

Topical Mitomycin-C 0.01% Versus Dexamethazone Phosphate 0.1% in Refractory Vernal Keratoconjunctivitis

Samavati M, MD; Bazazi N, MD

Purpose: To compare the efficacy and safety of topical mitomycin- C 0.01% versus dexamethazone phosphate 0.1% in patients with refractory vernal keratoconjunctivitis (VKC).

Methods: In this double blind randomized clinical trial, patients with refractory VKC were randomly assigned to treatment with topical mitomycin-C 0.01% eye drops (N=27) or dexamethazone phosphate 0.1% (N=27), four times daily for 20 days. Symptoms including foreign body sensation, tearing, itching, mucous discharge and signs including conjunctival hyperemia, conjunctival giant papillae, limbal hypertrophy, and Trantas dots, were compared before after treatments between the two groups.

Results: There was a statistically significant decrease in signs and symptoms in the mitomycin-C group at the end of 20 days of treatment such that two cases (7.4%) of the mitomycin group and 26 cases (96%) of the dexamethazone group required another medication. (P=0.000)

Conclusion: Short-term low dose topical mitomycin-C may be considered for acute exacerbations of severe VKC.

Key Words: vernal keratoconjunctivitis, allergic conjunctivitis, Mitomycin-C, dexamethazone phosphate

- Bina J Ophthalmol 2006; 11 (4): 457-463.

مقایسه اثر بخشی قطره میتومايسين - سی ۰/۰۱ درصد با قطره دگزامتازون فسفات ۰/۱ درصد در درمان کراتوکونژنکتیویت بهاره مقاوم به درمان

دکتر مرتضی سماواتی* و دکتر نوشین بزازی*

چکیده

هدف: تعیین و مقایسه اثرات مفید و عوارض مصرف موضعی میتومايسين - سی ۰/۰۱ درصد و قطره دگزامتازون فسفات ۰/۱ درصد در بیماران مبتلا به کراتوکونژنکتیویت بهاره (VKC) مقاوم به درمان می باشد.
روش پژوهش: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به VKC مقاوم به درمان انجام شد که به طور تصادفی به دو گروه میتومايسين - سی (۲۷ نفر) و گروه دگزامتازون فسفات (۲۷ نفر) تقسیم شدند. قطره میتومايسين ۰/۰۱ درصد و قطره دگزامتازون فسفات ۰/۱ درصد، ۴ بار در روز به مدت ۲۰ روز تجویز شدند. شکایات بیماران شامل احساس جسم خارجی، اشکریزش، نورگریزی (فوتوفوبی)، خارش، ترشحات مخاطی و نشانه‌ها شامل پرخونی ملتحمه، پای‌های بزرگ ملتحمه‌ای، ادم لیمبوسی و نقاط ترانتاس (Trantas dots)، در ابتدا و انتهای دوره درمانی ثبت و مقایسه شدند.

یافته‌ها: در انتهای دوره درمانی، شکایات و نشانه‌های بیماری به طور واضحی در گروه میتومايسين کم‌تر بود؛ به طوری که دو بیمار (۷/۴ درصد) در گروه میتومايسين و ۲۶ بیمار (۹۶/۳ درصد) در گروه دگزامتازون، در پایان دوره درمان، نیاز

به درمان دارویی دیگری داشتند ($P=0/000$).

نتیجه‌گیری: استفاده کوتاه‌مدت از میتومايسين- سی موضعی می‌تواند در موارد VKC مقاوم به درمان موثر باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۱، شماره ۴: ۴۶۳-۴۵۷.

• پاسخ‌گو: دکتر مرتضی سماواتی (e-mail: m.ssamavati@umsha.ac.ir)

* استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی همدان

همدان- بیمارستان امام خمینی (ره)- بخش چشم‌پزشکی

تاریخ دریافت مقاله: ۴ دی ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۲۲ خرداد ۱۳۸۵

مقدمه

کراتوکونژنکتیویت بهاره یا VKC، بیماری آلرژیک دوطرفه یا التهابی فصلی ملتحمه است که در مردان جوان، شایع‌تر می‌باشد^۱. سازوکار دقیق ایجاد آن مشخص نیست و اکثر بیماران دارای سابقه آتوپی خانوادگی هستند. علائم بیماری معمولاً در فصل بهار شدت می‌یابند ولی گاهی در تمام فصول سال وجود دارند. ظهور علائم معمولاً در دهه اول عمر آغاز می‌گردد و بیماری ۱۰-۲ سال به درازا می‌کشد^۲.

علامت عمده بیماری، خارش چشم است. در معاینه بالینی، پرخونی ملتحمه و ترشح چسبناک وجود دارد. بیماری به دو شکل پلکی و لیمبوسی دیده می‌شود. شکل لیمبوسی، در مناطق گرم و خشک شایع‌تر است که در آن لیمبوس ضخیم و ژلاتینی می‌گردد و هایپرتروفی لیمبوس با یا بدون نقاط هورنر- ترانتاس (Horner-Trantas dots) دیده می‌شود. در شکل پلکی، پاپیلا در پشت پلک فوقانی مشاهده می‌گردد. اکثر بیماران هر دو شکل بیماری را دارند و هر دو شکل بیماری، پاسخ یکسانی به درمان نشان می‌دهند^۳.

عوارض قرنیه‌ای ناشی از عدم درمان یا مصرف بلندمدت قطره استروئیدی در درمان VKC می‌تواند منجر به اختلال دائم دید شوند. سازوکار ایمنوپاتوژنی آن پیچیده است و احتمالاً هر دو ایمنوگلوبولین E و G در آن نقش دارند^۴. واکنش‌های ایمنولوژی یاخته‌ای (cell-mediated) نیز در آن دخیلند^۵. بر اثر واکنش‌های ایمنی فوق، نفوذپذیری عروق افزایش می‌یابند و فیبرین و کلاژن در استرومای ملتحمه رسوب می‌نمایند.

درمان VKC بر اساس شدت بیماری است؛ در موارد خفیف، از اقلیم‌درمانی (climatotherapy) و آنتی‌هیستامین موضعی و در موارد متوسط تا شدید، از داروهای موضعی تثبیت‌کننده

ماست سل، پالس‌درمانی با کورتیکواستروئید موضعی و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) موضعی استفاده می‌شود^۱. طبق مطالعاتی که در امریکای شمالی و اروپا انجام شده‌اند؛ تثبیت‌کننده‌های ماست سل‌ها، درمان موثری برای VKC هستند^۶. در مطالعاتی که در خاورمیانه و آفریقا انجام شده‌اند؛ تاثیر این داروها کم‌رنگ‌تر بوده است^۷. قطره‌های استروئیدی نیز درمان موثری برای VKC هستند؛ اگرچه مصرف بی‌رویه آن‌ها می‌تواند موجب گلوکوم و آب‌مروارید شود^۸. قطره سیکلوسپورین ۲ درصد نیز موثر است ولی گران است و با قطع دارو، تا ۶۰ درصد موارد بازگشت علائم دیده شده است^۹. به تازگی در موارد مقاوم VKC، تجویز قطره میتومايسين- سی (MMC) با مقادیر کم نیز مطرح شده است^{۱۰-۱۲}.

MMC یک آنتی‌بیوتیک ضد تومور و مهارکننده تکثیر فیبروبلاست‌های زیر ملتحمه است^{۱۳} که به طور انتخابی، ساخت DNA را مهار می‌کند ولی در غلظت‌های بالا، روی ساخت پروتئین‌ها و RNA نیز موثر است^{۱۴}. با مهار تولید DNA و RNA، میتوز و مهاجرت یاخته‌ای مختل می‌شود. این اثرات می‌توانند در درمان VKC موثر باشند. از طرفی، عارضه سیستمیک بعد از استفاده موضعی MMC دیده نشده است. عوارض چشمی عمده این دارو نیز عبارتند از بلبیت (blebitis) و اندوفتالمیت^{۱۵}، فیبروز ملتحمه‌ای، نازکی صلبیه و ذوب‌شدگی آن بعد از عمل ناخنک^{۱۶} و آسیب یاخته‌های اندوتلیوم قرینه^{۱۷}.

گرچه گزارش‌هایی از تجویز MMC موضعی در درمان موارد مقاوم به درمان‌های معمول وجود دارند^{۱۰-۱۲} ولی این مطالعات، اندک و ناکافی هستند و با حجم نمونه کم انجام شده‌اند. در عین حال، نتایج این مطالعات، گاهی متفاوت و حتا متضاد گزارش شده‌اند. به همین دلیل، مطالعه حاضر با حجم نمونه

دکتر مرتضی سماواتی - میتومایسین موضعی در VKC مقاوم به درمان

بیش تر، جهت روشن تر شدن اثر میتومایسین - سی ۰/۰۱ درصد در موارد VKC مقاوم به درمان انجام گردید.

روش پژوهش

مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به VKC مقاوم به درمان انجام شد. VKC مقاوم به درمان به مواردی گفته شد که بیمار، یک سال از کورتیکواستروئید موضعی و آنتی هیستامین و کرومولین سدیم استفاده کرده باشد ولی هم چنان دچار خارش و قرمزی چشم باشد و پاپی های بزرگ پشت پلک فوقانی، ادم لیمبوس و نقاط ترانتاس وجود داشته باشند^{۱۰}. بیمارانی که از کورتیکواستروئید سیستمیک یا NSAID استفاده می کردند؛ از این مطالعه حذف شدند.

قبل از شروع درمان، با بیماران درباره بیماری، عوارض احتمالی داروها و لزوم مراجعه به موقع جهت معاینه گفتگو شد و به آنها توضیح داده شد که نه تنها ممکن است درمان های ارایه شده مفید نباشند؛ بلکه عوارضی نیز داشته باشند (مثل اپی تلیوپاتی). بیماران پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه، وارد مطالعه شدند.

اگر بیماران از دارویی استفاده می کردند؛ ۱۰ روز قبل از شروع این مداخله، داروهای قبلی قطع می شدند. به یک پرستار آموزش داده شد که با اضافه کردن ۲۰ میلی لیتر آب مقطر به ویال های میتومایسین - سی ۲ میلی گرمی (Kyowa Hakko Kogyo CO. LTD, Tokyo, Japan)، قطره ۰/۰۱ درصد تهیه کند. این داور با برجسب (الف) و قطره دگزامتازون فسفات ۰/۱ درصد ساخت کارخانه سینادارو با برجسب (ب) تهیه شد که ظاهرشان شبیه به هم بود. بیماران به طور تصادفی (بر اساس اعداد تصادفی) به یکی از دو گروه تخصیص یافتند که توسط پرستار همکار طرح، به نیمی از آنها قطره (الف) و به نیمی دیگر قطره (ب) تجویز گردید.

قطره MMC به علت عدم ماندگاری، هر پنج روز یک بار تعویض و در یخچال نگهداری می شد. البته این محلول تا ۷ روز در دمای اتاق و تا ۱۴ روز در یخچال قابل نگهداری است^{۱۳}. جهت حفظ دوسوکور بودن مطالعه، پرستار همکار طرح بدون اطلاع محقق، هر ۵ روز یک بار، هر دو قطره (میتومایسین و دگزامتازون) را تعویض می نمود.

جهت پیش گیری از عوارض احتمالی دارو، از غلظت و دفعات کم و مدت زمان کوتاه استفاده شد؛ اگرچه در مطالعات قبلی، از غلظت ۰/۰۲ درصد MMC نیز استفاده شده است^{۱۲}. برای کاهش جذب سیستمیک دارو، به بیماران آموزش داده شد که بعد از ریختن قطره ها، چشم ها را ببندند و دو دقیقه روی کانتوس داخلی فشار آورند تا قطره وارد بینی نشود. هر دو گروه، به مدت ۲۰ روز و روزانه ۴ بار، هر بار ۲ قطره دریافت نمودند. بیماران در ابتدا و انتهای دوره درمان توسط چشم پزشکی که از نوع درمان بی اطلاع بود؛ معاینه شدند و شکایات و یافته های آنها ثبت گردید. شکایات مورد بررسی، شامل احساس جسم خارجی، نورگریزی، اشک ریزش، خارش چشم و ترشح مخاطی از چشم ها، بر حسب شدت، از صفر تا ۳⁺ درجه بندی شدند. صفر: عدم شکایت

۱⁺: شکایت جزئی و احساس ناراحتی کم

۲⁺: شکایت متوسط که در اکثر ساعات روز وجود دارد.

۳⁺: شکایت شدید که زندگی روزمره بیمار را مشکل می سازد.

نشانه های بالینی مورد بررسی شامل پاپی های بزرگ پشت پلک فوقانی، ادم لیمبوس، کراتیت نقطه ای، نقاط ترانتاس و پرخونی ملتحمه ای بودند که بر اساس شدت، به ترتیب زیر از صفر تا ۳⁺ درجه بندی شدند^{۱۸}:

پر خونی ملتحمه

صفر: فقدان پر خونی

۱⁺: پر خونی خفیف

۲⁺: پر خونی بولبی متوسط

۳⁺: پر خونی بولبی شدید

هایپر تروفی ملتحمه پلکی فوقانی

صفر: فقدان هایپر تروفی

۱⁺: هایپر تروفی پاپیلری خفیف

۲⁺: هایپر تروفی متوسط پاپیلری (ادم ملتحمه پلکی که عروق عمقی تارسال را محو کرده است)

۳⁺: هایپر تروفی شدید پاپیلری (باعث محو شدن عروق عمقی تارسال در بیش از نصف سطح تارس ها شده باشد)

کراتیت نقطه ای

صفر: فقدان کراتیت نقطه ای

۱⁺: کراتیت نقطه ای در یک چهارم سطح قرنیه

در گروه دگزامتازون، افزایش و در گروه میتومایسین کاهش یافت و در همه موارد، در گروه میتومایسین به طور معنی‌داری کم‌تر بود ($P=0.000$).

جدول ۱- مقایسه میانگین رتبه‌ای (mean rank) علایم و نشانه‌های کراتوکونژنکتیویت بهاره قبل از درمان، در دو گروه

علایم و نشانه‌ها	میتومایسین (n=۲۷)	دگزامتازون (n=۲۷)	میزان P *
نقاط ترانتاس	۲۸٫۵	۲۶٫۵	۰٫۵۸
کراتیت نقطه‌ای	۳۲٫۵	۲۷٫۵	۰٫۳۱
پرخونی ملتحمه	۳۰٫۰	۲۵٫۰	۰٫۱۹
ارتشاح لیمبوس	۳۰٫۵	۲۴٫۵	۰٫۱۴
پاپیلا	۲۹٫۵	۲۵٫۷	۰٫۳۶
خارش	۳۰٫۰	۲۴٫۰	۰٫۰۷
اشک‌ریزش	۲۹٫۰	۲۶٫۰	۰٫۴۳
نورگریزی	۲۹٫۰	۲۶٫۰	۰٫۴۴
ترشح مخاطی	۳۱٫۶	۲۵٫۴	۰٫۰۸
احساس جسم خارجی	۳۱٫۰	۲۶٫۰	۰٫۰۷

* Mann-Whitney U test

جدول ۲- مقایسه میانگین رتبه‌ای (mean rank) علایم و نشانه‌های کراتوکونژنکتیویت بهاره در دو گروه مورد مطالعه در

علایم و نشانه‌ها	میتومایسین (n=۲۷)	روز بیستم درمان (n=۲۷)
نقاط ترانتاس	۱۴٫۵	۴۰٫۳
کراتیت نقطه‌ای	۱۴٫۶	۴۰٫۴
پرخونی ملتحمه	۱۴٫۲	۴۱٫۰
ارتشاح لیمبوس	۱۴٫۶	۴۰٫۴
پاپیلا	۱۵٫۲	۴۰٫۰
خارش	۱۴٫۷	۴۰٫۳
اشک‌ریزش	۱۴٫۱	۴۱٫۰
نورگریزی	۱۵٫۳	۳۹٫۷
ترشح مخاطی	۱۴٫۸	۴۰٫۲
احساس جسم خارجی	۱۵٫۰	۴۰٫۲

آزمون Mann-Whitney و $P=0.000$

^{۲+} کراتیت نقطه‌ای در یک‌دوم سطح قرنیه

^{۳+} کراتیت نقطه‌ای در سه‌چهارم سطح قرنیه یا بیش‌تر

نقاط ترانتاس

صفر: فقدان نقاط ترانتاس

^{۱+} ۱-۲ نقطه

^{۲+} ۳-۴ نقطه

^{۳+} بیش از ۴ نقطه

ادم لیمبوس

صفر: فقدان ادم

^{۱+} ادم کم‌تر از ۹۰ درجه محیط لیمبوس

^{۲+} ادم بین ۹۰-۱۸۰ درجه محیط لیمبوس

^{۳+} ادم بیش از ۱۸۰ درجه محیط لیمبوس

در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون مربع کای برای مقایسه فراوانی علایم و نشانه‌های بیماری و از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه شدت علایم و نشانه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

بیماران بررسی‌شده شامل ۴۱ مرد (۷۵٫۹ درصد) و ۱۳ زن (۲۴٫۱ درصد) بودند. حداقل سن بیماران ۸ سال و حداکثر ۷۰ سال بود. حداقل دوره بیماری یک سال و حداکثر ۱۳ سال بود. گروه میتومایسین شامل ۲۱ مرد (۷۷٫۸ درصد) و ۶ زن (۲۲٫۲ درصد) و گروه دگزامتازون شامل ۲۰ مرد (۷۴٫۱ درصد) و ۷ زن (۲۵٫۹ درصد) بودند ($P>0.05$). میانگین سنی بیماران در گروه میتومایسین 23.8 ± 13.6 سال و در گروه دگزامتازون 23.1 ± 13.1 سال بود ($P>0.05$). میانگین طول دوره بیماری در گروه میتومایسین 4.6 ± 3.1 سال و در گروه دگزامتازون 4.6 ± 3.2 سال بود ($P<0.05$).

شدت نشانه‌ها و علایم بیماری در معاینه نوبت اول (قبل از درمان)، به تفکیک گروه‌ها در جدول (۱) ارائه شده است و چنان که ملاحظه می‌شود؛ دو گروه قبل از درمان، تفاوت آماری معنی‌داری از نظر شدت علایم و نشانه‌ها نداشتند.

میزان تغییرات شدت نشانه‌ها و علایم بیماری در روز بیستم نسبت به معاینه اول، در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۲) ارائه شده است و نشان می‌دهد که شدت علایم و نشانه‌ها

بحث

MMC برای اولین بار توسط Mori و Kunimoto در درمان ناخنک به کار گرفته شد^{۱۹}. کاربرد دیگر آن در عمل فیلترینگ بود^{۲۰}. Frucht-perry و Rozenman^{۲۱} اولین بار از قطره MMC برای درمان نئوپلازی داخل اپی تلیومی قرنیه استفاده کردند. Akova و همکاران^{۲۲} از قطره MMC در درمان کراتوکنژنکتیویت آتوپیک استفاده نمودند. از سایر موارد مصرف MMC در چشم پزشکی می توان به عمل داکریوسیستورینوستومی^{۲۳}، کدورت کیسول خلفی^{۲۴} و پمفیگوبید سیکاتریسی چشم^{۲۵} اشاره کرد.

اگرچه مصرف موضعی MMC می تواند عوارضی جدی به دنبال داشته باشد^{۲۶،۲۷} ولی در بعضی گزارش ها، مصرف موضعی با مقادیر کم، بی خطر گزارش شده است^{۲۸،۲۹}. در مطالعه Frucht-Pery^{۲۸} قطره ۰/۰۱ درصد MMC روزی ۳ بار تا ۵ روز، در ۲۵ بیماری که تحت عمل ناخنک قرار گرفته بودند؛ با پی گیری ۱۵ ماهه، هیچ گونه عارضه ای در پی نداشت. در هیچ کدام از مطالعات فوق، عوارض سیستمیکی از MMC دیده نشد. در یک مطالعه، در سرطان مئانه، MMC با مقادیر بالا به داخل مئانه ریخته شد ولی به علت کم بودن جذب سیستمیک، عوارض عمومی بسیار کمی ایجاد گردید^{۳۰}.

در مطالعه ما، در دو بیمار (۷/۴ درصد) به علت ظهور کراتیت اپی تلیومی، مصرف قطره MMC قطع گردید. در مطالعات دیگر نیز این عارضه دیده شده است. این عارضه، با قطع دارو برگشت پذیر است^{۱۰}.

نقش درمانی MMC در VKC، دقیقاً شناخته شده نیست و در مطالعات مختلف، پاسخ به درمان، متفاوت و گاه متضاد گزارش شده است. در مطالعه Akpek^{۱۱} نیز در VKC مقاوم به درمان، از قطره ۰/۰۱ درصد MMC استفاده شد. در مطالعه حاضر، MMC تاثیر مثبت چشم گیری بر روی ترشحات مخاطی، نورگریزی، پرخونی ملتحمه و ادم لیمبوس داشت و بیماران یک ماه بعد از قطع دارو نیز نیازی به درمان مجدد نداشتند؛ تنها دو مورد از این بیماران، کراتیت اپی تلیومی پیدا کردند که به ناچار، MMC قطع شد. در مطالعه روزی طلب و همکاران^{۱۱} در شیراز نیز کاهش محسوسی در علائم و شکایات بیماران تحت درمان با قطره ۰/۰۱ درصد MMC روی داد و ۳/۲ درصد بیماران، یک ماه

فراوانی تغییرات مثبت و منفی علائم و نشانه ها در دو گروه در جدول (۳) ارائه شده است و نشان می دهد که در گروه دگزامتازون، موردی از کاهش شدت علائم و نشانه ها در افراد روی نداد و در مواردی، تشدید علائم و نشانه ها دیده شد ولی در گروه میتومایسین، در افراد زیادی، شدت علائم و نشانه ها کاهش یافت که بیش ترین فراوانی ها به ترتیب، مربوط به کاهش موارد شکایت خارش (۸۵/۲ درصد)، کراتیت نقطه ای (۷۴/۰ درصد) و ترشح مخاطی و احساس جسم خارجی (هر کدام ۷۰/۴ درصد) بودند.

در روز بیستم، در ۹۲/۵ درصد موارد، شدت نشانه ها و علائم بیماری در گروه میتومایسین، کم تر از گروه دگزامتازون بود (P<۰/۰۱). در دو بیمار (۷/۴ درصد) از گروه میتومایسین، به دلیل عدم پاسخ به درمان و پرخونی ملتحمه و ظهور کراتیت نقطه ای، MMC قطع شد و داروی دیگر ضد VKC شروع گردید. در گروه دگزامتازون، در پایان دوره درمان، در ۲۶ مورد (۹۶/۳ درصد) در پایان دوره درمان، نیاز به تجویز داروی دیگر ضد VKC پیدا کردند.

جدول ۳- مقایسه فراوانی بروز تغییرات در نشانه ها و علائم دو گروه در روز بیستم نسبت به روز اول

نشانه ها و علائم	گروه ها: تعداد (درصد)		میزان P*
	میتومایسین	دگزامتازون	
نقاط ترانتاس	+۱۶ (۵۹/۳)	-۷ (-۲۵/۹)	۰/۰۱۳
کراتیت نقطه ای	+۲۰ (۷۴/۱)	-۶ (-۲۲/۲)	۰/۰۰۰
پرخونی ملتحمه ای	+۱۵ (۵۵/۶)	-۲ (-۷/۴)	۰/۰۰۰
ارتشاح لیمبوس	+۱۱ (۴۰/۷)	-۵ (-۱۸/۵)	۰/۰۰۶
پاپیلا	+۱۲ (۴۴/۴)	-۴ (-۱۴/۸)	۰/۰۱۷
خارش	+۲۳ (۸۵/۱)	-۵ (-۱۸/۵)	۰/۰۰۰
اشک ریزش	+۱۸ (۶۶/۷)	-۵ (-۱۸/۵)	۰/۰۰۰
نورگریزی	+۱۲ (۴۴/۴)	-۳ (-۱۱/۱)	۰/۰۰۶
ترشح مخاطی	+۱۹ (۷۰/۴)	-۷ (-۲۵/۹)	۰/۰۰۱
احساس جسم خارجی	+۱۹ (۷۰/۴)	-۷ (-۲۵/۹)	۰/۰۰۱

* علامت (+) به مفهوم بهبود علائم یا نشانه ها و علامت (-) به معنی تشدید علائم یا نشانه ها است.

* آزمون مربع کای

مقاوم به درمان، مثبت و رضایت‌بخش بوده است ولی نظر به گزارش‌های متناقض و عوارض خطیر این دارو، توصیه می‌شود تا کامل شدن مطالعات حیوانی و انسانی، از مصرف همه‌گیر این دارو در موارد VKC مقاوم به درمان پرهیز گردد.

هم‌چنین پیشنهاد می‌گردد که اثر MMC موضعی با مقادیر کم‌تر و مدت طولانی‌تر مورد مطالعه قرار گیرد و اثرات و عوارض دارو در مدت طولانی‌تری پی‌گیری گردند.

در مطالعه حاضر، گرچه علایم و نشانه‌های بیماری قبل از درمان در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ولی به طور غیرمحسوسی در گروه میتومايسين بیش‌تر بوده‌اند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی، همسان‌سازی دقیق‌تری انجام پذیرد.

بعد از قطع درمان، نیاز به داروی دیگر داشته‌اند. در مطالعه زنجانی و همکاران^{۱۲} در زاهدان، قطره ۰/۰۲ درصد MMC در موارد VKC مقاوم به درمان، بی‌تاثیر بوده است و به‌رغم این که در هیچ بیماری در طول درمان، عارضه دارو دیده نشد ولی در پایان درمان، در همه بیماران، مجبور به جایگزینی درمان دیگری جهت شدت علایم و نشانه‌ها شدند.

علت اختلاف نتایج این مطالعات برای ما دقیقاً شناخته‌شده نیست ولی به نظر می‌رسد که شرایط اقلیمی و زیست‌محیطی و ویژگی‌های فردی و ژنتیک بیماران می‌تواند موثر باشد. داروهای دیگر مثل تثبیت‌کننده ماست سل‌ها نیز در برخی مناطق نتایج خوبی نداده‌اند.^۷

اگر چه بر اساس مطالعه ما، اثرات درمانی MMC در VKC

منابع

- 1- American Academy of Ophthalmology. Clinical approach to immune-related disorders of external eye. In: Basic and clinical science course: external disease and cornea. San Francisco: The Academy; 2001-2002: 191-224.
- 2- Leibowitz HM. Corneal disorder: clinical diagnosis and management. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co; 1998.
- 3- Heidemam DG. Atopic and vernal keratoconjunctivitis. In: American Academy of ophthalmology. Focal Points. 2001; Vol. XIX, No.1: 1-9.
- 4- Donshik PC. Allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28:294-302.
- 5- Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28:303-308.
- 6- Foster CS. Evaluation of topical cromolyn sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1988;95:194-201.
- 7- Resnikoff S, Cornand G, Filliard G, Hugard L. Limbal vernal keratoconjunctivitis in tropics. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique* 1988;65:21-72.
- 8- Khan MD, Kundi N, Saeed N, Mohammed Z, Nasseer AF. A study of 530 cases of vernal conjunctivitis from the North West Frontier Province of Pakistan. *Pakistan Journal of Ophthalmology* 1986;2:111-114.
- 9- BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:278-282.
- 10- Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalagci D. A randomized trial of low dose topical mitomycin-C in the treatment of severe VKC. *Ophthalmology* 2000;107:263-269.
- ۱۱- روزی طلب محمدحسین و منصوری فیض‌اله. میتومايسين ۰/۰۱ درصد موضعی در درمان کراتوکونژکتیویت بهاره شدید. مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۱؛ دوره ۷، شماره ۴: ۳۰۲-۳۰۵.
- ۱۲- زنجانی حبیب‌اله، سالاری امیرمسعود، سعیدپور ماسوله محمدسعید و شهرکی پور مهناز. تاثیر میتومايسين ۰/۰۲ درصد در درمان کراتوکونژکتیویت بهاره مقاوم به درمان. مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۱؛ دوره ۷، شماره ۴: ۳۰۱-۲۹۷.
- 13- Zimmerman TJ. Text book of ocular pharmacology. 1st ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997.
- 14- Calabresi P, Chabner BA. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. In: Goodman Gilman A, Rail TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990: 1247-1248.
- 15- Bindlish R, Condon GP, Schlosser JD, D'Antoni J, Lauer KB, Lehrer R. Efficacy and safety of mitomycin-C in primary trabeculectomy: five-year follow-up.

- Ophthalmology* 2002;109:1336-1342.
- 16- Tsia YY, Lin JM, Shy JD. Acute scleral thinning after pterygium excision with intraoperative mitomycin C: a case report of scleral Dellen after bare sclera technique and review of literature. *Cornea* 2002;21:227-226.
- 17- Fukuchi T, Hayakawa Y, Hara H, Abe H. Corneal endothelial damage after trabeculectomy with mitomycin C in two patients with glaucoma with cornea guttata. *Corena* 2002;21:300-304.
- 18- Bleik JK. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:1679-1684.
- 19- Kunimoto N, Mori S. Studies on the pterygium. Part IV. A treatment of the pterygium by mitomycin-C instillation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1963;67:601-607.[Abstract]
- 20- Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-321.
- 21- Frucht-Perry J, Rozenman Y. Mitomycin-C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1994;117:164-168.
- 22- Akova Y A, Jabbur NS, Neumann R, Foster CS. Atypical ocular atopy. *Ophthalmology* 1993;100:1367-1371.
- 23- You YA, Fang CT. Intraoperative mitomycin C in dacryocystorhinostomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;17:115-119.
- 24- Chung HS, Lim SJ, Kim HB. Effect of mitomycin C on posterior capsule opacification in rabbit eyes. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1537-1542.
- 25- Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, Coronia RM, Kanell Opoulos AJ, Sforza PD, et al. Subconjunctival mitomycin for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999;106:72-79.
- 26- Dunn JP, Seamone CD, Ostler HB, Nickell BL, Beal OA. Development of scleral ulceration and calcification after pterygium excision and mitomycin therapy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:343-344.
- 27- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoler VS, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-16454.
- 28- Frucht-Pery J, Ilsar M. The use of low-dose mitomycin-C for prevention of recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1994;101:759-762.
- 29- Rosenthal G, Shokam A, Lifshitz T, Biedner B, Yassur Y. The use of mitomycin in pterygium surgery. *Ann Ophthalmol* 1993;25:427-428.
- 30- Dalton JT, Wientjes MG, Bandalament RA, Drago JR, Au JL. Pharmacokinetics of intravesical mitomycin-C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res* 1991;51:5144-5152.