان :

The relationship between travoprost and CCT in ocular hypertension and open angle glaucoma

حيث شملت العينة المدروسة 379 عينا (220 لديهم زرق مفتوح الزاوية بدئي ، 141 لديهم ارتفاع توتر داخل المقلة ، و 18 نوع الزرق لديهم غير مشخص بشكل مؤكد) خضعت للمعالجة ب " travoprostمن مضاهئات @PGF2 تم إجراء القياسات لديهم قبل بدء المعالجة و بعدها ب 6 أسابيع وقد أظهرت النتيجة تناقصا في قيمة ال CCT بدلالة هامة إحصائيا .

كذلك فإن دراسة [28] في قسم أمراض العين في مشفى ترياسيو في أثينا باليونان عام 2011 :لتقييم تأثير مضاهئات البروستاغلاندينات على ثخانة القرنية المركزية : حيث شملت الدراسة 129 عينا مصابة بالزرق المزمن مفتوح الزاوية عولجت 108 عيون منها بمشابهات البروستاغلاندينات (لاتانوبروست ، ترافوبروست ، بيماتوبروست) و عولج باقي أفراد العينة 21 عينا بحاصرات بيتا كمجموعة شاهد . تم إجراء قياس الثخانة القرنية المركزية بفواصل 3 أشهر طول مدة الدراسة التي امتدت لسنتين . وقد أظهرت الدراسة تناقصا هاما في ثخانة القرنية المركزية لدى المعالجين بمشابهات البروستاغلاندينات .

وفي دراسة أجريت في قسم أمراض العين في مشفى ruijin في مدينة شنهاي بالصين عام 2011: شملت الدراسة 69 عينا مصابة بالزرق مفتوح الزاوية تمت معالجتها بمشابهات البروستاغلادينات لكشف وجود تباين في تأثير هذه الأنواع على ثخانة القرنية المركزية حيث امتدت الدراسة على مدى ستة أشهر : أظهرت نتيجة الدراسة أن مشابهات البروستاغلاندين تسبب تناقصا ذا دلالة هامة إحصائيا في ثخانة القرنية المركزية وبدرجة متساوية .

و في دراسة أجريت في قسم أمراض العين في جامعة سان باولو في الأرجنتين . بعنوان :

The effect of prostaglandineanaloges and prostamide on central corneal thickness

حيث شملت الدراسة 73 مريضا تم توزيعهم على علاج موضعي ب

Latanoprost or travoprost or bimatoprost

وتمت متابعة المرضى لمدة 8 أسابيع مع مقارنتهم بمجموعة شاهد من أشخاص طبيعيين غير خاضعين لأي علاج عيني موضعي

أظهرت المتابعات كذلك تناقصا ذا دلالة هامة إحصائيا في ال CCTلدى هؤلاء المرضى مقارن بمجموعة الشاهد .

2-5-.الخلاصة

يعتبر الضغط داخل المقلة العامل الوحيد الذي يمكن التحكم به في تدبير مرض الزرق . و يعتبر الوصول للضغط الهدف هو الهدف الأساسي من العلاج . و لذلك كان لا بد من تحديد العوامل التي يمكن أن تؤثر على نتائج قياس الضغط داخل المقلة والعمل للوصول إلى أدق قياس ممكن . تعتبر ثخانة القرنية المركزية من أهم هذه العوامل المؤثرة حيث يمكن تسطيح قرنية رقيقة بسهولة أكبر بكثير من القرنية ذات الثخانة الأكبر.

وقد استدعى وجود إنزيم MMPفي لحمة القرنية والذي تعمل مشابهات البروستاغلاندين على تفعيله استدعى البحث عن إمكانية تأثير هذه المركبات على ثخانة القرنية ، الأمر الذي تم إثباته من خلال دراستنا .

و تنبع أهمية ذلك من كون الزرق مرضا مزمنا يتطلب علاجا مزمنا لذلك يجب التأكيد على إجراء قياسات متكررة لثخانة القرنية المركزية لدى المرضى الموضوعين على مشابهات البروستاغلاندين " في دراستنا اللاتانوبروست " و إجراء التعديل اللازم لقيم الضغط حسب قيم ال CCT.

القسم الثالث :

ملخص البحث باللغة العربية :

- هدف البحث : دراسة تأثير استعمال اللاتانوبروست على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى الزرق

- مكان البحث :قسم أمراض العين وجراحتها – مشفى المواساة الجامعي-دمشق –سوريا.

- الطرائق :

ضمت الدراسةمجموعتين :

المجموعة الاولى : 15 عينا مصابة بالزرق مفتوح الزاوية لدى 11 مريضا خضعوا لعلاج باللاتانوبروست0.005 موضعيا كعلاج وحيد مرة واحدة يوميا .

تم تشخيص الزرق لديهم اعتمادا على تبدلات رأس العصب البصري الوصفية وتبدلات الساحة الإبصارية وقياس الضغط داخل المقلة بجهاز Goldman المعتمد على طريقة ال Applanation

المجموعة الثانية : 15 عينا ل 10 أشخاص طبيعيين (غير مصابين بالزرق أو ارتفاع في الضغط داخل المقلة) ، ولا يخضعون لأي علاج عيني موضعي .

تم إجراء قياس لثخانة القرنية المركزية لدى أفراد المجموعتين بجهاز تصوير الطبوغرافية القرنية سيريوس CSO بفواصل شهر ، ثلاثة أشهر ، وستة أشهر .

النتائج :

أظهرت قيم ثخانة القرنية لدى المرضى الموضوعين على معالجة باللاتانوبروست تناقصا ذا قيمة هامة إحصائيا مقارنة بالأشخاص الطبيعيين وذلك بعد 6 أشهر من تطبيق الدواء .

الخلاصة :يسبب استعمال اللاتانوبروست تناقص قيمة ال CCT عند استعماله لدى مرضى الزرق مما قد يكون له تأثير على نتائج قياس ال IOP لديهم . لذا يوصى بإجراء قياسات دورية لل CCT لدى هؤلاء المرضى خاصة أن علاج الزرق علاج مزمن يستمر لسنوات .

Abstract

Purpose:To evaluate the effect of latanoprost
on central corneal thickness in patients with primary open angle glaucoma .

Methods:15 eyes with open angle glaucoma received latanoprost 0.005 monotherapy once daily were examined periodically to show the effect of the treatment on central corneal thickness and compared with changes in 15normal eyes which received no therapy"follow up was performed for 6 monthes
Measurements were obtained with corneal topography "cso"

Results:there were no significant differences between latanoprost group and control group for sex, age,and CCT.
Statistically significant reduction in mean CCT was observed in latanoprost group (p0.05) but not in control group (p=)

Conclusions: long-term use with latanoprost may decrease CCT in patients with primary open angle glaucoma . Therefor ,clinicians must pay attention longitudinal CCT variations that may arise throughout the follow up period for a proper IOP targeting

القسم الخامس

Reference- المراجع

1.Haddeh , Khaddour . The relationship between central corneal thickness and Goldman applanation tonometry .Damascus University 2007-2008

2.Basic and Clinical Science Course,2007-2008, Section 2 (Fundamentals and Principles of ophthalmology)American Academy ofOphthalmology

3.Basic and Clinical Science Course,2007-2008,section 10 (Glaucoma) .American Academy of Ophthalmology

4.clinical ophthalmology , jack kanski – seventh edition chapter13. .1

5.Kanski.Jack .J.;clinical ophthalmology ; a systematmic approach ;seventh edition 2011 ;Butterworth Heinemann Elsevier

6.Ehlers. JP, Shah. CP. Wills eye manual 5th edition, 2008 Lippincott Williams & Wilkins

7.Pentacam instruction manual, OCULUS

8.McAllister J and Wilson RP (1986). Glaucoma . (Oxford:Butterworths)

9.Doshi.S, Harvey.W. Investigative techniques and ocular examination. 2003 Elsvier.

10.Phoenix user's manual_v.0.7

11.Investigative techniques and ocular examination. Doshi S, Harvey W.Elsevier limited 2003.

12.Simon G, small RH, Ren Q, et al. Effect of corneal hydration on goldmannapplanation tonometry and corneal topography. Refract corneal surg. 1993;9:110-117

13.Hamilton KE, Pye Dc, kaoL,et al. The effect of corneal edema on dynamic contour and goldmann tonometry. Optomvis Sci. 2008;85:451-456

14.Levene, R.Z, Low tension glaucoma: a critical review and new material. *Surv. Ophthalmol* 24:621-624, 1980.

15. Hoyng, P.P., and Kitazawa, Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 47:S116-S124, 2002,

16. Toris, C.B., Camras, C.B., and Yablonski, M.E. Effects of PhXA41,a new prostaglandin F2cc analog, on aqueous hurnor dynamicsin human eyes. *Opthalmalogy.* 100:1297-304, 1993.

17. Goldmann, H., and Schmidt, T. About applanation tonometry. *OpMlwlmologka.* 134:221-242, 1957.

18. Greve, E.L., Rulo, A.H., Drance, S.M., et al. Reduced intraocular pressure and increased ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma: a review of short-term studies with three dose regimens of latanoprost treatment. *Surv. Ophthalmol* 41(Suppl 2):S89-S92,199S.

19. McKibbin, M., and Menage, M.J. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. Eye. 13(Ptl):31-34, 1999.

20. Liu, C.J., Ko, Y.C., Cheng, C.Y., et al. Changes in intraocular pressure and ocular perfusion pressure after latanoprost 0.005% or brimonidine tartrate 0.2% in normal-tension glaucoma patients. *OphtSwImology.* 109:2241-2247, 2002
.
21. Liu, C.J., Ko, Y.C., Cheng, C.Y., et al. Effect of latanoprost 0.005% and brimonidine tartrate 0.2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. Br. /. *Ophthalmol.* 86:1236-1239, 2002.

22. Arcieri, E.S., Pierre Filho, P.T., Walcamatsu, T.H., et al. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and comcal thickness of phakic patients with primary

open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye.* [Epub ahead of print]; DOI: 10.1038/sj.eye.6702542.

23. Viestenz, A., Martus, P., Schlotzer-Schrehard t, U., Langenbucher, A., and Mardin, C.Y. Impact of prostaglandin-F (2alpha)-analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness—a cross-sectional study on 403 eyes. *Klin. Monatsbl. Ausenheilkd.* 221:753-756, 2004.

24. Stefan, C, Dumitrica, D.M., Tebeanu, E., et al. Prostaglandin analogues and central corneal thickness. *Oftalmologia.* 51:95-99, 2007.

25. Sen, E., Nalcacioglu, P., Yazici, A., et al. Comparison of the effects of latanoprost and bimatoprost on central comeal thickness. /. *Glaucoma.* 17:398-402, 2008.

26. Schachtschabel, U., Lindsoy, J.D., and Weinreb, R.N. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Curr. Opin. Ophthalmol* 11:112-115, 2000.

27. Wang, N., Lindsey, J.D., Angert, M., and Weinreb, R.N. Latanoprost and matrix rnetalloproteinase-1 in human choroid organ cultures. *Curr. Eye. Res.* 22:198-207, 2001.

28. Bergonzi, C., Giani, A., Blini, M., et al. Evaluation of prostaglandin analogue effects on corneal keratocyte density using scanning laser confocal microscopy. /. *Glaucoma.* 19:617-621, 2012.

29. Doughty, M.H., and Zaman, M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv. Ophthalmol.* 44:357-405, 2011,

30.British journal of ophthalmology .2013/304593- on line 16/2/2014