

Effect of topical Latanoprost on central corneal thickness in patients with primary open angle glaucoma

Dr. Habib Yousef*
Dr. Mahmoud Rajab**
Manar Kassem***

(Received 15 / 11 / 2017. Accepted 5 / 3 / 2018)

□ ABSTRACT □

Purpose: To study the effect of topical Latanoprost on central corneal thickness in patients with primary open glaucoma, and to see if it would be necessary to measure central corneal thickness values regularly in those patients.

Patients and methods: This research included 19 patients who visited the ophthalmology clinic at Tishreen University Hospital and former Al-Assad University Hospital in Lattakia in the period between January 2016 and December 2016. There were 11 males and 8 females. Mean age was 56.1 ± 5.08 and ages ranged between 49 and 66 years. After diagnosing glaucoma in only one eye, each patient was evaluated with an inclusive eye examination in addition to Schirmer test and measuring central corneal thickness CCT for both eyes. Latanoprost eye drop 0.005% was prescribed for the diseased eye only. Each patient was followed up after 1, 3, and 6 months.

Results: There was a significant reduction in mean CCT in the case group, from 536.52 ± 17.49 microns before treatment to 529.31 ± 17.82 microns after 6 months of treatment. Latanoprost was effective in reducing CCT in 79% of patients.

Conclusion: Latanoprost causes a significant reduction in central corneal thickness in patients with primary open angle glaucoma. So it is necessary to measure CCT values regularly in those patients.

Key words: Latanoprost, central corneal thickness, primary open angle glaucoma

* Assistant professor – Department of ophthalmology – Faculty of medicine – Tishreen University– Lattakia– Syria.

**Professor – Department of ophthalmology– Faculty of medicine– Tishreen University– Lattakia– Syria.

***Postgraduate student – Department of ophthalmology – Faculty of medicine – Tishreen University – Lattakia – Syria.

دراسة تأثير اللاتانوبروست موضعياً على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية

الدكتور حبيب يوسف *

الدكتور محمود رجب **

منار قاسم ***

(تاريخ الإيداع 15 / 11 / 2017. قَبْلُ للنشر في 5 / 3 / 2018)

□ ملخص □

الهدف: دراسة تأثير اللاتانوبروست موضعياً على ثخانة القرنية المركزية، وهل هناك ضرورة لمراقبة ثخانة القرنية المركزية بشكل دوري عند هؤلاء المرضى.

المرضى والطرائق: ضمت العينة 19 مريضاً من مراجعي العيادة العينية في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية والأسد الجامعي سابقاً باللاذقية بين كانون الثاني 2016 وكانون الأول 2016. بلغ عدد الذكور 11 والإناث 8. العمر الوسطي 56.1 ± 5.08 سنة وتراوحت الأعمار بين 49 و 66 سنة. بعد تشخيص الزرق لدى المريض في عين واحدة فقط، تم التقييم بإجراء فحص عيني شامل للعينين بالإضافة لقياس ثخانة القرنية المركزية CCT واختبار شيرمر ومن ثم وصف اللاتانوبروست بشكل قطرة عينية بتركيز 0.005% للعين المصابة فقط. تمت متابعة كل مريض بفواصل شهر، 3 أشهر، و 6 أشهر.

النتائج: حدث انخفاض هام في متوسط ثخانة القرنية المركزية CCT في مجموعة العيون المصابة من 536.52 ± 17.49 ميكرون قبل العلاج إلى 529.31 ± 17.82 ميكرون بعد 6 أشهر من العلاج. وكان اللاتانوبروست فعالاً في تخفيض CCT عند 79% من المرضى.

الخلاصة: يؤدي استعمال اللاتانوبروست عند مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية لانخفاض هام في ثخانة القرنية المركزية، لذلك فإنه من الضروري مراقبة قيم CCT بشكل دوري عند هؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية: ثخانة القرنية المركزية، اللاتانوبروست، الزرق البدئي مفتوح الزاوية

* أستاذ مساعد - قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

يعتبر الزرق من الأسباب الهامة المؤدية للعمى عالمياً خصوصاً في الأعمار المتقدمة حيث تظهر الإحصائيات الحديثة التي أجرتها منظمة الصحة العالمية أنه يعتبر حالياً السبب الرئيسي الثاني المؤدي للعمى على مستوى العالم [1]. ويعتبر قياس الضغط داخل المقلة IOP واحداً من أهم الخطوات المفتاحية المستخدمة في تشخيص ومتابعة الزرق البدئي مفتوح الزاوية حيث أن IOP يعتبر المتغير الوحيد فيه الذي يمكن التأثير عليه علاجياً واستخدامه للحد من تقدم المرض [2].

تتضمن أساليب تخفيض الضغط داخل المقلة حالياً العلاج الدوائي وهو الأكثر استخداماً، الليزر (غالباً تصنيع التريبيق بالليزر)، والجراحة (خاصةً قطع التريبيق) [2]. وبالنسبة للعلاج الدوائي للزرق تعتبر مشابهاً البروستاغلاندينات والبروستاميد وخصوصاً اللاتانوبروست الأكثر فعالية في تخفيض IOP وهي أكثر فعالية من حاصرات بيتا في أي مرحلة من مراحل الزرق [3]. يعتبر لاتانوبروست من مشابهاً البروستاغلاندين F2a، يستخدم بتركيز 0.005% وينقص الضغط داخل المقلة بزيادة تصريف الخلط المائي عبر الطريق العنبي الصلبي [3]. ينتج ذلك عن طريق تحطيم وإعادة ترتيب ألياف الكولاجين في الطريق العنبي الصلبي بتعزيزه لإفراز أنماط معينة من إنزيمات الميتالوبروتيناز MMPs، الأمر الذي دعا للشك بإمكانية تأثيره على ثخانة القرنية حيث أن لحمة القرنية تحوي ضمن تركيبها أنماط مشابهة من ألياف الكولاجين وإنزيمات الميتالوبروتيناز، بالإضافة لمستقبلات البروستاغلاندين F2a على الخلايا القرنية [4,5].

تعتبر ثخانة القرنية مؤشراً مهماً عن الحالة الصحية للقرنية، حيث أنها تقدر سلامة الحاجز القرني من حيث المرونة والقساوة كما أنها تقدر سلامة المضخة البطانية التي تزيد الثخانة عند وجود خلل فيها عبر إحداثها وذمة قرنية [6]. وفي وقتنا الحالي تلعب ثخانة القرنية خاصةً المركزية CCT دوراً هاماً جداً في الممارسة السريرية خصوصاً بعد الانتشار الواسع للجراحة الانكسارية بأنواعها المختلفة: تمييع القرنية الموضع بالليزر (LASIK)، قطع القرنية الضوئي الانكساري (PRK) و تمييع لحمة القرنية السطحية بالليزر (LASEK)، حيث تستخدم في هذا المجال قبل الجراحة كإجراء ماسح يساهم في تحديد إمكانية إجراء العمل الجراحي ونوعه، وبعدها لتقييم نجاح العمل الجراحي والاختلالات التالية إن وجدت وإمكانية تصحيح هذه الاختلالات [7]. وهي تؤثر على القيم المأخوذة ل IOP بواسطة أجهزة التسطيح [8]. يستخدم البعض حالياً قيمة CCT كمعيار للتنبؤ بإمكانية تطور زرق مزمن مفتوح الزاوية، حيث تقترح بعض الدراسات أن مرضى POAG يملكون قرنيتات رقيقة بالمقارنة بالأشخاص الطبيعيين [9,10]. تفيد قيمة ثخانة القرنية أيضاً في الزرق الخلقي لتقدير شدة وذمة القرنية، وعند مستخدمي العدسات اللاصقة الذين قد يختبرون وجود وذمة قرنية أوعين جافة، وتستخدم بعد عمليات زرع القرنية لتقدير مدى سلامة البطانة والانتباه المبكر لرفض الطعم في حال وجود زيادة في الثخانة. تفيد أيضاً في تقييم ومتابعة ترقق القرنية في بعض الأمراض القرنية كالقرنية المخروطية وتوسع القرنية التالي ل LASIK [11].

دفعنا ما ذكرناه سابقاً بالإضافة إلى عدم وجود دراسة لتأثير اللاتانوبروست موضعياً على قيم CCT لدينا إلى القيام بدراستنا هذه لإثبات أو نفي وجود تأثير للاتانوبروست على ثخانة القرنية المركزية، وفي حال إثبات وجود انخفاض في قيم CCT فهل هو هام إحصائياً وهل هو كافٍ للتأثير على القيم المقاسة ل IOP، وهل هو هام عند مرضى القرنية المخروطية والذين سبق وأجروا إحدى الجراحات الانكسارية، وهل سيكون من الضروري إجراء قياسات

دورية ل CCT لدى مرضى الزرق المزمن مفتوح الزاوية الذين يدخل اللاتانوبروست ضمن علاجهم، أو حتى إيقاف اللاتانوبروست لديهم واستبداله بغيره من أدوية الزرق.

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث: تأتي من الأهمية الكبيرة التي تلعبها قيمة ثخانة القرنية المركزية حالياً في الممارسة السريرية وخصوصاً من ناحية تأثيرها على القيم المقاسة للضغط داخل المقلة، بالإضافة إلى الانتشار الواسع عالمياً للزرق البدئي مفتوح الزاوية والاستخدام الواسع لمثابهاات البروستاغلاندينات والبروستاميد في علاجه خصوصاً اللاتانوبروست.

أهداف البحث: دراسة تأثير اللاتانوبروست موضعياً على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية، وفي حال وجد ذلك التأثير فهل يعتبر كافٍ للتأثير على القيم المقاسة للضغط داخل المقلة IOP بواسطة أجهزة التسطیح، وهل يعتبر مهماً عند ذوي القرنية المخروطية وسوابق جراحة انكسارية، وهل هناك ضرورة لمراقبة ثخانة القرنية المركزية بشكل دوري عند هؤلاء المرضى، أو حتى إيقاف اللاتانوبروست لديهم واستبداله بغيره من أدوية الزرق.

طرائق البحث ومواده:

مادة البحث: مرضى من الجنسين شخصنا لديهم زرق بدئي مفتوح الزاوية في عين واحدة فقط، بينما كانت العين الثانية لدى كل مريض سليمة وبقيت كذلك طيلة فترة المتابعة. هؤلاء المرضى لم يوصف لهم أي علاج للزرق قبل قياس ثخانة القرنية المركزية لديهم في العينين وقبل وصف اللاتانوبروست من قبلنا للعين المشخص فيها الزرق المزمن. قمنا بتقسيم العينة إلى مجموعتين إحداهما ضمت العين المصابة لكل مريض من هؤلاء المرضى وسميناها المجموعة المصابة والأخرى ضمت العين السليمة لكل واحد منهم وسميناها المجموعة السليمة وذلك لمقارنة نتائج المتابعة بين المجموعتين.

طريقة البحث: بعد تشخيص الزرق لدى المريض يتم التقييم بإجراء فحص عيني شامل للعينين بالإضافة لقياس ثخانة القرنية المركزية CCT واختبار شيرمر ومن ثم وصف اللاتانوبروست كعلاج وحيد بشكل قطرة عينية بتركيز 0.005% مرة واحد يومياً مساءً للعين المصابة بينما تبقى العين السليمة طيلة فترة المتابعة دون استخدام أي مستحضر دوائي عيني وذلك لاستخدامها كشاهد للمقارنة. تمت المتابعة بفواصل شهر، 3 أشهر، و6 أشهر، وذلك بتقييم الزرق في العين المصابة وإجراء فحص عيني شامل واختبار شيرمر وقياس CCT في العينين.

مكان الدراسة: العيادة العينية وقسم أمراض العين بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية ومشفى الأسد الجامعي سابقاً باللاذقية.

مدة الدراسة: بين كانون الثاني 2016 وكانون الأول 2016.

عينة الدراسة: مرضى من الجنسين لديهم زرق بدئي مفتوح الزاوية في عين واحدة فقط، استبعد منهم المرضى الذين كانت لديهم حالات أو سوابق عينية أو جهازية تؤثر على ثخانة القرنية المركزية أو تعيق قياسها بما في

ذلك وجود سوابق عمل جراحي عيني، أو موجودات تشكل مضاد استطباب لاستخدام اللاتانويروست، والذين سبق وعولجوا بإحدى القطرات الخافضة لضغط العين.

الجهاز المستخدم في دراستنا: جهاز NIDEK Tonopachy NT-530P، تم تصنيعه عام 2009 من قبل شركة NIDEK اليابانية، والذي يقيس ثخانة القرنية المركزية بمبدأ Scheimpflug و يقيس الضغط داخل المقلة بمبدأ التسطيح عن طريق نفخة الهواء.

النتائج والمناقشة:

الأساليب الإحصائية المستخدمة:

1- للتوصيف:

(1) للبيانات الكمية استخدمنا مقاييس النزعة المركزية والتشتت.

(2) للبيانات الوصفية استخدمنا الجداول والنسب المئوية والأشكال البيانية.

2- للعلاقات:

(1) للعلاقة بين متغير كمي ومتغير وصفي استخدمنا اختبارين هما: One Way ANOVA، Samples

.Test

(2) للعلاقة بين متغير كمي ومتغير كمي آخر استخدمنا تحليل الانحدار البسيط.

(3) للعلاقة بين متغير وصفي مع متغير وصفي آخر استخدمنا اختبار Chi-Square كاي مربع.

3- مستوى الدلالة المعتمد 0.05 أو 5%

البرنامج الإحصائي المستخدم IBM.SPSS 20

النتائج:

بلغ عدد المرضى الذين تمت متابعتهم في الدراسة 19 مريضاً، كل مريض منهم لديه زرق بدئي مفتوح الزاوية في إحدى العينين، بينما العين الأخرى سليمة. شملت الدراسة مجموعتين إحداهما ضمت العين المصابة لكل مريض (المجموعة المصابة) والأخرى العين السليمة (المجموعة السليمة)، لمقارنة النتائج بين المجموعتين. كل مجموعة تتضمن 19 عيناً.

كان العمر الوسطي لأفراد الدراسة 56.1 ± 5.08 سنة وتراوحت الأعمار بين 49 و66 سنة.

تضمنت العينة 11 ذكراً (بنسبة 57.9%)، و8 إناث (بنسبة 42.1%).

دراسة تغير ثخانة القرنية المركزية CCT مع تقدم مدة العلاج في المجموعة المصابة:

الجدول رقم (1): يبين متوسط CCT مقدرة بالميكرون في المجموعة المصابة في مراحل المتابعة الأربعة

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Before treatment	19	536.5263	17.49403	528.0945	544.9582	511.00	575.00
After 1 month	19	534.8421	17.69891	526.3115	543.3727	508.00	573.00

After 3 months	19	532.8947	17.31055	524.5513	541.2382	506.00	571.00
After 6 months	19	529.3158	17.82649	520.7237	537.9079	501.00	566.00
Total	76	533.3947	17.43871	529.4098	537.3797	501.00	575.00

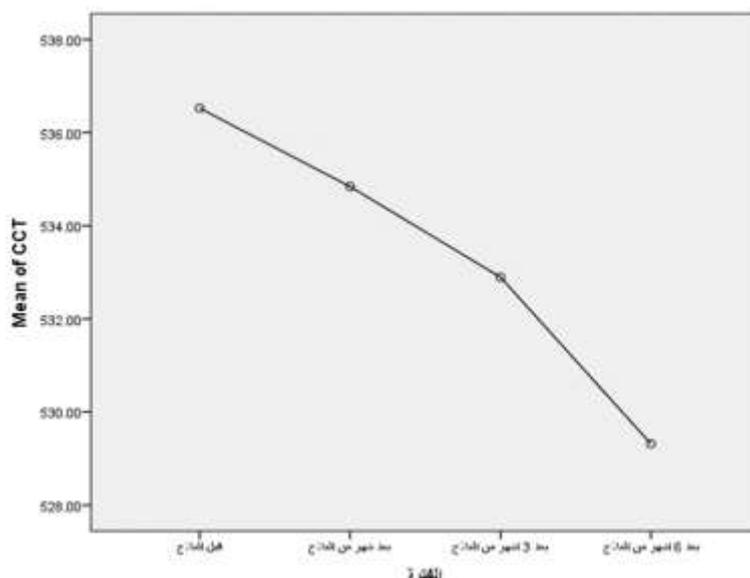
يبين الجدول السابق أن متوسط CCT كان قبل العلاج 17.49 ± 536.52 ميكرون وتراوحت القيم بين 511 و 575 ميكرون، وبعد شهر 17.69 ± 534.84 ميكرون، وتراوحت القيم بين 508 و 573 ميكرون، وبعد 3 أشهر 17.31 ± 532.89 ميكرون وتراوحت القيم بين 506 و 571 ميكرون، وبعد 6 أشهر 17.82 ± 529.31 ميكرون، وتراوحت القيم بين 501 و 566 ميكرون. والفروق بين المتوسطات السابقة كانت كما يلي:

الجدول رقم (2): يبين الفرق في متوسطات CCT مقدره بالميكرون بين مراحل المتابعة المختلفة

	After 1 month	After 3 months	After 6 months
Before treatment	1.68	3.63	7.21
After 1 month		1.94	5.52
After 3 months			3.57

نلاحظ من الجدولين السابقين أن متوسط CCT في المجموعة المصابة قد انخفض عن مستواه قبل العلاج في كل مرحلة من مراحل المتابعة، وأن مقدار الانخفاض كان يزداد مع تقدم مدة العلاج. ولبيان ما إذا كانت الفروق بين المتوسطات السابقة ذات دلالة هامة إحصائياً قمنا باختبار Samples Test الذي نتج عنه أن قيمة P value (Sig) تساوي 0.00 وهي أقل من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق الظاهرة سابقاً بين مراحل المتابعة المختلفة هي فروق دالة إحصائياً.

وهذا ما يوضحه أيضاً الشكل التالي:



الشكل رقم (1): يبين تغير متوسط CCT مقدرة بالميكرون في المجموعة المصابة مع تقدم مدة العلاج

إذاً انخفض متوسط CCT في المجموعة المصابة بعد 6 أشهر من العلاج بمقدار 7.21 ميكرون، وتراوح الفوارق بين CCT قبل العلاج و CCT بعد 6 أشهر بين انخفاض 13 ميكرون وارتفاع 2 ميكرون. وكانت نسبة المرضى الذين انخفضت عندهم CCT: 79%.

تغير CCT في المجموعة السليمة مع تقدم فترة المتابعة:

الجدول رقم (3): يبين متوسط CCT مقدرة بالميكرون في المجموعة السليمة في مراحل المتابعة الأربعة

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Before treatment	19	536.2105	18.28350	527.3982	545.0229	508.00	577.00
After 1 month	19	536.2632	18.16848	527.5062	545.0201	507.00	577.00
After 3 months	19	536.1053	18.32089	527.2749	544.9356	508.00	577.00
After 6 months	19	536.1579	18.13610	527.4166	544.8992	508.00	575.00
Total	76	536.1842	17.85924	532.1032	540.2652	507.00	577.00

يبين الجدول السابق أن متوسط CCT في المجموعة السليمة قبل المتابعة كان 536.21 ± 18.28 ميكرون، وتراوحت القيم بين 507 و 577 ميكرون، وبعد شهر 536.26 ± 18.16 ميكرون، وتراوحت القيم بين 507 و 577 ميكرون، وبعد 3 أشهر 536.10 ± 18.32 ميكرون، وتراوحت القيم بين 508 و 577 ميكرون، وبعد 6 أشهر 536.15 ± 18.13 ميكرون، وتراوحت القيم بين 508 و 575 ميكرون.

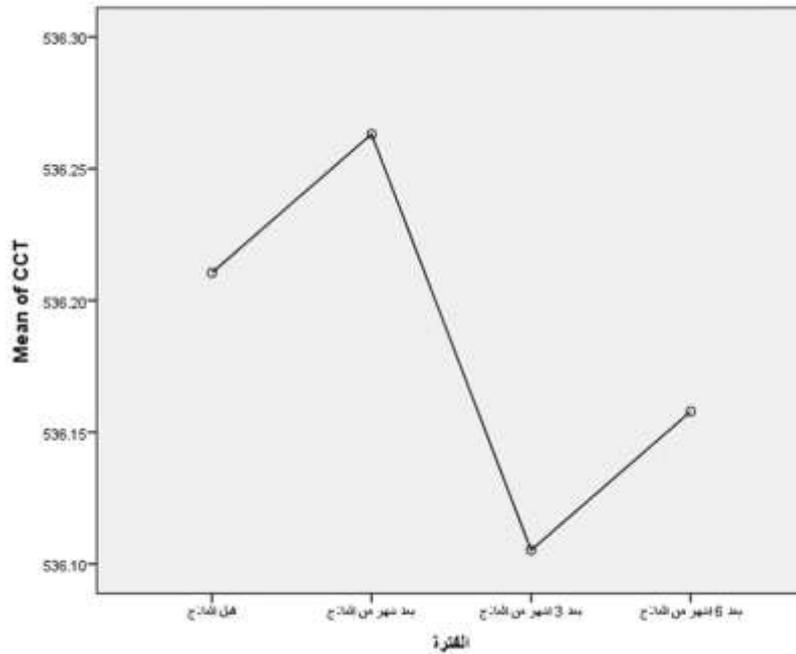
والفروق بين المتوسطات السابقة مبيّنة في الجدول التالي:

الجدول رقم (4): يبين الفروق بين متوسطات CCT مقدره بالميكرون في المجموعة السليمة في مختلف مراحل المتابعة

(I) Interval		Mean Difference (I-J)
Before treatment	After 1 month	-.05263
	After 3 months	.10526
	After 6 months	.05263
After 1 month	Before treatment	.05263
	After 3 months	.15789
	After 6 months	.10526
After 3 months	Before treatment	-.10526
	After 1 month	-.15789
	After 6 months	-.05263
After 6 months	Before treatment	-.05263
	After 1 month	-.10526
	After 3 months	.05263

ولبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة ذات دلالة هامة إحصائياً قمنا بإجراء اختبار Samples Test، والذي بنتيجته كانت قيمة P value أكبر من 0.05 في كل المراحل، وبالتالي الفروق السابقة ليست لها دلالة هامة إحصائياً.

وهذا ما يؤكد الشكل التالي:



الشكل رقم (2): يبين تغير متوسط CCT مقدرة بالميكرون في المجموعة السليمة مع تقدم فترة المتابعة

مقارنة ثخانة القرنية المركزية CCT بين مجموعتي الدراسة في مراحل المتابعة الأربعة:

مقارنة CCT بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج:

كان متوسط CCT في المجموعة المصابة 536.52 ± 17.49 ميكرون قبل العلاج، وتراوحت القيم بين 511 و575 ميكرون. بينما كان متوسط CCT في المجموعة السليمة 536.21 ± 18.28 ميكرون، وتراوحت القيم بين 508 و577 ميكرون. وتراوحت الفروق بين العينين المصابة والسليمة لكل مريض بين 0 و4 ميكرون، وهي فروق غير هامة سريريًا.

الجدول رقم (5): يبين مقارنة متوسط CCT مقدرة بالميكرون بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج

CCT						
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Case	19	536.5263	17.49403	4.01340	511.00	575.00
Control	19	536.2105	18.28350	4.19452	508.00	577.00

ولبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة هامة إحصائياً قمنا بإجراء اختبار Samples Test وكانت قيمة P value (Sig) أكبر من 0.05 وبالتالي فإن الفروق السابقة غير هامة إحصائياً.

مقارنة تغير متوسط CCT بين مجموعتي الدراسة بعد شهر، 3 أشهر، و6 أشهر من بدء المتابعة:

بعد شهر من المتابعة انخفض متوسط CCT في المجموعة المصابة عنه قبل العلاج بمقدار 1.68 ميكرون بينما ارتفع في المجموعة السليمة بمقدار 0.052 ميكرون.

وبعد 3 أشهر انخفض متوسط CCT في المجموعة المصابة عن المرحلة الأساسية بمقدار 3.63 ميكرون بينما انخفض في المجموعة السليمة بمقدار 0.152 ميكرون.
وبعد 6 أشهر انخفض متوسط CCT في المجموعة المصابة بمقدار 7.21 ميكرون عن المرحلة الأساسية بينما انخفض في المجموعة السليمة بمقدار 0.052 ميكرون.

الجدول رقم (6): يبين مقارنة تغير متوسط CCT مقدرة بالميكرون بين مجموعتي الدراسة خلال مراحل المتابعة

	After 1 month	After 3 months	After 6 months
Case	1.68	3.63	7.21
Control	+0.052	0.152	0.052

ولبيان وجود فروق ذات دلالة هامة إحصائياً في متوسطات CCT خلال مراحل المتابعة المختلفة بين مجموعتي الدراسة، قمنا بإجراء اختبار Samples Test الذي بين أن قيمة P value (Sig) تساوي 0.00 وهي أقل من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق الظاهرة سابقاً دالة إحصائياً.

تغير الضغط داخل المقلة IOP في المجموعة المصابة مع تقدم مدة العلاج:

الجدول رقم (7): يبين متوسط IOP مقدراً ب ملم ز في المجموعة المصابة في مراحل المتابعة الأربعة

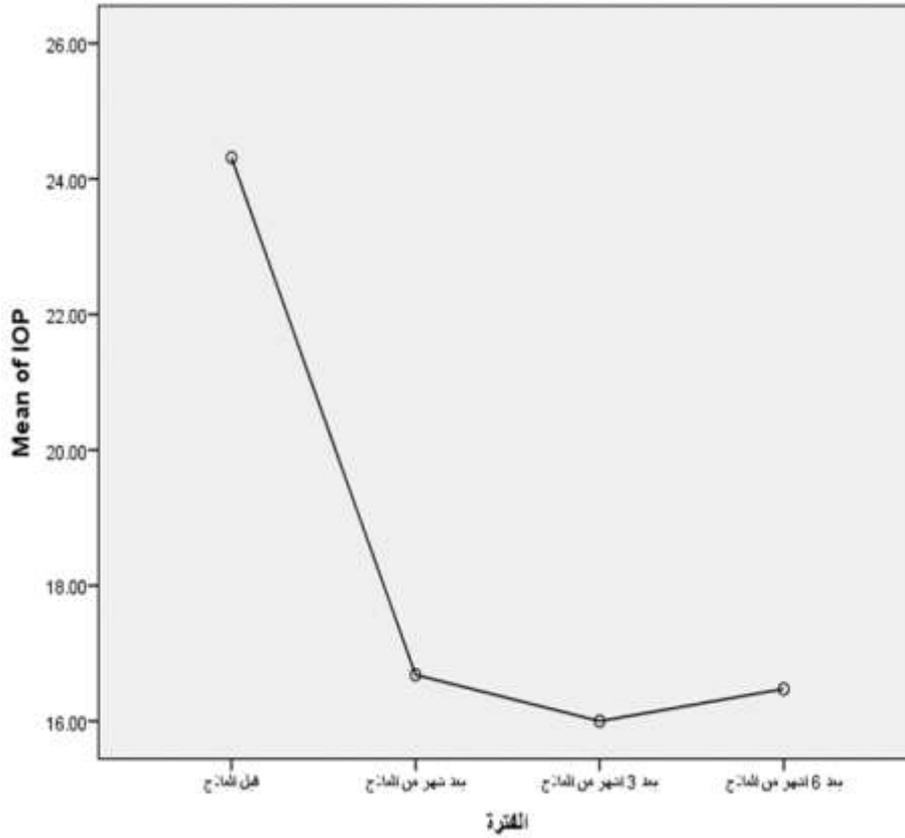
	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
Before treatment	19	24.3158	1.37649	23.6523	24.9792
After 1 month	19	16.6842	.94591	16.2283	17.1401
After 3 months	19	16.0000	1.33333	15.3574	16.6426
After 6 months	19	16.4737	.90483	16.0376	16.9098
Total	76	18.3684	3.64725	17.5350	19.2019

يبين الجدول السابق أن متوسط IOP في المجموعة المصابة قبل العلاج بلغ 24.31 ± 1.37 ملم ز، في حين بلغ متوسط IOP بعد شهر من العلاج 16.68 ± 0.94 ملم ز، وبعد ثلاثة أشهر 16.00 ± 1.33 ملم ز، وبعد 6 أشهر بلغ 16.47 ± 0.90 ملم ز.

ولبيان فيما إذا كانت الفروق بين المتوسطات السابقة ذات دلالة هامة إحصائياً قمنا باختبار ANOVA الذي نتج عنه أن قيمة P value (Sig) تساوي 0.00 وهي أقل من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق الظاهرة سابقاً دالة إحصائياً.

إذاً تبين من التحليل السابق أن مدة العلاج تؤثر على قيمة IOP ولمعرفة في أي مرحلة يؤثر العلاج بشكل أكبر قمنا باختبار LSD والذي تبين من خلاله أن قيمة P value تساوي 0.00 فقط عند مقارنة قيم قبل العلاج مع كل من مراحل المتابعة السابقة وبالتالي تلك الفروق تعتبر ذات دلالة هامة إحصائياً، بينما كانت قيمة P value تساوي 0.073 عند المقارنة بين النتائج بعد شهر وبعد 3 أشهر من العلاج، وكانت تساوي 0.578 عند المقارنة بين

النتائج بعد شهر وبعد 6 أشهر من العلاج، وكذلك كانت 0.212 عند المقارنة بين النتائج بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر من العلاج، وجميع القيم السابقة أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق السابقة غير دالة إحصائياً، وهذا يدل على أن الانخفاض المهم في IOP في المجموعة المصابة تم خلال الشهر الأول من العلاج. كان متوسط النسبة المئوية لانخفاض IOP بعد شهر من العلاج 31.38% وتراوحت نسب الانخفاض تلك بين 26.08% و 34.61%. والشكل التالي يوضح ذلك:



الشكل رقم (3): يبين تغير متوسط IOP مقدراً ب ملم ز مع تقدم مدة العلاج في المجموعة المصابة

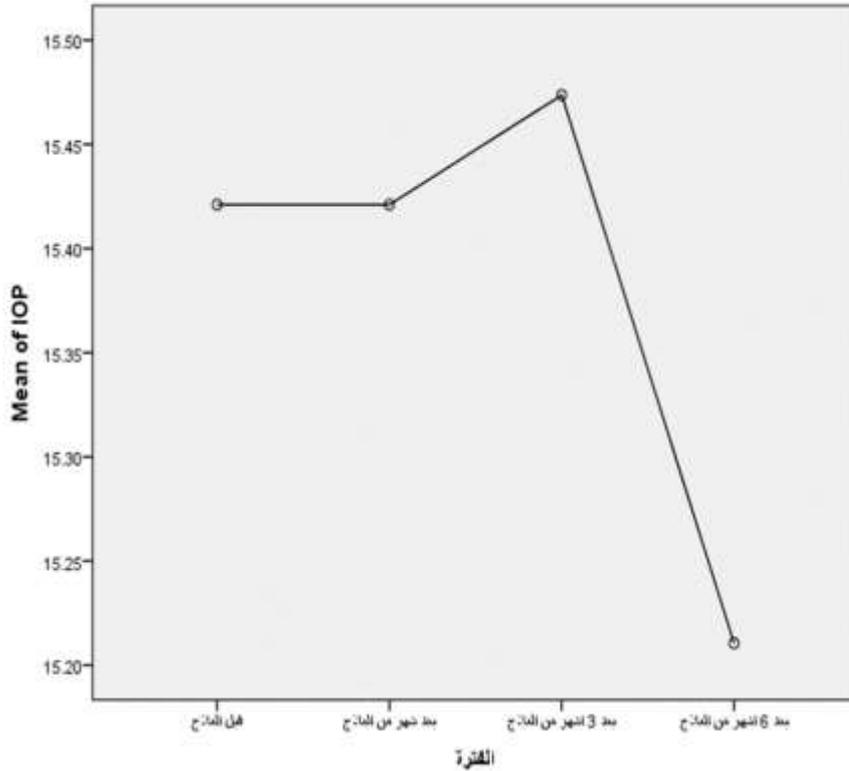
تغير IOP في المجموعة السليمة مع تقدم فترة المتابعة:

الجدول رقم (8): يبين متوسط IOP مقدراً ب ملم ز في المجموعة السليمة في مراحل المتابعة الأربعة

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
Before treatment	19	15.4211	1.57465	14.6621	16.1800
After 1 month	19	15.4211	1.21636	14.8348	16.0073
After 3 months	19	15.4737	1.38918	14.8041	16.1432
After 6 months	19	15.2105	1.43678	14.5180	15.9030
Total	76	15.3816	1.38532	15.0650	15.6981

يبين الجدول السابق أن متوسط IOP في المجموعة السليمة في المرحلة الأساسية كان 15.42 ± 1.57 ملمز. وبعد شهر من المتابعة كان 15.42 ± 1.21 ملم ز. وبعد 3 أشهر من المتابعة كان متوسط IOP 15.47 ± 1.38 ملم ز، وبلغ 15.21 ± 1.43 ملم ز بعد 6 أشهر من المتابعة. ولبيان فيما إذا كانت الفروق بين المتوسطات السابقة ذات دلالة هامة إحصائياً قمنا باختبار ANOVA الذي نتج عنه أن قيمة P value تساوي 0.942 وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05 وبالتالي الفروق الظاهرة سابقاً غير دالة إحصائياً.

وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل رقم (4): يبين تغير متوسط IOP مقدراً ب ملم ز مع تقدم فترة العلاج في المجموعة السليمة

دراسة العلاقة بين مقدار انخفاض CCT ومقدار انخفاض IOP في المجموعة المصابة:

الجدول رقم (9): يبين العلاقة بين مقدار انخفاض متوسط CCT مقدر بالميكرون

ومقدار انخفاض متوسط IOP مقدراً ب ملم ز في المجموعة المصابة خلال مراحل المتابعة

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Mean difference in IOP after 1 month	.3135	19	.02446	.00561
	Mean difference in CCT after 1 month	-.0032	19	.00273	.00063
Pair 2	Mean difference in IOP after 3 month	.3420	19	.04144	.00951
	Mean difference in cct after 3 month	-.0068	19	.00441	.00101

Pair 3	Mean difference in iop after 6 month	.3217	19	.03206	.00736
	Mean difference in cct after 6 month	-.0134	19	.00893	.00205

ولبيان فيما إذا كان هناك من علاقة بين مقدار انخفاض متوسط CCT ومقدار انخفاض متوسط IOP خلال مراحل المتابعة قمنا باختبار Paired Samples Test الذي بين وجود علاقة طردية بين مقدار انخفاض متوسط CCT ومقدار انخفاض متوسط IOP في المجموعة المصابة في كل مرحلة من مراحل المتابعة بقيم ذات دلالة هامة إحصائياً حيث كانت قيمة P تساوي 0.00 في كل من مراحل المقارنة الثلاث.

المناقشة:

تظهر دراستنا أن اللاتانوبروست بشكل قطرة عينية بتركيز 0.005% ينقص ثخانة القرنية المركزية CCT لدى مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية، وقد ازداد هذا الانخفاض في الثخانة مع تقدم مدة العلاج. وكان هذا الانخفاض ذو دلالة هامة إحصائياً.

وكانت الفروق بين متوسطات CCT في المجموعة السليمة خلال مراحل المتابعة غير دالة إحصائياً، وكذلك الأمر بالنسبة للفروق بين متوسطي CCT في المجموعة المصابة والمجموعة السليمة قبل البدء بالعلاج. وفي الوقت نفسه كانت الفروق بين تغيرات CCT مع مدة العلاج بين مجموعتي الدراسة ذات دلالة هامة إحصائياً.

نستبعد أن تكون التغيرات التي طرأت على CCT ناتجة عن إحداث المواد الداخلة بتركيب هذه القطرة العينية لعين جافة لدى المرضى وذلك لعدم ظهور أعراض عين جافة لديهم أو أية علامات على المصباح الشقي كما أن اختبار شيرمر وزمن تكسر فيلم الدمع كانا طبيعيين وذلك خلال مراحل المتابعة الأربعة كلها. وقد وجد أن إحداث اللاتانوبروست للعين الجافة لدى المرضى لا يبدأ قبل 6-12 شهراً [12].

كما نستبعد أن يكون الانخفاض السابق في CCT ناتج عن الزرق المزمن نفسه الموجود لدى المرضى، حيث أن الفرق بين CCT في العينين لدى كل مريض قبل بدء العلاج تراوح بين 0 و 4 ميكرون وبالتالي لم يكن هاماً سريرياً، كما أن الفروق بين متوسطات CCT بين المجموعتين قبل بدء العلاج لم تكن هامة إحصائياً، وذلك بالرغم من أن الزرق المزمن موجود مسبقاً في إحدى العينين. كما أننا وخلال فترة المتابعة سيطرنا على المرض ومنعنا ترقيه في العيون المصابة وذلك بالوصول إلى الضغط الهدف ومنع ترقى الأذية الزرقية والذي أكدناه من خلال وسائل التشخيص المختلفة التي استخدمناها خلال فترات المتابعة الأربعة. كما أن الدراسات المنشورة بهذا الخصوص تقترح أن القرنيات الرقيقة تشكل مشعراً للنتبؤ بحدوث زرق مزمن [9,10]، بينما تعتبر الدراسات التي تظهر انخفاض CCT مع ترقى الزرق ضعيفة ومحدودة لأنها تدرس تأثير الزرق دون استبعاد العوامل الأخرى والتي تعتبر أهمها الأدوية الخافضة ل IOP [13,14]

كذلك يستبعد أن يكون الانخفاض السابق ناتجاً عن التقدم بالعمر لأن مدة الدراسة كانت 6 أشهر فقط، ولأن تلك التغيرات كانت في المجموعة المصابة فقط.

إن ما ذكرناه سابقاً يعزز النتيجة بأن اللاتانوبروست نفسه هو المسؤول عن الانخفاض الذي طرأ على CCT في المجموعة المصابة مع تقدم مدة العلاج وذلك ليس عبر تسببه بحدوث عين جافة لدى المريض إنما غالباً بتحريضه على إفراز وتفعيل أنماط معينة من إنزيمات الميتالوبروتيناز الحالة لألياف الكولاجين ومكونات المطرق خارج الخلوي

في لحمة القرنية وما يحدثه ذلك من إعادة تشكيل للمطرق خارج الخلوي وهي الآلية التي تقترحها العديد من الدراسات [4,5]

توصلت دراستنا أيضاً إلى وجود علاقة طردية بين مقدار انخفاض CCT ومقدار انخفاض IOP بتأثير العلاج. ربما يعود ذلك إلى أن آلية تأثير اللاتانوبروست على الطريق العنبي الصليبي والقرنية متشابهة كما تقترح الدراسات المنشورة [4,5].

تعتبر النتائج التي حصلنا عليها ذات دلالة هامة إحصائياً، لكنها ليست كافية بعد للتأثير على قيم IOP المقاسة باستخدام أجهزة التسطيح.

ومع ذلك فإنها تعتبر مهمة في وقتنا الحالي نظراً للانتشار الواسع للجراحة الانكسارية بأنواعها المختلفة التي زاد العمل بها في العقدين الماضيين، والتي تعمل من خلال اجتثاث جزء من لحمة القرنية وبالتالي فإنها تنقص ثخانة القرنية بمقدار مهم. ولنفس الأسباب السابقة تعتبر القيم السابقة هامةً عند المرضى الذين يعانون في الأساس من ترقق قرني كما هو الحال في القرنية المخروطية.

ومما يدعم هذا الرأي مقالة نشرت عام 2008 تحدثت عن حالة لمريض بعمر 47 عاماً ضمن قسم أمراض العين بجامعة طوكيو باليابان، كانت لديه قرنية مخروطية خفيفة في العين اليمنى مستقرة منذ أوائل الثلاثينات من عمره، وبعد سنتين من استخدامه لللاتانوبروست لعلاج زرق سوي التوتر في العين نفسها تفاقمت حالة القرنية المخروطية وتطورت إلى درجة شديدة [15]. وعزت الدراسة السبب إلى أن اللاتانوبروست يحرض ويعزز تشكيل MMPs في الخلايا القرنية [5]، وفي نفس الوقت وجد أن تعزيز إنزيمات الميتالوبروتيناز يدخل ضمن الآلية المرضية للقرنية المخروطية [16].

ويدعمه أيضاً دراسة أجريت في قسم أمراض العين بجامعة طوكيو باليابان ونشرت عام 2010 بعنوان (تأثير اللاتانوبروست على الميتالوبروتيناز والعامل المثبط للميتالوبروتيناز في المطرق خارج الخلوي لسطح المقلة)، وكانت إحدى توصيات الدراسة أن استخدام اللاتانوبروست قد لا ينصح به في المرضى الذين شُخص لديهم سابقاً قرنية مخروطية أو الذين سبق وخضعوا لعملية ليزك [17].

نُشر عدد قليل من الدراسات التي ازدادت فيها CCT مع تقدم فترة المتابعة، منها دراسة أجريت في قسم أمراض العين بجامعة أثينا في اليونان ونشرت عام 2013، أجريت على مرضى شُخص لديهم زرق مزمن وعولجوا باللاتانوبروست، ازدادت ثخانة القرنية المركزية بمقدار 3 ميكرون بعد 3 سنوات من المتابعة، وكانت زيادة قليلة جداً لكنها هامة إحصائياً، وقد فسرت الدراسة هذه الزيادة بتغير شكل القرنية الناتج عن إعادة تموضع ألياف الكولاجين الذي يحدثه اللاتانوبروست [18]. كانت لهذه الدراسة سلبية عديدة تحد من أهميتها نتائجها، أهمها أن متوسط CCT قبل المتابعة كان بالأساس أعلى من متوسطات CCT في الدراسات الأخرى المشابهة لها، بالإضافة إلى أن الدراسة ضمت مرضى لديهم أي نوع من أنواع الزرق ولم تصنف المرضى حسب نوع الزرق إنما اعتبرتهم جميعاً مجموعة واحدة. سلبية هذه الدراسة:

1- الانحياز: حيث استبعدنا في دراستنا كل من لديهم أمراض عينية غير الزرق البدئي مفتوح الزاوية، والمعالجين بقطرات عينية غير اللاتانوبروست، ومن أجري لديهم جراحة عينية سابقاً، وغيرها من معايير الاستبعاد الأخرى التي ذكرناها سابقاً. ومع ذلك فإن هذا الانحياز كان ضرورياً لتحقيق هدف الدراسة بدراسة تأثير اللاتانوبروست لوحده على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية.

2- حجم العينة كان صغيراً، ومثل أي دراسة أخرى لا يمكن أن ننفي أن الأشخاص المستبعدين من الدراسة وغير المشمولين بها كان من الممكن أن يؤثر على النتائج، لذا كلما كان حجم العينة أكبر كلما كانت المصادقية أكبر.

3- لا يمكن أن ننفي وجود أمراض أو آفات لم تكن قابلة للكشف عند المشمولين بالدراسة.

ثالثاً: مقارنة دراستنا مع الدراسات الأخرى:

• أجريت دراسة في قسم أمراض العين بجامعة خيبر التعليمية في بيشاور بالباكستان بعنوان (تأثير قطرة اللاتانوبروست الموضعية بتركيز 0.005% على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية)، نشرت عام 2014. تضمنت هذه الدراسة 139 عيناً لـ 125 مريضاً، منهم 55% ذكور و45%، وتراوحت الأعمار بين 20 و60 سنة (وسطياً 1.72 ± 52 سنة)، انخفضت ثخانة القرنية المركزية بعد 8 أسابيع من المتابعة عند 75% من المرضى من 1.87 ± 538 ميكرون إلى 2.12 ± 534 ميكرون، وكان هذا الانخفاض ذو دلالة هامة إحصائياً. استخدمت الدراسة لقياس الثخانة جهاز Quantel® Pachymeter الذي يستخدم الأمواج فوق الصوتية [19]. إذا تشابهت هذه الدراسة مع دراستنا في النتيجة. واختلفت عنها في أن حجم العينة فيها كان أكبر والمجموعة العمرية أوسع، وهي لم تتضمن مجموعة شواهد للمقارنة.

• أجريت دراسة في قسم أمراض العين في مستشفى القوى الجوية 12 في أوتار براديش بالهند بعنوان (تأثير اللاتانوبروست بشكل قطرة عينية على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى في شمال الهند)، نشرت عام 2016. تضمنت الدراسة 13 عيناً لـ 12 مريضاً مشخص لديهم حديثاً زرق بدئي مفتوح الزاوية. الأعمار تراوحت بين 30 و60 سنة. مدة الدراسة 3 أشهر. استخدمت جهازاً يعمل بالأمواج فوق الصوتية لقياس CCT. انخفضت CCT في نهاية فترة المتابعة في العيون اليمنى المصابة من 513 ميكرون إلى 509 ميكرون وفي العيون اليسرى المصابة من 508 إلى 503 ميكرون، وكانت تلك التغيرات ذات دلالة هامة إحصائياً [20]. تشابهت هذه الدراسة مع دراستنا من حيث النتيجة التي توصلنا إليها بعد 3 أشهر من المتابعة، ومن حيث حجم العينة الصغير، إلا أن المجموعة العمرية كانت فيها أوسع، ومدة المتابعة أقل، وهي لم تتضمن مجموعة شواهد للمقارنة.

• أجريت دراسة في قسم أمراض العين بجامعة تبريز للعلوم الطبية بتبريز بإيران، نشرت عام 2015، بعنوان (تأثير مشابهات البروستاغلاندين على ثخانة القرنية المركزية عند مرضى الزرق). تضمنت الدراسة 171 عيناً لـ 90 مريضاً شخص فيها حديثاً زرق بدئي مفتوح الزاوية (90 عيناً) وكان العمر الوسطي لهم 62.45 ± 10.86 سنة أو زرق تقشر كاذب (81 عيناً) وكان العمر الوسطي لهم 68 ± 10.73 سنة، ضمت العينة 66 ذكراً و24 أنثى، وقسمت إلى مجموعتين واحدة ضمت 116 عيناً لـ 62 مريض عولجوا باللاتانوبروست والأخرى ضمت 55 عيناً لـ 28 مريض عولجوا بقطرات أخرى خافضة لـ IOP غير اللاتانوبروست (ومن زمر مختلفة عن مشابهات البروستاغلاندين). استمرت الدراسة لمدة سنة. انخفضت CCT عند مرضى POAG الذين عولجوا باللاتانوبروست من 539.84 ± 28.57 ميكرون قبل العلاج إلى 531.9 ± 29.78 ميكرون بعد 6 أشهر، و 526.5 ± 29.83 ميكرون بعد سنة من المتابعة وكانت التغيرات السابقة ذات دلالة هامة إحصائياً، بينما لم تكن التغيرات التي طرأت على CCT عند مرضى POAG الذين عولجوا بخافضات IOP الأخرى غير اللاتانوبروست هامة إحصائياً إلا بعد سنة من المتابعة. لاحظت الدراسة أن تأثير اللاتانوبروست على CCT مستقل عن نوع الزرق الموجود لدى المريض، كما لاحظت أن انخفاض CCT كان أكبر عند مرضى زرق التقشر الكاذب. استخدمت هذه الدراسة جهاز Tomey SP-3000 الذي

يعمل بالأمواج فوق الصوتية [21]. تشابهت هذه الدراسة مع دراستنا في النتيجة التي توصلت إليها بعد 6 أشهر عند مرضى POAG، لكن مجموعة المقارنة فيها ضمت مرضى POAG عولجوا بأدوية خافضة ل IOP غير اللاتانوبروست، كما أن حجم العينة كان أكبر ومدة المتابعة أطول أيضاً والعمر الوسطي قريب لكنه أكبر قليلاً.

• أجريت دراسة في العيادة العينية بمستشفى بيوغلو للتعليم والبحث في إسطنبول بتركيا، نشرت عام 2011 بعنوان (تأثير اللاتانوبروست على ثخانة القرنية، كثافة الخلايا البطانية، طبوغرافيا القرنية، عمق البيت الأمامي والطول المحوري للعين). تضمنت عينة الدراسة 54 مريضاً (21 ذكور و33 إناث). المرضى شُخص لهم حديثاً إما زرق بدئي مفتوح الزاوية أو زرق سوي التوتر أو فرط التوتر داخل المقلة. وسطي العمر كان 59.2 ± 12.6 سنة. وفترة المتابعة كانت 6 أشهر. لم تكن هناك تغيرات ذات دلالة هامة إحصائياً إلا في قيم IOP و CCT. انخفضت CCT من 549.4 ± 39.6 ميكرون قبل العلاج إلى 544.7 ± 64.6 ميكرون بعد شهر، و 540.1 ± 50.5 ميكرون بعد 3 أشهر، و 542.8 ± 45.8 ميكرون بعد 6 أشهر. التغيرات السابقة في CCT كانت ذات دلالة هامة إحصائياً. استخدمت الدراسة جهاز Orbscan لقياس CCT [22]. تتفق نتيجة هذه الدراسة من ناحية CCT مع دراستنا مع أنها ترتفع فيها بعد 6 أشهر عن قيمتها بعد 3 أشهر وذلك بفارق غير دال إحصائياً، لكن هذه الدراسة تتضمن مرضى زرق سوي التوتر وارتفاع التوتر داخل المقلة بالإضافة لمرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية، كما أنها درست تأثير اللاتانوبروست على قيم أخرى غير CCT و IOP. فترة المتابعة واحدة في الدراستين. العينة أكبر حجماً ومتوسط العمر قريب جداً لكنه أكبر قليلاً.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- 1-يسبب اللاتانوبروست عند مرضى الزرق البدئي مفتوح الزاوية POAG نقصاً مهماً يجب أخذه بعين الاعتبار في ثخانة القرنية المركزية CCT.
- 2-يبدأ هذا النقص في CCT خلال الشهر الأول من استعمال اللاتانوبروست.
- 3-يزداد مقدار هذا النقص مع التقدم في مدة العلاج.
- 4-النقص الحاصل في CCT بعد 6 أشهر من العلاج ليس كافياً للتأثير على قيم IOP المقاسة بأجهزة التسطیح، لكنه قد يكون هاماً عند مرضى القرنية المخروطية وعند الأشخاص الذين سبق وخضعوا لإحدى الجراحات الانكسارية.
- 5-توجد علاقة طردية بين مقدار الانخفاض الذي يطرأ على CCT والانخفاض الذي يطرأ على IOP تحت تأثير اللاتانوبروست.

التوصيات:

- 1-مراقبة CCT أثناء متابعة مرضى POAG المعالجين باللاتانوبروست بشكل قطرة عينية بتركيز 0.005%.
- 2-توخي الحذر عند إعطاء اللاتانوبروست لمعالجة الزرق عند مرضى القرنية المخروطية والأشخاص الذين سبق وخضعوا لإحدى الجراحات الانكسارية.
- 3-إجراء دراسات لاحقة تدرس التأثير طويل الأمد للاتانوبروست على ثخانة القرنية المركزية (مدة سنة على الأقل).
- 4-إجراء دراسات لاحقة تدرس إن كان تأثير اللاتانوبروست على ثخانة القرنية المركزية قابلاً للعكس.

المراجع:

1. LESKE MC, CONNELL AM, WU SY, HYMAN LG, SCHACHAT AP. *Risk factors for open-angle glaucoma*. The Barbados Eye Study. 1995; Arch Ophthalmol 113: 918–924. PMID: 7605285.
2. MACLEOD SM, CLARK R, FORREST J, BAIN M, BATEMAN N, AZUARA – BLANCO A. *A review of glaucoma treatment in Scotland 1994-2004*. Eye, 2004; 22 (2): 251-5.
3. LODHI AA, TALPUR KI, KHANZADA MA. *Latanoprost 0.005% v/s timolol maleate 0.5% pressure lowering effect in primary open angle glaucoma*. Pak J Ophthalmol. 2008; 24 (2): 68-72.
4. MARUYAMA Y, MORI K, IKEDA Y, UENO M, KINOSHITA S. *Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness*. J Ocul Pharmacol Ther. 2014; 30: 440–444. doi: [10.1089/jop.2013.0196](https://doi.org/10.1089/jop.2013.0196) PMID: 24738848
5. SHAH S, LAIQUZZAMAN M, CUNLIFFE I, MANTRY S. *The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes*. Cont Lens Anterior Eye. 2006; 29: 257–262. PMID: [17085066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085066/)
6. AGARAWAL A, SOOSAN J. Dr. *Agarwal's Textbook on Corneal Topography. Second Edition*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2010. 3–86.
7. WHITACRE MM, STEIN R: *Sources of error with use of Goldmann-type tonometers*. Surv Ophthalmol. 1993, 38: 1-30. 10.1016/0039-6257(93)90053-A.
8. LEON W. HERNDON, MD; JENNIFER S. WEIZER, MD; SANDRA S. STINNETT, DRPH. *Central Corneal Thickness as a Risk Factor for Advanced Glaucoma Damage*. Arch Ophthalmol. 2004;122(1):17-21. doi:10.1001/archophth.122.1.17
9. SACHDEV MS, HONAVAR SG, THAKAR M. *Diagnostic tests for corneal diseases*. 1994; 42(2):89-99.
10. SEVDA AYDIN KURNA, SEMIH ACIKGOZ, AHMET ALTUN, NURVER OZBAY, TOMRIS SENGOR, OSMAN OKAN OLCAYSU, “*The Effects of Topical Antiglaucoma Drugs as Monotherapy on the Ocular Surface: A Prospective Study*,” Journal of Ophthalmology, vol. 2014, Article ID 460483, 8 pages, 2014. doi:10.1155/2014/460483.
11. AMANO S, NAKAI Y, KO A, INOUE K, WAKAKURA M. *A case of keratoconus progression associated with the use of topical latanoprost*. Jpn J Ophthalmol. 2008 Jul-Aug;52(4):334-6. doi: 10.1007/s10384-008-0554-6. Epub 2008 Sep 5.
12. HAE-YOUNG LOPILLY PARKJIE HYUNKIMKYUNG MINLEECHAN KEEPARK. *Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea*. Experimental Eye Research, Volume 94, Issue 1, January 2012, Pages 13-21
13. V.A. SMITH,F.J. MATTHEWS,M.A. MAJID,S.D. COOK. *KERATOCONUS: Matrix metalloproteinase-2 activation and TIMP modulation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, Volume 1762, Issue 4, April 2006, 431-439.
14. NORIHIKO HONDA, MD; TAKASHI MIYAI, MD; RYOHEI NEJIMA, MD; KAZUNORI MIYATA, MD, PHD; TATSUYA MIMURA, MD, PHD; TOMOHIKO USUI, MD, PHD; MAKOTO AIHARA, MD, PHD; MAKOTO ARAIE, MD, PHD; SHIRO AMANO, MD, PHD. *Effect of Latanoprost on the Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 on the Ocular Surface*. Arch Ophthalmol. 2010;128(4):466-471.

15. PANAGIOTIS TSIKRIPIS, DIMITRIOS PAPAConstantinou, CHRYSSANTHI KOUTSANDREA, MICHALIS APOSTOLOPOULOS, ILIAS GEORGALAS. *The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open-angle glaucoma: a 3-year study on 108 eyes*. Drug Design, Development and Therapy 2013;7 1149–1156.
16. AKHUNZADA MOHAMMAD AFTAB, MUBASHIR REHMAN, SHER AKBAR KHAN, FAROOQ KHAN, AWAIS RAUF. *Effect of Topical Latanoprost 0.005% Drops on Central Corneal Thickness in Patients with Primary Open Angle Glaucoma*. Pak J Ophthalmol 2014, Vol. 30, No. 3.
17. DR. ATUL KUMAR SINGH. *Effect of Latanoprost Eye Drops on Central Corneal Thickness in North Indian Population*. International Journal of Science and Research (IJSR), Volume 5 Issue 7, July 2016.
18. SORKHABI R, AHOOR M.H, TAHERI N. *The Effect of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness in Patients with Glaucoma*. IJSR - INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH, Volume : 4 | Issue : 5 | May 2015 • ISSN No 2277 – 8179
19. Çiğdem ALTAN, Hülya GÜNGEL, Deniz OYGAR BAYLANÇIÇEK, Işıl ÖZDEMİR KAVADARLI, Mümin Hakan EREN. *The Effects of Latanoprost on Corneal Thickness, Endothelial Cell Density, Topography; Anterior Chamber Depth and Axial Length*. Glo-Kat 2011;6:163-167.