

# Katarakt Ameliyatı Sonrası Fibrin Membran Tedavisinde Doku Plazminojen Aktivatörünün Klinik Kullanımı

## The Clinical Use of Tissue Plasminogen Activator for Fibrin Membrane After Cataract Surgery

Berna BAŞARIR<sup>1</sup>, Hakan EREN<sup>2</sup>, Eylem YAMAN PINARCI<sup>3</sup>, Çiğdem ALTAN<sup>1</sup>, Seren MERT<sup>2</sup>, Ahmet DEMİROK<sup>4</sup>, Ziya KAPRAN<sup>5</sup>, Ömer Faruk YILMAZ<sup>4</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası maksimum topikal ve sistemik antiinflamatuvar tedaviye cevap vermeyen ciddi ön segment fibrin membran reaksiyonlarında ön kamaraya verilen doku plazminojen aktivatörünün (tPA) etkinliğini araştırmak. **Gereç ve Yöntem:** Komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası fibrin membran reaksiyonu olan ve maksimum antiinflamatuvar tedaviye cevap vermeyen 20 olguda ön kamaraya 25 µg/ml 0.1 cc tPA uygulandı. Uygulama 8-30. günler arasında yapıldı. tPA enjeksiyonu sonrası topikal kortikosteroid ve sikloplejik tedaviye devam edildi. Olgular enjeksiyon sonrası 1., 2., 3. saatte, 1., 2., 3. günde ve 1., 2., 3., 4. haftalarda fibrin membranda çözülme, görme keskinliği ve göz içi basıncı yönünden değerlendirildi.

**Bulgular:** Ön kamaraya tPA uygulanması sonucunda 20 olgunun 12'sinde (%60) fibrin membranda tam düzelme, 6'sında (%30) kısmi düzelme oldu. Kısmi düzelme olan olgularda 1 hafta ek antiinflamatuvar tedaviyle tam düzelme gerçekleşti. Enjeksiyon sonrası kısmi düzelme olan 1 olguda (%5) 2. tPA uygulanması sonrası tam düzelme olurken, 1 olguda (%5) herhangi bir düzelme saptanmadı. Pupiller blok ile açılış kapanması gelişmiş olan 3 olguda tPA sonrası oluşan fibrinolitiklikle birlikte göz içi basınçları enjeksiyonun ilk gününde normal düzeye indi. tPA'nın etkin olduğu 12 olgu (%60) ve tekrar tPA uygulanan 1 olguda (%5) görme düzeylerinde artış oldu. tPA'nın etkin olmadığı 1 olguda tPA sonrası medikal antiglokomatöz tedaviye cevap veren geçici göz içi basınç artışı oldu.

**Sonuç:** Ön kamaraya düşük doz tPA verilmesi katarakt cerrahisi sonrası oluşan persistan fibrin membran tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** tPA, fibrin membran, katarakt cerrahisi.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the efficiency of the use of intracameral tissue plasminogen activator (tPA) for severe anterior segment fibrin membrane formation following uneventful cataract surgery that fails to respond to maximum topical and systemic anti-inflammatory therapy.

**Material and Methods:** 0.1 cc of 25 µg/ml tPA was applied to the anterior chamber in 20 patients who had fibrin membrane formation following uneventful cataract surgery that failed to respond to maximal anti-inflammatory treatment. The intervention is done in the 8th to 30th postoperative days. The dissolution of fibrin membrane, visual acuity and intraocular pressures were assessed on 1., 2., 3. hours, 1., 2., 3., days and 1., 2., 3. weeks following the tPA injection.

**Results:** After intracameral tPA application, 12 cases out of 20 (60%) showed complete dissolution of the fibrin membrane. 6 cases (30%) had a partial improvement and these cases had complete resolution with additional anti-inflammatory therapy. 1 case (5%) showed no improvement while another case (5%) had complete resolution after a second tPA application. In 3 cases that had angle closure with pupillary block, intraocular pressure dropped to normal levels one day after tPA. Visual acuity improved in 12 cases (60%) on whom tPA was effective and in 1 additional case (5%) that had tPA re-application. In one case that was resistant to tPA, intraocular pressure following tPA had a transient increase that had responded to anti-glaucomatous therapy.

**Conclusion:** Low dose intracameral tPA is an effective and safe method for persistent fibrin membrane formation following cataract surgery.

**Key Words:** tPA, fibrin membrane, cataract surgery.

- 1- M.D., Beyoglu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
BASARIR B., bdemirel@hotmail.com  
ALTAN C., cigdem\_altan@yahoo.com
- 2- M.D., Specialist Ophthalmologist, İstanbul/TURKEY  
EREN H., dr.hakaneren@gmail.com  
MERT S., serenmert@yahoo.com
- 3- M.D. Asistant Professor, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY  
PINARCI E.Y., dreyaman@hotmail.com
- 4- M.D. Professor, Beyoglu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
DEMİROK A., ademirok@hotmail.com  
YILMAZ O.F., ofyilmaz@yahoo.com
- 5- M.D. Associate Professor, Beyoglu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
KAPRAN Z., zkapran@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 05.04.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 24.05.2012  
**Glo-Kat 2012;7:109-112**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D., Berna BAŞARIR  
Beyoglu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY

**Phone:** +90 216 688 11 73  
**E-Mail:** bdemirel@hotmail.com

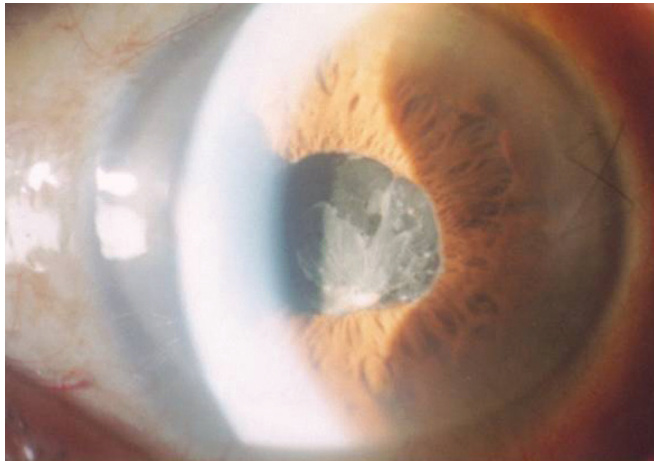
## GİRİŞ

Göz içi cerrahi sonrası ön kamarada genellikle çeşitli derecelerde bir uveal reaksiyon görülür. Fibrin membran da kan-aköz bariyerinin inflamasyona bağlı olarak kırılması sonucu koagülasyon ve fibrinolitik yollardaki bozulma sonrasında meydana gelen bir uveal reaksiyondur. Katarakt cerrahisi sonrası fibrin membran oranı %3-5 olarak bildirilmektedir.<sup>1,2</sup> Ancak bu oranlar risk faktörlerinin varlığında belirgin artış gösterir. Ameliyat süresinin uzaması, diabetes mellitus, glokom, üveit, psödoeksfolyasyon, iris travması bu oranı %54'lere kadar çıkarmaktadır.<sup>3,4</sup> Cerrahi sonrası fibrin oluşumu; görme azalmasına, posterior sineşilere yol açarak pupil bloğu ile açığı kapanması glokomuna yol açması, uzun süre steroid ve midriyatik kullanımına gerek duyulması gibi iyileşme sürecini uzatan komplikasyonlara neden olur. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) fibrinolitik-trombolitik aktivitesi olan bir serin proteazdır. Plazminojeni fibrinolizisin aktif enzimi olan plazmine çevirerek etki eder. Plazmin ise fibrini fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür.<sup>5-7</sup> tPA tıpta akut miyokard infarktüsü, akut serebrovasküler atak, akut pulmoner embolizmde; oftalmolojide ise subretinal hemorajilerde, santral retinal ven tıkanıklığında, ön kamarada hemorajileri ile erişkin ve konjenital katarakt cerrahisi sonrası ve endoftalmi nedeniyle oluşan fibrin membran tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>8-15</sup>

Bu çalışmada komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon ile katarakt ekstraksiyonu sonrası gelişen, topikal steroid ve dilatasyon tedavisine yeterli cevap almayan fibrin membran tedavisinde düşük doz (25 µg/ml) ön kamaraya verilen tPA'nın etkinliği araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon yöntemiyle yapılan katarakt ameliyatı sonrası 7 gün süresince uygulanan maksimum antiinflamatuvar tedaviye (prednizolon asetat saat başı 1 damla, siklopentolat HCl



**Resim 1:** tPA öncesi fibrin membran görünümü.

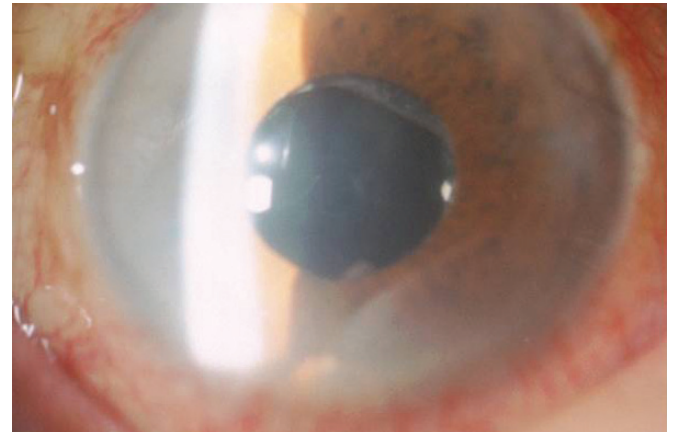
3x1, dahili kontrendikasyon olmayan olgularda oral yoldan 1 mg/kg metilprenizolon) cevap vermeyen fibrin membranı olan 20 ardışık olgu çalışma kapsamına alındı. Antikoagülan tedavi alan hastalar, kanama diyatezi olanlar ve 40 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Fibrin membran gelişimi için diabetes mellitus varlığı, psödoeksfolyasyon sendromu, üveit, travma öyküsü, intraoperatif iris çengeli takılması gibi risk faktörleri değerlendirildi. 20 hastanın 20 gözüne steril şartlarda 25 µg/ml 0.1 cc. ön kamaraya tPA uygulandı. 50 mg'lık flakonlarda bulunan tPA (Actylise®) 25 µg/ml olacak şekilde steril salin solüsyonuyla dilüe edilerek insülin enjektörlerine çekildi. -80°C'de steril şekilde donduruldu. Kullanımdan önce oda sıcaklığında çözündürüldü. Topikal anestezi altında katarakt ameliyatı sırasında açılmış olan yan girişten 0.1 cc uygulandı. Uygulama cerrahi sonrası 8.-30. günler arasında (ortalama 15. gün ) yapıldı. Fibrin yoğunluğuna bağlı olarak membran derecesi;

1. Hafif: Saydam, sadece yarıklı lamba muayenesi ile saptanabilen fibrin,
2. Orta: Opak, göz içi lensi (GİL) muayene edilebiliyor,
3. Şiddetli: Opak, arka sineşiler mevcut, GİL veya fundus seçilemiyor olarak sınıflandırıldı.<sup>10</sup>

Olgular enjeksiyon sonrası 1., 2., 3. saatte; 1., 2., 3. gün; 1. ay ve 3. ayda görme keskinliği, göz içi basıncı ve fibrin membranında çözülme yönünden değerlendirildi. Enjeksiyon sırasında daha önce başlanmış bulunan kortikosteroid damla (prednizolon asetat) ve sikloplejik damla (siklopentolat HCl) tedavisine devam edildi.

## BULGULAR

Hastaların 12'si kadın, 8'i erkekti. Yaş ortalaması 63.5±9.6 (47-79) idi. Hastalarımızdaki fibrin membran gelişimi için risk faktörleri 20 hastanın 5'inde diabetes mellitus (%25), 2'sinde uveitis (%10), 2'sinde psödoeksfolyasyon olması (%10) ve 1'inde de ameliyat sırasında iris çengeli takılması (%5) idi.



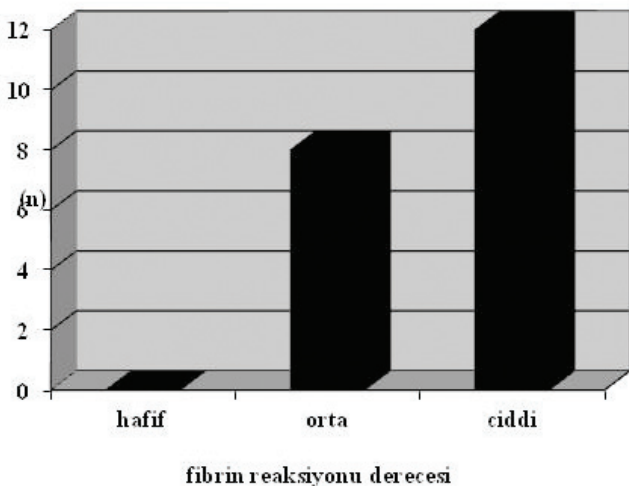
**Resim 2:** Aynı gözün tPA verildikten 24 saat sonraki görüntüsü.

Ön kamaraya tPA uygulanması sonucunda 20 hastanın 12'sinde (%60) 1. saatten başlayarak günün sonuna kadar tam çözülme gerçekleşti (Resim 1,2). 20 hastanın 6'sında (%30) kısmi düzelme olması üzerine bir hafta daha antiinflamatuvar tedaviye devam edildi, sonrasında tam düzelme oldu. Bir hastada (%5) herhangi bir düzelme gözlenmedi. Kısmi düzelme olan bir hastada (%5) ise ek antiinflamatuvar tedavi sonrası fibrin membranının devam etmesi üzerine tekrar tPA uygulandı. İkinci tPA uygulaması sonrası ilk günde tam düzelme oldu (Grafik 1). Olgulardaki fibrin derecesi 8 hastada (%40) orta düzeyde, 12 hastada (%60) şiddetli düzeydeydi (Grafik 2). Fibrin membran nedeniyle pupil bloğu ile açığı kapanması glokomu gelişmiş olan 3 olgunun (%15) hepsinde ilk gün tam düzelme gerçekleşti ve göz içi basınçları normal düzeye indi.

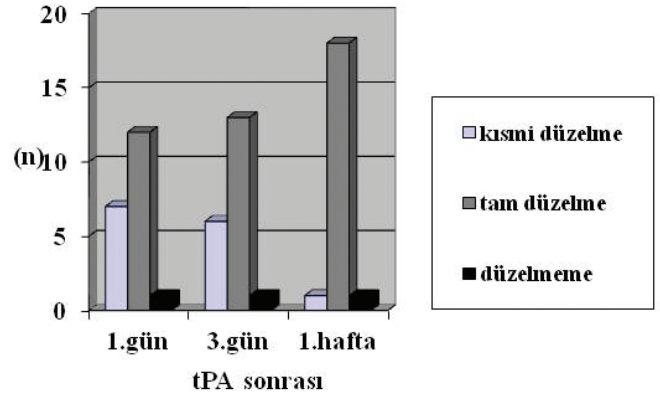
Görme keskinlikleri tPA'nın etkin olduğu 12 olguda (%60) artış gösterirken, 6 olguda (%30) değişiklik olmadı. Tekrar tPA uygulanan 1 olguda da görme keskinliği artış gösterdi (Grafik 3). Hiçbir hastada korneal yan etkiler veya hifema gözlenmedi. tPA'nın etkin olmadığı bir hastada, enjeksiyon sonrası medikal antiglokomatöz tedaviye cevap veren göz içi basınç artışı saptandı.

## TARTIŞMA

Katarakt ameliyatı sonrası meydana gelen kan-aköz bariyerindeki yıkılma ön kamarada trombinin enzimatik etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşümüne neden olur. Oluşan bu fibrin membran da kemotaktik faktörlerin etkisiyle lökosit aktivasyonuna ve adezyonlara, bu da kapiller permeabilite artışına ve tekrar bir kısır döngü şeklinde fibrin oluşumuna yol açar. Doku plazminojen aktivatörü ön kamaraya silyer uzantılardan ve trabeküler hücrelerden salgılanan bir serin proteazdır. Fibrin varlığında plazminojeni aktive ederek fibrini yıkar. tPA'nın ön kamaradaki konsantrasyonu  $0.8 \pm 0.2$  ng/ml'dir.



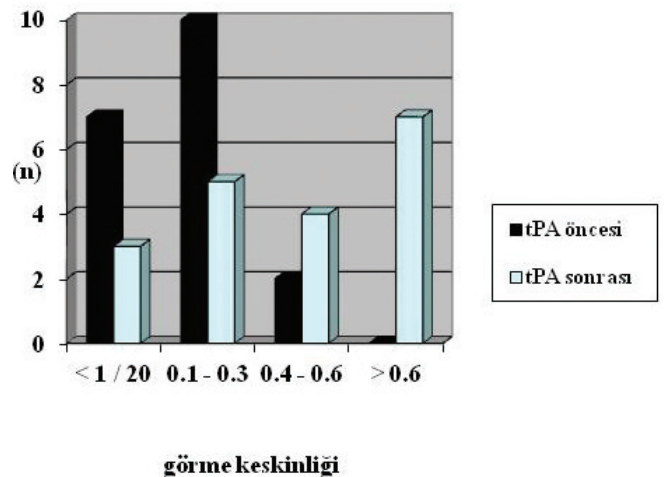
**Grafik 2:** Çalışma grubunda fibrin reaksiyonunun derecesinin dağılımı.



**Grafik 1:** tPA ile fibrin membranının düzelmesinin zamanına göre dağılımı.

Ancak katarakt ameliyatı sonrası 1. günde tPA aktivitesi ciddi olarak azalmaktadır.<sup>16</sup> Sistemik olarak uygulanan tPA'nın yarı ömrü 5 dakikadır, fibrine bağlandığında bu süre 7 saate kadar uzar.<sup>17</sup> Ancak, savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda tPA'nın dışarıdan verilmesi gerekebilir. Diabetes mellituslu olgularda bir yandan hiperkoagülabilité nedeniyle fibrin oluşumuna yatkınlık söz konusuken bir yandan da glikolizasyon fibrinin plazmine olan duyarlılığını azalttığından fibrinolizisde de eksiklik meydana gelir. Bizim olgularımızın da 5'inde (%25) diabetes mellitus mevcuttu.

Fibrin membran, antiinflamatuvar tedaviye genellikle iyi cevap verir. Ancak dirençli olgularda ve fibrin membranının yan etkileri geliştiğinde tPA kullanılabilir. Fibrin göze lökosit hücumuna neden olur, kornea endoteline zarar verir ve mikrovasküler permeabiliteyi artırır. Bunun sonucu olarak da görme azalması, fotofobi, pupiller blok, GİL dislokasyonu, fiks miyotik bir pupile neden olabilir. Bu yan etkilerin en önemlisi pupiller blok ile açığı kapanması glokomudur.<sup>13</sup> Bizim de pupiller blok ile açığı kapanması olan 3 olgumuz (%15) mevcuttu.



**Grafik 3:** tPA öncesi ve sonrası görme keskinliği dağılımı.

Bu olguların 3'ünde de tPA sonrası 1. gün tam fibrin rezolüsyonu oldu ve GİB düzeyleri normal değerlere düştü. Pupiller blok ile açığı kapanması olan olgularda Nd:YAG lazer iridotomi ve membranektomi diğer bir tedavi yöntemidir. Literatürde bir olgu serisinde, fakoemülsifikasyon ile katarakt cerrahisi sonrası fibrin reaksiyonuna bağlı pupiller blok glokomu gelişen olguların tümü Nd:YAG lazer periferik iridotomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.<sup>18</sup> İki olguda Nd:YAG lazer fibrin membranotomi uygulamışlar ancak olgulardan birinde fibrin membran sebat etmiştir. Her ne kadar Nd:YAG lazer iridotomi fibrin membrana bağlı gelişen pupiller blok glokomunun tedavisinde geçerli bir yöntem olsa da, uygulama, GİB yüksekliği nedeniyle ciddi korneal ödem ve iridokorneal temas olan olgularda teknik olarak zorluk gösterebilir ve kornea endoteline potansiyel hasar riski taşır.<sup>19</sup> Ön kamaraya uygulanan tPA enjeksiyonunun avantajı göz içi yapılar çok iyi görüntülenemese dahi güvenle uygulanabilmesidir. tPA'nın uygulama zamanı 5-20. günler arasında önerilmektedir. Beşinci günden önceki uygulamalarda ön kamara hemorajisi, geç olgularda ise tPA'nın etkin olmadığı bildirilmiştir. Geç olgularda etkin olmamasının nedeninin pıhtıdan plazminojenin elimine olması ve fibrinin çapraz bağlanması olduğu düşünülmektedir. Olgularımızdan 3'üne ameliyat sonrası 30. günde tPA uygulanmış ve 3'ünde de 1. gün tam düzelme olmuştur. Kanaatimizce ameliyattan sonraki 20. günden sonra da dirençli olgularda tPA denenebilir. Heiligenhaus ve ark.,<sup>20</sup> katarakt ameliyatı sonrası fibrin membran gelişen olgularda antiinflamatuvar tedavi ile ön kamaraya tPA uygulamasını karşılaştırmışlar ve tPA enjeksiyonu yapılan olgularda fibrin membrandaki iyileşmeyi daha iyi bulmuşlardır. tPA uygulaması sonrası düzelebilen korneal bulanıklık, ön kamara hemorajisi bildirilmiştir.<sup>21</sup> Literatürde 2 olguda tPA sonrası 1. haftada gelişen akut band keratopati bildirilmiştir.<sup>22</sup> Glokom ameliyatlarından sonra filtrasyon blebinin hemorajisi ve fibrinle olan tıkanıklığını gidermek için uygulanan tPA sonrasında ise hifema oranı %36'lara çıkmaktadır.<sup>10</sup> Bizim olgularımızda ise korneal yan etki ve hifema gözlenmemiş; ancak bir olguda antiglokomatöz tedaviye cevap veren göz içi basınç artışı gelişmiştir. Sonuç olarak katarakt ameliyatı sonrası görülen, antiinflamatuvar tedaviye dirençli fibrin membran tedavisinde ön kamaraya verilen düşük doz tPA'nın etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Miyake K, Maekubo K, Miyake Y, et al. Pupillary fibrin membrane. A frequent early complication after posterior chamber lens implantation in Japan. *Ophthalmology* 1989;96:1228-33.
- Menapace R, Amon M, Radax U. Evaluation of 200 consecutive IOGEL 1103 capsular-bag lenses implanted through a small incision. *J Cataract Refract Surg* 1992;18:252-64.
- Zetterström C, Olivestedt G, Lunvall A. Exfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction with implantation of posterior chamber lens. *Acta Ophthalmol* 1992;70:85-90.
- Wedrich A, Menapace R, Radax U, et al. Long-term results of combined trabeculectomy and small incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:49-54.
- Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA. Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1055-8.
- Wedrich A, Menapace R, Ries E, et al. Intracameral tissue plasminogen activator to treat severe fibrinous effusion after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:873-7.
- Giedrojc J, Stankiewicz A, Walkowiak M. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in aqueous humor of the human eye. *Klin Oczna* 1996;98:283-5.
- Özveren F, Eltutar K. Therapeutic application of tissue plasminogen activator for fibrin reaction after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1727-31.
- Georgiadis N, Boboridis K, Halvatzis N. Low-dose tissue plasminogen activator in the management of anterior chamber fibrin formation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:729-32.
- Lundy D, Sidoti P, Winarko T. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery. *Ophthalmology* 1996;103:274-82.
- Erol N, Ozer A, Topbas S, et al. Treatment of intracameral fibrinous membranes with tissue plasminogen activator. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:451-6.
- Zalta A, Sweeney C, Zalta A, et al. Intracameral tissue plasminogen activator use in a large series of eyes with valved glaucoma drainage implants. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1487-93.
- Yoshino H, Seki M, Ueda J, et al. Fibrin membrane pupillary-block glaucoma after uneventful cataract surgery treated with intracameral tissue plasminogen activator: a case report. *BMC Ophthalmol* 2012;20:12:3.
- Wu TT, Wang HH. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of severe fibrin reaction in endophthalmitis. *Eye* 2009;23:101-7.
- Siatiri H, Beheshtnezhad AH, Asghari H, et al. Intracameral tissue plasminogen activator to prevent severe fibrinous effusion after congenital cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1458-61.
- Yoshitomi F, Utsumi E, Hayashi M, et al. Postoperative fluctuation of tissue plasminogen activator (t-PA) in aqueous humor of pseudophakes. *J Cataract Refract Surg* 1991;18:252-64.
- Eisenberg PR, Sherman IA, Tiefenbrunn AJ. Sustained fibrinolysis after administration of tPA despite its short-life in the circulation. *Thromb Haemost* 1987;57:35-40.
- Khor WB, Perera S, Jap A, et al. Anterior segment imaging in the management of postoperative fibrin pupillary-block glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1307-12.
- Yoshino H, Seki M, Ueda J, et al. Fibrin membrane pupillary-block glaucoma after uneventful cataract surgery treated with intracameral tissue plasminogen activator: a case report. *BMC Ophthalmol* 2012;20:12:3.
- Heiligenhaus A, Steinmetz B, Lapuente R, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in cases with fibrin formation after cataract surgery: a prospective randomised multicentre study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:810-5.
- Loffler KU, Meyer JH, Wollensak G, et al. Success and complications of r-tPA treatment of the anterior eye segment. *Ophthalmologie* 1997;94:446-7.
- Althaus C, Schelle C, Sundmacher R. Acute band-shaped keratopathy after intraocular fibrinolysis with tissue plasminogen activator (r-tPA). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;209:318-21.