Corneal Graft Rejection: Mechanism, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment

Javadi MA, MD

Corneal transplantation is the most common and successful form of solid organ transplantation with a 2-year survival rate of over 90% in low risk cases. This high success rate may be due to the immune privileged status of the cornea, ACAID (anterior chamber associated immune deviation) induction phenomena and secretion of inhibitory molecules by corneal cells such as IL1-ra, IL-1a and Fas ligand. However, immunological rejection is the leading cause of corneal graft failure. This process is primarily mediated by $CD4^+$ T cells of the Th1 phenotype. The mainstay of corneal graft rejection treatment is topical and systemic steroid. Recently topical and systemic cyclosporine A have also yielded promising results. This article reviews the molecular mechanisms of immunity in corneal graft rejection in addition to its prevention and treatment. Correct preoperative case selection is vital in preventing graft rejection.

Key words: corneal transplantation, rejection, diagnosis, treatment

- Bina J Ophthalmol 2004; 10 (1): 90-105.

دفع پیوند قرنیه: سازوکار، علایم بالینی، تشخیص و درمان

دکتر محمدعلی جوادی*

چکیده

پیوند قرنیه شایع‌ترین و موفق‌ترین نوع پیوند بافت می‌باشد که بقای دوساله آن در موارد کم‌خطر، بیش از ۹۰ درصد است. این موفقیت مرهون دو پدیده می‌باشد؛ یکی وضعیت ایمنی ویژه (immune privilege) قرنیه و دیگری ایجاد پدیده ACAID (anterior chamber associated immune deviation) پس از انجام پیوند قرنیه و هم‌چنین وجود بعضی مولکول‌های مهارکننده واکنش‌های التهابی در سطح قرنیه از قبیل IL-1ra، IL-1a و Fas ligand. به‌رغم این شرایط، مواردی از دفع پیوند قرنیه نیز اتفاق می‌افتند که عمدتاً به وسیله یاخته‌های CD_4^+ و یاخته‌های T دارای فنوتیپ Th_1 ناشی می‌شوند؛ هرچند واکنش‌های سیتوتوکسیک CD_8^+ نیز موثر دانسته شده‌اند. سنگ بنای اصلی درمان دفع پیوند قرنیه را استرویید‌های موضعی و سیستمیک تشکیل می‌دهند؛ هرچند به تازگی از سیکلوسپورین A به صورت موضعی و سیستمیک نیز استفاده می‌شود ولی بهترین راه جلوگیری از ایجاد واکنش‌های دفع، انتخاب موارد صحیح جهت عمل جراحی می‌باشد. در این مقاله موارد فوق به صورت مشروح مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ سال ۱۰، شماره ۱: ۱۰۵-۹۰.

* استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان لبافی‌نژاد- مرکز تحقیقات چشم

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

پیوند قرنیه نفوذی، عملی است که در جریان آن قسمتی از قرنیه گیرنده با تمام ضخامت، به وسیله قرنیه دهنده جایگزین می‌شود و شایع‌ترین نوع پیوند بافت در جهان می‌باشد. در حال حاضر سالانه بیش از ۵۰۰۰۰ پیوند قرنیه در امریکا[۱]، ۲۰۰۰ مورد در انگلستان و بیش از ۳۰۰۰ مورد در ایران[۲] انجام می‌شود. پیوند قرنیه در گیرنده بدون رگ، بقای دو ساله بیش از ۹۰ درصد دارد[۳]. در عین حال باید توجه داشت که موفقیت پیوند قرنیه در چشم‌های پرخطر، به مراتب از پیوند آلوگرافت اعضایی چون قلب و کلیه کم‌تر است[۱]. بنابراین عامل مهم در موفقیت پیوند قرنیه، تعیین اندیکاسیون صحیح انجام عمل می‌باشد.

هرچند نخستین عمل پیوند قرنیه در سال ۱۸۳۸ انجام شد ولی نخستین عمل هوموگرافت در سال ۱۹۰۶ توسط Zirm صورت گرفت و سپس بررسی‌های تجربیات حیوانی طی سال‌های ۱۹۷۰ توسط پیشگامانی چون Maumanee، Silverstine و خدادوست انجام شد[۴] و ایجاد مدل‌های حیوانی در Rat در سال ۱۹۸۵ توسط Coster و Williams تحول بزرگی در امر پیوند ایجاد نمود[۵]. در حال حاضر بخش عمده تجربیات در این زمینه توسط Strellien انجام می‌شود[۶و۱]. نتیجه همه این بررسی‌ها این بوده است که پیوند قرنیه نسبت به سایر بافت‌های پیوندی، کم‌تر دچار دفع می‌شود.

در پیوند بافت‌های توپر (solid)، واکنش‌های دفع توسط تحریک شدن یاخته‌های T علیه مولکول‌های MHC گروه I و II به صورت مستقیم صورت می‌گیرد که در حقیقت مشابه یک قوس رفلکسی (reflex arc) می‌باشد[۴].

مطالعات Ross[۷] و همکاران نشان داد که به‌رغم ایجاد مولکول‌های MHC I توسط یاخته‌های اپی‌تلیوم قرنیه و کراتوسیت‌ها، تنها ۱۸ درصد قرنیه‌هایی که آنتی‌ژن‌های آن‌ها با گیرنده سازگار (match) نباشند، دچار واکنش‌های دفع می‌شوند. برای توجیه این پدیده معتقد بودند که قرنیه دارای ویژگی ایمنی خاص (immune privilege, IP) می‌باشد[۴] و بدن از وجود آنتی‌ژن بیگانه مطلع نمی‌شود و علت آن، فقدان عروق خونی در قرنیه می‌باشد. اگر گیرنده را قبل از انجام پیوند قرنیه، به وسیله پیوند پوست از همان دهنده، نسبت به آنتی‌ژن‌های MHC I, II تحریک کنیم، صددرصد پیوندهای قرنیه انجام‌شده دفع خواهند شد[۵].

بلافاصله یک پارادوکس در مساله پیوند قرنیه ایجاد شد[۱] به طوری‌که گروهی به اهمیت IP معتقد بودند و گروه دیگری منکر چنین پدیده‌ای بودند؛ زیرا در مواردی به‌رغم این که قرنیه فاقد رگ خونی بود، دفع به سرعت ایجاد می‌شد و برعکس در مواردی که قرنیه دارای عروق خونی نسبتاً زیادی هم بود، قرنیه شفاف می‌ماند[۴]. ولی کم کم ثابت شد در مواردی که کیفیت بستر پیوند مناسب نیست (مانند قرنیه واسکولاریزه یا ملتهب و یا سابقه دفع قبلی و وجود گلوکوم)، نبودن IP باعث این حالت می‌شود. بنابراین نقش IP در بقای پیوند بسیار مهم می‌باشد.

سازوکار بقای پیوند قرنیه

دلایل این که بیش‌تر قرنیه‌های دارای سازگاری بافتی (histoincompatible) قادر به بقای طولانی می‌باشند عبارتند از [۶-۱۵]:

۱) ایجاد مولکول‌های MHC-I توسط کراتوسیت و یاخته‌های آندوتلیال قرنیه به شدت کم است و یاخته‌های MHC-II، تقریباً در یاخته‌های قرنیه طبیعی وجود ندارند.

۲) فقدان عروق خونی و لنفاوی در قرنیه

۳) فقدان یاخته‌های APC (antigen presenting cells) در قرنیه طبیعی

۴) ترشح IL-1ra (Interlukin 1-Receptor antagonist) و TGF-β (Transforming growth factor-β) توسط یاخته‌های قرنیه

۵) ایجاد مولکول‌های سطحی به وسیله یاخته‌های قرنیه که موجب:

الف- مهار فعال شدن کمپلمان می‌شوند؛ مانند CD_{59}، MCP (membrane co-factor protein) و DAF (decay accelerating factor)

ب- ایجاد آپوپتوز (apoptosis) در میان لوکوسیت‌های Fas^+

۶) قرنیه پیوندشده، سطح قدامی اتاق قدامی را تشکیل می‌دهد که در ایجاد ACAID (anterior chamber associated immune deviation) موثر است.

Archive of SID

www.SID.ir

کم‌بودن ایجاد MHC در سطح یاخته‌های قرنیه[۵و۹]

بیش‌ترین میزان یاخته‌های MHC-I در یاخته‌های اپی‌تلیوم قرنیه و پس از آن در کراتوسیت‌ها وجود دارند. برخی محققان بر وجود آن در یاخته‌های آندوتلیوم تاکید کرده‌اند و بعضی عدم وجود آن را به اثبات رسانده‌اند.

در قرنیه، آنتی‌ژن‌های MHC-II تقریباً وجود ندارند ولی در یاخته‌های اپی‌تلیومی که در معرض اینترفرون گاما (INF-γ) قرار گرفته‌اند؛ یاخته‌های MHC-II را می‌توان مشاهده کرد که البته این قضیه هنوز مورد بحث است. آنتی‌ژن‌های MHC-II نقش مهمی در عدم موفقیت پیوند ندارند در حالی‌که آنتی‌ژن‌های mHC (minor histocompatibility complex) به علت گوناگونی فراوان و عدم امکان matching، در فرآیند دفع دارای نقش مهم‌تری می‌باشند.

فقدان عروق خونی و لنفاوی در قرنیه[۴و۱۰]

بدیهی است که نبودن عروق خونی و لنفاوی در قرنیه، دسترسی آنتی‌ژن به دستگاه ایمنی را مختل می‌کند و نقش مهمی در میزان موفقیت پیوند دارد ولی این مساله مطلق نیست و در مواردی مشاهده می‌شود که قرنیه دهنده در گیرنده بدون رگ، دچار دفع می‌شود و برعکس در مواردی، قرنیه دهنده در گیرنده دارای عروق خونی فراوان می‌تواند شفاف بماند.

فقدان یاخته‌های ارایه‌کننده آنتی‌ژن (APC) در قرنیه[۱۱و۱۰]

قرنیه طبیعی در حالت عادی فاقد لوکوسیت‌های مهاجر می‌باشد که از مغز استخوان مشتق شده‌اند و خاصیت ارایه آنتی‌ژن دارند و از این جهت یکی از بافت‌های استثنایی بدن قلمداد می‌شود. توانایی گیرنده بافت در آگاهی ایمونولوژیک از آلوآنتی‌ژن‌های دهنده، بستگی به توانایی یاخته‌های APC در شناسایی و گرفتن (capture) آنتی‌ژن‌های دهنده و ارایه آن‌ها به یاخته‌های T گیرنده دارد[۸و۹]. پیوندهایی که به صورت تجربی فاقد لوکوسیت‌های مهاجر می‌باشند، قادر به فعال نمودن یاخته‌های T نیستند و واکنش دفع حاد در آن‌ها مشاهده نمی‌شود و برعکس، در مواردی که قرنیه دهنده هنگام پیوند حاوی یاخته‌های لانگرهانس می‌باشد، دفع پیوند به صورت حاد اتفاق می‌افتد[۱۰و۱۲].

سوالی که مطرح می‌شود این است که چگونه یاخته‌های لانگرهانس باعث برانگیخته شدن ایمنی سیستمیک می‌شوند در حالی‌که حرکت آن‌ها از محیط به مرکز می‌باشد تا از مرکز به محیط؟ به هر حال، شناسایی آنتی‌ژن توسط یاخته‌های APC به دو صورت انجام می‌شود[۱۱] یکی به صورت مستقیم و یکی به صورت غیرمستقیم؛ مستقیم زمانی است که قرنیه دهنده هنگام عمل حاوی یاخته‌های لانگرهانس و یاخته‌های دندریتی باشد و غیرمستقیم زمانی است که در اثر هرگونه عامل تحریکی مثل آسیب جراحی و یا التهاب چشم، یاخته‌های لانگرهانس از ناحیه لیمبوس به قرنیه دهنده وارد شوند. به علاوه، عامل التهابی سبب تولید مولکول‌های کلاس II نیز در سطح قرنیه می‌شود.

ترشح و نگه‌داری سیتوکین‌های تنظیم‌کننده دستگاه ایمنی توسط یاخته‌های قرنیه

در قرنیه طبیعی IL-1a (interlukin 1-antagonist) و IL-1ra هر دو به طور دایم ترشح می‌شوند و نسبت IL-۱ به آنتاگونیست آن، حدود ۱ به ۱۰ می‌باشد[۱۱]. از آن‌جا که IL-۱ یک ماده شیمیایی جذب‌کننده یاخته‌های لانگرهانس می‌باشد، وجود IL-1ra و IL-1a در قرنیه، توجیه‌کننده این مساله است که چرا یاخته‌های لانگرهانس، با وجود فراوانی در محیط قرنیه، عملاً در خود قرنیه وجود ندارند. با همین استدلال، دانا و همکاران موفق شدند با مصرف قطره IL-1ra، از واکنش‌های دفع پیوند در مدل‌های حیوانی جلوگیری کنند[۱۲].

ایجاد مهارکننده‌های عوامل ایمنی در سطح یاخته

این مولکولها به دو دسته تقسیم می‌شوند:

الف- یاخته‌های آندوتلیال قرنیه، در سطح خود، حاوی مولکول‌های DAF، $CD_{۵۹}$ و $CD_{۴۶}$ می‌باشند که مانع فعالیت کمپلمان می‌شوند و در جریان واکنش‌های ایمنی، مانع صدمه دیدن یاخته‌های آندوتلیالی می‌گردند[۱۳].

ب- مولکول‌هایی که موجب القای آپوپتوز در بین لوکوسیت‌های Fas^+ می‌شوند. لازم به ذکر است که Fas و لیگاند Fas (Fas-L) در تحمل یاخته‌های T دخیل می‌باشند. لیگاند Fas به وسیله یاخته‌های سرتولی بیضه و یاخته‌های آندوتلیوم[۱۲] قرنیه ایجاد می‌شود و تقابل Fas ligand-Fas، بافت‌هایی را که دارای وضعیت IP می‌باشند از واکنش‌های ایمنی دفع محافظت می‌کند و در نتیجه اگر قرنیه‌ای نتواند Fas ligand را ایجاد کند، احتمال دفع آن افزایش خواهد یافت.

Archive of SID

www.SID.ir

تصور بر این است که انواع Fas^+ یاخته‌های T که در هنگام التهاب چشم به قرنیه وارد می‌شوند، در اثر تقابل با Fas-L و ایجاد آپوپتوز در آن‌ها، از محیط خارج می‌شوند؛ بدون آن‌که موجب صدمه التهابی شوند. بنابراین (Fas ligand) CD_{95}-L با شناسایی یاخته‌های CD_{95}^+، خطر تهدید حیات یاخته را مرتفع می‌نماید ولی سوالی که مطرح می‌شود این است که چرا به‌رغم فعال بودن سامانه دفاعی FAS-FAS ligand، باز هم شاهد دفع پیوند قرنیه هستیم؟ و پاسخ این است که در جریان دفع پیوند قرنیه، عوامل متعددی دخالت دارند.

ویژگی خاص ایمنی چشمی (Ocular Immune Privilage)

قرنیه پیوندی، سطح قدامی اتاق قدامی را تشکیل می‌دهد. تزریق آنتی‌ژن به داخل چشم سبب جذب آن به وسیله APC و ورود آن‌ها به طحال می‌شود و یک نوع واکنش ایمنی تغییریافته را موجب می‌گردد که ACAID نامیده می‌شود و دارای ویژگی‌هایی به شرح ذیل می‌باشد:

الف – فقدان یاخته‌های T که واکنش DTH (delayed type hypersensitivity) را باعث می‌شوند.

ب- فقدان یاخته‌های B که آنتی‌بادی‌های تثبیت‌کننده کمپلان را ترشح می‌کنند و بالاخره

ج- کاهش شدت التهاب ایمونولوژیک.

این سوال مطرح می شود که ocular immune privilege، در حقیقت چیست؛ زیرا بافت‌هایی که در اتاق قدامی (AC)، فضای زجاجیه و فضای زیر شبکیه قرار داده شوند، دارای بقای طولانی و حتی بی‌نهایت می‌شوند. جواب این است که IP، ناشی از تغییر در القا و ایجاد ایمنی نسبت به بافت‌های خارجی قرارداده‌شده در چشم می‌باشد. بدین معنا که آنتی‌ژن‌های قرارداده‌شده در اتاق قدامی، یک نقص انتخابی در دستگاه ایمنی ایجاد می‌کنند که در آن یاخته‌های T که مسوول واکنش‌های DTH هستند و یاخته‌های B که مسوول آنتی‌بادی‌های تثبیت‌کننده کمپلمان می‌باشند، دچار اختلال می‌شوند (missing) در حالی‌که سایر عوامل ایمنی، هم‌چون یاخته‌های CD_8^+ و یاخته‌های B که مسوول ترشح آنتی‌بادی‌های غیروابسته به کمپلمان هستند، دست‌نخورده می‌مانند و تحریک می‌شوند.

لازم به یادآوری است که IP یک پدیده پویا (دینامیک) می‌باشد تا یک پدیده غیرفعال (passive) و عوامل فعال در ایجاد و نگه‌داری IP، نقش موثری دارند که اگر یک یا چند مورد از این عوامل تغییر کنند، وضعیت IP کلاپس می‌نماید. در مواردی که با تزریق آنتی‌ژن به زیر پوست و هم‌زمان، قرار دادن آنتی‌ژن به داخل AC، موجب فعال شدن دستگاه ایمنی شویم؛ واکنش ایمنی سیستمیک حاصل، شبیه ACAID می‌باشد تا ایمنی معمولی.

اندام‌هایی که دارای وضعیت ایمنی IP می‌باشند عبارتند از قرنیه، عدسی، کبد، بیضه، غضروف، مغز و قشر فوق‌کلیه. این بافت‌ها در سطح خود مولکول‌هایی ایجاد می‌کنند که به طور اختصاصی بعضی از عوامل ایجادکننده ایمنی، هم‌چون CD_{95}-L، CD_{59} و CD_{46} را مهار می‌کنند.

چشم دارای مکان‌هایی است که IP می‌باشند و از طرفی، بافت‌های مشتق از چشم نیز خاصیت IP دارند و این موضوع بیانگر آن است که هم بافت پیوندی و هم محل آن دارای خاصیت IP می‌باشند. ولی نکته بسیار مهم این است که ACAID تنها ۸-۶ هفته پس از القای آن ایجاد می‌گردد در حالی‌که واکنش‌های دفع پس از ۴-۳ هفته ایجاد می‌شوند. بنابراین پس از تعیین تکلیف اولیه پیوند (ایجاد واکنش‌های دفع و یا عدم ایجاد آن)، واکنش‌های ACAID ایجاد می‌شوند و ملاحظه می‌شود که در چند هفته اول پس از عمل پیوند قرنیه، هنوز فرصت کافی جهت ایجاد ACAID برای حفظ پیوند ایجاد نشده است و در همین مدت ممکن است واکنش‌های ایمنی منجر به دفع پیوند شوند.

سازوکار واکنش‌های دفع پیوند قرنیه

هرچند هنوز سازوکار دقیق مولکولی و یاخته‌ای دفع پیوند قرنیه مشخص نشده است ولی موارد بسیاری از آن روشن شده‌اند. به طور کلی، دفع پیوند قرنیه به ۳ صورت اتفاق می‌افتد[1]:

الف- حاد که پس از ۱۴-۷ روز روی می‌دهد.

ب- تحت حاد که ۵۶-۱۴ روز پس از عمل اتفاق می‌افتد.

ج- مزمن که پس از ۵۶ روز روی می‌دهد.

شکل حاد عمدتاً در بیماران پرخطر اتفاق می‌افتد در حالی‌که شکل تحت حاد در چشم‌های طبیعی روی می‌دهد. در

Archive of SID

www.SID.ir

چشم، دفع پیوند فوق حاد (Hyper acute) رخ نمی‌دهد. به طور کلی، یاخته‌های مسوول در دفع پیوند قرنیه به دو دسته یاخته‌های B و T تقسیم می‌شوند. یاخته‌های T به دو دسته بزرگ T یاور (CD_4^+) و T سیتوتوکسیک (CD_8^+) تقسیم می‌گردند. یاخته‌هایی که واکنش‌های DTH را باعث می‌شوند در سطح خود نشانگرهای CD_4 ایجاد می‌کنند؛ در حالی‌که یاخته‌های T سیتوتوکسیک، نشانگرهای CD_8 را در سطح خود ایجاد می‌نمایند.

یاخته‌های CD_4^+ به ۳ دسته TH-۱، TH-۲ و TH-۳ تقسیم می‌شوند[۱۴]. یاخته‌های TH-۱ موجب ترشح IL-۲، IFN-۲ و TNF (tumor necrosis factor) می‌شوند و سرانجام مسوول ایجاد واکنش‌های DTH می‌باشند. یاخته‌های TH-۲ موجب ترشح اینترلوکین‌های ۴، ۵، ۶، ۹، ۱۰ و ۱۳ می‌گردند و ترشح مقدار زیادی از IgG-۱، IgA و IgE را به وسیله یاخته‌های B باعث می‌شوند؛ یعنی در حقیقت، تولید آنتی‌بادی را موجب می‌گردند[۱۱]. یاخته‌های TH-۳ منجر به ایجاد TGF-B می‌شوند که یک سیتوکین ضدالتهابی قوی می‌باشد که بیش‌تر در بیماری‌های خودایمنی دارای نقش فعالی است.

به طور خلاصه، واکنش دفع پیوند قرنیه، عمدتاً فرآیندی است که توسط یاخته‌های CD_4^+ به وسیله TH-۱ ایجاد می‌شود ولی در این زمینه نظرات متضادی وجود دارد؛ به طوری که حذف یاخته‌های CD_4^+ به وسیله آنتی‌بادی تک‌دودمانی (مونوکلونال) منجر به کاهش شدید واکنش‌های دفع می‌شود در حالی‌که درمان با آنتی‌بادی تک‌دودمانی علیه CD_8^+، اثری در کاهش میزان دفع ندارد. این مساله بیانگر این نکته است که یاخته‌های CD_4^+ دارای نقش مهمی در ایجاد دفع پیوند قرنیه هستند. از طرفی مشاهدات دیگری وجود دارند مبنی بر این که دفع پیوند قرنیه همراه با وجود لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL) می‌باشد که علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی دهنده فعال شده‌اند[۵].

به طور کلی، پاسخ ایمنی را می توان به ۳ مرحله (بخش) تقسیم نمود[۵و۱]:

الف- بازوی آوران (afferent limb) که عبارت از دریافت پیام‌های آنتی‌ژنی و انتقال آن‌ها به اعضای لنفاوی می‌باشد.

ب- پردازش مرکزی (central processing) که در آن، پیام آنتی‌ژنی به آنتی‌بادی‌ها و یاخته‌های عمل‌کننده T منتقل می‌شود.

ج- بازوی وابران (efferent limb) که در آن عوامل اثرکننده از طریق خون به محل آنتی‌ژن وارد می‌شوند.

بازوهای آوران و وابران دفع پیوند قرنیه

چنان که پیش‌تر گفته شد، فرآیند ایمنی در پیوند قرنیه را می‌توان به یک سازوکار رفلکس حرکتی (motor reflex) تشبیه کرد که پاسخ ایجادشده نسبت به یک عامل تحریکی شامل قوس آوران، یک سامانه مرکزی و قوس وابران می‌باشد.

بازوی آوران، دربرگیرنده فرآیندهایی است که در آن، گیرنده پیوند به آنتی‌ژن‌های دهنده حساس می‌شود. این مرحله عمدتاً شامل شناسایی و عرضه آنتی‌ژن‌های بافت دهنده توسط یاخته‌های APC (یاخته‌های دندریتی و لانگرهانس موضعی) به یاخته‌های T می‌باشد (naive T-cells).

تشخیص آنتی‌ژن‌ها خود به سه مرحله تقسیم می‌شود:

الف) فعال شدن یاخته‌های APC و مهاجرت آن‌ها به بافت پیوندشده

ب) پردازش آنتی‌ژن‌ها

ج) ارایه آنتی‌ژن‌ها در قالب آنتی‌ژن‌های کلاس II به گیرنده یاخته‌های T در غدد لنفاوی ناحیه که با کمک سیگنال دوم منجر به فعال شدن یاخته‌های T می‌شود[۱].

بازوی وابران که معادل مرحله حمله عناصر تحریک‌شده به بافت می‌باشد، خود به ۳ مرحله تقسیم می‌شود:

الف) ورود یاخته‌های T از ساختمان‌های لنفاوی به گردش خون عمومی

ب) تحویل این یاخته‌ها به بافت هدف و مواجهه مجدد با آنتی‌ژن

ج) احتمالاً پیدایش خاطره (memory) که در صورت شناسایی مجدد آنتی‌ژن، واکنش سریع‌تر رخ خواهد داد.

تشخیص آلوآنتی‌ژن‌های قرنیه، به لحاظ نظری، توسط هر یک از لایه‌های قرنیه به صورت مجزا می‌تواند منجر به ایجاد واکنش‌های ایمنی شود. اپی‌تلیوم قرنیه، منبع اصلی ویژگی ایمنی (immunogenisity) آن است[۱۵]. طی سال‌های ۱۹۸۰، با توجه به مطالعات حیوانی، به لحاظ نظری گمان می‌شد که

Archive of SID

www.SID.ir

قرنیه‌های انسانی فاقد اپی‌تلیوم، دارای پیش‌آگهی بهتری از پیوند قرنیه می‌باشند ولی عملاً به علت آن‌که لایه اپی‌تلیوم دهنده پس از مدتی با اپی‌تلیوم گیرنده جایگزین می‌شود، برداشتن اپی‌تلیوم هنگام پیوند نقشی در کاهش ایجاد واکنش‌های ایمولوژیک نداشته است[۱۶] و حتی مطالعاتی چند نشان داده‌اند که برداشتن اپی‌تلیوم هنگام جراحی، موجب التهاب بیش‌تر چشم می‌گردد و حتی می‌تواند احتمال دفع را افزایش دهد[۱۷].

آنتی‌ژن‌های موجود در قرنیه

الف) آنتی‌ژن‌های MHC: شامل آنتی‌ژن‌های HLA می‌باشند که خود شامل آنتی‌ژن‌های کلاس I و کلاس II هستند. آنتی‌ژن‌های کلاس I شامل HLA-A، HLA-B و HLA-C کلاس II شامل آنتی‌ژن‌های HLA-D، HLA-DQ، HLA-DR و HLA-P می‌باشند.

در ابتدا، وجود آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I در یاخته‌های اپی‌تلیوم قرنیه و استروما نشان داده شد ولی بعداً آنتی‌ژن‌های کلاس II در یاخته‌های دندریتی در ناحیه اپی‌تلیوم لیمبوس و استروما و یاخته‌های آندوتلیوم عروق خونی ناحیه لیمبوس مشاهده شدند[۱۸و۱۹]. به طور کلی، MHC کلاس II در قرنیه طبیعی به مقدار بسیار کم وجود دارد و تنها در یاخته‌های اپی‌تلیوم که در معرض IFN-γ قرار گرفته‌اند ایجاد می‌شود.

به‌رغم آن که رابطه مستحکمی بین آنتی‌ژن‌های MHC و دفع بافت در پیوند اعضا وجود دارد؛ چنین مطلبی در مورد پیوند قرنیه صادق نیست و با وجودی که مطالعاتی نقش matching آنتی‌ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-DR در افزایش موفقیت پیوند قرنیه را گزارش نموده‌اند ولی مطالعات CCTS، نقش مهمی در match کردن آنتی‌ژن‌های HLA را نشان نمی‌دهند[۱۱].

ب) آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO: مطالعات اخیر CCTS نشان داده‌اند که سازگاری آنتی‌ژن‌های خونی ABO، احتمال دفع پیوند در افراد پرخطر را کاهش می‌دهد[۱۱].

ج) آنتی‌ژن‌های mHC که به علت تنوع زیاد، دارای نقش مهمی در دفع پیوند قرنیه می‌باشند[۵]. سوالی که مطرح می‌شود این است که چگونه آنتی‌ژن‌های قرنیه به دستگاه ایمنی گیرنده عرضه می‌شوند؟ پاسخ آن است که عرضه آنتی‌ژن‌ها توسط یاخته‌های لانگرهانس و دندریتی می‌باشد. در حالت طبیعی، یاخته‌های لانگرهانس در مرکز قرنیه وجود ندارند ولی تحریک قرنیه به وسیله پیوند قرنیه و یا صدمات دیگر باعث ایجاد حرکت مرکزگرای (centripetal) این یاخته‌ها از محیط به مرکز می‌شود. بدیهی است چنانچه قرنیه دهنده هنگام عمل حاوی یاخته‌های لانگرهانس باشد، سازوکار دفع زودتر شکل خواهد گرفت.

عرضه آنتی‌ژن به دستگاه ایمنی میزبان، به دو صورت مستقیم یا غیرمستقیم صورت می‌گیرد. عرضه مستقیم هنگامی است که یاخته‌های APC هنگام پیوند در قرنیه دهنده وجود داشته باشند که این حالت بیش‌تر در پیوند سایر اعضا و یا در موارد خاصی که قرنیه دهنده به علت التهاب، حاوی یاخته‌های APC باشد، اتفاق می‌افتد. عرضه غیرمستقیم هنگامی است که در اثر تحریک، یاخته‌های APC گیرنده وارد قرنیه دهنده شوند که در جریان دفع پیوند قرنیه، این روش بیش‌تر دخیل است[۱۱]. در حالی که روش مستقیم در موارد پیوند پرخطر، بیش‌تر اتفاق می‌افتد.

به هر حال، حرکت مرکزگرای یاخته‌های نارس APC-B۷ در قرنیه باعث بلوغ آن‌ها می‌شود و از طریق راه‌های آوران، از قرنیه خارج و وارد غدد لنفاوی می‌گردند که در آن‌جا موجب برانگیخته شدن (prime) یاخته‌های T می‌شوند و در نتیجه عوامل موثر در ایجاد واکنش‌های ایمنی، از قبیل یاخته‌های CD_4^+ و CD_8^+ از طریق بازوی موثر (effector) به یاخته‌های هدف در قرنیه حمله می‌کنند.

ایمنی هومورال

نقش ایمنی هومورال در دفع پیوند قرنیه چندان مشخص نیست ولی مسلم است که پس از دفع پیوند قرنیه، میزان ایمونوگلوبولین‌ها در سرم افزایش می‌یابد که معلوم نیست آیا ابتدا آنتی‌بادی ایجادشده و سپس دفع صورت گرفته است و یا پس از ایجاد دفع، آنتی‌بادی ایجاد شده است؟ ولی مطالعات در انسان نشان داده‌اند که دفع پیوند در غیاب وجود آنتی‌بادی اختصاصی دهنده (donor-specific antibody) روی می‌دهد[۱۱]. در مورد سازوکار دفع پیوند در موارد خیلی دیررس، اطلاعات دقیقی در دست نیست.

Archive of SID

www.SID.ir

اشکال بالینی دفع پیوند قرنیه

دفع پیوند قرنیه به صورت واکنش اتاق قدامی همراه با ارتشاح یاخته‌ای و ادم قرنیه، در پیوندی که پیش از آن نازک و شفاف بوده است، تعریف می‌گردد[۲۰]. این واژه به پیوندی اطلاق می‌گردد که حداقل برای دو هفته بعد از جراحی، شفاف باشد و پس از آن، واکنش اتاق قدامی، رسوبات روی آندوتلیوم قرنیه (KP)، خط دفع آندوتلیومی و در نهایت، کدورت آن دیده شود[۲۱]. مورد استثنایی آن حالتی است که گیرنده قبلاً به خاطر تماس قبلی حساس شده باشد[۲۲]. شکست اولیه پیوند باید از پدیده فوق تمیز داده شود. دفع پیوند قرنیه به چهار شکل دیده می‌شود: اپی‌تلیومی، زیراپی‌تلیومی، استرومایی و آندوتلیومی.

دفع اپی‌تلیومی پیوند قرنیه

تحقیقات دکتر خدادوست و دکتر Silverstein[5] بر روی خرگوش‌ها، کمک فراوانی به درک سازوکار این نوع دفع پیوند نموده است. در تحقیقات آن‌ها ابتدا اپی‌تلیوم قرنیه از خرگوش A برداشته شد و یک پیوند لایه‌ای استرومایی از خرگوش A (که اپی‌تلیوم آن برداشته شده بود) به خرگوش B انجام گرفت. بعد از تشکیل اپی‌تلیوم روی استرومای خرگوش A توسط اپی‌تلیوم خرگوش B، دوباره استرومایی که سطح آن توسط اپی‌تلیوم پوشیده شده بود، به خرگوش A انتقال داده شد. بنابراین، خرگوش A فقط اپی‌تلیوم خرگوش B (اپی‌تلیوم دهنده) را دارا بود. با زدن بخیه‌های ابریشمی، واسکولاریزیشن ایجاد شد که موجب ایجاد دفع اپی‌تلیومی گردید[۴].

دفع اپی‌تلیومی به صورت یک خط واضح و کاملاً مشخص در لایه اپی‌تلیوم قرنیه در معاینه با دستگاه اسلیت دیده می‌شود که از محیط قرنیه شروع می‌گردد و معمولاً در عرض چند روز تا چند هفته به مرکز قرنیه می‌رسد و با فلورسین یا رزبنگال رنگ می‌گیرد. یاخته‌های اپی‌تلیومی پشت این خط، نامنظم و کدر می‌باشند[۲۱]. چشم ممکن است آرام یا کمی ملتهب باشد. این نوع دفع ممکن است مورد توجه قرار نگیرد و بنابراین بروز آن را نمی‌توان به طور دقیق مشخص نمود ولی بروز آن بین ۱۰ تا ۱۴ [۲۱] [۲۳] درصد گزارش شده است. معمولاً در افراد جوان، بین ۳ تا ۱۲ ماه پس از عمل دیده می‌شود[۲۱].

در جریان این دفع پیوند، معمولاً نقص اپی‌تلیومی وسیعی دیده نمی‌شود و تنها یک نقص خطی مشاهده می‌گردد؛ گرچه در دفع‌های شدید (اپی‌تلیومی و آندوتلیومی) ممکن است نقص اپی‌تلیومی وسیعی دیده شود. خط دفع اپی‌تلیومی فقط در اپی‌تلیوم دهنده دیده می‌شود. بعد از یک دوره از دفع اپی‌تلیومی، عود دیده نمی‌شود چرا که اپی‌تلیوم پیوندی توسط بافت میزبان جایگزین می‌گردد[۲۱]. بعد از دفع اپی‌تلیومی، اسکار نیز تشکیل نمی‌شود[۴].

ارتشاح یاخته‌ای زیر اپی‌تلیومی (SEI)

نوعی دیگر از دفع پیوند قرنیه است که ابتدا توسط Krachmere و Allderge به عنوان علامتی محتمل برای دفع پیوند قرنیه گزارش شد[۲۴]. این پدیده به صورت رسوبات سفید رنگ به اندازه ۰٫۲ تا ۰٫۵ میلی‌متر، بلافاصله زیر لایه بومن دیده می‌شود و از ضایعات کراتیت اپیدمیک (EKC)، به کمک معیارهای ذیل افتراق داده می‌شود:

الف- معمولاً هم‌زمان با سایر علایم دفع پیوند دیده می‌شود.

ب- تنها در بافت دهنده دیده می‌شود.

ج- به درمان استرویيدی پاسخ می‌دهد.

د- شواهدی مبتنی بر کونژنکتیویت در چند هفته قبل وجود ندارند.

این معیارها ممکن است به صورت هم‌زمان با خط دفع اپی‌تلیومی یا آندوتلیومی یا تنها با تعداد کمی KPs و واکنش خفیف اتاق قدامی دیده شوند و با نور مایل اسلیت، بهتر دیده می‌شوند. این ضایعات باید به صورت شدید با استرویيدهای موضعی درمان گردند تا از بروز دفع آندوتلیومی متعاقب آن جلوگیری شود.

دفع استرومایی پیوند قرنیه

علایم اولیه دفع استرومایی شبیه به علایم دفع اپی‌تلیومی و شامل قرمزی چشم و پرخونی عروق ملتحمه می‌باشند. منطقه‌ای از کدورت در استروما دیده می‌شود که مجاور قسمت عروقی قرنیه است و ظرف ۲۴ تا ۴۸ ساعت به سمت مرکز قرنیه پیش‌رفت می‌نماید. این کدورت از لنفوسیت‌ها، یاخته‌های پلاسمایی و چندهسته‌ای تشکیل شده است. دفع استرومایی اغلب هم‌زمان یا بلافاصله متعاقب دفع آندوتلیومی اتفاق می‌افتد. اگر به تنهایی ایجاد شود، دفع لایه‌های دیگر نیز به دنبال آن روی می‌دهد. در سال ۱۹۶۶ برای اولین بار،

Archive of SID

www.SID.ir

Maumene نشان داد که دفع استرومایی می‌تواند به صورت یک پاسخ ایمنی اتفاق افتد. در سال ۱۹۶۹ دکتر خدادوست نشان داد که این یک خط التهابی در قسمت میانی استروما می‌باشد[۴]. گاهی اوقات ارتشاح شدید یاخته‌های التهابی باعث ایجاد نکروز شدید می‌گردد که با آبسه قرنیه اشتباه می‌شود و حتی ممکن است منجر به تشکیل دسماتوسل و سوراخ شدن قرنیه گردد. اگر نکروز استرومایی با نقص اپی‌تلیومی همراه شود، تشکیل اپی‌تلیوم جدید ممکن است طولانی گردد[۴]. سازوکار دفع پیوند استرومایی به وسیله انجام پیوند لایه‌ای استرومایی از خرگوش A (که اپی‌تلیوم آن برداشته شده است) به خرگوش B، قابل بررسی است. پس از آن که استرومای خرگوش A توسط اپی‌تلیوم خرگوش B پوشانده شد، تحریک قرنیه شروع می‌شود و دفع استرومایی را می‌توان مورد مطالعه قرار داد.

دفع آندوتلیومی پیوند قرنیه

دفع آندوتلیومی، شایع‌ترین نوع دفع پیوند قرنیه است. اکثر بیماران به خاطر کاهش حدت بینایی، بسته به زمان شروع دفع پیوند، مراجعه می‌کنند. علایم بالینی شامل اشک‌ریزش، قرمزی چشم و بلفارواسپاسم می‌باشند. گاهی بلفارواسپاسم آن قدر شدید است که معاینه بالینی تنها با ریختن قطره بی‌حسی موضعی مقدور می‌گردد. یافته‌های بالینی عبارتند از پرخونی ملتحمه و محیط قرنیه، احتقان عروق عنبیه به ویژه در صورت وجود چسبندگی عنبیه-قرنیه (ICA)، میوز ثانویه به واکنش اتاق قدامی، ادم استروما و اپی‌تلیوم، KPS و وجود یاخته و flare در اتاق قدامی. شدت ادم اپی‌تلیومی، بسته به شدت دفع پیوند، از خفیف تا متوسط متغیر است. گاهی اوقات خط دفع اپی‌تلیومی نیز دیده می‌شود. ادم استروما، ممکن است به صورت یک ضایعه محدود، بین حاشیه پیوند و خط دفع آندوتلیومی (ERL ,endothelial rejection line) دیده شود. گاهی این ادم منتشر است. ادم استروما اغلب بعد از تشکیل ERL و آسیب آندوتلیوم دیده می‌شود[۲۴]. شدت این ادم ممکن است امکان دیدن دفع آندوتلیومی را دچار اشکال سازد.

تعداد KPs از کم تا زیاد متغیر می‌باشد و ممکن است به صورت منتشر یا خطی (ERL) دیده شود. خط دفع پیوند اکثراً در قسمت تحتانی و یا محل وجود عروق خونی در قرنیه دیده می‌شود. در یک مطالعه، محل قرارگیری ERL در دو گروه به شرح جدول (۱) بود[۲۵].

جدول ۱- محل قرارگیری ERL براساس مطالعه Kervick به تفکیک گروه‌های دفع پیوند[۲۵]

محل قراگیری ERL	منتشر	تحتانی	فوقانی
دفع پیوند			
دفع در تمام گروه‌ها	۲۱	۲۶	۷
دفع در گروه بدون عوامل خطرساز	۸	۱۶	۱

دو نظریه درباره قرارگیری ERL در قسمت تحتانی قرنیه وجود دارد:

الف) حرکت هم‌رفتی (convection) زلالیه؛ مشابه آنچه در یوویت‌ها دیده می‌شود (فرضیه ضعیف‌تر).

ب) تماس مستقیم لایه اشکی با قسمت تحتانی قرنیه (فرضیه قوی‌تر).

از آن‌جا که لنفوسیت‌های حساس‌شده، از راه لایه اشکی در تماس مستقیم با آندوتلیوم قرنیه می‌باشند، توجیه دوم مناسب‌تر به نظر می‌رسد.

افزایش میزان IgG اشک در زمان دفع پیوند، نشان داده شده است[۲۶] اما مشخص نیست که این افزایش قبل یا بعد از بروز دفع پیوند ایجاد می‌گردد. نکته مهم این که دفع آندوتلیومی پیوند ممکن است بدون ظهور ERL روی دهد و تنها یافته آن ادم استروما در نواحی آسیب‌دیده آندوتلیوم باشد. بنابراین در تمامی موارد ادم استروما بدون علت مشخص باید به فکر دفع آندوتلیومی پیوند بود، مگر خلافش ثابت گردد. هیچ‌گونه ارتباط مستقیمی بین میزان یاخته و flare با ERL وجود ندارد. گاهی با وجود ERL ممکن است یاخته‌های معدودی در اتاق قدامی باشند و یا اصلاً یاخته‌ای دیده نشود[۲۷].

گروه CCTS به تازگی دفع پیوند را به دو گروه تقسیم کرده‌اند؛ خفیف و شدید. واکنش خفیف دفع پیوند شامل یک یا چند معیار زیر می‌باشد: یک یا چند KP، هرگونه ارتشاح زیر اپی‌تلیومی، ERL و افزایش ضخامت قرنیه. معیارهای واکنش شدید نیز عبارتند از ۵ عدد KPs یا بیش‌تر، وجود یاخته‌های

Archive of SID

www.SID.ir

التهابی در استروما، وجود ERL یا افزایش ضخامت قرنیه همراه با واکنش اتاق قدامی[۱۱].

ERL از لنفوسیت‌هایی تشکیل شده است که یاخته‌های آندوتلیوم را مورد تهاجم قرار داده‌اند. در یک طرف ERL، یاخته‌های آندوتلیومی طبیعی و در طرف دیگر آن، یاخته‌های آندوتلیومی آسیب‌دیده قرار دارند. یاخته‌های آسیب‌دیده، طویل و بزرگ‌تر شده‌اند و توانایی چسبندگی کم‌تری دارند. نمونه‌برداری از مایع اتاق قدامی توسط Polack نشان داد که بیش‌تر یاخته‌ها از نوع لنفوسیت‌ها و یاخته‌های پلاسمایی بوده‌اند و IgG در زمان دفع پیوند در خرگوش‌ها افزایش می‌یابد[۴]. تزریق لنفوسیت‌های حساس‌شده به داخل اتاق قدامی، باعث آسیب آندوتلیوم می‌شود[۲۸] اما نقش ایمنی به واسطه آنتی‌بادی‌ها شناخته نشده است[۲۹و۱۱].

در صورت بروز دفع، اگر پاسخ التهابی کنترل نشده باشد؛ در نهایت موجب تشکیل غشای فیبروز خلف قرنیه‌ای می‌گردد که در نمای بالینی، به آن رشد رو به داخل فیبروبلاست (fibroblast ingrowth) اطلاق می‌شود. این غشا ممکن است نشانه‌ای از پاسخ التهابی یا متاپلازی یاخته‌های آندوتلیوم باشد[۴].

تحقیقات مربوط به دفع آندوتلیومی پیوند، اولین بار توسط Silverstein و دکتر خدادوست انجام شدند که برای شرح مفصل آن می‌توان به منبع شماره ۴ مراجعه کرد.

ارتباط بین انواع مختلف دفع پیوند

رابطه مستقیمی بین انواع مختلف دفع پیوند وجود ندارد اما دفع اپی‌تلیومی ممکن است قبل یا هم‌زمان با دفع آندوتلیومی یا ارتشاح زیراپی‌تلیومی ایجاد شود ولی ارتشاح زیراپی‌تلیومی (SEI) یا دفع آندوتلیومی، هیچ‌گاه قبل از دفع اپی‌تلیومی دیده نمی‌شوند. شایان ذکر است که اکثر دفع‌ها در طول سال اول دیده می‌شوند اما مواردی از دفع پیوند تا ۲۰ سال بعد نیز گزارش شده‌اند[۲۲].

تشخیص افتراقی

تصویر نهایی دفع پیوند درمان‌نشده یا مقاوم به درمان، عبارت از قرنیه‌ای ادماتو، واسکولاریزه و کدر می‌باشد. بنابراین باید از علل دیگری که چنین نمایی را ایجاد می‌کنند؛ شامل آسیب جبران‌ناپذیر دیررس آندوتلیومی، رشد رو به پایین اپی‌تلیوم (epithelial down growth) و عود کراتیت هرپسی، افتراق داده شوند.

آسیب جبران‌ناپذیر آندوتلیومی دیررس (Late Endothelial Decompensation)

وضعیتی است که در آن، پیوند ماه‌ها تا سال‌ها بعد از عمل ادماتو می‌شود. اغلب موقعی دیده می‌شود که یا شمار یاخته‌های آندوتلیوم دهنده در زمان جراحی کافی نباشد و یا این که یاخته‌های آندوتلیوم گیرنده، ناکافی یا غیرطبیعی باشند (دیستروفی آندوتلیومی فوکس و آسیب جراحی بعد از پیوند قرنیه). در این موارد، دهنده باید دارای شمار یاخته‌ای آندوتلیومی خوبی باشد و قرنیه دهنده باید بزرگ‌تر انتخاب شود. برای جلوگیری از هدر رفتن یاخته‌های آندوتلیومی، جراحی روی بیمارانی که قبلاً پیوند قرنیه برای آن‌ها انجام شده است باید توسط یک جراح ورزیده و ترجیحاً همراه با مصرف BSS plus و مواد ویسکوالاستیک انجام شود.

رشد رو به پایین اپی‌تلیوم (Epithelial Down Growth)

این ضایعه، امروزه با استفاده از میکروسکوپ جراحی و نخ‌های ظریف جراحی، کم‌تر مشاهده می‌شود.

عود کراتیت هرپسی

افتراق کراتویوویت هرپسی از دفع پیوند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. نقاط تمایز معدودی جهت افتراق این دو حالت کمک‌کننده‌اند:

الف- در دفع پیوند، KP فقط روی قرنیه دهنده قرار دارد و روی قرنیه گیرنده دیده نمی‌شود اما در کراتویوویت هرپسی، KP در هر دو قرنیه دهنده و گیرنده دیده می‌شود.

ب- در کراتویوویت هرپسی، کراتیت خیلی شدیدتر از واکنش اتاق قدامی است.

ج- پاسخ کراتویوویت هرپسی به درمان خیلی سریع‌تر از دفع پیوند می‌باشد.

در تمام موارد دفع پیوند که سابقه هرپس دارند، درمان ضد ویروس باید به درمان ضد دفع پیوند اضافه شود.

جلوگیری از دفع پیوند قرنیه

به ۵ طریق می توان به این هدف نایل شد:

Archive of SID

www.SID.ir

۱) جلوگیری از حساس شدن میزبان
۲) مهار پاسخ ایمنی (درمان دفع پیوند)
۳) شناسایی عوامل خطرساز
۴) آموزش پزشک
۵) آموزش بیمار

جلوگیری از حساس شدن میزبان

الف- مهار مهاجرت یاخته‌های لانگرهانس: مهاجرت یاخته‌های لانگرهانس به قرنیه توسط سیتوکین‌هایی چون IL-۱ و TNF-α تسهیل می‌شود که توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژها ایجاد می‌شوند[۳۰]. این سیتوکین‌ها باعث التهاب مرحله حاد، القای کموتاکسی، فعال شدن یاخته‌های التهابی و APC و ایجاد نورگ‌زایی می‌شوند. همان یاخته‌هایی که IL-۱ را تولید می‌کنند قادر به تولید IL-1ra هم می‌باشند. با مصرف موضعی قطره IL-1ra می‌توان فعالیت التهابی IL-۱ را خنثی نمود و در نتیجه مهاجرت یاخته‌های APC به قرنیه را متوقف ساخت[۱۲]. هم‌چنین فعالیت TNF-α را می‌توان با گیرنده‌های TNFR-۱ و TNFR-۲ مهار نمود[۳۱].

ب- مهار راه‌های هم‌تحریکی یا (سیگنال ۲): همان‌گونه که پیش‌تر گفته شد، فعال شدن یاخته‌های T محتاج دو سیگنال می‌باشد: ۱- تقابل TCR (T-cell receptor) با مجموعه پپتیدی MHC در سطح یاخته APC که سیگنال ۱ نامیده می‌شود و ۲- سیگنال هم‌تحریکی (costimulatory) به وسیله APC که سیگنال ۲ نامیده می‌شود و در حقیقت تعامل $CD_{۲۸}$ موجود در سطح T-cell با مولکول‌های $B_۷$ می‌باشد که در سطح APC یافت می‌شوند[۳۲].

یک ایمونوگلوبین نوترکیب (CTLA-4-Ig) که تمایل زیادی به چسبیدن به $B_۷$ دارد، مانع تعامل آن با $CD_{۲۸}$ می‌شود و در نتیجه سیگنال ۲ را مهار می‌کند. در مدل‌های حیوانی، استفاده از CTLA-4-Ig باعث افزایش بقای پیوند شده است[۱۱].

ج- تولید بیش‌تر سیتوکین‌های ناشی از یاخته‌های $Th_۲$: همان‌گونه که پیش‌تر توضیح داده شد، سیتوکین‌های ناشی از یاخته‌های $Th_۱$ (IL-۲ و TNF-۲) عامل دفع پیوند قرنیه هستند. در عین حال، تولید این سیتوکین‌ها توسط یاخته‌های $Th_۲$ نیز تا حدی کنترل می‌شوند (cross-regulated) و به طرق مختلف می‌توان تولید سیتوکین‌های $Th_۲$ را افزایش داد[۱۱] و بقای پیوند را طولانی‌تر نمود که شرح آن‌ها از حوصله این نوشته خارج است.

د- همان‌گونه که قبلاً شرح داده شد، حمله یاخته‌های میزبان به بافت پیوندی به وسیله مولکول‌های چسبندگی (adhesion molecules) تسهیل می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که درمان سیستمیک موش با آنتی‌بادی تک‌دودمانی علیه مولکول چسبندگی داخل یاخته‌ای (ICAM-1) و آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لوکوسیت (leukocyte function associated antigen 1, LFA-1) باعث افزایش بقای پیوند قرنیه می‌شود[۱۱].

هـ- درمان سیستمیک با آنتی‌بادی‌های ضد $CD_۴^+$

و- کاهش نورگ‌زایی به وسیله آنتی-VEGF (vascular endothelial growth factor): مصرف موضعی قطره فوق که اثرات مهاری در ایجاد عروق خونی دارد، باعث افزایش بقای پیوند می‌شود و از ارتشاح یاخته‌های التهابی در بافت پیوندی نیز جلوگیری می‌کند[۱۱].

ز- القای ACAID اختصاصی: همان‌گونه که پیش‌تر گفته شد، ACAID را می‌توان با قرار دادن اپی‌تلیوم یا آندوتلیوم یا قطعه‌ای از بافت قرنیه به داخل اتاق قدامی موش ایجاد نمود که در نتیجه، گیرنده این اعضا قادر به ایجاد پاسخ‌های DTH نخواهد بود.

ح- درمان‌های ژنی: یکی از راه‌های امیدوارکننده در آینده خواهند بود.

مهار واکنش‌های ایمونولوژیک (درمان دفع پیوند قرنیه)

در هنگام مواجهه با بیمار دچار واکنش دفع پیوند، باید توجه شود که درمان دفع پیوند از موارد اورژانس است. سنگ بنای اصلی درمان، کورتیکواستروییید است؛ هرچند لنفوسیت‌های انسان نسبت به سایر حیوانات به استروییید مقاوم‌ترند.

استروییید در درمان دفع پیوند دارای دو نقش می‌باشد؛ یکی اثر ضدالتهابی و یکی اثر ایمونوساپرسیو. استروییدها باعث تنگ شدن عروق خونی می‌شوند و نفوذپذیری عروق را کم می‌کنند؛ یعنی بر بازوهای آوران و وابران موثرند.

استروییدها بر دستگاه ایمنی، به طور مستقیم اثر می‌کنند و سبب لنفوپنی گذرا می‌شوند که حداکثر اثر آن ۶-۴ ساعت بعد اتفاق می‌افتد. لنفوپنی به علت لیز لنفوسیت‌ها و یا توزیع مجدد (redistribution) آن‌ها در عضو اتفاق می‌افتد (مغز استخوان).

Archive of SID

www.SID.ir

علاوه بر اثرات مونوسیتی و نوتروفیلی، استرویدها حرکت آنتی‌ژن- آنتی‌بادی در سطح غشای پایه را کاهش می‌دهند. نحوه مصرف استروییدها در جریان دفع حاد پیوند، در مواردی که زمینه بیماری قبلی (هرپس) وجود نداشته باشد، به شرح ذیل است:

۱) قطره استروییدها (بتامتازون ۰/۱ درصد یا پردنیزولون استات ۱ درصد) هر یک ساعت در مدت بیداری بیمار. در صورت شدید بودن واکنش‌های دفع و یا مواردی که بیمار چند روز بعد از شروع علایم مراجعه کرده است و یا حملات مکرر دفع وجود داشته باشد؛ می‌توان دفعات قطره‌ها را به هر نیم ساعت افزایش داد و موقع خواب نیز از پماد استروییدها استفاده کرد. قطره بتامتازون علاوه بر اثر ضدالتهابی، اثر لنفولیتیک هم دارد ولی کاهش پاسخ CMI، به علت مهار ماکروفاژ است تا سرکوب یاخته‌های T و فاگوسیت‌ها. ساعت با قطره دگزامتازون موضعی، طی ۲۴ ساعت، لنفوسیت‌ها کاملاً از سطح آندوتلیوم پاک می‌شوند. (پردنیزولون استات یا الکل از اپی‌تلیوم سالم قرنیه عبور می‌کند در حالی که پردنیزولون فسفات عبور نمی‌کند و تنها وقتی اپی‌تلیوم برداشته شده باشد و یا چشم ملتهب باشد، عبور می‌کند).

بنابراین در درمان دفع پیوند قرنیه با درمان موضعی می‌توان لنفوسیت‌های موجود در پیوند را مهار کرد و قرنیه را از دستگاه ایمنی مجزا نمود. از طرفی باید در نظر داشت که غلظت حاصل از مصرف استروییدموضعی در قرنیه را با مصرف سیستمیک نمی‌توان به دست آورد[۲۵]. در حالی که برای کنترل دفع پیوند سایر اعضا، مثلاً پیوند کلیه، باید با مصرف استروییدسیستمیک تمام بافت‌های لنفاوی را مهار کرد و مصرف موضعی استروییدجایگاهی ندارد.

مراحل خفیف دفع ممکن است با داروهای موضعی (قطره) درمان شوند ولی هنگامی که ERL (خط دفع) وجود دارد (مرحله شدید)، تزریق استروییدر اطراف چشم (زیر تنون یا ملتحمه) و تجویز سیستمیک نیز ضرورت دارد[۲۴].

۲) تزریق دپومدرول زیرتنونی که معمولاً با ۴۰ میلی‌گرم از آن انجام می‌شود. هنگام تزریق باید مواظب بود که ماده تزریقی به زیر ملتحمه وارد نشود که بعداً سبب زخم ملتحمه گردد (در مواردی که بیمار سابقه کراتیت هرپسی دارد، این تزریق نباید صورت گیرد).

تزریق زیر ملتحمه‌ای دگزامتازون نفوذ بهتری به چشم دارد تا تریامسینولون. دگزامتازون کاملاً محلول می‌باشد و نیمه‌عمر آن چند ساعت است در حالی که دپومدرول هفته‌ها و تریامسینولون برای ماه‌ها ممکن است فعال بمانند.

۳) در مواردی که شدت دفع خیلی زیاد باشد و یا بیمار سابقه دفع قبلی داشته باشد؛ بیمار روزانه ویزیت می‌گردد و بر پایه پاسخ به دست آمده، به تدریج از کورتون سیستمیک کم می‌شود و در صورتی که عاملی (مثلاً واسکولاریزیشن قرنیه)، آینده پیوند را تهدید نکند، کورتون قطع می‌گردد و در صورت وجود عوامل تحریک‌کننده که قبلاً به آن‌ها اشاره شد، ممکن است روزانه و یا یک روز در میان قطره موضعی ادامه یابد که البته در افراد با عدسی سالم باید مواظب پیدایش کدورت عدسی نیز بود ولی در افراد آفاک یا سودوفاک، در صورتی که مستعد افزایش فشار چشم نباشند، می‌توان درمان را روزانه به مدت نامحدود ادامه داد.

لازم به ذکر است که پاسخ درمانی دفع پیوند قرنیه نسبت به استروییدکاملاً متغیر است و به زمان شروع درمان و شدت واکنش حاصل بستگی دارد.

در مواردی که سابقه بیماری قبلی مثلاً تب‌خال قرنیه وجود داشته باشد، تزریق دپومدرول صورت نمی‌گیرد و همراه با قطره موضعی استروییدقطره ضدویروسی ترجیحاً TF_3 (triflurothymidine) تجویز می‌شود و استروییدسیستمیک هم باید حداقل باشد که بتواند واکنش‌های ایمنی ایجادشده را مهار کند و براساس پاسخ درمانی حاصل، به سرعت مقدار استروییدموضعی و سیستمیک کاهش داده می‌شود. (توجه: در جریان رد پیوند و نیز درمان آن، باید مواظب ایجاد گلوکوم بود که ممکن است ثانویه به انسداد شبکه ترابکولر به وسیله یاخته‌های التهابی و یا به دلیل اثر مستقیم استروییدحاصل شود).

استروییدبه صورت پالس‌درمانی هم مصرف می‌شود[۳۳] که یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی متیل پردنیزولون داخل سیاهرگی علاوه بر استروییدموضعی تجویز می‌گردد.

استفاده از ایمونوساپرسیوها نیز در درمان دفع پیوند قرنیه صورت می‌گیرد که به تازگی مصرف سیکلوسپورین A شیوع بیش‌تری پیدا کرده است[۳۴-۳۶] که به صورت تنها و یا توام با استروییدمصرف می‌شود. باید دانست که مصرف سیستمیک استروییدتوام با ایمونوساپرسیوها، موجب تشدید اثر

Archive of SID
www.SID.ir

ایمونوساپرسیوها می‌شود[۳۷]. به عنوان نمونه برای جلوگیری از عوارض استرویید‌ها می‌توان مصرف آن را با آزاتیوپرین توام کرد که به میزان mg/kg ۱ در ۲۴ ساعت تجویز می‌گردد و علاوه بر اثرات ایمونوساپرسیو، مانع از نفوذ عروق خونی به داخل پیوند نیز می‌شود ولی در طول مصرف آن باید مواظب وضعیت کلیه، کبد و سیستم خونی هم بود. به تازگی مطالعاتی نیز انجام شده‌اند که تاثیر سیکلوسپورین در افزایش بقای پیوند را مورد سوال قرار داده‌اند[۳۸و۳۹].

سیکلوسپورین به طور انحصاری یاخته‌های T را مهار می‌کند و اثر سمیت مغز استخوان (myelotoxicity) ندارد. مراحل اولیه حساس شدن آنتی‌ژنیک را مهار می‌کند و به دنبال آن تزاید (پرولیفریشن) یاخته‌های T صورت نمی‌گیرد[۳۸]. باید توجه داشت که سیکلوسپورین مانع پاسخ T-cell فعال‌شده به IL-۲ نمی‌شود. تصور می‌شود هنگامی که یاخته‌های T توسط یاخته‌های محرک HLA DR تحریک می‌شوند، سیکلوسپورین موجب مهار گیرنده‌های مولکول‌های DR بر روی یاخته‌های T و مانع اثر گیرنده‌ای IL-۲ در سطح همان یاخته‌ها می‌شود ولی سازوکار دقیق تحمل آلوگرافت که به وسیله این دارو حاصل می‌شود، هنوز مشخص نشده است.

در یک بررسی[۳۷] سه گروه بیمار پرخطر از نظر دفع پیوند درمان شدند: گروه اول فقط قطره استرویید می‌گرفتند و میزان موفقیت ۱۰/۵ درصد بود؛ گروه دوم استرویید موضعی و سیستمیک دریافت کرده بودند و میزان موفقیت ۵ درصد بود و گروه سوم که علاوه بر داروهای فوق، سیکلوسپورین سیستمیک هم گرفته بودند و میزان موفقیت ۸۸/۴ درصد بود. سیکلوسپورین به مدت ۱۲-۴ ماه مصرف شده بود ولی مدت ۴ ماه قابل قبول درنظر گرفته شد. طی مدت مصرف سیکلوسپورین باید وضع کبد و کلیه را کنترل کرد. مقدار مصرفی در ابتدا mg/kg ۱۵ و روز دوم mg/kg ۷/۵ و سپس تا حد mg/kg ۵-۴/۵ بود که سطح خونی mg/L ۲۰۰-۱۰۰ را ایجاد کند[۴۰]. می‌توان سیکلوسپورین را از ابتدا بدون دوز بارگیری (loading dose) به میزان mg/kg/day ۲ هم شروع نمود[۳۳].

نکته قابل توجه این است که سیکلوسپورین مانع تشخیص آنتی‌ژن‌های نسج پیوندشده می‌شود و بنابراین در مواردی که احتمال دفع بالاست، باید مصرف آن را قبل از عمل شروع کرد ولی صلاح است مصرف آن تنها برای بیمارانی که یک چشم دارند و احتمال دفع خیلی زیاد است، محدود شود؛ زیرا Palestin[۳۷] و همکاران در کلیه کسانی که ۱/۵ سال از سیکلوسپورین استفاده کرده‌اند، در بیوپسی کلیه، آتروفی توبول‌ها و فیبروز انترسیس را نشان داده‌اند. از عوارض شایع سیکلوسپورین، سمیت کلیوی و فشارخون بالا و سمیت کبدی را باید نام برد. سایر عوارض آن هم که ممکن است مشاهده شوند عبارتند از هیپرتروفی لثه‌ها، هیرسوتیسم، لرزش دست‌ها، تومور خوش‌خیم پستان و جنون (سایکوز).

مطالعات انسانی و حیوانی اخیر نشان داده‌اند که مصرف سیستمیک سیکلوسپورین A نقش چندان چشم‌گیری در افزایش میزان موفقیت پیوند نداشته و مصرف موضعی آن به صورت قطره، عمومیت بیش‌تری پیدا نموده است[۳۵و۳۶]. ولی در یک بررسی دیگر، مصرف موضعی آن تنها باعث افزایش زمان بقای عاری از دفع پیوند (rejection-free graft survival) شده است در حالی که در میزان بقای پیوند تاثیری نداشته است[۴۱].

قطره سیکلوسپورین ۴۸-۲۴ ساعت قبل از جراحی به صورت قطره، هر ۲ ساعت (ساعات بیداری) شروع می‌شود و برای ۴ روز اول نیز هر ۲ ساعت ادامه می‌یابد و سپس برای سه ماه بعد، هر ۶ ساعت همراه با قطره استرویید موضعی و برای ۶-۳ ماه بعد، روزی ۳ بار و سپس روزی ۲ بار ادامه می‌یابد[۳۸].

مشکل مصرف موضعی سیکلوسپورین، عدم حلالیت آن در آب است که به تازگی حلال‌های آن نیز تعیین شده‌اند مثل Peanut oil، Castrol oil و اخیراً A-Cyclodextrin که قابلیت نفوذ دارو را خیلی زیادتر می‌کند، عرضه شده است[۴۲]. به تازگی از Tacrolimus (FK 506) که سازوکار اثر آن شبیه سیکلوسپورین و ۱۰۰ برابر قوی‌تر از آن می‌باشد، به صورت موضعی و سیستمیک در جلوگیری و درمان دفع پیوند قرنیه استفاده کرده و نتایج امیدوارکننده‌ای را گزارش نموده‌اند[۴۳و۴۴]. و بالاخره به تازگی در مدل‌های حیوانی با مصرف سیستمیک FTY-۷۲۰، بقای پیوند را افزایش داده‌اند[۴۵].

شناسایی عوامل خطرساز

۱) شکست قبلی پیوند: با هر بار شکست، میزان موفقیت کاهش می‌یابد. در یک مطالعه نشان داده شده است که میزان موفقیت در بیماران بدون سابقه شکست پیوند، ۸۰ درصد است

Archive of SID

www.SID.ir

ولی در بیمارانی که سابقه یک یا دو بار شکست پیوند را تجربه کرده‌اند، این میزان به ۴۰ درصد می‌رسد[۱]. این مساله در مواردی صادق است که دفع پیوند از نوع ایمونولوژیک باشد و مربوط به روش عمل یا کیفیت مطلوب قرنیه دهنده نباشد.

۲) واسکولاریزه شدن قرنیه: واسکولاریزیشن عمیق استرومایی، بیش‌تر از واسکولاریزیشن سطحی موجب افزایش احتمال دفع پیوند می‌شود. امروزه ثابت شده است که اگر واسکولاریزه شدن قرنیه بیش از دو ربع قرنیه را درگیر کرده باشد، بیمار در گروه پرخطر قرار می‌گیرد[۴۶و۱۱].

۳) پیوند با اندازه بزرگ: هرچه اندازه قرنیه دهنده بزرگ‌تر باشد، احتمال رد پیوند نیز بیش‌تر می‌شود. پیش از این تصور می‌شد که مجاورت پیوند با عروق لیمبوس عامل اصلی در افزایش احتمال دفع پیوند می‌باشد اما مطالعات جدید نشان دادند که نزدیکی قرنیه دهنده به یاخته‌های لانگرهانس گیرنده باعث افزایش احتمال دفع پیوند می‌شود[۲۲].

۴) کراتیت هرپسی: به طرق زیر باعث کاهش شانس موفقیت پیوند می‌شود[۴۷و۳۸و۳۷]:

الف- در صورتی که ایجاد واسکولاریزیشن قرنیه نموده باشد.

ب- وجود التهاب فعال در زمان عمل

ج- نقص اپی‌تلیومی پا برجا (PED) بعد از عمل به خاطر کاهش ترشح اشک و کاهش حس قرنیه: PED باعث ایجاد شل شدن زودرس بخیه، ارتشاح یاخته‌های التهابی در قرنیه و در نهایت شکست پیوند می‌گردد[۴۷].

تجربیات شخصی نویسنده نشان می‌دهند که در صورت درگیری هرپسی دوطرفه، احتمال عود هرپس بیش‌تر است و ممکن است به وسیله آسیکلوویر سیستمیک که بعداً توضیح داده می‌شود، احتمال عود را کاهش داد.

۵) آسیب شیمیایی: آسیب‌های شیمیایی از چند راه باعث کاهش شانس موفقیت پیوند می‌شوند که عبارتند از اختلال در لایه اشکی و پلک، واسکولاریزیشن قرنیه، افزایش فشار داخل چشمی، آب‌مروارید و چسبندگی عنبیه به قرنیه. در این‌گونه موارد اگر چشم دیگر طبیعی باشد، انجام پیوند قرنیه توصیه نمی‌شود. اگر قرار است جراحی انجام شود، بهتر است ابتدا مشکل ضمایم چشمی (پلک‌ها و غدد اشکی) جهت ایجاد لایه اشکی مناسب، اصلاح شود و سپس کراتوپلاستی لایه‌ای انجام گیرد[۴۷و۲۱].

۶) جراحی قبلی سگمان قدامی: یکی از علل شناخته‌شده شکست پیوند قرنیه می‌باشد؛ به ویژه در مواردی که از لنز داخل چشمی اتاق قدامی (ACIOL) یا لنز داخل چشمی چسبیده به عنبیه (Iris clip) استفاده شده باشد. این موارد باعث ایجاد التهاب خفیف می‌شوند که در نهایت منجر به چسبندگی عنبیه به قرنیه (ICA)، تماس زجاجیه و تماس مداوم لنز داخل چشمی با قرنیه می‌گردد[۴۸].

۷) چسبندگی قدامی (PAS): راهیابی آسان یاخته‌های التهابی به قرنیه و گلوکوم ثانویه، باعث کاهش شانس موفقیت پیوند می‌شوند[۴۸و۲۲]. عروق عنبیه در تماس با پیوند باعث افزایش احتمال دفع پیوند و حتی در موارد کنترل‌شده، باعث دفع‌های مکرر می‌شوند. در هنگام عمل اگر چسبندگی قدامی وجود داشته باشد، تا حد امکان باید آزاد شود.

۸) سن پایین گیرنده: برخی از پژوهشگران معتقدند که سن پایین گیرنده (کم‌تر از ۵۰ سال) باعث کاهش دفع می‌شود اما شواهد علمی اصولی جهت تایید این مطلب وجود ندارند. البته Krachmer و Alldredge[۲۴] در یک مطالعه گذشته‌نگر نشان دادند که سن گیرنده کم‌تر از ۵۰ سال، باعث افزایش دفع آندوتلیومی و اپی‌تلیومی پیوند می‌شود. علاوه بر علل ایمونولوژیک، سایر علل شکست پیوند در بچه‌ها شامل عدم همکاری مناسب و مشکلات مربوط به معاینات بعد از عمل می‌باشند.

۹) اختلالات پلک و ملتحمه: ضمایم چشمی مناسب باعث افزایش شانس موفقیت پیوند می‌شوند. اگر مشکلات ضمایم چشمی قبل از عمل حل نشوند، منجر به شکست پیوند می‌گردند. علت اصلی در این موارد، PED است که موجب تحلیل (melting)، واسکولاریزه شدن و عفونت پیوند می‌شود[۴۷و۲۲].

۱۰) التهاب موجود در چشم: التهاب موجود در چشم، یک علت اصلی شکست پیوند است. به عنوان یک قانون بهتر است که جراحی در یک چشم آرام انجام شود، مگر در شرایط اورژانس. Williams و همکاران[۴۸] در مطالعه‌ای بر روی ۹۶۱ پیوند نشان دادند که التهاب موجود هنگام عمل، یک عامل اصلی در شکست پیوند می‌باشد.

۱۱) بیماری‌های سطح چشم، کراتوکونژنکتیویت سیکا (KCS) و روزاسه: همان‌طور که پیش‌تر نیز گفته شد؛ عامل

Archive of SID
www.SID.ir

اصلی شکست پیوند در این موارد، PED و حوادث متعاقب آن می‌باشد.

۱۲) بخیه شل: یکی از مهم‌ترین علل شکست پیوند قرنیه، به ویژه در بچه‌ها و قرنیه‌های واسکولاریزه، بخیه شل می‌باشد. معاینات مکرر بعد از عمل جهت جلوگیری از شکست پیوند ناشی از بخیه‌ها لازم است. بعد از بهبود زخم، در بیمارانی که دسترسی آسان به جراحشان ندارند یا در افرادی که سابقه دفع قبلی پیوند را دارند، بهتر است تمام بخیه‌ها برداشته شوند.

۱۳) علل متفرقه: بیماری‌های ویروسی، بارداری، واکسیناسیون، تزریق خون، مصرف پیلوکارین و کراتکتومی درمانی با لیزر اگزایمر (PTK)، عوامل شناخته‌شده موثر در رد پیوند می‌باشند[۵۱و۵۰و۴۹]. عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی (URI) باعث تحریک غیراختصاصی دستگاه ایمنی و در نهایت دفع پیوند می‌شوند.

آموزش پزشک

بخشی از موفقیت پیوند قرنیه مربوط به تجربه جراح و وسایل جراحی میکروسکوپی می‌باشد. انجام پیوند قرنیه، به لحاظ تکنیکی، فرآیند پیچیده‌ای نیست ولی مسلم است که تعیین اندیکاسیون صحیح عمل، محتاج بینش صحیح و تجربه کافی جراح می‌باشد و چه بسا فردی با دید کم ناشی از بیماری‌های سطحی چشم که به راحتی امور شخصی خود را اداره می‌کند، ممکن است با انجام عمل پیوند، همین مقدار دید را نیز از دست بدهد. جراح می‌تواند موفقیت پیوند را از راه‌های زیر افزایش دهد:

الف) انتخاب مناسب بیمار و در نظر داشتن عوامل خطرساز که قبلاً مطرح شد.

ب) آگاهی خوب از عمل و تجارب شخصی جراح. بنابراین decompensation زودرس، overriding، نشست از زخم و آستیگماتیسم بالا نباید توسط یک جراح ورزیده که بافت خوبی در اختیار داشته است، ایجاد گردند. هیچ قانون جامع و قاطعی در مورد عمل وجود ندارد و در هر مورد، تصمیم یک جراح باتجربه، مبتنی بر شرایط قرنیه، ضمایم چشمی، سن بیمار و عوامل همراه می‌باشد. به طور مثال در قرنیه واسکولاریزه، بخیه مجزا ارجح است.

در پیوند قرنیه، ایریدکتومی محیطی (PI) الزامی نیست اما یک جراح باتجربه می‌تواند با انجام PI از ایجاد بلوک مردمکی حین عمل یا ICA پس از عمل جلوگیری کند.

ICA یک علت شناخته‌شده دفع پیوند قرنیه می‌باشد و در یک مطالعه، ۱۳ مورد از ۱۵ چشمی که ICA داشتند، دچار ادم قرنیه شدند[۲۲]. مساله مهم دیگر که توسط پزشک باید رعایت شود، انجام پی‌گیری بیمار توسط خود جراح است. انجام عمل و سپردن پی‌گیری آن به سایر همکاران، اغلب با عدم موفقیت روبه‌رو می‌شود؛ مساله‌ای که در مورد بیمارانی که در خارج از کشور عمل شده‌اند و در کشور خودمان بین پزشکان مختلف سرگردان هستند، مصداق بارز آن می‌باشد.

آموزش بیمار

همکاری بیمار و امکان مراجعه به‌هنگام وی به پزشک، مساله بسیار مهمی است که به جرات می‌توان گفت موفقیت یا عدم موفقیت پیوند به آن وابسته است. لازم است قبل از انجام پیوند قرنیه، موضوع بیماری و پیش‌آگهی آن با بیمار و اطرافیان مورد بحث قرار گیرد و جزواتی که مطالب به صورت مشروح در آن نوشته شده‌اند به بیمار تحویل گردند.

این مساله مهم‌تر از آموزش جراح می‌باشد. بیمار باید به خوبی آگاه شده باشد که چشم عمل‌شده باید همواره مورد حفاظت قرار گیرد. این مساله در بچه‌ها از اهمیت بیش‌تری برخوردار است و ضربه، دومین علت شکست پیوند در آن‌هاست. علایمی مانند ایجاد بخیه شل و یا پیدایش واکنش دفع مانند اشک‌ریزش، نورگریزی، قرمزی چشم و کاهش حدت بینایی باید به خوبی توضیح داده شوند و بر مراجعه فوری تاکید گردد. مواردی که عوارض و علایم زودرس دفع پیوند به آن‌ها به خوبی توضیح داده شده‌اند، زودتر مراجعه می‌کنند و در نتیجه میزان موفقیت افزایش می‌یابد.

بلافاصله روز پس از عمل، نحوه مراقبت، مصرف داروها و زمان مراجعه باید به بیمار توضیح داده شود و جزوه‌ای که در آن دستورات پس از عمل، انتظار میزان دید و زمان حصول آن، علایم دفع پیوند و پاره یا شل شدن بخیه‌ها به زبان ساده ذکر شده باشد، به فرد تحویل شود که نمونه‌ای از آن در ضمیمه همین شماره مجله بینا درج شده است.

Archive of SID

www.SID.ir

منابع

1- Streilein JW. Immunobiology and immunopathology of corneal transplantation. *Chem Immunol* Bascl Karger 1999;73:186-206.

۲- جوادی محمدعلی و سیگارودی پیمان. بانک چشم. مجله ضمیمه چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۳؛سال ۹؛شماره۴:۶۹-۶۶.

3- Roch G, Deschenes J, Rowsey JJ. The immunology of corneal graft rejection. *Crit Rev Immunol* 1998;18:305-325.

4- Ciba Foundation. Corneal graft failure. North-Holland: Elsevier. Excerpta Media; 1973.

5- Niederkorn JY. Mechanism of corneal graft rejection. *Cornea* 2001;20:675-679.

6- Streilein JW. Regional immunity and ocular immune privilege. *Chem Immunol Bascl Karger* 1999;73:11-38.

7- Ross J, He YG, Niederkorn JY. Class I disparate corneal grafts enjoy afferent but not efferent blockade of the immune response. *Curr Eye Res* 1991;10:889-892.

8- Gillette TE, Chandler JW, Greiner JV. Langerhans cells of the ocular surface. *Ophthalmology* 1982;89:700-711.

9- Jager MJ, Gregerson DS, Streilein JW. Regulators of immunological responses in the cornea and the anterior chamber of the eye. Eye 1995;9:241-246.

10- Niederkorn JY. Effect of cytokine-induced migration of Langerhans cells on corneal allograft survival. *Eye* 1995;9:215-218.

11- Qian Y, Dana R. Molecular mechanisms of immunity in corneal allotransplantation and xenotransplantation. 2001. Expert review in molecular medicine.

12- Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR. Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts. *Transplant Proc* 1999;31:1472-1475.

13- Bora NS, Gobleman CL, Atkinson JP, Pepose JS, Kaplan HJ. Differential expression of the complement regulatory proteins in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3579-3584.

14- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-146.

15- Hori J, Joyce NC, Streilein JW. Immune privilege and immunogenicity reside among different layers of the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3032-3042.

16- Tuberville AW, Foster CS, Wood TO. The effect of donor cornea epithelium removal on the incidence of allograft rejection reactions. *Ophthalmology* 1983;90:1351-1356.

17- Stalting RD, Waring GO, Bridges WZ, Cavanagh HD. Effect of donor epithelium on corneal transplant survival. *Ophthalmology* 1988;95:803-812.

18- Treseler PA, Foulks GN, Sanftlippo F. The expression of HLA antigens by cells in the human cornea. *Am J Ophthalmol* 1984;98:763-772.

19- Dreizen NG, Whitsett CF, Stulting RD. Modulation of HLA antigen expression on corneal epithelial and stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:933-939.

20- Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predictive of corneal graft survival report from the Australian corneal graft registry. *Ophthalmology* 1992;99:3.

21- Alldredge OC, Kruchmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection, their manipulation, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981 ;99:599-604.

22- Wilson SE, Kaufman HE. Graft failure after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1990;34:325-356.

23- Shapins MB, Mandel MR, Krachmer JH. Rejection, clinical forms, diagnosis and treatment. Corneal Surgery. St. Louis: Mosby; 1997.

24- Krachmer JH, Alldredge OC. Subepithelial infiltrates, a probable sign of corneal transplant rejection. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2234-2237.

25- Kervick GN, Shepherd WFI. The pattern of corneal graft rejection. *Cornea* 1990;9:3:234-236.

26- Gilbert S. Ocular immunology. Boston: Little-Brown and Co.; 1986.

27- Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Suger A, Fink NE, et al. The collaborative corneal transplantation studies research group. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. *Ophthalmology* 1994;101:9.

28- Young E, Farazdaghi M, Prendergast RA. Immunology in corneal allograft rejection: In vitro sensitiztion of effector cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:116-121.

Archive of SID

www.SID.ir

29- Brightbill MD. Corneal surgery: theory, technique, and tissue. Toronto: CV Mosby Co.; 1986.
30- Staats HE, Lausch RN. Cytokine expression in vivo during murine herpetic stromal keratitis. Effect of protective antibody therapy. *J Immunol* 1993;151:277-283.
31- Dekaris I, Zhu SN, Dana MR. TNF-alpha regulates corneal Langerhans cell migration. *J Immuno1* 1999;162:4235-4239.
32- Chambers CA, Allison JP. Costimulatory regulation of T cell function. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:203-210.
33- Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AKK, Leung ATS, Lam DSC. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine a in the treatment of corneal graft rejection: 5-year experience. *Eye* 2002;16:304-308.
34- Rehany U, Waisman M. Suppression of corneal allograft rejection by systemic cyclosporine-a in heavily vascularized rabbit corneas following alkali burns. *Cornea* 1994;13:447-453.
35- Belin MW, Bouchard CS, Phillips TM. Update on topical cyclosporine A. *Cornea* 1990;9:184-195.
36- Xie L, Shi W, Wang Z, Bei J, Wang S. Prolongation of corneal allograft survival using cyclosporine in a polylactide-co-glycolide polymer. *Cornea* 2001;20:748-752.
37- Price FW, Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. *Arch Ophthalmol* 1993;111:799-805.
38- Whitcap SM, Nussenblatt RB, Price FW, Chan C. Expression of cell adhesion molecules in corneal graft failure. *Cornea* 1993;12:475-480.
39- Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U. Systemic cyclosporine A in high failure risk, repeated corneal transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:988-992.
40- Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AK, Leung AT, Lam DS. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: 5-years experience. *Eye* 2002;16:304-308.
41- Inoue K, Amano S, 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;44:302-305.
42- 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.
43- Sloper CML, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology* 2001;108:1838-1844.
44- Mills RA, Jones DB, Winkler CR, Wallace GW, Wilhelmus KR. Topical FK-506 prevents experimental corneal allograft rejection. *Cornea* 1995;14:157-160.
45- Mayer K, Birnbaum F, Reinhard T, Reis A, Braunstein S, Claas F, et al. Sundmacher R. FTY720 prolongs clear corneal allograft survival with a differential effect on different lymphocyte populations. *Br J Ophthalmol* 2004;88:915-919.
46- Maguire MG, Stark WS, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk factors for corneal graft. *Ophthalmology* 1994;101:1536-1547.
47- Mannis MJ, Plotnik RD, Schwab IR, Newton RD. Herpes simplex dendritic keratitis after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1991;111:480-484.
48- Williams KA, Reder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predicative of corneal graft survival report from the Australian corneal graft registry. *Ophthalmology* 1992;99:3:403-413.
49- Massry GG, Assil K. Pilocarpine associated allograft rejection in postkeratoplasty patients. *Cornea* 1995;14:202-205.
50- Cahane M, Ashkenazi I, Urinowski E, Avni 1. Corneal graft rejection after neodymium ytteium-aluminum-garnet laser posterior capsulotomy. *Cornea* 1992;11:534-537.
51- Hersh PS, Jordan AJ, Mayers M. Corneal graft rejection episode after excimer laser PTK. *Arch Ophthalmol* 1993;111:735-736.

Archive of SID

www.SID.ir