

## Mitomycin-C Drops versus Subconjunctival 5-Fluorouracil for Management of Early Bleb Failure

Pakravan M, MD\*; Miraftabi A, MD; Yazdani S, MD; Kohestani N, MD; Hashemloo A, MD; Yaseri M, PhD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding author: [mohpakravan@gmail.com](mailto:mohpakravan@gmail.com)

**Purpose:** To compare the efficacy and safety of topical Mitomycin-C (MMC) drops versus subconjunctival 5-Fluorouracil (5-FU) injections for management of early bleb failure after trabeculectomy or combined phacoemulsification and trabeculectomy with posterior chamber intraocular lens implantation (PT+PCIOL).

**Methods:** In a comparative study, 37 eyes of 37 patients with impending early bleb failure were randomly allocated to MMC 0.02% eye drops (19 eyes) or subconjunctival 5-FU injections (5mg each dose) (18 eyes) for 2 to 4 weeks or. Main outcome measures included intraocular pressure (IOP), and bleb morphology according to the Indiana Bleb Appearance Grading Scale. Other outcome measures included success rate, number of glaucoma medications, best corrected visual acuity (BCVA) and complications. Complete success was defined as  $5 < IOP \leq 18$  mmHg without medications and qualified success was defined as the same with one or two topical glaucoma medications.

**Results:** Baseline characteristic including age, sex, type of glaucoma, and number of previous surgeries were comparable in the study groups. However, there were more instances of combined PT+PCIOL in the MMC group as compared to the 5FU group [11 (57.9%) eyes versus 3 (16.7%) eyes,  $P=0.01$ ]. Patients were followed for a mean period of  $11.5 \pm 8.0$  (median= 8.0) versus  $10.9 \pm 5.4$  (median= 11) months in the MMC and 5-FU groups respectively ( $P=0.58$ ). Mean preoperative IOP was  $20.6 \pm 8.8$  mmHg in the MMC group and  $25.8 \pm 11.4$  mmHg in the 5-FU group ( $P=0.12$ ), which decreased to  $13.2 \pm 6.1$  and  $10.6 \pm 4.8$  mmHg respectively after 12 months ( $P=0.15$ ). There was no significant difference in bleb extent ( $P=0.30$ ), height ( $P=0.157$ ) and vascularity ( $P=0.26$ ) between the study groups. At the end of the study, complete success was achieved in 13 eyes (68.4%) in the MMC group and 14 eyes (77.8%) in the 5-FU group ( $P=0.71$ ); qualified success was achieved in 1 eye (5.3%) in the MMC group and no eyes in the 5-FU group. Kaplan-Meier analysis revealed that survival of success at 8 months (median follow-up) was 89.5% vs 86.5% in the MMC and 5FU groups, respectively. Similarly, the number of glaucoma medications ( $P=0.71$ ) and BCVA ( $P=0.55$ ) were comparable between the study groups. The most common complication related to MMC was punctate epithelial keratopathy observed in 6 eyes (31.5%). The most common complication of 5-FU injections was filamentary keratitis in 7 eyes (38.9%); complication rates were comparable between the study groups ( $P=0.14$ ).

**Conclusion:** For management of early bleb failure, postoperative application of topical MMC 0.02% drops is comparable to subconjunctival injection of 5FU in terms of efficacy and safety. Topical MMC 0.02% drops are more convenient and can be initiated first; 5-FU injections can be reserved for eyes with insufficient response to topical MMC.

**Key words:** Glaucoma, Trabeculectomy, Mitomycin C

• Bina J Ophthalmol 2011; 17 (1): 16-25.

Received: 24 October 2010

Accepted: 28 February 2011

### تأثیر قطره میتوماپسین C و تزریق زیر ملتحمه ۵- فلورواوراسیل در درمان نارسایی زودرس بلب (Failing Bleb)

دکتر محمد پاکروان<sup>۱</sup>، دکتر آرزو میرآفتابی<sup>۲</sup>، دکتر شاهین یزدانی<sup>۱</sup>، دکتر نسیم کوhestانی<sup>۲</sup>، دکتر علی هاشملو<sup>۱</sup> و دکتر مهدی یاسری<sup>۳</sup>

**هدف:** مقایسه اثربخشی و ایمنی قطره چشمی میتوماپسین C (MMC) و تزریق زیر ملتحمه ای ۵- فلورواوراسیل (5-FU) جهت درمان نارسایی زودرس بلب (Bleb) پس از جراحی ترابکولکتومی یا ترابکولکتومی و فیکوآمولسیفیکاسیون، به همراه کارگذاری لنز داخل چشمی (PT+PCIOL).

**روش پژوهش:** در مطالعه‌ای مقایسه‌ای، ۳۷ چشم از ۳۷ بیمار که مستعد به نارسایی زودرس بلب بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. قطره چشمی MMC ۰/۰۲ درصد چهار مرتبه در روز به مدت ۲ تا ۴ هفته و یا تزریق ۵-فلوروآوراسیل به ملتحمه (۵ میلی گرم در هر دوز) تجویز شد. معیارهای اصلی ارزیابی بیماران، فشار داخل چشمی (IOP) و مورفولوژی بلب بر اساس Indiana Bleb Appearance Grading Scale بود. از دیگر پارامترهایی که مورد ارزیابی قرار گرفتند، می‌توان میزان موفقیت در درمان، تعداد داروهای ضد گلوکوم مصرفی، بهترین دید اصلاح شده (BCVA) و عوارض جراحی را نام برد. موفقیت کامل به صورت IOP بین ۱۸-۵ میلی‌متر جیوه بدون مصرف دارو و موفقیت نسبی، به صورت IOP به همان میزان با یک یا دو داروی ضد گلوکوم تعریف گردید.

**یافته‌ها:** در ۳۷ چشم، مشخصات پایه‌ای مانند سن، جنس، نوع گلوکوم و تعداد جراحی‌های قبلی بین دو گروه قابل مقایسه بود. تعداد جراحی ترکیبی PCIOL + PT در گروه MMC بیش‌تر بود. [۱۱ چشم (۵۷/۹ درصد) در گروه MMC در مقابل ۳ چشم (۱۶/۷ درصد) در گروه ۵-FU؛ (P=۰/۰۱)]. به طور متوسط بیماران به مدت ۱۱/۵±۸/۰ ماه (میانگین ۸/۰ ماه) در گروه MMC و ۱۰/۹±۵/۴ ماه (میانگین ۱۱/۰ ماه) در گروه ۵-FU پی‌گیری شدند (P=۰/۵۸). متوسط IOP قبل از جراحی ۲۰/۶±۸/۸ میلی‌متر جیوه در گروه MMC و ۲۵/۸±۱۱/۴ میلی‌متر جیوه در گروه ۵-FU بود (P=۰/۱۲) که بعد از ۱۲ ماه به ترتیب به ۱۳/۲±۶/۱ و ۴/۸±۱۰/۶ کاهش یافت (P=۰/۱۵). تفاوت آماری معنی‌داری در وسعت (P=۰/۳۱)، ارتفاع (P=۰/۱۷) و عروق (P=۰/۲۶) بلب بین گروه‌های مطالعه وجود نداشت. در نهایت، موفقیت کامل در ۱۳ چشم (۶۸/۴ درصد) در گروه MMC و ۱۴ چشم (۷۷/۸ درصد) در گروه ۵-FU حاصل شد. موفقیت نسبی در یک چشم (۵/۳ درصد) در گروه MMC دیده شد ولی در گروه ۵-FU وجود نداشت (P=۰/۷۱). آزمون کاپلان مایر نشان داد که میزان بقای موفقیت در ۸ ماه (میانگین پی‌گیری) ۸۹/۵ درصد در گروه MMC و ۸۶/۵ درصد در گروه ۵-FU بود. همچنین تعداد داروهای ضد گلوکوم (P=۰/۷۱) و BCVA (P=۰/۵۵) در دو گروه قابل مقایسه بودند. شایع‌ترین عارضه MMC کراتوپاتی منقوط (Punctate) قرنیه بود که در ۶ چشم (۳۱/۵ درصد) مشاهده گردید. شایع‌ترین عارضه ۵-FU، کراتیت فیلامانی (filamentary) در ۷ چشم (۳۸/۹ درصد) بود. در میزان بروز عوارض در دو گروه با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌دار وجود نداشت (P=۰/۱۴).

**نتیجه‌گیری:** استفاده از قطره موضعی MMC ۰/۰۲ درصد با تزریق زیر ملتحمه‌ای ۵-FU از لحاظ اثر بخشی و ایمنی در درمان نارسایی زودرس بلب قابل مقایسه می‌باشد. مصرف قطره MMC ۰/۰۲ آسان‌تر است و می‌توان آن را در ابتدا شروع نمود و در صورت عدم دریافت پاسخ مناسب، از تزریق‌های ۵-FU استفاده کرد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۷، شماره ۱: ۲۵-۱۶.

• پاسخ‌گو: دکتر محمد پاکروان (e-mail: mohpakravan@gmail.com)

دریافت مقاله: ۲ آبان ۱۳۸۹

تایید مقاله: ۹ اسفند ۱۳۸۹

۱- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- فلوشیپ گلوکوم - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- دکترای آمار زیستی - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

## مقدمه

جراحی در درمان گلوکوم به شمار می‌رود<sup>۱</sup>. در این روش پس از ایجاد یک فلپ اسکلا، فیستولی بین اتاقک قدامی چشم و فضای زیر ملتحمه و هم‌چنین یک بلب (Bleb) زیر ملتحمه و کپسول تنون ایجاد می‌گردد که باعث فیلتراسیون مایع زلالیه به خارج

ترابکولکتومی برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ جهت جراحی و درمان گلوکوم معرفی شد. از آن زمان با وجود معرفی روش‌های جراحی جایگزین، این روش همچنان به عنوان شایع‌ترین نوع

بعد از توضیحات کامل در مورد هدف و روش‌های مطالعه، رضایت نامه کتبی اخذ شد.

**روش جراحی:** تمامی جراحی‌ها توسط سه جراح انجام شدند. فلپ ملتحمه با پایه فورنیکس ایجاد شده، و بعد از ایجاد فلپ صلیبیه، اسفنج‌های آغشته به MMC ۰/۰۲ درصد (حداقل ۵ تکه) زیر ملتحمه به مدت ۲ دقیقه برای ترابکولکتومی و ۳ دقیقه برای فیکوترابکولکتومی قرار داده شده و سپس توسط BSS (balance salt solution) کاملاً شسته می‌شدند. بعد از ایجاد پاراستنز اتاکن قدمی، بلوک (Block) صلیبیه برداشته شده، و peripheral iridectomy (PI) انجام می‌گردید. فلاپ صلیبیه به وسیله دو بخیه نایلون ۱۰-۰ غیرقابل جذب، در محل قرار داده می‌شد و ملتحمه نیز توسط بخیه نایلون ۱۰-۰ بسته می‌شد.

چشم‌های با بلب محتقن و کم ارتفاع با یا بدون افزایش فشار داخل چشمی که حداکثر یک ماه از ترابکولکتومی یا PT+PCIOL نگذشته بود و در معاینه گونیوسکوپي شواهدی دال بر انسداد داخلی بلوک اسکلرا مشاهده نشده بود و به کورتیکواستروئید موضعی مکرر، ماساژ یا برداشتن بخیه‌های غیرقابل جذب، پاسخ نداده بودند، به صورت تصادفی در دو گروه مطالعه بر اساس برنامه کامپیوتری قرار داده می‌شدند. قطره میتومایسین C ۰/۰۲ درصد (Kyowa Hakko Koggo Co, Tokyo, Japan; MMC) با استفاده از اشک مصنوعی (Snotears, Chavin, London, England) به عنوان حامل ساخته می‌شد و ۴ بار در روز برای مدت دو هفته استفاده می‌شد و اگر علائم نارسایی ادامه می‌یافت، به فاصله یک هفته از دوره اول، این درمان دارویی ۲ هفته دیگر تکرار می‌شد. جهت کاهش جذب سیستمیک MMC به بیماران آموزش داده می‌شد که با فشار انگشتان، منافذ اشکی را به مدت ۵ دقیقه فشار دهند و بعد از آن فورنیکس‌ها را به وسیله قطره کلرامفنیکل ۰/۵ درصد (Chlorobiotic, Sinadaru, Tehran, Iran) شستشو دهند.

جهت رعایت اخلاق پزشکی، اگر در معاینات پی‌گیری علائم نارسایی بلب به دنبال مصرف قطره‌های MMC بهبود کافی نشان نمی‌داد، براساس صلاحدید جراح، تزریقات زیرملتحمه‌ای ۵-FU، شروع می‌گردید. روزانه پنج میلی‌گرم (Ebefluoro;EBEWEPharma, Unterch Austria) 5-FU به صورت زیر ملتحمه‌ای نزدیک بلب تزریق می‌شد و سپس فورنیکس‌ها با قطره چشمی کلرامفنیکل ۰/۵ درصد شستشو داده می‌شدند تا کاهش مطلوبی در علائم نارسایی بلب ظاهر گردد و یا در مجموع دوز ۶۵ میلی‌گرم مصرف شود.

داده‌های بالینی شامل سن، جنس، نوع گلوکوم، تعداد و مدت

گلوب می‌شود. جهت باز باقی ماندن این مجرا، ظرافت حین جراحی و کم‌ترین میزان دستکاری بافت بسیار مهم است. همچنین استفاده از استروئید و مواد آنتی‌فیبروتیک نیز به همین منظور مطرح شده‌اند. با این وجود، همیشه این هدف با رعایت این اصول میسر نمی‌شود و التهاب بعد از جراحی و ایجاد اسکار ممکن است باعث نارسایی زودرس بلب در طی ماه‌های ابتدایی بعد از جراحی گردد<sup>۳</sup>. افزایش عروق و کاهش ارتفاع و وسعت بلب با یا بدون افزایش فشار داخل چشمی (IOP) از علائم اولیه نارسایی بلب می‌باشد. واسکولاریته دایمی بلب ممکن است یک علامت پیش‌آگهی بد برای بقای بلب باشد، بنابراین قبل از ایجاد چسبندگی کامل و دایم بین ملتحمه و اپی‌اسکلرا، باید اقدامات فوری انجام پذیرد. استفاده از کورتیکواستروئید موضعی یا سیستمیک، ماساژ چشمی و خارج کردن بخیه‌های غیرقابل جذب (releasable sutures) یا لیز بخیه توسط لیزر، اقدامات ابتدایی پیشنهادی در مواجهه با این مشکل می‌باشند<sup>۴</sup>.

برای کاهش بیش‌تر فیبروز زیر ملتحمه‌ای بعد از جراحی، از آنتی‌متابولیت‌های کمکی استفاده می‌شود که به ویژه در چشم‌های با خطر نارسایی بالا، دارای اهمیت هستند. با تزریق زیر ملتحمه‌ای ۵-FU پس از جراحی می‌توان فیبروز بلب را به تاخیر انداخت و فیلتراسیون را افزایش داد ولی برای بیمار و جراح راحت نبوده و عوارضی مانند سمیت اپی‌تلیال قرنیه و ملتحمه، زخم‌های قرنیه و نفوذ غیر عمدی داخل چشمی ۵-FU را به دنبال دارد. این تزریقات دردناک بوده و در بچه‌های کوچک و بیماران با همکاری کم، کاربردی نیستند<sup>۳</sup>. از اسفنج موضعی آغشته به MMC و تزریق زیر ملتحمه‌ای MMC نیز استفاده شده است، اما پرزحمت و همراه با عوارض می‌باشند<sup>۵-۷</sup>.

هدف این مطالعه، مقایسه اثر بخشی و ایمنی استفاده از قطره موضعی MMC و تزریق‌های زیر ملتحمه‌ای ۵-FU پس از جراحی جهت درمان نارسایی زودرس بلب می‌باشد.

### روش پژوهش

این مطالعه، اثر بخشی و ایمنی MMC موضعی در مقابل تزریق زیر ملتحمه‌ای ۵-FU برای درمان نارسایی زودرس بلب، بعد از ترابکولکتومی یا جراحی ترکیبی PT+PCIOL را در گروهی از بیماران که از دی ماه ۱۳۸۶ الی خرداد ۱۳۸۸ به بیمارستان لبلای نژاد مراجعه کرده بودند، مقایسه می‌نماید. این تحقیق توسط کمیته اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شده و از تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه و

دقیق فیشتر مقایسه شدند. برای تنظیم اثرات پایه‌ای، آنالیز کوواریانس (ANCOVA) مورد استفاده قرار گرفت. میزان P کم‌تر از ۰/۰۵، از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

۳۷ چشم از ۳۷ بیمار شامل ۲۹ بیمار مرد (۷۸/۵ درصد) و ۸ بیمار زن (۲۱/۵ درصد) با میانگین سنی ۵۵/۲±۲۳/۴ (۹ تا ۸۵) سال وارد مطالعه شدند. به طور تصادفی ۱۹ چشم قطره موضعی MMC دریافت نموده و ۱۸ چشم تحت تزریق 5-FU قرار گرفتند. بیماران به ترتیب در گروه‌های MMC و 5-FU به طور متوسط ۱۱/۵±۸/۰ ماه (میان ۸ ماه) و ۵/۴±۱۰/۹ ماه (میان ۱۱ ماه) پی‌گیری شدند (P=۰/۵۸).

مشخصات پایه ای و دموگرافیک بیماران در جدول (۱) نشان داده شده‌اند. تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن، جنس، نوع گلوکوم، BCVA، متوسط IOP قبل از جراحی، نسبت کاپ به دیسک، مدت استفاده از داروهای ضد گلوکوم و مداخله‌های قبلی چشمی یا گلوکومی نداشت.

میانگین تعداد داروهای ضد گلوکوم قبل از جراحی در گروه MMC، ۲/۵±۰/۷ و در گروه 5-FU ۳/۲±۰/۸ بود (P=۰/۰۱). تفاوت در عوارض جراحی بین دو گروه معنی‌دار نبود (P=۰/۶۱). همچنین به طور تصادفی تعداد جراحی‌های ترکیبی PT+PCIOL در گروه MMC (۱۱ چشم، ۵۷/۹ درصد) بیش‌تر از گروه 5-FU (۳ چشم، ۱۶/۷ درصد) بود (P=۰/۰۱). میانگین فاصله زمانی بین جراحی و مداخله در گروه MMC، ۷/۹±۵/۱ روز و در گروه 5-FU، ۹/۷±۵/۶ روز بود (P=۰/۳۴). در گروه MMC، ۱۳ چشم (۶۸/۴ درصد) دو دوره درمان با فاصله یک هفته دریافت نمودند و بقیه بیماران فقط یک دوره ۲ هفته‌ای درمان قطره MMC گرفتند. متوسط دوز کامل 5-FU، ۱۹/۴±۱۷/۰ میلی‌گرم (حدود تغییرات ۵-۶۵) بوده است که میانگین ۲/۸ (حدود تغییرات ۱-۱۳) تزریق برای هر بیمار را داشت.

در هر دو گروه فشار داخل چشمی به طور قابل توجهی در هفته‌های ۱ و ۲ و ماه‌های ۱ و ۳ و ۶ و ۱۲ نسبت به پایه کاهش نشان داد (همه P<۰/۰۱). تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه مطالعه از نظر IOP در فاصله‌های زمانی مشابه دیده نشد (همه P>۰/۰۱۵) (جدول ۲ و تصویر ۱).

مصرف داروهای ضد گلوکوم و اعمال جراحی قبلی چشم بود. معیارهای اصلی ارزیابی شامل فشار داخل چشم و مورفولوژی بلب منطبق با Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS) بود.<sup>۸</sup> بقیه معیارهای سنجش شامل میزان موفقیت در درمان، تعداد داروهای ضد گلوکوم، بهترین دید اصلاح‌شده و ایجاد عوارض در اثر مصرف این داروها می‌شد. موفقیت کامل به صورت فشار چشم ۱۸-۵ میلی‌متر جیوه بدون مصرف دارو و موفقیت نسبی به صورت فشار چشم به همان میزان با یک یا دو داروی موضعی ضد گلوکوم تعریف گردید. برای تقسیم‌بندی بلب، تصویر توسط اسلیت‌لمپ تهیه می‌شد، و IBAGS برای تقسیم بندی مورفولوژیک بلب استفاده می‌شد.<sup>۸</sup> بر اساس این سیستم تقسیم‌بندی، ارتفاع بلب به صورت قطر عمودی فلپ ملتحمه روی سطح صلبیه ارزیابی می‌شد و به صورت H<sub>0</sub>: بلب مسطح (Flat)، H<sub>1</sub>: کمی برآمده، H<sub>2</sub>: برآمدگی متوسط، H<sub>3</sub>: برآمدگی زیاد (High) تقسیم‌بندی می‌شد. وسعت بلب به ۴ درجه تقسیم شده و شامل E<sub>0</sub>: غیرقابل دیدن و یا با وسعت کم‌تر از یک ساعت، E<sub>1</sub>: وسعت برابر یا بیش‌تر از یک ساعت و کم‌تر از ۲ ساعت، E<sub>2</sub>: وسعت بیش‌تر از ۲ ساعت ولی کم‌تر از ۴ ساعت، E<sub>3</sub>: وسعت بیش‌تر یا مساوی ۴ ساعت بود. واسکولاریته بلب بیانگر ارزیابی عروق سطحی و عمقی بلب بوده و به ۵ درجه شامل V<sub>0</sub>: بلب سفید و بدون عروق، V<sub>1</sub>: بلب سیستیک بدون عروق، V<sub>2</sub>: واسکولاریته خفیف، V<sub>3</sub>: واسکولاریته متوسط و V<sub>4</sub>: واسکولاریته وسیع تقسیم می‌شد. از آن جایی که فقط بلب‌های محتقن بدون نشت (S<sub>0</sub>) در مطالعه وارد شدند، بررسی نشت (Seidel) در این مطالعه به کار نرفت.

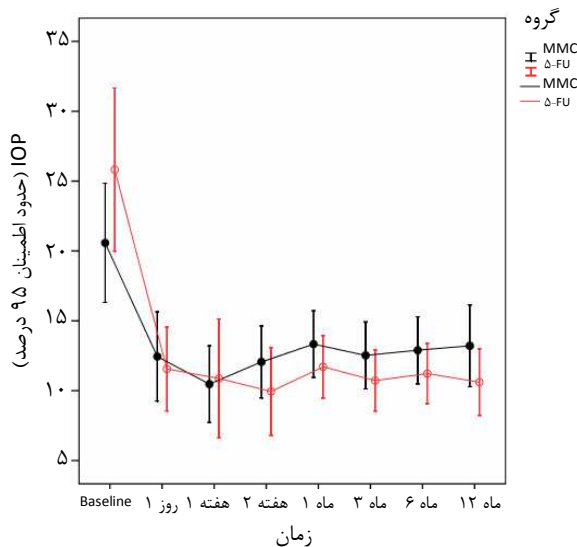
معاینه و تصویربرداری توسط اسلیت‌لمپ در روز ۱، هفته‌های ۱ و ۲، ماه‌های ۱ و ۳ بعد از ورود به مطالعه به عمل می‌آمد. سپس معاینه کامل چشم هر ۳ ماه انجام می‌شد. داده‌های بیماران با حداقل ۳ ماه پی‌گیری جهت تحلیل آماری استفاده گردید. با این حال موارد شکست هم در طول این مدت زمان برای تحلیل آماری استفاده شدند.

دو متخصص گلوکوم بدون اطلاع از گروه‌های مطالعه (Masked) تصاویر حاصل از اسلیت‌لمپ را مورد بررسی قرار داده و شکل بلب را بر اساس درجه بندی IBAGS تقسیم‌بندی می‌نمودند. داده‌ها با استفاده از SPSS ویرایش ۱۵ تجزیه و تحلیل و توسط آزمون‌های T، من‌ویتنی، کای‌مربع و

جدول ۱- مشخصات پایه و دموگرافیک بیماران در هر گروه

میزان P	Δ-FU (n=۱۸)	MMC (n=۱۹)	متغیر
۰/۰۸	۴۸/۴±۲۵/۵	۶۱/۷±۱۸/۹	سن (سال) (متوسط ±SD)
۰/۱۲	۱۲ (۶۶/۷)	۱۷ (۸۹/۵)	جنسیت مرد (درصد)
۰/۰۹	۰/۸۲±۰/۶۴	۱/۱۸±۰/۶۴	BCVA پایه (log MAR)
۰/۱۹	۲ (۱۱/۱)	۵ (۲۶/۳)	نوع گلوکوم: POAG
	۵ (۲۷/۸)	۷ (۳۶/۷)	CACG
	۵ (۲۷/۸)	۰ (۰)	گلوکوم مادرزادی
	۳ (۱۶/۷)	۲ (۱۰/۵)	گلوکوم PXF
	۱ (۵/۶)	۲ (۱۰/۵)	گلوکوم التهابی
	۲ (۱۱/۱)	۳ (۱۵/۸)	گلوکوم سودوفاکیک
۰/۴۴	۰/۷±۱/۰	۱/۰±۱/۲	تعداد کل جراحی‌های قبلی (متوسط ±SD)
۰/۹۰	۶/۰±۹/۸	۵/۶±۷/۲	مدت دارو درمانی قبل جراحی (متوسط ±SD)
۰/۰۱	۳/۲±۰/۸	۲/۵±۰/۷	تعداد داروها قبل جراحی (متوسط ±SD)
۰/۰۲	۱۳ (۷۲/۲)	۶ (۳۱/۶)	وضعیت عدسی: فاکیک
	۵ (۲۷/۸)	۱۳ (۶۸/۴)	سودوفاکیک
۰/۱۲	۲۵/۸±۱۱/۴	۲۰/۶±۸/۸	IOP قبل جراحی (متوسط ±SD)
۰/۴۲	۸۳/۱±۱۷/۱	۸۷/۲±۱۳/۶	کاپ (CUP)
۰/۳۴	۹/۷±۵/۶	۷/۹±۵/۱	فاصله بین جراحی و مطالعه (روز)
۰/۰۱	۳ (۱۶/۷)	۱۱ (۵۷/۹)	نوع جراحی: PT+ PCIOL
	۱۵ (۸۳/۳)	۸ (۴۲/۱)	تراپکولکتومی

یافتند و چهار چشم به علت IOP بالا دچار شکست شد.



تصویر ۱- تغییرات فشار چشم در دو گروه

بین دو گروه از نظر ارتفاع و وسعت بلب تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (ارتفاع  $P=0/17$ ، وسعت  $P=0/31$ ). در گروه MMC بعد از یک هفته کاهش حد مرزی در واسکولاریته بلب ایجاد شد و هم‌چنین کاهش قابل توجه در طول ۲ هفته و ماه ۱ و ۳ بعد درمان دیده شد ( $P<0/05$ ). در گروه Δ-FU، واسکولاریته بلب به طور قابل توجه بعد ۱ و ۲ هفته و در ۱ و ۳ ماه کاهش یافت ( $P=0/05$ ).

گروه‌های مورد مطالعه از نظر مورفولوژی بلب بعد از ۳ ماه، قابل مقایسه بودند، ( $P>0/99$  و تصویر ۲). در گروه MMC، موفقیت کامل در ۱۳ (۶۸/۴ درصد) چشم و موفقیت نسبی در ۱ (۵/۳ درصد) چشم ایجاد شد. سه چشم دچار شکست درمان شدند که در دو چشم IOP بیش از ۱۸ میلی‌متر جیوه بود و یک چشم IOP، معادل ۵ میلی‌متر جیوه بدون ماکولوپاتی ناشی از هیپوتونی داشت. در گروه Δ-FU، ۱۴ (۷۷/۸ درصد) چشم به موفقیت کامل دست

جدول ۲- فشار داخل چشمی و تغییرات آن نسبت به فشار پایه در گروه‌ها

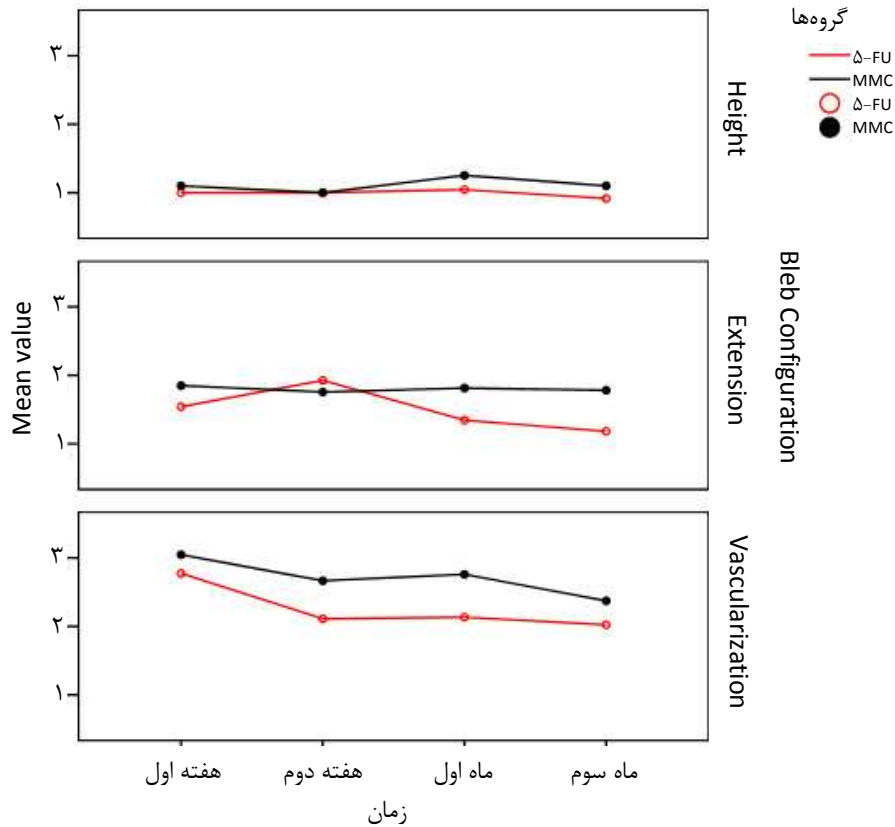
P	۰٫۹۵ درصد فاصله اطمینان تفاوت	گروه		
		۵-FU (n=۱۸)	MMC (n=۱۹)	
۰٫۱۲	-۱۲٫۱-۱٫۶۱	۲۵٫۸±۱۱٫۴	۲۰٫۶±۸٫۸	فشار پایه (متوسط ±SD)
۰٫۶۷	-۳٫۳-۵٫۱	۱۱٫۵±۶٫۰	۱۲٫۴±۶٫۴	روز اول (متوسط ±SD)
۰٫۸۴	-۱٫۴-۱۵٫۴	-۱۴٫۴±۱۳٫۶	-۷٫۳±۱۰٫۸	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		<۰٫۰۰۱	۰٫۰۱۰	P داخل گروه
۰٫۸۶	-۵٫۱-۴٫۳	۱۰٫۸±۸٫۰	۱۰٫۵±۵٫۳	هفته اول (متوسط ±SD)
۰٫۹۳	-۱٫۵-۱۵٫۱	-۱۶٫۴±۱۱٫۹	-۹٫۷±۱۱٫۰	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		<۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۲	P داخل گروه
۰٫۲۸	-۱٫۸-۶٫۰۵	۹٫۹±۶٫۳	۱۲٫۱±۵٫۰	هفته دوم (متوسط ±SD)
۰٫۱۸	-۰٫۴۲-۱۵٫۱	-۱۵٫۹±۱۲٫۱	-۸٫۱±۸٫۶	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		<۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۱	P داخل گروه
۰٫۳۰	-۱٫۵-۴٫۸	۱۱٫۷±۴٫۳	۱۳٫۳±۴٫۸	ماه اول (متوسط ±SD)
۰٫۳۶	-۱٫۵-۱۴٫۳	-۱۴٫۱±۱۳٫۴	-۷٫۶±۹٫۲	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۳	P داخل گروه
۰٫۲۵	-۱٫۳-۴٫۹	۱۰٫۷±۴٫۴	۱۲٫۵±۵٫۰	ماه سوم (متوسط ±SD)
۰٫۱۹	-۰٫۱-۱۴٫۳	-۱۵٫۱±۱۲٫۳	-۸٫۱±۸٫۹	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		<۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۱	P داخل گروه
۰٫۲۸	-۱٫۵-۴٫۸	۱۱٫۲±۴٫۳	۱۲٫۹±۵٫۰	ماه ششم (متوسط ±SD)
۰٫۱۸	-۰٫۱-۱۴٫۲	-۱۴٫۸±۱۲٫۱	-۷٫۷±۸٫۹	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		<۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۱	P داخل گروه
۰٫۱۵	-۱٫۱-۶٫۳	۱۰٫۶±۴٫۸	۱۳٫۲±۶٫۱	ماه دوازدهم (متوسط ±SD)
۰٫۱۴	-۰٫۴-۱۵٫۶	-۱۵٫۴±۱۲٫۱	-۷٫۴±۱۰٫۴	تغییرات نسبت به پایه (درصد تغییر)
		<۰٫۰۰۱	۰٫۰۰۶	P داخل گروه

میانگین زمان بقا در گروه MMC، ۲۱ ماه (۲۴-۱۸)؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد) و در گروه ۵-FU، ۲۰ ماه (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۰-۳۰) بود. ۶ چشم در گروه MMC، تزریقات ۵-FU را بر اساس IOP یا شکل بلب با دوز میانگین ۱۰٫۷±۱۰٫۱ میلی‌گرم،

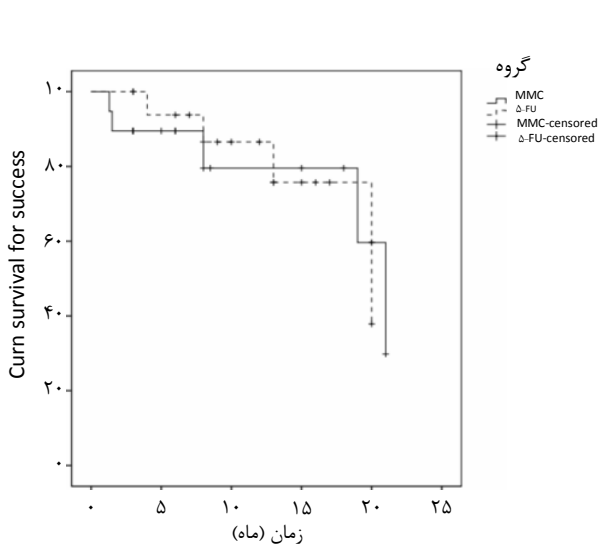
تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان موفقیت در گروه‌ها دیده نشد ( $P > ۰٫۰۹۹$ ، تصویر ۳). تحلیل آماری کاپلان مایر قابل مقایسه بودن سرعت رسیدن به موفقیت در طول دوره پی‌گیری در دو گروه را نشان داد ( $P = ۰٫۰۹۷$ ، تصویر ۴).

عدد از آن‌ها (۱۰/۵ درصد) علی‌رغم تزریقات ۵-FU، دچار شکست شدند.

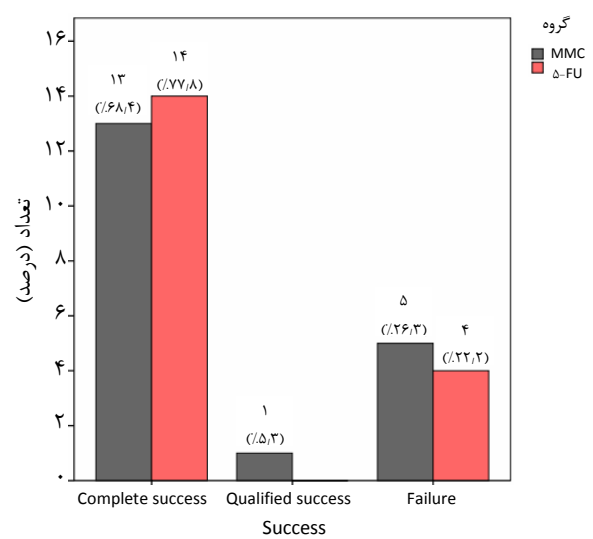
۱۱/۸۸±۳/۵ روز بعد از جراحی دریافت کردند. ۴ عدد از این چشم‌ها تحت جراحی ترکیبی PT+PCIOL قرار گرفته بودند و دو



تصویر ۲- تغییرات مورفولوژی بلب در دو گروه



تصویر ۴- مقایسه سرعت رسیدن به موفقیت در دو گروه با منحنی بقای کاپلان مایر



تصویر ۳- موفقیت و شکست در دو گروه

**بحث**

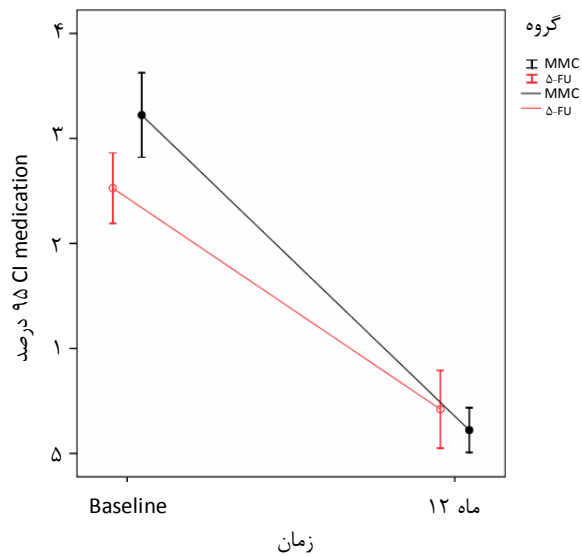
در این پژوهش، اثربخشی و ایمنی قطره MMC در مقایسه با تزریقات 5-FU در درمان نارسایی زودرس بلب بعد از جراحی فیلتراسیون، بررسی شد. این تحقیق نشان داد که قطره MMC و تزریقات 5-FU، از نظر IOP، شکل نهایی بلب، میزان موفقیت، تعداد نهایی داروهای ضد گلوکوم، نتایج بینایی و عوارض کلی قابل مقایسه می‌باشند. موفقیت کامل در هر دو گروه مشابه بود و در گروه MMC، ۶۸/۴ درصد و گروه 5-FU، ۷۷/۸ درصد به دست آمد.

برای کاهش فیروز زیر ملتحمه ای پس از جراحی، از آنتی متابولیت‌های کمکی استفاده می‌شود که به ویژه در چشم‌های با احتمال بالای شکست جراحی، اهمیت دارند. آنتی متابولیت‌هایی مانند 5-FU و میتومايسين C، تکثیر فیبروبلاست‌ها و تشکیل اسکار را مهار می‌نمایند<sup>۱</sup>. 5-FU یک آنالوگ پیریمیدین می‌باشد که به عنوان مهار کننده رقابتی آنزیم تیمیدیلز سنتتاز عمل کرده و مختص سیکل سلولی می‌باشد که برای سلول‌های در حال تکثیر سمی تر می‌باشد<sup>۱</sup>. این ماده می‌تواند به صورت اسفنج‌های آغشته به دارو در طول جراحی و یا به عنوان تزریقات زیر ملتحمه‌ای بعد از جراحی مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات متعددی، سودمندی 5-FU در جراحی گلوکوم را اثبات کرده‌اند<sup>۱۳-۱۲</sup>. میتومايسين C، آنتی فیبروتیکی است که از Streptomyces Caesitosus جدا می‌شود و ۱۰۰ برابر قوی‌تر از 5-FU بوده و برای اندوتلیوم عروقی سمی می‌باشد. مطالعات متعددی، اثربخشی حین جراحی MMC را در افزایش میزان موفقیت ترابکولکتومی آشکار نموده‌اند<sup>۱۵-۱۴</sup>. MMC بعد از قرار گرفتن روی ملتحمه، به بافت زیر ملتحمه نفوذ می‌کند<sup>۱۶</sup>. قطره موضعی MMC به طور موثری برای درمان نئوپلازی داخل اپی‌تلیال قرنیه استفاده شده است<sup>۱۹-۱۷</sup>. هم‌چنین در مطالعات محدودی گزارش شده که با استفاده از MMC به همراه اسفنج، می‌توان کنترل IOP بعد از ترابکولکتومی را در خرگوش و انسان بهبود بخشید<sup>۲۰ و ۲۱</sup>.

Mietz و همکاران، در مطالعه‌ای استعمال حین و بعد از جراحی MMC را مقایسه کردند. در گروه اول هیپوتونی شایع‌تر بود که فقط در یک مورد از آن‌ها ماکولوپاتی ناشی از هیپوتونی گزارش شد. هم‌چنین IOP در این گروه کم‌تر بوده است ولی با این حال سرعت از دست رفتن بیش از دو خط حدت بینایی و شکست نیز در این گروه بیش‌تر بوده است<sup>۷</sup>.

Khong، در ۱۰۰ چشم از ۹۱ بیمار با نئوپلازی سطح چشم، MMC ۰/۰۴ درصد موضعی را به کار برد و گزارش نمود که شایع‌ترین عوارض آن، واکنش آلرژیک به همراه خارش زیاد، اریتم

در هر دو گروه تعداد داروهای ضد گلوکوم مصرفی کاهش پیدا کرد که در گروه MMC از ۲/۵±۰/۷ قبل از جراحی به ۰/۴±۰/۷ ماه بعد جراحی و در گروه 5-FU از ۳/۲±۰/۸ به ۰/۲±۰/۴ کاهش پیدا کرد (تصویر ۵، P<۰/۰۰۱ در هر گروه) ولی تعداد داروها در دو گروه قابل مقایسه بود (P=۰/۷۱). BCVA نهایی در دو گروه مطالعه قابل مقایسه بود: در گروه MMC، ۰/۸۳±۰/۵۱ لوگمار و در گروه 5-FU، ۰/۷۳±۰/۵۵ لوگمار (ANCOVA P=۰/۵۵).



شایع‌ترین عارضه MMC، کراتوپاتی منقوط اپی‌تلیال (punctuate epithelial keratopathy) است که در ۶ چشم (۳۱/۵ درصد) دیده شد و در گروه 5-FU، کراتیت فیلامنتری در ۷ چشم (۳۸/۹ درصد) شایع‌ترین عارضه بود. در صورت بروز کراتیت فیلامنتری تزریق مجدد قطع شد ولی در صورت بروز کراتوپاتی منقوط اپی‌تلیال (PEK) دارو قطع نمی‌شد. میزان عوارض بین دو گروه قابل مقایسه بود (P=۰/۱۴)، (جدول ۳).

**جدول ۳- عوارض مداخله در هر گروه**

P	گروه		عوارض
	5-FU (n=۱۸)	MMC (n=۱۹)	
۰/۰۱	۷ (۳۸/۹)	۱ (۵/۳)	کراتیت فیلامنتری (درصد)
۰/۲۳	۲ (۱۱/۱)	۶ (۳۱/۵)	کراتیت منقوط اپی‌تلیال (درصد)
۰/۲۳	۲ (۱۱/۱)	۰	خونریزی زیر ملتحمه (درصد)
۰/۱۴	۷ (۳۸/۹)	۱۲ (۶۳/۲)	بدون عارضه (درصد)



۵-FU از ۵ تا ۵۶ میلی‌گرم بود که مشابه دوز مطالعه ماست (۵-۶۵ میلی‌گرم)<sup>۱۱</sup>.

به طور تصادفی، تعداد بیش‌تری جراحی PT+PCIOL در گروه MMC انجام شده بود که بدین دلیل، چشم‌های این گروه در ریسک بالاتری برای نارسایی بلب بودند. در طول پی‌گیری بر اساس تصمیم جراح، به دلیل پاسخ ناکافی به درمان که می‌توانست به علت وجود موارد پرخطرتر در این گروه باشد، تزریقات ۵-FU در ۶ چشم گروه MMC شروع شد. فشار در چهار چشم بین ۵-۱۸ میلی‌متر جیوه بدون دارو تغییر یافت. در حالی که دو چشم علی‌رغم تزریق ۵-FU، دچار شکست درمان شدند. موفقیت کامل در ۶۸/۴ درصد گروه MMC و ۷۷/۸ درصد گروه ۵-FU مشاهده شد که مشابه مطالعه Meitz می‌باشد که در آن ۸۴/۶ درصد بیماران که MMC به همراه اسفنج بعد از جراحی دریافت نموده بودند، بعد از ۶ ماه پی‌گیری موفقیت کامل پیدا کردند (IOP کم‌تر از ۲۲ میلی‌متر جیوه بدون دارو).

از محدودیت‌های این مطالعه، محدودیت زمان پی‌گیری بود. با این وجود برای مقایسه پاسخ نارسایی بلب اولیه در هر دو پروتکل درمانی، ۱۲ ماه کافی به نظر می‌رسد. توزیع نامتوازن چشم‌های با جراحی ترکیبی در گروه‌های مورد مطالعه، محدودیت دیگر این مطالعه بود.

در این مطالعه، تاثیر و ایمنی ایجاد شده توسط قطره MMC و تزریقات ۵-FU جهت درمان نارسایی اولیه بلب بررسی شدند. فشار داخل چشمی، مورفولوژی نهایی بلب، میزان موفقیت، تعداد نهایی داروهای ضد گلوکوم و نتایج بینایی قابل قیاس بودند. به علاوه عوارض نیز مشابه بودند ( $P=0.14$ ). استفاده بعد از جراحی قطره MMC فوایدی همانند راحتی و سادگی استفاده برای پزشک در مقایسه با تزریقات زیر ملتحمه‌ای ۵-FU به دنبال داشت. در چشم‌هایی که علایم نارسایی اولیه بلب بعد جراحی فیلترینگ را نشان داده‌اند، زمانی که روش‌های محتاطانه (Conservative) همانند استفاده مکرر کورتون سیستمیک یا موضعی، ماساژ چشم، خارج نمودن بخیه‌های قابل کشیدن یا لیزر بخیه‌ها توسط لیزر سودمند نباشد، می‌توان ابتدا قطره MMC ۰/۰۲ درصد موضعی را شروع نمود و از تزریقات دردناک و آزاردهنده ۵-FU برای مواردی که پاسخ کافی به قطره MMC نشان می‌دهند، استفاده کرد.

و قرمزی دور چشمی در ۳۴ درصد و تنگی منفذ اشکی و اشک ریزی در ۱۴ درصد بود<sup>۱۱</sup>. هیچ کدام از این عوارض در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه ما ایجاد نشد که احتمالاً به علت غلظت کم‌تر MMC مورد استفاده در این مطالعه (۰/۰۲ درصد) می‌باشد. به علاوه در این پژوهش قطره‌های MMC به دو دوره دو هفته‌ای با یک هفته فاصله (قطع MMC) بین دو دوره محدود شدند، ۶۸/۴ درصد بیماران با دو دوره درمان با یک هفته استراحت بین آن‌ها و بقیه فقط یک دوره درمان دریافت کردند. Khong هیچ‌گاه واکنش آلرژیک را در طول دوره اول درمان MMC مشاهده نکرد. احتمالاً افزایش حساسیت تاخیری مسوول ایجاد واکنش آلرژیک می‌باشد<sup>۲۱</sup>.

۵-FU, Araie زیر ملتحمه ای را در ۲۶۳ بیمار، در روزهای اول بعد جراحی تراپکولکتومی استفاده کرد که دوز متوسط آن برای گلوکوم زاویه باز اولیه ۱۹/۵±۳۶ میلی‌گرم، در گلوکوم مقاوم ۱۸±۴۹/۵ میلی‌گرم و برای گلوکوم‌های ثانویه ۲۰±۳۶/۵ میلی‌گرم بود<sup>۱۳</sup>. در این مطالعه دوز متوسط مصرفی این دارو ۱۷/۰۳±۱۹/۴ میلی‌گرم، برای بیماران بود که این دوز کم‌تر شاید به دلیل استفاده حین جراحی MMC در تمام چشم‌ها به عنوان یک روش روتین بود. Araie و همکاران، ضایعات اپیتلیوم قرنیه را در ۳۶/۸ درصد چشم‌ها بعد تزریق ۵-FU گزارش نمودند. ما در گروه 5-FU کراتیت فیلامنتری را در ۳۸/۹ درصد موارد و در ۵/۲۶ درصد کسانی که MMC دریافت نمودند، مشاهده نمودیم. کراتوپاتی سطحی منقوط در ۲۶/۳ درصد چشم‌های گروه MMC دیده شد که به سرعت به لوپریکانت پاسخ داد.

در مطالعه حاضر، متوسط فاصله زمانی بین جراحی و شروع آنتی‌متابولیت‌ها ۸/۶±۵/۲ روز در گروه MMC و ۹/۹±۰/۷ روز در گروه ۵-FU بود که این شرایط، متفاوت از مطالعات ۵-FU فلورواوراسیل و Araie می‌باشد که در این مطالعات مصرف 5-FU در روز اول بعد جراحی آغاز شد<sup>۱۲</sup>. Meitz, MMC ۰/۰۵ میلی‌گرم در سی‌سی را به صورت موضعی و به وسیله اسفنج، برای ۵ دقیقه، ۳ روز بعد جراحی روی بلب به کار برد. این روش IOP را بدون افزایش عارضه، کاهش داد<sup>۵</sup>. Reinthal تزریقات ۵-FU را در روزهای ۴/۶±۸/۵ بعد جراحی در ۱۷۲ چشم از ۱۷۱ بیمار که تحت جراحی تراپکولکتومی قرار گرفته بودند آغاز کرد؛ دوز کلی

منابع

1. Allingham RR, Damji K, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G. fifth ed. Shield's textbook of glaucoma. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2005: 565-595.
2. Parrish RK, Folberg R. Wound healing in glaucoma surgery. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, 2nd ed. The glaucomas. St. Louis: Mosby; 1996: 1636-1646.
3. Azuara-Blanco A, Katz LJ. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol* 1998;43:93-126.
4. Stewart WC, Shields MB, Miller KN, Blasini M, Suther;and SLS. Early postoperative prognostic indications following trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 1991;22:23-26.
5. Mietz H, Krieglstein GK. Postoperative applications of Mitomycin-C improve the complete success rate of primary trabeculectomy: a prospective, randomized trial. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1429-1436.
6. Ben-Simon GJ, Glovinsky T. Needle revision of failed filtering blebs augmented with subconjunctival injection of Mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:94-99.
7. Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. Intraoperative episcleral versus Postoperative topical application of mitomycin-C for trabeculectomies. *Ophthalmol* 2002;109:1343-1349.
8. Wilson MR, Lee DA, Baker RS. The effects of topical Mitomycin on glaucoma. Filtration surgery in rabbits. *J Ocular Pharmacol* 1991;7:1-8.
9. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48:314-346.
10. Durak I, Ozbek Z, Yaman A. The role of needle revision and 5-fluorouracil application over the filtration site in management of bleb failure after trabeculectomy: a prospective study. *Documenta Ophthalmologica* 2003;106:189-193.
11. Reinthal EK, Denk PO, Grub M, Besch D, Bartz-schmidt KU. Dose, timing and frequency of subconjunctival 5-fluorouracil injections after glaucoma filtering surgery study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;249:369-375.
12. Van Buskirk EM. The fluorouracil filtering surgery study group. Five year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. *Am J ophthalmol* 1996;122:751-752.
13. Araie M, Shoji N, Shirato S, Nakano Y. Postoperative subconjunctival 5-fluoreuracil injectons and success probability of trabeculectomy in Japanese: Results of 5-year follow up. *J Pnjj Ophthalmol* 1992;36:158-168.
14. Mandal AK, Prasad K, Naduvilath TJ. Surgical results and complications of mitomycin-augmented trabeculectomy in refractory, developmental glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:473-480.
15. Li G, Kasner O. Review of consecutive phacotrabeculectomies supplemented with early needle revision and antimetabolites. *Can J Ophthalmol* 2006;41:457-463.
16. Velpandian T, Sihota R, Sinha A, Gupta V. Transconjunctival penetration of mitomycinC. *Ind J Ophthalmol* 2008;56:197-201.
17. Koreishi AF, Karp CL. Ocular surface neoplasia. Focal points. March 2007;5.
18. Hirst LW. Randomized controlled trial of topical mitomycin C of ocular surface squamous neoplasia early resolution. *Ophthalmol* 2007;114:976-982.
19. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J. Mitomycin C treatment for conjunctival corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthalmol* 1997;104:2085-2093.
20. Hyung SM, Kim DM, Hong C, Lee J, Youn DW. Effects of postoperative mitomycin C on glaucoma filtering surgery in rabbits treated preoperatively with antiglaucoma medications. *Ophthalmic Surg* 1994;25:704-714.
21. Khong JJ, Muecke J. Complications of Mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90:819-822.