

# Glokom Cerrahisinde Fibroblast İnhibitörleri

FIBROBLAST INHIBITORS IN GLAUCOMA SURGERY

M. EroI TURAÇLI\*

## Giriş

Glokom tedavisinde cerrahi yaklaşımın başarısı yara iyileşmesinin önlenmesine bağlıdır, İridektominin başarılı olmasının nedeni tam kalınlıkta olan bu yaranın iyileşmemesidir. Glokom filtrasyon cerrahisindeki başarı da limbal yara iyileşmesinin önlenmesine bağlıdır. Doğal iyileşme sürecinin tersine bu gidişin durdurulması amacıyla birtakım müdahaleler gerekmektedir.

Filtrasyon ameliyatlarının sonucunu belirleyen faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Hastanın yaşı, ırkı
- 2) Glokomun tipi
- 3) Filtrasyon ameliyatının tipi

Birçok çalışmalar yaşlı hastalarda daha yüksek başarı oranı bildirmektedir. Gressel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genç ve yaşlı gruplarda yapılan başarı oranı sırasıyla %56 ile %75-90'dır. Yaşlılığa bağlı olarak yara iyileşmesinin yavaş ve gecikmeli olduğu sanılmaktadır.

Zencilerde filtrasyon cerrahisinin başarısız olduğu hakkında oldukça yaygın bir kanı vardır. Bu amaçla filtrasyon bölgesinde fibroblast rezervini azaltmaya yönelik tenonektomi denenmiş fakat belirgin bir üstünlük sağlanamamıştır.

Kuşkusuz glokomun tipi sonucu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Neovasküler glokomlu hastalarda fistül yerinin erken kapanması ve blebin ameliyat sonrası ilk haftalarda skarlaşması söz konusudur. Silier cisim, iris ve açıda bulunan fibrovasküler dokunun filtrasyon bölgesinde yara iyileşmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Panretinal krioblastasyon veya fotokoağülasyon yoluyla ameliyat öncesinde yeni damarların regresyonu tavsiye edilmekte olan yöntemler arasındadır.

Aktif göz içi inflamasyonu olan hastalar ki bu durum üveit veya travmaya bağlı olabilir, filtrasyon bölge-

sinde skar dokusu oluştururlar. Ayrıca ameliyat sonrası inflamatuvar cevap yara iyileşmesini artırmaktadır.

Afak gözler ve özellikle intrakapsüler ameliyat uygulanmış olan hastalarda filtrasyon başarısı düşmektedir. En büyük seri olan Heuer ve arkadaşlarının bildirdiğine göre başarı oranı %39 ile sınırlı kalmaktadır.

Önceleri son derece popüler olan tam kalınlıktaki filtrasyon ameliyatları trabekülektominin gelişinden sonra eski değerini yitirmiştir. Bunun nedeni ameliyat sonrası dönemde komplikasyonların daha az olmasıdır. Fakat daha sonra eskiye dönüş olarak tam kalınlıktaki teknik gündeme gelmiştir. Bunun nedeni filtrasyon bölgesinde daha az skar oluşmasıdır. Yapılan çalışmaların karşılaştırılmasında göz içi basıncı kontrolü bakımından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Hangi teknik seçilirse seçilsin, ameliyat sırası ve sonrası komplikasyonlar filtrasyon yerinin kapanmasına neden olabilir. İrisin, silier cisim uzantılarının vitreusun veya lensin yara yerine inkarserasyonu da buna neden olabilir. Her ne kadar periferik iridektomi yapılsa da bazal olmadığı için periferik iris bir flap oluşturarak fistül yerini tıkayabilir. Ameliyat sonrası hifema, inflamasyon ve sığ ön kamera oluşumu da fistül açıklığını tehlikeye sokabilir.

Bu açıklamalardan sonra fonksiyonel bir filtran bleb nasıl olmalıdır, tanımlanması gerekir. Subepitelyal saydam boşluklar mikrokistik aköz hümör birikintilerini temsil etmektedir ve fonksiyonel bir bleb olduğunun göstergesidir. Subkonjonktival boşluktaki aköz, transkonjonktival olarak akar veya episkleral ve subkonjonktival kapillerlere doğru emilir.

Filtran ameliyatlarda ön kamara ile subkonjonktival boşluk arasında bir ilişki sağlanır. Bu şekilde aköz drenajı mümkün olmaktadır. Eğer yara iyileşmesi aşırı bir biçimde gelişirse ameliyat başarısız sonuçlanır. Bu durumun oluşması birkaç şekilde olabilir. 1) Fistül ameliyat sonrası dönemde granülasyon dokusu ile kapanır. 2) Fistül açık, bleb mevcuttur, fakat aköz ilk birkaç haftada kalın duvarlı boşluklar içinde hapis kalabilir. Bu durum ön kamaranın ekstoriazasyonu diye de adlanır. Diğer tanımlamalar, tenon kapsülünün kisti, kistik bleb,

Geliş Tarihi: 31.1.1994

Kabul Tarihi: 13.4.1994

\* Prof.Dr.AÜTF Göz Hast. ABD.Başkanı, ANKARA

enkapsüle bleb olup blebin çevre subkonjonktival boşluğa drenajı mümkün olmaz. 3) Ameliyattan aylar yıllar sonra filtrasyon blebi episkleral dokuya doğru düzleşir ve skarlaşır. Kistik bleb ve bleb skarları konusunda fazla bilgimiz olmasa da erken postoperatif dönemdeki yara iyileşmesi ile ilgili bilgiler mevcuttur.

Gözdeki yara iyileşmesi de vücudun diğer yerlerindeki gibidir. Birçok yerde yara iyileşmesi artmış vasküler geçirgenlik ve plazma proteinlerinin sızması ile karakterlidir. Nitekim filtrasyon bölgesinde hasarlı olan konjonktival ve episkleral damarlardan ve iristen sızan plazma proteinleri postoperatif dönemde muayenede flare olarak gözlemlenir. Doku faktörlerine temas eden bu proteinler temas ettiklerinde pıhtılaşır. Episklere, iris, silier cisimden gelen kan trombositlerle beraber birçok pıhtılaşma faktörünü birlikte getirir, ve bu faktörler fibroblastları travma bölgesine çekerek çoğalmalarını sağlar. Erken postoperatif dönemde bu pıhtı gonioskopi ile saptanır ve sklerostomi bölgesinde renksiz gri bir opaklaşma şeklindedir. Bu başlangıç diğer inflamatuvar hücrelerin göçü için bir zemin hazırlar. Bu hücreler pıhtıyı eritir, fakat aynı zamanda fibroblastları getiren faktörleri salgılar. Fibroblastlar, subkonjonktival ve episkleral dokulardan, iris dokusundan gelir. Bunlar kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikan salgılayarak interstisyel matriks yaratır. Zamanla granülasyon dokusu yeneden yapılır ve damarlar azalır. Fibroblastlar ve kollajen korneoskleral lamellere paralel bir düzlem haline gelir.

Normal olarak aköz hümör doku kültüründeki konjonktival fibroblastların çoğalmasında yavaşlatmaktadır. Muhtemelen aköz içinde fibroblast proliferasyonunu inhibe eden bir faktör vardır. Aközde yüksek oranda bulunan askorbik asit Tenon kapsülü fibroblastlarına sitotoksiktir. Fakat postoperatif dönemdeki aköz veya %20'lik kurutulmuş embryo ekstraktı ile karışık olan aköz ise fibroblastların proliferasyonunu artırmaktadır.

Aközün oküler fibroblastlar için kemoatraktif aktivitesi vardır. Fakat bu aktivite daha önce glokom cerrahisi geçirmiş gözlerde daha fazladır. Muhtemelen glokomlu hastalarda aközde değişiklikler olmaktadır.

Yara iyileşmesi sürecine müdahalede çeşitli teknikler vardır.

1. Konjonktiva, episklere ve irise minimal travma ile pıhtı oluşumuna katkıda bulunan plazma proteinlerinin sızması azaltılır. Dişli forsepssten ziyade çizgili forseps daha az travmatizandır. Koaksial bipolar diatermi daha az nekroz yapar.

2. Farmakolojik yolla vasküler bütünlüğün artırılması ve plazma proteinlerinin eksüdasyonunun azaltılması bir diğer yöntemdir. Atropin, yalnızca siklopleji yapmak için değil aynı zamanda kan aköz bariyerinin geçirgenliğinin normale dönmesi için önerilmektedir. Miotik tedavisinin kesilmesi de artmış geçirgenliği normale döndürmede yardımcıdır. Kortikosteroidler yoluyla ise kapiller geçirgenlik azalır, ödem, fibrin depolanması,

kapiller genişleme, lökosit göçü ve fagositik aktivite sağlanır.

3. Göz içine kanama önlenmeye çalışılır. Konjonktivanın tlap olarak yeterli kaldırılmaması cerrahi limbusun yeterli olarak ortaya çıkmasını önler. Buna bağlı olarak trabekülektominin arka kenarı veya tam kalınlıktaki teknikte arka kesi ön kamara yerine silier cisim üzerinde gerçekleşir. Bu nedenle silier cisim travmatize olabilir. Bunu önlemek için konjonktival flap diseksiyonu öne doğru devam etmeli ve ön limbusa kadar gelmelidir, trabekülektomi flebi ise periferik korneaya kadar uzanmalıdır.

4. Yara yerine iris inkarasyonunun önlenmesi: iridektomi mümkün olduğu kadar bazal yapılmalı iris kökü veya silier cisimden kanama olması önlenmelidir,

5. Yaranın ayrışımı: iç sklelostomi yeri mümkün mertebe maksimum derecede ayrılmalıdır. Bu şekilde aköz fistül yerinden kolayca çıkar. Dikkat edilmesi gereken nokta aşırı aköz çıkışı ve sığ ön kamaranın oluşmamasıdır.

6. Fibroblastların gelişi, göçü ve proliferasyonunun engellenmesi: Kortikosteroidler yoluyla yara yerine nötrofil, monosit, makrofaj akını durdurulabilir.

7. Kollajen ve diğer matriks maddelerinin fibroblastlar tarafından sentezinin önlenmesi de diğer kortikosteroid etkilerindedir.

### Yara İyileşmesinin Farmakolojik Olarak Modülasyonu

Araştırma halinde olan 3 farmakolojik strateji vardır:

1. Steroidlerin ameliyat öncesi ve sonrası verilmesi ile skar sürecinin geciktirilmesi.

2. Antineoplastik ajanların lokal uygulaması ile fibroblast proliferasyonunun azaltılması

3. Normal kollajen sentezine müdahale eden beta-aminopropionitril ve penisilamin gibi ajanların kullanımı.

#### Kortikosteroidler

Kötü prognozlu gözlerde ameliyat öncesi subkonjonktival triamsinolon önerilmiştir. Glangiaco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neovasküler glokomu olan 12 gözün hepsinde GİB düşürülmüştür. Ameliyattan 1 hafta önce 4 mg triamsinolon subkonjonktival olarak enjekte edilmiştir. Tüm olgularda bleb oluşumu, kabarıklık, relatif avaskülerite ve difüz subepitelyal mikrokistler oluşmuştur. Fibroblastlar üzerine sitosidik etki ve bağ dokusunun makrofaj ile lizisi mekanizması söz konusudur.

Kortikosteroidlerin bleb oluşumu ve GİB'ını düşürücü etkileri yakın zamanda gösterilmiştir. Starita ve arkadaşları steroid almayan ve topikal steroid alan ve sistemik steroid alan grupları karşılaştırdılar. Kortikosteroidli gruplarda ince duvarlı bleb oluşumu ve düşük GİB saptandı.

### Antimetabolitler

5-Flourourasil: Pirimidin analogu bir antimetabolit olup DNA sentezini ve bir ölçüde RNA sentezini bloke eder. Bu ikisi hücre bölünmesi ve büyümesi için şarttır.

Birçok antimetabolit çalışmaları arasında en fazla dikkati çeken 5 flourourasil olmuştur. Kontrol edilemeyen glokomu olan afak gözlerde, neovasküler glokomlu olgularda ve başarısız filtran cerrahi geçirmiş gözlerde Heuer ve arkadaşları 5-FU'in subkonjonktival enjeksiyonları ile (postop. 14 günde) daha başarılı sonuçlar bildirdiler. Afak gözlerin %68'inde, neovasküler glokomlu gözlerin %75'inde ve daha önce cerrahi geçirmiş olguların %81'inde 6 ay takipte GİB düşük izlenmiştir. Buna karşın konjonktival ve korneal epitel defektleri ve konjonktival sütür boyu sızıntıları ilk postoperatif dönemde komplikasyon yarattı. Alternatif taşıma sistemleri ve uzun dönemdeki etkinlik ve yararlılık konusunda çalışmalar devam etmekte olup bioerodibl polimerler ve lipozomlar yoluyla ilacın kontrollü akışı ümit vaad eden yöntemler arasındadır.

Ruderman ve arkadaşları yüksek riskli hasta gruplarında randomize bir çalışma yaparak sonuçları bildirdiler. Olgularda neovasküler glokom, afak glokom, daha önce konjonktiva cerrahisi geçirmiş olanlar, üveitik glokom mevcut idi ve yaşları 10-50 arasında değişmekteydi. 5 mg 5-FU ameliyat sonrası 7 gün uygulandı, 2. hafta devam edildi. Bu grupta başarı oranı 12. ayda %79 iken 16 ayda %53 oldu.

VVeinreb subkonjonktival 5-FU'ü 14 gün boyunca 5-7.5 mg olarak uyguladı. Bir yıl sonra afak glokom grubunda %87, neovasküler glokomlularda %65, başarısız cerrahi geçirmiş olanlarda %92, üveitik glokom grubunda %83, epitelyal içe büyüme veya konjonktivanın sikatrizan hastalığı olanlarda ise %50 başarı elde etti.

Herschler ve arkadaşları subkonjonktival kollajen implantlar kullanarak 100 mcg 5-FU veya 100 mcg bleomisin uygulayıp başarı bildirdiler.

Bütün bu olumlu gelişmelere karşın 5-FU'in oftalmik toksisitesi de vardır. Topikal flourourasil orbita çevresi ödem, konjonktival iritasyon ve kornea erozyonu yapabilir. Alierjik ve kontakt dermatit bildirilmiştir. Perio-küler deride pigmentasyon artışı görülmüştür. Bunların sebebi transkonjonktival enjeksiyon sonrası gözyaşı tabakasına katılan 5-FU'in yan etkisidir.

Filtran cerrahi sonrası kullanımda %50-55 oranında epitel defekti bildirilmiştir. Konjonktiva yarası veya iğne izi boyu kaçak sızıntılar %36 oranında bulunmuştur. Ayrıca konjonktiva epitel defektleri, steril konjonktiva ülserleri, ve subepitelial kornea skan bildirilmiştir. Ayrıca daha önceden kornea anomalisi olanlarda, bakteriel kornea ülseri, perforasyon ve keratinize kornea plağı bildirilmiştir. Suprakoroidal hemoraji (%5.8), dellen oluşumu, retina dekolmanı, endoftalmi, malign glokom ve geç bleb sızıntısı da bildirilmektedir.

Daha az sıklıkta enjeksiyon yapılması bu komplikasyonları bir miktar azaltabilir. Topikal 5-FU ile kornea komplikasyonları subkonjonktivale göre daha yüksek oranda olmaktadır. Aktif kornea hastalığı ve yakın geçmişte yapılmış olan penetran keratoplasti 5-FU için kontraendikasyon teşkil eder. Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iridokorneal endotelial sendroma bağlı trabekülektomi yapılan ve ameliyat sonrası 5-FU subkonjonktival enjeksiyonları alan hastalarda progresif endotelial proliferasyona bağlı olarak geç dönemde bleb yetersizliği görülebilmektedir.

5-FU dozajı genelde 0.5 mL olup her bir mL fizyolojik serum içinde 10 mg 5-FU olacak şekildedir. Blebin merkezinden 90-180 derece uzakta topikal anestezi sonrası subkonjonktival olarak enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası bulbar konjonktiva ve forniks çok iyi yıkanmalıdır. Herschler küçük bir dikdörtgen kollajen süngerini üçgen trabekülektomi flebinin apikal sütürünü kullanarak skleraya sütür etmektedir. Feldman ve arkadaşları 5-FU'ü ameliyat sırasında konjonktival flep altına uyguladılar. 3 aylık takipte başarılı sonuç bildirerek 5-FU'in intraoperatif kullanımının da bir alternatif olabileceği önerildi.

### Beta-aminopropionitril (BAPN)

Bu madde bakıra bağlı bir enzim olan lizil oksidazın potent bir inhibitörüdür. Yara yerinde kollajen çapraz bağlanmasını bloke ederek yaranın gerginlik kuvvetini etkiler. Topikal uygulamada ameliyattan sonra fistül yerini tıkayan skar dokusunun kuvvetini azaltmaktadır. 21 olguluk bir seride Moorhear ve arkadaşları %87 olguda ameliyattan 3 ay sonra GİB'ini 22 mmHg ve altında olarak ölçtüler. Uzun süreli etkileri araştırılmaktadır.

### Penisilamin

D-penisilamin lizin türevi aldehitler yoluyla kollajen olgunlaşmasını inhibe eder. Bu şekilde kollajen çapraz bağlanamaz ve tamamlanmamış çapraz bağlı çözünemeyen kollajeni depolimerize eder. Ayrıca kollajen sentezini ve hücre dışı salgılanmasını da inhibe eder. Topikal olarak denenmiş fakat kesin sonuçlar belirlenmemiştir.

Antiproliferatif diğer alternatif ajanlar sitozin arabinozid, bleomisin, doksorubisin, 5-floroüridin, 5-monofosfat, mitomisin-C, flooorotat, heparin, taksol, sitoşalazin B, kolşisin, ve immünotoksinlerdir. Beta irradyasyon da doku kültürü çalışmalarında başarılı bulunmuştur. Fibroblast proliferasyonunu etkileyen ilaçlar yanında yara iyileşmesinin diğer fazlarını etkileyen ajanlar incelenmektedir. Bunlar doku plazminojen aktivatörü (lokalize fibrinoliz yapar) daha önce sözünü ettiğimiz beta-aminopropionitril ve D-penisilamindir.

### Doku Plazminojen Aktivatörü

Pıhtı spesifik fibrinolitik ajan olup filtran cerrahi yanında kullanımı denenmektedir. Tavşan modelinde intrakameral kullanımı ile GİB kontrolü başarılı olup postoperatif 24-96 saatte enjeksiyonu tavsiye edilmektedir.

## Mitomisin

Chen ve arkadaşları trabekülektomi cerrahisi sırasında ilk olarak mitomisin kullanımını önermişlerdir. Streptomyces caespitosis soyundan elde edilen bir antibiyotik olan mitomisin DNA sentezini inhibe eder, genelde antitumor aktivite nedeniyle kullanılır. Fibroblast proliferasyonu inhibisyonu nedeniyle glokom ameliyatlarında kullanılmaktadır. Chen ve arkadaşları 0.1 mg/ml konsantrasyonda %76 başarı, 0.2 mg/ml konsantrasyonda %100 başarı, ve 0.4 mg/ml konsantrasyonda ise gene %100 başarı bildirdiler. Uygulama tarzı hazırlanan skleral flebin skleral yüzeyine ve ya tağına hazırlanan küçük cerrahi süngere emdirilmiş mitomisin 5 dakika süreyle temas halinde tutulmasıdır. Daha sonra tüm bölge dengeli tuz solüsyonu ile yıkanır. Flap daha sıkı olarak sütüre edilir. Ameliyat sonrasında topikal sikloplejik ve steroid verilir.

Palmer ve arkadaşları bu yöntemle %84 başarı oranı bildirdiler. Wise ve arkadaşları forniks tabanlı bir konjonktival flep hazırlayarak mitomisin uygulamasına daha uyumlu bir sütür tekniği önerdiler. Forniks tabanlı teknikte sorun fleplerin kornea üzerine ucunda sütürlerle çekilmesi idi. Bu tip kapama antimetabolit tedavisi ile uyumlu değildir. Fakat buradaki teknikte sütürler korneaya tutturulduğu için flebi limbusa doğru sıkıca yaklaştırmaktadır. Bu teknik sayesinde daha kısa konjonktival insizyon, daha iyi ameliyat alanı ve skarlı veya kısalmış konjonktiva alanlarında bile daha iyi filtrasyon cerrahisi uygulayabilme olanağı sağlanmaktadır.

Mitomisin ile florourasili karşılaştıran çalışmalar yapılmaktadır. Yamamoto ve arkadaşları mitomisin antiproliferatif özelliğinin 5-FU'den 100 kat daha fazla olduğunu bildirdiler. Mitomisinle çok kısa süren tedaviden sonra uzun süreli bir antiproliferatif etki alınması da diğer ajana göre üstünlük sağlamaktadır. Öte yandan 5-FU ile tekrarlanması gereken subkonjonktival enjeksiyonlar ve buna bağlı komplikasyonlar (korneal epitel defektleri gibi) söz konusudur. Mitomisin ile postoperatif medikasyon olmadan GIB kontrolü diğer gruba göre daha başarılı bulunmuştur.

Konjonktival ve bleb kaçakları her iki grupta benzer bulunmakla birlikte mitomisin grubunda daha uzun sürmektedir. Buna göre konjonktivanın kapatılması daha da önem kazanmaktadır. Tenon kapsülü ve konjonktiva ayrı ayrı kapatılmalıdır. Yaldo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da inflamasyon geçiren gözlerde bile bleb fonksiyonları sürmektedir. Konjonktival dokunun veya ön kamaranın inflamasyonu normalde fibroblast proliferasyonunu arttırmaktadır. Buna göre mitomisin koruyucu bir etki de sağlamaktadır. Tüm çalışmalar mitomisin florourasile göre daha iyi bir alternatif olduğu şeklindedir. Öte yandan mitomisin istenmeyen yan etkisi uzamış hipotoni olabilmektedir. Lee ve arkadaşları bu amaçla arka dudak sklerektomi yaptıkları olgularda fibroblast proliferasyonu inhibitörü olan gama interferonu incelediler. 5-FU ile karşılaştırmalı çalışma-

larda iki hafta boyunca günde bir kez subkonjonktival uygulamada herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Mitomisin aynı zamanda THC: YAG lazer (Thulium, holmium, chromium) ile yapılan sklerostomi sonrası subkonjonktival mitomisin tavşanlara enjeksiyonu şeklinde uygulanmış ve GIB düşürücü etkisi ve bleb oluşumu üzerine olan etkisi incelenmiştir. Kontrol grubuna fizyolojik tuzlu suyun verildiği bu çalışmada bleb dayanıklılığı mitomisinli grupta mümkün olmuştur. Aynı zamanda GIB düşmesi de maksimum olmuştur. Ameliyat sonrası komplikasyon hafif korneal punktat erozyon olmuş, fakat hepsi bir haftada düzelmiştir. Mitomisin lazerin filtran etkisini uzattığı sonucuna varılmıştır (Wang ve ark.).

Geijssen ve Greve'nin yaptığı çalışmada 35 hastanın 37 gözüne mitomisin uygulaması ile birlikte trabekülektomi yapılmıştır. Mitomisin 0.5 mg/ml olarak skleral flep altına süngere emdirilmiş olarak 5 dakika süreyle uygulanmıştır. Skleral flep 10-0 naylon ile 5-8 adet sütür ile kapatılmıştır. Daha çok sayıda sütür ve daha sonra sütürolizis yöntemini rutin olarak uygulayan yazarlar ilk 3 aylık dönemde sütürolizisten sonra yüksek oranda hipotoni ile karşılaştılar. İki olguda hipotoni sütürolizis olmadan oluştu. Hipotoni ameliyattan 3 hafta sonra bile oluşabilmektedir. Filtrasyonu arttırmak amacıyla uygulanan mitomisin, skleral flep iyi sütüre edilmezse veya sütürolizis erken ve aşırı yapılırsa ciddi boyutlara varan hipotoniye neden olabilir.

Kitazawa ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında mitomisin, 5-FU ile karşılaştırıldı. Mitomisin 0.2 mg olarak cerrahi sırasında uygulanırken, 5-FU ameliyattan sonraki 2 hafta boyunca 10 kez subkonjonktival olarak uygulandı. Mitomisin grubunda %88 oranında diğer grupta ise %47 oranında GIB düşmesi sağlandı. 7-12 ay izlenen olgularda kornea komplikasyonlarının diğer gruba göre daha az olduğu görüldü (%12-%53). Diğer komplikasyonlar arasında bir fark gözlenmedi.

Skuta ve arkadaşları da postoperatif subkonjonktival 5-FU enjeksiyonları ile ameliyat sırasında bir kez uygulanan subkonjonktival mitomisin etkisini karşılaştırdılar. 20 yüksek riskli hastada yapılan araştırmada ameliyattan 6 ay sonra mitomisin grubunda 12 mmHg'nin altındaki hastaların oranı %60 iken, 5-FU ile tedavi edilen grupta %21.1 oranında kaldı (p:0.03). Kornea epitel defektleri sadece 5-FU grubunda görüldü. Bu sonuçlara göre ameliyat sırası uygulanan mitomisin ameliyat sonrası 5-FU'e göre üstün bulunmuş olup ek antihipertansif tedaviye gereksinimi azalttığı da gösterilmiştir.

Prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrolü bir çalışmada Wilson ve arkadaşları topikal mitomisin tavşanlarda yapılan tam kalınlıktaki filtrasyon cerrahisi üzerindeki etkilerini incelediler. Ameliyattan sonra deney yapılan göze tek doz subkonjonktival mitomisin

(0.2 mg) verildi. Ayrıca 0.2 mg/ml solüsyondan 50 mikrolitte mitomisin topikal olarak günde 4 kez uygulandı. Diğer gözler steril su ile tedavi edildi. İlaç verilen grupta GİB düşmesi daha fazla oldu. Ameliyat sonrası 3. günden 21. güne kadar devam eden bu farklılık istatistik olarak anlamlı bulundu. Ameliyat sonrası başarısızlık kontrol grubunda daha fazla idi. Bu sonuçlar mitomisinin filtrasyon cerrahisindeki başarısını göstermektedir.

Glokom ameliyatlarında limbus tabanlı fleplerin yanında kullanılan forniks tabanlı flepler, daha az travmatik bir insizyon olması, rahat ameliyat alanı açıklığı sağlanması, arkaya doğru skarlaşma oluşturmadığı için bir bariyer olmaması ve daha önceki uygulamalardan dolayı kısalmış konjonktivanın da uygun şekilde manipülasyonunu sağladığı için kimi yazarlar tarafından üstün bulunmaktadır (Wise). Fakat bu tip flep kornea üzerine doğru sütünlerin gerginliği ile çekilir. Bu tip kapanma ise antimetabolit tedavisine uygun değildir. Çünkü antimetabolit tedavisi flebin yapışmasını önler. Wise tarafından tanımlanan sütün tekniğinde ise bu flep çok sıkı şekilde kapatılabilir ve hiçbir kaçağa imkan vermez. Vertikal bir matriks sütün tarzında 9-0 naylon ile konjonktival kenar boyunca konulan bu sütün her bir uca limbusa tutturulur. Mitomisin kullanılan 153 olguda sadece 2 hastada sızıntı olup cerrahi onarım gerektirdi. Bu sütün sayesinde skarlı veya kısalmış konjonktivası olan limbus tabanlı fleplerin yapılmasının pek uygun olmadığı vakalarda forniks tabanlı flep ve mitomisin ile filtrasyon cerrahisi mümkün kılınmaktadır.

Günümüzde en geçerli fibroblast inhibitory olarak kabul gören mitomisin dışında ajanlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların ışığında ortaya çıkacak olan yeni yöntemler ve maddeler kuşkusuz bu konunun daha da aydınlatılmasında yarar sağlayacaktır.

### Kaynaklar

- Addicks EM, Quigley HA, Green WR, et al. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1983; 1101:795-8.
- Bergstrom TJ, Wilkinson WS, Skuta G, Watnick RL, Elnor VM. The effects of subconjunctival mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(12): 1725-30.
- Brancato U, Yablonski ME. Effect of dexamethasone and D-penicillamine on filter surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(Suppl):87.
- Chen CW, Huang HI, Shen MM. Enhancement of IOP control effect of trabeculectomy by local application of anticancer drug. In: *Acta XXV Concilium Ophthalmologicum (Rome)*. Amsterdam: Kugler and Ghedini, 2:1487-91.
- Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA. Potential toxicity of mitomycin-C. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(12):1635.
- Fantes Ft, Parrish RK II, Heuer DK, et al. Subconjunctival 5-fluorouracil mechanism of ocular penetration. *Ophthalmic Surg* 1987; 18:375-8.
- Geijssen HC and Greve EL. Mitomycine, suturelysis and hypotony. *Int Ophthalmol* 1992; 16:371-4.
- Giangiacoimo J, Dueker DK, Adelstein EH. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. 1. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:838.
- Gillies MC, Su T. Cytokines, fibrosis and the failure of glaucoma filtration surgery. *Aust Nz J Ophthalmol* 1991; 19:299-304.
- Goodman OF, Alvarado JA, Stern W, et al. Liposomal incorporated 5-fluorouracil inhibition of wound healing following posterior lip sclerectomy in the primate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; (Suppl):271.
- Gressel MG, Heuer DK, Parish RK II. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91:1242.
- Henderson BC. 5-Fluorouracil: Ophthalmic use. In: Zimmerman TJ, Karanjit S Kooner, eds. *New ophthalmic drugs Ophthalmology Clinics of North America*. WB Saunders Company, 1989; 2. 1:131-9.
- Heuer DK, et al. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology* 1986; 93:1537.
- Kapetansky FM. Trabeculectomy or trabeculectomy plus tectomy: a comparative study. *Glaucoma* 1980; 2:451.
- Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, Kitazawa Y. Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration. *Ophthalmology* 1992; 99(2):203-7.
- Knapp A, Heuer DK, Stern GA, et al. Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:183-7.
- Khow PT, Doyle JW, Sherwood MB, et al. Five minutes treatments with 5-FU and Mito-C have long-term effects in vivo on conjunctival and scleral fibroblasts. Presented at the 4<sup>th</sup> European Glaucoma Congress, Amsterdam, 1992 May: 20-4.
- Kitazawa Y, Taniguchi T, Nakano Y, et al. 5-fluorouracil for trabeculectomy in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225:403-5.
- Lee DA, Hersh P, Kersten D, et al. Complications of subconjunctival 5-fluorouracil following glaucoma filtering surgery. *Ophthalmic Surg* 1987; 18:187-90.
- Lee YC, Park MH, Baek NH. Effect of gamma-interferon on fibroblast proliferation and collagen synthesis after glaucoma filtering surgery in white rabbits. *Korean J Ophthalmol* 1991; 5:2, 59-67.
- Mannis MJ, Sweet EH, Lewis RA. The effect of fluorouracil on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:816-7.
- Mc Guigan LJB, Mason RP, Sanchez R. et al. D-penicillamine and beta-aminopropionitrile effects on experimental filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28:1625-29.
- Moorhead LC. et al. Effects of topically applied beta-aminopropionitrile after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25 (Suppl):44.

24. Moritera T, Ogura Y, Honda Y, Wada R, Hyon SH, Ikada Y. Intravitreal drug delivery system using biodegradable polymers. *Folia Ophthalmol Jpn* 1990; 41(2):425-6.
25. Nuyst RM, Peels E, Greve E. The effects of 5-FU and MMC on the corneal endothelium. Presented at the 4<sup>th</sup> European Glaucoma Congress, Amsterdam, 1992 May: 20-4.
26. Ozment RR, Laiw ZC, Latina MA: The use of tissue plasminogen activator in experimental filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1992; 23:22-30.
27. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991; 98:317-21.
28. Pasquale LR, Thibault D. Effect of topical mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmology* 1992; 99(1):14-8.
29. Rader JE, Parrish RK. Update on adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 1991; 4(4):861-88.
30. Ritch R, Shields MB, Krupin T. The glaucomas. St Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto: The CV Mosby Company, 1989: 1:633-9.
31. Rockwood EJ, Parrish RK II, Heuer DK, et al. Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1984; 94:1071-8.
32. Ruderman JM, Welch DB, Smith MF, et al. A randomized study of 5-fluorouracil and filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:218-24.
33. Sherwood MB, Khaw PT, Doyle JW. Comparison of 5-minute intraoperative treatment with 5-FU and Mito-C on filtering surgery in the rabbit. Presented at the 4<sup>th</sup> European Glaucoma Congress, Amsterdam, 1992 May: 20-4.
34. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992; 99:438-44.
35. Smyth RJ, Moore JJ, Shapourifar-Tehrani S, Lee DA. *J Ocul Pharmacol* 1991; 7(4):329-38.
36. Starita RJ, et al. Short and long term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985; 92:938.
37. Tahery MM, Lee DA. Review: Pharmacologic control of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol* 1989; 5:155-79.
38. The fluorouracil filtering surgery study group. Fluorouracil filtering surgery study: One year follow-up. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:625-35.
39. Wang TH, Hung PT, Ho TC. THG: YAG laser sclerostomy with mitomycin subconjunctival injection in rabbits. *J Ocul Pharma* 1992; 8(4):325-32.
40. Weinreb RN. Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmology* 1987; 94:564-70.
41. Whiteside-Michel J, Liebmann JM, Ritch R. Initial 5-Fluorouracil trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1992; 99(1):7-13.
42. Wilson WR, Lee DA, Baker RS, et al. The effects of topical mitomycin on glaucoma filtration surgery in rabbits. *J Ocul Pharmacol* 1991; 7:1-8.
43. Wise JB. Mitomycin-compatible suture technique for fornix-based conjunctival flaps in glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:992-7.
44. Wright MM, Grajewski AL, Cristol SM, Parrish RK. 5-Fluorouracil after trabeculectomy and the iridocorneal endothelial syndrome. *Ophthalmology* 1991; 98:314-6.
45. Yamamoto T, Varani J, Soong KH, et al. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; 97:1204-10.