

نتایج درازمدت استفاده از 5-Fluorouracil در حین عمل جراحی گلوکوم

دکتر محمدناصر هاشمیان، استادیار چشم‌پزشکی، بیمارستان فارابی
دکتر شاهین یزدانی، دستیار چشم‌پزشکی، بیمارستان فارابی

Long Term Results of 5-Fluorouracil in Glaucoma Operation ABSTRACT

This prospective study evaluated the long-term results of intraoperative 5-FU in glaucoma patients undergoing trabeculectomy. 14 patients categorized as high risk (10 patients) or medium risk (4 patients) underwent trabeculectomy with 5-FU and were followed for a mean period of 32 months. Patients were evaluated for visual acuity, cup-disc ratio and IOP. The number of medications was also taken into consideration: 78% (n=11) of patients achieved controlled IOP, (mean IOP of less than 21 mmHg) with or without medication. There was statistically significant reduction of IOP and number of medications after the operation. There was no significant complication observed during the follow up period.

Key Words: 5-Fluorouracil; Glaucoma; IOP

چکیده

گلوکوم در بیماران با ریسک متوسط و یا بالا، امروزه امری اجتناب‌ناپذیر است.

در مطالعات بر روی حیوانات نشان داده شده است که 5-FU از طریق ممانعت تکثیر فیبروبلاستها پس از اعمال فیلتران مانع از تشکیل اسکار می‌گردد (۱). همچنین تزریق مکرر 5-FU پس از عمل جراحی در بیماران باعث کاهش بیشتر فشار داخل چشم (IOP) می‌شود (۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷). تزریقات زیر ملتحمه‌ای مکرر پس از عمل جراحی موجب ناراحتی بیش از اندازه بیماری و نیز عوارضی چون punctate epithelial keratopathy می‌گردد. استفاده از میتومايسين C (MMC) در حین عمل جراحی نیز برای بیماران گلوکومی با ریسک بالا (مثل گلوکوم مادرزادی و یا گلوکوم آفاکی) بسیار مؤثر بوده و باعث کاهش IOP به میزان زیادی می‌شود. اما متأسفانه عوارض آن حتی با دوزهای پائین دارو و مدت کم استفاده از دارو مشاهده می‌گردد.

احتمال بروز عوارضی چون ماکولوپاتی ناشی از هیپوتونی پایدار بین صفر تا ۳۶ درصد می‌باشد (۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱). که تأثیر جبران‌ناپذیری روی دید بیماران می‌گذارد. شیوع این عارضه جدی با میزان مصرف دارو در حین عمل جراحی و مدت زمان قرار دادن میتومايسين در محل مرتبط بوده و در افراد میوب شایعتر می‌باشد (۲۲).

از عوارض دیگر مصرف MMC بلب‌های نازک و احتمال بروز آندوفتالمیت می‌باشد. که شیوع آن در این بیماران بین ۲ تا ۴ درصد

در یک مطالعه آینده‌نگر، اثر درازمدت ۵-فلورواوراسیل (5-FU) در حین عمل جراحی گلوکوم بر روی ۱۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفته است. بیماران در دو گروه A با ریسک بالا، (۱۰ نفر) و B با ریسک متوسط (۴ نفر)، پس از جراحی به مدت میانگین ۳۲ ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. در مدت پیگیری، بیماران از لحاظ حدت بینایی، فشار داخل چشم و نسبت Cupping در سه عصب بینایی بررسی شدند. ۷۸٪ بیماران از لحاظ فشار داخل چشم، در محدوده قابل قبول واقع بودند. از لحاظ کاهش فشار داخل چشم و تعداد داروی مورد استفاده، پس از جراحی تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. هیچ نوع عارضه قابل توجه در طی دوره پیگیری، دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: ۵-فلورواوراسیل؛ گلوکوم؛ فشار داخل چشم

مقدمه

استفاده از داروهای آنتی‌متابولیت مانند (5FU) 5-Fluorouracil و نیز میتومايسين C (MMC) در اعمال جراحی

و برداشت بلوک اسکرای داخلی انجام شد. پس از آن فلاپ اسکلا را توسط دو عدد سوتور نایلون ۱۰/۰ دوخته شد و ملتحمه و تنون نیز با نخ نایلون ۱۰/۰ بصورت continuous ترمیم شد. در پایان عمل ۲۰ mg جنتامایسین و ۴ mg بتامتازون زیر ملتحمه تزریق گردید. درمان پس از عمل شامل قطره‌های آنتی‌بیوتیک، سیکلپلژیک و استروئید بود. پس از عمل جراحی به روش فوق بیماران بطور متوسط ۳۲ ماه پیگیری شدند (حداقل ۱۲ ماه و حداکثر ۴۲ ماه) و طی این مدت از نظر فشار داخل چشمی (IOP)، حدت بینایی (VA) و نسبت cupping در سر عصب اپتیک (C/D ratio) پیگیری شدند. روش اندازه‌گیری فشار داخل چشم غالباً تونوتری applanation با تونومتر گلدمن و در موارد گلوکوم مادرزادی با تونوتری indentation بوسیله ابزار shiotz صورت گرفت. حدت بینایی بیماران با کمک چارت snellen ارزیابی می‌شد. یافته‌های معاینه سر عصب در معاینات متوالی در پرونده‌ها ثبت می‌شد (بصورت دیاگرام و بیان میزان cupping بصورت کسر اعشاری). متغیرهایی که در این مطالعه مدنظر بودند عبارتند از: IOP قبل و بعد از عمل و میانگین تعداد داروهای مصرفی قبل و بعد از عمل، همچنین میزان cupping و حدت بینایی بررسی شد، هرچند که ۲ متغیر اخیر در ارزیابی موفقیت عمل جراحی دخالتی ندارند.

معیارهای موفقیت عمل جراحی عبارتند از:

- ۱- موفقیت کامل به مفهوم کنترل فشار چشمی (زیر ۲۱ میلی‌متر جیوه) بدون دارو یا فقط با استفاده از یک دارو می‌باشد.
 - ۲- موفقیت نسبی عبارت است از کنترل فشار چشم (زیر ۲۱ میلی‌متر جیوه) با استفاده از بیش از یک دارو.
- سایر موارد بعنوان شکست عمل جراحی تراپکولکتومی با استفاده از 5-FU حین عمل تلقی می‌شوند.

نتایج

طبق تعاریف فوق‌الذکر از مجموع ۱۴ مورد بیمار این مطالعه ۱۱ مورد (۷۸٪) موفقیت عمل جراحی وجود داشته است که در این میان عمل جراحی روی ۹ بیمار با موفقیت کامل و در ۲ بیمار با موفقیت نسبی انجام شده است و برای ۳ بیمار این جراحی موفقیت‌آمیز نبوده است (۲۲٪). میزان موفقیت در ۲ زیرگروه اصلی متفاوت بوده است بطوری که در گروه بیماران با ریسک بالا (گروه A) میزان موفقیت ۷۰ درصد و در گروه بیماران با ریسک متوسط (گروه B) میزان موفقیت ۱۰۰ درصد بوده است. ضمناً در هر یک از این گروه‌ها یک مورد موفقیت نسبی وجود داشته است. همانگونه که مشهود است تمامی موارد شکست عمل جراحی متعلق به گروه با ریسک بالا می‌باشد.

می‌باشد (۲۴،۲۳).

در این مطالعه ما از 5-FU در حین عمل جراحی گلوکوم در دو گروه از بیماران (گروه A، بیماران با ریسک بالا و گروه B بیماران با ریسک متوسط) استفاده کردیم. هدف از انجام این مطالعه بررسی میزان اثر 5-FU در حین عمل گلوکوم بر روی IOP و نیز عوارض احتمالی این دارو در درازمدت بوده است.

روش و مواد

مطالعه بر روی ۱۴ چشم از ۱۴ بیمار که بین ۳۰ روز تا ۵۱ سال سن داشتند انجام شد (میانگین سنی ۱۷ سال). نیمی از این تعداد مذکر و نیم دیگر مؤنث بودند. از نظر تشخیص این بیماران در ۵ زیرگروه قرار می‌گیرند که عبارت است از: گلوکوم مادرزادی (۶ بیمار - ۴۲/۹٪)، گلوکوم-جوانان (۳ بیمار - ۲۱/۴٪)، گلوکوم آفاکی (۲ بیمار - ۱۴/۳٪)، گلوکوم پیگمانته (۲ بیمار - ۱۴/۳٪) و گلوکوم زاویه باز اولیه پیشرفته (یک بیمار - ۷/۱٪). جزئیات این موارد در جدول ۱ موجود است.

جدول ۱- توزیع فراوانی و فراوانی نسبی بیماران بر حسب نوع گلوکوم

نوع بیماری	تعداد بیماران	درصد
گلوکوم مادرزادی	۶	۴۲/۹
گلوکوم جوانان	۳	۲۱/۴
گلوکوم پیگمانته	۲	۱۴/۳
گلوکوم آفاکی	۲	۱۴/۳
گلوکوم زاویه باز اولیه	۱	۷/۱
تعداد کل	۱۴	۱۰۰

بیماران این مطالعه بطور کلی به ۲ گروه عمده تقسیم می‌شوند. گروه اول یا گروه A عبارتند از بیماران با ریسک بالا و گروه دوم یا گروه B شامل بیماران با ریسک متوسط می‌گردد. موارد گلوکوم مادرزادی، گلوکوم آفاکی و عمل مجدد (۱۰ بیمار - ۷۱/۴٪) بیماران با ریسک بالا و موارد گلوکوم جوانان و گلوکوم پیگمانته (۴ مورد - ۲۸/۶٪) بعنوان بیماران با ریسک متوسط تلقی شدند.

برای تمامی این بیماران عمل تراپکولکتومی استاندارد به شرح زیر انجام شد. ابتدا فلاپ ملتحمه و تنون به روش limbal-based برداشته شد و پس از برقراری هموستاز فلاپ نیمه ضخامت اسکلا را به شکل دوزنقه برداشته شد. در این مرحله و قبل از ورود به اتاق قدامی بافت‌های زیر فلاپ ملتحمه و اسکلا به مدت ۵ دقیقه توسط اسفنج سلولزی در معرض محلول 5-FU با غلظت ۵۰ mg در میلی‌لیتر قرار داده شد. پس از این مدت محل عمل با ۵۰cc محلول رینگر شستشو داده شد. در مرحله بعد پاراستر اتاق قدامی

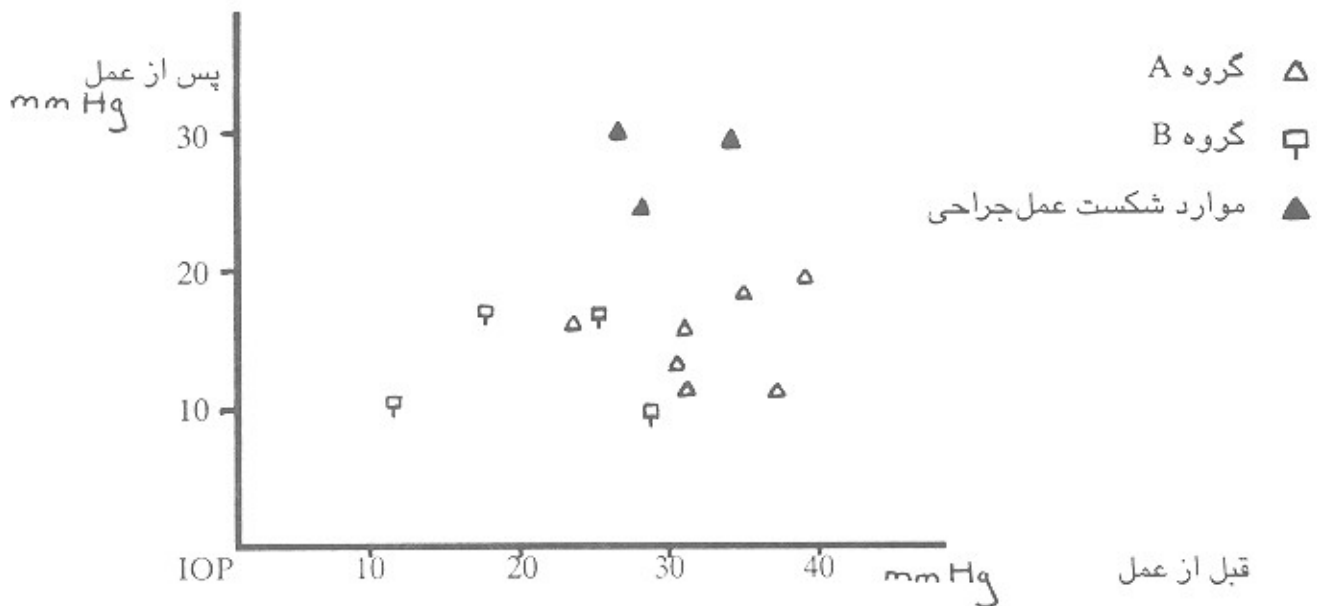
جدول ۲- خلاصه یافته‌ها و پارامترهای مطالعه در بیماران

متوسط IOP قبل از عمل	متوسط IOP پس از عمل	میانگین دارو قبل از عمل	میانگین دارو پس از عمل	موفقیت عمل	شکست عمل
۲۹/۴۷ mmHg SD: ۵/۸۰	۱۷/۶۳ mmHg SD: ۷/۰۳	۱/۹	۱/۲	٪۷۸ (۱۱ مورد)	٪۲۲ (۳ مورد)
۳۱/۳۶ mmHg SD: ۵/۰۶	۱۹/۱۴ mmHg SD: ۷/۷۰	۱/۸	۱/۵	۷۰ (۷ مورد)	۳۰ (۳ مورد)
۲۴/۷۵ mmHg SD: ۵/۲۵	۱۳/۸۷ mmHg SD: ۳/۲۲	۲/۲	۰/۵	۱۰۰ (۴ مورد)	٪۰ (۰ مورد)

پس از عمل بدست آمده است. در گروه با ریسک متوسط (گروه B) میانگین IOP قبل از عمل ۲۴/۷۵ میلی‌متر جیوه و میانگین IOP پس از عمل ۱۳/۸۷ میلی‌متر جیوه بوده است. این میزان فشار با متوسط ۲/۲ دارو قبل از عمل و ۰/۵ دارو پس از عمل حاصل شده است. جزئیات یافته‌های فوق در جدول ۲ آمده است. همچنین نمودار فشار چشمی پس از عمل برحسب فشار داخل چشمی قبل از عمل در نمودار ۱ موجود می‌باشد.

بطور کلی میانگین فشار داخل چشمی بیماران قبل از عمل ۲۹/۷۴ میلی‌متر جیوه و پس از عمل ۱۷/۶۳ میلی‌متر جیوه می‌باشد ($P=۰/۰۰۰۱$). این میزان فشار با متوسط ۱/۹ دارو قبل از عمل و ۱/۲ دارو پس از عمل حاصل شده است ($P=۰/۰۱$). در گروه با ریسک بالا (گروه A) میانگین IOP قبل از عمل ۳۱/۳۶ میلی‌متر جیوه و میانگین IOP پس از عمل ۱۹/۱۴ میلی‌متر جیوه بوده است. این مقادیر با متوسط ۱/۸ دارو قبل از عمل و ۱/۵ دارو

نمودار ۱- رابطه بین IOP پس از عمل و IOP قبل از عمل تراپکولکتومی با 5-FU



جدول ۳- تغییرات cupping در بیماران

تعداد کل	گروه A	گروه B
۲	۲	۰
۹	۶	۳
۳	۲	۱

وضعیت تغییر cupping در ۳ بیمار بدلیل کم‌دورت media غیرقابل ارزیابی بود ولی از ۱۱ مورد باقیمانده در ۹ بیمار میزان cupping در طول مدت پیگیری ثابت بوده است که از این تعداد ۶ بیمار در گروه A و ۳ بیمار در گروه B قرار دارند. ۲ بیمار این مطالعه در طی پیگیری دچار افزایش نسبت C/D شدند که هر ۲ بیمار در گروه با ریسک بالا قرار داشته‌اند (جدول ۲).

وضعیت تغییر حدت بینایی در ۵ مورد بدلیل سن کم یا عدم

یافت (جدول ۵).

جدول ۵- عوارض پس از عمل ترابکولکتومی با 5-FU

تعداد	عوارض بعد از عمل
۰	Flat AC
۳	Choroidal Effusion
۰	Hyphema
۰	Epithelial Defect
۰	Wound Leakage
۰	Endophthalmitis
۰	Persistent Hypotony

بحث

مؤثر بودن 5-FU در اعمال جراحی گلوکوم بعنوان یک آنتی‌متابولیت نسبتاً قوی در مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است (۹،۲). ترابکولکتومی اولیه در چشمهای با تشخیص گلوکوم زاویه باز اولیه دارای موفقیت بالا با فشار داخل چشم پائین می‌تواند باشد، که این امر با تزریقات 5-FU پس از عمل صورت می‌گیرد (۹،۸). هرچند عوارض متعدد تزریقات پس از عمل، ناراحتی برای جراح و بیمار ایجاد می‌کند.

همکاری غیرقابل ارزیابی بود. از ۹ مورد دیگر ۶ بیمار از نظر حدت بینایی تغییر قابل توجهی نداشته‌اند که از این تعداد ۴ بیمار در گروه A و ۲ بیمار در گروه B قرار دارند. ۳ بیمار باقیمانده دچار افت دید شدند که از تعداد ۲ بیمار در گروه B و یک بیمار در گروه A قرار دارند (جدول ۴).

جدول ۴- تغییرات حدت بینایی در بیماران

تعداد کل	گروه A	گروه B	
۶	۴	۲	عدم تغییر حدت بینایی
۳	۱	۲	کاهش حدت بینایی
۵	۵	-	حدت بینایی نامعلوم

لازم به ذکر است که در مدت پیگیری بیماران معاینه چشمی منظم و دوره‌ای کامل صورت می‌گرفت و در این زمان هیچگونه عارضه جدی در سگمان قدامی و نیز سگمان خلفی که موجب کاهش دید پایدار بیمار شود مشاهده نشد. تنها در ۳ مورد choroidal effusion خفیف و گذرا در روزهای اولیه پس از عمل مشاهده شد که با درمان conservative وبدون عارضه بهبود

جدول ۶- نتایج مطالعات قبل در مورد استفاده از 5-FU حین عمل

مطالعه انجام شده	سال	تعداد بیمار	نوع گلوکوم	نتایج عمل	مدت پیگیری	عوارض
Dietze, PJ; Feldman (10)	۱۹۹۲	۲۰	ریسک بالا	بهبودی در ۱۷ بیمار	۳ ماه	بدون عارضه
Smith, MF et al(11)	۱۹۹۲	۱۴	۷ بیمار بدون ریسک ۷ بیمار با ریسک بالا	۹۳٪ بهبودی	متوسط ۶ ماه	بدون عارضه
Mora, JS et al(12)	۱۹۹۶	۱۴۰	۱۰۵ بیمار با ریسک بالا و بقیه ریسک پایین	۸۶٪ بهبودی	ذکر نشد	عارضه در گروه بیماران با ریسک بالا بدلیل تزریقات 5-FU پس از عمل بوده است
Cunliffe, LA (13)	۱۹۹۳	۱۴	ریسک بالا	۱۰۰٪ بهبودی	متوسط ۴ ماه	بدون عارضه

بیمارانی که از 5-FU در آنان استفاده نشده است، جلوگیری می‌کند (۱۴).

در مطالعات دیگری اثر 5-FU و میتومايسين C در حین عمل با هم مقایسه شده است. که اثرات پائین‌آورنده فشار داخل چشم پس از عمل در نزد بیماران تقریباً با هم برابر بوده است. گرچه شانس هیپوتونی پایدار در گروه میتومايسين C بیشتر

بررسی استفاده از 5-FU در حین عمل در مطالعات زیادی انجام گرفته که نتایج آن در جدول ۶ آمده است.

پیگیری سه ساله در Fluorouracil Filtering Surgery (FFSS) Study نشان داد که مصرف دارو باعث کاهش چشمگیر و کنترل مناسب IOP به میزان کمتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه می‌گردد و نیز از اعمال مجدد جهت کنترل فشار داخل چشم در مقایسه با

ریسک بالا بودند و دیگر مدت پیگیری نسبتاً طولانی این بیماران می‌باشد. از نکات منفی این مطالعه شاید تعداد کم بیماران مورد مطالعه باشد و شاید مطالعات بعدی بر روی تعداد بیشتری از بیماران و نیز انجام مقایسه اثرات 5-FU با میتومايسين در حين عمل بتواند راه‌گشای جراحان گلوکوم در انتخاب نوع دارو (آنتی‌متابولیت) در حين عمل جراحی گلوکوم بخصوص در بیماران با ریسک بالا باشد.

با توجه به مطالعه انجام شده و نیز مطالعات مشابه بنظر می‌رسد در بیماران با ریسک کمتر و در عين حال نیازمند به IOP پائین پس از عمل جراحی، مصرف 5-FU در حين عمل می‌تواند بخوبی مؤثر باشد. ضمن آنکه عوارض شدید پس از مصرف میتومايسين (ماکولوپاتی ناشی از هیپوتونی) بخصوص در جوانان و افراد میوب را نخواهیم داشت.

است (۱۷،۱۶،۱۵).

نتایج بدست آمده در مطالعه ما نیز با نتایج سایر مطالعات انجام شده همخوانی دارد و موفقیت ۷۸ درصد و کاهش مصرف دارو پس از عمل و نداشتن هیچگونه عارضه‌ای در مصرف 5-FU در حين عمل جراحی از فوائد این روش در اعمال جراحی گلوکوم می‌باشد. باید توجه داشت که در گروه A (ریسک بالا) در حدود ۳۰ درصد شکست عمل دیده شد، در مقایسه در گروه B (ریسک متوسط) هیچ شکستی دیده نشد. این موضوع یادآور این نکته است که در بیماران با ریسک بالا (مانند گلوکوم مادرزادی) از آنتی‌متابولیت قوی‌تری مثل میتومايسين C باید استفاده نمود. گرچه عوارض بیشتر میتومايسين را باید در نظر داشت.

در این مطالعه نقاط قوت و ضعفی وجود دارد. از نکات مثبت این مطالعه تنوع بیماران است که عموماً بیماران گلوکومی با

منابع

- Gressel, M.G, Parrish, R.K II, and Folberg, R. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery, I. An animal model. *Ophthalmology* 91: 378, 1984.
- Hever, D.K., Parrish, R.K II, Gressel, M.G 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery, II A pilot study. *Ophthalmology* 91: 384, 1984.
- Hever, D.K, Parrish, R.K II, Gressel M.G, 5-Fluororacil and glaucoma filtering surgey III. Intermediate Follow up of a pilot study. *Ophthalmology* 93: 1537, 1986.
- Rockwood E.J., Parrish R.K II, Hever D.K. Glaucoma filtering surgery with 5-FU. *Ophthalmology* 94: 1071, 1987.
- Ruderman J.M, Welch D.B., Smith, M.F. A randomized study of 5-FU and filtering surgery. *AJO*, 104: 218, 1987.
- Weinreb, R.N: Adjusting the dose of 5-FU after filtering surgery. *Ophthalmology* 94: 564, 1987.
- The Fluorouracil Filtering Surgery study group: One year follow up, *AJO*, 108: 625, 1989.
- Liebmann, J.M: Initial 5-FU Trabeculectomy. *Ophthalmology* 98: 1036, 1991.
- Wilson, R.P and Steiman, W.C: Use of post op. 5-FU in patients requiring low IOP. *Ophthalmology* 98: 1047, 1991.
- Dietze PJ, Feldman RM, Gross RI: Intraoperative application of 5-Fluorouracil during trabeculectomy. *Ophthalmic Surg.*, Oct 1992, 23(10) 662-5.
- Smith MF, Sherwood MB. Results of intraoperative 5-FU supplementation on trabeculectomy for open angle glaucoma. *Am. J. Ophth.* Dec 15, 1992 114(6) 737-41.
- Mora, JS; Nguyen, N. Trabeculectomy with intra operative sponge 5-FU *Ophthalmology*. 1996 Jun; 103(6); 963-70.
- Cunliffe, IA; Longstaff: Intraoperative use of 5-FU in glaucoma filtering surgery. *Acta Ophthalmologica* (Copenhagen, Denmark), Dec 1993; 71(6), 739-43.
- Fluorouracil Filtering surgery study group: Three year follow up of the 5-FU filtering study. *Am.J. Ophth.* 1993 115; 82.
- Smith, M.F; Doyle, JW: Results of Intraoperative 5-FU or low dose MMC on initial trabeculectomy. *J. of Glaucoma*, 1997 Apr; 6(2): 104-10.
- Singh, K; Egbert, PR: Trabeculectomy with intraoperative 5-FU Vs MMC. *AJO*, 1997 Jan; 123(1): 48-53.
- Katz, GJ; Lichter, PR. Mitomycin - C versus 5-FU in high risk glaucoma filtering surgery, extended follow up. *Ophthalmology*. 1995 Sep; 102(9): 1263-9.
- Chen, C; Huang, HT. Trabeculectomy with Simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J of Ocular Pharm.* 1990; 6: 175-82.
- Kitazawa, Y; Kasawn, K. Low dose and high dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in POAG. *Ophthal,ology*, 1993; 100: 1624-8.
- Shields MB, Simmons RB: Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive Mitomycin -C. *AJO*, 1993: 116: 673-83.
- Zacharia, PT. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin-C. *AJO*, 1993; 116: 314-26.
- Megerand, GS; Salman, JF. The effect of reducing the exposure time of Mitomycin-C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*, 1995; 102: 84-90.
- Palmer, SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with

- trabeculectomy. *Ophthalmology*, 1991; 98: 317-21.
- 24- Neelakantan, A; Rao, BS. Effect of the concentration and duration of application of MMC in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg.* 1994; 25: 612-5.