

## میتومايسين-C و 5-FU در چشم پزشکی: مقاله مروری

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۹/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۱۶

### چکیده

مهرداد محمدپور\*

محمود جباروند بهروز

گروه چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم بیمارستان فارابی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نویسنده مسئول، تهران، بیمارستان فارابی

تلفن: ۵۵۴۰۰۱۰

email: mahammadpour@yahoo.com

از آنجا که پاسخ بافت‌های زنده به جراحی‌های مختلف همراه با درجات متغیری از ترمیم بافت به صورت جایگزینی (Replacement) با ایجاد بافت جدید ولی متفاوت از بافت اولیه و نوسازی (Regeneration) با ایجاد بافت جدید مشابه بافت اولیه همراه می‌باشد و تنظیم این پاسخ‌های طبیعی نقش بسیار مهمی در موفقیت طولانی مدت جراحی انجام شده دارد استفاده از داروهای آنتی‌فیبروتیک و آنتی‌متابولیت‌ها روز به روز بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد. از میان این داروها میتومايسين-C و 5-FU به عنوان دو داروی آنتی‌پرولیفراتیو اصلی در چشم‌پزشکی مورد توجه و استفاده فزاینده‌ای قرار گرفته‌اند. عمده کاربرد این داروها در جراحی‌های فیلترینگ جهت کنترل فشار داخل چشمی، جراحی‌های رفرکتیو با لیزر اگزایمر جهت اصلاح عیوب انکساری چشم، جراحی‌های بیماری‌های سطحی چشم (مثل ناخنک و نئوپلاسم‌های ملتحمه) می‌باشد. در این مقاله سعی می‌شود مکانیسم عملکرد این داروها، کاربرد ویژه و میزان مورد نیاز و عوارض آنها در حیطه‌های متفاوت چشم‌پزشکی مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** میتومايسين-C، 5-FU، جراحی فیلترینگ، لیزیک، چشم‌پزشکی

چشم‌پزشکی مورد توجه و استفاده فزاینده‌ای قرار گرفته‌اند. عمده کاربرد این داروها در جراحی‌های گلوکوم جهت کنترل فشار داخل چشمی، جراحی‌های رفرکتیو با لیزر اگزایمر جهت اصلاح عیوب انکساری چشم، جراحی‌های بیماری‌های سطحی چشم (مثل ناخنک و نئوپلاسم‌های ملتحمه) می‌باشد در این مقاله مکانیسم عملکرد این داروها، کاربرد ویژه و میزان مورد نیاز و عوارض آنها در حیطه‌های متفاوت چشم‌پزشکی مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

آنتی‌متابولیت‌ها در جراحی گلوکوم: بر خلاف بسیاری از جراحی‌ها که ترمیم کامل بافت پس از جراحی یک پدیده مطلوب می‌باشد، در جراحی گلوکوم، اساس موفقیت عمل جراحی بر مبنای ترمیم ناقص بافت آسیب دیده و برداشته شده جهت ایجاد فیستول بین اتاق قدامی چشم و فضای زیر ملتحمه می‌باشد. جراحی ترابکولکتومی اولین بار توسط Cairns در سال ۱۹۶۸ توصیف شد<sup>۱</sup> و هنوز شایع‌ترین جراحی گلوکوم به شمار می‌رود. متأسفانه میزان موفقیت این جراحی به خاطر ایجاد اسکار بعد از عمل محدود بود. یک ترابکولکتومی با ترمیم کامل یعنی یک ترابکولکتومی failed شده.

هر بافتی که در اثر ترومای جراحی، شیمیایی یا آسیب ناشی از رادیاسیون تحت آسیب قرار گیرد سعی می‌کند در نزدیک‌ترین زمان ممکن خود را ترمیم نماید. این ترمیم ساختار به دو روش صورت می‌پذیرد: جایگزینی (Replacement) و نوسازی (Regeneration).<sup>۲،۱</sup> در پدیده جایگزینی، بافت اولیه با ایجاد اسکار (Scar) پر شده و تمامیت نسبی آن حفظ می‌شود ولی مشکل اصلی این است که بافت جایگزین، از بافت اولیه متفاوت بوده و خواص آن را ندارد. عمده پاسخ‌های طبیعی به آسیب‌های چشمی در بدن از نوع جایگزینی می‌باشد. در پدیده نوسازی، بافت جدید ایجاد شده متعاقب تروما، مشابه بافت اولیه بوده و این در حالی اتفاق می‌افتد که قالب ساختاری بافت دست نخورده باقی بماند. بافت‌هایی که می‌توانند نوسازی انجام دهند شامل کلیه، کبد و ارگانهای غده‌ای می‌باشند. برخی بافتها مانند پوست و ملتحمه درجات متفاوتی از هر دو نوع پاسخ بافتی را از خود نشان می‌دهند و ترکیبی از جایگزینی و نوسازی را جهت ترمیم بافتی انجام می‌دهند. داروهای آنتی‌فیبروتیک و آنتی‌متابولیت‌ها مانند میتومايسين-C و 5-FU به عنوان دو داروی آنتی‌پرولیفراتیو اصلی در

هر گروه) از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت. دوز تجمعی تزریق 5-FU معادل ۲۵mg و به مدت دو هفته پس از عمل بود. نشان داده شد که پس از گذشت هشت ماه تمامی ۱۲ چشم، فشار کمتر از ۲۰ میلی متر داشتند و 5-FU تأثیری روی پاسخ التهابی داخل چشمی نداشت. در مقابل نتایج مطالعه‌ای دیگر حاکی از این بود که 5-FU می‌تواند اثر کاهنده التهاب داخل چشمی نیز داشته باشد. در بیماران مبتلا به گلوکوم نموی (developmental) و جوانی (juvenile) نیز 5-FU در محدودی از بیماران به کار گرفته شد و نتایج نسبتاً رضایت بخش بود. به هر حال bleb در این بیماران به صورت بدون رگ avascular و بسیار نازک بود و به نظر می‌رسد 5-FU می‌تواند به صورت قابل ملاحظه‌ای فعالیت فیروبلاست‌ها را در این گروه کنترل نماید.<sup>۳</sup> استفاده از 5-FU حین عمل: به خاطر عوارض و مشتقات مربوط به تزریق زیر ملتحمه 5-FU بعد از عمل،<sup>۴</sup> استفاده از 5-FU به وسیله اسپونژ آغشته به این ماده حین عمل جراحی نیز مورد آزمایش قرار گرفت. استفاده از 5-FU به مدت پنج دقیقه با غلظت ۲۵mg/mL می‌تواند نتایج مشابهی همانند تزریق زیر ملتحمه‌ای 5-FU داشته باشد که در مطالعه‌ی دیگری گزارش گردید. اما سوال این است که آیا یک بار استفاده 5-FU حین عمل کافی است؟ در بیماران کم‌خطر و بدون سابقه قبلی عمل جراحی گلوکوم، یک‌بار استفاده از 5-FU حین عمل به صورت تماس با سطح اسکلا کفا می‌باشد اما در بیماران پرخطر این مقدار کافی نبوده و موفقیت جراحی محدود می‌گردد. استفاده از 5-FU در جراحی گلوکوم نئوواسکولر نتایج متفاوت و اکثراً نارضایت بخشی را به دنبال داشته است. سن کمتر از ۵۰ سال و تیپ I دیابت نیز پیش‌آگهی را در این بیماران محدودتر می‌کند.

سمیت و عوارض 5-FU: آسیب قرنیه شایع‌ترین آسیب چشمی 5-FU می‌باشد و علت آن هم تأثیر 5-FU روی سلول‌های اپی‌تلیوم در حال تکثیر قرنیه می‌باشد. در مطالعات حیوانی، 5-FU باعث کاهش سرعت میتوز و کاهش برداشت تیمیدین در اپی‌تلیوم سالم قرنیه می‌شود و در مطالعات اولیه که 5-FU با دوز تجمعی بالای ۱۰۰mg استفاده می‌شود عوارض قرنیه‌ای هم بیشتر مشاهده می‌گردد. این عوارض شامل اپیتلیوپاتی منقوط، کراتوپاتی رشته‌ای (FK)، نقایص اپی‌تلیالی واضح و ملانوکراتوزیس گردبادی یا منخط (Whorl-like or striate Keratopathy) می‌شود که معمولاً با کاهش دید دائمی همراه نیستند ولی ندرتاً زخم‌های عفونی، ذوب (melting) و حتی سوراخ‌شدگی

اسکار معمولاً در ناحیه اپی‌اسکلرا اتفاق می‌افتد و منجر به فیروزفلپ و در نهایت fail شدن عمل جراحی می‌گردد. در اوایل دهه ۸۰ میلادی، 5-FU و میتومايسين C- در جلوگیری از ایجاد بافت اسکار و در نهایت افزایش موفقیت عمل به طور موثری به کار رفتند. 5-Fluorouracil: 5-FU یک عامل شیمی درمانی می‌باشد که به طور اختصاصی به صورت آنتاگونیست متابولیسم پریمیدین عمل می‌کند و به عنوان یک آنتی‌متابولیت طبقه‌بندی می‌شود. با مهار سنتز پریمیدین ساخت DNA مهار می‌گردد و نهایتاً مرگ سلولی حادث می‌شود. به طور تجربی 5-FU یک بازدارنده قوی رشد فیروبلاست‌ها محسوب می‌گردد. استفاده از 5-FU به مدت پنج دقیقه می‌تواند رشد فیروبلاست‌های بافت تنون را به مدت نامحدودی مهار نماید. نقش 5-FU در افزایش بقای بلب و موفقیت بالینی به صورت کاهش فشار داخل چشمی پس از جراحی ترابکولکتومی به اثبات رسیده است.<sup>۱،۲</sup> در کارآزمایی بالینی موسوم به Fluorouracil Filtering Surgery (FFSS) Study، ۲۱۳ بیمار پرخطر که حداقل یک جراحی Failed شده قبلی داشتند به دو گروه ترابکولکتومی تنها و ترابکولکتومی با تزریق 5-FU پس از عمل تقسیم شدند.<sup>۱</sup> 5-FU با غلظت ۱۰mg/mL به صورت ۵mg در هر بار تزریق ۱۸۰ درجه مقابل محل bleb دو بار در روز برای هفت روز و بعد روزانه در روزهای هشت تا ۱۴ (با دوز تجمعی ۱۰۵mg) تزریق شد. تزریق تنها در صورت ایجاد نشت از زخم متوقف می‌شد. در سال ۱۹۹۶ نتایج پنج ساله این تحقیق منتشر شد. شکست یا failure به صورت فشار داخل چشمی IOP بیشتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه در مدت یک سال یا پس از آن و یا نیاز به جراحی مجدد تعریف شد. پنج سال پس از عمل failure در ۵۱٪ گروه 5-FU و ۷۴٪ از گروه کنترل دیده شد. در ۶۲ مورد جراحی گلوگوم که در بیماران بدون سابقه عمل فیلترینگ انجام گرفت و موفقیت عمل به صورت فشار داخل چشمی کمتر یا مساوی ۲۰ میلی‌متر جیوه تعریف شده بود، پس از یک سال، در ۹۴٪ گروه 5-FU و ۷۳٪ گروه بدون 5-FU جراحی موفقیت‌آمیز بود. هیپوتونی به صورت فشار داخل چشمی کمتر از پنج میلی‌متر جیوه در چهار مورد از گروه 5-FU و هیچ‌یک از گروه بدون 5-FU مشاهده نشد. بزرگترین و طولانی‌مدت‌ترین نتایج جراحی توام‌کاتاراکت و ترابکولکتومی با و بدون 5-FU در ۷۴ بیمار گزارش شده است. پس از پی‌گیری به مدت ۲۵±۳/۴ ماه کنترل فشار داخل چشمی در هر دو گروه (۳۷ بیمار در

تقریباً دائمی است ولی اثر 5-FU موقتی می‌باشد. تفاوت دیگر از MMC و 5-FU این است که MMC هم روی سلول‌های فیبروبلاست اثر می‌گذارد و هم روی سلول‌های آندوتلیال ولی 5-FU فقط روی سلول‌های فیبروبلاست موثر است. موفقیت سه ساله تراپکولتومی که با MMC همراه شده به ۸۸٪ می‌رسد.<sup>۷</sup> (به شرطی که موفقیت عمل به صورت عدم نیاز به انجام جراحی مجدد تعریف گردد).

MMC در گلوکوم کودکان و نوجوانان (مادرزادی Congenital و نموی Developmental): از آنجا که در این گروه پاسخ ترمیم بافتی بسیار شدید می‌باشد انجام جراحی فیلترینگ بدون مصرف MMC اغلب ناموفق می‌باشد.<sup>۷</sup> موفقیت یک‌ساله جراحی گلوکوم با MMC جوانان ۱۵ تا ۴۰ ساله ۹۱٪ و پس از پنج سال ۷۳٪ گزارش شده است (موفقیت عمل به صورت فشار چشم کمتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه و بدون دارو (موفقیت کامل) و با دارو (موفقیت نسبی) تعریف شده است. بنابراین موفقیت بالای گزارش شده باید با احتیاط مورد توجه قرار گیرد. مطالعات دیگر نیز موفقیت کمتری را ذکر کرده‌اند. هیپوتونی پایدار، اتاق قدامی کم عمق، جداشدگی کوروئید در گروه MMC بیشتر از گروه کنترل گزارش شده است. همچنین جراحی گلوکوم در چشم‌های آفاک حتی در صورت مصرف MMC پیش‌آگاهی مطلوبی ندارد. انجام جراحی در سن زیر یک‌سال نیز موفقیت بسیار کمتری را به همراه دارد. به طور خلاصه موفقیت جراحی گلوکوم در کودکان حتی در صورت مصرف MMC کمتر از بزرگسالان می‌باشد و این موفقیت در کودکان زیر یک‌سال و آفاک کاهش چشمگیری می‌یابد. همچنین میزان عوارض عمل و حتی آندوفتالیت پس از عمل در این گروه سنی بیشتر است.<sup>۸</sup>

MMC و شانت‌های جراحی گلوکوم یا Glaucoma Drainage Devices: گرچه به نظر می‌رسد استفاده از MMC باعث ایجاد دیواره کپسولی نازکتر و افزایش فیلتراسیون و افزایش موفقیت عمل می‌شود شواهد قطعی مبنی بر کاهش بیشتر فشار داخل چشمی با استفاده از MMC در جراحی کارگذاری شانت‌های گلوکومی وجود ندارد.<sup>۹</sup>

عوارض مربوط به MMC:<sup>۱۰</sup> مصرف میتوماسین مانند استفاده از یک شمشیر دولبه است. هنر جراح استفاده از لبه مفید و پرهیز از لبه مضر آن می‌باشد. بلب‌های متعاقب مصرف MMC جداره نازک و بدون رگ دارند که موجب افزایش فیلتراسیون از طریق ملتحمه و در نتیجه کاهش مقاومت بلب می‌گردد. ولی بلب‌های نازک و بدون رگ اغلب

قرنیه نیز گزارش شده است. استفاده از استروئیدهای موضعی که پس از جراحی گلوکوم استفاده می‌شود باعث تشدید این عوارض می‌گردد. بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند کراتوکونژونکتیویت سیکا، کراتوپاتی تاولی یا کراتوپاتی ناشی از مواجهه (exposure) بیشتر در معرض آسیب دیدگی ناشی از 5-FU می‌باشند. بنابراین در موقع تزریق 5-FU باید دقت زیادی نمود تا با سطح قرنیه تماس پیدا نکند. استفاده از 5-FU به صورت تماس آن به وسیله merocel sponge در زمان عمل امروزه طرفداران بیشتری پیدا کرده است و عوارض قرنیه‌ای ناشی از تزریقات مکرر بعد از عمل را به صورت چشمگیری کاهش داده است. به خاطر عوارض قرنیه‌ای و مشکلات در تزریقات مکرر 5-FU چشم‌پزشکان به دنبال عامل آنتی پرولیفراتیو دیگری بودند که جانشین 5-FU گردد.<sup>۵</sup>

میتوماسین C (MMC): گرچه قبل از استفاده از 5-FU میتوماسین C توسط Chen<sup>۴</sup> در سال ۱۹۸۳ در جراحی گلوکوم استفاده شده بود اما استفاده از MMC در اوایل سال‌های ۱۹۹۰ رواج یافت. MMC یک داروی آنتی‌بیوتیکی با خواص آنتی‌پرولیفراتیو می‌باشد و از قارچی به نام *Streptomyces Caespitosus* مشتق می‌گردد. پس از فعال شدن متابولیک به وسیله احیاء شدن به یک عامل آلکیلان (alkylating) که DNA را cross-link می‌نماید، فرآیندی که توسط سیتوکروم p450 ردوکتاز واسطه‌گری می‌شود و در شرایط هیپوکسیک به طور موثرتری انجام می‌گیرد. از آنجا که MMC در هر مرحله از چرخه سلولی می‌تواند مداخله نماید به عنوان عامل آلکیلان غیراختصاصی چرخه سلولی شناخته شده است. MMC نه تنها رپلیکاسیون DNA را مهار می‌کند، میتوز و سنتز پروتئین را نیز مهار می‌نماید، بنابراین MMC یک آنتی‌متابولیت نیست بلکه یک عامل آنتی پرولیفراتیو محسوب می‌گردد. MMC در جراحی گلوکوم به وسیله مهار فرآیند ترمیم بافتی و به طور اختصاصی تر با مهار فیبروبلاست‌ها و همچنین جلوگیری از رشد و تزیاد سلول‌های آندوتلیال، موفقیت جراحی را افزایش می‌دهد. MMC بسیار قوی‌تر از 5-FU می‌باشد و استفاده از غلظت ۰/۵mg/ml از MMC معادل استفاده از غلظت ۵۰mg/ml از 5-FU در زمان عمل جراحی گلوکوم می‌باشد. همچنین بلب‌هایی که توسط MMC ایجاد می‌گردد نازکتر و کم عروق‌تر از بلب‌های ناشی از 5-FU می‌باشد. تفاوت عمده MMC با 5-FU پایدارتر بودن اثر مهار MMC روی فیبروبلاست‌ها می‌باشد به طوری که به نظر می‌رسد اثر MMC

صورت bare sclera انجام شده باشد و در موارد استفاده همزمان از MMC و free conjunctival graft یا MMC با پیوند پرده آمنیوتیک این عارضه دیده نشده است. همچنین بیشتر موارد اسکرومالاسی به دنبال جراحی ناخنک متعاقب مصرف قطره میتومايسين چهار بار در روز به مدت هفت تا ۱۴ روز (و در برخی موارد تا ۲۸ روز) بوده است.<sup>۱۱</sup> همچنین اسکلیت متعاقب مصرف MMC در جراحی ترابکولکتومی با بلب تحتانی سه تا ۲۴ هفته بعد از عمل دیده شده است. تأثیر MMC در جراحی گلوکوم بر روی آندوتلیوم به صورت ۱۰٪ افزایش از بین رفتن سلول‌های آندوتلیومی (نسبت به مواردی که ترابکولکتومی بدون MMC انجام شده) گزارش شده است. نویسندگان موردی از آسیب غیرقابل بازگشت آندوتلیوم قرنیه به صورت موضعی در قسمت تحتانی قرنیه به دنبال تماس طولانی MMC با سطح قرنیه گزارش شده که پس از انجام ترابکولکتومی با MMC ایجاد شده بود.<sup>۱۱</sup> اندیکاسیون‌ها و دوز مصرفی MMC: توصیه می‌شود جراحی ترابکولکتومی زمانی با MMC همراه گردد که نمره خطر (Risk score) برای Bleb failure مساوی یا بیشتر از (+۱) باشد. جدول زیر خطر شکست جراحی را مشخص می‌کند. هر چه نمره خطر بالاتر رود طول مدت مصرف میتومايسين هنگام عمل باید بیشتر در نظر گرفته شود. در بیمارانی که نمره بالای +۵ دارند بهتر است از شانت استفاده شود. بهتر است در جراحی همزمان گلوکوم و کاتاراکت در بیمارانی کم خطر (با نمره خطر پایین) به علت عوارض احتمالی MMC به خصوص بر روی آندوتلیوم قرنیه) کمتر از MMC استفاده شود. غلظت میتومايسين C- به صورت ۰/۲ (۰/۰۲)، ۰/۴ (۰/۰۴) میلی‌گرم در میلی‌لیتر و مدت مصرف آن بسته به نمره خطر بیمار از یک تا پنج دقیقه متفاوت خواهد بود.

جدول-۱: خطر شکست جراحی ترابکولکتومی

نمره خطر	عوامل سیستمیک و چشمی
+۱	سن کمتر از ۵۰ سال
-۱	بالای سن ۸۰
+۲	نژاد سیاه
+۱	سابقه جراحی گلوکوم قبلی یا درگیری یک کوآدران فوقانی
+۳	سابقه جراحی گلوکوم قبلی یا درگیری هر دو کوآدران فوقانی
+۱	بلفاروکونژونکتیویت شامل کونژونکتیویت مدیکامنتوزا
۱	یوئیت خفیف
۳	یوئیت متوسط
۵	یوئیت شدید
۵	نوعروقی فعال عنیب (NVD)

منجر به نشت‌های موضعی از بلب می‌گردند که معمولاً به صورت دیررس اتفاق می‌افتد. احتمال وجود نشت موضعی دیررس از بلب در هنگام مصرف MMC خیلی بیشتر از حالت عدم استفاده از آن است و سه برابر زمانی است که از 5-FU استفاده شده باشد. این بلب‌های نازک و بدون رگ به صورت جدی با افزایش احتمالی بروز آندوفتالمیت همراه است. بنابراین جای تعجب نیست اگر میزان آندوفتالمیت پس از عمل در هنگام استفاده از عوامل آنتی پرولیفراتیو افزایش یابد، گرچه شواهد محکمی دال بر افزایش این میزان در هنگام استفاده از MMC نسبت به زمانی که 5-FU استفاده می‌شود وجود ندارد، می‌توان تصور نمود که به خاطر تأثیر طولانی مدت‌تر و قوی‌تر MMC این عارضه در صورت استفاده از MMC بیشتر است.<sup>۱۱</sup> ولی این قضاوت نیاز به زمان طولانی پی‌گیری و بررسی تعداد زیادی از بیماران دارد. از دیگر عوارض میتومايسين ایجاد Over filtration و Hypotonic Maculopathy به علت نازک کردن جدار بلب می‌باشد. عوارض hypotony شامل تراوش کروئید Choroidal effusion، خونریزی کوروئید، ماکولوپاتی، کم عمق شدن اتاق قدامی، corneal decompensation، اختلال در سد خونی زلالیه‌ای (BAB) و ایجاد کاتاراکت می‌باشد. ارتباط آماری معنی‌داری بین افزایش مدت زمان مصرف میتومايسين و ایجاد هیپوتونی وجود دارد به نظر می‌رسد نیز در ایجاد هیپوتونی موثر فلپ اسکلا باشد به طوری که کمترین میزان آن با فلپ‌های کوچک به ابعاد ۱×۲/۵ میلی‌متر که به اندازه یک میلی‌متر هم روی قرنیه شفاف پیشرفت کرده باشد دیده شده است. گرچه نشت از بلب، آندوفتالمیت و هیپوتونی و ماکولوپاتی ناشی از آن سه عارضه مهم استفاده از عوامل آنتی پرولیفراتیو مثل MMC می‌باشد عوارض نادرتری نیز متعاقب مصرف MMC گزارش شده است. با وجود اینکه اسکرومالاسی غیر پیشرونده و موضعی، به دنبال مصرف MMC متعاقب جراحی ناخنک گزارش شده است<sup>۱۱</sup> ولی گزارشی دال بر این عارضه متعاقب مصرف MMC در جراحی گلوکوم دیده نشده است که احتمالاً به خاطر این است که MMC در جراحی گلوکوم فقط یک‌بار مصرف می‌شود و بعد هم به سرعت شسته می‌شود ولی به نظر نویسندگان علت عدم ایجاد اسکرومالاسی در جراحی گلوکوم پوشش کامل ملتحمه روی ناحیه‌ای است که MMC استفاده شده است. شاهد دیگر بر این مدعا این که در جراحی ناخنک هم معمولاً اسکرومالاسی در مواقعی رخ می‌دهد که جراحی به

استفاده از MMC برای پیشگیری از کدورت پس از surface ablation: MMC می‌تواند در تمامی موارد surface ablation به خصوص مواردی که اصلاح عیب انکساری قابل توجه باشد و همچنین در موارد enhancement (جراحی مجدد) روی فلپ لیزیک به منظور اصلاح باقی‌مانده عیب رفرکتیو یا به خاطر وجود عوارض flap لیزیک حین عمل مثل button hole flap و irregular flap یا تراش روی قرنیه با سابقه RK (کراتومی شعاعی) یا سابقه پیوند قرنیه نیز توصیه به مصرف MMC می‌گردد. دوز آن به صورت غلظت ۰/۲mg/ml (۰/۰۲٪) می‌باشد که به وسیله اسپونژ آغشته شده به MMC پس از انجام تراش به وسیله لیزر اگزایمر روی استرومای قرنیه قرار داده می‌شود. مدت زمان مصرف آن در مطالعات اولیه دو دقیقه بود ولی به علت عوارض احتمالی طولانی مدت آن مثل اثر روی آندوتلیوم قرنیه به تدریج به یک دقیقه، ۳۰ ثانیه و حتی ۱۲ ثانیه نیز کاهش یافت. امروزه مواردی از کدورت دیررس پس از PRK+MMC در مواردی که MMC کمتر از ۳۰ ثانیه به کار رفته‌است دیده شده که از آن به عنوان ((break-through Haze)) یاد می‌گردد.<sup>۲۰-۲۳</sup> تجربه محدود نویسندگان نیز حاکی از آن است که در صورتی که نیاز به مصرف MMC باشد بهتر است حداقل ۳۰ ثانیه با سطح استرومای تراش داده شده قرنیه، در تماس باشد و در مواردی که میزان تراش قرنیه بیش از ۶۰ میکرون باشد بهتر است از MMC استفاده نمود همچنین استفاده از MMC در اصلاح آستیگماتیسم بالاتر از یک و نیم دیوپتر حتی اگر میزان کلی تراش کمتر از ۶۰ میکرون باشد توصیه می‌گردد.<sup>۱۳</sup> هر چند در این مورد اتفاق نظری وجود ندارد. همچنین تفاوتی بین سرعت Re-epithelialization در مواردی که MMC مصرف شده و مواردی که مصرف نشده حتی در دو چشم یک بیمار دیده نشده است. استفاده از لنز تماسی و یا برگرداندن فلاپ اپی‌تلیوم (در جراحی LASEK و epi-LASIK) نیز پس از مصرف MMC بدون مشکل بوده است همچنین شواهدی دال بر overcorrection (بیش اصلاحی) در موارد استفاده از MMC به میزان ۱۰٪ تا ۱۵٪ گزارش شده است که این میزان بستگی به نوع لیزر اگزایمر مورد استفاده و میزان اصلاح و سن بیمار دارد که باید در نظر گرفته شود (هرچند در تجربه محدود نویسندگان چنین اتفاقی دیده نشده و تغییری در میزان اصلاح در صورت استفاده از MMC به مدت ۳۰ ثانیه با دستگاه‌های جدید اگزایمر flying spot اعمال نمی‌شود). به نظر می‌رسد این میزان over

کاربرد MMC در جراحی رفرکتیو:<sup>۱۲</sup> بر خلاف آنچه در ایالات متحده دیده می‌شود، جراحی PRK تا سال‌ها به عنوان جراحی غالب رفرکتیو در سراسر دنیا مورد پذیرش بود. عمده‌ترین مشکل جراحی PRK ایجاد کدورت (Haze) پس از عمل به خصوص در موارد اصلاح عیوب انکساری بالا بود. با اصلاح استفاده از MMC در جراحی رفرکتیو و کاهش قابل توجه کدورت پس از عمل و مشاهده عوارض طولانی مدت لیزیک به خصوص کراتکتازی و توجه بیشتر به بیومکانیک قرنیه و ساختار آن و اینکه اکثر استحکام قرنیه در قسمت قدامی آن تعبیه شده و برداشتن فلاپ لیزیک می‌تواند منجر به آسیب بازگشت‌ناپذیر به استحکام این ریز ساختار (ultra structure) شود.<sup>۱۳</sup> امروزه حتی در ایالات متحده نیز بازگشت به Surface ablation و افزایش نسبی انجام جراحی‌هایی مثل PRK و LASEK و epi-LASIK و (SBK) Sub-Bowman Keratomileusis که همگی جزو Surface ablation طبقه‌بندی می‌شوند مورد توجه قرار گرفته و نظریه Back to the surface را به صورت جدی مطرح می‌نماید.<sup>۱۴،۱۵</sup> در کشور ما نیز بر حسب اطلاع نویسندگان، عمدتاً جراحی‌های رفرکتیو با لیزر اگزایمر، به صورت Surface ablation و عمدتاً به صورت PRK با بدون MMC انجام می‌گیرد. ایجاد Haze پس از PRK عمدتاً به خاطر پاسخ غیر طبیعی ترمیم بافت استرومال قرنیه به لیزر اگزایمر می‌باشد و به صورت واکنش استروما، فعال‌سازی کراتوسیت‌ها و کلاژن‌های قرنیه و رسوب ماده بی‌شکل (Amorphous) می‌باشد. میزان اصلاح عیب انکساری مهمترین عامل خطر ساز در ایجاد کدورت پس از عمل می‌باشد به طوری که هر چه اصلاح بیشتری انجام شود، احتمال بروز و شدت کدورت پس از عمل بیشتر می‌شود.<sup>۱۶-۱۹</sup> عوامل دیگر مثل UV exposure، delayed re-epithlization (تأخیر در اپی‌تلیزاسیون مجدد) و تراش نامنظم سطح قرنیه و اصلاح آستیگماتیسم با افزایش ایجاد کدورت پس از عمل همراه می‌باشند. کدورت قابل توجه قرنیه منجر به کاهش دید اصلاح شده و اصلاح نشده، القاء بازگشت (regression) عیب انکساری، آستیگماتیسم نامنظم و ایجاد مشکلات بینایی مثل تاری دید، هاله‌بینی، (glare) و دیدن تصاویر شبح مانند ghost images می‌گردد. مصرف MMC در جراحی رفرکتیو به دو منظور انجام می‌پذیرد. اول استفاده از میتومایسین C- برای پیشگیری از ایجاد کدورت‌های پس از عمل و دوم استفاده از میتومایسین C- برای درمان کدورت‌ها پس از عمل.

تماسی روی چشم گذاشته می‌شود. برخی از جراحان روش PTK را توصیه می‌کنند که می‌تواند به صورت plano یا refractive انجام گردد. می‌توان پس از برداشتن اپی‌تلیوم از یک مایع پوشاننده (masking) مثل هیلان استفاده کرد. معمولاً قطر محل تراش ۱۰mm و فرکانس لیزر ۱۰Hz انتخاب می‌شود و عمق تراش ۳۰ میکرون (بسته کمتر به میزان عمق کدورت متغیر است) در نظر گرفته می‌شود. در زمان تراش با اسپاچولای بوراتو می‌توان به آرامی مایع پوشاننده (هیلان) را حرکت داد. مایع پوشاننده کشش سطحی معادل اپی‌تلیوم قرنیه و سرعت تراشی روی آن معادل استرومای قرنیه می‌باشد. این مایع کمک می‌کند تا نقاط برجسته تراش داده شود و از تراش نقاط فرورفته جلوگیری می‌نماید تا در نهایت سطحی صاف ایجاد گردد. مایع پوشاننده همچنین سرعت shearing (از هم گسیختگی) یک ماده ویسکوالاستیک را دارد. در صورتی که حرکت اسپاچولا سریع‌تر گردد این مایع نازک‌تر و رقیق‌تر می‌شود و تراش بیشتر می‌شود و اگر حرکت اسپاچولا کم‌تر شود مایع پوشاننده غلیظ‌تر می‌گردد و تراش کمتر می‌شود. پس از انجام تراش می‌توان از MMC با غلظت ۰/۰۲٪ به مدت دو دقیقه استفاده کرد و بعد چشم را با BSS شستشو داد. پس از عمل از لنز تماسی برای بانداژ کردن قرنیه استفاده می‌شود. معمولاً سرعت اپی‌تلیزاسیون مجدد پس از PTK به دنبال کدورت ناشی از PRK کندتر از جراحی اولیه می‌باشد و ممکن است چهار تا هفت روز طول بکشد تا کاملاً ترمیم شود. استفاده از قطره آنتی‌بیوتیکی و استروئید موضعی چهار بار در روز توصیه می‌شود. آنتی‌بیوتیک را پس از ترمیم کامل اپی‌تلیوم می‌توان قطع کرد و استروئید را به تدریج ظرف چند هفته Taper نمود. پس از عمل استفاده از عینکهای آفتابی با جذب بالای اشعه UV به خصوص در ماه‌های گرم سال توصیه می‌گردد. گرچه لزوم مصرف ویتامین C جهت جلوگیری از کدورت پس از عمل به اثبات نرسیده است مصرف آن مضر نیز نمی‌باشد و شاید بهتر باشد حداقل در موارد پرخطر توصیه گردد.<sup>۲۴-۲۶</sup>

استفاده از MMC در بیماری‌های سطح چشم:<sup>۲۷</sup> الف) ناخنک: MMC به عنوان یک داروی آنتی‌پرولیفراتیو که مانع سنتز DNA، RNA و پروتئین‌ها می‌گردد و آسیب بازگشت‌ناپذیری به DNA سلولی وارد می‌نماید و اثرات طولانی مدت بر روی پرولیفراسیون سلولی دارد در جراحی ناخنک جهت جلوگیری از عود آن استفاده می‌شود. مصرف MMC می‌تواند باعث جلوگیری از پرولیفراسیون فیبروبلاست‌های

correction پس از عمل بیشتر مربوط به زمانی بود که از لیزرهای bread beam یا scanning slit استفاده می‌شد و مدت مصرف MMC نیز طولانی‌تر بود. بنابراین شاید امروزه با پیشرفت دستگاه‌های لیزر آگرایمر و کاهش طول مدت تماس با MMC، نیاز به داشتن نومیوگرام جهت تعدیل میزان اصلاح در صورت استفاده از MMC متغی شده باشد. تاکنون عارضه جدی به دنبال مصرف MMC در جراحی رفراکتیو دیده نشده است هر چند نمی‌توان منکر احتمال عوارض طولانی مدت آن از جمله آسیب به آندوتلیوم قرنیه به خصوص در مواردی که از MMC به مدت بیش از ۵۰ ثانیه استفاده شده باشد، بود. شستشوی کامل فورنیکس‌ها با حداقل ۵۰CC سرم BSS پس از عمل، جلوگیری از پخش شدن MMC روی چشم و آسیب احتمالی سلول‌های بنیادی stem cell یا ملتحمه مصرف کوتاه مدت MMC (کمتر از یک دقیقه و ترجیحاً ۳۰ تا ۴۵ ثانیه بسته به عمق تراش و میزان آستیگماتسم اصلاحی) و استفاده از غلظت‌های کمتر MMC (حداکثر ۰/۲ درصد) می‌تواند عوارض طولانی مدت مصرف MMC در جراحی رفراکتیو را محدود نماید.<sup>۱۶،۱۷</sup>

استفاده از MMC جهت درمان کدورت پس از جراحی رفراکتیو:<sup>۱۸-۲۰</sup> در مواردی که کدورت پس از عمل surface ablation خواه پس از مصرف MMC یا بدون استفاده از آن ایجاد گردد بهتر است حداقل شش ماه صبر نمود و درمان با دوزهای مکرر استروئید که به تدریج همراه با کنترل فشار داخل چشمی کاهش داده taper می‌شود را انجام داده و در صورت عدم پاسخ به درمان‌های محافظه‌کارانه (conservative) می‌توان از PTK یا Mechanical scraping و به دنبال آن استفاده از MMC بهره جست.<sup>۲۱-۲۳</sup> هر چند تجربه زیادی درباره استفاده از MMC جهت درمان کدورت پس از جراحی رفراکتیو وجود ندارد ولی جهت اطلاع پروتکول درمانی آن ذکر می‌گردد. ابتدا سطح اپی‌تلیوم قرنیه به وسیله الکل ۲۰٪ رقیق شده (یا به روش مکانیکی که شاید این روش بهتر باشد) برداشته می‌شود و بهتر است از ترفاین ۹ میلی‌متری بدین منظور استفاده شود. سپس به وسیله یک blade شبیه به دمار، تا آنجا که ممکن است بافت استرومایی که جدیداً تشکیل شده است برداشته می‌شود تا زمانی که قرنیه به صورت قابل توجهی شفاف‌تر، صاف‌تر و منظم‌تر شود و بلافاصله MMC با غلظت ۰/۰۲ درصد روی سطح استروما گذاشته و برای دو دقیقه نگاه داشته می‌شود و سپس با ۵۰CC محلول BSS شستشو می‌گردد و بعد لنز



غلظت‌های کمتر مثل ۰/۰۲-۰/۰۱ درصد آن استفاده کرد و پس از شستشوی کامل محل عمل و اطمینان از خارج شدن MMC از چشم از گرافت ملتحمه یا پرده آمینوتیک برای پوشاندن کامل محل bare sclera استفاده نمود. انجام جراحی ناخنک به روش sclera bare توأم با MMC نیز به علت عوارض جدی مانند scleral melting توصیه نمی‌شود و بهتر است از آن اجتناب کرد به خصوص که مدتی رایج شده بود که در موارد جراحی اولیه ناخنک از این روش حتی برای موارد جراحی cosmetic ناخنک استفاده می‌شد و بعد بیمار با مشکلات عدیده‌ای مثل scleromalacia مواجه می‌گردید که توصیه می‌گردد از این کار اجتناب شود.<sup>۲۷</sup>

ب) استفاده از MMC در بیماری‌های نئوپلاستیک سطح چشم:<sup>۲۷</sup> امروزه به طور روز افزونی از MMC برای درمان Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia (CIN) استفاده می‌شود. پس از برداشتن کامل بافت درگیر و چند میلی‌متر از حاشیه طبیعی آن و ارسال کامل بافت برداشته شده با مشخص کردن جهات مربوطه (فوقانی- تحتانی- نازال و تمپورال) به آزمایشگاه جهت بررسی هیستوپاتولوژیک می‌توان اسکلرای زیرین را به مدت سه تا پنج دقیقه با اسپونژ آغشته به محلول ۰/۰۲ میتومایسین C جهت جلوگیری از عود و حتی tumor regression استفاده کرد.

ج) استفاده از MMC در بازسازی فورنیکس: همچنین در سوختگی‌های شیمیایی و یا مواردی که چسبندگی‌های شدید در فورنیکس باشد می‌توان پس از dissection کامل ملتحمه و برداشتن تنون و بافت فیروز تا حد امکان، اسپونژ آغشته به MMC با غلظت ۰/۰۲٪ را در عمق فورنیکس به مدت سه تا پنج دقیقه قرار داد و پس از شستشو با سرم از پیوند پرده آمینوتیک جهت بازسازی فورنیکس به کمک نخ نایلون ۱۰/۰ یا چسب بافتی استفاده نمود. MMC با جلوگیری از تریاید فیروبلاست‌ها در جلوگیری از تشکیل مجدد بافت فیروز نقش به‌سزایی ایفاء می‌نماید.<sup>۲۷</sup>

استفاده از MMC در جراحی مجاری اشکی: به خاطر اثر آنتی‌پرولیفراتیو MMC بر روی سلول‌های فیروبلاست‌ها و به علت اینکه در برخی از موارد شکست عمل DCR به خاطر ایجاد بافت فیروز و تشکیل اسکار قابل توجه و بسته شدن مجدد مجرای اشکی ایجاد شده در عمل DCR می‌باشد امروزه توصیه می‌شود در موارد جراحی مجدد DCR که بافت فیروز در فلاپ‌های مخاطی بعد از

بافت تنون و در نهایت جلوگیری از عود ناخنک گردد. مصرف قطره میتومایسین C- ابتدا در ژاپن در سال ۱۹۶۳ با غلظت ۰/۰۱٪ تا ۰/۰۴٪ گزارش شد و عود ناخنک را به کمتر از ۲٪ کاهش داد. با گزارش عوارض زودرس کراتیت منقوط و احساس تحریک در چشم و اسکلو مالاسی غلظت مصرفی به تدریج به ۰/۰۱٪ دو بار در روز به مدت پنج روز کاهش یافت. از دیگر عوارض قطره MMC در جراحی ناخنک scleral melting, limbal avascularity, Iritis, calcific plaque formation, corneal decompensation, corneal perforation, glaucoma و کاتاراکت ثانویه می‌باشد. با توجه به عوارض فوق‌المرزیه اکثر جراحان از MMC تنها به صورت یک بار آن هم در هنگام عمل جراحی به صورت ۰/۰۴٪ تا ۰/۰۲٪ و مدت تماس از سه تا پنج دقیقه متفاوت می‌باشد. عوارض استفاده آن در زمان عمل به صورت کراتیت منقوط، کمویس و تأخیر در ترمیم زخم (Delayed wound healing) گرانولوم ملتحمه و حتی corneal melting می‌باشد. عوارض دیررس نیز مانند scleral melting و scleromalacia گزارش شده است. مصرف MMC در جراحی ناخنک باید به موارد بسیار شدید و آن‌هم با غلظت ۰/۰۲٪ از این ماده محدود گردد.<sup>۲۶</sup>

همچنین مصرف MMC موجب آسیب به سلول‌های رو به تریاید مثل سلول‌های بنیادی ملتحمه و قرنیه می‌گردد و برخی عوارض آن را می‌توان با این مکانیسم توجیه نمود. روش دیگری که بیشتر توسط Tseng انجام می‌گیرد به صورت dissection ملتحمه و تنون تا فورنیکس و بعد برداشتن کامل بافت تنون پس از جدا کردن آن از ملتحمه و اسکلا و سپس استفاده از MMC به مدت سه تا پنج دقیقه در عمق بافت فورنیکس و Irrigation کامل نمود و سپس استفاده از پرده آمینوتیک (AMT) به جای بافت ناخنک برداشته شده و چسباندن AMT با چسب بافتی Fibrin glue می‌باشد. همچنین می‌توان در موارد مراجعه پس از dissection ملتحمه و برداشتن کامل بافت تنون (تا آنجا که مقدور است) از MMC با غلظت ۰/۰۲٪ به مدت سه دقیقه در عمق فورنیکس استفاده کرد و پس از Irrigation کامل از Free Conjunctival Graft جهت پوشاندن ناحیه bare sclera استفاده کرد و با سوتور نایلون ۱۰/۰ یا چسب بافتی آن را در منطقه عمل فیکس نمود. به هر حال به نظر می‌رسد استفاده از قطره میتومایسین C- با توجه به عوارض فراوان آن امروزه دیگر جایگاهی در جراحی ناخنک نداشته باشد و توصیه می‌شود در صورت استفاده از MMC از

حل نماید و به موفقیت عمل در جراحی‌های مختلف بیافزاید اما از آنجا که اثرات و عوارض طولانی مدت آن هنوز کاملاً مشخص نشده است توصیه می‌گردد از این گونه داروها تنها در شرایطی استفاده گردد که نیاز قطعی به مصرف آنها باشد و جایگزین دیگری نداشته باشند. استفاده بهینه و لازم، استفاده از غلظت‌های کم، طول مدت مصرف کوتاه و شستشوی کامل این مواد همگی راهکارهایی هستند که با کمک از این تدابیر می‌توان از لبه مفید این شمشیر دلبه حداکثر بهره را جست واز لبه مضر آن پرهیز نمود.

عمل ایجاد شده است در زمان انجام جراحی دوم و بازسازی flapها چند دقیقه از میتومایسین-C به عنوان عامل آنتی‌پرولیفراتیو استفاده میشود تا مانع تشکیل مجدد اسکار قابل توجه گردد و مجرای ایجاد شده پس از برداشتن tube باز بماند. همچنین در مواردی که آسیب مجاری اشکی متعاقب تروما بوده و احتمال ایجاد فیبروزیس قابل توجه می‌باشد استفاده از میتومایسین-C می‌تواند در نظر گرفته شود. در پایان شایان ذکر است که گرچه استفاده از میتومایسین-C و سایر آنتی پرولیفراتیوها می‌تواند در کوتاه مدت مشکل جراح و بیمار را

## References

- Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-46.
- [No authors listed]. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 349-66.
- Anand N, Sahni K, Menage MJ. Modification of trabeculectomy with single-dose intraoperative 5-Fluorouracil application. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 83-9.
- Araie M, Shoji N, Shirato S, Nakano Y. Postoperative subconjunctival 5-fluorouracil injections and success probability of trabeculectomy in Japanese: results of 5-year follow-up. *Jpn J Ophthalmol* 1992; 36: 158-68.
- Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1753-9.
- Chen CW, Huang HT, Sheu MM: Enhancement of IOP control effect of trabeculectomy by local application of anticancer drugs. *Acta Ophthalmol Scand* 1986; 25: 1487-91.
- Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM, Wong PC, Rosenberg LF, Ritch R, et al. 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1024-9.
- Mandal AK, Prasad K, Naduvilath TJ. Surgical results and complications of mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory developmental glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 473-80.
- Sihota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 80-2.
- Singh J, O'Brien C, Chawla HB. Success rate and complications of intraoperative 0.2 mg/ml mitomycin C in trabeculectomy surgery. *Eye* 1995; 9: 460-6.
- Mohammadpour M, Jabbarvand M, Javadi MA. Focal corneal decompensation after filtering surgery with mitomycin C. *Cornea* 2007; 26: 1285-7.
- Mohammadpour M, Jabbarvand M. Risk factors for ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1056.
- Mohammadpour M. Photorefractive keratectomy with and without mitomycin-C. *Cornea* 2009, In Press.
- Carones F. The Use of mitomycin-C in surface ablation. In: Vinciguerra P, Camesasca FI, editors. *Refractive Surface Ablation: PRK, LASEK, Epi-LASIK, Custom, PTK and Retreatment*. Milan: Slack Incorporated; 2007. p. 247-51.
- Leccisotti A. Mitomycin C in photorefractive keratectomy: effect on epithelialization and predictability. *Cornea* 2008; 27: 288-91.
- Carones F. The Use of mitomycin-C in surface ablation. In: Vinciguerra P, Camesasca FI, editors. *Refractive Surface Ablation: PRK, LASEK, Epi-LASIK, Custom, PTK and Retreatment*. Milan: Slack Incorporated; 2007. p. 247-51.
- Vinciguerra P, Camesasca FI, Nizzola G, Epstein D. Treatment of astigmatism. In: Vinciguerra P, Camesasca FI, editors. *Refractive Surface Ablation: PRK, LASEK, Epi-LASIK, Custom, PTK and Retreatment*. Milan: Slack Incorporated; 2007. p. 107-9.
- Taneri S, Zieske JD, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 576-602.
- Morales AJ, Zadok D, Mora-Retana R, Martínez-Gama E, Robledo NE, Chayet AS, et al. Intraoperative mitomycin and corneal endothelium after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 400-4.
- Lee DH, Chung HS, Jeon YC, Boo SD, Yoon YD, Kim JG. Photorefractive keratectomy with intraoperative mitomycin-C application. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2293-8.
- Pirouzian A, Thornton J, Ngo S. One-year outcomes of a bilateral randomized prospective clinical trial comparing laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy. *J Refract Sur* 2006; 22: 575-9.
- Tole DM, McCarty DJ, Couper T, Taylor HR. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for the correction of myopia of -6.00 diopters or less. Melbourne Excimer Laser Group. *J Refract Surg* 2001; 17: 46-54.
- Hashemi H, Fotouhi A, Foudazi H, Sadeghi N, Payvar S. Prospective, randomized, paired comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia less than -6.50 diopters. *J Refract Surg* 2004; 20: 217-22.
- Aydin B, Cagil N, Erdoğan S, Erdurmuş M, Hasiripi H. Effectiveness of laser-assisted subepithelial keratectomy without mitomycin-C for the treatment of high myopia. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1280-7.
- Hashemi H, Taheri SM, Fotouhi A, Kheiltash A. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy in high myopia: a prospective clinical study. *BMC Ophthalmol* 2004; 4: 12.
- Carones F, Vigo L, Scandola E, Vacchini L. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 2088-95.
- Holland EJ. *Ocular Surface Disease: Medical and Surgical Management*. New York: Springer-Verlag; 2002.



## Mitomycin-C and 5- FU in ophthalmology: *review article*

Received: November 26, 2008 Accepted: January 05, 2009

### Abstract

Mohammadpour M.\*  
Jabbarvand Behrouz M.

*Department of Ophthalmology  
Farabi Eye Hospital, Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences*

The response of living tissues to the surgical trauma is associated with varying degrees of tissue repair and involves two distinct processes including replacement and regeneration. Replacement results in scar tissue formation instead of restoration of the normal architecture. However, regeneration leads to restoration of the original architecture leaving no sign of injury. Anti-proliferative agents are used to inhibit tissue responses to surgical trauma. Among them mitomycin- C and 5- FU had gained increasing applications in ophthalmic surgeries, including filtering glaucoma surgeries, laser vision correction with excimer laser by ablative surface refractive surgery, reconstructive surgeries for ocular surface disorders and removal of neoplastic tissues and secondary operations on nasolacrimal ducts. In this review article, the various aspects of applications of these agents including their mechanism of action, function, mode of application and complications in different ophthalmology fields are discussed.

**Keywords:** Mytomycin C, 5-FU, ophthalmology

\*Corresponding author: Farabi Hospital,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-55400010  
email: mahammadpour@yahoo.com