

Pupillada Oluşabilecek Fibrin Membranın Profilaksisinde Heparinin Etkinliği ve Güvenirliği Hakkında Deneysel Bir Çalışma

THE EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLACTIC HEPARIN IN THE PREVENTION OF EXPERIMENTAL PUPILLARY FIBRIN MEMBRANE FORMATION

Lokman ASLAN*, Serdal ÇELEBİ**, A. Şahap KÜKNER***

* Uzm.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

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

***Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Deneysel pupiller fibrin membran oluşumunda, profilaktik olarak ön kamaraya verilen heparinin etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.

Materyal-Metod: Çalışmada denek olarak 2000-2500 gram ağırlığında 18 pigmentli tavşanın tek gözü kullanılmıştır. Denekler, kontrol ve heparin grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında, her iki gruptaki deneklerin kulak veninden 0.2 ml sitratlı kan alınmış ve ön kamaradan 0.2 ml hümor aköz çekilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında, deneysel pupiller fibrin membran oluşturmak amacıyla, kontrol grubunun ön kamarasına sadece 0.2 ml sitratlı kan verilirken, heparin grubunun ön kamarasına önce heparin verilmiş (2 IU/0.2 ml), 30 dakika sonra ise sitratlı kan verilmiştir. Çalışmanın üçüncü aşamasında, pupiller fibrin membranın derecesi biyomikroskopik muayene ile belirlenirken, ilave olarak göz içi basıncı, korneal ödem, ön kamara inflamasyonu ve lens kesafeti değişiklikleri de araştırılmıştır. Ön kamaraya sitratlı kan verildikten 24 saat sonrası bazal (0. saat) olarak ele alındığında, muayeneler 0, 3, 6, 24, 48, 72 ve 168'inci saatlerde yapılmıştır.

Bulgular: Heparinin pupiller membran tedavisindeki etkinliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 0'inci saatte ($p<0.01$), 6.ncı saatte ($p<0.001$), 24'üncü saatte ($p<0.01$) ve 168'inci saatte ($p<0.01$) şeklinde heparin lehine istatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır. Göz içi basıncında anlamlı bir artış, korneal ödem, ön kamara inflamasyonu ve lens kesafeti gibi yan etkiler gözlenmemiştir.

Sonuç: Profilaktik olarak ön kamaraya verilen heparinin deneysel pupiller fibrin membran gelişimini engellediği gösterilmiştir. Ön kamarada pupiller membran oluşumuna yatkın ve kanama eğilimi olmayan hastalarda, cerrahi esnasında irrigasyon sıvısına heparin eklenmesiyle pupiller membran gelişimi önlenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pupiller fibrin membran, Antikoagülan madde, Heparin

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:193-199

Geliş Tarihi: 25.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Serdal ÇELEBİ
Cumhuriyet Mah. Malatya Cad.
Pembe Site A-Blok No:50/9 ELAZIĞ

Summary

Purpose: This study was undertaken to investigate efficacy and safety of prophylactic heparin treatment applied in treatment of experimentally produced pupillary fibrin membrane in animal model.

Materials and Methods: Eighteen pigmented rabbits weighing 2000-2500 g were used in this study. One eye was taken from each animal. They were divided into two groups; control and heparin groups. In this study, at first 0.2 ml citrated blood sample was taken from ear vein and 0.2 ml aqueous humor was taken from anterior chamber from both groups. Then pupillary fibrin membrane formation was induced by administration of 0.2 ml citrated blood sample into anterior chamber of control group. Prophylactic 2 IU/0.2 ml heparin was administered into anterior chamber of heparin group and 30 minutes later citrated blood sample was given into anterior chamber. After 24 hours of giving citrated blood sample into anterior chamber, amount of pupillar membrane was graded by biomicroscopical examination at 0, 3, 6, 24, 48, 72 and 168 hours. The animals were also followed one week post-treatment in terms of intraocular pressure, corneal edema, inflammation of anterior chamber and lens opacity.

Result: When the efficacy of heparin in the treatment of pupillary membrane was compared to the control group, statistically significant differences were found at 0 h ($p<0.01$), 6 h ($p<0.01$), 24 h ($p<0.001$) and 168 h ($p<0.01$) after treatment. Side effects such as increased intraocular pressure, corneal edema, inflammation of the anterior chamber and lens opacity were not observed.

Conclusion: In this experimental pupillary fibrin membrane model, prophylactic 2 IU/0.2 ml heparin administered into the anterior chamber was found to be efficient in prevention of pupillary fibrin membrane formation. Pupillary fibrin membrane could be prevented by adding heparin into surgical irrigation fluid in patients without bleeding diathesis and who had a pupillary fibrin membrane formation tendency in anterior chamber.

Key Words: Pupillary fibrin membrane, Anticoagulant agent, Heparin

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:193-199

Fibrin oluşumu, kanamayı kontrol eden yaşamsal bir olay olup, karaciğerde sentezlenen ve plazmada inaktif eriyik halinde dolaşan fibrinojenin fibrin haline geçmesi olayıdır (1,2). Fibrinoliz ise, pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin kimyasal bir proteolizi olup, inaktif plazminojenin aktif plazmine dönüşmesiyle gerçekleşmektedir (1-3). Antikoagülan bir madde olan heparin, dolaşımında inaktif durumda bulunan ve bir globülin olan antitrombin III'ü aktive ederek etki göstermektedir (1,2).

Göz içi fibrinoid pupiller membran oluşumu genellikle cerrahi sonrası ortaya çıkan erken uveal bir reaksiyon olup, cerrahi başarıyı olumsuz olarak etkileyen bir durumdur (4,5). İntraoküler cerrahi ve travma sonrası ön kamarada pupiller membran oluşumu sık karşılaşılmayan, ancak tedaviye dirençli ciddi bir reaksiyondur (6,7). Görme azlığı, pupilla bloğuna bağlı glokom, göz içi lensinde yer değişikliği, midriyatik kullanımına bağlı geniş pupilla, fotofobi, silier cisim dekolmanı ve uzun süreli steroid kullanımına bağlı yan etkiler gibi pek çok sorun pupiller membranla ilişkili olarak oluşabilmektedir (6,8). Normal gözlerde komplikasyonsuz olarak yapılan katarakt cerrahisinden sonra, ön kamarada fibrinöz membran oluşumu nadir olarak görülmektedir (6). Kataraktın diyabet, üveit, psödoeksfolyasyon ve glokoma birliktelik göstermesi ya da hastanın çocuk veya genç olması halinde, ameliyat sonrası pupiller membran oluşma sıklığı % 4.4-54 arasında bildirilmiştir (6,8). Vitrektomi sonrası ön kamarada fibrin oluşma oranı ise, % 5-22 oranında bulunmuştur (9,10).

Cerrahi ya da travmatik olarak kan-aköz bariyeri bozulunca, immün mediyatörler ön kamaraya geçmekte ve immün kompleksler oluşmaktadır (8,11-14). Yine bu dönemde, Hageman faktörü aktivasyonu koagülasyon mekanizması başlamakta ve kompleman sistemi aktive olup, bozulmuş kan-aköz bariyerinden fibrinojen aköz içine girmekte ve koagülasyon faktörlerinin varlığında fibrin oluşmaktadır (8,13). Fibrin reaksiyonunun kendini sınırlayan doğası ve steroid tedavisine yanıtı, bir immün kompleks reaksiyonu karakteristiği göstermektedir (8,13,14).

Oluşan fibrinoid membranın tedavisinde, genellikle topikal ve sistemik steroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmasına rağmen, ciddi reaksiyonlu olgularda bu tedaviler çoğunlukla uzun sürmekte ve yetersiz kalmaktadır (8,15,16). Ciddi pupiller fibrin membranlı, travmatik hifemalı, vitrektomi yapılmış, penetran keratoplasti geçirmiş olgularda, glokom ve katarakt cerrahisi sonrasında fibrinolitik maddeler kullanılmış ve tedavide etkili oldukları gösterilmiştir (4-6,11,12,16,17). Göz içi cerrahisi sonrası pupiller fibrin membran gelişme olasılığı olan olgularda, heparin ya da heparinle kaplanmış göz içi lenslerin kullanılması ile fibrin mem-

branın gelişiminin önlenilebileceği belirtilmektedir (18,19-24).

Çalışmamızda, deneysel pupiller fibrin membran oluşumunda, profilaktik olarak ön kamaraya verilen heparinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2000-2500 gr ağırlığında sağlıklı 18 adet pigmentli tavşanın tek gözü kullanılmıştır. Denekler rastgele olarak kontrol ve heparin grubu şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında, cerrahi öncesi anestezi ve analjezi sağlamak amacıyla, intramusküler olarak ketamin HCL 35 mg/kg (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve xsilazin HCL 5 mg/kg (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) olacak şekilde bir bileşim uygulanmış, çalışma yapılan göze ayrıca topikal anestetik damla (Benoxinate, Alcon, Puurs, Belçika) damlatılmıştır. Hiç bir denekte solunum ve kan basıncı desteği sağlanmamış, anestezi sonrası denekler ameliyat masasına alınmış ve yüzü cerrahi masasına gelecek şekilde yan yatırılmıştır.

İkinci aşamada, deneklerin bir kulağının arka kısmı alkolle silinmiş ve burda bulunan angüler vene 27 gauge'lık insülin enjektörü ile girilerek 0.3-0.4 ml kan alınmıştır.

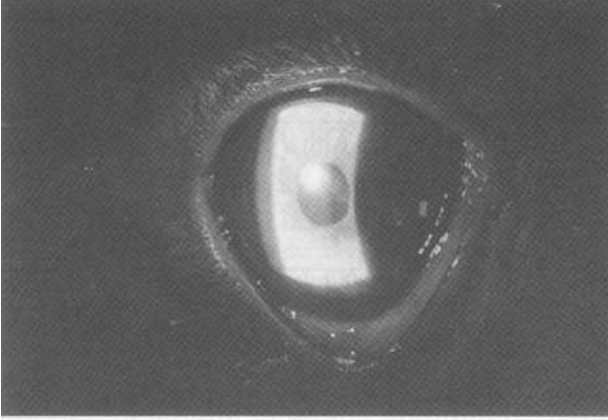
Üçüncü aşamada, yani ön kamaraya sitratlı kan verilmenden önce, Schiötz tonometresi ile göz içi basıncı ölçülmüştür. Göz içi basıncı çalışmanın ileri aşamalarında tekrar ölçülmüştür, bu aşamalar sitratlı kan veriminden 24 saat sonrası bazal dönem olarak ele alındığında 0, 6, 24 ve 168'inci saattir.

Dördüncü aşamada, işlem yapılacak gözün çevresi %10'luk betadin ile sterilize edilmiş ve korneaya benoxinate damlatılarak yüzeysel anestezi sağlanmış ve takiben insülin iğnesi ile üst temporal periferik korneadan ön kamaraya girilerek, 0.2 ml aköz hüme dışarı alınmıştır. Daha önce insülin enjektörlerine çekilen 0.2 ml'lik sitratlı kanlar her iki grubunun ön kamarasına verilirken, çalışma grubunda farklı bir işlem olarak, sitratlı kan ön kamaraya verilmenden yarım saat önce insülin enjektörü ile ön kamaraya 2 IU/0.2 ml heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii, Türkiye) verilmiştir.

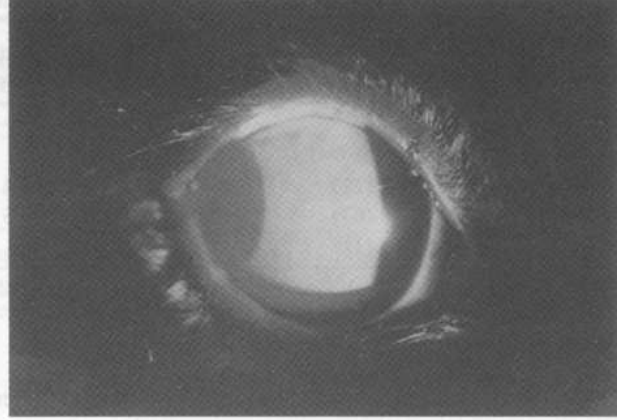
Beşinci aşamada, yani ön kamaraya sitratlı kan verildikten 24 saat sonra, fibrinoid pupiller membran biyomikroskopik muayene ile derecelendirilmiştir. Ön kamarada oluşan fibrinoid reaksiyon aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir.

0. Ön kamarada fibrin yok.

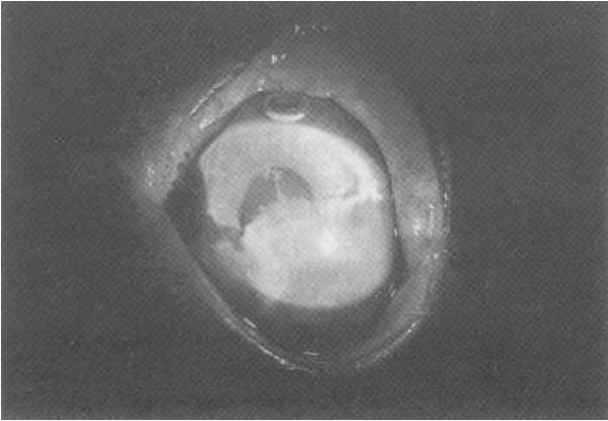
1. Ön kamaranın 1/4'ünde fibrin oluşumu var, detaylar seçilmektedir.



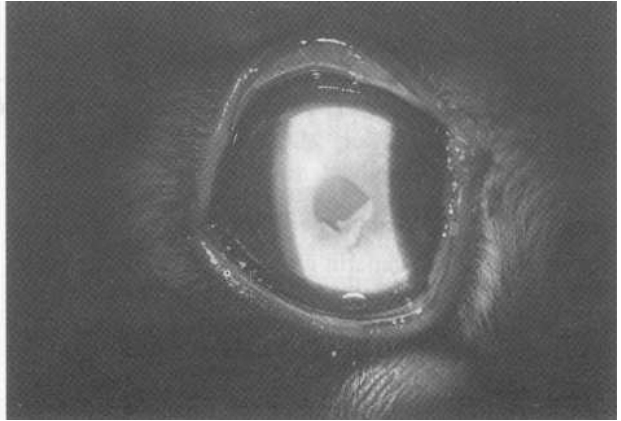
Şekil 1. Hiçbir işlem yapılmamış bir tavşanın normal ön kamarası görülmektedir.



Şekil 2. Profilaktik heparin uygulaması anında irise olan travma nedeniyle oluşan total hifema görülmektedir



Şekil 3. Kontrol grubundaki bir tavşanın ön kamarasına sitratlı kan verildikten 24 saat sonra gelişen pupiller fibrin membran görülmektedir.



Şekil 4. Profilaktik heparin uygulanan grupta pupiller fibrin membranın minimal seviyede olduğu görülmektedir (6. Saat)

2. Ön kamaranın 2/4'ünde fibrin oluşumu var, detaylar seçilmektedir.

3. Ön kamaranın 3/4 'ünde fibrin oluşumu var, detaylar kısmen seçilmektedir.

4. Ön kamaranın tümünde fibrin oluşumu var, detaylar seçilmemektedir.

Altıncı aşamada, yani sitratlı kanın ön kamaraya verilmesinden 24 saat sonrası bazal dönem kabul edildiğinde, 0, 3, 6, 24, 48, 72 ve 168'inci saatlerde, pupiller fibrin membran oluşumu yukarıdaki derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın değişik aşamalarında ön kamarayı gösteren fotoğraflar çekilmiştir (Şekil 1-4).

Ön kamarada fibrin oluşumunun takibi ile eş zamanlı olarak korneal ödem, ön kamera inflamasyonu,

lens kesafeti ve tekrarlayıcı kanama gibi komplikasyonlar araştırılmıştır.

Pupiller membran derecesinin karşılaştırılmasında Fischer'in kesin ki-kare testi kullanılırken, istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel verilerin hesaplanmasında IBM uyumlu SPSS programı kullanılmıştır.

Bulgular

Kontrol ve heparin grubunda oluşan pupiller fibrin membranın derecesi ve zamana göre dağılımı Tablo 1 ve 2'de görülmektedir. Her iki grup şiddetli pupiller fibrin membran (2-4 derece arası) varlığı yönünden zamana göre değerlendirildiğinde; sıfırıncı saatte (sitratlı kan verildikten 24 saat sonrası dönem) kontrol grubunda

Tablo 1. Kontrol grubundaki pupiller membran fibrin derecesinin göz sayısı ve zamana göre dağılımı görülmektedir.

Fibrin Derecesi	0.saat* n (%)	3. saat n (%)	6. saat n (%)	24. saat n (%)	48. saat n (%)	72. saat n (%)	168.saat n (%)
0	0	0	0	0	0	0	1 (11)
1	0	0	0	0	0	1 (11)	3 (33)
2	2 (22)	3 (33)	3 (33)	4 (44)	6 (67)	6 (67)	4 (45)
3	6 (67)	5 (56)	5 (56)	5 (56)	3 (33)	2 (22)	1 (11)
4	1 (11)	1 (11)	1 (11)	0	0	0	0

*0. saat: Ön kamaraya sıratlı kan verildikten 24 saat sonraki dönemi belirtmektedir.

Tablo 2. Heparin grubundaki pupiller fibrin membran derecesinin göz sayısı ve zamana göre dağılımı görülmektedir.

Fibrin Derecesi	0.saat* n (%)	3. saat n (%)	6. saat n (%)	24. saat n (%)	48. saat n (%)	72. saat n (%)	168.saat n (%)
0	5 (56)	5 (56)	6 (67)	7 (78)	7 (78)	8 (89)	8 (89)
1	1 (11)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	0	0
2	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1 (11)	1 (11)
4	1 (11)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	0	0

*0. saat: Ön kamaraya sıratlı kan verildikten 24 saat sonraki dönemi belirtmektedir.

%100 ve heparin grubunda %33, üçüncü saatte kontrol grubunda %100 ve heparin grubunda %22, altıncı saatte birinci grupta %100 ve ikinci grupta %22, 24'üncü saatte birinci grupta %100 ve ikinci grupta %11, 48'inci saatte birinci grupta %100 ve ikinci grupta %11, 72'inci saatte birinci grupta %89 ve ikinci grupta %11, 168'inci saatte kontrol grubunda %56 ve heparin grubunda %11 oranında saptanmıştır. Görüldüğü üzere şiddetli pupiller fibrin membran oluşumu, heparin grubunda çalışmanın ilk saatlerinden itibaren daha az gözlenmekte ve daha hızla gerilemekte iken, kontrol grubunda ise pupiller membranda zamanla hafif gerileme olmakla birlikte, bir haftanın sonunda iki derece üzeri pupiller fibrin membran varlığı %56 oranında gözlenmektedir (Tablo 1 ve 2).

Kontrol ve heparin grubu, 0, 6, 24 ve 168'inci saatte, hafif (0-1 derece arası) ve şiddetli (2-4 derece arası) pupiller fibrin membran varlığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; sıfırıncı saatte birinci grupta hafif fibrin oluşumu % 0 ve şiddetli fibrin oluşumu % 100 iken, ikinci grupta bu oranlar sırasıyla % 67 ve % 33 şeklinde olup, ikinci grupta gerek hafif ve gerekse şiddetli pupiller membranın daha az olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$), altıncı saatte birinci grupta hafif fibrin oluşumu % 0 ve şiddetli fibrin oluşumu % 100 iken, ikinci grupta bu oranlar sırasıyla % 78 ve % 22 şeklinde olup, ikinci grupta pupiller membranın daha az olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). 24'ncü saatte ise, birinci grupta

hafif fibrin oluşumu %0 ve şiddetli fibrin oluşumu %100 iken, ikinci grupta bu oranlar sırasıyla %89 ve %11 şeklinde olup, fibrin oluşumu ikinci grupta istatistiksel olarak daha az gözlenmiştir ($p<0.001$). 168'inci saatte ise, birinci grupta hafif fibrin oluşumu %44 ve şiddetli fibrin oluşumu %56 iken, ikinci grupta bu oranlar sırasıyla %89 ve %11 şeklinde gözlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 3).

Pupiller fibrin membran oluşumunu takip eden ilk saatlerde, heparin grubunda daha az olmak üzere her iki grupta göz içi basıncında hafif bir artış gözlenmiş ve bu değerler bir haftada normal değerlere dönmüştür. Her iki grubun göz içi basıncında anlamlı bir artış, korneal ödem, ön kamara inflamasyonu ve lens kesafeti gibi yan etkiler gözlenmemiştir.

Tartışma

Pupillada fibrinli membran oluşumu, göz içi cerrahi ve travma sonrası görülebilen, erken uveal bir reaksiyon olup, tedaviye direnç gösterebilen bir komplikasyondur (4,5). Histopatolojik incelemede, membranın iris pigment epiteline komşu ve iris stromasının bir uzantısı şeklindeki genç fibroblastik hücreleri içeren kalın bir bağ dokusundan oluştuğu görülmüştür (4,5,11,12).

Başta çocuk ve genç hastalar olmak üzere, diyabet, üveit ve psödoeksfolyasyon varlığı, uzun süren cerrahi travma ve cerrahi sonrası göz içinde önemli miktarda

Tablo 3. Pupiller fibrin membranın gruplara/zamana göre dağılımı ve bunların istatistiksel olarak karşılaştırılması*

Zaman	0. saat**		6. saat		24. saat		168. saat	
	0-1	2-4	0-1	2-4	0-1	2-4	0-1	2-4
Fibrin derecesi*	0-1	2-4	0-1	2-4	0-1	2-4	0-1	2-4
Kontrol grubu, n (%)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	9 (100)	4 (44)	5 (56)
Heparin grubu, n (%)	6 (67)	3 (33)	7 (78)	2 (22)	8 (89)	1 (11)	8 (89)	1 (11)
İstatistiksel anlamlılık	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.01				

* Pupiller fibrin membran derecesi iki ana grup halinde toplanmıştır. Pupiller membran yok ya da minimal ise 0-1, şiddetli ise 2-4 şeklinde belirtilmiştir.

** 0 saat: Ön kamaraya sıtlatılı kan verildikten 24 saat sonrası belirtilmektedir.

lens artışının bırakılması gibi durumlarda pupiller fibrin membran oluşma sıklığı artmaktadır (6-8,11,12,25-29). Lens epitel hücre ve artıkları fibrin reaksiyon oluşumunda etkili faktörler olup, matür veya hipermatür kataraktlar diğer katarakt türleriyle karşılaştırıldığında cerrahi sonrası fibrin reaksiyon sıklığı daha az görülmektedir (8,25).

Pupiller fibrin membran oluşmasında kan-aköz bariyerinin bozulması önemli bir hazırlayıcı faktör olmakta, böyle bir durumda koagülasyon faktörleri ve fibrinojen ön kamaraya geçmekte ve pupiller fibrin membran oluşmaktadır (8). Cerrahi travma, hipertansiyon, diabetes mellitus, üveit ve psödoeksfoliasyon sendromu gibi durumlar, kan-aköz bariyerini bozarak, pupiller fibrin membran oluşumunu hazırlayıcı etkenler olarak rol oynamaktadırlar (6-8). Kan-aköz bariyerinin bozulması ve aközde protein artışı diyabetik retinopatinin ciddiyetiyle ilişkili olarak artmakta olup, kan-aköz bariyeri bozukluğu kan Hb-A1c seviyesi ile korelasyon göstermektedir (26,27). Cerrahi anındaki iris travması ve pupilla sfinkter hasarı kan-aköz bariyerini bozmaktadır (26). Daha önce diğer gözden cerrahi geçirmiş hastalarda, immünolojik faktörlerin uyarılmasıyla, cerrahi sonrası ikinci gözde fibrin reaksiyon oluşma sıklığı artmaktadır (8). Deneysel bir vitrektomi çalışmasında, hipotermik infüzyon sıvısının oda ısısındaki infüzyon sıvısından daha az intraoperatif kanama, postoperatif inflamasyon ve fibrin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (28). Kuru olarak sterilize edilmiş göz içi lenslerin kullanımı ve cerrahi sonrası geriye kalan lens artıkları, çözünebilir bir antijen üretmekte ve bunun sonucunda oluşan Ig G olması muhtemel bir antikor, bozulmuş kan-aköz bariyerinden içeri girerek, immün kompleks oluşumu ve Hageman faktör aktivasyonu ile koagülasyon mekanizmasını başlatmakta ve kompleman sistemi aktive olmaktadır (8,13). Bozulan kan-aköz bariyeri fibrinojenin aköz içine girişine neden olmakta ve koagülasyon faktörlerinin varlığında fibrin oluşmaktadır (8,13). Göz içi lens implantasyonunun immünolojik reaksiyon için uygun bir ortam oluşturarak, kan-aköz bariyerinde

bozulma ve fibrin oluşumuna yol açabileceği belirtilmektedir (8,13). PMMA göz içi lenslerin komplemanı aktive ettiği gösterilmiş olmakla birlikte, fibrin reaksiyonu hidrojel lenslerde PMMA lenslerden daha fazla gözlenmiştir (13,29). Cerrahi sonrası ön kamarada interlökin artışı, postoperatif inflamasyonun ciddiyetiyle orantılı olarak artmaktadır (30). Monosit, makrofaj ve endotel hücreleri uyarıldığında interlökin sentezi artmakta olup, deneysel olarak tavşan ön kamarasına interlökin verilmesi durumunda, postoperatif inflamasyona benzer bir reaksiyon oluşmaktadır (30).

Günümüz koşulları göz içi ameliyatlarında yeni yöntemlerin gelişmesiyle daha güvenilir ve daha az travmatik cerrahi olanağı sağlamıştır (1,2,8). Hem güvenilir cerrahi ve hem de kullanılan malzemelerdeki yeni gelişmeler sayesinde, postoperatif fibrin oluşma oranı azalmakla birlikte, pupiller membran oluşumuna yatkın olan hastalarda bu durum ciddi bir sorun olarak devam etmektedir (1,2,8). Pupiller fibrin membran oluşumuna yatkın olan çocuk ve gençlerde, travmatik cerrahi geçirmiş hastalarda, diyabet, üveit ve psödoeksfoliasyonlu hastalarda, gerek cerrahi öncesi ve gerekse cerrahi sonrası çeşitli tedavilerle fibrin oluşumu azaltılabilmektedir (31,32). Cerrahi esnasında prostaglandin sentezinin artması, kompleman aktivasyonu ve aköz hümör interlökin miktarındaki artış, indometazin gibi nonsteroidal antiinflamatuvar topikal ilaçlarla önlenmektedir (8,13). Pupiller membran oluşumundaki immünolojik mekanizmalardan ötürü, hastalar topikal ve oral steroid tedavisinden yarar görmekte ve pratikte sıklıkla bu tedavi uygulanmaktadır (6,29). Ancak, ciddi olgularda bu tedavi hem etkili olmamakta ve hem de uzun sürmekte, ayrıca komplikasyonları önleyememekte ve hastanın ameliyattan beklentisini olumsuz etkilemektedir (16). Bu nedenlerden ötürü, daha etkili ve hızlı tedavi olanağı sağlayan tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Cerrahi olarak pupiller membranın eksizyonu ve Nd:YAG laser membranotomi bunlar arasında yer almaktadır (6,8,13). Daha invaziv oluşu ve membran oluşumunun tekrarlama riski nedeniyle cerrahi tedavi en son çare olarak

düşünülmektedir (6,8,13). Nd:YAG lazer tedavisi ise, lazerin her yerde kolayca bulunmaması, işlem sırasında iristen kanama ve göz içi lense zarar verme riskinin yanında, çoğu zaman tam etkili olamaması kullanımını sınırlamaktadır (6,8,13).

Doku plazminojen aktivatörü çeşitli dokularda damar endotel hücreleri tarafından sentez edilmekte ve salıverildiği yerde lokal olarak etki yapmaktadır (2,33). Bu durum göz yaşı, trabeküler endotel, aköz hümör, kornea endoteli ve iriste gösterilmiştir (5,14,15,25). Triphati ve ark.'nın insan aköz sıvısında doku plazminojen aktivatörü ve onun tedavideki olası etkisini gösteren çalışmasında, t-PA yaklaşık 0.6-1.1 ng/ml olarak belirlenmiştir (17). Aköz sıvıdaki doku plazminojen aktivatörü trabeküler yoldaki ekstrasellüler glikoprotein miktarını regüle ederek, aközün dışı akımını kolaylaştırmakta ve ayrıca hifema olgularında fibrin parçalarının çözülmesinde rol almaktadır (5,14,15,25). Ancak, ön kamarada fibrin oluşmuş hastalarda, doğal fibrinolitik etki genellikle yetersiz kalmaktadır (5,6,15,32,34,35). Dışarıdan verilen rt-PA'nün tedavideki etkinliği çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (32,34,35). rt-PA'ne benzer bir etkiyle fibrinolitik aktivite gösteren, diğer bir madde ise streptokinazdır (33,36).

Pupiller fibrin membran oluşumuna yatkın olan hasta grubunda, fibrin oluşumunu önlemek için çeşitli önlemler gündeme gelmiştir. Bunlardan biri, Ca bağımlı bir fosfolipit olan annexin V ile kaplı göz içi lensleri kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (19,37). Tükürük bezinden izole edilen, rekombinant DNA tekniği ile de üretilebilen ve bir trombin inhibitörü olan hirudin, infüzyon sıvısına konulduğunda pupiller membran gelişimini önlediği gösterilmiştir (16).

Göz içi cerrahiler esnasında irrigasyon solüsyonuna düşük molekül ağırlıklı heparin konulması ya da heparin kaplı göz içi lenslerin kullanılmasıyla başarılı sonuçlar bildirilmiştir (18,21-24). Heparin hem antitrombin III'ü aktive ederek, hem de kompleman gibi immün mediatörleri bloke ederek inflamasyonu baskılamakta ve fibrin membran oluşumunu önlemektedir (3). İmmün mediatörleri baskılaması nedeniyle daha az allerjik reaksiyona neden olduğu öne sürülmüştür (3). Ucuz ve özel saklama koşulları gerektirmeyen bir madde olduğundan kolay temin edilebilmektedir. Heparin kaplı göz içi lenslerin postoperatif erken dönemde inflamasyonu ve fibrin oluşumunu önledikleri, ancak arka kapsül kesafetini artırdıkları gösterilmiştir (22,23,38). Çalışmamızda deneysel pupiller fibrin membran oluşturulmadan önce, ön kamaraya profilaktik heparin verilmesi ile fibrin oluşumu büyük oranda önlenmiştir. Çalışmanın ilk saatlerinde, heparin uygulanan deneklerin % 67'inde hiç fibrin oluşumu gözlenmemiştir. Heparinin ilk saatlerden itibaren yeterli etkiyi sağlaması, ön kamarada inflamasyon

ve korneal ödem oluşturmaması, göz içi basıncını artırmaması nedeniyle pupiller fibrin membran gelişme riski olan hastalarda kullanılabilir bir maddedir. Ayrıca heparin profilaksisinde tekrarlayan invaziv girişim olmaması da, diğer pupiller fibrin membran tedavi yöntemlerine karşı bir avantaj oluşturmaktadır. İrisin travmatize edildiği durumlarda ve rubeozis iridis gibi aktif kanamanın olabileceği olgularda ise, heparin kullanımını sakıncalıdır (10). Bizim bir olgumuzda, heparinin ön kameraya verilmesi anında irisin kazara travmatize edilmesiyle total hifema oluşmuştur.

Sonuç olarak, ön kamarada pupiller fibrin membran oluşumuna yatkın olgularda, kanama odağı yoksa cerrahi esnasında irrigasyon sıvısına düşük molekülü heparin ilavesiyle pupiller fibrin membran gelişimi önlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar: Antikoagülan ilaçlar, antitrombotik ilaçlar ve trombolitik ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji Cilt 2, Ankara: Feryal Matbaası 1992; 1428-37.
2. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü Trombolitik Tedavi. İstanbul: Tatlıdil Matbaası 1998; 47-75.
3. Pekçelen Y. Hemostaz bozuklukları. Büyüköztürk K, editor. İç Hastalıkları Cilt 1, İstanbul: Bayda 1992; 559-3.
4. Menteş J, Kocaoğlu H. Ekstrakapsüler lens ekstraksiyonundan sonra fibrinöz membran oluşumu T Oft Gaz 1991; 21:171-4.
5. Erbağcı İ, Güngör K, Bekir NA. Planlanmış ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu ve arka kamara göz içi lens uygulanan olgularda pupiller fibrinoid membran. T Oft Gaz 1998; 28:213-7.
6. Wedrich A, Menapace R, Ries E, Polzer I. Intracamerale tissue plasminogen aktivator to treat severe fibrinous effusion after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 1997; 23:873-7.
7. Zetterström C, Olivestedt G, Lundvall A. Exfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction with implantation of posterior chamber lens. Acta Ophthalmol 1992; 70:85-90.
8. Miyake K, Maekubo K, Miyake Y, Nishi O. Pupillary fibrin membrane: A frequent early complication after posterior chamber lens implantation in Japan. Ophthalmology 1989; 96:1228-33.
9. Daabs CK, Aaberg TM, Aguilar HE. Complications of tissue plasminogen activator therapy after vitrectomy for diabetes. Am J Ophthalmol 1990; 110:354-60.
10. Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, Han DP. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. Ophthalmology 1990; 97:184-9.
11. Pande MV, Spalton DJ, Kerr-Muir MG, Marshall J. Postoperative inflammatory response to phacoemulsification and extracapsular cataract surgery: Aqueous flare and cells. J Cataract Refract Surg 1996; 22 supplement: 770-4.
12. Shah SM, Spalton DJ. Changes in anterior chamber flare and cells following cataract surgery. Br J Ophthalmol 1994; 78:91-4.
13. Miyake K. The significance of inflammatory reactions following cataract extraction and intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg 1996; 22 supplement:759-63.
14. Snyder RW, Lambrou FH, Williams GA. Intraocular fibrinolysis with recombinant human tissue plasminogen activator: Experimental treatment in a rabbit model. Arch Ophthalmol 1987; 105 :1277-80.
15. Snyder RW, Sherman MD, Allinson RW. Intracamerale tissue plasminogen activator for treatment of excessive fibrin response after penetrating keratoplasty Am J Ophthalmol 1990; 109:483-84.

- 16.Nasır MA, Toth CA, Mitra RA. Recombinant hirudin for prevention of experimental postoperative intraocular fibrin. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:554-60.
- 17.Tripathi RC, Tripathi BJ, Park JK. Intracameral tissue plasminogen activator for resolution of fibrin clots after glaucoma filtering procedures. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:247-8.
- 18.Master U, Straub M, Grewing R. Biocompatibility and blood-aqueous barrier impairment in at-risk eyes with heparin surface-modified or unmodified lenses. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:380-4.
- 19.Chollet F, Malecaze F, Hulin F. Inhibition of intraocular fibrin formation with annexin V. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:450-2.
- 20.Jhonson RN, Blankenship G. A. Prospective, randomized, clinical trial of heparin therapy for postoperative intraocular fibrin. *Ophthalmology* 1988; 95: 312-7.
- 21.Iverson BA, Katsura H, Hartzler MK. Inhibition of intraocular fibrin formation following low-molecular heparin during vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:405-9.
- 22.Tabbara KF, Al-Kaff AS, Al-Rajhi AA. Heparin surface-modified intraocular lenses in patients with inactive uveitis or diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105:843-5.
- 23.Lundgren B, Ocklind A, Holst A. Inflammatory response in the rabbit eye after intraocular implantation with poly(methyl methacrylate) and heparin surface modified intraocular lenses *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:65-70.
- 24.Philipson B, Fagerholm P, Calel B. Heparin surface modified intraocular lenses three-month follow-up of a randomized, double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:71- 8.
- 25.Moon J, Chung S, Myong Y. Treatment of postcataract fibrinous membranes with tissue plasminogen activator. *Ophthalmology* 1992; 99:1256-9.
- 26.Ferguson VMG, Spalton DJ. Continued breakdown of the blood aqueous barrier following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:453-6.
- 27.Yoshida A, Ishiko S, Kojima M. Permeability of the blood-ocular barrier in adolescent and adult diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:158-61.
- 28.Jabbaour NM, Schepens CL, Buzney SM. Local ocular hypothermia in experimental intraocular surgery. *Ophthalmology* 1988; 95:1687-90.
- 29.Percival P. Pupillary Fibrin Membrane, Letter to the editor. *Ophthalmology* 1990; 97:541.
- 30.Malecaze F, Chollet P, Cavrois E. Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1681-83.
- 31.Tripathi RC, Park JK, Tripathi BJ. Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its therapeutic significance. *Am J Ophthalmol* 1988; 106:719-22.
- 32.Williams DF, Bennet SR, Abrams GW. Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation. *Am J Ophthalmol* 1990; 108:606.
- 33.Akkın C, Menteş J, Kaşkaloğlu M, Erbakan G, Köse S. İntrakameral streptokinaz enjeksiyonunun psödotakik fibrinoid membranlı gözdeki terapötik etkisi. *T Oft Gaz* 1994; 24:347-52.
- 34.Stenberg JP, Aguilar HE, Drews C, Aaberg TM. The effect of tissue plasminogen activator on retinal bleeding. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:720-2.
- 35.Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA. Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:1055-8.
- 36.Cherfan MG, Magharaby A, Tabbara KF, Nasr Y, Hassan H. Dissolutions of intraocular fibrinous exudate by streptokinase. *Ophthalmology* 1991; 98:870-4.
- 37.Chollet P, Malecaze F, Toan PLL. Annexin V-coated intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:818-24.
- 38.Umezawa S, Shimizu K. Biocompatibility of surface modified intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19:371-4.