

Delayed Corneal Perforation Secondary to Topical Diclofenac Use after LASEK

Jafarinasab MR, MD; Mirbabaei Ghafghazi F, MD; Javadi MA, MD; Karimian F, MD; Einollahi B, MD; Zare M, MD; Mirdehghan A, MD

Purpose: To report a case of delayed corneal perforation secondary to topical diclofenac usage after myopic LASEK and review of literature.

Patients and Findings: A 25-year-old female with history of myopic LASEK 2 months before referred to her surgeon with epithelial defect, stromal thinning and infiltration. She was treated with antimicrobial medications for infectious keratitis for one week. She was then referred to Labbafinejad Medical Center because of lack of response and progressive stromal thinning. Two days after admission, corneal perforation was occurred. Smear and culture of the cornea were negative. She had used topical diclofenac for 6 weeks. After discontinuing the topical medications and conservative measures (oral acetazolamide, patching, simple eye ointment) the perforation started healing.

Conclusions: Prolonged use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs after surface ablation may lead to stromal melting and corneal perforation; therefore, such medications should be used cautiously in these patients especially in high risk groups such as rheumatoid arthritis, dry eye syndrome, ocular surface disorders and neurotrophic keratopathy.

Key Words: corneal perforation, topical diclofenac, LASEK, non-steroidal anti-inflammatory drug

- Bina J Ophthalmol 2006; 11 (4): 564-570.

سوراخ‌شدگی تاخیری قرنیه پس از عمل لازک به دنبال مصرف دیکلوفناک موضعی: معرفی مورد و مروری بر منابع

دکتر محمدرضا جعفری‌نسب^۱، دکتر فیروز میربابایی قفقازی^۲، دکتر محمدعلی جوادی^۳، دکتر فرید کریمیان^۴، دکتر بهرام عین‌اللهی^۵، دکتر محمد زارع^۱ و دکتر علی میردهقان^۶

چکیده

هدف: گزارش یک مورد سوراخ‌شدگی تاخیری قرنیه به دنبال مصرف دیکلوفناک موضعی پس از عمل لازک (LASEK) نزدیک‌بینی و مروری بر منابع موجود.

معرفی بیمار: خانم ۲۵ ساله‌ای که ۲ ماه قبل از مراجعه تحت عمل لازک قرار گرفته بود؛ از یک هفته قبل از ارجاع، با تشخیص زخم عفونی قرنیه، توسط پزشک معالج تحت درمان قرار گرفته بود که به علت عدم پاسخ به درمان‌های معمول آنتی‌بیوتیکی و پیش‌رفت نازک‌شدگی قرنیه، به بیمارستان لبافی‌نژاد ارجاع شد. بیمار دو روز پس از بستری در بیمارستان، دچار سوراخ‌شدگی مرکزی قرنیه گردید. قرنیه، از نظر کشت منفی بود. بیمار سابقه مصرف قطره دیکلوفناک چشمی را به مدت ۶ هفته داشته است. پس از قطع مصرف دیکلوفناک و با درمان‌های نگاه‌دارنده، محل سوراخ‌شدگی خودبه‌خود بسته شد و بیمار مرخص گردید.

نتیجه‌گیری: مصرف طولانی‌مدت داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی موضعی از جمله قطره دیکلوفناک بعد از جراحی‌های رفراکتیو از نوع برداشت سطحی (surface ablation)، می‌تواند منجر به ذوب‌شدگی و سوراخ‌شدگی قرنیه

دکتر محمدرضا جعفری‌نسب - سوراخ‌شدگی قرنیه پس از مصرف دیکلوفناک موضعی

گردد. لذا مصرف این داروها، به ویژه در بیماران در معرض خطر، مانند مبتلایان به آرتريت روماتويد، بیماری‌های سطح چشم، سندرم خشکی چشم و کراتوپاتی نوروتروفیک، باید با احتیاط صورت گیرد.
• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۱، شماره ۴: ۵۷۰-۵۶۴.

• پاسخ‌گو: دکتر محمدرضا جعفری‌نسب (e-mail: jafarinasab@yahoo.com)

۱- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- فلوشیپ قرنیه - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران - پاسداران - بوستان نهم - بیمارستان لبافی‌نژاد - مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۱۸ تیر ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۳ بهمن ۱۳۸۴

مقدمه

لازک نزدیک‌بینی (myopic LASEK) که پس از عمل تحت درمان طولانی‌مدت با قطره دیکلوفناک موضعی بوده است؛ گزارش می‌شود و مروری بر مقالات مرتبط نیز ارائه می‌گردد.

داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، ترکیبات مهارکننده سیکلواکسیژناز هستند که دارای اثرات ضد درد، ضد تب و ضد التهابی ثابت‌شده‌ای می‌باشند. فرآورده‌های موضعی داروهای NSAID برای مصارف چشمی، از اوایل سال ۱۹۹۰ به طور وسیعی در دسترس قرار گرفته‌اند. امروزه کاربرد آن در چشم‌پزشکی متعدد است که از جمله آن‌ها می‌توان به مهار میوزیس حین عمل، مهار التهاب‌های داخل چشمی بعد از عمل، درمان آلرژی‌های چشمی و به تازگی به منظور کنترل درد پس از PRK (کراتکتومی فوتورفکتیو) و سایر روش‌های جراحی اگزیمر اشاره کرد. هم‌چنین از ترکیبات NSAID در سطح وسیعی، برای پیش‌گیری و درمان در ادم سیستوئید ماکولا (CME) بعد از اعمال جراحی داخل چشمی استفاده می‌شود.^{۱-۶}

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۵ ساله اهل آذربایجان غربی است که در اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۴ با تشخیص زخم قرنیه چشم چپ به علت عدم پاسخ به درمان‌های معمول آنتی‌بیوتیکی و پیش‌رفت نازک‌شدگی قرنیه که از یک هفته قبل از مراجعه شروع شده بود؛ به بیمارستان لبافی‌نژاد ارجاع گردید. بیمار سابقه عمل لازک نزدیک‌بینی با میتومایسین C (MMC) را حدود ۶ هفته قبل داشته است که بعد از عمل، تحت درمان با داروهای موضعی بتامتازون ۴ بار در روز، دیکلوفناک ۴ بار در روز و کلرامفنیکل ۴ بار در روز بوده است.

داروهای NSAID موضعی بعد از عمل PRK به منظور کاستن از درد بیماران، اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرند.^۷ هرچند اطلاعات تجربی و بالینی نشان داده‌اند که ترکیبات استروئیدی سبب تأخیر در ترمیم زخم می‌شوند ولی اطلاعات موجود در مورد داروهای NSAID، ضد و نقیض می‌باشند.^۸ تجویز ترکیبات موضعی NSAID به مدت ۳ تا ۴ روز با مقدار توصیه‌شده (که معمولاً نباید بیش از ۴ بار در روز باشد) عموماً بی‌خطر است.^{۹،۱۰} به هر حال، مطالعات تجربی حاکی از آنند که این ترکیبات نیز می‌توانند منجر به تأخیر در ترمیم زخم و در مواردی منجر به عوارض جدی قرنیه‌ای مانند زخم، ذوب‌شدگی و سوراخ‌شدگی قرنیه گردند.^{۱۱-۱۳}

در تاریخچه پزشکی و چشمی بیمار، هیچ‌گونه شواهدی به نفع بیماری، جراحی یا آسیبی خاص که توام با کاهش حس قرنیه یا اکسپوزر (exposure) باشد؛ وجود نداشت. در معاینه قبل از عمل، دید اصلاح‌شده هر دو چشم ۲۰/۲۰ بود و جراحی رفرکتیو برای اصلاح نزدیک‌بینی ۶- دیوپتر برای چشم راست و ۱×۷۰-۶- برای چشم چپ انجام شده بود. توپوگرافی قبل از عمل بیمار طبیعی بود.

نتیجه معاینه در بدو مراجعه به بیمارستان لبافی‌نژاد، نشانگر هایپریمی خفیف ملتحمه بدون کموزیس و بدون ادم پلک‌ها بود. در معاینه با اسلیت‌لمپ، نقص اپی‌تلیومی به اندازه ۳×۴ میلی‌متر در مرکز قرنیه، همراه با نازک‌شدگی پیش‌رفته استروما

در این مقاله، یک مورد سوراخ‌شدگی قرنیه بعد از عمل

در طول مدت بستری، علامتی از عفونت فعال از قبیل ترشحات چرکی، کموزیس، ارتشاح قرنیه و یا هایپویون دیده نشد. پس از قطع مصرف قطره دیکلوفناک و شروع درمان‌های نگاه‌دارنده مانند قطره سیپروفلوکساسین و قرص استازولامید و با بهبود نقص اپی‌تلیومی و بسته شدن محل سوراخ‌شدگی، بیمار مرخص گردید.

بحث

داروهای NSAID از ترکیبات ضد التهابی مهمی هستند که در تمام شاخه‌های پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. شایع‌ترین عوارض جانبی ذکرشده برای داروهای NSAID موضعی عبارتند از سوزش موضعی چشم‌ها و هایپریمی ملتحمه^{۱۴}. همچنین بیماران ممکن است به دنبال مصرف آن‌ها دچار واکنش آلرژیک و ازدیاد حساسیت شوند. سایر عوارض ذکرشده عبارتند از سمیت اپی‌تلیوم قرنیه، تاخیر در ترمیم اپی‌تلیوم، کراتیت و ارتشاح زیراپی‌تلیومی بعد از PRK^{۱۵}، موارد نادر از تشدید آسم^{۱۶}، تشدید زخم قرنیه در یک مورد مدل تجربی کراتیت سودومونایی^{۱۷}.

فعالیت فارماکولوژیک ترکیبات NSAID از طریق مهار سیکلواکسیژناز که به عنوان یک آنزیم در مسیر متابولیک تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلندین‌ها عمل می‌کند؛ اعمال می‌گردد. مهار این آنزیم توسط ترکیبات NSAID سبب کاهش تولید پروستاگلندین‌ها و مدیاتورهای التهابی می‌شود. اسید آراشیدونیک هم‌چنین از یک مسیر ثانویه که توسط آنزیم لپوکسیژناز کاتالیز می‌شود؛ متابولیزه می‌گردد و سبب تولید لوکوترین‌ها، لیپواکسین‌ها و هیدروپراکسی‌ایکوزاتترانوییک اسیدها می‌شود. هم‌چنین مسیر ثالثی که وابسته به P450 می‌باشد نیز توضیح داده شده است.

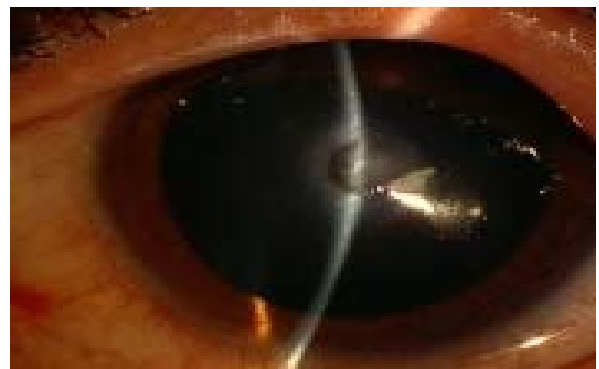
یکی از فرضیه‌ها این است که مهار انتخابی سیکلواکسیژناز توسط ترکیبات NSAID موضعی، به اسید آراشیدونیک امکان می‌دهد تا وارد مسیر متابولیک لپوکسیژناز شود. نتیجه آن، تجمع هیدروپراکسی‌ایکوزاتترانوییک اسیدها و لوکوترین‌هاست که به عنوان عوامل جذب‌کننده قوی برای نوتروفیل‌ها عمل می‌کنند. این عوامل، احتمالاً منجر به ارتشاح نوتروفیل‌ها در قرنیه می‌گردند و تصور می‌شود که تجمع این عوامل در قرنیه، در ایجاد ارتشاح غیرعفونی استروما به دنبال مصرف ترکیبات

و کدورت خاکستری رنگ خفیف در اطراف آن دیده می‌شد. واکنش اتاق قدامی خفیف بود. پس از بستری شدن بیمار در بخش، کشت و اسمیر تهیه شد که نتیجه آن منفی بود. لازم به ذکر است که نتیجه کشت و اسمیر تهیه‌شده در روزهای اولیه مراجعه بیمار به پزشک معالج خودش نیز منفی بوده است.

بیمار پس از بستری شدن، تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفت. دو روز پس از آن، دچار سوراخ‌شدگی در مرکز قرنیه شد که با تخت (flat) شدن اتاق قدامی و نشت میکروسکوپی (microleakage) از محل سوراخ همراه بود (تصویر ۱). با درمان‌های نگاه‌دارنده، محل سوراخ پس از ۲۴ ساعت، خودبه‌خود بسته شد و اتاق قدامی به شکل طبیعی خود بازگشت (تصویر ۲).



تصویر ۱- محل سوراخ‌شدگی در مرکز قرنیه و کدورت خاکستری‌رنگ استروما در اطراف آن مشهود است.



تصویر ۲- پس از درمان‌های نگاه‌دارنده، محل سوراخ‌شدگی بسته شده، اتاق قدامی کاملاً عمیق شده و از میزان کدورت خاکستری‌رنگ استروما کاسته شده است.

NSAID بعد از جراحی فرکتیو، نقش دارد^{۱۵و۱۸}. لوکوترین‌ها، به غیر از کموتاکسی، به عنوان محرک قوی برای دگرانوله شدن نوتروفیل‌ها نیز عمل می‌کنند. گرانول‌هایی که طی پاسخ التهابی توسط نوتروفیل‌ها آزاد می‌شوند؛ دارای کلاژناز و هم‌چنین آنزیم‌های هیدرولیزی هستند. وقتی این مواد در قرنیه رها شوند؛ منجر به شروع ذوب‌شدگی قرنیه خواهند شد^{۱۹}.

از ترکیبات NSAID موضعی، دیکلوفناک ترکیب منحصر به فردی است^{۲۰} که علاوه بر مهار سیکلواکسیژناز، به طور غیرمستقیم، مسیر لیبواکسیژناز را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. دیکلوفناک از طریق افزایش جذب اسید آراشیدونیک به ذخیره تری‌گلیسیرید، سبب می‌شود که اسید آراشیدونیک داخل یاخته‌ای، کم‌تر در دسترس قرار گیرد^{۲۱}. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که ترکیبات NSAID به ویژه دیکلوفناک، ممکن است سبب مهار تکثیر کراتوسیت‌ها در محیط آزمایشگاه شوند و از این طریق، سبب کاهش ترمیم زخم و افزایش خطر زخم شدن قرنیه گردند^{۱۹}. دیکلوفناک در مقایسه با فلوربی‌پروفن و چندین استروئید، اثرات منفی بیش‌تری بر روی ترمیم زخم دارد^{۲۲}.

اثرات نوروتروفیک ترکیبات NSAID موضعی، یکی دیگر از سازوکارهای احتمالی ایجاد ذوب‌شدگی قرنیه می‌باشند. این ترکیبات پس از جراحی فرکتیو، برای تسکین درد به کار می‌روند و معتقدند که ممکن است همانند سوء مصرف داروهای بی‌حس‌کننده موضعی، دارای اثرات نوروتروفیک باشند. هرچند سازوکار دقیق خاصیت ضد دردی این ترکیبات مشخص نیست ولی از آن‌جا که پروستاگلندین‌ها به عنوان مدیاتورهای پاسخ به درد عمل می‌کنند؛ می‌توان گفت که اثر ضد درد آن‌ها، با کاهش تولید پروستاگلندین‌ها اعمال می‌شود^{۱۲}.

هم‌چنین ترکیبات NSAID ممکن است دارای اثراتی بر روی متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPS) باشند؛ به طوری که این ترکیبات در قرنیه‌های زخمی و ذوب‌شده، افزایش می‌یابند. شواهد نشان می‌دهند که MMPS در تخریب استروما و هم‌چنین سایر فرآیندهایی که در خلال زخم‌شدگی قرنیه و ترمیم بافتی مانند اپی‌تلیالیزیشن مجدد و نوچینش (remodeling) اتفاق می‌افتند؛ نقش دارند^{۲۳و۲۴}.

فعالیت MMPS در بافت‌های طبیعی، به ندرت قابل تشخیص است ولی در جریان ترمیم زخم، این پروتئینازها افزایش می‌یابند و دارای نقشی کلیدی در نوچینش ماتریکس خارج

یاخته‌ای هستند^{۲۵}. ژلاتیناز، MMP-۲ و MMP-۹ در بین انواع مختلف MMPS از اهمیت بیش‌تری برخوردارند^{۲۶}. MMP-۲ در نازک‌شدگی قرنیه در مبتلایان به قوز قرنیه نقش دارد^{۲۷}؛ MMP-۹ در تاخیر ترمیم زخم قرنیه موثر است^{۲۸} و MMP-۳ معمولاً در مرحله اول ترمیم زخم استروما پس از PRK و در قرنیه بیماران مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد^{۲۹و۳۰}. علاوه بر افزایش پروتئینازها، ترمیم زخم قرنیه با تغییراتی در ماتریکس خارج یاخته‌ای، مانند رسوب کلاژن‌های نوع III و IV همراه است^{۳۱}. بروز عدم تعادل بین رسوب و تخریب ماتریکس، منجر به سوراخ‌شدگی قرنیه خواهد شد^{۲۶}. MMPS در برخی از شرایط مانند ترمیم زخم بعد از PRK، کراتیت دیابتی و کراتیت‌های ناشی از NSAIDs در قرنیه افزایش می‌یابند^{۳۰،۳۲و۳۳}.

نتایج مطالعات انسانی و حیوانی در اپی‌تلیالیزه شدن مجدد و تاخیر در ترمیم زخم قرنیه ناشی از مصرف ترکیبات NSAID موضعی، ضد و نقیض می‌باشند. مطالعه Assouline و همکاران^۷ نشان داد که ایندومتاسین ۰/۱ درصد، تغییری در ترمیم اپی‌تلیوم قرنیه ایجاد نمی‌کند؛ در حالی که همین مطالعه نشان داد که مصرف کنندگان قطره دیکلوفناک، تاخیر در اپی‌تلیالیزه شدن مجدد قرنیه دارند. مطالعه Hersh و همکاران^{۱۳} نشان داد که استفاده از دیکلوفناک ۰/۱ درصد در قرنیه خرگوش منجر به تاخیر در اپی‌تلیالیزه شدن قرنیه می‌شود؛ در صورتی که مطالعه Sher و همکاران^{۳۴} عکس این موضوع را نشان داد.

در این مقاله بیماری معرفی گردید که به دنبال مصرف طولانی‌مدت NSAID موضعی (۶ هفته) دچار سوراخ‌شدگی قرنیه شد؛ هرچند مصرف هم‌زمان سایر داروهای موضعی به ویژه استروئید، به عنوان عوامل مداخله‌گر مطرح است.

Guidera و همکاران^{۱۹} ۱۶ بیمار را گزارش نمودند که به دنبال مصرف ترکیبات NSAID موضعی دچار عوارض قرنیه‌ای شدند. در مطالعه مزبور، ۲ مورد کراتوپاتی شدید، ۳ مورد زخم قرنیه، ۵ مورد سوراخ‌شدگی قرنیه و ۶ مورد ذوب‌شدگی قرنیه و صلبیه داشتند. در این گروه از بیماران، ۱۱ بیمار سابقه اخیر عمل جراحی آب‌مروارید را داشتند که ۹ مورد از این بیماران به طور هم‌زمان استروئید و آنتی‌بیوتیک نیز مصرف می‌کردند. بیماری‌های سیستمیک همراه در بیماران مطالعه فوق عبارت بودند از آرتریت روماتوئید در ۲ بیمار، سندرم شوگر بدون علامت در یک مورد و روزاسه در ۲ مورد. مدت استفاده از قطره

در ترکیب دیکلوفناک ساخت کشور فرانسه با نام تجاری Novarits وجود ندارد.^{۲۶}

با توجه به دو نوع یافته متفاوت براساس دو مطالعه ذکر شده (افزایش منتشر MMPs در پاسخ به این ماده حلال در برابر افزایش موضعی آن) به نظر می‌رسد که ذوب‌شدگی قرنی ناشی از NSAID با دو سازوکار متفاوت ایجاد می‌شود؛ یکی از آن‌ها واکنشی حاد و سمی است که توام با افزایش منتشر MMP می‌باشد و دومی واکنشی تحت حاد است که با تاخیر در ترمیم زخم همراه است و در این نوع، تجمع موضعی MMP در محل ضایعه دیده می‌شود.^{۲۶}

امروزه افزایش MMP-۹ در محل ضایعه بیش‌تر مورد توجه است؛ این پروتئیناز در قرنیه طبیعی دیده نمی‌شود. به تازگی مشخص شده است که این پروتئیناز در تاخیر ترمیم اپی‌تلیوم پس از دبریدمان قرنیه نقش دارد.^{۲۶} هم‌چنین در موش‌های دچار نقص MMP-۹ میزان ترمیم اپی‌تلیوم قرنیه از سرعت بالایی برخوردار است.^{۲۸} تمام یافته‌های فوق نقش MMPs را در پاتوژنز ذوب‌شدگی قرنیه پس از PRK تایید می‌نمایند. در شرایط طبیعی، بعد از PRK، میزان MMP-۹ در اپی‌تلیوم در حال مهاجرت، افزایش نشان می‌دهد ولی به سرعت پس از عمل، میزان آن به سطح غیر قابل اندازه‌گیری کاهش می‌یابد.^{۳۶}

بر اساس این گزارش و موارد مشابه در مقالات، توصیه می‌نماییم که از مصرف طولانی‌مدت (بیش از ۱۰ روز) ترکیبات NSAID موضعی در بیماران پس از جراحی رفرکتیو از نوع برداشت سطحی که مدتی دچار نقص اپی‌تلیوم هستند؛ خودداری شود.

دیکلوفناک در همه بیماران، حداقل ۱۰ روز بوده است. Hargrave و همکاران^{۳۵} به تازگی ۳ مورد ذوب‌شدگی قرنیه را در بیمارانی که با قطره دیکلوفناک درمان شده بودند؛ گزارش کردند. این عارضه در دو بیمار در ۶ روز اول درمان و در یک مورد با فاصله زمانی بیش از ۵ ماه پس از شروع درمان ایجاد شده بود. Gabison و همکاران^{۲۶} در مقاله دیگری، یک مورد سوراخ‌شدگی قرنیه را پس از PRK نزدیک‌بینی در بیمار مبتلا به دیابت به دنبال مصرف قطره دیکلوفناک گزارش نمودند.

مطالعه Hargrave و همکاران^{۳۵} نشان داد که در سوراخ‌شدگی قرنیه به دنبال مصرف قطره دیکلوفناک، میزان MMPs به طور منتشر در تمام سطوح قرنیه افزایش می‌یابد ولی مطالعه Gabison و همکاران^{۲۶} نشان داد که در اطراف محل سوراخ‌شدگی به دنبال مصرف دیکلوفناک، میزان mRNA تولیدکننده ژلاتیناز A و B و هم‌چنین فعالیت ژلاتینولیزی افزایش یافته است. این مطالعه هم‌چنین نشان داد که میزان MMP-۳ در قسمت قدامی استرومای زخمی‌شده و MMP-۹ در استرومای قدامی و یاخته‌های اپی‌تلیوم پایه در لبه‌های محل سوراخ‌شدگی قرنیه افزایش یافته است.

طبق نظریه Hargrave و همکاران^{۲۵} افزایش MMPs به صورت منتشر و یک‌شکل در بیمارانی که به دنبال مصرف دیکلوفناک دچار سوراخ‌شدگی قرنیه شده بودند؛ به علت واکنش سمی علیه توکوفرسولان (tocophersolan) می‌باشد که به عنوان یک ماده حلال در ترکیب دیکلوفناک به کار می‌رود. این حلال که سبب مهار تکثیر یاخته‌های اپی‌تلیوم و القای آپوپتوزی در یاخته‌های اپی‌تلیوم مجاری شیری پستان می‌شود؛

منابع

- 1- Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Peyeman GA, Liebman HL. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 1982;89:885-890.
- 2- Miyake K, Sakamura S, Miura H. Long term follow up study on the prevention of aphakic cystoid macular edema by topical indomethacin. *Br J Ophthalmol* 1980;64:324-328.
- 3- Yannuzzi LA, Landau AN, Turez AI. Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of topical indomethacin. *Ophthalmology* 1981;88:947-954.
- 4- Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired-comparison, placebo-controlled double masked study. *Ophthalmology* 1990;97:1253-1258.
- 5- Solmon LD. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg*

- 1995;21:73-81.
- 6- Rossetti L, Bujtar E, Castoldi D, Torraza C, Orzalesi N. Effectiveness of diclofenac eye drops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1996;22(Suppl):794-799.
 - 7- Assouline M, Renard G, Arne JL, David T, Lasmolles C, Malecuze F, et al. A prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac versus placebo for the control of pain following excimer laser photorefractive keratectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:365-374.
 - 8- Srinivasan BD, Kulkarni PS. The effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal re-epithelialization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:688-691.
 - 9- Foster W, Ratkay I, Krueger R, Busse H. Topical diclofenac sodium after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg* 1997;13:311-313.
 - 10- Laya N, Bassage S, Vyas S, del Cerro M, Park SB, Aqavella JV. Topical diclofenac following eximer laser: effect on corneal sensitivity and wound healing in rabbits. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:423-427.
 - 11- Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, Eagle RC Jr, Cohen EJ. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1129-1132.
 - 12- Hashizume N, Saika S, Okada Y, Mimoto T, Shimizu K, Ohinisho Y. Effects of anti-inflammatory drugs on migration of the rabbit corneal epithelium. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1499-1502.
 - 13- Hersh PS, Rice BA, Bear JC, Wells PA, Lynch SE, McCuigan LJ, et al. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Arch Ophthalmol* 1990;108:577-583.
 - 14- Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992;36:259-284.
 - 15- Sher NA, Barak M, Daya S, DeMarchi J, Tycci A, Hardten DR, et al. Excimer laser photorefractive keratectomy in high myopia: a multicenter study. *Arch Ophthalmol* 1992;110:935-943.
 - 16- Sheehan GJ, Kutzner MR, Chin WD. Acute asthma attack due to ophthalmic indomethacin [letter]. *Ann Intern Med* 1989;111:337-338.
 - 17- Moreira H, McKonnell PJ, Fasano AP, Silverman DL, Cates TD, Sevanian A. Treatment of experimental pseudomonal keratitis with cyclo-oxygenase and lipo-oxygenase inhibitors. *Ophthalmology* 1991;98:1693-1697.
 - 18- Phillips AF, Szerenyi K, Campos M, Krueger RR, McDonell PJ. Arachidonic acid metabolites after excimer laser corneal surgery. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1273-1278.
 - 19- Ann CG, Jodi IL, Tra JU. Keratitis, ulceration and perforation associated with topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108:936-944.
 - 20- Insel PA. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Elmsford, Ny: Pergman Press; 1990: 669.
 - 21- Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic cascade. *Am J Med* 1986;80(Suppl. 4B):18-23.
 - 22- Lu KL, Wec WR, Sakamoto T, McDonnell PJ. Comparison of in vitro antiproliferative effects of steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human keratocytes. *Cornea* 1996;15:185-190.
 - 23- Fini EM, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanism in corneal ulceration and repair. *Arch Dermatol Res* 1998;290(Suppl):S12-23.
 - 24- Apte RS, Hargrave SL, Fini EM, et al. NSAID and matrix metalloproteinases in postoperative corneal melts. American academy of ophthalmology meeting poster. October 2000, Dallas, TX.
 - 25- Ravanti L, Kahari VM. Matrix metalloproteinase in wound repair [review]. *Int J Mol Med* 2000;6:391-407.
 - 26- Gabison EE, Chastang P, Menashi S, Mourah S, Doan S, Oster M, et al. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology* 2003;110:1626-1631.
 - 27- Collier SA. Is the corneal degradation in

- keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:340-344.
- 28- Mohan R, Chintala SK, Jung JC, Villar WV, McCabe F, Russo LA, et al. Matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) coordinates and effects epithelial regeneration. *J Biol Chem* 2002;277:2056-2072.
- 29- Lu PC, Ye H, Maeda M, Azar DT. Immunolocalization and gene expression of matrix metalloproteinase-9 during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:20-27.
- 30- Saghizadeh M, Brown DJ, Castellon R, Chwa M, Huang GH, Ljubimova JY, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-10 and matrix metalloproteinase-3 in human diabetic corneas: a possible mechanism of basement membrane and intergrin alterations. *Am J Pathol* 2001;158:723-734.
- 31- Anderson JA, Binder PS, Rock ME, Vrabec MP. Human excimer laser keratectomy. Immunohistochemical analysis of healing. *Arch Ophthalmol* 1996;114:54-60.
- 32- O'Brien TP, Li QJ, Sauerburger F, Reviglio VE, Rana T, Ashraf MF. The role of matrix metalloproteinases in ulcerative keratolysis associated with perioperative diclofenac use. *Ophthalmology* 2001;108:656-659.
- 33- Azar DT, Hahn TW, Jain S, Yeh YC, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases are expressed during wound healing after excimer laser keratectomy. *Cornea* 1996;15:18-24.
- 34- Sher NA, Frantz JM, Talley A, Parker P, Lane SS, Ostrov C, et al. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer laser keratectomy. *Refract Corneal Surg* 1993;9:425-436.
- 35- Hargrave SL, Jung JC, Fini ME, Gelender H, Cather C, Guidera A, et al. Possible role of the vitamin E solubilizer in topical diclofenac on matrix metalloproteinase expression in corneal melting. An analysis of postoperative keratolysis. *Ophthalmology* 2002;109:343-350.
- 36- Ye HQ, Azar DT. Expression of gelatinases A and B, and TIMPs 1 and 2 during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39: 913-921.