

Glokom Cerrahisinden Sonra Yara Yeri İyileşme Cevabının Modülasyonu

Wound Healing Modulation After Glaucoma Surgery

Merih ÖNOL,¹ Hasan Ali TUFAN²

ÖZ

Trabekülektomi, yıllardır glokom cerrahisi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Glokom cerrahisindeki gelişmelere rağmen, konjonktival ve skleral yara iyileşmesinde rol oynayan çeşitli karmaşık patofizyolojik mekanizmalar, cerrahi başarıyı sınırlamaktadır. Bu nedenle başarı şansının artırılması için fibroblastik aktivitenin baskılanması amacı ile glokom cerrahisinde antiproliferatif ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Yara iyileşme cevabını düzenleyen yeni ajanlar ile yapılmakta olan çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu makalede glokom cerrahisi sonrası skar gelişimi modülasyonunda kullanılabilecek tedavi spektrumu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Filtran glokom cerrahisi, yara yeri iyileşmesi.

ABSTRACT

Trabeculectomy has been accepted as a gold standart for the surgical treatment of glaucoma for years. Despite the improvements in surgical treatment of glaucoma; the complex pathophysiological mechanisms in conjunctival and scleral wound healing limit the surgical success. Antiproliferative agents has been used frequently in conjunction with trabeculectomy in order to decrease fibroblastic activity. Promising new wound modulation agents are currently under study.

In this review, the spectrum of agents that are available for modulation of the scarring response following glaucoma surgery has been discussed.

Key Words: Filtrating glaucoma surgery, wound healing.

Glo-Kat 2006;1:77-83

GİRİŞ

Uzun dönemli çalışmalar, glokomlu hastalarda görmeyi korumadaki en önemli faktörün Göz İçi Basıncı (GİB)'ni düşük seviyelerde tutmak olduğunu belirtmektedir.^{1,2} Filtran glokom cerrahi (FGC) hedef göz içi basıncının sağlanması ve görsel fonksiyonların korunması açısından en önemli stratejilerden biridir. FGC sonrasında, uzun dönemde hedef GİB'ni belirleyen en önemli faktör yara yeri cevabıdır. Antimetabolitlerin kullanıma girmesi özellikle skar gelişimine bağlı cerrahi başarısızlık gelişme riski yüksek hasta gruplarında, glokom cerrahisi açısından devrim niteliği taşıyorsa da bu ajanlar ciddi yan etkilere neden olabilmektedirler.^{3,4} Buna ek olarak güçlü antimetabolitlerin yüksek konsantrasyonda kullanımına rağmen bazı hastalarda halen cerrahi başarısızlık görülebilmektedir. Bu nedenle skar gelişiminin engellenmesinde alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler ve hücre biyolojisindeki son gelişmeler yara yeri cevabının daha iyi anlaşılmasını ve skar gelişiminin engellenmesinde yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

Geliş Tarihi : 22/05/2006

Kabul Tarihi : 02/06/2006

Received : May 22, 2006

Accepted: June 02, 2006

1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.
2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Arş. Gör. Dr.

1- M.D Professor, Gazi University School of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara / TURKEY
ÖNOL M., meonol@gazi.edu.tr
2- M.D. Gazi University School of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara / TURKEY
TUFAN H.A., drabdomen@yahoo.com

Correspondence: M.D. Professor Merih ÖNOL
M.D. Gazi University School of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara / TURKEY

YARA YERİ İYİLEŞME SÜRECİ

Cerrahi travma sonrası başlayan ve iç içe girmiş pek çok karmaşık biyolojik olayın devreye girmesiyle yara yeri iyileşmesi gerçekleşmektedir.⁵ Başlıca dört aşamadan oluşmaktadır;

1. Koagülasyon-enflamasyon
2. Proliferasyon
3. Bağ doku formasyonu
4. Yeniden yapılanma (Remodeling)

YARA YERİ MODÜLASYONU

İyileşme süreci basamaklarına yapılacak modülasyonlarla istenilmeyen anormal yara yeri cevabı engellemekte ve daha iyi cerrahi sonuçlar alınabilmektedir. Bu amaca yönelik kullanılmakta olan ya da araştırılmış pek çok ajan mevcuttur (Tablo 1).

I. ANTIENFLAMATUAR AJANLAR

Araşidonik asit yolunu inhibe ederek etki gösteren steroid ve Nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİD) fibroblast aktivitesini sınırlamakta ve enflamasyonu baskılamaktadır. Doz bağımlı olarak fibroblastlarda proliferasyonunu etkilemekte olup; yüksek dozda inhibisyona ve düşük dozda aktivasyona neden olmaktadır. Preoperatif steroid kullanımı ile ilgili ortak fikir birliği bulunmamakla beraber özellikle adrenarjik ve beta bloker ajan kullanımının konjonktivada subklinik enflamasyona neden olduğu ve bu nedenle kronik antiglokomatoz ilaç kullanan hastalarda preoperatif steroid kullanımının cerrahi başarıyı arttırabileceği belirtilmiştir.⁶ Preoperatif ve peroperatif depo steroid enjeksiyonu (4 mg triamsinolon asetonid)

sonrasında yüksek oranda cerrahi başarı bildirilmiştir.⁷ 1980'lere kadar topikal steroidlerin postoperatif kullanımıyla ilgili net bir fikir birliği yokken, bu dönemde Starita ve ark.⁸ yaptığı çalışmalar bu konuya netlik kazandırmıştır. Bu çalışmada 54 olgunun 68 gözü çalışmaya dahil edilmiş, filtran cerrahi sonrası tedavi verilmeyen (grup 1), topikal %1 prednizolon verilen (grup 2), topikal ve oral steroid kullanılan (grup 3) gruplar oluşturulmuştur. Hastalar GİB, görme alanı (GA) ve optik disk (OD) değişiklikleri açısından değerlendirilmiştir. 18 aylık takip sonrasında grup 2'de klinik bulgularda ve GİB'da stabilizasyon %95 iken, grup 1'de %76 olarak bulunmuştur. Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark izlenirken; grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmanın 5. yıl sonuçlarında, 45 hastanın 58 gözü incelenmiş olup; grup 1'de ortalama GİB 19 mmHg, grup 2'de ise 14.5 mmHg olarak saptanmıştır. OD ve GA değişikliklerindeki stabilizasyon grup 2'de %94; grup 1'de %43 saptanmıştır. Aynı çalışmanın 10. yıl sonuçlarında da (46 göz) steroid kullanımının benzer şekilde anlamlı olarak üstün olduğu bildirilmiştir.

Özellikle postoperatif dönemde olmak üzere yazarlar, steroid kullanımının etkinliği konusunda hem fikirse de bu uygulamanın dozu ve süresi konusunda net bir fikir birlikteliği yoktur. Ortak uygulama şekli, postoperatif dönemde özellikle intraoküler enflamasyon varlığında yüksek doz steroid kullanılması ve sonrasında ekstraoküler enflamasyonun bitimine kadar ilacın azaltılarak kesilmesi şeklindedir.

NSAİD kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, bu ilaçların steroidlerle karşılaştırıldığında benzer sonuçlara sahip oldukları belirtilmiştir.^{6,9,10} Steroidlerin oküler yan

Tablo 1: İyileşme aşamaları ve modülasyonunda kullanılan ajanlar.

Aktive olmuş, inflame konjonktiva	Preoperatif medikasyon kesilmesi, Preoperatif steroid tedavisi
İnsizyon	Minimal travma
Plazma protein ve kan ekstrasvazasyonu	Hemostaz
Aktive pıhtılaşma kaskadı	Ürokinaz, tPA, heparin
Growth faktör salımı	Suramin, tranilast, anti TGF- β ab, IFN
Kan-aköz bariyerinde bozulma	Steroid, NSAİD
Enflamatuar hücre göçü	Steroid, NSAİD, Siklosporin, MMC, 5-FU
Fibroblast göçü ve proliferasyonu	MMC, 5-FU, p21 WAF-1/cip-1 geni, PDT
Yara yeri kontraksiyonu	Kolşisin, taksol, MMPI
Tropokollajen ve ECM sentezi	IFN β , MMPI
Kollajen çapraz bağ inhibisyonu	β -Aminopropionitril, D-penisillamin
Apopitozis	MMC, gen transferi

tPA: Doku plazminojen aktivatörü, TGF- β ab: Transforming growth factor- β monoklonal antikoru, IFN: İnterferon, NSAİD: Nonsteroid antiinflatuvar ilaç, MMC: Mitomisin-C, 5-FU: 5-Florourasil, MMP1: Matris metalloproteinaz 1, PDT: Fotodinamik Tedavi

etkileri göz önünde bulundurulursa, NSAİD'lar postoperatif enflamasyonun baskılamasında, steroidlere alternatif bir tedavi olarak güvenli ve etkin olduğu söylenebilir.

II. FİBRİNOLİTİK AJANLAR

Glokom cerrahisinde fibrin eksudasyonu, hifema, pıhtı formasyonu gibi lokalize hematolojik komplikasyonlar oluşabilmekte ve bu faktörler cerrahi başarıyı sıklıkla düşürmektedir. Bu aşamada cerrahi başarıyı arttırmada fibrinolitik ajanların (ürokinaz, tPA, heparin, traneksamik asit) kullanımı gündeme gelmiştir.

Ürokinaz hem fibrine bağlı hem de, serbest plazminojeni aktive ederek fibrinolizis sağlayan bir ajandır. Postoperatif fibrin veya pıhtı formasyonu nedeniyle GİB artışı saptanmış hastalara 0.1 ml intrakameral ürokinaz enjeksiyonu sonrası ön kameradaki reaksiyonun çözüldüğü ve GİB'nin düştüğü gözlenmiştir.¹¹

tPA, fibrine bağlı plazminojeni aktive etmesi nedeniyle ürokinaza göre daha spesifik ve güvenli bir ajandır.⁶ 12.5 mikrogram intrakameral tPA'nın, güvenle hematolojik komplikasyonların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.^{12,13} Glokom drenaj implantı uygulanan 620 hastalık bir seride, tüp obstrüksiyonu gelişen 36 hastaya 15.5 mikrogram intrakameral tPA uygulandıktan sonra 32 hastada (%88.9) tıkanan tüplerin açıldığı izlenmiştir. Şiddetli hifema, derin hipotoni ve sığ ön kamera gibi yan etki insidansı %10.9 olarak belirtilmiştir.¹⁴

Heparin sülfat grubu içeren bir polisakkarit olup özellikle hücrel adezyonda önemli rolü olan fibronektinin kompetitif inhibitörüdür. Aynı zamanda heparin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi faktörlere bağlanarak bu faktörlerin etkilerini inhibe etmektedir. Heparin ve düşük ağırlıklı derivelerinin retina pigment epiteli ve sklera fibroblastlarında proliferasyon ve kontraksiyonu inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{15,16} Kombine katarakt-glokom cerrahilerinde heparin kaplı İOL kullanılan ve kullanılmayan hastalar karşılaştırıldığında, uzun dönemde GİB kontrolünün heparin kaplı İOL implante edilen olgularda daha iyi olduğu bildirilmiştir.¹⁷

III. SİTOKİN/BÜYÜME FAKTÖRÜ ÜZERİNDEN ETKİ EDEN AJANLAR

Sitokin ve büyüme faktörü adı verilen pek çok küçük protein, aköz hümeden blebe hücre akışını stimüle etmekte ve yara yeri iyileşmesinde önemli rol almaktadır.⁶ Skar gelişiminde en güçlü faktörün TGF-β olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Buradan yola çıkılarak TGF-β'nin etkisinin nötralize edilmesi ile glokom cerrahisi sonrası uygun yara yeri iyileşmesi sağlanabileceği düşünülebilir bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Suramin büyüme faktör reseptörlerine bağlanarak etki gösteren antiparazitik bir ilaçtır. Aynı zamanda tip 1 ve 3 kollajen sentezini inhibe eder. Hayvan ve insan çalışmalarında trabekülektomi başarısını, Mitomisin-C (MMC) ile benzer etkinlikte arttırdığı izlenmiştir.^{19,20} Bu-

nunla beraber, Suramin uygulamasında MMC'de görülen yan etkilerin görülmemesi önemli bir avantajdır.

Tranilast bir antralik asit derivativesi olup histamin, lökotrien, interlökin ve TGF-β salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki sağlamakta, aynı zamanda fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini de baskılamaktadır. Postoperatif topikal kullanımının cerrahi başarıyı arttırdığı yapılan çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir.²¹

Çeşitli çalışmalar sonucunda TGF-β'nin üç izoformu olduğu gösterilmiş olup, TGF-β2'nin hem en güçlü, hem de aköz konsantrasyonu en yüksek olan izoform olduğu bilinmektedir. İnsan tenon fibroblastları üzerinde güçlü stimulan etkisi ve glokomlu hastalarda aköz TGF-β2 düzeyini arttığı göz önünde bulundurularak, bu faktöre spesifik ve afinitesi yüksek bir ajan olan insan anti-TGF-β2 monoklonal antikor (CAT 152, lerderlimumab) geliştirilmiştir.²² TGF-β2'nin, in vitro çalışmalarda insan tenon fibroblast migrasyonu, proliferasyonu ve kontraksiyonunu etkin şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir. İn vivo; çalışmalarda ise trabekülektomi sonrasında TGF-β2'nin subkonjonktival uygulanması ile bleb ömrünün uzadığı ve bleb morfolojisinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Diğer antifibrotik ajanlarda gözlenen kistik, avasküler bleb formasyonunun CAT 152 'de görülmemesi nedeniyle bu ajan yara yeri modülasyonunda ümit vaat etmektedir.²³ Bu ajanla ilgili halen faz 2 multisentrik çalışma devam etmektedir.

İn vitro şartlarda interferon gama'nın fibroblastlardaki TGF-β1 reseptör ekspresyonunu ve interferon alfa-2b'nin de fibroblastlardaki EGF reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.^{24,25} İnterferonların antifibrotik ajanlara olan üstünlüğü henüz gösterilmemiş olup, halen bu konuda çalışmalar devam etmektedir.²⁶

Yara yeri iyileşmesinin geç dönemlerinde predominant olan immün hücreler, T lenfositlerdir. Siklosporinler, T lenfositleri selektif ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedirler. İmmünsüpresif ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olması ve de diğer antiinflamatuvar ajanlar gibi, lenste ve GİB'inde olumsuz etkilerinin olmaması; siklosporinlerin glokom cerrahisi sonrası kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. İntraoperatif MMC ile siklosporin A'nın etkisi kontrol grubuna ile karşılaştırıldığında siklosporinin A'nın GİB düşüşü ve de bleb ömrünün uzamasına; kontrol grubuna göre herhangi bir katkısının olmadığı izlenmiştir.²⁷ Yine aynı çalışmada topikal siklosporin damlanın ek bir katkı sağlamadığı; hatta MMC ile trabekülektomi yapılan gruba cerrahi başarıyı azalttığı belirtilmiştir. Siklosporin kullanımı konusunda net bir sonuca varılamamış gibi görünse de; bu ajanın inflamatuvar yanıtın fazla olabileceği özellikle kronik konjontivitli, skar gelişimi açısından yüksek riskli ve yoğun steroid tedavisi uygulanamayacak gözlerde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği söylenmektedir.

IV. ANTİPROLİFERATİF AJANLAR

Glokom cerrahisinde başarı, yara yerinde gelişen skar dokusu nedeniyle azalmaktadır. Özellikle skar gelişimi episklara düzeyinde gerçekleşmekte olup, fleb fibrozisi sonrası bleb yetmezliği gelişmektedir. 1980'lerin başında, MMC ve 5-Florourasil (5-FU)'in glokom cerrahisinde kullanılmaya başlamasıyla, glokom cerrahisinde yeni bir dönem başlamıştır. Günümüzde artık antiproliferatif ajan kullanımı glokom cerrahisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

5-FU

5-FU bir kemoterapötik ajan olup, etkinliğini primidin metabolizması üzerinden gösterdiği için antimetabolit alt grubunda sınıflanmaktadır. Timidilat sentaz ve kofaktörüne bağlanarak timidin sentezini inhibe etmekte dolayısıyla DNA sentezi durmaktadır.

Lokalize doku etkisi, kısa ömürlü olması (tavşanlarda 4 saat), kolay uygulanabilirliği, klinik yanıtı göre titre edilebilmesi glokom cerrahisinde yara iyileşme modülasyonunda uygun bir adjuvan olmasını sağlamaktadır.

Florourasil Filtran Cerrahi Çalışması (FFSS) subkonjonktival 5-FU uygulamasıyla ilgili en değerli çalışmalardan biridir.²⁸ En az bir kez başarısız filtrasyon prosedürü geçiren yüksek riskli 213 olgunun dahil edildiği çalışmada; 5-FU uygulanan ve uygulanmayan trabekülektomilerde 5 yıllık başarı oranları sırasıyla %74 ve %51 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak 5 yıllık takipte, 5-FU kontrol grubuna göre daha başarılı sonuçlar sağlamıştır. Kısa süre 5-FU uygulaması ile ilgili çalışmalarda da başarılı sonuçlar elde edilse de, bu çalışmaların en büyük dezavantajı hasta sayısının az olmasıdır.²⁹ Düşük risk grubunda daha düşük dozda 5-FU kullanılması ortak fikir olsa da, doz cevap ilişkisini tam olarak ortaya koyan bir çalışma yoktur.³⁰ 15 mg altındaki dozlarda ise etkili sonuç elde edilemeyeceği belirtilmektedir.

Subkonjonktival uygulamanın korneal epitel problemlerine neden olması, zaman alıcı olması, hasta konforunun düşmesi, hasta ve hekim için zahmetli bir işlem olması, alternatif olarak 5-FU'nun intraoperatif kullanımını gündeme getirmiştir.

İntraoperatif 5-FU uygulamasının düşük riskli gruplarda, yüksek riskli gruplara göre daha etkili sonuçlar sağladığı ve intraoperatif uygulamaya ek olarak yapılan subkonjonktival uygulamanın olumlu etkisinin olmadığı belirtilmiştir.³¹

Kornea epitelindeki yoğun replikasyon, 5-FU'nun en sık komplikasyonunun epitelyal problemler olmasını açıklamaktadır.³² Hastaların %60-70'inde bu komplikasyon ortaya çıkmakta olup; total dozun 100 mg'ın üstünde olduğu olgularda, bu oran daha da artmaktadır. Geç dönem endoftalmiler en çok korkulan komplikasyon olup, ortalama %5.7 sıklıkta izlenmektedir. İnförior yerleşimli bleb varlığında ise bu oran artmaktadır.³³ 5-FU'nun intraoperatif kullanımının ve her hastaya riskine uygun titrasyonda uygulanmasının bu tür komplikasyonları azaltacağı belirtilmektedir.

Mitomisin C

Streptomyces caespitosus adlı mantar türünden elde edilen antiproliferatif özellikte, antibiyotik ajandır. DNA replikasyonu, mitoz ve protein sentezini inhibe eder. Antimetabolit özellikte değil, antiproliferatif özelliktedir. MMC'nin 5-FU'ya göre farmakolojik olarak 100 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (50 mg 5-FU=0.5 mg MMC).

Glokom cerrahisinde ilk kez Chen ve ark.³⁴ tarafından dirençli glokom olgularında denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. 2mg ve 10 mg'lık flakon formları olup hazırlama kolaylığı açısından 2 mg'lık form tercih edilmektedir. 10 ml izotonik ile dilüe edilince 0.2 mg, 5 ml izotonik ile sulandırılınca 0.4 mg dozda MMC elde edilmektedir. Güvenli ve etkin doz aralığı 0.2-0.4 mg olarak belirtilmiştir.³⁴ MMC'nin doku penetrasyonunun ilk 3 dakikada maksimuma ulaştığı belirtilmiştir.³⁵

MMC'nin uygulanma bölgesi ile ilgili de pek çok çalışma mevcuttur. Sarı ve ark.³⁶ tavşanlarda subskleral MMC uygulaması ile subkonjonktival uygulamadan daha fazla GİB düşüşü sağlandığını göstermişlerdir. Önel ve ark.³⁷ ise klinik olarak geniş alan MMC uygulamasında, dar alan uygulamasına göre GİB değerleri ve kullanılan ilaç sayısında azalma açısından daha başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Komplikasyonlar ve bleb morfolojisi açısından iki grup arasında fark saptanmış ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.³⁷

Cheung ve Perkins'in çalışmaları MMC'nin uzun dönemli etkileriyle ilgili en büyük çalışmalardır. Cheung ve ark.³⁸ MMC ile trabekülektomide başarı oranlarını medikasyonsuz ve medikasyonlu sırasıyla %63 ve %83 olarak saptamışlardır. Perkins ve ark.³⁹ ise 3. yılda başarı oranlarını benzer şekilde sırasıyla %47 ve %70 olarak belirtmişlerdir. Akarsu ve ark.⁴⁰ kalın tenon kapsülünün MMC'nin başarı ve komplikasyonlarına olan etkisini araştırmış. 22.4 aylık takiplerde ilaçsız %84, ilaçlı %93 oranında 21 mmHg altında GİB'ı elde etmişlerdir. Kalın tenon kapsülünün zannedilen aksine MMC'nin başarısını azaltmadığı ve yine zannedilen aksine MMC'nin komplikasyonlarını azaltmadığı göstermişlerdir.

5-FU' e göre yüksek etkinliği ve uzun etkinlik süresi nedeniyle, MMC de ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

MMC, sıklıkla ince ve avasküler bleb oluşumuna ve dolayısıyla bleb sızıntısına neden olmaktadır. İnce duvarlı avasküler bleblerin direncinin az olması, hipotoniye neden olabilmektedir. Hipotoni ise koroidal efüzyon veya hemoraji, makülopati, sığ ön kamera ve katarakta neden olabilmektedir. Skleromalazi ve sklerit MMC uygulaması sonrasında bildirilmiş nadir karşılaşılan komplikasyonlardır.⁴¹

Fokal sızıntı, 5-FU'e göre 3 kat daha fazla oluşmaktadır. Blebe bağlı endoftalmi sıklığı açısından MMC ve 5-FU ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

MMC mi? 5-FU mu?

Moorfield Eye Hospital rejimleri bu konuda yol göstericidir (Tablo 2).

Akarsu ve ark.⁴² yüksek risk grubundan 36 hastada MMC ve subkonjonktival düşük doz 5-FU (total doz 22.4 mg) uygulamasını cerrahi başarı ve komplikasyonlar açısından karşılatırmışlar. MMC ve 5-FU için 1. yıl 21 mmHg altında GİB oranları sırasıyla %81 ve %73 iken 4. yılda bu oranlar %60, %52 olarak belirtilmiştir. 4 yıllık takipte GİB ve komplikasyonlar açısından iki ajan arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak MMC ile anlamlı olarak daha düşük GİB'ları elde edildiği belirtilmiştir.

Daunorubisin

Daunorubisin, streptomyces peucetius var caesius kaynaklı bir antralik antibiyotiktir. DNA ve RNA sentezini engellemekte aynı zamanda membran transportunu bozarak etki etmektedir. 7.5 mikrogram/ml dozda, 10 dakika uygulandığında fibroblast ve pigment hücrelerinde proliferasyonu inhibe etmektedir.⁴³ Dar teröpatik indeksi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Bleomisin

Daunorubisin ile benzer mekanizmalar ile etki göstermektedir. Daha yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle doku penetrasyonu daha az, dolayısıyla daha az toksiktir.⁴⁴

V. HÜCRE MİGRASYONU, DOKU KONTRAKSİYONU VE EKSTRASELÜLER MATRİKS SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Kollajen Çapraz Bağ İnhibitörleri

Kollajen çapraz bağ inhibitörleri kollajen sentez ve polimerizasyonunu engelleyerek yara yeri iyileşmesinin geç dönemini etkilerler.

β -aminopropionitril (BAPN) spesifik olarak lizil oksidaz enzimini inhibe ederek çapraz bağ oluşumu engellemektedir. Postoperatif topikal kullanımı ile yüksek risk grubunda (afak, neovasküler glokom..) oldukça iyi cerrahi başarı sağlanmıştır.⁴⁵

D-penisillamin bir bakır şelatörü olup, BAPN'den daha sonraki aşamalarda çapraz bağlanmayı inhibe etmektedir. Glokom cerrahisi açısından tavşan ve primatlardaki birkaç çalışma dışında insan çalışması bulunmamaktadır.

Fibroblast Migrasyon İnhibitörleri

Mikrotübül fonksiyonlarını inhibe ettiği ve aksoplazmik akımı durdurduğu için pek çok bitkisel alkaloid (vinkristine, vinblastin, etoposid, taksol, kolşisin) nörotoksik etkileri nedeniyle oküler kullanıma uygun değildir. Ancak kolşisin ve taksolün toksik dozun altında fibroblastlarda migrasyon, proliferasyon ve kontraksiyonu engellediği gösterilmiştir.⁴⁶ Filtran cerrahi uygulanan primatlarda postoperatif subkonjonktival taksol uygulaması kontrol grubuna göre anlamlı GİB kontrolü ve bleb morfolojisi sağlamıştır.⁴⁷ İntraoperatif MMC ve subkonjonktival paklitaksel uygulaması karşılaştırıldığında da GİB kontrolü ve bleb morfolojisi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.⁴⁸

Matrks Metalloproteinaz İnhibitörleri

MMP'lar embriyogenez, gelişim ve yara yeri iyileşmesinde önemli rolleri olan proteolitik enzimlerdir. Yara yerinde kollajen kontraksiyonu ve matrks reorganizasyonunda önemli rolleri vardır.⁴⁹

MMP inhibitörü olan ilomastat ile hücre migrasyonu ve kontraksiyonununinhibe edildiği, benzer şekilde primomastat ile de deneysel PVR modelinde skar gelişiminin azaldığı gösterilmiştir.^{50,51}

Postoperatif subkonjonktival ilomastat ile saline göre daha iyi GİB kontrolü, bleb ömrü ve morfolojisinin sağlandığı gösterilmiştir.⁵² Deneysel bir çalışmada, intraoperatif MMC ve postoperatif subkonjonktival ilomastat uygulaması arasında, GİB azalması ve bleb ömrü açısından anlamlı fark saptanmamıştır.⁵³ Ayna çalışmada, MMC uygulanan grupta hiposelülarite izlenirken, ilomastat grubunda ise normal konjonktival morfoloji izlenmiştir. Ilomastat, diğer antiproliferatif ajanların aksine, hücreyi esas olarak fonksiyonel olarak bloke eden fizyolojik bir ajandır.

Tablo 2: Moorfield Eye Hospital'ın intraoperatif, tek doz, skar önleyici rejimleri.

Kategori	Karakteristik	Rejim
Düşük Risk	Risk faktörü Ø Topikal damla kullanımı (piloarpin, β bloker) Afrika kökenli < 40 yaş ve risksiz hasta	Hiçbir adjuvan veya intraoperatif 50 mg/ml ,5 dk, 5-FU
Orta Risk	Topikal damla (adrenalin) Geçirilmiş katarakt cerr Geçirilmiş konj. cerr FAKO-Trab Birkaç risk faktörü	İntraoperatif 50 mg/ml ,5 dk, 5-FU veya intraoperatif 0.2 mg/ml 3 dk MMC
Yüksek Risk	NVG Kronik persistan üveit Geçirilmiş başarısız filtran cerr. Afaki Çok sayıda risk faktörü	İntraoperatif 0.5 mg/ml 3 dk MMC

VI. GGRGDSPCA (p605)

İntegrinler, bazı biyokimyasal sinyalleri hücre içine ileten hücre yüzey reseptörleridir. Bu sinyaller hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve ECM sekresyonu ile protein sentezidir. RGD sekansını içeren peptidler, integrin reseptörleriyle kompetitif yolla skar oluşum reaksiyonunu inhibe edebilmektedir.

Posterior sklerostomi yapılan tavşan gözlerinde, peoperatif subkonjonktival p605 peptid enjeksiyonu ile MMC karşılaştırıldığında, GİB düşüş oranları açısından iki ajan benzer etkinliğe sahip bulunmuştur.⁵⁴ Toksik etkisinin gözlenmemesi nedeniyle de gelecekte filtran cerrahilerde kullanılabilecek antifibrotik bir ajan olabileceği belirtilmektedir.

VII. FOTODİNAMİK MODÜLASYON

İn vitro ve hayvan çalışmalarında, fotodinamik tedavinin filtran cerrahinin başarısını arttırdığı gözlenmiştir. Bu uygulamada BCECF-AM (2,7,-bis-2 karboksietil-5-6-karboksiflorosein, asetoksimetilen-ester) adı verilen intraselüler etkili fotosensitazör ajan kullanılmaktadır. Bu ajan, dalga boyu 450-490 nm arası olan mavi ışıkla uyarıldığında serbest oksijen radikali oluşumuna ve oksidatif stresle hücre ölümüne neden olmaktadır.

PDT ile ilgili faz 2 çalışmalar halen devam etmektedir. Jordan ve ark.⁵⁵ çalışmalarında maksimum antiglokom tedaviye cevap vermeyen 36 hastanın 42 gözünde, trabekülektomi ile kombine PDT uygulamış olup; 496 gün sonunda %59.9 oranında başarı, %16.7 oranında kısmi başarı ve %23.8 oranında ise başarısızlık bildirilmiştir. Yan etki olarak, hafif enflamasyon dışında ciddi yan etki bildirilmemiştir. Bu yöntem, antimetabolit uygulamasına alternatif bir yöntem olup; halen ışık dozu, süresi, irradiasyon alanı ve süresi, karboksiflorosein dozu ile ilgili standardizasyon amacı ile ileri çalışmalar gerekmektedir.

VIII. GLOKOMDA GEN TEDAVİSİ

Beta irradiasyon sonrası, insan tenon fibroblastlarında P53 gen ekspresyonunun arttığı ve proliferasyonun inhibe olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak radyoaktiviteye maruz kalmadan direkt gen transferi ile gen ekspresyonunun arttırılabileceği fikri doğmuştur.

P53 geni, P21 WAF-1/CIP-1 geni üzerinden etki göstererek, replikasyonu inhibe etmektedir. İn vitro çalışmalarda insan tenon fibroblast hücrelerine, rekombinant adenovirüs vektörü ile P53 geni transfer edildiğinde DNA sentezi, hücre proliferasyonu ve hücrel aktivitelerin inhibe olduğu izlenmiştir. P53 gen transferi ile apoptozis olmaksızın hücrel proliferasyon inhibe olmaktadır. Bu nedenle MMC'nin neden olduğu hiposelüleriteyle karşılaşılmamaktadır.⁵⁶

İn vitro ve in vivo tavşan çalışmalarında, P21 WAF-1/CIP-1 geninin rekombinant adenovirüs uygulaması ile fibroblast proliferasyonu MMC'ye benzer şekilde inhibe ettiği, ancak MMC'nin yan etkilerinin ortaya çıkmadığı saptanmıştır.⁵⁷

Glokom cerrahisinde gen transferi ile ilgili yüz güldürücü sonuçlar alınmakta ancak bu konuda daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. AGIS Investigators. The advanced glaucoma Intervention study (AGIS) 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429-430.
2. Meske MC, Heijl A, Hussein M et al.: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.
3. Roothman RF, Liebmann JM, Ritch R et al.: Low-dose 5-fluorouracil trabeculectomy as initial surgery in uncomplicated glaucoma: long term follow up. *Ophthalmology.* 2000;107:1184-1190.
4. Parrish R, Mincler D: 'Late endophthalmitis': filtering surgery time bomb? *Ophthalmology.* 1996;103:1167-1168.
5. Franz Fankhauser: Wound Healing in Glaucoma Filtering Surgery. Kugler Pubns BV, Amsterdam/New York, 1992;3-11.
6. Baudouin C, Nordmann JP, Dennis P et al.: Efficacy of indomethacin 0.1% and flouromethalone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:929-935.
7. Giangacomo J, Dueker DK, Adelstein E et al.: The effect of subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:838-841.
8. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL et al.: Short and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology.* 1985;92:932-946.
9. Nguyen KD, Lee DA: Effect of steroid and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2693-701.
10. Gwin TD, Stewart WC, Gwynn DR et al.: Filtration surgery in rabbits treated with diclofenac or prednisolone acetate. *Ophthalmology.* 1994;25:245-250.
11. Donohue EK, Cioffi GA et al.: Glaucoma surgery; are there new perspectives in perioperative pharmacology? *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10:93-98.
12. Smith MF, Doyle JW: Use of tissue plasminogen activator to revive blebs following intraocular surgery. *Arch Ophthalmol.* 2001;119: 09-812.
13. Rehfeldt K, Hoh H: Therapeutic and prophylactic application of TPA into the anterior chamber of the eye. *Ophthalmology.* 1999;96:587-593.
14. Zalta AH, Sweeney CP, Zalta AK et al.: Intracamerall tissue plasminogen activator use in large series of eyes with valved glaucoma drainage implants. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:487-493.
15. Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA et al.: Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1272-1276.
16. Alvira G, Hartzler M, Blumenkranz M, Camacho H. Heparin, a possible new approach to treatment of proliferative vitreoretinopathy. In: Heimann K, Widemann P (eds), *Proliferative Vitreoretinopathy*, Heidelberg. 1989;268-271.
17. Hugkulstone CF, Sadiq SA, Rubasingham AS et al.: The effect of heparin-coated intraocular lenses on intraocular pressure following combined trabeculectomy and cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:437-440.
18. Jampel HD, Roche N, Stark WJ et al.: Transforming growth factor beta in human aqueous humor. *Curr Eye Research.* 1990;9:963-969.
19. Mietz H, Chevas-Barrios P, Feldman RM et al.: Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:816-820.
20. Mietz H, Krieglstein GK: Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: A clinical comparison with mitomycin. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001;32:358-369.
21. Etsuo Chihara, Jin Dong, Ochiai H et al.: Effects of tranilast on filtering blebs: A pilot study. *J Glaucoma.* 2002;11:127-133.
22. Tripathi RC, Li J, Chan WF et al.: Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased levels of TGF-beta2. *Exp Eye Res.* 1994;59:723-727.
23. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT et al.: Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma anticarsing agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2225-2234.
24. Han B, Hu Y, Xiong X et al.: Inhibitory mechanism of interferon-gamma on human fibroblasts from tenon's capsule. *J Huazhong Uni Sci Technology Med Sci.* 2004;24:292-299.
25. Xiong X, Du S, Lu Y et al.: A study of interferon alpha-2b as an accessory drug after glaucoma filtration surgery. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1999;35:52-54.
26. Gillias MC, Brooks AM, Young S et al.: A randomized phase 2 trial of interferon-2b versus 5-FU after trabeculectomy. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology.* 1999;27:37.
27. Frank A, Lattanzio JR, Mitrev PV et al.: Cyclosporin as an adjunct to glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma.* 2005;14:441-447.

28. Five year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. The fluorouracil filtering surgery study group. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:349-366.
29. Ophir A, Ticho U: A randomized study of trabeculectomy and subconjunctival administration of fluorouracil in primary glaucomas. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1072-1075.
30. Rothman RF, Liebmann JM, Ritch R et al.: Low-dose 5-FU trabeculectomy as initial surgery in uncomplicated glaucoma: long term follow-up. *Ophthalmology.* 2000;107:1184-1190.
31. Bell RW, Habib NE, O'Brien C et al.: Long term results and complications after trabeculectomy with single preoperative application of 5- fluorouracil. *Eye.* 1997;11:663-671.
32. Franz Fankhauser: *Wound Healing in Glaucoma Filtering Surgery*, Kugler Pubns BV, Amsterdam/New York. 1992, 53.
33. Caronia RM, Liebmann JM, Friedmann R et al.: Trabeculectomy at the inferior limbus. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:387-391.
34. Chen CW, Huang HD: Enhancement of IOP control effect of trabeculectomy by local application of anticancer drug. *ACTA XXV Concilium Ophthalmologicum Kugler Publications.* 1987;2:1487-1491.
35. Kim YY, Sexton RM, Shin DH et al.: Outcomes of primary phacic trabeculectomies without versus with 0.5 to 1-minute versus 3- to 5- minute mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:755-762.
36. Sari A, Önol M, Özdek S et al.: Effect of mitomycin C on ciliary body and intraocular pressure with various application depths: an experimental study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005;33:169-175.
37. Önol M, Pehlivanlı Z, Hasanreisioğlu B: Trabekülektomide başarının artırılması: Geniş alan mitomisin C uygulaması. *Glo-Kat.* 2006;1:7-12.
38. Cheung JC, Wright MM, Murali S et al.: Intermediate-term outcome of variable dose mitomycin C filtering surgery. *Ophthalmology.* 1997;104:143-149.
39. Perkins TW, Gangnon R, Ladd W et al.: Trabeculectomy with mitomycin C intermediate-term results. *J Glaucoma.* 1998;7:230-236.
40. Akarsu C, Önol M, Hasanreisioğlu B: Effects of thick Tenon's capsule on primary trabeculectomy with mitomycin-C. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:237-241.
41. Akarsu C, Önol M, Hasanreisioğlu B: Postoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in high-risk glaucoma filtering surgery: extended follow up. *Clin experiment Ophthalmol.* 2003;31:199-205.
42. Paul J Lama, Robert D Fechtner: Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:335-337.
43. Weller M, Heimann K, Wiedemann P et al.: Cytotoxic effects of daunomycin on retinal pigment epithelium in vitro. *Greafe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1987;225:235-238.
44. Kay JS, Litin BS, Fryczkowski AW et al.: Delivery of antifibroblast agents as adjuncts to filtration surgery. II. Delivery of 5-fluorouracil and bleomycin in a collagen implant: pilot study in the rabbit. *Ophthalmic Surg.* 1986;17:796-801.
45. Moorhead LC, Smith J, Stewart R et al.: Effects of beta-aminopropionitrile after glaucoma filtration surgery:pilot human trial. *Ann. Ophthalmol.* 1987;19:223-225.
46. Lemor M, Bustros S, Glaser BM et al.: Low-dose colchicine inhibits astrocyte, fibroblast and retinal pigment epithelial cell migration and proliferation. *Arch Ophthalmol.* 1983;104:1223-1225.
47. Jampel HD, Thibault D, Leong KW et al.: Glaucoma filtration surgery in nonhuman primates using taxol and etoposide in polyanhydride carriers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:3076-3083.
48. Jampel HD, Moon JI: The effect of paclitaxel powder on glaucoma filtration surgery in rabbits. *J Glaucoma.* 1998;7:170-177.
49. Porter RA, Brown RA, Eastwood M et al.: Ultrastructural changes during contraction of collagen lattices by ocular fibroblasts. *Wound Repair Regen.* 1998;6:156-166.
50. Fini ME, Cui TY, Mouldovan A et al.: An inhibitor of the matrix metalloproteinase synthesized by rabbit korneal epithelium. *Inves Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2997-3001.
51. Ozerdem U, Mach-Hofacre, Cheng L et al.: A potent inhibitor of the matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res.* 2000;20:447-453.
52. Wong TT, Mead AL, Khaw PT: Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1097-1103.
53. Wong TT, Mead AL, Khaw PT et al.: Prolonged anticarring effects of ilomostat and MMC after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2018-2022.
54. Avila M, Lazono JM, Franco P et al.: GGRGDSPCA Peptide: A new anticarring agent on glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001;32:134-139.
55. Jordan JF, M Diestelhorst, Grisanti S et al.: Photodynamic modulation of wound healing in glaucoma filtration surgery. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:870-875.
56. KTM Johnson, F Rodicker, Heise K et al.: Adenoviral p53 gene transfer inhibits human Tenon's capsule fibroblast proliferation. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:508-512.
57. Wen SF, Chen Z, Nery J et al.: Characterization of adenovirus p21 gene tranfer, biodistribution, and immune response after local ocular delivery in New Zealand white rabbits. *Exp Eye Res.* 2003;77:355-365.