

Lamellar Keratoplasty for Management of Mustard Gas Keratitis

Jafarinasab MR, MD; Feizi S, MD; Javadi MA, MD*; Karimian F, MD; Malekifar P, MD; Soroush MR, MD

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

*Corresponding author: ma_javadi@yahoo.com

Purpose: To report the outcomes of manual lamellar keratoplasty (LKP) in patients with delayed-onset mustard gas keratitis (MGK) and compare visual outcomes between subgroups with simultaneous or sequential KLAL and LKP.

Methods: In this retrospective, interventional study, 52 eyes of 37 male survivors of chemical warfare with MGK who underwent LKP were included. The results were evaluated with respect to best spectacle-corrected visual acuity (BSCVA), refractive error, keratometric readings and graft clarity. Eyes with sequential versus simultaneous surgery were compared in terms of BSCVA, refraction, corneal graft surface stability, and stem cell and corneal graft survival rates.

Results: Mean patient age at the time of surgery was 43.4 ± 8.2 (36-48) years, and mean follow-up period was 41.4 ± 19.6 (19-107) months. Mean preoperative BSCVA was 0.51 ± 0.48 logMAR, which increased to 0.33 ± 0.18 logMAR ($P=0.03$). Mean preoperative spherical equivalent refractive error was -2.40 ± 1.5 diopters (D), which remained unchanged postoperatively (-1.52 ± 3.7 D, $P=0.77$). No significant difference between sequential and simultaneous surgery subgroups was observed in BSCVA, refraction, keratometry readings, or corneal graft survival (90.3% and 89.9%, respectively; $P=0.68$). However, the simultaneous group had statistically better stem cell survival.

Conclusion: LKP can effectively improve BSCVA in MGK. The simultaneous approach is superior to sequential surgery when both stem cell and corneal transplantation are indicated.

Key Words: Mustard Gas, Keratitis, Lamellar Keratoplasty, Manual Dissection

• Bina J Ophthalmol 2011; 17 (2): 130-138.

Received: 22 January 2011

Accepted: 3 April 2011

پیوند قرنیه لایه‌ای در درمان کراتیت ناشی از گاز خردل

دکتر محمدرضا جعفری‌نسب^۱، دکتر سپهر فیضی^۲، دکتر محمدعلی جوادی^۳، دکتر فرید کریمیان^۴، دکتر پرویز ملکی‌فر^۵ و دکتر محمدرضا سروش^۵

هدف: گزارش نتایج طولانی‌مدت پیوند قرنیه‌ای لایه‌ای (LKP) در بیماران مبتلا به کراتیت ناشی از گاز خردل و مقایسه میزان بینایی بین دو زیرگروه که تحت درمان هم‌زمان یا متوالی پیوند سلول‌های بنیادی و قرنیه قرار گرفته‌اند. **روش‌ها:** در این مطالعه گذشته‌نگر، مقایسه‌ای و مداخله‌ای، ۵۲ چشم از ۳۷ مرد جانباز ایرانی که بازمانده جنگ شیمیایی و مبتلا به کراتیت دیررس ناشی از گاز خردل (MGK: mustard gas keratitis) بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج پیوند قرنیه‌ای لایه‌ای توسط معیارهایی از قبیل بهترین دید اصلاح شده، عیب انکساری، کراتومتري و شفافیت پیوند بررسی شدند. عمل پیوند سلول‌های بنیادی برای زیرگروهی از این بیماران که نیازمند عمل بودند، قبل و یا هم‌زمان با پیوند قرنیه‌ای لایه‌ای انجام شد. دو زیرگروه که مورد هر دو عمل پیوند سلول‌های بنیادی و قرنیه‌ای لایه‌ای به صورت هم‌زمان یا متوالی قرار گرفته بودند، از لحاظ نتایج بالینی و میزان بقا پیوند مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران در زمان جراحی و مدت زمان پی‌گیری به ترتیب $43/4 \pm 8/2$ (۳۴-۶۸) سال و $41/4 \pm 19/6$ (۱۹-۱۰۷) ماه بود. بهترین دید اصلاح‌شده قبل از عمل $0/51 \pm 0/48$ لوگمار (از شمارش انگشتان در $1/5$ متری تا $20/20$) بود که پس از عمل به $0/33 \pm 0/18$ لوگمار ($P=0/03$) افزایش یافت. معادل کروی عیب انکساری به طور متوسط قبل از عمل

۱/۵±۲/۴۰- دیوپتر بود که بعد از عمل تغییر نیافت (۱/۵۲±۳/۷- دیوپتر، P=۰/۷۷). بین نتایج بعد از عمل از لحاظ BSCVA، عیب انکساری کراتومتری و ماندگاری پیوند قرنیه در دو گروه درمانی به صورت متوالی و هم‌زمان، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، ولی گروه دوم نتایج بهتری در مورد ماندگاری پیوند سلولی بنیادی داشت.

نتیجه‌گیری: پیوند قرنیه‌ای لایه‌ای را می‌توان به عنوان یک روش قابل قبول برای پیوند قرنیه در قربانیان جنگ شیمیایی در نظر گرفت. وقتی هر دو مورد پیوند سلول‌های بنیادی و قرنیه‌ای لازم باشد، روش هم‌زمان می‌تواند نتایج بهتری از مداخله متوالی داشته باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۷، شماره ۲: ۱۳۸-۱۳۰.

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

دریافت مقاله: ۲ بهمن ۱۳۸۹
تایید مقاله: ۱۴ فروردین ۱۳۹۰

- ۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۳- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۴- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 - ۵- مرکز تحقیقات جانبازان شیمیایی
- تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

بنیادی به منظور تامین سلول‌های اپی‌تلیال و جایگزین نواحی ایسکمی ملتحمه‌ای و صلبیه و نازک‌شدگی قرنیه‌ای محیطی مورد نیاز است. از آن جایی که تقریباً در همه موارد درگیری دو طرفه است، پیوند سلول بنیادی آلوژنیک از دهنده خویشاوند زنده (Ir-CLAL) یا چشم جسد (Keratolimbal allograft: KLAL) انجام می‌شود. نتایج IrCLAL در MGK قبلاً گزارش شد که قابل قبول بود.^{۱۱}

با این وجود، KLAL تولید سلول‌های بنیادی بیش‌تری می‌کند و می‌توان آن را به طور هم‌زمان جهت درمان درگیری قرنیه‌ای محیطی و صلبیه به کار برد. علاوه بر این، نتایج بالینی می‌تواند به خوبی یا حتی بهتر از Ir CLAL باشد، به شرطی که بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی سیستمیک مناسب قرار گیرند (اطلاعات چاپ نشده).

در برخی بیماران که LSCD با درگیری قرنیه‌ای همراه می‌باشد، می‌توان پیوند قرنیه و سلول‌های بنیادی را به صورت متوالی (اول KLAL سپس LKP) یا هم‌زمان انجام داد. در اینجا ما نتایج LKP به تنهایی یا در ترکیب با KLAL را جهت درمان درگیری قرنیه و یا LSCD در کراتیت ناشی از گاز خردل (MGD) گزارش می‌کنیم. جهت تعیین برتری هر یک از روش‌های ترکیبی، دو زیر گروه از پیوندهای قرنیه و سلول بنیادی متوالی و هم‌زمان از لحاظ میزان بنیایی، عیب انکساری، کراتومتری و میزان بقا پیوند مورد مقایسه قرار می‌گیرند.

گاز خردل، ماده چربی‌دوست و دارای خاصیت سمیت شدید برای سلول‌ها می‌باشد که سریع در بافت‌ها نفوذ می‌کند و چشم یکی از شایع‌ترین اندام‌هایی است که درگیر می‌شود.^۱ عوارض دیررس، ۴۰-۱ سال بعد ایجاد می‌شود که سبب کاهش دائمی و پیش‌رونده میزان بنیایی در ۵۰٪ درصد بیماران که به طور شدید در معرض این گاز بوده‌اند، می‌شود.^{۲،۳}

طیف وسیعی از درگیری‌های چشمی دیررس گزارش شده‌اند که شامل بلفاریت مزمن، کاهش لایه اشکی، اتساع و در هم پیچیدگی عروق ملتحمه‌ای، ایسکمی لیمبوس و نقص سلول‌های بنیادی (LSCD)، اسکار قرنیه‌ای، نازکی و رسوب‌های چربی / آمیلوئید می‌باشند.^{۴-۸}

اگرچه پیوند قرنیه‌ای نافذ (PKP) یک روش ثابت شده برای درگیری قرنیه‌ای در MGK (به ویژه وقتی که کدورت قرنیه در مرکز بوده و درگیری شدید لیمبوس وجود ندارد) می‌باشد، در بیماران مبتلا به خشکی شدید چشم، ایسکمی لیمبال و یا درگیری قرنیه‌ای محیطی، میزان بالایی از واکنش رد یا کدورت پیوند مشاهده می‌شود.^۹ علاوه بر این، اعتقاد بر این است که اغلب درگیری‌های قرنیه‌ای به استرومای قدامی محدود می‌شوند و استرومای خلفی و اندوتلیوم به طور نسبی دست نخورده و سالم باقی می‌ماند.^{۱۰} بنابراین روش پیوند قرنیه به روش پیوند لایه‌ای دستی (manual LKP) تغییر یافت.

وقتی نقص سلول‌های بنیادی رخ می‌دهد، پیوند سلول‌های

روش پژوهش

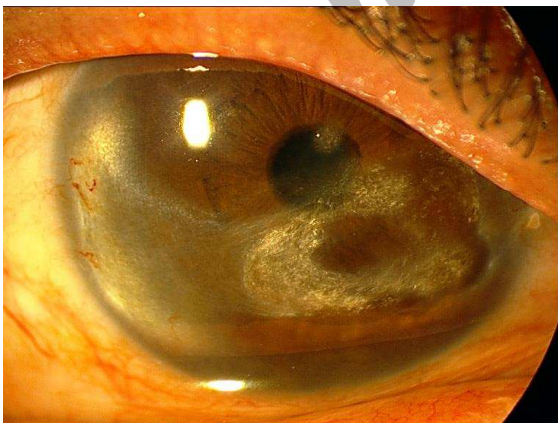
در این مطالعه که به صورت مداخله‌ای، مقایسه‌ای و گذشته‌نگر انجام گرفت، تعداد ۵۲ چشم از ۳۷ تن از قربانیان جنگ شیمیایی عراق و ایران که بین سال‌های ۱۳۶۶-۱۳۵۸ مجروح شده بودند، وارد پژوهش شدند. بیماران مستندات مشخص برای مواجهه با گاز خردل در بنیاد جانبازان و شواهد کراتیت ناشی از این گاز مثل درگیری قرنیه‌ای و ملتحمه‌ای شامل نورگزایی قرنیه‌ای و صلبیه، نازکی استروما و رسوب آمیلوئید/ چربی با یا بدون ایسکمی لیمبوس و نقص سلول‌بنیادی را داشتند (تصاویر ۱ و ۲). درگیری قرنیه به حدی شدید بود که در همه شرکت‌کنندگان LKP را ضروری ساخت و در زیرگروهی از بیماران با نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی نقص سلول‌های بنیادی، KLAL انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شد. پرونده‌های پزشکی بیماران جهت جمع‌آوری اطلاعات شامل جنس، سن، زمان مواجهه، نوع و زمان شروع علائم، نوع علائم، نشانه‌های قرنیه‌ای که منجر به پیوند قرنیه شدند، مدت زمان پی‌گیری، تعداد دفعات رد پیوند، شفافیت پیوند، عوارض و BSCVA قبل از عمل بررسی شدند. در اولین معاینه، ارزیابی کامل چشم پزشکی شامل BSCVA و بیومیکروسکوپی توسط اسلیت لامپ با توجه ویژه به لایه اشکی و وضعیت سطح چشم، فشار داخل چشمی (IOP) و فوندوسکوپی با مردمک باز انجام شد. پس از آن، معاینات بیومیکروسکوپی و

اندازه‌گیری فشار داخل چشمی در دوره‌های زمانی منظم هر ۳-۴ ماه اجرا شد.

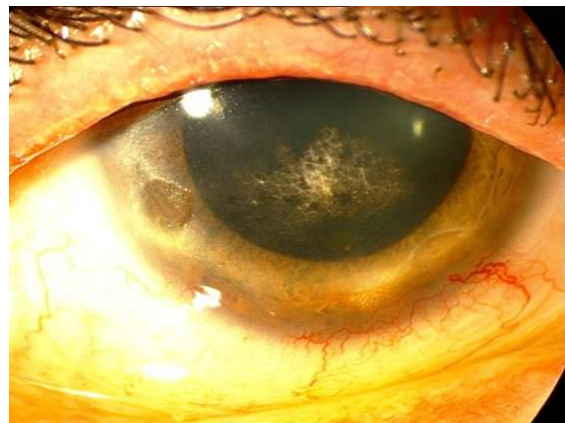
مداخلات جراحی

پیوند قرنیه‌ای لایه‌ای: موارد مورد نیاز برای انجام LKP شامل کدورت قرنیه‌ای منجر به کاهش حدت بینایی، ترس از نور، احساس عدم راحتی در اثر نامنظمی سطح قرنیه و یا رسوبات غیر طبیعی (تصویر ۱) و یا نازکی شدید با احتمال سوراخ شدن قرنیه (تصویر ۲) بود. با استفاده از یک ساکشن تریفاین Barron-Hessburg با اندازه بین ۷ و ۸ میلی‌متر که بر مبنای اندازه عمودی قرنیه و وسعت درگیری قرنیه تعیین می‌شد، حداقل ۵۰ درصد ضخامت قرنیه تریفاین می‌شد و جدا کردن لایه‌ای دستی استرومای قرنیه انجام می‌شد.

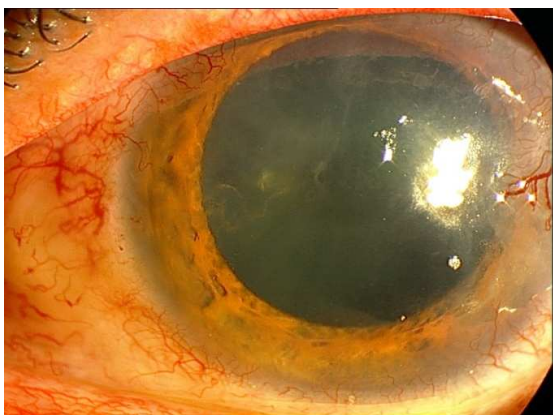
در طی جدا کردن لایه‌ای سعی بر این بود که تمامی اسکارها و رسوب‌هایی که بیش‌تر در استرومای قدامی و میانی بودند، برداشته شده و یک بستر گیرنده تمیز و صاف تشکیل گردد. قرنیه دهنده نیمه ضخیم با اندازه نیم میلی‌متر بزرگ‌تر از بستر گیرنده بخیه می‌شد. این کار توسط ۸ بخیه جدا به همراه یک بخیه متوالی ۱۶ گره‌ای با نخ نایلون ۱۰-۰ انجام می‌گرفت. در بیش‌تر موارد، تارسورافی موقت یا دائمی و یا بستن مجرای اشکی در خاتمه عمل انجام می‌گرفت (تصاویر ۳ و ۴).



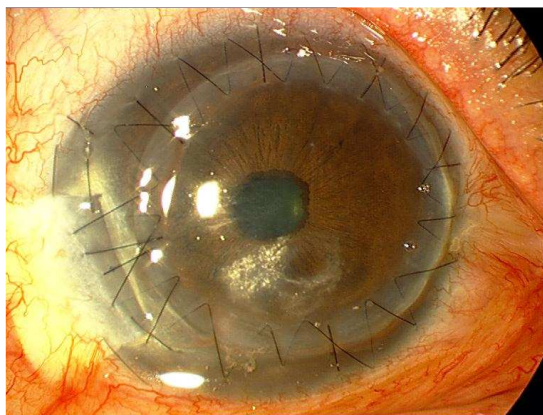
تصویر ۲- نازکی شدید استرومای قرنیه چشم چپ در ناحیه اینفرنازال و رسوب استرومای قرنیه در ناحیه اینفریوپاراستنرال



تصویر ۱- کدورت قرنیه به همراه رسوب لپئید و آمیلوئید و نازکی استرومای قرنیه راست به نقص سلول‌های بنیادی ایتیلوم ناحیه تمپورال توجه شود.

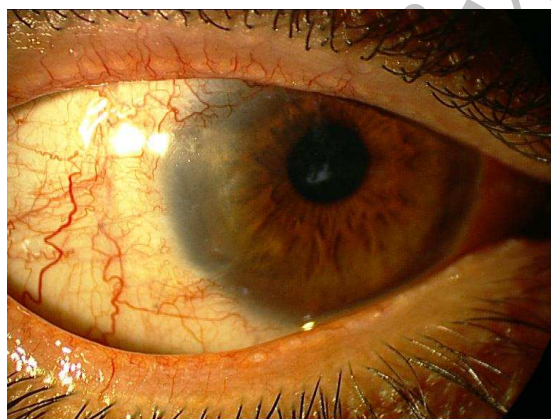


تصویر ۴- نقص سلول‌های بنیادی که با تهاجم عروق ملتحمه به قرنیه و ناهمواری و نقص اپی‌تلیالی قرنیه مشخص می‌شود.



تصویر ۳- بیمار تصویر ۲ که تحت جراحی هم‌زمان LK و KLAL قرار گرفته است.

۸ ساعت هم‌زمان با پردنیزولون سیستمیک ۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم روزانه، بعد از جراحی شروع می‌شود. آنتی بیوتیک موضعی بعد از تکمیل اپی‌تلیزاسیون قطع می‌شود، در حالی که میزان مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و موضعی به ترتیب در مدت ۲-۴ هفته و ۳-۲ ماه بعد، با توجه به شدت التهاب چشمی کم و سپس قطع می‌شود.



تصویر ۵- پیوند KLAL به تنهایی انجام شده است

برای بیمارانی که تحت عمل جراحی KLAL قرار می‌گرفتند، سیکلوسپورین خوراکی A به میزان ۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم روزانه و میکوفنولات موفتیل ۱ گرم دو بار در روز در هنگام جراحی شروع می‌شود و به مدت حداقل ۶ ماه ادامه می‌یافت. پس از آن میزان مصرف داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی به ترتیب کاهش یافته و بعد از ۲-۱/۵ سال بر اساس وضعیت بیمار

پیوند سلول بنیادی: LSCD از طریق معیارهای بالینی زیر شامل: رنگ گرفتن تاخیری قرنیه توسط فلورسین، از بین رفتن Palisade of vogt لیمبوس و رگ‌زایی سطحی و ملتحمه‌ای شدن قرنیه (تصویر ۴) و در برخی بیماران با استفاده از ایمپرشن سیتولوژی^{۱۲} تشخیص داده می‌شود. سلول‌های بنیادی لیمبوس از چشم‌های جسد به عنوان دهنده انتخاب می‌شدند. (آلوگرافت کراتولیمبال (KLAL) ولی تطابق (matching) آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (HLA) انجام نمی‌گرفت.

جهت آماده سازی بستر گیرنده، نواحی لیمبوس مجاور به نقص‌های اپی‌تلیالی یا قرنیه نازک انتخاب و پری‌تومی موضعی، تراشیدن، کوتریزاسیون خفیف اسکلا و کراتکتومی سطحی انجام می‌شد. این کار تا برداشتن همه نواحی ایسکمیک لیمبوس و قرنیه محیطی نازک و کدر تا نواحی پاراسنترال در صورت نیاز، انجام می‌گرفت. قطعه‌ای از بافت قرنیه-صلبیه که به طور دقیق با شکل بستر گیرنده تطابق داشت و شامل ملتحمه بود از چشم‌های جسد آماده و توسط بخیه‌های ۱۰-۰ نایلون جدا به بستر بخیه می‌شد (Sharp point). هنگامی که نیاز به هر دو نوع پیوند قرنیه و سلول‌های بنیادی بود، دو نوع از پیوند یا به صورت متوالی (تصویر ۵) و یا هم‌زمان (تصویر ۳) انجام می‌شد. در روش متوالی ابتدا KLAL و بعد از چند ماه LKP انجام می‌گردید. در روش هم‌زمان بستر هر دو پیوند قرنیه و سلول‌های بنیادی هم‌زمان تهیه و سپس هر دو بافت پیوندی از یک چشم دهنده آماده می‌شد.

معاینات پی‌گیری: قطره‌های موضعی شامل کلرامفنیکل ۵/۰ درصد هر ۶ ساعت، بتامتازون ۰/۱ درصد هر ۶ ساعت، قطره‌های اشک مصنوعی بدون ماده نگهدارنده هر ۲ ساعت و لوپریکان‌ها هر

به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. در بیماران با جراحی‌های متعدد، نتایج معاینات نهایی بعد از همه مداخلات در نظر گرفته شد. BSCVA و معادل کروی عیب انکساری قبل و بعد از عمل با استفاده از آزمون t زوجی مقایسه شدند.

آزمون‌های t مستقل و دقیق فیشر به ترتیب جهت مقایسه اطلاعات کمی و اطلاعات طبقه‌بندی شده بین دو زیرگروه مداخله متوالی و هم‌زمان به کار برده شد. منحنی بقا کاپلان-مایر و تست Log-Rank جهت ارزیابی و مقایسه میزان تجمعی بقای پیوند سلول بنیادی و قرنی‌ای استفاده شد. تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS و پیرایش ۱۵ انجام شد و میزان P کم‌تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

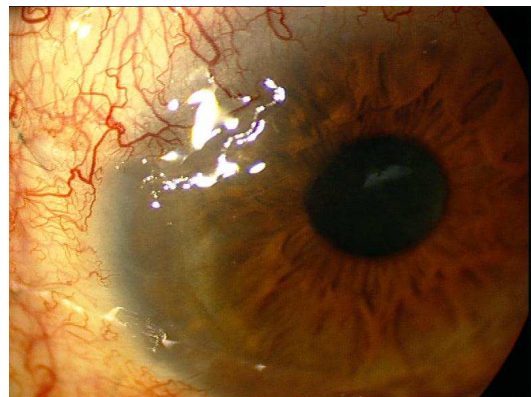
این مطالعه، ۵۲ چشم از ۳۷ بیمار (همگی مرد) را که در فاصله سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۷۷ تحت عمل جراحی LKP به تنهایی (۲۰ چشم) یا پیوند سلول‌های بنیادی (۳۲ چشم) قرار گرفته بودند، را شامل می‌شد.

میانگین سنی بیماران در هنگام جراحی $43/4 \pm 8/2$ (۶۸-۳۴) سال و دوره متوسط پی‌گیری متوسط $41/4 \pm 19/6$ ماه بود. شکایت بیمار شامل کاهش دید، ترس از نور، تحریک و احساس جسم خارجی بود. BSCVA متوسط در هنگام مراجعه $0/51 \pm 0/48$ لوگمار (از شمارش انگشتان از ۱/۵ متر تا ۲۰/۲۰) بود. متوسط معادل کروی عیب انکساری قبل از جراحی $2/40 \pm 1/5$ (۰/۵-۵/۷۵) دیوپتر بود. در معاینه اسلیت‌لامپ بلفاریت مزمن و خشکی چشم با شدت متغیر مشاهده شد. نشانه‌های قرنی‌ه‌ای به ترتیب کاهش شیوع شامل نازک‌شدگی استرومای قرنی‌ه‌ای (۹۰-۱۰ درصد) در نواحی پاراسترال و محیطی در ۲۲ چشم (۴۲/۳ درصد موارد)، کدورت استرومای قدامی محیطی و مرکزی در ۱۹ چشم (۳۶/۵ درصد موارد)، نورگ زایی در ۱۵ چشم (۲۸/۸ درصد موارد)، رسوبات چربی و آمیلوئید در ۱۱ چشم (۲۱/۲ درصد موارد) و نقص اپی‌تلیال قرنی‌ه‌ای در ۶ چشم (۳/۴ درصد موارد) بود. موارد لزوم استفاده از LKP، عموماً اختلال بینایی یا عدم احساس راحتی در ۴۷ چشم بود، اما نازک‌شدگی شدید و تهدیدکننده یکپارچگی چشم در ۵ چشم اتفاق افتاد که پیوند لایه‌ای تکتونیک را ضروری ساخت.

بعد از جراحی، شکایات بالینی در ۷۱ درصد شرکت‌کنندگان کاهش یافت و ۶۷ درصد بهبودی در میزان بینایی را ذکر کردند.

قطع می‌شد. شمارش سلول‌های خون (CBC)، فشار خون و تست‌های عملکرد کبد و کلیه در فاصله‌های زمانی مناسب با نظر یک متخصص پیوند کلیه جهت پایش عوارض احتمالی درمان تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، انجام می‌گرفت.

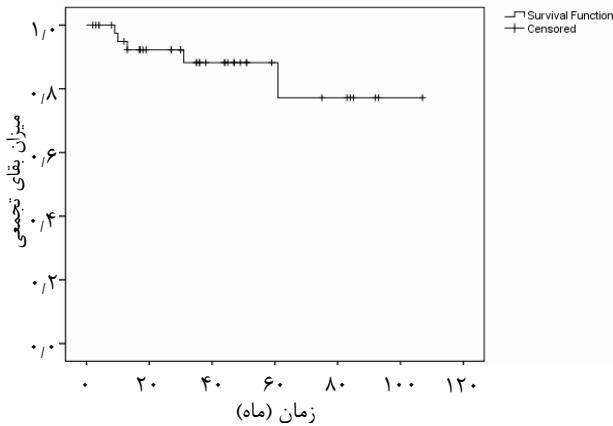
برداشتن بخیه‌ها ۶ ماه بعد از LKP شروع می‌شد؛ بخیه‌های ناپیوسته به صورت انتخابی بر اساس کراتومتری برداشته می‌شدند و پس از آن بخیه‌های پیوسته، ۱/۵-۱ سال پس از جراحی خارج می‌شدند. وقتی مسیر بخیه دارای عروق شده یا غیر موثر به نظر می‌رسید، این بخیه‌ها زودتر برداشته می‌شدند. حمله رد پیوند قرنی‌ه‌ای به صورت ارتشاح زیر اپی‌تلیالی در پیوندهای قرنی‌ه‌ای تعریف شد. شکست پیوند قرنی‌ه‌ای به صورت کدورت واضح ناحیه مرکزی پیوند در اثر اسکار (با یا بدون عروق جدید) تعریف می‌شد. علاوه بر این وجود کدورت واضح سطح بینابینی که محور بینایی را درگیر نموده باشد، به عنوان شکست پیوند محسوب گردید. در چشم‌هایی که تحت جراحی پیوند سلول بنیادی قرار می‌گرفتند، رد حاد سلول‌های بنیادی با کموز ملتحمه‌ای و اتساع (engorgement) عروقی دور لیمبوسی در نواحی پیوند مشخص می‌شد (تصویر ۶). شکست پیوند سلول بنیادی به صورت رگ‌زایی پیش‌رونده قرنی‌ه‌ای یا نقایص اپی‌تلیالی پایا (بیش‌تر از ۲ هفته) در مجاورت پیوند تعریف شد. در صورت رد حاد پیوند قرنی‌ه‌ای و سلول‌های بنیادی، از قطره استروئید موضعی با دوز بالا با یا بدون استروئید خوراکی استفاده می‌شد.



تصویر ۶- واکنش حاد رد پیوند، سلول‌های بنیادی با اتصال عروق در مجاورت بلوک KLAL مشخص می‌شود.

تجزیه آماری

اطلاعات عمومی مثل سن، BSCVA و مدت زمان دوره پی‌گیری (که از پیوند سلول بنیادی و یا پیوند قرنی‌ه‌ای محاسبه شد)



نمودار ۱- میزان بقای پیوند قرنیه در ماه ۴۱

میانگین BSCVA به طور معنی‌داری تا 0.33 ± 0.18 لوگمار از $20/200$ تا $20/20$ ($P=0.03$) افزایش یافت. میانگین معادل کروی بعد از جراحی 1.52 ± 3.7 دیوپتر (در حدود $12/0$ تا $5+$) بود که بعد از جراحی افزایش آن نسبت به میزان قبل از عمل معنی‌دار نبود ($P=0.77$).

رد پیوند زیر اپی‌تلیالی در ۲ چشم (۳/۸ درصد موارد) مشاهده شد که به طور موفقیت آمیز با استفاده مکرر از بتامتازون موضعی چشمی ۰/۱ درصد درمان شد. در پایان دوره پی‌گیری، پیوندهای قرنیه در ۳۷ چشم (۷۱ درصد موارد) شفاف باقی ماندند، در حالی که در ۱۵ چشم (۲۹ درصد موارد) درجاتی از کدورت وجود داشت. ۴ چشم (۷/۷ درصد موارد) نیازمند LKP مجدد شدند که علت آن نقص اپی‌تلیالی مداوم بود که این نقص اپی‌تلیالی مداوم در ۳ مورد (۵/۸ درصد موارد) منجر به کدورت قرنیه پیوندی شد و در یک مورد (۱/۹ درصد موارد) به علت زخم قرنیه پیوندی عارضه‌دار شده بود. کدورت سطح بینابینی (interface) به همراه رگ‌زایی و تجمع رسوبات در ۱۰ چشم (۱۹/۲ درصد موارد) اتفاق افتاد و منجر به پیوند نافذ قرنیه (PK) در ۲ بیمار (۳/۸ درصد موارد) گردید. با توجه به این در ۶ چشم (۱۱/۵ درصد موارد) شکست پیوند رخ داد. به طور کلی بقای پیوند قرنیه در ماه ۴۱ پی‌گیری، ۸۸/۲ درصد محاسبه شد.

۳۲ چشم (۶۱/۵ درصد موارد) تحت عمل KLAL قرار گرفتند که در ۱۰ چشم (۳۱/۳ درصد موارد) قبل از LKP و در ۲۲ مورد (۶۸/۷ درصد موارد) به طور هم‌زمان انجام شد. جدول ۱ نشان می‌دهد که به جز سن بیمار و دوره پی‌گیری که از لحاظ آماری در زیر گروه متوالی طولانی‌تر بود، اختلاف معنی‌دار بین دو زیر گروه از لحاظ BSCVA بعد از عمل، معادل کروی اختلال عیب انکساری و آستیگماتیسم کراتومتریکی وجود نداشت.

جدول ۱- مقایسه مشخصات دموگرافیک و نتایج بعد از جراحی بین دو زیر گروه دریافت‌کننده پیوند هم‌زمان یا متوالی

سلول بنیادی و قرنیه		شاخص‌ها	
میزان P	گروه متوالی تعداد=۱۰	گروه هم‌زمان تعداد=۲۲	
۰/۰۲	40.5 ± 6.1	45.1 ± 8.0	سن (سال)
۰/۰۰۱	74.7 ± 22.4	30.0 ± 28.4	پی‌گیری (ماه)
۰/۱۷	0.83 ± 0.35	0.62 ± 0.34	BSCVA بعد از جراحی (لوگمار)
۰/۵۷	45.65 ± 2.23	44.96 ± 1.70	کراتومتری متوسط بعد جراحی (دیوپتر)
۰/۹۸	5.50 ± 4.15	5.42 ± 4.97	آستیگماتیسم کراتومتریکی (دیوپتر)

BSCVA: بهترین حدت بینایی که توسط عینک اصلاحی ثبت می‌شود
لوگمار: لگاریتم حداقل زاویه تشخیص (resolution)

که حمله‌های حاد رد پیوند توسط درمان استروئید موضعی مکرر در گروه دوم به طور موفقیت آمیز درمان شدند. میزان بقای پیوند سلول بنیادی در ماه ۴۱ (متوسط پی‌گیری کلی) ۴۰ درصد در زیر گروه متوالی و ۱۰۰ درصد در زیر گروه هم‌زمان بود ($P=0.02$)

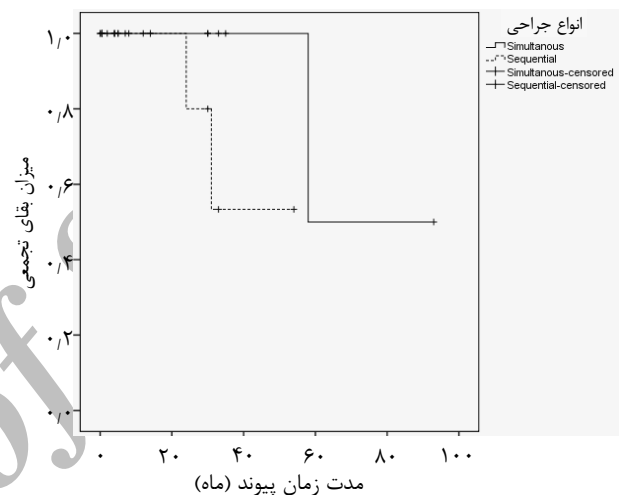
رد پیوند سلول بنیادی حاد در ۵ چشم (۵۰ درصد موارد) در زیر گروه متوالی و در ۲ چشم (۹/۱ درصد موارد) در زیر گروه هم‌زمان اتفاق افتاد ($P=0.03$). در همه موارد رد شده در گروه اول، سلول بنیادی از بین رفت و بنابراین KLAL تکرار شد، در حالی

درمان مرحله حاد، درمان علامتی به منظور رفع احساس ناراحتی و التهاب چشمی بیماران می‌باشد که شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، لوپریکانت‌های بدون ماده نگهدارنده و داروهای ضد التهابی می‌باشد. استروئید موضعی و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، در خاموش کردن پاسخ التهابی اولیه و پیش‌گیری از ایجاد نورگ زایی قرنیه موثر می‌باشند^{۱۴}. هم‌چنین تجویز طولانی (۸ هفته) مهارکننده متالوپروتئیناز ماتریکس مثل داکسی‌سیکلین، در مهار آسیب تاخیری و حاد موثر می‌باشد^{۱۴}. با وجود این، هنوز درمان مشخصی برای MGK با شروع تاخیری در دسترس نیست. درمان براساس نوع و شدت درگیری، از درمان علامتی تا مداخله جراحی برای درمان خشکی چشم، عدم ثبات اپی‌تلیوم قرنیه‌ای، LSCD و کدورت قرنیه متفاوت است. وقتی تغییرات قرنیه شامل اسکار، نازکی و رسوب چربی/آمیلوئید منجر به از بین رفتن دید موثر و یا سبب تحریک و احساس عدم راحتی یا احتمال سوراخ شدن قرنیه شود، پیوند قرنیه اپتیکال یا تکتونیک مورد نیاز است^{۱۵}. قبلاً ما در درمان MGK با شروع تاخیری از پیوند نافذ (PKP) استفاده می‌کردیم و در ۷۷٫۳ درصد بیماران پیوند شده، قرنیه شفاف مشاهده نمودیم^۹. با وجود این، ۲۲٫۷ درصد پیوند ها بعد از ۴۱ ماه از بین رفت و در ۵۰ درصد موارد، رد پیوند اندوتلیال و ساب‌اپی‌تلیال اتفاق افتاد^۹. MGK نوعی آسیب شیمیایی است که پیش‌آگهی نامطلوبی برای PKP دارد، زیرا عوامل خطر رد پیوند مثل نورگ‌زایی استرومایی، التهاب مزمن و کاهش حس در این بیماران وجود دارد^{۱۶}. این مشاهدات همراه با یافته‌های بالینی و بافت‌شناسی که نشان می‌دادند استرومای خلفی قرنیه و اندوتلیوم در بیماران MGK نسبتاً دست نخورده و سالم هستند^۱، باعث شد که ما روش پیوند قرنیه را به روش پیوند قرنیه لایه‌ای که در بسیاری از بیماران قابل انجام است، تغییر دهیم.

نتایج این مطالعه نشان داد که LKP یک روش مناسب جایگزین برای PKP در MGK می‌باشد، زیرا میزان بقای آن در ماه ۴۱، ۸۸٫۲ درصد بوده و اکثر بیماران کاهش در علائم بالینی و بهبود بینایی را ذکر کردند. BSCVA به طور معنی‌داری افزایش یافت، ولی معادل کروی عیب انکساری نسبت به مقدار قبل از عمل تغییری نکرد. فقط در دو بیمار مبتلا به رد پیوند زیر اپی‌تلیالی، مشاهده شد که به طور موفقیت‌آمیز با قطره بتامتازون موضعی با دفعات زیاد درمان شدند. LKP خطر از بین رفتن پیوند در اثر رد پیوند اندوتلیالی را که به طور نسبتاً شایعی بعد از انجام PKP در جانبازان گاز خردل رخ می‌دهد، از بین می‌برد^۹.

در مطالعه حاضر، سه چشم به علت کدورت واضح قرنیه پیوند

آزمون (log-rank) میزان بقای پیوند قرنیه در ماه ۲۸ (متوسط پی‌گیری کلی)، اختلاف معنی‌داری بین دو زیر گروه متوالی و هم‌زمان نشان نداد (به ترتیب ۹۰٫۳ و ۸۹٫۹ درصد). علاوه بر این طول متوسط بقای پیوند به ترتیب ۴۱٫۹ حدود اطمینان ۹۵ درصد ۵۴٫۴ تا ۲۹٫۳ ماه و ۷۵٫۵ حدود اطمینان ۹۵ درصد ۹۹٫۸ تا ۵۱٫۲ ماه بود (P=۰٫۱۱).



نمودار ۲- بقای پیوند قرنیه و سلول بنیادی لیمبوس بین دو زیر گروه هم‌زمان و متوالی

بحث

آسیب‌های چشمی مرتبط با گاز خردل را می‌توان به دو مرحله فوری و دیررس تقسیم بندی نمود. تظاهرات حاد شامل درجات متغیری از قرمزی و تورم پلک‌ها، کموزیس، خون‌ریزی زیر ملتحمه و ادم اپی‌تلیال، خراش‌های نقطه‌ای و نقایص اپی‌تلیال قرنیه است که در ۹۰-۷۵ درصد افراد که در معرض این گاز بوده‌اند، ایجاد می‌شود و ۳ مسیر مختلف بالینی را طی می‌کنند. (۱) بهبودی کامل، (۲) التهاب مزمن و پایدار (فرم مزمن) و (۳) تظاهر مجدد ضایعات بعد از یک دوره مخفی (فرم تاخیری)^{۱۳}.

عوارض دیررس، بعد از ۴۰-۱ سال روی می‌دهند و می‌توانند سبب کاهش دائمی و پیش‌رونده در میزان حدت بینایی و حتی کوری شوند که در ۰٫۵ درصد بیمارانی که بطور شدید آسیب دیده‌اند، ایجاد می‌شوند^{۱۷}. طیف وسیعی از درگیری‌های چشمی دیررس گزارش شده‌اند که شامل بلفاریت مزمن، کاهش لایه اشکی، پیچ‌خوردگی عروق ملتحمه، LSCD و اسکار قرنیه، نازکی قرنیه، و رسوبات لیپید/آمیلوئید می‌باشند^{۸-۲}.

در زمان پیوند سلول بنیادی جوان تر بودند که در نتیجه پاسخ ایمنی قوی‌تری نیز بر علیه آنتی‌ژن‌های پیوند نشان می‌دادند. ۳- در گروه متوالی پیوندها از ۲ چشم جسد متفاوت تهیه شدند، در حالی که در گروه هم‌زمان از یک دهنده گرفته می‌شدند. این به آن معنی است که آنتی‌ژن‌های بیش‌تری در معرض سیستم ایمنی گیرنده قرار می‌گیرند. این مساله می‌تواند پاسخ ایمنی قوی‌تری علیه پیوند سلول بنیادی در بیمارانی که در دو مرحله عمل شده‌اند ایجاد کند.

این تفاوت‌ها توضیح می‌دهد که چرا پیش‌آگهی رد پیوند سلول بنیادی در گروه متوالی نامطلوب‌تر است، به طوری که همه بیماران این گروه که دچار رد پیوند سلول بنیادی شدند از بین رفتن پیوند سلول بنیادی را تجربه کردند، در حالی که در همه بیماران با رد پیوند سلول‌های بنیادی در گروه هم‌زمان، حمله‌های رد پیوند بهبود یافت.

مزیت دیگری که انجام روش هم‌زمان برای درمان جانبازان جنگ شیمیائی دارد این است که اجرای هر دو عمل جراحی LKP و KLAL در یک جلسه تعداد جراحی‌ها و بیهوشی‌ها را در این بیماران که مشکلات تنفسی دارند و خطرات مرتبط با بی‌هوشی در آن‌ها بالا است را کاهش می‌دهد.

در تفسیر نتایج این مطالعه باید محدودیت‌های زیر را در نظر گرفت. (۱) این مطالعه گذشته‌نگر می‌باشد. (۲) به علت این که تکنیک‌های مختلفی در زمان‌های متفاوت اجرا شده، دوره پی‌گیری به طور معنی‌داری در زیر گروه متوالی طولانی‌تر از زیرگروه هم‌زمان بود. (۳) ما بعد از انجام جراحی برای بیماران ایمپرن سیتولوژی انجام ندادیم، بنابراین ما به طور عینی (ابجکتیو) نتوانستیم بقای سلول‌های بنیادی لیمبال و یا ملتحمه‌ای شدن قرنیه‌ای را بررسی کنیم ولی به یافته‌های بالینی و بیومیکروسکوپی جهت قضاوت در مورد موفقیت جراحی تکیه کردیم. توصیه می‌شود مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ای (RCT) طراحی شده و بیماران قبل و بعد از پیوند سلول بنیادی مورد ایمپرن سیتولوژی گیرند تا بهترین درمان کراتوپاتی گاز خردل (MGK) مشخص شود.

نتیجه‌گیری

بر طبق تجربه ما، پیوند سلول‌های بنیادی از چشم جسد و روش پیوند قرنیه لایه‌ای مرسوم روش قابل قبولی برای اصلاح درگیری به ترتیب لیمبال و قرنیه در کراتیت ناشی از گاز خردل می‌باشد که بهتر است در موارد نیاز به صورت هم‌زمان انجام گیرند.

شده، تحت عمل مجدد LKP قرار گرفتند. عود کدورت و رسوبات در قرنیه پیوند شده، یک یافته شایع بعد از پیوند قرنیه در MGK می‌باشد. یکی از مزایای LKP بر PKP در درمان MGK این است که وقتی کدورت پیوند، دید موثر را محدود و یا سبب تحریک چشمی شود، به راحتی قابل تکرار است.

جدای از مزایای ذکر شده، کدورت (haziness) سطح بینابینی (interface) در ۱۰ چشم (۱۹/۲ درصد موارد) اتفاق افتاد که مجبور به انجام PK در ۲ بیمار شدیم. کدورت سطح بینابینی یافته منحصر به LKP است که به علت کافی نبودن بافت برداشته شده یا تهاجم عروقی پس از عمل اتفاق می‌افتد. این مشاهده به این معنی است که پیوند تمام ضخامت در برخی شرایط ویژه مثلاً خطر سوراخ شدن زودرس قرنیه، اسکار استرومای عمقی یا حتی کدورت واضح سطح بینابینی که به طور بارزی دید را کاهش دهد، غیر قابل اجتناب است.

شمار چشم‌گیری از شرکت‌کنندگان نیازمند هر دو پیوند سلول بنیادی و قرنیه بودند که یا به طور هم‌زمان و یا به صورت متوالی انجام شدند. موضوع این مطالعه مقایسه جراحی متوالی و هم‌زمان با توجه به نتایج بینایی و عیب انکساری و بقای پیوند بود که در گروه دوم نتایج بهتری را نشان می‌داد و این یافته در تضاد با مشاهدات قبلی است که در آن حمله‌های بیش‌تر رد پیوند قرنیه در قربانیان گاز خردل که تحت جراحی هم‌زمان پیوند سلول بنیادی و PK قرار گرفته بودند نسبت به گروه متوالی را شاهد بودیم (به ترتیب ۴ چشم از ۵ چشم در مقابل ۳ چشم از ۵ چشم).^۹

این مشاهده با سایر مطالعات که نتایج پیوند قرنیه هم‌زمان KLAL و PK را نامطلوب‌تر گزارش می‌کردند، نیز متفاوت است.^{۱۷،۱۸} ممکن است پیوند سلول بنیادی التهاب را کم کرده و سطح چشمی را ثبات بخشد و بنابراین محیط را جهت PK آینده مهیاتر سازد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین دو زیرگروه هم‌زمان و متوالی در رابطه با نتایج انکساری و بینایی یا بقای پیوند قرنیه وجود ندارد. حذف رد پیوند اندوتلیال توسط LKP میزان بقای قابل مقایسه (مساوی) را در دو گروه مذکور ایجاد می‌کند. البته میزان بقای پیوند سلول بنیادی در زیر گروه متوالی از زیر گروه هم‌زمان پایین‌تر است که می‌تواند به علت ۳ عامل باشد. ۱- در زیر گروه متوالی دوره پی‌گیری، طولانی‌مدت‌تر است. با دوره پی‌گیری مساوی این امکان وجود دارد که این میزان بین دو زیر گروه قابل مقایسه باشد. ۲- شرکت‌کنندگان در گروه متوالی

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;112:617-625.
4. Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. *Acta Ophthalmol Suppl* 1985;173:30-31.
5. Lagali N, Fagerholm P. Delayed mustard gas keratitis: clinical course and in vivo confocal microscopy findings. *Cornea* 2009;28:458-462.
6. Pleyer U, Sherif Z, Baatz H, Hartmann C. Delayed mustard gas keratopathy: clinical findings and confocal microscopy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:506-507.
7. Blodi FC. Mustard gas keratopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1971;11:1-13.
8. 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.
9. Javadi MA, Yazdani S, Kanavi MR, Mohammadpour M, Baradaran-Rafiee A, Jafarinasab MR, Einollahi B, Karimian F, Zare M, Naderi M, Rabei HM. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty in chronic and delayed mustard gas keratitis. *Cornea* 2007;26:1074-1078.
10. Jafarinasab MR, Zarei-Ghanavati S, Kanavi MR, Karimian F, Soroush MR, Javadi MA. Confocal microscopy in chronic and delayed mustard gas keratopathy. *Cornea* 2010;29:889-894.
11. Javadi MA, Baradaran-Rafii A. Living-related conjunctival-limbal allograft for chronic or delayed-onset mustard gas keratopathy. *Cornea* 2009;28:51-57.
12. Javadi MA, Jafarinasab MR, Feizi S, Karimian F, Negahban K. Management of mustard gas-induced limbal stem cell deficiency and keratitis. *Ophthalmology* 2011;118:1272-1281.
13. Baradaran-Rafii A, Javadi MA, Rezaei Kanavi M, Eslani M, Jamali H, Karimian F. Limbal stem cell deficiency in chronic and delayed-onset mustard gas keratopathy. *Ophthalmology* 2010;117:246-252.
14. Kehe K, Thiermann H, Balszuweit F, Eyer F, Steinritz D, Zilker T. Acute effects of sulfur mustard injury-Munich experiences. *Toxicology* 2009;263:3-8.
15. Richter MN, Wachtlin J, Bechrakis NE, Hoffmann F. Keratoplasty after mustard gas injury: clinical outcome and histology. *Cornea* 2006;25:467-469.
16. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea* 2005;24:292-296.
17. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, Ti SE, Goto E, Feuer WJ, Tseng SC. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002;109:1159-1166.
18. Shimazaki J, Maruyama F, Shimmura S, Fujishima H, Tsubota K. Immunologic rejection of the central graft after limbal allograft transplantation combined with penetrating keratoplasty. *Cornea* 2001;20:149-152.