

دکتر محمود نجابت- قطره سیکلوسپورین در دفع آندوتلیومی پیوند قرنیه

Topical Cyclosporine A 2% in Management of Endothelial Corneal Allograft Rejection

Nejabat M, MD; Khoshghadam J, MD; Katbab A, MD; Khoshniat H, MD; Jahadi HR, MD;
Movahedan H, MD; Salouti R, MD

Purpose: To determine whether adding 2% topical cyclosporine (CSA) to local and systemic steroids in treatment of endothelial corneal allograft rejection improves the outcome.

Methods: A prospective randomized treatment trial was carried out on 40 consecutive corneal graft recipients, presenting with the first episode of endothelial graft rejection in two groups. Group one (20 patients) received topical steroid eye drops and oral prednisolone (1 mg/kg). Group two (20 patients) received the same topical and systemic therapy plus 2% cyclosporine eye drops. The patients were followed up for three months and their clinical outcomes were evaluated by the rates and time for reversal of rejection.

Results: In group one, 14 (70%) cases had total reversal of graft rejection episode which started within a mean period of three days, but in the CSA group, it occurred in 18 (90%) cases which started within a mean period of 1.5 days ($P=0.21$). Among patients who sought treatment early (< 6 days), survival rates were 85% and 100%, respectively ($P=0.2$). In high risk patients, the rejection reversal rate was 66% in CSA group and 25% in the control group ($P=0.5$).

Conclusion: Addition of 2% CSA eye drop to topical and systemic steroids may improve the rates of graft rejection reversal. It may also decrease the interval between initiation of treatment and improvement of clinical signs.

Key words: cyclosporine A, penetrating keratoplasty, graft rejection

- Bina J Ophthalmol 2005; 10 (5): 613-619.

استفاده از قطره سیکلوسپورین ۲ درصد در درمان دفع آندوتلیومی پیوند قرنیه

دکتر محمود نجابت، دکتر جعفر خوشقدم، دکتر اسدا... کتباب، دکتر حمید خوشنیت، دکتر حمیدرضا جهادی، دکتر حسین موحدان و دکتر رامین صلوتی

چکیده

هدف: تعیین میزان پسرفت پدیده دفع پیوند، با افزودن قطره سیکلوسپورین A دو درصد به برنامه درمانی استروئید موضعی و خوراکی بعد از بروز علائم دفع پیوند قرنیه.

روش پژوهش: این پژوهش به روش مقایسه‌ای آینده‌نگر بر روی ۴۰ چشم از ۴۰ بیمار انجام شد که با علائم دفع پیوند قرنیه مراجعه کرده بودند. بیماران به شیوه تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با استروئید موضعی و خوراکی قرار گرفتند و در گروه دوم، قطره سیکلوسپورین ۲ درصد به درمان بالا افزوده شد. ویژگی‌های فردی بیماران، علت پیوند قرنیه و میزان موفقیت درمان پدیده دفع، بررسی و ارزیابی گردید. داده‌های به دست آمده با آزمون الگوی خطی کلی (general liner model) و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه اول ۱۴ مورد (۷۰ درصد) و در گروه سیکلوسپورین ۱۸ مورد (۹۰ درصد) به درمان پاسخ دادند و پدیده دفع پیوند درمان شد ($P=0.21$). بیماران پرخطر از نظر دفع پیوند در گروه اول، ۴ نفر بودند که فقط یک نفرشان به

درمان پاسخ داد و در گروه سیکلوسپورین ۳ نفر بودند که ۲ نفرشان به درمان جواب دادند ($P=0.5$). میانگین زمان آغاز پاسخ درمانی در گروه سیکلوسپورین (۱/۵ روز)، کم‌تر از گروه دیگر (۳ روز) بود. هم‌چنین میزان بقای پیوند در بیمارانی که زود مراجعه کرده بودند (کم‌تر از ۶ روز) در گروه یک، ۸۵ درصد و در گروه سیکلوسپورین، ۱۰۰ درصد بود ($P=0.2$). در مجموع، موفقیت درمان دفع پیوند قرنیه، با افزودن قطره سیکلوسپورین ۲ درصد افزایش یافت ولی این افزایش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: افزودن قطره سیکلوسپورین ۲ درصد به برنامه درمانی استروئید خوراکی و موضعی، باعث بهبود در درمان دفع آندوتلیومی پیوند قرنیه، هم در بیماران کم‌خطر و هم پرخطر و نیز کاهش تاخیر زمانی آغاز پاسخ درمانی می‌شود. البته برای اظهار نظر دقیق‌تر، به بررسی‌های بیش‌تر و با حجم نمونه زیادتر نیاز است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ سال ۱۰، شماره ۵: ۶۱۹-۶۱۳.

• پاسخ‌گو: دکتر محمود نجابت (e-mail: nejabatm@sums.ac.ir)

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- فلوشیپ قرنیه- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

شیراز- خیابان زند- ابتدای خیابان پوستچی- مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی پوستچی

تاریخ دریافت مقاله: ۵ دی ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۲ خرداد ۱۳۸۴

مقدمه

پیوند قرنیه، شایع‌ترین و موفقیت‌آمیزترین نوع عمل جراحی در همه انواع پیوند اعضا در انسان می‌باشد.^۱ امروزه، پیوند نفوذی قرنیه در بیش‌تر مراکز دانشگاهی کشور، به طور رایج برای بیماری‌های مختلف قرنیه انجام می‌شود. طی سال‌های گذشته، با پیشرفت‌هایی که در روش‌های جراحی، کاربرد میکروسکوپ، مواد و نخ‌های نوین بخیه، روش‌های بهتر نگهداری قرنیه (eye bank procedure) و استفاده از استروئیدها و داروهای سرکوب‌کننده ایمنی روی داده، موفقیت پیوند قرنیه افزایش چشم‌گیری یافته است؛ به گونه‌ای که در برخی گزارش‌ها، میزان بقای درازمدت قرنیه پیوندی را در افراد کم‌خطر از نظر دفع پیوند، تا ۹۵ درصد گزارش کرده‌اند.^۲

شایع‌ترین علت شکست پیوند قرنیه، دفع آن به وسیله دستگاه ایمنی و در اثر واکنش‌های ایمنی است و آندوتلیوم، به دلیل نقش مهمی که در شفافیت پیوند دارد، مهم‌ترین لایه‌ای است که درگیر دفع پیوند می‌شود. دکتر خدادوست نشان داد که در هر یک از لایه‌های قرنیه (اپی‌تلیوم، استروما و آندوتلیوم)، واکنش ایمنی می‌تواند رخ دهد و به دفع هر یک از

لایه‌ها به تنهایی یا با هم منجر گردد.^۳

با هر بار دفع پیوند قرنیه، شمار زیادی از یاخته‌های آندوتلیوم از بین می‌روند و در پایان ممکن است تعداد یاخته‌های باقی‌مانده برای شفاف نگاه داشتن قرنیه، کافی نباشد و در نتیجه، شفافیت قرنیه کاهش یابد و تیره گردد. بنابراین، موارد دفع پیوند قرنیه باید هرچه سریع‌تر و به طور کامل درمان شوند تا بتوان حداکثر یاخته‌های آندوتلیوم را برای حفظ شفافیت قرنیه نگهداری کرد.^۴

میزان شیوع دفع پیوند در مطالعات مختلف، از ۳/۵ تا ۶۵ درصد موارد بر اساس میزان و شدت رگ‌دار شدن قرنیه گیرنده، گزارش شده است.^۵ در حال حاضر درمان اصلی دفع پیوند قرنیه، استفاده از داروهای استروئید، به شکل‌های مختلف از قبیل خوراکی، تزریق اطراف چشم و قطره موضعی می‌باشد. اگرچه برخی برای درمان دفع پیوند قرنیه، از استروئید موضعی استفاده می‌کنند^۶ اما در موارد شدید و پیش‌رفته دفع پیوند، به استفاده از استروئید خوراکی یا تزریق زیر ملتحمه‌ای نیاز خواهد بود.^۸

سرکوب دستگاه ایمنی به وسیله داروهای استروئیدی در

دکتر محمود نجابت- قطره سیکلوسپورین در دفع آندوتلیومی پیوند قرنيه

دفع احتمالی) یا به صورت یک خط رونده آندوتلیومی (خط خدادوست، ناشی از رسوبات جدا یا به هم پیوسته) همراه با ادم موضعی قرنيه در محل رسوبات (دفع قطعی) و قرمزی چشم (به صورت قرمزی سیلیاری یا ملتحمه) در قرنيه دهنده شفاف و نازک. در پایان، تشخیص دفع پیوند، بر پایه وجود ترکیب‌های مختلفی از علایم بالا به وسیله معاینه با اسلیت‌لمپ گذاشته شد.

پس از تشخیص دفع پیوند، علایم بالینی، فشار چشم، میزان دید، وجود و یا عدم رگ‌دار شدن قرنيه، ضخامت قرنيه، هر روز تا یک هفته و پس از آن هر هفته تا یک ماه و سپس هر دو هفته تا سه ماه، بررسی و ثبت گردید.

نحوه تهیه قطره سیکلوسپورین

قطره سیکلوسپورین ۲ درصد، با افزودن محتوای چهار ویال تزریقی ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، ساخت کشور سوئیس (Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland)، به ۶ میلی‌لیتر قطره اشک مصنوعی (Sno-tears) ساخت کشور انگلستان (KT26TN England) تهیه گردید^{۱۱-۱۳}. به بیماران آموزش داده شد که قطره فوق را در یخچال نگاه دارند و پس از یک ماه، دیگر از آن استفاده نکنند. به همه بیماران درباره عوارض احتمالی قطره سیکلوسپورین آگاهی کامل داده شد.

روش درمان

برای یک گروه، قطره پردنیزولون چشمی ۱ درصد، هر یک ساعت، همراه با پردنیزولون خوراکی به میزان یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز شروع شد. در گروه دوم، قطره سیکلوسپورین موضعی ۲ درصد، هر سه ساعت، به برنامه درمانی بالا افزوده شد و بر پایه میزان پاسخ درمانی، به تدریج کاهش یافت. پردنیزولون خوراکی و قطره‌ها به تدریج، پس از یک هفته کاهش یافتند. قطره سیکلوسپورین و پردنیزولون خوراکی، در پایان مدت یک ماه قطع شدند. قطره پردنیزولون به آهستگی کاهش یافت و سرانجام با میزان نگاه‌دارنده یک قطره در روز، در همه بیماران ادامه یافت.

در بیماران دارای پیشینه تب‌خال چشمی، قرص آسیکلوویر خوراکی به اندازه ۴۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز، به برنامه درمانی یادشده، افزوده شد که به مدت ۶ ماه تا یک سال ادامه می‌یافت.

درازمدت، با ایجاد عوارض ناخواسته عمومی و چشمی زیادی مانند افزایش فشار چشم، آب‌مروارید، عفونت، دیابت و اختلال در ترمیم زخم همراه خواهد بود. بنابراین، برای درمان دفع پیوند قرنيه، به داروهای سرکوب‌کننده ایمنی اختصاصی‌تر و با عوارض کم‌تر نیاز است.^۵

در سال‌های اخیر، سیکلوسپورین A برای جلوگیری از دفع پیوند اعضا از جمله قرنيه در انسان، استفاده شده است. البته میزان اثربخشی سیکلوسپورین A سیستمیک در درمان دفع پیوند قرنيه، هنوز به طور کامل شناخته‌شده نیست. از آن‌جا که استفاده از سیکلوسپورین سیستمیک، با عوارض متعددی از جمله افزایش فشار خون، آسیب به کلیه و کبد همراه است؛ به تازگی گزارش‌هایی از کاربرد سیکلوسپورین موضعی در درمان دفع پیوند قرنيه در منابع چشم‌پزشکی منتشر شده‌اند. تعداد این بررسی‌ها اندک است؛^۱ بنابراین با توجه به شیوع بالای دفع پیوند، به ویژه در موارد وجود عوامل خطر ساز برای بروز آن و به دلیل اهمیت موضوع، بررسی حاضر انجام پذیرفت. این بررسی، برای تعیین میزان بهبود در درمان دفع آندوتلیومی پیوند قرنيه با افزودن قطره سیکلوسپورین ۲ درصد به برنامه درمانی استروئید خوراکی و موضعی انجام شد.

روش پژوهش

تحقیق حاضر به روش آینده‌نگر و مقایسه‌ای بر روی ۴۰ چشم از ۴۰ بیمار مبتلا به دفع پیوند قرنيه در مراجعان به درمانگاه پوستچی شیراز انجام شد. پس از تشخیص دفع پیوند قرنيه و گرفتن شرح حال کامل و رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران، معاینه‌های کامل چشم‌پزشکی، در حد امکان، انجام پذیرفت. بیماران به طور تصادفی به یکی از دو گروه تخصیص یافتند.

بیماران مبتلا به دفع استرومایی و یا اپی‌تلیومی، وارد مطالعه نشدند و تنها موارد دفع آندوتلیومی برگزیده شدند. دفع پیوند قرنيه زمانی گفته می‌شود که حداقل ۱۴ روز نخست پس از عمل پیوند، قرنيه شفاف بوده باشد و پس از آن، واکنش اتاق قدامی، رسوبات روی آندوتلیوم قرنيه (KPs)، خط دفع آندوتلیومی و در نهایت، کدورت قرنيه ایجاد شود^{۱۵}. بنابراین، معیارهای تشخیصی دفع آندوتلیومی عبارت بودند از ایجاد تورم همراه با وجود یاخته و فلیز (flare) در اتاق قدامی، رسوب ذرات سفید بر روی آندوتلیوم و محدود به قرنيه دهنده به شکل وسیع

به طور کامل از میان رفت. در بیماران پرخطر از نظر دفع پیوند، گروه عادی یک نفر (از ۴ بیمار) و در گروه سیکلوسپورین ۲ نفر (از ۳ بیمار) به درمان پاسخ موفق دادند. خط دفع آندوتلیومی (خط خدادوست) در ۱۵ درصد از هر گروه (۳ نفر) دیده شد.

جدول ۱- ویژگی‌ها و داده‌های بالینی بیماران

ویژگی‌ها	عادی (n=۲۰)	سیکلوسپورین (n=۲۰)
سن (سال): میانگین (دامنه)	۵۹ (۸۰-۲۲)	۵۰ (۸۰-۱۶)
زن: تعداد (درصد)	۸ (۴۰)	۹ (۴۵)
مرد: تعداد (درصد)	۱۲ (۶۰)	۱۱ (۵۵)
فاصله پیوند تا دفع (ماه)	۲۰±۳٫۴	۲۲±۱٫۷
فاصله دفع تا درمان (روز)	۶٫۹±۳٫۴	۶±۲٫۴
رگ‌داری: تعداد (درصد)	۴ (۲۰)	۳ (۱۵)

جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران براساس علل پیوند قرنیه به تفکیک گروه‌ها

علل پیوند	عادی: تعداد (درصد)	سیکلوسپورین: تعداد (درصد)
قوز قرنیه	۱ (۵)	۳ (۱۵)
کراتوپاتی تاولی آفاکی	۲ (۱۰)	۱ (۵)
کراتوپاتی تاولی سودوفاکی	۵ (۲۵)	۲ (۱۰)
اسکار هرپس سیمپلکس	۳ (۱۵)	۴ (۲۰)
دیستروفی فوکس	۱ (۵)	۰
پیوند مجدد	۱ (۵)	۱ (۵)
اسکار قرنیه	۶ (۳۰)	۴ (۲۰)
دیستروفی ارثی مادرزادی استروما	۱ (۵)	۲ (۱۰)
جمع	۲۰ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)

میانگین زمان آغاز پاسخ به درمان در گروه سیکلوسپورین (۱٫۵ روز)، کم‌تر از گروه عادی (۳ روز) بود. میزان بقای پیوند در بیماران با مراجعه به موقع (کم‌تر از ۶ روز)، در گروه عادی ۸۵ درصد (۱۱ مورد از ۱۳ بیمار) و در گروه سیکلوسپورین ۱۰۰ درصد (هر ۱۴ بیمار) بود ($P=0.2$). انتخاب زمان ۶ روز اختیاری بود و به این دلیل مورد استفاده قرار گرفت که

سرانجام بیمارانی که به افزایش فشار چشم دچار شده بودند؛ با استفاده از داروهای ضدگلوکوم خوراکی یا موضعی یا ترکیب آن‌ها، بر حسب نیاز، درمان شدند. معاینات پی‌گیری، در همه موارد بر پایه یک برنامه واحد به وسیله یک دستیار دوره فلوشیپ و اساتید گروه قرنیه، انجام شدند.

هدف اصلی مداخله، درمان سریع و به موقع دفع پیوند به طور کامل و به حداقل رساندن کاهش یاخته‌های آندوتلیوم در اثر دفع و در پایان، حفظ شفافیت قرنیه و بازگشت دید بیماران بود. بهبود علائم بالینی، یعنی از بین رفتن قرمزی چشم، کاهش ضخامت قرنیه، بازگشت شفافیت قرنیه، کاهش و از بین رفتن رسوبات قرنیه‌ای (keratic precipitates)، کنترل فشار چشم و در نهایت بازگشت دید بیماران، در فاصله‌های معین پی‌گیری، ارزیابی و ثبت می‌شد.

تحلیل آماری

مقایسه آماری داده‌های به دست آمده، بین دو گروه با استفاده از آزمون الگوی خطی کلی (general linear model) و آزمون دقیق فیشر (Fisher's exact test) و در هر گروه، جداگانه و با آزمون سنجش مکرر (repeated measure) انجام شد. میزان $P < 0.05$ از لحاظ آماری، معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

مطالعه بر روی ۴۰ چشم از ۴۰ بیمار در دو گروه مساوی انجام پذیرفت که داده‌های بالینی آن‌ها در جدول (۱) ارائه شده است. بیماران دو گروه از نظر میانگین سن، توزیع جنسی و میزان عوامل خطر ساز، تفاوتی نداشتند.

تشخیص اولیه و علل پیوند قرنیه در جدول (۲) نشان داده شده‌اند. با یک نگاه اجمالی به جدول، آشکار می‌شود که توزیع فراوانی علل پیوند قرنیه در دو گروه، تقریباً همگون بوده است.

موفقیت درمان و بهبود وضعیت واکنش پیوند

در گروه عادی ۳۰ درصد (۶ مورد) و در گروه سیکلوسپورین ۱۰ درصد (۲ مورد) بیماران به درمان طبی پاسخ ندادند و بهبود وضعیت واکنش پیوند در آن‌ها مشاهده نشد ($P=0.21$). به عبارت دیگر، در گروه عادی ۷۰ درصد و در گروه سیکلوسپورین ۹۰ درصد بیماران، با موفقیت درمان شدند و علائم دفع پیوند،

تنظیم کننده ایمنی به نام ایمونوفیلین (immunophilin) است و به نظر می‌رسد که کنترل تولید پروتیین‌هایی را بر عهده داشته باشد که در فعال شدن یاخته‌های T دخالت دارند. با جلوگیری از ساخته شدن این پروتیین، تولید اینترلوکین-۲ (IL-۲) متوقف می‌گردد و چون IL-۲ برای فعال شدن یاخته‌های T لازم است؛ فعالیت یاخته‌های CD۴⁺ و CD۸⁺ متوقف می‌شود. بنابراین، هم ایمنی یاخته‌ای و هم ایمنی هومورال را سرکوب می‌کند. سیکلوسپورین هم‌چنین تولید بقیه لنفوکین‌ها مانند اینترفرون گاما و بروز گیرنده‌های اختصاصی IL-۲ بر سطح یاخته را مهار می‌کند.^{۱۴}

اندازه مهار فاگوسیتوز (فعالیت ضد میکروبی) دستگاه ایمنی به وسیله سیکلوسپورین، کم‌تر از استروئید است. کشف سیکلوسپورین و دیگر داروهای سرکوب‌گر اختصاصی ایمنی، انقلاب عظیمی را در زمینه پیوند اعضا به وجود آورده است. استفاده از سیکلوسپورین و داروهای مشابه، درمان اختصاصی بیماری‌های خودایمنی چشمی و سیستمیک را به همراه داشته است. سیکلوسپورین در درمان برخی از بیماری‌های چشمی مانند افتالموپاتی گریوز، سندرم ذوب محیط قرنيه، یوویت بینابینی و خلفی که به درمان‌های معمولی مانند استروئیدها پاسخ نداده باشند؛ با درجات متفاوتی از موفقیت به کار رفته است.^{۱۴-۱۶} متاسفانه، مصرف سیستمیک سیکلوسپورین با عوارض خطرناکی مانند افزایش فشار خون و مسمومیت کبدی و کلیوی همراه است.^{۱۷،۱۸} علاوه بر عوارض یادشده، مصرف سیکلوسپورین سیستمیک در چشم باعث ایجاد عوارض زیادی مانند کاهش دید، قرمزی پلک، ورم ملتحمه (conjunctivitis)، توهم بینایی و خون‌ریزی ملتحمه و شبکیه ثانویه به ایجاد کم‌خونی می‌شود.^{۱۸}

در بررسی‌هایی که بر روی جانوران و انسان انجام شده‌اند؛ موثر بودن سیکلوسپورین به عنوان داروی موضعی سرکوب‌گر ایمنی، به اثبات رسیده است. در یک پژوهش که بر روی ۱۱ پیوند دارای عوامل پرخطر دفع پیوند انجام گردید؛ مصرف سیکلوسپورین موضعی ۲ درصد باعث شفاف ماندن ۱۰ قرنيه (۹۱ درصد) در میانگین زمانی ۱۶ ماه شد.^{۱۹}

Holland و همکاران^{۲۰} تاثیر سیکلوسپورین موضعی ۲ درصد را در درمان ۴۳ بیمار با التهاب بخش قدامی چشم از جمله ۱۱ بیمار پرخطر بررسی کردند و دریافتند که هیچ یک از قرنيه‌های

میانگین زمانی مراجعه بیماران از آغاز علائم دفع، ۶ روز بود. میانگین فشار چشم در زمان دفع پیوند در گروه عادی سیکلوسپورین ۲۰±۴/۸ میلی‌متر جیوه (۱۵ تا ۲۸ میلی‌متر جیوه) و در گروه سیکلوسپورین ۲۱/۷±۴/۴ میلی‌متر جیوه (۱۶ تا ۲۹ میلی‌متر جیوه) بود که در پایان دوره پی‌گیری به ترتیب به ۱۵/۶±۲/۹ میلی‌متر جیوه (۹ تا ۲۰ میلی‌متر جیوه) و ۱۶/۶±۲/۲ میلی‌متر جیوه (۱۴ تا ۲۱ میلی‌متر جیوه) کاهش یافتند (P=۰/۳۷).

سیکلوسپورین، در گروه دریافت کننده، به خوبی تحمل شد و هیچ‌گونه عارضه جدی به همراه نداشت؛ تنها دو بیمار از سوزش شدید چشم شکایت داشتند که برایشان قابل تحمل بود و دارو قطع نشد.

ضخامت مرکزی قرنيه در دو گروه، در زمان دفع پیوند و پس از دوره درمان به وسیله دستگاه اولتراسوند اندازه گیری شد که یافته‌ها در جدول (۳) آمده‌اند. تفاوت دو گروه قبل و یک ماه بعد از درمان معنی دار نبود.

جدول ۳- مقادیر ضخامت مرکزی قرنيه بر حسب میکرون در زمان دفع پیوند و یک ماه پس از آغاز درمان به تفکیک گروه‌ها

گروه‌ها	زمان‌ها	در زمان دفع پیوند:	یک ماه پس از آغاز درمان:
	M±SD (دامنه)	M±SD (دامنه)	M±SD (دامنه)
گروه معمول	۶۳۰±۸۵ (۵۲۸-۸۶۰)	۵۷۵±۷۸ (۴۹۷-۸۵۵)	
گروه سیکلوسپورین	۶۳۹±۱۱۶ (۵۴۹-۱۰۸۴)	۵۷۴±۱۱۲ (۵۴۳-۱۰۱۳)	

M: mean, SD: standard deviation

بحث

سیکلوسپورین A برای نخستین بار در سال ۱۹۶۹، به وسیله Barel از یک قارچ به نام *tolypocladium inflatumgans* در آزمایشگاه Sandoz استخراج شد. این دارو، نسل جدیدی از داروهای سرکوب‌گر اختصاصی ایمنی است که به طور منحصربه‌فردی، بی آن‌که بر ایمنی عمومی اثر بگذارد؛ بر روی ایمنی اختصاصی موثر است. سیکلوسپورین، فقط بر یاخته‌های T اثر می‌گذارد. مولکول سیکلوسپورین از یک حلقه آن‌دکاپپتید (endcapeptide) آب‌گریز ساخته شده است که پس از ورود به یاخته، به پپتید درون‌یاخته‌ای سیکلوفیلین (cyclophilin) متصل می‌شود. سیکلوفیلین، متعلق به گروهی از پروتیین‌های

پیوندی در میانگین زمانی ۷ تا ۳۰ ماه دفع نشدند. Maruo و همکاران^{۲۱}، در یک بررسی، اثر سیکلوسپورین را در بقای قرنیه پیوندی (rejection free survival) نشان دادند. آن‌ها ۴۲ بیمار پیوندی را که با قطره سیکلوسپورین ۲ درصد درمان شده بودند، با ۵۰ بیمار که در آن‌ها از این دارو استفاده نشده بود، از لحاظ میزان بقای پیوند مقایسه کردند و نتیجه گرفتند که پس از ۲۰ ماه، میزان بقای پیوند در گروه اول (۹۲/۷ درصد) به میزان قابل توجهی بیش‌تر از گروه دوم (۶۸/۶ درصد) است. در مطالعه Kenji و همکاران^{۲۲} نیز میزان بقای پیوند در گروه سیکلوسپورین (۸۰/۲ درصد)، اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد (۶۸ درصد) داشت. Zhang^{۲۳} در بررسی خود نتیجه گرفت که قطره سیکلوسپورین ۲ درصد در خرگوش در مقایسه با قطره استروئید موضعی، در مدت زمان بقای پیوند و کاهش خطر دفع، اثری یکسان دارد.

پیوندی در میانگین زمانی ۷ تا ۳۰ ماه دفع نشدند. Maruo و همکاران^{۲۱}، در یک بررسی، اثر سیکلوسپورین را در بقای قرنیه پیوندی (rejection free survival) نشان دادند. آن‌ها ۴۲ بیمار پیوندی را که با قطره سیکلوسپورین ۲ درصد درمان شده بودند، با ۵۰ بیمار که در آن‌ها از این دارو استفاده نشده بود، از لحاظ میزان بقای پیوند مقایسه کردند و نتیجه گرفتند که پس از ۲۰ ماه، میزان بقای پیوند در گروه اول (۹۲/۷ درصد) به میزان قابل توجهی بیش‌تر از گروه دوم (۶۸/۶ درصد) است. در مطالعه Kenji و همکاران^{۲۲} نیز میزان بقای پیوند در گروه سیکلوسپورین (۸۰/۲ درصد)، اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد (۶۸ درصد) داشت. Zhang^{۲۳} در بررسی خود نتیجه گرفت که قطره سیکلوسپورین ۲ درصد در خرگوش در مقایسه با قطره استروئید موضعی، در مدت زمان بقای پیوند و کاهش خطر دفع، اثری یکسان دارد.

Zhao و همکاران^{۲۴} ۱۶ بیمار مبتلا به دفع پیوند مقاوم به درمان با استروئید را با قطره سیکلوسپورین ۰/۵ درصد درمان کردند و دریافتند که در ۹ پیوند، پدیده دفع به طور کامل درمان شد و در ۶ مورد، بهبود قابل ملاحظه‌ای در علائم دفع پیوند ایجاد گردید. آن‌ها همچنین پیشنهاد کردند که برای جلوگیری از دفع مجدد، قطره سیکلوسپورین، دست کم به مدت یک سال ادامه یابد.

در مطالعه حاضر، میزان بهبود دفع پیوند در گروه سیکلوسپورین (۹۰ درصد) به میزان قابل توجهی بیش‌تر از گروه بدون سیکلوسپورین (۷۰ درصد) بود ولی این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

این بررسی نشان داد که افزودن قطره سیکلوسپورین، آغاز سریع‌تر پاسخ درمانی را به همراه دارد (گروه بدون

نتیجه‌گیری

- ۱) افزودن قطره سیکلوسپورین ۲ درصد به استروئید موضعی و سیستمیک، در درمان دفع پیوند آندوتلیومی قرنیه، باعث افزایش احتمال پاسخ به درمان می‌گردد.
- ۲) افزودن قطره سیکلوسپورین هم‌چنین باعث آغاز زودتر پاسخ درمانی و بهبود بهتر نتیجه درمان در افرادی می‌شود که زود مراجعه می‌کنند.
- ۳) قطره سیکلوسپورین ۲ درصد به خوبی تحمل می‌شود و عارضه جدی خاصی به همراه ندارد.
- ۴) برای اثبات اثر قطره سیکلوسپورین ۲ درصد در درمان دفع پیوند، به بررسی‌های بیش‌تری در آینده نیاز است.
- ۵) پیشنهاد می‌شود که تا مشخص شدن یافته‌های بررسی‌های آینده، فعلاً از سیکلوسپورین موضعی به عنوان داروی کمکی، علاوه بر استروئید، در درمان دفع پیوند قرنیه استفاده گردد.

منابع

- 1- Arentsen JJ. Corneal transplant allograft rejection possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:361-402.
- 2- Polack FM. Clinical and pathological aspects of corneal graft rejection. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1973;77:418-431.
- 3- Khodadoust AA. The allograft rejection, the leading cause of late failure of clinical corneal graft in corneal graft failure. Ciba Symposium, Elsevier, Amsterdam; 1973: 151-164.
- 4- Brooks PMV, Grant G, Gillis WE. Assessment of the corneal endothelium following keratoplasty. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989;17:379-385.
- ۵- جوادی محمدعلی. دفع پیوند قرنیه: سازوکار، علائم بالینی، تشخیص و درمان. مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ سال ۱۰، شماره ۱: ۱۰۵-۹۰.

- 6- Ficker LA, Kirkness CM, Rile NSC, Steek ADMcG. The changing management and improved prognosis for corneal grafting in herpes simplex keratitis. *Ophthalmology* 1989;96:1587-1596.
- 7- Bosjoly HM, Bernard PM, Dube I, Laughrea PA, Bazin R, Bernier Y. Effect of factors unrelated to tissue matching on corneal transplant endothelial rejection. *Am J Ophthalmol* 1989;107:647-654.
- 8- Smolin G, Goodman D. Corneal graft reaction. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28:30-36.
- 9- Inoue K, Kimura C, Amono S, et al. Long term outcome of systemic cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty. *Rinsho Gonka (Jpn J Clin Ophthalmol)* 1999;55:183-187.
- 10- Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection, their manifestation, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981;99:599-604.
- 11- Perry HD, Donnenfeld ED, Kanellopoulos AJ, Grossman GA. Topical cyclosporine A in the management of post keratoplasty glaucoma. *Cornea* 1997;16:284-288.
- 12- Cosar CB, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Topical cyclosporine in pediatric keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2003;29:103-107.
- 13- lallemand F, Felt Baeyens O, Besseghir K, Behar-Cohen F, Gurny R. Cyclosporine A delivery to the eye; a pharmaceutical challenge. *Eur J Pharm Biopharm* 2003;56:307-318.
- 14- Belin MW, Bouchard CS, Philips TM. Update on topical cyclosporineA: background. Immunology, and pharmacology. *Cornea* 1990;9:184-195.
- 15- Utech C, Wulle KG, Panitz N, Kiefer H. Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1988;20(suppl.4):173-177.
- 16- Kruit PJ, Van Balen AThM, Stilma JS. Cyclosporin A treatment in two cases of corneal peripheral melting syndrome. *Doc Ophthalmol* 1985;59:33-39.
- 17- Vine W, Billiar T, Simmons R, Bowers LD. Cyclosporine induced hepatotoxicity: a microassay by hepatocytes in tissue culture. *Transplant Proc* 1988;20(suppl.3):859-862.
- 18- Zimmerman TJ. Text book of ocular pharmacology. Washington: Lippincott-Raven; 1997.
- 19- Belin MW, Bochard CS, Frantz S, Chmielinska J. Topical cyclosporine in high risk corneal transplant. *Ophthalmology* 1989;96:1144-1150.
- 20- Holland EJ, and others. Topical cyclosporine A in the treatment of anterior segments inflammatory disease. *Cornea* 1993;12:413.
- 21- Maruo T, Yamagani S, Tsuru T. Topical cyclosporine A in preventing allograft rejection after penetrating lceratoplasty. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1996;50:41-44.
- 22- Kenji I, Amanos I, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:302-306.
- 23- Zhang W, Pan Z, Zhai C. Efficacy of topical cyclosporine A on keratoplasty rejection in rats. *Zhanghua Yan Ke Za Zhi* 2001;37:140-143. (Abstract)
- 24- Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. *Am J Ophthalmol* 1995;119:189.