



بررسی آسیب به شبکه چشم متعاقب مصرف سیکلوسپورین A

سمانه غلامی^۱، عقیل تبار ملاحسن^{۲*}، محمد مسعود شوشتریان^۳

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل- دانشکده علوم پایه- گروه زیست‌شناسی- کارشناس ارشد.

۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل- دانشکده علوم پایه- گروه ایمونولوژی- دکترای تخصصی.

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل- متخصص چشم پزشکی- دکترای حرفه‌ای.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۱۴، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۷/۱۲

چکیده

مقدمه: داروی سیکلوسپورین A به‌عنوان یک داروی مهارکننده سیستم ایمنی در بسیاری از بیماری‌ها تجویز می‌گردد. از جمله عوارض ناشی از مصرف سیکلوسپورین، اختلالات بینایی و آسیب به شبکه است. روش‌های متفاوتی جهت بررسی آسیب به شبکه موجود است که از بهترین آنها تکنیک الکترورتینوگرام است. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثرات مصرف سیکلوسپورین بر شبکه بیماران مبتلابه آرتریت روماتوئید بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مشاهده‌ای که به‌صورت توصیفی- تحلیلی انجام شد ۵۵ بیمار مصرف‌کننده سیکلوسپورین به‌علت آرتریت روماتوئید در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۵ به‌صورت در دسترس انتخاب شده و تحت آزمون الکترورتینوگرافی قرار گرفتند و ولتاژ و فاز تأخیری در آنها تعیین و با گروه طبیعی مقایسه شد. نتایج براساس میانگین، گزارش و با استفاده از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس تجزیه و تحلیل شد. سطح معنی‌داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین ولتاژ ثبت شده در ERG برابر با ۷۴/۷ با انحراف معیار ۲۹/۷ بود که اختلاف آماری معناداری را با مقدار طبیعی یعنی ۱۲۵ نشان می‌داد ($P=۰/۰۰۱$). میانگین فاز تأخیری ثبت شده نیز ۳۳/۹ با انحراف معیار ۳/۵۸ بود که اختلاف آماری معناداری را با مقدار طبیعی یعنی ۳۲/۳۹ نشان نمی‌داد ($P=۰/۵۴۵$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج حاصل از این مطالعه چنین استنباط می‌شود که مصرف سیکلوسپورین سبب کاهش معناداری در ولتاژ ثبت شده در الکترورتینوگرام می‌شود اما بر روی فاز تأخیری مؤثر نمی‌باشد. لذا بیماران مصرف‌کننده این دارو باید تحت نظر چشم پزشک روند درمانی خود را ادامه دهند.

واژه‌های کلیدی: الکترورتینوگرافی، سیکلوسپورین، شبکه.

*نویسنده مسئول: بابل- دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل- دانشکده علوم پایه- گروه ایمونولوژی، تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۹۶۶۳۴، نمابر: ۰۱۱-۳۲۲۹۶۶۳۴،

Email: doctoragheel@yahoo.com

ارجاع: غلامی سمانه، تبار ملاحسن عقیل، شوشتریان محمد مسعود. بررسی آسیب به شبکه چشم متعاقب مصرف سیکلوسپورین A. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۶؛ ۱۲(۳): ۴۳-۴۷.

مقدمه

سیکلوسپورین A از جمله داروهای سرکوب‌کننده ایمنی است که از تولید و آزاد شدن اینترلوکین ۲ جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث مهار ایمنی سلولی و همورال می‌شود و در درمان بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی، بیماری‌های التهابی، بیماری‌های سیستمیک و بیماری‌های جلدی به کار می‌رود (۱ و ۲). به‌علاوه این دارو برای درمان بسیاری از بیماری‌های چشمی نیز کارایی به‌صورت موضعی دارد (۳).

این دارو یک فراورده طبیعی و ماکرولید قارچی است که در جلوگیری از رد پیوند استفاده فراوان دارد. مانند همه داروها عوارض جانبی برای مصرف‌کنندگان این دارو برشمرده‌اند که شامل: افزایش فشار خون، افزایش رشد موی زائد، سردرد و حالت تهوع است. از دیگر عوارض می‌توان به افزایش احتمال ابتلا به عفونت، مشکلات کیدی و حتی لنفوما اشاره نمود. در دوران بارداری مصرف آن ممکن است به زایمان زودرس منجر گردد (۱).

مکانیزم اثر احتمالی که برای این دارو پیشنهاد شده است کاهش عملکرد لنفوسیت‌ها از طریق ایجاد کمپلکس با سیکلوفیلین است که منجر به مهار فسفاتازای ناشی از کلسینورین شده که در نهایت با کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی لنفوسیتی همراه است.

اما نکته مهم در مورد داروی سیکلوسپورین عوارض درمانی ناشی از آن است که می‌تواند با اثر بروی عروق و سایر ساختارهای موجود در ارگان‌های مختلف و به‌ویژه در چشم سبب مشکلات مختلفی در بیماران مصرف‌کننده گردد (۴). از طرفی از آنجا که این دارو بر میزان کلسیم درون سلول مؤثر است لذا ممکن است از طریق تداخل در پیام‌رسانی بینایی در شبکه و اختلال در پتانسیل عمل نورون‌های شبکه اختلالات بینایی را باعث شود. لذا مونیتورینگ از نظر عوارض جانبی و نیز انجام معاینات دوره‌ای می‌تواند در تشخیص عوارض جانبی ناشی از مصرف این دارو به‌ویژه در ارگان‌های حساس مانند چشم و سیستم عصبی کمک‌کننده باشد (۵).

بررسی و تعیین آسیب اولیه به شبکه و اعصاب چشمی از اهمیت خاصی برخوردار است چرا که معمولاً این عوارض برگشت‌ناپذیر خواهند بود. هر چند از روش‌های تشخیصی مختلفی شامل معاینه، بررسی با کمک دستگاه‌های رایانه‌ای و بسیاری از روش‌های دیگر برای تشخیص عوارض چشمی در افراد تحت درمان با سیکلوسپورین استفاده می‌شود؛ اما به‌کار بردن روش‌هایی که دقت تشخیصی بالاتری داشته باشند، امکان تشخیص سریع‌تر این اختلالات و جلوگیری از پیشرفت آنها را با انجام درمان‌های مناسب فراهم می‌نماید. یکی از مهمترین این روش‌ها و آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک، تکنیک الکترورتینوگرام (ERG) است که اجازه ارزیابی Objective راه عصب بینایی را در افراد می‌دهد. در این تکنیک فعالیت الکتریکی یا پتانسیل

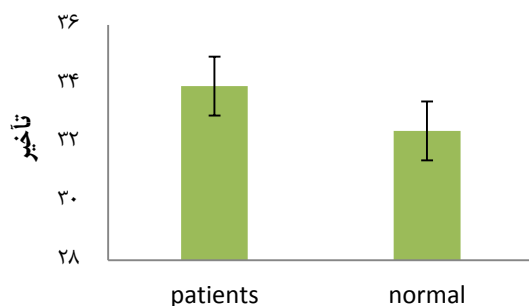
الکتریکی حاصل از شبکه با تحریک نوری آن حاصل می‌گردد. الکترورتینوگرام تمامیت (Integrity) لایه رتین را اندازه می‌گیرد. به عبارتی ERG که از شبکه بعد از تحریک نمودن آن به‌دست می‌آید، یکی از روش‌های الکتروفیزیولوژیک تشخیص اختلالات عملکردی شبکه است. لذا با توجه به اهمیت موضوع، در این مطالعه به بررسی اثر سیکلوسپورین A بر روی شبکه چشم به‌وسیله تکنیک الکترورتینوگرام پرداختیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به‌صورت مقطعی و آینده‌نگر انجام شد تعداد ۵۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت بررسی قرار گرفتند. همین‌طور تعداد ۵۵ فرد سالم نیز به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. بیماران از هر دو جنس مبتلا به آرتریت روماتوئید بودند و سابقه مصرف سیکلوسپورین را حداقل به مدت ۶ ماه پیوسته داشتند که در زمان مطالعه هنوز دارو مصرف می‌کردند.

پس از اخذ رضایت آگاهانه و انجام مصاحبه اولیه و ثبت اطلاعات در پرسش‌نامه‌های مخصوص بیماران جهت معاینه و انجام تست معاینات چشمی و الکترورتینوگرام به متخصص چشم ارجاع شدند. بیمارانی که در طول مطالعه مصرف دارو را قطع نموده و یا با اختیار خود از مطالعه حذف گردیدند. افراد با هرگونه سابقه تروما در سر و صورت نیز از مطالعه حذف شدند تا در نتایج و تفسیر آن تداخلی ایجاد نگردد. در مورد انجام آزمون رتینوگرام برای هر بیمار توضیحات لازم ارائه گردید. الکترورتینوگرام با فلش زنون و با استفاده از دستگاه Roland Consult RET-Port21 در بیمارستان چشم پزشکی نور تهران انجام شد. قبل از انجام آزمون، با استفاده از قطره تروپیکا ۱٪ مردمک چشم باز شد و سپس الکتروودگذاری با استفاده از الکترودهای EEG Gold Cup به‌عنوان الکترودهای زمین و مرجع و الکترودهای تماسی به‌عنوان الکترودهای فعال انجام شد. محرک‌های نورانی توسط فلش زنون و با فرکانس ۴/۲۹ هرتز به بیماران ارائه می‌شد و دستگاه پس از فیلتر کردن پاسخ‌ها و میانگین‌گیری، سیگنال برآیند را نشان می‌داد. شدت نوری محرک برابر ۱۰cd/m² و زمان ترمیم سیگنال ERG برابر ۱۵۰ms بود.

با اعمال یک فیلتر مسدودکننده باند، فرکانس‌های ۴۹ تا ۵۱ هرتز و نیز احتمالی ناشی از برق شهری حذف شد. پس از ثبت، سیگنال‌های ERG ابتدا در حوزه زمان از نظر شاخص‌های دامنه و زمان تأخیر اجزای اصلی تجزیه و تحلیل و بررسی شدند. در پایان داده‌های به‌دست آمده توسط آزمون آماری T-test و کای دو تجزیه و تحلیل آماری شدند. این مطالعه با کد اخلاق BAZU-ST1394-26 در دانشگاه آزاد واحد بابل ثبت شد.



نتایج

پس از تجزیه و تحلیل سیگنال Falsh Xenon ERG در حوزه زمان نتایجی به دست آمد که در ادامه به توضیح آنها پرداخته می‌شود. در مطالعه حاضر تعداد ۵۵ بیمار مبتلابه آرتریت روماتوئید مصرف‌کننده سیکلوسپورین A و ۵۵ فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۴۰ بیمار (۷۲/۷٪) مؤث و تعداد ۱۵ بیمار (۲۷/۳٪) مذکر بودند. میانگین سنی بیماران $45/8 \pm 12/4$ سال بود. همچنین افراد از نظر بیماری زمینه‌ای و مصرف دخانیات بررسی شدند (جدول ۱).

نتایج مطالعه حاضر کاهش معنی‌دار میانگین ولتاژ را در بیماران مورد مطالعه در مقایسه با مقادیر طبیعی نشان داد (جدول ۲). میانگین ولتاژ ثبت شده در ERG $74/7$ با انحراف معیار $29/7$ بود که اختلاف آماری معناداری را با مقدار طبیعی یعنی 125 نشان می‌داد ($P=0/0001$). از طرفی میانگین فاز تأخیری ثبت شده $33/9$ با انحراف معیار $3/58$ بود که اختلاف آماری معناداری را با مقدار طبیعی یعنی $32/39$ نشان نمی‌داد ($P=0/545$) (جدول ۳ و نمودار ۱). همچنین نتایج نشان داد بین میانگین ولتاژ و جنس ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ($P<0/65$).

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای کیفی و بیان میانگین و انحراف معیار متغیر کمی مطالعه در گروه بیمار مبتلابه آرتریت روماتوئید

	مذکر (%)	مؤث (%)	مجموع (%)
جنس	۱۵ (۲۷/۳)	۴۰ (۷۲/۷)	۵۵ (۱۰۰)
سن (سال)	$48/3 \pm 9/6$	$42/0 \pm 8/5$	$45/8 \pm 12/4$
دیابت	۶ (۴۰)	۱۰ (۲۵/۰)	۱۶ (۲۹)
پرفشاری خون	۳ (۲۰)	۱۴ (۳۵/۰)	۱۷ (۳۱)
استعمال دخانیات	۹ (۶۰)	۳ (۷/۵)	۱۲ (۲۱/۸)

جدول ۲ میانگین ولتاژ ثبت شده در ERG $74/7$ با انحراف معیار $29/7$ بود که اختلاف آماری معناداری را با مقدار طبیعی یعنی 125 نشان می‌داد ($P=0/0001$).

جدول ۲- توزیع فراوانی ولتاژ ثبت شده در ERG

گروه مورد مطالعه	میانگین	انحراف معیار	P.V
گروه بیماران	۷۴/۷	۲۹/۷	۰/۰۰۰۱
گروه افراد سالم	۱۲۵	۱۱	

جدول ۳- توزیع فراوانی فاز تأخیری ثبت شده در ERG

گروه مورد مطالعه	میانگین	انحراف معیار	P.V
گروه بیماران	۳۳/۹	۳/۵۸	۰/۵۴۵
گروه افراد سالم	۳۲/۳۹	۰/۸	

جدول ۳ میانگین فاز تأخیری ثبت شده $32/7$ با انحراف معیار $5/8$ بود که اختلاف آماری معناداری را با مقدار طبیعی یعنی 32 نشان نمی‌داد ($P=0/545$).

نمودار ۱- مقایسه اختلاف فاز تأخیری در دو گروه مورد مطالعه نتایج نشان می‌دهد اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در فاز تأخیری مشاهده نمی‌شود.

بحث

هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تغییرات ERG در بیماران مبتلابه آرتریت روماتوئید مصرف‌کننده سیکلوسپورین A بود. همان‌گونه که انتظار می‌رفت کاهش معنی‌دار میانگین ولتاژ مشاهده شد که نشان‌دهنده آسیب اولیه به شبکیه است.

از آنجا که اختلال در هموستاز سلولی کلسیم و تغییرات سلولی آن در مکانیسم اثر سیکلوسپورین برشمرده شده است لذا انتظار می‌رود این دارو با تغییرات میزان کلسیم درون نورون شبکیه در ایجاد سگنال بینایی و پتانسیل عمل ناشی از آن تداخل نموده و لذا تغییرات ولتاژ را باعث شود.

در مطالعه‌ای مداخله‌ای که سروانتس و همکاران در ایالات متحده انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۳ منتشر شد، با بررسی ۹۸ چشم در افراد تحت درمان با سیکلوسپورین با بررسی یک ساله اعلام گردید که این دارو با تغییر چندانی در ولتاژ و فاز تأخیری ثبت شده در ERG همراه نبوده است (۱۴) که با یافته‌های به دست آمده در مطالعه ما در مورد ولتاژ همخوانی ندارد.

در مطالعه کیم و همکاران در آمریکا در سال ۲۰۰۵ با بررسی بر روی نمونه‌های حیوانی شامل سگ و خرگوش مشاهده گردید که تغییر چندانی در یافته‌های الکترورتینوگرام وجود ندارد (۱۵) که مشابه نتایج حاصل از مطالعه ما در مورد فاز تأخیری می‌باشد. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که گیلگر و همکاران در ایالات متحده انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۰۰ منتشر شد، با بررسی نمونه‌های حیوانی (اسب) اعلام گردید که تفاوتی بین ولتاژ چشم در معرض سیکلوسپورین و چشمی که در مواجهه با سیکلوسپورین قرار نگرفته بود، وجود نداشت (۱۶) که همراستا با نتایج مطالعه ما نمی‌باشد.

در مطالعه‌ای موردی که لویز و همکاران در اسپانیا انجام دادند و نتایج آن در سال ۱۹۹۷ منتشر شد، با بررسی یک بیمار تحت پیوند مغز استخوان در فاز ۲۲ ماه پس از پیوند، اعلام گردید که در

6. Dyck PJ, Chance P, editors. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders;1993:1094-136.
7. Fauci AS, Braunwald E, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. McGraw-Hill;2008.
8. John Hall Arthur Guyton, editors. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Guyton and Hall;2000.
9. *Text Book of General ophthalmology*. 15th ed. Appleton and Lange;1999.
10. Shoushtarian SMM. A survey of frequency and latency of ERG. *J Azad University of Tehran* 2006;18:21-7.
11. Halliday A. *Evoked potential in clinical testing*. 1st ed. Churchill Livingstone. New York;1993.
12. Whittakar S, Seigfried J. Origin of wavelets in the visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:91-101.
13. Bajalar AA, Wrisght CE, Vander Viliot VJ. Changes in the human VEP caused by the anticholinergic agent, hyoshine hydrobromide. *J Neural Neurosurgery Psychiatry* 1986;49:175-82. doi: 10.1136/jnnp.49.2.175
14. Cervantes-Castañeda RA, Gonzalez-Gonzalez LA, Cordero-Coma M, Yilmaz T, Foster CS. Combined therapy of cyclosporine A and mycophenolate mofetil for the treatment of birdshot retinochoroidopathy: a 12-month follow-up. *Br J Ophthalmol* 2013;97:637-43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302123
15. Kim H, Csaky KG, Gilger BC, Dunn JP, Lee SS, Tremblay M, et al. Preclinical evaluation of a novel episcleral cyclosporine implant for ocular graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:655-62. doi: 10.1167/iovs.04-1076
16. Gilger BC, Malok E, Stewart T, Ashton P, Smith T, Jaffe GJ, et al. Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Vet Ophthalmol* 2000;3:105-10.
17. López-Jiménez J, Sánchez A, Fernández CS, Gutiérrez C, Herrera P, Odriozola J. Cyclosporine-induced retinal toxic blindness. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:243-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1700878
18. Enyedi LB, Pearson PA, Ashton P, Jaffe GJ. An intravitreal device providing sustained release of cyclosporine and dexamethasone. *Curr Eye Res* 1996;15:549-57.

الکترورتینوگرام فرد کاهش آمپلیتود وجود داشت (۱۷) که با یافته‌های تحقیق ما همخوانی دارد. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که اینیدی و همکاران در ایالات متحده انجام دادند و نتایج آن در سال ۱۹۹۶ منتشر شد، با بررسی نمونه‌های حیوانی اعلام گردید که سیکلوسپورین سبب تغییرات برگشت‌پذیری در ولتاژ و فاز تأخیری ثبت شده در ERG می‌شود (۱۸) که تغییرات در ولتاژ مشابه تحقیق ما باشد.

در مجموع براساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده چنین استنباط می‌شود که مصرف سیکلوسپورین سبب کاهش معناداری در ولتاژ ثبت شده در الکترورتینوگرام می‌شود؛ اما بر روی فا تأخیری مؤثر نمی‌باشد. البته در انتها توصیه می‌شود باز هم مطالعات بیشتری به‌منظور تأیید یافته‌های به‌دست آمده در این مطالعه، به‌صورت چندمرکزی و با حجم نمونه بالاتر انجام شوند.

References

1. Germano V, Picchianti Diamanti A, Ferlito C, Podestà E, Salemi S, Migliore A, et al. Cyclosporine A in the long-term management of systemic lupus erythematosus. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:397-403.
2. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126:339-50.
3. Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:157-64. doi: 10.1089/jop.2009.0091
4. Iurlaro M, Vacca A, Minischetti M, Ribatti D, Pellegrino A, Sardanelli A, et al. Antiangiogenesis by cyclosporine. *Exp Hematol* 1998;26:1215-22.
5. Hatton J, Rosbolt B, Empey P, Kryscio R, Young B. Dosing and safety of cyclosporine in patients with severe brain injury. *J Neurosurg* 2008;109:699-707. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0699



Study of Retinal Damage following Cyclosporine-A eating using Electroretinogram Technique

Samaneh Gholami (B.Sc.)¹, Agheel Tabarmolahasan (Ph.D.)^{2*}, Mohammad Masoud Shoushtarian (Ph.D.)³

1- Dept. of Biology, School of Basic Sciences, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran.

2- Dept. of Immunology, School of Basic Sciences, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran.

3- Ophthalmologist, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Received: 5 August 2017, Accepted: 14 October 2017

Abstract:

Introduction: Cyclosporine A is prescribed as an immunosuppressive agent in many diseases. One of the side effects of cyclosporine is visual disturbances and retinal damage. Different methods are available to investigate the damage to the retina, the best of which is the electroretinogram technique. In this study, the effects of cyclosporine on the retina of patients with rheumatoid arthritis were studied

Methods: In this observational study, which was a cross-sectional descriptive-analytic study, 55 patients with cyclosporine due to rheumatoid arthritis in 2012-2014 were randomly selected and subjected to electroretinography and voltage and delay phase were determined and compared with the normal range. The results were analyzed by means of statistical analysis of variance. Significant level was set at 0.05.

Results: The average recorded voltage in ERG was 74.7 with a standard deviation of 29.79, which showed a statistically significant difference from normal value of 125 ($P=0.0001$). The mean recorded latency was 33.9 with a standard deviation of 3.58, which means no significant difference from normal value of 32.39 ($P=0.545$).

Conclusion: Based on the results, it is concluded that the use of cyclosporine significantly reduces the voltage recorded in the electroretinogram, but does not affect the latency phase. Therefore, patients taking this medicine should continue their treatment according to the ophthalmologist.

Keywords: Electrotonography, cyclosporine, retina.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: A. Tabar Molahasan, Email: doctoragheel@yahoo.com

Citation: Gholami S, Tabarmolahasan A, Shoushtarian MM. Study of retinal damage following cyclosporine-a eating using electroretinogram technique. Journal of Knowledge & Health 2017;12(3):43-47.