

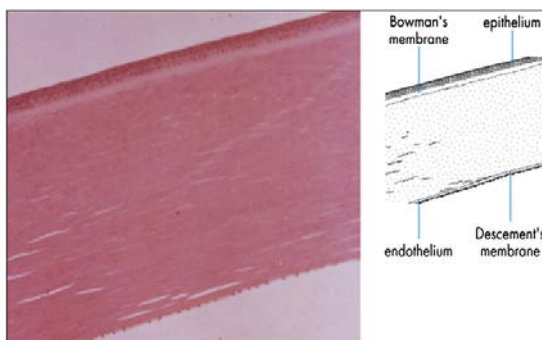
آناتومی و فیزیولوژی قرنیه

مترجم: دکتر سیامک دلفزای باهر - فلوشیپ بیماری‌های قرنیه - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* این مقاله ترجمه‌ای از مقاله "Anatomy and physiology of the cornea" از نشریه "J Cataract Refract Surg" سال ۲۰۱۱، شماره ۳۷، صفحات ۵۹۶-۵۸۸ می‌باشد.

اهمیت قرنیه در ساختار چشم و سیستم بینایی معمولاً به خاطر ماهیت شفاف آن نادیده گرفته می‌شود. قرنیه فاقد ساختار نوروبیولوژیک پیچیده شبکیه و ماهیت دینامیک لنز می‌باشد ولی به رغم این مساله، بدون وجود شفافیت در این عضو چشم قادر نیست عملکرد صحیح خود را انجام دهد. پیچیدگی ساختار و عملکرد قرنیه که موجب شفاف ماندن آن می‌گردد، شگفتی است که ما را بر آن داشت که به بررسی یکی از مهم‌ترین اجزای سیستم بینایی بپردازیم. قرنیه یک بافت همبندی فاقد عروق می‌باشد که به عنوان اولین مانع در برابر انتشار عفونت به داخل کره چشم و نیز ساختمان تشکیل دهنده دیواره چشم عمل می‌کند. هم‌چنین قرنیه به همراه لایه اشکی پوشاننده آن، سطح انکساری قدامی چشم را فراهم می‌نماید. شفافیت قرنیه ناشی از عوامل متعددی از جمله آناتومی ساختاری و فیزیولوژی اجزای سلولی تشکیل دهنده آن می‌باشد. ما در این مقاله به توصیف تعادل ظریف و پیچیده اجزای سلولی قرنیه و عواملی که مهم‌ترین جز انکساری چشم ما را تشکیل می‌دهد خواهیم پرداخت.

می‌باشد و به طور یکنواخت با لایه اشکی پوشیده شده است. سطح قرنیه نقش مهمی در قدرت انکساری چشم دارد. اپی‌تلیوم قرنیه از نوع سنگفرشی مطابق غیرکراتینیزه می‌باشد که یکنواختی فوق‌العاده‌ای از لیمبوس به لیمبوس دارد.



تصویر ۱- میکروگراف نوری اندوتلیوم نرمال (بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر) و با غشا دسمه با ضخامت یکسان توجه کنید. (سطح اپی‌تلیال در بالای شکل قرار داد).

از نظر جنین‌شناسی، اپی‌تلیوم قرنیه از اکتودرم سطحی بین هفته‌های ۵ و ۶ حاملگی مشتق می‌شود.

همان‌طور که ذکر شد اپی‌تلیوم توسط لایه اشکی پوشیده می‌شود که نقش مهمی در هموار کردن ناصافی‌های سطح قرنیه به عهده دارد. سطح هوا و لایه اشکی به همراه قرنیه زیرین، دوسوم

آناتومی قرنیه

در یک فرد بالغ، قطر افقی قرنیه ۱۱/۵ الی ۱۲ میلی‌متر^۱ می‌باشد که در حدود ۱ میلی‌متر از قطره عمودی آن بیش‌تر است. ضخامت آن در مرکز حدود ۰/۵ میلی‌متر می‌باشد که به سمت محیط قرنیه به تدریج افزایش می‌یابد. شکل قرنیه دوکی شکل (Prolate) بوده و در مرکز انحنا بیش از محیط باعث ایجاد سیستم اپتیکی آسفریک می‌گردد.

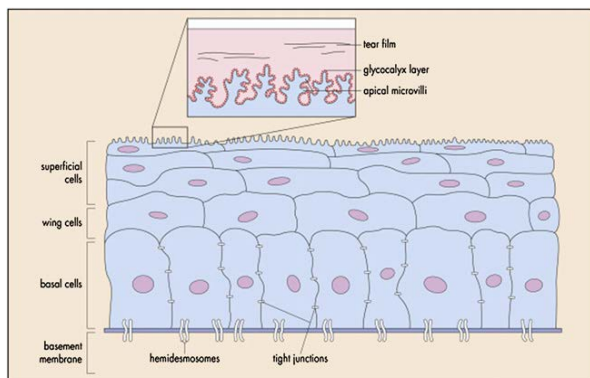
شکل و انحنا

قرنیه تحت تاثیر ساختار بیومکانیکی داخلی و محیط خارج قرار دارد و استحکام استرومای قدامی در حفظ انحنا قرنیه اهمیت خاص دارد.^۲ تفاوت‌های ساختاری الیاف کلاژن در استرومای قدامی ممکن است به انسجام بافت قرنیه در این ناحیه کمک کند و به علاوه علت این که چرا استرومای قدامی مقاومت بیش‌تری از استرومای خلفی در برابر ادم قرنیه که باعث تشکیل چین در این قسمت می‌شود را توضیح دهد. هیدراسیون استروما، پاسخ قرنیه به نیروهای کششی و پاره کننده را تغییر می‌دهد.^۳ قرنیه انسان از ۵ لایه شامل ۳ لایه سلولی (اپی‌تلیوم، استروما، اندوتلیوم) و دو لایه بینابینی (لایه بومن، لایه دسمه) تشکیل شده است (تصویر ۱).

اپی‌تلیوم

سطح اپی‌تلیالی قرنیه، اولین سد در برابر محیط بیرون

مسطح می‌باشند ولی دارای همان اتصالات محکم با سلول‌های مجاور خود می‌باشند.



تصویر ۲- مقطع عرضی لایه معمولی اپی‌تلیال قرنیه

عمقی‌ترین لایه سلولی اپی‌تلیوم قرنیه، لایه بازال می‌باشد که از یک لایه سلول مکعبی با ارتفاع تقریبی ۲۰ میکرومتر تشکیل شده است. به جز سلول‌های بنیادی و سلول‌های تقویت کننده موقت (Transient Amplifying Cells)، سلول‌های لایه بازال تنها سلول‌های اپی‌تلیوم می‌باشند که قابلیت میتوز دارند.^۸ آن‌ها منشا سلول‌های بالدار و سطحی بوده و دارای اتصالات بین سلولی شامل اتصالات سوراخ‌دار (Gap Junction) و (Zonulae Adherens) می‌باشند. سلول‌های بازال توسط همی‌دسموزوم به غشا پایه زیر خود چسبیده‌اند و این اتصال محکم است که مانع از جدا شدن اپی‌تلیوم از قرنیه زیرین خود می‌شود. اشکالات در این سیستم اتصالی ممکن است موجب بروز سندرم خراش راجعه قرنیه و یا نقص اپی‌تلیالی شود که به درمان جواب نمی‌دهد. سلول‌های بنیادی قرنیه که مهم‌ترین منبع تولید اپی‌تلیوم جدید قرنیه می‌باشند، در اپی‌تلیوم بازال لیمبوس قرار دارند. هم‌زمان که سلول‌ها به سمت مرکز قرنیه مهاجرت می‌کنند، به سلول‌های تقویت کننده موقت (سلول‌هایی که توانایی تکثیر مجدد دارد) و سلول‌های بازال تمایز می‌یابند^۹ (تصویر ۳).

غشا پایه اپی‌تلیوم که تقریباً ۰/۰۵ میکرومتر ضخامت دارد، از کلاژن تیپ IV و لامینین که توسط سلول‌های بازال ترشح می‌شود تشکیل یافته است. بعد از آسیب، سطح فیبرونکتین افزایش یافته و روند ترمیم ممکن است تا ۶ هفته طول بکشد. در طول این مدت اتصال اپی‌تلیوم به غشا پایه زیرین که تازه ساخته شده است، ناپایدار و ضعیف می‌شود.

کل قدرت انکساری چشم را تامین می‌کند. اپی‌تلیوم قرنیه و لایه اشکی روی آن ارتباط تنگاتنگی از نظر آناتومیکی و فیزیولوژیک با هم دارند.

لایه موسینی اشک که در تماس مستقیم با اپی‌تلیوم قرنیه قرار دارد، توسط سلول‌های گابلت ملتحمه تولید می‌شود و با چسبندگی که به گلیکوکالیکس سلول‌های اپی‌تلیالی قرنیه دارد، باعث پخش شدن اشک هیدروفیل با هر بار پلک زدن در سطح چشم می‌شود.

تاکنون تاثیر اپی‌تلیوم قرنیه در ترشح لایه موسینی به اثبات نرسیده است.^۵ از دست دادن گلیکوکالیکس به خاطر آسیب یا بیماری باعث ناپایداری لایه اشکی گردیده و در نهایت منجر به اختلال در سیستم اپتیکی چشم می‌گردد. لایه اشکی اولین محافظ قرنیه در برابر تهاجم میکروبی و آسیب‌های شیمیایی، سمی و خارجی می‌باشد. به علاوه لایه اشکی عوامل رشد و ایمونولوژیک مورد نیاز برای حفظ سلامتی، تکثیر و ترمیم اپی‌تلیوم را تامین می‌کند.^۶

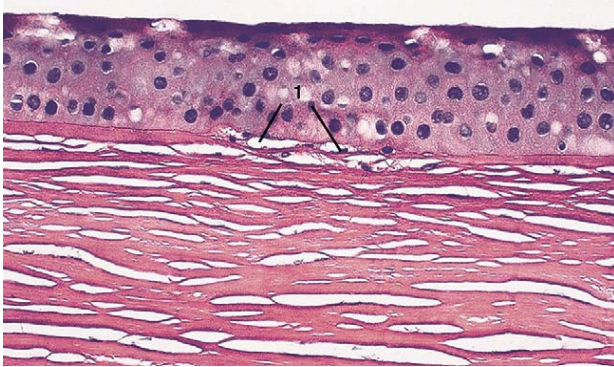
سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه حدود ۷ الی ۱۰ روز عمر می‌کنند^۷ و به طور معمول به ترتیب دچار زوال، آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) و ریزش می‌شوند. این فرآیند باعث نوسازی اپی‌تلیوم قرنیه در هر هفته می‌شود که در آن سلول‌های عمقی جایگزین سلول‌های سطحی می‌شوند که از اپی‌تلیوم جدا گردیده و ریزش پیدا می‌کنند. سطحی‌ترین لایه اپی‌تلیوم از ۲ الی ۳ لایه سلول مسطح چندضلعی تشکیل می‌شود. این سلول‌ها حاوی میکروویلی‌های فراوان بوده و خود این میکروویلی‌ها توسط لایه گلیکوکالیکس ظریف، متراکم و باردار پوشیده شده‌اند.^۴ استئاله‌های آپیکال لایه سطحی اپی‌تلیوم باعث افزایش سطح تماس و اتصال بین لایه موسینی اشک غشا سلولی می‌گردد (تصویر ۲) که برای ایجاد یک سیستم اپتیکی شفاف با سطح کاملاً صاف، حیاتی می‌باشد.

این سلول‌های سطحی دارای اتصالات محکم با سلول‌های مجاور خود می‌باشند که مانع از ورود اشک به فضای بین‌سلولی می‌شود. این ویژگی با عدم نفوذ فلورسین و رزبنگال از طریق سلول‌های اپی‌تلیال به داخل استرومای قرنیه تایید می‌شود. به علاوه این سد از ورود سموم و میکروب‌ها به سمت لایه‌های عمقی قرنیه جلوگیری می‌کند.

درست در زیر سلول‌های سطحی و قدامی لایه بازال اپی‌تلیوم، سلول‌های سوپرابازال و یا بالدار (Wing Cell) قرار دارند. این لایه از ۲ الی ۳ لایه سلول تشکیل شده که کم‌تر از سلول‌های سطحی

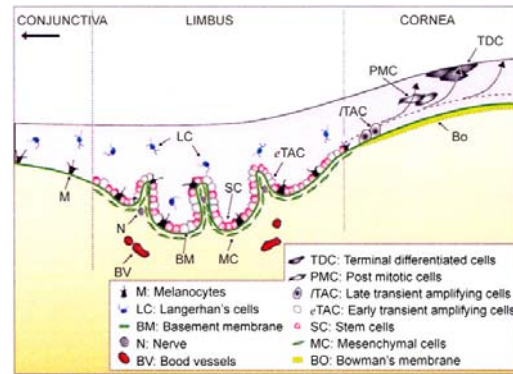
لایه بومن

میکرومتر ضخامت دارد و کمک می کند که قرنیه شکل خود را حفظ کند. زمانی که این لایه آسیب ببیند، مجدداً ساخته نمی شود و محل آسیب توسط بافت اسکار پر می شود (تصویر ۴).



تصویر ۴- اسکار لایه بومن بعد از کراتیت هرپس سیمپلکس. به اتمام ناگهانی لایه بومن توجه کنید.

لایه بومن (غشا بومن) درست در قدام استروما قرار دارد. این لایه یک غشا واقعی نبوده و از تراکم قدامی ترین بخش استروما که فاقد سلول می باشد حاصل شده است. این لایه منظم تقریباً ۱۵



تصویر ۳- نمای فرضی از محیط سلولی، سلول های بنیادی لیمبوس.

استروما

بخش های عمقی می شود. به علاوه این تفاوت در ساختار استروما باعث پاسخ متفاوت لایه های سطحی و عمقی قرنیه نسبت به ادم می شود.

چین های موجود در دسمه ناشی از تورم نامتقارن استرومای خلفی می باشد که مسبب آن استرومای سفت و انعطاف ناپذیر قدامی و محدودیت ساختاری اعمال شده از طرف لیمبوس است^{۱۳}. بنابراین تورم استرومال به سمت خلف هدایت شده که باعث مسطح شدن سطح خلفی قرنیه می گردد و آن هم دسمه را به صورت چین خورده درآورده که به صورت استریا (Striae) در معاینه قابل مشاهده می باشد.

رشته های کلاژن استروما از الیاف کلاژن تیپ I به صورت کمپلکس هترودیمریک با کلاژن تیپ V تشکیل گردیده که باعث قطر نازک و ساختمان منحصر به فرد آن ها می گردد^{۱۴}. این کمپلکس ها توسط پروتئوگلیکاهای ویژه با زنجیره جانبی خاص شامل کراتان سولفات و یا درماتان سولفات/کندرویتین سولفات احاطه می گردند که هیدراسیون قرنیه را حفظ کرده و ویژگی های ساختاری آن را تشکیل می دهند.

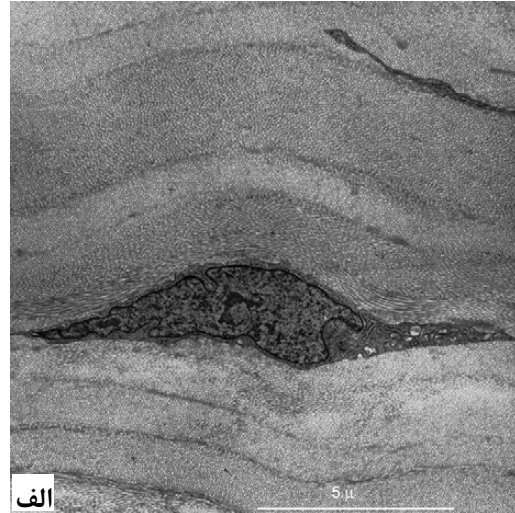
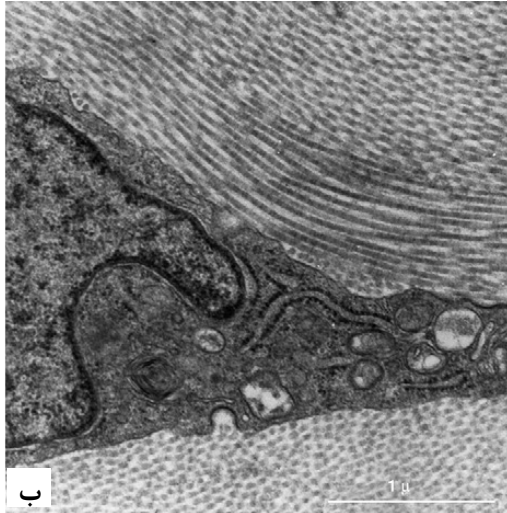
کراتوسیت ها، مهم ترین سلول های تشکیل دهنده استروما می باشند و در برقراری محیط خارج سلولی (ECM) نقش به سزایی دارند (تصویر ۵). این سلول ها توانایی ساخت مولکول های کلاژن و گلیکوز آمینوگلیکان ها را در کنار ماتریکس متالوپروتئازها (MMPS) دارند که تمام این عوامل در حفظ هموستاز محیط استروما موثرند.

استروما بخش وسیعی از ساختمان قرنیه را تشکیل می دهد و تقریباً ۸۰ الی ۸۵ درصد ضخامت قرنیه مربوط به این لایه می باشد. استروما از نظر جنین شناسی، بعد از تشکیل اندوتلیوم اولیه، از مهاجرت موج دوم سلول های تیغه عصبی در هفته هفتم بارداری ایجاد می شود. این بخش به خاطر شفافیت آن که ناشی از ساختار دقیق الیاف کلاژن و ماتریکس خارج سلولی می باشد، از سایر بافت های کلاژن متفاوت (ECM) می باشد^{۱۱، ۱۲}. الیاف کلاژن در دسته های موازی قرار گرفته و فیبریل نامیده می شوند. این فیبریل ها به طور موازی قرار می گیرند و لایه های استروما و یا به عبارتی لاملاها را می سازند. استرومای قرنیه انسان در حدود ۲۰۰ تا ۲۵۰ لایه (لاملا) مجزا دارد و لایه های مجاور با هم زاویه ۹۰ درجه تشکیل می دهند و به عبارتی هر لایه به صورت عمود به لایه مجاور خود قرار گرفته است^{۱۱}. استرومای محیطی ضخیم تر از استرومای مرکزی بوده و زمانی که الیاف های کلاژن به لیمبوس نزدیک می شوند، به صورت موازی با لیمبوس قرار می گیرند. این شبکه فوق العاده سازمان یافته، پراکندگی نور را کاهش داده و باعث افزایش مقاومت مکانیکی قرنیه می شود.

ویژگی متمایز دیگر استروما این است که داربست فراساختاری لاملاهای کلاژنی تشکیل دهنده آن بر اساس عمق قرارگیری با هم متفاوت می باشد. لایه های عمقی سازمان یافته تر از لایه های سطحی می باشند که باعث سهولت در جدا کردن لایه های قرنیه در

کریستالین‌ها مسوول کاهش پراکندگی نور از خلال کراتوسیت‌ها می‌باشند و در برقراری شفافیت قرنیه نقش مهمی دارند.

اغلب کراتوسیت‌ها در قسمت قدامی استروما جای دارند و حاوی کریستالین‌های قرنیه می‌باشند که تقریباً ۲۵ الی ۳۰ درصد پروتئین‌های محلول در آب این سلول‌ها را شامل می‌شود. این



تصویر ۵- میکروسکوپ الکترونی از استرومای قرنیه انسان. الف) کراتوسیت‌هایی که بین لاملاهای استروما لوکالیزه شده‌اند. ب) نمای با بزرگ‌نمایی بالا که نشان‌دهنده کراتوسیت در ارتباط با فیبرهای کلاژن در جهات متفاوت می‌باشد.

سلول‌ها، لایه بدون سلول یکنواخت و ناپیوسته‌ای وجود دارد که بعداً تبدیل به غشا دسمه می‌گردد.^{۱۷} در زمان تولد، تک لایه سلول‌های اندوتلیال تقریباً ۱۰ میکرومتر ضخامت داشته و از یک لایه سلول با ضخامت یکنواخت تشکیل گردیده که کل سطح قرنیه را مفروش می‌کند و تا شبکه ترابکولار ادامه می‌یابد.^{۱۷} همین‌طور غشا دسمه نیز تا شبکه ترابکولار ادامه یافته و با آن یکی می‌شود.^{۱۷} محل چسبیدن این دو خط شوالب (Schwalbe) نامیده می‌شود و نشانه‌ای در گونیوسکوپی می‌باشد که بیانگر اتمام غشا دسمه و شروع شبکه ترابکولار می‌باشد.

سلول‌های اندوتلیال در طول زمان مسطح‌تر می‌شوند و در بالغین ضخامتی در حدود ۴ میکرومتر دارند. سلول‌های مجاور با برآمدگی‌های انگشت مانند در هم نفوذ می‌کنند و حاوی اتصالات محکم (Tight) و سوراخ‌دار (Gap) در طول دیواره جانبی می‌باشند. دیواره جانبی سلول‌ها حاوی تعداد زیادی پمپ Na^+ , K^+ , ATPase می‌باشند.^{۱۸} دیواره بازال سلول‌های اندوتلیال حاوی تعداد زیادی همی‌دسموزوم می‌باشد که باعث اتصال آن‌ها به غشا دسمه می‌شود.

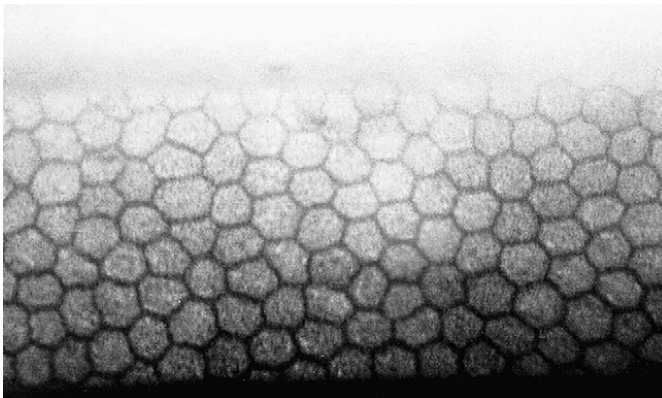
غشا دسمه

سلول‌های اندوتلیال از هفته هشتم جنینی شروع به ترشح غشا دسمه می‌کنند. سه میکرومتر قدامی غشا دسمه که قبل از تولد ساخته می‌شود، با میکروسکوپ الکترونی حالت نواری شکل و لایه لایه دارند ولی دسمه‌ای که بعد از تولد ساخته می‌شود دارای ساختار بی‌شکل و غیرلایه‌ای (Nonbanded) می‌باشد. با افزایش سن، غشا دسمه می‌تواند تا ۱۰ میکرومتر افزایش ضخامت داشته باشد (تصویر ۶).

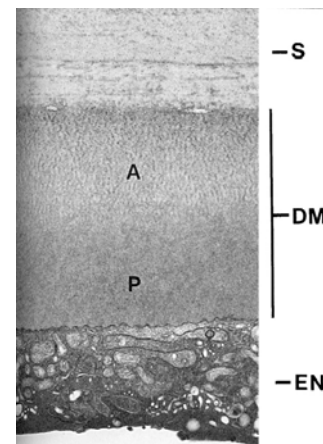
اندوتلیوم

اندوتلیوم از طریق دهیدراته نگاه داشتن قرنیه، شفافیت آن را تامین می‌کند. اندوتلیوم سالم انسان در خلف با نمایی به حالت موزاییک شبیه کندوی زنبور عسل بوده و یک لایه می‌باشد (تصویر ۷).

در مراحل اولیه زندگی جنینی، قرنیه خلفی توسط یک لایه سلول مشتق شده از سلول‌های تیغه عصبی با آرایش منظم و مکعبی شکل مفروش می‌شود.^{۱۶} به مرور زمان، این سلول‌ها مسطح‌تر شده و محکم به هم متصل می‌شوند. درست جلوی این



تصویر ۷- فتومیکروگراف اسپکولار از اندوتلیوم نرمال. به حاشیه تیره و مشخص سلول‌ها، آرایش هگزاگونال آن‌ها و یکسان بودن شکل سلول‌ها توجه شود.



تصویر ۶- نمای میکروسکوپی نشان‌دهنده غشا دسمه (DM) که بین بخش خلفی استروما (S) و اندوتلیوم زیرین (EN) قرار دارد. لایه banded (A) توسط سلول‌های اندوتلیال در طول زندگی چنین ترشح می‌شود و ساختار منظم‌تری نسبت به لایه آمورف خلفی (P) دراد که بعد از تولد ترشح می‌گردد.

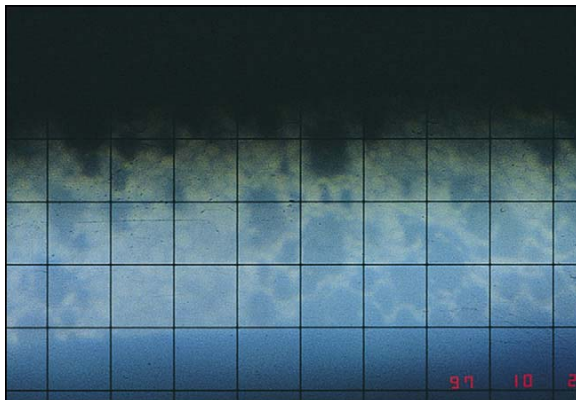
سلول‌های اندوتلیال در داخل بدن توانایی میتوز ندارند، اگرچه انسان با تعداد کافی سلول‌های اندوتلیال و ذخیره مناسب آن‌ها برای بقیه عمر متولد می‌گردد. تراکم سلولی در زمان تولد ۳۵۰۰ سلول در میلی‌متر مربع بوده ولی در طول زندگی سالانه در حدود ۰/۶ درصد از تعداد آن‌ها کاسته می‌شود. مشاهده گردیده که اگر تعداد سلول‌های اندوتلیال کم‌تر از ۵۰۰ سلول در میلی‌متر مربع باشد، قرنیه دچار ادم می‌گردد. شکل و اندازه سلول‌های اندوتلیال نیز احتمالاً با فعالیت پمپی آن‌ها در ارتباط است. افزایش اندازه سلول‌ها (پلی‌مگاتیسم) و تنوع شکلی آن‌ها (پلئومورفیسم) با کاهش توانایی آن‌ها در دهیدراته نگاه داشتن قرنیه مرتبط است.^{۲۲} تعداد سلول‌های اندوتلیال با افزایش سن، ضربه، التهاب داخل چشمی و برخی بیماری‌های چشمی (مانند فوکس اندوتلیال چشمی دیستروفی) کاهش می‌یابد، ولی سلول‌های باقی‌مانده توانایی آن را دارند که افزایش اندازه پیدا کرده و فضاهای خالی ایجاد شده توسط سلول‌های دژنره شده را پر کنند. زمانی که این اتفاق می‌افتد اندازه سلول‌ها افزایش می‌یابند (پلی‌مگاتیسم) و شکل شش ضلعی خود را از دست می‌دهند (پلی‌مورفیسم) (تصویر ۹).

خون‌رسانی قرنیه

اگرچه قرنیه انسان کاملاً فاقد رگ می‌باشد ولی اجزایی از خون‌رسانی جهت حفظ سلامت آن لازم است. این بخش‌های مشروب کننده، عروق ظریف در خارجی‌ترین بخش محیط قرنیه

تراکم و توپوگرافی سلول‌های اندوتلیال در طول زمان تغییر می‌کند. از دهه دوم تا هشتم زندگی، تراکم سلولی از ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ سلول در میلی‌متر مربع به ۲۶۰۰ سلول در میلی‌متر مربع کاهش یافته و درصد سلول‌های شش‌ضلعی از ۷۵ درصد به ۶۰ درصد تقلیل می‌یابد.^{۱۹} تراکم سلول‌های اندوتلیال مرکزی به طور متوسط سالانه ۰/۶ درصد در قرنیه طبیعی کاهش پیدا می‌کند.^{۲۰} همان‌طور که ذکر شد، استروما به خاطر فعالیت سلول‌های اندوتلیال تقریباً حالت کم‌آب و دهیدراته (میزان آب ۷۸ درصد) دارد.^{۲۱} این کم‌آبی استروما توسط دو فرآیند پمپ، لیک (Pump-) (leak) ایجاد می‌شود که در آن به دلیل اسمولاریته بالای زلالیه نسبت به استروما باعث حرکت مایع از استروما به سمت زلالیه می‌شود. این جریان مایع غیرفعال (Passive) بوده و به انرژی نیاز ندارد ولی روش دیگری نیز وجود دارد که وابسته به انرژی بوده و در آن انتقال یون‌ها توسط پمپ‌های خاص انجام می‌گیرد و باعث ایجاد گرادیان اسمزی بین قرنیه و زلالیه می‌شود. دو سیستم انتقالی مهم عبارتند از پمپ‌های سدیم-پتاسیم ATP-ase و مسیر کربنیک آنهیدراز داخل سلولی، فعالیت هر دو مسیر باعث انتقال خالص یون‌ها از استروما به سمت زلالیه می‌گردد. خاصیت سد مانند آندوتلیوم حالت منحصر به فرد دارد و با توجه به نفوذپذیری نسبی، باعث انتقال یون‌ها از استروما به سمت زلالیه می‌گردد (تصویر ۸).^{۱۷}

افتالمیک تامین می‌شود که عصب افتالمیک اولین شاخه عصب تری‌ژمینال می‌باشد. اعصاب حسی با تنه ضخیم در استرومای سطحی به طور عمود وارد گردیده و در نهایت پس از سوراخ کردن لایه بومن شبکه عصبی غنی زیر لایه بازال اپی‌تلیال را تشکیل می‌دهند.^{۲۳} به علاوه قرنیه حاوی رشته‌های عصبی سمپاتیک نیز می‌باشد.



تصویر ۹- فتومیکروگراف اسپکولار از دیستروفی فوکس. به نقاط تیره که بیانگر Gatta در مجاورت سلول‌های اندوتلیال بزرگ شده می‌باشند توجه نمایید (فاصله خانه‌ها ۰/۱ میلی‌متر می‌باشد).

این سلول‌ها بقیه صفحه اپی‌تلیومی را به سمت مرکز نقص‌های اپی‌تلیالی می‌کشند.^{۲۵} تصور می‌شود پروتیین ECM فیبرونکتین، نقش مهمی در اتصال سلول به بافت زیرین و مهاجرت سلولی داشته باشد.

بعد از ۲۴ الی ۳۰ ساعت میتوز جهت افزایش جمعیت سلول‌های اپی‌تلیال، شروع می‌گردد. تنها سلول‌های بازال، سلول‌های تقویت کننده موقت و لیمبال در این فرآیند تکثیر و میتوز شرکت می‌کنند.^۸

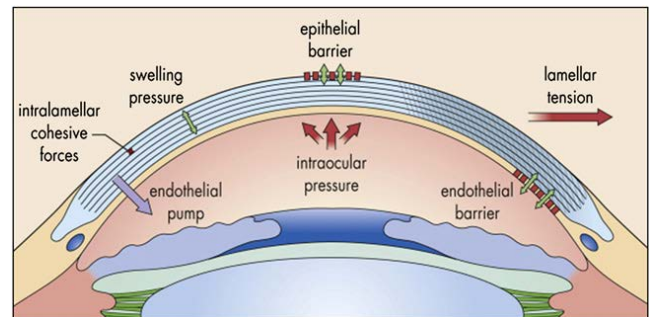
آسیب استرومال

جدا شدن استروما از بقیه لایه‌های سلولی قرنیه توسط لایه بومن و غشا دسمه برای هموستاز (Homeostasis) طبیعی قرنیه لازم است و از بین رفتن این ساختار باعث فعال شدن فرآیند ترمیم زخم می‌شود. ترمیم زخم استرومال شامل ۳ مرحله می‌باشد: ترمیم (Repair)، ساختن مجدد (Regeneration)، شکل یافتن مجدد (Remodeling)^{۱۴}. مشابه روند ترمیم زخم در پوست، ترمیم زخم استرومال توسط برهمکنش‌های پیچیده سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و کموکین‌ها انجام می‌شود، اگرچه تفاوت آن با

(لیمبوس) و نیز محصولات خونی موجود در زلالیه و لایه اشکی که توسط شاخه‌های انتهایی شریان‌های افتالمیک و صورتی تراوش می‌شوند، می‌باشند.

عصب‌رسانی قرنیه

قرنیه یکی از بافت‌های با عصب‌رسانی بالا و فوق‌العاده حساس می‌باشد. اعصاب و حس قرنیه توسط شاخه نازوسیلیاری عصب



تصویر ۸- نیروهای وارد شده به قرنیه در حالت نرمال.

پاسخ قرنیه به آسیب

آسیب اپی‌تلیال

هنگامی که بخشی از لایه اپی‌تلیال آسیب ببیند، تمام لایه از بین رفته و یک نقص اپی‌تلیال به جا می‌ماند. شایع‌ترین عامل آسیب به اپی‌تلیوم، ضربه (آسیب) مکانیکی می‌باشد ولی آسیب‌های شیمیایی و حرارتی نیز می‌توانند عامل آن باشند. زمانی که یک ضربه مکانیکی باعث به وجود آمدن نقص اپی‌تلیال می‌گردد، در مدت زمان کوتاهی سلول‌های موجود در حاشیه نقص از طریق مهاجرت و پراکندگی سلول، نقص موجود را ترمیم می‌کنند. این فرآیند با تغییرات مقدماتی در ماهیت آناتومیک، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی سلولی شامل ایجاد استتاله‌های غشا سیتوپلاسمی، از بین رفتن اتصالات همی‌دسموزومی سلول‌های بازال و افزایش تولید انرژی در میتوکندری‌ها شروع می‌گردد. این پوشیده شدن غیرمیتوزی و اولیه زخم با سرعتی معادل ۶۰ الی ۸۰ میکرومتر در ساعت انجام می‌شود.^{۲۴} مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های مهاجرت کننده در لبه زخم، اتصال محکمی به بخش‌های زیرین دارند که این مساله می‌تواند بیانگر آن باشد که

چشم تکثیر نمی‌یابند و این بدان معنا است که سلول‌های آسیب‌دیده به سرعت توسط بزرگ شدن سلول‌های اندوتلیال مجاور و مهاجرت به سمت مرکز در محل ضایعه جایگزین می‌شوند. فرآیند جایگزین شدن سلول‌های آسیب‌دیده در سه مرحله انجام می‌شود که ممکن است چندین هفته به طول بیانجامد. مرحله اول با پوشیده شدن اولیه زخم توسط مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به انجام می‌رسد که در آن یک سد ناکامل و موقت با جایگاه‌های پمپی کاهش یافته و اتصالات محکم ناکامل به وجود می‌آید. در مرحله دوم سد اندوتلیال (اتصالات محکم) و سپس تعداد و کیفیت جایگاه‌های پمپی به سطح طبیعی باز می‌گردد، سلول‌های اندوتلیال ۶ ضلعی‌های نامنظم تشکیل می‌دهند، ضخامت قرنیه به حالت طبیعی برگشته و شفافیت قرنیه مجدداً حفظ می‌گردد. مرحله سوم شکل‌یابی مجدد (Remodeling) سلول‌های اندوتلیال و ایجاد شش ضلعی‌ها منظم‌تر می‌باشد که ممکن است چندین ماه به طول بیانجامد.^{۱۷} با صدمات شدیدتر مانند زمانی که فرد مبتلا به قوزقرنیه (کراتوکونوس) بوده و یا عوارضی که حین جراحی‌های سگمان قدامی ایجاد می‌گردد، ممکن است غشا دسمه پاره شود. اگر این حادثه رخ دهد سلول‌های اندوتلیال مهاجر باید غشا دسمه جدید را نیز تولید کنند. همان‌گونه که در هیدروپس حاد قرنیه دیده می‌شود، در مراحل اولیه ممکن است ادم موضعی قرنیه دیده شود که به تدریج با ترمیم دسمه برطرف می‌گردد. عوامل استرس‌زای دیگری نیز وجود دارند که باعث اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال می‌شوند ولی همین عوامل، اثر کمی بر روی لایه‌های سطحی قرنیه دارند. اندوتلیوم توانایی محدودی در پاسخ به استرس دارد. استرس خفیف ممکن است فقط باعث تغییر شکل و اندازه سلول‌ها گردد، در حالی که استرس‌های شدیدتر منجر به از بین رفتن سلول و هم‌چنین تغییرات برگشت‌ناپذیر در ساختار سیتوپلاسمی سلول‌ها می‌گردد.^{۳۲} منشا استرس ممکن است متابولیک (ناشی از هیپوکسی یا هیپرگلیسمی) و یا توکسیک (داروها و یا مواد نگهدارنده آن‌ها) بوده و یا در اثر تغییرات PH و یا اسمولاریته باشد. به عنوان مثال، لنزهای تماسی باعث استرس هیپوکسیک بر روی اندوتلیوم با درجات متفاوت می‌گردند.^{۳۳} به مرور زمان این استرس ممکن است باعث تغییرات مورفولوژی، میکروآناتومی و احتمالاً عملکرد اندوتلیوم شود.^{۳۲} هیپرگلیسمی، استرس متابولیک شایع دیگری است که ممکن است باعث تغییراتی در اندوتلیوم گردد. در مقایسه با افراد هم‌سن گروه شاهد، اندوتلیوم افراد مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۱۱، میانگین تراکم سلولی پایین‌تر و پلئومورفیسم و

پوست در این است که عوامل خونی در آن نقش ندارند.^{۲۶} فعال شدن و مهاجرت کراتوسیت‌های استرومال اولین پاسخی است که در جریان آسیب استرومال مشاهده می‌شود و ممکن است در چندین ساعت رخ دهد. این سلول‌ها هر چقدر بیش‌تر فعال می‌شوند بیش‌تر شکل و رفتار فیبروبلاست را پیدا می‌کنند.^{۲۷} کراتوسیت‌ها در محل آسیب، دچار آپوپتوز می‌شوند که ۴ ساعت پس از حادثه به بیش‌ترین مقدار خود می‌رسد.^{۲۸} آپوپتوز با تحت تاثیر قرار دادن فعالیت کراتوسیت‌های مجاور، پاسخ ترمیم زخم را دچار تغییر می‌کند.

۱ الی ۲ هفته بعد از آسیب اولیه، میوفیبروبلاست‌ها با خاصیت انقباض وارد محل آسیب دیده شده و درگیر فرآیند Remodeling می‌شوند. این سلول‌ها، MMPها را ترشح می‌کنند که خانواده‌ای از آنزیم‌های پروتئولیتیک و درگیر در فرآیند شکل‌دهی مجدد ECM، بر همکنش‌های سلول-ماتریکس، فراخوانی سلول‌های التهابی و فعال شدن سیتوکین‌ها می‌باشند.^{۲۹} تصور می‌شود MMPها نقش مهمی در ایجاد ساختار پیچیده کلاژن زخم استروما در قرنیه ایفا می‌کنند.^{۱۴}

این نظریه با مشاهده افزایش سطح MMP بعد از انجام لیزیک دچار عارضه، به ویژه در محل آسیب شدید زخم و ایجاد فیروز زیر پیوند (فلپ) تقویت می‌شود.^{۳۰} پیشنهاد شده که ترشح بیش از حد MMPها به همراه سیتوکین‌های التهابی، باعث از بین رفتن ایزوفورم‌های کلاژن تیپ IV در غشا پایه اپی‌تلیال گردیده که آن هم باعث اسکار و کدورت قرنیه می‌گردد. برهمکنش این سیتوکین‌ها، MMPها و سایر میانجی‌ها و نه صرفاً وجود و یا عدم وجود آن‌ها نقشی بنیادین در تنظیم پدیده Remodeling به هنگام ترمیم آسیب قرنیه به عهده دارند.^{۳۱} این فرآیند ممکن است ماه‌ها و یا سال‌ها به طول بیانجامد و نتیجه نهایی ممکن است سال‌ها بعد از آسیب قرنیه و ترمیم آن باعث کاهش شفافیت قرنیه گردد.

آسیب آندوتلیال

به غیر از آسیب‌های نفوذی تمام ضخامت قرنیه، سلول‌های اندوتلیال توسط اختلالات موضعی این لایه سلولی نیز دچار اختلال عملکرد می‌شوند. این اختلالات در مواردی مانند خم کردن بیش از حد قرنیه در جراحی‌هایی با برش بزرگ مانند درآوردن خارج کپسولی آب‌مرورید و یا جریان‌های گردابی مایع حین عمل آب‌مرورید دیده می‌شود. از نظر بالینی این ضایعات به صورت (Snail-track) و یا خطوط خاکستری ماریچ در سطح اندوتلیوم قابل مشاهده می‌باشند.

همان‌گونه که بحث گردید، سلول‌های اندوتلیال در داخل

پلی‌مگاتیسیم بیش‌تری دارند.^{۳۴}

LRI جهت اصلاح آستیگماتیسم حین جراحی فیکو استفاده نمایند. اگرچه این اعمال در بین جراحی‌های انکساری تازگی ندارند، بین سایر جراحان چشم به جز جراحان انکساری نیز محبوبیت پیدا کرده‌اند. این جراحی‌ها به بیومکانیک قرنیه وابسته‌اند و بنابراین جراحان باید با تأثیری که طول، عمق و محور این برش‌ها بر روی قرنیه می‌گذارند آگاهی داشته باشند. اقدامات اولیه‌ای که توسط Bates^{۳۸} انجام گرفته و توسط Lans^{۳۹} ادامه یافته‌اند، چهار قانون عمده در مدیریت نتایج برش‌های قرنیه را مشخص کرد: (۱) برش‌های عمقی در استروما، اثرات بیش‌تری دارند (۲) ترمیم زخم و اسکارهای ناشی از برش، اثرات بیش‌تری را القا می‌کنند (۳) برش‌های کم‌انرژی باعث مسطح شدن قرنیه در همان محور می‌شوند و (۴) برش‌های رادیال باعث مسطح شدن مرکز قرنیه و شیب‌دار شدن قرنیه محیطی می‌شوند.^{۳۳} از آن زمان، جراحی‌های انکساری برش قرنیه خیلی موفق بوده‌اند ولی عوارض خاص خود را نیز دارد که عبارتند از کاهش مقاومت قرنیه، خطر ایجاد کراتیت عفونی، اصلاح بیش از حد (بیش‌اصلاحی) یا کم‌تر از حد (کم‌اصلاحی).

غشا دسمه و اندوتلیوم

آسیب غشا دسمه و جدا شدن آن یکی از عوارض ناشایع ولی جدی جراحی‌های سگمان قدیمی می‌باشد که ممکن است در بعضی موارد باعث از بین رفتن سلول‌های اندوتلیال گردد.^{۴۰} تقریباً جدا شدن دسمه در ۰/۵ درصد جراحی‌های آب‌مرورید اتفاق می‌افتد که اغلب موارد کوچک و محدود به محل زخم می‌باشد ولی تعداد کمی از آن‌ها ممکن است به محور بینایی گسترش یافته و باعث ناتوانی بسیاری گردد.^{۴۱} باید توجه داشت که برای ترمیم پارگی‌های دسمه سلول‌های اندوتلیال باید به محل مراجعه نموده و دسمه جدیدی را بسازند، فرآیندی که اگر لبه‌های دسمه نزدیک هم باشند، راحت‌تر و سریع‌تر انجام می‌گردد. به همین دلیل، اغلب جراحان حباب هوا یا گاز را درون اطاق قدیمی تزریق می‌کنند تا دسمه جدا شده در مجاورت سطح خلفی قرنیه قرار گیرد و یا در نقایص بزرگ با نخ نایلون ۱۰/۱۰ دسمه جدا شده را به قرنیه بخیه می‌کنند.^{۴۲،۴۳}

یکی از جدی‌ترین عوارض چشمی بعد از جراحی‌های داخل چشمی، ادم قرنیه می‌باشد که در طول سالیان گذشته پس از ابداع فیکو به دفعات دیده می‌شد و علت آن اغلب موارد آسیب اندوتلیال در زمان جراحی می‌باشد. در بیش‌تر مطالعات میزان از دست دادن سلول‌های اندوتلیال بین ۴ الی ۲۵ درصد می‌باشد.^{۴۴-۴۶} عوامل زیادی اندوتلیوم قرنیه را در طول جراحی فیکو تحت تأثیر قرار

قرنیه و جراحی

پس از اولین جراحی فیکو مومولسیفیکاسیون که در سال ۱۹۶۰ توسط کلمن صورت گرفت^{۳۵}، جراحی داخل چشمی به سرعت پیشرفت نموده است و شفافیت قرنیه حین و بعد از جراحی نیز افزایش یافته است. هیچ چیز بدتر از این نیست که جراحی انجام شده جهت اصلاح دید بیمار به دلیل آسیب قابل پیش‌گیری قرنیه و کدورت آن، نتیجه مطلوبی نداشته باشد. بنابراین جراحان چشم باید با علل بالقوه آسیب قرنیه و نحوه درمان آن آشنایی کامل داشته باشند.

آپی‌تلیوم

آسیب آپی‌تلیوم قرنیه حین جراحی‌های داخل چشمی ناشایع نمی‌باشد و علت آن اغلب صدمه مکانیکی بوده و درمان آن شبیه سایر آسیب‌های مکانیکی قرنیه می‌باشد و عوارض طولانی مدت کمی دارد.

لایه بومن و استروما

جراحی انکساری قرنیه شبیه سایر جراحی‌های داخل چشمی، نیاز به توجه دقیق به آناتومی و فیزیولوژی قرنیه دارد. کدورت قرنیه و نازک‌شدگی پیش‌رونده آن، عوارض استرومال جراحی انکساری قرنیه می‌باشند و باید توسط جراحانی که این اعمال را انجام می‌دهند، مورد توجه قرار گیرند. به عنوان نمونه اغلب افراد دریافته‌اند که کدورت قرنیه که جز عوارض مهم بعد از PRK می‌باشد، بعد از جراحی‌هایی که در آن لایه بومن به دلیل ایجاد فلپ سالم می‌ماند شیوع کمی دارد. ایجاد کدورت قرنیه با ازدیاد تولید سیتوکین‌ها در استروما و افزایش فعالیت کراتوسیت‌های استرومال زمانی که لایه بومن آسیب می‌بیند، مرتبط است.^{۳۶}

گزارش‌ها بیان‌کننده وجود نامنظمی‌هایی در شکل غشا پایه، وجود حفره‌هایی (واکوئل) در داخل و اطراف کراتوسیت‌ها و اختلال ساختار لاملار قرنیه هستند که همگی ناشی از فعال شدن کراتوسیت‌ها می‌باشند.^{۳۶،۳۷} شیوع کدورت‌های قرنیه تهدیدکننده دید با پیشرفت‌هایی که در فن‌آوری لیزر به وجود آمده است مانند اندازه کوچک پرتو لیزر و افزایش اندازه محل لیزر و نیز پیشرفت در نحوه درمان دارویی بعد از عمل شامل رژیم‌های استروبییدی جدید استفاده از میتوماپسین C، کاهش یافته است.^{۳۷}

افزایش تقاضای بیماران برای دید ۲۰/۲۰ اصلاح نشده بعد از عمل جراحی آب‌مرورید اغلب جراحان را بر آن داشته که از AK و

کاهش یافته و میزان آسیب‌های اندوتلیوم سیر نزولی داشته است.^{۵۵}

مقادیر بالایی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن در چشم‌های بیمارانی که اخیراً سابقه جراحی فیکومولسیفیکاسیون را داشته‌اند شناسایی شده است.^{۵۶} تصور می‌شود این رادیکال‌های آزاد نتیجه ارتعاشات سونوگرافی بوده که منجر به خلاهای آکوستیک و تجزیه بخار آب گردیده است.^{۵۷} در چندین مطالعه که به تازگی صورت گرفته‌اند مطرح شده که این رادیکال‌های آزاد علت مهمی برای آسیب اندوتلیوم بعد از جراحی آب‌مروراید بوده و باعث القا آبشار آپوپتوز در سلول‌های اندوتلیال می‌گردند.^{۵۸}

جریان مایع (Fluidics) هم نقش مهمی در سلامت قرنیه در زمان جراحی داخل چشمی دارد.^{۵۹} صدمه مکانیکی ناشی از جریان توربولانت مایع در فضای محدود داخل چشم، تغییر و ترکیب بیوشیمیایی داخل چشم در حین جراحی باید به حداقل برسد.

با تمام مایعات داخل چشمی، داروها و عوامل دیگری که امروز در طول یک جراحی فیکو استفاده می‌شود، باز هم دانستن PH و میزان تحمل اسموتیک سلول‌های اندوتلیال حایز اهمیت می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که میزان PH طبیعی برای اندوتلیوم ۶/۸ الی ۸/۲ می‌باشد که شبیه سیستم بافریکربنات زلالی می‌باشد.^{۶۰} در طول جراحی آب‌مروراید، اسمولاریته سگمان قدامی به خاطر تنوع محلول‌ها و داروهای مورد استفاده تغییر می‌یابد. این تغییر ممکن است باعث تورم، دژنراسیون، آپوپتوز و حتی نکروز سلول‌های اندوتلیال گردد. اگر تمام یون‌های ضروری برای اندوتلیوم موجود باشند، قرنیه می‌تواند محدوده وسیعی از اسمولاریته بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ میلی‌اسمول را تحمل کند.^{۶۱} بنابراین هر دو عامل، PH و اسمولاریته محلول‌های داخل چشمی در حفظ سلامت اندوتلیوم قرنیه نقش مهمی دارند.

علاوه بر کنترل ترکیب مایعی که در حین فیکو استفاده می‌گردد، مایعات و محلول‌های دیگری که به داخل چشم تزریق می‌شوند نیز باید مورد بررسی قرار گیرند. داروهایی نظیر اپی‌نفرین، عوامل بی‌حس‌کننده و تنگ‌کننده مردمک که در طول جراحی استفاده می‌شوند باید به طور کامل بافر شده و در غلظت و دمای مناسب استفاده گردند تا سلامت قرنیه حفظ گردد.^{۶۲} مواد نگه‌دارنده زیادی در داروهای چشمی مانند متیل‌پارابن (Methylparaben) و بنزالکونیوم (Benzalkonium) برای اندوتلیوم مضر می‌باشند.^{۶۳} بنابراین تمام داروهای داخل چشمی باید فاقد مواد نگه‌دارنده و افزودنی‌های غیر ضروری دیگر باشند.

سندرم توکسیک سگمان قدامی (TASS)، یک نمونه از

می‌دهند که به ۴ گروه تقسیم می‌شوند (۱) صدمه مکانیکی به اندوتلیوم ناشی از برش زخم و تماس ناخواسته اندوتلیوم توسط قطعات لنز، وسایل و لنز داخل چشمی در طول جراحی (۲) انرژی اولتراسوند که به طور مستقیم اندوتلیوم را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳) تولید رادیکال‌های هیدروکسیل که باعث آسیب اندوتلیوم می‌شود (۴) اثر بیومکانیکی و مکانیکی محلول داخل چشمی (ماهیت، حجم و توربولانس)^{۴۷،۴۸}.

زمانی که وسایل به داخل اطاق قدامی با فضای محدود برده می‌شود خطر آسیب مستقیم به اندوتلیوم وجود دارد. همواره باید احتیاط کرد که سلول‌های اندوتلیال به طور ناخواسته توسط وسایل، دچار آسیب مکانیکی نشوند چرا که یک آسیب خفیف می‌تواند باعث مرگ تعداد زیادی سلول شود. این نظریه توسط مطالعاتی که در آن قطعات سفت نوکلئوس در اتاق قدامی با جریان بالا به اندوتلیوم برخورد کرده و باعث آسیب آن می‌گردند تایید می‌شود.^{۴۹،۵۰} به همین دلیل Osher و دیگران، فیکو با تنظیمات پایین را (Slow Motion) جهت کاهش آسیب به اندوتلیوم توصیه می‌کنند.

پیشرفت مهم دیگر در جراحی‌های داخل چشمی، ابداع ویسکوالاستیک‌ها (OVDs) می‌باشد (شامل هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کندروآتین سولفات و یا هیالورونات سدیم). این ژل‌ها از اندوتلیوم در برابر آسیب‌های حاصل از جراحی به خوبی محافظت می‌کنند.^{۵۲} OVDهای مختلف، ویژگی‌های فیزیکی متفاوتی دارند و به درجات مختلفی اندوتلیوم را در برابر صدمات مکانیکی و اولتراسونیک حفظ می‌نمایند.

انرژی اولتراسونیک که برای خارج ساختن عدسی کدر شده از طریق برش‌های کوچک مهم می‌باشد، می‌تواند باعث آسیب ساختمان‌های دیگر چشمی از جمله اندوتلیوم قرنیه گردد. در سال‌های اولیه ابداع فیکومولسیفیکاسیون، میزان از دست دادن سلول‌های اندوتلیال و ادم قرنیه بالا بود. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که سونوگرافی استفاده شده در طول جراحی با میزان آسیب سلول‌های اندوتلیال ارتباط مستقیم دارد که می‌تواند به خاطر صدمه مکانیکی ناشی از امواج صوتی و یا آسیب حرارتی باشد.^{۵۳،۵۴} با ابداع روش‌هایی جهت حفاظت بهتر قرنیه توسط OVDها و روش‌هایی که در آن‌ها از قدرت پایین سونوگرافی استفاده می‌گردد، میزان سودفاک بولوس کراتوباتی کاهش چشمگیری می‌یابد. با دادن مقادیر کم‌تری انرژی از طریق پالس یا Burst در نماهای مختلف، کارایی فیکو افزایش یافته در حالی که مقدار کلی انرژی فیکو، زمان فیکو و حرارت تولید شده توسط آن

نتیجه‌گیری

قرنیه انسان که اندازه آن تقریباً معادل تمبر پستی و کم‌تر از نصف ضخامت یک سکه ۱۰ سنتی آمریکا می‌باشد یکی از شگفتی‌های بدن انسان می‌باشد. این عضو، در حالی که شفاف و انکساری بوده و تصویر واضحی از دنیای بیرون به ما می‌دهد، از محتویات ظریف داخل چشمی نیز محافظت می‌کند. بنابراین لازم است که جراحان چشم هنگام انجام اعمال جراحی داخل چشمی و انکساری به این عضو محکم ولی ظریف توجه ویژه داشته باشند.

مسمومیت شدید اندوتلیوم و التهاب حاد استریل سگمان قدامی است که بعد از جراحی‌های این قسمت به وجود می‌آید. علائم مربوط به TASS در عرض ۱۲ الی ۴۸ ساعت بعد از عمل پدیدار می‌شود و باعث ادم لیمبوس تا لیمبوس قرنیه به خاطر آسیب اندوتلیوم می‌گردد. چندین مطالعه بزرگ قادر به شناسایی یک عامل مشخص برای ایجاد این سندرم نبوده‌اند ولی مشکلاتی که هنگام تمیز کردن و استریل کردن وسایل به وجود می‌آید می‌تواند عامل آن باشد.