

کراتو کونوس

پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان

مؤلف:

جورج ال الیو

مترجمین:

دکتر مبینا فراهانی

(دانشگاه علوم پزشکی همدان)

دکتر خسرو جدیدی

(مرکز تحقیقات سلامت بینایی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان)

دکتر سیدعلی اصغر موسوی

(مرکز تحقیقات سلامت بینایی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان)

دکتر فرشید کریمی

(دانشگاه نیوساوت ولز)



Email : mehradgraphic@yahoo.com
vatani.mehrdad46@gmail.com

سرشناسه	: آلیو، خورخه ال، ویراستار Alió, Jorge L
عنوان و نام پدیدآور	: کراتوکونوس: پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان / مولف [صحیح]: ویراستار [جورج ال آلیو؛ مترجمین مبینا فراهانی... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: مهر وطن، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهری	: ۵۵۳ ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۴۸۲۱-۰۹-۶
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: مترجمین مبینا فراهانی، خسرو جدیدی، سیدعلی اصغر موسوی، فرشید کریمی.
یادداشت	: عنوان اصلی: Keratoconus : recent advances in diagnosis and treatment, 2017.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: قوز قرنیه Keratoconus چشم پزشکی Ophthalmology
شناسه افزوده	: فراهانی، مبینا، ۱۳۷۹- مترجم
رده بندی کنگره	: RE۳۳۹
رده بندی دیویی	: ۷۱۹/۶۱۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۸۵۶۴۴۹
اطلاعات رکورد کتابشناسی	: فیبا

کراتوکونوس؛ پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان

مؤلف:	جورج ال آلیو
مترجمین:	دکتر مبینا فراهانی- دکتر خسرو جدیدی- دکتر سیدعلی اصغر موسوی - دکتر فرشید کریمی
ناشر:	انتشارات مهر وطن
نوبت چاپ:	اول/۱۴۰۳
تیراژ:	۱۰۰۰ نسخه
حروفچینی:	موسسه مهراد
لیتوگرافی:	باختر
چاپخانه:	فرشیوه
محافظ:	روشنک
شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۴۸۲۱-۰۹-۶
قیمت:	۱۳/۰۰۰/۰۰۰ ریال

کلیه حقوق این اثر برای انتشارات مهروطن محفوظ است.

انتشارات مهروطن: خیابان انقلاب- خیابان فخررازی- خیابان وحیدنظری
پلاک ۸۲- تلفن: ۶۶۴۸۹۵۶۰

پیشگفتار

پروفسور ال آلیو

کراتوکونوس: پیشرفتهای اخیر در تشخیص و درمان، نسخه فارسی

به عنوان یک پژوهشگر بالینی و جراح با علاقه ای ویژه به کراتوکونوس، برای من افتخاری خاص است که این کتاب به فارسی ترجمه شده است.

چشم پزشکی ایران دارای سنت طولانی از کیفیت و استانداردهای بالای علمی و عملی است. کراتوکونوس در دهه گذشته به یک بیماری شایع تبدیل شده است که منجر به پیشرفتهای متعددی در درمان آن به نفع بیماران شده است. این پیشرفت‌ها در نسخه انگلیسی این کتاب که بخشی از مجموعه "ضروریات در چشم پزشکی" است، گنجانده شده است و اکنون برای انتشار در میان علاقه مندان به بیماری‌های قرنیه و به خصوص کراتوکونوس، به فارسی ترجمه شده است. من مطمئن هستم که چشم پزشکان ایرانی اطلاعات فراوانی در این متن خواهند یافت که حتی در زبان خودشان مفیدتر خواهد بود. مایلم از دکتر موسوی و همکارانش برای این ترجمه که مطمئناً بسیاری از همکاران آن را به عنوان راهنمایی برای درمان بیماران کراتوکونوس خواهند یافت، تشکرو قدردانی کنم. به نمایندگی از همه نویسندگان این کتاب، مایلم از جامعه چشم پزشکی ایران برای علاقه مندی به این کتاب و به ویژه از کسانی که این پروژه را ممکن ساخته اند، تشکر کنم.

پروفسور جورج ال. آلیو

استاد و رئیس دانشکده چشم پزشکی، بنیانگذار ویسوم میرانزا

پیشگفتار

دکتر خسرو جدیدی

نگارش پیشگفتار برای کتابی که به یکی از چالش برانگیزترین بیماریهای قرنیه میپردازد، برایم باعث افتخار است. بیماری کراتوکونوس با توجه به پیشرفتهای اخیر در زمینه تشخیص و درمان، به یکی از موضوعات مهم و محوری در چشمپزشکی تبدیل شده است. این بیماری، علاوه بر ایجاد نیازهای بالینی جدید، به دلیل اهمیت و جذابیت آن، توجه بسیاری از متخصصان و پژوهشگران را به خود جلب کرده است.

به نظر میرسد بیماری کراتوکونوس با شیوعی که قبلاً ۱ در ۲۰۰۰ تخمین زده میشد، در جوامع مختلف به طور قابل توجهی در حال افزایش است. تحقیقات سالهای اخیر نشان میدهند که شیوع این بیماری به طور چشمگیری در مقایسه با گذشته (۱ در ۱۰۰۰ برای نوجوانان اسرائیلی، ۱ در ۱۹۱ برای دانش آموزان نیوزلندی، ۱ در ۸۴ برای بزرگسالان جوان استرالیایی، ۴۰ در ۱۰۰۰ برای مناطق روستایی ایران و ۱ در ۲۰ برای کودکان عربستان سعودی)، افزایش یافته است، که میتوان این موضوع را به پیشرفت در روشهای تشخیصی، افزایش آگاهی جامعه و مطالعات گسترده‌تر در این زمینه نسبت داد. یک مقاله‌ی مروری به روز شده نیز نرخ بروز این بیماری را از حداقل ۶,۳ در هر ۱۰۰ هزار نفر در دانمارک تا حداکثر ۳,۲۲ در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال در ایران گزارش کرده است. از این رو، شناخت دقیق‌تر این بیماری بسیار حائز اهمیت است.

کتاب "کراتوکونوس: پیشرفتهای اخیر در تشخیص و درمان"، به ویراستاری پروفسور جورج ال. آلیو، یک اثر منحصر به فرد است که به فارسی ترجمه شده تا با خواندن آن، پژوهشگران و مشتاقان این حوزه را به درک عمیق‌تر از این بیماری و بهره‌برداری از مفاهیم آن در کاربردهای بالینی ترغیب نماید. در این کتاب، بیماری از زوایای مختلفی شامل ابزارهای تشخیصی پیشرفته تا رویکردهای درمانی نوین، همه در یک روند ساختارمند و علمی مورد بررسی قرار گرفته است. فصل‌های مختلف این کتاب، به دستنوشته‌های ارزشمندی از اساتید و بزرگان حوزه چشم پزشکی، که سالها در زمینه بیماریهای قرنیه به ویژه کراتوکونوس فعالیت و تحقیق کرده‌اند، تخصیص یافته است. این نویسندگان برجسته با معرفی تجربیات و دیدگاههای خود، کمک کرده‌اند تا به روزترین دانش در این حوزه به اشتراک گذاشته شود. این کتاب با بررسی دقیق ابعاد ژنتیکی و اپیدمیولوژیکی کراتوکونوس آغاز میشود و سپس به تحلیل تغییرات ساختاری از دیدگاه هیستوپاتولوژی میپردازد. ژنتیک قرنیه یک حوزه به سرعت در حال رشد است و به زودی شاهد غربالگری ژنتیکی این بیماری خواهیم بود. امروزه، تکنیکهای تشخیصی به طور مداوم در حال توسعه هستند و در تلاش هستند تا به تشخیص زودهنگام این بیماری کمک کنند و این امکان را فراهم آورند که مشکلات بینایی ناشی از کراتوکونوس با مداخله‌های زودهنگام، پیشگیری

شوند یا کاهش یابند. بخش ابزارهای تشخیصی یک بررسی جامع از آنچه در حال حاضر موجود است، ارائه میدهد و مزایا و معایب تکنیک‌های خاص را به طور مفید مرور میکند. تأکید زیادی بر توپوگرافی و توמוگرافی و نظریه‌های مختلف در مورد کاربرد

هر یک از این تکنیک‌ها شده است. به ویژه باید متذکر شد که بخشی از کتاب به موضوع نقش جدید و مهم مطالعه ضخامت اپیتلیوم قرنیه در تشخیص کراتوکونوس با استفاده از دستگاه‌های اولتراسوند فرکانس بسیار بالا پرداخته است، مسئله ای که احتمالاً به دلیل اهمیت آن در سالهای آینده، توجه بیشتری را به خود جلب خواهد کرد. از دیدگاه بیومکانیک، متأسفانه تا به امروز هیچ دستگاه بالینی قابل اعتمادی برای اندازه گیری تغییرات در ویژگی‌های بیومکانیکی وجود ندارد. مطالعات آزمایشگاهی مختلفی در حال انجام است اما اندازه گیری‌ها با مشکلات و چالش‌هایی همراه است که مانع ورود این روش‌ها به بالین شده است. توصیف‌های مربوط به مداخلات درمانی بخش قابل توجهی از این کتاب را تشکیل میدهند و به ویژه تکنیک کراس-لینکینگ مورد تأکید قرار گرفته است. زیرا یک روش درمانی بالقوه داریم که یکی از عناصر اصلی فرآیند بیماری یعنی کاهش استحکام قرنیه را هدف قرار میدهد. در حالی که ماهیت فرآیندی که در این روش در جهت بهبود استحکام قرنیه رخ میدهد به طور کامل درک نشده، اما نتایج بالینی به وضوح قابل توجه هستند. به طور خلاصه میتوان گفت کراتوکونوس از جمله اولین بیماریهای چشمی است که برای درمان آن از روشهای نوینی مانند سلول درمانی یا مهندسی بافت استفاده شده است و نتایج این درمان‌ها میتواند راهگشای درمان دیگر بیماری چشمی باشد که درمان مؤثر ندارند یا درمان آنها به سختی انجام میشود.

کتابی که پیش رو دارید، به دلیل مطالعات جامع و اطلاعات به روز در زمینه کراتوکونوس، به یک منبع ارزشمند برای محققان و پزشکان متخصص تبدیل شده است که خواندن آن را بی شک توصیه میکنم. همچنین از تمامی نویسندگان و مترجمان نسخ انگلیسی و فارسی بابت زحمات و زمان ارزشمندشان که به این حوزه اختصاص داده شده، تقدیر و تشکر میکنم. امید است دانش ما همچون مسیر مخروطی که این بیماری طی میکند، از پایه تا راس، تکامل یابد و به اوج برسد تا به بهترین شکل ممکن این بیماری را مدیریت و کنترل کنیم.

دکتر خسرو جدیدی

استاد چشم پزشکی، رئیس مرکز تحقیقات چشم پزشکی سلامت بینایی

فهرست مطالب

بخش اول - معرفی	۹
فصل اول - کراتوکونوس (قوز قرنیه) چیست؟: رویکردی جدید برای یک بیماری نه چندان نادر	۱۱
فصل دوم - پاتوژنز مدرن کراتوکونوس: ژنومیک و پروتئومیک	۱۵
فصل سوم - اپیدمیولوژی کراتوکونوس	۲۵
فصل چهارم - هیستوپاتولوژی (از پاتولوژی کراتوکونوس به پاتوژنز)	۴۳
فصل پنجم - کراتوکونوس در کودکان	۷۱
بخش دوم - ابزارهای تشخیصی در کراتوکونوس	۸۳
فصل ششم - ابزار تشخیص کراتوکونوس	۸۵
فصل هفتم - تجزیه و تحلیل ارتفاع توموگرافیک قرنیه برای تشخیص اکتاژیا	۱۰۳
فصل هشتم - تحلیل ضخامت توموگرافیک برای تشخیص بیماری‌های اکتاژیا	۱۲۱
فصل نهم - رویکرد تشخیصی در نقشه‌های توپوگرافی قرنیه	۱۳۷
فصل دهم - تجزیه و تحلیل هندسی توپوگرافی قرنیه	۱۶۳
فصل یازدهم - تشخیص زودهنگام کراتوکونوس با بهره‌گیری از فناوری تشخیص مدرن	۲۰۳
فصل دوازدهم - نقش بیومکانیک قرنیه در تشخیص و مدیریت کراتوکونوس	۲۱۷
فصل سیزدهم - تشخیص کراتوکونوس با استفاده از پروفایل‌های ضخامت اپیتلیومی با سونوگرافی دیجیتال VHF	۲۳۳
فصل چهاردهم - میکروسکوپ اسکن بریلوین در کراتوکونوس	۲۵۹
بخش سوم - مشخصات بالینی کراتوکونوس	۲۷۱
فصل پانزدهم - درجه بندی کراتوکونوس و پیامدهای درمانی آن	۲۷۳
بخش چهارم - ابزارهای درمانی در کراتوکونوس	۲۸۵
فصل شانزدهم - لنزهای تماسی برای کراتوکونوس	۲۸۷
فصل هفدهم - حلقه‌های داخل قرنیه: انواع، اندیکاسیون‌ها و پیامدها	۳۰۱
فصل هجدهم - سگمان‌های حلقوی داخل قرنیه (ICRS): عوارض	۳۲۵
فصل نوزدهم - کراس لینک کلاژن قرنیه برای اکتاژیا قرنیه	۳۳۹
فصل بیستم - عوارض کراس لینک کلاژن قرنیه	۳۷۳
فصل بیست و یکم - کراس لینک قرنیه کودکان	۳۸۹
فصل بیست و دوم - نانومواد کربنی: یک درمان آینده برای تقویت بیومکانیک قرنیه	۳۹۵

بخش پنجم- جراحی کراتوکونوس ۴۱۱

فصل بیست و سوم- جراحی اصلاحی کراتوکونوس: روش‌های مختلف کراتوپلاستی و نتایج بالینی آنها ۴۱۳

فصل بیست و چهارم- استفاده از لیزر فمتوسکند و Corneal Welding در جراحی کراتوکونوس ۴۴۹

بخش ششم- جراحی انکساری در کراتوکونوس ۴۶۱

فصل بیست و پنجم- جراحی انکساری در کراتوکونوس ۴۶۳

فصل بیست و ششم- ابلیشن با لیزر اگزایمر در درمان کراتوکونوس:

Sequential High Definition Wavefront-Guided PRK ، به صورت متوالی پس از CXL ۴۷۷

فصل بیست و هفتم- ایمپلنت IOL فیکیک با پشتیبانی از آیریس در بیماران مبتلا به کراتوکونوس ۵۰۳

فصل بیست و هشتم- ایمپلنت لنز توریک کولامر برای اصلاح مایوپیا و آستیگماتیسم در کراتوکونوس ۵۱۷

فصل بیست و نهم- جراحی کاتاراکت در بیماران مبتلا به کراتوکونوس ۵۳۷

فصل سی‌ام- کراتوکونوس ۵۵۱



بخش اول
معرفی

فصل اول

کراتوکونوس (قوز قرنيه) چیست؟

رویکردی جدید برای یک بیماری نه چندان نادر

Jorge L. Alió

۱-۱ مقدمه

کراتوکونوس^۱ امروزه به عنوان یک موضوع کلاسیک در علوم چشم پزشکی شناخته می‌شود. تاریخچه این بیماری به عنوان یک مشکل قرنيه‌ای با پتانسیل کورکننده و بدون امید به درمان آغاز شد. از دهه ۱۹۵۰ به بعد، لنزهای تماسی^۲ به عنوان راه‌حلی جزئی برای بهبود افت دید در برخی موارد به عنوان گزینه‌ای برای مدیریت کراتوکونوس مطرح شدند، در حالی که روش‌های دیگری برای مدیریت این بیماری وجود نداشت. افراد مبتلا به کراتوکونوس، از نظر پتانسیل درمانی، با دیگر دیستروفی‌های قرنيه مشابه بودند و معمولاً بدون دریافت توصیه‌های درمانی مناسب رها می‌شدند. این افراد هیچ امیدی به آینده نداشتند و نمی‌توانستند اقداماتی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری انجام دهند یا اطلاعاتی در مورد عوارض بلندمدت یا درمان‌های پایدار و قابل اعتماد در اختیار داشته باشند. از آن زمان تاکنون، تحولات تاریخی و پیشرفت‌های بسیاری رخ داده است. اکنون، در سال ۲۰۱۶، یک رویکرد کاملاً متفاوت برای تشخیص و درمان کراتوکونوس وجود دارد.

1 Keratoconus

2 Contact Lenses

مطالعه و تشخیص کراتوکونوس از قرن هفدهم تا به امروز به شدت تغییر کرده است. از زمانی که کشیش Christoph Scheiner [۱] تجربه‌های خود را از نحوه بازتاب نور توسط عینک‌های مختلف به شکل‌های متفاوت گزارش کرد، تا امروز که فناوری‌های تشخیصی قرنیه به طور چشمگیری پیشرفت کرده‌اند. شایر از پدیده‌های اپتیکی که توصیف کرده بود برای ارزیابی انحنای قرنیه انسان استفاده کرد و توانست نور بازتابی از اشکال مختلف را مقایسه کرده و حتی برخی از پاتولوژی‌ها را که شواهد روشنی از کراتوکونوس بودند، توصیف کند. از آن زمان و همچنین در قرن هجدهم که Javal پیچیدگی‌های اندازه‌گیری انحنای قرنیه را معرفی کرد تا توسعه توپوگرافی قرنیه مدرن در زمان حاضر، روش‌های تشخیصی جدید و گسترده‌ای ظهور کرده‌اند. این روش‌ها شامل تشخیص دقیق، ایجاد شاخص‌های تشخیصی زودهنگام بیماری [۳] و طبقه‌بندی بیماری بر اساس شدت آن [۴] هستند.

همزمان با این تغییرات، رویکردهای جدید جراحی قرنیه نیز توسعه یافته‌اند. احتمالاً اولین پیوندهای قرنیه که توسط Edward Zirm در پراگ انجام شد، برای موارد پیشرفته کراتوکونوس بوده است [۵]. امروزه روش‌های متعددی برای کراتوپلاستی در بیماران مبتلا به کراتوکونوس وجود دارد [۶]. توسعه تکنیک‌های پیوند لایه قدامی و سایر روش‌ها، اخیراً پتانسیل جدیدی را برای جداسازی لایه دسمه^۱، که غشاء داخلی‌ترین لایه قرنیه است (DALK)، به وجود آورده است. این رویکرد بیولوژیکی نگرش نسبت به بیماران کراتوکونوس را به طور کامل تغییر داده است، جایی که جلوگیری از نارسایی بیولوژیکی قرنیه یکی از چالش‌ها و مسائل اصلی این بیماران بوده است. با این حال، این موضوع تنها به تبادل آناتومیک بافت قرنیه محدود نمی‌شود، بلکه به بهبود آن با عملکرد اپتیکال بهتر و پایداری بیولوژیکی بیشتر نیز مربوط می‌شود. این چالش اخیر توسط روش‌های جدید داروی تهاجمی قرنیه به طور دقیق حل شده است. در این روش، با استفاده از ریبوفلاوین^۲ و فعال‌سازی فرابنفش، درمان بیماری‌های قرنیه، به ویژه کراتوکونوس، به شکلی انقلابی تحول یافته است.

پیامدهای تمامی این بهبودها در تشخیص، فناوری، توانایی‌های جراحی و درمان‌های نوآورانه جدید چیست؟ اولین نکته این است که کراتوکونوس امروزه به یک اختلال پاندمیک تبدیل شده است. کسانی که امروز وقت خود را به بیماری‌های قرنیه اختصاص داده‌اند، مانند ۱۰ سال گذشته، شاهد افزایش چشمگیر مقالات و ارائه‌ها در جلسات علمی درباره کراتوکونوس بوده‌اند. دلیل این امر روشن است؛ موارد این بیماری بیش از آنچه قبلاً تصور می‌شد، افزایش یافته است. تعریف کراتوکونوس به عنوان یک بیماری نادر دیگر معتبر نیست. برخی مناطق جهان به دلیل عوامل ژنتیکی و محیطی با شیوع بالای کراتوکونوس مواجه هستند. بر پایه امکانات تشخیصی پیشرفته و دقت بالای تشخیص، این افزایش موارد منجر به توسعه تخصص‌های جدید در زمینه کراتوکونوس، ایجاد واحدهای تخصصی و حتی راهاندازی نشریات جدید مانند «فصلنامه بین‌المللی کراتوکونوس و بیماری‌های اکتاتیک قرنیه» شده

1 Descemet

2 Riboflavin

است که به بیماری‌هایی که تاکنون نادر محسوب می‌شدند، اختصاص داده شده است. در جلسات انجمن‌های قرنیه و چشم‌پزشکی، گفتگوهای گسترده‌ای در مورد کراتوکونوس صورت می‌گیرد. پایگاه‌های داده‌ای برای کراتوکونوس در سراسر جهان ایجاد شده‌اند، مانند پایگاه داده ایبریا کراتوکونوس که ۸ سال پیش در اسپانیا تأسیس شد و در چند سال گذشته بیش از ۳۰۰۰ مورد کراتوکونوس از شبه‌جزیره ایبریا با مواردی از سراسر اسپانیا و پرتغال جمع‌آوری کرده است. این افزایش گزارش‌ها نشان‌دهنده حجم زیادی از اطلاعات در این زمینه است.

امروزه بیماران مبتلا به کراتوکونوس که پیش از این امیدی به درمان نداشتند، به بهبود بیماری خود امیدوار شده‌اند. آن‌ها نه تنها امید به بازایی بینایی دارند، بلکه امیدوارند دید بهتری نیز به دست آورند. به عنوان مثال، جراحی ریفراکتیو که پیش‌تر ممنوع بوده است، اکنون در شرایط خاصی می‌تواند برای بیماران مبتلا به کراتوکونوس مورد استفاده قرار گیرد و امروزه توسط این بیماران درخواست می‌شود (به فصل ۱۲-۱۵ مراجعه کنید).

تمام این پیشرفت‌ها و دانش‌های جدید، نیاز به تألیف این کتاب جدید را برای ما آشکار کرد. در این کتاب، خواننده خواهد دید چگونه رویکردهای مدرن به کراتوکونوس از دیدگاه‌های مختلف به بهبود درک ما از علل و مکانیسم‌های بروز آن، تکامل آن، دسته‌بندی بیماری، تشخیص، کاربرد فناوری در درمان، استفاده از ابزارهای جراحی و روش‌های دارویی تهاجمی، و در نهایت، چشم‌اندازهای آینده برای بیمارانی که متأسفانه مبتلا به کراتوکونوس هستند، کمک کرده‌اند. اگرچه داشتن کراتوکونوس برای بیماران مشکل‌ساز است، اما این بیماران اکنون در دوره جدیدی از درمان این بیماری زندگی می‌کنند که برخلاف گذشته که درمان ناپذیر محسوب می‌شد، با درمان‌های جدید می‌توانند به نتایج بینایی بهتری دست یابند. اکنون آینده‌ای روشن در درمان این بیماران متصور است.

منابع

1. Christof S. Oculus hocest: fundamentum opticum. Innsbruck: Daniel Agricola; 1619.
2. Wilson S, Klyce S. Advances in the analysis of corneal topography. *Surv Ophthalmol.* 1991; 35:26977.
3. Barbara A. Textbook on keratoconus. New insights. Section 2. Diagnosis of keratoconus and diagnostic tools. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2012. p. 35–96. ISBN.۲-۴۰۴-۵۰۲۵-۹۳-۹۷۸
4. Alio J, Vega-Estrada A, Sanz-Diez P, Peña-Garcia P, Duran-Garcia ML, Maldonado M. Titulo: keratoconus management guidelines. *Int J Kerat ECT Cor Dis.* ۳۹-۴:۱ ; ۲۰۱۵
5. Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albrecht von Graefes Arch Ophthal.* 1906; 64:۹۳-۵۸۰
6. Arnalich F, Barrio J, Alio JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis.* 2016; 3:2.

فصل دوم

پاتوژنز مدرن کراتوکونوس: ژنومیک و پروتئومیک

Pierre Fournié, Stéphane D. Galiacy
and François Malecaze

۲-۱- مقدمه

اگرچه تعداد زیادی از مطالعات گسترده انجام شده است، مکانیسم پاتوژنز کراتوکونوس همچنان ناشناخته باقی مانده است. به نظر می‌رسد مالیدن چشم و وجود حساسیت‌های آلرژیک تنها عوامل مشترک شناخته شده باشند. اکثر موارد کراتوکونوس به صورت پراکنده و موقتی رخ می‌دهند، اما برخی از اشکال این بیماری با وجود چندین بیمار مبتلا در یک خانواده تعریف می‌شوند. حالت‌های انتقال اتوزومال غالب و اتوزومال مغلوب برای این بیماری شرح داده شده است [۱]. چندین مطالعه نشان داده‌اند که اشکال ساب‌کلینیکی از کراتوکونوس در بستگان یک بیمار مبتلا وجود دارد [۲، ۳]. دوقلوهای یکسان همپوشانی قوی کراتوکونوس را با درجه زیادی از شباهت فنوتیپی نشان می‌دهند که نشان‌دهنده نقش اساسی عامل ژنتیکی است [۴]. تغییرات شدید در پراکندگی کراتوکونوس با نژاد نیز مشاهده می‌شود. یک مطالعه در مورد پراکندگی این بیماری در افراد آسیایی و قوم کاکاسیایی که در مناطق جغرافیایی مشابه زندگی می‌کنند، نشان داد که توزیع این بیماری نابرابر است. در این تحقیق، میزان ابتلا در افراد آسیایی چهار برابر افراد کاکاسیایی بود [۵]. تحقیقات دیگر نیز تفاوت‌هایی در شدت و پیشرفت بیماری بر اساس نژاد گزارش کرده‌اند که دلیلی دیگر بر وجود عنصر ژنتیکی در این بیماری ارائه می‌دهد [۶، ۷]. در حالی که منشأ چندعاملی برای این بیماری پذیرفته شده است، بدون

شک عنصر ژنتیکی نقش اساسی دارد [۸، ۹]. دو مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی، احتمالاً مرتبط با یکدیگر، پیشنهاد شده‌اند: یکی تغییرات بیومکانیکی و دیگری منشأ بیولوژیکی. منشأ بیولوژیکی بیماری می‌تواند بر اساس یک فرضیه کاندید محور یا یک تحلیل مقایسه‌ای بدون کاندید بررسی شود.

۲-۲- رویکرد مبتنی بر کاندید^۱

۲-۲-۱ رویکرد ژن کاندید^۲

رویکرد ژن کاندید بر اساس دانش بیوشیمی و پاتولوژی بیماری بنا شده و شامل شناسایی جهش‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های بافت آسیب‌دیده است. چندین مطالعه ناهنجاری‌های آنزیمی و بیوشیمیایی را در قرنیه‌های مبتلا به کراتوکونوس پیدا کرده‌اند [۹، ۱۰]. ارتباط کراتوکونوس با بیماری‌هایی مانند استخوان‌زایی ایمپرکتا^۳ [۱۱] و بیماری دریچه میترال^۴ [۱۲، ۱۳] نشان‌دهنده نقش بالقوه نامنظمی‌های کلاژن در بروز این بیماری است. مطالعاتی که پاتوژنز کراتوکونوس را بررسی می‌کنند، تلاش کرده‌اند تا جهش‌هایی را در ژن‌های کدکننده اجزای اینترلوکین-۵^۵ [۱۴]، پروتئازها^۶ [۱۵، ۱۶]، مهارکننده‌های پروتئاز^۷ [۱۷، ۱۸] و کلاژن‌ها شناسایی کنند. کلاژن‌های نوع I، III، IV، V، VI، VII و VIII در قرنیه وجود دارند. اولین ژن کدکننده کلاژن که مورد آزمایش قرار گرفت، COL6A1 بود، اما هیچ ارتباط معنی‌داری با کراتوکونوس مشاهده نشد [۱۹]

به همین ترتیب، سایر ژن‌های کدکننده کلاژن در قرنیه نیز مورد آزمایش قرار گرفته و نقش آن‌ها حذف شده است [۱۰]. نتایج منفی حاصل از تجزیه و تحلیل ارتباطی نباید نقش این ژن‌های کدکننده را در انواع خاص کراتوکونوس به‌طور کامل نفی کند. در واقع، میزان تنوع ژنتیکی این بیماری هنوز ناشناخته است و احتمال دارد که جهش در چندین ژن کدکننده دیگر که تاکنون آزمایش نشده‌اند، در پیدایش کراتوکونوس نقش داشته باشد. یک مطالعه بر روی ژن کاندید منجر به شناسایی جهش‌های مرتبط با بیماران مبتلا به کراتوکونوس شد. در این مطالعه، جهش‌هایی که بر ژن VSX1 تأثیر می‌گذارند، شناسایی شدند. این ژن برای یک عامل ترانسکریپشن احتمالی کد می‌کند و همچنین در دیستروفی پلی‌مورفوس پسین^۸ نیز نقش دارد [۲۰]. با این حال، VSX1 تنها در ۰٫۱ تا ۰٫۴ درصد از موارد کراتوکونوس خانوادگی نقش دارد و بنابراین اهمیت آن در پاتوژنز کراتوکونوس کم ارزیابی می‌شود.

1 Candidate-Driven Approach

2 Candidate Gene Approach

3 Osteogenesis Imperfecta

4 Mitral Valve Disease

5 Interleukin-I

6 Proteases

7 Protease Inhibitors

8 Posterior Polymorphous Dystrophy

۲-۲-۲ کراتوکونوس سندرومی

گاهی اوقات کراتوکونوس با بیماری‌های ژنتیکی یا بینایی دیگری مانند سندرم داون^۱، آموروزیس مادرزادی لبر (LCA)^۲، بیماری‌های آتوپیک^۳، کانژونکتیویت^۴، برخی از بیماری‌های پیگمانتی رتین، افتادگی دریچه میترال^۵، بیماری‌های عروق کلاژن^۶ و سندرم مارفان^۷ همراه است [۹، ۱۰، ۲۱]. با این حال، تعیین ارتباط مستقیم بین این بیماری‌ها و کراتوکونوس همچنان دشوار است. تفسیر این ارتباطات به دلیل شیوع نسبتاً بالای کراتوکونوس، که احتمالاً هنوز به طور کامل تخمین زده نشده است، چالش برانگیز می‌باشد. به عبارت دیگر، سخت است تشخیص داد که آیا این بیماری‌ها به عنوان عوامل زمینه‌ای عمل می‌کنند که آسیب ژنتیکی مرتبط با کراتوکونوس را فعال می‌کنند یا اینکه مستقیماً در پاتوژنز این بیماری دخیل هستند. این موضوع زمانی که بیماری‌های ژنتیکی مرتبط را در نظر می‌گیریم، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، چرا که نتیجه تغییر ژن‌های شناخته‌شده می‌تواند تحلیل‌های ژنتیکی را به سمت تشخیص ژن‌های مسئول ایجاد کراتوکونوس هدایت کند. سندرم داون به شدت با کراتوکونوس مرتبط است با تخمین درصد ابتلا ۵-۱۵ درصد، که ۱۰ تا ۳۰۰ برابر جمعیت عمومی است [۱۰، ۲۲، ۲۳]. این نشان‌دهنده یک ارتباط بین کراتوکونوس و کروموزوم ۲۱ است. تحقیقات ژنتیک زیادی به این کروموزوم متمرکز شده‌اند و برخی از آنها نقش آن را در پاتوژنز بیماری نشان می‌دهند [۱۹]. با این حال، این ارتباط نیز به عوامل محیطی مانند مالیدن چشم نسبت داده شده است که ممکن است نقش عامل زمینه‌ای داشته باشد و به ابتلاء قوی کراتوکونوس منجر شود [۲۳]. در میان همه بیماری‌های مرتبط، علت مستقیم کراتوکونوس بسیار ناشناخته است و همچنان موضوعی چالش برانگیز دارد. این عمدتاً به دلیل عدم وجود اطلاعات پایه در مورد شیوع واقعی کراتوکونوس و تأثیر عوامل محیطی است.

۲-۲-۳ رویکرد غیرکاندید^۸

یک رویکرد جهانی جالب برای شناسایی منشأ کراتوکونوس، استفاده از تکنیک‌های 'omic' است که بدون در نظر گرفتن هیچ ایده پیش‌فرضی از پاتوژنز بیماری انجام می‌شود. در این رویکرد، قرنیه‌های مبتلا به کراتوکونوس با قرنیه‌های سالم در طول مراحل مختلف مقایسه می‌شوند: DNA (ژنومیک)، RNA (ترانسکریپتومیک) یا پروتئین (پروتئومیک). ترانسکریپتومیک برای تجزیه و تحلیل در سطح mRNA استفاده می‌شود تا مشخص کند که کدام ژن‌ها و به چه نسبتی در مراحل مختلف بیان

1 Down's Syndrome

2 Leber Congenital Amaurosis(LCA)

3 Atopic Diseases

4 Conjunctivitis

5 Mitral Valve Prolapse

6 Collagen Vascular Diseases

7 Marfan's Syndrome

8 Non-Candidate-Driven Approach

می‌شوند. از سوی دیگر، پروتئومیک به بررسی پروتئین‌هایی می‌پردازد که در مراحل بعدی ترجمه می‌شوند.

۲-۴ آنالیز ارتباطی^۱

برخلاف مطالعات مرتبط با ژن‌های کاندید، تجزیه و تحلیل پیوندی به هیچ دانشی از پاتوژن یا بیوشیمی بیماری تکیه ندارد. این تحلیل‌ها مناطق ژنتیکی را برجسته می‌کنند که حاوی نوارهای ژنتیکی مرتبط با یک فنوتیپ خاص هستند. تاکنون ۱۷ منطقه ژنتیکی متمایز شناسایی شده‌اند [۸] که نشان‌دهنده تنوع ژنتیکی قوی در پیشرفت کراتوکونوس است. از این مناطق، تنها سه منطقه به طور مستقل تأیید شده‌اند (q21, 5q32, and 14q11۵). این مطالعات دو ژن (DOCK9 و MIR184) را به عنوان نامزدهای بالقوه دخیل در بیماری معرفی کرده‌اند. اخیراً، توالی‌یابی جهانی ژنوم و/یا اگزوم به عنوان جایگزینی برای آنالیزهای پیوندی مطرح شده است.

۲-۵ مطالعات انجمن ژنوم^۲

ناکامی نسبی رویکردهای قبلی و پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی، موجب ترویج مطالعات جدیدی شده است. با استفاده از فناوری‌های پیشرفته ژنوتایپینگ با سرعت بالا، مطالعات اخیر فراوانی صدها هزار نوار ژنتیکی را که در سراسر کروموزوم‌ها پراکنده‌اند، مقایسه کرده‌اند. مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که این نوارهای ژنتیکی با ژن LOX (لیزیل اکسیداز^۳)، که در ترکیب کلاژن استرومال دخالت دارد) مرتبط هستند [۲۴، ۲۵]. نویسندگان دیگر بیشتر بر مقایسه فنوتیپ‌های واسطه‌ای تمرکز کرده‌اند تا گروه‌های افراد (مطالعات مورد-شاهد). به عنوان مثال، Lu و همکارانش منطقه‌ای را شناسایی کردند که کراتوکونوس را با نازک شدن ناحیه سنترال قرنیه مرتبط می‌کند [۲۶]. متاآنالیزهای تکمیلی انواع مختلفی از نوارهای ژنتیکی را در این منطقه یا نزدیک آن شناسایی کرده‌اند (BANP-ZNF469، FOXO1، FNDC3B، RXRA-COL5A1، MPDZ-NFIB، COL5A1). یکی از این نوارها، BANP-ZNF469، همچنین در یک گروه مستقل استرالیایی شناسایی شده است [۲۷]. نقش نوارهای این ژن خاص در مطالعه‌ای توسط Lechner و همکارانش تأیید شده است [۲۸]. ZNF469 یک ژن است که در سندرم قرنیه شکننده^۴ نیز دخالت دارد و به نازک و شکننده شدن قرنیه مرتبط است. این ژن در حال حاضر به عنوان مهمترین عامل ژنتیکی شناخته‌شده در پاتوژن کراتوکونوس مطرح است.

1 Linkage Analysis

2 Genome-Wide Association Studies

3 Lysyl Oxidase

4 Brittle Cornea Syndrome

۲-۶- ترانسکریپتومیک - پروتئومیک^۱

تحقیقات مختلف در زمینه پروتئومیک و ترانسکریپتومیک بر روی بیماران مبتلا به کراتوکونوس نشان داده‌اند که تفاوت‌ها در اجزای مختلف چشم مانند مایع اشک، بافت قرنیه (اپیتلیوم و/یا استروما)، سن، شدت بیماری و مراحل پیشرفت کراتوکونوس می‌تواند منجر به تفاوت در نتایج گزارش شده شود. مطالعات نشان می‌دهند که کراتوکونوس توسط عدم تعادل سیتوکین‌ها در مایع اشک تشخیص داده می‌شود و این محیط‌های التهابی به‌طور فعال در سطح چشم عمل می‌کنند. بیش از ۱۵۰۰ پروتئین در تجزیه و تحلیل لایه اشکی شناسایی شده است. سطوح بالاتر فعالیت پروتئولیتیک و افزایش سطوح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، مولکول‌های چسبنده سلولی، متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP)، گلیکوپروتئین‌ها و پروتئین‌های ناقل در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شده است [۲۹-۳۲].

مطالعات نشان داده‌اند که تطابق قوی در سطوح بالاتر اینترلوکین-۶ (IL6)^۲، فاکتور نکروز تومور α (TNF) و MMP9 در اشک بیماران کراتوکونوس وجود دارد [۲۹، ۳۳-۳۵]. MMP9 یکی از آنزیم‌های تجزیه‌گر ماتریکس است که توسط اپیتلیوم قرنیه انسان تولید می‌شود و تحت کنترل سیتوکین IL6 قرار دارد. علاوه بر این، TNF α به عنوان عاملی مهم در التهاب سیستمی و قرنیه‌ای شناخته شده است و باعث بیان MMP9 می‌شود. Balasubramanian و همکارانش [۲۹] سطوح بالاتری از MMP9 را در اشک چشم‌های کراتوکونیک یافتند، اما این تفاوت به لحاظ آماری معنادار نبود. آن‌ها اشاره کردند که این تفاوت مشاهده‌شده ممکن است به دلیل استفاده از آنتی‌بادی‌ها علیه MMP9 فعال باشد. Shetty و همکارانش [۳۵] مشاهده کردند که MMP9، IL6 و TNF α در سطح mRNA در اپیتلیوم بیماران کراتوکونوس به شدت افزایش یافته‌اند.

با این حال، در حالی که اشک بیماران کراتوکونوس افزایش حاد در سطوح MMP9 و IL6 نسبت به کنترل‌ها نشان داد، سطوح TNF α هیچ ارتباط معناداری با گریدهای مختلف کراتوکونوس نداشت. آن‌ها نشان دادند که مصرف سیکلوسپورین A تحریک التهابی و بیان MMP9 در اشک بیماران کراتوکونوس را به شدت کاهش داده و تولید IL6، TNF α و MMP9 توسط سلول‌های اپیتلیوم قرنیه را کاهش می‌دهد. پیگیری 20 بیمار کراتوکونوس در مدت 6 ماه تغییرات معنی‌داری در قرنیه را که توسط کراتومتری اندازه‌گیری شده بود، نشان داد. هرچند تغییر کلی در کراتومتری ممکن است در این مطالعه معنادار نباشد، اما نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که سیکلوسپورین A^۴ (CsA) ممکن است یک روش درمانی جدید و امیدوارکننده برای کراتوکونوس باشد [۳۵].

تحقیقات نشان داده‌اند که تغییرات گزارش‌شده در پروفایل سیتوکین فیلم اشک ممکن است الزاماً نشان‌دهنده فرآیندهای داخل قرنیه در کراتوکونوس نباشد. با این حال، مشخص شده است که

1 Transcriptomics-Proteomics

2 Interleukin 6 (IL6)

3 Tumour Necrosis Factor α (TNF α)

4 Cyclosporine A (CsA)

واسطه‌های التهاب در قرنیه کراتوکونوس حضور دارند و این ایده را تقویت می‌کنند که کراتوکونوس ممکن است یک اختلال التهابی باشد. بسیاری از مطالعات افزایش سطوح مارکرهای التهابی را نشان داده‌اند، اما این نتایج با یافته‌های متناقض همراه بوده است. تفاوت‌ها در بیان برخی پروتئین‌ها (مانند اجزاء ماتریکس، سیتوکراتین و غیره) نیز در هر دو سطح اپیتلیوم و استرومال مشاهده شده‌اند [۳۵-۳۷]. با این حال، این یافته‌ها تنها تا حدی با هم همپوشانی دارند و نه تنها مسیرهای پاتوفیزیولوژیکی مختلف بلکه روش‌های نمونه‌برداری را نیز مورد سوال قرار می‌دهند.

اگرچه کراتوکونوس به دلیل خود التهاب قرنیه ایجاد نمی‌شود و شواهد بالینی و بافت شناسی کمی از این موضوع حمایت می‌کنند، تحقیقات نشان داده‌اند که این بیماری می‌تواند ناشی از تغییرات در مایع اشک و عوامل محیطی مختلف باشد. مایع اشک حاوی تعداد زیادی پروتئاز، ایمونوگلوبولین و سیتوکین است که ممکن است در فرآیندهای التهابی و تنظیمی در قرنیه نقش داشته باشند. تغییرات در غده اشکی و ملتحمه نیز می‌توانند از جمله عواملی باشند که به پاتوژنز کراتوکونوس کمک می‌کنند. این نکات نشان‌دهنده اهمیت بررسی عوامل خارج از قرنیه و محیط اطراف چشم در درک بهتر این بیماری و تأثیرات آن است.

به طور کلی، نمی‌توان رد کرد که کراتوکونوس ممکن است در اثر رویدادهایی که خارج از قرنیه اتفاق می‌افتند، اما در نهایت مسئول القای اکتازی آن هستند، ایجاد شود. تعداد زیادی پروتئاز، ایمونوگلوبولین و سیتوکین در مایع اشکی بیماران مبتلا به کراتوکونوس یافت شده است، اما این پروتئین‌ها ممکن است تغییرات در غده اشکی و ملتحمه را منعکس کنند. این سوال مطرح است که آیا این تغییرات علت یا معلول هستند و آیا منشأ ژنتیکی دارند یا محیطی؟ منبع دقیق این پروتئین‌ها همچنان ناشناخته باقی مانده است. عواملی مانند آتوپی، مالش چشم، استفاده از لنزهای تماسی، استرس اکسیداتیو و عوامل ژنتیکی به عنوان عوامل مؤثر در ایجاد این بیماری پیشنهاد شده‌اند [۳۳، ۳۸، ۳۹].

Balasubramanian و همکارانش [۴۰] مشاهده جالبی در مورد مالش چشم ارائه دادند که نشان می‌دهد افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی و MMP در اشک، هم در چشم‌های نرمال و هم در موارد کراتوکونوس، اتفاق می‌افتد. همچنین، عوامل ژنتیکی به عنوان یکی از عوامل ممکن در پاتوژنز کراتوکونوس پیشنهاد شده‌اند. علاوه بر فعال شدن موضعی مسیرهای التهابی، شواهد زیادی وجود دارد که تغییرات التهابی سیستمیک [۴۱] و استرس اکسیداتیو [۳۳، ۳۸، ۳۹] ممکن است قرنیه را تحت تأثیر قرار دهند.

تعامل بین قرنیه و التهاب سلولی سیستمیک و تأثیر آن بر محیط میکروسکوپی قرنیه و میانجی‌هایی که در ایجاد کراتوکونوس نقش دارند، هنوز به خوبی شناخته نشده است. آپوپتوز کراتوسیت‌ها نیز مشاهده شده است [۴۲، ۴۳]. بر اساس یک مطالعه RNA ، Mace و همکارانش نشان دادند که کراتوکونوس ممکن است با تغییرات در مسیرهای افزایش و کاهش سلولی مرتبط باشد [۴۳].