

## Comparison of Epithelium-off versus Epithelium-on Accelerated Corneal Cross-Linking in keratoconus patients

Ammar Bassam Ali

Taym Rafeek Darwish

Habib Abdullatif Youssef

Faculty of Medicine || Tishreen University || Syria

**Abstract:** Background: Keratoconus is a slowly progressive disorder characterized by a thinning and protruding cornea. Keratoconus leads to a significant disturbance of vision. Corneal sclerotherapy is a photochemical reaction between the photosensitive riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A (UV type A), which results in the formation of free oxygen radicals that increase the bonds between collagen fibers in the corneal parenchyma, which is done in order to increase the energy of the corneal sclerotherapy. Shortening the exposure time so that it becomes more convenient and comfortable for the patient, and corneal cross-linking has two modes: with epithelium removal and without removal.

**Objective:** Comparison of the efficacy of accelerated corneal cross-linking with and without epithelium removal in patients with progressive keratoconus.

**Research materials and methods:** In this prospective study, (27) eyes of (16) progressive Keratoconus patients underwent accelerated corneal collagen cross-Linking (ACXL), (12) Epithelium-off (Epi-off) and (15) Epithelium-on (Epi-on) randomly in the Ophthalmology Department in Tishreen University Hospital. Uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), spherical equivalent (SE), maximum keratometry (K max) and corneal thinnest point (CTP) for all eyes were measured before and after 1, 3, 6 and 12 months of ACXL.

**Results:** UCVA and BCVA improved significantly in Epi-off and Epi-on with non-significant changes between the two groups. There were no significant changes in the K max or spherical equivalent in either of the two groups or between them during our follow-up. There were no significant differences in the values of corneal thinnest point between the two groups or even in the Epi-on group, while we found a significant decrease in the Epi-off group after the first, then it increased during the 3, 6, and 12 months of the follow-up and reached the basic value.

**Conclusion:** Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking, including Epi-off and Epi-on, shows a good efficacy and stabilization in keratoconus patients with non-statistically significant differences between the two groups at follow-up points 1, 3, 6, and 12 months after the procedure.

**Keywords:** Keratoconus, Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking, Epi-on, Epi-off, Visual Acuity, Kmax.

المقارنة بين تصليب القرنية المسرع مع إزالة الظهارة وبدون إزالتها عند مرضى القرنية  
المخروطية

عمار بسام علي

تيم رفيق درويش

حبيب عبد اللطيف يوسف

كلية الطب البشري || جامعة تشرين || سوريا

المستخلص: الخلفية: القرنية المخروطية هي اضطراب مترقّ ببطء يتّصف بترقق وتبارز القرنية، ويقود إلى اضطراب هامّ في الرؤية. تصلب القرنية عبارة عن تفاعل كيميائي ضوئي بين مادة الريبوفلافين (فيتامين ب2) الحساسة ضوئياً والأشعة فوق البنفسجية نمط (أ)، ينتج عنه تشكّل جذور أوكسجين حرّة تُسبّب زيادة الروابط بين ألياف الكولاجين في لحمة القرنية، وتعزّز إيقاف ترقي المرض. لتصلب القرنية نمطين: مع إزالة الظهارة وبدون إزالتها.

الهدف: المقارنة بين فعالية تصلب القرنية المسرّع مع إزالة الظهارة Epi-off وبدون إزالتها Epi-on عند مرضى القرنية المخروطية المترقية. مواد وطرق البحث: خضعت (27) عين عائدة إلى (16) مريض قرنية مخروطية مترقية لتصلب قرنية مُسرّع، تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين، حيث خضعت (12) عيناً للتصلب بنمط Epi-off و(15) عيناً أخرى للتصلب بنمط Epi-on، وذلك في قسم أمراض العين وجراحاتها في مستشفى تشرين الجامعي. تمّت متابعة القدرة البصرية غير المُصحّحة ومع أفضل تصحيح وقياس المكافئ الكروي، وقوة تحدّب القرنية الأعظمية K max، وثخانة القرنية في أرق نقطة وذلك قبل التصلب وبعده بشهر، و3، و6، و12 شهراً.

النتائج: تحسّنت القدرة البصرية غير المُصحّحة ومع أفضل تصحيح بشكل هامّ في كلّ من المجموعتين بدون وجود فرق هامّ بينهما. لم تحدث تبدلات هامّة في قيمة المكافئ الكروي أو قوة تحدّب القرنية الأعظمية في أيّ من المجموعتين أو بينهما. لم تحدث فروقات هامّة بقيمة ثخانة القرنية في أرق نقطة بين المجموعتين أو في مجموعة Epi-on، في حين وجدنا تبدلات هامّة تلت إزالة الظهارة وإعادة تجديدها في مجموعة Epi-off بعد الإجراء.

الخلاصة: حقّق تصلب القرنية المسرّع بنمطه، عبر الظهارة ومع إزالة الظهارة، فعالية جيّدة في إيقاف ترقي القرنية المخروطية دون وجود فروقات هامّة إحصائياً بين الطريقتين عند نقاط المتابعة 1، و3، و6، و12 شهراً بعد الإجراء.

الكلمات المفتاحية: القرنية المخروطية، تصلب القرنية المسرّع، مع إزالة الظهارة، عبر الظهارة، القدرة البصرية، قوة تحدّب القرنية الأعظمية.

## المُقدّمة.

القرنية هي نسيج شفاف غير موعى يعمل كحاجز يحمي العين من الأحماج<sup>[1]</sup>. تُعتبر القرنية من أغنى أنسجة الجسم كثافةً بالتهيايات العصبية، كما أنّ حساسية القرنية أعلى بمقدار 100 مرة من حساسية المُلتحمة. تلعب القرنية دوراً حيوياً في الوظيفة البصرية من خلال تأمين المركّب الانكساريّ الأساسيّ في النّظام البصريّ<sup>[2]</sup>. تتضمّن طبقات القرنية: الظهارة، غشاء بومان، اللُّحمة، ما قبل غشاء ديسميه، غشاء ديسميه والبطانة<sup>[3]</sup>.

القرنية المخروطية عبارة عن اضطراب مترقّ ببطء يتّصف بترقق وتبارز القرنية. تقود القرنية المخروطية إلى اضطراب هامّ في الرؤية، في البداية نتيجة اللابؤرية غير المنتظمة والحسر، ثمّ نتيجة لتندّب القرنية<sup>[4]</sup>. يؤثّر كلّ من الزيادة التدريجية في انحناء القرنية ونقص القدرة البصرية على نوعية حياة المُصابين<sup>[5]</sup>. يبلغ معدّل حدوث القرنية المخروطية حوالي 1:2000 من السكّان<sup>[6]</sup>.

تعدّ الآلية المرضية للقرنية المخروطية غير مفهومة، وتتضمّن عوامل جينية وكيميائية حيوية وفيزيائية، دون وجود نظرية مُفترضة واحدة توضح مجال تظاهراتها السريرية<sup>[7]</sup>، ويبدو أنّ هناك ارتباط بين القرنية المخروطية وكلّ من: ظاهرة فرك العينين، ارتداء العدسات اللاصقة، ووجود تحسّس عيني على اعتبارها عوامل خطرٍ مطلقة للأنترلوكين-1 من خلايا الظهارة في القرنية<sup>[8]</sup>.

تسبّب التبدلات الشاذة في اللُّحمة تبدلاً في توزّع البروتيوغليكان<sup>[9]</sup>، وتغيّراتٍ في ترتيب الكولاجين وكتلته<sup>[10]</sup> حيث تُنقص قطر الألياف الكولاجينية والمسافات بين الألياف، وتسبّب تخلّلاً في الصّفائح الكولاجينية<sup>[11]</sup> واضطراباً في توجّهاها وفي علاقتها بغشاء بومان<sup>[12]</sup>. وفي نهاية الأمر فإن الترقّق المُلاحظ في لحمة القرنية المخروطية يعود لتوزّع

مُتفاوت مع انزلاق وتغيّر بين الصّفائح وداخلها ممّا يؤدي إلى تغيّراتٍ في انحناء القرنيّة، حيث تنقص الثباتيّة الكيمياءيّة الحيويّة للقرنيّة مع ازدياد هضم بروتين اللّحمة<sup>[7]</sup>.

تصليب القرنيّة عبارة عن تفاعل كيميائي ضوئي بين مادّة الريبوفلافين (فيتامين ب2) الحساسّة ضوئياً والأشعة فوق البنفسجيّة نمط (أ)، ينتج عنه تشكّل جذور أوكسجين حرّة تُسبّب زيادة الرّوابط بين ألياف الكولاجين في لُحمة القرنيّة، حيث يزيد الإجراء الصّلاية الميكانيكية الحيويّة كما أنه يزيد مقاومة التحطّم الأنزيمي وينقص التحطّم الحيوي<sup>[13]</sup> وتودّم القرنيّة<sup>[14]</sup> ويرفع حرارة الانكماش<sup>[15]</sup>، كما يزيد قطر ألياف الكولاجين<sup>[16]</sup> ممّا يؤدي إلى إيقاف ترقيّ المرض، وتذكّر معظم الدّراسات تحسّناً ملحوظاً في القُدرة البصريّة، قيم انحناء القرنيّة، وقياسات الطّبوغرافيا<sup>[7]</sup>.

### بروتوكولات تصليب القرنيّة:

تصليب القرنيّة التّقليدي ( برتوكول درسدن) (Dresden Protocol): يتمّ تطبيق الأشعة فوق البنفسجيّة من النّمط (أ) بطول موجة 370 نانومتر وبطاقة 3 مل وات/سم<sup>2</sup> لمدة 30 دقيقة وذلك بعد إزالة الظّهارة (ويُعرف عالمياً بـ: Epithelium-off) واختصاراً (Epi-off) حيث يتمّ كشط الظّهارة القرنيّة المركزيّة (حوالي 8-9 ملم) وتطبيق محلول ريبوفلافين (ريبوفلافين-5-فوسفات 0,1% مع ديكستران ت-500 20%) على لُحمة القرنيّة المكشوفة كل 2-3 دقائق لمدة 30 دقيقة ثمّ تُطبّق الأشعة فوق البنفسجيّة من النّمط (أ)<sup>[17]</sup>، ويتطلّب وضع عدسة لاصقة ضماديّة في نهاية الإجراء.

مع التّطور البحثي تمّ إيجاد طرق جديدة معدّلة تقلّل من مدّة الإجراء ممّا يؤمّن راحة أكبر للمريض وبقي من الاختلاطات المتعلّقة بإزالة الظّهارة في البروتوكول التّقليدي.

حيث بدأ تطبيق تصليب القرنيّة المُسرّع: وتتمّ فيه زيادة طاقة الأشعة بهدف تقصير زمن التعرّض فيُصبح أكثر مُلائمةً وراحةً للمريض. استندت هذه التّعديلات على الخلفيّة التّظريّة للقانون الضوئي الكيميائي لبونسن وروسكو الذي ينصّ على أنّ: التأثير الضوئي الكيميائي لتفاعل ضوئي حيوي يرتبط مباشرةً بجرعة الأشعة الكلّيّة المُطبّقة بغض النّظر عن الزّمن الذي طبّقت فيه<sup>[18][8]</sup>.

كما تمّ تطبيق تصليب القرنيّة عبر الظّهارة (أي بدون إزالتها) ويعرف عالمياً بـ (Epithelium-On) أو (Transepithelium) واختصاراً يكتب (Epi-On): لا تتمّ بهذه الطّريقة إزالة الظّهارة وذلك بهدف تقليل الآثار الجانبيّة للطّريقة التّقليديّة مثل أحماج القرنيّة، الضّبابيّة تحت الظّهارة، الارتشاحات العقيمة، إعادة تفعيل التهاب القرنية بالحلّ البسيط، وأذية البطانة<sup>[19]</sup>. إضافةً إلى أنّ التّصليب عبر الظّهارة يُقلّل الألم، والوهيج، ويجنّب تجفاف القرنيّة والتّرقق الحاصلين في سياق التّصليب بإزالة الظّهارة، وبالتالي يسمح بمعالجة القرنيّات قليلة الثخانة<sup>[20]</sup>.

### الدراسة المرجعية:

أجرى Aleksander Stojanovic وآخرون دراسة في النرويج عام 2014<sup>[21]</sup> شملت 20 مريضاً ثبت لديهم ترقيّ القرنيّة المخروطيّة، تمّ تطبيق ريبوفلافين مُنخفض الحلوية 0,5% كلّ 30 ثانية ولمدّة 15 دقيقة ومن ثمّ إجراء تصليب قرنيّة تقليدي (3ملي وات / سم<sup>2</sup> لمدة 30 دقيقة باستخدام جهاز UV-X lamp (IROC AG, Zurich, Switzerland) مع إزالة الظّهارة لإحدى العينين وعبر الظّهارة للعين الأخرى لكلّ المرضى، وتمّت المتابعة بعد 1، 6، 12 شهراً لكلّ من العينين.

توصّل الباحثون في دراستهم إلى أنّ تصليب القرنيّة التّقليدي باستخدام محلول ريبوفلافين مُنخفض الحلوية آمن وفعال في منع ترقيّ القرنيّة المخروطيّة وذلك مع إزالة الظّهارة أو بدون إزالتها.

كما قام Mohamed El-Kateb وآخرون بإجراء دراسة في مصر عام 2017<sup>[22]</sup>، حيث شملت 48 عيناً، تمّ تقسيم العينات إلى مجموعتين (32 عين بمجموعة Epi-off و16 عين بمجموعة Epi-on) ثمّ تمّ تطبيق محلول ريبوفلافين 0,1% هيدروكسي بروبيل ميتيل سليلوز 1,1% كلّ دقيقتين لمدة 30 دقيقة في مجموعة Epi-off في حين تمّ تطبيق محلول ريبوفلافين 0,25% هيدروكسي بروبيل ميتيل سليلوز 1,2%- بنزالكونيوم كلورايد 0,01% في مجموعة Epi-on، ثم خضعوا لتصليب القرنية التقليدي 10 ميلي وات / سم<sup>2</sup> لمدة 9 دقيقة باستخدام جهاز CBM X-Linker (CSO, Italy) VEGA مع الاستمرار في تقطير المحلول كل ثلاث دقائق خلال الإجراء، وأفضت دراستهم إلى كون تصليب القرنية الضوئي مع إزالة الظهارة أكثر إيقافاً لترقي القرنية المخروطية من التصليب عبر الظهارة مع التحفظ على الاختلالات المتعلقة بإزالة الظهارة.

#### أهمية البحث:

حقّق تصليب القرنية بعد إزالة الظهارة نتائجاً جيّدة ولكنّه سبّب حيناً بعض الاختلالات التي تتعلّق بترميم الظهارة التّالي للإجراء مثل: الألم، تشوُّش الرؤية المؤقت، ضبابية اللُّحمة الأمامية، وحدثت خمج في القرنية أو إعادة تفعيل إصابة للهرس وربما تمّيع قرنية<sup>[23]</sup> <sup>[24]</sup>.

وربّما يكون من الأكثر أماناً أن تعالج القرنيات الرقيقة (التي تكون بثخانة 400 ميكرون أو أقلّ) بدون إزالة الظهارة مقارنةً مع إزالة الظهارة، يُضاف إلى ذلك أن وجود الظهارة بقي البطانة من الأشعة فوق البنفسجية المطبقة أثناء الإجراء<sup>[25]</sup>.

ولكن تُهم هذه الطريقة (عبر الظهارة) بأنها تُنقص من فعالية التّصليب حيث تُعيق نفوذية الريبوفلافين وتحقيقه لإشباع لُحمة القرنية<sup>[26]</sup>، كما تُنقص انتشار الأوكسجين في اللُّحمة<sup>[27]</sup>، وأخيراً تُهم بإنقاص وصول الأشعة فوق البنفسجية إلى اللُّحمة<sup>[28]</sup>.

من هنا تأتي أهمية المقارنة بين الطريقتين من حيث القدرة على تثبيت الحالة المرضية وإيقاف ترقيتها.

#### هدف البحث:

دراسة ومتابعة التّغيرات البصريّة والطبوغرافية التّالية لتصليب القرنية المُسرّع عبر الظهارة بالمقارنة مع تصليب القرنية المُسرّع مع إزالة الظهارة وذلك عند مرضى القرنية المخروطية المُترقية ولمدة سنة كاملة بعد الإجراء.

#### مواد وطرائق البحث.

- تصميم الدّراسة: دراسة مقارنة سريرية مُستقبلية.
- مكان وزمان الدّراسة: العيادة العينية التخصصية الانكسارية في مُستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، في الفترة الزمنية بين 2019-2021.
- حجم العينات: شارك بالدّراسة 16 مريضاً (27 عيناً) من مرضى القرنية المخروطية المُترقية.
- تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:
  - مجموعة تصليب القرنية مع إزالة الظهارة (Epi-off) شملت 12 عيناً.
  - مجموعة تصليب القرنية عبر الظهارة (Epi-on) شملت 17 عيناً.
- طرق أخذ العينات: تم إجراء تصليب قرنية من نمط Epi-on للمريض الأول ثم من نمط Epi-off للمريض التّالي، كررنا التناوب بين النّمتين، وبذلك تمّ تقسيم العينات عشوائياً إلى مجموعتين، تم شرح أهداف البحث للمرضى والحصول على الموافقة الخطية منهم.

- تحليل البيانات: بعد الحصول على نتائج المتغيرات المذكورة سابقاً (قبل التصليب وبعده بشهر، 3، 6، و12 شهراً)، تم إدخال النتائج على الحاسب ودارستها باستخدام القوانين الإحصائية التالية: Independent T student، Friedman Test، حيث اعتمد البرنامج IBM SPSS statistics Version 20 لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج، واعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$ .

#### معايير الإدخال:

قرنية مخروطية مثبتة بالطبوغرافيا (درجة I ودرجة II امن تصنيف أمسلر-كروميش)، شريطة إيقاف استخدام العدسات اللاصقة قبل إجراء صورة الطبوغرافيا لمدة أسبوعين في العدسات الطرية وشهر في العدسات الصلبة.

ترقي موثوق بالزيادة يعرف بما يلي:- ازدياد قوة التحذب العظمى في قمة القرنية أكثر من 1 كسيرة خلال سنة- تراجع القدرة البصرية، أو الحاجة لتبديل العدسات اللاصقة أكثر من مرة خلال سنتين<sup>[29]</sup> انخفاض متوسط ثخانة القرنية المركزية  $\leq 5\%$  في 3 صور طبوغرافيا متتالية خلال الأشهر الستة الأخيرة-زيادة المكافئ الكروي 0,5 كسيرة أو أكثر خلال سنتين - زيادة الحرج الظاهري (اللابورية) 1 كسيرة أو أكثر خلال سنتين<sup>[30]</sup>.  
ثخانة القرنية في أرق نقطة < 400 ميكرون.  
قرنية شفافة تماماً دون أي مرض عيني مرافق.  
العمر بين 18-30 سنة.

#### معايير الإخراج:

سوابق أمراض قرنية: خمج قرنية بالحلا البسيط، خمج قرني فعال.  
أمراض المناعة الذاتية: قصور الدرق وغيرها.  
أمراض عينية مرافقة: العين الجافة الشديدة، التهاب ملتحمة تحسسي شديد، كثافات القرنية المركزية.  
القرنية المخروطية المتقدمة (درجة III ودرجة IV امن تصنيف أمسلر كروميش).  
الزرق، الساد والأمراض الشبكية الزجاجية.  
الحمل والإرضاع.  
وجود اعتلالات في بطانة القرنية.

#### الفحوصات العينية المُجرّاة قبل تصليب القرنية:

قصة سريرية مفصلة.  
قياس القدرة البصرية غير المُصححة وأفضل تصحيح بالنظارات باستخدام لوحة سنيلين.  
قياس أسواء الانكسار باستخدام جهاز Autorefractometer (Grand Seiko GR-3500KA).  
فحص الأقسام الأمامية والخلفية للعين بالمصباح الشقي.  
إجراء طبوغرافيا القرنية بجهاز Sirius.

#### بروتوكول تصليب القرنية المستخدم في البحث:

تم استخدام قطرة مخدر موضعي، ثم تعقيم بالبوفيدون 4%، ووضع فاتح أجفان عقيم.  
كما يلي: Ribofalvine تم تقطير مادة الريبوفلافين

في مجموعة Epi-on: تمّ التّقطير كل 30 ثانية لمدة ربع ساعة من محلول عيني سريع التّفوذ مكوّن من ريبوفلافين فوسفات عالي الحلوية مع ديكستران 10% ومادة معزّزة للانتشار هي فيتامين E (TPGS Ribocross te). في مجموعة Epi-off: تمّ أولاً تطبيق كحول ممدّد 20% لمدة 20 ثانية على الملييمترات الثمانية المركزيّة، ثمّ كشط الظّهارة بنشّافة مجهرية أو سباتيولا. تمّ التّقطير كل ثلاث دقائق لمدة نصف ساعة من محلول ديكستران-ريبوفلافين)، وهو عبارة عن 0,2 مل من الريبوفلافين-5- فوسفات بتركيز 0,5%، مع ديكستران ت-500 20% (غ،2)، محلولان في 0,8 مل من محلول سالين الفيزيولوجي 0,9%.

ثمّ تطبيق الأشعة فوق البنفسجية من التّمط (أ) لجميع المرضى بقطر تعرّض الملييمترات الثمانية المركزيّة، على ارتفاع 5 سم عن القرنيّة، وبطاقة (9 ميلي وات/ سم<sup>2</sup>) لمدة 10 دقائق [تصليب القرنية المسرّع] بجهاز PXL SAPHIER 318.

أُخذت قيم المعايير التالية وفق الجدول الزمني التالي (قبل الجراحة، بعد شهر من الجراحة، بعد 3 أشهر من الإجراء، بعد 6 أشهر من الإجراء، وبعد 12 شهراً من الإجراء):

- القدرة البصريّة بدون تصحيح.
- القدرة البصريّة مع أفضل تصحيح.
- المكافئ الكروي.
- قوة تحدّب القرنية العظمى.
- ثخانة القرنية في أرق نقطة.

## عرض النتائج.

### 1- توزّع عيّنة البحث حسب العمر ونمط التّصليب:

تراوحت الأعمار في عيّنة البحث بين (18- 25) سنة، وبلغ متوسط العمر  $21.3 \pm 2.7$  سنة في مجموعة Epi-off، و  $20.5 \pm 2.1$  في مجموعة Epi-on مع عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين  $P\text{-value} = 0.4$ . قسّمنا العيّنة تبعاً لنمط التّصليب (عبر الظّهارة Epi-on أو بعد إزالة الظّهارة Epi-off) كما هو موضّح في الجدول (1).

جدول (1) توزّع عيّنة 27 عين وفق طريقة تصليب القرنية المخروطية.

طريقة التّصليب	العدد	النّسبة
Epi-off	12	44.4%
Epi-on	15	55.6%

### 2- متوسطات المتغيّرات المدروسة بين مجموعتي البحث قبل إجراء التّصليب:

يبين الجدول (2) متوسطات جميع المتغيّرات المدروسة في كلتا مجموعتي البحث، حيث لم يلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعة Epi-off ومجموعة Epi-on قبل الإجراء.

الجدول (2) متوسطات المتغيرات المدروسة بين مجموعتي البحث قبل التصليب.

المتغيرات المدروسة	مجموعة البحث		P-value
	Epi-off	Epi-on	
القدرة البصرية غير المصححة (لوحة سنيلين)	0.44±0.2	0.34±0.2	0.2
القدرة البصرية مع أفضل تصحيح (لوحة سنيلين)	0.70±0.2	0.59±0.1	0.1
المكافئ الكروي (كُسيرة)	-2.95±0.9	-4.07±1.8	0.07
قوة تحدد القرنية العظمية (كُسيرة)	56.42±4.1	58.31±5.7	0.3
ثخانة القرنية في أرق نقطة (ميكرون)	464.33±35.5	451.40±39.8	0.3

3- القيم المتوسطة للقدرة البصرية غير المصححة قبل إجراء التصليب وفي الأشهر التالية للعمل لدى مجموعتي البحث:

يبين الجدول (3) وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيمة المتوسطة للقدرة البصرية غير المصححة في كلٍّ من مجموعتي Epi-off و Epi-on، حيث طرأ عليها انخفاض بسيط بعد شهر من التصليب في مجموعة Epi-off فقط، ثم ازدادت بشكل هام في الأشهر التالية للإجراء في كلتا المجموعتين دون أن نلاحظ وجود فروقات إحصائية عند كل نقطة من نقاط المتابعة الزمنية بين مجموعتي البحث.

4- القيم المتوسطة للقدرة البصرية بأفضل تصحيح قبل إجراء التصليب وفي الأشهر التالية للإجراء لدى مجموعتي البحث:

يبين الجدول (3) وجود فروقات ذات دلالة هامة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للقدرة البصرية في أفضل تصحيح في كلٍّ من مجموعتي Epi-off و Epi-on والتي طرأ عليها انخفاض بسيط بعد شهر من التصليب في مجموعة Epi-off فقط ومن ثم ازدادت بشكل هام في الأشهر التالية للإجراء في كلتا المجموعتين ولكن لم نلاحظ وجود فروقات إحصائية عند كل نقطة من نقاط المتابعة الزمنية بين مجموعتي البحث.

5- القيم المتوسطة للمكافئ الكروي قبل إجراء التصليب وفي الأشهر التالية للعمل لدى مجموعتي البحث:

يبين الجدول (3) عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للمكافئ الكروي سواء في مجموعة Epi-on أو مجموعة Epi-off، كذلك لم نجد أية فروقات دالة إحصائية عند كل نقطة من نقاط المتابعة الزمنية بين مجموعتي البحث.

الجدول (3) القيم المتوسطة لكلٍّ من القدرة البصرية غير المصححة (لوحة سنيلين) والقدرة البصرية مع أفضل تصحيح (لوحة سنيلين) والمكافئ الكروي (كُسيرة) في كلٍّ من المجموعتين قبل الإجراء وبعده بشهر، 3 أشهر، 6 أشهر، 12 شهر.

المتغيرات البصرية	قبل الجراحة	فترات المتابعة Mean±SD				p-value	
		بعد 1 شهر	بعد 3 شهر	بعد 6 شهر	بعد 12 شهر		
القدرة البصرية غير المصححة (لوحة سنيلين)	Epi-off	0.44±0.2	0.40±0.1	0.45±0.2	0.58±0.2	0.62±0.2	0.001
	Epi-on	0.34±0.2	0.33±0.2	0.42±0.2	0.45±0.2	0.46±0.2	0.01
p-value		0.2	0.4	0.7	0.1	0.1	

المتغيرات البصرية		قبل الجراحة	فترات المتابعة Mean±SD				p-value
			بعد 1 شهر	بعد 3 شهر	بعد 6 شهر	بعد 12 شهر	
القدرة البصرية مع أفضل تصحيح (لوحة سنيلين)	Epi-off	0.70±0.2	0.67±0.1	0.75±0.1	0.79±0.1	0.87±0.1	0.001
	Epi-on	0.59±0.1	0.59±0.1	0.66±0.1	0.66±0.1	0.68±0.2	0.01
p-value		0.1	0.2	0.1	0.1	0.09	
المكافئ الكروي (كُسيرة)	Epi-off	-2.95±0.9	-3.01±1.3	-2.85±1.2	-3.28±1.6	-2.71±1.2	0.5
	Epi-on	-4.07±1.8	-3.91±2.5	-4.28±2.1	-4.12±2.1	-4.21±2.4	0.8
p-value		0.07	0.2	0.5	0.2	0.06	

6- القيم المتوسطة لقوة تحدّب القرنية العظمى قبل إجراء التّصليب وفي الأشهر التالية للعمل لدى مجموعتي الدّراسة:

يبين الجدول (4) القيم المتوسطة لقوة تحدّب القرنية العظمى قبل إجراء التّصليب وفي الأشهر التالية للإجراء لدى مجموعتي الدراسة.

ولكن لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لقوة تحدّب القرنية العظمى سواء في مجموعة Epi-on أو في مجموعة Epi-off، كذلك لم نجد أية فروقات دالة إحصائية عند كلّ نقطة من نقاط المتابعة الزمنية بين مجموعتي البحث.

7- القيم المتوسطة لثخانة القرنية في أرقّ نقطة قبل إجراء التّصليب وفي الأشهر التالية للإجراء لدى مجموعتي البحث:

يبين الجدول (4) القيم المتوسطة لثخانة القرنية في أرقّ نقطة قبل إجراء التّصليب وفي الأشهر التالية للعمل لدى مجموعتي البحث.

لاحظنا وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لثخانة القرنية في أرقّ نقطة في مجموعة Epi-off والتي طرأ عليها انخفاض بعد شهر من العمل الجراحي ومن ثم ارتفاع تدريجي في الأشهر التالية في حين لم نلاحظ وجود فروقات إحصائية في مجموعة Epi-on، كذلك لم نجد أية فروقات دالة إحصائية عند كلّ نقطة من نقاط المتابعة الزمنية بين مجموعتي البحث.

جدول (4) القيم المتوسطة لقوة تحدّب القرنية العظمى (كُسيرة) وثنخانة القرنية في أرقّ نقطة (ميكرون) قبل إجراء التّصليب وفي الأشهر التالية للتّصليب لدى مجموعتي البحث.

المتغيرات الطبوغرافية		فترات المتابعة Mean±SD					p-value
		قبل الجراحة	بعد 1 شهر	بعد 3 شهر	بعد 6 شهر	بعد 12 شهر	
قوة تحدّب القرنية العظمى (كُسيرة)	Epi-off	56.42±4.1	56.37±3.1	56.35±3.9	55.97±4.7	55.58±4.9	0.1
	Epi-on	58.31±5.7	57.80±4.9	57.48±5.1	57.81±5.1	58.23±5.6	0.9
p-value		0.3	0.90	0.5	0.3	0.2	
ثنخانة القرنية في أرقّ نقطة ( ميكرون )	Epi-off	464.33±35.5	419.41±32.17	425.16±40.3	433.08±27.6	450.9±27.7	0.001
	Epi-on	451.40±39.8	448.46±44.6	445.80±43.1	448.40±41.6	446.3±43.4	0.5
p-value		0.3	0.07	0.2	0.2	0.7	



## المناقشة.

لقد توصلنا في نهاية بحثنا إلى عدم وجود أهمية إحصائية بين مجموعتي البحث قبل الإجراء وعند كل نقطة من نقاط المتابعة بالنسبة للمتغيرات المدروسة، إلا أننا وجدنا بعض الاختلافات بين نمطي التصليب المطبقين في البحث ولا بدّ من أن نسلط الضوء عليها:

- لاحظنا تحسناً في القدرة البصرية غير المصححة والقدرة البصرية مع أفضل تصحيح وقد كان التحسن أكبر في مجموعة Epi-off حيث بلغ تقريباً سطين على لوحة سنيلين ( $P=0.001$ )، مقارنةً مع مجموعة Epi-on حيث بلغ سطرًا واحدًا ( $P=0.01$ )، وقد توافقت نتائج دراستنا مع النتائج التي توصل إليها Aleksander Stojanovic وآخرون<sup>[21]</sup> و Eren C,erman وآخرون<sup>[31]</sup>، في حين اختلفت مع النتائج التي توصل إليها Mohamed El-Kateb وآخرون<sup>[22]</sup> بما يخص مجموعة Epi-on حيث وجدوا في دراستهم تحسناً في القدرة البصرية غير المصححة والقدرة البصرية مع أفضل تصحيح في مجموعة Epi-off في حين بقيت القيم ذاتها في مجموعة Epi-on، قد يُعزى ذلك لكون هذين المتغيرين كانا أفضل بفارق هامّ إحصائياً في مجموعة Epi-off قبل بدء الدراسة، في حين لم نجد في دراستنا فرقاً هاماً بين المجموعتين قبل الإجراء.
- لم نلاحظ تبديلاً هاماً في قيمة المكافئ الكروي في أيّ من المجموعتين خلال فترة المتابعة وقد توافقتنا بذلك مع نتائج كلّ من Aleksander Stojanovic وآخرون<sup>[21]</sup> و Eren C,erman وآخرون<sup>[31]</sup> في حين خالفت نتائجنا نتائج Mohamed El-Kateb وآخرون<sup>[22]</sup> حيث لاحظ الباحثون في دراستهم زيادة في قيمة المكافئ الكروي في مجموعة Epi-on في حين بقيت ثابتة تقريباً في مجموعة Epi-off، علماً أنهم لم يتابعوا القيم بعد 1، 3 أشهر كما فعلنا في بحثنا هذا، فقد وجدنا ازدياد في قيمة المكافئ الكروي في مجموعة Epi-on، لكنه لم يسجل أهمية إحصائية وقد فسّرنا ذلك بكون الازدياد طفيفاً ومقسماً على نقاط المتابعة (1، 3، 6، 12 شهر بعد الإجراء).
- لاحظنا حدوث تغييرات في قوّة تحدّب القرنية العظوى، حيث وجدنا في مجموعة Epi-off انخفاضاً مستمراً خلال فترة المتابعة ليبلغ الانخفاض 0,8 كسيرة بعد 12 شهر بالمقارنة مع قيمته قبل الإجراء مع قيمة ( $P\text{-value}=0,08$ )، أما بالنسبة لمجموعة Epi-on فقد انخفضت القيمة المتوسطة بمقدار 0,2 كسيرة بعد 1 و3 أشهر خلال فترة المتابعة ثم ازدادت بمقدار 0,5 كسيرة بعد 12 شهر من المتابعة بالمقارنة مع قيمتها قبل الإجراء ( $P\text{-value}=0,9$ ) وقد توافقت نتائجنا بذلك مع نتائج توصل إليها Aleksander Stojanovic وآخرون<sup>[21]</sup> و Mohamed El-Kateb وآخرون<sup>[22]</sup> في حين تخالفت نتائجنا مع نتائج Eren C,erman وآخرون<sup>[31]</sup>، حيث وجدوا نقصاً في قيمة قوّة تحدّب القرنية العظوى في مجموعة Epi-off في حين بقيت ثابتة في مجموعة Epi-off وتجدر الإشارة هنا إلى كون دراستهم كانت من نمط (قبل الإجراء- بعد 18 شهر) وليست دراسة متابعة طويلة كما في بحثنا.
- لم نلاحظ وجود أهمية بالنسبة لقيمة ثخانة القرنية في أرقّ نقطة في مجموعة Epi-on ( $P=0,5$ )، في حين وجدنا انخفاضاً ملحوظاً في قيمتها في مجموعة Epi-off بعد شهرٍ من الإجراء ومن ثمّ عادت للارتفاع خلال الأشهر 3، 6، 12 من المتابعة لتصل لقيمة قريبة من قيمتها قبل الإجراء، وقد كان لتلك التغيرات أهمية إحصائية ( $P\text{-value}=0,001$ ) في مجموعة Epi-off وذلك توافقتنا مع النتائج التي توصل إليها Aleksander Stojanovic وآخرون<sup>[21]</sup> ولكننا اختلفنا مع كلّ من Eren C,erman وآخرون<sup>[31]</sup> حيث وجد C,erman وزملاؤه نقصاً هاماً في قيمة ثخانة القرنية في أرقّ نقطة في كلّ من المجموعتين وقد كان هذا النقص أكبر في مجموعة Epi-off وقد برّروا ذلك بكونهم قاموا بقياس الثخانة باستخدام جهاز قياس ثخانة القرنية القميّ بالأمواج فوق الصوتية كما

تبنوا نظرية تُفضي إلى أنّ تصليب القرنية يسبب انضغاط ألياف الكولاجين وتجفافاً في لحمة القرنية الذين يقللان بدورهما من ثخانة القرنية<sup>[32]</sup>.

ما يميّز بحثنا أنه قارن بشكل موضوعي بين نمطي التصليب Epi-off و Epi-on بتوحيد معايير الإدخال بين المجموعتين، حيث استبعدنا المرضى ذوي ثخانة القرنية أقل من 400 بالمقارنة مع الدراسات المرجعية التي شملت هؤلاء ولكن في مجموعة Epi-on ما سبب لديهم انحيازاً في الاعتيان.

#### الاستنتاجات:

إن تصليب القرنية المُسرّع بنمطيه، عبر الظهارة ومع إزالة الظهارة، قد حقق فعالية جيدة في إيقاف ترقي القرنية المخروطية درجة 1 و 2 وعلى الرغم من أننا لم نجد فروقات هامة إحصائياً بين الطريقتين عند نقاط المتابعة 1، 3، 6، 12 شهر بعد الإجراء- بالنسبة المتغيرات البصرية والطبوغرافية التي تناولناها في بحثنا- إلا أننا لا نستطيع القول أن الطريقتين تؤمنان نفس القدرة على إيقاف الترقى حيث أنّ القدرة البصرية وقوة تحدّب القرنية الأعظمية كانتا أكثر تحسناً واستقراراً في مجموعة Epi-off.

#### التوصيات والمقترحات.

1. انطلاقاً من الحقيقة المعروفة عن Epi-on بأنها أقلّ إحداثاً للآثار الجانبية من Epi-off وبما أننا في نهاية هذه البحث توصلنا إلى عدم وجود فرق هام بين النمطين فيما يخص المتغيرات البصرية والطبوغرافية، نوصي بإجراء تصليب القرنية المُسرّع مع الظهارة لعلاج مرضى القرنية المخروطية المترقية درجة 1 و 2، مع الأخذ بعين الاعتبار أن المراقبة يجب أن تكون جادة ولمدة أطول بالمقارنة مع Epi-off.
2. القيام بأبحاث جديدة مع حجم عينة أكبر ولمدة متابعة أطول.
3. القيام بدراسة مقارنة جديدة بين نمطي التصليب Epi-off و Epi-on تخص المرضى بأعمار ما دون 18 سنة لكون هذه الفئة العمرية أكثر قابلية لحدوث ترقي المرض.
4. القيام بدراسات لاحقة تتناول تقييم تأثير البروتوكولات الأقصر مدّة من التصليب المُسرّع.

#### قائمة المراجع.

1. Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. Indian Journal of Ophthalmology. 66 (2):190-194.
2. Gonzalez-Andrades, M., Argüeso, P., Gipson, I (2019). Corneal Anatomy. Corneal regeneration.; 3-12.
3. Bourne, W. M., Nelson, L.R., Hodge, D. O. (1997). Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Investigative Ophthalmology & Visual Science.38 (3):779-82.
4. Fournié P, Touboul D, Arné JL, Colin J, Malecaze F. (2013). Keratoconus. The Journal français d'ophtalmologie. 36 (7):618-26.
5. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. (2015). The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). 24; (3):CD010621.
6. Rabinowitz, Y. S. (1998). Keratoconus. Survey of Ophthalmology. 42 (4):297-319
7. O'Brart, D. P. S. (2014). Corneal collagen cross-linking: A review. Journal of Optometry. 7 (3):113-124

8. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. (2011). Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.52 (12): 9048–9052.
9. Ambrósio R Jr, Klyce SD, Wilson SE. (2003). Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients. *Journal of Refractive Surgery*. 19 (1):24-9.
10. Bamashmus MA, Saleh MF, Awadalla MA. (2010). Reasons for not performing keratorefractive surgery in patients seeking refractive surgery in a hospitalbased cohort in "yemen". *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 17 (4):349–53.
11. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. (2005). Incidence and severity of keratoconus in Asir province Saudi Arabia. *The British Journal of Ophthalmology*.89 (11):1403–6.
12. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. (2007) Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation*. 85 (8):890–2.
13. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. (2004). Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Current Eye Research*. 29 (1):35–40.
14. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. (2007), Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *The Journal of Cataract & Refractive Surgery® (JCRS)*. 33 (3):516–21.
15. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. (2004). Thermomechanical behavior of collagen-crosslinked porcine cornea. *Ophthalmologica*. 218 (2):136–40.
16. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. (2004). Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 23 (5):503–7.
17. Cifariello, F., Minicucci, M., Di Renzo, F., di Taranto, D., Coclite, G., Zaccaria, S., Costagliola, C. (2018). Epi-Off versus Epi-On Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus Patients: A Comparative Study Through 2-Years Follow-Up. *Journal of Ophthalmology*. doi: 10.1155/2018/4947983,1-6.
18. Bunsen RW, Roscoe HE. (1862). Photochemical researches, part V: on the measurement of the chemical action of direct and diffuse sunlight. *Proceedings of The Royal Society, London*.306–312
19. Dhawan, S., Rao, K., Natrajan, S. (2011). Complications of Corneal Cross-Linking. *Journal of Ophthalmology*. doi:10.1155/2011/869015; 1-5.
20. Kuo IC, Hawkins BS, Ren M, Lindsley KB. (2020). Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for progressive keratoconus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3 (3):CD013512.
21. Aleksandar Stojanovic,1,2 Wen Zhou,1 and Tor Paaske Uttheim. (2014). Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5% hypotonic riboflavin solution. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. 2014, 619398. <https://doi.org/10.1155/2014/619398>.

22. Mohamed El-Kateb, Magdi M. Mostafa, Kamel A. Soliman, Samir Y. Saleh. (2018). Epithelium-off versus epithelium-on corneal collagen cross-linking with accelerated UV – a protocol for treatment of keratoconus. *The Egyptian Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 23 (2):39–48.
23. Filippello M, Stagni E, O’Brart D. (2012). Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *The Journal of Cataract & Refractive Surgery® (JCRS)*. 38 (2): 283–291.
24. O’Brart D. (2017). Complications of corneal collagen cross-linking. *Keratoconus: recent advances in diagnosis and treatment*. 1st ed. Part of the series: Essentials in Ophthalmology. Switzerland: Springer International Publishing. pp. 239–247.
25. Chen, X., Stojanovic, A., Eidet, J.R. et al. (2015). Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye and Vision*. (London, England), 2, 15. <https://doi.org/10.1186/s40662-015-0025-3>.
26. Leccisotti A, Islam T. (2010). Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 26 (12):942–948.
27. Gatzioufas Z, Raiskup F, O’Brart D, Spoerl E, Panos GD, Hafezi F. (2016). Transepithelial corneal cross-linking using an enhanced riboflavin solution. *Journal of Refractive Surgery*. 32 (6):372–377.
28. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. (2013) Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *The Journal of Cataract & Refractive Surgery® (JCRS)*. 39 (8):1157–1163.
29. Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E., Pillunat, L. E. (2008) Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *The Journal of Cataract & Refractive Surgery® (JCRS)*. 34 (5), 796–801.
30. Raiskup F., Spoerl E. (2013) Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *The Ocular Surface*. 11 (2):93–108.
31. Eren C, Erman, MD, FEBOPhth, Ebru Toker, MD, Deniz Ozarslan Ozcan, MD. (2015). Transepithelial versus epithelium-off crosslinking in adults with progressive keratoconus. *The Journal of Cataract & Refractive Surgery® (JCRS)*. 41 (7):1416–1425.
32. Gutierrez R, Lopez I, Villa-Collar C, Gonzalez-Mejome JM. (2012). Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. *Journal of Refractive Surgery*. 28(11):781–785.