مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (5) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (5) 2018

تصليب القرنية الضوئي في علاج اعتلال القرنية الفقاعي

الدكتور تيم درويش*

(تاريخ الإيداع 5 / 8 / 2018. قُبِل للنشر في 10 / 9 /2018)

□ ملخّص □

الهدف: دراسة تأثير تصليب القرنية على اعتلال القرنية الفقاعي المحدث بالعدسات الصنعية

الطرق: شارك بالدراسة 15مريض مشخص لديهم اعتلال قرنية فقاعي تالي لاستئصال الساد و زرع عدسات داخل العين. تم إجراء فحص القدرة البصرية المصححة ،الفحص بالمصباح الشقي ، تقدير شفافية القرنية و الألم العيني و قياس سماكة القرنية قبل التصليب و بعد شهر، 3 أشهر، 6 أشهر من التصليب.

تم اجراء تصليب القرنية بعد إزالة الظهارة و تقطير الريبوفلافين كل 3 دقائق لمدة نصف ساعة ثم تطبيق الاشعة فوق البنفسجية A لمدة نصف ساعة مع تطبيق الريبوفلافين كل 5 دقائق.

.

النتائج: كان العمر الوسطي للمرضى 65.5 سنة (9 اناث و 6 ذكور). حدث تناقص ملحوظ بسماكة القرنية بعد التصليب و لم يكن هناك تغير هام بالقدرة البصرية بعد التصليب. حصل تحسن في شفافية القرنية بالشهر الأول فقط. تناقص الالم العيني بشكل ملحوظ بعد التصليب خاصة بالشهر الأول و الثالث.

الاستنتاج: تصليب القرنية الضوئي اجراء فعال و مؤقت لتخفيف الألم العيني لدى مرضى اعتلال القرنية الفقاعي.

الكلمات المفتاحية: كولاجين اعتلال القرنية الفقاعي، التصليب الضوئي.

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

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (5) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (5) 2018

Corneal collagen crosslinking in the treatment of bullous keratopathy

Dr. Taym Darwish *

(Received 5 / 8 / 2018. Accepted 10 / 9 / 2018)

□ ABSTRACT □

Aim: To study the efficacy of collagen crosslinking on pseudophakic bullous keratopathy.
Methods: Fifteen patients with pseudophakic bullous keratopathy participated in the study. Corrected visual acuity measurement, slit lamp examination, corneal clarity grading, ocular pain intensity scale and corneal thickness measurement were performed before corneal crosslinking and 1, 3 and 6month postcrosslinking. Corneal collagen crosslinking was performed after the removal of the epithelium and the application of riboflavin every 3 minutes for 30 minutes then the ultraviolet irradiation applied for 30 minutes with the application of riboflavin every 5 minutes.
Results: The mean age was 65.5 year (9 females and 6 males). Corneal thickness decreased significantly after crosslinking but the visual acuity did not change significantly after crosslinking. Corneal transparency improved in the first month. Ocular pain decreased significantly in the first and third month.
Conclusion: Corneal collagen cross linking is an effective and temporal procedure to decrease ocular pain for bullous keratopathy patients

Key words: Collagen, Crosslinking, Bullous Keratopathy.

* **Associate Professor , Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria**

مقدمة:

يعتبر اعتلال القرنية الفقاعي المحدث بالعدسات الصنعية اختلاط هام تالي لجراحة الساد و قد يجعل المريض أعمى. ينتج هذا الاعتلال من اضطراب و نقص وظيفة الخلايا البطانية القرنية مما يؤدي لوذمة قرنية، تكثف قرنية و تشكل فقاعات ظهارية. يقدر معدل حدوث اعتلال القرنية الفقاعي عالميا" ب 2-1% [3-1]. يشكو مريض اعتلال القرنية الفقاعي من تدني الرؤية بالمراحل الأولى ثم يعاني تاليا من حس انزعاج، ألم، دماع، تخريش و خوف من الضياء بسبب تمزق الفقاعة و تعرض الأعصاب القرنية للمحيط الخارجي. يتم تدبير المرضى العرضيين عادة بمحلول سالين مفرط التوتر موضعيا" و الستروئيدات الموضعية و العدسات اللاصقة الضمادية.

يعتبر زرع القرنية الخيار الجراحي المناسب لتحسين القدرة البصرية عند المرضى المناسبين. لكن زرع القرنية إجراء مكلف جدا و غير متوافر لكل المرضى و خيار غير جيد للمرضى الذين يكون إنذار الرؤية لديهم سيئ [6-4]. في مثل هذه الحالات تم تجريب خيارات علاجية متعددة لتخفيف الأعراض مثل تصليب القرنية الضوئي، قطع القرنية الضوئي العلاجي، شريحة الملتحمة، وخز اللحمة القرنية الأمامية و زرع الغشاء الأمنيوسي . [7]

تم استخدام تصليب القرنية الضوئي باستعمال الريبوفلافين و الأشعة فوق البنفسجية A في علاج القرنية المخروطية و ترققات القرنية التالية لجراحة الليزر الانكسارية. الآلية المقترحة لتأثير الليزر هي أن الريبوفلافين يمتص الأشعة فوق البنفسجية مما يؤدي لتشكل جذور أكسجين حرة و التي بدورها تحرض تصالب كولاجين لحمة القرنية و تقوي القرنية [8] . تم استخدام تصليب القرنية خلال السنوات الماضية لعلاج اضطرابات أخرى مثل القرحة القرنية غير الشافية و اعتلال القرنية الفقاعي و حثل فوكس البطاني. [10-9] و قد كانت نتائج هذا الإجراء متناقضة فيما يخص فعاليته في علاج أعراض اعتلال القرنية الفقاعي [13-11]

أهمية البحث وأهدافه:

تهدف دراستنا لدراسة تأثير تصليب القرنية على اعتلال القرنية الفقاعي حيث أن القرنيات غير متوفرة بشكل دائم لكل المرضى و بسبب التكلفة العالية لعمليات زرع القرنية.

طرائق البحث ومواده:

شارك بالدراسة المرضى المشخص لديهم اعتلال قرنية فقاعي تالي لاستئصال الساد و زرع عدسة داخل العين مع وذمة قرنية مركزية لمدة 4 أشهر على الأقل مع سماكة 400 ميكرون على الأقل و الذين لم يتحسنوا بالعلاج الدوائي. تضمنت معايير الاستبعاد تندب القرنية، ملامسة العدسة الصنعية أو الزجاجي للقرنية ، المرضى غير العرضيين، مرض عيني بالحلأ ، قصة رض عيني، اعتلال قرنية فقاعي لأسباب أخرى مثل حثل فوكس، الزرق المتقدم. تم إجراء البحث في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية سابقا في الفترة بين 1/1/ 2015حتى 2016/6/30.

تم إجراء فحص عيني شامل للمرضى المشاركين، تضمن القدرة البصرية المصححة ، فحص بالمصباح الشقي، تقدير شفافية القرنية و الألم العيني، قياس سماكة القرنية قبل التصليب و بعده بجهاز (Nidek tonopachy NT-530P).

تم تقدير شفافية القرنية بالمصباح الشقي وفق مقياس من 4-0 حيث 0 (لا يوجد وذمة، شفافة تماما)

1 (وذمة خفيفة جدا، نقص خفيف بالشفافية) 2 (وذمة متوسطة، يمكن رؤية تفاصيل القزحية) 3 (وذمة شديدة، يمكن رؤية بعض تفاصيل القزحية) 4 (عاتمة جدا ،لا يمكن رؤية أية تفاصيل من القزحية).

تم تقييم الألم العيني بمقياس من 0 إلى 5 وفق استبيان كالتالي: 0 (لا يوجد ألم) 1(ألم مهمل) 2 (ألم خفيف) 3 (ألم متوسط) 4 (ألم شديد) 5 (ألم شديد لا يمكن احتماله) .

تم إجراء الفحوصات قبل التصليب و بعد شهر، 3 أشهر، 6 أشهر من التصليب.

تم إجراء تصليب القرنية كالتالي: بالبداية يتم تقطير مخدر موضعي (بروباراكائين) ثم يتم مسح الأجفان و الأهداب بالبوفيدون ثم توضع الشانة العقيمة ثم يتم تقطير قطرة مخدر موضعي و بعد ذلك يوضع فاتح الأجفان و يتم إزالة 8 ملم المركزية من ظهارة القرنية باستخدام مشرط. يتلو ذلك تطبيق الريبوفلافين كل 3 دقائق لمدة نصف ساعة و بعد ذلك تطبق الأشعة فوق البنفسجية A (الإشعاع $3mw/cm^2$و بجرعة 5.4J/cm) (جهاز VEGA,Italy) لمدة نصف ساعة مع تقطير الريبوفلافين كل 5 دقائق ثم يتم غسيل سطح العين بالسيروم و توضع عدسة لاصقة ضمادية و يقطر صاد موضعي. يوصف للمريض قطرة صاد (Levofloxacin 0.5%) و قطرة ستروئيد (Fluorometholone 0.25%) و قطرات دمع اصطناعي.

تم استخدام البرنامج الإحصائي (SPSS) لتحليل المعلومات إحصائيا.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

شارك بالدراسة 15 مريض (15 عين) 9 إناث و 6 ذكور. كان العمر الوسطي (4.9±65.5 سنة) (المدى من 57-75).

كان وسطي سماكة القرنية قبل التصليب 709.5 ميكرون و أصبح 613.1 و 623.9 و 645.5 ميكرون بالشهر الأول و الثالث و السادس على التوالي. نلاحظ انخفاض سماكة القرنية بعد التصليب بشكل هام إحصائيا انظر الجدول 1.

الجدول رقم 1 سماكة القرنية قبل و بعد التصليب الضوئي

سماكة القرنية	قبل التصليب	الشهر الأول	الشهر الثالث	الشهر السادس
الوسطي	709.5	613.1	623.9	645.5
الانحراف المعياري	8.9	8.7	13.9	11.9
الحد الأقصى	723	627	647	661
الحد الأدنى	695	599	599	614
P value		7.40973E-27	1.94835E-15	1.3568E-14

كان وسطي القدرة البصرية قبل التصليب 0.036 و بعد التصليب كان 0.04 و 0.038 و 0.036 بالشهر الأول و الثالث و السادس على التوالي و نلاحظ من الجدول 2 أن التغيرات بالقدرة البصرية غير هامة إحصائيا.

الجدول رقم 2 القدرة البصرية قبل و بعد التصليب الضوئي

القدرة البصرية	قبل التصليب	الشهر الأول	الشهر الثالث	الشهر السادس
الوسطي	0.037	0.04	0.039	0.036
الانحراف المعياري	0.026	0.026	0.023	0.025
الحد الأقصى	0.1	0.1	0.1	0.1
الحد الأدنى	0.01	0.01	0.02	0.01
P value		0.094358	0.108484	0.167141

كان وسطي شفافية القرنية قبل التصليب 3.2 و بعد التصليب أصبح 2.93 ، 3.07 ، 3.13 بالشهر الأول و الثالث و السادس على التوالي. نلاحظ من الجدول 3 أن هناك تحسن خفيف و مهم إحصائيا فقط بالشهر الأول و اعتبارا من الشهر الثالث لم يكن الفرق هام إحصائيا.

الجدول رقم 3 شفافية القرنية قبل و بعد التصليب الضوئي

شفافية القرنية	قبل التصليب	الشهر الأول	الشهر الثالث	الشهر السادس
الوسطي	3.2	2.93	3.07	3.13
الانحراف المعياري	0.41	0.38	0.26	0.35
الحد الأقصى	4	4	4	4
الحد الأدنى	3	2	3	3
P value		0.04	0.16	0.63

كان وسطي الألم العيني قبل التصليب 4 و أصبح 1.9 و 1.7 و 2 بالشهر الأول و الثالث و السادس على التوالي و نلاحظ أن هناك تناقص هام بالألم بعد التصليب حتى الشهر السادس انظر الجدول 4.

الجدول رقم 4 الألم العيني قبل و بعد التصليب الضوئي

الألم العيني	قبل التصليب	الشهر الأول	الشهر الثالث	الشهر السادس
الوسطي	4	1.93	1.67	3.4
الانحراف المعياري	0.85	0.46	0.49	0.38
الحد الأقصى	5	3	2	5
الحد الأدنى	3	1	1	2
P value		4.63375E-09	5.10649E-10	0.059

المناقشة

ينتج اعتلال القرنية الفقاعي عن خلل في وظيفة البطانة ، مما يؤدي لوذمة قرنية مزمنة و تشكيل فقاعات ظهارية و تسحجات متكررة ، ألم عيني و تدني قدرة بصرية. تدهور وظيفة المضخة البطانية يؤدي لتجمع السوائل في المسافات خارج الخلوية بين ألياف و صفائح الكولاجين. تصليب القرنية الضوئي ينقص وذمة القرنية بتحريض تصالب و ترابط أكبر بين ألياف الكولاجين مما ينقص الفجوات الممكنة لتجمع السوائل [9,11,13,14].

يستطب زرع القرنية في اعتلال القرنية الفقاعي لتحسين القدرة البصرية الناتجة عن ضبابية القرنية أو لعلاج الألم الشديد غير المحتمل الناتج عن تفجير الفقاعات الظهارية [11,13-15].

يقدم تصليب القرنية إجراء بديل لتخفيف الألم العيني بالحد من ظهور الفقاعات. لذلك اقترح استخدام تصليب القرنية بتدبير اعتلال القرنية الفقاعي لإنقاصه الألم العيني و زيادة القدرة البصرية و إمكانية تأخير الحاجة لزرع القرنية.

غالبية الدراسات أشارت للفعالية المؤقتة لتصليب القرنية الضوئي في علاج اعتلال القرنية الفقاعي[8-10,13,16-18]. السبب الرئيس لذلك أن تصليب القرنية لا يعالج انكسار معاوضة البطانة القرنية. لذلك فإن التدفق المستمر للخلط المائي يتغلب على فعالية تصليب القرنية خلال عدة أشهر مما يؤدي لوذمة قرنية و زيادة سماكة و تشكل فقاعات و عودة الأعراض.

نلاحظ بدراستنا تناقص سماكة القرنية بعد التصليب و رغم عودة زيادة سماكة القرنية بالشهر السادس إلا أنها بقيت أقل مما هي عليه قبل التصليب و هو ما يتوافق مع بعض الدراسات [16-17,19-20] . بالمقابل هناك دراسات[21-22] أخرى لم تلاحظ تناقص ملحوظ بسماكة القرنية بعد التصليب و قد يكون سبب الاختلاف عن دراستنا هو طريقة إجراء تصليب القرنية أو مرحلة اعتلال القرنية الفقاعي حيث لاحظت دراسة سابقة [17] أن المرضى الذين لديهم وذمة قرنية أكثر شدة كان التصليب ذو فائدة قصيرة الأمد. هؤلاء المرضى عادة ما تكون وظيفة بطانة القرنية لديهم متأذية بشدة و القرنية أسمك مما قد يؤثر على انتشار الريبوفلافين باللحمة و يؤدي لنقص الفعالية.

بالنسبة لشفافية القرنية كان هناك تحسن بالشفافية بالشهر الأول و اعتبارا من الشهر الثالث كانت شفافية القرنية مقاربة للشفافية قبل التصليب و هذا يتوافق مع دراسة كونستنتين و زملاؤه [23]. دراسة ميرازي و زملاؤه [17] أظهرت تحسن شفافية القرنية حتى الشهر السادس و قد يعزى الاختلاف عن دراستنا باختلاف طريقة إجراء التصليب أو مراحل اعتلال القرنية أو الاختلاف الشخصي بتقييم درجة شفافية القرنية. أما بالنسبة للقدرة البصرية لم يلاحظ تغيير هام بعد التصليب وهو ما يتوافق مع بعض الدراسات [21-22] و يتعارض مع بعض الدراسات [11,17,19] قد يكون السبب أن اعتلال القرنية الفقاعي بدراستنا كان بمراحل متقدمة و مترافق بضبابية قرنية ملحوظة .

أما بالنسبة للألم العيني فقد تناقص بشكل ملحوظ و هام إحصائيا بالشهر الأول و الثالث بعد التصليب و لكن اعتبارا من الشهر السادس لم يكن التناقص مهم إحصائيا و هو ما يتوافق مع العديد من الدراسات [11,17,19,21,22]

يمكن الاستنتاج أن تصليب القرنية الضوئي إجراء فعال و آمن و مؤقت لتخفيف الألم العيني و يمكن تطبيقه لدى المرضى الذين ينتظرون عملية زرع القرنية بسبب عدم توفر الطعم القرني أو عدم توفر كلفته و لدى المرضى الغير مناسبين لإجراء زرع القرنية.

يفضل إجراء دراسات مستقبلية تشمل عدد مرضى أكبر و لفترات أطول و إدخال تعديلات على طريقة إجراء تصليب القرنية لمحاولة تحسين فعالية تصليب القرنية لدى مرضى اعتلال القرنية الفقاعي.

المراجع

1. Goncalves ED, Campos M, Paris F, Gomes JA, Farias CC. Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(6 Suppl):61-64.
2. Gomes JA, Haraguchi DK, Zambrano DU, Izquierdo Junior L, Cunha MC, de Freitas D. Anterior stromal puncture in the treatment of bullous keratopathy: six-month follow-up. Cornea. 2001;20(6):570-2
3. Uchino Y, Goto E, Takano Y, Dogru M, Shinozaki N, Shimmura S, et al. Long-standing bullous keratopathy is associated with peripheral conjunctivalization and limbal deficiency. Ophthalmology. 2006;113 (7):1098-1101.
4. Calix Netto MJ, Giustina ED, GZ Ramos, Peccini RF, Nephew M, de Souza LB. Main indications for penetrating keratoplasty at a reference service in São Paulo (Sorocaba- SP, Brazil). Arch Ophthalmol. 2006; 69 (5): 661-4
5. Pires RT, Tseng SC, Prabhasawat P, V Puangsricharern, Maskin SL, Kim JC, et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. Arch Ophthalmol. 1999;117(10):1291-1297.
6. Rao GN, Aquavella JV, Goldberg SH, Berk SL. Pseudophakic bullous keratopathy. Relationship to preoperative corneal endothelial status. Ophthalmology. 1984;91(10):1135-1140
7. Siu GD, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. Curr Opin Ophthalmol. 2014;25(4):347-352.
8. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet- A-induced collagen cross-linking for the treatment of kertatoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135:620-627.
9. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham DT. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. Ophthalmic Res. 2009;41:114–7 .
10. Sharma N, Roy S, Maharana PK, Sehra SV, Sinha R, Tandon R, et al. Outcomes of corneal collagen crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy. Cornea. 2014;33(3):243-6 .
11. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kanellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. J Refract Surg. 2008;24(7):S730-6 .
12. Ucakhan OO1, Saglik A. Outcome of two Corneal Collagen Crosslinking methods in Bullous Keratopathy due to Fuchs' Endothelial Dystrophy. Case Rep Med. 2014;2014:463905.
13. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, Thomaz S, Netto MV. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. J Cataract Refract Surg 2010;36(2):273-6.
14. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration beavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. J Cataract Refract Surg 2007;33(3):516-21.
15. Dobbin KR, Price FW Jr, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the Midwestern United States. Cornea 2000;19(6):813-6.
16. Khan M, Basit I, Ishaq M, Shakoor T, Yaqub A, Intisar R. Corneal Collagen Cross Linking (CXL) in treatment of Pseudophakic Bullous Keratopathy. Pak J Med Sci. 2016;32(4):965-968.
17. Mirzaei1 M, Taheri1 N, Nobar M, Sedigh A, Najafi1 A and Mirzaei S. Corneal collagen cross-linking effects on pseudophakic bullous keratopathy. Int Eye Sci, Vol. 14, No. 5, May 2014.

18. Kaya E, Egrilmez S, Palamar M. Effect of Corneal Collagen Cross-Linking on Quality of Life in Patients with Bullous Keratopathy. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(2):95-101
19. Bikbov G, Bikbov M. Treating bullous keratopathy with collagen cross-linking: 1 year follow-up. UFA eye research institute 27th congress of ESCRS- Barcelona, 2009; cornea II session
20. Cordeiro Barbosa MM, Barbosa JB Jr, Hirai FE, Hofling-Lima AL. Effect of cross - linking on corneal thickness in patients with corneal edema. Cornea 2010;29(6):613-617
21. Gadelha DN, Cavalcanti BM, Bravofilho V, AndradeJunior N, Batista NN, Escariao AC, Urbano RV. Therapeutic effect of corneal cross -Linking on symptomatic bullous keratopathy. Arq Bras Oftamol 2009; 72(4): 462-466
22. Gharaee H, Ansari - Astaneh MR, Armanfar F. The effects of riboflavin/ ultraviolet: a corneal cross-linking on the signs and symptoms of bullous keratopathy. Middle East Afr J Ophthalmol 2011;18(1):58-60.
23. Constantin M, Corbu C, Pop M. Using collagen cross-linking for the treatment of corneal diseases. Timisoara Med J 2009;59(3-4):348-352