

Comparing the Effect of Loteprednol 0.5% versus Fluorometholone 1.0% on Intraocular Pressure after Photorefractive Keratectomy (PRK)

Karimian F, MD*, Faramarzi A, MD, Fekri S, MD, Mohammad Rabie H, MD, Najdi D, MD, Douzande A, MD, Delfazaye Baher S, MD, Yaseri M, PhD

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

*Correspondence: kariminf@yahoo.com

Purpose: To compare the effect of loteprednol 0.5% versus fluorometholone 1.0% on intraocular pressure (IOP) after photorefractive keratectomy (PRK).

Methods: PRK was performed in 124 eyes of 62 participants; one eye of each participant randomly received loteprednol 0.5% and the fellow eye had fluorometholone 1.0% postoperatively. Participants were followed up for three months postoperatively. Ocular discomfort and redness, ocular pain, visual outcomes, corneal haze, and IOP were compared between the two groups after surgery.

Results: There was no significant difference between the two groups in uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), and manifest refraction at the end of follow up. At postoperative 3 month, UDVA $\geq 20/25$ was achieved in 95% of the loteprednol group and 92% of the fluorometholone group ($p > 0.05$). Neither visually significant corneal haze nor ocular hypertension (IOP rise > 10 mmHg or IOP > 21 mmHg) was seen in any group. The mean IOP was 13.7 ± 2.2 mmHg in the loteprednol group and 13.7 ± 2.0 mmHg in the fluorometholone group preoperatively ($p > 0.05$). No significant change was observed in IOP in the study groups at postoperative months 1 and 2. However, IOP was similarly decreased (1 ± 2.2 mmHg) in both groups at postoperative month 3. There was a significant association preoperative IOP and reduction in IOP at postoperative month 3 (regression coefficient = -0.56). No significant correlation was found between preoperative spherical equivalent and reduction in central corneal thickness postoperatively. The participants of both groups had ocular pain for 2.0 ± 1.60 days on average (0 to 7 days). No participant reported ocular discomfort or eye redness after they commenced the drugs.

Conclusion: No significant difference was observed between loteprednol 0.5% and fluorometholone 1.0% in efficacy and side effects, especially high IOP, after PRK.

Keywords: Fluorometholone, Intraocular Pressure, Loteprednol, Photorefractive Keratectomy

• Bina J Ophthalmol 2016; 22 (1): 27-35.

Received: 18 June 2016

Accepted: 12 July 2016

مقایسه اثر لوتپردنول ۰/۵ درصد با فلورومتولون ۰/۱ درصد در افزایش فشار داخل چشم متعاقب جراحی کراتکتومی فتورفراکتیو (PRK)

دکتر فرید کریمیان^۱، دکتر امیر فرامرزی^۲، دکتر صبا فکری^۳، دکتر حسین محمدربیع^۴، دکتر دانیال نجدی^۵، دکتر آزاده دوزنده^۶، دکتر سیامک دلفزای باهر^۷، دکتر مهدی یاسری^۸

هدف: مقایسه اثر لوتپردنول ۰/۵ درصد با فلورومتولون ۰/۱ درصد در افزایش فشار داخل چشم پس از جراحی کراتکتومی فتورفراکتیو (PRK)

روش پژوهش: در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور، جراحی PRK بر روی ۱۲۴ چشم از ۶۲ بیمار انجام شد به طوری که یک چشم هر بیمار به طور تصادفی با لوتپردنول ۰/۵ درصد و چشم مقابل با فلورومتولون ۰/۱ درصد به مدت سه ماه تحت درمان قرار گرفت. در پایان سه ماه، حدت بینایی، عیب انکساری، کدورت قرنیه، فشار داخل چشمی و تغییرات آن، بروز احساس ناراحتی و قرمزی چشم به دنبال مصرف قطره‌های ذکر شده و تعداد روزهای با درد چشم پس از انجام جراحی در هر

گروه مورد ارزیابی قرار گرفت و بین گروه‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: در پایان سه ماه پی‌گیری، تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر حدت بینایی و عیب انکساری باقی‌مانده مشاهده نشد. ۹۵ درصد بیماران در گروه لوتپردنول و ۹۲ درصد در گروه فلورومتولون، دید دور اصلاح‌نشده ۲۰/۲۵ و بهتر داشتند ($P > 0.05$). کدورت قرنیه دارای اهمیت از نظر بالینی در هیچ یک از چشم‌ها بروز نکرد. میانگین فشار داخل چشم قبل از عمل 13.7 ± 2.2 میلی‌متر جیوه در گروه لوتپردنول و 13.7 ± 2.2 میلی‌متر جیوه در گروه فلورومتولون بود که فشار داخل چشم در ماه‌های اول و دوم پس از جراحی، در هیچ گروهی تغییر معناداری نداشت ولی در ماه سوم به طور یکسان و معنادار از نظر آماری، بین دو گروه با میانگین 1 ± 2.2 میلی‌متر جیوه کاهش یافت. افزایش فشار چشم (افزایش فشار داخل چشم بالاتر از ۱۰ mmHg یا فشار داخل چشمی بالاتر از ۲۱ mmHg) در هیچ یک از چشم‌ها رخ نداد. بر اساس آزمون آماری رگرسیون، فقط بین فشار داخل چشم قبل از عمل با میزان کاهش فشار داخل چشم پس از عمل در ماه سوم ارتباط خطی یافت شد (ضریب رگرسیون = -0.056) و چنین ارتباطی برای ضخامت مرکزی قرنیه و میزان عیب انکساری قبل از عمل مشاهده نشد. میانگین مدت زمان درد چشم بعد از جراحی، 2 ± 1.6 روز (صفر تا ۷) در هر دو گروه بود و احساس ناراحتی یا بروز قرمزی چشم به دنبال مصرف قطره‌ها توسط هیچ بیماری گزارش نشد.

نتیجه‌گیری: هیچ تفاوت معناداری بین قطره لوتپردنول ۰/۵ درصد با فلورومتولون ۰/۱ درصد از نظر عوارض جانبی به ویژه افزایش فشار داخل چشم و کفایت اثربخشی وجود نداشت.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۲، شماره ۱: ۳۵-۲۷.

• پاسخ‌گو: دکتر فرید کریمیان (e-mail: karimianf@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۲۹ خرداد ۱۳۹۵

تایید مقاله: ۲۲ تیر ۱۳۹۵

۱- استناد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۳- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۴- فلوشیپ قرنیه- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۵- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۶- دکترای آمار زیستی- دانشکده بهداشت- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران

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

مقدمه

فشار داخل چشم و تاخیر در ترمیم زخم از عوارض مهم این داروها به ویژه در حیطه جراحی اصلاح عیوب انکساری به شمار می‌روند. احتمال افزایش فشار داخل چشم با تجویز داروهای نسل اول استروئیدی مانند دکزامتازون و پردنیزولون بیش از استروئیدهای نسل جدید مانند لوتپردنول اتابونات می‌باشد^۱. فلورومتولون با وجود خاصیت ضدالتهابی، دارای اثر افزایشده فشار داخل چشم کم‌تری نسبت به قطره‌های دکزامتازون و پردنیزولون بوده و به همین علت، این دارو جزو پرمصرف‌ترین استروئیدها پس از جراحی PRK محسوب شود. لوتپردنول اتابونات به روش (Retro_ metabolic) ساخته شده که به علت جایگزین شدن گروه استر به جای گروه کتون روی کربن شماره ۲۰ آن، پس از اعمال اثر به سرعت توسط استرازهای قرنیه به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌گردد^۲. این متابولیسم تسریع شده دارو باعث می‌شود تا عوارض جانبی آن مثل افزایش فشار داخل چشم کاهش یابد^۳. هرچند

عیوب انکساری اصلاح‌نشده از اصلی‌ترین علل کم‌بینایی و دومین علت نابینایی^۱ در سراسر جهان به شمار می‌روند و نقش قابل ملاحظه‌ای در کیفیت زندگی افراد ایفا می‌کنند^۲. با توجه به پیشرفت‌های چشم‌گیر طی سال‌های اخیر، جراحی‌های اصلاح عیوب انکساری بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته و بین روش‌های موجود، کراتکتومی فتورفراکتیو (PRK) به دلیل نگرانی‌هایی که پیرامون فلپ در روش LASIK وجود دارد، محبوبیت بیش‌تری یافته است. در حال حاضر در ایران نیز روش ارجح جراحی عیوب انکساری، PRK می‌باشد. در کنار مزیت‌های این روش، کدورت قرنیه (Corneal Haze) و بازگشت عیب انکساری (Regression) از مهم‌ترین عوارض جراحی PRK محسوب می‌شوند^۳ و استروئیدهای موضعی نقشی مهم در کاهش بروز این عوارض پس از جراحی ایفا می‌کنند^۴. ولی در کنار این اثربخشی، افزایش

مطالعات متنوعی اثربخشی داروی لوتپردنول اتابونات را به عنوان استروئید نسل جدید در درمان خشکی چشم^۹، بیماری‌های آلرژیک چشمی^{۱۰} و کاهش التهاب پس از جراحی‌های داخل چشمی^{۱۱} نشان داده‌اند ولی مطالعات کنترل شده محدودی پیرامون این دارو پس از جراحی PRK صورت گرفته است. این مطالعه آینده‌نگر با هدف مقایسه اثر قطره لوتپردنول با فلورومتولون در افزایش فشار داخل چشم پس از جراحی PRK و نیز مقایسه اثربخشی این دو دارو طراحی گردید.

روش پژوهش

در این کارآزمایی بالینی یک سوکور، متقاضیان جراحی PRK مراجعه‌کننده به بیمارستان چشم‌پزشکی طرفه با سن بیش از ۱۸ سال، عدم تغییر عیب انکساری بیش از ۰/۵ دیوپتر طی یک سال گذشته، کلیه معاینات چشمی طبیعی به جز رفاکشن بین ۰/۷۵- تا ۷- دیوپتر میوپی و دید دور اصلاح شده ۲۰/۲۰ بر اساس تابلوی اسنلن، عدم وجود سابقه بیماری‌های اتوایمیون یا مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، عدم وجود بارداری یا شیردهی، عدم مصرف هر نوع داروی موضعی چشمی و فقدان هرگونه منعی جهت انجام جراحی PRK برای ورود به مطالعه انتخاب شدند.

بیمارانی که به هر دلیل نیاز به تغییر مقدار یا مدت زمان مصرف دارو داشتند، وجود انیزومتروپی بیش از ۱ دیوپتر و تفاوت ضخامت مرکزی قرنیه بیش از ۲۰ میکرون بین دو چشم، دریافت میتوماکسین C فقط در یک چشم، ابتلا به عوارض بعد از عمل ناشی از جراحی مانند کراتیت مصرف اشتباه دارو توسط بیمار و یا عدم مراجعه منظم در طول زمان پی‌گیری از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند تحت معاینات کامل چشم‌پزشکی قرار گرفتند. اندازه‌گیری حدت بینایی و عیب انکساری قبل و پس از عمل جراحی توسط تیم آموزش‌دیده بینایی‌سنجی برای جراحی PRK انجام گرفت. حدت بینایی بر اساس تابلوی اسنلن تا حداکثر قدرت بینایی ۲۰/۲۰ اندازه‌گیری شد.

فشار داخل چشم بیماران قبل و پس از جراحی توسط یک چشم‌پزشک که به پروتکل نحوه مصرف دارو توسط بیماران آگاه نبود، به وسیله یک دستگاه تونومتری گلدمن از مرکز قرنیه اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری فشار داخل چشم در هر معاینه دو بار صورت گرفت و میانگین دو بار اندازه‌گیری، ثبت شد. هیچ‌گونه اصلاحی برای فشارهای داخل چشم اندازه‌گیری شده پس از جراحی PRK صورت نپذیرفت. ضخامت مرکزی قرنیه (CCT) قبل

از جراحی بر اساس نقشه‌های پاکی‌متری پنتاکم ثبت گردید. **روش جراحی:** در ابتدا اپی‌تلیوم قرنیه به کمک الکل ۲۰ درصد برداشته شده، انرژی لیزر توسط دستگاه Wavelight Allegretto Ex500 Hz excimer laser machine (Alcon, Forth Worth, TX, USA) اعمال شد. پروفایل مورد استفاده از نوع Optimized با منطقه بینایی (Optical Zone) ۶/۵ میلی‌متر و منطقه ابلیشن حداکثر (Ablation Zone) ۹ میلی‌متر بود. بلافاصله پس از انجام لیزر، برای کلیه بیماران اسپونژ سلولزی آغشته به میتوماکسین C ۰/۰۲ درصد به مدت ۲۰ ثانیه گذاشته شد و سطح چشم با ۵۰cc نرمال سالین مورد شستشو قرار گرفت. در پایان جراحی، برای کلیه بیماران یک قطره کلرامفنیکل ۰/۳ درصد چکانده شد و لنز تماسی پانسمانی بر روی چشم قرار گرفت.

بعد از انجام جراحی، یک چشم‌بیمار تحت درمان با قطره لوتپردنول ۰/۵ درصد (Lotemax; Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) و چشم دیگر تحت درمان با قطره فلورومتولون ۰/۱ درصد (FML; Allergan, Irvine, CA, USA) بر اساس جدول اعداد تصادفی قرار گرفت و نحوه صحیح مصرف داروها با تاکید بر مصرف هر قطره فقط در چشم تعیین شده تا پایان دوره درمان، به بیماران توضیح داده شد. پروتکل درمانی به کار رفته به صورت مصرف قطره‌ها روزانه چهار بار در ماه اول، سه بار در ماه دوم و دو بار در ماه سوم به مدت سه ماه تعریف شد. علاوه بر قطره‌های استروئیدی، بیماران به مدت ده روز پس از جراحی تحت درمان با قطره کلرامفنیکل چهار بار در روز قرار گرفتند و لنز پانسمانی بیماران به طور میانگین در روز پنجم پس از جراحی در صورت ترمیم کامل اپی‌تلیوم سطح قرنیه برداشته شد. در صورت افزایش فشار داخل چشم بیش از ۱۰ میلی‌متر جیوه یا فشار داخل چشم بالای ۲۱ میلی‌متر جیوه در طول درمان، برای بیماران قطره تیمولول تجویز گردید.

معاینه بیماران در روزهای ۱، ۳، ۵ و سپس یک، دو و سه ماه بعد از جراحی PRK برنامه‌ریزی شده بود. کلیه معاینات پس از جراحی توسط یک چشم‌پزشک که به مطالعه آگاه نبود، صورت پذیرفت. در هر بار مراجعه ماهانه بیماران، دید دور اصلاح‌نشده (UDVA) و اصلاح‌شده (CDVA) و نیز فشار داخل چشم اندازه‌گیری شد. در ماه اول پس از مراجعه، تعداد روزهای با درد چشم به دنبال جراحی PRK، و در پایان سه ماه وجود سوزش و ناراحتی چشم و هم‌چنین بروز قرمزی چشم پس از مصرف هر یک از داروها توسط پرسش از بیماران ثبت گردید. در ماه سوم پی‌گیری، کدورت قرنیه‌ای که منجر به کاهش بینایی بیمار یا بروز ناراضایتی

آزمون Paired t-test برای مقایسه داده‌ها بین دو گروه به کار رفت. تمامی تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ صورت گرفت. P کم‌تر از ۵ درصد از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شصت و دو بیمار (۲۶ مرد و ۳۶ زن) برای ورود به مطالعه انتخاب شدند و مدت سه ماه تحت پی‌گیری قرار گرفتند. میانگین سن بیماران $28/1 \pm 5/6$ سال (۱۹ تا ۴۳) بود. میانگین معادل کروی (SE) عیب انکساری بیماران $3/49 \pm 1/49$ - دیوپتر ($-7/25$ تا $-0/75$) قبل از عمل بود که به مقدار $0/24 \pm 0/04$ - دیوپتر ($-0/75$ تا $0/63$) پس از انجام جراحی PRK کاهش یافت ($P < 0/01$). مقدار مطلق اصلاح‌شده معادل کروی $3/29 \pm 1/38$ دیوپتر ($0/38$ تا 7) بود.

میانگین ضخامت مرکزی قرنیه 542 ± 30 میکرون (482 تا 610) اندازه‌گیری شد. تمامی بیماران قبل از عمل، دید دور اصلاح‌شده $20/20$ داشتند. ویژگی چشم‌های مورد مطالعه قبل از عمل جراحی در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است که هیچ تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. میانگین تعداد روزهایی که بیماران بعد از انجام جراحی PRK از درد چشم رنج می‌بردند، $2 \pm 1/6$ روز (صفر تا ۷) گزارش گردید. تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر بروز احساس درد و ناراحتی چشمی یا قرمزی چشم پس از مصرف قطره‌ها مشاهده نشد.

در کیفیت دید وی گردد و یا بر اساس معاینه با اسلیت‌لمپ، درجه (Grade) ۲ یا بالاتر کدورت قرنیه به استناد رتبه بندی Hanna باشد، در این مطالعه از نظر بالینی بااهمیت در نظر گرفته شد و مورد ارزیابی قرار گرفت.

در پایان، کلیه متغیرهای تحقیق قبل از عمل شامل جنس، سن و عیب انکساری بیماران و ضخامت مرکزی قرنیه و پس از عمل شامل فشار داخل چشم (به عنوان پیامد اولیه)، دید دور اصلاح‌نشده و دید دور اصلاح‌شده، کدورت قرنیه، عوارض چشمی ناشی از مصرف قطره‌های استروئیدی شامل احساس ناراحتی و قرمزی چشم به دنبال مصرف قطره‌ها و همچنین تعداد روزهای با درد چشم بعد از عمل جراحی (به عنوان پیامدهای ثانویه) PRK، بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC1395-101 تایید شد و در مرکز ثبت کارآزمایی ایرانی به شماره IRCT2016081629386N1 ثبت گردید. از تمامی بیماران پس از توضیح کامل درباره این مطالعه، رضایت کتبی اخذ شد.

تحلیل آماری

از آماره‌های میانگین، انحراف معیار، میانه، دامنه تغییرات و درصد برای نمایش داده‌ها استفاده شد. حجم نمونه بر مبنای تغییرات فشار داخل چشم محاسبه گشت. برای تحلیل تغییرات در هر گروه از Linear mixed model and adjustment for the multiple comparison by Bonferroni method استفاده شد.

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه قبل از انجام جراحی

مقدار P	فلورومتولون (تعداد= ۶۲)	لوتپردنول (تعداد= ۶۲)	کل (تعداد= ۶۲)	انحراف معیار ± میانگین	اسفر (دیوپتر)
0/226	-2/99 ± 1/6	-2/9 ± 1/59	-2/94 ± 1/59	میان (دامنه تغییرات)	
	-2/75 (-6/25-0)	-2/63 (-6/5-0)	-2/75 (-6/5-0)	انحراف معیار ± میانگین	سیلندر (دیوپتر)
0/633	-1/1 ± 1/14	-1/09 ± 1/02	-1/09 ± 1/08	میان (دامنه تغییرات)	
	(-4-0)-1	(-3/75-0)-0/75	(-4-0) 0/75	انحراف معیار ± میانگین	معادل کروی (دیوپتر)
0/393	-3/53 ± 1/55	-3/44 ± 1/45	-3/49 ± 1/49	میان (دامنه تغییرات)	
	(-7/25-0/88)-3/19	(-7/25-0/75)-3/13	(-7/25-0/75)-3/13	انحراف معیار ± میانگین	ضخامت مرکزی قرنیه (µm)
0/764	542 ± 30	542 ± 30	542 ± 30	میان (دامنه تغییرات)	
	542 (482-608)	543 (482-610)	543 (482-610)	انحراف معیار ± میانگین	فشار داخل چشم (mmHg)
0/748	13/7 ± 2	13/7 ± 2/2	13/7 ± 2/1	میان (دامنه تغییرات)	
	(10-19) 14	(10-21) 14	(10-21) 14		

‡ براساس آزمون Paired t-test

† براساس آزمون Paired t-test

طول مدت زمان پی‌گیری در جدول ۳ نمایش داده شده‌اند. در ماه سوم بعد از عمل، ۹۵ درصد بیماران گروه لوپردنول و ۹۲ درصد بیماران گروه فلورومتولون حدت بینایی اصلاح‌نشده ۲۰/۲۵ یا بهتر داشتند ($P > 0.05$). علاوه بر این، تمامی بیماران دارای حدت بینایی اصلاح‌نشده ۲۰/۳۰ و بهتر بودند. در نهایت، هیچ اختلاف معناداری از نظر نتایج بینایی بین دو گروه مشاهده نشد.

حدت بینایی: میانگین حدت بینایی اصلاح‌نشده دور (بر اساس LogMAR) $0.031 + 0.014$ در گروه فلورومتولون و $0.022 + 0.009$ در گروه لوپردنول، ماه سوم بعد از جراحی بود. میانگین دید دور اصلاح‌شده (بر اساس LogMAR) $0.013 + 0.004$ و $0.006 + 0.001$ به ترتیب در گروه‌های فلورومتولون و لوپردنول محاسبه شد (جدول ۲). میانگین معادل‌کروی و تغییرات آن در

جدول ۲- مقایسه نتایج بینایی بیماران سه ماه بعد از جراحی بین دو گروه لوپردنول و فلورومتولون

میزان tP	گروه‌ها		کل		
	فلورومتولون	لوپردنول			
۰/۱۸۵	20.7 ± 1.6	20.4 ± 1.1	20.6 ± 1.4	انحراف معیار \pm میانگین	حدت بینایی اصلاح نشده
	(۲۰-۳۰)	(۲۰-۳۰)	(۲۰-۳۰)	حدود تغییرات	
۰/۱۹۵	0.14 ± 0.31	0.09 ± 0.22	0.11 ± 0.27	انحراف معیار \pm میانگین	حدت بینایی اصلاح‌نشده (لوگمار)
	(۰-۰/۰۹۷)	(۰-۰/۰۹۷)	(۰-۰/۰۹۷)	حدود تغییرات	
۰/۰۹۲	20.2 ± 0.6	20 ± 0.3	20.1 ± 0.5	انحراف معیار \pm میانگین	حدت بینایی اصلاح‌شده (لوگمار)
	(۲۰-۳۰)	(۲۰-۳۰)	(۲۰-۳۰)	حدود تغییرات	
۰/۰۹۲	0.04 ± 0.13	0.01 ± 0.06	0.02 ± 0.01	انحراف معیار \pm میانگین	حدت بینایی اصلاح‌شده (لوگمار)
	(۰-۰/۰۴۶)	(۰-۰/۰۴۶)	(۰-۰/۰۴۶)	حدود تغییرات	

t براساس آزمون paired t-test

جدول ۳- مقایسه میانگین معادل‌کروی (SE) و تغییرات آن در طول زمان پی‌گیری در داخل هر گروه و بین دو گروه

مقدار tP	گروه‌های مورد مطالعه			
	فلورومتولون	لوپردنول		
۰/۳۹۳	-3.54 ± 1.56	-3.48 ± 1.42	مقدار	معادل‌کروی (دیوپتر) قبل از عمل
۰/۲۴۲	-0.10 ± 0.35	-0.06 ± 0.28	مقدار	ماه اول
۰/۲۴۷	3.35 ± 1.36	3.25 ± 1.33	تغییرات	
	$-3.7 - 3$	$-3.6 - 2.9$	دامنه اطمینان ۹۵ درصد	
	< 0.001	< 0.001	مقدار P بین گروه‌ها †	
۰/۰۷۴	-0.03 ± 0.28	-0.07 ± 0.23	مقدار	ماه دوم
۰/۲۴۲	3.23 ± 1.39	3.14 ± 1.36	تغییرات	
	$-3.6 - 2.9$	$-3.5 - 2.8$	دامنه اطمینان ۹۵ درصد	
	< 0.001	< 0.001	مقدار P بین گروه‌ها †	
۰/۷۶۱	-0.03 ± 0.27	-0.04 ± 0.2	مقدار	ماه سوم
۰/۴۴۲	3.35 ± 1.38	3.29 ± 1.35	تغییرات	
	$-3.7 - 3$	$-3.6 - 2.9$	دامنه اطمینان ۹۵ درصد	
	< 0.001	< 0.001	مقدار P بین گروه‌ها †	

† براساس Mixed model

t براساس Paired t-test

از نظر تاثیر بر افزایش فشار داخل چشم مشاهده نشد. تحلیل آماری رگرسیون، تنها بین فشار داخل چشم قبل از عمل با تغییرات فشار داخل چشم بعد از عمل در پایان ماه سوم ارتباط خطی وجود داشت (ضریب رگرسیون = -0.56)، با این مفهوم که هر یک میلی‌متر جیوه بالاتر بودن فشار داخل چشم قبل از عمل، منجر به 0.56 میلی‌متر جیوه کاهش بیشتر فشار داخل چشم پس از عمل می‌شود. ارتباط خطی معناداری بین ضخامت مرکزی قرنیه و میزان عیب انکساری بیمار قبل از عمل با فشار داخل چشم بعد از عمل یافت نشد (جدول ۵).

کدورت قرنیه: در مدت مطالعه، کدورت قرنیه‌ای که منجر به کاهش بینایی بیمار یا بروز نارضایتی در کیفیت دید بیمار گردد و یا بر اساس معاینه با اسلیت لمپ، رتبه ۲ یا بالاتر کدورت قرنیه به استناد رتبه‌بندی Hanna باشد، در هیچ یک از گروه‌ها رخ نداد.

فشار داخل چشم: میانگین فشار داخل چشم قبل از عمل 13.7 ± 2.2 میلی‌متر جیوه در گروه فلورومتولون و 13.7 ± 2.2 میلی‌متر جیوه در گروه فلورومتولون بود. در ۲ ماه اول پس از عمل، تغییر قابل ملاحظه‌ای در فشار داخل چشم در هیچ یک از گروه‌ها رخ نداد در حالی که در ماه سوم، کاهش مشابه و معنادار از نظر آماری در هر دو گروه در مقدار فشار داخل چشم با میانگین 12.2 ± 2.2 میلی‌متر جیوه مشاهده شد (جدول ۴). افزایش فشار داخل چشم ناشی از مصرف استروئیدها (طبق قرارداد بیش‌تر از ۱۰ میلی‌متر جیوه افزایش فشار داخل چشم) در هیچ گروهی بروز نکرد ولی در سه چشم (۵ درصد) که همگی تحت درمان با لوتپردنول بودند، افزایش فشار داخل چشم بیش از ۵ میلی‌متر جیوه رخ داد که با قطع مصرف دارو در پایان سه ماه، کاهش یافت. در نهایت تفاوت معناداری بین دو داروی لوتپردنول و فلورومتولون

جدول ۴- مقایسه میانگین فشار داخل چشم و تغییرات آن در طول زمان پی‌گیری در داخل هر گروه و بین دو گروه

میزان tP	گروه		مقدار	فشار داخل چشم (mmHg)
	فلورومتولون	لوتپردنول		
0.748	13.7 ± 2.2	13.7 ± 2.2	مقدار	قبل از عمل
0.087	13.6 ± 1.9	13.9 ± 2.4	مقدار	ماه ۱
0.287	-0.1 ± 2.3	0.2 ± 2.6	تغییرات	
	$-0.5-0.7$	$-0.8-0.5$	دامنه تغییرات ۹۵ درصد	
	0.826	0.625	مقدار P بین گروه‌ها †	
0.159	13.1 ± 2.4	13.3 ± 2.7	مقدار	ماه دوم
0.455	-0.4 ± 2.7	-0.3 ± 2.9	تغییرات	
	$-0.3-1.2$	$-0.5-1.1$	دامنه تغییرات ۹۵ درصد	
	0.239	0.464	مقدار P بین گروه‌ها †	
0.411	12.7 ± 2.2	$12.8-2.7$	مقدار	ماه سوم
0.772	-1 ± 2.1	-1 ± 2.4	تغییرات	
	$0.5-1.6$	$0.4-1.6$	دامنه تغییرات ۹۵ درصد	
	<0.001	0.002	مقدار P بین گروه‌ها †	

† براساس Mixed model

† براساس Paired t-test

ورود نسل‌های جدید استروئیدها به بازار دارویی مانند لوتپردنول اتابونات که علاوه بر اثرات ضدالتهابی مشابه با استروئیدهای قدیمی‌تر مانند پردنیزولون، دارای عوارض کم‌تر می‌باشند (به ویژه تاثیر کم‌تر در افزایش فشار داخل چشم)، باعث شده تمایل چشم‌پزشکان به مصرف این گروه از داروها بیش‌تر شود. لوتپردنول

بحث

امروزه نقش استروئیدها در بهبود نتایج بینایی پس از انجام جراحی‌های کراتورفاکتیو و هم‌چنین پیش‌گیری از بروز کدورت قرنیه به دنبال PRK بیش‌تر از پیش، آشکار شده است ولی در کنار این فواید، نمی‌توان عوارض جدی و مهم آن‌ها را نادیده گرفت.

بروز عوارض جانبی این داروها به خصوص افزایش فشار داخل چشم می‌شود.

که به روش (Retro-metabolic) ساخته می‌شود، بعد از اعمال اثرات دارویی خود به سرعت توسط استراژهای موجود در قرنیه به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌گردد که این اتفاق باعث کاهش

جدول ۵- تاثیر عوامل قبل از عمل بر روی میزان کاهش فشار داخل چشم بعد از جراحی Myopic PRK

میزان P	رگرسیون		مقدار	هم‌بستگی		
	95% CI			P	r	
	بیش‌ترین	کم‌ترین				
۰/۴۹۹	۰/۰۱	-۰/۰۲	-۰/۰۱	۰/۴۱۴	-۰/۰۷۶	ضخامت مرکزی قرنیه (CCT) (μm)
۰/۲۱۳	۰/۶۵	-۰/۱۵	۰/۲۵	۰/۱۳۶	۰/۱۳۹	معادل کروی (SE) (دیوپتر)
<۰/۰۰۱	-۰/۲۷	-۰/۸۵	-۰/۵۶	۰/۰۰۱	-۰/۳۸۳	فشار داخل چشم (mmHg)

§ Based on Linear mixed model

از دو چشم یک بیمار در این مطالعه مشابه بود، مقایسه اثربخشی این دو دارو در پیش‌گیری از کدورت قرنیه دارای ویژگی بالاتری است. برای قضاوت دقیق‌تر نیاز به حجم نمونه بیشتر و مدت زمان پی‌گیری طولانی‌تر می‌باشد.

در ماه‌های اول، دوم و سوم تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر میانگین فشار داخل چشمی مشاهده نشد. با وجود این که در دو ماه اول پس از جراحی، تغییر معناداری در میانگین فشار داخل چشمی در هیچ یک از گروه‌ها وجود نداشت، در ماه سوم، کاهش معنادار از نظر آماری و مشابه در فشار داخل چشم هر یک از گروه‌ها رخ داد. علت این امر می‌تواند به خاطر اثر یکسان هر دو دارو در افزایش فشار داخل چشم پس از مصرف آن باشد. افزایش بیش از ۵ میلی‌متر جیوه فشار داخل چشم در سه چشم (۵ درصد) که تمامی تحت درمان با لوتپردنول بودند، (در دو چشم در پایان ماه اول و در یک چشم در پایان ماه دوم) روی داد. این امر در گروه فلورومتولون بروز نکرد ولی این پدیده از نظر آماری بین دو گروه معنادار نبود. در مطالعه‌ای دیگر، این افزایش در ۶ درصد بیماران تحت درمان با لوتپردنول در مقابل ۱۹ درصد بیماران تحت درمان با دکزامتازون رخ داده بود.^{۱۵}

افزایش بیش از ۱۰ میلی‌متر جیوه فشار داخل چشم یا فشار داخل چشمی بالاتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه (Steroid-induced ocular hypertension) در هیچ یک از چشم‌ها در مطالعه ما رخ نداد، در حالی که در مطالعه Javadi همکاران^{۱۷} این افزایش در ۸ درصد بیماران تحت درمان با بتامتازون و فلورومتولون بعد از جراحی PRK (البته با در نظر گرفتن اصلاح فشار داخل چشم بر حسب میزان اصلاح عیب انکساری)، مشاهده شد. از آنجایی که

در بازنگری منابع، تنها مطالعه Mifflin و همکاران^{۱۲} بود که تا حدی به مطالعه ما شباهت داشت. با وجود این که آن‌ها نیز اثرات داروی لوتپردنول را با فلورومتولون بعد از جراحی PRK برای نزدیک‌بینی بررسی کرده بودند ولی پروتکل درمانی آن‌ها با ما متفاوت بود. در مطالعه آن‌ها، ابتدا بیماران به مدت چند هفته تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفتند و برای آن‌ها لوتپردنول و فلورومتولون تجویز شد که طی هفته‌های بعد، به تدریج دوز آن‌ها کاهش یافت ولی در مطالعه حاضر بیماران از ابتدا تحت درمان با فلورومتولون یا لوتپردنول به مدت سه ماه قرار گرفتند. نتایج بینایی در مطالعه ما، بین دو گروه یکسان بود و بیش از ۹۲ درصد بیماران در هر گروه، دید دور اصلاح‌نشده ۲۰/۲۵ یا بهتر کسب کردند ولی در مطالعه Mifflin، دید دور اصلاح‌نشده در گروه لوتپردنول بهتر از فلورومتولون بود. نتایج بینایی مطالعه ما مشابه سایر مطالعاتی بود که از دستگاه Wave light Allegretto با پروتکل Wavefront_optimized استفاده کرده بودند^{۱۳،۱۴}.

Thanathanee و همکاران^{۱۵} نیز در مطالعه‌ای دیگر نشان دادند که تفاوتی بین لوتپردنول و دکزامتازون پس از جراحی PRK از نظر نتایج بینایی وجود ندارد.

مشابه دو مطالعه قبلی، در مطالعه ما نیز کدورت قرنیه‌ای که از نظر بینایی حائز اهمیت باشد، مشاهده نشد. استفاده از میتومايسين C حین عمل و مصرف قطره‌های استروئیدی پس از جراحی به ویژه در بیماران با عیب انکساری بالا، به طور قابل توجهی از بروز کدورت قرنیه به دنبال PRK کاسته است.^{۱۶} از آنجایی که این مدت زمان استعمال میتومايسين برای دو چشم یک بیمار و همین‌طور میانگین عیب انکساری اصلاح‌شده هر یک

ارتباطات که در مقایسه با فشار قبل از عمل ضعیف‌تر می‌باشند، نمود پیدا نکنند.^۲ در مطالعه ما، بیمارانی که تحت جراحی قرار گرفتند در محدوده نزدیک‌بینی متوسط (حداکثر ۶/۵ دیوپتر) و طیف طبیعی ضخامت قرنیه قرار داشتند در حالی که در مطالعه مذکور بیماران با نزدیک‌بینی بیش از ۱۰ دیوپتر و ضخامت مرکزی قرنیه با طیف ۴۱۰-۶۸۰ میکرون نیز مورد جراحی و بررسی قرار گرفتند. نکته قابل تامل دیگر در مطالعه مذکور، تغییرات فشار چشم می‌باشد به طوری که بین هفته اول تا ماه اول در بیماران Myopic PRK افزایش مختصر ولی معنادار آماری در فشار داخل چشم (با میانگین ۰/۱۵ mmHg) و پس از آن، کاهش معنادار فشار بین ماه اول تا ماه سوم رخ داده بود که کلیه این تغییرات در بیماران جراحی شده به روش LASIK قابل ملاحظه‌تر بود.

میانگین تعداد روزها با درد چشم بعد از جراحی PRK بین دو گروه یکسان بود. این بررسی و مقایسه، قبل از این در هیچ مطالعه‌ای انجام نشده بود. احساس ناراحتی و سوزش چشم و همین‌طور بروز قرمزی چشم، از عوارض شایع مصرف داروهای موضعی می‌باشد ولی چنین مشکلاتی توسط هیچ یک از بیماران گزارش نشد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: طراحی مطالعه به صورت مقایسه تصادفی یک چشم از بیمار با چشم دیگر وی و همین‌طور معیارهای ورود و خروج سخت‌گیرانه که اثرات متغیرهای مداخله‌گر مانند تبعیت بیمار از برنامه درمان (کمپلیانس)، نوسانات فشار داخل چشم در طول شبانه‌روز، تفاوت‌های فیزیولوژی و متابولیک بین افراد را کاهش می‌دهد. این امر، مقایسه اثرات دو دارو را دقیق‌تر می‌کند. از محدودیت‌های این مطالعه، مدت زمان کوتاه پی‌گیری، تعداد کم بیماران بررسی شده و عدم اندازه‌گیری کمی کدورت قرنیه برای گریدهای ۱ و کم‌تر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

بین دو داروی لوتپردنول و فلورومتولون بعد از جراحی PRK از نظر کفایت در اثربخشی شامل دید دور اصلاح‌نشده و پیش‌گیری از بروز کدورت قرنیه و هم‌چنین از نظر عوارض جانبی مانند افزایش فشار داخل چشم و احساس ناراحتی و سوزش چشم، تفاوتی وجود ندارد.

سپاس‌گزاری

از زحمات جناب آقای دکتر فقیهی ریاست محترم بیمارستان

رژیم‌های دارویی متنوعی در سراسر جهان پس از انجام جراحی‌های فتورفراکتیو تجویز می‌گردند، مقایسه بین مطالعات مختلف دشوار است ولی مطالعات متعددی تاثیر کم‌تر داروی لوتپردنول در افزایش فشار داخل چشم را در مقایسه با استروئیدهای قدیمی‌تر مثل پردنیزولون نشان داده‌اند.

تحلیل آماری رگرسیون، نقش مهم فشار داخل چشم قبل از عمل در میزان کاهش فشار داخل چشم بعد از عمل را نشان داد به طوری که بیمارانی که فشار چشم بالاتری قبل از عمل دارند، بیش‌تر در معرض کاهش فشار چشم بعد از جراحی می‌باشند و این ارتباط بین ضخامت مرکزی قرنیه و میزان عیب انکساری بیمار یافت نشد. این امر اهمیت پی‌گیری دقیق‌تر بیماران با فشار داخل چشمی مرزی قبل از عمل یا مشکوک به گلوکوم را در معاینات آینده نشان می‌دهد زیرا این گروه از بیماران بیش‌تر دچار کاهش فشار داخل چشم بعد از انجام جراحی می‌شوند بنابراین طبیعی بودن فشار داخل چشم نباید منجر به قضاوت نادرست گردد و معاینات منظم عصب بینایی و بررسی‌های تکمیلی از نظر گلوکوم مورد غفلت قرار گیرند. در مطالعه Schallhorn و همکاران^{۱۸} تاثیر عوامل مختلف بر میزان کاهش فشار داخل چشم بعد از انجام جراحی‌های کراتورفراکتیو شامل لیزیک و کراتکتومی فتورفراکتیو برای نزدیک‌بینی و دوربینی بر روی بیش از ۱۷۴۰۰۰ چشم مورد بررسی قرار گرفته بود. مشابه مطالعه ما، بیش‌ترین ارتباط خطی بین فشار داخل چشم قبل از عمل با فشار داخل چشم بعد از عمل Myopic PRK مشاهده شد. بخشی از این رابطه ممکن است با پدیده‌ای به نام "بازگشت به میانگین" (Regression to the Mean) توجیه شود. با این مفهوم که متغیرهایی که مقداری بیش‌تر از طبیعی دارند با تکرار اندازه‌گیری برای بار دوم، به مقدار طبیعی نزدیک‌تر می‌شوند که در این تحقیق، برای کم‌تر کردن اثر مداخله‌گری این پدیده، میانگین دو بار اندازه‌گیری فشار داخل چشم ملاک قرار گرفت، ولی بخشی از این ارتباط می‌تواند ناشی از تفاوت در الاستیسیته قرنیه در افراد با فشارهای داخل چشمی بالاتر در مقایسه با قرنیه افراد با فشار کم‌تر باشد. در مطالعه مذکور برخلاف مطالعه ما، بین ضخامت مرکزی قرنیه و میزان عیب انکساری با میزان کاهش فشار داخل چشم بعد از جراحی نیز ارتباط مستقل یافت شد به طوری که هرچه عیب انکساری اولیه بیمار بیش‌تر یا قرنیه نازک‌تری باشد، بیش‌تر دچار کاهش فشار داخل چشم بعد از عمل می‌شود. عدم به دست آوردن چنین رابطه‌ای در مطالعه ما، می‌تواند ناشی از چند علت باشد. حجم نمونه بسیار کم‌تر ما در مقایسه با مطالعه مذکور باعث شد این

جراحی عیوب انکساری و همه بیمارانی که در این مطالعه شرکت نمودند، قادرانی به عمل می‌آید.

طرفه، آقای دکتر سعید کریمی، آقای دکتر همایون نیکخواه، کلیه همکاران چشم‌پزشک و بینایی‌سنج، منشی‌های محترم بخش

منابع

1. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, et al. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ* 2008;86:63-70.
2. Broman AT, Munoz B, Rodriguez J, et al. The impact of visual impairment and eye disease on vision-related quality of life in a Mexican-American population: proyecto VER. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:3393-98.
3. American Academy of Ophthalmology. Excimer laser photorefractive keratectomy (PRK) for myopia and astigmatism. *Ophthalmology* 1999;106:422-37.
4. Vetrugno, Michele, et al. "The effect of early steroid treatment after PRK on clinical and refractive outcomes." *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001;79:23-27.
5. Lane, Stephen S., and Edward J. Holland. "Loteprednol etabonate 0.5% versus prednisolone acetate 1.0% for the treatment of inflammation after cataract surgery." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2013;39:168-173.
6. Pleyer, Uwe, Paul G. Ursell, and Paolo Rama. "Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same?." *Ophthalmology and Therapy* 2013;2:55-72.
7. Noble S, Goa KL. Loteprednol etabonate: clinical potential in the management of ocular inflammation. *Bio Drugs*. 1998;10:329-339.
8. Bartlett JD, Horwitz B, Laibovitz R, et al. Intraocular pressure response to loteprednol etabonate in known steroid responders. *J Ocul Pharmacol* 1993;9:157-165.
9. Jung, Hyun Ho, et al. "Long-term outcome of treatment with topical corticosteroids for severe dry eye associated with sjögren's syndrome." *Chonnam medical journal* 2015;51:26-32.
10. Wu, Lian-Qun, et al. "Loteprednol etabonate in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis." *Current medical research and opinion* 2015;31:1509-1518.
11. Stewart, Robert, et al. "Double-masked, placebo-controlled evaluation of loteprednol etabonate 0.5 for postoperative inflammation." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 1998;24:1480-89.
12. Mifflin MD, Leishman LL, Christiansen SM, et al. Use of loteprednol for routine prophylaxis after photorefractive keratectomy. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2012;6:653.
13. Nassiri N, Safi S, Amiri MA, et al. Visual outcome and contrast sensitivity after photorefractive keratectomy in low to moderate myopia: wavefront-optimized versus conventional methods. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37:1858-1864.
14. Moshirfar M, Churgin DS, Betts BS, et al. Prospective, randomized, fellow eye comparison of WaveLight® Allegretto Wave® eye-Q versus VisX CustomVue™ STAR S4 IR™ in photorefractive keratectomy: analysis of visual outcomes and higher-order aberrations. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2011;5:1185.
15. Thanathane O, Sriphon P, Anutarapongpan O, et al. A randomized controlled trial comparing dexamethasone with loteprednol etabonate on postoperative photorefractive keratectomy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2015;31:165-168.
16. Hashemi H, Taheri SM, Fotouhi A, et al. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy in high myopia: a prospective clinical study. *BMC ophthalmology*. 2004;4:12.
17. Javadi MA, et al. "Steroid induced ocular hypertension following myopic photorefractive keratectomy." *J Ophthalmol Vis Res* 2008;3:42.
18. Schallhorn JM, Schallhorn SC, Ou Y. Factors that influence intraocular pressure changes after myopic and hyperopic LASIK and photorefractive keratectomy: a large population study. *Ophthalmology*. 2015;122:471-479.