

Kombine Glokom Cerrahisinde Fibroblast İnhibitörlerinin Kullanımı

THE USE OF FIBROBLAST INHIBITORS IN COMBINED GLAUCOMA SURGERY

M.Erol TURAÇLI*

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

Özet

Kombine katarakt ve glokom cerrahisi, kataraktı olan glokom olgularında sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak kombine trabekülektomi katarakt ekstraksiyonlarını uzun dönemdeki başarıları primer jiltran cerrahiden düşüktür. Antifibrotik ajanların komplike gözlerde jiltran cerrahinin başarısını artırdığı gösterilmekle birlikte bu ajanların kombine glokom cerrahisinde kullanımı tartışmalıdır. Bu makalede jibroblast inhibitörlerinin değişik tip glokom cerrahisindeki kullanım endikasyonları, komplikasyonları etkinlik ve güvenilirlikleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kombine glokom cerrahisi, Fibroblast inhibitörleri, Fakoemülsifikasyon, Trabekülektomi, Katarakt ekstraksiyonu, İrisizyon

T Klin Oftalmoloji 1997, 6:280-290

Glokom ve kataraktın birlikte tedavisi geçmişten günümüze değişiklik göstermektedir. Kombine cerrahi endikasyonları hastaların özelliklerine, cerrahi teknikteki ilerlemelere göre değişmektedir. Geçmişte birçok olgu cerrahi tekniklerdeki yetersizlikler, dezavantajlar nedeni ile sadece tıbbi tedavi ile izlenerek körlüğe mahkum olmaktadır (1). Günümüzde fakoemülsifikasyon teknikleri, katlanabilir göz içi lensleri, yara iyileşmesinin kimyasal düzenlenmesindeki yenilikler katarakt ve glokomun aynı anda başarılı bir şekilde tedavisini mümkün kılmaktadır (2).

Kataraktı olan glokom olgularına değişik cerrahi yöntemler uygulanabilir. Endikasyonlar hastaların klinik özelliklerine göre değişmektedir. Her bir yöntemin kendine göre üstünlükleri ve dezavantajları bulunmaktadır.

Geliş Tarihi: 24.01.1996

Yazışma Adresi: Dr.Erol TURAÇLI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Summary

Combined cataract and glaucoma surgery is commonly used in the surgical management of cataracts of patients with glaucoma. But the long term success rate of trabeculectomy combined with cataract extraction is lower than primary filtering surgery. Antifibrotic agents have been shown to improve the success rate of filtering surgery in complicated eyes. However the use of these agents in combined glaucoma surgery is controversial. In this paper indications, complications, effectiveness and safety of fibroblast inhibitors were evaluated in various form of combined glaucoma surgery.

Key Words: Combined glaucoma surgery, Fibroblast inhibitor, Phacoemulsification, Trabeculectomy, Cataract extraction, Incision

T Klin J Ophthalmol 1997, 6:280-290

Uygulanabilecek başlıca yöntemler:

1. Tek başına katarakt ameliyatı
2. Filtran cerrahi sonrası katarakt ameliyatı
3. Kombine katarakt ve glokom ameliyatı

1. Tek başına katarakt ameliyatı

Düşük doz tıbbi tedavi ile GİB kontrolü iyi, glokomatöz hasar hafif olan olgularda tek başına katarakt ameliyatı etkili ve güvenilir olabilmektedir. 1960 ve 70'li yıllarda katarakt ameliyatının cerrahi sonrası glokom kontrolünü kolaylaştırdığı düşüncesi yaygın olmakla birlikte, bu görüşün doğruluğu uzun dönemde kanıtlanmamıştır. Ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu ve arka kamara lensi ameliyatlarının uzun dönemde glokom kontrolü için bir dezavantaj oluşturmadığı, bazı olgularda glokomun kontrolünü kolaylaştırdığı bildirilmektedir.

Glokomdu olgularda lens ekstraksiyonu sonrası, özellikle erken dönemde GİB artışı ve optik sinir hasarında ilerleme tehlikesi mevcuttur. Ayrıca limbusta oluşan konjonktiva skarı daha sonra yapılacak olan filt-

ran cerrahi başarısını azaltır. Son yıllarda gelişen tekniklerle küçük insizyonlu lens ekstraksiyonu konjonktivanın korunmasını sağlar. Ayrıca filinin cerrahide fibroblast inhibitörlerinin kullanılması afakik psödo-fakik olgularda başarıyı artırmaktadır (1,2).

2. Filtran cerrahi

Tolere edilen maksimum medikal tedaviye rağmen, glokom kontrol edilemiyor, görme ve görme alanı kaybı tehlikesi varsa, öncelikli olarak filtran cerrahi uygulanır. Bu olgularda katarakt ameliyatı ayrı bir seansta daha sonra yapılır. Bu yöntemin uzun dönem GİB kontrolü açısından, kombine katarakt-filtran cerrahiye göre daha üstün olduğu bildirilmektedir (1,3). Cerrahi sonrası miyotik tedavinin kesilmesi nedeniyle görme artışı sağlanarak katarakt cerrahisi bir süre daha ertelenebilir. İki aşamalı yöntemde lens ekstraksiyonunun filtran cerrahiden 4 ay sonra yapılması önerilmektedir.

Daha sonra yapılacak katarakt cerrahisinin bleb yetmezliğine neden olması, filtran cerrahi sonrası katarakta ilerleme nedeni ile görmenin daha da azalması filtran cerrahinin başlıca dezavantajlarıdır. Korneal insizyon veya küçük insizyonlu katarakt cerrahisi ile fonksiyonel blebi korumak mümkündür.

3. Kombine katarakt ve glokom cerrahisi

GİB sınırda hafif dereceli görme alanı ve disk hasarı var, veya tıbbi tedaviyi tolere edilemiyorsa, GİB tıbbi tedavi ile kontrol edilebiliyor ancak ileri derecede glokomatöz hasar varsa kombine cerrahi yapmak uygun bir seçenektir. Çünkü bu olgularda tek başına yapılacak katarakt cerrahisi, cerrahi sonrası erken dönem GİB artışına ve glokomatöz hasarın daha da artmasına neden olacağından tehlikelidir. Glokom kontrol edilemiyor, görmenin acil düzeltilmesi gerek veya iki aşamalı cerrahi mümkün değilse kombine cerrahi uygulanmalıdır.

Kombine yöntemin en önemli avantajı özellikle son dönem glokomu olan olgularda, görme kaybına neden olabilecek cerrahi sonrası erken dönem GİB artışı riskinin olmayışıdır. Ayrıca tek basma katarakt ameliyatına göre uzun dönemde GİB kontrolü daha iyidir. Erken dönemde görsel rehabilitasyonun sağlanmış olması, iki cenahi girişimin tek seansta yapılması diğer avantajlarıdır. Ancak tek başına filtran cerrahiye göre GİB kontrolü iyi olmayıp, katarakt cerrahisinin inflamasyonu nedeniyle iki-üç ay sonra bleb yetmezliği gelişebilir. Ayrıca ön kamara darlığı, hifema, hipotoni gibi komplikasyonlar kombine cerrahide daha fazladır. Bu nedenle kombine girişim özellikle yaşlı olgularda önerilmemektedir.

Katarakt cerrahisinde ilerlemeler, yara yeri iyileşmesinin antifibrotik ajanlarla kontrolü, erken dönemde laser siitür lizis veya gevşetilebilir sütürler ile

kombine cerrahinin komplikasyonları ve dezavantajları en aza indirgenebilmektedir. Bu şekilde katarakt olan glokom olgularında kombine cerrahi daha fazla uygulanmaya başlamıştır (1-3).

Glokom Cerrahisi Sonrası Yara Yeri İyileşmesi

Glokom cerrahisinde hüner aközün gözü terkmesi için yeni bir yol açılır. En sık uygulanan yöntem trabekülektomi olup, cerrahi sonrası filtrasyon işleminin yetersiz olmasına neden olabilecek bir iyileşme cevabı vardır. İyileşme cevabı final GİB belirlenmesinde en önemli faktörlerdendir. Bunun yanında filtran cerrahinin başarısız olmasına yol açacak çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Başlıca risk faktörleri;

-Topikal tedavi > 1 yıl

-Yaş < 40

-Siyah ırk

-Daha önceden geçirilmiş başarısız filtran cerrahi

-Daha önceden geçirilmiş katarakt cerrahisi, afaki, psödo-faki

-Göz içi inflamasyon

-Ön segment neovaskularizasyonu (4,5)

Filtrasyon cerrahisinde yara yeri iyileşmesinde dört evre izlenir;

1. Pıhtı evresi

2. Proliferasyon evresi

3. Granülasyon evresi

4. Kollajen evresi

Yara yeri iyileşmesi cerrahi travmaya cevap olarak başlar ve hemostaz, cerrahi bölgenin sınırlandırılması ile kontrol edilebilir. Konjonktiva ve skleraya yapılan insizyon ile bağ dokusu ve kan damarlarında hasar gelişir, bunun sonucunda cenahi bölgeye kan hücreleri ve plazma proteinleri sızar. Histamin vasküler endotel hücrelerinde ayrılma ve kontraksiyon oluşturarak damar geçirgenliğini artırır. Serotonin arteriollerini dilate eder.

Plazma proteinlerinin konjonktiva altı mesafeye sızması damar geçirgenliğini daha da artırır ve pıhtılaşma sürecini başlatır. Trombositler, eritrositler, fibrin ve fibronektin, oluşan pıhtı inflamatuvar hücrelerin yara yerine migrasyonunu sağlar. Pıhtılaşma aşaması fibrin oluşumunu önleyen heparin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi ajanlar ile kontrol edilebilir.

Trombositler yara yerine hücre sel migrasyonu uyararak ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini salarak erken yara iyileşmesini etkilerler. Bu arada yeni açılan fistülden gelen hüner aközün, iyileşme cevabına etkisi vardır. Aközün fibroblastlar üzerine in vivo ve in vitro olarak uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Kan-

aköz bariyerinde yıkılma sonucu aköze çeşitli büyüme faktörleri geçer. Aközün yara yerine filtrasyonu ile bu faktörler yara iyileşmesi sürecine katkıda bulunurlar. Bu durum özellikle neovasküler glokomlu olgularda yapılan filtran cerrahide daha da belirgindir.

Polimorfonükleer lökositler (PNL) yara yerine ilk gelen hücrelerdir. Makrofaj öncülleri olan monositler ise PNL'i izler. Monositlerin kemotaksisi fibronektin, trombosit kaynaklı kemotaktik faktörler ve kompleman sistemi ile daha da artar. Monositlerden oluşan makrofajlar erken yara kapanmasını sağlarlar. Fibroblastlar cerrahi travmadan üç gün sonra yerine gelmeye başlar ve yara dudakları, episklere konjonktiva altı dokudan kaynaklanırlar (3,4).

Fibroblastlardan glikozaminoglikan, fibronektin ve kollajeni oluşturacak olan tropokollajen sentezlenir. Kollajen yara matriksinin en önemli bileşeni olup, filtran cerrahi başarısızlığının önde gelen sebeplerindedir. Bleb yetmezliği olan gözlerin histopatolojik incelemesinde fibroblastların sitoplazmalarının endoplazmik retikulumdan zengin, sistenalarının geniş olduğu gözlenmiştir. Bu durum hücrelerin transkripsiyona gittiği ve aktif olarak metabolize olduğunu gösterir (3).

Fibroblastların yara yerine gelmesinden hemen sonra anjiogenez başlar. Vasküler endotel hücreleri uzayarak hücrelülmen, daha sonra da kapiller ağ oluştururlar. Bu kapillerler fibroblastlar için ilave kaynak sağlar ve daha fazla kollajen sentezi olur. Bu kollajen desteği yeni damarların daha da büyümesini sağlayarak, yara dudakları ince vasküler yapılar ile köprülenir (3,4).

Glokom filtran cerrahiden yaklaşık 10 gün sonra geç yara iyileşmesi başlar. Bu aşama granülasyon dokusunda artma ve yara yeri kontraktürü ile karakterizedir. Filtrasyon yetmezliğinde bleb küçülür, kalınlaşır ve vasküler yapıları artar. Yara dudaklarında kontraktür, myofibroblastlara bağlı olarak gelişir. Myofibroblastlar düz kas özellikleri olan farklılaşmış fibroblastlar olup, bunlara bağlı kontraksiyon cerrahiden 5-7 gün sonra başlar, 4-5. haftalarda en yüksek seviyeye ulaşır (5).

Yaranın yeniden şekillenmesi aşaması fibroblastik fazda başlayarak 2-3 ay devam eder. Bu aşamada fonksiyonel filtran bleb oluşur. Damarların sayısı ve çapları azalır, aktif hücrelül olaylar durur ve konjonktiva altı skar gelişir. Fibroblastlar ve kollajen, kornea skleral lamellere paralel olarak yerleşir. Aralıklı olarak yapılan dijital masajın, kollajenin episkleral kanatlardaki hidrolik basınca paralel yerleşmesini sağladığı ve yeniden şekillenme aşamasını etkilediği düşünülmektedir (4,5).

Filtran bleb oluşumu, cerrahi sonrası ikinci hafta kontraksiyon ve yeniden şekillenme aşamasında başla-

arak, yıllar boyu devam edebilir. Aktif filtran bleb yumuşak, kabarık, ince duvarlı, kistik; vasküler yapılar azalmış olarak görülür. Konjonktival mikrokistler başarılı bir filtran cerrahinin karakteristik özelliğidir. Başarısız filtran bleb ise vaskülarize, kalın ve opak görünümündedir (4).

İyileşme ve skar oluşumu değişik noktalardan yönlendirilebilir. Ancak skar oluşumunu önlemek için çalışmalar daha çok skatrizasyon sürecinin en önemli hücreleri olan fibroblastlar üzerine yoğunlaşmıştır. Filtrasyon cerrahisi, sıklıkla hücre dışı matriksin özellikle kollajenin yapımı nedeni ile başarısız olmaktadır. Kollajen kaynağı ise fibroblastlardır. Bu nedenle fibroblast fonksiyonunun inhibisyonu yara yeri iyileşmesinin kontrolünde önemli bir faktördür (2,4,5).

Glokom cerrahisinde yara yerine etkin antifibrotik ajanlar

- Kortikosteroidler
- Nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAI)
- Beta radyasyon
- Kollajen çapraz bağlan önleyen ilaçlar
 - Beta aminopropionitril
 - D-penisilamin
- Plazminojen aktivatörleri
- Antiproliferatif (antineoplastik) ajanlar
 - *Bleomisin
 - *Mitomisin
 - *5-Fluorourasil
 - *Sitozin arabinosit
 - *Doksorubisin
 - *Taksol
 - *Florauratat
- İmmünomodülatör ilaçlar; siklosporin gibi

Fibroblast İnhibitörleri (4)

- Migrasyonu inhibe eden ajanlar
 - *Kolşisin
 - *Cytochalasin b
 - *Taxol
 - *Nocodazole
 - *Vincristine
 - *Vinblastine
- Antiproliferatif ajanlar
 - *Radyasyon
 - *Doksorubisin
 - *Bleomisin
 - *Klorambusil
 - *Sitozin arabinosit
 - *5-Fluorodeoxyuridine

- *5-Fluorourasil
- *Metotreksat
- *Mitomisin-C
- *üama-interferon
- Antiinflamatuvarlar/İmmünoşüpresif
- Kortikosteroidler
- *NSAİ
- *Difenhidramin
- *Siklosporin

Kortikosteroidler ve NSAİ

Steroid ve NSAİ doku kültürlerinde fibroblast çoğalmasını inhibe ederek GFC başarısını artırır. Kortikosteroidler cerrahi sonrası inflamatuvar cevabı baskılar. Fosfolipaz-Ayı inhibe ederek, araşidonik asid sentezini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolunu inhibe ederek inflamatuvar mediatörlerin sentezini önler. Granülosit ve mast hücrelerinden proteolitik enzim salgılanmasını inhibe eder. Ameliyat öncesi ve sonrası kullanımları skar oluşumunu geciktirmektedir. Uzun süreli kullanımında GİB artışı, katarakt gelişebilir. Bu amaçla kullanılan başlıca steroidler deksametazon, prednizolon ve triamsinolondur.

Non-steroid antiinflamatuvarlar (NSAİ) siklooksijenaz yolunu inhibe ederek PG sentezini önler. Diklofenak, flurbiprofen, indometazin başlıca NSAİ'dir. Yapılan çalışmalarda insan tenon fibroblastlarını inhibe etme açısından en etkili ajanın diklofenak olduğu bulunmuştur (6,7).

Colchicine, Taxol, Vincristine, Vinblastine

Hücrelerin mikrotübül hareketini inhibe ederek, fibroblast çoğalması ve kontraksiyonunu önlerler. Normal sitolojik yapıyı yıkarak skar dokusu oluşumunu azaltırlar. Bu etkileri düşük konsantrasyonda toksisite gelişmeden gerçekleşir. Çalışmalar hayvan deneyleri düzeyindedir (2).

Beta-Aminopropionitril, Penisilamin

Kollajenin çapraz bağlanmasını önlerler. Beta-aminopropionitril lizil oksidaz inhibitörü olup, yara yerinde kollajen çapraz bağlanmasını bloke ederek gerginlik kuvvetini azaltır. Penisilamin lizin türevi aldehitlerle kollajen olgunlaşmasını inhibe eder. Ayrıca kollajen sentezini ve hücre dışına salgılanmasını önler. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (5,8).

Sitosine Arabinoside

Primidin analogudur. Hücre siklusunda S fazına etkilidir. DNA polimeraz a inhibisyonu ile DNA sentezini, DNA polimeraz (3 inhibisyonu ile DNA tamirini

önler. İnsan ve hayvan fibroblast kültürlerinde fibroblast çoğalmasını 5-FU'e göre 10 kat fazla inhibe eder.

Yan etkiler: Konjonktiva hiperemisi, kornea epitel defekti, epitel incilmesi, dejenerasyon, kornea epitelinde opasiteler, refraktil mikrokistler, iritis başlıca yan etkileridir (5).

Bleomycin, Daunorubicin, Doxorubicin

Antineoplastik antibiyotiklerdir. Bleomycine hücre siklusunda G₂ ve M fazına spesifik, doxorubicin ve daunorubicin faz spesifik değildir. DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederler. Fibroblastların kollajen sentezini önlerler. Hücre siklusuna spesifik olmamaları, uygulama zamanlarının kısa olması, inhibisyon için düşük konsantrasyonlarının yeterli olması nedeni ile 5-FU yerine tercih edilebilirler. İnsan doku kültürlerinde ve hayvanlarda filtran cerrahide kullanılmıştır. Herchler'in yaptığı bir çalışmada bleomisin ve 5-FU etkileri karşılaştırılmış. Bleomisin veya 5-FU içeren eriyebilir kollajen sponge cerrahi sırasında skleral fleb altına sütüre edilmiş, bleomisin grubunda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (2,9,10).

Mithramycin

DNA'ya bağlı RNA sentezini önler. Özellikle guanin-sitozin baz çiftine bağlanarak etkisini gösterir. Etkisi ortamdaki magnezyum konsantrasyonuna bağlıdır. Terapötik etkinliği sınırlı olup, ciddi hemorajik diateze neden olur. Göze uygulamada konjonktiva altı veya retina kanamalarına yol açabilir. Ciddi yan etkileri nedeni ile doku kültürlerinde denenmiştir, gözde klinik kullanımı yoktur (9).

Siklosporin

İmmunomodülatör olup T-helper ve smokinler üzerine inhibitor etkilidir. Anjiogenez üzerine de inhibitor etkisi vardır. İnterlökin-2 gen aktivasyonunu önleyerek etkisini gösterir. Bunun için hücre içi bir protein ile pentamerik bir kompleks oluşturur. Elektron mikroskopik incelemelerde siklosporin uygulanan skleral yüzeyde kollagen liflerde dağılıma ve fibroblastlarda dejenerasyon izlenmiştir (11).

Turaçlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siklosporin ve mitomisin etkileri karşılaştırılmış ve cerrahi sırasında çıkarılan skleral bloğun elektron mikroskopik incelemeleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda GİB düşürme ve kullanılan ilaç sayısında azalma yönünden mitomisin ve siklosporin grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Cerrahi sırasında tek doz siklosporin A uygulaması komplike sekonder glokom ve komplike olmayan PAAG olgularında faydalı yardımcı tedavi yöntemi olarak bildirilmiş, MMC primer

cerrahide kullanılabilmeyle birlikte, potansiyel ciddi yan etkileri nedeni ile kullanımının komplike olgular ile sınırlandırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Elektron mikroskopik incelemeler; MMC, siklosporin A grubu ile kontrol grubu arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. MMC ve siklosporin A grubunda, ilacın uygulandığı sklera seviyesinde;

- fibroblastlarda inaktivasyon,
- kollajen yapısında bozulma,
- hücre dışı matriks proteinlerinde azalma görülmüştür.

MMC etkisi kollajen çapraz bağlarda, siklosporin A etkisi hücresel yapılarda daha belirgin olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda kollajen ve hücre dışı matriks yapısı düzenli olarak izlenmiştir (12).

Doku Plazminojen Aktivatörü

Pıhtı spesifik fibrinolitikdir. Ameliyattan 24-96 saat sonra 6-12.5 ptg dozunda intrakameral uygulanmaktadır. 25 (ig ve üzerindeki dozlarda komplikasyon sık olduğu için önerilmemektedir. Ön kamara, skleral fleb üzeri ve çevresi konjonktiva altı kanamalar ve fibrinöz reaksiyonlarda önerilmektedir. Uygulamadan 24 saat sonra fibrin ve kan yırtım başlar, aköz filtrasyonu artar. Uzun dönemde bleb fonksiyonuna etkisi olmayıp aynı zamanda fibroblast inhibitörleri ile desteklemek gerekebilir. En önemli komplikasyonu uygulamadan 1-7 gün sonra görülebilen aktif hemorajidir (13,14).

Glokom cerrahisinde tPA kullanılmış ECCE trab ameliyatlarının %57'sinde, trabekülektomi ameliyatlarının %100'ünde, glokom implant cerrahisi yapılan olguların %75'inde filtrasyon artışı sağlanmıştır (14).

Gamma İnterferon

Glokom filtran cerrahi (GFC) sonrası oluşan skar dokusu bleb yetmezliğinin önemli nedenidir. Kollajen skar dokusunun önemli bir bileşeni olup kollajen sentezinin düzenlenmesi ile skar oluşumunda azalma olacaktır, γ -interferon antiviral aktiviteli sitokindir. Yara iyileşmesi ve fibrozis olaylarında potent inhibitördür. Tenon kapsülü fibroblastların kollajen üretimini RNA sentezi aşamasında inhibe eder. İnhibitör etki rölatif olarak tip I ve III kollajen üzerinde daha belirgindir. Kollajen dışı protein sentezi, hücre çoğalması ve canlılığı üzerine etki etmez. Kollajen sentezini selektif inhibe ettiği için antimetabolit ve steroidler gibi komplikasyonları yoktur. Bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir (15).

İmmunoterapi

İmmunotoksinler hibrid moleküllerdir. Antikor ve hücre sel toksin kısımları vardır. İnsan hücrelerinin invit-

ro en az 5 dakika immunitoksin maruz kalması belirgin toksite oluşturur. Toksik etki özellikle çoğalan fibroblastlar üzerinedir. 5-FU gibi korneal ve konjonktival yan etkileri sık olup klinik araştırmalar devam etmektedir (16).

Anjiogenez İnhibitörleri

Klinik olarak iyi vasküler bleblerin prognozta daha az vasküler olanlara göre kötüdür. Yara iyileşmesinde anjiogenezis önemli faktör olup anjiogenez inhibitörlerinin terapötik önemi vardır. AGM-1470, Heparin-HC21P, p-siklodekstrin-tetradekasülfat başlıca anjiogenez inhibitörleridir. Yara kapanmasına inhibitör etki heparin-HC21P'de en fazladır. Aynı zamanda tenon fibroblast çoğalmasını da inhibe ettikleri için antimetabolitlerden üstündürler. Etkinliklerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (17).

Endojen Hücresel İnhibitörler

Mononükleer makrofaj salgılayıcı faktörü, dokuya bağımlı faktör, native nükleozitler, fibroblastların kollajen ve proteoglikan yapısını ve kemotaksisini önler. Bu şekilde fibröz skar oluşumunu geciktirir veya önler. İn vitro çalışmalar devam etmektedir (2).

5-Fluorourasil (5-FU)

Filtran cerrahide ilk olarak 1984'de Heuer uygulanmıştır. Antimetabolit aktiviteli primidin analogudur. Timidilat sentaz enziminin kompetitif inhibitörü olup deoksiuridilik asidin timidilik aside metilasyonu önler. DNA'ya timidin bağlanması ve DNA sentezi önlenir. RNA sentezini zayıf olarak önlemektedir. Hücre siklusunda S ve G₂ fazına spesifiktir. Faz spesifik olduğu için çoğalan hücrelere çoğalmayanlara göre daha toksiktir. Etki filtran bleb, episklara, tenon kapsülündeki hızla artan fibroblastlarda belirgin olup fibroblast çoğalmasını, dolayısıyla skar oluşumunu inhibe eder (2,5).

5-FU Uygulama Yöntemi

Cerrahi sonrası subkonjonktival 5 mg enjeksiyon şeklinde uygulanır. Yarışmalı inhibitör olduğu için düşük konsantrasyonda etkisi geçicidir. Bu nedenle çok sayıda enjeksiyon gerekmektedir. Primer filtran cerrahide 5 mg'lık 5 enjeksiyon, kombine filtran cerrahide 5 mg'lık daha fazla enjeksiyon önerilir (2).

Enjeksiyon öncesi hastanın başı stabilize edilir. Topikal anestetik damlatılır, enjeksiyon bölgesinde %4 lidokain emdirilmiş sponge 4 dakika tutulur. Enjeksiyon 30 G iğne ile filtrasyon bölgesinden 180° uzakta, tercihen forniks yapıdır. Komplikasyonları azaltmak için enjeksiyon öncesi fentlefrin damlatılmalı ve enjeksiyon sonrası bir miktar hava verilmelidir. Enjeksiyon sonrası göz

şalin solüsyonu ile imge edilir. İlk uygulamalarda cerrahi sonrası 1. hafta günde iki, 2. hafta günde tek enjeksiyon önerilmekteydi. Halen enjeksiyon sayısı klinik seyre göre ayarlanmakta: cerrahi sonrası ilk 10 gün günde tek enjeksiyon önerilmektedir (2,6).

Diğer uygulama yöntemleri;

-Ameliyat sırasında tek doz uygulama; 50 mg/ml, başarı oranı düşük, cerrahi sonrası subkonjonktival enjeksiyonlar ile desteklemek gerekli

-Cerrahi sonrası topikal damla; ciddi kornea komplikasyonları var.

-5-FU emdirilmiş bioerodible polimerler

-5-FU içeren kollajen implant ve lipozomlar

-Polianhibrid diskler (5,18)

5-FU kullanımının tehlikeli olduğu durumlar

-Korneal ödem, büllöz keratopati, kornea guttata

-Tekrarlayan kornea erozyonları

-Bazal membran anomalileri

-Aktif kornea hastalığı, yakın zamanda yapılmış keratoplasti

-Kuru göz, Stevens-Johnson sendromu, pemfigoid

-Korneada epitel defekti, filamenter keratit, düzensiz kornea yüzeyi, konjonktivadan aköz sızıntısı, ön kamara darlığı, koro id effüzyonu varsa 5-FU enjeksiyonlarına son verilmelidir (5,6,10).

5-FU komplikasyonları

*Punktat korneal epitelopati

*Korneada epitel defekti, ülser, skar, perforasyon

*Enjeksiyon bölgesinde konjonktiva defekti

*Subkonjonktival kanama

*Konjonktiva insizyon bölgesinde sızıntı

*Striat melanokeratozis

*Orbita çevresi ödem, konjonktiva irritasyonu

*Kontakt dermatit, kapak cildinde pigment artışı

*Geç bleb sızıntı

*Koroid effüzyonu, suprakoroidal hemoraji (5,19)

Mitomisin-C (MMC)

Filtran cerrahide ilk Chen uyguladı (1983). Streptomyces caespitosus'dan izole edilen antimetabolittir. DNAYJaki guanin rezidiilerine kovalent bağlanarak sentezini önler. Mitozu inhibe eder. Flücre siklusunda geç G₂ ve erken S fazına spesifiktir. Fibroblast çoğalmasının inhibisyonu doz ve zamana bağlıdır. Yapılan çalışmalarda 5-FU'dan 100 kat daha potent olduğu bildirilmektedir. Histopatolojik değişiklikler;

*Fibroblastlarda nekroz, atrofi ve azalma

*Sklera alt tabakalarındaki hücrelerde dejenerasyon vardır, hücre aktivitesi, kollajen ve ara madde yapısı korunur.

*Sklera orta tabakalarında hücresel inaktivasyon ve kollajende disorganizasyon daha azdır.

*Sklera yüzeyinde ise fibriller, ara madde ve bunları sentezleyen hücrelerde azalma, kollajen molekülleri arasındaki proteoglikan çapraz bağlarda kayıp izlenir.

*Sklera değişiklikleri GİB düşürme mekanizmasından sorumlu tutulmaktadır (2,5,20).

MMC uygulama yöntemleri;

Cerrahi sırasında sklera üzerine konjonktival fleb altına 0.2-0.5 konsatrasyonda MMC emdirilmiş sponge 0.5-5 dakika tutulur. Verilen ilaç miktarı sponge yapısı ve büyüklüğünden etkilenebilir. Doz ve uygulama süresi azaltıldığında başarı oranı değişmekteydi. Ancak doz ve süre arttıkça komplikasyon gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir. Doz ve süre üzerine araştırmalar devam etmekte olup genellikle hasta yaşı, tenon kalınlığı ve bleb yetmezliği gelişme riski gibi faktörler göz önünde tutularak ayarlama yapılmaktadır. Uygulama bitince cerrahi bölge dengeli tuz solüsyonu ile irrije edilir.

Diğer uygulama yöntemleri;

*Cerrahi sonrası topikal damla; başarı düşük komplikasyon fazla

Cerrahi sonrası ön kamara ve konjonktiva allı ilişki olduğu için MMC kornea endoteli iris ve silier cisime toksik olabilir.

*Bioerodible polimerler

*Selüloz sponge punch; doz için standardizasyon sağlar (2,5,19).

Skleral flebe uygulanan MMC komşu silier cisim epiteline toksiktir. Toksik etki skleral fleb altına uygulamada daha fazladır. Skleral fleb altına uygulamada ön kamarada MMC konsantrasyonu, üzerine uygulamaya göre 7 kat fazladır. Silikoroidal dekolman fleb altına uygulamada sık. Her iki uygulamada da başarı oranları benzer olup, skleral fleb üzerine uygulama daha emniyetlidir (2).

MMC Komplikasyonları

*Ameliyat sırasında kornea ve konjonktivaya temas ile doku hasan ve nekroz

*Ön kamaraya sızıntı olursa endotelde toksik etki

*Uzun süre uygulamada toksisite artar.

*Korneada ülser, epitele toksik etki

*Silier cisim toksisitesi vardır. Hipotoni mekanizmasında önemlidir (19).

Hipotoni

Antimetabolitlerden önce sık görülmemekteydi. 5-FU'de sık görülmediği halde MMC kullanılanlarda fazladır. Primer filtran cerrahide %3.3 kombine girişimlerde %0.3, komplike filtran cerrahide %1.8 oranında bildirilmektedir. Yara yeri iyileşmesi inhibisyonu nedeni ile aşırı filtrasyon, MMC'nin silier süreçlere toksik etkisi etiyolojide rol oynamaktadır. Cerrahi sonrası erken dönemde gelişir, nadiren kendiliğinden iyileşir. Hafif formunda görme düzensiz veya değişen astigmatizma nedeni ile azalırken, şiddetli formunda görme makuladaki korioretinal katlantılar nedeni ile azalmaktadır (2). Hipotoni gelişimi için birtakım risk faktörleri mevcuttur;

- * Primer trabekülektomi
- *Miyopi, genç yaş
- *Cerrahi öncesi GİB yüksek olması
- *MMC konsantrasyonunun yüksek, uygulama süresinin uzun olması başlıca risk faktörleridir.

-Tedavi;

- *Gözlem, sıkı bandaj
- *Blebe otolog kan enjeksiyonu
- *Blebe kriyoterapi, triklorasetikasit uygulama
- *Blebin cerrahi düzeltilmesi (2,21)

Bleb Yetmezliği

Tenon ve konjonktivanın vaskülarizasyonu, skat-rize olması, skleral fleb çevresinde episklara iübrozisi, filtrasyon alanının iris, vitreus veya kornea endotel hücreleri ile tıkanması sonucu gelişir. Balon içinde balon görünümünde konjonktiva içinde tenon kisti görülür.

-Tedavi;

- *Geçici tıbbi tedavi
- *45° açı verilmiş 30 G iğne ile kist ponksiyonu, skleral flebin kaldırılması
- *Filtrasyon alanını kapatan iris veya kornea endotelinde Nd-YAG laser uygulanabilir (2).

Sızdıran Bleb

Daha çok MMC uygulananlarda görülür. İskemik ve ince görümlü bleblerde sıktır. Tedavi:

- *Terapötik lens
- *Triklorasetik asit uygulaması
- *Sızdıran bölgenin sütüre edilmesi iğnenin geçtiği yerden yeni sızıntı alanları gelişebileceği için tercih edilmez.
- *Sızdıran bölge üzerine indirekt kompresyon sütürü konulması
- *Skleral yama grefti (2,19)

Endoftalmi

Antimetabolitlerin kullanımı endoftalmi insidansını arttırmıştır. İnsidans %0.2-9.6 arasında bildirilmektedir. Cerrahiden birkaç ay-2 yıl sonra gelişebilir. İnce avasküler, sızdırmaya elverişli bleblerde sık görülür. Blebitis sonrası görülme sıklığı artar. Laser sütür lizis-filtran blebin ponksiyonu enfeksiyon riskini artırır. En sık Staph. epidermidis, Haemofilus influenza, Streptococcus izole edilir. Görmede azalma, ağrı, kızarıklık, akıntı şikayetlerinde endoftalmiden şüphelenilmelidir. Acil cerrahi girişim ve intravitreal uygun antibiyotik, Steroid kullanımı ile başarılı sonuçlar alınabilir. Endoftalmiden korunmak için;

-Topikal antibiyotikler uzun süre kullanılmamalı

-Meibomius bez fonksiyon bozukluğu, blefarit varsa cerrahi öncesi tetrasiklin tedavisi verilmeli

-Blebler mekanik travmanın fazla olduğu bölgede olmamalı (2,22).

Skleral Değişiklikler

Daha çok MMC kullanan olgularda görülür. MMC'nin uzun etkili olması önemli bir faktördür.

Skleral incelleme sık görülür, gerçek erime ise daha azdır. Sıklıkla hipotoni için cerrahi girişim yapılan olgularda farkedilir. Sklerada kalsifikasyon, gelişebilir bu geç endoftalminin önemli nedenidir. Ön ve arka sklerit ve buna bağlı bleb yetmezliği olabilir. Olguların doğru seçimi önemlidir (2,22,23).

Antimetabolit Kullanımında Cerrahi Teknikte Özellikler

Forniks tabanlı flebden daha sıkı olduğu için limbus tabanlı tercih edilir. Forniks tabanlı fleb kullanılabilecekse su geçirmez özellikte kapatılmalıdır. Mikrovasküler iğne kullanılarak geçiş yerinde delik oluşması önlenmeli, skleral fleb stürleri cerrahi sonrası aköz geçişini kontrol için laserle kesilebilecek özellikte olmalıdır. Aköz sızıntısını önlemek için tenon ve konjonktiva ayrı sütüre edilmelidir (19).

ECCE-Trabekülektomide Fibroblast İnhibitorien

Cerrahi teknik

Forniks veya limbus tabanlı, tercihen limbus tabanlı konjonktival fleb hazırlandıktan sonra 1/3-1/2 genellikle 1/2 kalınlıkta 4x4 mm boyutlarında skleral fleb hazırlanır. Kelly descemet punch veya Vannas makas ile skleradan blok çıkarılır. İnsizyon lens ekstraksiyonu yapmak üzere genişletilir. Lens ekstraksiyonu yapıp arka kamara lensi yerleştirildikten sonra periferik iridektomi yapılır ve yara dudakları 10/0 stür ile kapatılır. ECCE-AKL işlemi skleral blok çıkarılmadan da yapılabilmekle birlikte genellikle önce skleral blok çıkarılmaktadır.

Antimetabolit uygulama

-5-FU:

*Cerrahi sonrası ilk iki haftada 5 mg/0.1 ml'lik enjeksiyonlar şeklinde toplam 5-10 enjeksiyon yapılır, genelde toplam enjeksiyon sayısı 5'tir.

*İlk enjeksiyon cerrahi sonrası 1. gün, diğerleri 2. veya 3. gün, 4.-6., 7.-9., 14.-16. günler arası yapılabilir.

-MMC

*Konjonktival fleb hazırlanır.

*Sklera diseksiyonu 1/3-1/2 kalınlıkta yapılır, genellikle 1/2 kalınlık tercih edilir.

*Sponja 0.2-0.5 mg/ml mitomisin emdirilir.

*Sponge skleral yatak üzerine, tenon ve konjonktiva altında 0.5-5 dk tutulur.

*MMC konsantrasyon ve uygulama süresi her hastanın özelliğine göre ayarlanır (Hasta yaşı, tenon kalınlığı, ameliyat sonrası fibrozis gelişme riski).

*Uygulama bölgesi dengeli tuz solüsyonu ile ırlige edilir.

Sonuçlar

5-FU; primer filtran cerrahide başarıyı %69-93 artırırken kombine ECCE-trab ameliyatlarında sonuçlar tartışmalıdır. Genel olarak 5-FU'in kombine glokom cerrahisinde başarı üzerine etkili olmadığı bildirilmektedir. Cohen 5-35 mg arasında değişen 5-FU enjeksiyonlarının kombine cerrahi yapılan olgularda kontrol grubuna göre farklılık oluşturmadığını bildirmiştir. Wong toplam 25 mg 5-FU enjeksiyonlarının 1 yıllık izlem sonucunda kombine glokom ameliyatlarının sonucunu değiştirmedğini bildirmiştir. Yine Hennis kombine ECCE-trab ameliyatlarında 5-FU kullanımının başarı üzerine etkili olmadığını saptamıştır (24-26).

Kombine ECCE trab ameliyatlarında konjonktiva diseksiyonu daha geniş, korneaskleral insizyon daha büyük, myotik pupili genişletmek ve arka sineşileri gidermek amacıyla yapılan göz içi manipülasyon daha fazladır. Bu manevralar kan aköz bariyerinde daha fazla yıkıma ve daha fazla inflamasyona neden olur. Artan inflamasyon ve buna bağlı skar oluşumunu baskılamak için 5-FU yetersiz kalır. Yapılan çalışmalarda kombine cerrahi sonrası tıbbi tedavide kullanılan ilaç sayısı bakımından 5-FU ile kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç lens ekstraksiyonunun (LE) GİB düşürme etkisine bağlanmaktadır. Ayrıca LE sonrası ön kamaranın derinleşmesi hü-mör aköz dışı akımını artırmaktadır. LFİ sonrası kan aköz bariyerinde, aköz içeriği ve yapım hızında olan uzun süreli değişiklikler aköz dinamiğini ve antiglokom tedavinin etkilerini değiştirebilmektedir. Bütün bu faktörler 5-FU'in yara yeri iyileşmesine olan etkilerini gölgeleyebilmektedir (24,25).

MMC; kombine ECCE-trab ameliyatlarında başarıyı artırmaktadır. MMC'nin 5-FU'den 100 kat daha potent ve daha kalıcı etkiye sahip olması önemlidir. Kombine glokom cerrahisinde 5-FU ile MMC ile karşılaştırmalı bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte MMC'nin 5-FU'den üstün olduğu primer filtran cerrahi ile ilgili birçok çalışmada gösterilmiştir (27).

Kombine Fako-Trabekülektomide Fibroblast İnhibitörleri

Son birkaç yıl içinde fakoemülsifikasyon tekniğinde önemli ilerlemeler gerçekleşmiştir. Bu şekilde özellikle glokom hastalarında görülen ve önemli bir sorun oluşturan küçük pupil ve sert nükleuslu gözlerde fako tekniğini uygulamak mümkün olmuştur. Kapsüloreksis, hidrodiseksiyon ve nükleer parçalama yöntemlerinin iyileşmesi ile küçük pupilden ön kapsül kenarı veya arka kapsül riske edilmeden operasyon gerçekleştirilebilmektedir. Katlanabilir lenslerin gelişmesi ile 3.2 mm'lik insizyondan lensin yerleştirilmesi mümkün olmaktadır. Kendiliğinden iyileşen tünel insizyonlar antifibrotik ajanların uygulanabileceği sıvı geçirmez özelliktedirler. Teknikteki bu ilerlemeler ile daha az cerrahi travma daha az inflamasyon ve komplikasyon nedeni ile glokom filtran cerrahisinde başarı artmıştır (2,28).

Cerrahi teknik (büyük insizyonlu)

-Konjonktival fleb

*Girişim sırasında hareket kolaylığı

*Ekstrakapsüler tekniğe dönebilme kolaylığı nedeni ile forniks tabanlı uygulanabilir. Limbus tabanlı fleb daha sızdırmaz olduğu için tercih edilebilir.

*Skleral fleb hazırlanmadan önce bleb yerinin üzerine veya subskleral MMC uygulanır.

-Skleral fleb

Saat 12 hizasında saydam korneanın 2 mm gerisinde limbusa paralel 3.5 mm, 1/2 kalınlıkta skleral insizyon yapılır. Skleral insizyon tünel şeklinde disk knife kullanılarak saydam korneaya 1 mm kadar ilerletilir. Sağ göz için saat 9, sol göz için 3 hizasından parasentez girişi yapılır. Ön kamaraya parasentez girişinden viskoelastik ajan ile derinleştirilir. 3.2 mm slit keratom ile insizyon tamamlanarak ön kamaraya girilir. Kapsüloreksis, hidrodiseksiyon, hidrodelineasyon yapılır, fakoemülsifikasyon yapıldıktan sonra flebin alt kısmından sklera insizyonu her iki yana toplam uzunluk 6 mm olacak şekilde uzatılır. AKL yerleştirilir. Kelly descement punch ile trabekülektomi, daha sonra iridektomi yaptıktan sonra insizyon 10/0 nylon sütür ile kapatılır. Skleral (lebe 1 veya iki sütür konur.

Cerrahi teknik (küçük insizyonlu)

Limbusun 2 mm gerisinden tabanı 3.2 mm uzunluğunda irapezoidal skleral fleb hazırlanır. Skleral tünel insizyon ön kamaraya kadar ilerletilir. Fako yapıldıktan sonra katlanabilir (iII. yerleştirilir. Skleral fleb tabanından limbusa doğru iki radial insizyon yapılır. Kelly des-cement punch ile trabekülektomi. daha sonra iridektomi yapılır. Skleral fleb 100 tek veya iki sütür ile sittiire edilir (2,28).

*Antifibrotik uygulaması***-5-FU**

•Uygulama; Daha önce anlatıldığı gibidir.

*Bazı çalışmalarda cerrahi sonrası ilk hafta laser sütür lız.s yapına ihtimaline karşı ilk uygulama 8. gün diğerleri 15, 22, 30 ve 37. günler yapılmaktadır.

-MMC

*Skleral fleb hazırlandıktan önce veya sonra ön kamaraya girilmeden sklera üzerine, konjonktiva altına uygulanır.

Sonuçlar (5-FU)

Sonuçlar tartışmalıdır: O'Grady ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5-FU'in kombine fako-trab ameliyatlarında sonucu etkilemediğini bildirmektedir. Gandolii ve arkadaşları ise 5-FU kombine fako-trab ameliyatlarında başarıyı artırdığını bildirmektedirler. Fakoemülsifikasyon ve trabekülektomi aynı insizyon bölgesinden yapıldığında ön kamara açısı, iris köküne mekanik travma fazla olmaktadır. Travma mfiamasyon ve skar oluşumunu artırır. Fakoemülsifikasyon saydam korneal insizyondan, trabekülektomi ayrı bir skleral insizyondan yapılırsa travma minimal olacağı için inflamasyon ve skar oluşumu da az olacaktır. Bu olgularda 5-FU'in sonucu etkileyebileceği bildirilmektedir (29,30).

Sonuçlar (MMC)

Shin ve Berestka yaptıkları çalışmalarda seçilmiş olgularda mitomisin-C kombine Fako-Trab ameliyatlarında başarıyı artırırken seçilmemiş olgularda sonucu değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Cerrahi sonrası GİB, kullanılan antiglokom ilaç sayısı, görme keskinliği açısından kontrol grubu ve MMC grubu arasında fark bulunamamıştır. Yüksek riskli seçilmiş olgulardaki kombine fako trab ameliyatlarında başarı üzerine etkisi önemli olup başarı %76-93 arasında bildirilmektedir (31,32).

Küçük Insizyonlu Kombine Fako-Trab-Mitomisin**-Fako-Trab;**

*Cerrahi sonrası görsel rehabilitasyon hızlı

***Astigmatizma düşük**

- Cerrahi sırasında ve sonrası GİB kontrolü iyi
- Fonksiyonel bleb devamlılığı daha uzun
- Cerrahi sonrası antiglokom tedavi gereksinimi az

-Küçük insizyonlu fako-trab

GİB kontrolü, fi Uran bleb, cerrahi sonrası antiglokom tedavi gereksinimi yönünden büyük insizyonluya üstünlüğü yok.

Cerrahi sonrası görme daha iyi

Kompükasyon oranı az

Mitomisin uygulaması diğer yöntemlerde olduğu gibidir. Sonuçlar başarıyı artırdığı yönündedir (28).

Glokom İmplant Cerrahisinde Antifibrotikler

Drenaj implantlarında GİB kontrolünün bozulması eksplant kapsülünde aşırı fibrozise bağlıdır. Sürekli devam eden inflamasyon nedeni ile fibrozis gelişir. Klinik sey ire;

*İmplant maddesine doku cevabı

•Konağın immün cevabı

*Aköz drenajına doku cevabı etkilidir. Cerrahi sonrası uzun süreli steroid kullanımı inflamasyonu ve fi fazisi önleyebilir. Oral steroid, kolşisin, flufenamik asit kullanılan olgularda başarı oranı %83, kullanmayanlarda %12 olarak bildirilmektedir. Ancak oral ilaçlar sistemik yan etkileri nedeni ile pek tercih edilmemektedir. Bu nedenle glokom implant cerrahisinde lokal antifibrotik kullanımı gündeme gelmiştir. Perkins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada konjonktiva diseksiyonu sonrası implantın yerleştirileceği sklera yüzeyine 0.5 mg/ml MMC 5 dakika süre ile tutulmuş;

Cerrahi sonrası 1. yılda başarı oranı

•Mitomisin grubu; %68

•Kontrol grubu; %17 olarak bulunmuştur (33).

Bierly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tavşanlarda Molteno implant cerrahisi sırasında devamlı 5-FU salın sistem kullanılmış. Üç aylık izlem sonucunda 5-FU ve kontrol grupları arasında başarı açısından fark bulunamamıştır (34).

Kombine Keratoplasti ve Glokom Cerrahisinde Antimetabolitler

Kornea opasitesi ve glokomun tedavisi sorun teşkil etmektedir. Genel düşünce GİB kontrolü sağlandıktan sonra keratoplasti yapılması yönündedir. Ancak bu durumda keratoplastiye bağlı travma ve inllamasyon bleb fibrozisi ve yetmezliğine neden olabilir. Önce keratoplasti daha sonra glokom cerrahisi yapılması durumunda ise greft yetmezliği ve red riski yüksektir. Seçilmiş olgu-

larda kombine glokom ve keratoplasti ameliyatları başarılı olabilmektedir. Kirkness ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GİB kontrolü ve greft saydımlığı açısından, kombine glokom ve keratoplasti yapılan olguların, önce filtran cerrahi daha sonra keratoplasti yapılanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Yaygın konjonktival skarı bulunan olgularda implant cerrahisi ile keratoplasti uygundur. Bu ameliyatlarda başarıyı artırmak için 5-FU kullanımı ciddi kornea komplikasyonlarına neden olduğu için kontraendikedir. Diğer antimetabolitlerle ilgili bir çalışma görülmemiştir (35).

Laser Sklerostomilerde Antimetabolitler

Flo: YAG (2.10 u) ab eksterno laser sklerostomi sonrası subkonjonktival 5-FU enjeksiyonları başarılı bulunmuştur. Tavşanlarda yapılan THC: YAG (210 j) laser sklerostomi de 0.1-0.2 mg/ml MMC kullanılmış, 160 mJ/pulse 5 Hz enerji ile filtran bleb elde edilmiş. Bleb devamlılığı;

- *Kontrol grubunda 14 gün
- *0.1 mg/ml MMC 8.5 gün
- *0.2 mg/ml MMC 15.4 bulunmuştur.

Ab eksterno diod laser sklerostomilerde 0.5 mg/ml MMC başarıyı artırmıştır (36).

MMC? - 5-FU?

Kombine filtran cerrahide MMC uygulanan olgularda 5-FU uygulananlara göre daha uzun süreli GİB kontrolü sağlanmaktadır. Bu MMC'nin DNA'ya bağlanarak kalıcı etki oluşturmaya bağlıdır. 5-FU DNA'nın yarışmalı inhibitörü olduğu için etki geçicidir.

-MMC

- *Tek doz uygulama yeterli, uygulaması kolay, potent, kornea epitel toksisitesi yok, hem fibroblastlar hem de vasküler endotel hücrelere etkili
- *Hipotoni en önemli dezavantaj, pahalı, 5-FU gibi klinik seyre göre doz ayarlanamaz.

-5-FU

- *Çok sayıda enjeksiyon gerekli
- *Lokal yan etkilen fazla, enjeksiyonları ağırlı
- *Klinik seyre göre doz ayarlanabilir, ucuz

Cerrahi sonrası fibrozis riski yüksek ise MMC, cerrahi sonrası hipotoni riski yüksek ise 5-FU tercih edilmelidir.

Bleb Görünümü

MMC

*İskemik, çevresi hiperemik kalın konjonktiva ile çevrili,

Epitel düzensiz, gevşek sıralanmış bağ dokusu ve aselüler subepitelial doku mevcut, fibroblastlar azalmış, vasküler yapılar yoktur.

*Etraf dokuda fibroblast ve ekstrasvasküler kanallar artmış

*İnflamatuvar hücreler izlenebilir, MMC inflamasyonu tamamen baskılamaz, azaltır

5-FU

*Bleb sınırları daha az belirgin

*Yüzeyde ince damarlar, tenon kabarık

*Fibroblastlara kapiller endotel hücrelerinden 30 kat daha toksik (2,5,6,19,20)

Risk Faktörleri - Olgu Seçimi

- Siyah ırk
- Diabetes mellitus
- Cerrahi öncesi tıbbi tedavide kullanılan ilaç sayısı > 2
- Cerrahi öncesi tıbbi tedavi süresi > 1 yıl
- Bir veya daha fazla risk faktörü varsa
- 40 yaşın altı
- Daha önceden geçirilmiş başarısız filtran cerrahi
- Sekonder glokom (Üveit, neovasküler, afakik psödofofakik...) başlıca risk faktörleri olup bu olgularda yapılacak kombine cerrahide antimetabolit kullanımı başarıyı artırır (4,31).

Sonuç olarak katarakt ve glokomun kombine tedavisi cerrahideki ilerlemeler ile daha başarılı olmaya başlamıştır. Küçük pupil, sert nükleuslar için fakoemülsifikasyon tekniğindeki ilerlemeler, katlanabilir GİL, yara iyileşmesinin kimyasal düzenlenmesi ile kombine cenahide hızlı görsel rehabilitasyon mükemmel GİB kontrolü mümkün hale gelmiştir. Kombine cerrahide antimetabolitlerin kullanımı için seçici olunmalıdır. Seçilmemiş olgularda antimetabolitler kombine cemihi sonucunu etkilemezken yüksek riskli olgularda başarıyı arttırmaktadır. Lokal yan etkilerinin azlığı, ameliyat sırasında tek doz uygulama avantajı, etkinin fazla ve uzun süreli olması nedeni ile MMC tercih edilmeli, hipotoni riski olan olgularda MMC kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cashwell LF, Shields MB. Surgical management of coexisting cataract and glaucoma. In The Glaucomas Ritch R, Shields MB, Krupin T eds, 2nd ed. St Louis: Mosby, 1996: 3:1745-59.
2. Palmberg R Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8:365-81.

3. Shields MB. Anoihei roevaluaiiou of combined ealarael and glaucoma surgery. *Am .l Ophthalmol* 1993; 115:806.
4. Khaw PT, Oeclclson NL, Schutz O. Activation and suppression of fibroblast function. *I-vc* 1994; X: 1X8-95.
5. Uedcr.lh. Parrish RK. Update on adjunctive antiniciabolilcs in glaucoma surgery. *Ophthalmology Clinics of North America* 1991; 4:861-8.
6. Turach ML. Olokom iltran cerrahisinde fibroblast inhibilörleri. *Türkiye Kliniklen Oftaimoloji* 1994; 3:142-7.
7. (iangiacomo J, Duckcr DK. Adestcin l:ll. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration 1. trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 19X6; 104:838.
- X, Me Guigaii LJB, Mason RP, Sanchez R, Quigley HA. D-Penicillamine and Beta aminopropionitrile effects on experimental filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sei* 1987; 28:1625-29.
9. Lee DA, Lee TC, Cortes Ali. Kitada S. Lffects ofmithramycin, mitomycin, daunorubicin and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sei* 1992; 99:666-71.
- Id.Herschier .l. Long term results of trabeculectomy with collagen sponge implant containing low dose antimetabolite. *Ophthalmology* 1992; 99:666-71.
- 1 1. Turach ML, Giindiiz K, Aktan G, Senccr H. Topical cyclosporine A as a new possible antimetabolite in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27:4.38-44.
12. Turach ML, Giindiiz K, Aktan G, Senccr H. Trabeculectomy with milomycin-C and cyclosporin A as antimetabolites: A controlled prospective clinical and electron microscopic study. *Asia-Pasific Journal of Ophthalmology* 1996; 8:25-31.
13. L'ourman S, Wiley L. Tissue plasminogen activator modifies healing of glaucoma filtering surgery in rabbits. *Ophthalmic Surgery* 1991; 22:718-23.
- 14.l.undy CD, Sidoli P. Winarko T ci al. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery. Indications, cffeelivcncs and complications. *Ophthalmology* 1996; 103:274-82.
- 1 S.Nguyen KD. Hoang AT. Lec DA. Transcriptional control of human Tenon's capsule librob last collagen synthesis in vitro by gamma-interfci'on. *Invest Ophthalmol Vis Sei* 1994; 35:3064-70.
16. Wifkerson M, Fuleher S, Shields MB ct al. Inhibition of human subconjunctival fibroblast proliferation by immunoloxin. *Invest Ophthalmol Vis Sei* 1992; 33:2293-98.
17. Wong J. Wang N, Miller JW et al. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp Eye Res* 1994; 58:439-51.
- 1S.Jampcl HD, Leon KW, Dunkelburger GR, Quigley HA. Glaucoma filtration surgery in monkeys using 5-fluorouridine in polyanhydride discs. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:430-5.
- 19Jampcl HD. Antifibrosis drugs in filtration surgery. In *Glaucoma: Decision Making in Therapy* Bucci MG cd. Milano Springer-Verlag, 1996: 23.3-7.
- 20).Turacli ML, Giindiiz K, Aktan G, Senccr H. Trabecneclomv with mitomycin C: an electron microscopic and clinical study, hit *Ophthalmol* 1996; 19:337-46.
- 21.Suncr .ll, Greenfield DS, Michael P el al. Hypolony maculopaihy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology* 1997; 104:207-15.
22. Higginbotham EI, Stevens RK, Musch DC. Bleb related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 1996; 103:650-6.
- 23.Fourman S. Sclerilis after glaucoma filtering surgery with mitomycin. *Ophthalmology* 1995; 102:1569:1571.
24. Cohen JS. Combined cataract implant and filtering surgery with 5-FU. *Ophthalmic Surgery* 1990; 21:181.
25. Wong PC. 5-FU after primary combined filtering surgery. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:149-54.
26. llnnis III. The use of 5-FU in patients following combined trabeculectomy and cataract extraction. *Ophthalmic Surgery* 1991; 22:45!.
- 27..loos K M, Bucehc MJ, Palmberg PF el al. One year follow-up results of combined trabeculectomy and cxlracapsular cataract extraction. *Ophthalmology* 1995; 102:76-38.
- 28.Wand M. Combined phacoemulsification intraocular lens implant and trabeculectomy with intraoperative mitonrycin-C. Comparison between 3.2 and 6 mm incisions. *Journal of Glaucoma* 1996; 5:301-7.
- 29.0'Grady JM. .luzych MS, Shin DS. Trabeculectomy phacoemulsification and posterior chamber lens implantation with and without 5-FU. *Am J Ophthalmol* 1993; I 16:594-9.
- 30.Gandolfi SA, Vecchi M, 5-Fluorouracil in combined trabeculectomy ami clear corneal phacoemulsification with posterior chamber intraocular lens implantation. A one year randomised, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 1997; 104:181-6.
31. Shin DH, Hughes BA, Song MS, Kim C et al. Primary glaucoma triple procedure wilh or without adjunctive mitomycin prognostic factor for filtration failure. *Ophthalmology* 1996; 103:1925-33.
32. Berestka JS, Brown SV. Limbus versus fornix based conjunctival flaps in combined phacoemulsification and mitomycin C trabeculectomy surgery. *Ophthalmology* 1997; 104:187-96.
33. Perkins TW. Adjunctive mitomycin C in Molleno implant surgery. *Ophthalmology* 1995; 102:91.
34. Bicrly JC. Subconjunctival sustained release 5-F'luorouraeil as an adjunct therapy for Moltcno shunts. *Invest Ophthalmol Vis Sei* 1995; 36:162.
35. Kirkness CM, Steele AD, Ficker LA, Rice NSC. Coexistent corneal disease and glaucoma managed by either drainage surgery and subsequent keratoplasty or combined drainage surgery and penetrating keratoplasty. *Br .l Ophthalmol* 1992; 76:: 146-52.
36. Berlin MS, Aim RJH. Perspectives on new laser techniques in managing glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America* 1995; 8:341-63.