

کراتوکونوس و بیماریهای مادرزادی دژنراتیو قلبی

مجید محمدی^۱، محمدرضا سلیمانی^۱، حسین موحدان^۲

خلاصه

سابقه و هدف: افزایش شیوع بیماریهای مادرزادی دژنراتیو قلبی در کسانی که کراتوکونوس چشمی دارند در گزارشهای متعددی بیان شده است. هدف از این مطالعه تعیین میزان همبستگی بیماریهای مادرزادی قلبی با کراتوکونوس می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه موردی - شاهدی ۳۰ بیمار پی در پی کراتوکونوسی به همراه ۳۰ فرد با همان طیف سنی و جنسی بدون بیماری کراتوکونوس مورد معاینه اکوکاردیوگرافی و سمع قلبی قرار گرفتند. اندازه‌های بدست آمده در دو گروه از نظر وجود بیماریهای مادرزادی قلبی با استفاده از نسبت (odds ratio) مقایسه شدند.

یافته ها: پرولاپس دریچه میترال در ۹۰٪ افراد گروه کراتوکونوسی وجود دارد که این نسبت در گروه کنترل ۴۰٪ بود (odds ratio = ۱۳/۵). همچنین ارتباط معنی داری بین باز بودن سوراخ بین دو دهلیز «P.F.O» ۱ گروه مورد ۶۳/۳٪، گروه کنترل = ۲۶/۶٪ و (odds ratio = ۴/۷۵) و پرولاپس دریچه سه لختی «T.V.P» (گروه مورد ۴۰٪، گروه کنترل ۱۳/۳٪) و (odds ratio = ۴/۳۳) مشاهده شد.

نتیجه گیری: ارتباط معنی دار آماری بین کراتوکونوس و بیماریهای مادرزادی قلبی وجود دارد که حدس زده می شود نشانه یک بیماری فراگیرتر متابولیسیم کلاژن باشد و برای اثبات این پدیده نیاز به مطالعات بیوشیمیایی و کلینیکی بیشتر می باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری مادرزادی قلب، پرولاپس دریچه میترال، باز بودن سوراخ بین دو دهلیز قلب، پرولاپس دریچه سه لختی

مقدمه

بدلایل مخروطی شدن قرنیه، آستیگماتیسم نامنظم و ایجاد اسکار در قرنیه ایجاد نماید [۲] محققین متعددی گمان کرده‌اند که کراتوکونوس یک بیماری مستقل نمی باشد و شاید به عنوان یک علامت غیر اختصاصی

کراتوکونوس یک بیماری مزمن، پیشرونده و غیر التهابی نازک شدن ناحیه مجاور مرکزی قرنیه است که اغلب در دوران بلوغ آشکار می شود [۱]. این بیماری می تواند درجات مختلفی از اختلالات بینایی را

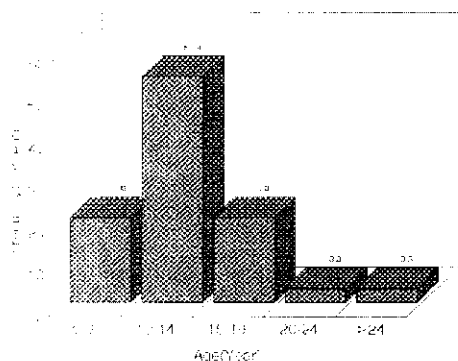
۱- استادیار بخش چشم دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲- استادیار بخش چشم دانشگاه علوم پزشکی شیراز

جهت بررسی از نظر وجود علائم برآمدگی مخروطی قرنیه، خطوط استرسی قرنیه، حلقه فلیشر، اسکارهای استروما، آستیگماتیسم نامنظم زیاد و پرش تصویر مشخص در کراتومتری صورت گرفت [۹]. تمام بیماران گروه مورد و شاهد به عنوان کراتوکونوسی به کار دیولوژیست معرفی و مورد معاینه بالینی قلبی و اکوکاردیوگرافی دو بعدی M-mode قرار گرفتند. برای اندازه‌گیری و مقایسه میزان ارتباط کراتوکونوس با متغیر مستقل بیماریهای قلبی از نسبت odds استفاده شد.

نتایج

گروه کراتوکونوسی شامل ۱۸ مرد (۶۰٪) و ۱۲ زن (۴۰٪) بودند. گروه کنترل نیز همین نسبت جنسی را داشتند. طیف سنی گروه مورد مطالعه از ۲۵-۵ سال (میانگین ۱۲/۵ سال) متغیر بود. این طیف در مورد گروه کنترل نیز از ۲۵-۵ سال (میانگین ۱۱/۸ سال) بود.



نمودار شماره ۱ توزیع سنی گروه کراتوکونوسی

از همه بیماران کراتوکونوسی ۱۰ نفر (۳۳/۳٪) با عینک دید قابل قبول داشتند. ۴ نفر (۱۳/۳٪) بوسیله لنز تماسی سخت به تنهایی یا به همراه عینک درمان شده بودند و ۱۶ نفر (۵۳/۳٪) تحت عمل پیوند قرنیه قرار گرفته بودند.

چشمی و نشاندهنده بیماری سیستمیک وسیعتری باشد [۳]

ارتباط بین کراتوکونوس و بعضی بیماریهای سیستمیک از جمله اختلالات اتوپیک، سندرم داون، Osteogenesis imperfecta و بیش تحریکی مفاصل (Joint hypermobility) در بعضی گزارشها مطرح شده است [۵ و ۶]. بعضی از پژوهشگران افزایش شیوع بیماریهای مادرزادی دژنراتیو قلبی مثل پرولاپس دریچه میترال (M.V.P) را در بیماران کراتوکونوسی گزارش نموده و برخی این ارتباط را انکار کرده‌اند [۸، ۷، ۶]. برای روشن شدن این ارتباط احتمالی یک مطالعه موردی-شاهدی برنامه ریزی شد.

بیماران و روش‌ها

در این مطالعه آینده نگر prospective ۳۰ بیمار کراتوکونوسی که در بین سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۳ به درمانگاه چشم پزشکی دانشگاه شیراز مراجعه نمودند از نظر وجود بیماریهای مادرزادی دژنراتیو قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. در مقابل ۳۰ مراجعه کننده دیگر را که هیچ علامت بالینی و کراتومتری از وجود کراتوکونوس نداشتند و در همان طیف سنی و جنسی بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب کرده و بر روی آنها هم بررسی‌های قلبی مشابه گروه اول انجام شد. تمام بیماران با هر درجه‌ای از کراتوکونوس علیرغم شدت بیماری، سیر بیماری و درمانهای انجام شده در مطالعه وارد شدند و از طرفی بیمارانی را که بیماریهای سیستم کلاژن شناخته شده مثل سندرم مارفان داشتند از مطالعه حذف شدند [۹].

در ابتدا فرم اطلاعاتی شامل نام، جنس، سن، سن تشخیص کراتوکونوس، نسبت خانوادگی والدین و درمانهای انجام شده بر روی آنها تهیه شد. تشخیص بیماری کراتوکونوس بر اساس تاریخچه بیماری شناخته شده قلبی و معاینه با اسلیت لامپ و کراتومتر

دهلیز (A.S.D). ارقام بدست آمده و نسبتهای هر کدام از این موارد در جدول ۱ نشان داده شده است.

اشکالات مادرزادی قلبی که در بیماران یافت شدند عبارت بودند از پرولاپس دریچه میترال (M.V.P)، باز بودن سوراخ بین دو دهلیز (P.F.O)، پرولاپس دریچه سه لختی (T.V.P) و نقص دیواره بین دو

جدول ۱ یافته‌های قلبی افراد مورد مطالعه

p.value	Odds atio	گروه کنترل		گروه کراتوکونوس		بیماریها
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	
	۱۳/۵	۴۰	۱۲	۹۰	۲۷	M.V.P
<۰/۰۵	۴/۷۵	۲۶/۶	۸	۶۳/۳	۱۹	P.F.O
<۰/۰۵	۴/۳۳	۱۳/۳	۴	۴۰	۱۲	T.V.P
<۰/۱	مشخص نشد	۰	۰	۶/۶	۲	A.S.D

P Value: نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه کراتوکونوس و گروه کنترل است.

NS: اختلاف معنی دار نیست.

MVP= Mitral Valve Prolapse
PFO= Patent foramen ovale
IUP= Tricuspid valve prolapse
ASD= Atrial septal defect

بحث

M.V.P اولیه شایعترین آنومالی دریچه‌ای قلبی در جهان می باشد که شیوع آن بین ۱-۳۳٪ بسته به محل مورد مطالعه و تکنیک بررسی و حتی نتایج بعد از جراحی و اتوپسی تخمین زده می شود [۱۲، ۱۱]. یافته‌های بیوشیمیایی امروزی نشان میدهند که اشکال اساسی در کراتوکونوس متابولیسم غیر طبیعی کلاژن گلیکوپروتئین‌های قرنیه است [۳]. در این مطالعات کاهش کلی کلاژن، افزایش گلیکوپروتئین‌ها، کاهش آنزیم G6PD، کاهش هیدروکسیلاسیون لیزین و بعضی تغییرات دیگر نشان داده شده اند [۳، ۱]. در کشت سلولهای استرومای قرنیه افرادی که کراتوکونوس دارند نیز انتشار غیر طبیعی پروتئین‌های ساخته شده در محیط کشت و کاهش تولید هپارین سولفات دیده شده است [۱۴]. اتیلوژی M.V.P نیز کاملاً شناخته شده نیست. تغییرات هیستوپاتولوژیکی شامل جایگزینی کلاژن طبیعی بافت‌های دریچه قلب با موکوپلی‌اسکاریدهای

کراتوکونوس به عنوان مخروطی شدن قرنیه بدلیل نازکی پیشرونده منطقه مجاور مرکزی شناخته شده است [۲]. مهمترین عامل در تشخیص این بیماری سن شروع آن است. اکثر بیماران این مطالعه بین ۲۵-۵ سال باقله شیوع بین ۱۴-۱۰ سال بودند (نمودار I). اهمیت دوران بلوغ را در بروز علایم این بیماری نمی توان نادیده گرفت و عوامل مختلفی از قبیل رشد سریع اسکلتی و نمو اندامهای جنسی ثانویه محققین را متوجه اهمیت نقش هورمونهای رشد و جنسی نموده است [۲].

پرولاپس دریچه میترال (M.V.P) یک دژنراسیون غیر التهابی دریچه میترال است که باعث برگشتن این دریچه بداخل دهلیز چپ به هنگام سیستول می شود. تشخیص این بیماری را اگرچه می توان بوسیله معاینات سمع قلبی انجام داد ولی تشخیص دقیقتر توسط اکوکار دیوگرافی انجام می شود [۱۰].

دیگر اختلالات قلبی که در افراد کراتوکونوسی دیده شده است **chordae tendinae** کاذب در بطن چپ است که توسط **Bermudez** در سال ۱۹۸۵ به نسبت ۷۵٪ گزارش شده است [۷]. گرچه این یافته در بیماران مطالعه حاضر مشاهده نشد. البته در مطالعه ما یافته‌های گزارش نشده‌ای مثل **T.V.P** و **P.F.O** نیز بدست آمد که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری با گروه کنترل داشتند.

نتیجه گیری

در اینکه بین دو بیماری کراتوکونوس و **M.V.P** ارتباط معنی داری وجود دارد شکی نیست ولی اینکه عامل بوجود آورنده این دو بیماری چیست و اختلال اصلی در کجاست هنوز یافته‌های مستدلی وجود ندارد. توصیه می‌شود برای روشن شدن این ارتباط مطالعات بیوشیمیایی، هیستوپاتولوژیکی و کلینیکی بیشتری صورت پذیرد. از طرفی بدلیل اهمیت حیاتی هر دو بیماری و لزوم تشخیص زودتر آنها توصیه می‌شود که هم چشم پزشکان و هم متخصصین قلب از این ارتباط آگاهی مناسب داشته و بیماران خود را جهت تشخیص به موقع به یکدیگر ارجاع دهند.

تشکر و قدردانی

در پایان از جناب آقای دکتر حمید خوش نیت استادیار بخش چشم دانشگاه شیراز که در معاینه بیماران ما کمال همکاری را نمودند و همچنین از آقای دکتر بابایی متخصص قلب عضو هیئت علمی دانشگاه شیراز که معاینات قلبی بیماران ما را به عهده داشتند صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم. از آقای حمید بخشی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان نیز که در باز خوانی این مقاله ما را راهنمایی نمودند قدر دانی می‌نماییم.

اسید هیالورونیک و سولفات کندرویتین مشخص شده است [۱۵]. در پیچه‌های قلبی انسان نیز مانند قریه حاوی کلاژنهای نوع **I** و **AB** می‌باشند که تغییرات در متابولیسم آن‌ها می‌تواند اختلالات مشابهی ایجاد کند [۱۶].

برای اولین بار **Thomas I. Beardsley** و همکارانش در سال ۱۹۸۲ ارتباط بین کراتوکونوس و **M.V.P** را گزارش نمودند. آن‌ها ۳۲ بیمار کراتوکونوسی را با گروه کنترل مقایسه نمودند و شیوع ۳۸٪ بیماری در پیچه‌ای را در گروه کراتوکونوس در مقابل ۱۳٪ گروه کنترل یافتند [۸]. در سال ۱۹۹۱ **Debra** و همکاران ۹۵ بیمار کراتوکونوسی را با ۹۶ فرد کنترل از نظر وجود **M.V.P** مورد بررسی قرار دادند ولی هیچ تفاوت معنی داری در این دو گروه مشاهده نمودند [۶].

در سال ۲۰۰۰ **Lichter** و همکاران مطالعه جالب دیگری در این مورد انجام دادند. ایشان بر عکس عمل نمودند و تصمیم گرفتند میزان شیوع کراتوکونوس را در بیماران دارای **M.V.P** مشخص نمایند. ۳۶ بیمار ثابت شده **M.V.P** را با گروه کنترل ۲۵ نفری از نظر وجود کراتوکونوس مقایسه نمودند. نتایج آن‌ها نشان داد که شیوع کراتوکونوس در گروه مورد مطالعه ۲۲/۲٪ بود در مقابل گروه کنترل که فقط ۲٪ بود [۱].

مطالعه حاضر نشان داد که افزایش شیوع **M.V.P** در بیماران کراتوکونوسی در مقایسه با گروه کنترل معنی دار است. (۹۰٪ در مقابل ۴۰٪ یا **odds ratio** ۱۳/۵). البته هنوز نمی‌توان یک فاکتور اتیولوژیکی مشترک را در بین این دو بیماری مشخص کرد ولی آنچه مسلم است این است که همزمانی این دو بیماری می‌تواند ناشی از اختلالات ناشناخته در سیستم مرانشیمی انسان باشد.

منابع

- [1] Beardsley TL, Foulks GN: An association of keratoconus and M.V.P, *Ophthalmol*, 1982, 89: 35-37
- [2] Cannon DJ, Foster CS: Collagen Cross linking in keratoconus. *Invest Ophthalmol*. 1987, 17: 63-5
- [3] Debra AS, Eric TV, George OW, et al: Lack of association between keratoconus, M.V.P and joint hypermobility. *Ophthalmol*, 1991, 98: 170-176
- [4] Devereux RB: M.V.P. *Circulation*, 1976, 54: 3-14
- [5] Fracisco JB: Association of keratoconus and false chordae tendinae in the left ventricle. *AmJ Ophthalmol*, 1989, 108: 94-98
- [6] Gasset AR: Simplified refracting technique in keratoconus. *Ann. Ophthalmol*, 1975, 7(1): 117-121
- [7] Gilbert BW, Schatz RA, Von Ramm OT, et al: MVP, Two dimensional echocardiographic and angiographic evaluation. *Circulation*. 1976, 54: 716-23
- [8] Hammer D, Leier CV, Baba N, et al: Altered collagen composition in a prolapsing mitral valve with ruptured chordae tendinae. *AmJMed*. 1976, 67: 863-66
- [9] Karseras AG, Ruben M: Aetiology of keratoconus. *BrJ phthamol*, 1976,60: 522-525.
- [10] Krachmer JH, Feder RS, Belin MW: Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning. *Surv Ophthalmol*, 1984, 28: 293-322.
- [11] Lichter H: Keratoconus and mitral valve prolapse. *AmJ Ophthalmol*, 2000, 129: 667-668.
- [12] Rabinowitz SY: Major review of keratoconus. *Surv. Ophthalmol*, 1998, 42: 297-319
- [13] Ruben M: Keratoconus. In contact lenses, medical aspects P.G. Publishing medical books, 1989: 141-142.
- [14] Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, et al: M.V.P in the general population: The Framingham study. *Am Heart J* 1983, 106: 571-576
- [15] Tsung O. Cheng: Mitral leaflet billowing and prolapse, its prevalence around the world. *Angiology*, 1989, Feb: 77-87
- [16] Yue BY, Baum JL, Silbert JE: Collagen synthesis by cultures of stromal cells from patients with keratoconus and normal human. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976, 86: 462-72.