

Glokom Filtrasyon Cerrahisinde Antimetabolitlerin Yeri

ANTIMETABOLITES IN GLAUCOMA FILTRATION SURGERY

Ümit AKGÜN*, Sunay DUMAN "

Cerrahi travma sonrası doğal bir proses olan yara iyileşmesi ve skar teşekkülü, glokom filtrasyon cerrahisinde başarı kaybına yol açan ana nedendir. Filtran cerrahide amaç, ön kamara ile subkonjonktival aralık arasında aköz hümanın drenajını temin edecek kontrollü bir fistül oluşturmaktır. Ardarda gelişen bir dizi yara iyileşmesi reaksiyonu neticesi oluşan skar dokusu, bu fistüllerin nonfonksiyonel hale gelmesine neden olabilmektedir (1-4).

Genel Yara İyileşmesi Prensipleri

Yara iyileşmesi, cerrahi travmaya reaksiyon olarak başlar. Lokal vasküler ağrı uğradığı cerrahi hasar, hormonal faktörlerin serbestleşmesini stimüle eder (5-7). Açığa çıkan HİSTAMİN: vasküler permeabiliteyi artırır. SEROTONİN: arteriollerde dilatasyona neden olur. PLAZMA PROTEİNLERİ'nin subkonjonktival aralığa sızması vasküler permeabiliteyi daha da artırır. PLATELETLER: platelet bağımlı growth faktörü salgılayarak yara bölgesine hücre salıncı hızlandırır.

Sonuçta, belli bir düzen içerisinde yara bölgesine hücre göçü başlar. Yara yerine ilk gelen hücreler NÖTROFİLLER ve MONOSİTLER'dir. Keşiden ortalama 3 gün sonra yara yerine ulaşan FİBROBLAST'lar skar dokusunun yapı taşları olan kollajen, elastin ve mukopolisakkaridleri salgılar (7). Bu esnada başlayan anjiogenezis (yeni kapiller oluşumu) fibroblastik aktivite ve kollajen salıncını daha da artırır.

Filtrasyon cerrahisinden yaklaşık 10 gün sonra, "Geç yara iyileşmesi" safhası başlar (7,8). Bu safha, granülasyon dokusunda artış ve yara kontraktürü ile karakterizedir. Yara kontraktürü myofibroblastların etkisi altındadır. MYOFİBROBLASTLAR; düz kas hücrelerine benzer özellikler taşıyan, kontraktil filamanlara sahip diferansiye fibroblastlardır. Cerrahiden 5-7 gün sonra başlayan kontraksiyon, 4.-5. haftalarda maksimuma çıkar. Myofibroblastik kontraksiyon, mukopolisakkarid ta-

biatında ara madde ve kollajen demetlerinden oluşan sıkı doku parçalarının teşekkülüne neden olur. Geç yara iyileşmesi safhası, postoperatif 2-3 ay devam eder. Bazı olgularda, bir miktar yara iyileşmesi süresiz olarak devam edebilir ve yıllar sonra, filtran girişim başarısızlığa uğrayabilir (1).

Filtrasyon blebinin başarısızlığa uğraması genel olarak filtrasyon bölgesindeki hücrelerin ve ekstrasellüler matriksin özelliklerine bağlıdır. Filtran bleb nonfonksiyonel hale geldiğinde, daha vasküler ve opak bir görünüm alır. Skarlaşan konjonktiva, altındaki episkleral dokuya sıkıca yapışır (2).

Filtran Cerrahide Prognozu Etkileyen Risk Faktörleri

Yara iyileşmesinin derecesi ve hızına etki eden birçok risk faktörü bulunmaktadır (4,7,9,10). Yara iyileşmesi cevabı şiddetli olan olgularda, filtran cerrahinin prognozu kötüdür (Tablo 1).

İrk: Zencilerde, filtrasyon cerrahisinin başarısının düşük olması, bu ırkın aşırı skar dokusu oluşumuna yatkınlığı ile izah edilmektedir (1). Bu nedenle, zencilerde fibröz doku reaksiyonunu azaltmak amacı ile trabeküektomi esnasında, tenon kapsülünün eksizyonu önerilmiştir (11).

Yaş: Bir risk faktörü olarak yaş, özellikle 30 yaşın altındaki glokom olgularında daha büyük önem arz etmektedir. Gressel; 30-49 yaşları arasında trabeküektomi uygulanan primer glokomlu olgularda başarı oranı %83 iken, 30 yaşından genç olgularda ancak %44 olduğunu bildirmektedir (12). Başarının düşük olmasının nedeninin, yara iyileşmesi mekanizmalarının gençlerde ileri yaşa göre şiddetli seyretmesi olduğu düşünülmektedir (2,12).

İntraoküler İnflamasyon: Kronik intraoküler inflamasyonlu olgularda filtran cerrahi sonuçları başarısız olduğundan, bu olgularda standart filtran cerrahiden kaçınılmasını öneren araştırmacılar bulunmaktadır (10).

Afaki: Afak gözlerde, trabeküektomi başarı şansı fakik gözlerle oranla daha düşüktür. Bu olgularda, başarı kaybının en önemli nedeni, filtrasyon bölgesinde

Geliş Tarihi: 20.8.1993

Kabul Tarihi: 23.6.1994

* Op.Dr. SB Ankara Hastanesi Göz Kliniği Başasistanı

** Op.Dr. SB Ankara Hastanesi Göz Kliniği Şefi, ANKARA

Tablo 1. Filtran cerrahi prognozu kötü glokom olguları

- * Yara iyileşme hızı yüksek olgular (gençler, zenciler)
- * Uveite sekonder glokom
- * Afak/psödo fakik glokom
- * Başarısız filtran cerrahi geçirmiş glokom olguları
- * Neovasküler glokom

skarlaşmaya eğilimin artmış olmasıdır (1). Ayrıca; katarakt cerrahisi sonucu konjonktivanın skarlaşmış olması ve fistül ağzının vitreus tarafından kapatılması da başarıyı düşürebilecek diğer faktörlerdir.

Afak gözlerde aközün biyolojik yapısının değişmesi de trabekülektomi sonrası yüksek başarı kaybında rol oynayabilir. Aköz hümrün, yapısında hücre proliferasyonunu inhibe eden bir faktör veya faktörler içerdiği öne sürülmektedir (13). Filtran cerrahiden sonra fistül bölgesinde tam skarlaşma olmayışı aközün bu yapısal özelliğine bağlı olabilir. Afak gözlerde, aközün normal bileşiminde oluşabilecek bir değişim, bu olgularda filtran cerrahinin başarı şansını düşüren faktörlerden biri olabilir.

Geçirilmiş başarısız filtran cerrahi: İkinci defa filtran cerrahi uygulanan olgularda, operasyon bölgesinde daha şiddetli bir yara iyileşmesi reaksiyonu görülmektedir. Bu olgularda, bildirilen başarı oranları %20 ile %51 arasında değişmektedir.

Ön segment neovaskülarizasyonu: Neovasküler glomda, konvansiyonel filtran cerrahinin başarı şansı oldukça düşüktür. Aktif neovaskülahzasyonun uyardığı filtrasyon bölgesindeki aşırı skarlaşma reaksiyonu neticesinde, oluşturulan fistül postoperatif ilk birkaç hafta içerisinde kapanır (1,8).

Filtrasyon Cerrahisinin Başarısını Artırmaya Yönelik Girişimler

Filtran cerrahinin başarısını yükseltmek amacı ile çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Yara iyileşmesinin farmakolojik modifikasyonunda amaç; filtrasyon bölgesinde skar teşekkülüne yol açan bir dizi olayı belli bir noktada durdurulmaktır.

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra, yara iyileşmesini inhibe edici etkileri nedeniyle glom cerrahisinde geniş bir kullanım sahası bulmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin bleb skarlaşmasını kısmen azaltmak suretiyle trabekülektominin başarısını artırdığı bilinmektedir (14). Ancak steroidlerin bu etkisi yüksek risk gruplarında yeterli olmamaktadır. Bu gruplarda, antifibroblastik aktiviteleri nedeniyle: sitozin arabinozid, daunorubisin, doxorubisin, vinkristin, thio-tepa, bleomisin, mitramisin vb. birçok antimetabolik ajan denenmiştir (14). Son yıllarda özellikle 5 florourasil (5-FU) ve mitomisin üzerinde durulmaktadır (4,9,10,15-18). Bu ajanlara 5 dakika süre ile maruz bırakılan insan tenon kapsülü fibroblastlarında proliferasyonun 36 gün süre ile %50 oranında inhibe olduğu gösterilmiştir (15).

5-Florourasil

Kimyasal yapısı timin ve urasile benzeyen 5-FU, DNA sentezinde urasilin metabolik yolunu taklit ederek, timidilat sentetaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder (4,14). Hücre çoğalmasının S ve G2 fazlarını etkileyerek DNA sentezini durdurur. 1957 yılında Heidelberg ve arkadaşları tarafından sentezlenen 5-FU, günümüzde meme, över, cilt, gastrointestinal ve genitoüriner sistem kanserlerinde kullanılan güçlü bir antineoplastik ilaçtır (1,14).

Oftalmolojide 5-FU'nun ilk kullanımı deneysel olarak vitreusta fibroblast proliferasyonunu önlemeye yöneliktir (19). Filtrasyon cerrahisindeki etkisi ise önce bir maymunda araştırılmış ve 6 ay sonunda skar oluşumunu engellediği gözlenmiştir (20).

İlk olarak 1983 yılında Bascom Palmer Göz Enstitüsü glom grubu tarafından; cerrahi prognozu kötü olgularda filtran cerrahiye ek olarak 5-FU uygulanmasını içeren bir klinik çalışma bildirilmiştir (8). Bu çalışmanın uzun süreli sonuçları da 1987 yılında yayınlanmıştır (21). Buna göre: trabekülektomi sonrası 5-FU uygulanan afak glom olgularında, 1. yıl sonunda %68, 2. ve 3. yıllarda ise %63 oranında başarı elde edilmiştir. Başarısız filtran cerrahi sonrası trabekülektomi ve 5-FU uygulanan olgularda ise, 1. yılda %82, 2-3. yıllarda %75 başarı oranı bildirilmiştir.

Florourasil filtrasyon cerrahisi çalışma grubu da, 5-FU uyguladığı afak glom olgularında, 1. yıl sonunda %73 başarı elde ederken, uygulanmayan grupta başarının ancak %50 olduğunu bulmuştur (22). Yüksek risk gruplarında, 5-FU'nun başarıyı artırdığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (1,4,10,18).

5-FU komplikasyonları: 5-FU'e karşı oluşan toksisite. Özellikle hızlı çoğalma gösteren kornea ve konjonktiva epitelini ilgilendirmektedir (22). Olguların %98'inde postoperatif 1-14. günler arasında "punktat korneal epitel yopati" görülmektedir. Olguların hemen tamamında, uygulama yerinde "konjonktival epitelial defektler", bir kısmında da "steril kornea ülserleri" gelişmektedir (8,22). 1/3 olguda ise, konjonktival kesi yerinden veya sütür izinden "sızıntı" olmaktadır (4,20,22).

5-FU: Epitelial proliferasyonu kuvvetli inhibe ettiği için, özellikle kornea ödemi, reküran kornea erozyonu, kuru göz sendromu gibi kornea yüzey patolojilerinin varlığında çok dikkatli uygulanmalıdır. Kornea patolojisi mevcut gözlerde, 5-FU uygulamasını takiben bakteriel kornea ülseri, kornea perforasyonu ve subepitelial lökom geliştiği bildirilmiştir (23). Bu nedenle, preoperatif kornea epitel defekti bulunan olgularda 5-FU uygulanmaması daha uygun görülmektedir.

Subkonjonktival 5-FU uygulaması neticesi kornea endoteline ait bir toksisite izlenmemiştir (12).

5-FU uygulanan olgularda geç endoftalmi oluşma riskinin, standart filtran cerrahiye oranla yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4,24). 5-FU'ya bağlı olarak görüldüğü bildirilen nadir komplikasyonlar:

suprakoroidal hemoraji, delien, retina dekolmanı, ön kamara sığığ ve striate melanokeratozis flimbal pigmente hücrelerin korneaya migrasyonu'dir (14,22).

5-FU uygulama tekniği: Subkonjonktival uygulama için, 50 mgr/ml'lik 5-FU ampulü %0.9 saline solüsyonu ile 10 mgr/mlt konsantrasyona dilue edilir. Tüberkülin iğnesine (25 gauge) 0.5 ml (5 mgr) çekilir. Sızıntı ihtimalini azaltmak için, enjeksiyondan önce 30 gauge iğne takılır. Enjeksiyon yeri: bulbus üzerinde filtrasyon bölgesinden 180 derece uzaklıkta ve fornikse yakın bir nokta olmalıdır (1,4,14). Uygulamayı takiben résiduel 5-FU'yu temizlemek üzere konjonktiva ve forniksler yıkanmalıdır.

5-FU uygulamasına postoperatif 1. gün başlanır ve günde bir enjeksiyon şeklinde 14 gün devam edilir (4,10). Subkonjonktival enjeksiyonlara devam etme kararı günlük biyomikroskopik muayene ile kornea ve konjonktivanın görünümüne dayanılarak verilir. Korneal epitelyal defekt, filamantöz keratit veya siedel pozitifliği görülmesi halinde 5-FU uygulamasına ara vermek veya kesmek gerekir.

Toksisiteyi minimale indirebilmek üzere, klinik cevaba göre 5-FU enjeksiyonlarının sıklığını, dolayısıyla göze uygulanan total 5-FU dozunu azaltmanın etkili olduğu bildirilmektedir (4,14). Krug ve Melamed; korneal epitelyal defektlerin gelişiminin doz bağımlı olduğunu, 30 mgr'ın üzerinde 5-FU uygulanan olguların tümünde korneal epitelyal defektler geliştiğini gözlemişlerdir (25).

5-FU'in subkonjonktival enjeksiyonu sonucunda, enjeksiyon yerinden sızıntı neticesi komşu konjonktiva ve kornea bölgelerinde toksisite oluşabilmektedir. Bu komplikasyonları minimale indirebilmek ve daha uzun süre lokal etki sağlayabilmek üzere birçok ilaç uygulama sistemleri geliştirilmiştir. 5-FU emdirilmiş bioerodable polimerik disk Implantasyonu, 5-FU içeren kollajen implantlar ve liposomlar önerilen başlıca yöntemlerdir (1)-

Mitomisin

1956 yılında. Hata ve arkadaşları tarafından streptomyces caespitosus'dan izole edilen mitomisin antibiyotik yapısında antitümoral bir ajandır. DNA ile çapraz bağlar yaparak DNA sentezini bozar ve mitozu S fazında durdurur (1).

Mitomisin, filtran cerrahiden sonra bleb başarısını artırmak amacıyla ilk defa 1983 yılında Chen tarafından kullanılmıştır (26). Filtrasyon cerrahisinde kullanıldığında, uygulandığı bölgede mevcut fibroblastları tahrip eder, proliferasyon hızlarını düşürür ve skar teşekkülünü azaltır. Yamamoto ve arkadaşları, mitomisinin, doku kültüründe tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu göstermişlerdir (27). Mitomisin uygulanmış trabekülektomili maymun gözlerinin histopatolojik incelenmesi neticesi; tüm gözlerde bleb sahasının asellüler veya hiposellüler olduğu belirlenmiştir (28).

Mitomisinin topikal damla formunda uygulanması, pterijum olgularında cerrahi sonrası denenmiş; fakat skleral incelme, kalsifikasyon, sekonder glokom, iridosiklit gibi komplikasyonların sıklığı nedeniyle bu uygulama şekli terkedilmiştir (1). Glokom filtrasyon cerrahisinde topikal mitomisin uygulaması ile göziçi basıncında önemli düşüş temin edilmesine karşın, komplikasyonların sıklığı nedeniyle bu formda kullanılması mümkün olmamıştır (1).

Mitomisinin operasyon esnasında filtrasyon bölgesine lokal uygulanması tercih edilmektedir (9,15). 0.1 mg/mlt ile 0.4 mg/mlt arasında değişen konsantrasyonlarda hazırlanan mitomisin, steril sponja emdirilerek, skleral flep altına 5 dakika süre ile uygulanmaktadır (15). Sklera ile tenon atasına uygulanmasını öneren araştırmacılar da vardır (9). Sürenin bitiminde, ön kamaranın mitomisin ile kontaminasyon ihtimalini en aza indirmek için, kesi yeri ve konjonktiva! kese bol serum ile yıkanmalıdır. Mitomisinin lokal uygulanması neticesi, ciddi bir oküler toksisite ile karşılaşmadığı bildirilmektedir (9,15,28).

Palmer, skleral flep altına 5 dakika süre ile 0.2 mg/mlt konsantrasyonda mitomisin uyguladığı 33 yüksek riskli olguda, ortalama 15.6 ay takip sonunda %84 başarı oranı elde etmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlememiştir (15).

Skuta ve arkadaşları, filtran cerrahi prognozu zayıf olgularda mitomisin ile 5-FU uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında: 6 ay sonunda, mitomisin uygulanan olgularda göziçi basıncı düşüşünün, 5-FU grubuna oranla daha fazla olduğunu, 5-FU grubunda sık karşılaşılan korneal epitelyal toksisitenin mitomisin grubunda hiç görülmediğini bildirmişlerdir (9).

Mitomisin uygulanan olgularda, filtran cerrahinin başarısı ve emniyetini artırabilmek için bazı temel kurallara özen gösterilmesi gereklidir. Yara iyileşmesi inhibitörlerinin uygulanması planlanan olgularda, emniyet açısından konjonktival flep mutlaka limbus tabanlı hazırlanmalıdır. Aşırı hipotoni ve yara yerinden sızıntı ihtimaline karşı skleral flep, konjonktiva ve tenon katmanları normalden daha dikkatli ve güvenli suture edilmelidir (15). Konjonktiva, su sızdırmaz şekilde ince, absorbe olmayan veya yavaş absorbe olan bir suture (8-0 ila 10-0; naylon, prolene, dekson, vicryl) ile kapatılmalıdır. Bunun için, vasküler iğneler tercih edilmelidir. Vasküler iğneler, konjonktivada suture izi genişliğinde bir delik oluşturarak, sızıntı ihtimalini azaltır. Mitomisin uygulaması başarılı olan gözlerde, blebin görünümü tipik olarak büyük, kabarık ve avasküler olmaktadır.

Uygulama kolaylığı, belirgin göziçi basıncı düşüşü temin etmesi ve korneal toksisitesinin az olması nedeniyle, filtran cerrahide mitomisin ile elde edilen erken sonuçlar ümit verici görünmektedir. Ancak, mitomisin etkili optimum konsantrasyonunu, uygulama süresini, uzun süreli etkinlik ve güvenilirliğini belirleyebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Rader JE, Parrish RK. Update on adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmology Clinics of North Am* 1991; 4:4:861-88.
2. Addicks EM, Quigley HA, Green WR, et al. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:795-8.
3. Van Buskirk EM. Cysts of tenon's capsule following filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:522-7.
4. Liebmann JM, Ritch R, Marmor M, Nunez J, Wolner B. Initial 5-FU trabeculectomy in uncomplicated glaucoma. *Ophthalmol* 1991; 98:7:1036-41.
5. Boucek RJ . Factors affecting wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 1984; 17:243.
6. Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol* 1987; 32:149.
7. Joseph JP, Miller MH, Hitchings RA. Wound healing as a barrier to successful filtration surgery. *Eye* 1988; 2 (Suppl):113-23.
8. Heuer DK, Parrish RK II, Gressel MG. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II A pilot study. *Ophthalmology* 1984;91:384-94.
9. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992; 99:3:438-45.
10. Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:168-73.
11. Ferguson JG, Mac Donald R. Trabeculectomy in blacks: A two year follow-up. *Ophthalmic Surgery* 1977; 8:41.
12. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK II. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91:1242.
13. Herschler J. The inhibitory factor in aqueous humor. *Vision Res* 1981; 21:163.
14. Henderson BC. 5-fluorouracil: Ophthalmic use. *Ophthalmol Clinics of North Am* 1989; 2:1:131-9.
15. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991; 98:3:317-21.
16. Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, Kitazawa Y. Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration. *Ophthalmol* 1992; 99:2:203-8.
17. Khaw PT, Sherwood MK, MacKay SLD, Rossi MJ, Schultz G. Five-minute treatments with 5-FU, fluridone and mitomycin have long-term effects on human tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1150-55.
18. Wilson RP, Steinmann WC. Use of trabeculectomy with postoperative 5-fluorouracil in patients requiring extremely low intraocular pressure levels to limit further glaucoma progression. *Ophthalmology* 1991; 98:7:1047-52.
19. Blumenkranz MS, Claflin A, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease: Cell culture evaluation. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:598.
20. Gressel MG, Parrish RK II, Folberg R. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. I An animal model. *Ophthalmology* 1984; 91:378.
21. Rockwood EJ, Parrish RK II, Heuer DK. Glaucoma filtering surgery with 5-FU. *Ophthalmol* 1987; 94:1071-78.
22. Fluorouracil filtering surgery study group: FU filtering surgery one-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:625.
23. Knapp A, Heuer DK, Stern GA. Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:183-7.
24. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1991; 98:7:1053-60.
25. Krug JH, Melamed S. Adjunctive use of delayed and adjustable low-dose 5-fluorouracil in refractory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:412.
26. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin-C. *Trans Asia-Pacif Acad Ophthalmol* 1983; 9:172.
27. Yamamoto T, Varani J, Soong H. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin-C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; 97:1204.
28. Pasquale LR, Thibault D, Dorman-Pease ME, Quigley HA, Jampel HD. Effect of topical mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmology* 1992; 99:1:14-8.