

# Mitomycin C İle Kombine Trabekülektomi Ameliyatlarında Postoperatif Hipotoni

OCULAR HYPOTONY AFTER TRABECULECTOMY WITH MITOMYCIN C

Zerrin KAPICIOĞLU\*, Avni Murat AVUNDUK\*, Hidayet ERDÖL\*, Kubilay ÇETİNKAYA\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD,  
\*\* Prof.Dr.,Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD, TRABZON

## Özet

Glokom cerrahisinde hoşun onun yüksek olarak bildirilmesine rağmen, postoperatif erken dönemde gözlenen hipotoni önemli komplikasyonlardan biridir ve 4,8-20 arasında değişen oranlarda görülmektedir (1). Ayrıca antimetabolitleri kullandığı glokom ameliyatlarında da hipotoni geliştiği bilinmektedir. Mitomycini uygulanan glokom ameliyatlarında hüüör aközünü dışa akımına karşı subkonjunktival fibrozis ile oluşan direnç azaldığı için bu tip ameliyatlarda postoperatif hipotoni gelişmesi klasik trabekülektomi cerrahisine nazaran daha fazla olarak görülmektedir (8).

Intraoperatif Mitomycini C kullanılan trabekülektomi ameliyatlarında postoperatif hipotoni gelişimi ve bunun dozla ilişkisini incelemek amacıyla /rospektif olarak hastalar incelendi. Çalışmada vakalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta Mitomycini 0.4 mg/ml 5 dk süreyle uygulandı. İkinci grupta ise 0.2 mg/ml 2 dk süreyle uygulandı. İntraoküler basıncın 6 mmHg ve altında olduğu vakalar hipotoni olarak değerlendirildi. Birinci grupta 3 vakada hipotoni gelişirken ikinci grupta hiçbir vakada hipotoni gelişmedi. Ancak postoperatif oküler basınçlar açısından her iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p = 0.11).

**Anahtar Kelimeler:** Trabekülektomi, Mitomycin C, Hipotoni, Glokom

Türk Ophthalmoloji 1998, 7:229-232

Postoperatif hipotoni glokom filtran cerrahisinde korkulan komplikasyonlardan biridir ve tüm fistülizan

Geliş Tarihi: 20.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Zerrin K. APK'1061.Ü.  
K.T.Ü. Tıp fakültesi Lojmanları 35.5  
61 (SO. TRABZON

Türk Ophthalmoloji 1998,

## Summary

Although success rate of trabeculectomy in glaucoma patients are reported to be higher, this operation isn't complication free (1). One of the major problem which is mostly seen in early postoperative phase is hypotony. The rate of hypotony in early postoperative course has been reported between 8-20% of patients. It has also been reported to occur with the adjunctive use of antimetabolites, such as mitomycin C and 5-Fluorouracil. Because Mitomycin C reduces the resistance to aqueous outflow normally provided by postoperative subconjunctival fibrosis, we would expect to see more frequent hypotony after trabeculectomy with Mitomycin C than after standard trabeculectomy (8).

To evaluate the incidence of hypotony in trabeculectomy with Intraoperative Mitomycin C use, we prospectively compared the two different concentrations of Mitomycin C administration on eyes of 18 patients with different glaucoma types. We examined the patients in two groups. In the first group Mitomycin C concentration was 0.4 mg/ml in all eyes and treatment time was 5 minutes, in second group Mitomycin C concentration was 0.2 mg/ml in all eyes and treatment time was 2 minutes. We defined hypotony as intraocular pressure 6 mmHg and lower on two examinations at least four weeks apart and six weeks or more postoperatively. Hypotony occurred in 3 eyes in the first group and in no eyes in the second group. There is no statistically significant association of intraocular pressures between two groups in post operative periods. (p=0.11)

**Key Words:** Trabeculectomy, Hypotony, Mitomycin C, Glaucoma

Türk J Ophthalmol 1998, 7:229-232

ameliyatlarda görülebileceği gibi özellikle Mitomycin C, 5-FU gibi anti metabolitlerin kullanıldığı riskli glokom vakalarında da gelişebilir (1-3).

Post operatif hipotoni iyi bir görme devamlılığı ile birlikte olabileceği gibi bazı vakalarda özellikle uzun sürmesi durumunda makülopati, papilla ödemi, chorioretinal dekolman, retina pigment epitel değişiklikleri ve katarakta yol açtığı bilinmektedir (4).

Mitomycin C Streptomyces caespitosus'dan izole edilen hır alkali ajandır. ONA'ya bağlanarak iücre mitozunu inbibe eder ve protein sentezini etkiler. Tenon kapsülündeki fibroblast proliferasyonunu önlediği ve 1 nıg/tnl gibi > tiksek konsantrasyonunda eyioeidal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ( S ). Deneysel çalışmalarda tek doz Milomyein ( ' u\gılılamasmdau sonra oluşan bleb devamlılığı klasik trabeküleklonı eerrahisindekine göre daha uzun süreli olmaktadır (5). Bu konuda yapılan çalışmalarda intnıoperatiİ\* Mitomyicin C" farklı araştırmacılar tarafından değişik konsantrasyon \e sürelerde uygulanmıştır. Biz yaptığımız/ prospeküf çalışmada İS hastada iıtruoperatif olarak farklı do/ \e sürelerde Milomyein ( " uyguladık ve bunun postoperatif hipotoni ile ilişkisini değerlendirdik.

### Materyel ve Metod

KTÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD'na Mayıs 1994 ve likim 199? yılları arasında başvuran ve riskli glokom grubundan olan IS vaka çalışına kapsamına alındı. Cerrahiden önce tüm vakalara aynı tip maksimal tıbbi tedavi uygulandı, 6 vaka neovasküler glokom, 2 vaka travmatik glokoni. 6 vaka primer açık açılı glokom, 3 vaka entlamatuar glokoni ve bir vaka açılı kapanması glokomu tanısı ile takipte idi. Bütün gözlerde limbus tabanlı konjonktival lambo liazılılandıktan sonra 4x5 mm ebadında "« 50 sklera kalınlığında skleral Hap oluşturuldu. Bu işlem sırasında Bevel lip bıçak kullanıldı. (Visitec Bevel Up No: 11 S.600 eğimli. Visitec Inc Serrasota Ca. USA). Cerrahi sponja 0.4 ing inl ya da 0.2 ingini olarak hazırlanmış Mitomyicin C solüsyonu emdirildi ve birinci gruba 5. ikinci gruba 2 dakikalık sürelerle skleral (lap yatağının üzerine uygulandı. Serbest konjonktiva kenarına Mitomyicin solüsyonu değmemesi için azami gayret gösterildi. Vakaların tümüne bu .sürenin sonunda serum Fizyolojik ile muhtemel göz içi penetrasyonu ve korneal hasarı önlemek amacıyla yara yeri irrigasyonu uygulandı. 1x3 mm boyutlarında trabekiiler doku çıkarıldıktan sonra iridektomi yapıldı. Skleral (lap kenarı 10-0 monotlaman nylon ile aralıklı olarak 4 sütür ile kapatıldı. Konjonktiva ve lenon kapsülü birlikte 10-0 nylon sütür ile konunu

olarak kapatıldı. Cerrahi sonrasında hastalara dexauiei-liazone sodyum Fosfat (1.2 ing.) subkonjonktival olarak, antibiyotik topikal olarak uygulandı. Postoperatif dönemde tüm hastalara topikal Steroid (Prednisolone sodyum fosfat %1) ve sikloplejik (Siklopentolat %1) önerildi. Hastalar bir hafta stire ile hastahane gözlem altında tutuldu. Her gün biyomikroskopi \e Goldmamı applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Postoperatif Seidel testi için özen gösterildi. Taburcu olduktan sonraki dönemde takipleri ilk ay her hafta ikinci ay 15 günde bir ve daha sonra ayda bir gerçekleştirildi.

İstatistiki değerlendirmelerde Wilcoxon Maiched Pair Signed Rank ve Mann-Whitney FJ testi uygulandı.

### Sonuçlar

Çalışmamızda risk altında değişik tip glokoni hastalarını kapsayan 18 vakanın 18 gözü değerlendirildi. Postoperatif ortalama 6 ay takibi olan hastalarda son kayıtlar gözden geçirildi. Birinci gruptaki yakaların preoperatif ve postoperatif göz içi basınç değerleri 38(21-56) ve 11(5-14) olarak değerlendirildi. İkinci gruptaki hastaların ise sırayla 42(28-48) ve 14(9-18) olarak değerlendirildi.

Birinci gruptaki hastalarda preoperatif ve postoperatifson takipler arasındaki göz içi basınç değerleri ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptandı (p=4.4x10<sup>-4</sup> p<0.05).İkinci gruptaki hastalarda da aynı şekilde preoperatif ve postoperatif takipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=1.83x10<sup>-4</sup> p- 0.05).

Birinci ve ikinci grup postoperatif basınç değerleri bakımından birbiri ile kıyaslandığında ise anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.11).

Hastaların preoperatif görme keskinliği değerlendirildiğinde 6 vaka absolut ve vakaların hepsi neovasküler glokoni tanısı ile takipte idi. Travmatik glokom tanısı alan iki vakada gönne keskinliği ışık hissi seviyesinde, diğer vakalarda 0.2-0.4 arasında değişkenlik gösteriyordu. Postoperatif takiplerde üç vakada oküler hipotoni gelişmesine rağmen görme keskinliğinde bir değişiklik saptanmadı.

**Tablo 1.** Vakaların preoperatif ve postoperatif intraoküler basınç değerleri

	Grup I Median (Min-Max)	Grup II Median (Min-Max)	p*
Preoperatif	38 (21-56)	42 (28-48)	0.917
Postoperatif	11 (5-14)	14 (9-18)	0.11
p**	0.000044, p<0.05	0.0000018, p<0.05	

\* G1-G2 karşılaştırması

\*\* Preoperatif - Postoperatif değerlerin karşılaştırılması

**Tablo 2.** Komplikasyonlar

	<u>Mitomycin C Dozu</u>			
	<u>0.4 mg/ml</u>		<u>0.2 mg/ml</u>	
	No	%	No	%
Korneal Epitel Defekti	3	33.30	1	11.10
Yara yerinden sızıntı	2	22.20	1	11.10
Hifema	0	0.00	2	22.20
Koroidea dekolmanı	1	11.10	2	22.20
Hipotoni	3	33.30	0	0.00
Sıg ön kamara	0	0.00	3	33.30

Çalışmamızda 9 vakalık hasta grubunda intraoperatif olarak Mitomycin t? 0.4 mg/ml konsantrasyonda ve 5 dk süreyle skleral yatağa uygulanmış ve bu hastaların posiooperatif takibinde 3 vakada erken dönemde hipotoni gelişmiştir (Post operatif III. Haftada). Hipotoni gelişen vakaların görme keskinliğinde bir değişiklik saptanmamış ve ikinci ayın sonunda hipotoni düzelmiştir. İkinci dokuz kişilik grupta ise 0.2 mg/ml konsantrasyonda ve 2 tik süreyle uygulanmış ve hiç birinde hipotoni gözlenmemiştir.

Oküler hipotoni dışında yara yerinden sızıntı, sıg ön kamara ve koroidea dekolmanı gibi komplikasyonlar sekel bırakmadan düzelmiştir. Korneal epitel defekti birinci grupta 3 hastada gözlenmiş, ikinci grupta 1 hastada gözlenmiştir. Epitel defekti trabekülektomi bölgesine yakın ve punkat yerleşim göstermiş olup 3-24 günde kendiliğinden kaybolmuştur. Koroidea dekolmanı her iki grupta da gözlenmiştir. III. haftada tamamen düzelmiştir.

### Tartışma

Glokoni IIUran cerrahisinde amaç intraoküler basıncı belli bir seviyeye düşürmek ve böylece optik sınır ve görme alanında oluşabilecek hasarı minimize indirmektir (1). Bu amaçla özellikle son on yılda uygulama tıknma giren anti meabolillerle kısmen de olsa özellikle riskli glom vakalarında arzu edilen amaca ulaşılmış gibi görünmektedir (4,4). Intraoperatif olarak Mitomycin C kullanılarak yapılan trabekülektomi ameliyatları bir takım komplikasyonlar da beraberinde gündeme getirmiştir. Bu komplikasyonlardan bir tanesi oküler hipotoni olup uzun sürmesi durumunda makülopati ve kalıcı görme hasarına neden olmaktadır (1-5).

intraoperatif olarak Mitomycin C kullanılarak yapılan trabekülektomi ameliyatlarında hipotoni gelişme oranı çeşitli yayınlarda farklılık göstermektedir (1,2,4-6). C"heri ve arkadaşlarının çalışmasında risk altındaki glom vakalarında, ki bunların hepsi daha önceden bir kez klasik trabekülektomi cerrahisi geçirmiş ve afak, neovasküler glom, travmatik glom ve enflamuar

glom nedeniyle takip altında olan vakaları kapsamaktadır, farklı kontrasyonlarda Mitomycin C uygulanmış ve sadece 2 vakada (%4.4) uzun süren hipotoni gözlenmiştir. Chen ve grubu çalışmalarında 0.4 mg/ml konsantrasyon ile hipotoni geliştiğini, 0.2 mg/ml'den düşük konsantrasyonda cerrahın başarısız kıklığını ve uygun doz aralığının 0.2-0.4 mg/ml anısında okluğunu belirtmiştir (7). Farklı olarak Zacharia ve grubu (8) %37,2 oranında hipotoni bildirmişlerdir. Bu çalışmada mitomycin C 0.4 mg/ml konsantrasyonda ve 3.5 ile 7 dakika arasında değişen sürelerde uygulanmış ve süre arttıkça hipotoni gelişme riski de artış göstermiştir. Türker ve arkadaşlarının çalışmasında ise Mitomycin C 0.2 mg/ml konsantrasyonda 14 vakada uygulanmış ve hipotoni gözlenmemiştir (9). Bizim çalışmamızda ise 0.4 mg/ml Mitomycin C uyguladığımızda 9 vakanın 3'ünde hipotoni gelişti ve süre faktörünün hipotoni gelişiminde önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Jampel Mitomycin C'yi farklı konsantrasyonlarda insan tenon kapsülüne fibroblastlarla uygulamış ve 5 dakikalık sürede %90, 1 dakikalık sürede ise %77 fibroblast proliferasyonunda inhibisyon gözlemlemiştir. Bu çalışmada zaman faktörü çok önemli gözükmektedir, fakat bu çalışmada fibroblast migrasyonu, kollajen üretimi ve lokal vasküler faktörler incelenmemiştir. Muhtemelen bu faktörler de cerrahi sonucu etkilemektedir. Mitomycin C'nin 0.2 mg/ml veya 0.4 mg/ml konsantrasyonlarının bile sklerada fibroblastlar üzerinde uzun süreli bir etki meydana getirdiği saptanmıştır. Fibroblastlar üzerindeki bu inhibitör etkinin cz az 36 gün sürdüğü gözlenmiştir (10).

Vakalarımızda postoperatif dönemde hipotoni gelişen vakalar da dahil olmak üzere görme keskinliğinde bir değişiklik olmamıştır. Görme keskinliğindeki azalmaya intraoküler basınç dışında başka faktörler de katkıda bulunmaktadır. Örneğin sklera sertliği koroiddeki yapısal değişiklikler ve ekstraoküler kas umusu gibi. Ayrıca hipoton makülopati, ehorio retinal kıvrımlar ve pigment epitel değişiklikleri uzun süren hipotoni sonucu daha belirgin ve kalıcı olmaktadır. Muhtemelen bu

değişikliklerin olmayışının görme keskinliğinin aynı kalmasına neden olduğunu yorumlayabiliriz.

Costa ve arkadaşlarının çalışmasında 0.2 mg/ml Mitomycin C ile daha düşük göz içi basınç değerine ulaşılmasına rağmen hipotoni ile ilgili kısa sürede gelişebilecek komplikasyonlarda bir azalma gözlenmemiştir. Costa (11) ve Kitazawa (12) 0.4 mg/ml doz ile oluşan koroidea dekolmanı ve sığ ön kamara görülme insidansını benzer rapor etmişlerdir. Muhtemelen burada vakaların çoğunda aşırı filtrasyon sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanında aköz üretiminin silier cisimdeki toksik değişikliklere bağlı olarak azalması da söz konusudur (11). Mitomycin C'nin kornea endoteline, silier cisim ve iris dokusuna toksik olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle düşük konsantrasyonda uygulamanın da birtakım avantajları olduğu öne sürülmektedir (10,13).

Kitazawa (12) çalışmasında primer cerrahi uyguladığı grupta 0.2 mg/ml konsantrasyonda kornea hasarı gözlenmemiştir. Biz de çalışmamızda düşük konsantrasyon uyguladığımız grupta daha az kornea komplikasyonunu gözledik ve sonuçlarımız literatür ile uyum göstermiştir. Mitomycin C uygulanan gözlerde sklera yüzeyinin elektron mikroskopik incelemesi sırasında hücre, kollajen fibril ve diğer ara madde üzerindeki anelliğe bağlı mekanik zedelenme gözardı edilmemiştir. Mitomycin C uygulanan gözlerde fibril ve ara madde ile bunları sentezleyen hücrelerde (fibroblast) azalma olmaktadır. Silier cisim komşu bölge ise Mitomycin C uygulamasından en az etkilenmektedir (14).

Mitomycin C ile yapılan çalışmalarda optimal doza ve minimal komplikasyona ulaşabilmek için çeşitli merkezlerde devam edilmektedir. Çalışmamızda hasta sayımızın az ve takip süremizin kısa olmasına rağmen trabekülektomide yardımcı kemoterapötik ajan olarak Mitomycin C kullanımının sonuçları cesaret vericidir.

Bu çalışmada biz 0.4 mg/ml Mitomycin C ile 0.2 mg/ml Mitomycin C uyguladığımız vakalarda göz içi basınç değerleri ve komplikasyon oranlarını karşılaştırmayı amaçladık. 0.4 mg/ml ve 0.2 mg/ml Mitomycin C uygulanan her iki grupta da oküler basınç değerleri efektif olarak düşürülürken, 0.2 mg/ml Mitomycin C uygulanması ile görülen komplikasyon oranlarının 0.4 mg/ml Mitomycin uygulanan gruba göre daha az olduğunu gözlemledik. Vaka sayımız yetersiz olmasına karşın bu ön

çalışmadaki sonuçlarımız 0.2 mg/ml konsantrasyondaki Mitomycin C'nin 0.4 mg/ml Mitomycin C'ye tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak uygun konsantrasyonun ve sürenin belirlenmesi ile, bu metodun uzun süreli etkinliğinin ve güvenilirliğinin saptanması için ileri çalışmalar gereklidir. Biz kliniğimizde halen 0.2 mg/ml ile bu çalışmayı yürütmekteyiz ve istenilen post operatif intraoküler basınç değerlerini ve uzun dönemde görülebilecek komplikasyonları ileri yıllarda summayı amaçlıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Chen CW, Huang HT, Bair JS et al. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *Ocul Pharmacol* 1990; 6:175.
2. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991; 98:315.
3. İzgi B, Yıldırım A, Dokuyucu M, Türker G. Trabekülektomide yardımcı bir Kemoterapötik Ajan olarak Mitomisin C kullanımı. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1993; 23: 446-9.
4. Pederson JE. Ocular hypotony. In: Ritch R, Shields MB and Krissin T eds. *The Glaucomas*. St. Lois: CV Mosby, 1989; 287-90.
5. Bergstrom TJ, Wilkinson S, Skuta GL, Wamick RL, Elner VM. The effects of subconjunctival mitomycin C on glaucoma filtration surgery in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1725.
6. Mirza GE, Karaküçük S, Dogen H, Erkinç K. Filtering surgery with mitomycin C in uncomplicated glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 155-61.
7. Chen CW, Huang HT, Shen MM. Enhancement of IDP control effect of trabeculectomy by local application of anticancer drug. In: *Acta XXV Gbeithum Ophthalmologicum (Rome)*. Amsterdam: Kugler & Ghedini 1986; 2: 1487, 91.
8. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Journal of Ophth*. 1993; 116: 314-26.
9. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology* 1992; 99: 1471.
10. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, et al. Five minutes treatments with 5 FU and mito - C have long - term effects in vivo on conjunctival and scleral fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1150-54.
11. Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP et al. Low-dose mitomycin C Trabeculectomy in Patients with Advanced Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 1996; 53: 193-9.
12. Kitazawa Y, Matsushita HS, Yamanoto T et al. Low-dose and High-dose mitomycin Trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1624-28.
13. Derick RJ, Pasquale L, Quigleyl A et al. Potential toxicity of mitomycin C (letter). *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1635.
14. Turaçlı E, Gündüz G, Aktarı G, Sencar H. Mitomisin ile Trabekülektomi sonuçları. XXVII. Ulusal Kongre Bülteni 1993; 11: 1211-15.