

Pterjium Nükslerinin Önlenmesinde, Preoperatif Subkonjonktival Mitomisin C Uygulanmasının 2 Yıllık Sonuçları

Betül Tuğcu, Fırat Helvacıoğlu, Erdal Yüzbaşıoğlu, Ahmet Ağaçhan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Pterjium nükslerinin önlenmesinde, preoperatif subkonjonktival mitomisin C uygulanmasının 2 yıllık sonuçları

Amaç: Pterjium nükslerinin önlenmesinde, preoperatif subkonjonktival mitomisin C uygulanmasının etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2004 ile Nisan 2004 arasında kliniğimize başvuran 15 hastanın 15 gözü prospektif karşılaştırmaz olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara pterjium ekzizyonundan 1 ay önce konjonktiva altına 0.1 ml mitomisin C 0.1 mg/ml dozunda uygulandı. Pterjium dokusu cerrahi olarak açık sklera yöntemi ile eksize edildi. Hastalar kornea epitelyum defektleri, konjonktiva hiperemisi ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hastalar nüks açısından en az 24 ay takip edildi. Pterjium dokusunun limbusu 3 mm kornea merkezine doğru geçmesi nüks olarak kabul edildi.

Bulgular: İlk 6 aylık dönemde sadece 1 (%6.7) vakada nüks gözlenirken, 2 yıllık takiplerde bu oranın, 2 hastada oluşan nüks ile %13.4'e ulaştığı gözlemlendi. 2 hastada (%13.4) erken dönemde tıbbi tedavi ile gerileyen pyojenik granülom oluşumu izlendi. Diğer hastalarda yara iyileşmesine ve bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Subkonjonktival mitomisin C uygulamasının pterjium ekzizyonundan önce yapılmasının etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanısına varıldı. Bu antineoplastik ajanın kronik komplikasyonları göz önüne alındığında, bu çalışmanın daha geniş gruplarda ve daha uzun süre takip edilerek yapılmasının mitomisin C'nin etkinliği ve güvenilirliğinin belirlenmesinde faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pterjium, Mitomisin C, subkonjonktival enjeksiyon

ABSTRACT

Two years results of preoperative subconjunctival mitomycin C application to prevent recurrence of pterygium

Objective: To evaluate efficacy and safety of subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium surgery.

Material and Methods: Prospective non-comparative case series. 15 eyes of 15 patient received preoperative subconjunctival 0.1 ml, 0.10 mg/ml mitomycin C one month before bare sclera surgical excision. Patients were examined for corneal epithelial defects, conjunctival hyperemia and possible complications after the injection and excision. Patients were also followed up periodically for the presence of recurrence at least for 2 years. It was accepted as recurrence if the pterygium tissue passed the limbus by 3 mm.

Results: Recurrence rate is 6.7% in 6 months, but in 2 years follow up period the recurrence rate raised to 13.4% with the recurrence in 2 patients. 2 patients (13.4%) had pyogenic granuloma which resolved with medical therapy. No wound healing complications developed in other patients.

Conclusion: Subconjunctival mitomycin C injection is thought to be an effective method before pterygium excision. As the chronic complications of this antineoplastic agent are considered, this study should be done with larger case series and longer follow up periods to evaluate efficacy and safety of mitomycin C.

Key words: Pterygium, Mitomycin C, subconjunctival injection

Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:18-21

GİRİŞ

Pterjium sıcak iklimlerde daha sık gözlenen, etyolojisi güneş ışığı ve kronik iritasyona yol açan faktörlerin rol oynadığı dejeneratif ve hiperplastik bir konjonk-

tiva dejenerasyonudur (1). Prevelansı literatürde %2-22.5 arasında bildirilmiş olup patolojisinde subepitelyal dokunun kalınlaşması ve elastik dejenerasyonu söz konusudur (2).

Pterjiumun tedavisi cerrahidir. En önemli cerrahi endikasyon, görme kalitesinin bozulmasıdır. Pterjiumun görmeyi etkilemesi; dokunun görme aksına doğru ilerlemesi ile gelişen düzensiz astigmatizma ya da pre-korneal gözyaşı tabakasında kırılma sonucunda oluşabilir. Cerrahiye gerektiren diğer sebepler ise; suni gözyaşlarına cevap vermeyen rahatsızlık hissi, oküler motilitenin kısıt-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Betül Tuğcu
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-414-7210

Elektronik posta adresi / E-mail address: betultugcu@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 5 Eylül 2007 / September 5, 2007

Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Aralık 2008 / December 2, 2008

lanması, kontakt lens kullanımındaki zorluklar, refraktif cerrahi ve kozmetik sebeplerdir.

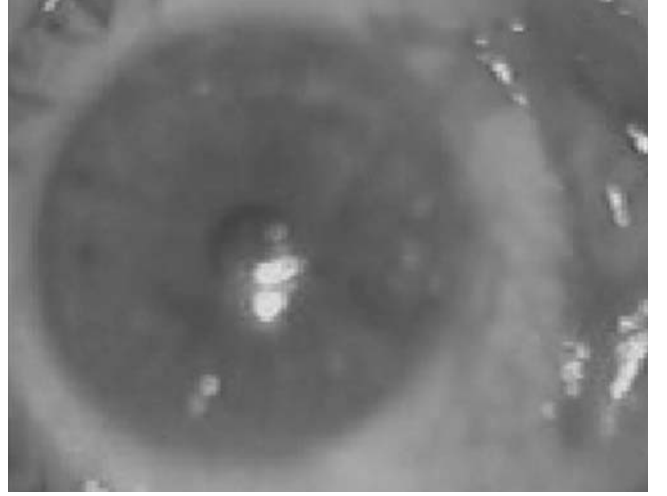
Pterjium tedavisinde birçok farklı yöntem denenmiştir. Son yıllarda pterjium nükslerini azaltmak için cerrahide fibroblast aktivitesini uzun süre baskılama özelliğine sahip, DNA sentezini engelleyen alkilleyici bir ajan olan mitomisin C (MMC) kullanımı yaygınlaşmıştır (3-7). Biz de çalışmamızda primer pterjium tedavisinde, preoperatif subkonjonktival MMC uygulamasını takiben çıplak sklera tekniği ile yapılan pterjium ameliyatlarının klinik sonuçlarını, yeni nüks gelişimini, güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004 ile Nisan 2004 arasında kliniğimize pterjium tanısıyla başvuran 15 hastanın 15 gözü prospektif karşılaştırmasız olarak planlanan çalışmaya dahil edildi. Hastalara pterjium eksizyonundan 1 ay önce konjonktiva altına 0.1 ml, mitomisin C 0.10 mg/ml dozunda uygulandı (Resim 1). Uygulama öncesi 5 dakika arayla 3 kez %0.5 Proparokain HCl ile topikal anestezi ve 0.1 ml %2 Lidokain HCl ve %0.001 adrenalinin pterjium gövdesine 27 G iğne yardımıyla enjekte edilerek infiltrasyon anestezi sağlandı. Pterjium eksizyonundan önce de aynı topikal anestezi protokolü uygulandı. Infiltrasyon anesteziinde ise 0.5 ml %2 Lidokain HCl ve %0.001 adrenalin 27 G iğne yardımıyla pterjium gövdesine enjekte edildi. Cerrahi olarak açık sklera yöntemi uygulandı (Resim 2). Ameliyat sonrası dönemde 1 ay boyunca günde dört kez %0.3 ofloksasin, %1 Prednizolon asetat içeren göz damlaları kullanıldı.



Resim 1: Pterjium eksizyonundan 1 ay önce konjonktiva altına 0.1 ml, 0.10 mg/ml mitomisin C uygulanması.



Resim 2: Çıplak sklera tekniği ile pterjium eksizyonu

Olgular ameliyat sonrası ilk gün, 1. ve 2. hafta ve 1. ay kontrollere çağrılarak kornea epitelyum defektleri, konjonktiva hiperemisi ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Tüm hastalar 3 ayda bir kontrollere çağrılarak en az 24 ay boyunca oluşabilecek komplikasyonlar ve nüksler açısından takip edildi. Fibrovasküler dokunun kornea üzerine 3 mm'den fazla ilerlemesi nüks olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 43.8 ± 8.65 (32-62) idi. Çalışmaya katılan hastalardan 9'u (%60) erkek, 6'sı (%40) kadındı. Sekiz hastada (%53.3) sağ göz tutulumu, 7 hastada (%47.7) sol göz tutulumu mevcuttu. Pterjium dokusunun korneaya ilerleme miktarı 2.5-4 mm (ortalama 2.9 mm) dir. Ortalama takip süresi 28 aydı. Operasyon esnasında pterjium ve çevre dokusunun daha az vaskülarize olduğu ve eksizyon esnasında az kanama olduğu saptandı. İlk 6 aylık dönemde sadece 1 (%6.7) vakada nüks gözlenirken, 2 yıllık takip sonunda 2 hastada oluşan nüksler ile bu oranın %13.4'e ulaştığı gözlemlendi. İki hastada (%13.4) erken dönemde tıbbi tedavi ile gerileyen pyojenik granülom oluşumu gözlemlendi. Diğer hastalarda yara iyileşmesine ve enflamasyona bağlı herhangi bir komplikasyon gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Pterjium tedavisinde birçok farklı cerrahi yaklaşım denenmiştir. En basit tekniklerden biri olan çıplak sklera

teknik ile nüks oranları %37 ile %91 arasında bildirilmiştir (8-11). Konjonktiva otogreftleme yöntemi, düşük nüks oranı nedeniyle son 15 yıl içinde popüler hale gelmiştir Kenyon ve ark. konjonktiva ototransplantasyon tekniği ile yapılan pterjium eksizyonlarında %5.3 oranında nüks ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (11). Le-wallen, konjonktiva ototransplantasyonu ile çıplak sklera tekniğini karşılaştırdığı randomize çalışmasında, çıplak sklera tekniği ile %40 oranında nüks ile karşılaşırken, konjonktiva ototransplantasyonu tekniği ile %7 nüks oranı ile karşılaşmışlardır (12). Bu teknikte üst kapaktan dolayı güneşin zararlı etkilerine en az maruz kalan üst temporal bölgeden hazırlanan konjonktiva greft dokusu, aynı gözün pterjium eksizyonu uygulanan bölgesine transplante edilmektedir. Bu tekniğin pterjium için etkili bir yöntem olduğu ve nüks oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir (10). Fakat bu yöntem, cerrahi teknik açıdan daha zor olup ameliyat süresi daha uzun olmakta, ek olarak bu cerrahi geçiren hastaların ameliyat sonrası şikayetleri çıplak sklera tekniği uygulananlardan daha fazla olmaktadır (11). Konjonktiva greftinin alındığı bölgede gelişen skar dokusu, ileride olası filtran cerrahisi uygulanabilecek olgularda, filtran cerrahinin başarısını düşürebileceğinden dezavantaj oluşturmaktadır (12). Konjonktiva ototransplantasyonunda karşılaşılan diğer komplikasyonlar ise; Dellen oluşumu ve cerrahi uygulanan bölgede veya donor dokunun alındığı bölgede pyojenik granülom oluşabilmesidir (12).

Son yıllarda mitomisin C (MMC) uygulamaları, pterjium nükslerinin önlenmesinde ve filtran glokom cerrahilerinin başarısının artırılmasında sıklıkla denenen tedavi seçeneklerindedir. DNA sentezini engelleyen alkilleyici bir ajan olan MMC'nin en önemli avantajı fibroblast aktivitesini uzun süreli baskılama özelliğidir (3-5). MMC'nin pterjium ve filtran glokom cerrahilerindeki etkinliği episklara düzeyinde fibroblastların proliferasyonunu önlemesinden kaynaklanmaktadır. Bu sayede pterjium nükslerine sebep olan agresif yara iyileşmesini ve fibrozis oluşmasını engellemektedir (13,14,15).

MMC'nin pterjium cerrahisinde adjuvan ajan olarak ilk defa Kunitoma ve Mori tarafından 1963 yılında Japonya'da uygulanmıştır. Çıplak sklera tekniği ile uyguladıkları pterjium ameliyatını takiben topikal MMC'yi (0.4-1 mg/ml) günde 4 defa bir hafta süresince uygulamışlardır (16). Bir çok farklı çalışmada topikal MMC kullanımıyla birlikte %5 ile %12 arasında nüks belirtilmişse de bu yöntemle konjonktiva ve korneada belirgin toksik etki az da

olsa gözlenmiştir (17,18). Topikal MMC damla uygulamasının literatürde bildirilen komplikasyonları; glokom, kornea ülseri, kornea perforasyonu, sklera erimesi ve katarakt gelişimidir (17).

MMC'nin, 5 FU ile kıyaslandığı bir çalışmada kornea epitel iyileşmesini 125 kat daha fazla geciktirdiği gösterilmiştir (5). Bundan dolayı oküler yüzeye uygulanmasından sonra MMC'nin yıkama ile ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Saloma ve ark. topikal MMC sonrasında oluşan konjonktiva epitel değişikliklerini bildirdikleri çalışmalarında, hücre nükleus genişlemesi, hücre nekrozu, kronik enflamasyon ile konjonktiva epitel hasarına yol açtığını belirtmişlerdir (3). Çalışmamızda MMC'ye bağlı gelişebilen potansiyel komplikasyonları azaltmak için bu ek tedaviyi etkinliği kanıtlanmış minimal konsantrasyonda kullandık ve konjonktivanın kornea epiteli ile temasına izin vermedik.

Literatürde ayrıca oküler toksisiteyi azaltmaya yönelik MMC'nin sklera yatağına direkt uygulama yaklaşımı da denenmiştir. Bu yöntemde çıplak sklera eksizyonunu takiben MMC (0.2-0.4 mg) 2 ile 5 dakika arasında değişen sürelerde sklera yatağına uygulanmıştır. Bu yöntemin belirgin avantajları ise; uygulama dozunun azaltılması, MMC'nin sadece ameliyat sırasında, tüm oküler yüzey yerine kısıtlı bir alanda kullanılmasıdır. Son yıllarda konjonktiva ototransplantasyonu ile kombine MMC uygulamalarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (6,7,19).

MMC çok etkili bir antimetabolit olup oküler yüzeyde uygulanmasından yıllar sonra bile gözlenebilen komplikasyonlara sebep olabilmektedir (3). Bu çalışmanın amacı MMC'ye bağlı morbiditeyi azaltmak olup uygulama dozunun, düşük konsantrasyonda pterjium dokusuna ameliyattan bir ay önce verilmesi ile aktif fibroblastlar üzerinde direkt etki sağlanmasıdır. Literatürde subkonjonktival MMC (0.5 ml 0.2 mg/ml) hiçbir yan etki gözlenmeden tavşanlarda kullanılmıştır (20). Aynı doz subkonjonktival MMC uygulaması glokom hastalarında kullanılmış ve güvenilir ve etkin olarak bulunmuştur (13). Yine subkonjonktival MMC (0.5 ml 0.2 mg/ml), oküler sikatrisyel pemfigoidli dokuz hastada uygulanmış ve ortalama 23.5 aylık takip süresince hiçbir komplikasyon ile karşılaşmamıştır (14). Chen ve ark. 0.10 mg/ml MMC'nin fibroblast çoğalmasını engellediğini, 0.3 mg/ml'nin ise fibroblast ölümüne yol açtığını göstermiştir (15). Çalışmamızda bu nedenle toksik dozun çok altında ve uygulanabilecek en düşük etkin doz olan 0.10 mg/ml konsantrasyonu uygulamayı tercih ettik.

Pemfigoidli hastalarda MMC'nin etkinliğinin gösterildiği çalışmada, subkonjonktival enjeksiyondan 1 ay sonra enflamasyonun belirgin olarak azaldığı bildirilmiş, biz de olgularımızda 1 ay sonra pterijum ve çevre dokusunun daha az vaskülarize olduğunu ve eksizyon esnasında az kanama geliştiğini gözlemledik (14). Biz de bu nedenle pterijum eksizyonunu subkonjonktival MMC en-

jeksiyonundan 1 ay sonra yapmayı uygun gördük.

Çalışmamızda nüks oranımızın düşük olması ve komplikasyonların az görülmesi sebebiyle bu tedavi yönteminin etkin ve güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Uzun dönem komplikasyonlara sebep olabileceğinden dolayı MMC ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Townsed WM. Pterygium. In: The Cornea. Kaufman HE, Mc Donald MB, Baron BA, Waltman SR (Eds). New York; Churchill Livingstone, 1988: p. 461-483.
2. Arffa RC. In: Grayson's Disease of the Cornea. Kist K (Ed). St. Louis: Mosby Year Book 1991; p. 342-345.
3. Salomão DR, Mathers WD, Sutphin JE, Cuevas K, Folberg R. Cytologic changes in the conjunctiva mimicking malignancy after topical Mitomycin C chemotherapy. *Ophthalmology* 1999; 106: 1756-1760.
4. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997; 104: 2085-2093.
5. Ando H, Ido T, Kawai Y, Yamamoto T, Kitazawa Y. Inhibition of corneal epithelial wound healing. A comparison study of Mitomycin C with 5 FU. *Ophthalmology* 1992; 99: 1809-1814.
6. Altıparmak E, Katırcıoğlu Y, Duman S. Nüks pterijum olgularında intraoperatif düşük doz mitomisin-C ile kombine konjonktival otogreft tedavisi. *Medical Network Oftalmoloji* 2003; 10: 54-58.
7. Yaşar T, Özdemir M, İlhan B, Demirok A. Pterijyum cerrahisinde çıplak sklera ve mitomisin-C uygulaması ile konjonktival otogreftleme yönteminin karşılaştırılması. *Medical Network Oftalmoloji* 2002; 9: 298-300.
8. Youngson RM. Recurrence of pterygium after excision. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 120-125.
9. Krag S, Ehlers N. Excimer laser treatment of pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 530-533.
10. Figueiredo RS, Cohen EJ, Gomes JA, Rapuano CJ, Laibson PR. Conjunctival autograph for pterygium surgery: how well does it prevent recurrence? *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 99-104.
11. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograph transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985; 92: 1461-1470.
12. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989; 96: 1612-1614.
13. Gandolfi SA, Vecchi M, Braccio L. Decrease of intraocular pressure after subconjunctival injection of Mitomycin in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 582-585.
14. Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, et al. Subconjunctival Mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999; 106: 72-78.
15. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of Mitomycin C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990; 6: 175-182.
16. Kunitomo N, Mori S. Studies on pterygium. Report IV. A treatment of the pterygium by Mitomycin C installation. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1963; 67: 601-607.
17. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complications of topical Mitomycin C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99: 1647-1654.
18. Mutlu FM, Sobaci G, Tatar T, Yildirim E. A comparative study of recurrent pterygium surgery: limbal conjunctival autotransplantation versus Mitomycin C with conjunctival flap. *Ophthalmology* 1999; 106: 817-821.
19. Wong VA, Law FC. Use of Mitomycin C with conjunctival autograph in pterygium surgery in Asian-Canadians. *Ophthalmology* 1999; 106: 1512-1515.
20. Kee C, Pelzek CD, Kaufman PL. Mitomycin C suppresses aqueous humor flow in cynomolgus monkeys. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 239-242.