

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİTOMİSİN C' NİN
PEROPERATİF FARKLI KULLANIMLARININ
POSTOPERATİF HİPOTONİYE OLAN ETKİLERİNİN
DENEYSEL YOLLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

118868

UZMANLIK TEZİ

118868

DR. AYÇA SARI

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MERİH ÖNOL

ANKARA, 2002

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

I.	GİRİŞ.....	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
	Filtran Glokom Cerrahisinde Yara İyileşmesi.....	4
	Glokom Cerrahisinde 5-Florourasil Kullanımı.....	5
	Glokom cerrahisinde Mitomisin C Kullanımı.....	7
	Glokom Cerrahisinde Yeni Anti-Fibrotik Ajanlar.....	11
III.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
IV.	BULGULAR.....	20
V.	TARTIŞMA.....	34
VI.	ÖZET.....	40
VII.	KAYNAKLAR.....	42

GİRİŞ

Medikal tedaviye dirençli glokom olgularında yapılan filtran glokom cerrahileri, ön kamaradan subkonjunktival boşluğa aköz hümörün dışa akımını sağlayarak göziçi basıncında (GİB) düşüşü hedeflemektedir. Filtran glokom cerrahilerindeki başarısızlıklar intraoküler, skleral veya ekstraoküler nedenlerle olabilmektedir [37]. Bu başarısızlık sıklıkla subkonjunktival- episkleral alanda ve blebte fibroblast proliferasyonu sonucu gelişen fibrozisin neden olduğu ekstraoküler bir skarlaşma ile oluşmaktadır [37,53]. Özellikle cerrahi sonrası skarlaşmanın sık görüldüğü durumlar olan tekrarlayan trabekülektomiler, neovasküler glokom, travmatik açı resesyonu, konjenital-infantil veya juvenil glokomlar, inflamatuvar ve afak glokom olgularda, cerrahi başarının ömrünü uzatacak ve skarlaşmayı azaltacak ek intraoperatif veya postoperatif medikasyonlara gereksinim duyulmuştur [7,31].

Cerrahi alanda skarlaşmaya neden olan fibroblastların proliferatif cevabını azaltabilmek için pek çok deneysel araştırmada farklı antineoplastik ajanların etkileri incelenmiştir [15]. Sitarabin (ara-c), mitramisin, daunorubisin, 5-florourasil (5-FU), bleomisin ve mitomisin C (MMC) gibi antineoplastik ajanlarla yapılan pek çok çalışmada, tüm ajanların hücrelerde antiproliferatif etkilerinin olduğu, özellikle MMC ve bleomisin'in tenon fibroblast proliferasyonunu diğer ajanlara göre daha etkin bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir [33,36]. İlk olarak 1984 yılında Heuer ve arkadaşları tarafından insan gözünde glokom cerrahisinde adjuvan bir ajan olarak kullanılmaya başlanan 5-FU [22], yerini zamanla daha etkili olduğu gösterilen MMC kullanımına bırakmıştır. MMC uygulanan filtran glokom cerrahilerinde postoperatif dönemde hem daha düşük GİB düzeyleri elde edilmiş, hem de bleb varlığı dolayısıyla cerrahi başarı süresinin 5-FU ile cerrahi uygulanan gözlere göre daha uzun olduğu gösterilmiştir [31,3].

Bu çalışmada:

1. Anti-proliferatif bir ajan olan MMC'nin, filtran cerrahi yapmaksızın farklı cerrahi bölgelere ve katmanlara uygulanmasının, postoperatif GİB seviyesindeki etkileri araştırılmıştır.
2. MMC' nin yara yeri iyileşmesindeki etkileri incelenmiştir.
3. MMC uygulanan cerrahi alanın büyüklüğü ve derinliğinin, bu parametrelere olan etkisi araştırılmıştır.
4. Farklı kliniklerde farklı alanlara uygulanan (konjunktiva altı veya skleral flep altı) MMC' nin etkilerinin birbirlerine üstünlüklerinin değerlendirilmesi ve birbirleriyle kıyaslanması amaçlanmıştır.
5. Elde edilen sonuçlardan yola çıkılarak, MMC' nin dokulardaki etkilerinden faydalanarak daha etkili GİB düşüklüğü sağlayabilecek ve cerrahiye yeni boyutlar kazandırabilecek yöntemlerin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Filtran glokom cerrahisinden sonra yara yeri iyileşmesi postoperatif başarısızlığın en önemli nedenidir. Sitarabin (ara-c), mitramisin, daunorubisin, bleomisin, 5-FU ve MMC gibi antineoplastik ajanlarla yapılan pek çok çalışmada, tüm ajanların hücrelerde antiproliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir [33]. Yapılan çalışmalarda cerrahi bölgedeki yara iyileşmesinin ne zaman en yüksek düzeye çıkıp, ne zaman stabilize olduğu, proliferen olan hücrelerin nereden köken aldığı gibi soruların cevaplarının bulunması, kullanılacak yeni adjuvan maddelerin seçilmesine ve cerrahi yöntemlerde başarıyı artırıcı değişiklikler yapılmasına yardımcı olmuştur.

Jampel'in deneysel glokom modeli geliştirerek maymunlarda yaptığı bir çalışmadan elde edilen veriler, tüm bu soruların kısmen de olsa aydınlatılabilmesini sağlamıştır [25]. Filtran glokom cerrahisini takiben hücresel proliferasyonun ilk 24-48 saatte başladığı, 3 ila 5. günler maksimum olduğu ve 11. günde bazal seviyeye gerilediği gösterilmiştir. Pek çok hücre tipinde (skleral stroma, episklara, subkonjunktival kapiller endotel hücreleri, konjunktival epitelial hücreler, kornea stromal hücreler) proliferasyonun mevcut olduğu; yara yeri kenarındaki proliferen olan hücrelerin ise fibroblastik özellikte olduğu izlenmiştir [25]. Bu fibroblast hücre proliferasyonunun ana kaynağının da özellikle episklara ve subkonjunktival alan olduğunun gösterilmesi, cerrahide kullanılacak adjuvan ajanın bu bölgelere uygulanmasının, anti-proliferatif etkisinin daha belirgin bir şekilde gösterebilmesini sağlamıştır. Nitekim yapılan pek çok çalışmada etki düzeyleri araştırılan anti-proliferatif ajanlar subkonjunktival, episklral, subsklral veya konjunktiva yüzeyi üzerinde kullanılmış ve oluşturdukları etkiler karşılaştırılmıştır [3,7,25,27,34,50].

Genel yara iyileşmesi ve başarısız filtran glokom cerrahileri üzerine yapılan çalışmalar, cerrahideki başarısızlığın birkaç basamakta oluştuğunu göstermektedir [47]. İlk olarak cerrahi girişim sırasında kan-aköz bariyeri bozulmakta ve serum ön kamaraya

geçmektedir. Yara yerinde oluşan ve fibrin, fibronektin ve trombositlerden oluşan pıhtı, bu alana inflamatuvar hücre ve fibroblastların migrasyonuna neden olmaktadır. Yara yerine gelen fibroblastlardan sentezlenen kollajen ile proteoglikanlar ve bu alanda oluşan yeni kapiller damarlar ile yara iyileşme süreci tamamlanmış olmaktadır. Oluşan hücre topluluğu ve ekstrasellüler matriks cerrahi bölgeden aköz geçişine engel olarak, cerrahi başarısızlığa neden olmaktadır [2].

FİLTRAN GLOKOM CERRAHİSİNDE YARA İYİLEŞMESİ

Filtran glokom cerrahisinden sonra cerrahi alanda meydana gelen yara iyileşmesinde tetiği çeken ilk olay buraya olan cerrahi travmadır. Konjunktiva, episklara ve irise olan cerrahi travma plazma proteinlerinin (fibrinojen, fibronektin ve plazminojen) ve kan hücrelerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır [24]. Açığa çıkan bu elementler inflamatuvar reaksiyonu, yeni kapiller oluşumunu ve fibroblast migrasyonunu başlatacak bir reaksiyona neden olmaktadır [24]. Tavşan ve maymunlarda yapılan filtran cerrahileri takiben postoperatif 5. günde fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun başladığı; fibroblastların esas kaynağının da yara yeri kenarı, subkonjunktival ve episkleral doku olduğu gösterilmiştir [24]. Ortama gelen fibroblastlar kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanlardan oluşan taze fibrovasküler bağ dokusunu yani granülasyon dokusunu oluşturmaktadır [14]. Bu yara iyileşme sürecini etkileyen pek çok faktör vardır. Episkleral- konjunktival interfazdan salınan ekstrasellüler matriks (kollajen ve glikozaminoglikan) [24] , preoperatif ve postoperatif enflamasyonun mevcudiyeti [17], kişiye özel farklılıklar (yaş,ırk...vs.), cerrahi endikasyon, aktif ön segment neovaskülarizasyonu gibi faktörler yapılan filtran cerrahinin uzun dönemdeki başarısını etkileyen nedenlerdir.

Uygulanan cerrahi teknikte dikkat edilecek bazı noktaların postoperatif yara iyileşmesini azaltabileceği yönündeki düşünceler, daha sonraları popülaritesini kaybetmiştir.

Önceleri fibroblast proliferasyonunun kaynağı olduğu düşünülen tenon kapsülü, bir dönem boyunca yapılan fitran cerrahilerde eksize edilmiş; ancak daha sonra 1980 yılında Kapetansky tenonektomi yapılmış ve yapılmamış trabekülektomili gözlerde postoperatif GİB açısından bir farklılık saptamadığını bildirmiştir [26]. Forniks tabanlı konjunktival flebin posterior konjunktiva ve Tenon kapsülünde skarlaşmayı önleyeceği düşünülmekteyse de, yapılan karşılaştırmalı (limbus – forniks tabanlı konjunktival flep) çalışmalar bu iki yöntemin de birbirlerine herhangi bir üstünlükleri olmadığını göstermiştir [57].

Yara iyileşmesinin farmakolojik yolla engellenebilmesi için pek çok ajan denenmiştir. Özellikle kortikosteroidler ve antimetabolitler, üzerlerinde yoğun olarak çalışılmış ve insan gözünde de bir dönem başarıyla kullanılmış ajanlardır. Bunların dışında kollajenin çapraz bağ yapmasını önleyen beta-aminopropionitrile (BAPN), afak-neovasküler ve üveitik glokom nedeniyle trabekülektomi yapılan 23 hastaya topikal yolla 3 ay boyunca denenmiş ve postoperatif cerrahi başarı oranı %74 olarak bildirilmiştir [43]. Subkonjunktival fibroblastlardan kollajen sentezini inhibe eden D-penisilamin ise tavşanlara filtran cerrahiye takiben subkonjunktival yolla uygulanmış ve filtrasyon alanının uzun süre fonksiyonel kaldığı ve blebin kaybolmadığı gözlenmiştir [38]. Bu ümit verici sonuçlara rağmen bu 2 ajan üzerinde çok fazla ileri çalışmalar yapılmamıştır.

GLOKOM CERRAHİSİNDE 5-FLOROURASİL KULLANIMI

Bir antimetabolit olan 5-florourasil'in (5-FU) invivo ve invitro koşullarda fibroblast proliferasyonunu önlediği gözlenmiştir [4,5] ve ilk olarak 1984 yılında Heuer ve arkadaşları tarafından insan gözünde kullanılmıştır [22]. Cerrahi girişim ile düşük başarı oranları beklenen neovasküler glokomlu veya afak glokomlu olgulara, filtran cerrahiye takiben 14 gün boyunca subkonjunktival 5-FU uygulanmış ve tüm olgularda GİB, cerrahi başarı sınırı olarak kabul edilen 21 mmHg'nın altında ölçülmüştür.

Bu çalışmanın ardından 5-FU'in 14 gün boyunca subkonjunktival enjeksiyonu (postoperatif 1. hafta 2x5mg/gün, 2. hafta 1x5mg/gün), başarısızlık açısından yüksek riskli glokom olgularının filtran cerrahisinde standard protokol haline gelmiştir [56]. Bu antimetabolitin özellikle ilk 14 gün kullanılmasının nedeni, yara iyileşmesinin cerrahiden sonraki ilk 14 gün en yoğun olduğunun düşünülmesidir. Ancak konjunktival yara yerinde sızdırma ve korneal epitel defektleri gibi postoperatif komplikasyon insidansının yüksek seyretmesi [22,56], 5-FU'in subkonjunktival fibroblastlara olan farmakolojik etkisinin daha detaylı incelenmesine neden olmuştur [64,29]. Subkonjunktival fibroblast kültüründe yapılan bir çalışmada 5-FU'in fibroblast proliferasyonunu doz bağımlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [64]. Ayrıca tek doz yüksek konsantrasyonda 5-FU kullanımının da, 36 gün süreyle fibroblast proliferasyonunu %50'den daha fazla oranda inhibe edebildiği ve hücrelerde morfolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir [29]. Bu hücresel proliferasyonun inhibisyonuna rağmen, 24. günde fibroblast sayısının yaklaşık 4 katına çıkması, 5-FU'in özellikle uzun süreli fibroblast inhibisyonunun gerekebileceği yüksek riskli olgularda iyi bir seçim olamayabileceği düşüncesini doğurmuştur [29].

5-FU, filtran cerrahiyi takiben tekrarlayan subkonjunktival enjeksiyonlar gerektirmektedir. Tekrarlayan enjeksiyonlar, tedavi maliyetinde yükseklik, korneal epitel defektleri ve konjunktival yara yerinden sızıntı gibi oküler yüzey problemlerinin yanı sıra, hasta için de oldukça güç ve rahatsızlık verici olabilmektedir [22,56]. 5-FU'in uygulama sayısının indirgenmesi ve doz ayarlaması üzerine yapılan pek çok çalışma, bu ajanın cerrahi başarıyı artırmasına rağmen, etkisinin sınırlı zaman sürdüğü ve bu yüzden de ideal bir adjuvan ajan olamayacağını düşündürmüştür.

GLOKOM CERRAHİSİNDE MITOMİSİN C (MMC) KULLANIMI

I- MMC İle İlgili Genel Bilgiler

Mitomisin C, *Streptomyces caespitosus* adlı mikroorganizmanın fermentasyon filtratından izole edilen alkilleyici bir ajandır [51]. Mitomisin C, DNA'yı çapraz bağ yaparak alkiler ve onun sentezini bozar. Etkisi döneme özgü olamamakla beraber, geç G1 ve erken S dönemlerinde etkinliği en fazladır [28]. Selektif olarak DNA replikasyonunu bozarak ve mitozu inhibe ederek hücre ölümüne neden olan [60] MMC'nin sistemik kullanımında kardiyotoksisite, kemik iliği depresyonu, veno-oklüzif karaciğer hastalığı, interstisyel pnömonit, nefrotoksisite, alopesi ve cilt döküntüleri gibi yan etkileri olmasına karşın [28,61], bugüne kadar herhangi bir oküler yan etki tanımlanmamıştır [61]. Yüksek dozlarda ise bunlara ek olarak RNA ve protein sentezini de inhibe etmektedir [9].

MMC ilk olarak gözde, pterijyumlarda rekürrensleri önlemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır [51]. Pterijyum cerrahisinde 0.2-1 mg/ml konsantrasyonlarda topikal olarak kullanılan MMC'ye bağlı hafif-orta şiddette konjunktival hiperemi, korneal epitelyal defekt, yüzeyel punktat keratit, hafif şiddette ön kamarada inflamatuvar reaksiyon [51] ve daha nadir olarak semblefaron gelişimi [21], skleral ülserasyon [21,65], skleral incelme ile kalsifikasyon [65] ve skleral nekroz [20] gibi oküler yan etkiler bildirilmiştir.

İlk kez 1983 yılında glokom cerrahisinde adjuvan bir ajan olarak kullanılan MMC [9], daha sonraları filtran cerrahilerde rutin kullanılan bir madde haline gelmiştir. Deneysel filtran glokom cerrahilerinde topikal olarak MMC uygulanan gözlerde ise, bleb bölgesinin önünde geçici yüzeyel korneal vaskülarizasyon [3] bildirilmiştir. Preoperatif orta şiddette kornea guttata'sı olan 2 olguda, MMC kullanılarak yapılan filtran glokom cerrahisi sonrası sıg ön kamara gelişimini takiben ciddi korneal endotelyal dekompensasyon gelişmiştir [18]. Yine refrakter glokom nedeniyle MMC ile trabekülektomi yapılmış 17 gözde gözyaşı film tabakası fonksiyonları, kontrol grubuyla karşılaştırılmış, MMC uygulanan gözlerde yabancı

cisim hissi, batma gibi kuruluk hislerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüştür [35]. Ancak fluoresein ve rose bengal boyama testleri, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testlerinde bu 2 grup arasında fark bulunamamıştır. MMC ile filtran cerrahi sonrası bildirilen diğer oküler değişiklikler ise korneal astigmatizmanın artması ve aksiyal uzunluktaki kısılmadır [32]. Korneal astigmatizmanın postoperatif 3. aya kadar kurula-aykırı bir şekilde arttığı; gözün aksiyal uzunluğunda ise postoperatif 12. aya dek uzanan bir azalma gözleendiği bildirilmiştir. Özellikle preoperatif GİB değerinin daha yüksek olduğu gözlerde, bu kısılma daha belirgin olarak gözlenmiştir [32].

MMC'nin antiproliferatif etkisinden faydalanmak amacıyla intravitreal yolla kullanımı da denenmiştir. İntravitreal 2 µg/ml'lik konsantrasyona kadar güvenli olmakla beraber, daha yüksek konsantrasyonlarda retina, lens ve ön segment yapılarında toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir [20]. Yine tavşan gözlerinde infüzyon sıvılarına katılan 0.8 µg/ml konsantrasyonundaki MMC'nin iyi tolere edildiği belirtilmektedir [3].

II- MMC'nin Anti-Proliferatif Etkileri

İnsan ve tavşan subkonjunktival fibroblast hücre kültürlerinde MMC'nin doz bağımlı bir şekilde fibroblast proliferasyonunu 5-FU'den 100 kat daha etkin inhibe ettiği gösterilmiştir [33,64]. İki gün gibi kısa bir uygulama süresinde 0.02 mg/lt dozda uygulanan MMC'nin fibroblast proliferasyonunu %88 oranında, 14 gün boyunca inhibe edebilmesi, yüksek konsantrasyonda uygulanacak olan MMC'nin tek dozu ile de yeterli bir antiproliferatif etki yaratacağını düşündürmüştür [64]. Subkonjunktival fibroblast hücre kültüründe yapılan bu çalışmada, fibroblast büyümesinin inhibe edilmesinin 0.001 mg/lt dozunda, ilk 4 günde geriye dönüşümlü olduğu; ancak 0.01 mg/lt gibi daha yüksek dozun veya daha uzun süreli uygulamanın sonunda bu etkinin progresif seyrederek geriye dönüşümsüz olduğu da gösterilmiştir [64].

MMC'nin vasküleritesi az dokularda bulunan hipoksik hücrelere selektif bir toksik etki gösterdiği ve iyi oksijenize hücrelere daha az toksik olduğu gösterilmiştir [16]. Filtran glokom cerrahilerinde hemoraji kontrolü için yapılan yoğun koterizasyon işlemleri, cerrahi işlemi kolaylaştırmakla beraber cerrahi sahanın rölatif hipoksisine yol açmakta ve dolayısıyla da buradaki dokuların MMC'nin anti-proliferatif etkilerine olan duyarlılığını artırmaktadır [16].

MMC ile yapılan filtran glokom cerrahilerinde postoperatif 12 ay boyunca ilaçsız GİB kontrolü %88 oranında sağlanabilmekteyken, bu oran 5-FU ile cerrahi geçiren grupta %40 civarında seyretmektedir [31]. Oniki aylık takip sonunda GİB seviyesinde MMC ile %67 oranında, 5-FU ile ise %59 oranında düşüş sağlandığı bildirilmiştir [31]. Chen ve arkadaşları MMC'nin 0.1 mg/ml dozunda %76, 0.2 mg/ml ve 0.4 mg/ml dozunda da %100 oranında; Palmer ise 0.2 mg/ml dozunda %84 oranında başarı belirtmiştir [8,46]. Bu çalışmaların sonucunda etkin ve güvenli MMC konsantrasyonunun 0.2-0.4 mg/ml aralığında olduğu, 0.1 ve 0.2 mg/ml konsantrasyonlarında başarısızlık insidansının, 0.4 mg/ml konsantrasyonunda da postoperatif hipotoni insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir [8].

Filtran glokom cerrahisinde tavşan modelleri sıklıkla kullanılmakla beraber, insan gözüne kıyasla çok daha agresif bir skarlaşma cevabı oluşmaktadır. Dolayısıyla da tavşanlarda skar gelişimini azaltan bir ajan, insanlarda da etkili olacaktır [42].

Filtran glokom cerrahisi uygulanan tavşanlarda yapılan bir deneysel çalışmada adjuvan ajan olarak MMC ile dengeli tuz solusyonu (BSS) karşılaştırılmış ve MMC'nin gözlerde yarattığı morfolojik ve histolojik değişikliklerin BSS uygulanan gözlerdekinden belirgin farklılıklar gösterdiği kaydedilmiştir [3]. BSS uygulanan gözlerde bleb etrafında belirgin bir vaskülarizasyon ve mikroskopik olarak da bleb bölgesinde episkleral alanda kronik enflamasyon ile granüler doku proliferasyonunun eşlik ettiği hafif-orta şiddette fibroblastik skar dokusu gözlenmiştir.

MMC uygulanmış gözlerde ise dış görünüm olarak blebin avasküler bir zeminde olduğu ve mikroskopik incelemesinde de fibrosellüler skar doku gelişiminin izlenmediği saptanmıştır. Ayrıca tavşanların GİB seviyelerindeki düşük kalma süresi ile bleb mevcudiyetinin süresi MMC grubunda, BSS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha uzun sürmektedir. İntraoperatif subkonjunktival MMC uygulanarak yapılan bir başka deneysel filtran glokom cerrahisi çalışmasında da, hem postoperatif GİB seviyelerindeki düşüş oranı ($p<0.05$) hem de bleb mevcudiyetinin süresi ($p<0.1$), postoperatif topikal yolla MMC uygulanmış tavşan gözlerine göre daha yüksek bulunmuştur [63].

III- MMC'nin Postoperatif Topikal Kullanımının Cerrahi Başarıya Etkisi

İnce ve avasküler bleb, filtran glokom cerrahisinde antimetabolit kullanımının istenmeyen bir sonucudur. Hipoton makülopati, endoftalmi, koroid dekolmanı ve transkonjunktival sızıntı gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir [55]. MMC'nin selüloz süngerlere emdirilerek intraoperatif kullanımı, MMC'nin cerrahi alandaki dokulara yüksek konsantrasyonda hızla geçişine; dolayısıyla da postoperatif ilaç seviyesindeki hızlı düşüş ile yara iyileşmesinin yeterince uzun süre baskılanamamasına neden olduğu düşünülmektedir [49]. MMC'nin dokulara hızlı ve yüksek konsantrasyonda penetrasyonunun aynı zamanda postoperatif hipotoninin de nedeni olabileceği; bu yüzden de postoperatif topikal yolla kullanımının daha kontrollü bir ilaç etkisi sağlayacağı kanısını doğurmuştur. Sarraf 0.4 mg/ml konsantrasyondaki MMC'yi kontrol ve trabekülektomi yapılmış tavşan gözlerine postoperatif 1. günde damla veya selüloz süngere emdirilmiş formda topikal olarak uygulamıştır [49]. Yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile her 2 gruptaki gözlerde de aköz hümörde ilk 1 ila 2. saatlerde MMC'nin en yüksek seviyesinde bulunduğu ve bu seviyenin subkonjunktival fibroblastların %50'sini inhibe etmek için gereken dozdan ($0.002\mu\text{g/ml}$) yüksek [64] ve endotel toksisitesine neden olan dozdan (0.2 mg/ml) ise düşük [13] olduğu

gösterilmiştir. MMC'nin vitreusa geçen miktarı ise retinal toksisiteye neden olan konsantrasyonun çok altında bulunmuştur.

Mietz'in 2002 yılında yayımlanan çalışmasında da yine benzer şekilde postoperatif topikal MMC kullanımının (selüloz süngere emdirilmiş, 0.05mg/ml, 5 dakika, 3 gün süreyle) etkileri, intraoperatif episkleral kullanım (0.2 mg/ml, 3 dakika) ile karşılaştırılmıştır [40]. Postoperatif topikal MMC kullanımının GİB seviyesinde sağladığı azalma, intraoperatif kullanımdaki sonuçlarla benzer olup, hipoton makülopati insidansları, sırasıyla %38 ve %60 olarak bildirilmiştir. Postoperatif uygulamanın cerrah açısından daha fazla zaman alıcı, hastanın hospitalizasyonunu ve günlük olarak MMC'nin hazırlanması gerektiğinden daha yüksek maliyetli bir uygulama olduğu; ancak avasküler bleb ve hipoton makülopati oranlarının düşüklüğü nedeniyle tercih edilebilir bir yöntem olması gerektiği bildirilmiştir.

IV- MMC'nin Uygulama Süresinin Cerrahi Başarıya Etkisi

Aynı konsantrasyondaki MMC uygulamasının 0.5-1-3 ve 5 dakika süreyle uygulanmasının postoperatif hipotoni insidansı üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında, uygulama süresinin uzunluğu ile hipotoni insidansının doğru orantılı olduğu saptanmıştır [30].

GLOKOM CERRAHİSİNDE YENİ ANTİ-FİBROTİK AJANLAR

1- Rekombinan insan anti TGF- β 2 monoklonal antikolları

Glokom fizyopatolojisinden sorumlu maddelerden birisi olan transforming growth faktör-beta (TGF- β), aynı zamanda filtran cerrahiyi takiben subkonjunktival fibrozisi stimüle eden kilit maddelerden biridir [12]. TGF- β 2, oküler skarlaşma ile giden proliferatif viteroretinopati, katarakt oluşumu ve filtran glokom cerrahisini takiben oluşan konjunktival yara iyileşmesinden sorumludur [11].

Rekombinan insan anti TGF- β 2 monoklonal antikorları (rhAnti-TGF- β 2 mAk) ile yapılan çalışmada, insan tenon fibroblast kültüründe ve tavşanlarda subkonjunktival uygulamanın etkileri incelenmiştir [11]. Bu antikorların insan tenon fibroblast proliferasyonunu, migrasyonunu ve fibroblast bağımlı kollajen kontraksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Tavşanlardaki subkonjunktival uygulama sonrası ciddi bir enflamasyon bulgusunun gelişmediği, oluşan bleblerin fonksiyonel ve difüz-eleve görünümde oldukları belirtilmiştir. Ortalama bleb ömrünün ise kontrol grubunu oluşturan gözlerle göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu gözler, MMC ile trabekülektomi yapılan tavşan gözleriyle karşılaştırıldığında, elektron mikroskopik olarak MMC grubunda normal konjunktiva yapısında destriksiyon, genel hücresel yoğunlukta düşüş ve fibroblast sayısında azalma görülmüştür. RhAnti-TGF- β 2 mAk uygulanan grupta ise fibroblast sayısında azalma ile beraber konjunktival yapının korunduğu belirtilmiştir. Yine önemli bir bulgu olan ince ve kistik bleb görünümü MMC grubunda fazla iken, rhAnti-TGF- β 2 mAk uygulanan gruptaki blebler daha kalın duvarlı ve daha vasküler görünümde izlenmiştir.

Özellikle TGF- β 2'ye spesifik olan bu rekombinan monoklonal antikorlar, insanlarda da başarıyla denemiş, Faz1 ve 2 çalışmaları tamamlanmıştır [52]. Güvenli, MMC gibi toksik olmayan, iyi tolere edilebilen ve subkonjunktival yolla uygulanan bu antikorların şu anda faz 3 çalışmaları planlanmaktadır.

2- Suramin

Suramin, büyüme faktörlerinin reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermelerine engel olan anti-parazitik bir ilaçtır. Reverse-transkriptaz enzim etkisi nedeniyle malign tümörlerin tedavisinde de kullanılmaktadır [54]. Etkilerini inhibe ettiği büyüme faktörleri arasında TGF- β 1, β 2, β 3, Platelet Derived Growth Faktör (PDGF) a-b, Epidermal Growth

faktör (EGF), Basic Fibroblast Growth Faktör (bFGF) ve İnsulin Like Growth Faktör (IGF) 1 ve 2 vardır. Dolayısıyla yara iyileşmesinde rol alan sitokinlerin çoğunu etkileyebilmektedir.

Önceden yapılan çalışmalarda suramin'in tip 1 ve 3 kollajen yapımını azalttığı, konjunktiva ve tenon fibroblastlarına herhangi bir toksik etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, trabekülektomi yapılan gözlerde suramin yüksek dozda uygulandığında, MMC'ninkine benzer şekilde yara iyileşmesi üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir [39]. Son evre glokomu olan insan gözlerinde prospektif olarak yapılan bir başka çalışmada ise trabekülektomi sonrası subkonjunktival MMC (0.2 mg/ml, 3 dakika) ve suraminin etkileri karşılaştırılmıştır [41]. Suramin, 200 mg/ml konsantrasyonda 5 dakika süreyle selüloz süngerler aracılığıyla subkonjunktival ve takiben postoperatif 2 ve 4. günlerde aynı konsantrasyonda 0.1 cc bleb bölgesinin yakınından subkonjunktival enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Her 2 grupta da 18 aylık takip sonunda cerrahi başarı (GİB<22 mmHg, ilaçlı veya ilaçsız) elde edilmiştir. Hipoton makülopati MMC uygulanan grupta %50, suramin uygulanan grupta ise %20 oranlarında gözlenmiş ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Suramin uygulanan gözlerde bleblerde avaskülarite belirgin olarak daha az gözlemlenmiştir. Pek çok olumlu etkisinin yanında suramin kullanımı ile ilgili en önemli problem, bleb bölgesinde peroperatif artmış hemoraji insidansıdır. Bu etkisi, suramin'in bir heparin analogu olmasından kaynaklanmakla beraber, dikkatli hemoraji kontrolü ile bu problemin üstesinden gelinebilmektedir. Suramin, yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörlerini doğrudan etkileyebilme özelliği ile filtran glokom cerrahisinde cerrahi başarıyı artırmada ümit verici bir etken maddedir.

3- Hidroksiüre

Hidroksiüre (HU), özellikle hematolojik malignansi tedavisinde kullanılan ve etkilerinin 5-florourasil'e benzer mekanizmalarla yapan bir antineoplastik ilaçtır. HU,

ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek, nükleik asit sentezini önlemekte; dolayısıyla da hücre proliferasyonunu engellemektedir [28].

Yücel ve arkadaşları bu verilerden yola çıkarak trabekülektomi yaptıkları tavşanlarda selüloz süngerlere emdirdikleri HU'yi subkonjunktival olarak uygulamışlar ve oluşan etkileri salin uyguladıkları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır [66]. Postoperatif 1. saat, 1-5 ve 30. günlerde tavşanlar sakrifiye edilerek ilacın uygulandığı alanlar histopatolojik değerlendirmeye alınmıştır. Postoperatif 1. saatten itibaren, HU grubunda fibroblast hücre sayısında, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük bir proliferasyon oranı gözlenmiştir.

HU'nin fibroblast hücre kültüründe yapılan incelemesinde ise, subtoksik seviyedeki yüksek dozlarda (subtoxic high dose-STHD) hücrelerin adhezyonunun %60'ının inhibe edilebildiği saptanmıştır [66]. Oysa ki MMC STHD dozunda kullanıldığında yalnızca %48 oranında hücre adhezyonunu önleyebilmiştir. Tüm bu veriler, hidroksiüre'nin yüksek dozlarda bile MMC'ye kıyasla daha güvenilir ve daha etkili bir etken madde olduğunu göstermektedir. Ancak etkinliği henüz insan çalışmalarıyla ispatlanmamıştır.

4- GGRGDSPCA Peptidi (p605)

İntegrinler, bazı biyokimyasal sinyalleri hücre içine ileterek hücrelerle ekstrasellüler matriks (ECM) arasında iletişimi sağlayan önemli hücre yüzey reseptörleridir. Bu sinyaller hücre adhezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve ECM sekresyonu ile protein sentezidir [10]. RGD sekansını içeren peptidler, integrin reseptörleriyle kompetitif yolla skar oluşum reaksiyonunu inhibe edebilmektedir. RGD peptidinin lens epitel hücre migrasyonunu ve arka kapsül opasifikasyonunu önlediği de gösterilmiştir [44].

Posterior sklerotomi yapılan tavşan gözlerine peroperatif 6.5 mg/ml konsantrasyonunda 150 µl ve postoperatif 4-8-12 ve 16. günlerde subkonjunktival P605 peptidi enjeksiyonu yapılmıştır [1]. Buradan elde edilen sonuçlar, selüloz süngere emdirilerek

0.5 mg/ml konsantrasyonunda 5 dakika süreyle MMC uygulanan grubun sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Kırk günlük takip sonunda GİB seviyesi, p605 ve MMC gruplarında benzer oranlarda düşüş göstermiştir. Oluşturulan filtrasyon blebleri her 2 grupta da fonksiyonel olmakla birlikte, MMC grubundaki bleblerin daha eleve ve kistik görünümde oldukları belirtilmiştir.

P605 peptidi, GİB seviyesindeki azalmayı ve blebin devamlılığını, diğer anti-skarajenlerden farklı olarak adhezyon moleküllerini bloke ederek gerçekleştirmekte, dolayısıyla da skar oluşumuna doğrudan müdahale edebilmektedir. Ayrıca MMC gibi herhengi bir toksik etkisinin oluşmamış olması da, ileride filtran glokom cerrahilerinde kullanılabilecek etkili bir anti-fibrotik ajan olduğunu düşündürmektedir.



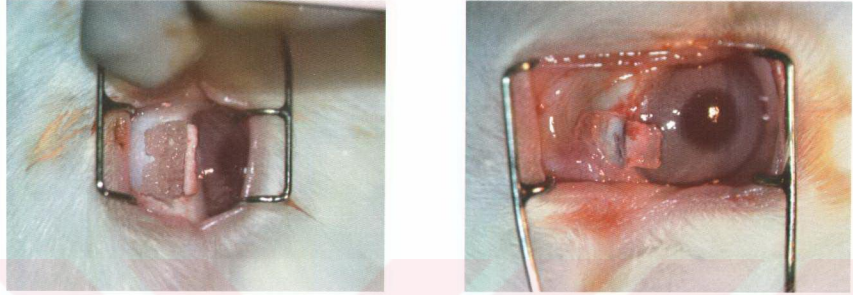
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 3 aylık ve ortalama ağırlıkları 3000 gr. olan 18 adet Yeni Zelanda albino tavşanı kullanılmıştır. Çalışma “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu” kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir (HÜBA 2001-10). Tavşanlara cerrahi girişim öncesi anestezi intramüsküler ketamin hidroklorid (25 mg/kg) ve xylazin hidroklorid (5 mg/kg) enjeksiyonu ile verilmiştir.

Tavşanların 6’sında her 2 göze de cerrahi girişimde bulunulurken, 12 tavşanın 1’er gözleri çalışma kapsamına alınmıştır. İki göz, cerrahi girişim sırasında gelişen komplikasyon nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Preoperatif tüm gözlere topikal anestezi altında (%0.5 proparakain hidroklorür) Schiotz tonometresi ve pnömotik tonometre ile göziçi basıncı (GİB) ölçümü yapılmıştır. Bu 2 farklı cihaz ile elde edilen GİB ölçümleri arasında bir fark saptanmaması üzerine, kullanım kolaylığı açısından çalışmanın sonraki aşamalarında yapılan ölçümler Schiotz tonometresi ile yapılmıştır.

Her biri 3’er gözden oluşan toplam 8 grup oluşturulmuştur. Skleral flep altına MMC uygulanan toplam 12 gözün 6’sında skleral flep trabekülektomi cerrahisindeki benzer şekilde tüm sklera kalınlığının yaklaşık olarak 1/3’ü derinliğinde, diğer 6’sında ise derin sklerektomi cerrahisindeki benzer şekilde yaklaşık olarak 2/3 derinlikte kaldırılmıştır (Resim 1,2). Oluşturulan gruplara uygulanan cerrahi girişimler Tablo-1’de görülmektedir. Birinci grupta (3 göz) 1/3 derinlikte kaldırılan skleral flebin boyutları 3x4 mm (yüzeyel-küçük), ikinci grupta da (3 göz) 3x7 mm (yüzeyel-büyük) olarak hazırlanmıştır. Üçüncü grupta skleral flep 2/3 derinlikte ve 3x4 mm boyutlarında (derin-küçük), dördüncü grupta da yine 2/3 derinliğinde ancak 3x7 mm boyutlarında (derin-büyük) skleral flep kaldırılmıştır. Beşinci grupta yalnız konjunktiva açılarak MMC ile irrigasyon yapılmış, 6. grubu da konjunktiva açılarak dengeli tuz solusyonu (BSS) ile irrigasyon yapılan kontrol grubu

oluşturmuştur. Yedinci grup 1/3 derinlikte, 8. grup ise 2/3 derinlikte skleral flep kaldırılan ve yalnız BSS ile irrigasyon yapılan kontrol gruplarını oluşturmaktadır.



Resim 1,2: Derin-büyük ve derin-küçük skleral fleplerin kaldırıldığı tavşan gözlerinin peroperatif görünimleri

Üst yarıda konjunktivanın forniks tabanlı açılmasını takiben, Mitomisin C (Mitomisin C Kyowa® flakon) (MMC) 0.4 mg/ml dozunda, 0.05 cc (20µgr) miktarında hazırlanmış ve önceden 4x4 mm. boyutlarında hazırlanmış olan steril süngerlere hazırlanan MMC emdirilerek, konjunktiva altı (3 göz) ve skleral flep altına (12 göz) olmak üzere 2 farklı bölgeye uygulanmıştır. Cerrahi girişimler sırasında hemoraji kontrolü için sklera ve silier cisime hasar vermemek için koter kullanılmamış, gerekli durumda bası uygulanarak kontrol sağlanmıştır.

Gözlerin hiçbirine trabekülektomi yapılmamış, ön kamaraya girilmemiş ve önceden belirtilen dozda MMC emdirilmiş 4x4 mm.lik süngerler 5 dakika süreyle sklera örtüsü altında veya konjunktiva altında tutulmuştur. MMC uygulamasını takiben, uygulama bölgesi 10 ml BSS ile irrige edilmiştir. Beşinci grupta da MMC emdirilmiş süngerler konjunktiva altında 5 dakika süreyle tutulmuş ve takibinde 10 cc BSS ile irrigasyon yapılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan 6. gruptaki (kontrol-1) 3 göze konjunktiva açıldıktan sonra, 7 ve 8. gruptaki

(sırasıyla kontrol-2,3) gözlere ise skleral flepler kaldırıldıktan sonra sadece subkonjunktival BSS irrigasyonu yapılmıştır.

	GÖZ SAYISI (n)	MMC UYGULAMA ALANI	DERİNLİK	BÜYÜKLÜK
GRUP 1	3	Skleral flep altı	1 / 3 derinlik	3 x 4 mm.
GRUP 2	3	Skleral flep altı	1 / 3 derinlik	3 x 7 mm.
GRUP 3	3	Skleral flep altı	2 / 3 derinlik	3 x 4 mm.
GRUP 4	3	Skleral flep altı	2 / 3 derinlik	3 x 7 mm
GRUP 5	3	Konjunktiva altı	-	-
GRUP 6	3	KONTROL-1	-	-
GRUP 7	3	KONTROL-2	1/3 derinlik	3x7 mm
GRUP 8	3	KONTROL-3	2/3 derinlik	3x7 mm

Tablo-1: Oluşturulan cerrahi grupların özellikleri

Cerrahi girişimlerin sonunda konjunktiva 1 veya 2 tek 8/0 vikril sütür ile kapatılmış ve ameliyat sonrası 1 hafta boyunca tüm gözlere günde 1 kez tobramisin pomad sürülmüştür. Çalışma kapsamına alınan gözlerin hiçbirinde cerrahi girişim sırasında perforasyon gelişmemiş ve aköz hümör gelişi gözlenmemiştir.

Ameliyat sonrası 1, 7 ve 15. günlerde ön kamarada enflamasyon ve konjunktiva muayenesi yapılmış; 15. ve 30. günlerde topikal anestezi altında GİB ölçümleri tekrarlanmıştır. Otuzuncu günde yüksek doz intramüsküler barbiturat enjeksiyonu ile ötenazi uygulanan tavşanların gözleri enüklece edilmiş, globların MMC uygulaması yapılan bölümlerinden alınan doku örnekleri 1'er mm³ boyutlarında parçalara ayrılarak fosfat tamponlu %2.5'lük glutaraldehid solüsyonunda tespit edilmiştir.

Glutaraldehitten alınan örnekler, fosfat tampon ile yıkanarak 1:1 oranındaki osmium sülfat (OSO₄) ve fosfat tampon karışımında 1 saat tutularak, ikinci kez tespit edilip boyanmıştır. Çıkarılan örnekler, fosfat tamponda yıkanarak %50'den başlayıp, %100'e çıkan dereceli alkol serilerinden geçirilmiştir. Propilenoksitte 10 dakika tutularak araldid ve DDSA (dodesenil süksinikanhidrid)'den oluşan ön gömme materyaline konularak, burada 1 gece bekletilmiştir. Daha sonra siliyer hücre katmanlarının görülebileceği yönde yassı gömme kaplarında araldid, DDSA, BDMA (benzildimetilamin) karışımına gömülerek 40°C etüvde 24 saat, 60°C etüvde 48 saat bekletilerek polimerize edilmiştir. Elde edilen bloklardan alınan kalın kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir. İşaretlenen bölgelerden alınan ince kesitler, uranil asetat-kurşun sitrat 2'li boyalarla boyanarak, Carl-Zeiss EM 900 elektron mikroskopunda incelenerek resimlenmiştir.

Çalışma kapsamına alınan gözlerin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası GİB ölçümlerinin istatistiksel analizi ANOVA ile yapılmış ve p değerinin 0.05' den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gözlerin cerrahi öncesi ortalama GİB değeri 14.7 ± 1.06 mmHg (13-17 mmHg) olarak ölçülmüştür. Oluşturulan 6 gruptaki gözlerin GİB değerleri arasında ameliyat öncesinde herhangi bir fark saptanmamıştır ($p=0.124$).

Birinci grubu oluşturan 1/3 derinlik ve 3×4 mm boyutundaki skleral flep altına MMC uygulanan 3 gözde ameliyat öncesi ölçülen (0.gün) ortalama 14.6 ± 0.5 mmHg değerindeki GİB, 30. günde 9.6 ± 0.5 mmHg olarak ölçülmüş ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). Ameliyat sonrası 15. günde ölçülen GİB (12 ± 1 mmHg) ile 0. ve 30. gün arasındaki GİB değerleri arasında ise önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo-2)

İkinci gruptaki 1/3 derinlik ve 3×7 mm boyutunda skleral flep altına MMC uygulanan 3 gözde de yine benzer şekilde ameliyat öncesi (15.6 ± 1.5 mmHg) ve ameliyat sonrası 30. günde (9.3 ± 0.5 mmHg) GİB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). Ancak ameliyat sonrası 15. günde ölçülen GİB (12 ± 2 mmHg) ile 0. ve 30. gün arasındaki GİB değerleri arasında ise önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo-2)

	PREOPERATİF GİB	POSTOPERATİF 15. GÜN GİB	POSTOPERATİF 30. GÜN GİB
GRUP 1	14.6 ± 1.06 mmHg	12 ± 1 mmHg	9.6 ± 0.5 mmHg
GRUP 2	15.6 ± 1.5 mmHg	12 ± 2 mmHg	9.3 ± 0.5 mmHg

Tablo-2: Birinci ve 2. grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 15. ve 30. gün GİB değerleri

Sklral flebin 2/3 derinlikte ve 3x3 mm boyutlarında kaldırıldığı 3. grupta ameliyat öncesi GİB değerleri (14.3 ± 0.5 mmHg) ile ameliyat sonrası 15. gün (12.3 ± 0.5 mmHg) ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.013$). Ancak hem ameliyat öncesi değerlerin ameliyat sonrası 30. gün (8.3 ± 0.5 mmHg) değerleri ile arasında, hem de 15. gün ile 30. gün sonunda ölçülen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). (Tablo-3)

Dördüncü grubu oluşturan 2/3 derinlik ve 3x7 mm boyutlarında sklral flep hazırlanan gözlerde ise ameliyat öncesi (15.6 ± 0.5 mmHg) ölçülen GİB değerleri ile hem ameliyat sonrası 15. gün (9.6 ± 0.5 mmHg), hem de 30. gün (6.3 ± 0.5 mmHg) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p=0.000$). (Tablo-3)

	PREOPERATİF GİB	POSTOPERATİF 15. GÜN GİB	POSTOPERATİF 30. GÜN GİB
GRUP 3	14.3 ± 0.5 mmHg	12.3 ± 0.5 mmHg	8.3 ± 0.5 mmHg
GRUP 4	15.6 ± 0.5 mmHg	9.6 ± 0.5 mmHg	6.3 ± 0.5 mmHg

Tablo-3: Üçüncü ve 4. grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 15. ve 30. gün GİB değerleri

Sadece subkonjunktival MMC uygulanan 5. grupta da 1. ve 2. gruptakilere benzer şekilde ameliyat öncesi ölçülen (13.6 ± 0.5 mmHg) GİB değerleri ile ameliyat sonrası 30. gün ölçülen (11 ± 1 mmHg) değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$).

Ameliyat öncesi ölçülen değerler ile ameliyat sonrası 15. gün ve 15. gün ile 30. günde ölçülen değerler arasında ise fark bulunamamıştır ($p=0.151$) (Tablo-4).

Kontrol-1 grubunu oluşturan 6. grupta ameliyat öncesi ölçülen (14.6 ± 1.1 mmHg) GİB değerlerinin, ameliyat sonrası 15. ve 30. gün (14.3 ± 1.5 mmHg ve 14.3 ± 0.5 mmHg) değerlerinden farklı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). (Tablo-4)

	PREOPERATİF GİB	POSTOPERATİF 15. GÜN GİB	POSTOPERATİF 30. GÜN GİB
GRUP 5	13.6 ± 0.5 mmHg	12.3 ± 0.5 mmHg	11 ± 1 mmHg
GRUP 6	14.6 ± 1.1 mmHg	14.3 ± 1.5 mmHg	14.3 ± 0.5 mmHg

Tablo-4: Beşinci ve 6. grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 15. ve 30. gün GİB değerleri

Yedinci grubu oluşturan kontrol-2 grubunun ameliyat öncesi (14.5 ± 0.5 mmHg), ameliyat sonrası 15. ve 30. gün (14.3 ± 0.5 mmHg ve 14.3 ± 0.5 mmHg) GİB değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.05$) (Tablo-5).

Kontrol-3 grubunda da yine benzer şekilde ameliyat öncesi ölçülen ortalama GİB değerlerinin (12.6 ± 2 mmHg), ameliyat sonrası 15. ve 30. gün (12.3 ± 1.5 mmHg ve 12.3 ± 1.5 mmHg) değerlerinden farklı olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo-5).

	PREOPERATİF GİB	POSTOPERATİF 15. GÜN GİB	POSTOPERATİF 30. GÜN GİB
GRUP 7	14.5 ± 0.5 mmHg	14.3 ± 0.5 mmHg	14.3 ± 0.5 mmHg
GRUP 8	12.6 ± 2 mmHg	12.3 ± 1.5 mmHg	12.3 ± 1.5 mmHg

Tablo-5: Yedinci ve 8. grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 15. ve 30. gün GİB değerleri

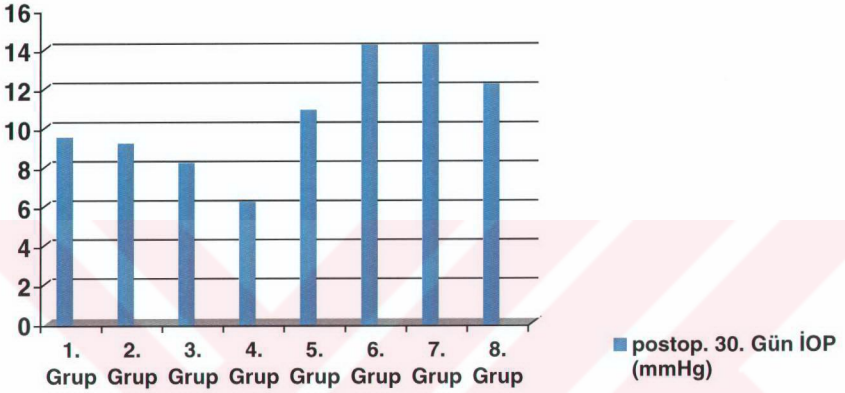
Gruplar arasındaki GİB farklarının değerlendirilebilmesi için ANOVA testi uygulanmıştır. Burada uygulanan cerrahi tekniğin elde edilen GİB seviyesine olan etkileri incelenmiştir. Skleral flebin derinliğinin etkisini incelemek amacıyla 1. ve 3. gruplar ile 2 ve 4. grupların postoperatif 30. gün GİB seviyeleri karşılaştırılmıştır. Küçük skleral flebin kaldırıldığı 1. (yüzeyel) ve 3. (derin) gruplar karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (9.6 ± 0.5 mmHg, 8.3 ± 0.5 mmHg, $p > 0.05$) görülmekle beraber 1. grupta ortalama 5 mmHg ve 3. grupta da ortalama 6 mmHg GİB düşüklüğü izlenmiştir.

Büyük ve yüzeyel skleral flebin (3×7 mm) kaldırıldığı 2. grupta elde edilen GİB seviyesi ile yine büyük ancak derin skleral flebin kaldırıldığı 4. grup arasındaki GİB farkı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (9.3 ± 0.5 mmHg, 6.3 ± 0.5 mmHg, $p = 0.001$).

Kaldırılan skleral flebin boyutunun elde edilen GİB seviyesine olan etkisini değerlendirebilmek amacıyla da 1 ile 2. grup ve 3 ile 4. grup karşılaştırılmıştır. Küçük (3×4 mm) ve yüzeyel skleral flep kaldırılan 1. grupta elde edilen postoperatif 30. gün GİB seviyesi ile büyük (3×7 mm) ve yüzeyel skleral flep kaldırılan 2. grubun GİB seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (9.6 ± 0.5 mmHg, 9.3 ± 0.5 mmHg, $p > 0.05$). Derin skleral flebin kaldırıldığı 3. ve 4. gruplar kıyaslandığında da , küçük skleral flep (3×4 mm) ile büyük skleral flep (3×7 mm) gruplarının arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (8.3 ± 0.5 mmHg, 6.3 ± 0.5 mmHg, $p > 0.05$).

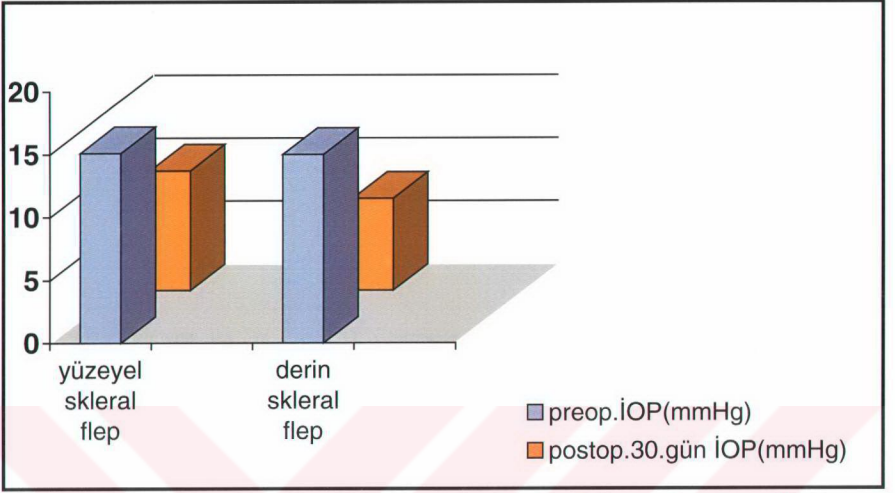
Yüzeyel skleral flep kaldırılan 1. ve 2. gruplardaki postoperatif 30. Gün GİB seviyeleri subkonjunktival MMC uygulanan 5. grup ile kıyaslandığında, birinci ve 2.. gruptaki GİB seviyelerinin daha düşük olduğu ancak aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (sırasıyla 9.6 ± 0.5 mmHg, 9.3 ± 0.5 mmHg, 11 ± 1 mmHg, $p > 0.05$). Beşinci grup, derin flep kaldırılan 3. ve 4. gruptaki GİB değerlerinden (8.3 ± 0.5 mmHg ve 6.3 ± 0.5 mmHg) ise istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p = 0.004$, $p = 0.000$).

Ameliyat sonrası 30. gündeki GİB değerleri, tüm gruplarda kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuştur ($p=0.000$). (Şekil-1)



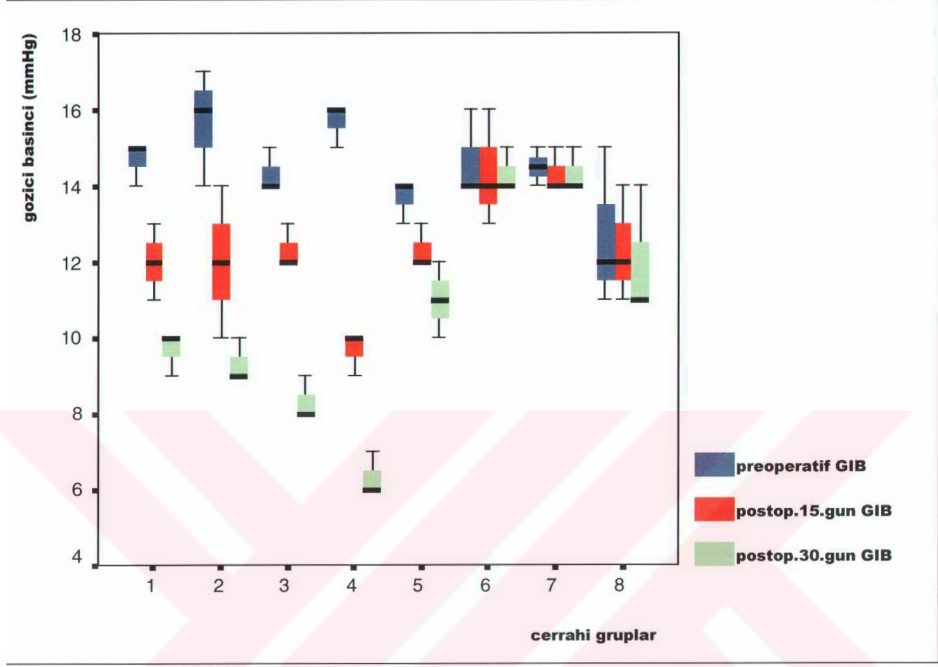
Şekil-1: Postoperatif 30. gündeki GİB değerlerinin oluşturulan cerrahi gruplara göre karşılaştırılması

Uygulanan cerrahi tekniğin GİB üzerine etkisi incelendiğinde en belirgin GİB düşüşünün derin ve büyük skleral flep (2/3 derinlik, 3x7 mm) kaldırılan grup olan 4. grupta gerçekleştiği görülmüştür. Ayrıca 2/3 derinlikte flep kaldırılan grupta elde edilen GİB düşüşünün, 1/3 derinlikte flep kaldırılan gruptaki düşüşe göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.005$). (Şekil-2)



Şekil-2: Yüzeysel (grup 1 ve 2) ve derin (grup 3 ve 4) skleral flep gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 30. gün GİB değerleri ($p=0.005$)

Tüm cerrahi grupların preoperatif- postoperatif 15. gün ve postoperatif 30. günlerdeki GİB değerlerinin karşılaştırmalı görünümü Şekil-3'te izlenmektedir.

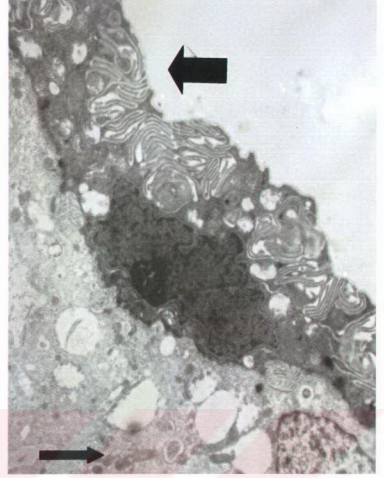
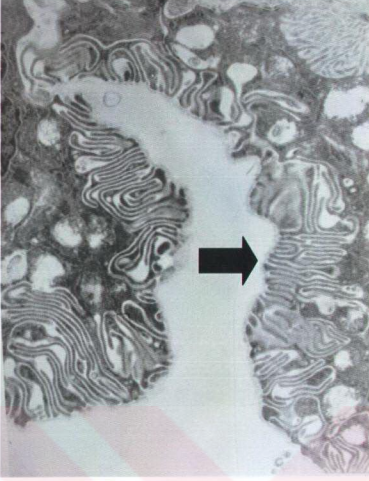


il-3: Preoperatif- postoperatif 15. gün ve postoperatif 30. günlerdeki GİB değerlerinin karşılaştırılması

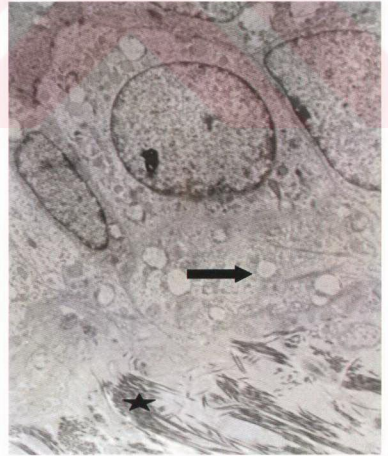
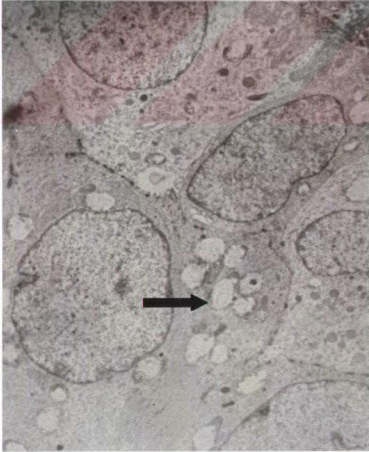
MMC'NİN FARKLI PEROPERATİF UYGULAMALARININ NEDEN OLDUĞU HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Tavşan gözlerinin ışık mikroskopisi ile yapılan incelemesinde en belirgin yapısal değişikliğin 3 ve 4. grupları oluşturan derin skleral flebin kaldırıldığı gözlerde olduğu gözlenmiştir. Bunlarda bazal membranda kalınlaşma ve düzensiz yapılaşma, hücrelerde vakuolizasyon ve mitokondrilerde parçalanma dikkati çekmiştir. Diğer grupların ışık mikroskobu ile yapılan incelemesinde stromal kapillarizasyonda artış, yüzeyel hücrelerde vakuolizasyon ve stromal kollajende bir miktar artış ile karakterize değişiklikler izlenmiştir.

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde 6 gruptaki gözlerde silier epiteldeki mikrovillusların belirgin olduğu, hücre çekirdeklerinin düzgün, hücrelerarası bağlantıların normal olduğu, mitokondri kristallerinin da sağlam olduğu görülmüştür (Resim-1,2). Yalnızca skleral flebin kaldırıldığı ve MMC'nin uygulanmadığı 7 ve 8. gruptaki gözlerde ise, yara iyileşme sürecinde oluşan epitel altı bağ dokusunda kollajen artışı ve yer yer mitokondrial kristalolizis gözlenmiştir (Resim-3,4). Ancak cerrahi gruplardakine benzer şekilde hücrel dejenerasyon bulguları gözlemlenmemiştir.

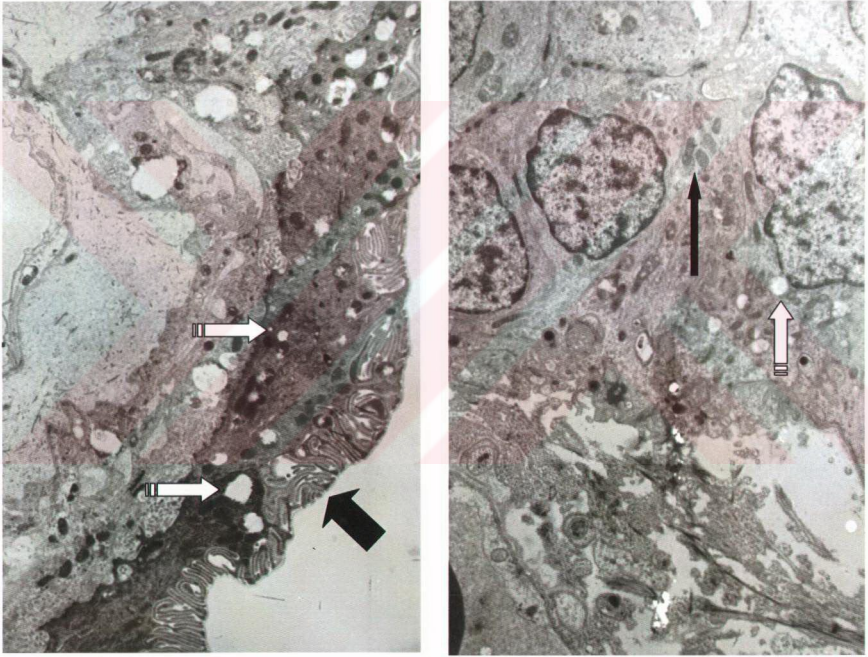


Resim-1,2: Kontrol grubundaki gözlerden siliyer cisimden geçen bir kesit. Mikrovilli arasındaki boşluklar aktif sekresyonu göstermekte (*kalin ok*), mitokondri yapıları düzenli (*ince ok*) ve hücreler arası bağlantılar sağlam (x21000 ve x9000 büyütme).



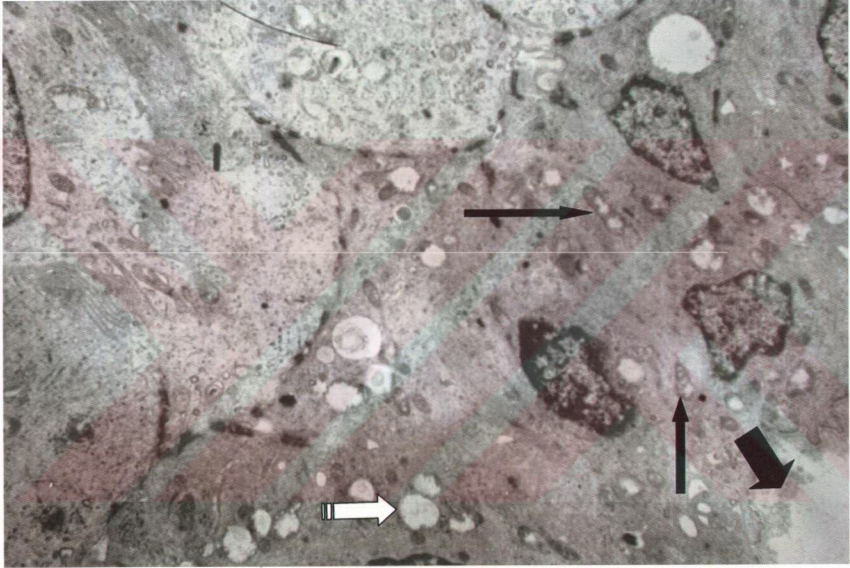
Resim-3,4: Yüzeysel (1/3 derinlikte) ve derin (2/3 derinlikte) skleral flebin kaldırıldığı kontrol gruplarında mitokondriyal kristalolizis (*ince ok*), epitel altı bağ dokusunda kollajen artışı (*asteriks*) izlenmekte (x9000 büyütme).

Subkonjunktival MMC uygulanan 5. grupta yüzeyel ve derin hücrelerde mitokondri ve mikrovillus yapıları normal olarak değerlendirilmiştir. Her hücre grubunda az sayıda vakuolizasyon ile kapiller komşuluğundaki stromal alanda normal sayı ve yapıda kollajen lifler izlenmiştir (Resim-5). Yüzeyel ve küçük skleral flebin kaldırıldığı 1. grupta, subkonjunktival MMC uygulanan grupta izlenenlerden çok farklı bir histopatolojik değişiklik saptanmamakla birlikte tek tük nekrotik hücre varlığı izlenmiştir (Resim-6).



Resim 5,6: Subkonjunktival ve yüzeyel-küçük skleral flep altına MMC uygulanan gözlerin elektron mikroskopik görüntüleri. Mikrovillus yapıları sağlam (*kalin ok*), mitokondri yapılarında kristalar intact (*ince ok*) ve az sayıda vakuolizasyon (*beyaz ok*) görülmekte (x9000 büyütme).

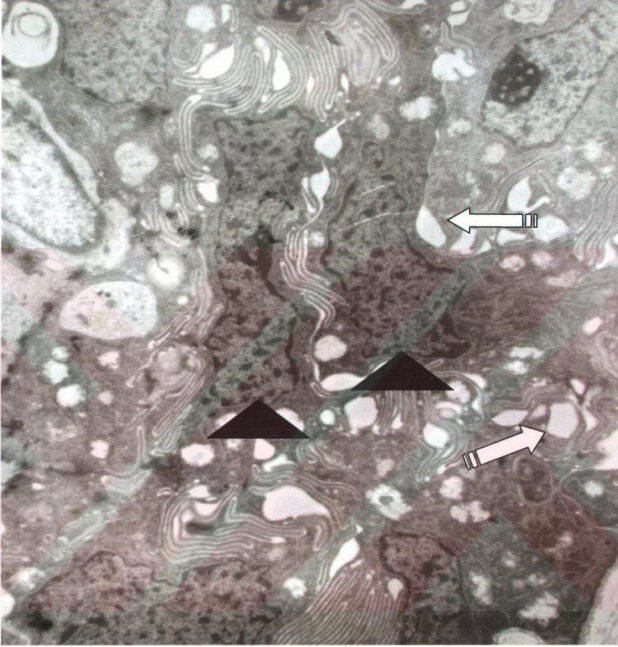
Yüzeyel ve büyük skleral flebin kaldırıldığı gözlerde (2. grup) hücre apikalinde belirgin mikrovillus kaybı, yüzeyel tabaklarda vakuolizasyon ve merkezi mitokondriyal kristalolizis görülmüştür. Hücre bağlantı dilimleri normal olarak izlenmiş, hücrelerde ayrılma gözlenmemiştir. Stromada kollajen lif yapısı bundle formasyonu oluşturmuş ve elektron-dens görünümdeaptanmıştır (Resim-7).



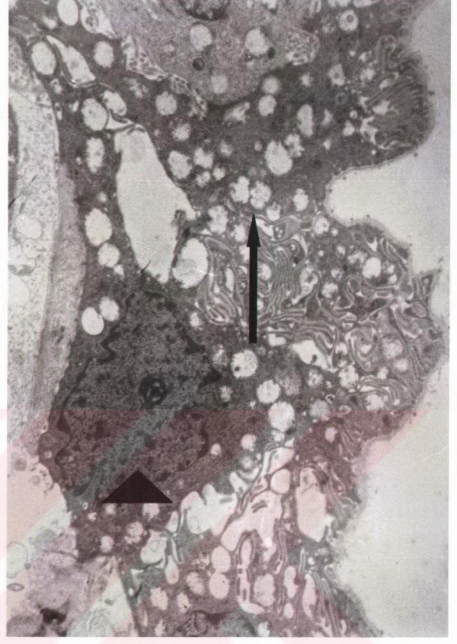
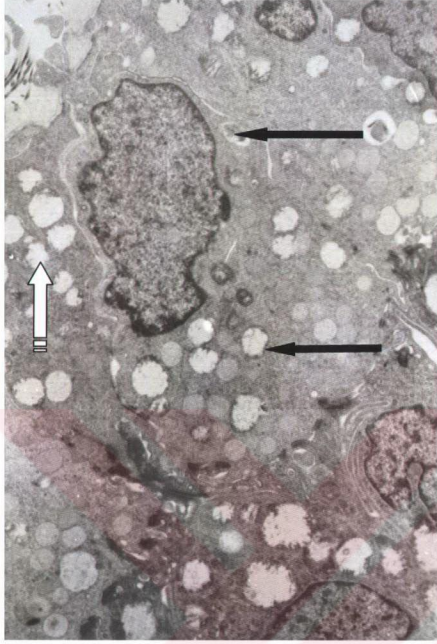
Resim-7: İkinci gruba ait elektron mikroskopik görünüm. Mikrovillus yapılarında kayıp (kalın ok), mitokondrilere kristalolizis (ince ok) ve yüzeyel tabaklarda vakuolizasyon (beyaz ok) mevcut (x9000 büyütme).

Derin skleral flep kaldırılan 3. ve 4. gruplarda elektron mikroskopik olarak izlenen değişiklikler daha belirgin olmuştur. Derin ve küçük flep kaldırılan gözlerde (3. grup), hem yüzeyel hem de derin tabakalarda geniş vakuoller, yüzeyel skleral flep kaldırılan gözlerle göre daha ileri merkezi mitokondriyal kristalolizis ve pigment hücrelerinde elektron-açık pigment granülleri izlenmiştir. Ayrıca pigment hücrelerinde myelin fibril yapıları ve mikrovillus

yapılarındaki silikleşme ve kayıp görülmüştür. Nekrotik hücrelerin yanı sıra apoptozise giden hücresel değişiklikler dikkati çekmiştir (Resim-8,9,10).

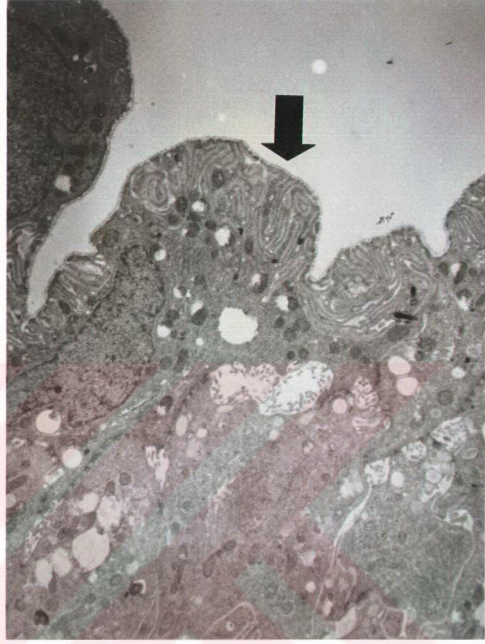
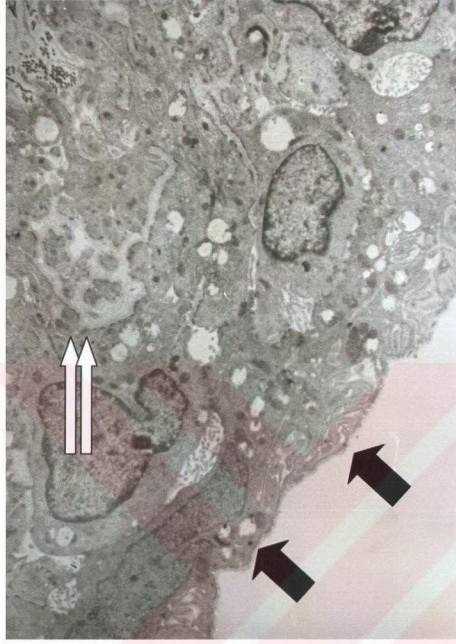


Resim-8: Derin ve küçük skleral flep kaldırılan gözlerin elektron mikroskopik kesiti. Apoptotik değişiklikler gösteren hücreler dikkat çekiyor (*ok başı*). Yaygın vakuolizasyon mevcut (x9000 büyütme).



Resim-9,10: Aynı gruba ait kesitlerde yaygın mitokondriyal kristalolizis (*ince ok*) ve vakuolizasyon (*beyaz ok*) görülmekte. Nekrotik bulgular hücre nükleusunda dikkati çekmekte (*ok başı*) (x13200 ve x9000 büyütme).

Derin ve büyük skleral flebin kaldırıldığı 4. grupta yüzeysel ve derin hücrelerde ileri derecede dejenerasyon ile hücrelerin temas yüzeylerinde geniş açıklıklar izlenmiştir. Bu alanlarda daha büyük büyütme ile artan, kollajen içeren intersellüler aralıklar olduğu görülmüştür. Mikrovilluslarda silikleşme ve kayıp ile beraber özellikle derin hücrelerde granüler endoplazmik retikulum sisternalarının çok genişlemiş olduğu gözlenmiştir (Resim-11,12).



Resim-11,12: Derin ve büyük skleral flep kaldırılan gruptaki hücresel değişiklikler yoğun olarak
 zlenmekte. Hücre temas yüzeylerinde geniş açıklıklar, mikrovillus yapılarında silikleşme (*kalın ok*),
 /aygın vakuolizasyon ve granüler endoplazmik retikulum sisternalarında genişleme (*çift beyaz ok*)
 mevcuttur (x9000 büyütme).

TARTIşMA

Filtran glokom cerrahisinden sonra yara yeri iyileşmesi sürecinde oluşan hücre proliferasyonu, postoperatif gziği basıncı kontrolünde başarısızlığının esas nedenidir [53]. Çoğu cerrahi girişimden farklı olarak postoperatif başarının artırılabilmesi için filtran glokom cerrahilerinden sonra yara iyileşmesinin inhibisyonu gerekmektedir. Cerrahi başarıyı artırabilmek için pek çok araştırmacı, özellikle aşırı fibroblast proliferasyonunu inhibe etme ve filtrasyon bölgesinde skar oluşumunu nleme üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda ya herhangi bir ilacın etkinliği araştırılmış, ya da yara iyileşme sürecinde oluşan histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. Özellikle günümüzde tercih edilen bir anti-proliferatif ajan olan MMC'nin postoperatif hücre replikasyonuna olan etkisi ise az sayıda araştırmada incelenmiştir.

Hücresel DNA sentezinin ve dolayısıyla da replikasyonunun önemli bir göstergesi olan 'prolifere olan hücre nükleer antijeni'nin (PCNA) ekspresyonunu immünhistokimyasal yolla değerlendirebilmek mümkündür. Filtran glokom cerrahisi yapılan tavşanlarda skleral hücre replikasyonunun bu yöntemle incelendiği bir çalışmada [62], herhangi bir adjuvan ajanın kullanılmadığı grupta postoperatif 1. günde hücre proliferasyonunun başladığı ve bu artışın 14. güne dek sürdüğü, filtrasyon alanının ise 4-7. günde skar dokusu ile obstrükte olduğu gösterilmiştir. MMC uygulanan grupta ise, hücre proliferasyonunun daha geç başladığı (4. gün), daha erken sonlandığı (7. gün) ve filtrasyon alanının 28. güne kadar patent kaldığı saptanmıştır.

MMC ile yapılan trabeklektomilerden sonra oluşan uzamış postoperatif hipotoninin, oluşum mekanizmasını açıklayabilmek için yapılan bir başka çalışmada da MMC'nin siliyer cisim ve trabeküler aę hücre kültürlerinde, yaşayan hücre populasyonunu azalttığı, bu hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği ve DNA'larında fragmantasyona yol açtığı gösterilmiştir [23]. Bu etkilerin tümü siliyer cisimde daha belirgin olarak gözlenmiştir.

Mitomisin-C 10 yılı aşkın bir süredir trabekülektomi ameliyatlarında adjuvan ajan olarak kullanılmaktadır. Pek çok araştırmacı tarafından MMC ile elde edilen sonuçlar bildirilmiş ve bu sonuçların daha az komplikasyonla nasıl daha iyi hale getirilebileceği tartışılmıştır. İntraoperatif MMC kullanımında filtrasyonu artırma amaçlı ilaç konsantrasyonunda, ilacın dokularla temas süresinde, ilacın uygulama yönteminde ve ilaçla temas sonrası irrigasyon sıvısının volümü üzerine sayısız çalışmalar yapılmıştır [55]. Chen 0.2 ve 0.4 mg/ml konsantrasyonunda subkonjunktival MMC uygulaması sonucunda %100 oranında cerrahi başarı (GİB<21 mmHg, ilaçlı veya ilaçsız) bildirmiştir [8]. Bu oran Palmer'ın 0.2 mg/ml konsantrasyonunda, 5 dakika süreyle subkonjunktival uyguladığı grupta %84 ve Casson'un yine aynı konsantrasyonda ancak 2 dakika süreyle MMC uyguladığı grupta ise %81 olarak bildirilmiştir [46,6]. Bu çalışmada 0.4 mg/ml konsantrasyonunda MMC kullanılmasının nedeni, bunun klinik uygulamalarda sık tercih edilen bir konsantrasyon olmasıdır.

MMC ile trabekülektomi sonrası oküler hipotoni gelişen insan gözlerinde bleb bölgelerinin eksizyonu sonrası yapılan histopatolojik incelemeler, bleb bölgesindeki konjunktiva altı ve sklera ile siliyer cisimde vakuolizasyon, fibroblast infiltrasyonu, mitokondriyal bozulma ile karakterize hasar tespit etmişlerdir [45].

Postoperatif oküler hipotoni gelişmesinin nedenlerinin bleb bölgesindeki dokulardaki disorganizasyona bağlı aşırı filtrasyon ve siliyer cisme olan toksisite sonucu aköz yapımının azalması olduğu düşünülmüştür. Nitekim, GİB değerleri 30 mmHg'nın üzerinde seyreden ve görmeyen insan gözlerinde yapılan bir başka çalışmada da, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde trabekülektomi yapılmaksızın subkonjunktival 0.4 mg/ml konsantrasyonunda 0.5 cc MMC enjeksiyonu yapılmış ve GİB seviyelerinde ilk günden itibaren bir düşüş olduğu gösterilmiştir [19]. Postoperatif 60. güne kadar GİB seviyesindeki azalmanın devam ettiği; bu etkinin de MMC'nin siliyer cisme olan direkt toksik etkisi sonucu olduğu düşünülmüştür [19].

Letchinger de tavşan gözlerine filtran cerrahi yapmaksızın subkonjunktival enjeksiyon yaptığı MMC'nin GİB seviyelerinde ciddi düşüşe yol açtığını göstermiştir [34]. Önceki çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da filtran cerrahi yapmaksızın yalnızca subkonjunktival MMC uygulanan 5. grubu oluşturan tavşan gözlerinde, GİB seviyesinde 30. gün sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu sonucun diğer araştırmacıların da özellikle üzerinde durduğu MMC'nin siliyer cisme olan direkt toksik etkisi sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim yapılan elektron mikroskopik incelemelerde, bu grupta kontrol grubuna kıyasla siliyer cisimde bazı dejeneratif değişikliklerin geliştiği saptanmıştır.

Subkonjunktival MMC enjeksiyonu yapılan tavşan ve insan gözlerinde, ilacın uygulanmasını takiben 200 ml. salin ile irrigasyonu sonunda, bu alandaki MMC konsantrasyonlarında belirgin azalma saptanmıştır [27]. HPLC yöntemi kullanılarak yapılan bu çalışmada irrigasyon sonrası skleradaki ilaç konsantrasyonu irrigasyon önceki seviyesinin $1/5$ 'ine; konjunktivadaki ise $1/15$ 'ine dek azalmaktadır.

Yine aynı amaçla yapılmış bir başka çalışmada ise irrigasyonun yalnız $1/2$ kalınlıktaki skleraya ulaşan MMC'nin uzaklaştırılmasını sağlayabildiği; daha derine penetre olmuş MMC'nin irrigasyondan etkilenmediği gösterilmiştir [59]. Bu çalışmada da MMC uygulanan cerrahi alana 10 cc BSS ile irrigasyon yapılmıştır.

MMC'nin Farklı Alanlara Uygulanmasının Cerrahi Başarıya Etkisi

MMC'nin peroperatif uygulama alanının değiştirilmesi ile daha selektif ve daha fazla fibroblast inhibisyonunun sağlanabileceği düşünülmektedir [50]. Refrakter glokomu olan insan gözlerine 0.3 mg/ml konsantrasyonundaki MMC, 3 dakika süreyle subkonjunktival, skleral flep altı ve her 2 alana da olacak şekilde 3 farklı grupta uygulanmıştır [50]. Bir yıllık takip sonunda en fazla GİB düşüşünün MMC'nin her 2 alana da uygulandığı grupta olduğu, subkonjunktival ve subskleral MMC uygulanan gruplar arasında GİB düşüşü açısından fark

olmadığı görülmüştür. Ayrıca cerrahi başarı, postoperatif kullanılan ilaç sayısı ve blebin görünümü açısından bu 3 grup arasında fark bulunamamıştır.

Prata, trabekülektomi ile subkonjunktival ve subskleral MMC uyguladığı insan gözlerinde, subskleral MMC uygulamasının daha etkin bir GİB azalması sağladığını göstermiştir [48]. Tressler ise bu 2 uygulamanın birbirinden farklı olmadığını, her 2'sinin de belirgin GİB azalmasına neden olduğunu belirtmiştir [58]. Bu çalışmada ise skleral flep altına MMC uygulanan grupta elde edilen GİB düşüşü, subkonjunktival MMC uygulanan gruba göre belirgin olarak daha fazlaydı. En yüksek GİB düşüşü ise derin ve büyük skleral flep (2/3 derinlik, 3x7 mm) kaldırılan grupta gözlenmiştir. Nitekim elektron mikroskopik incelemelerde de en yoğun histopatolojik değişiklikler (mikrovillus yapılarında silinme, mitokondrilerde kristalolizis, yaygın vakuolizasyon, nekrotik ve apoptotik hücrelerin varlığı) bu grupta görülmüştür. Özellikle yüzeysel ve küçük skleral flep kaldırılan gruptaki mevcut histopatolojik değişiklikler hem daha az belirgin, hem de daha yüzeysel tabakalara sınırlı kalmıştır. Biz gözlediğimiz bu değişikliklerin siliyer cisme ulaşan MMC miktarının daha fazla olması ve dolayısıyla da buradaki toksik etkisinin daha belirgin olarak GİB seviyesinde düşüşe yol açmasıyla açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma ile MMC ile yapılan filtran glokom cerrahilerinde MMC uygulama sahasının farklı boyut ve derinlikteki skleral fleplerden veya subkonjunktival uygulamadan nasıl etkileneceğini araştırmak hedeflenmiştir. Farklı kliniklerde farklı şekillerde yapılan (konjunktiva altı veya skleral flep altı) MMC uygulamasının etkilerinin birbirleriyle kıyaslanarak, aralarındaki farkların ortaya çıkartılması ve elde edilen sonuçlardan yola çıkılarak, daha etkili GİB düşüklüğü sağlayabilecek cerrahi yöntemlerin ortaya çıkarılması ve ileride pratik kullanıma geçirilebilmesi amaçlanmıştır.

Skleral flebin derinliğinin etkisini incelemek amacıyla flep boyutu aynı olan yüzeysel ve derin flep kaldırılan grupların postoperatif 30. gün GİB seviyeleri karşılaştırılmıştır. Küçük skleral flep kaldırılan yüzeysel ve derin gruplar karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görölmüşür. Ancak büyük skleral flebin kaldırıldığı gruplar arasındaki postoperatif GİB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yine kaldırılan skleral flebin boyutunun elde edilen GİB seviyesine olan etkisini değeriendirebilmek amacıyla yapılan karşılaştırmalarda da aynı derinlikte farklı boyutlardaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tüm bu veriler bize MMC'nin siliyer cisme yaptığı toksik etkinin, MMC'nin uygulandığı yüzeysel alanının genişliğinden çok, daha derine penetre olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada siliyer cisimde görölebilecek histopatolojik değerişikliklerin MMC'nin toksik etkisi dışında, cerrahi sırasında oluşturulan travmaya da bağılı olabileceğini düşünölerek, skleral flebin kaldırıldığı 2 kontrol grubu daha oluşturulmuş ve bu gruplarda siliyer cisimde herhangi anlamlı bir değerişikliğin gelişmediğini görölmüşür. Bu veriler de bize siliyer cisimde izlenen tüm histopatolojik değerişikliklerin doğrudan MMC'nin toksik etkisine bağlanabileceğini düşündürmektedir.

MMC kullanmaksızın filtran glokom cerrahisinde uygulanan skleral flep boyutu korunarak, ancak derin bir skleral flep kaldırılarak filtran glokom cerrahilerinde daha etkili GİB düşüklüğü elde edebilmek mümkün olabilmektedir. Bu olgularda MMC kullanılmış ise, bu ajanın siliyer cisme yaptığı toksik etkinin arttığı, dolayısıyla da aköz salınımını azalttığı, yapılan bu çalışmadaki ışık ve elektron mikroskopik incelemelerle de desteklenmektedir. Bu yöntemin, GİB seviyesinde fazla miktarda düşüş elde edilmesi planlanan ve cerrahi başarısızlık olasılığı yüksek olan olgularda (tekrarlayan trabekülektomiler, neovasküler glokom, travmatik açı resesyonu, konjenital-infantil veya juvenil glokomlar, inflamatuvar ve afak glokomlu olgular) sağlayacağı avantajlar aşıkarak olmakla birlikte, beraberinde

getirebileceği postoperatif hipotoni komplikasyonlarını da göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bu çalışmada tüm cerrahi gruplarda değişen oranlarda nekrotik hücre gözlenmekle beraber, özellikle derin skleral flebin kaldırıldığı gruplarda hem nekrotik hem de apoptotik hücrelerin varlığı, MMC'nin siliyer cisimde yaptığı kalıcı ve belki de progresif bir toksik hasarı tetiklediğini düşündürmektedir.

MMC günümüzde filtran glokom cerrahilerinde sık kullanılan etkin bir antifibrotik ajan olmasının yanı sıra, konsantrasyon, uygulama süresi ve uygulama yöntemlerindeki farklılıklar ile mevcut etkileri artırılabilir. Bu çalışmada vurgulanan etki, daha derine MMC'nin uygulanması ile daha fazla GİB seviyesinde düşüklük elde edilebilmesidir.

Bu çalışmanın ortaya çıkardığı ve göz önünde tutulması gereken çok önemli bir sonuç da, derin sklerektomi ve viskokanalostomi gibi, skleranın derin prepere edildiği gözlerde uygulanacak MMC'nin, siliyer cisim üzerine olacak etkisinin çok fazla olacağı ve cerrahinin de etkisi ile birleştiğinde ciddi hipotonilerin ortaya çıkabileceğidir. Bu nedenle bu olgularda episkleral fibrozisin baskılanması amacı ile MMC kullanılacak ise, bunun düşük dozda ve sklera henüz açılmadan, konjunktiva altına uygulanması ve uygulama sonunda yara yerinin BSS ile irrigasyonu gerekli olacaktır.

Ulaşılan GİB düşüklüğü eğer yıllar boyu kalıcı ise, ki histopatolojik detaylar bunun böyle olacağını göstermekte, derin skleral flep kaldırılarak ön kamaraya trabekülektomi penetrasyonu yapılmaksızın, skleral flep altına uygulanacak MMC dozları ile “toksik penetrasyon cerrahisi” gündeme gelebilecektir. Etki süresinin uzunluğu, hipotoni- katarakt gibi komplikasyonların sıklığı ancak yapılacak yeni çalışmalarla ortaya çıkacaktır. Ancak fistülizasyon oluşmayacağı için, geç bleb endoftalmi oranlarının bu olgularda mutlaka düşük olacağını düşünmekteyiz. Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen verilerin ileri çalışmalarla uzun dönem sonuçlar ve komplikasyonları değerlendirilmelidir.

ÖZET

Filtran glokom cerrahisinden sonra yara yeri iyileşmesi sürecinde oluşan hücre proliferasyonu, postoperatif göziçi basıncı kontrolünün başarısızlığının esas nedenidir. Çoğu cerrahi girişimden farklı olarak postoperatif başarının artırılabilmesi için filtran glokom cerrahilerinden sonra yara iyileşmesinin inhibisyonu gerekmektedir. Mitomisin C (MMC) ile yapılan filtran glokom cerrahilerinde postoperatif dönemde hem daha düşük GİB düzeyleri elde edilmekte, hem de bleb varlığının dolayısıyla da cerrahinin başarı süresinin diğer adjuvan ajan kullanılarak yapılan cerrahi sonuçlara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada anti-proliferatif bir ajan olan MMC'nin, filtran cerrahi yapmaksızın farklı cerrahi bölgelere uygulanmasının, postoperatif GİB seviyesindeki ve yara yeri iyileşmesindeki etkilerini incelemek üzere Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D.'da 15 albino tavşan üzerinde deneysel bir çalışma yapılmıştır. Steril süngerlere 0.4 mg/ml dozunda, 0.05 cc (20µgr) emdirilmiş MMC skleral flep ve konjunktiva altına olmak üzere 2 farklı cerrahi alana uygulanmıştır. Skleral fleplerin 3x4 mm (3'er göz) ve 3x7 mm (3'er göz) olmak üzere 2 farklı boyutta hazırlanmasını takiben toplam 12 gözün 6'sında skleral flep tüm skleral kalınlığın 1/3'ü derinliğinde, diğer 6'sında ise 2/3 derinlikte kaldırılmıştır. Üç gözde yalnız konjunktiva altına MMC uygulanmış ve son grup da dengeli tuz solusyonu ile irrigasyonun yapıldığı kontrol grubunu oluşturmuştur.

Ameliyat sonrası 30. gündeki GİB değerleri, tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Küçük skleral flep kaldırılan yüzeyel ve derin gruplar karşılaştırıldığında aradaki farkın istatikselsel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ancak büyük skleral flebin kaldırıldığı gruplar arasındaki postoperatif GİB değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Aynı derinlikte skleral flep kaldırılan farklı boyutlardaki gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Uygulanan cerrahi tekniğin GİB üzerine

etkisi incelendiğinde en belirgin GİB düşüşünün derin ve büyük skleral flep (2/3 derinlik, 3x7 mm) kaldırılan grupta gerçekleştiği görülmüştür.

Tüm bu veriler bize MMC'nin siliyer cisme yaptığı toksik etkinin, MMC'nin uygulandığı yüzey alanının genişliğinden çok, daha derine penetre olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Pratikte glokom cerrahisinde uygulanan skleral flep boyutu korunarak ancak derin sklerektomi cerrahisine benzer derinlikte bir flep kaldırarak filtran glokom cerrahilerinde daha etkili GİB düşüklüğü elde edebilmek mümkün olabilmektedir. Böylece MMC'nin siliyer cisme yaptığı toksik etkinin artmakta, dolayısıyla da aköz salınımını azalmaktadır. Bu yöntem özellikle filtran cerrahi ile GİB seviyesinde fazla miktarda düşüş elde edilmesi planlanan ve cerrahi başarısızlık olasılığı yüksek olan olgularda avantajlı bir teknik olarak olabilecektir. Ancak MMC'nin uzun süreli etkileri bakımından daha geniş serilerde, daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Avila M, Ortiz G, Lozano JM, Franco P, Patarroyo M. GGRGDSPCA Peptide: A new anticarring agent on glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:134-139
- 2- Barrada A, Peyman GA, Greenberg D, Stelmack T, Fiscella R. Toxicity of antineoplastic drugs in vitrectomy infusion fluids. *Ophthalmic Surg.* 1983;14:845-847
- 3- Bergstrom TJ, Wilkinson SW, Skuta GL, Watnick RL, Elnor VM. The effects of subconjunctival mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1725-1730
- 4- Blumenkranz M, Ophir A, Claflin A. A pharmacologic approach to non-neoplastic intraocular proliferation. *ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20(Suppl):200
- 5- Blumenkranz MS, Ophir A, Claflin AJ, Hajek A. Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982;94:458-67
- 6- Casson R, Rahman R, Salmon JF. Long term results and complications of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure. *Br J Ophthalmol* 2001;85:686-688
- 7- Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocular Pharmacol* 1990; 6:175-182
- 8- Chen CW, Huang HT, Shen MM. Enhancement of IOP control effect of trabeculectomy by local application of anticancer drug. *ACTA XXV Concilium Ophthalmologicum* (Rome, Italy) Kugler Publications; 1987;2:1487-1491
- 9- Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. *Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol* 1983;9:172-177
- 10- Clark E, Brugge J. Integrins and signal transduction pathways:the road taken. *Science* 1995;268:233-239
- 11- Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent. *Invest ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2225-2234
- 12- Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF- β and wound healing. *Progress in Retinal and Eye Research* 2002;21:75-89
- 13- Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA, Jampel H. Potential toxicity of mitomycin C [letter]. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1635

- 14-Dvorak HF. Tumors: Wounds that do not heal; similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315:1650-1659
- 15-Fiscella R, Elvart J, Peyman GA, Yue B. In vitro evaluation of cellular inhibitory potential of various antineoplastic drugs and dexamethasone. *Ophthalmic Surg* 1985;16:247-249
- 16-Fisher JF, Aristoff PA. The chemistry of DNA modification by anti-tumor antibiotics. *Prog Drug Res.* 1988;32:411-498
- 17-Friedenwald JS. Some problems in the diagnosis and treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1523-1538
- 18-Fukuchi T, Hayakawa Y, Hara H, Abe H. Corneal endothelial damage after trabeculectomy with mitomycin C in two patients with glaucoma with cornea guttata. *Cornea* 2002; 21(3):300-304
- 19-Gandolfi SA, Vecchi M, Braccio L. Decrease of intraocular pressure after subconjunctival injection of mitomycin in humna glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:582-585
- 20-Hara T, Hara T. Simple pterygium surgery with an electric drill and mitomycin-C eye drops. *Afr-Asian J Ophthalmol.* 1982;1:160-163
- 21-Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low dose mitomycin-C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1988;106:715-718
- 22-Heuer DK, Parrish II RK, Gressel MG, Hodapp E, Palmberg PF, Anderson DR. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery II: A pilot study. *Ophthalmology* 1984;91:384-394
- 23-Hong SJ, Wu KY, Wang HZ, Lai YH. Toxic effects of mitomycin-C on cultured ciliary process cells and trabecular meshwork cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17(4):331-342
- 24-Jampel H, McGuigan L, Pepos JS, Quigley H. Biology of experimental glaucoma filtering surgery failure. *Invest ophthalmol Vis Sci (suppl)* 1987; 28:378
- 25-Jampel HD, McGuigan LJ, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Quigley HA. Cellular proliferation after experimental glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1988;106:89-94
- 26-Kapetansky FM. Trabeculectomy, or trabeculectomy plus tenectomy: a comparative study. *Glaucoma* 1980; 2:451-453
- 27-Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, Kitazawa Y. Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration. *Ophthalmology* 1992;99:203-207
- 28-Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara. Cilt 1, 1991;1015.

- 29- Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SLD, Rossi MJ, Schultz G. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long term effects on human tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1150-1154
- 30- Kim YY, Sexton RM, Shin DH. Outcomes of primary phakic trabeculectomies without versus with 0.5 to 1-minute versus 3- to 5-minute mitomycin C. *Am j Ophthalmol* 1998;126:755-762
- 31- Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita R, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1693-1698
- 32- Kook MS, Kim HB, Lee SU. Short-term effect of mitomycin-C augmented trabeculectomy on axial length and corneal astigmatism. *J cataract and Refract Surg.* 2001;27(4):518-523
- 33- Lee DA, Lee TC, Corres AE, Kitada S. Effects of mithramycin, mitomycin, daunorubicin and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31:2136-2144
- 34- Letchinger SL, Becker B, Wax MB. The effects of subconjunctival administration of mitomycin C on intraocular pressure in rabbits. *Invest ophthalmol Vis Sci* 1992;33(suppl):736
- 35- Li J, Pang L. Influence on tear film of postoperative 5-fluorouracil and intraoperative mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 2001; 37(1):43-47
- 36- Litin BS, Kwong EM, Jones MA, Herschler J. Effect of antineoplastic drugs on cell proliferation-individually and in combination. *Ophthalmic Surg* 1985;16:34-39
- 37- Maumenee AE. External filtering operations for glaucoma: The mechanism of function and failure. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1960;58:319-328
- 38- McGuigan LJB, Cook DJ, Yablonski ME. Dexamethasone, D-penicillamine and glaucoma filtering surgery in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1755-1757
- 39- Mietz H, Chevas-Barrios P, Feldman RM, Lieberman MW. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:816-820
- 40- Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. Intraoperative episcleral versus postoperative topical application of mitomycin-C for trabeculectomies. *Ophthalmology* 2002; 109:1343-1349
- 41- Mietz H, Krieglstein GK. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: A clinical comparison with mitomycin. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:358-369
- 42- Miller MH, Grierson I, Unger WI, Hitchings RA. Wound healing in an animal model of glaucoma fistulizing surgery. *Ophthalmic Surg* 1989;20:350-357

- 43- Moorhead LC, Smith J, Stewart R, Kimbrough R. Effects of beta-aminopropionitrile after glaucoma filtration surgery; pilot human study. *Ann Ophthalmol* 1987;19:223-225
- 44- Nishi O, Nishi K, Mano C, Ichihara M, Honda T, Saitoh I. Inhibition of migrating lens epithelial cells by blocking the adhesion molecule integrin: A preliminary report. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23:860-865
- 45- Nuyts RM, Felten PC, Pels E, Langerhorst CT, Geijssen HC, Grossniklaus HE, Greve EL. Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony. *Am J Ophthalmol* 1994;118:225-237
- 46- Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-321
- 47- Peyman GA, Greenberg D, Fishman GA, Fiscella R, Thomas A. The evaluation of toxicity of intravitreal antineoplastic drugs. *Ophthalmic Surg.* 1984;15:411-413
- 48- Prata JA Jr, Minckler DS, Baerveldt G. Site of mitomycin C application during trabeculectomy. *J Glaucoma* 1994;3:296-301
- 49- Sarraf D, Eezzuduemhoi RD, Cheng Q, Wilson MR, Lee DA. Aqueous and vitreous concentration of mitomycin C by topical administration after glaucoma filtration surgery in rabbits. *Ophthalmology* 1993;100:1574-1579
- 50- Sayyad FE, Belmekki M, Helal M, Khalil M, El-Hamzawey H, Hisham M. Simultaneous subconjunctival and subcleral mitomycin-C application in trabeculectomy. *Ophthalmology* 2000;107:298-302
- 51- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988;95:813-821
- 52- Siriwardena D, Khaw PT, King AJ, Donaldson ML, Migdal C, Cordeiro MF. Human anti-transforming growth factor-beta2 monoclonal antibody- a new modulator of wound healing in trabeculectomy: a randomised placebo controlled clinical study. *Ophthalmology* 2002;109:427-431
- 53- Skuta GL, Parrish II RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol* 1987;32: 149-170
- 54- Stein CA. Suramin: a novel antineoplastic agent with multiple potential mechanisms of action. *Cancer Res.* 1993;53:2239-2248
- 55- Susanna Jr. R, Costa VP, Malta RFS, Barboza WL, Vasconcellos JPC. Intraoperative mitomycin-C without conjunctival and tenon's capsule touch in primary trabeculectomy. *Ophthalmology* 2001;108:1039-1042

- 56- The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Fluorouracil filtering surgery study one-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 1989;108:625-35
- 57- Traverso CE, Tomey KF, Antonios S. Limbal- vs. fornix-based conjunctival trabeculectomy flaps. *Am J Ophthalmol* 1987;104:28-32
- 58- Tressler CS, Cyrlin MN, Rosenshein JS, Fazio R. Subconjunctival versus intrascleral mitomycin-C in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996;27:661-666
- 59- Vass C, Georgopoulos M, ElMenyawi I, Radda S, Nimmerrichter P, Menapace R. Intrascleral concentration vs depth profile of mitomycin-C after episcleral application: Impact of irrigation. *Exp Eye Res.* 2000;70:139-143
- 60- Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs* 1990;1:5-13
- 61- Verweij J, Stoter G. Severe side effects of the cytotoxic drug mitomycin-C. *Neth J Med.* 1987;30:43-50
- 62- Watanabe J, Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Zhou L. Effects of mitomycin C on the expression of proliferating cell nuclear antigen after filtering surgery in rabbits. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:234-240
- 63- Wilson MR, Lee DA, Baker RS, Goodwin LT, Wooten F. The effects of topical mitomycin C on filtration surgery in rabbits. *J Ocul Pharmacol.* 1991;7:1-8
- 64- Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmol* 1990;97:1204-1210
- 65- Yamanouchi U. Scleral changes induced by instillation of mitomycin-C. *Acta Med Nagasaki* 1983;28:99-110
- 66- Yücel İ, Bağcı G, Duranoğlu Y, Öztürk A, Aksu G, Lüleci G. The effect of hydroxyurea on rabbit subconjunctival fibroblast culture and use of hydroxyurea in rabbits after glaucoma filtration surgery. *Ophthalmologica* 1999; 213:311-319