

## به کار گیری مدل های طولی در بررسی تاثیر یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی بر روی سلول های اندوتلیوم قرنیه در بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه

**مسعود صالحی:** دکترای آمار زیستی، استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. salehi74@yahoo.com  
**نرگس روستایی:** دانشجوی دکترای آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. rousta@sums.ac.ir  
**نسیم وهابی:** دانشجوی دکترای آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. nasim.vahabi@modares.ac.ir  
**حسین جمالی:** مرکز تحقیقات چشم پزشکی پوستچی، گروه چشم، بیمارستان خلیلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. jamali.md\_ophtha@yahoo.com  
**سارا جهانیان:** مرکز تحقیقات چشم پزشکی پوستچی، گروه چشم، بیمارستان خلیلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. drjahania\_s2009@yahoo.com  
**\* سید محمد تقی آیت الهی:** دکترای آمار زیستی، استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران (\*نویسنده مسئول). ayatolahim@sums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۴/۶/۲۵

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۱۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** گلوکوم زاویه بسته اولیه یکی از علت های شایع نابینایی در دنیا است و روش های درمانی آن همراه با عوارض جانبی از جمله کاهش سلول های قرنیه همراه است. هدف این مطالعه بررسی اثر یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی بر روی تعداد و مورفولوژی سلول های اندوتلیوم قرنیه در بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه می باشد.

**روش کار:** در این مطالعه طولی، تمامی ۳۴ بیمار که با تشخیص احتمالی مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه طی سال ۹۲-۱۳۹۱ به درمانگاه های پوستچی و مطهری مراجعه کرده بودند، تحت یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی قرار گرفتند. تعداد و مورفولوژی سلول های قرنیه بیماران یک بار قبل از انجام لیزر و سپس ۳ ماه، ۶ ماه و ۱ سال بعد از انجام لیزر ثبت شد. برای بررسی تعداد و مورفولوژی سلول های اندوتلیوم قرنیه از مدل های انتقال بیزی و اثرات تصادفی بیزی استفاده شد.

**یافته ها:** در این مطالعه ۸۸/۲٪ (۳۰ نفر) از افراد را زنان تشکیل دادند و میانگین (±انحراف معیار) سن آن ها ۵۳/۴±۷/۹۰ سال بود. بر اساس نتایج مدل های برازش یافته، هیچ یک از متغیرهای سن، جنسیت و زمان بر روی میانگین میزان هگزآگونالیته سلول های اندوتلیوم قرنیه بعد از تابش یاگ لیزر اثر آماری معناداری نداشته و تنها فاکتور سن بر تعداد سلول های اندوتلیوم قرنیه اثر معناداری داشت.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی بر روی تعداد و مورفولوژی سلول های قرنیه بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه اثر مخربی ندارد و می تواند به عنوان یک روش پیشگیری کننده با عوارض جانبی کمتر در این بیماران استفاده گردد.

**کلیدواژه ها:** مدل انتقال خطی بیزی، مدل اثرات تصادفی بیزی، یاگ لیزر، ایریدوتومی محیطی، گلوکوم زاویه بسته

### مقدمه

گلوکوم یا آب سیاه مجموعه ای از بیماری هاست که باعث آسیب به عصب بینایی می شود، بسیاری از افراد مبتلا به گلوکوم از بیماری خود اطلاعی ندارند، زیرا شروع این بیماری در اغلب بیماران بدون علامت است (۱، ۲). این در حالی است که با درمان زود هنگام و به موقع این بیماری می توان در اغلب مواقع چشم را از کاهش بینایی جدی و نابینایی نجات داد.

به طور کلی گلوکوم به دو دسته گلوکوم با زاویه بسته و گلوکوم با زاویه باز تقسیم می شود که

گلوکوم با زاویه بسته به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می شوند (۳). نابینایی در افراد دچار گلوکوم با زاویه بسته بیشتر از افرادی است که دچار گلوکوم با زاویه باز هستند (۴). حدود ۱۶ میلیون نفر در دنیا به گلوکوم زاویه بسته اولیه مبتلا هستند و در سال ۲۰۱۰ حدود ۴ میلیون نفر بدلیل این بیماری نابینا شده اند (۵). پیش بینی شده است که این تعداد در سال ۲۰۲۰ به ۵،۳ میلیون نفر خواهد رسید که ۷۰ درصد آنان را زنان تشکیل می دهند. لذا تشخیص به موقع و استفاده از روش های درمانی جهت جلوگیری از پیشرفت

به بررسی اثر لیزر قبل و بعد از انجام آن روی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه پرداخته است.

با توجه به کمبود آنالیزهای طولی مرتبط با این حوزه، در مطالعه حاضر در قالب یک مطالعه طولی، همبستگی میان مشاهدات اندازه‌گیری شده در طی زمان برای هر فرد در نظر گرفته شده و برای بررسی اثر فاکتورهای موثر بر روی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه از مدل‌های انتقال خطی و اثرات تصادفی با رویکرد برآورد بیزی استفاده شده است.

### روش کار

**داده‌های پژوهش:** در این مطالعه مداخله‌ای آینده‌نگر، ۳۴ چشم از بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه، تحت یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی قرار گرفتند و اثر تابش لیزر بر سلول‌های اندوتلیوم قرنیه مورد بررسی قرار گرفت. تعداد و مورفولوژی سلول‌های قرنیه در قسمت مرکز چشم بیماران مورد بررسی یک بار قبل از انجام لیزر و سپس ۳ ماه، ۶ ماه و ۱ سال بعد از انجام لیزر ثبت شدند. برای جمع‌آوری داده‌های مورد بررسی این مطالعه، در یک دوره زمانی مشخص طی سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ تمامی بیمارانی که با تشخیص احتمالی مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه به درمانگاه‌های پوستچی و مطهری مراجعه می‌کردند پس از تأیید تشخیص بیماری توسط یک جراح وارد مطالعه شدند.

برای تمام بیماران ارزیابی‌های استاندارد انجام شده و تاریخچه پزشکی آن‌ها به طور کامل بررسی شد. گونیوسکوپی به روش دینامیک و استاتیک به کمک لنز ساسمن انجام شد که بیماران پشت دستگاه اسلیت لمپ نشانده شدند. یک پرتونوری با استفاده از بازوی ایلومیناسیون اسلیت لمپ با طول و عرض یک میلی‌متر به چشم بیمار تابانده شد که پرتو نوری که به صورت عمودی تابانده شد جهت بررسی کوادرنانت فوقانی و تحتانی زاویه اتاق قدامی چشم استفاده شد. معاینه با اسلیت لمپ برای بررسی وضعیت قرنیه و اتاق قدامی چشم برای همه بیماران انجام شد. ارزیابی دیسک و ماکولا در تمام بیماران با کمک لنز ۹۰ و اسلیت لمپ انجام شد و وضعیت کل

بیشتر و آسیب‌های جدی غیرقابل برگشت به عصب بینایی در بیمارانی که مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه هستند، اهمیت ویژه‌ای دارد (۶). روش‌های درمانی شامل درمان دارویی، لیزر یا جراحی می‌باشد و یکی از روش‌های متداول پیش‌گیری از نابینایی در بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه روش لیزر ایریدوتومی محیطی (Peripheral iridotomy) می‌باشد (۷). از جمله عوارض جانبی لیزر ایریدوتومی محیطی در مطالعات مختلف، کاهش چشمگیری در تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه و حتی نارسایی قرنیه به صورت مرکزی یا کلی گزارش شده است که کاهش بیش از حد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه منجر به از دست رفتن بینایی می‌گردد. در تعداد محدودی از مطالعات نیز تاثیر لیزر ایریدوتومی محیطی روی مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه بررسی شده است (۸-۱۱).

ایریدوتومی محیطی می‌تواند توسط یاگ لیزر یا آرگون لیزر ایجاد شود. یاگ لیزر در مقایسه با روش‌های جراحی ایریدوتومی عوارض کمتری ایجاد می‌کند و با احتمال کمتری با گذشت زمان بسته می‌شود. از جمله عوارضی که ممکن است ایجاد شود کاهش تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه و ایجاد نارسایی قرنیه و به ندرت گلوکوم بدخیم گزارش شده است (۱۲). لذا بررسی عوارض جانبی این روش حائز اهمیت است چون این روش یک روش جلوگیری از کاهش دید بر روی بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه است و نباید عوارض ناشی از آن باعث مشکلات دیگر بینایی در این افراد شود (۱۳).

این مطالعه جهت بررسی عوارض جانبی یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی به عنوان یک روش پیش‌گیری کننده، بر روی سلول‌های قرنیه بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه صورت گرفته و تعداد و مورفولوژی سلول‌های قرنیه در یک دوره یک ساله بعد از عمل با لیزر مورد بررسی قرار گرفت.

هر چند مطالعات مختلف در این زمینه به صورت طولی پیگیری می‌شود اما آنالیزهای انجام گرفته در حوزه آنالیزهای طولی نبوده است و تنها

(Transition model) (۱۶-۱۴). در مطالعه حاضر با توجه به ماهیت طولی داده‌های مورد بررسی، برای بررسی رابطه هم‌زمان عوامل سن، جنسیت و زمان بر روی تعداد و مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در ۴ زمان اندازه‌گیری متفاوت، از روش‌های مدل انتقال و اثرات تصادفی و روش برآورد بیزی استفاده شده است که در ادامه به تفصیل معرفی شده‌اند.

**مدل انتقال:** مدل‌های انتقال یا مدل‌های مارکوف، مسئله همبستگی موجود بین پاسخ‌های هر واحد نمونه را با مدل‌بندی پاسخ در زمان حال به شرط پاسخ در زمان‌های گذشته مورد توجه قرار می‌دهند. به زبان رایج در مدل‌های خطی تعمیم‌یافته، اگر مشاهدات گذشته واحد  $i$  را با  $H_{ij} = \{y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{i(j-1)}\}$ ، امید شرطی مشاهده  $i$ ام را با  $\mu_{ij}^c = E(Y_{ij} | H_{ij})$  و واریانس شرطی آن را با  $v_{ij}^c = \text{Var}(Y_{ij} | H_{ij})$  نشان دهیم، یک مدل انتقال با سه فرض اساسی مشخص می‌شود به طوری که  $(Y_{ij} | H_{ij})$  از توزیعی از خانواده توزیع‌های نمایی پیروی می‌کند، یعنی:

$$f(Y_{ij} | H_{ij}) = \exp\left\{\frac{y_{ij}\theta_{ij} - b(\theta_{ij})}{\phi} + c(y_{ij}, \phi)\right\}$$

$$h(\mu_{ij}^c) = x'_{ij}\beta + \sum_{r=1}^s f_r(H_{ij}; \alpha)$$

$$v_{ij}^c = \phi v(\mu_{ij}^c)$$

که در این جا نیز  $h$ ،  $v$  و  $f_r$ ها توابعی مشخص هستند و  $\alpha$  برداری از پارامترها است. رایج‌ترین مدل مورد استفاده در مدل‌های انتقال استفاده از زنجیره مارکوف است، که ر آن‌ها پاسخ فعلی  $Y_{ij}$  به شرط  $H_{ij}$  تنها به  $q$  پاسخ پیش از خود وابسته است. از عدد  $q$  تحت عنوان مرتبه مدل یاد می‌شود و به عنوان مثال، یک مدل انتقال مرتبه اول به صورت زیر می‌باشد (۱۸-۱۶).

$$h(\mu_{ij}^c) = h(E(Y_{ij} | Y_{i(j-1)})) = x'_{ij}\beta + \alpha(Y_{i(j-1)} - x'_{i(j-1)}\beta)$$

**مدل اثرات تصادفی:** تفاوت این مدل با سایر

شبکیه نیز با کمک ایندایرکت افتالموسکوپ بررسی شد و در نهایت فشار داخل چشمی به کمک (applanation tonometry Goldmann) اندازه‌گیری شد. برای تمام افراد مورد مطالعه، اسپیکولار میکروسکوپی با کمک دستگاه زیر توسط یک تکنیسین، انجام گرفت.

Specular , microscoy , japantokyo.inc  
(sp-۳۰۰۰medical TOPCON)

معیارهای خروج از مطالعه عبارت از سابقه حملات افزایش فشار چشم، سابقه عمل جراحی داخل چشمی، مصرف داروهای آنتی‌گلوکوما، سابقه بیماری‌های اکتسابی یا ارثی قرنیه، غیرطبیعی بودن اسپیکولار میکروسکوپی انجام شده قبل از ایریدوتومی محیطی، سابقه صدمات داخل چشمی ناشی از ضربه، بیماری‌های شبکیه و وجود بیماری‌های سیستمیک چون دیابت بودند.

پس از آماده‌سازی بیمار به کمک قطره پیلوکارپین ۲٪ (سینادارو)، ابتدا یک قطره انستوکایین (سینادارو) در چشم بیمار چکانده شد و یک Abraham YAG گونیولنز همراه با متیل سلولز بر روی سطح قرنیه قرار داده شد. سپس توسط دستگاه [NIDEK YC-۱۸۰۰ YAG LASER] ایریدوتومی محیطی انجام شد. برای تمامی بیماران قطره بتامتازون (سینادارو) چشمی هر ۶ ساعت و قطره تیمولول (سینادارو) چشمی هر ۱۲ ساعت به مدت یک هفته تجویز شد. سه ماه، شش ماه و یک سال بعد از انجام لیزر مجدداً برای بیماران اسپیکولار انجام شد. برای همه بیماران معاینات کامل چشمی از جمله کنترل فشار چشم انجام گردید. لازم به ذکر است که قبل از انجام هر بار اسپیکولار، کالبراسیون دستگاه انجام شد.

**روش‌های آماری:** از آنجا که اندازه‌گیری‌های مکرر روی هر فرد موجب به وجود آمدن پاسخ‌های همبسته است، لذا تحلیل داده‌های حاضر نیازمند روش‌هایی است که این همبستگی را لحاظ نمایند. به طور کلی سه مدل اساسی در تحلیل داده‌های طولی مورد استفاده قرار می‌گیرند که عبارتند از مدل حاشیه‌ای (Marginal model)، مدل اثرات تصادفی (Random effects model) و مدل انتقال

(۲۰۲۰). در مطالعه حاضر نیز با توجه به تعداد کم افراد مورد مطالعه از روش بیزی برای برآورد پارامترها استفاده شده است.

برای توصیف و مدل بندی داده های مطالعه حاضر از نرم افزار SAS نسخه ۹٫۳ استفاده شده است. مقادیر احتمال کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنادار آماری در نظر گرفته شده اند.

### یافته‌ها

در این مطالعه طولی تعداد ۳۰ نفر (۸۸/۲٪) از افراد مورد مطالعه را زنان و ۴ نفر (۱۱/۸٪) را مردها تشکیل دادند. میانگین (±انحراف معیار) سن افراد مورد مطالعه ۵۳/۴±۷/۹۰۴ سال، کمترین سن ۳۶ سال و بیشترین سن ۶۲ سال بود. مدت زمان مطالعه به طور کلی ۹ ماه بود که متغیرهای مورد بررسی افراد مورد مطالعه یک بار در زمان شروع مطالعه و پیش از تابش لیزر به قسمت تمپورال اندازه گیری شد و پس از آن سه مرتبه دیگر در ماه‌های سوم، ششم و نهم مطالعه نیز اندازه گیری شدند. میانگین (±انحراف معیار) میزان هگزاگونالیتی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه (مورفولوژی) در زنان ۵۱/۷±۱۷/۸۷ و در مردان ۴۷/۱±۱۲/۴۴ و همچنین میانگین (±انحراف معیار) تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در زنان ۲۸۴۵/۳±۵۵۲/۸۰ و در مردان ۲۷۶۰/۹±۳۸۰/۳ بود. میانگین میزان هگزاگونالیتی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه و میانگین تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه به تفکیک چهار زمان اندازه گیری در جدول (۱) ارائه شده و همچنین مقادیر احتمال مربوط به بررسی رابطه میانگین مورفولوژی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه بعد از تابش لیزر و قبل از تابش لیزر، با استفاده از آزمون t استیودنت

مدل‌ها این است که با در نظر گرفتن بخش تصادفی در مدل و مشخص کردن توزیع آن، تفاوت‌های فردی بین افراد را نیز می‌توان وارد مدل کرده و مورد بررسی قرار داد. مدل اثرات تصادفی در حالت کلی به صورت  $y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$  می‌باشد که در آن  $\alpha_i$  از یک جامعه بی‌نهایت به تصادف انتخاب شده است و بنابراین یک متغیر تصادفی با توزیع  $N(\mu, \sigma_a^2)$  می‌باشد. در عمل علاقمند به برآورد  $\sigma_a^2$  (مولفه واریانس) هستیم و بنابراین با بررسی واریانس بخش تصادفی مدل می‌توان بی‌اثر بودن عوامل فردی و ژنتیکی را در بروز متغیر پاسخ مورد بررسی قرار داد (۱۹-۱۶).

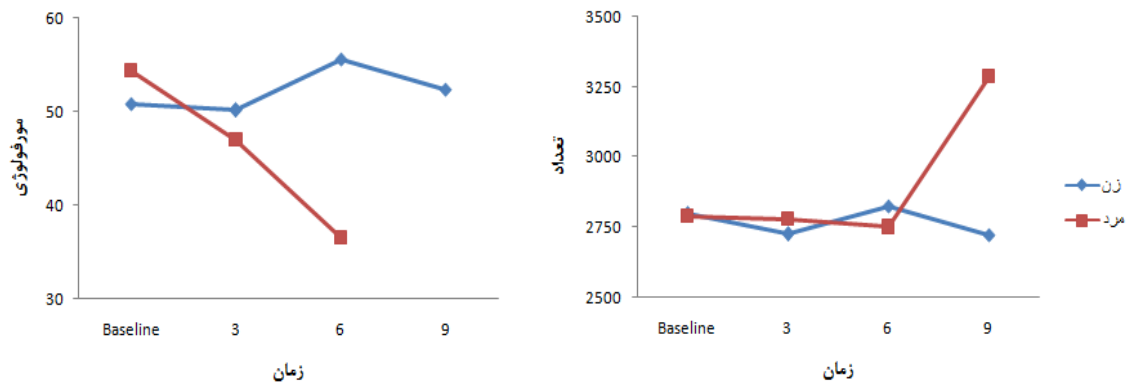
**روش بیزی:** تحلیل مدل‌های طولی عموماً مبتنی بر برآورد پارامترها از طریق یکی از روش‌های بیشینه درست‌نمایی

(Maximum likelihood estimation) و محاسبه برآوردها به روش الگوریتم تکراری (Expectation maximization algorithm) است. این روش علاوه بر مشکلات محاسباتی از مشکلات تکنیکی نیز برخوردار است، به این ترتیب که ممکن است به جای بیشینه کلی تابع درست‌نمایی، بیشینه موضعی به دست آید و یا به طور کلی همگرایی برآوردها حاصل نشود. به علاوه با توجه به خواص مجانبی برآوردهای بیشینه درست‌نمایی در نمونه‌های کوچک با مشکلات استنباطی جدی روبرو هستیم. در روش بیزی (Bayesian method) استنباط درباره پارامترهای مدل بر اساس توزیع پسین (Posterior Distribution) آن‌ها صورت می‌گیرد که تلفیقی از داده‌های مشاهده شده و اطلاعات حاصل از مطالعات قبلی و یا تجربیات شخصی است که با عنوان توزیع پیشین (Prior Distribution) شناخته می‌شود

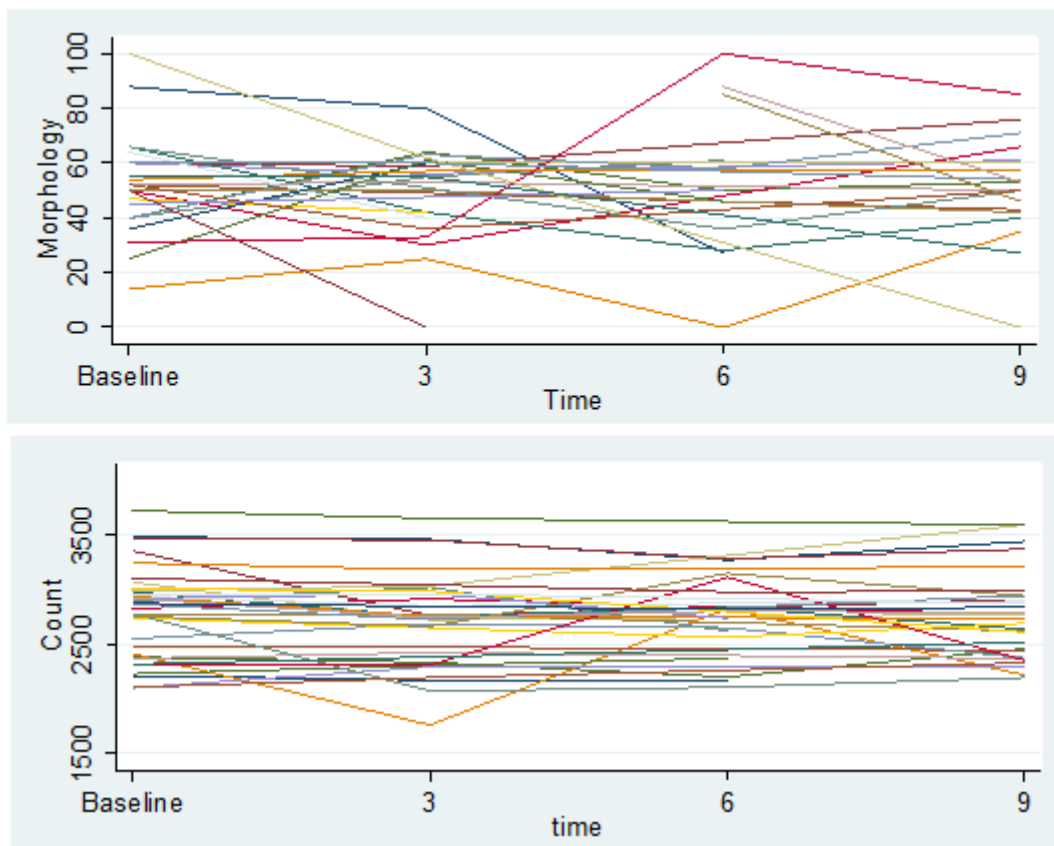
جدول ۱- مقایسه میانگین میزان هگزاگونالیتی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه قبل و بعد از تابش لیزر در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستچی و

مطهری

زمان اندازه‌گیری	مورفولوژی	تعداد	مقدار احتمال
قبل از تابش لیزر	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار	مقدار احتمال
۳ ماه بعد از تابش لیزر	۵۱/۲۶±۱۷/۸۵۶	۲۷۹۵/۷۰±۴۰۵/۵۲۳	مرجع
۶ ماه بعد از تابش لیزر	۴۹/۷۵±۱۶/۵۴۰	۲۷۳۱/۶۰±۴۳۰/۳۱۳	۰/۵۲۶
۹ ماه بعد از تابش لیزر	۵۲/۴۱±۲۸/۶۱۸	۲۸۰۸/۲۰±۴۰۳/۲۹۱	۰/۰۵۴
	۵۲/۳۱±۱۷/۹۹۰	۲۷۵۸/۴۶±۳۸۹/۰۱۱	۰/۰۵۳



شکل ۱- روند تغییرات مورفولوژی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در طول زمان مطالعه به تفکیک جنسیت در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستی و مطهری



شکل ۲- روند طولی افراد برای مورفولوژی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در طول زمان مطالعه بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستی و مطهری

داده شده است.

به علاوه نمودار روند طولی (Trajectory) افراد برای مورفولوژی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در طول زمان در شکل (۲) نشان داده شده است. همان طور که مشخص است افراد در طول مطالعه روند متفاوتی داشته و پراکندگی افراد در ابتدای و انتهای مطالعه متفاوت است.

در ادامه مدل‌های انتقال بیزی و اثرات تصادفی بیزی برای بررسی اثر متغیرهای سن، جنسیت و

گزارش شده است.

با توجه به نتایج تفاوت آماری معناداری در میانگین میزان هگزاگونالیتی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه، قبل و بعد از تابش لیزر مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ) همچنین تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه بعد از تابش لیزر کاهش یافته است. روند تغییرات میانگین میزان هگزاگونالیتی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در طول زمان مطالعه به تفکیک جنسیت در شکل (۱) نشان

جدول ۲- خروجی مدل انتقال خطی بی‌زی در بررسی اثر زمان، سن و جنسیت بر میانگین میزان هگزآگونالیته سلول‌های اندوتلیوم قرنیه (مورفولوژی) در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستچی و مطهری

پارامتر	برآود	خطای معیار	مقدار احتمال
عرض از مبدا	۵/۴۵	۴۶/۰۲۱	۰/۹۰۶
سن	۰/۳۷	۰/۵۸۸	۰/۵۲۶
جنسیت	-۲۱/۱۹	۱۴/۶۵۹	۰/۱۶۱
زمان	۶/۹۹	۶/۶۴۲	۰/۳۰۳
مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در اندازه گیری پیشین	۰/۸۹	۰/۷۴۵	۰/۲۴۲

جدول ۳- خروجی مدل انتقال خطی بی‌زی در بررسی اثر زمان، سن و جنسیت بر میانگین تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستچی و مطهری

پارامتر	برآود	خطای معیار	مقدار احتمال
عرض از مبدا	۴۹۰۳/۲	۴۶۷/۷۴	<۰/۰۰۱
سن	-۲۵/۶	۶/۰۴	<۰/۰۰۱
جنسیت	-۴۸/۴	۱۴۲/۷۵	۰/۷۳۴
زمان	-۱۴/۹	۶۹/۴۳	۰/۸۳۰
تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در اندازه گیری پیشین	-۱۶/۸	۷/۱۵	۰/۰۲۳

روی تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه تاثیر آماری معناداری داشتند به طوری که با افزایش سن افراد و همچنین افزایش تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در اندازه‌گیری پیشین افراد، تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه کاهش می‌یابد. به علاوه، جنسیت و زمان تاثیر معناداری را بر روی تعداد سلول‌های اندوتلیوم نشان ندادند ( $p > 0/05$ ) و با توجه به معنادار نبودن اثر زمان می‌توان گفت که با تابش لیزر به قسمت تمپورال، تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه کاهش یافته اما این کاهش تفاوت معناداری نداشته است.

**مدل اثرات تصادفی بی‌زی:** در این قسمت نتایج بررسی اثر متغیرهای سن، جنسیت و زمان بر روی مورفولوژی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه، با استفاده از مدل اثرات تصادفی بی‌زی در جداول (۴) و (۵) ارائه شده است.

با توجه به نتایج مدل اثرات تصادفی بی‌زی در جدول (۴)، هیچ یک از متغیرهای سن، زمان و جنسیت تاثیر آماری معناداری بر روی میانگین میزان هگزآگونالیته سلول‌های اندوتلیوم قرنیه (مورفولوژی) ندارند ( $p > 0/05$ ). و با توجه به نتایج جدول (۵)، تنها سن به عنوان فاکتور معنادار بر روی تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه شناخته شد ( $p < 0/001$ ). با توجه به مقدار برآورد شده اثر متغیر سن می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش سن

زمان بر روی مورفولوژی و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه، برازش داده شده است.

**مدل انتقال بی‌زی:** جهت بررسی مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه (متغیر پاسخ) یک مدل انتقال خطی (Linear transition model) با متغیرهای کمکی سن، جنس، زمان و البته مقدار پاسخ در اندازه‌گیری پیشین، برازش داده شد و نتایج حاصل از این مدل در جدول (۲) ارائه شده است.

با توجه به نتایج به دست آمده هیچ یک از متغیرهای سن، جنسیت و زمان بر روی میانگین میزان مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه اثر آماری معناداری نداشته و به علاوه مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در اندازه‌گیری پیشین نیز تاثیر معناداری بر روی هم‌میان مقدار در اندازه‌گیری‌های آینده نداشته است. با توجه به معنادار نبودن اثر زمان می‌توان این‌گونه تفسیر کرد که با تابش لیزر، مورفولوژی سلول‌های قرنیه تغییر قابل توجهی نمی‌کند.

یک مدل انتقال نیز بر روی تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه برازش داده شده و نتایج آن در جدول (۳) گزارش شده است.

با توجه به نتایج مدل انتقال بی‌زی در جدول (۳)، سن ( $p < 0/001$ ) و تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در اندازه‌گیری پیشین افراد ( $p = 0/023$ ) بر

جدول ۴- خروجی مدل اثرات تصادفی بی‌زی در بررسی اثر زمان، سن و جنسیت بر میانگین میزان هگزاکونالیتی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه (مورفولوژی) در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستچی و مطهری

پارامتر	برآورد	خطای معیار	مقدار احتمال	فاصله اطمینان
عرض از مبدا	۴۲/۸۷	۱۸/۳۹۶	۰/۰۲۷	حد پایین ۵/۱۹ حد بالا ۸۰/۵۶
سن	۰/۲۳	۰/۳۹۱	۰/۴۲۴	-۰/۳۶ ۰/۸۳
جنسیت	-۴/۳۷	۷/۲۵۸	۰/۵۵۱	-۱۹/۲۴ ۱۰/۴۹
زمان	۰/۲۱	۱/۷۶۳	۰/۹۰۴	-۳/۳۹ ۳/۸۲

جدول ۵- خروجی مدل اثرات تصادفی بی‌زی در بررسی اثر زمان، سن و جنسیت بر میانگین تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوستچی و مطهری

پارامتر	برآورد	خطای معیار	مقدار احتمال	فاصله اطمینان
عرض از مبدا	۴۰۳۲/۹	۳۰۹/۲۵	<۰/۰۰۱	حد پایین ۳۴۰۲/۹ حد بالا ۴۶۶۲/۸
سن	-۲۲/۰	۴/۶۳	<۰/۰۰۱	-۳۱/۴ -۱۲/۶
جنسیت	-۵۸/۸	۱۱۳/۲۶	۰/۶۰۶	-۲۸۹/۵ ۱۷۱/۸
زمان	-۱۱/۲	۲۲/۵۲	۰/۶۲۰	-۵۷/۱ ۳۴/۶

### بحث و نتیجه گیری

از آنجایی که گلوکوم اپتیک نوروپاتی از علت‌های مهم نابینایی غیر قابل بازگشت در دنیا می باشد و تقریباً نیمی از نابینایان را بیماران گلوکوم زاویه بسته اولیه تشکیل می دهند، تلاش برای شناسایی اتیولوژی و تاریخچه طبیعی و همچنین روش های درمانی مناسب جهت این بیماری اهمیت زیادی دارد (۳). در این پژوهش با استفاده از آماره های توصیفی و مدل های طولی به بررسی اثر یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی به عنوان ابزاری استاندارد و روش جلوگیری از کاهش دید و بر روی تعداد و مورفولوژی سلول های مرکز قرنیه بر روی بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه پرداخته شد. با توجه به تحقیقات انجام شده در این زمینه، اکثر مطالعات مشابه با استفاده از آماره های توصیفی به بررسی اثر یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی پراخته و نهایتاً از تحلیل های مقایسات زوجی برای بررسی اثر طولی یاگ لیزر ایریدوتومی محیطی (تنها در دو زمان متوالی) پراخته اند و در هیچ یک از آن ها از مدل های پیشرفته آماری و به ویژه مدل های طولی استفاده نشده است (۲۲-۲۰).

طبق تحقیقات انجام شده زنان بیشتر در معرض

بیماران، میانگین تعداد سلول های اندوتلیوم قرنیه کاهش می یابد.

به طور کلی در هر دو مدل اثرات تصادفی بی‌زی با توجه به معنادار شدن مولفه اثر تصادفی عرض از مبدا می توان نتیجه گرفت که علاوه بر سن، جنسیت، گذر زمان و تابش لیزر به قسمت تمپورال چشم که به طور مستقیم در مدل مورد بررسی قرار گرفتند، عوامل فردی دیگری نیز بر روی مورفولوژی و تعداد سلول های اندوتلیوم قرنیه موثر هستند که اندازه گیری و بررسی نشده اند. به بیان بهتر خصوصیات فردی و ژنتیکی افراد در بررسی مورفولوژی و تعداد سلول های اندوتلیوم قرنیه موثر بوده و دو فرد که دارای شرایط مشابه سنی و جنسیتی هستند، با تابش لیزر، رفتار متفاوتی در مورفولوژی و تعداد سلول های اندوتلیوم قرنیه آن ها مشاهده می شود. در نهایت با توجه به نتایج، خروجی مدل های مورد استفاده در بررسی تاثیر عوامل خطر بر روی تعداد و مورفولوژی سلول های اندوتلیوم قرنیه در یک راستا بوده و از بین متغیرهای مورد بررسی، تنها متغیر سن تاثیر معناداری بر روی تعداد سلول های اندوتلیوم قرنیه داشت.

پیشگیری از کاهش بینایی و عوارض جانبی این روش‌ها در بیماران مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه حائز اهمیت است.

به نظر می‌رسد با توجه به تغییراتی که لیزر یاگ به عنوان روش پیشگیری کننده در مسیر چرخش زلالیه ایجاد می‌کند، می‌تواند تاثیر مخربی بر سلول‌های اندوتلیوم قرنیه، که از زلالیه تغذیه می‌کنند، داشته باشد (۱۰-۲۸). مطالعات مختلفی به بررسی اثر لیزر بر روی سلول‌های اندوتلیوم مرکز قرنیه پرداختند که در بیشتر آن‌ها، چه در بررسی‌های کوتاه مدت و چه بلند مدت، یاگ لیزر آسیبی بر سلول‌های قرنیه وارد نکرده است (۳۲-۲۹).

به علاوه در مطالعه‌ای که توسط ویلیام و همکارانش انجام شد تفاوت آماری معناداری در تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه قبل و بعد از انجام یاگ لیزر مشاهده نکردند (۲۱). در مطالعه حاضر نیز گرچه در برخی از دفعات اندازه‌گیری پس از انجام لیزر، کاهش تعداد سلول‌های اندوتلیوم قرنیه مشاهده شد اما این کاهش از نظر آماری معنادار نبود. میزان مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم قرنیه نیز هرچند سه ماه بعد از تابش لیزر کاهش یافت اما از ماه ششم بعد از تابش لیزر این میزان افزایش یافت و در مجموع این کاهش و افزایش از نظر آماری معنادار نبود.

گرچه در مطالعه‌ای که توسط میشل و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته و زاویه اتاق قدامی انجام شد تفاوت آماری معنی‌داری در تعداد سلول‌های اندوتلیوم قبل و بعد از انجام ایریدوتومی محیطی به دست آمد که علت از دست رفتن سلول‌های اندوتلیوم قرنیه را می‌توان اثر وابسته به زمان استرس برش دانست (۲۰ و ۲۲).

از آنجا که افراد مورد بررسی در این مطالعه بیماران مشکوک به گلوکوم هستند پیشرفت بیماری آن‌ها به سمت گلوکوم همراه با ایجاد علائم افزایش فشار چشم منجر به خارج شدن این افراد از مطالعه می‌شود. به علاوه عدم مراجعه بیماران به دلیل طولانی بودن دوران پیگیری بیماری و خارج شدن برخی از افراد نیز باعث کاهش حجم نمونه می‌شود.

خطر مبتلا شدن به گلوکوم زاویه بسته اولیه هستند که علت آن به خاطر کم عمق بودن طول اتاق قدامی (Anterior chamber depth) و طول محور (Axial length) کوتاه تر در چشم آن‌ها می‌باشد. مطالعات نشان داده است که زنان تقریباً ۲/۵ برابر بیشتر از مردان در معرض خطر مبتلا شدن به گلوکوم زاویه بسته اولیه قرار دارند (۶). که در این مطالعه نیز بیشتر افرادی که مشکوک به گلوکوم زاویه بسته اولیه بودند و وارد مطالعه شدند را زنان تشکیل می‌دادند.

افزایش سن نیز یکی از فاکتورهای مهم در مبتلا شدن به گلوکوم زاویه بسته اولیه می‌باشد، که علت آن کاهش عمق اتاق قدامی به دلیل ضخیم شدن و حرکت قدامی لنز می‌باشد. معمولاً افرادی که به این بیماری مبتلا می‌شوند سنشان بین ۴۰ تا ۶۰ سال می‌باشد و طبق مطالعات بر اساس توزیع دو مدی، پیک اول بروز این بیماری ۵۳ تا ۵۸ سال می‌باشد (۲۳ و ۲۴). در این مطالعه نیز میانگین سن تقریباً ۵۳ سال به دست آمد و طبق نتایج مدل طولی، افزایش سن تاثیر آماری معناداری در کاهش سلول‌های اندوتلیوم قرنیه داشت.

در کشورهای آسیایی از لیزر ایریدوتومی محیطی به عنوان یک روش رایج در درمان گلوکوم زاویه بسته اولیه، که علت شایع کراتوپاتی بولو است، استفاده می‌شود که علت آن رنگ عنبیه تیره و کم عمق بودن طول اتاق قدامی آسیایی‌ها می‌باشد (۲۴ و ۲۵). از طرفی در کشورهای آسیایی به دلیل مدت زمان انتظار طولانی برای پیوند قرنیه، پیشگیری به منظور اجتناب از نیاز به پیوند قرنیه اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۶).

آنگ و همکاران گزارش کردند که تقریباً ۳۰ درصد افرادی که تحت عمل پیوند قرنیه در بیمارستان‌های ژاپن قرار می‌گیرند قبلاً تحت روش درمانی لیزر ایریدوتومی محیطی بودند و عوارض ناشی از انجام لیزر منجر به نارسایی قرنیه آن‌ها شده است، هرچند خطر نارسایی اندوتلیوم قرنیه آن‌ها را می‌توان روش استفاده از لیزر ایریدوتومی محیطی به تنهایی بدون یاگ لیزر دانست (۱۱ و ۲۷).



8. Schwartz A, Martin N, Weber P. Corneal decompensation after argon laser iridotomy. Arch Ophthalmol 1988; 106: p. 1572-4.

9. Smith J, Whitted P. Corneal endothelial changes after argon laser iridotomy. Am J Ophthalmol 1984;98:153-6.

10. Lim L, Ho C, Ang L. Inferior corneal decompensation following laser peripheral iridotomy in the superior iris. Am J Ophthalmol 2006;142: 166-8.

11. Ang L, Higashihara H, Sotozono C. Argon laser iridotomy-induced bullous keratopathy a growing problem in Japan. Br J Ophthalmol 2007;91: 1613-15.

12. Teruo N, Shizuya S. Cornea and sclera. Vol. 1. Krachmer JK, Holland EJ, eds. City: Publisher; 2011.

13. Kumar RS, Baskaran M, Friedman DS, Xu Y, Wong HT, Lavanya R, et al. Effect of prophylactic laser iridotomy on corneal endothelial cell density over 3 years in primary angle closure suspects. Br J Ophthalmol 2013;97(3):258-61.

14. Liang K, Zeger S. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika 1986; 73(2): 13-22.

15. Lindsey J. Models for repeated measurements. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

16. Fitzmaurice G, Laird N, Ware J, Applied Longitudinal Analysis. New York: John Wiley & Sons.; 2004.

17. Diggle PJ, editors., Analysis of Longitudinal Data. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002.

18. Vahabi N, Salehi M, Zayeri F, Torabzadeh H, Nasserinajad K, Razmavar S. Comparison of longitudinal data models for hygroscopic expansion of three common composites. Razi Journal of Medical Sciences, RJMS 2013; 20(11):1-9.

19. Gohari M, Salehi M, Zaeri F, Moghdamifard Z, Kholdi N, Vahabi N. Application of random effect model for determining factors affecting FTT in less than 2 years children in east of Tehran. Razi Journal of Medical Sciences, RJMS 2012;19(99): 32-9.

20. Congdon P. Applied Bayesian Modeling. West Sussex: Wiley; 2003.

21. Karimlu M, Mohammad K, Meskhani M, Jandaghi GR, Nouri K, Pasha E, et al. Comparison of bayesian with the classical methods in estimating parameters of logistic regression and its application in respiratory. Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research 2006;4(2): 21-33.

22. Kaji Y, Oshika T, Usui T, Sakakibara J. Effect of shear stress on attachment of corneal

پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی اثر یاق لیزر ایریدوتومی محیطی بر روی نیزال و تمپورال قرنیه بررسی شود. همچنین به بیماران در خصوص اهمیت پیشرفت این بیماری و عوارض مبتلا شدن به گلوکوم به اندازه کافی توضیح داده شود تا تمایل افراد به شرکت در مطالعه و مراجعه در طول پیگیری‌های بعدی افزایش یابد.

در مجموع با توجه به نتایج این مطالعه، یاق لیزر محیطی ایریدوتومی بر تعداد و مورفولوژی سلول‌های اندوتلیوم در افراد مشکوک به زاویه بسته اولیه تغییر قابل ملاحظه‌ای ایجاد نکرده است و می‌تواند به عنوان یک روش پیش‌گیری کننده کم‌خطر در این بیماران استفاده شود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران در سال ۱۳۹۳ با کد ۹۳-۰۴-۲۷-۲۵۴۴۹ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران اجرا شده است.

### منابع

1. Geogory L, Louis B, Jayne S. basic and clinical science course. American Academy of ophthalmology 2011;3-7.

2. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. Clin Experiment Ophthalmol 2012;40(4): 341-9.

3. Foster P, Low S. Primary angle closure glaucoma. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitching RA, Crowston JG. Glaucoma medical diagnosis and therapy. City: Publisher; 2009 p. 327-35.

4. Johnson G, Foster P. Can we prevent angle-closure glaucoma? Eye (Lond) 2005;20:1119-24.

5. Ramanjit S. Classification of primary angle closure disease. Curr Opin ophthalmol 2011; 22:87-95.

6. Quigley H, Broman H. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006;90: 262-7.

7. See JLS, Aquino MCD, Aduan J, Chew PTK. Management of angle closure glaucoma. Indian J Ophthalmol 2011;59(1): 82-7.

endothelial cells in association with corneal endothelial cell loss after laser iridotomy. *Cornea* 2005;24: 55-8.

23. George R, Paul P, Baskaran M, Ramesh SV, Raju P, Arvind H, et al. Ocular biometry in occludable angles and angle-closure glaucoma: a population based survey. *Br J Ophthalmol* 2003;87(4):399-402.

24. Ang L, Higashihara H, Sotozono C. Argon laser iridotomy-induced bullous keratopathy a growing problem in Japan. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1613-5.

25. Shimazaki J, Amano S, Uno T, Maeda N, Yokoi N, Group JBKS. National survey on bullous keratopathy in Japan. *Cornea* 2007;26(3):274-8.

26. Youm JH, Heo JH, Kim HM, Song JS. Effects of argon laser iridotomy on the corneal endothelium of pigmented rabbit eyes. *Korean J Ophthalmol*, 2014. 28(1):76-82.

27. Ho T, aFan R. Sequential argon-YAG laser iridotomies in dark irides. *Br J Ophthalmol* 1992;76: 329-31.

28. Yamamoto Y, Uno T, Shisida K, Xue L, Shiraishi A, Zheng X, et al. Demonstration of aqueous streaming through a laser iridotomy window against the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 2006;124:387-93.

29. Panek W, Lee D, Christensen R. The effects of Nd: YAG laser iridotomy on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 1991;111: 505-7.

30. Panek W, Lee DA, Christensen RE. Effects of argon laser iridotomy on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:395-7.

31. Thoming C, Buskirk M, Samples J. The corneal endothelium after laser therapy for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1987;(103):518-22.

## Application of longitudinal models in assessing the effect of prophylactic YAG iridotomy on corneal endothelial cells in primary angle closure glaucoma suspects

**Masoud Salehi**, PhD, Assistant Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. salehi74@yahoo.com

**Narges Roostaei**, PhD student of Biostatistics, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. rousta@sums.ac.ir

**Nasim Vahabi**, PhD student of Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. nasim.vahabi@modares.ac.ir

**Hossein Jamali**, MD, Postchi Eye Research Center, Department of Ophthalmology, Khalili Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. jamali.md\_ophtha@yahoo.com

**Sara Jahanian**, MD, Postchi Eye Research Center, Department of Ophthalmology, Khalili Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. drjahania\_s2009@yahoo.com

**\*Seyed Mohammad Taghi Ayatollahi**, PhD, Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. (\*Correspondence author) ayatolahim@sums.ac.ir

### Abstract

**Background:** Primary angle closure glaucoma is one of the common causes of blindness in the world and methods of treatment are associated with side effects such as loss of corneal endothelial cells. The purpose of this study was to investigate the effects YAG laser peripheral iridotomy on count and morphology of endothelial cells in patients with primary angle closure glaucoma suspects.

**Methods:** In this prospective study, all 34 patients with primary angle closure glaucoma, referring to Poustchi and Motahari Clinics during 2012-13 were exposed to YAG laser peripheral iridotomy. Central count and morphology of endothelial cells were assessed before and 3, 6 and 9 months after YAG laser peripheral iridotomy. Bayesian transition and Bayesian random effects models were used for assessing of count and morphology of endothelial cells.

**Results:** In this longitudinal study, 88.2% (30 patients) of patients were female and 11.8% (4 patients) were male and mean ( $\pm$ sd) of their age were  $53.41 \pm 7.903$  years. None of the variables had significant effect on morphology of endothelial cells and only variable age had significant effect on count of endothelial cells.

**Conclusion:** The results showed that the number and morphology of corneal epithelial cells of primary angle closure glaucoma suspected patients is not affected by YAG laser peripheral iridotomy and thus can be used as a prophylactic procedure with minimal side effects in these patients.

**Keywords:** Bayesian transition model, Bayesian random effects models, YAG laser, Peripheral iridotomy, Primary angle closure glaucoma suspects