

بررسی اثرات درمانی بتامتازون بر اپیتلیوم قرنیه چشم خرگوشهای آلوده به خردل در مرحله حاد

فریده ابوعلی^۱ M.Sc، مصطفی نادری^۱ M.D، غلامرضا کاکا^۲ M.Sc، خسرو جدیدی^۳ M.D، سید همایون صدرايي^۴ Ph.D،
علی اکبر کریمی^۴ M.D، محمد حسین اسدی^۲ Ph.D، مژگان جیحونیان^۵ M.D، محمدجعفر ابراهیمیان^۵ M.Sc

آدرس مکاتبه: تهران - میدان ونک - خیابان ملاصدرا - دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) - دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۱۰

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۸

خلاصه

مقدمه: سولفورمستارد (HD) یکی از عوامل شیمیایی نظامی است که در سطح گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته است. سولفورمستارد منجر به یک واکنش التهابی مخرب در بافتهای اطراف قدامی چشم می گردد. تحقیقات پیشین نشان داده اند که استروئیدها با پروسه های التهابی که متعاقب ضایعات چشمی ایجاد می گردند، مقابله می نمایند. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر درمانی بتامتازون بر روی صدمات اپیتلیال قرنیه چشم خرگوشها پس از چهارده روز مواجهه نمودن با سولفورمستارد بوده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه که از نوع تجربی می باشد، از ۲۴ خرگوش استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی در ۴ گروه کنترل، حلال، خردل و بتامتازون قرار گرفتند. گروه چهارم بتامتازون را ده دقیقه بعد از مواجهه شدن چشم با سولفورمستارد دریافت نمود و روزی ۳ مرتبه به مدت ۱۴ روز درمان ادامه یافت. معاینات کلینیکی در روزهای اول، دوم، پنجم، هفتم و چهاردهم انجام گرفت. روز ۱۴ حیوانات کشته شده و نمونه های قرنیه چشم آنها مورد بررسی هیستولوژی و ایمونوهیستوشیمیایی قرار گرفت.

نتایج: یافته ها نشان داد که سولفورمستارد موجب نقص در اپیتلیوم قرنیه و کاهش معنی دار ضخامت و تعداد لایه های اپیتلیوم قرنیه و کاهش تعداد سلولهای درحال تکثیر در اپیتلیوم قرنیه شد. شدت ضایعات قرنیه در گروه درمان کمتر از گروه خردل بود گرچه از نظر آماری تفاوت معنی داری با گروه کنترل داشت.

بحث: نتایج این مطالعه نشان داد که می توان قطره بتامتازون را جهت کاهش ضایعات اپیتلیال قرنیه که در اثر سولفورمستارد ایجاد می شود، پیشنهاد نمود. توصیه می گردد جهت بدست آوردن دوز مناسب دارو مطالعات بیشتری انجام شود.

واژه های کلیدی: سولفورمستارد، قرنیه، بتامتازون

۱- مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی پژوهشکده طب رزمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۲- گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۳- گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۴- گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) - دانشکده بهداشت و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی
۵- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

مقدمه

سولفور موستارد (2,2-dichlorethyl)(sulfur mustard) از عوامل آلکیله کننده و تاولزای شیمیایی می باشد (sulfide, HD) که بطور گسترده در جنگ جهانی اول و جنگ تحمیلی عراق علیه ایران مورد استفاده قرار گرفته است. تأثیرات اولیه این گاز روی چشمها، سیستم تنفس و پوست بوده است. در میان بافتهای بدن، چشم حساس ترین عضو در هنگام مواجهه با گاز خردل می باشد [۱] و ضایعات چشمی سریعتر از بافتهای دیگر ظاهر شده و موجب آزدگی بیمار میگرددند. ضایعات چشمی در ۹۰-۷۵٪ از مجروحین گاز خردل ایجاد میشوند. ضایعات حاد و مزمن بافتهای اطاقک قدامی چشم بعد از مواجهه با سولفورموستارد در نمونههای انسانی و حیوانی بخوبی شناخته شدهاند. شدت و وسعت آسیب چشمی به دوز و مدت زمان تماس با خردل ودمای محیط بستگی دارد [۲] و دامنه آنها از ناراحتی خفیف چشم تاسوراخ شدگی قرنیه و رگ زائی در قرنیه و نهایتاً کوری میباشند [۳]. در فاز حاد، ضایعه بصورت آسیبهای قرنیه‌ای، التهاب ملتحمه و پاسخ التهابی بلکهای چشم ظاهر میشود. یکی از مکانیسمهایی که باعث بروز عوارض سولفور-موستارد میشود، آلکیلاسیون ناشی از این عامل شیمیایی است، که باعث ایجاد سمیت در اجزاء سلولی و آزاد شدن واسطه‌های التهابی گشته و متعاقب آن یک پاسخ التهابی آغاز می شود [۳، ۲]. درمان استاندارد در مقابل ضایعات شیمیایی سولفور موستارد در دهه‌های اخیر چندان تغییر نکرده است. تاکنون درمان قطعی برای کاهش اینگونه ضایعات چشمی وجود نداشته است. گرچه تعدادی از داروها جهت کاهش ضایعات چشمی حاد، مورد آزمایش قرار گرفته اند، لیکن عوارض چشمی همچنان ایجاد می گردد. درمان شامل استفاده از پوششهای محافظ، شستشوی چشمها با مقدار فراوان آب، استفاده از آنتی بیوتیکهای موضعی جهت پیشگیری از عفونت باکتریایی و داروهای کاهش دهنده فشار داخل چشم در صورت لزوم می باشد [۳]. در مراحل مزمن درمان شامل حذف بافتهای نکروتیک، پیوند قرنیه، کاشت سلولهای لیمبال و غیره می باشد. این تکنیکها بر اساس شدت ضایعه انجام می شوند [۴].

در درمان ضایعات چشمی داروهای ضد التهابی بطور وسیع مورد

استفاده قرار نگرفته اند زیرا به پروسه التهاب در این ضایعات به عنوان یک علت اولیه در تخریب بافت توجه نگردیده است. اخیراً مطالعاتی بر روی مدل حیوانی با استفاده موضعی از عوامل ضد التهابی کورتیکو استروئیدها و غیر استروئیدها انجام شده است و اثر این داروها را از جنبه‌های کلینیکی و پارا کلینیکی و بافتی چشم بررسی نموده اند.

اپی تلیوم قرنیه نقش مهمی در حفظ نرمی و صافی سطح بینایی، دفع میکروارگانیسمها از استرومای قرنیه و تنظیم فعالیت متابولیکی کراتوسایتهای استرومایی آن دارد. از طرف دیگر اپی تلیال خارجی قرنیه، به صورت یک سد فیزیکی مانع از ورود مواد آلوده و مهاجم به قرنیه می گردد. این عمل بواسطه اتصالات محکم بین سلولهای اپی تلیال مجاور فراهم می شود. حفظ این سد برای عمل بینایی قرنیه خصوصاً زمانی که بافت آن در حال ترمیم می باشد، ضروری است [۵].

یکی از خصوصیات قرنیه تجدید مداوم سلولهای اپیتلیالی آن می باشد [۶]. اپیتلیوم قرنیه دارای ظرفیت بالایی جهت ترمیم است. صدمات کوچک بسرعت توسط تقسیم و جایگزینی سلولهای مجاور بهبود میابند. وجود التهاب و محصولات آنزیمی لکوسایتهای چند هسته‌ای بهبودی اپیتلیال را به تأخیر می اندازد [۷]. از آنجایی که استفاده از داروهای ضد التهابی جهت کاهش ضایعات چشمی سولفور موستارد در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته و درمانهای ضد التهابی می تواند بعضی از ضایعات ناشی از سولفورموستارد را بهبود بخشد از جمله دلایل استفاده از بتامتازون در تحقیق حاضر بوده است [۸، ۹، ۱۰]. در این مطالعه با توجه به اهمیت نقش اپیتلیال قرنیه در بینایی چشم و تحقیقات کمی که در این زمینه صورت گرفته است، تلاش گردیده تأثیر بتامتازون بر روی ترمیم ضایعات سولفور موستارد اپیتلیال قرنیه از جنبه‌های کلینیکی، مورفومتری و تکثیر سلولی بررسی شود.

مواد و روش ها

در این تحقیق از ۲۴ سرخرگوش سفید نژاد نیوزیلندی با وزن ۲/۲-۱/۸ کیلوگرم و عمر تقریبی ششماه (خریداری شده از موسسه رازی)

توسط متخصص و با استفاده از اسلیت لمپ و تحت بیهوشی انجام گرفت و میزان نقص اپیتلیوم قرنیه (CED=Corneal Epithelial Defect) بررسی گردید بدین ترتیب که در صورت سلامت کامل نمره صفر، مشاهده نقص یا آسیب کم نمره یک (۲۵٪)، وجود نقص یا آسیب متوسط نمره دو (۵۰٪)، مشاهده نقص یا آسیب زیاد نمره سه (۷۵٪) و مشاهده نقص یا آسیب شدید نمره چهار (۱۰۰٪) ثبت شد [۱۱]. در روز چهاردهم خرگوشها با استنشاق کلروفورم در فضای بسته کشته شدند.

کره چشم توسط پنس بیرون کشیده و پس از قطع اتصالات عضلات خارجی و عصب اپتیک و عروق مربوطه، از کاسه چشم خارج گردید. سپس کره چشم با یک برش ساجیتال به دو نیم تقسیم شده، نیم از آن جهت مطالعه بافتی توسط میکروسکوپ نوری در نظر گرفته شد و در فرمالین ۱۰٪ فیکس گردیده و پس از پاساژ قالب گیری شدند و با استفاده از میکروتوم، مقاطع ۴ میکرونی تهیه و رنگ آمیزی هماتوکسیلین، ائوزین (H&E) و نیز رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از مارکر Ki67 انجام شد.

مطالعه مورفومتری بافت قرنیه

برای مطالعه مورفومتری بافتها از نرم افزار موتیک Motic2.1 استفاده شد و پارامترهای زیر مورد بررسی قرار گرفتند:

۱- ضخامت اپیتلیوم قرنیه در سه قسمت مرکز، میان و محیط قرنیه (مجاور لیمبوس) اندازه گیری شد، بدین ترتیب که در هر قسمت پنج ناحیه شامل حداقل و حداکثر ضخامت قرنیه اندازه گیری شد و میانگین آنها محاسبه و ثبت گردید.

۲- تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه در سه قسمت مرکز، میان و محیط قرنیه (مجاور لیمبوس) شمارش و ثبت شد.

بررسی ایمونوهیستوشیمیایی

سلولهای درحال تکثیر در اپیتلیوم قرنیه با استفاده از ماده نشانگر Ki67 و به روش Gerlach (۱۹۹۷) مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد هسته‌های رنگ آمیزی شده با مارکر Ki67 شمارش و ثبت گردید [۱۲].

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس

استفاده شد. حیوانات در قفسهای استاندارد بصورت انفرادی در دمای مطلوب اتاق با تهویه مناسب نگهداری گردیده و برای سازگاری با محیط جدید به مدت یک هفته با غذای آماده Pellet (تهیه شده از مرکز خوراک دام پارس) و آب به میزان مورد نیاز تغذیه شدند. سپس خرگوشها بصورت تصادفی در چهار گروه و در هر گروه شش حیوان به ترتیب زیر قرار گرفتند. لازم به ذکر است که چشم راست حیوانات مورد آزمایش قرار گرفت.

گروههای آزمایشی:

۱- گروه کنترل (Control group) - چشم راست این گروه هیچ ماده ای را دریافت نکرد.

۲- گروه حلال یا شام (Solvent group or Sham) چشم راست این گروه مقدار ۵۰ ml حلال نرمال سالیین دریافت نمود.

۳- گروه خردل (HD group) - چشم راست این گروه محلول سولفور موستارد ۵٪ به مقدار ۵۰ ml (مخلوط ۰/۲۵ ml سولفور موستارد خالص و ۴۹/۷۵ ml حلال نرمال سالیین) دریافت نمود.

۴- گروه بتامتازون (B): ابتدا چشم راست این گروه ۵۰ ml محلول سولفور موستارد دریافت کرده و پس از ده دقیقه یک قطره بتامتازون سدیم فسفات (ساخت شرکت سینا دارو) (یک قطره معادل ۵۰ ml) را دریافت نمود.

نحوه انجام آزمایش و نمونه برداری:

حیوانات با ترکیب کتامین (mg/kg) (۵۰ Ketamine) و زایلین (mg/kg) (۵ Xylazine) بصورت داخل عضلانی بیهوش شدند. سپس معاینه چشمها قبل از مواجهه با محلول سولفور موستارد، جهت اطمینان از سلامت آنها و پس از انجام آزمایشات توسط متخصصین چشم، بوسیله اسلیت لمپ، انجام شد.

محلول HD برای گروه خردل و گروه درمان تنها یک بار توسط سمپلر در زیر هود و مستقیماً بر روی قرنیه راست چکانده شد و جهت پخش شدن محلول HD در تمام چشم، پلکها پنج مرتبه بصورت دستی و بدون فشار باز و بسته شدند. محلول نرمال سالیین نیز برای گروه حلال تنها یک بار استفاده شد.

گروه بتامتازون هر هشت ساعت یکبار قطره فوق را دریافت میکرد. معاینه چشم خرگوشها در روزهای اول، دوم، پنجم، هفتم و چهاردهم،

یکطرفه و T-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی دار محسوب شد.

نتایج

بررسی بالینی چشم خرگوشها میزان نقص در اپیتلیوم قرنیه (CED) طی روز اول در گروه خردل

در مقایسه با گروه کنترل (C) مشاهده گردید ($p < 0/001$). میانگین تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه در گروه بتامتازون (B) بیشتر از گروه خردل (HD) بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده است. از سوی دیگر میانگین تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه در گروه بتامتازون (B) در مقایسه با گروه کنترل (C) اختلاف معنی داری را نشان داد ($p < 0/05$) (جدول ۱ و نمودار ۳)

جدول ۱) ضخامت و تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه در گروه‌های مختلف
نتایج بصورت Mean±SEM آمده است.

گروه متغیر	کنترل (C)	حلال (S)	خردل (HD)	بتامتازون (B)
ضخامت اپیتلیوم قرنیه	28/19 ± 1/26	26/46 ± 1/84	11/56 ± 1/37	17/02 ± 4/43
تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه	3/58 ± 0/15	3/41 ± 0/34	1/75 ± 0/25	2 ± 0/7

میزان تکثیر سلولی در اپیتلیوم قرنیه

بررسی سلولهای لایه‌های بازال و سوپرا بازال اپیتلیوم قرنیه که با ماده نشانگر Ki67 نشاندار شده اند در گروه‌های مختلف نشان داد که در گروه کنترل، اغلب سلولهای بازال و تعدادی از سلولهای سوپرا بازال در حال تکثیر بود. در گروه محلول خردل در مقایسه با گروه کنترل تعداد سلولهای در حال تکثیر در اپیتلیوم قرنیه خیلی کمتر بود. در گروه بتامتازون (B) نیز، تعداد سلولهای در حال تکثیر در اپیتلیوم قرنیه بیشتر از گروه خردل و کمتر از گروه کنترل بود (تصاویر ۴ تا ۶).

بحث

مواجهه چشم با سولفورموستارد منجر به یک واکنش التهابی مخرب در بافتهای اتاقت قدامی چشم می‌گردد. فاز حاد ضایعات سطح چشمی با التهاب ملتحمه، نقص در اپیتلیوم قرنیه (CED) و ادم استرومال قرنیه مشخص می‌گردد [۱۱].

تحقیق حاضر نشان داد که آلوده شدن چشم خرگوشها با محلول سولفورموستارد ۰/۵٪ موجب آسیب اپیتلیال قرنیه و اختلال در تقسیم سلولی بعد از ۱۴ روز گردید. کاهش قابل توجه میزان تکثیر

به میزان ۶۳٪ رسید که تا روز چهاردهم یک سیر صعودی تدریجی داشته و به میزان ۶۸٪ رسید. و در گروه بتامتازون سیر نزولی این عارضه از روز پنجم تا چهاردهم مشاهده گردید که از نظر آماری نسبت به گروه خردل اختلاف آماری داشت ($P < 0/05$) (نمودار ۱).

نتایج مورفومتری اپیتلیوم قرنیه :

در مقایسه بین گروه کنترل و گروه حلال هر دو متغیر زیراختلاف معنی داری مشاهده نشد.

۱- ضخامت اپیتلیوم قرنیه (تصاویر ۱، ۲، ۳) :

مشاهدات میکروسکوپی گروه خردل نشان داد که ضخامت اپیتلیوم قرنیه در این گروه بشدت کاهش یافته و در مقایسه با گروه کنترل (C) اختلاف معنی دار داشته است ($p < 0/001$) (جدول ۱ و نمودار ۲). از سوی دیگر میانگین ضخامت اپیتلیوم قرنیه در گروه بتامتازون (B) نیز در مقایسه با گروه کنترل (C) اختلاف معنی دار داشت ($p < 0/05$) در حالیکه میانگین ضخامت اپیتلیوم قرنیه در گروه بتامتازون (B) بیشتر از گروه خردل (HD) بوده است ولی تفاوت معنی دار میان این دو گروه دیده نشد.

۲- تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه (تصاویر ۱، ۲، ۳)

در گروه محلول خردل کاهش معنی دار تعداد لایه‌های اپیتلیوم قرنیه

سدیم فسفات را بر چشم خرگوشهایی که دچار آسیبهای آلكالی شده بودند مطالعه کرده و نشان دادند که استفاده از این داروی استروئیدی موجب کاهش معنی دار میزان التهاب قرنیه بعد از ۲۴ ساعت گشته است [۱۹]. همچنین Amir و همکاران (۲۰۰۰) نیز نقش داروهای ضد التهابی مانند دگزامتازون را در درمان واکنشهای التهابی بافت‌های اطراف قدامی چشم خرگوشها پس از مواجهه با سولفورموستارد بررسی نموده و نشان دادند که دگزامتازون موجب کاهش معنی دار علائم بالینی، کاهش پروستاگلاندین مایع زلالیه و کاهش ارتشاح سلولهای التهابی بعد از ۴۸ ساعت گردید و ادم قرنیه نیز در گروه درمانی نیز کمتر از گروه کنترل بود که احتمالاً ناشی از مهارواکنشهای التهابی بوده است [۳].

نتایج مطالعات پیشین نشان میدهد در صورتیکه چشمها با خردل مواجهه شود، اگر درمان هر چه سریعتر آغاز شود، نتیجه بهتر خواهد بود. در این رابطه تحقیق انجام شده توسط Kadar نشان داد که کاربرد داروهای ضد التهابی استروئیدی و غیراستروئیدی، یک ساعت پس از مواجهه با خردل موجب کاهش پاسخهای التهابی میشود اما استفاده از آنها بعد از ۶ ساعت موفقیت کمتری داشته است [۲۰]. در تحقیق حاضر استفاده از قطره بتامتازون، ده دقیقه بعد از مواجهه با خردل در گروه درمان به این دلیل بوده که در صورت حملات شیمیایی در مناطق جنگی حدود ده دقیقه طول می کشد تا فرد از محیط آلوده دور گردد و بعد بتواند از داروهای ضد التهابی استفاده نماید و ضایعات خردل را به حداقل برساند.

بررسیهای بالینی در مطالعه حاضر نشان داد که کاربرد بتامتازون بعد از چهارده روز مواجهه سولفورموستارد موجب کاهش میزان CED نسبت به گروه خردل گردیده که این نتایج همسو با یافته‌های Yair و Morad و همکاران (۲۰۰۵) بوده که تأثیر مثبت کاربرد دگزامتازون موضعی بر نقص اپیتلیوم قرنیه بعد از چهار روز مواجهه با نیتروژن موستارد (NM) را نشان دادند [۱۱].

از سوی دیگر در مطالعه مورفومتری ما تعداد لایهها و ضخامت اپیتلیوم قرنیه و میزان تکثیر سلولی در گروه درمان وضعیت بهتری را نسبت به گروه خردل داشت هر چند نسبت این تغییرات چشمگیر و معنی دار نبود. این نتایج در راستای تحقیق Calvet و همکاران

سلولی در سلولهای اپیتلیالی قرنیه در گروه خردل نسبت به گروه کنترل نشان داد که سولفورموستارد قدرت تکثیر سلولی را مختل کرده و تقسیم سلولی را مهار ساخته است [۱۳]. نتایج حاصل همسو با نتایج تحقیق Petrali و استاد می باشد زیرا Petrali و همکاران (۲۰۰۰) گزارش نمودند که ۲۴ ساعت پس از مواجهه چشم خرگوشها با سولفورموستارد، تغییرات دژنراتیو سلولهای اپیتلیالی قرنیه، کدگی اپیتلیوم، ادم، تخریب کراتوسایتها و ارتشاح سلولهای التهابی در بافت مشاهده گردید. و بعد از ۶ و ۹ ساعت، تغییرات قرنیه بصورت پیکنوز هسته‌های سلولی و نکروز و فقدان پلاریتی سلولهای بازال اپیتلیوم قرنیه ایجاد شد. بررسیهای ایمونوهیستوشیمیایی آنها نیز نشان داد که سلولهای اپیتلیال قرنیه فاقد آنتی ژن Ki67 بودند [۱۴]. استاد و همکاران (۲۰۰۱) نیز چشم خرگوشها را هفت و سی روز پس از مواجهه با محلول سولفورموستارد بررسی نموده و نشان دادند که ضایعات مختصری در اپیتلیوم قرنیه همراه با ارتشاح سلولهای التهابی بعد از هفت روز و ضایعات شدید اپیتلیوم قرنیه همراه با ارتشاح شدید سلولهای التهابی بعد از سی روز مواجهه ایجاد گردید [۱۵].

مطالعات پیشین نشان داده اند که ۲۴-۱۲ ساعت بعد از ضایعه شیمیایی، ارتشاح لکوسایتهای چند هسته‌ای در قرنیه محیطی، از عروق ضایعه دیده ملتحمه و شیمییه و نیز از بافت نکروتیک ملتحمه اتفاق می افتد [۱۶]. پروستاگلاندین‌ها دسته ای از واسطه‌های شیمیایی مهم در پاسخهای التهابی چشم هستند که میزان آنها در مایع زلالیه چشمهای آلوده به خردل افزایش میابد [۱۷].

استروئیدها با مهار آزادسازی آراشیدونیک اسید که پیش ساز پروستاگلاندین است، پاسخ التهابی را سرکوب میکنند [۱۸].

این داروها با آلكیلاسیون که در دقایق اولیه بعد از مواجهه با خردل اتفاق می افتد مقابله نموده و متعاقب آن از آزاد شدن واسطه‌های شیمیایی بعد از مواجهه با HD تا حد زیادی جلوگیری می کنند. بنابراین هر درمانی که روند التهابی را مهار یا کند نماید، میتواند علائم بالینی را بهبود بخشد [۳]. زیرا با مهار واسطه‌های شیمیایی، ارتشاح سلولهای التهابی در بافت قرنیه کاهش یافته و موجب پیشگیری از زخم استرومال قرنیه میشود. چنین نتایجی در تحقیقات

Laria و همکاران (۱۹۹۷) نیز آمده است که تأثیر دگزامتازون

MD Ariel Hourvitz MD. Ocular Injuries Following Sulfur Mustard Exposure: Clinical Characteristics and Treatment. Israel Defense Forces Medical Corps; IMAJ 2002; 4: 577-78.

3- Amir A, Turetz J, Chapman S, et al. Beneficial effects of topical anti-inflammatory drugs against sulfur mustard-induced ocular lesions in rabbits. J Appl Toxicol 2000; 20: 109-14.

4- Edgar M. Espana, Martin Grueterich, Seng E. i Ti and Scheffer C. G. Tseng MD, Phenotypic study of a case receiving a keratolimbal allograft and amniotic membrane for total limbal stem cell deficiency, Ophthalmology 2003; 110: 481-86.

5- Mike Boulton, Julie Albon Review Stem cells in the eye The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2004; 36: 643-57.

6- LUO LU, PETER S. REINACH, AND WINSTON W.-Y. KAO Corneal Epithelial Wound Healing, the Society for Experimental Biology and Medicine 2001; 668-53.

7- Wagoner MD, Kenyon KR, Gipson IK, et al: Polymorphonuclear neutrophils delay corneal epithelial wound healing in vitro. Investigative Ophthalmology & Visual Science 1984; 25: 1217-20.

8- Kupferman A, Leibowitz HM. Anti-inflammatory effectiveness of topically administered corticosteroids in the cornea without epithelium. Invest Ophthalmol 1975; 14: 252-55.

9- Mark Wright, Zahida Butt, Gawn McIlwaine, Brian Fleck Br J Comparison of the efficacy of diclofenac and betamethasone following strabismus surgery Ophthalmol 1997; 81: 299-301.

10- Lass JH, Campbell RC, Rose J, Foster CS, Dohlman

(۱۹۹۶) و نیز Chung و همکاران (۲۰۰۴) می‌باشد. زیرا Calvet و همکاران (۱۹۹۶) نیز نشان دادند که استفاده از بتامتازون در روزهای هفتم تا چهاردهم بر اپیتلیوم نای خوکهایی که در معرض گاز سولفورموستارد قرار گرفتند، موجب افزایش قابل توجه ضخامت اپیتلیوم و تراکم سلولی و میزان تکثیر سلولی شد [۲۱].

همچنین Chung و همکاران (۲۰۰۴) نیز با استفاده از دگزامتازون ۰/۱٪ بصورت ۴ بار در روز و به مدت یک هفته بعد از آسیب آلكالی چشم خرگوشها، نشان دادند که کاربرد داروهای استروئیدی در روزهای اول بعد از ضایعات آلكالی، نقش موثری در پیشگیری از تخریب غشاء پایه داشته و احتمال ضایعات بعدی قرنیه را کاهش می‌دهد [۲۲].

از طرف دیگر گزارشات متفاوتی از تأثیر دگزامتازون توسط Donschik و همکاران (۱۹۷۸) منتشر شده است چرا که ایشان تأثیر دگزامتازون سدیم فسفات را بر چشم خرگوشهایی که دچار آسیبهای آلكالی شده بودند، مطالعه کرده و گزارش نمودند که استفاده از این داروی استروئیدی در هفته اول و هفته‌های چهارم و پنجم بعد از ضایعه اثرات سودمندی داشته اما استفاده از آن در هفته دوم و سوم موجب تأخیر در بهبودی ضایعات بافت قرنیه شد [۲۳].

در نتیجه گیری نهایی میتوان گفت که کاربرد بتامتازون به مدت دو هفته بعد از مواجهه چشم خرگوشها یا سولفورموستارد اثر مثبت بر جلوگیری از ضایعات اپیتلیوم قرنیه داشته است هر چند که در مقایسه با گروه خردل این تغییرات چشمگیر و معنی دار نبوده است.

برای شناخت بیشتر اثر داروهای ضد التهابی (استروئیدی) با دوزها و زمانهای دیگر در درمان عوارض چشمی سولفورموستارد بر سلولهای اپیتلیالی قرنیه و بافتهای دیگر چشم نیاز به تحقیقات بیشتر می‌باشد.

منابع

1- Dacre IC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. Pharmacol Rev 1996; 48: 289-326.

2- Aviv Vidan MD, Shai Luria MD, Arik Eisenkraft

- Clin Biol Res. 1989; 312: 293-328.
- 18- N Floman and U Zor Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production, Invest Ophthalmol Visual Sci 1977; 16: 69-73.
- 19- Laria C, Alio JL, Ruiz-Moreno JM Combined non-steroidal therapy in experimental corneal injury. Ophthalmic Res 1997; 29: 145-53.
- 20- Kadar.T, Amir.A, Fishbine.E Chapman.S, Sahar.R., Turetz.J, The potential Characterization of Acute and Delayed Ocular Lesions by Sulfur Mustard in Rabbits. Curr Eye Res, 1996; 22: 42-53.
- 21- Calvet JH, Coste A, Levame M, Harf A Escudier E Airway epithelial damage induced by sulfur mustard in guinea pigs, effects of glucocorticoids 1996; 15: 964-71.
- 22- J-H Chung, Yang-Geum Kang, Hyung-Jum Kim Clinical and Experimental Ophthalmology Effect of 0.1% dexamethasone on epithelial healing in experimental corneal alkali wounds : morphological changes during the repair process Graefe Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2004; 537-45.
- 23- Donshik PC, Berman MB, Dohlman CH, Gage J, Rose J Effect of topical corticosteroids on ulceration in alkali-burned corneas. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 2117-20.
- CHMedroxyprogesterone on corneal ulceration. Its effects after alkali burns on rabbits.. Arch Ophthalmol. 1981; 99: 673-76.
- 11- Yair Morad, Eyal Banin, Edward Averbukh, Eduard Berenshtein, Alexey Obolensky, and Mordechai Chevion, Treatment of Ocular Tissues Exposed to Nitrogen Mustard: Beneficial Effect of Zinc Desferrioxamine Combined with Steroids, Investigative Ophthalmology & Visual Science 2005; 46: No. 5.
- 12- Gerlach C, Sakkab DY, Schlzent, Dabler R Alison MR and Gerdes JK i67 Expression during rat liver regeneration after partial hepatectomy. Hepatology. 1997; 26: 573-8.
- 13- Smith WJ. Dunn MA. Medical defense against blistering chemical warfare agents. Arch Dermatol 1991; 127: 1207-13.
- 14- Petrali JP, Dick EJ, Brozetti JJ, Hamilton TA, Finger AV Acute ocular effects of mustard gas: ultrastructural pathology and immunohistopathology of exposed rabbit cornea. 2000; 20: 173-5.
- 15- Ostad, S.N., Kebriaeezadeh, A., Zarekamali, R., Abdollahi, M., Marzban, H., Akhgari, M The protective effect of indomethacine on ocular damages of sulfur mustard in the rabbit eye. J. Med. Is. Rep. Ir. 2001; 14: 385-93.
- 16- Kenyon KR, Berman M, Rose J, Gage J. Prevention of stromal ulceration in the alkali-burned rabbit cornea by glued-on contact lens. Evidence for the role of polymorphonuclear leukocytes in collagen degradation Invest Ophthalmol Visual Sci, 1979; 18: 570-87.
- 17- Unger WG. Mediation of the ocular response to injury and irritation: peptides versus prostaglandins Prog