

Yüksek Riskli Glokom Cerrahisinde Düşük Doz 5-Florourasil İle Mitomisin-C Uygulamalarının Uzun Dönem Sonuçları

LONG-TERM OUTCOMES OF LOW-DOSE 5-FLUOROURACIL VERSUS MITOMYCIN-C IN HIGH-RISK GLAUCOMA SURGERY

Cengiz AKARSU*, Merih ÖNOL**, Berati HASANREİSOĞLU**

* Yrd.Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, KIRIKKALE

**Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Amaç: Yüksek riskli glokom olgularında, ameliyat sonrası düşük doz 5-florourasil (5-FU) ile ameliyat sırasında mitomisin-C (MMC) uygulamalarının etkinliğini ve güvenirliliğini karşılaştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D.

Gereç ve Yöntem: Yüksek risk glokom özelliklerini taşıyan 36 olgunun 36 gözü, retrospektif, kontrollü çalışmada değerlendirildi. On dokuz göze trabekülektomi sonrasında subkonjonktival 5-FU (toplam 15-25 mg) enjeksiyonları yapıldı. On yedi göze ise operasyon sırasında MMC (0.4 mg/ml, 3 dk) uygulandı. Göz içi basıncının (GİB) ilaçla veya ilaçsız 21 mm Hg ve altında olması başarı olarak kabul edildi.

Bulgular: Bir yıl sonunda başarı, 5-FU grubunda %73.6, MMC grubunda %82.3 idi. Beş yıl sonunda toplam başarı 5-FU grubunda %52.6 ve MMC grubunda %63.5 olarak saptandı. Başarı oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.5$). Beş yıl sonunda ortalama GİB, MMC grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.001$). İlaç kullanımı ($p=0.80$), bleb görünümü ($p=0.20$), son görme keskinliği ($p=1.00$) ve komplikasyonlar ($p>0.05$) açısından iki grup arasında fark tespit edilmedi.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda, hem 5-FU'in hem de MMC'in yüksek riskli glokom olgularında uzun dönemde, GİB'ni etkin şekilde düşürdükleri ancak, MMC'nin GİB'ni daha iyi kontrol ettiği kanısı ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Trabekülektomi, Yüksek risk, 5-Florourasil, Mitomisin-C

T Klin Oftalmoloji 2003, 12:192-199

Summary

Objective: To compare low dose postoperative 5-fluorouracil (5-FU) with intraoperative mitomycin-C (MMC) for efficacy and safety as an adjunct to trabeculectomy in high-risk glaucoma patients.

Institution: Department of Ophthalmology, School of Medicine, Gazi University, Ankara.

Materials and Methods: In a retrospective, nonrandomized comparative trial, 36 eyes of 36 patients at high-risk for failure of trabeculectomy underwent glaucoma filtering surgery with either postoperative subconjunctival low-dose (total 15-25 mg) 5-FU injections (19 eyes) or intraoperative application of MMC (0.4 mg/ml, 3 min, 17 eyes). Success was defined as intraocular pressure (IOP) of ≤ 21 mmHg with or without medications.

Results: Overall success at 1 year was 73.6% in the 5-FU group and 82.3% in the MMC group. The cumulative 5 years success was 52.6% in the 5-FU group and 63.5% in the MMC group. The difference between the groups was not statistically significant ($p=0.5$). The postoperative mean IOP at 5 years was lower in eyes receiving MMC than that of eyes receiving 5-FU ($p=0.001$). There was no significant difference in number of medications ($p=0.80$), appearance of blebs ($p=0.20$), final visual acuity ($p=1.00$), and complications ($p>0.05$).

Conclusions: Although both 5-FU and MMC appear to have good IOP control in high-risk patients, MMC results in a greater decrease in IOP than 5-FU.

Key Words: Trabeculectomy, High-risk glaucoma, 5-Fluorouracil, Mitomycin-C

T Klin J Ophthalmol 2003, 12:192-199

Sklera flebi dışında gelişen skar nedeniyle göz içi basıncının (GİB) yükselmesi, trabekülektomi sonrasında başarısızlığın en önemli nedenidir (1,2). Genç yaş, üveit, afaki veya psödofaki,

neovaskularizasyon, daha önce başarısız filtrasyon cerrahisi veya konjonktival cerrahi bu iyileşme cevabında artışa neden olur (3). Konjonktiva ve Tenon kapsülü kaynaklı fibroblastlar bu cevabın en

önemli elemanlarıdır (1,2). Günümüze kadar pek çok ilaç, fibroblast aktivitesini baskılamak için kullanılmıştır (4-8). Yıllar içinde, 5-florourasil (5-FU) ve mitomisin-C (MMC) kullanımı dikkat çekecek kadar artmıştır. 5-FU hücre siklusunun S fazını etkilemesine karşın MMC hücre siklusunun her döneminde etkilidir. Bu nedenle, MMC ile kısa süre temas fibroblast proliferasyonunda önemli inhibisyona neden olabilmektedir (6,8).

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışma, yüksek riskli glokom olgularında 5-FU ve MMC'nin etkinliğini göstermiştir (9-17). 5-FU, genellikle ameliyat sonrası ilk 2 hafta süresince toplam 105 mg gibi yüksek dozda kullanılmaktadır (ilk hafta her gün 2 X 5 mg ve ikinci hafta günde 5 mg) (9-11). 5-FU'nun bu yüksek dozda uygulanması, hastanın hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Ayrıca, tekrarlayan enjeksiyonların neden olduğu huzursuzluğa, kornea epitel defektlerine ve blebten sızıntıya da neden olabilmektedir (9-11). İntraoperatif MMC uygulaması, 5-FU kullanımına ait dezavantajlarını ortadan kaldırmıştır. Bununla beraber, MMC, endoftalmi ve hipotoni gibi gözün ve görmenin kaybına neden olabilecek ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (18-22). Weinreb, klinik cevaba göre, 5-FU dozunun ayarlanmasının hastanın uyumunu ve tedavinin başarısını artırdığını, hastanede kalış süresini ve komplikasyonları azalttığını belirtmiştir (23).

Bu bulgular ışığında, ameliyat sonrası düşük doz 5-FU enjeksiyonları ile ameliyat sırasında MMC uygulamasının uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılmasının yüksek riskli glokom olgularında tedavi seçiminde yararlı olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle, retrospektif, kontrollü bu çalışmada, yüksek riskli glokom olgularında ameliyat sonrası subkonjonktival düşük doz 5-FU enjeksiyonları ile ameliyat sırasında MMC uygulamalarının uzun dönem sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi tarafından, Aralık 1992 ile Aralık 1998 tarihleri arasında yüksek riskli glokom tanısı ile trabekülektomi uygulanmış olgular (36 olgunun 36 gözü) çalışma kapsamına

alındı. Kornea kalınlığını etkileyen skar, ödem gibi Goldmann applanasyon tonometresinin kullanılmadığı olgular, 18 yaşından küçük olgular ile operasyon öncesi göz içi basıncının 21 mm Hg'nın altında olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgularda trabekülektomi için yüksek risk sayılan özelliklerden en az biri mevcuttu (üveit, daha önce başarısız trabekülektomi veya konjonktival cerrahi, afaki veya psödoafaki, rebeosis iridis, genç yaş). Maksimum ilaç tedavisine rağmen GİB kontrolü sağlanamayan, görme alanı kaybında veya optik sinir başı çanaklaşmasında genişleme saptanan olgulara 5-FU veya MMC ile trabekülektomi uygulandı.

1990'lı yılların başında, tüm dünyada olduğu gibi kliniğimizde de yüksek riskli glokom olgularında ameliyat sonrası dönemde subkonjonktival 5-FU enjeksiyonları uygulanmıştır. Ancak, daha sonraki yıllarda, ameliyat sırasında MMC kullanımı dünyada yaygınlaşmıştır. 1990'ların ortasından sonra tüm dünyada olduğu gibi, kliniğimizde de yüksek riskli glokom olgularında daha sıklıkla MMC kullanılmıştır.

Olguların ameliyatları, tek bir cerrah tarafından yapılmıştır. Tüm olgulara, lokal veya genel anestezi uygulandıktan sonra göz spekulum ile açılmış ve üst rektus 4/0 ipek sütür ile askıya alınmıştır. Limbustan 6 mm-8 mm uzaklıktan, iki saat kadranı boyunca, konjonktiva ve Tenon limbusa paralel olacak şekilde makas ile kesilerek açılmıştır. Bu insizyondan, korneoskleral limbusa kadar Tenon kapsülü, skleradan künt disseksiyon ile ayrılmıştır. Bipolar koter ile hemostaz sağlanmıştır. Korneoskleral limbusta, tabanı en az 5 mm-6 mm olacak şekilde üçgen sklera flebi hazırlanmıştır. Lameller sklera flebi, keskin disseksiyon ile üçgenin tepesinden tabanına doğru oluşturulmuştur. Limbusta 1 mm'lik gri hat açığa çıkartılana kadar disseksiyona devam edilmiştir. Takiben, 1x4 mm boyutundaki dikdörtgen trabekülüm bloğu çıkartılmıştır. Trabekülümün çıkartıldığı alandan, makas yardımı ile periferik iridektomi uygulanmıştır. Sklera, 10/0 monofilament tek sütürler ile kapatılmış ve üçgen sponç ile flep kenarına dokunulduğunda az miktarda aköz drenajı gözlendiğinde sütürasyona son verilmiştir (2-4 sütür). Tenon, 8/0 vikril ile tek tek, konjonktiva ise 7/0 ipek ile

kontinü tarzında kapatılmıştır. Konjonktival kesi gentamisin ile yıkanarak ameliyata son verilmiştir. Tüm olgularda, ilk 1 hafta gentamisin damla günde 5 kez bir damla ve %1 deksametazon damla ilk iki gün saat başı, daha sonra günde 5 kez bir damla kullanılmıştır. Bir haftanın sonunda, antibiyotik kesilmiş ve haftalar içerisinde de deksametazonlu damla azaltılarak kesilmiştir. Konjonktiva sütürü 10 gün sonunda alınmıştır. Bu aşamadan sonra, yeterli bleb izlenmeyen olgulara, kısa süreli dijital masaj yapmaları önerilmiştir.

5-FU grubunda subkonjonktival 5-FU enjeksiyonları ameliyat bitiminde ve takip eden 4 gün boyunca trabekülektomiden 180° ve limbustan 8-10 mm uzağa 5 mg (0.5 ml, 10 mg/ml konsantrasyonunda) dozunda tuberkülin iğnesi kullanılarak uygulanmıştır. Enjeksiyonlar sonunda, pamuk uçlu aplikatör ile bu bölgeye baskı yapılarak ilacın subkonjonktival alanda kalması sağlanmıştır. 5-FU, en az 15 mg, en çok 25 mg (ortalama 22.4 mg) dozunda uygulanmıştır. Kornea punktat epitelyopati saptanan olgularda, 5-FU enjeksiyonlarına devam edilmesine karşın sığ ön kamara veya yara yerinde sızıntı mevcudiyetinde enjeksiyonlara ara verilmiştir.

MMC grubunda ise konjonktiva disseksiyonu sonrasında 0.4 mg/ml konsantrasyonunda MMC emdirilmiş sponçlar konjonktiva ile sklera arasında

3 dk süresince uygulanmıştır. MMC uygulanan bölge sponçlar ile kurularak operasyon yukarıda bahsedildiği şekilde tamamlanmıştır.

Operasyon öncesi yaş, cinsiyet, en iyi görme keskinliği, GİB ve ilaç tedavi düzeyi ile operasyon sonrası takiplerde GİB, en iyi görme keskinliği, ilaç tedavi düzeyi, lensin ve blebin durumu ile gelişen komplikasyonlar hasta kayıtlarından elde edildi.

Cerrahi başarı; ameliyat sonrası ilaçla veya ilaçsız GİB'in 21 mm Hg ve altında olması, cerrahi başarısızlık; medikal tedaviye rağmen GİB'in 21 mm Hg'nin üzerinde olması veya ek cerrahi müdahalenin uygulanması olarak tanımlandı. Başarısızlık olarak kabul edilen olgularda ve kontrol randevularına gelmeyen olgularda, cerrahi başarı en son muayene bulgularına göre belirlendi.

İstatistiksel analizde Student's *t* testi, Fisher's exact test, ki-kare testi, Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve Log rank testi kullanıldı. P değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ameliyat sonrası 5-FU enjeksiyonu yapılan 19 olgu ile ameliyat sırasında MMC uygulanan 17 olgu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmamıştır (Tablo 1). Risk özellikleri 5-FU

Tablo 1. Olguların Genel Özellikleri

	5-Florourasil	Mitomisin-C	p
Olgu sayısı	19	17	
Ortalama yaş (yıl)	47.94 ± 13.74	49.05 ± 14.90	0.81*
Yaş aralığı	24-79	23-70	
Cinsiyet			1.00†
Kadın	8	7	
Erkek	11	10	
Risk Özellikleri			>0.05†
Genç yaş††	8	5	
Uveit	3	2	
Afaki / psödoafaki	9	5	
Rubeozis	1	0	
Geçirilmiş konjonktival cerrahi	9	7	
Ameliyat öncesi ilaç	1.68 ± 0.74	1.76 ± 0.97	0.80*
Ortalama takip (ay)	44.47 ± 29.17	40.00 ± 23.91	0.61*
Takip aralığı (ay)	1-75	1-70	

* Student's *t* test

† Fisher's exact test

†† Yaş < 40 yıl

grubunda daha fazla görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır (Tablo 1).

5-FU grubundaki olgular, ortalama 44.47 ± 29.17 ay takip edilmelerine karşın MMC grubundaki olgular, ortalama 40.00 ± 23.91 ay takip edilmişlerdir ($p=0.61$). İlk 6 ay içerisinde başarısızlık olarak kabul edilen ve bu nedenle daha fazla bilgi edinilmeyen 6 olgu dışında kalan 30 olgu en az 6 ay takip edilmiştir. 5-FU grubunda, çalışma süresi içerisinde 9 olguda trabekülektominin başarısız olduğu izlenmiştir. MMC grubunda ise 6 olgu başarısız olarak değerlendirilmiştir. 5-FU ve MMC gruplarında 1. yılda (%73.6 ve %82.3) ve 5. yılda (%52.6 ve %63.5) toplam trabekülektomi başarısı açısından fark tespit edilmemiş ve takip süresince her iki gruba ait başarı grafikleri paralel olarak izlenmiştir ($p=0.5$, Log rank testi) (Şekil 1).

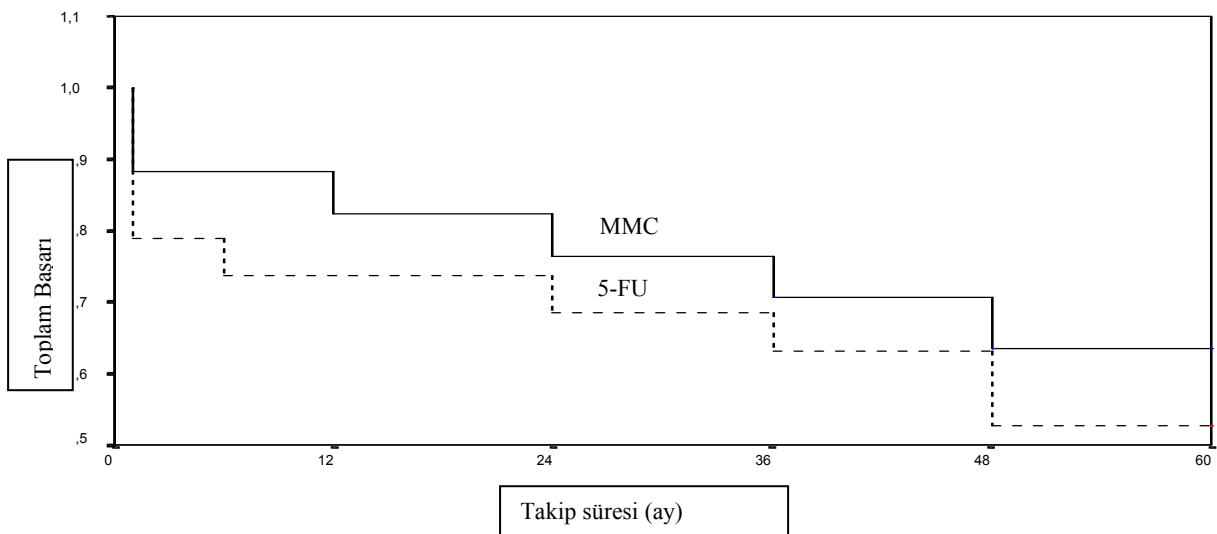
Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde ortalama GİB değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Ameliyat öncesi GİB açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.32$). Ameliyat sonrası dönemde ise tüm ölçümlerde GİB'ı, MMC grubunda daha düşük ölçülmesine rağmen ameliyat sonrası 2. yıldan itibaren aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği saptanmıştır. Ameliyat öncesi dönemde, iki grup arasında ilaç kullanımı açısından fark izlenmemiştir

($p=0.80$). Ameliyat sonrası dönemde ise ilaç kullanımı, tüm kontrollerde ameliyat öncesi döneme oranla anlamlı şekilde azalmasına ($p<0.001$) rağmen iki grup arasında fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Düzeltilmiş görme keskinliğinde iki veya daha fazla Snellen sırası değişikliğinin olması veya bir alt görme düzeyine azalma (parmak sayma düzeyinden el hareketleri düzeyine düşme gibi) anlamlı olarak değerlendirildiğinde, 5-FU grubunda 17 (%89.5) gözde ve MMC grubunda 15 (%88.2) gözde görme keskinliğinin korunduğu veya arttığı tespit edilmiştir ($p=1.00$). Her iki grupta da iki gözün düzeltilmiş en iyi görme keskinliklerinin azaldığı saptanmıştır.

Son kontrolde, 5-FU grubunda yer alan 19 gözün 8'inde (%42.1) ve MMC grubunda yer alan 17 gözün 12'sinde (%70.6) ince duvarlı, polikistik görünümde tip-1 blebin geliştiği saptanmıştır. Kabarık olmayan tip-2 bleb ise 5-FU grubunda 6 (%31.6) gözde, MMC grubunda 2 (%11.8) gözde izlenmiştir. Subkonjonktival fibrozis ile giden, filtrasyona izin vermeyen tip-3 bleb ise 5-FU ve MMC gruplarında sırasıyla 5 (%26.3) ve 3 (%17.6) gözde tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bleb görünümü açısından takip süresince iki grup arasında fark olmadığını göstermiştir ($p=0.20$).

Ameliyat sonrası takip süresi boyunca gelişen komplikasyonlar Tablo 3 de gösterilmiştir. İki grup



Şekil 1. Kaplan-Meier sağ kalım analizi takip süresince her iki grubun toplam başarı grafiklerinin paralel seyrettiğini ve bu açıdan iki grup arasında fark olmadığını göstermektedir ($p=0.5$, Log rank test)

Tablo 2. Ortalama göz içi basınç değişimi (GİB, mmHg)

	5-Florourasil		Mitomisin-C		p*
	n	GİB	n	GİB	
Ameliyat öncesi	19	32.94 ± 10.58	17	30.05 ± 6.59	0.32
1. ay	19	19.52 ± 9.26	17	14.70 ± 5.84	0.07
6. ay	15	17.60 ± 5.87	15	12.93 ± 4.54	0.02
12. ay	14	16.07 ± 3.51	15	13.73 ± 5.79	0.19
18. ay	14	15.78 ± 3.57	14	12.64 ± 4.68	0.06
24. ay	14	16.35 ± 3.71	14	12.85 ± 4.60	0.04
36. ay	13	17.07 ± 3.86	13	13.00 ± 3.63	0.01
48. ay	12	17.58 ± 4.01	10	13.80 ± 3.22	0.02
60. ay	10	17.50 ± 1.65	6	14.67 ± 1.03	0.001

* Student's *t* test**Tablo 3.** Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	5-Florourasil	Mitomisin-C	p*
Ameliyat sırasında			
Vitreus kaybı	1	0	1.00
Hemoraji	1	0	1.00
Lens teması	0	1	0.47
Ameliyat sonrasında			
Bleb sızıntısı	1	0	1.00
Koroid dekolmanı	1	0	1.00
Hifema	4	0	0.10
Hipotoni	1	3	0.32
Kornea problemi	2	0	0.48
Sığ ön kamara†	6	4	0.71
Katarakt	1	1	1.00
Enkapsüle bleb	2	2	1.00
Endoftalmi	0	0	

† Ön kamara derinliğinin ameliyat öncesi dönemin en az yarısı kadar daralması.

* Fisher's exact test

arasında komplikasyonlar açısından fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Her iki grupta da en sık, sığ ön kamaranın geliştiği saptanmıştır (5-FU grubunda %31.6, MMC grubunda %23.5). Tüm olgularda, sığ ön kamara iki hafta içerisinde konservatif tedavi ile düzelmiş ek müdahaleye gerek kalmamıştır. 5-FU uygulanan olgularda diğer sık gelişen komplikasyonlar, hifema (%21.1), kornea epitel defektleri (%10.5) ve enkapsüle bleb (%10.5) olarak saptanmıştır. Buna karşın MMC uygulanan olgularda hipotoni (GİB<6 mm Hg) (%17.6) ve enkapsüle bleb (%11.8) sık olarak izlenmiştir.

Hipotoni saptanan gözlerin düzeltilmiş görme keskinliklerinde takip süresi içerisinde değişiklik olmadığı için ek müdahale yapılmamıştır. 5-FU grubunda ilk bir ay içerisinde gelişen ve konservatif tedavi ile 7 gün içerisinde düzelen blebten sızıntı saptanan bir olguya rağmen hiçbir olgumuzda takip süresi içerisinde endoftalmi gelişmemiştir. Her iki grupta birer olguda katarakt saptanması dolayısı ile katarakt ameliyatı ve göz içi lens implantasyonu yapılmıştır. Cerrahi sonrasında en iyi görme keskinliğinin, en azından ameliyat öncesi düzeye çıktığı ancak GİB kontrolünde değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Tartışma

Daha önce yapılan çalışmalar, hem ameliyat sonrası 5-FU enjeksiyonlarının hem de ameliyat sırasında MMC uygulamalarının, yüksek riskli glokomlu olgularda trabekülektominin başarısını artırdığını göstermiştir (9-17). Bu çalışmalarda, 5-FU toplam 105 mg dozunda iki hafta süresince uygulanmıştır (9-11). Bu dozda uygulanan 5-FU ile ameliyat sonrası dönemde daha sık komplikasyonların geliştiği bilinmektedir (9-11,23). Bununla birlikte, bazı çalışmalar, daha düşük 5-FU dozlarının daha az komplikasyonlara neden olurken trabekülektomi başarısını artırdığını göstermiştir (23-25). Yüksek risk özellikleri taşıyan gözlerde, minimum etkin 5-FU dozu henüz belirlenmemiştir. Çalışmamızda uyguladığımız doz (ortalama 22.4 mg), primer trabekülektomide uygulanan 5-FU dozu düzeyindedir (26-28). 5-FU gibi MMC'nin de konsantrasyonu ve uygulama zamanı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. En etkin ve güvenli MMC konsantrasyonunun 0.02 ile 0.4 mg/ml arasında olduğu düşünülmektedir (29-30). Bu nedenle, bu çalışmada MMC en etkin konsantrasyonda (0.4 mg/ml) ve 3 dk süresince uygulanmıştır.

Ameliyat sonrası 5-FU enjeksiyonları trabekülektomin başarısını %48 ile %100 arasında değişen oranlarda artırmaktadır (9-11,24,25,31,32). Yüksek riskli olgularda, 5-FU nun uzun dönem başarısının irdelendiği çalışmada, Florourasil Çalışma Grubu (11) 5 yıllık başarısını %48 olarak bildirilmiştir. Ek olarak, MMC ile yüksek riskli olgularda, değişik

konsantrasyon ve uygulama süresi ile %60 ile %84 arasında başarı bildirilmiştir (12-17,33,34). Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma düşük doz ameliyat sonrası 5-FU enjeksiyonları ile ameliyat sırasında MMC uygulamalarının etkinliğini yüksek riskli olgularda uzun dönemde karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda, 5-FU ve MMC grublarında 1 yıl sonunda başarının sırasıyla %73.6, %82.3 olarak saptanmasına rağmen 5 yıl sonunda bu değerlerin %52.6 ve %63.5 olduğu tespit edilmiştir. Başarı kriteri olarak GİB'nin 21 mm Hg'nin altında olması kabul edildiğinde, Kaplan-Meier sağ kalım analizi tüm takip boyunca iki grup arasında fark olmadığını göstermiştir (Şekil 1). Trabekülektomi endikasyonunda, cerrahi teknikte, toplam 5-FU dozunda, MMC konsantrasyonunda ve uygulama zamanında, ortalama takip süresinde ve ameliyat sonrası tedavide olan farklılıklar nedeniyle çalışmaların sonuçlarının doğrudan karşılaştırması doğru olmamakla birlikte, sonuçlarımız daha önce yüksek doz 5-FU ile yapılan çalışmaların sonuçları ile uyum içerisindedir. Bununla beraber, başarı oranları her iki grupta benzer olmasına rağmen, GİB değerlerinin tüm kontrollerde MMC grubunda daha düşük olduğu ve aradaki farkın 2 yıldan itibaren istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği izlenmiştir (Tablo 2). Benzer olarak, Kitazawa ve ark. (13) ile Katz ve ark. (16) toplam 50 mg 5-FU ile 0.4 mg/ml MMC uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında yüksek riskli olgularda MMC'nin uzun dönemde GİB'ni daha iyi kontrol ettiğini bildirmişlerdir.

Erken dönemde başarısızlığın önlenmesi, uzun dönemde cerrahi başarıyı artırdığı bilinmektedir. Chen ve ark. (35) 1 yıl sonunda başarılı olarak kabul edilen olguların 5 yıl sonunda da başarılı olma ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Florourasil Çalışma Grubu da (11) 18 ay sonunda başarılı olan olguların 3 yıl sonunda da başarılı olarak kabul edilmeye devam ettiğini göstermiştir. Çalışmamızda da başarısız olarak kabul edilen 14 olgunun 7 sinin ilk 6 ay içerisinde geliştiği gözlenmiştir. Bu olguların birden daha fazla risk özelliklerine sahip olduğu ve antifibrotik tedaviye rağmen yoğun fibrozis ile iyileşmenin geliştiği sap-

tanmıştır. Bu sonuçlar, uzun dönem trabekülektomi başarısı için erken dönemde filtrasyonun sağlanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Birden fazla riske sahip olgularda, 5-FU dozunun olguya göre değiştirilmesi belki de bu olgulardaki cerrahi başarıyı artıracaktır.

Bu çalışmada, 5-FU grubunda hifema, MMC grubunda ise hipotoni daha sık görülmesine rağmen iki grup arasında komplikasyonlar açısından fark saptanmamıştır. 5-FU'nun ameliyat sonrası dönemde subkonjonktival enjeksiyonlar ile uygulandığı çalışmalarda, kornea epitel hasarı önemli problemlerden biridir (%16-%64) (9-11,23-25,31,32). Çalışmamızda, 5-FU enjeksiyonu sonrasında pamuk uçlu aplikatörün bu bölgeye uygulanması, ilacın geri akımını engelleyerek kornea epitel sorunlarını (%10.9) azaltmıştır. Traverso ve ark. (36) benzer bir teknikte punktat epitel hasarının %13 oranında izlendiğini bildirmiştir. MMC ile tedavi edilen gözlerde ameliyat sonrası dönemde avasküler bleb daha sık gelişir (12-14). Avasküler blebten, sızıntı ve enfeksiyon ihtimali daha yüksektir. Bu çalışmada, 5-FU grubunda ilk 1 ay içerisinde 1 olguda blebten sızıntı saptanmıştır. Bu olgu da 7 günlük sıkı kapama ve ilaç tedavisi ile cerrahi müdahaleye gerek kalmadan düzelmiştir.

Blebten köken alan enfeksiyonlar görmenin ve gözün kaybıyla sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyonlardır ve literatürde 5-FU enjeksiyonu sonrasında %1.3 ile %5.7 (37,38), MMC uygulaması sonrasında ise %1.1 ile %3.8 (20,21,38) oranında bildirilmiştir. Takip süresince, tüm olguların %55'inde kistik bleb izlenmesine rağmen hiçbir olguda endoftalminin gelişmemesi cesaret vericidir. Bunda, tenonektominin yapılmaması, Tenon ile konjonktivanın ayrı katlar olarak kapatılması ve MMC uygulaması sırasında konjonktiva uçlarının korunmasının da önemi olduğunu düşünmekteyiz.

5-FU grubunda 1 (%5.3) MMC grubunda ise 3 (%17.6) gözde, hipotoni saptanmış olmasına rağmen hiçbir gözde makulopati ve görme keskinliğinde azalma takip süresince izlenmemiştir. Trabekülektomide antifibrotik ajanların kullanılması, subkonjonktival alanda fibroblast sayısında azalmaya ve normal yapının bozulmasına neden olur. Subkonjonktival alanda meydana gelen bu

değişiklikler sonrasında, muhtemelen filtrasyon artarak hipotoni gelişmektedir (18,19,39). Ek olarak, bu ajanların silier cisim üzerine olan etkileri nedeniyle aköz sekresyonunun azalması, hipotoninin gelişmesini kolaylaştırmaktadır (40-43).

Sonuç

Sonuç olarak, hem ameliyat sonrası düşük doz (ortalama 22.4 mg) 5-FU enjeksiyonları hem de ameliyat sırasında MMC (0.4 mg/ml, 3 dakika) uygulaması yüksek riskli glokom hastalarında GİB'nı uzun dönemde etkin şekilde düşürmesine karşın, çalışmamızda, MMC'nin GİB'nı daha iyi kontrol ettiği kanısı ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

- Addicks EM, Quigley HA, Green WR, Robin AL. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:795-8.
- Skuta GL, Parrish RK II. Wound healing in glaucoma filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 1987; 32:149-70.
- Khaw PT, Migdal CS. Current techniques in wound healing modulation in glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 2:24-33.
- Moorhead LC. Effects of topically applied beta aminopropionitrile after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 1984; 25 (suppl):44.
- McGuigan LJB, Quigley HA, Luty G, Enger C, Young E. The effects of D-penicillamine and daunorubicin on conjunctival fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:112-8.
- Lee DA, Lee TC, Cortes AE, Kitada S. Effects of Mithramycin, Mitomycin, Daunorubicin and Bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:2136-44.
- Yağcı A, Karcıoğlu Z. Fistülizan glokom cerrahisinde yara iyileşmesinin modülasyonu; tavşan gözünde subkonjunktival 5-fluorouracil uygulaması. *T Oft Gaz* 1991; 21:10-14.
- Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Smith MF, McGorray S. Effects of intraoperative 5-fluorouracil or mitomycin C on glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Ophthalmology* 1993; 100:367-72.
- Heuer DK, Parrish RK II, Gressel MG, Hodapp E, Palmberg PF, Anderson DR. 5-Fluorouracil (5-FU) and glaucoma filtering surgery: II. A pilot study. *Ophthalmology* 1984; 91:384-94.
- Rockwood EJ, Parrish RK II, Heuer DK, Skuta GL, Hodapp E, Palmberg PF, Gressel MG, Feuer W. Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1987; 94:1071-8.
- The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:349-66.
- Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990; 6:175-82.
- Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin: a comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1693-8.
- Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, Klein TB, Falck FY Jr. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992; 99:438-44.
- Yılmaz G, Sakaoğlu N, Kara C, Kevser MM, Yılmaz ÖF. Yüksek riskli gözlerde trabekülektomide mitomisin-C uygulanması. *T Oft Gaz* 1994; 24:241-6.
- Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, Skuta GL, Musch DC, Bergstrom TJ, Johnson AT. Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology* 1995; 102:1263-9.
- Bulut S, Akgün Ü, Duman S. Yüksek riskli glokomda mitomisin C ile kombine trabekülektomi uygulamasının uzun süreli sonuçları. *T Klin Oftalmoloji* 1999; 8:77-80.
- Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin-C. *Am J Ophthalmol* 1983; 116:314-26.
- Kapıcıoğlu Z, Avuduk AM, Erdöl H, Çetinkaya K. Mitomycin C ile kombine trabekülektomi ameliyatlarında postoperatif hipotoni. *T Klin Oftalmoloji* 1998; 7:229-32.
- Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, Skuta GL. Bleb related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin-C. *Ophthalmology* 1996; 103:650-6.
- Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn Jr HW. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:943-9.
- Bulut S, Akova YA, Yalvaç IS, Duman S. Penetran keratoplasti sonrası sekonder glokom nedeniyle "mitomisin C" ile kombine trabekülektomi uygulamasını takiben gelişen bleb'e bağlı geç endoftalmi. *T Oft Gaz* 1996; 26:317-22.
- Weinreb RN. Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtering surgery to minimize side effects. *Ophthalmology* 1987; 94:564-70.
- Patitsas CJ, Rockwood EJ, Meisler DM, Lowder CY. Glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil in patients with intraocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992; 99:594-9.
- Whiteside-Michel J, Liebmann JM, Ritch R. Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1992; 99:7-13.
- Ophir A, Ticho U. A randomized study of trabeculectomy and subconjunctival administration of fluorouracil in primary glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1072-5.
- Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM, Wong PC, Rosenberg LF, Ritch R, Liebmann JM, Gieser DK. 5-fluorouracil in initial trabeculectomy: A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101:1024-9.
- Rothman RF, Liebmann JM, Ritch R. Low-dose 5-fluorouracil trabeculectomy as initial surgery in uncomplicated glaucoma: long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000; 107:1184-90.

29. Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray A. The effect of reducing the exposure time of mitomycin-C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1995; 102:84-90.
30. Costa VP, Comengo PEC, Vasconcelos JPC, Malta RFS, Jose NK. Low dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5:193-9.
31. Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:168-73.
32. Bansal RK, Gupta A. 5-fluorouracil in trabeculectomy for patients under the age of 40 years. *Ophthalmic Surg* 1992; 23:278-80.
33. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991; 98:317-21.
34. Prata JA, Neves RA, Minckler DS, Mermoud A, Heuer DK. Trabeculectomy with mitomycin-C in glaucoma associated with uveitis. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:616-20.
35. Chen TC, Wilensky JT, Viana MA. Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy. *Ophthalmology* 1997; 104:1120-5.
36. Traverso CE, Facino M, Murialdo U, Corazza M, Gandolfo E, Calabria G. Decreased corneal complications after no-reflux, low dose 5-fluorouracil subconjunctival injection following trabeculectomy. *Int Ophthalmol* 1995; 18:247-50.
37. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M. Late bleb related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1991; 98:1053-60.
38. Mochizuki K, Jikihara S, Ando Y, Hori N, Yamamoto T, Kitazawa Y. Incidence of delayed onset infection after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C or 5-fluorouracil treatment. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:877-83.
39. Shields MB, Scroggs MW, Sloop CM, Simmons RB. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:673-83.
40. Mietz H. The toxicology of mitomycin C on the ciliary body. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 2: 72-9.
41. Üstündağ ÖC, Diestelhorst M. Glokomlu gözlerde trabekülektomiden iki yıl sonra mitomisin C'nin humür aköz yapımı, flare ve göz içi basıncı üzerine etkisi. In: Kural G, Duman S Eds. *TOD XXX. Ulus Kong Bülteni*. Ankara: 1996: 454-60.
42. Hara T, Obata H, Shirato S. The cytotoxic effect of topical mitomycin-C on the ciliary body in rabbits. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; 102:88-94.
43. Oruç S, Orhan D, Orhan M, İrkeç M. Tavşan modelinde ekstraoküler uygulanan mitomycin C'nin toksik etkileri. *T Klin Oftalmoloji* 2000; 9:83-6.

Geliş Tarihi: 13.08.2002

Yazışma Adresi: Dr. Cengiz AKARSU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, KIRIKKALE
cengizakarsu@hotmail.com