

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۷ (۱۳۸۲)، صفحه ۳۰

## بررسی نتایج استفاده از غلظت کم میتومايسين -C در عمل فیلترینگ بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه باز

دکتر محمد باقر رهبانی نوبر<sup>۱</sup> دکتر رعنا دائی سرخابی<sup>۲</sup> دکتر محمد حسین آهور<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** عمل ترابکولکتومی برای کنترل فشار داخل چشمی در گلوکوم پیشرفته از اعمال جراحی متداول می باشد. داروهای آنتی پرولیفراتیو از جمله میتومايسين -C با توجه به اثر شناخته شده آن در مهار بافت اسکار و افزایش درصد موفقیت عمل ترابکولکتومی توسط مولفین با غلظت و زمان تماس متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است. در این بررسی میتومايسين -C در موقع عمل ترابکولکتومی به طور اولیه به کار رفته و نتیجه عمل، میزان کنترل فشار داخل چشمی و عوارض حاصل تحت بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** بررسی به صورت مطالعه توصیفی بر روی ۱۰ چشم مبتلا به گلوکوم زاویه باز اولیه پیشرفته که نامزد جراحی فیلترینگ شده بودند، انجام شد و در هر ۱۰ مورد، عمل جراحی توسط یک جراح، با تکنیک مشابه و با استفاده از میتومايسين با غلظت ۱ mg/ml و بامدت تماس ۳ دقیقه صورت گرفت و نتایج پس از عمل حداقل در طول مدت ۶ ماه، پیگیری و تحت بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** هیچ موردی از افزایش فشار داخل چشمی و یا Failure گزارش نشد. از عوارض ایجاد شده قابل توجه می توان از خونریزی رتینال در ۱ مورد، کندی شدید کورنئید در ۱ مورد و هیپوتونی مداوم پس از عمل و پیشرفت کاتاراکت در ۱ مورد و افیوژن خفیف کورنئید در ۲ مورد نام برد.

**نتیجه گیری:** از توصیف نتایج این بررسی چنین می توان استنتاج نمود که غلظتهای بسیار کم از میتومايسين می تواند سبب مهار فرایند فیبروپرولیفراسیون در محل جراحی ترابکولکتومی شده و فیلتراسیون موفق و طولانی مدت برقرار نماید ولی در عین حال، عوارض حاصل به کنترل و ارزیابی دقیق بویژه در دوره پس از عمل نیاز دارد.

**کلید واژه ها:** ترابکولکتومی - میتومايسين -C - گلوکوم زاویه باز

۱- استاد یار گروه چشم پزشکی - بیمارستان نیکوکاری - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط  
۲-۳- دستیاران گروه چشم پزشکی - بیمارستان نیکوکاری - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## مقدمه

مطالعه بر روی ۱۰ چشم از ۱۰ بیمار مبتلا به گلوکوم زاویه باز اولیه که به دلیل پیشرفت علایم وعدم کنترل فشار داخل چشمی تحت عمل جراحی فیلترینگ قرار گرفتند، صورت گرفت. نحوه انجام مطالعه توصیفی بوده است. مدت زمان پیگیری بیماران از ۱۰-۶ ماه متغیر بود. تمامی بیماران تحت بررسی، مرد بودند ومتوسط سن آنها  $68/2 \pm 9/3$  سال بود. کلیه بیماران موقع مراجعه، فشار داخل چشمی و C/D ratio بالایی داشته و علی رغم تجویز دارو، تغییرات سر عصب اپتیک در حال پیشرفت بود.

عمل جراحی کلیه این بیماران توسط یک جراح وبا تکنیک مشابهی صورت گرفت. در تمام بیماران فلپ ملتحمه ای به روش Limbal base وبه فاصله ۱۲-۱۰ میلی متری از لیمبوس همراه با کپسول تنون در کوادران سوپرانازال آزاد شده پس از جدا کردن کامل وکنترل خونریزی با کوتر حرارتی، فلپ اسکلرای مثلثی شکل به ابعاد  $4 \times 4 \times 4$  mm به صورت نصف ضخامت اسکلرا تهیه شده و تا حدود لیمبوس ادامه یافته است. پس از خشک کردن کامل محل عمل یک قطعه Cellulose sponge کوچک به ابعاد  $2 \times 4 \times 4$  mm آغشته به میتومايسين C با غلظت  $0/1$  mg/ml به مدت زمان ۳ دقیقه در زیر فلپ ملتحمه و روی فلپ اسکلرای قرار داده می شد. پس از این زمان از محل برداشته شده ومحل تماس با محلول رینگبر به مقدار حداقل  $20$  cc شسته می شد. سپس بلوک ترابکولکتومی به ابعاد  $1 \times 2$  mm با تیغ شماره ۱۱ برداشته شده پس از ایجاد ایریدکتومی محیطی و اطمینان از باز بودن آن اتاق قدامی از محل Stab wound فرم شده و فلپ اسکلرال توسط یک بخیه نایلون  $10/0$  در راس مثلث با کشش مناسب بسته شده، فلپ ملتحمه وتنون به صورت ممتد بانخ نایلون  $10/0$  بخیه شده وچشم تا روز اول بعد از عمل و ویزیت پس از عمل، patch می شد. در روز اول بعد از عمل اولین ویزیت انجام می شد که به فرم بودن اتاق قدامی وعمق آن و وجود بلب ومیزان فشار داخل چشمی ومعاينه فوندوسپکی توجه می شد. معاینات بعدی به فواصل هر دو روز تا یک هفته وسپس هر یک ماه تا حدود ۳-۲ ماه وسپس در صورت عدم مشکل هر ۲ ماه یک بار صورت می گرفت. از روز اول بعد از عمل برای بیماران قطره بتامتازون هر ۳ ساعت، قطره جنتامایسین هر ۳ ساعت وقطره آتروپین  $1\%$  هر ۶ ساعت تجویز می شد. آنتی بیوتیک موضعی در هفته اول بعد از عمل قطع شده و برای کم کردن بتامتازون، از روی وضعیت بالینی ومیزان التهاب تصمیم گیری شده واستفاده از قطره آتروپین تا یک ماه ادامه می یافت.

هدف عمل جراحی فیلترینگ در گلوکوم عوض نمودن مسیر انسدادپاتولوژیک مایع آکوز از چشم به منظور کاهش فشار داخل چشمی جهت جلوگیری از آسیب پیشرونده به عصب اپتیک می باشد. با توجه به عوارض این عمل، استفاده از این روش جراحی به عنوان اولین قدم درمانی در گلوکوم جای تامل دارد ولی در برخی بیماران با توجه به پیشرفته بودن بیماری در موقع مراجعه وعدم دسترسی واستفاده صحیح از داروها، عمل جراحی اولیه از جمله نخستین روشهای درمانی مناسب می باشد (۱و۲و۳و۴). از این رو میتومايسين-C با هدف افزایش میزان موفقیت جراحی در این بیماران به طور اولیه مورداستفاده قرار گرفته است. یکی از خطرات عمده عمل جراحی فیلترینگ، مواجهه با شکست به علت انسداد مسیر خروجی آکوز در محل جراحی می باشد. تلاشهای زیادی به منظور کاهش میزان اسکار به کاررفته است. از جمله این روشها، استفاده از عوامل آنتی پروليفراتیو می باشد. اولین داروی آنتی پروليفراتیو به کار گرفته شده 5FU (فلورواوراسیل) می باشد. پس از آن MMC (میتومايسين - C) با قدرت ۱۰۰ مرتبه بیشتر از 5FU در مهار تکثیر فیبروبلاستها به کار رفت (۳).

MMC یک داروی آنتی بیوتیک ضد سرطانی است که از رده قارچی به نام Streptomyces Casepitosus به دست می آید. در مطالعه Yamamoto وهمکارانش (۵) نشان داده شده است که این دارو باعث مهار پروليفراسیون فیبروبلاستها در زیر ملتحمه می گردد. این اثر مهاري بر روی فیبروبلاستها حداکثر در هفت روز اول بعد از تماس بوده ولی اثر آن تا روز چهاردهم نیز باقی می ماند. اثر مهاري MMC بر روی فیبروبلاستها وابسته به مدت تماس می باشد (۵). در حال حاضر تحقیقاتی بر روی سایر عوامل آنتی-پروليفراتیو از جمله سیتوکینها نیز در حال انجام است (۴). محققین مختلف، غلظتها وزمان تماسهای متفاوتی از MMC را بادرصداهای متفاوتی از موفقیت وعوارض در جراحی گلوکوم گزارش کرده اند ولی هنوز دوز وزمان تماس Optimum برای این دارو کاملاً شناخته نشده است (۳). در این مطالعه از غلظت  $0/1$  mg/ml به مدت ۳ دقیقه در بیماران که برای بار اول نامزد جراحی فیلترینگ شده بودند استفاده شد.

## مواد و روش تحقیق

مورد و پیشرفت کاتاراکت در یک مورد دیده شد. در یک مورد به دنبال عمل جراحی خونریزی شعله شمعی ایجاد شد که با گذشت حدود ۶ ماه جذب گردید و فقط مختصری آگزودا در محل باقی ماند. تماس قرنیه با لنز، ماکولوپاتی هیپوتونیک، اندوفتالمیت و هایفما در هیچ مورد گزارش نشد.

## بحث

مولفین زیادی غلظتهای متفاوتی از میتومايسين را در حین عمل تراپکولکتومی مورد استفاده قرار داده اند و در اکثریت قریب به اتفاق تحقیقات به عمل آمده میزان موفقیت عمل جراحی فیلترینگ همراه با میتومايسين افزایش یافته است ولی به دلیل بالا بودن میزان عوارض احتمالی همراه، پیگیری دقیق بیماران بویژه در اوایل دوره بعد از عمل ضروری می باشد (۶).

در مطالعه ای توسط آقای Rasheed بر روی ۲۵ بیمار با گلوکوم اولیه که تحت عمل جراحی فیلترینگ با میتومايسين با غلظت ۰/۲ mg/ml به مدت ۵ دقیقه صورت گرفت متوسط فشار داخل چشمی پس از یک دوره ۱۷ ماهه در حد ۲۰ mmHg و یا کمتر بوده، در ضمن نشت زخم در ۴۰٪ و اسکار بلب در ۴٪، ماکولوپاتی ناشی از هیپوتونی در ۱۲٪ گزارش گردید (۶).

در مطالعه دیگری که در چین بر روی ۳۰ چشم مبتلا به گلوکوم زاویه باز که تحت عمل جراحی فیلترینگ با غلظت ۰/۲ mg/ml به مدت ۵ دقیقه قرار گرفته بودند، بلب فونکسیونل در ۹۲٪، موارد کاهش فشار داخل چشمی در ۱۰۰٪ موارد گزارش گردید و در تمامی بیماران میدان بینایی به طور قابل ملاحظه ای حفظ گردید (۷). در بیماران مورد مطالعه ما نیز هیچ مورد Failure و یا افزایش فشار داخل چشمی بعد از عمل دیده نشد، نکته مهم عوارض حاصل و ارزیابی دقیق آنها بود.

گر چه خونریزیهای کوچک رتینال به عنوان یک عارضه عمل فیلترینگ تحت ارزیابی قرار گرفته است ولی خونریزیهای طولانی مدت رتین نادر می باشد. در یک مطالعه سه مورد خونریزی ماسیو رتینال به دنبال تراپکولکتومی با MMC گزارش شده است، خونریزی در یک مورد جذب شده ولی در دو مورد، دید بهبود نیافته و دید بیمار همچنان ضعیف باقی مانده است. تمامی این بیماران تاخیر قابل توجه در سیرکولاسیون رتین را نشان دادند (۸). اختلال فونکسیون احتمالی عروق خونی رتین ممکن است مسؤول خونریزی ماسیورتنین بویژه در بیماران با گلوکوم پیشرفته و C/D

در معاینات بعدی به وضعیت bleb، فرم بودن اتاق قدامی و وجود یا عدم افیوژن کوروئید و میزان فشار داخل چشمی و احتمال بروز هیپوتونی و ماکولوپاتی ناشی از آن، حدت بینایی و احتمال بروز یا پیشرفت کاتاراکت و وجود علایمی از التهاب داخل چشمی و احتمال بروز اندوفتالمیت توجه می شد.

## یافته ها

تعداد بیماران مورد بررسی، ۱۰ مورد بود که همگی مرد بوده و هیچ یک ریسک فاکتورهایی چون دیابت، هیپرتانسیون نداشته اند، سن متوسط بیماران ۶۸/۲±۹/۳ سال و مدت پیگیری ۸/۳±۲/۲۶ ماه بود. تمام بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه باز اولیه پیشرفته بودند. متوسط C/D ratio بیماران در موقع عمل ۰/۸±۰/۰۹ بود، به طوری که اکثر بیماران C/D ratio بالای ۰/۷ داشته و فقط در یک مورد C/D ratio کمتر از ۰/۶ بود. در کلیه بیماران درمان دارویی با شکست مواجه شده و از این رو نامزد عمل فیلترینگ شده بودند. متوسط دید قبل از عمل در بیماران ۰/۰۹±۰/۱۰۰ و متوسط فشار داخل چشمی قبل از عمل در بیماران ۷/۲±۴۳ mmHg بود. پس از انجام عمل تراپکولکتومی با MMC به غلظت ۰/۱ mg/ml و به مدت ۳ دقیقه و در طول مدت ۶ ماه پیگیری نتایجی به شرح زیر حاصل شد.

در کلیه بیماران فشار داخل چشمی تحت کنترل بود و هیچ مورد شکست و یا افزایش فشار داخل چشمی پس از عمل که نیاز به درمان دارویی داشته باشد، دیده نشد؛ متوسط دید بعد از عمل بیماران ۰/۰۹±۰/۲۰۰ و متوسط فشار داخل چشمی در طول مدت ۲ ماه بعد از عمل ۵/۳±۲/۸ mmHg و در طول مدت ۶ ماه ۱۰/۱±۱/۶ بود. از نظر حدت بینایی در دو مورد افت قابل ملاحظه دید در هشت مورد عدم تغییر در دید و یا افزایش حدت بینایی گزارش شد.

از نظر وضعیت bleb، کلیه بیماران در روزهای اول بعد از عمل bleb بزرگ همراه با دیواره واسکولاریزه داشتند که نهایتاً bleb بیماران تبدیل به یک diffuse raised bleb همراه با fine vascularization شد. در هیچ مورد بلب خیلی نازک White bleb و یا بلب ضخیم Encapsulated bleb گزارش نشد. از نظر عوارض بعد از عمل جراحی shallow AC در مدت ۱-۱۴ روز بعد از عمل در دو مورد، serous choroidal effusion خفیف که به درمان دارویی پاسخ داد، در دو مورد، choroidal detachment شدید که به choroidal tap نیاز داشته باشد در یک مورد دیده شد. هیپوتونی بعد از عمل در دو

ratio بالا باشد که ممکن است ناشی از رتینوپاتی دکمپرسیون یا CRVO و یا رتینوپاتی هموراژیک باشد(۸).

در مطالعه ما نیز در یک مورد به دنبال عمل جراحی فیلترینگ با میتومايسين خونريزی شعله شمعی در امتداد arcade عروقی ایجاد گردید که با گذشت زمان وبدون اقدام درمانی خاصی جذب شده و فقط مختصری اگزودا در محل باقی گذاشت .

در مطالعاتی که بر روی میزان بروز عفونتهای دیررس ناشی از بلب بعد از عمل ترابکولکتومی با درمان آنتی پرولیفراتیو صورت گرفته است نتایج مشابه با عمل ترابکولکتومی تنها بوده است (۹). در مطالعه ما نیز در طول پیگیری هیچ مورد آندوفتالمیت گزارش نشده است.

در مطالعه ای که بر روی میزان تاثیرات MMC بر روی سلولهای آندوتلیال قرنیه ای صورت گرفته است نشان داده شده که عمل ترابکولکتومی با MMC در طول مدت ۲-۳ هفته بعد از

عمل به طور قابل ملاحظه ای تاثیری بر روی سلولهای آندوتلیال قرنیه ای ندارد(۱۰). در مطالعه ما نیز در هیچ مورد ادم و یا decompensation قرنیه ای دیده نشد.

در کل می توان نتیجه گرفت که غلظتهای بسیار کم میتومايسين (۰/۱ mg/ml) می تواند سبب مهار فرآیند تکثیر فیبروبلاست در محل جراحی ترابکولکتومی شده و فیلتراسیون موفق و طولانی مدت برقرار نمایند. بنابر این استفاده از این میتومايسين به صورت تماس یک بار در زمان عمل جراحی پیشنهاد می گردد. مطالعه دیگری می تواند تاثیر کاهش زمان تماس کمتر از ۳ دقیقه با ثابت نگه داشتن غلظت را مورد بررسی و تحقیق قرار دهد.

## References:

1. Hoskins HD, Kass MA. Baker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucoma, 6<sup>th</sup> ed. Mosby, 1989, P: 255-280
2. Shield MB. Textbook of Glaucoma, 3<sup>rd</sup> ed, Williams and Wilkins, 1992, P: 522-526
3. Chandler and Grant's Glaucoma, 4th ed., Williams and Wilkins 1999, P: 516-537
4. William T, Edward AJ. Duane's Clinical Ophthalmology, Revised ed. Lippincott, Vol 6 Chap 15, 1997, P: 1-62
5. Hardman JG. Goodman and Gillman. The pharmacology basis of theraputic, 9<sup>th</sup> ed., New York, McGraw Hill, 1996, P: 1288-1289
6. Rasheed S. Initial trabeculectomy with intraoperative MMC application in primary glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers 1999; 30(5): 360-366
7. Xia X , Hung P , Jiang Y , Wang C, Xang C .The clinical effect after locally using mitomycin C during trabeculectomy in glaucoma. Ophthalmology 1997; 22(3): 123-125
8. Suzuki R. Three types of retinal bleeding as a complication of hypotony after trubeulectomy. Ophthalmologica 1999; 31(6): 135-138
9. Mochizuki K. Incidence of delayed onset infection after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C or 5 FU treatment BJO 1997; 81(10): 877-883
10. Sihotal R. Intraoperative MMC and the corneal endothelial. Acta Ophthalmol 1998; 76(1): 80-82, 249-52