

Short-term Outcomes of Trabeculectomy with Intratenon Injection of MMC versus Conventional Method

Hatami MM, MD*; Pakravan M, MD; Yazdani S, MD; Douzandeh A, MD; Yaseri M, PhD

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

* Corresponding author: drmehdihatami@gmail.com

Purpose: To compare the short-term outcomes of intratenon injection of mitomycin C (MMC) with the conventional application of MMC soaked sponges in trabeculectomy.

Methods: In this randomized clinical trial, 80 open angle glaucoma cases were randomly divided into 2 groups; group 1 received an intratenon injection of 0.1 mL of 0.01% MMC, while group 2 received 0.02% MMC soaked sponges. Intraocular pressure (IOP), endothelial cell count (ECC) changes and bleb morphology, according to the Indiana bleb appearance grading scale (IBAGS), were evaluated at 1, 3, and 6 months after surgery and compared between 2 groups. Complete and qualified success was defined as IOP within 6-15 mmHg without and with medications at month 6, respectively.

Results: The mean preoperative IOP was 21.8 ± 5.1 in group 1, which reduced to 10.3 ± 3.7 mmHg at the final visit ($P < 0.001$). Corresponding values for group 2 were 21.8 ± 5 and 10.8 ± 3.5 mmHg, respectively ($P < 0.001$). Complete success was 82.5% and 87.5% in groups 1 and 2, respectively ($P = 0.526$). The blebs tended to be more diffuse, shallower, and less vascularized in group 1, at month 6 ($P = 0.45$, 0.001, and < 0.001 , respectively). Endothelial cell counts did not change significantly at the final visit ($P = 0.813$).

Conclusion: Intratenon injection of MMC is a safe and effective method and produces more favorable bleb morphology after trabeculectomy.

Keywords: Bleb morphology, Intratenon Injection, Mitomycin C, Trabeculectomy

- Bina J Ophthalmol 2017; 23 (1): 13-21.

نتایج کوتاه مدت ترابکولکتومی همراه با تزریق زیر تنون میتومایسین C در مقایسه با روش متداول

دکتر محمد مهدی حاتمی^۱، دکتر محمد پاکروان^۲، دکتر شاهین یزدانی^۳، دکتر آزاده دوزنده^۴، دکتر مهدی یاسری^۵

هدف: مقایسه نتایج کوتاه مدت تزریق زیر تنون میتومایسین C (MMC: Mytomycin C) با روش معمول استفاده از اسفنج آغشته به آن، حین عمل ترابکولکتومی.

روش پژوهش: در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۸۰ بیمار مبتلا به گلوکوم زاویه باز در دو گروه به صورت تصادفی قرار گرفتند؛ برای گروه اول، ترابکولکتومی همراه با تزریق زیر تنون MMC ۰/۰۱ درصد به میزان ۰/۱ میلی لیتر و برای گروه دوم ترابکولکتومی به روش معمول با استفاده از اسفنج آغشته به MMC ۰/۰۲ درصد انجام شد. بیماران در ماه های ۱، ۳ و ۶ پس از جراحی، معاینه شده و تغییرات فشار چشم (IOP)، تغییرات تعداد سلول های اندوتلیال (ECC) و شکل بلب با استفاده از مقیاس سنجش ظاهری بلب ایندیانا (IBAGS) در دو گروه، مورد مقایسه قرار گرفتند. فشار چشم (IOP: intraocular pressure) در بازه ۶-۱۵ میلی متر جیوه در ماه ۶ بدون دارو به عنوان موفقیت کامل و با دارو به عنوان موفقیت قابل قبول تعریف گردید.

یافته ها: میانگین IOP پیش از جراحی در گروه ۱، 21.8 ± 5.1 میلی متر جیوه بود که در آخرین معاینه به 10.3 ± 3.7 میلی متر جیوه کاهش یافت ($P < 0.001$). این مقادیر در گروه ۲، به ترتیب 21.8 ± 5 و 10.8 ± 3.5 میلی متر جیوه بود ($P < 0.001$). میزان موفقیت کامل در گروه های یک و دو به ترتیب 82.5% و 87.5% درصد محاسبه شد ($P = 0.526$). در معاینه ماه ۶، بلب ها در گروه ۱ عموماً پهن تر، کم ارتفاع تر و دارای عروق کمتری بودند (P به ترتیب 0.45 ، 0.001 و < 0.001). تعداد

سلول‌های اندوتلیال در معاینه نهایی به صورت چشمگیری تغییر نیافت ($P=0.0871$).

نتیجه‌گیری: تزریق زیرتنون MMC حین تراپکولکتومی، جایگزینی ایمن و موثر برای روش متعارف اسفنج آغشته به MMC بوده و شکل بلب حاصل از آن نیز، مطلوب‌تر است.

کلمات کلیدی: تراپکولکتومی- تزریق زیر تنون- مورفولوژی بلب- میتوماپسین C

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۶؛ دوره ۲۳، شماره ۱: ۲۱-۱۳.

• پاسخ‌گو: دکتر محمد مهدی حاتمی (email: drmehdihatami@gmail.com)

۱- فلوشیپ گلوکوم- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۴- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

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

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

مقدمه

تراپکولکتومی، شایع‌ترین روش جراحی بیمار برای کاهش فشار چشم و پیش‌گیری از آسیب سر عصب بینایی در اثر گلوکوم می‌باشد^۱. با وجود این که جراحی مذکور نیاز به مهارت بالایی داشته و با عوارض زیادی همراه است، هنوز هم اولین اقدام جراحی در بیماران محسوب می‌شود و از نظر اقتصادی به صرفه است.^۲ با توجه به این که انتظار معرفی روش‌های درمانی جدید گلوکوم با میزان موفقیت بالاتر و بدون عوارض در آینده نزدیک نمی‌رود، تغییرات و بازبینی در روش استاندارد تراپکولکتومی، واقع‌بینانه به نظر می‌رسد. با گذشت حدود نیم قرن از معرفی تکنیک اولیه تراپکولکتومی توسط Cairns در سال ۱۹۶۸، تغییرات متفاوتی در آن ایجاد شده است، مانند: استفاده از آنتی‌متابولیت‌ها، بخیه‌های قابل تنظیم، بخیه‌های releasable، استفاده از لیزر برای بازکردن بخیه پس از جراحی و هم‌چنین نیدلینگ بلب با تزریق مواد آنتی‌فیبروتیک که این تغییرات باعث افزایش ایمنی و اثربخشی آن شده است.

شایع‌ترین مشکل تراپکولکتومی، شکست عمل به علت ایجاد بافت اسکار می‌باشد. عوامل آنتی‌فیبروزی مانند ۵-فلوئورورئوراسیل و میتوماپسین C (MMC) - که در اوایل سال ۱۹۹۰ معرفی شدند، به میزان زیادی موفقیت بلندمدت تراپکولکتومی را افزایش داده‌اند.^۳

برای اجتناب از عوارض استفاده از آنتی‌متابولیت‌ها مانند هیپوتونی، نشت از بلب، عفونت بلب و اندوفتالمیت، باید با توجه به عوامل خطر شکست تراپکولکتومی در هر بیمار، غلظت MMC و زمان استفاده از آن تعیین گردد.^{۴-۶} موردی که هنوز به میزان

کافی مورد بررسی قرار نگرفته است، روش رساندن آنتی‌متابولیت‌ها به بافت می‌باشد، چرا که روش استفاده از MMC، ویژگی‌های شکلی و عملکردی بلب را تحت‌تاثیر قرار می‌دهد.^۱ به طور متعارف، اسفنج آغشته به MMC را پیش یا پس از ایجاد فلب اسکلرا در زیر ملتحمه قرار می‌دهند. برای پیش‌گیری از ایجاد یک بلب موضعی (لوکالیزه) و سیستمیک، پیشنهاد می‌گردد که اسفنج‌های آغشته بر روی منطقه وسیع از اپی‌اسکلرا گذاشته شوند، ولی این کار همیشه ممکن نیست و اشکالاتی از قبیل افزایش مدت زمان عمل جراحی و همچنین خطر باقی ماندن تکه‌هایی از اسفنج زیر ملتحمه دارد.^{۱۱} Lee و همکاران^{۱۲}، روشی جدید را توضیح دادند که در آن، MMC پیش از عمل به زیر لایه تنون تزریق گردد. آن‌ها نتایج مطلوب‌تری را نسبت به روش متعارف گزارش کردند. تزریق زیرتنون MMC، تماس با ناحیه بیش‌تری از اپی‌اسکلرا را امکان‌پذیر می‌سازد که می‌تواند باعث بهبود شکل و عملکرد بلب شود.

در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ما تراپکولکتومی همراه با تزریق زیرتنون MMC را با روش متعارف استفاده از اسفنج‌های آغشته به MMC، با توجه به عوامل شکلی و عملکردی بلب مقایسه می‌نماییم.

روش پژوهش

این کارآزمایی بالینی تصادفی در درمانگاه گلوکوم مرکز پزشکی لبافی‌نژاد، از شهریور ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شد. این مطالعه، مورد تایید کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مطابق با موارد اعلامیه هلسینکی صورت گرفت. رضایت‌آگاهانه کتبی از تمامی شرکت‌کنندگان



تصور ۱- سوزن gauge ۳۰ در فاصله ۸ تا ۱۰ میلی متری از لیمبوس فوقانی و دور از عروق وارد تنون شد (چپ)، ۰/۱ میلی لیتر MMC ۰/۰۱ درصد تزریق گردید (وسط) و درمنطقه دلخواه پخش شد (راست).

سپس پرتومی در ربع سوپرانازال به مقدار حدود ۱/۵ ساعت انجام شد و جداسازی لایه تنون با استفاده از قیچی وست کات صورت گرفت. ناحیه جراحی به طور مرتب با محلول سرم (BSS) شست و شو داده شد. سپس فلپ نیمه ضخامت صلبیه به شکل دوزنقه‌ای با ابعاد ۳×۴ میلی متر با استفاده از یک چاقوی کرسنت ایجاد شد و تا حدود ۱ میلی متر درون قرنیه شفاف ادامه یافت. با استفاده از Kelly punch یک بلوک از قرنیه شفاف برداشته شد و ایریدکتومی محیطی (PI) با استفاده از قیچی وناس صورت گرفت. فلپ با استفاده از دو بخیه Releasable نایلون ۱۰-۰ بسته شد. در اتاقک قدامی، تزریق BSS با استفاده از پاراسنتر صورت گرفت و فیلتراسیون با تغییر کشش بخیه‌های Releasable تنظیم گردید. ملتحمه توسط بخیه‌های نایلون ۱۰-۰ بسته شد. در فورونیکس تحتانی، تزریق زیرملتحمه‌ای سفازولین ۵۰ میلی گرم (Exir, Cefazoline ۵۰۰ Pharmaceutical Co., Tehran, Rasht Betazone, Caspian Tamin ۲ میلی گرم) و بتامتازون ۲ میلی گرم (Pharmaceutical Co., Rasht, Iran) صورت گرفت و جراحی پایان یافت.

در گروه ۲، عمل جراحی به صورت مشابهی صورت گرفت؛ ولی به جای تزریق زیرتنونی MMC، پس از ایجاد فلپ صلبیه، قطعات کوچک اسفنجهای آغشته به MMC ۰/۰۲ درصد در زیر لایه تنون و ملتحمه بر روی فلپ صلبیه به مدت ۳ دقیقه قرار داده شدند. البته در ۷ بیمار به علت نازکی و کم عروق بودن ملتحمه طبق نظر جراح، فقط ۱ دقیقه از اسفنجه آغشته به میتومایسین استفاده شد. پس از برداشتن این تکه‌ها و شست و شو با ۵۰ میلی لیتر BSS، باقی عمل جراحی چنانچه ذکر شد، ادامه یافت.

پس از جراحی، برای بیماران قطره چشمی کلرامفنیکل ۰/۵ درصد (Sina Darou Lab. Co., Tehran, Iran)، ۴ بار در روز به مدت ۱ هفته و بتامتازون ۰/۱ درصد (Sina Darou Lab. Co., Tehran, Iran)، ۶ بار در روز شروع شد که مقدار آن در مدت ۸ تا ۱۲ هفته بسته به میزان التهاب، کاهش داده شد و قطع گردید.

کسب گردید. این مطالعه، در <http://www.clinicaltrials.gov> ثبت شد (NCT02385370) و مطابق با استانداردهای تعیین شده توسط کمیته بین‌المللی ویراستاران ژورنال‌های پزشکی و سازمان جهانی بهداشت می‌باشد.

شرایط ورود به مطالعه برای بیماران عبارت بودند از: حداقل سن ۲۵ سال با گلوکوم زاویه باز اولیه یا گلوکوم زاویه باز جوانان که به خوبی با داروهای آنتی‌گلوکوم، قابل کنترل نباشد. شرایط حذف از مطالعه بدین صورت بود: سابقه جراحی چشم و دست‌کاری ملتحمه، نیاز به عمل کاتاراکت هم‌زمان، عدم رضایت به شرکت در مطالعه، وجود بیماری‌های دیگر چشمی یا سیستمیک که می‌تواند بر جراحی و نتایج آن اثر بگذارد (مانند نقص ایمنی، بیماری بافت همبندی و دیابت کنترل نشده).

در معاینه اولیه قبل از عمل، تمام بیماران تحت معاینه چشمی کامل توسط یک چشم‌پزشک ناشناخته قرار گرفتند شامل: تعیین بهترین حدت بینایی تصحیح شده (BCVA)، معاینه اسلیت‌لمپ، تونومتری گلدمن، گونیوسکوپی، معاینه فوندوس و پریمتری (HFA; شمارش سلول‌های اندوتلیال (ECC) پیش از شروع مطالعه و در معاینه نهایی صورت گرفت (Topcon SP-۲۰۰۰P, Topcon Corp., Tokyo, Japan).

تصادفی‌سازی، در روز جراحی و توسط یک برنامه رایانه‌ای با استفاده از الگوریتم بلوک‌سازی تصادفی با بلوک‌هایی با اندازه‌های ۲، ۴، ۶ و توسط یک کارشناس آمار زیستی و بدون اطلاع مجریان طرح انجام شد.

پس از تجویز آرام‌بخش به صورت درون‌وریدی، بی‌حسی موضعی پری‌بولبار با استفاده از ۲ میلی لیتر لیدوکائین ۲ درصد (Lignidic 2%, Caspian Tamin Pharmaceutical Co., Rasht, Iran) صورت گرفت. سپس، اسپکولوم گذاشته شده و کلدوساک‌ها با بتادین و محلول نرمال سالین شست و شو و با نخ سیلک ۰-۷، یک بخیه کششی (Traction) در قسمت فوقانی قرنیه ایجاد گردید.

۰/۱ میلی لیتر MMC ۰/۰۱ درصد (Mitomycin C Kyowa, Kogyo Company, Tokyo, Japan) به فضای زیرتنون در کلدوساک فوقانی تزریق و با استفاده از یک اسپاچولای بلانت در ربع‌های فوقانی پخش شد. این مراحل در نواحی صورت گرفت که توسط پلک فوقانی پوشیده شده بود و ناحیه بین‌پلکی درگیر نگردید (تصویر ۱).

بیمار به دلایل مختلف شامل سابقه جراحی‌های قبلی چشمی (۳۲ درصد)، بیماری‌های همراه چشمی (۱۴/۹ درصد)، نیاز هم‌زمان به عمل کاتاراکت (۱۴/۹ درصد) و عدم رضایت (۳۷/۳ درصد) از این تحقیق حذف شدند. تعداد ۸۲ بیمار در دو گروه به صورت تصادفی قرار گرفتند. فقط یک چشم از هر بیمار در مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. یک بیمار گروه اول، دو هفته پس از جراحی، دچار ضربه و هایفما و پرولاپس عنبیه به زیر فلپ شد که در اتاق عمل، عنبیه آزاد شده و اتاقک قدامی بازسازی گردید. یک بیمار دیگر از گروه دوم، ۳ هفته پس از جراحی، دچار نورگ‌زایی کورویید گردید و چندین تزریق درون‌زجاجیه بواسیزوماب دریافت کرد. این دو بیمار از مطالعه حذف شدند و داده‌های ۸۰ بیمار در پایان مطالعه مورد تحلیل قرار گرفت.

در گروه دوم برای هفت بیمار، اسفنجهای آغشته به MMC به مدت ۱ دقیقه و برای باقی بیماران، به مدت ۳ دقیقه در زیر ملتحمه قرار داده شد. برای یکسان‌سازی مدت زمان استفاده از میتوماکسین. پس از حذف ۷ بیمار، نتایج ۳۳ بیمار باقی‌مانده با گروه اول مقایسه گردید و تقریباً همان نتایج مشاهده شد.

میانگین سن شرکت‌کنندگان، در گروه‌های اول و دوم به ترتیب 62.4 ± 12.58 سال و 62.1 ± 13.75 سال بود ($P = 0.899$). تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مطالعه از لحاظ سن، فشار چشم، تعداد داروهای ضدگلوکوم و شمار سلول‌های اندوتلیال وجود نداشت (جدول ۱). موفقیت کامل در گروه اول در ۳۳ مورد (۸۲/۵ درصد) و در گروه دوم پس از حذف ۷ بیماری که میتوماکسین به مدت یک دقیقه دریافت کرده بودند، در ۲۹ مورد (۸۷/۵ درصد) به دست آمد. ($P = 0.526$; جدول ۲).

میانگین IOP در گروه اول به طور معنی‌دار از 21.8 ± 5.1 میلی‌متر در ابتدا به 10.3 ± 3.7 میلی‌متر جیوه در ۶ ماه بعد از عمل کاهش یافت. به‌طور مشابه، در گروه دوم نیز IOP به طور معنی‌داری از میزان پیش از جراحی 22.4 ± 5.2 میلی‌متر جیوه به 10.1 ± 2.7 میلی‌متر جیوه در ۶ ماه کاهش یافت ($P < 0.01$). جدول ۳). هیچ تفاوت معنی‌داری در میانگین IOP پس از جراحی بین دو گروه در تمام نقاط زمانی تا ۶ ماه پس از جراحی مشاهده نشد (جدول ۳).

متغیرهای مربوط به شکل بلب، با توجه به IBAGS در جدول ۴ نمایش داده شده‌اند. در ۶ ماه بعد از عمل، بلب‌های بیماران گروه اول که تزریق زیرتنون MMC دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه دوم، ارتفاع کم‌تر (1.6 ± 0.5 در مقابل 1.9 ± 0.5 ، $P = 0.001$).

بخیه‌های Releasable با توجه به IOP و شکل بلب پس از ۷۲ ساعت قابل برداشت بودند.

پس از جراحی، بیماران به مدت ۱ ماه، هفته‌ای یک بار و پس از آن، ماهانه به مدت ۶ ماه معاینه شدند. در هر معاینه، BCVA، IOP، شکل بلب و نشست احتمالی آن، داروهای آنتی‌گلوکوم و عوارض ثبت گردید. همچنین، یک تصویر فتواسلیت از بلب‌ها با استفاده از دستگاه اسلیت‌لمپ (Haag-Streit BX 900 Haag-Streit Diagnostics, Köniz, Switzerland) گرفته شد. این تصویرها توسط دو چشم‌پزشک بی‌طرف طبق مقیاس سنجش ظاهری بلب ایندیانا (IBAGS) سنجیده شدند. طبق IBAGS، چهار متغیر برای هر بلب لحاظ گردید و امتیازدهی شد: ارتفاع بلب ($H_3 - H_0$)، گستردگی آن ($E_3 - E_0$)، رگ‌زایی ($V_4 - V_0$) و نشست از بلب ($S_2 - S_0$).^{۱۴} در نهایت، ویژگی هر بلب به صورت HxExVxSx گزارش گردید.

موفقیت‌ها در عمل بدین صورت تعریف شدند که IOP در بازه ۱۵-۶ میلی‌متر جیوه بدون استفاده از داروهای گلوکوم به معنای موفقیت کامل و IOP در همین بازه با استفاده از دارو به معنای موفقیت قابل قبول بودند.^{۱۴} همچنین IOP بیش از ۱۵ میلی‌متر جیوه همراه با داروهای ضدگلوکوم در معاینه نهایی، به عنوان شکست درمان تعریف شدند.

تحلیل آماری

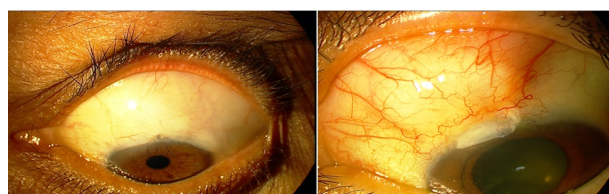
توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کرلموگرونوف-اسمیرنوف و نمودار Q-Q مورد بررسی قرار گرفت. برای توصیف داده‌ها، از شاخص‌های میانگین، انحراف معیار، میانه، فراوانی و درصد و ارزیابی تفاوت‌های بین دو گروه، از آزمون‌های کای‌مربع، t-test و من-ویتنی استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون هر گروه، آزمون‌های ترتیبی ویلکاکسون و مدل مخلوط خطی به کار گرفته شدند. به دنبال آزمون دوم، تصحیح بنفرونی صورت گرفت تا مقایسه‌های متعددی را بتوان در نظر داشت. همچنین برای مقایسه مقادیر پایه گروه‌ها، از آنالیز کوواریانس (ANCOVA) و رگرسیون پواسون (بسته به نوع پاسخ) استفاده شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از برنامه SPSS ویرایش ۲۳ صورت گرفت. مقادیر P کم‌تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در آغاز، ۱۳۷ بیمار مبتلا به گلوکوم زاویه باز که کاندید عمل ترابکولکتومی بودند، برای شرکت در مطالعه انتخاب شدند. ۵۵

چهار چشم در گروه اول و ۶ چشم در گروه دوم، برای کاهش IOP پس از جراحی نیازمند نیدلینگ بلب شدند ($P=0.499$). شمار سلول‌های اندوتلیال به‌طور معنی‌دار تغییر نکرد و از میزان پیش از جراحی 2843 ± 391 سلول در میلی‌متر مربع در گروه اول و 2875 ± 374 سلول در میلی‌متر مربع در گروه ۲ ($P=0.858$) به ترتیب به 2843 ± 387 سلول در میلی‌متر مربع و 2877 ± 376 سلول در میلی‌متر مربع رسیدند ($P=0.813$). پنج چشم در گروه اول و ۳ مورد در گروه دوم دچار نشت شدند ($P=0.462$)، که همگی زودرس بودند و به جز یک مورد که در هفته اول نیاز به ترمیم جراحی پیدا کرد بقیه موارد با درمان طبی (پانسمان فشاری و کاهش استروئید) بهبود یافتند (جدول ۵).

عروق کم‌تر (1.3 ± 0.6 در مقابل 1.8 ± 0.4 ، $P < 0.001$) و وسعت بیش‌تری داشتند. (2.1 ± 0.5 در مقابل 1.8 ± 0.3 ، $P=0.045$) (تصویر ۲). با توجه به مقدار P بیش‌ترین تفاوت بین دو گروه مربوط به ارتفاع و رگ‌زایی بلب بوده است.



تصویر ۲- بلب حاصل از تزریق زیر تنون میتوماسین C (سمت چپ) در مقایسه با روش گذاشتن اسفنج (سمت راست)، وسیع‌تر و کم ارتفاع‌تر و با رگ‌زایی طبیعی بود.

جدول ۱- مشخصات جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه (پس از حذف ۷ بیماری که اسفنج آغشته به میتوماسین را به مدت ۱ دقیقه دریافت کرده بودند)

مقدار P	گروه		جمع کل	میانگین ± انحراف معیار	سن
	روش معمول	تزریق زیرتنون			
+0.899	62.1 ± 12.75	62.4 ± 12.58	62.2 ± 13.5	65 (26 تا 89)	میانگین (دامنه تغییرات)
	64 (26 تا 89)	66 (29 تا 85)	65 (26 تا 89)	37 (50.7)	مرد
*0.417	15 (45.5)	22 (55.0)	37 (50.7)	36 (49.3)	زن
	18 (54.5)	18 (45.0)	36 (49.3)	0.39 ± 0.43	میانگین ± انحراف معیار
±0.753	0.38 ± 0.44	0.4 ± 0.43	0.39 ± 0.43	0.3 (0 تا 1.8)	میانگین (دامنه تغییرات)
	0.3 (1.5)	0.3 (1.8)	0.3 (0 تا 1.8)	5.1 ± 2.2	میانگین ± انحراف معیار
+0.595	5.2 ± 22.4	5.1 ± 21.8	5.1 ± 2.2	21 (11 تا 32)	میانگین (دامنه تغییرات)
	23 (12 تا 31)	21 (11 تا 32)	21 (11 تا 32)	38.0 ± 28.55	میانگین ± انحراف معیار
±0.871	375 ± 2867	391 ± 2843	38.0 ± 28.55	2816 (1900 تا 3612)	میانگین (دامنه تغییرات)
	2816 (1968 تا 3612)	2810 (1900 تا 3519)	2816 (1900 تا 3612)	0.9 ± 3.1	میانگین ± انحراف معیار
±0.780	0.8 ± 3.1	1.1 ± 3.1	0.9 ± 3.1	3 (1 تا 4)	میانگین (دامنه تغییرات)
	3 (2 تا 4)	3 (1 تا 4)	3 (1 تا 4)		

†: براساس آزمون t. ‡: بر اساس آزمون مان-ویتنی. *: براساس آزمون کای-دو. BCVA: بهترین حدت دید اصلاح‌شده. IOP: فشار چشم

جدول ۲- نتایج عمل ترابکولکتومی در معاینه شش ماه بعد از عمل (۷ بیمار گروه دوم که بمدت ۱ دقیقه اسفنج آغشته به میتوماسین دریافت کردند حذف شده اند)

نتیجه عمل	گروه	تفاوت	دامنه اطمینان ۹۵ درصد		مقدار P*
			بیشترین	کمترین	
ناموفق	تزریق زیرتنون ۷ (۱۷.۵)	روش معمول ۴ (۱۲.۱)			
موفق	۳۳ (۸۲.۵)	۲۹ (۸۷.۵)	-۵.۴	-۲۱.۶	۰.۵۲۶
موفقیت نسبی	صفر	صفر			
موفقیت کامل	۳۳ (۸۲.۵)	۲۹ (۸۷.۵)	-۵.۴	-۲۱.۶	۰.۵۲۶

* بر اساس آزمون کای مربع

جدول ۳- تغییرات فشار داخل چشمی در ماه‌های ۱ و ۳ و ۶ بعد از عمل (۷ بیمار گروه دوم که به مدت یک دقیقه اسفنج آغشته به میتومايسين دریافت کردند حذف شده‌اند)

زمان به ماه	مجموع	توزیع زیرتنون		روش معمول		تفاوت		مقدار #P
		میانگین ± انحراف معیار	دامنه تغییرات	میانگین ± انحراف معیار	دامنه تغییرات	کم‌ترین	بیش‌ترین	
۱ فشار چشم	۲,۴±۸,۳	۹ (۲ تا ۱۴)	۲,۴±۸,۳	۹ (۲ تا ۱۴)	۰,۱	-۰,۱	۱,۳	۰,۸۴۵
مقدار تغییرات	۵,۳±۱۳,۸	۱۴ (۳ تا -۲۴)	۵,۴±۱۴,۲	۱۵ (۳ تا -۲۴)	۰,۸	-۱,۷	۳,۳	۰,۵۴۸
در محدوده p (S)			<۰,۰۰۱	<۰,۰۰۱				
۳ فشار چشم	۳,۲±۹,۷	۱۰ (۲ تا ۲۱)	۳,۲±۹,۷	۱۰ (۲ تا ۲۱)	۰,۱	-۱,۶	۱,۴	۰,۸۶۷
مقدار تغییرات	۵,۷±۱۲,۴	۱۳ (۱ تا -۲۴)	۵,۵±۱۲,۷	۱۴ (۱ تا -۲۴)	۰,۵	-۲,۲	۳,۲	۰,۷۰۳
در محدوده p (S)			<۰,۰۰۱	<۰,۰۰۱				
۶ فشار چشم	۳,۳±۱۰,۲	۱۰ (۲ تا ۲۲)	۲,۷±۱۰,۱	۱۰ (۲ تا ۲۲)	۰,۲	-۱,۴	۱,۷	۰,۸۴۳
مقدار تغییرات	۶±۱۱,۸	۱۲ (۲ تا -۲۲)	۵,۷±۱۲,۳	۱۲ (۲ تا -۲۲)	۰,۸	-۲,۰	۳,۶	۰,۵۷۵
در محدوده p (S)			<۰,۰۰۱	<۰,۰۰۱				

§: بر اساس مدل ترکیبی خطی که برای مقایسه چندگانه با روش بونفرونی تنظیم شده است + براساس آزمون t

جدول ۴- خصوصیات مورفولوژی بلب طبق مقیاس سنجش ظاهری بلب ایندیانا که براساس خصوصیات بلب (به ترتیب ارتفاع و وسعت و عروق) در ماه‌های ۱ و ۳ و ۶ نمره بندی شده است.

مقدار #P	حدود اطمینان ۹۵ درصد		تفاوت	گروه		مجموع	زمان (ماه)
	بیش‌ترین	کم‌ترین		روش معمول	توزیع زیرتنون		
۰,۰۰۲	-۰,۱	-۰,۶	-۰,۴	۰,۵±۲,۴	۰,۵±۲	۰,۵±۲,۲	۱
۰,۰۰۴	-۰,۱	-۰,۵	-۰,۳	۰,۵±۲,۱	۰,۴±۱,۸	۰,۵±۱,۹	۳ H
۰,۰۰۱	-۰,۲	-۰,۷	-۰,۴	۰,۵±۱,۹	۰,۵±۱,۶	۰,۵±۱,۸	۶
۰,۲۲۸	۰,۴	-۰,۱	۰,۱	۰,۴±۲,۲	۰,۵±۲,۴	۰,۵±۲,۳	۱
۰,۲۲۲	۰,۳	-۰,۱	۰,۱	۰,۳±۲	۰,۵±۲,۲	۰,۴±۲,۱	۳ E
۰,۰۴۰	۰,۳	-۰,۱	۰,۱	۰,۱±۱,۸	۰,۵±۲,۱	۰,۴±۲	۶
۰,۰۷۷	۰,۰	-۰,۵	-۰,۲	۰,۵±۲,۳	۰,۶±۲	۰,۶±۲,۱	۱
<۰,۰۰۱	-۰,۴	-۰,۸	-۰,۶	۰,۳±۲,۱	۰,۶±۱,۶	۰,۵±۱,۸	۳ V
<۰,۰۰۱	-۰,۲	-۰,۷	-۰,۵	۰,۴±۱,۸	۰,۶±۱,۳	۰,۶±۱,۵	۶

#: بر اساس آزمون مان-ویتنی، H: ارتفاع بلب، E: گستردگی بلب و V: عروق بلب

جدول ۵- عوارض پس از عمل (۷ بیمار گروه دوم که به مدت ۱ دقیقه اسفنج آغشته به میتومايسين دریافت کردند حذف شده‌اند)

مقدار *P	حدود اطمینان ۹۵ درصد		تفاوت	گروه		مجموع
	بیش‌ترین	کم‌ترین		روش معمول	توزیع زیرتنون	
۰,۴۶۲	۸,۵۰	-۱۸,۵۰	-۵,۰۰	۳ (۹,۱)	۵ (۱۲,۵)	۸ (۱۰,۹)
۰,۲۷۴	۸,۵	-۲,۴	-۳,۰	۱ (۳,۰)	صفر	۱ (۱,۴)
-	-	-	-	صفر	صفر	صفر
۰,۸۱۲	۱۰,۶	-۱۳,۴	-۱,۴	۲ (۶,۱)	۳ (۷,۵)	۵ (۶,۸)
۰,۲۲۹	۵,۸	۲۳,۶	۸,۹	۲ (۶,۱)	۶ (۱۵,۰)	۸ (۱۱,۰)
۰,۳۶۷	۳,۰	-۸,۰	-۲,۵	۰ (۰,۰)	۱ (۲,۵)	۱ (۱,۴)
۰,۵۴۸	۹,۱	-۱۷,۰	-۳,۹	۲ (۶,۱)	۴ (۱۰,۰)	۶ (۸,۲)

*: بر اساس آزمون کای مربع

بحث

تراپکولکتومی هنوز هم شایع‌ترین روش جراحی برای کاهش IOP در بیماران مبتلا به گلوکوم می‌باشد. از زمانی که جراحی فیلترینگ اولین بار توسط Carins در سال ۱۹۶۸ توضیح داده شد، این روش دچار تحولاتی شده است و در حال حاضر، تراپکولکتومی همراه با MMC و بخیه‌های Releasable استاندارد طلایی در جراحی گلوکوم می‌باشد.^{۱۵} ولی، عوارض مربوط به MMC، مانند بلب‌های سیستیک با دیواره‌های نازک، هیپوتونی، نشت از بلب، عفونت بلب و اندوفتالمیت، نتایج جراحی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.^{۱۶} یک بلب ایده‌آل، باید پهن، کم‌ارتفاع و با گسترش خلفی باشد.^{۱۷} تغییراتی در روش جراحی مانند ایجاد فلپ‌های بزرگ صلبیه بدون ایجاد برش در لیمبوس، بخیه‌های قابل تنظیم و استفاده از آنتی‌متابولیت‌ها در ناحیه بزرگتر، منجر به ظاهری بهتر برای بلب شده‌اند.

به صورت معمول، جراحان گلوکوم از اسفنج‌های آغشته به MMC با دوز مشخص با توجه به شرایط بیمار استفاده می‌کنند و آن‌ها را زیر فلپ صلبیه به مدت ۱ تا ۳ دقیقه قرار می‌دهند تا فرآیند ترمیم زخم را تغییر داده و از فیبروزه شدن بافت، جلوگیری نمایند.^{۱۸}

اشکالاتی در روش اسفنج آغشته به MMC وجود دارند شامل: تاثیر موضعی، دستکاری و آسیب به ملتحمه هنگام گذاشتن قطعات اسفنج، خطر تکه‌تکه شدن و باقی ماندن قطعاتی از اسفنج‌ها زیر ملتحمه و صرف زمان بیش‌تر جراحی. فعالیت دارویی MMC محدود به مناطقی است که در تماس با اسفنج قرار می‌گیرد، در صورتی که هرچه منطقه وسیع‌تری تحت تاثیر MMC قرار گیرد، بلب حاصله وسیع‌تر و خطر ایجاد بلب سیستیک کم‌تر خواهد بود.^{۱۷} ایجاد اسکار زودتر از موعد در اطراف ناحیه‌ای که به خوبی مورد تاثیر MMC قرار نگرفته است، می‌تواند منجر به Encapsulation بلب، پدیده «Ring of steel» و حتی شکست جراحی شود.^{۱۹}

با توجه به موارد فوق، بعضی پژوهشگران، تزریق زیرتنون MMC را به‌عنوان جایگزینی مطرح کرده‌اند که بتوان ناحیه بزرگ‌تر و وسیع‌تری را درمان نموده و شکل و عملکرد بلب را بهبود بخشید.^{۲۰}

نخستین بار Lee و همکاران^{۱۲}، نتایج ۱۰۸ تراپکولکتومی و فیکوتراپکولکتومی را که در آن‌ها از تزریق زیرتنون غلظت‌های متفاوتی از MMC، از ۰/۲ تا ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر استفاده گردید، گزارش نموده و نتیجه‌گیری کردند که این روش نوین با

روش متعارف استفاده از اسفنج آغشته به MMC، به نحو مطلوبی قابل مقایسه است. در مطالعه‌ای دیگر، Lim و همکاران^{۲۰} به صورت گذشته‌نگر، ۱۲۵ تراپکولکتومی که در آن‌ها از تزریق زیرتنون MMC و ۵۷ تراپکولکتومی که از اسفنج‌های آغشته به MMC استفاده گردیده بود را بررسی کردند. آن‌ها، ۰/۱ میلی‌لیتر MMC با غلظت ۰/۱۰۵ یا ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر را تزریق نموده و تغییر معنی‌دار را در میزان کاهش IOP بین دو گروه گزارش نکردند؛ ولی تعداد داروهای گلوکوم موردنیاز بعد از عمل در گروه تزریق زیرتنون به طور معنی‌داری کم‌تر بود. علاوه بر این، چشم‌های عمل شده با اسفنج آغشته به MMC، پس از عمل به تزریق‌های ۵-فلوئورویوراسیل بیش‌تری نیاز داشتند و احتمال بلب فیبروزه و پرعروق در آن‌ها بیش‌تر بود.

در این کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده، ما تفاوت قابل توجهی در میزان کاهش IOP بین دو گروه مشاهده نکردیم. هم میزان موفقیت کامل و هم میزان موفقیت قابل قبول تقریباً مشابه مقادیر گزارش شده در سایر مقالات بودند.^{۱۷}

هرچند معمولاً IOP به‌عنوان متغیر اصلی سنجش میزان موفقیت در جراحی گلوکوم در نظر گرفته می‌شود؛ با این حال، موفقیت تراپکولکتومی در واقع وابسته به وجود یک بلب دارای عملکرد می‌باشد. برخلاف اندازه‌گیری IOP پس از جراحی که ممکن است در بعضی موارد گمراه‌کننده باشد، شکل بلب می‌تواند بخوبی نمایانگر عملکرد بلب و فشار چشمی باشد. در این مطالعه، ما از مقیاس سنجش ظاهری بلب ایندیانای برای ارزیابی و مقایسه شکل بلب در دو گروه مطالعه استفاده کردیم. احتمال وجود بلب‌های مطلوب‌تر (یعنی وسیع‌تر، کم‌ارتفاع و با عروق عادی) در چشم‌هایی که در آن‌ها، تزریق زیرتنون MMC انجام داده شد، بیش‌تر بود. بیمارانی که اسفنج آغشته به MMC در زیر ملتحمه دریافت کردند، بلب‌های موضعی‌تر و برجسته‌تری داشتند که بیش‌تر مستعد عوارض مربوط به بلب و شکست درمان بودند.^{۱۷} یک مزیت دیگر تکنیک تزریق زیرتنون این است که تورم تنون در اثر تزریق باعث می‌شود جداکردن آن راحت‌تر باشد و این باعث کاهش آسیب ملتحمه می‌گردد.

در رابطه با ایمنی عمل، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر عوارض مشاهده نشد و تغییرات سلول‌های اندوتلیال در هر دو روش مشابه بودند. ما حجم نمونه خود را بر پایه IOP محاسبه کرده بودیم، بنابراین، این حجم نمونه برای شناسایی تفاوت‌های مربوط به میزان نشت، ایده‌آل نیست. محاسبه‌های پس از انجام مطالعه نشان دادند که ما به‌ترتیب به ۶۲۱، ۸۱۸ و ۱۰۰۲ نمونه در

برخلاف روش اسفنج، با روش تزریق زیرتنون، جراح می‌تواند میزان دقیق MMC را که به تنون می‌رسد تعیین کرده و برای هر بیمار، دوز آن را تنظیم کند.

یک محدودیت دیگر این مطالعه، مدت‌زمان کوتاه پی‌گیری بود. فشار چشم به طور معمول ۶ ماه پس از جراحی ثابت می‌شود،^۸ درحالی‌که بسیاری از عوارض و مشکلات بلب ناشی از MMC می‌توانند حتی سال‌ها پس از جراحی رخ دهد.^{۲۲} مطالعات با پی‌گیری طولانی مدت‌تری مورد نیاز هستند تا عوارض جانبی بلندمدت تزریق زیرتنون MMC ارزیابی شوند.

نتیجه‌گیری

تزریق زیرتنون MMC می‌تواند جایگزینی مؤثر و ایمن برای روش متداول اسفنج آغشته به MMC بوده و نسبت به آن، کمتر وقت‌گیر است. این روش، آسان است، نیاز به آماده‌سازی اسفنج ندارد، خطر باقی ماندن قطعات کوچک اسفنج و در معرض قرار گرفتن غیرضروری بافت‌های دیگر، مانند اپی‌تلیوم قرینه را ندارد. همچنین، کنترل دقیق مقدار MMC نیز امکان‌پذیر است. مهم‌تر از همه، تزریق زیر تنون باعث ایجاد بلب‌های بهتر از نظر شکل ظاهری و عملکرد می‌گردد.

هر گروه نیاز داریم تا تفاوت ۵ درصد را بین دو گروه با توان ۸۰، ۹۰ و ۹۵ درصد شناسایی کنیم.

نشان داده شده است که تزریق زیرملتحمه‌ای داروهای بی‌حس کننده موضعی حین ترابکولکتومی با میزان کم‌تر موفقیت عمل در ارتباط است.^۹ خون‌ریزی زیرملتحمه‌ای و فیبروز به دنبال تزریق، به‌عنوان علل احتمالی شکست بلب در نظر گرفته شده بودند. در این مطالعه، MMC در ناحیه‌ای با فاصله از ناحیه ترابکولکتومی و نیز با فاصله از عروق جهت پی‌گیری از خون‌ریزی تزریق گردید. احتمالاً هرگونه فعالیت فیبروبلاست‌ها که ناشی از تزریق باشد توسط فعالیت آنتی‌فیبروتیک MMC مهار می‌گردد.^{۱۲}

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، استفاده از یک مقدار ثابت MMC زیرتنون (۰/۱ میلی‌لیتر از MMC ۰/۰۱ درصد) در تمام بیماران بود، درحالی‌که چشم‌های گروه اسفنج، دوز تیترا شده MMC ۰/۰۲ درصد دریافت کردند. با توجه به نتایج مطالعه ما و گزارش‌های پیشین Lee و همکاران، گمان می‌رود که در چشم‌هایی که احتمال شکست عمل بیش‌تر است می‌توان غلظت بالاتری از MMC را استفاده نمود. در مطالعه ما، پس از حذف ۷ بیماری که اسفنج آغشته به MMC را فقط به‌مدت ۱ دقیقه دریافت کرده بودند، نتایج تقریباً مشابهی حاصل شد. تحت نظر داشتن بیماران به‌مدت طولانی‌تر، شاید اهمیت تنظیم دوز را بهتر نشان دهد.

منابع

- Coleman AL. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2491-94.
- Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al. Surgical complications in the Tube Versus Trabeculectomy Study during the first year of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;143:23-31.
- Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF The National Survey of Trabeculectomy.II. Variations in operative technique and outcome. *Eye* 2001;15:441-448.
- Joshi AB, Parrish RK, Feuer WF. 2002 survey of the American Glaucoma Society: practice preferences for glaucoma surgery and antifibrotic use. *J Glaucoma* 2005;14:172-174.
- Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 19 2005,CD002897
- Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, et al. Outcomes and bleb related complications of trabeculectomy. *Ophthalmology* 2012;119:712-722.
- Lee SJ, Paranhos A, Shields MB. Does titration of mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy significantly influence the intraocular pressure outcome? *Clin Ophthalmol* 2009; 3:81-87.
- Ramanjit Sihota, Dewang Angmo, Anuradha Chandra. Evaluating the long-term efficacy of short-duration 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml MMC in primary trabeculectomy for primary adult glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:1153-1159.
- Edmunds B, Bunce CV, Thompson JR, et al. Factors associated with success in first-time trabeculectom for patients at low risk of failure with chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:97-103.
- You YA, Gu YS, Fang CT, et al. Long-term effects of simultaneous subconjunctival and subscleral Mitomycin- C application in repeat trabeculectomy. *J Glaucoma* 2002;11:110-118.
- Shin DH, Tsai CS, Krupin TH, et al. Retained cellulose sponge after trabeculectomy with adjunctive subconjunctival mitomycin-C. *Am J Ophthalmol* 1994;118:111-112.
- Lee E, Doyle E, Jenkins C. Trabeculectomy surgery augmented with intra-Tenon injection of mitomycin C. *Acta Ophthalmol* 2008;86: 866-870.
- Heuer DK, Barton K, Grehn F, et al. consensus on definition of success. *Text Book of guidelines on design*

- and reporting of glaucoma surgical trials. World Glaucoma Association. Kugler publications, The Netherlands. 2009; p.1714.
14. Sawchyn AK, Slabaugh MA. Innovations and adaptations in trabeculectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2016 ;27:158-163.
 15. Al Habash A, Aljasim LA, Owaidhah O, et al. A review of the efficacy of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1945-1951.
 16. Jones E, Clarke J, Khaw PT. Recent advances in trabeculectomy technique. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:107-113.
 17. Khaw PT. Advances in glaucoma surgery: evolution of antimetabolite adjunctive therapy. *J Glaucoma* 2001;10:S81-S84.
 18. Khaw PT, Chang LPY. Modulating scarring and new surgical techniques in glaucoma surgery. In: Duker D, Yanoff M. *Ophthalmology: a practical textbook*. London: Churchill Livingstone; 2003. pp. 1596-1603.
 19. Lim MC, Tong MG, Brandt JD, et al. A comparison of trabeculectomy surgery outcomes with mitomycin-C applied by intra-tenon injection versus sponge method. Abstract. American Glaucoma Society 23rd Annual Meeting; 2013.
 20. Vesti E. Filtering blebs: follow-up of trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1993;24:249-255.
 21. Bindlish R, Condon GP, Schlosser JD, et al. Efficacy and safety of mitomycin-C in primary trabeculectomy: five-year follow-up. *Ophthalmology* 2002 109: 1336-1341.

Archive of SID