

Management of Complications of Mustard Gas Keratitis with Corneal and Limbal Stem Cell Transplantation

Javadi MA, MD*; Jafarinasab MR, MD; Feizi S, MD; Karimian F, MD; Amoohashemi N, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: ma_javadi@yahoo.com

Purpose: To report the clinical findings and compare the outcomes of different surgical techniques evolved over time in a large series of patients with delayed-onset mustard gas keratitis (MGK).

Methods: This interventional retrospective case series includes patients with complications of delayed MGK. Medical and surgical interventions to address dry eye, limbal ischemia and limbal stem cell deficiency (LSCD), and corneal complications were reviewed. Outcomes of limbal stem cell transplantation techniques such as living-related conjunctival-limbal allograft (lrCLAL) and keratolimbal allograft (KLAL), as well as corneal transplantation techniques including penetrating keratoplasty (PKP) and lamellar keratoplasty (LKP) were compared.

Results: A total of 175 eyes of 90 patients (all male) aged 34 to 68 years were included. Mean follow up was 101 months. The most common ocular complication was chronic blepharitis and dry eye. Conjunctival vascular abnormalities and limbal ischemia were observed in 27.4% and 29.7% of eyes, respectively. LSCD necessitating stem cell transplantation developed in 41.1% of eyes. The most common corneal signs were central and peripheral anterior stromal opacity (58.9%) followed by corneal stromal thinning (36.0%) and neovascularization (27.4%). lrCLAL was performed in 32 eyes (18.3%) and KLAL in 40 (22.9%). The rejection-free graft survival rate was 39.1% in the lrCLAL group and 80.7% in the KLAL group at 40 months with mean duration of 24.9 and 68.8 months, respectively ($P=0.02$). 30 eyes (17.1%) underwent PKP and 51 (29.1%) received LKP. Corneal graft failure was observed in 9 (30%) PKP and 6 (11.8%) LKP eyes. The rejection-free graft survival rate was 39.0% in the PKP and 90.3% in the LKP group at 28 months with a mean duration of 29.6 and 85.0 months, respectively ($P<0.001$).

Conclusion: Chemical warfare victims may ultimately develop significant ocular involvements requiring some sorts of surgical intervention. Limbal and corneal abnormalities can best be managed by KLAL and LKP, respectively.

Key Words: Mustard Gas, Stem Cell Transplantation, Graft Survival, Treatment Outcome

• Bina J Ophthalmol 2011; 17 (2): 108-119.

Received: 25 October 2010

Accepted: 1 March 2011

روش‌های جراحی پیوند سلول‌های بنیادی اپی‌تلیوم و پیوند قرنيه در درمان کراتوپاتی تاخیری ناشی از گاز خردل

دکتر محمدعلی جوادی^۱، دکتر محمدرضا جعفری‌نسب^۲، دکتر سپهر فیضی^۳، دکتر فرید کریمیان^۱، دکتر نسیم عموهاشمی^۴

هدف: گزارش یافته‌های بالینی و مقایسه نتایج روش‌های مختلف جراحی در درمان بیماران مبتلا به کراتیت تاخیری ناشی از گاز خردل (MGK).

روش پژوهش: در این پژوهش مداخله‌ای مقایسه‌ای گذشته‌نگر، بیماران مبتلا به کراتوپاتی تاخیری ناشی از گاز خردل که در جریان جنگ تحمیلی عراق علیه ایران مجروح شده بودند، وارد مطالعه گردیدند. علائم و یافته‌های بالینی بیماران بررسی شده و مداخلات دارویی و جراحی برای بهبود خشکی چشم، ایسکمی لیمبوس، نقص سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس (LSCD) و

درگیری‌های قرنیه‌ای انجام شد. پیوند الوگرافت ملتحمه‌ای لیمبوس از فرد زنده وابسته (IrCLAL) در مقابل پیوند الوگرافت کراتولیمبال از جسد (KLAL) و پیوند قرنیه نافذ (PKP) در مقابل پیوند قرنیه لایه‌ای (LKP) از نظر نتایج بالینی و میزان بقای پیوند مقایسه شدند.

یافته‌ها: به طور کلی ۱۷۵ چشم از ۹۰ بیمار مرد با محدوده سنی ۶۸-۳۴ سال برای مدت متوسط ۱۰۱ ماه پی‌گیری شدند. شایع‌ترین درگیری چشمی، بلفاریت مزمن و خشکی چشم بود. اختلالات عروق ملتحمه و ایسکمی لیمبوس به ترتیب در ۲۷/۴ درصد و ۲۹/۷ درصد چشم‌ها مشاهده شد. نقص سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس نیازمند پیوند سلول‌های بنیادی، در ۴۱/۱ درصد چشم‌ها رخ داد. شایع‌ترین علامت درگیری قرنیه، کدورت استرومای قدامی قرنیه در مرکز و محیط (۵۸/۹ درصد) و به دنبال آن نازک شدن استرومای قرنیه (۳۶ درصد) و نورگ‌زایی در آن (۲۷/۴ درصد) بود. پیوند الوگرافت ملتحمه‌ای لیمبوس از فرد زنده وابسته در ۳۲ چشم (۱۸/۳ درصد) و پیوند الوگرافت کراتولیمبال از جسد در ۴۰ چشم (۲۲/۹ درصد) انجام شد. میزان بقای پیوند در ماه ۴۰ در گروه IrCLAL ۳۹/۱ درصد و در گروه KLAL ۸۰/۷ درصد به ترتیب با میانگین مدت ۲۴/۹ و ۶۸/۸ ماه بود ($P=0.02$). ۳۰ چشم (۱۷/۱ درصد) مورد پیوند قرنیه نافذ و ۵۱ چشم (۲۹/۱ درصد) تحت پیوند قرنیه لایه‌ای قرار گرفتند. شکست پیوند قرنیه در ۹ مورد (۳۰ درصد) از موارد PKP و ۶ مورد (۱۱/۸ درصد) از موارد LKP مشاهده شد. میزان بقای پیوند در ماه ۲۸ در گروه پیوند قرنیه نافذ ۳۹ درصد و در گروه پیوند قرنیه لایه‌ای ۹۰/۳ درصد به ترتیب با میانگین مدت ۲۹/۶ و ۸۵ ماه بود ($P<0.001$).

نتیجه‌گیری: در مقایسه مداخلات جراحی با روش‌های پیوند آلوگرافت ملتحمه‌ای لیمبوس از فرد زنده وابسته IrCLAL و پیوند نفوذی قرنیه، اختلالات لیمبوس و قرنیه در مصدومان شیمیایی ناشی از گاز خردل به ترتیب به بهترین نحو با انجام پیوند آلوگرافت کراتولیمبال از جسد و پیوند قرنیه لایه‌ای قابل درمان است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۷، شماره ۲: ۱۱۹-۱۰۸.

• پاسخ‌گو: دکتر محمدعلی جوادی (e-mail: ma_javadi@yahoo.com)

- ۱- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۲- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۴- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۳ آبان ۱۳۸۹
تایید مقاله: ۱۰ اسفند ۱۳۸۹

مقدمه

گاز خردل، یک ماده چربی دوست و سمی برای سلول است که سریع در بافت‌ها نفوذ کرده و چشم یکی از شایع‌ترین اعضای است که متاثر می‌شود.^۱ آسیب‌های چشمی مرتبط با گاز خردل به دو دسته فوری و تاخیری قابل تقسیم هستند. تظاهرات حاد شامل درجات مختلفی از قرمزی و تورم پلک‌ها، کموز، خون‌ریزی زیر ملتحمه و تورم اپی‌تلیوم، خراش‌های نقطه‌ای و نقایص اپی‌تلیوم (تصویر ۱) در ۹۰-۷۵ درصد افرادی که در معرض این گاز قرار می‌گیرند، رخ می‌دهد. پس از مرحله حاد سه سیر مختلف اتفاق می‌افتد.

بهبود کامل، التهاب پایدار و مزمن و یا ظهور مجدد ضایعات پس از یک دوره بهبود علائم چشمی (فرم تاخیری)^۲. عوارض

تاخیری که بعد از یک تا چهار سال رخ می‌دهند، می‌توانند سبب کاهش پیش‌رونده و پایدار حدت بینایی و حتی نابینایی شوند و تقریباً در ۰/۵ درصد افراد با آسیب اولیه شدید، ایجاد می‌شوند.^۳ طیف وسیعی از درگیری‌های دیررس چشمی شامل بلفاریت مزمن، کاهش اشک، پیچ‌خوردگی عروق ملتحمه، ایسکمی لیمبوس و نقص سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس (LSCD)، اسکار و نازکی و رسوب چربی و آمیلوئید در قرنیه ناشی از مواجهه با گاز خردل گزارش شده‌اند^{۴-۹} (تصویر ۲).

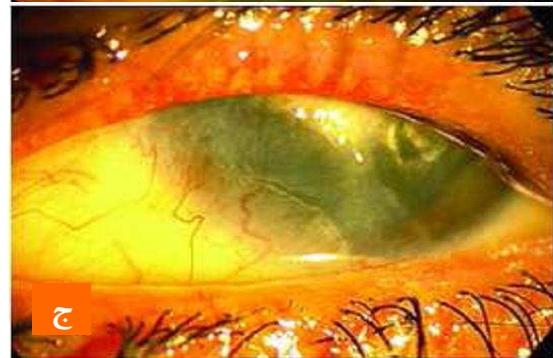
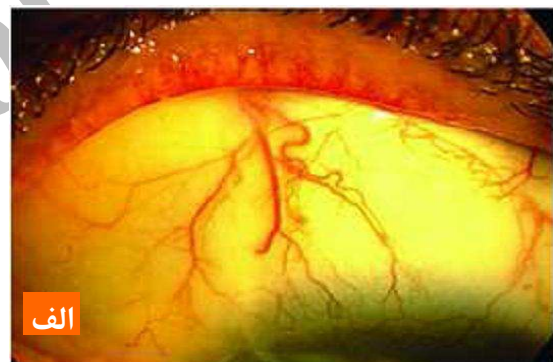
درمان مرحله حاد آسان و شامل درمان علامتی برای کاهش احساس ناراحتی بیمار و التهاب چشم است. این درمان شامل آنتی‌بیوتیک موضعی، مرطوب‌کننده‌های فاقد نگه‌دارنده و کورتیکواستروئیدها می‌باشد^{۱۱-۱۴}، اما درمان قطعی برای کراتیت

برای خشکی چشم، ناپایداری اپی تلیوم قرنیه، نقص سلول‌های بنیادی لیمبوس و کدورت قرنیه متغیر است.^{۱۴}

تاخیری ناشی از گاز خردل در دسترس نیست. درمان مناسب برحسب نوع و شدت درگیری، از درمان علامتی تا مداخله جراحی



تصویر ۱- تظاهر حاد آسیب چشم ناشی از گاز خردل. به فتوفوبی، اشکریزش (الف) و تورم پلک‌ها، کموزیس و خونریزی زیر ملتحمه توجه نمایید



تصویر ۲- تظاهرات تاخیری. الف) افزایش ضخامت لبه پلک و احتقان عروقی که نشانگر بلفاریت شدید است. ب) دیلاتاسیون و پیچ خوردگی عروق ملتحمه همراه با ایسکمی لیمبوس و رسوبات غیر طبیعی در قرنیه مجاور. ج) ملتحمه‌ای شدن قرنیه در قسمت اینفروتیمپورال به علت نقص منطقه‌ای سلول‌های بنیادی لیمبوس. د) رگزایی قرنیه، نازک شدن استروما و رسوب چربی و آمیلوئید.

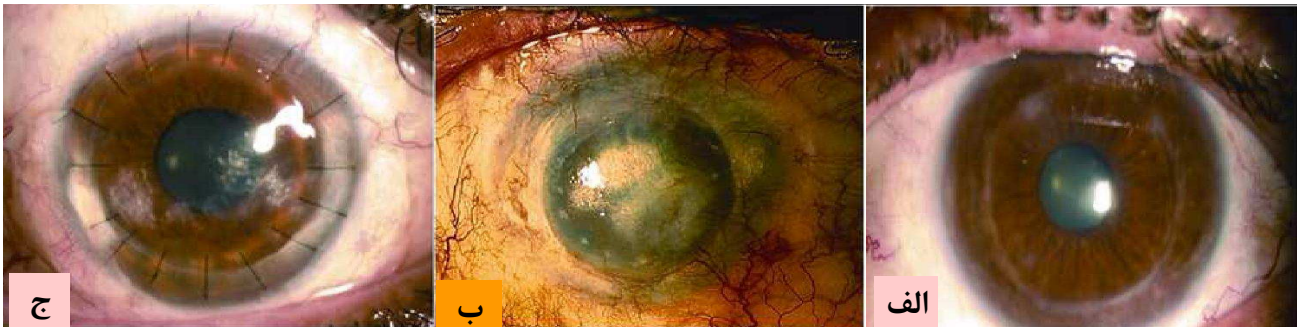
آن به ویژه هنگامی که کدورت قرنیه در قسمت مرکزی واقع شده و درگیری شدید ناحیه لیمبوس وجود نداشته باشد، مطلوب است (تصویر ۳-الف)^{۱۵}. اما در موارد خشکی شدید چشم، ایسکمی

مطابق تجربیات ما، هنگامی که درگیری قرنیه میزانی باشد که سبب کاهش قابل توجه حدت بینایی و یا احساس ناراحتی در چشم گردد، می‌توان پیوند قرنیه نافذ (PKP) را انجام داد که نتایج

نسبتاً بدون تغییر و دست نخورده باقی می‌ماند (تصویر ۳-ج) ۱۶. بنابراین روش پیوند قرنیه به کراتکتومی لایه‌ای دستی (manual) تغییر یافت.

در اینجا ما تظاهرات بالینی کراتیت ناشی از گاز خردل را در گروه بزرگی از جانبازان که در جنگ شیمیایی عراق علیه ایران مجروح شده بودند، گزارش کرده و تجربیات خود درباره درمان عوارضی که در طی دو دهه تکامل یافته‌اند را شرح می‌دهیم.

لیمبوس و یا درگیری قسمت محیطی قرنیه، میزان شکست پیوند به علت واکنش‌های رد پیوند یا کدورت زیاد است ۱۵ (تصویر ۳-ب). این نتایج منجر به تلاش ما برای رفع شکایات چشمی با استفاده از پلاک پونکتوم، بستن پونکتوم، تارسورافی موقت یا دایم و پیوند سلول‌های بنیادی شد. به علاوه ما دریافتیم که بیش‌تر درگیری‌های قرنیه مربوط به قسمت قدامی استروما است و قسمت خلفی استروما و اندوتلیوم



تصویر ۳-الف) یک پیوند شفاف بعد از پیوند نفوذی قرنیه (PKP). ب) یک گرافت شکست خورده به دنبال PKP ناشی از نقص سلول‌های بنیادی لیمبوس و اختلالات سطح چشم. ج) بیش‌تر کدورت‌ها و رسوبات غیر طبیعی به وسیله پیوند لایه‌ای دستی (LKP) برداشته شدند. به باقی‌مانده رسوبات در بستر گیرنده توجه کنید.

از عینک (BSCVA)، معاینه با اسلیت‌لامپ با توجه خاص به منیسک اشکی و وضعیت سطح چشم، فشار داخل چشم (IOP) و معاینه قسمت انتهایی چشم با مردمک باز انجام می‌گرفت. پس از آن معاینه با اسلیت‌لامپ و اندازه‌گیری فشار چشم در فواصل منظم در فاصله زمانی هر سه تا چهار ماه تکرار می‌گردید.

برای درگیری‌های چشمی مزمن خفیف از جمله بلغاریت و خشکی و التهاب خفیف چشم درمان‌های محافظه‌کارانه از جمله اشک مصنوعی فاقد ماده نگه‌دارنده و یک دوره کوتاه مدت قطره‌های کورتیکواستروئیدی ضعیف (فلورومتولون) تجویز می‌شد. هنگامی که درگیری چشم پیش‌رفت می‌کرد و خشکی چشم بدتر می‌شد و نقص سلول‌های بنیادی لیمبوس به صورت واضح و شدید وجود داشت و اسکار در قرنیه دیده می‌شد، مداخلات جراحی از جمله بستن پونکتوم، تارسورافی و پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس و قرنیه به تنهایی یا همراه با درمان سایر عوارض برحسب مورد انجام می‌شد. روش بازسازی سطح چشم شامل پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس و قرنیه طی زمان انجام گردید و روش‌های موثر انتخاب شدند.

روش پژوهش

در این مطالعه که به صورت گزارش موارد مداخله‌ای غیرتصادفی می‌باشد، گروه بزرگی از قربانیان شیمیایی که طی جنگ عراق علیه ایران مجروح شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران مدارک مستدل مبنی بر مواجهه با گاز خردل از بنیاد جانبازان و شواهد کافی درگیری قرنیه و ملتحمه ناشی از گاز خردل شامل تلانژکتازی عروق ملتحمه و لیمبوس، ایسکمی لیمبوس، اسکار و نورگ‌زایی قرنیه، نازک شدن استروما و رسوب داخل استرومایی چربی یا آمیلوئید داشتند (تصویر ۲). به علاوه همه شرکت‌کنندگان مبتلا به حداقل یک عارضه غیر چشمی شامل مشکلات تنفسی و یا پوستی نیز بودند. برای انجام این مطالعه تاییدیه کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اخذ شد.

مدارک پزشکی این بیماران مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده شامل جنس، سن، زمان مواجهه و بروز علائم، نوع علائم، چشم درگیر و قرینگی درگیری در دو چشم بود. در بررسی اولیه، معاینه کامل چشمی شامل بهترین دید اصلاح‌شده با استفاده

مداخلات جراحی

۱- پیوند سلول‌های بنیادی

نقص سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس (LSCD) از نظر بالینی با رنگ گرفتن تاخیری قرنیه توسط فلورسین، فقدان palisade of vogt در ناحیه لیمبوس و رگ‌زایی سطحی با علایم ملتحمه‌ای شدن سطح قرنیه مشخص شده و در برخی موارد با استفاده از ایمپرن سیتولوژی تأیید می‌گردد.^{۱۷} سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس از دو منبع قابل دستیابی بودند: بستگان درجه اول مصدومین از جمله والدین، خواهر یا برادر و یا فرزند (پیوند ملتحمه‌ای لیمبوس از فرد زنده وابسته IrCLAL) و یا چشم اجساد (پیوند قرنیه‌ای لیمبوسی آلوگرافت: KLAL). همسان‌سازی آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) برای هیچ یک از انواع اهداکننده‌های پیوند انجام نشد.

پیوند سلول‌های بنیادی قرنیه ابتدا به روش IrCLAL که قبلاً شرح داده شده، انجام می‌شد.^{۱۸} سپس روش جراحی به روش KLAL تغییر یافت. برای آماده کردن بستر دریافت‌کننده پیوند، نواحی لیمبوس مجاور نقایص اپی‌تلیالی یا نازکی قرنیه انتخاب شده و پری‌تومی منطقه‌ای، برداشتن بافت سطحی (shaving)، کوتر سطحی صلبیه و کراتکتومی سطحی انجام می‌شد. در ادامه بافت مستطیل شکل نیمه ضخیم از قرنیه و صلبیه برداشته می‌شد و تلاش می‌شد که همه نواحی ایسکمیک لیمبوس و نیز قرنیه کدر یافته و نازک شده در قسمت محیطی تا حد نواحی پاراسترال در صورت ضرورت جدا شود.

یک قطعه مشابه قرنیه و صلبیه که دقیقاً از نظر شکل با بستر گیرنده پیوند همسان و دارای ملتحمه بود، از چشم جسد آماده می‌گردید. کاهش شکایات بیمار، بهبود نقایص اپی‌تلیالی قرنیه و ظهور یک سطح اپی‌تلیالی صاف روی قرنیه همراه با پس‌رفت نورگ‌زایی آن، به عنوان موفقیت در نظر گرفته می‌شد. رد پیوند سلول‌های بنیادی به صورت حاد و مزمن طبقه‌بندی شد. رد پیوند حاد به چشم‌هایی که عروق ناحیه لیمبوس و اطراف لیمبوس محتقن می‌شد و کموز ملتحمه در ناحیه پیوند شده رخ می‌داد اطلاق می‌شد و رد پیوند مزمن در مواردی مطرح بود که رگ‌زایی پیش‌رونده قرنیه با یا بدون نقص اپی‌تلیوم به صورت خراش‌های عودکننده اپی‌تلیالی نزدیک به محل پیوند لیمبوس دیده می‌شد.

۲- پیوند قرنیه

موارد مورد نیاز برای پیوند قرنیه شامل کدورت قرنیه ناشی از اسکار و رسوبات غیرطبیعی و یا رگ‌زایی که منجر به کاهش حدت

بینایی، ناراحتی و درد و ترس از نور و یا نازک شدن شدید استروما با خطر پارگی قرنیه بود. از سه روش پیوند قرنیه شامل PKP، LKP و پیوند قرنیه لایه‌ای عمیق قدامی (DALK) به ترتیب زمانی در این بیماران استفاده می‌شد. روش PKP برای کراتیت ناشی از گاز خردل قبلاً توصیف شده است.^{۱۵} برای روش LKP متداول، حداقل ۵۰ درصد از ضخامت قرنیه ترفاین می‌شد و جداسازی لایه‌ای دستی انجام می‌گردید. در طی جداسازی لایه‌ای تلاش می‌شد تا کلیه ضایعات و رسوبات که بیش‌تر در ناحیه قدامی و میانی استروما بودند برداشته شده و بستر یک دست و صاف و شفاف قبل از بخیه قرنیه نیمه ضخیم پیوندی ایجاد گردد.

DALK با استفاده از روش حباب بزرگ (big-bubble) که در جای دیگری با جزئیات توصیف شده انجام می‌شد.^{۱۹} در هر سه روش از ترفاین مکشی Barron-Hessburg با قطر ۸-۷ میلی‌متر استفاده می‌گردید. اندازه ترفاین بر اساس قطر عمودی قرنیه و وسعت درگیری آن بود. قرنیه دهنده از ۰/۵ میلی‌متر بزرگ‌تر ترفاین می‌شد و به بستر گیرنده با استفاده از ۸ بخیه جداگانه همراه با ۱۶ بخیه پیوسته از جنس نایلون ۱۰/۰ بخیه زده می‌شد.

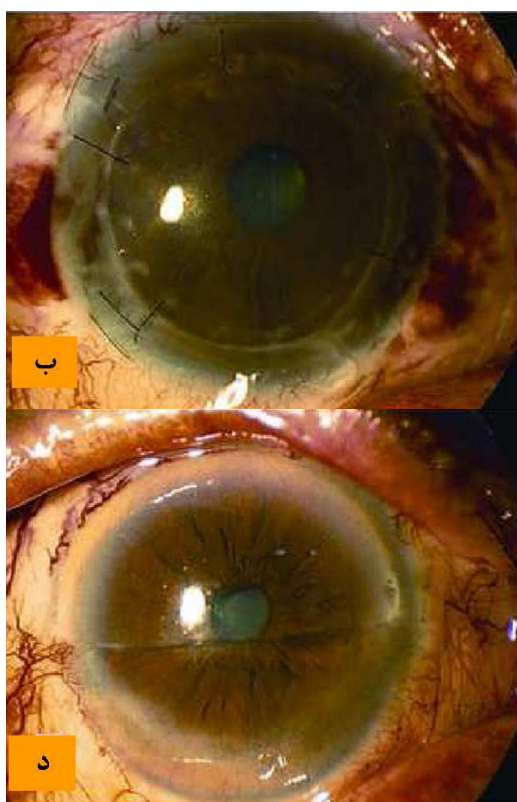
در صورت نیاز به هر دو پیوند سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس و پیوند قرنیه، این اعمال به صورت همزمان و یا متوالی انجام می‌شد (تصویر ۴). حمله رد پیوند به صورت وجود رسوبات قرنیه‌ای در سطح اندوتلیوم (KPs) در گروه PKP و ارتشاح ساب اپی‌تلیالی در گروه PKP و LKP تعریف می‌شد. شکست پیوند قرنیه به صورت کدورت قابل توجه قسمت مرکزی پیوند به علت ادم استروما (رد پیوند اندوتلیالی) یا اسکار با یا بدون رگ‌زایی (نقص سلول‌های بنیادی ناحیه لیمبوس یا زخم قرنیه تصویر ۳-ب) تعریف می‌گردید. در موارد LKP وجود کدورت قابل توجه در سطح تماس گیرنده و دهنده که روی مردمک را بپوشاند هم به عنوان شکست پیوند در نظر گرفته می‌شد.

رژیم درمانی بعد از جراحی: قطره‌های موضعی چشمی

شامل کلرامفنیکل ۰/۵ درصد هر ۶ ساعت، بتامتازون ۰/۱ درصد هر ۶ ساعت، اشک مصنوعی فاقد ماده نگه‌دارنده هر ۲ ساعت و لوپریکان‌ها هر ۸ ساعت به همراه پردنیزولون سیستمیک ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در روز بعد از پیوند قرنیه و پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس تجویز می‌شد. آنتی‌بیوتیک موضعی بعد از اپی‌تلیزه شدن کامل قطع می‌گردید، اما کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و موضعی به ترتیب در مدت ۲-۴ هفته و ۳-۲ ماه بر اساس شدت التهاب چشم قطع می‌شدند. برای بیمارانی که تحت IrCLAL یا KLAL قرار گرفته بودند،

دو بار در روز برای حداقل ۶ ماه دریافت می‌کردند که میزان آن موازی با سیکلوسپورین خوراکی به صورت تدریجی کاهش یافته و بعد از یک سال قطع می‌گردید. شمارش سلول‌های خونی، ارزیابی فشار خون و آزمایش‌های عملکرد کبد و کلیه با فواصل زمانی مناسب با همکاری متخصص پیوند کلیه برای کنترل عوارض درمان سرکوبگر ایمنی انجام می‌شد.

سیکلوسپورین A سیستمیک با میزان ۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در زمان جراحی شروع می‌شد و مقدار دارو بعد از ۶ ماه به ۳ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن روزانه کاهش می‌یافت. این دارو در گروه IrCLAL بعد از یک سال و در گروه KLAL بعد از ۲-۱/۵ سال برحسب میزان التهاب قطع می‌شد. علاوه بر سیکلوسپورین، بیماران گروه KLAL یک گرم مایکوفنولات مفتیل



تصویر ۴- یک بیمار با کدورت واضح قرنیه و نقص منطقه‌ای سلول‌های بنیادی لیمبوس (الف) که تحت پیوند هم‌زمان لایه‌ای دستی و کراتولیمبال الوگرافت (KLAL) قرار گرفته است (ب) KLAL فقط سلول‌های بنیادی را تامین می‌کند (ج)، یا درگیری قرنیه و یا اسکلرای مجاور را بهبود می‌بخشد (د) نیمه تحتانی قرنیه و لیمبوس و اسکلرا توسط یک KLAL بزرگ جایگزین شده است.

جفتی مقایسه شدند. آزمون t مستقل برای مقایسه نتایج بین گروه‌های پیوند سلول‌های بنیادی (IrCLAL در مقابل KLAL) و پیوند قرنیه (PKP در مقابل LKP) استفاده شد. منحنی کاپلان‌مایر و تست log-rank برای ارزیابی و مقایسه بروز تجمعی بقای IrCLAL در مقابل KLAL و PKP در مقابل LKP و نیز نسبت بقای بدون رد پیوند استفاده گردید. اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ مورد تحلیل قرار گرفت و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

واکنش‌های رد پیوند حاد قرنیه (ساب اپیتلیال و اندوتلیال) و پیوند سلول‌های بنیادی با افزایش مقدار و دفعات تجویز استروئیدهای موضعی و سیستمیک درمان می‌شدند.

تحلیل آماری: داده‌هایی مانند سن، BSCVA و مدت زمان دوره‌های پی‌گیری به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. در بیمارانی که تحت پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس یا قرنیه قرار گرفتند، داده‌های قبل و بعد از عمل تکمیل و تحلیل شدند. در موارد انجام جراحی‌های متعدد، نتایج معاینات نهایی بعد از همه مداخلات در نظر گرفته شد. BSCVA قبل و بعد از عمل با آزمون t

یافته‌ها

تعداد ۹۰ بیمار (۱۷۵ چشم) با مدارک ثابت شده مواجهه با گاز خردل و درجات مختلف درگیری‌های چشمی و غیر چشمی ناشی از آن که همگی مرد بودند، در مرکز لبافی‌نژاد که یک مرکز مراقبت بهداشتی سطح سوم است، بین سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۶۳ معاینه و درمان شدند. سن این افراد بین ۶۸-۳۴ سال بود (میانگین: 41.6 ± 6.1 سال). دوره پی‌گیری از ۱۹۸-۳۶ ماه متغیر بود (میانگین: ۱۰۱ ماه). درگیری چشمی در همه موارد به جز ۵ نفر به علت تخلیه یک چشم، دوطرفه بود. دلایل تخلیه در دو مورد مربوط به کراتیت ناشی از گاز خردل، شامل یک مورد اندوفتالمیت فولمینانت به دنبال سوراخ شدن قرنیه و یک مورد اندوفتالمیت بعد از پیوند نفوذی قرنیه بود. در سه مورد دیگر چشم‌ها به علت ضربه غیر مرتبط از بین رفته بودند.

علائم بیماران شامل کاهش دید، ترس از نور، تحریک پذیری و احساس جسم خارجی بود. میانگین حدت بینایی در ابتدا 0.71 ± 0.93 لوگمار بود که از دید در حد درک حرکت دست تا $20/20$ متغیر بود. بلفاریت مزمن و خشکی چشم با شدت متغیر در همه بیماران دیده شد. تغییرات عروق ملتحمه شامل پیچ خوردگی عروق، تلائزکتازی و عروق کاما شکل در ۴۸ چشم (۲۷/۴ درصد) وجود داشت و ۵۲ چشم (۲۹/۷ درصد) مبتلا به درجاتی از ایسکمی لیمبوس بودند که به صورت نواحی فاقد رگ در لیمبوس و ملتحمه مجاور تظاهر یافته بود. تغییرات عروقی ملتحمه در هر ربع از چشم به طور مساوی رخ داده بود، اما ایسکمی لیمبوس بیش‌تر در ناحیه نازال و تمپورال وجود داشت (۴۷ چشم) و شیوع آن در ربع تحتانی کم‌تر بود (۵ چشم) و لیمبوس فوقانی فاقد آن بود. در ۱۵ چشم علائم اختلالات عروقی ملتحمه و ایسکمی لیمبوس قابل تشخیص بود.

LSCD به حدی که نیاز به پیوند سلول‌های بنیادی داشته باشد، در ۷۲ چشم (۴۱/۱ درصد) طی دوره پی‌گیری دیده شد. در هیچ یک از چشم‌ها سیمبلفارون و نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی ملتحمه‌ای ایجاد نگردید و فقط در یک چشم در قسمت نازال ناخنک ظاهر شده بود. علائم قرنیه‌ای به ترتیب کاهش شیوع شامل کدورت قسمت مرکزی و محیطی قدام استرومای قرنیه در ۱۰۳ چشم (۵۸/۹ درصد)، نازکی قسمت محیطی و پاراستنترال ۹۰-۱۰ درصد از ضخامت استروما در ۶۳ چشم (۳۶ درصد)، نورگزایی در ۴۸ چشم (۲۷/۴ درصد)، رسوب آمیلوئید یا چربی در ۳۴ چشم (۱۹/۴ درصد) و نقص اپی‌تلیوم قرنیه در ۶ چشم

(۳/۴ درصد) بود. نازک شدن شدید قرنیه به حدی که منجر به سوراخ شدن آن شود، در سه بیمار (۱/۷ درصد) رخ داد که در یکی از آن‌ها به دنبال این سوراخ شدن، اندوفتالمیت فولمینانت اتفاق افتاد که نیاز به اوبسیریشن اورژانس پیدا کرد و دو مورد دیگر تحت پیوند تکتونیک قرنیه قرار گرفتند. به علاوه نازکی شدید قرنیه بدون سوراخ شدن آن در ۵ چشم (۲/۹ درصد) دیده شد که نیاز به پیوند تکتونیک لایه‌ای پیدا کردند. در ۴ چشم (۲/۳ درصد) زخم قرنیه ایجاد شد که عوامل مستعدکننده برای زخم عبارت بودند از شکست پیوند (یک چشم) و نقص اپی‌تلیالی پایدار ثانویه به نقص سلول‌های بنیادی لیمبوس LSCD (سه چشم). برای بیمار اول دوباره پیوند قرنیه انجام شد و سه چشم دیگر با درمان محافظ کارانه با آنتی‌بیوتیک‌های تقویت شده موضعی (دو چشم) یا انجام عمل فلپ ملتحمه‌ای (یک چشم) بهبود یافتند.

در ابتدای مراجعه هیچ یک از بیماران، کدورت عدسی یا فشار بالای چشم نداشتند. اما در طی دوره پی‌گیری، در ۲۴ چشم (۱۳/۷ درصد) آب‌مروارید قابل توجه و ۸ چشم (۴/۶ درصد) افزایش فشار چشم رخ داد. در همه این چشم‌ها انواعی از مداخلات جراحی از جمله پیوند سلول‌های بنیادی یا قرنیه و در نتیجه درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئید موضعی انجام شده بود. ۱۳ چشم (۷/۴ درصد) تحت جراحی آب‌مروارید قرار گرفتند و لنز داخل چشمی اتاق خلفی (PCIOL) برای آن‌ها کار گذاشته شد که یا در زمان پیوند قرنیه به روش خارج کردن خارج کیسولی عدسی (Open-sky) بود (۶ چشم) و یا فیکوآمولسیفیکاسیون برای آن‌ها انجام شد (۷ چشم). در ۵ چشم (۲/۹ درصد) فشار چشم با درمان دارویی کنترل شد، اما بقیه موارد به تراکولکتومی همراه با میتومایسین C (دو چشم) یا کارگذاری شانت (یک چشم) نیاز پیدا کردند.

برای کنترل علائم، همه بیماران درمان محافظه کارانه شامل اشک مصنوعی بدون نگه‌دارنده و لوبریکانت و نیز یک دوره محدود کورتیکواستروئید موضعی برای کنترل دوره‌های التهاب دریافت کردند، اما بیش‌تر بیماران در نهایت حداقل به یک مداخله جراحی برای خشکی چشم، نقص سلول‌های بنیادی لیمبوس LSCD یا نازکی قرنیه و کدورت آن نیاز پیدا کردند. شایع‌ترین مداخله جراحی، بستن پونکتوم بود که به تنهایی یا به همراه سایر جراحی‌ها در ۹۸ چشم (۵۶ درصد) انجام شد. برای کنترل علائم خشکی در موارد شدیدتر، ۳ چشم (۱/۷ درصد) بلفارورافی موقت و ۱۲ چشم (۶/۹ درصد) تارسورافی دائم شدند.

۶۸/۸ ماه (۵/۸۴-۳/۱۵۳: حدود اطمینان ۹۵ درصد) بود ($P=0.02$) با تست \log -rank). سه چشم که قبلاً تحت عمل جراحی KLAL قرار گرفته بودند، نیاز به تکرار KLAL پیدا کردند که علت آن ظاهر شدن نواحی جدید نازکی قرنیه و ایسکمی لیمبوس به همراه نقص اپی‌تلیالی قرنیه بود، در حالیکه پیوند قبلی کارکرد مناسبی داشت. این چشم‌ها به عنوان عود بیماری اولیه و نه شکست پیوند در نظر گرفته شدند.

پیوند قرنیه: روش پیوند قرنیه در ابتدا PKP بود. ۳۰ چشم (۱۷/۱ درصد) که بعداً به پیوند قرنیه لایه‌ای متداول تغییر یافت (۵۱ چشم، ۲۹/۱ درصد). پیوند قرنیه لایه‌ای عمیق قدامی با استفاده از روش حباب بزرگ (big-bubble) قبل از آن که کنار گذاشته شود، فقط در سه چشم انجام شد. جدول ۱ سن بیماران در زمان پیوند قرنیه، بهترین دید اصلاح‌شده با استفاده از عینک (BSCVA) و دوره پی‌گیری بین گروه‌های PKP و LKP را مقایسه می‌کند.

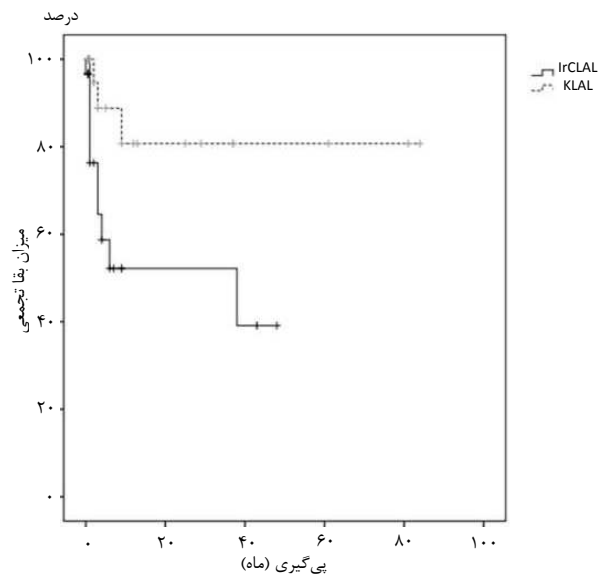
از چشم‌هایی که تحت عمل جراحی PKP قرار گرفتند، ۹ چشم (۳۰ درصد) پیوند سلول‌های بنیادی به طور هم‌زمان (۵ چشم) یا قبل از پیوند قرنیه (۴ چشم) دریافت کردند. از چشم‌هایی که LKP شده‌اند، پیوند سلول‌های بنیادی به طور هم‌زمان یا قبل از آن به ترتیب در ۲۸ چشم (۵۵/۰ درصد) و ۸ چشم (۱۵/۷ درصد) انجام شد. ۱۶ چشم از ۳۰ چشمی که PKP شدند (۵۳/۳ درصد)، حداقل یک حمله رد پیوند ساب‌اپی‌تلیالی (۳ چشم)، اندوتلیالی (۱۱ چشم) یا هر دو (۲ چشم) را پیدا کردند که در ۸ چشم منجر به شکست پیوند شد.

علت شکست پیوند در یک چشم دیگر گلوکوم بود. از بین این موارد، ۷ چشم نیاز به PKP مجدد پیدا کردند (۲ چشم قابلیت دید جهت انجام PKP نداشتند). در گروه LKP دو چشم (۳/۹ درصد) رد پیوند ساب‌اپی‌تلیالی داشتند. ۴ چشم (۷/۸ درصد) نیاز به تکرار LKP برای نقص اپی‌تلیالی پیوند که با زخم پیوند عارضه دار شده بود (یک چشم) یا کدورت پیوند (۳ چشم) پیدا کردند و ۲ چشم (۳/۹ درصد) دیگر به علت کدورت قابل توجه بستر بین دهنده و گیرنده پیوند، تحت PKP قرار گرفتند. میزان بقا بدون رد پیوند در طی ۲۸ ماه (تصویر ۶-الف) در گروه PKP، ۳۹ درصد و در گروه LKP، ۹۰/۳ درصد بود. میانگین طول دوره بقا بدون رد پیوند به ترتیب ۲۹/۶ ماه (۹۵ درصد CI: ۵۵/۸-۲۳/۵) و ۸۵ ماه (۹۵ درصد CI: ۷۵/۵-۵۳/۸) بود ($P<0.001$ با تست \log -rank).

میزان بقای پیوند در ۲۸ ماه در گروه PKP، ۶۳/۵ درصد و در

پیوند سلول‌های بنیادی: IrCLAL در ۳۲ چشم (۱۸/۳ درصد) انجام شد و ۴۰ چشم (۲۲/۹ درصد) از ابتدا تحت عمل KLAL قرار گرفتند. در زمان پیوند سلول‌های بنیادی، میانگین سن بیماران در گروه IrCLAL، 41.8 ± 3.9 (۳۴-۵۰) سال و در گروه KLAL 43.7 ± 7.9 (۳۹-۶۸) سال بود ($P=0.02$).

میانگین دوره پی‌گیری بعد از پیوند سلول‌های بنیادی به ترتیب 65.6 ± 24.9 (۳۰-۱۰۲) ماه و 19.6 ± 14.5 (۱۳-۶۱) ماه بود ($P<0.001$). در ۱۰ چشم (۳۱/۳ درصد) که تحت عمل IrCLAL قرار گرفته بودند، رد پیوند رخ داد که در ۴ مورد از آن‌ها در نهایت پیوند شکست خورد. در ۴ چشم دیگر، پیوند سلول‌های بنیادی بدون حمله ثابت شده رد حاد پیوند، دچار شکست شد. بنابراین ۸ چشم (۲۵ درصد) در این گروه نیاز به KLAL پیدا کردند. میزان رد حاد پیوند در گروه KLAL، در ۴ چشم (۱۰ درصد) بود که فقط در یک مورد منجر به شکست پیوند شد. میزان بقای پیوند بدون رد پیوند که با منحنی کاپلان‌مایر در ماه ۱۰ (میانگین کلی پی‌گیری) اندازه‌گیری شد، در گروه IrCLAL ۵۲/۲ درصد و در گروه KLAL ۸۰/۷ درصد بود. میزان بقا در ماه ۴۰ در گروه اول به ۳۱/۹ درصد کاهش پیدا کرد، اما در گروه دوم بدون تغییر باقی ماند (تصویر ۵).



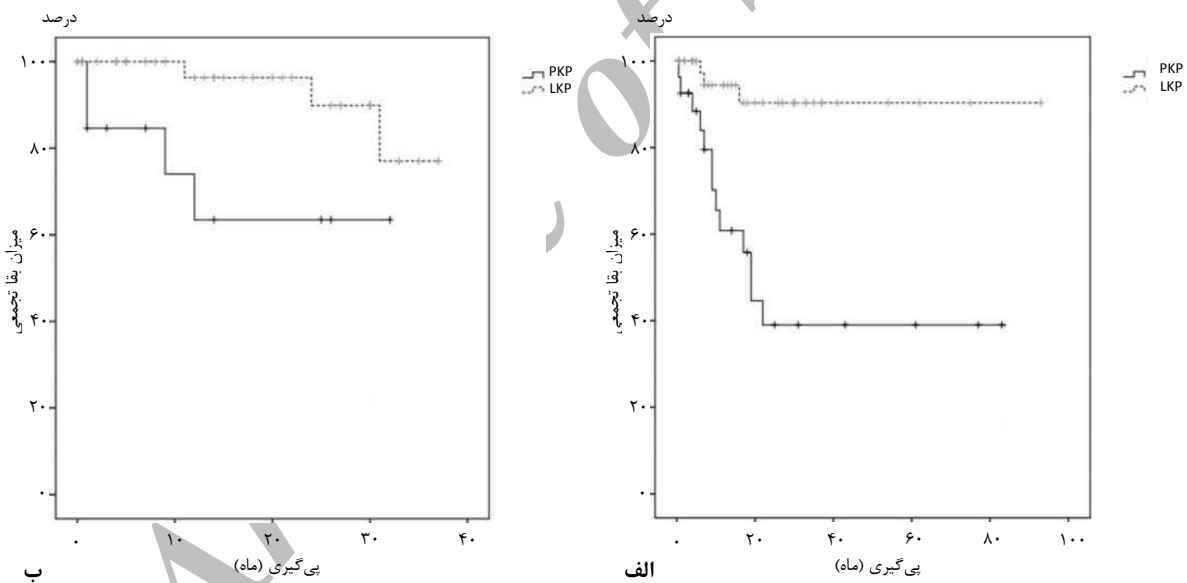
تصویر ۵- میزان بقای بدون رد پیوند در گروه‌های IrCLAL و KLAL با استفاده از روش کاپلان-مایر

میانگین طول مدت بقا بدون رد پیوند در گروه IrCLAL ۲۴/۹ ماه (۳۵/۲-۱۴/۷: حدود اطمینان ۹۵ درصد) و در گروه KLAL،

گروه LKP، ۸۹/۹ درصد بود (تصویر ۶-ب). میزان بقای پیوند در گروه LKP، ۳۴/۴ ماه (۳۷/۱-۳۱/۸ حدود اطمینان) بود ($P=0.002$) با تست (log-rank).
گروه PKP، ۲۲ ماه (۲۹/۹-۱۴/۱ حدود اطمینان ۹۵ درصد) و در

جدول ۱- مقایسه نتایج پیوند قرنیه نفوذی (PKP) و پیوند لایه‌ای متداول (LKP)

متغیرها	پیوند لایه‌ای	پیوند نفوذی	میزان P
سن بیمار (سال)	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	۰/۰۴
	دامنه	دامنه	
بهترین دید اصلاح‌شده قبل از عمل بر حسب لوگمار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	۰/۵۶
	دامنه	دامنه	
بهترین دید اصلاح‌شده پس از عمل بر حسب لوگمار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	۰/۴۰
	دامنه	دامنه	
پی‌گیری (ماه)	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	<0.001
	دامنه	دامنه	



تصویر ۶- میزان بقای بدون رد پیوند (الف) و بقای پیوند (ب) در گروه‌های PKP و LKP با استفاده از روش کاپلان-مایر

درگیری چشمی ناشی از گاز خردل نیست. تاثیر جهش زای گاز خردل شناخته شده است^{۲۰}. افزایش قابل توجه میزان سرطان ریه در میان قربانیان جنگ جهانی اول در کسانی که با این گاز مواجه شده بودند، در مقایسه با گروه بدون مواجهه دیده شد. هم‌چنین بروز سرطان‌های حلق و دهان، مجاری تنفسی و پوست در افرادی که مواجهه شغلی با گاز خردل دارند، بیش‌تر است^{۲۱}. جالب توجه این که هیچ موردی از بدخیمی داخل اپی‌تلیومی ملتحمه یا قرنیه در این گروه بزرگ از بیماران که به طور میانگین

بحث

در گزارش قبلی، ۴۱/۷ درصد از آسیب‌دیدگان درمان محافظه کارانه و بقیه موارد با روش‌های تهاجمی‌تر درمان شدند^۳. اما در گزارش فعلی که دوره پی‌گیری طولانی‌تر دارد، فقط ۳۶ چشم از ۱۷۵ چشم (۲۰/۶ درصد) دست‌نخورده باقی ماندند. نتایج مطالعه فعلی بر روی گروه بزرگی از جانبازان با سابقه مواجهه با گاز خردل و پی‌گیری طولانی‌مدت، مشخص کرد که ایجاد بدخیمی اپی‌تلیوم ملتحمه و قرنیه و نیز درگیری‌های داخل چشمی از عوارض

خاص غالب تر باشد. هر دو روش پیوند سلول‌های بنیادی (IrCLAL و KLAL) می‌توانند بطور قابل توجهی شکایات بیمار را کاهش داده، نقایص پایدار اپی‌تلیوم قرنیه را بهبود بخشیده و منجر به پس‌رفت رگزایی محیط قرنیه در قسمت‌های درگیر شوند.^{۱۸}

هدف اصلی پیوند سلول‌های بنیادی برای سایر علل LSCD، تامین اپی‌تلیوم جدید قرنیه برای یک دوره طولانی است.^{۱۸} اما در کراتوپاتی گاز خردل پیوند سلول‌های بنیادی نقش بیش‌تری نسبت به تامین سلول‌های بنیادی به تنهایی دارد. اولاً صلبیه و قرنیه مجاور نواحی غیرطبیعی لیمبوس نازک و ایسکمیک بوده و نورگ زایی دارند و رسوبات چربی و آمیلوئید در آنجا ایجاد می‌شود که ناراحتی بیمار را افزایش می‌دهد. به علاوه، نازک شدن قرنیه در برخی موارد به حدی شدید است که می‌تواند شکل کروی چشم را تهدید کند. طی انجام پیوند سلول‌های بنیادی ملتحمه غیرطبیعی، صلبیه و قرنیه برداشته شده و با بلوک همسان حاوی سلول‌های بنیادی، ملتحمه، قرنیه و صلبیه نیمه ضخیم جایگزین می‌شود. بنابراین چندین اختلال مهم در کراتوپاتی گاز خردل یعنی LSCD، ایسکمی ملتحمه و لیمبوس، نازک شدن اسکلرا و قرنیه و رسوبات به طور همزمان با پیوند سلول‌های بنیادی بهبود می‌یابند.

با توجه به شانس کم‌تر رد پیوند و نیاز کمتر به سرکوب شدید ایمنی، ابتدا پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس از بستگان درجه اول انجام شد که در پایدار کردن سطح چشم در بیماران مبتلا به کراتوپاتی گاز خردل تاخیری یا مزمن موثر بود.^{۱۸} با این حال در مقایسه با KLAL، IrCLAL نمی‌تواند لاملای صلبیه و قرنیه کافی فراهم کند و چشم جسد هم باید برای احتمال نیاز به پیوند تکتونیک در دسترس باشد. به علاوه میزان سلول‌های بنیادی که می‌تواند از اهداکننده زنده تامین شود محدود است (حداکثر ۱۲۰ درجه از ناحیه لیمبوس).

نفع دیگر درمان با KLAL این است که می‌توان بلوک لیمبوس و قرنیه را به طور همزمان از یک اهداکننده در صورت پیوند هم‌زمان لیمبوس و قرنیه جدا کرد و بنابراین مقدار آنتی‌ژن کم‌تری به سیستم ایمنی القا می‌شود.^{۱۸} بنابراین روش پیوند سلول‌های بنیادی به KLAL تغییر یافت که سلول‌های بنیادی بیش‌تری فراهم نموده و به طور همزمان اختلالات ملتحمه، لیمبوس و قرنیه را نیز بهبود بخشد (تصویر ۴).

می‌توان انتظار داشت که بعد از استفاده از این روش میزان بیش‌تری از رد پیوند سلول‌های بنیادی و شکست مشاهده گردد. اما ما با نتایج بهتری در گروه KLAL نسبت به IrCLAL در مورد رد و یا شکست پیوند مواجه شدیم. چندین علت مختلف می‌توان برای

۱۰۱ ماه پی‌گیری شدند، مشاهده نگردید و هم‌چنین میزان بروز ناخنک نسبت به جمعیت عادی بیش‌تر نبود (یک مورد در ۱۷۵ چشم). ممکن است تغییرات ایسکمیک در ملتحمه به علت گاز خردل تکثیر خود به خود و کنترل نشده سلول‌ها را مهار کرده و اثر جهش‌زای آن را در چشم خنثی نماید.^{۲۲}

به علاوه هیچ یک از بیماران در اولین مراجعه آب‌مروراید و گلوکوم نداشتند و در طول دوره پی‌گیری، هیچ یک از بیماران نقص اندوتلیوم قرنیه و یوویت مزمن پیدا نکردند. آب‌مروراید و گلوکوم در بین آن دسته از بیمارانی که استروئید موضعی یا سیستمیک دریافت کردند، دیده شد.

با انجام مطالعه کانفوکال در زیر گروهی از این بیماران، ما قبلاً نشان داده بودیم که شمارش سلول‌های اندوتلیوم در این چشم‌ها نسبت به گروه طبیعی هم سن علیرغم تغییرات قابل توجه در ماتریکس و کراتوسیت‌های قسمت قدامی استروما، تغییر نمی‌کند.^{۱۶} این مشاهدات به این مطلب اشاره دارد که تاثیرات گاز خردل محدود به سطح چشم است و به داخل اتاق قدامی به اندازه‌ای که سبب آسیب به ساختارهای داخل چشم شود، نفوذ نمی‌کند. تجربه ما نشان داد که گاز خردل تاثیر تخریبی پیش‌رونده روی سطح چشم دارد و بیش‌تر بیمارانی که در ابتدا درگیری خفیف چشمی دارند، در نهایت ناهنجاری‌های قابل توجه ملتحمه، لیمبوس و یا قرنیه پیدا می‌کنند که نیاز به مداخلات جراحی دارد.^۳

پاسخ التهابی حاد یا مزمن خفیف مشخصه غالب در کراتوپاتی ناشی از گاز خردل است.^{۲۳} این پاسخ التهابی می‌تواند به علت تاثیرات سمی گاز خردل شامل آزاد شدن میانجی‌های التهابی یا تغییر در ساختارهای سطح چشم و در نتیجه اختلال کارکرد غدد میومین، نقص اشک و ایسکمیک ملتحمه و لیمبوس برانگیخته شود.^{۱۹} این التهاب تاخیری که منجر به تخریب سطح چشم می‌شود بیان می‌کند که چرا اکثر قربانیان شیمیایی جنگ در نهایت نیاز به انواعی از جراحی پیدا می‌کنند.

ایسکمیک لیمبوس، می‌تواند نقش مهمی در کراتوپاتی تاخیری گاز خردل از جمله نازک شدن قرنیه و صلبیه داشته باشد و وجود عروق نشت‌کننده در ناحیه لیمبوس سبب تجمع مواد غیر طبیعی از جمله چربی و آمیلوئید در قرنیه مجاور می‌شود. بنابراین مشخصه منحصر به فرد اختلالات لیمبوس که در کراتوپاتی گاز خردل دیده می‌شود، به علت تاثیرات ترکیبی نقص سلول‌های بنیادی لیمبوس، ایسکمیک لیمبوس و اختلالات عروق نشت‌کننده است. اما به هر حال یک عامل می‌تواند از سایر عوامل در بیماران

لایه‌ای عمیق قدامی (DALK) استفاده کنیم، اما خیلی زود دریافتیم که دستیابی به یک حباب بزرگ (big-bubble) موفق حتی پس از چندین تزریق هوای داخل استروما، مشکل است و بنابراین به همان روش LKP متداول بازگشتیم. شکست ایجاد حباب بزرگ می‌تواند به علت تغییرات استرومای قرنیه ثانویه به التهاب حاد یا مزمن، اسکار و فیروز استروما و رسوبات موجود در قرنیه که در بررسی‌های هیستوپاتولوژی قابل توجه هستند و لایه‌های استروما را به قدری محکم می‌کنند که با هوا قابل جدا شدن نیستند، باشد.^{۲۳}

تعداد قابل توجهی از بیماران هم به پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس و هم پیوند قرنیه نیاز پیدا کردند که به طور هم‌زمان یا جداگانه انجام شد. مقایسه نتایج عمل هم‌زمان و جداگانه از نظر نتایج بینایی و رفرکتیو و نیز واکنش‌های رد پیوند موضوعی است که در حال حاضر در مرکز ما مورد بررسی می‌باشد. اما به هر حال در مرکز ما تمایل بر آن است که LKP و KLAL در یک جلسه انجام شود (تصویر ۴) تا تعداد جراحی‌ها و بیهوشی‌ها که در این بیماران به علت مشکلات تنفسی یک مشکل مهم است، کاهش یابد. به علاوه طی جراحی هم‌زمان فقط یک اهداکننده هم برای تامین قرنیه، هم برای تامین سلول‌های بنیادی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد که سبب کاهش میزان آنتی‌ژن‌های معرفی شده به سیستم ایمنی دریافت‌کننده پیوند می‌شود. به همین علت و با توجه به این مطلب که LKP خطر شکست پیوند ناشی از واکنش‌های رد پیوند اندوتلیال را حذف می‌کند، نتایج LKP و KLAL هم‌زمان و جداگانه ممکن است تفاوتی نکند. این موضوع در مطالعه آینده مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

نتیجه‌گیری

عوارض چشمی ناشی از گاز خردل پیش‌رونده هستند و برخی مداخلات جراحی در اکثر جانبازان برای بهبود خشکی چشم، LSCD و کدورت قرنیه مورد نیاز خواهند بود. طبق تجربه نگارندگان مقاله، بهترین روش برای درمان درگیری‌های لیمبوس و قرنیه به ترتیب، پیوند قرنیه لایه‌ای متداول و پیوند الوگرافت کراتولیمبال (KLAL) است که در صورت لزوم به صورت هم‌زمان انجام می‌شوند.

این مشاهده معکوس در نظر گرفت. اول این که گروه IrCLAL پیوند را زودتر دریافت کرده بودند که به آن معنی است که این افراد در هنگام جراحی جوان‌تر بوده و پی‌گیری طولانی‌تری داشته‌اند. همچنین نیاز زودتر به سلول‌های بنیادی به این نکته اشاره دارد که آسیب اولیه در گروه IrCLAL در مقایسه با گروه KLAL شدیدتر بوده است. در راس همه مطالب باید به خاطر داشت که بیماران گروه IrCLAL فقط سیکلوسپورین سیستمیک به عنوان رژیم سرکوبگر ایمنی دریافت می‌کردند، در حالی که گروه KLAL هم سیکلوسپورین و هم مایکوفنولات مفتیل برای دوره طولانی‌تری دریافت کردند.

این داروهای سیستمیک، ایمن شناخته شده‌اند و در هیچ یک از بیماران در این مطالعه فشار خون بالا و یا عوارض کلیوی یا کبدی رخ نداد که علت آن بررسی‌های آزمایشگاهی منظم و تعدیل مقدار دارو با نظر متخصص پیوند کلیه بود.

هنگامی که تغییرات قرنیه شامل کدورت، نازک‌شدن و رسوب دژنراتیو چربی یا آمیلوئید مانع از دید مفید شود و یا شکل کروی چشم را تهدید کند، پیوند قرنیه اپتیکی یا تکنیک لازم است.^{۱۵ و ۲۷} در گزارش نتایج PKP در کراتیت تاخیری گاز خردل در ۲۲ چشم، مطالعه قبلی ما نشان داد که پیوند شفاف در ۷۷/۳ درصد موارد دیده شد ولی ۲۲/۷ درصد بعد از ۴۱ ماه با شکست مواجه شدند و در ۵۰ درصد موارد رد پیوند ساب‌اپی‌تلیال یا اندوتلیال رخ داد.^{۱۵} این مشاهدات به همراه یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژی که نشان دهنده اندوتلیوم و استرومای خلفی نسبتاً دست نخورده بود، ما را بر آن داشت که روش پیوند قرنیه را به پیوند لایه‌ای متداول که در بیش‌تر بیماران قابل انجام است و نتایج بینایی قابل قبول دارد، تغییر دهیم.^{۱۶} عود کدورت و رسوب در قرنیه پیوندی یک یافته شایع پس از پیوند است. یکی از منافع LK آن است که به راحتی در موارد کدورت قرنیه پیوندی، قابل تکرار است. اما به هر حال پیوند تمام ضخامت هنوز در موقعیت‌های خاصی از جمله کدورت عمقی استروما، خطر پارگی قرنیه یا در هنگام بروز کدورت قابل توجه بستر پیوند غیر قابل اجتناب است.

پس از آشنایی با روش جراحی و مشاهده نتایج قابل قبول در بیماران کراتوکونوس^{۱۹}، ما سعی کردیم که از روش Anwar's big-bubble در موارد محدودی برای کراتوپلاستی

منابع

1. Safarinejad MR, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment and medical defense. *Mil Med* 2001;166:67-70.
2. Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Surv Ophthalmol* 1997;41:461-466.
3. Javadi MA, Yazdani S, Sajjadi H, et al. Chronic and delayed-onset mustard gas keratitis: report of 48 patients and review of literature. *Ophthalmology* 2005;112:617-25.
4. Kehe K, Thiermann H, Balszuweit F, et al. Acute effects of sulfur mustard injury--Munich experiences. *Toxicology* 2009;263:3-8.
5. Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. *Acta Ophthalmol Suppl* 1985;173:30-31.
6. Lagali N, Fagerholm P. Delayed mustard gas keratitis: clinical course and in vivo confocal microscopy findings. *Cornea* 2009;28:458-62.
7. Pleyer U, Sherif Z, Baatz H, Hartmann C. Delayed mustard gas keratopathy: clinical findings and confocal microscopy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:506-507.
8. Blodi FC. Mustard gas keratopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1971;11:1-13.
9. Mann I, Pullinger BD. The pathology of cholesterol and fat deposition in mustard gas injuries of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1942;26:503-507.
10. Kadar T, Turetz J, Fishbine E, et al. Characterization of acute and delayed ocular lesions induced by sulfur mustard in rabbits. *Curr Eye Res* 2001;22:42-53.
11. Jampol LM, Axelrod A, Tessler H. Pathways of the eye's response to topical nitrogen mustard. *Invest Ophthalmol* 1976;15:486-489.
12. Aasted A, Darre E, Wulf HC. Mustard gas: clinical, toxicological, and mutagenic aspects based on modern experience. *Ann Plast Surg* 1987;19:330-333.
13. Banin E, Morad Y, Berenshtein E, et al. Injury induced by chemical warfare agents: characterization and treatment of ocular tissues exposed to nitrogen mustard. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2966-2972.
14. Kadar T, Dachir S, Cohen L, et al. Ocular injuries following sulfur mustard exposure-pathological mechanism and potential therapy. *Toxicology* 2009;263:59-69.
15. Javadi MA, Yazdani S, Kanavi MR, et al. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty in chronic and delayed mustard gas keratitis. *Cornea* 2007;26:1074-1078.
16. Jafarinasab MR, Zarei-Ghanavati S, Kanavi MR, et al. Confocal microscopy in chronic and delayed mustard gas keratopathy. *Cornea* 2010;29:889-894.
17. Baradaran-Rafii A, Javadi MA, Kanavi MR, et al. Limbal stem cell deficiency in chronic and delayed-onset mustard gas keratopathy. *Ophthalmology* 2010;117:246-252.
18. Javadi MA, Baradaran-Rafii A. Living-related conjunctival-limbal allograft for chronic or delayed-onset mustard gas keratopathy. *Cornea* 2009;28:51-57.
19. Feizi S, Javadi MA, Jamali H, Mirbabaei F. Deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus: big-bubble technique. *Cornea* 2010;29:177-182.
20. Borak J, Sidell FR. Agents of chemical warfare: sulfur mustard. *Ann Emerg Med* 1992;21:303-308.
21. Jowsey PA, Williams FM, Blain PG. DNA damage, signalling and repair after exposure of cells to the sulphur mustard analogue 2-chloroethyl ethyl sulphide. *Toxicology* 2009;257:105-112.
22. Safaei A, Saluti R, Kumar PV. Conjunctival dysplasia in soldiers exposed to mustard gas during the Iraq-Iran war: scrape cytology. *Acta Cytol* 2001;45:909-913.
23. Kanavi MR, Javadi A, Javadi MA. Chronic and delayed mustard gas keratopathy: a histopathologic and immunohistochemical study. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:839-843.
24. Daya SM, Ilari FA. Living related conjunctival limbal allograft for the treatment of stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2001;108:126-133.
25. Tsubota K, Shimmura S, Shinozaki N, et al. Clinical application of living-related conjunctival-limbal allograft. *Am J Ophthalmol* 2002;133:134-135.
26. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002;109:1159-1166.
27. Richter MN, Wachtlin J, Bechrakis NE, Hoffmann F. Keratoplasty after mustard gas injury: clinical outcome and histology. *Cornea* 2006;25:467-469.