

## بررسی اختلال راه عصب بینایی چشم با آزمایش الکترورتینوگرام (ERG) در بیماران مصرف کننده سیکلوسپورین ارجاع شده به کلینیک بصیر طی سال های ۹۴-۹۵

سیما خاکی زاده<sup>۱</sup>، فرهاد ادهمی مقدم<sup>۲</sup>، سید محمدمسعود شوشتریان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، گروه چشم پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> استاد، گروه فیزیولوژی پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** این مطالعه به منظور بررسی اختلال راه عصب بینایی چشم با آزمایش الکترورتینوگرام (ERG) در بیماران مصرف کننده سیکلوسپورین ارجاع شده به کلینیک بصیر طی سالهای ۹۴-۹۵ انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی، ۵۰ بیمار مصرف کننده سیکلوسپورین مراجعه کننده به کلینیک بصیر در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۵ به صورت در دسترس انتخاب شده و تحت آزمون الکترورتینوگرافی قرار گرفتند. نتایج این آزمون شامل ولتاژ و فاز تأخیری در آنها تعیین شد و با یافته‌های به دست آمده در گروه شاهد مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین ولتاژ ثبت شده در ERG در گروه مورد ۱۱۷/۱ با انحراف معیار ۱۴/۹ و در گروه شاهد ۱۱۶/۲ با انحراف معیار ۱۴/۳ میکروولت بود که اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $P=0/82$ ). میانگین فاز تأخیری ثبت شده در ERG در گروه مورد ۴۴/۳۳ با انحراف معیار ۲/۲۴ و در گروه شاهد ۴۳/۴۲ با انحراف معیار ۲/۱۱ میلی سکند بود که اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $P=0/14$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه چنین استنباط می‌شود که مصرف سیکلوسپورین سبب تغییر معنی‌داری در الکترورتینوگرام نمی‌شود.

**واژگان کلیدی:** الکترورتینوگرافی، سیکلوسپورین، بینایی.

### مقدمه

در مورد داروی سیکلوسپورین عوارض درمانی ناشی از آن است که می‌تواند با اثر بر روی عروق و سایر ساختارهای موجود در ارگان‌های مختلف و به ویژه در چشم سبب مشکلات مختلفی در بیماران مصرف کننده شود (۴). لذا پایش بیماران از نظر عوارض جانبی و نیز انجام معاینات دوره‌ای می‌تواند در تشخیص عوارض جانبی ناشی از مصرف این دارو به ویژه در ارگان‌های حساس مانند چشم و سیستم عصبی کمک کننده باشد (۵).

هرچند از روش‌های تشخیصی مختلفی شامل معاینه، بررسی با کمک دستگاه‌های رایانه‌ای و بسیاری از متدهای دیگر برای تشخیص عوارض چشمی در افراد تحت درمان با

سیکلوسپورین از جمله داروهای سرکوب کننده ایمنی است که از تولید و آزاد شدن اینترلوکین ۲ جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث مهار ایمنی سلولی و همورال می‌شود و در درمان بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های التهابی، بیماری‌های سیستمیک و بیماری‌های جلدی به کار می‌رود (۱،۲)، به علاوه این برای درمان بسیاری از بیماری‌های چشمی نیز کارآیی به صورت موضعی دارد (۳). اما نکته مهم

آدرس نویسنده مسئول: گروه چشم پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، فرهاد

ادهمی مقدم (email: farhad.adhami@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۱۲/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۶/۱/۲۷

۵۰ بیمار مراجعه کننده به کلینیک بصیر در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۵ که سیکلوسپورین را به مدت بیش از شش ماه روزانه ۳۰۰ میلی گرم مصرف کرده بودند، تحت آزمون الکترورتینوگرافی قرار گرفتند و نتایج این آزمون شامل ولتاژ و فاز تأخیری در آنها تعیین شده و با یافته‌های به دست آمده در گروه شاهد مقایسه شد.

جمع‌آوری داده‌ها به صورت میدانی یعنی با مصاحبه و معاینه و بدون استفاده از پرونده‌های بیماران انجام شد.

ابزار گردآوری داده‌ها ERG و فرم جمع‌آوری اطلاعات بود پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز از کلیه افراد مورد مطالعه، اقدام به آنالیز داده‌ها نمودیم که در این زمینه از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ بهره گرفتیم. برای متغیرهای فاز تأخیری (Latency) و ولتاژ (Voltage) میانگین و انحراف معیار گزارش شد. آزمون مورد استفاده در این مطالعه t مستقل بود و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در مورد ملاحظات اخلاقی، اطلاعات شخصی افراد افشا نشد و هیچکس مجبور به شرکت در مطالعه نشد.

### یافته‌ها

میانگین ولتاژ ثبت شده در ERG در گروه مورد ۱۱۷/۱ با انحراف معیار ۱۴/۹ و در گروه شاهد ۱۱۶/۲ با انحراف معیار ۱۴/۳ میکروولت بود که اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $P=0/82$ ) (جدول ۱، نمودار ۱).

میانگین فاز تأخیری ثبت شده در ERG در گروه مورد ۴۴/۳۳ با انحراف معیار ۲/۲۴ و در گروه شاهد ۴۳/۴۲ با انحراف معیار ۲/۱۱ میلی سکند بود که اختلاف آماری معناداری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $P=0/14$ ) (جدول ۲، نمودار ۲).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ولتاژ در ERG

گروه	میانگین	انحراف معیار
مورد	۱۱۷/۱	۱۴/۹
شاهد	۱۱۶/۲	۱۴/۳

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار فاز تأخیری در ERG

گروه	میانگین	انحراف معیار
مورد	۴۴/۳۳	۲/۲۴
شاهد	۴۳/۴۲	۲/۱۱

سیکلوسپورین استفاده می‌شود؛ اما به کار بردن روش‌هایی که دقت تشخیصی بالاتری داشته باشند، امکان تشخیص سریع‌تر این اختلالات و جلوگیری از پیشرفت آنها را با انجام درمان‌های مناسب فراهم می‌نماید (۱۰-۶). یکی از مهم‌ترین این روش‌ها و آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک، تکنیک الکترورتینوگرام (ERG) است که اجازه ارزیابی عینی (Objective) راه عصب بینایی را در افراد می‌دهد. در این تکنیک، فعالیت الکتریکی یا پتانسیل الکتریکی حاصل از شبکه با تحریک نوری آن حاصل می‌گردد. الکترورتینوگرام تمامیت (Integrity) لایه رتین را اندازه می‌گیرد. به عبارتی ERG که از شبکه بعد از تحریک نمودن آن بدست می‌آید، یکی از روش‌های الکتروفیزیولوژیک تشخیص اختلالات عملکردی شبکه است (۱۳-۱۱). لذا با توجه به اهمیت موضوع، در این مطالعه به بررسی اختلال راه عصب بینایی چشم با آزمایش الکترورتینوگرام (ERG) در بیماران مصرف کننده سیکلوسپورین ارجاع شده به کلینیک بصیر طی سال‌های ۹۵-۹۴ پرداختیم.

### مواد و روشها

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۵۰ بیمار مصرف کننده سیکلوسپورین مراجعه کننده به کلینیک بصیر در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۵ به همراه ۵۰ بیمار گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس بود و حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه در مطالعات توصیفی با صفات کیفی برای جوامع نامحدود با مفوضات  $P=0/015$ ،  $\alpha=0/05$  و  $d=0/01$  به تعداد ۵۰ نفر برای هر یک از گروه مورد و شاهد اندازه‌گیری شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

۱. تمایل به شرکت در مطالعه
۲. عدم وجود سابقه شناخته شده سایر بیماری‌های درگیر کننده سیستم بینایی
۳. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:
  ۱. عدم تمایل به شرکت در مطالعه
  ۲. وجود سابقه شناخته شده سایر بیماری‌های درگیر کننده سیستم بینایی
  ۳. سابقه تروما یا جراحی چشم و مغز و یا هر بیماری دیگر این ارگان‌ها

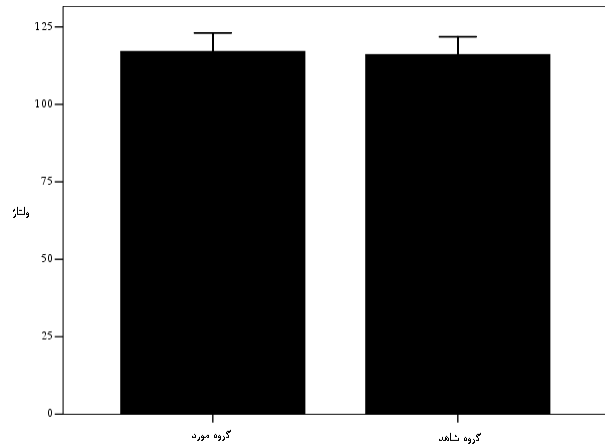
از تحریک نمودن آن بدست می‌آید، یکی از روش‌های الکتروفیزیولوژیک تشخیص اختلالات عملکردی شبکیه است. لذا با توجه به اهمیت موضوع، در این مطالعه به بررسی میزان اختلال در آزمایش ERG در بیماران مصرف کننده سیکلوسپورین مراجعه کننده به کلینیک بصیر طی سال ۹۴-۹۵ پرداختیم.

در این مطالعه مقطعی، میانگین ولتاژ ثبت شده در ERG در گروه مورد ۱۱۷/۱ با انحراف معیار ۱۴/۹ و در گروه شاهد ۱۱۶/۲ با انحراف معیار ۱۴/۳ میکروولت بود که اختلاف آماری معناداری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $P=0/۸۲$ ). میانگین فاز تأخیری ثبت شده در ERG در گروه مورد ۴۴/۳۳ با انحراف معیار ۲/۲۴ و در گروه شاهد ۴۳/۴۲ با انحراف معیار ۲/۱۱ میلی سکند بود که اختلاف آماری معناداری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $P=0/۱۴$ ).

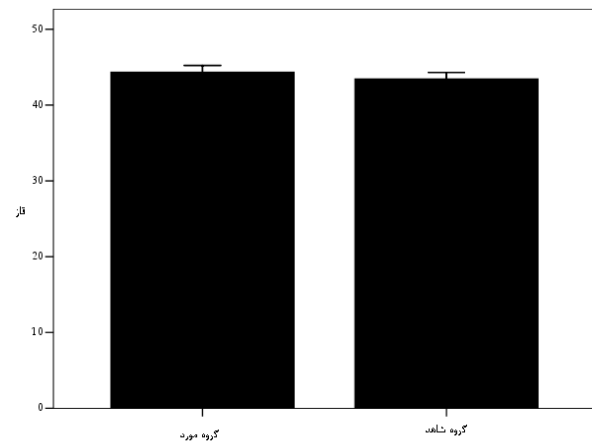
در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Cervantes-Castañeda و همکارانش در ایالات متحده انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۳ منتشر شد، با بررسی ۹۸ چشم در افراد تحت درمان با سیکلوسپورین با بررسی یک ساله اعلام شد که این دارو با تغییر چندانی در ولتاژ و فاز تأخیری ثبت شده در ERG همراه نبوده است (۱۴) که با یافته‌های به دست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

در مطالعه Kim و همکارانش در آمریکا در سال ۲۰۰۵ با بررسی بر روی نمونه‌های حیوانی شامل سگ و خرگوش مشاهده شد که تغییر چندانی در یافته‌های الکترورتینوگرام وجود ندارد (۱۵) که مشابه نتایج حاصل از مطالعه ما است. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Gilger و همکارانش در ایالات متحده انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۰۰ منتشر شد، با بررسی نمونه‌های حیوانی (اسب) اعلام شد که تفاوتی بین چشم در معرض سیکلوسپورین و چشمی که در مواجهه با سیکلوسپورین قرار گرفته بود، وجود نداشت (۱۶) که هم‌راستا با نتایج مطالعه ما است.

در مطالعه‌ای موردی که López-Jiménez و همکارانش در اسپانیا انجام دادند و نتایج آن در سال ۱۹۹۷ منتشر شد، با بررسی یک بیمار تحت پیوند مغز استخوان در فاز ۲۲ ماه پس از پیوند، اعلام شد که در الکترورتینوگرام فرد کاهش آمپلیتود وجود داشت (۱۷) که البته ما در مطالعه خود پیگیری بلندمدت نداشتیم. در مطالعه‌ای مداخله‌ای که Enyedi و همکارانش در ایالات متحده انجام دادند و نتایج آن در سال ۱۹۹۶ منتشر شد، با بررسی نمونه‌های حیوانی اعلام شد که سیکلوسپورین سبب تغییرات برگشت‌پذیری در ولتاژ و فاز



نمودار ۱. میانگین و انحراف معیار ولتاژ در ERG



نمودار ۲. میانگین و انحراف معیار فاز تأخیری در ERG

## بحث

هرچند از روش‌های تشخیصی مختلفی شامل معاینه، بررسی با کمک دستگاه‌های رایانه‌ای و بسیاری از متدهای دیگر برای تشخیص عوارض چشمی در افراد تحت درمان با سیکلوسپورین استفاده می‌شود؛ اما به کار بردن روش‌هایی که دقت تشخیصی بالاتری داشته باشند، امکان تشخیص سریع‌تر این اختلالات و جلوگیری از پیشرفت آنها را با انجام درمان‌های مناسب فراهم می‌نماید. یکی از مهم‌ترین این روش‌ها و آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک، تکنیک الکترورتینوگرام (ERG) است که اجازه ارزیابی Objective راه عصب بینایی را در افراد می‌دهد. در این تکنیک فعالیت الکتریکی یا پتانسیل الکتریکی حاصل از شبکیه با تحریک نوری آن حاصل می‌گردد. الکترورتینوگرام تمامیت (Integrity) لایه رتین را اندازه می‌گیرد. به عبارتی ERG که از شبکیه بعد

تأخیری ثبت شده در ERG می‌شود (۱۸) که این برگشت‌پذیر بودن می‌تواند علت عدم وجود تفاوت معنی‌دار در تحقیق ما باشد. در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده چنین استنباط می‌شود که مصرف داروی سیکلوسپورین سبب تغییر معنی‌داری در آزمون الکترورتینوگرام نمی‌شود. البته در انتها توصیه می‌شود باز هم مطالعات بیشتری به منظور تأیید یافته‌های به دست آمده در این مطالعه، به صورت چندمرکزی و با حجم نمونه بالاتر انجام شوند.

## REFERENCES

1. Germano V, Picchianti Diamanti A, Ferlito C, Podestà E, Salemi S, Migliore A, et al. Cyclosporine A in the long-term management of systemic lupus erythematosus. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:397-403.
2. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126:339-50.
3. Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:157-64.
4. Iurlaro M, Vacca A, Minischetti M, Ribatti D, Pellegrino A, Sardanelli A, et al. Antiangiogenesis by cyclosporine. *Exp Hematol* 1998;26:1215-22.
5. Hatton J, Rosbolt B, Empey P, Kryscio R, Young B. Dosing and safety of cyclosporine in patients with severe brain injury. *J Neurosurg* 2008;109:699-707.
6. Dyck PJ, Chance P, Lebo RV. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffen JW, et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders 1993:1094-136.
7. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser LS, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th edition. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008.
8. Guyton AC, ed. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia : W.B. Saunders. 2000.
9. Riordan-Eva P, Asbury T, Whitcher JP, eds. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*. 15th edition. New York: Appleton and Lange; 1999.
10. Shoushtarian SMM. Normal range of amplitude and latency in ERG. *Azad Med Sci Univ J* 1996;18:21-27. [In Persian]
11. Halliday AM, ed. *Evoked potential in clinical testing*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1982. P.575.
12. Whittakar SG, Seigfried JB. Origin of wavelets in the visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:91-101.
13. Bajalar AA, Wrisght CE, van der Viliet VJ. Changes in the human VEP caused by the anticholinergic agent, hyoshine hydrobromide. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1986;49:175-82.
14. Cervantes-Castañeda RA, Gonzalez-Gonzalez LA, Cordero-Coma M, Yilmaz T, Foster CS. Combined therapy of cyclosporine A and mycophenolate mofetil for the treatment of birdshot retinochoroidopathy: a 12-month follow-up. *Br J Ophthalmol* 2013;97:637-43.
15. Kim H, Csaky KG, Gilger BC, Dunn JP, Lee SS, Tremblay M, et al. Preclinical evaluation of a novel episcleral cyclosporine implant for ocular graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:655-62.
16. Gilger BC, Malok E, Stewart T, Ashton P, Smith T, Jaffe GJ, et al. Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Vet Ophthalmol* 2000;3:105-10.
17. López-Jiménez J, Sánchez A, Fernández CS, Gutiérrez C, Herrera P, Odriozola J. Cyclosporine-induced retinal toxic blindness. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:243-5.
18. Enyedi LB, Pearson PA, Ashton P, Jaffe GJ. An intravitreal device providing sustained release of cyclosporine and dexamethasone. *Curr Eye Res* 1996;15:549-57.