

میزان اشک قبل و بعد از دریافت سیکلوسپورین در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه

دکتر مرسل مهریار^۱، دکتر علیرضا غفاریه^۲، دکترنازآفرین هنریشه^۲، دکتر محسن فروردین^۱ و دکتر اسداله کتباب^۱

چکیده

هدف: تعیین میزان ترشح اشک در بیماران دریافت‌کننده پیوند آلوگرافت کلیه، قبل و بعد از شروع سیکلوسپورین به عنوان سرکوب‌کننده دستگاه ایمنی.

روش پژوهش: بیماران با نارسایی پیش‌رفته کلیه که از تاریخ ۱۳۷۹/۷/۷ تا ۱۳۷۹/۱۱/۳ در بیمارستان نمازی شیراز تحت عمل جراحی پیوند کلیه قرار می‌گرفتند، به عنوان جمعیت مورد مطالعه انتخاب شدند. آزمون شیرمر II (با زمان ۴ دقیقه) برای هر دو چشم، قبل از تجویز سیکلوسپورین و همچنین سه بار بعد از انجام عمل پیوند و دریافت سیکلوسپورین انجام گردید.

یافته‌ها: پانزده بیمار شامل ۸ مرد و ۷ زن در سنین ۲۲/۲±۲۶/۹۶ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میزان ترشح اشک نسبت به قبل از دریافت سیکلوسپورین، افزایش معنی‌داری پیدا کرد؛ به این ترتیب که میانگین میزان ترشح اشک از ۱۸/۸۳±۰/۹۵۳ میلی‌متر در ۴ دقیقه در روزهای ۱ تا ۷ قبل از شروع سیکلوسپورین، به ۲۸/۴۳۳±۱/۵۶۴ یک ماه بعد، ۲۸/۶۳۳±۱/۲۶۷ سه ماه بعد و ۲۸/۴۶۷±۱/۳۶۹ پنج ماه بعد از تجویز سیکلوسپورین افزایش یافت (P < ۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: میزان ترشح اشک پس از تجویز سیکلوسپورین سیستمیک به عنوان سرکوب‌کننده ایمنی در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه، افزایش می‌یابد. ترشح بالای اشک، طی شش ماه پی‌گیری بیماران، همچنان ادامه داشت که می‌تواند به عنوان یک عارضه جانبی دلخواه و در عین حال پیش‌بینی‌نشده سیکلوسپورین، در نظر گرفته شود. این افزایش ترشح، حتی در بیمارانی که دارای سطوح اولیه طبیعی ترشح اشک بودند نیز وجود داشت.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۲؛ سال ۹، شماره ۲: ۱۵۸-۱۵۵.

• پاسخ‌گو: دکتر مرسل مهریار

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی فسا

۲- پزشک عمومی

🏢 شیراز- بیمارستان نمازی

تاریخ دریافت مقاله: ۲۳ آذر ۱۳۸۱

تاریخ تایید مقاله: ۱۷ آذر ۱۳۸۲

مقدمه

مانده است و در بسیاری از موارد، درمانی که دارای نتایج فوری باشد، وجود ندارد. هدف از درمان در خشکی چشم، کنترل و یا حذف علائم، حفظ بینایی و پیش‌گیری از عوارض ثانویه به التهاب و خشکی چشم است.^۱

با آن که درصد زیادی از جمعیت دنیا، به ویژه جمعیت بالای ۴۰ سال، به خشکی چشم مبتلا هستند؛ هنوز نحوه برخورد با این بیماری و درمان آن، به صورت یک مشکل باقی

استفاده شد؛ با بی‌حسی ملتحمه، تنها بخشی از ترشح رفلکسی اشک که مربوط به تحریک ملتحمه می‌باشد، حذف می‌گردد و آن قسمت از ترشح رفلکسی اشک که مربوط به تحریک پلک و مژه‌ها می‌باشد، همچنان باقی می‌ماند. میانگین میزان ترشح اشک اندازه‌گیری شده از دو چشم، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت تا بتوان برای هر بیمار، در هر مرحله از مطالعه، تنها یک عدد را در نظر گرفت^{۱۰-۱۲}. این کار برای سهولت آزمون‌های آماری انجام شد. مقایسه مقادیر، به وسیله طرح اندازه‌گیری‌های مکرر، صورت گرفت و سپس آزمون Bonferroni انجام گردید.

یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه شامل ۸ مرد و ۷ زن در سنین ۲۲،۲±۲۲،۹۶ سال (۱۹ تا ۵۷ سال) بودند. میزان ترشح اشک، قبل و بعد از شروع سیکلوسپورین در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- میزان ترشح اشک در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه تحت درمان با سیکلوسپورین، براساس تست شیرمر II

شماره	سن (سال)	میزان ترشح اشک بر حسب میلی‌متر در ۴ دقیقه		
		قبل از دارو	۱ ماه بعد	۳ ماه بعد
۱	۲۰	۱۷،۵	۱۹	۲۲
۲	۲۲	۲۴	۲۵	۲۲
۳	۴۰	۱۴،۵	۲۸	۲۹
۴	۱۹	۱۷	۱۷	۲۲
۵	۲۸	۲۴	۳۶	۲۵
۶	۲۷	۱۸	۲۴،۵	۲۲
۷	۴۳	۲۳	۲۳	۲۴
۸	۲۵	۱۷،۵	۲۲	۲۱
۹	۴۵	۱۶	۲۲	۲۴
۱۰	۲۳	۱۴	۲۷	۲۸
۱۱	۴۴	۲۲	۳۱،۵	۲۳
۱۲	۳۵	۲۳،۵	۲۲	۲۴
۱۳	۲۱	۱۵	۲۳	۲۵
۱۴	۵۷	۱۵،۵	۲۴،۵	۲۶
۱۵	۳۴	۲۱	۲۲	۲۴

در سال‌های آینده، احتمالاً شاهد درمان‌های جایگزین جدید برای خشکی چشم و بیماری‌های سطح خارجی چشم خواهیم بود.^۲ سرکوب التهاب به عنوان عامل بیماری در بسیاری از بیماران، به وسیله یک سرکوب‌کننده ایمنی مانند سیکلوسپورین، یک رویکرد درمانی جدید و جالب می‌باشد که در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات محدودی نشان داده‌اند که این نوع درمان می‌تواند ترشح اشک را افزایش دهد.^{۳-۹}

روش پژوهش

تمام بیماران که بین مهر و بهمن سال ۱۳۷۹ در بیمارستان نمازی شیراز تحت عمل جراحی پیوند کلیه قرار می‌گرفتند، انتخاب شدند. این بیماران فاقد مسایلی نظیر بارداری، استفاده از لنز تماسی، التهاب و عفونت چشمی، استفاده از داروهای چشمی، ضربه به چشم، هرگونه جراحی چشمی در ۶ ماه قبل و هرگونه بیماری چشمی یا سیستمیک مخدوش‌کننده بودند.

پانزده بیمار، از نظر میزان ترشح اشک، ۱ تا ۷ روز قبل از دریافت سیکلوسپورین و یک ماه، ۳ ماه و ۵ ماه پس از عمل جراحی پیوند کلیه و دریافت سیکلوسپورین، در درمانگاه چشم‌پزشکی مطهری شیراز بررسی گردیدند. این بررسی به وسیله یک نفر و در ساعات ۹ تا ۱۱ بامداد انجام شد.

به بیماران از یک روز قبل از عمل جراحی، سیکلوسپورین تجویز می‌گردید. سیکلوسپورین براساس خویشاوند بودن یا نبودن دهنده پیوند، با مقدار ۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز شروع می‌شد و میزان آن پس از عمل براساس نیاز بیمار، به وسیله متخصص نفرولوژی تنظیم می‌گردید. متأسفانه سطح خونی سیکلوسپورین بیماران به علت نامشخص بودن زمان لازم جهت پاسخ آزمایشگاه و به موقع گزارش نشدن آن‌ها، در این مطالعه منظور نگردید. در مورد هر بیمار، آزمون شیرمر II (با زمان ۴ دقیقه) همراه با بی‌حسی موضعی (با استفاده از قطره تتراکایین چشمی ۰/۵ درصد) برای هر دو چشم جداگانه انجام گردید. از بی‌حسی موضعی برای حذف بخش تحریکی ترشح اشک استفاده شد و بدین ترتیب تنها میزان ترشح پایه اشک، اندازه‌گیری گردید. البته در آزمون شیرمر II که در این مطالعه

ترشح اشک، پس از ۶ ماه پی‌گیری بیماران، هم‌چنان بالا بود و کاهش قابل توجهی در میزان ترشح اشک در این مدت مشاهده نشد. این مساله این فرضیه را مطرح می‌کند که سیکلوسپورین در مقادیر کم‌تر از مقادیر درمانی به عنوان سرکوب‌کننده ایمنی هم ممکن است اثر افزایشده بر ترشح اشک داشته باشد. بنابراین، سیکلوسپورین سیستمیک در مقادیر بسیار پایین که باعث سمیت کلیوی، افزایش فشار خون و یا افزایش احتمال عفونت و بدخیمی لنفاوی نشود؛ می‌تواند برای درمان بیماران مبتلا به نشانگان خشکی چشم در نتیجه کاهش ترشح اشک، مفید باشد. فقدان تفاوت‌های فصلی در میزان ترشح اشک پس از تجویز سیکلوسپورین می‌تواند گواه بر این امر باشد که افزایش ترشح اشک در ارتباط با داروست.

بررسی نشانگرهای التهابی نشان داده است که این نشانگرها در یاخته‌های ملتحمه بیماران مبتلا به کراتوکونژنکتیویت سیکا (KCS) بیش‌تر از افراد عادی مشاهده می‌شود.^{۱۴} این نشانگرها که عبارتند از HLA DR، CD۴۰، legand، CD۴۰، APO ۲،۷؛ پس از ۶ ماه درمان با سیکلوسپورین موضعی، کاهش قابل توجهی پیدا می‌کنند.^{۱۵}

مشخص نیست که وجود التهاب در بیماران KCS، یک پدیده اولیه است یا نتیجه خراش‌های پی‌درپی سطح چشم پس از کمبود اشک می‌باشد. در هر دو صورت، این اطلاعات تاییدی بر استفاده از درمان ضدالتهابی با یا بدون متعادل‌کننده‌های سطح ایمنی در بیماران مبتلا به KCS می‌باشد. این واقعیت که سیکلوسپورین میزان ترشح اشک را حتی در بیمارانی که علایمی از خشکی چشم نداشته‌اند و دارای میزان ترشح اشکی اولیه طبیعی بودند افزایش می‌دهد، جالب توجه است.

در یک مطالعه مشابه، ترشح اشک در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه که تحت درمان با سیکلوسپورین سیستمیک بودند، افزایش قابل ملاحظه داشته و طی ۱۸ ماه پی‌گیری بیماران، هم‌چنان بالا باقی مانده بود.^۷

از آن‌جا که افراد مورد مطالعه قبل از شروع درمان با سیکلوسپورین و انجام عمل پیوند نیز شکایتی از خشکی چشم نداشته‌اند؛ ممکن است سیکلوسپورین، فعال‌کننده قابلیت

میزان ترشح اشک بعد از شروع سیکلوسپورین، افزایش معنی‌داری نسبت به قبل از آن پیدا کرد. میانگین میزان ترشح اشک از $18,83 \pm 0,953$ میلی‌متر در ۴ دقیقه در روزهای ۱ تا ۷ قبل از شروع سیکلوسپورین، به $28,433 \pm 1,564$ میلی‌متر در یک ماه بعد، $28,633 \pm 1,267$ میلی‌متر سه ماه بعد و $28,467 \pm 1,369$ میلی‌متر پنج ماه بعد از تجویز سیکلوسپورین افزایش یافت ($P < 0,001$). به بیان دیگر میزان ترشح اشک ۱ ماه، ۳ ماه و ۵ ماه پس از شروع سیکلوسپورین به ترتیب ۵۰ درصد، ۵۲ درصد و ۵۱ درصد افزایش نشان داد ($P < 0,001$). بین مقادیر اندازه‌گیری‌شده اشک در زمان‌های یک ماه، ۳ ماه و ۵ ماه پس از شروع سیکلوسپورین، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

بین مقادیر ترشح اشک از دو چشم در هر بیمار، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. بیماران قبل از دریافت سیکلوسپورین شکایتی از خشکی چشم نداشتند. هم‌چنین پس از دریافت سیکلوسپورین نیز، به‌رغم افزایش معنی‌دار میزان اشک، هیچ یک از بیماران شکایتی از افزایش ترشح اشک نداشتند.

بحث

افزایش ترشح اشک به وسیله سیکلوسپورین موضعی و سیستمیک، پیش‌تر گزارش شده بود.^{۹-۱۳} در بیش‌تر مطالعات پیشین، سیکلوسپورین به صورت موضعی و با مقادیر مختلف، ۰٫۱-۵ درصد، ۰٫۱ درصد و ۱ درصد استفاده شده و تنها در دو مطالعه به صورت سیستمیک مصرف شده است.

مطالعه حاضر نشان داد که سیکلوسپورین، از نظر آماری ترشح اشک را به میزان معنی‌داری افزایش می‌دهد. استروئید، به صورت هم‌زمان با سیکلوسپورین، در جمعیت مورد مطالعه مصرف شده است و یک مطالعه پیش‌تر نشان داده است که پردنیزون می‌تواند ترشح اشک را افزایش دهد.^{۱۳} بنابراین ممکن است یک اثر هم‌افزایی (synergism) بین استروئید و سیکلوسپورین وجود داشته باشد که البته چنین ارتباطی باید در مطالعات گسترده‌تری بررسی گردد. از طرفی، چون استروئید و سایر داروها طی هفته‌های اول پس از انجام پیوند، به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابند، شاید بتوان گفت که افزایش اشک نتیجه استفاده از سیکلوسپورین می‌باشد.

باشد. اگر این مساله در مطالعات گسترده‌تر نیز اثبات گردد، پیش‌رفت بزرگی در درمان یکی از رایج‌ترین مسایل چشم‌پزشکی حاصل می‌گردد.

ترشحی خفته در یاخته‌های اشکی حتی در غیاب خشکی چشم باشد که البته اثبات این ادعا نیازمند مطالعات بیش‌تری است. در پایان، مطالعه حاضر می‌تواند تاییدی بر گزارش‌های قبلی مبنی بر افزایش ترشح اشک چشم به وسیله سیکلوسپورین

منابع

- 1- Lemp MA. Report of the National Eye Institute: industry workshop on clinical trials in dry eye. *CLAO J* 1995;21:221.
- 2- Lemp MA. New strategies in the treatment of dry eye states. *Cornea* 1999;18:625-632.
- 3- Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporine a therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol* 1986;61(suppl):246-249.
- 4- Kazwan RL, Salibury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca: a useful model for human keratoconjunctivitis sicca. Treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-487.
- 5- Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, O'Connell M, Silverman MH. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-323.
- 6- Kervick GN, Pflugfelders SC, Haimovici R, Brown H, Tozman E, Yee R. Paracentral rheumatoid corneal ulceration: clinical features and cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1992;99:80-88.
- 7- Palmer SL, Bowen PA 2nd, Green K. Longitudinal tear study after cyclosporine in kidney transplant recipients. *Ophthalmology* 1996;103:670-673.
- 8- Novack GD. Ocular toxicology. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:108-112.
- 9- Palmer SL, Bowen PA II, Green K. Tear flow in cyclosporine recipients. *Ophthalmology* 1995;102:118-121.
- 10- Ederer F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects [editorial]. *Arch Ophthalmol* 1973;89:1-2.
- 11- Ederer F. Refereeing clinical research papers for statistical content [editorial]. *Am J Ophthalmol* 1985;100:735-777.
- 12- Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1186-1188.
- 13- Tabbara KF, Frayha RA. Alternate-day steroid therapy for patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Ophthalmol* 1983;358-361.
- 14- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-1363.
- 15- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-95.