● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۴، پاییز۱۳۸۴، صفحه۴۷-۴۴
دریافت: ۸۳/۸/۱۹، پذیرش: ۸۴/۴/۱

اثرات میتومایسین – سی ۰/۰۱ درصد موضعی در درمان کراتوکونژنکتیویت بهاره شدید مقاوم به درمان

سیدمحمدحسین عماد [۱*]، محمود حاجی احمدی [۲]

۱- استادیار گروه گوش، حلق، بینی و چشم دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: کراتوکونژنکتیویت بهاره در موارد شدید بعلت ایجاد عوارض قرنیه ای می تواند سبب کاهش دید بیماران شود. با توجه به درمانهای متداول شامل کرومولین سدیم و کورتیکواستروئیدها و عدم پاسخ مناسب موارد شدید، در این مطالعه از قطره میتومایسین سی ۰/۰۱ درصد برای کنترل این بیماری استفاده گردید تا میزان اثرات آن تعیین شود.

مواد و روشها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی یک سوکور انجام شد که در آن ۳۶ بیمار که همگی قبل از ورود به مطالعه از قطرات کورتیکواستروئیدی و کرومولین سدیم استفاده کرده و علائم شدید باقی مانده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۸ بیمار تحت درمان با میتومایسین – C و ۱۸ بیمار تحت درمان با قطره سالین نرمال به عنوان شاهد قرار گرفتند. هر دو چشم بیمار تحت درمان بمدت ۱۴ روز قرار گرفتند و علائم قبل از شروع درمان و در انتهای هفته اول و دوم پس از شروع درمان مورد بررسی قرار گرفت و با هم مقایسه گردید، بیماران در مدت ۴ هفته پس از اختتام درمان از نظر نیاز به درمان با داروی دیگر و بروز علائم مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: مطالعه بر روی ۳۶ بیمار با سن ۵ تا ۲۲ سال شامل ۲۸ مرد و ۸ زن انجام شد. کاهش محسوسی در علائم بالینی و شکایات بیماران در پایان دو هفته درمان با میتومایسین دیده شد. در گروه سالین نرمال علائم کاهش نیافت و یا بدتر شد. فقط علامت پاپی در ۱۴ مورد بدون پاسخ به دارو بود. تنها عارضه ای که در اثر مصرف میتومایسین – C دیده شد ،در ۲ چشم بود که کراتیت نقطه ای پدیدآمد. هیچکدام از بیماران در مدت ۴ هفته پس از قطع میتومایسین – C نیاز به درمان مجدد نداشتند. در حالیکه بیماران مصرف کننده سالین نرمال نیاز به درمان داشتند.

نتیجه گیری: استفاده کوتاه مدت از میتومایسین سی ۰/۰۱درصد منجر به کاهش شکایات و علائم بالینی بیماران کراتوکونژنکتیویت بهاره شدید مقاوم به درمان های متداول می شود.

واژه های کلیدی: *کراتوکونژنکتیویت بهاره، عوارض مقاوم به درمان، میتومایسین سی.*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۴، پاییز ۱۳۸۴، صفحه ۴۷-۴۴

مقدمه

ورم ملتحمه فصلی (V.K.C = vernal kerato conjunctivitis) شکل شدیدی از کونژنکتیویت آلرژیک است که بیشتر در مردان جوان دیده می شود. مکانیسم ایمونوپاتوژنیک اصلی ناشناخته است. افزایش پرولیفراسیون فیبروبلاستیک و رسوب کلاژن در اپیتلیوم و substantia propria بعنوان نتیجه ای از دگرانولاسیون سلولهای ائوزینوفیل و ماست سل است که منتهی به فیبروز و تغییرات تروفیک در ملتحمه و لیمبوس می شود(۱). علائم می تواند در تمام فصول سال دیده شود ولی در بهار و تابستان شدیدتر است(۲). علامت مشخصه V.K.C، ژآنت پاپیلا روی ملتحمه پلک فوقانی است. در بعضی بیماران ادم لیمبال ممکن است علامت اصلی باشد. عوارض قرنیه ای شامل کراتیت نقطه ای مرکزی و زخم سپری شکل، بینایی را تهدید می کند(۳). معمولاً

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.7.0]

بیماری خودبخود محدود شونده است ولی گاهی اوقات شدید بوده و کنترل آن مشکل می گردد. هرگاه علائم خودبخود محدود نشود و باعث آزار بیمار شود، دارو تجویز می گردد که شامل ثابت کننده های ماست سل و استروئیدها می باشد. عوارض قرنیه ای درمان نشده همانند درمان طولانی مدت استروئیدی ممکن است منتهی به تخریب دائمی بینایی گردد. بنابراین برای درمان این موارد با استفاده از داروهای موثر و کم خطر باید تلاش کرد. مصرف استروئیدها در طولانی مدت سبب پیدایش گلوکوم و کاتاراکت می شود. میتومایسین – سی یک آنتی بیوتیک با اثر شناخته شده مهارکنندگی پرولیفراسیون سلولی است(۴). علاوه بر مصرف آن در جراحی ناخنک (۵) و گلوکوم (۶)، در درمان تعداد زیادی از بیماران با سرطان ملتحمه و اپی تلیوم قرنیه (۷) بکار رفته است.

در این مطالعه، ما اثرات قطره چشمی میتومایسین – سی ۰/۰۱ درصد را در بیماران با V.K.C شدید که به درمان توام ثابت کننده های ماست سل (mast cell stabilizers) و استروئید جواب نداده اند، مورد مطالعه قرار می دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه در شهرستان بابل در بین تابستان ۱۳۷۹ لغایت تابستان ۱۳۸۳ انجام شده است. ۳۶ بیمار با سابقه V.K.C شدید پلکی یا لیمبال در این مطالعه قرار گرفتند. تمام بیماران با داروهای موضعی مختلفی (انواع استروئید ها و کرومولین سدیم) برای حداقل ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه درمان شده بودند که بدون پاسخ به درمان بودند و علائم همچنان شدید باقی مانده بود. در شروع مطالعه تمام بیماران تحت درمان توام استروئید موضعی و کرومولین سدیم بودند. دو نفر بعلت شدت علائم ترک تحصیل کرده بودند. هیچکدام از بیماران استروئید سیستمیک نداشتند. تمام بیماران را یک هفته بدون دارو نگه داشتیم. برای کاهش علائم به بیماران توصیه شد، سرم سالین نرمال را در یخچال نگهداری کرده و در زمان نیاز از آن استفاده شود. سپس تمام بیماران تحت معاینه کامل چشمی قرار گرفتند. شکایات بیماران شامل خارش، اشک ریزش، ترس از نور (فوتوفوبی)، ترشح موکوسی و احساس جسم خارجی بود. علائم بالینی مشتمل بر پرخونی ملتحمه، نقاط Tranta's، ادم لیمبال و ژآنت پاپیلا ملتحمه پلکی بود. تمام بیماران تحت درجه بندی (grade) علائم قرار گرفتند(۸).

بیماران تحت درمان با قطره چشمی میتومایسین سی ۰/۰۱ درصد سه بار در روز برای ۱۴ روز (هر دو چشم) قرار گرفتند که بصورت حل کردن ۱mg ویال میتومایسین – سی در ۱۰ cc آب مقطر استریل تهیه شده بود. بیماران گروه شاهد هم قطره سالین نرمال را بصورت سه بار در روز برای ۱۴ روز استفاده کردند۰برای محدود کردن امکان اثرات سیستمیک میتومایسین – سی، به تمام بیماران توصیه شد که روی کانالیکولها در زمان چکاندن قطره فشار بیاورند. علائم بیماری در انتهای هفته اول و هفته دوم بررسی شد. در انتهای هفته دوم، به تمام بیماران مصرف کننده میتومایسین – C قطرات سالین سرد شده که باید در یخچال نگهداری شود داده شد که برای چهار هفته مصرف کنند تا بتوان مدت باقی ماندن اثر دارو را بررسی کرد. جهت تجزیه و تحلیل از آزمونهای مقایسه زوجها مک نمار و ویلکاسون در هر یک از گروهها و برای مقایسه دو گروه با یکدیگر از آزمونهای مجذور کای و من ویتنی استفاده گردید شکایات بر حسب شدت از صفر تا + ۳ تقسیم بندی شدند :

۰: عدم شکایت

+ ۱: شکایت مختصر، احساس ناراحتی کم

+۲: شکایت متوسط، در اکثرمواقع احساس ناراحتی می کند ولی مانع فعالیتهای معمولی نمی گردد

+۳: شکایت شدید بطوری که با فعالیتهای معمولی روز، تداخل دارد

موارد شدید بیماری به معنای داشتن حداقل یک شکایت یا علائم بالینی با شدت + ۳ تعریف گردید (۹) و بنابراین همه بیماران دارای حداقل یکی از این موارد بودند.

یافته ها

۳۶ بیمار با دارا بودن خصوصیات لازم وارد این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شدند. ۲۸ نفر مرد بودند. سن بیماران بین ۵ تا ۲۲ سال بود. بررسی شکایات بیماران در گروه میتومایسین – C نشان می دهد که خارش در ۱۵ نفر کاهش یافته و در ۳ نفر تغییر نیافته است. اشک ریزش در ۱۶ نفر کاهش یافته در ۲ بیمار بدون

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.7.0]

تغییر بود. فوتوفوبی در ۱۵ بیمار وجود داشت که در ۱۳ نفر کاهش یافته ودر ۲ نفر بدون تغییر نشان می دهد. ترشح (موکوس) در ۱۴ بیمار وجود داشت که در ۱۲ نفر کاهش یافته و در ۲ نفر بدون تغییر بود. احساس جسم خارجی در ۱۷ بیمار وجود داشت که در ۱۴ نفر کاهش یافته و در ۳ نفر بدون تغییر بود. در این مورد یک بیمار که در مرحله ابتدایی درمان احساس جسم خارجی نداشت، پس از درمان این علامت را پیدا کرد. در هر دو حالت علائم بالینی بیمار شامل خارش، اشک ریزش، فوتوفوبی، ترشح و احساس جسم خارجی قبل و بعد از درمان با یکدیگر متفاوت است و معنی دار می باشد (p=۰/۰۰۱) و تنها کراتیت نقطه ای قبل و بعد از درمان معنی دار نیست. بررسی علائم بالینی بیماران در گروه میتومایسین – C نشان می دهد که پرخونی در ۳۴ چشم کاهش یافته و در ۲ چشم تغییر نیافته است. کراتیت نقطه ای در ۱۲ چشم وجود نداشت، ولی پس از درمان در ۲ چشم بوجودآمد. کراتیت نقطه ای در ۱۲ چشم وجود داشت که در ۵ چشم کاهش یافت، در ۲ چشم افزایش نشان داد و در ۵ چشم تغییر نشان نداد. نقاط ترانتاس در ۶ چشم دیده نشد، در ۳۰ چشم وجود داشت که در ۲۶ چشم کاهش یافت و در ۴ چشم تغییر نیافت. ورم لیمبال در ۳۲ چشم وجود داشت که در ۲۹ چشم کاهش یافت و در یک چشم تغییر نشان نداد و در ۲ چشم افزایش نشان داد که هر دو چشم مربوط به یک بیمار بودند. پاپی در ۳۶ چشم دیده شد که در ۸ چشم کاهش نشان داد و در بقیه بدون تغییرباقی ماند. در هر دو حالت شکایت های بیمار (پاپی، ورم لیمبال، نقاط ترانتاس، پرخونی ملتحمه) قبل و بعد از درمان با یکدیگر متفاوت است و اختلاف آنها نیز معنی دار می باشد(p<۰/۰۰۱).

بطور کلی پس از دو هفته درمان با میتومایسین– سی ۰/۰۱ درصد شکایات بیماران کاهش یافتند. از طرف دیگر علائم بالینی شامل پرخونی ملتحمه، نقاط ترانتاس و ورم لیمبال کاهش چشمگیری نشان داد ولی علامت پاپی در ۸۰٪ موارد تغییر نکرد و کراتیت نقطه ای حتی افزایش هم نشان داد. در بیماران مصرف کننده سالین نرمال (پلاسیو) بطور کلی علائم نه تنها کاهش نیافت بلکه در بسیاری از موارد بعلت از بین رفتن اثر مصرف کورتیکواستروئید و کرومولین، علائم قرمزی، خارش، ورم لیمبال و ترشح موکوسی افزایش یافت. عارضه ای بجز پدید آمدن کراتیت نقطه ای در زمان مصرف میتومایسین – سی دیده نشد. در چهار هفته مراقبت بعد از درمان با میتومایسین – C، هیچکدام از بیماران نیاز به دارو برای درمان V.K.C نداشتند. هیچ بیماری در طول درمان بعلت قطع دارو و یا عدم مراجعه برای پیگیری از تحقیق خارج نگردید.

بحث و نتیجه گیری

اطلاعات بدست آمده پیشنهاد می کند که مصرف میتومایسین – سی موضعی کوتاه مدت می تواند در درمان بیماران با V.K.C شدید مقاوم به درمانهای معمول موثر باشد. اگرچه نمونه ها محدود بود، نتیجه نشاندهنده بهبود علائم V.K.C در درمان با میتومایسین – سی می باشد. بهبود مشخصی در شکایات شامل فوتوفوبی، ترشح موکوسی وعلائم بالینی شامل پرخونی ملتحمه و ورم لیمبال دیده شد. بعلاوه هیچکدام از بیماران در چهار هفته پس از قطع درمان نیاز به درمان با استروئید و تثبیت کننده های ماست سل نداشتند. ورم ملتحمه فصلی (V.K.C) یک بیماری آلرژیک است که بطور شایع در پسران دیده می شود. عوارض قرنیه ای درمان نشده همانند درمان طولانی مدت با استروئید می تواند منجر به تخریب دائمی دید شود. چون نهایتاً این حالت خودبخود خاتمه می یابد، معمولاً پس از بلوغ درمان باید کنسرواتیو بوده و کوشش در جهت جلوگیری از پیدایش عوارض خطیر باشد.

واکنشهای ایمونوپاتولوژیک پیچیده است و ممکن است توسط IgE و IgG واسطه گری شوند همچنین واکنش ایمنی با واسطه سلولی (cell – mediated) مورد نظر قرار گرفته است(۳) که نتیجه آن افزایش نفوذپذیری عروقی، ورم، رسوب فیبرین و کلاژن در اپی تلیوم و استروما ناشی از دگرانولاسیون سلولهای التهابی است که منجر به تخریب بافتی می شود(۱۰). عموماً تثبیت کننده های ماست سل در آمریکا و اروپا موثر هستند ولیکن نتایج بدست آمده در خاورمیانه و آفریقا تاثیر آن را نشان نمی دهد (۳). استروئید موضعی معمولاً موثر است ولی درمان بدون کنترل ممکن است به گلوکوم و کاتاراکت منتهی شود(۳). همچنین سیکلوسپورین ۲٪ موثر می باشد ولی این دارو گران بوده و در بیش از ۶۰٪ بیماران، بزودی پس از قطع دارو علائم برگشت می یابد. پاسخ به

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.7.0]

کرایوتراپی گذرا می باشد(۹). میتومایسین – سی اختصاصاً سنتز DNA را مهار می کند. در غلظت بالا RNA سلولی و سنتز پروتئین هم سرکوب می شود(۳). بدون مولکولهای DNA و RNA جدید، مهاجرت و میتوز سلولی مهار می گردد که این منتهی به کاهش میزان پرولیفراسیون سلولی می شود. با توجه به همین اثر، ما آن را در درمان V.K.C بکار بردیم.

در این مطالعه کارآزمایی بالینی کوتاه مدت، متوجه افزایش کراتیت نقطه ای در ۴ بیمار بعنوان عارضه شدیم، که احتمالاً ناشی از مصرف میتومایسین – سی می باشد. مشاهده اینکه کراتیت نقطه ای پس از قطع درمان برطرف شد، موید این نکته می باشد که ناشی از پیشرفت بیماری نیست. در مطالعه انجام شده در ترکیه (۳)، دانشگاه علوم پزشکی شیراز(۱۱)، نتایج بدست آمده با مطالعه ما مشابهت داشته و علائم کاهش یافته است ولی در مطالعه انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان (۱۲) نتایج بدست آمده موید موثر بودن میتومایسین – سی نمی باشد. بطور خلاصه، ثابت کننده های ماست سل و کورتیکواستروئیدها درمان اصلی V.K.C هستند. وقتی که علائم را نتوان با این عوامل کنترل کرد، درمان کوتاه مدت با میتومایسین – سی ۰/۰۱٪ ممکن است راه حلی باشد برای درمان این بیماران. در هر صورت برای رسیدن به نتیجه قطعی و عمومیت یافتن مصرف آن نیاز به مطالعات گسترده تری دارد.

****

References

1. Smolin G, O'Connor GR. Culor Immunology, 2nd ed, Boston, Little Brown 1986: pp: 135–92.

2. Leonardi A, Defranchis G, Zoncanoro F. Identification of local 2nd and 0th lymphocytes in vernal kerato conjunctivitis by cytokine flow cytometry. Invest Opthal Mol Vis Sci 1999; 40: 3036–40.

3. Akpek EK, Hasiripi H, William G. A randomized trial of low dose mitomycin–C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2000; 107: 263 –9.

4. Zimmermen TJ. Textbook of ocular pharmacology. 1st ed, Philadelphia, Lippincott, Raven 1997; pp: 241-3.

5. Tsia YY, Lin JM , Shy JD. Acute scleral thinning after pteryyium excision with intraoperotive mitomycin–C: a case report of scleral dellen after have sclera technique and review of the literature. Cornea 2002; 21: 227–9.

6. Bindlish R, Cordon GP, Schlosser JD, D'anto J, Louer KB, Lehrer R. Efficacy and safely of mitomycin–C in primary trabeculectomy: five year follow – up. Ophthalmology 2002; 109: 1336–42.

7. Daniell M, Moini R, Tole D. Use of mitomycin–C in the treatment of control–conjunctival intraepithelial neoplasia. Clin Experiment Ophthalmol 2002; 30: 94–8.

8. Bleik JH, Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal kerato conjunctivitis. Ophthalmology 1991; 98: 1679–84.

9. Bleik JH. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 1991; 98: 1679–84.

10. Leonardi A, Radice M, Fregona IA. Histomine effects on conjunctival fibroblosts from patients with vernal conjunctivitis. Exp Eye Res 1999; 68: 739–46.

۱۱. روزی طلب م ح، منصوری ف. میتومایسین سی۰/۰۱٪ دردرمان کراتوکونژکتیویت بهاره شدید. مجله چشم پزشکی بینا۱۳۸۱؛(۷)۵:۴– ۳۰۲.

۱۲. زنجانی ح، سالاری ا م، سعیدپور ماسوله م س، شهرکی پور م. تاثیر میتومایسین ۰/۰۲ درصد در درمان کراتوکونژکتیویت بهاره مقاوم به درمان. مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۱؛ ۷(۴): ۳۰۱ – ۲۹۷.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، بخش چشم، تلفن:۴-۲۲۵۲۰۷۱-۰۱۱۱.

m. emad@mubabol.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.7.0]