

Keratoconus; A Review and Current Surgical Options

Akbari M, MD*

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: mitra.akbari20@gmail.com

Keratoconus is a non-inflammatory, progressive thinning process of the cornea. It is a relatively common disorder of unknown etiology that can involve each layer of the cornea and often leads to high myopia and astigmatism. Computer-assisted corneal topography devices are valuable diagnostic tools for the diagnosis of subclinical keratoconus and for tracking the progression of the disease. The traditional conservative management of keratoconus begins with spectacle correction and contact lenses. Several newer, more invasive, treatments are currently available, especially for contact lens-intolerant patients. Intrastromal corneal ring segments can be used to reshape the abnormal cornea to improve the topographic abnormalities and visual acuity. Phakic intraocular lenses such as iris-fixated, angle-supported, posterior chamber implantable collamer and toric lenses are additional valuable options for the correction of refractive error. Corneal cross-linking is a relatively new method of stiffening the cornea to halt the progression of the disease. The future management of keratoconus will most likely incorporate multiple treatment modalities, both simultaneous and sequential, for the prevention and treatment of this disease.

Keywords: Keratoconus, Review, Management

• Bina J Ophthalmol 2012; 18 (2): 222-232.

Received: 8 June 2012

Accepted: 3 October 2012

قوز قرنیه و تازه‌های درمان آن

دکتر میترا اکبری

قوز قرنیه، یک فرآیند تدریجی و غیرالتهابی نازکی قرنیه است. این بیماری، عارضه‌ای نسبتاً معمول با علت نامعلوم است که می‌تواند هر لایه‌ای از قرنیه را درگیر کند و اغلب منجر به نزدیک‌بینی بالا توام با آستیگماتیسم می‌شود. توپوگرافی قرنیه، ابزار تشخیصی ارزشمندی برای تشخیص قوز قرنیه تحت بالینی (Sub clinical) بوده و برای ارزیابی پیشرفت بیماری نیز به کار می‌رود. درمان سنتی و محافظه‌کارانه قوز قرنیه با اصلاح از طریق عینک و لنزهای تماسی آغاز می‌شود. در حال حاضر چندین درمان جدیدتر و تهاجمی‌تر به ویژه برای بیمارانی که قادر به تحمل لنز نیستند، در دسترس می‌باشند. قطعات حلقوی درون استرومایی قرنیه می‌توانند در تغییر شکل قرنیه غیرطبیعی برای بهبود ناهنجاری‌های توپوگرافیک و بهبود حدت بینایی مورد استفاده قرار گیرند. لنزهای درون چشمی فیکیک (Phakic IOL) مانند لنزهای Iris Supported، Angle Supported، لنزهای کلامر در اتاق خلفی و لنزهای توریک، گزینه‌های جایگزین ارزشمندی برای اصلاح عیب انکساری در بعضی از این مبتلایان هستند. کراس لینکینگ قرنیه، روش به نسبت جدیدی برای استحکام قرنیه و توقف پیشرفت بیماری است. مدیریت درمانی آینده قوز قرنیه به احتمال زیاد روش‌های درمانی چندگانه‌ای را برای جلوگیری و درمان این بیماری به همراه خواهد داشت که می‌توانند هم‌زمان و یا متوالی انجام شوند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۸، شماره ۲: ۲۲۲-۲۳۲.

دریافت مقاله: ۱۸ خرداد ۱۳۹۱

* فلوشیپ بیماری‌های قرنیه- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (e-mail: mitra.akbari20@gmail.com)

تایید مقاله: ۱۲ مهر ۱۳۹۱

مقدمه

قوز قرنیه (قوز قرنیه) که برای نخستین بار در سال ۱۸۵۴ گزارش شد، از واژه‌های یونانی Kerato (قرنیه) و Konos (مخروط) مشتق شده است. قوز قرنیه معمول‌ترین شکل نازک‌شدگی اولیه قرنیه می‌باشد. این اصطلاح به معنای دژنراسیون دوطرفه و نامتقارن قرنیه است که در آن نازکی موضعی قرنیه منجر به بیرون‌زدگی قرنیه نازک شده می‌شود. بیرون‌زدگی قرنیه منجر به نزدیک‌بینی شدید و آستیگماتیسم نامنظم شده و کیفیت دید را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این حالت معمولاً طی دهه دوم عمر و در سن بلوغ آشکار می‌شود، گرچه بیماری در سنین پایین‌تر و بالاتر نیز قابل مشاهده می‌باشد و به طور معمول تا دهه چهارم عمر پیش‌رفت می‌کند که در آن زمان تثبیت می‌شود^{۱-۳}. نازکی قرنیه معمولاً در ناحیه تمپورال تحتانی و در مرکز قرنیه رخ می‌دهد، البته نازکی بخش فوقانی قرنیه نیز مشاهده شده است^۴. در پژوهشی که به تازگی صورت گرفته است نشان داده شده که نیمی از چشم‌های آسیب ندیده مبتلایان به قوز قرنیه یک‌طرفه، طی ۱۶ سال به این بیماری مبتلا خواهند شد^۵.

ایدیوپاتیک

در مطالعات مختلف بروز و شیوع قوز قرنیه به ترتیب بین ۲۳-۵ و ۵/۴ در هر ۱۰۰ هزار نفر تخمین زده شده‌اند. این بیماری هر دو جنس را درگیر می‌کند و تفاوت عمده‌ای میان آقایان و خانم‌ها وجود ندارد. در برخی مطالعات انجام شده در شیوع این بیماری، بین دو جنس تفاوتی یافت نشده است ولی در برخی دیگر از مطالعات، شیوع بیش‌تر را در میان زنان و در برخی مطالعات شیوع بیش‌تر در مردان گزارش شده است^۷. در مطالعه انجام شده در یزد بروز سالیانه قوز قرنیه ۲۲/۳ (بدون در نظر گرفتن موارد مشکوک) و ۲۴/۹ (با در نظر گرفتن موارد مشکوک) در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت و شیوع آن معادل ۱/۴ درصد (بدون در نظر گرفتن موارد مشکوک) و ۱/۵۵ درصد (با در نظر گرفتن موارد مشکوک) گزارش شده است^۸.

علایم بالینی

علایم و نشانه‌های چشمی قوز قرنیه با توجه به شدت بیماری متفاوت می‌باشند. در مراحل اولیه این بیماری که با عنوان اشکال تحت‌بالینی نیز شناخته می‌شوند، به طور معمول علایمی بروز نمی‌کند و ممکن است توسط بیمار یا پزشک تشخیص داده نشوند مگر این که آزمایش‌های ویژه (توپوگرافی قرنیه) برای تشخیص آن

صورت گیرند. پیش‌رفت بیماری با کاهش شدید حدت بینایی غیر قابل جبران با عینک بروز می‌نماید. ظهور واکنش‌های "قیچی مانند" در رتینوسکوپی به معنای ابتلا به آستیگماتیسم نامنظم است. با معاینه رتینوسکوپی می‌توان موقعیت راس مخروط و قطر آن را تخمین زد. نتایج به دست آمده از کراتومتری به طور معمول در محدوده طبیعی هستند، اما ممکن است به صورت نامنظم ظاهر شوند. نازکی قرنیه، زمانی که نازک‌ترین قسمت آن خارج از محور بینایی قرار می‌گیرد نیز نشانه‌ای معمول پیش از مرحله نازک‌شدگی است^۹.

در موارد متوسط و پیش‌رفته قوز قرنیه، رسوب هموسیدرین به شکل خطی قوسی یا دایره مانند که با نام حلقه فلایشتر شناخته می‌شود اغلب در اطراف پایه مخروط دیده می‌شود. این خط تجمعی از رسوبات آهن جذب شده از لایه اشکی بر روی قرنیه، در نتیجه تغییر شدید انحناى قرنیه در اثر بیماری حاصل می‌شود. ویژگی دیگر ظهور Vogt's Striae است که خطوط عمودی باریکی هستند که به واسطه فشرده شدن پرده دسمه تولید شده و در صورت اعمال فشار فیزیکی با انگشت بر روی قرنیه و یا گذاشتن لنز تماسی RGP ناپدید می‌شوند^۹.

در مراحل مختلف بیماری و با شدت‌های متفاوت، اعصاب قرنیه ممکن است قابل رویت بوده و یا کدورت‌های سطحی یا عمیق قرنیه نیز مشاهده شوند^{۱۰}.

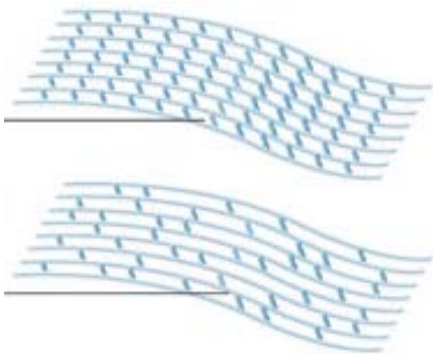
Munson's Sign، تغییر شکل V مانند پلک پایین هنگامی که چشم در موقعیت رو به پایین است، و Rizzuti's Sign انعکاس ناحیه داخلی لیمبوس زمانی که نور به سمت منطقه تمپورال لیمبوس هدایت می‌شود، علایمی هستند که اغلب در مراحل پیش‌رفته مشاهده می‌شوند^۸. پارگی پرده دسمه که در قوز قرنیه شدید رخ می‌دهد و به نام هیدروپس شناخته می‌شود باعث ادم استرومای حاد، از دست دادن ناگهانی بینایی و درد قابل توجه می‌شود^{۱۱}.

مورفولوژی

از گذشته قوز قرنیه به اشکال زیر دسته بندی شده است:

Nipple: مخروط دارای مورفولوژی گرد، به قطر کم‌تر از ۵ میلی‌متر می‌باشد و در قرنیه مرکزی یا پاراسترال، بیش‌تر در ربع داخلی - تحتانی قرنیه قرار دارد که درمان آن به راحتی توسط لنزهای تماسی صورت می‌گیرد.

بیضی: مخروط با قطر بیش‌تر از ۵ میلی‌متر و موقعیت پاراسترال تا محیطی است و به طور معمول در ربع تمپورال-تحتانی قرنیه



تصویر ۲- تغییرات اتصال کلاژن در قوز قرنیه

قرار دارد. درمان با لنز تماسی در این نوع مشکل تر است. **کراتوگلوبوس:** مخروط ۷۵ درصد از قرنیه را می‌پوشاند. درمان با لنز تماسی مگر در موارد بسیار محدود، دشوار است. استفاده گسترده از توپوگرافی قرنیه تشخیص الگوهای قوز قرنیه مؤثر بر قرنیه فوقانی، نازال و مرکزی را ممکن ساخته است. در سال‌های اخیر، الگوی جدید D-شکل قوز قرنیه در بیمارانی که مورد جراحی لیزیک عیوب انکساری قرار گرفته‌اند، در مقالات شرح داده شده است.^{۱۲}

علت شناسی و بیماری‌زایی

ژنتیک

محکم‌ترین شواهد برای منشاء ژنتیکی در برخی از انواع قوز قرنیه، درجه تطابق بین دوقلوهای تک تخمکی است.^{۱۶} در مطالعات انجام شده پیش از آن که روش‌های توپوگرافی قرنیه به صورت تجاری در دسترس باشند مشخص شد که ۸-۶ درصد از بیماران مبتلا به قوز قرنیه دارای بستگان نزدیک مبتلا به این بیماری بوده‌اند. در پژوهش‌هایی که به کمک توپوگرافی قرنیه صورت گرفته‌اند تا ۵۰ درصد از افراد مبتلا به قوز قرنیه دارای حداقل یک فامیل نزدیک تحت تاثیر بیماری بوده‌اند. در شکل اتوزوم غالب، وراثت با تظاهرات متغیر پیشنهاد شده است.^{۱۷}

در مطالعه انجام شده در بیمارستان لبافی‌نژاد، از ۳۰۰ چشم از ۱۵۰ نفر از بستگان نزدیک مربوط به ۴۵ بیمار مبتلا به قوز قرنیه، ۱۴ درصد مبتلا و ۷۳ درصد مشکوک به قوز قرنیه گزارش شدند.^{۱۸}

۱۹ جفت از دوقلوهای تک تخمکی مبتلا به قوز قرنیه در مقالات توصیف شده‌اند. در اغلب موارد، هر دو قل، با سطوح متفاوت یا مشابه، تحت تاثیر قرار گرفتند که به یک جزء ژنتیکی قوی در توسعه بیماری، شاید در ترکیب با عوامل محیطی اشاره دارد.^{۱۹،۲۰}

عوامل بیوشیمیایی

نظریه‌های بیوشیمیایی متعددی که برای ظهور قوز قرنیه پیشنهاد شده‌اند از این فرضیه حمایت می‌کنند که نازکی قرنیه در نتیجه از دست رفتن اجزای ساختاری قرنیه رخ می‌دهد. تفاوت‌هایی که در کلاژن‌های انواع XV، XIII، و XVIII میان قرنیه طبیعی و قرنیه‌های مبتلا به قوز قرنیه گزارش شده‌اند منجر به ایجاد این فرضیه شد که این تفاوت‌ها می‌توانند نقش فعال در روند



تصویر ۱- تغییر شکل قرنیه ناشی از قوز قرنیه

هیستوپاتولوژی

از دیدگاه هیستوپاتولوژی شاخص‌های قوز قرنیه عبارتند از: (۱) نازکی استرومای قرنیه؛ (۲) پارگی لایه بومن و (۳) رسوبات آهن درون لایه بازال اپی‌تلیوم قرنیه.^{۱۳} تغییرات اپی‌تلیوم و نازک‌شدگی آن که حتی علامت تشخیصی اولیه می‌باشد دیده می‌شود. در بیماری قوز قرنیه، سلول‌های بازال اپی‌تلیوم قرنیه انحطاط یافته و به سمت لایه بومن رشد می‌یابند و آن را می‌توان با مشاهده تجمع ذرات فریتین درون و میان سلول‌های اپی‌تلیال تشخیص داد. تراکم سلول‌های بازال نیز در مقایسه با قرنیه سالم کاهش می‌یابد. لایه بومن اغلب دچار پارگی می‌شود. در استروما کاهش تعداد لایه‌های کلاژن و تعداد کراتوسیت‌ها، انحطاط فیبروبلاست‌ها، تغییرات در سازمان‌بندی لایه‌های کلاژن و توزیع نابرابر توده کلاژن میان و درون لایه، به ویژه در اطراف راس مخروط قابل مشاهده می‌باشند. مطالعات انجام شده با استفاده از میکروسکوپی کانفوکال کاهش تعداد کراتوسیت‌ها در بیماران مبتلا به قوز قرنیه در مقایسه با افراد سالم را نشان داده‌اند که به نسبت پیش‌رفت بیماری افزایش می‌یابد. پرده دسمه به طور معمول تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد، مگر در موارد پارگی‌های این بافت و اندوتلیوم نیز به طور کلی تحت تاثیر بیماری قرار نمی‌گیرد، گرچه پلی مورفیسم و ازدیاد طول سلول‌های اندوتلیال به سمت مخروط گزارش شده است.^{۱۴،۱۵}

(اختلال نادر ژنتیکی) نیز از قوز قرنیه رنج می‌برند.^{۲۶} ارتباطات دیگر میان قوز قرنیه و اختلالات بافت همبند مانند سندرم اهلرز دانلوس زیرگروه ۷۱، استئوزنز ایمپرکتا، و هایپر موبیلیتی مفصل در گزارش‌های پیشین مطرح شده‌اند. علاوه بر این در برخی از مطالعات ارتباط میان قوز قرنیه پیش‌رفته و پرولاپس دریچه میترا نیز گزارش شده است.^{۲۷،۲۸}

ارزیابی تشخیصی

توپوگرافی قرنیه، ابزار تشخیصی ارزشمندی برای تشخیص قوز قرنیه تحت‌بالینی و ارزیابی پیش‌رفت بیماری است. Rabinowitz چهار شاخص کمی Videokeratographic را برای غربالگری بیماران مبتلا به قوز قرنیه پیشنهاد کرده است. این شاخص‌ها شامل قدرت قرنیه مرکزی بیش از ۴۷/۲ دیوپتر، Inferior-Superior Dioptric Asymmetry بالای ۱/۲ دیوپتر، آستیگماتیسم Sim-K بیش از ۱/۵ دیوپتر و Skewed Radial Axes بیش از ۲۱ درجه می‌باشد.^{۲۹}

مدیریت درمانی

درمان قوز قرنیه بسته به شدت بیماری متفاوت است. به طور سنتی، موارد ابتدایی با عینک، موارد خفیف تا متوسط با لنزهای تماسی و موارد شدید را می‌توان با پیوند قرنیه درمان نمود. سایر گزینه‌های درمان جراحی شامل قطعات حلقوی داخل استرومای قرنیه، کرایس لینکینگ قرنیه، عمل‌های لیزری (Photorefractive Keratectomy, Phototherapeutic Keratotomy)، ایمپلنت‌های لنز داخل چشمی و یا ترکیبی از موارد ذکر شده می‌شوند.

عینک

عینک معمولاً تنها در موارد اولیه قوز قرنیه استفاده می‌شود. طی پیش‌رفت بیماری، آستیگماتیسم نامنظم ظاهر شده و دید کافی با این نوع اصلاح حاصل نمی‌شود.^{۳۰}

لنزهای تماسی

استفاده از لنز تماسی، معمول‌ترین و موفق‌ترین گزینه درمانی در موارد اولیه تا متوسط قوز قرنیه بوده است. طیف شیوه‌های درمانی لنز تماسی که در حال حاضر برای اصلاح اپتیکال قوز قرنیه در دسترس می‌باشد، بسیار گسترده است. انواع لنزهایی که در حال حاضر برای درمان غیر جراحی قوز قرنیه در دسترس هستند شامل لنزهای RGP و Piggyback هیبرید، اسکلا و کورنئواسکلرال می‌باشند.^{۳۱،۳۲}

بهبود زخم مشاهده شده میان قرنیه طبیعی و قرنیه مبتلا به قوز قرنیه ایفا کنند. انحطاط بیش از حد استرومای قرنیه که عموماً در قوز قرنیه مشاهده شده می‌تواند نتیجه فعالیت آنزیم پروتئولیز باشد که آن را می‌توان با افزایش سطح پروتئازها و سایر آنزیم‌های کاتابولیک و یا کاهش سطوح مهارکننده‌های پروتئیناز مانند ماکروگلوبولین-۲ و آنتی پروتئیناز-۱ مشخص ساخت.^{۲۲،۲۳}

جدول ۱- جایگاه‌های ژن شناسایی شده در بیماری قوز قرنیه^{۳۱}

نویسنده

Fullerton J و همکاران ۲۰۹-۱۲
Tyynismaa H و همکاران ۱۶q۲۲/۳-q۲۳/۱
Hughes و همکاران ۱۵q۲۲/۳۳-۲۴/۲
Brancati و همکاران ۳p۱۴-q۱۳
Hutchings H و همکاران ۲p۲۴
Tang YG و همکاران ۵q۱۴/۳-q۲۱/۱
Li X و همکاران ۹q
Bisceglia L و همکاران ۵q۲۱/۲

توزیع متفاوت و تعداد کم‌تر لایه‌های استروما در قرنیه بیمار مبتلا به قوز قرنیه در مقایسه با قرنیه طبیعی، به عنوان عاملی برای کاهش سختی قرنیه و نازکی آن که در نهایت منجر به پیش‌رفت قوز قرنیه می‌شود ارایه شده است. در قوز قرنیه میزان کلی پروتئین در قرنیه کاهش می‌یابد. از نظر تئوری، افزایش کمی آنزیم‌های دژنراتیو و کاهش کمی بازدارنده‌های پروتئیناز می‌تواند منجر به انحطاط ماتریکس خارج سلولی استروما شوند. سطح آنزیم‌های دژنراتیو لیزوزوم مانند اسید استراز و اسید فسفاتاز، گروه کاتپسین‌های B و G، و برخی ماتریکس متالوپروتئینازها در قرنیه مبتلا به قوز قرنیه افزایش می‌یابند.^{۲۴}

بیماری‌های مرتبط

قوز قرنیه به طور معمول به عنوان عارضه‌ای مجزا شناخته می‌شود، گرچه این بیماری در ارتباط با سندرم‌ها و بیماری‌های بسیاری نیز توصیف شده است. ۱۵-۰/۵ درصد از افراد مبتلا به سندرم داون از بیماری قوز قرنیه رنج می‌برند. این بیماری در نتیجه مالش چشم به علت افزایش میزان بلفاریت ایجاد شده و در ۴۶ درصد از افراد مبتلا به سندرم داون رخ می‌دهد.^{۲۵} هم‌چنین دریافته‌اند که ۴۱-۳۰ درصد از افراد مبتلا به بیماری لبر (LCA)

جراحی

درمان قوز قرنیه با PKP یا DALK با نتایج بینایی، بقای پیوند و شیوع عوارض تهدید کننده بینایی مشابه همراه است.^{۳۳} طبق گزارشی هیدروپس حاد ۵۲ ماه پس از عمل موفقیت آمیز پیوند قرنیه لاملار قدامی (DALK) با استفاده از روش Anwar Big-bubble در یک چشم مبتلا به قوز قرنیه رخ داده است.^{۳۴} در حال حاضر، پیوند قرنیه به طور عمده مختص بیماران مبتلا به کدورت قرنیه مرکزی می‌باشد.^{۳۵}

تا مدت‌ها پیوند قرنیه تنها درمان جراحی بود، اما در سال‌های اخیر شاهد معرفی گزینه‌های جدید جراحی بوده‌ایم. اتصال عرضی کلاژن (Collagen Cross-linking)، باعث استحکام قرنیه و مانع پیش‌روی بیماری می‌شود. حلقه‌های قرنیه داخل استرومایی (Intrastromal Corneal Ring Segments) می‌توانند آستیگماتیسم را کاهش داده، بینایی را بهبود بخشند. لنزهای داخل چشمی (Phakic Intraocular Lense) برای تصحیح عیوب انکساری، گزینه‌های جایگزین ارزشمندی هستند. احتمال می‌رود در آینده برای درمان قوز قرنیه ترکیبی از چندین روش درمانی، هم‌زمان و یا متعاقب یکدیگر، برای جلوگیری از پیش‌رفت و درمان این بیماری به کار روند.^{۳۶}

قطعات حلقوی درون استرومای قرنیه: قطعات حلقوی درون استرومای قرنیه ICRS به صورت اعمال "اثر کوتاه کننده قوس" (Arc-shortening Effect) بر روی لایه‌های قرنیه و مسطح‌سازی قرنیه مرکزی عمل می‌کنند. مزیت اصلی قطعات حلقوی درون استرومای قرنیه‌ای شامل ایمنی، بازگشت پذیری، ثبات و عدم تاثیر فرایند جراحی بر محور بینایی مرکزی قرنیه می‌باشد.^{۳۷،۳۸}

قطعات حلقوی فرارا Ferrara Ring: (شرکت Keravision، ایالات متحده آمریکا) نوع دیگری از قطعات حلقوی درون قرنیه‌ای می‌باشند که از پلی متاکریلات Perspex و قطعات اکریلیک CO در ضخامت‌های (۰/۱۵، ۰/۲۰، ۰/۳۰، ۰/۳۵ میلی‌متر ساخته شده‌اند. مقطع عرضی آن، مثلثی و ضخامت آن ۰/۶ میلی‌متر است. قطعات دارای قوس ۱۶۰ درجه می‌باشند و ناحیه اپتیک ۵ میلی‌متری دارند.^{۳۹،۴۰}

Torquetti، جاگذاری حلقوی فرارا با ۵ سال پی‌گیری پس از عمل در بیماران مبتلا به قوز قرنیه را گزارش کرد و نشان داد که UCVA و بهترین حدت بینایی اصلاح شده (BCVA) بهبود یافته و مسطح‌سازی قرنیه پس از عمل قابل مشاهده است که ثابت باقی می‌ماند. فرارا رینگ دارای قطر داخلی ثابت ۵،۰ میلی‌متر و مقطع

مثلثی است. Intacs دارای قطر داخلی ثابت ۶/۸ میلی‌متر و سطح قدامی صاف است که در ضخامت‌های ۰/۲۵، ۰/۴۵ میلی‌متر و در دامنه ۰/۰۵ میلی‌متر در دسترس می‌باشد. اثر درمانی بیش‌تر با قطعات ضخیم‌تر به دست می‌آید.^{۴۱}

KeraRings: این قطعات از PMMA ساخته شده و ویژگی آن‌ها مقطع عرضی مثلثی است که اثری منشوری روی قرنیه دارند. قطر اپتیکال آن‌ها ۵ میلی‌متر و عرض پایه ۰/۶ میلی‌متر با ضخامت متغیر (۰/۱۵-۰/۳ میلی‌متر) و طول قوس (۹۰ درجه، ۱۶۰ درجه و ۲۱۰ درجه) می‌باشد. منطقه اپتیکی ارائه شده توسط این قطعات دارای قطر ۵ میلی‌متر می‌باشد.^{۴۲}

بیماران مبتلا به قوز قرنیه که فاقد اسکار مرکزی می‌باشند، قادر به تحمل لنز تماسی نبوده و دارای بیماری خفیف یا متوسط هستند را می‌توان کاندید مناسبی جهت جاسازی قطعات حلقوی درون استرومایی در نظر گرفت. کاندیداهای ایده‌آل دارای معادل‌های کروی کم و میانگین کراتومتری کم‌تر از ۵۳ دیوپتر می‌باشند. این روش حدت بینایی را با مسطح‌سازی قرنیه مرکزی، کاهش آستیگماتیسم و مرکزیت دادن به مخروط بهبود می‌بخشد. هدف این روش بهبود تناسب و کمک به راحتی استفاده از لنز تماسی است، هم‌چنین می‌تواند بهترین حدت بینایی به واسطه اصلاح با عینک (BSCV) را بهبود بخشد. باید انتظارات بیمار قبل از عمل اصلاح نمود و متذکر شد که عینک و یا لنز تماسی بعد از عمل جراحی نیز مورد نیاز خواهند بود.^{۴۳}

برای انتخاب اندازه و موقعیت ICRS، جراح باید رفرکشن، کراتومتری و ضخامت قرنیه را در نظر بگیرد. تولیدکنندگان ایمپلنت معمولاً نوسوگرام‌هایی برای جاگذاری ICRS پیشنهاد می‌دهند. برای رسیدن به اثر مورد نظر، قطعات حلقوی باید در عمق حدود دو سوم قرنیه قرار داده شوند؛ بنابراین قرنیه باید حداقل دارای ضخامت ۴۵۰ میکرومتر باشد. کانال‌های استرومایی بطور سنتی با کراتوم و طراحی ویژه تهیه می‌شوند. برخی از لیزرهای فمتوسکند هم‌اکنون می‌توانند برای ایجاد کانال‌های استرومایی دارای عرض و عمق مناسب برنامه‌ریزی شوند.^{۴۳}

با این که کانال‌های عریض جاگذاری را تسهیل می‌کنند، اثر مورد نظر تنها با جاسازی بسیار متناسب حاصل می‌شود. ایجاد تونل برای جاسازی قطعه به صورت دستی با استفاده از دستگاه‌های مکانیکی صورت می‌گیرد. این مرحله از فرآیند با تعدادی از عوارض احتمالی همراه است مانند سوراخ‌شدگی قرنیه، نقص اپی‌تلیالی، عارضه کراتیت عفونی سطحی و یا جاسازی نامتقارن یا نامنظم قطعه قرنیه‌ای، ادم استروما در اطراف برش،

راحت‌تر ساخت. با این حال، مزیت اصلی ایجاد کانال به کمک Intralase نسبت به روش مکانیکی، ظاهراً عمق دقیق جاگذاری رینگ است.^{۴۸}

در یک مطالعه "گزارش موارد"، نتایج بینایی و انکساری و wavefront قرنیه‌ای را در چشم مبتلا به قوز قرنیه با قطعات حلقوی درون قرنیه‌ای (Intacs یا فرارا حلقوی) با استفاده از روش مکانیکی و یا عمل به کمک لیزر فمتوسکند برای ایجاد تونل ارایه کردند و نشان دادند که هر دو روش نتایج انکساری و بینایی مشابهی ارایه می‌دهند.^{۴۷}

موارد منع مصرف: قطعات حلقوی درون استرومایی قرنیه نباید در بیماران مبتلا به قوز قرنیه شدید (کراتومتری بیش از ۷۰،۰ دیوپتر)، قوز قرنیه همراه با کدورت قرنیه، هیدروپس، پیوند قرنیه خارج از مرکز، بیماری آتوپیک حاد با مالش مزمن چشم، وجود عفونت فعال، بیماری نقص ایمنی سیستمیک یا موضعی، اسکار گسترده قرنیه و دیستروفی قرنیه در نظر گرفته شود.^{۴۷}

قطعات حلقوی کامل (Complete Ring Implantation):

گزینه جدید به نام "سیستم درون استروما قرنیه" (CISIS) که در آن ایمپلنت تمام حلقوی انعطاف‌پذیر MyoRing (DIOPTEX) در یک کیسه قرنیه‌ای جاسازی می‌شود، به تازگی توسعه یافته و ثابت کرده که نه تنها در قوز قرنیه بلکه در درمان نزدیک‌بینی متوسط و شدید می‌تواند موثر باشد.^{۴۹}

MyoRing

MyoRing یک حلقه کامل انعطاف‌پذیری از جنس پلی‌متیل متاکریلات است که در درون استرومای قرنیه‌ای از طریق یک برش تونلی کوچک قرار می‌گیرد.

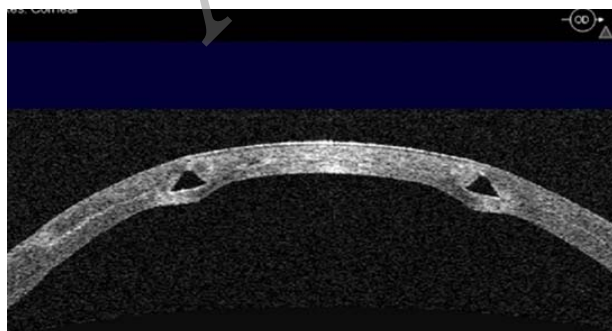
برش به سمت محور مرکزی بینایی یا لیمبوس، و بازشدگی مداوم محل برش. با این حال، کرارینگ اپتیکال زون کوچک‌تری دارد (قطر آپیکال، ۰/۵ میلی‌متر). از لحاظ تئوری، کرارینگ می‌تواند تاثیر بیش‌تری نسبت به Intacs داشته باشند چرا که آن‌ها مرکزی‌تر قرار دارند، اما این روش ممکن است مشکل‌تر باشد (آن‌ها در مناطق نازک‌تر قرنیه ایمپلنت می‌شوند)^{۴۵ و ۴۴}.

جاگذاری قطعات حلقوی درون استرومایی قرنیه (KeraRing) با استفاده از لیزر فمتوسکند در بیماران مبتلا

به قوز قرنیه: برای به حداقل رساندن عوارض، در حال حاضر ایجاد تونل با لیزر فمتوسکند انجام می‌شود زیرا می‌تواند انرژی را در عمق دقیق به شکلی برنامه‌ریزی شده انتقال دهد.^{۴۶}

اولین مطالعه با استفاده از لیزر فمتوسکند جهت جاسازی Intacs برای قوز قرنیه در مقایسه با فرم مکانیکی توسط Robinowitz و همکارانش انجام شد. مطالعات تکمیلی نشان می‌دهند جاگذاری Intacs با استفاده از لیزر فمتوسکند روشی بی‌خطر و موثر برای درمان مبتلا به قوز قرنیه می‌باشد.^{۴۷}

در روش جراحی به کمک لیزر فمتوسکند، لنز یک‌بار مصرف سیستم لیزری ابتدا در قرنیه ایمپلنت می‌شود تا چشم در محل خود محکم شود و به حفظ فاصله دقیق از مکان لیزر تا نقطه کانونی کمک کند. سپس، تونل استرومایی حلقوی به عمق حدود ۸۰ درصد در ۱۵ ثانیه بدون دستکاری بیش‌تر قرنیه ایجاد می‌شود. نونوگرام‌هایی برای تعیین جاگذاری بهینه رینگ بر اساس معادل کروی، محل مخروط و آستیگماتیسم نامتقارن توصیف شده است. استفاده از لیزر فمتوسکند در ایجاد تونل قرنیه این فرآیند را سریع‌تر، آسان‌تر (به ویژه برای جراحان بی‌تجربه) و برای بیمار

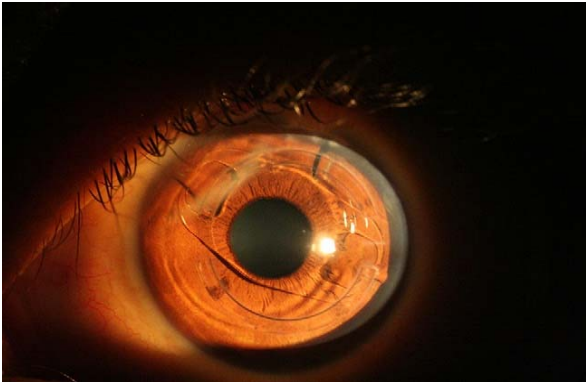


تصویر ۳- MyoRing در نماهای OCT و فتواسلیت لایمپ

حلقوی ۰/۵ میلی‌متر است. سطح قدامی، محدب و سطح خلفی، مقعر با شعاع انحنای ۸ میلی‌متر است. این شکل و ابعاد خاص به

MyoRing در حال حاضر در محدوده قطر ۵-۸ میلی‌متری و ضخامت ۲۰۰-۴۰۰ میکرومتر در دسترس است. پهنای بدنه

می‌دهند ریوفلاوین به صورت موضعی در اطراف قطعات تمرکز یابند که این اثر منجر به استحکام اطراف حلقه می‌شود.^{۵۶}



تصویر ۴- Intacts و Phakic IOL در درمان قوز قرنیه

اندیکاسیون اصلی CXL، ممانعت از پیشرفت اکتازی قرنیه از جمله در موارد قوز قرنیه می‌باشد. از سوی دیگر ICRS، روش جراحی با حداقل تهاجم است که می‌تواند برای درمان قرنیه مبتلا به قوز قرنیه مورد استفاده قرار گیرد. اگر چه CXL پیشرفت روند اکتازی را بدون تغییر قابل توجه شکل آن متوقف یا کند می‌کند، جاسازی ICRS به طرز قابل توجهی قرنیه را بدون تاثیر بر خواص بیومکانیکی قرنیه به عنوان علت پیش زمینه اکتازی مسطح و منظم می‌کند. جاگذاری متوالی ICRS و pIOL به علاوه Relaxing Incisions قرنیه، نتایج بینایی و انکساری مطلوبی ارائه داده‌اند که نشان می‌دهد این روش، روشی قابل پیش‌بینی برای اصلاح عیوب انکساری قوز قرنیه است.^{۵۷،۵۸}

پیوند عرضی کلاژن (Collagen Cross-linking): پیوند عرضی کلاژن (CXL یا C3-R) از روش‌های جدید جراحی است و می‌تواند پیشرفت قوز قرنیه را با استفاده از درمان فتواکسیداتیو جهت افزایش استحکام در استرومای قرنیه آهسته و یا متوقف کند. پیوند عرضی کلاژن منجر به افزایش قابل توجه در قطر فیبر کلاژن می‌شود که تغییر در ساختار و استحکام آن را تضمین می‌کند.^{۵۹}

میکروسکوپی کانفو کال ایمونوفلورسانس، فشردگی قابل توجه فیبرهای کلاژن در استرومای قدامی قرنیه را پس از قرار گرفتن در معرض ریوفلاوین و اشعه ماورا بنفش نشان داده است. با این حال، فشردگی الیاف کلاژن تنها در صورت برداشتن اپی‌تلیوم مشاهده شده، که علت آن ممانعت از نفوذ ریوفلاوین از طریق اتصال‌های اپی‌تلیال Tight Junctions به درون استروما می‌باشد.^{۶۰}

آن اجازه خم شدن می‌دهد که جاسازی از طریق یک برش کوچک را امکان‌پذیر می‌سازد. نوموگرامی موجود است که از محاسبات تئوری بر اساس یک مدل قرنیه بیومکانیکی با توجه به داده‌های تجربی بدست آمده است. این نوموگرام ضخامت قرنیه را در نازک‌ترین نقطه آن و کراتومتری مرکزی میانگین در نظر می‌گیرد. به نظر می‌رسد که ایمپلنت MyoRing دارای پتانسیل اصلاح نزدیک‌بینی و آستیگماتیسم بیش‌تری در قوز قرنیه نسبت به ICRS می‌باشد که احتمالاً به دلیل اثر Arc-shortening قابل توجه به دست آمده با کاشت حلقه کامل میدپرفرال است.^{۵۰}

Intacs SK (شرکت Addition Technology)، طراحی جدیدتر ICRS با اپتیکیال زون کم‌تر از ۶ میلی‌متر می‌باشد که برای اصلاح درجات بالاتر کراتکتازی با مقطع عرضی بیضوی و به حداقل رساندن Glare به کار می‌رود. کاهش بالینی قابل توجه کراتکتازی با بهبود در حدت بینایی اصلاح نشده (UCVA)، معادل‌گرایی و کراتومتری در بیماران مبتلا به اکتازی پس از لیزر و بعد از قرار دادن SK نشان داده شده است.^{۵۱،۵۲}

لنزهای داخل چشمی فیکیک Phakic Intraocular Lenses

Lenses: روش‌های جراحی غیر از روش‌های لیزری عیوب انکساری قرنیه، باید برای اصلاح عیب انکساری باقی‌مانده در بیماران مبتلا به قوز قرنیه پس از ICRS در نظر گرفته شوند. یک گزینه استفاده از IOLهای فیکیک قدامی یا خلفی از جمله لنزهای توریک، به تنهایی و یا بعد از جاگذاری ICRS می‌باشد.^{۵۳}

پیشرفت قوز قرنیه منتهی به تغییر رفرکشن پس از جاسازی هر نوع IOL فیکیک، موجب نگرانی است. در حالت ایده‌آل، جاگذاری IOL فیکیک تا زمان ثابت شدن کراتومتری و رفرکشن نباید انجام شود. اندیکاسیون‌های IOL فیکیک در این موارد BSCVA ۲۰/۵۰ یا بهتر، قرنیه مرکزی شفاف، کراتومتری کم‌تر یا برابر با ۵۲/۰۰ دیوپتر و رفرکشن پایدار (سیلندر کم‌تر یا برابر با ۳/۰۰ دیوپتر) به مدت ۲ سال می‌باشد.^{۵۴} اگر این معیارها برآورده نشده باشند، پیوند قرنیه می‌تواند نتایج بینایی بهتری فراهم آورد. IOLهای فیکیک را می‌توان در بیماران مبتلا به آمتریپای بالای باقی‌مانده پس از جاگذاری Intacs در نظر گرفت. IOLهای توریک احتمالاً برای چشم مبتلا به عیوب انکساری آستیگمات بالا ترجیح داده می‌شوند.^{۵۵}

درمان ترکیبی: INTACS، کراس لینکینگ برای قوز قرنیه پیش‌رفته یک توجیه قابل قبول برای همکاری میان کراس لینکینگ و Intacs این است که کانال‌های درون استرومایی اجازه

ارتباط بالقوه PRK و CXL نیز قبلاً توضیح داده شده است. ثبات ساختاری و توپوگرافی به دست آمده با CXL می‌تواند بستری سالم تر برای روش‌های لیزری ارائه دهد. ترکیبی از سه روش (قطعات حلقوی درون قرنیه ای، CXL و PRK) نیز در یک بیمار مبتلا به پلوسید توسط Kymionis و همکاران گزارش شد. ایمنی و اثربخشی پیوند عرضی کلاژن قرنیه (CXL) و کراتکتومی فوتورفاکتیو (PRK) هدایت شده توسط توپوگرافی با استفاده از توالی و زمان بندی متفاوت در موارد قوز قرنیه مورد بررسی قرار گرفتند. به نظر می‌رسد PRK هدایت شده توسط توپوگرافی و CXL هم‌زمان در یک روز انجام شده، نسبت به CXL متوالی پس از PRK در بازسازی بینایی قوز قرنیه پیش‌رونده ارجح‌تر است.^{۶۴و۶۵}

کراس لینکینگ قرنيه همراه با کراتکتومی فوتورفاکتیو محدود (Limited Topoguided PRK)

یکی از نوید بخش‌ترین کاربردهای روش CXL، کاربرد آن در ترکیب با یک روش اصلاح شده PRK است. در یک مطالعه آینده‌نگر، تعداد ۳۲۵ چشم مبتلا به قوز قرنیه بررسی شدند. گروه اول (۱۲۷ چشم) مورد عمل CXL و ۶ ماه پس از آن PRK هدایت شده توسط توپوگرافی (گروه متوالی) و گروه دوم (۱۹۸ چشم) تحت عمل CXL و PRK در روشی ترکیبی طی یک روز (گروه هم‌زمان) و عمل لیزری هدایت شده توسط توپوگرافی قرنيه قرار گرفتند. از لحاظ آماری، گروه هم‌زمان در تمام متغیرهای مورد بررسی، از جمله UCVA و BSCVA، رفرکشن معادل کروی (SE) و کراتومتري، و کدورت قرنيه کم‌تر، عملکردی بهتری داشت (P<۰/۰۵).^{۶۶}

Conductive Keratoplasty هدایت شده توسط توپوگرافی: درمانی برای قوز قرنيه پیش‌رفته

CK ممکن است در بازسازی ساختار قرنيه در چشم مبتلا به قوز قرنيه بدون ایجاد عوارض جانبی جدی موثر باشد و احتمالاً به اجتناب و یا به تاخیر انداختن پیوند قرنيه کمک‌کننده است.^{۶۷و۶۸}

کراس لینکینگ قرنيه همراه با کانداکتیو کراتوپلاستی

اخیراً نشان داده شد که بازسازی قرنيه با کانداکتیو کراتوپلاستی در بیماران مبتلا به قوز قرنيه به رغم اعمال CXL پس از آن، اثری موقت دارد. ابتدا کانداکتیو کراتوپلاستی در سمت مسطح‌تر قرنيه و به دنبال آن CXL انجام گرفت. بلافاصله پس از آن، بهبود توپوگرافیک قرنيه قابل توجه بود. با این حال، این اثر ۳ ماه پس از عمل نزل کرد و تا ماه ششم بعد از عمل بدون تغییر ماند.^{۶۹} (تصویر ۶).

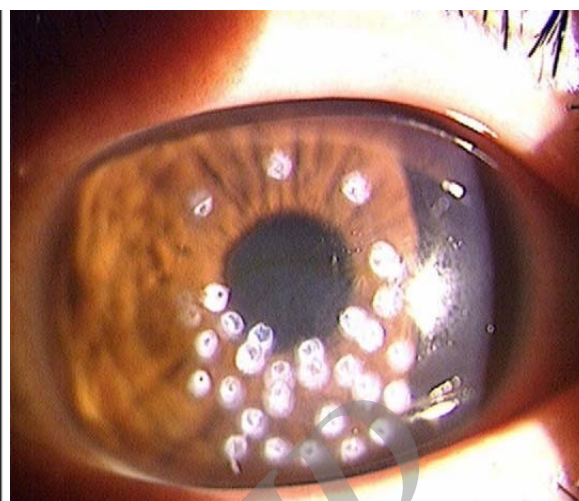
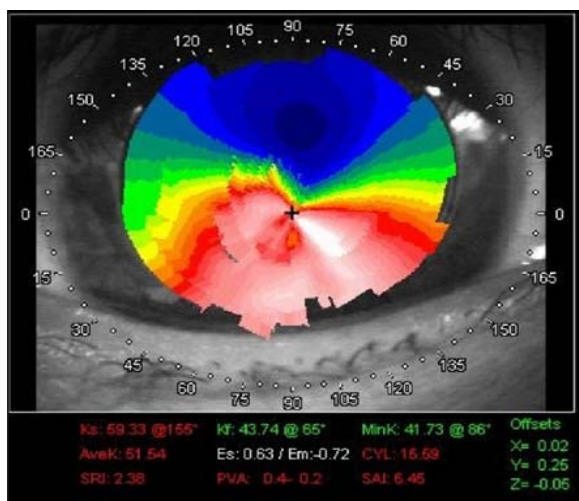


تصویر ۵- کراس لینکینگ قرنيه با اشعه UV و ریوفلاوین

فارماکوکینتیک

شواهد تجربی نشان داده‌اند که ریوفلاوین حساس‌کننده به نور و UVA با افزایش پیوندهای کووالانسی کلاژن مشابه فتوپلیمریزه شدن در پلیمرها، منجر به تقویت بافت قرنيه می‌شود. پیوند عرضی کلاژن باعث افزایش تشکیل پیوندهای کووالانسی درون و میان الیاف کلاژن توسط اکسیداسیون حساس شده به نور می‌شود که خود تثبیت بیومکانیکی قرنيه را به دنبال خواهد داشت. اساس این ایده ریشه در شواهد علمی مبتنی بر تاثیر پیوند عرضی طبیعی گلوکز در افزایش مقاومت قرنيه در بیماران دیابتی دارد. جالب توجه است که در این شرایط، قوز قرنيه به ندرت اتفاق می‌افتد. با پیوند عرضی، می‌توان به پیوندهای کووالانسی بیش‌تر میان مولکول‌های کلاژن دست یافت، که این مساله باعث تثبیت داربست کلاژن و تغییر خواص بافت خواهد شد.^{۶۱}

اثر پیوند عرضی در اعماق قرنيه به طور همگن توزیع نشده است. اثر سفت کردن در ۲۰۰-۳۰۰ میکرومتری قدامی قرنيه به علت جذب نور UV در این محل متمرکز شده است. با ظهور فن‌آوری کراس لینکینگ قرنيه جهت تثبیت کلاژن ضعیف شده در قوز قرنيه، طیف درمان قوز قرنيه هم‌اکنون شامل هم پیش‌گیری و هم درمان پیش‌رفت بیماری می‌شود. برای تغییر شکل قرنيه، اصلاح نزدیک بینی بالا و آستیگماتیسم و جلوگیری از پیش‌رفت کاتازی، استفاده از شیوه‌های درمانی مختلف از قبیل CXL، ICRS و IOLهای فیکس، به طور هم‌زمان یا متوالی، با احتمال زیاد برای درمان تمام جنبه‌های این بیماری رایج‌تر است. درمان با جاگذاری ICRS به طور قابل توجهی قرنيه را مسطح و منظم می‌کند و انجام CXL پس از آن، قرنيه تازه شکل گرفته را تثبیت می‌کند.^{۶۳و۶۲}



تصویر ۶- کانداکتیو کراتوپلاستی به کمک توپوگرافی

شیمفلاگ حاصل شد. بعد از اعمال روش درمانی بر روی انحنای قرنیه تغییرات قابل توجهی ملاحظه شد. مسطح‌سازی تحتانی یا اینفرنازال و Steepening سمت مخالف در تمام چشم‌ها قابل مشاهده بود. میانگین اثر مسطح‌سازی این روش، ۱۰/۶ دیوپتر بود. این کاربرد جدید ممکن است روشی امیدوارکننده برای درمان قوز قرنیه باشد. استفاده از این روش در انسان می‌تواند گزینه‌های درمانی بهبودی را در آینده ارائه دهد.^۷

Intracuring: به کار بردن کامپوزیت دندانپزشکی داخلی استرومایی قرنیه

در پنج چشم از جسد گوسفند توسط لیزر فمتوسکند تونلی درون استرومایی ساخته شد. از کامپوزیت ترمیمی دندان برای پر کردن تونل و لیزر دیود برای پلیمریزاسیون به مدت ۲۰ ثانیه استفاده شد. هم‌چنین ماده پلاستیکی تخت برای فشار بر قرنیه طی پلیمریزاسیون از یک ماده پلاستیکی مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر کراتومتریک در تمام چشم‌ها با استفاده از یک دوربین

منابع

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
- Ladan Espandar and Jay Meyer. Keratoconus: Overview and Update on Treatment Middle East Afr J Ophthalmol. 2010;17:15-20.
- Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:157-166.
- Rahmen W, Anwar S. An unusual case of keratoconus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006;43:373-375.
- Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111:440-446.
- Rabinowitz YS, Yang H, Rasheed K, Li X. Longitudinal analysis of the fellow eyes in unilateral keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44.
- Grünauer Kloevekorn C, Duncker GIKlin Monbl Augenheilkd. Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis. 2006;223:493-502.
- Ziaei H, MD; Jafarinasab MR, MD; Javadi MA, MD; Epidemiology of Keratoconus in Yazd Province. *Bina J Ophthalmol* 2010;16:9-18.
- Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, et al. The Dundee university Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye* 2008;22:534-541.
- Patel DV, Ku JY, Johnson R, et al. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye* 2009;23:586-592.
- Thota S, Miller WL, Bergmanson JP. Acute corneal hydrops: a case report including confocal and histopathological considerations. *Contact Lens Anterior Eye* 2006;29:69-73.
- Owens H, Gamble GD, Bjornholdt MC, et al. Topographic indications of emerging keratoconus in teenage New Zealanders. *Cornea* 2007;26:312-318.
- Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:211-217.
- Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, et al. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye* 2007;21:614-623.
- Hollingsworth JG, Efron N, Tullo AB. In vivo corneal microscopy in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25:254-260.
- Parker J, Ko WW, Pavlopoulos G, et al.

- Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J Refract Surg* 1996;12:180-183.
17. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: Dundee university scottish keratoconus study (DUSKS). *Contact Lens Anterior Eye* 2006;29:123-126.
 18. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, et al. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea* 2008;27:874-878.
 19. Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, et al. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet* 2005;42:88-94.
 20. Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1081-1086.
 21. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29:345.
 22. Määttä M, Heljasvaara R, Sormunen R, et al. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus and scarred human corneas. *Cornea* 2006;25: 341-349.
 23. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, et al. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1507-1510.
 24. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, et al. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:1117-1124.
 25. Shrapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985;99:659-63.
 26. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:38-40.
 27. Litcher H, Loya N, Sagie A, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 2000;129:667-668.
 28. Javadi MA, Seadat H, Jafarinasab MR. Association of Keratoconus and Mitral Valve Prolapse Iran. *J Ophthalmic Res* 2007;2:15-18.
 29. Arntz A, Durán JA, Pijoán JI. Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:659-64.
 30. Hom M, Bruce AS. Manual of contact lens prescribing and fitting. London: Butterworth-Heinemann; 2006. p. 503-44.
 31. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30:1510-1516.
 32. Lembach RG. Use of contact lenses for management of keratoconus. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16:383-394.
 33. Cohen AW, Goins KM, Sutphin JE, et al. Penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Int Ophthalmol* 2010;30:675-681.
 34. Javadi MA, Feizi S, Kanavi MR, et al. Acute hydrops after deep anterior lamellar keratoplasty in a patient with keratoconus. *Cornea* 2011;30:591-594.
 35. Colin J, Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:379-386.
 36. Arne JL, Fournié P. Keratoconus, the most common corneal dystrophy. Can keratoplasty be avoided? *Bull Acad Natl Med* 2011;195:113-129.
 37. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007;143:236-244.
 38. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:978 -985.
 39. Siganos D, Ferrara P, Chatzinikolas K, et al. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1947-1951.
 40. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:812- 820.
 41. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease—a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:154-167.
 42. Gharaibeh AM, Muhsen SM, Abukhader IB. KeraRing IntraStromal Corneal Ring Segment for Correction of Keratoconus. *Cornea* 2012;31:115-120.
 43. Alio JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:978-985.
 44. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease—a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:154-67.
 45. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1886-1891.
 46. Ertan A, Kamburoglu G, Bahadir M. Intacs insertion with the femtosecond laser for the management of keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:2039-2042.
 47. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, et al. Intacs inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22:764-771.
 48. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:775-779.
 49. Alio JL, Piñero DP, Daxer A. Clinical Outcomes after Complete Ring Implantation in Corneal Ectasia Using the Femtosecond Technology. *Ophthalmology* 2011;118:1282-1290.
 50. Mahmood H, Venkateswaran RS, Daxer A. Implantation of a complete corneal ring in an intrastromal pocket for keratoconus. *J Refract Surg* 2011;27:63-68.
 51. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, et al. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* 2006;25:29-33.
 52. Sansanayudh W, Bahar I, Kumar NL, et al. IntraStromal corneal ring segment SK implantation for moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:110-113.
 53. Colin J, Velou S. Implantation of Intacs and a refractive intraocular lens to correct keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:832-834.
 54. Alfonso JF, Fernandez-Vega L, Lisa C, et al. Collagen

- copolymer toric posterior chamber phakic intraocular lens in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:906-916.
55. Kamburog`lu G, Ertan A, Bahadır M. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lens following Intacs in a patient with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:528-530.
 56. Coskunseven E, Jankov II MR, Hafezi F. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:2084-2091.
 57. Iovieno A, Eve Légaré M, Rootman DB. et al. Intracorneal Ring Segments Implantation Followed By Same-day Photorefractive Keratectomy and Corneal CollagenCross-linking in Keratoconus. *J Refract Surg* 2011;27:915-918.
 58. EI Awaday H, ShawkyM, Ghanem AA .Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. *Eur J Ophthalmol* 2011.
 59. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-aiduced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-627.
 60. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen; preliminary refractive results in an Italian study. *J Refract Surg* 2006;32:837-845.
 61. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Comparative study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. In press, *J Cataract Refract Surg* 2009.
 62. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-a light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:111-114.
 63. Jankov Ii MR, Jovanovic V, Delevic S, et al. Corneal collagen cross-linking outcomes: review. *Open Ophthalmol J* 2011;5:19-20.
 64. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, et al. Simultaneous Topography-Guided PhotorefractiveKeratectomy Followed by Corneal CollagenCross-linking for Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011;152:748-755.
 65. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, et al. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S807-S811.
 66. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S812-S818.
 67. Lyra JM, Trindade FC, Lyra D, et al. Outcomes of radiofrequency in advanced keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1288-1295.
 68. Kato N, Toda I, Kawakita T, et al. Topography-Guided Conductive Keratoplasty: Treatment for Advanced Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2010;150:481-489.
 69. Alió JL, Claramonte PJ, Cáliz A, et al. Corneal modeling of keratoconus by conductive keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:190-197.
 70. Gursoy OF, Goker S. Intracuring: intrastromal corneal application of dental flowable composite. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:509-513.

Archive