

Tavşan Gözünde Arka Segmentin Delici Yaralanmasını Takiben Gelişen, Göziçi Proliferasyonuna Deksametazon Fosfatın Etkisi

G. Ertuğrul MİRZA^x, Süleyman BALKANLI^{xx}

Özet: Bu çalışmada 13 tavşanın 26 gözünde arka segmente delici yaralanma uygulandı. Bu gözlerde fibroblastik aktivite üzerine deksametazon fosfatın önleyici etkisi araştırıldı. Tedavi grubuna intravitreal olarak tek doz halinde 1 mg (0.25 ml) kortikosteroid enjekte edildi, kontrol grubuna ise aynı miktar (0.25 ml) serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Gözler 4 hafta süreyle gözlemlendi. Tedavi grubunda kontrol grubuna göre vitreus içi fibröz proliferasyon belirgin olarak azaldı ve yara yeri iyileşmesi gecikti. Delici göz yaralanmalarında göziçi proliferasyonun önlenmesinde vitreus içi deksametazon fosfatın faydalı olabileceği gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Delici yaralanmalar, fibröz proliferasyon, deksametazon fosfat

The Effect of Dexamethasone Phosphate on Intraocular Proliferation Following Perforation of the Posterior Segment on The Rabbit Eye

Summary: Perforating injuries were produced in the posterior segment of 26 eyes of 13 rabbits. We studied the inhibitory effect of dexamethasone phosphate on fibroblast growth. The treated group received a single intravitreal injection of 1 mg of the corticosteroid and the control group received the same amount of physiologic saline (0.25 ml). The eyes were observed for four weeks. Intravitreal proliferation was significantly decreased and wound healing was delayed as compared to the control group. Inhibition of intraocular proliferation by injected dexamethasone phosphate may be useful in the treatment of eyes with perforating injuries.

Key words: Perforating injuries, fibrous proliferations, dexamethasone phosphate.

Penetran ve perforan göz yaralanmaları oftalmolojistlerin karşılaştığı en ciddi sorunlardan biridir. Hem ilk anda ortaya çıkan doku hasarı, hem de geç safhalarda vitreus yapısı içine doğru gelişen fibroselüler proliferasyon dokusu, tedavi edilemez durumlara yol açabilir. Bussman, Lezarieds ve Ryan bu proliferatif yapının, retina dekolmanında rol oynayan önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir (2). Tavşan ve rhesus maymunlarında gerçekleştirilen deneysel perforasyonlar sonucu gelişen traksiyon dekolmanının histolojik incelemesinde, bu proliferatif dokuda kontraktif myofibroblast özellikli hücreler tesbit edilmiştir (4). Perforasyon sonucu gelişen bu kontraktif özellikli membranlar, özellikle düz kas agonistleri ile karşılaşınca kasılmakta ve traksiyon dekolmanına yol açmaktadır (1,4,5).

^x Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Yard.Doç.Dr.

^{xx} Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Yard.Doç.Dr.

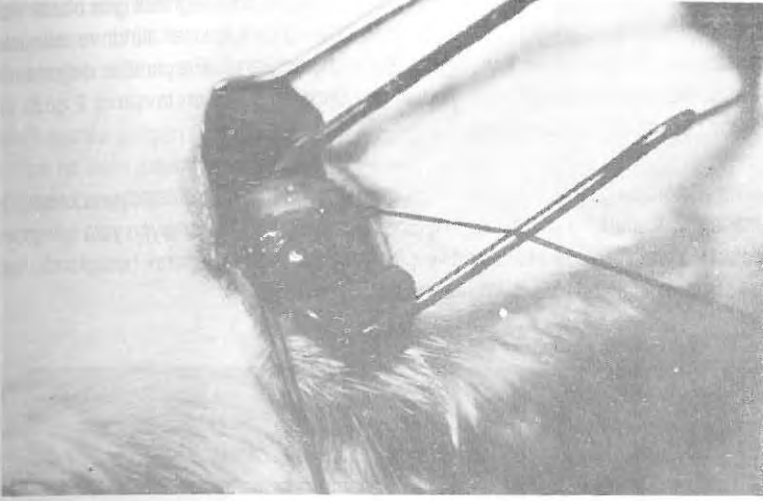
Zamanımızın modern vitrektomi cerrahisi tedavi edilemez diye düşünülen birçok perforan yaralanma komplikasyonunun tedavisini mümkün kılmıştır. Gecikmeden uygulanan vitreus cerrahisi ile fibroselüler proliferasyonun önlenmesi mümkün olmakla birlikte, hemen her zaman erken vitreal yaklaşım mümkün veya cazip olmamaktadır.

Biz , vitreus cerrahisine karar verilene kadar intraoküler proliferasyon gelişimine engel olunabilir mi düşüncesiyle tavşan gözlerinde perforasyondan sonra intravitreal olarak fibroblast gelişimi üzerine önleyici etkisi olduğu bilinen glukokortikosteroid (9) uygulamasının sonuçlarını araştırdık.

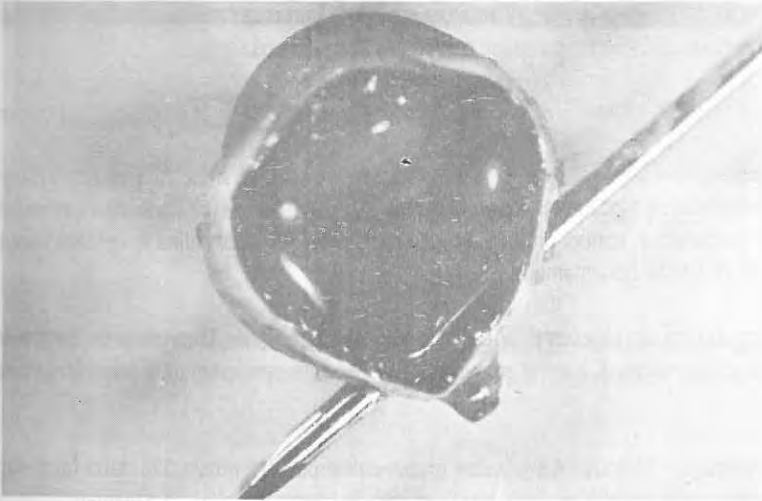
Materyal ve Metod

Çalışmamızda ağırlıkları 2.6-3.3 kg arasında değişen erkek dişi karışık 13 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanının 26 gözü kullanıldı. Altı tavşanın 12 gözü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmamıza başlamadan önce her bir tavşanın pupillaları % 1'lik Atropin Sülfat, % 10'luk Fenilefrin HCl ve % 1'lik Siklopentolat HCl ile genişletildi. Daha sonra açık damla metodu ile eter anestezisi uygulandı, ilaveten % 2'lik Lignokain CHl retrobulber olarak enjekte edildi ve topikal olarak Oksibuprokain HCl damlatıldı. Göz kapakları ekarte edilerek alt kadranda 180 °C'lik limbal peritomi yapıldı ve alt ile dış rektus kasları altından 4/0 ipek sütür geçirilerek göz askıya alındı. Sklera alt temporal kadrandan limbuse 7.5 mm uzaklıktan ve vorteks veninin hemen temporalinden keskin sivri uçlu ve gövdesi çentikli perforasyon probu (1.8 mm) ile delindi (Resim 1). İndirekt oftalmoskop gözlemi altında prob vitreus içinde arkaya doğru ilerletilerek göz küresi optik diskin 1-2 disk kadar altından 2. kez delindi ve prob çıkarıldı (Resim 2.) 27 no'lu iğne takılı insülin enjektörü ile alt nazal kadrandan limbuse 7.5 mm uzaklıktan ve vorteks veninin hemen nazalinden tedavi grubuna 0.25 ml (1 mg) deksametazon fosfat kontrol grubuna ise aynı miktar serum fizyolojik (0.25 ml) yavaş olarak enjekte edildi. Bu esnada ilk yaralanma yerinden vitreus kaçışı gözlemlendi. Aynı hayvanın diğer gözü az da olsa kortikosteroidin sistemik tesiri düşünülerek kontrol olarak kullanılmadı ve ilk göz ile eş işleme tabi tutuldu. Skleral yara yeri tamir edilmedi, konjonktiva repoze edilip sütüre edilmeden bırakıldı, ek hiçbir ilaç kullanılmadı. Tüm cerrahi işlemler temiz ancak steril olmayan teknik ile uygulandı.



Resim 1. Askıya Alınan Gözün Alt Temporal Kadrandan ve Limbusa 7.5 mm Uzaklıktan Delinmesi.



Resim 2. Prob ile Çifte Perforasyonun Uygulanışı

Gözler enjeksiyondan önce, hemen sonra, 1. gün, 3. gün 7.gün, 14. gün ve 28 . gün oftalmoskop ve el biomikroskobu ile muayeneye tabi tutuldu. Tavşanlar 28. gün muayeneden sonra aşırı doz eter ile öldürüldü, globlar enükle edilerek % 10'luk

Formole kondu, fiksasyonun iyi olması için kornealarda 18 no'lu iğne ile delik açıldı. Fiksasyon için 3 gün bekletilen gözler daha sonra alınarak limbusun 4-5 mm gerisinden dairesel olarak kesildi ve arka segment gros olarak incelendi. Daha sonra parafine gömülen gözlerden giriş ve çıkış perforasyon yerlerinden geçen kesitler alındı ve mikroskopik inceleme için Hematoxylin Eosin, Masson Trichrome ve Van Gieson boyaları uygulandı. Preparatlar değerlendirilirken tarafsızlığı sağlamak için bir başka kişi tarafından kodlandı. Tedavi grubunda 10.gün ölen tavşanın 2 gözü ile kontrol grubunda endoftalmi gelişen 2 göz değerlendirmeye alınmadı.

Proliferatif değişiklikler aşağıdaki gibi skorlanarak değerlendirildi; Vitreus içi proliferasyon dokusu; (giriş deliği ile çıkış deliği arasında uzanan: 2, kısmi:1), (kalın:2, ince :1), (opak:2, saydam 1). Perforasyon yara iyileşmesi; (yara fibröz doku ile dolu:2, kısmen dolu:1). Yara iyileşmesi skoru giriş ve çıkış yarası skorları toplanarak hesaplandı. Tedavi grubu skoru ile kontrol grubu skoru karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı.

Bulgular

Perforasyon probu ile çift perforasyon uygulanmasını izleyen giriş ve çıkış noktalarında preretinal ve subretinal ufak kanamalar gözlemlendi, ayrıca prob yolu üzerinde hafiften orta dereceye kadar değişen yoğunlukta kanlı bir iz oluştu. Bu yol ve çevresinde vitreus bulanıklığı görüldü, ancak yoğun bir kanamaya rastlanmadı. Yara çevresindeki retinada hafif seröz dekolman ve kırışıklıklar ile giriş ve çıkış delikleri içerisinde vitreus gözlemlendi.

Göziçi basıncı hem perforasyon hem de vitreus içi enjeksiyon sırasında yükseldi, ancak kısa bir süre sonra yara yerindeki vitreus kaçağı nedeniyle düştü.

1. Gün: Tüm gözlerde ön segmentte hafif inflamatuvar reaksiyon vitreusta hafif ile orta derece arasında bulanıklık vardı. Kanamalarda artma yoktu. Giriş ve çıkış delikleri derin çukurlar halinde gözlemlendi.

3. Gün: Ön segment bulguları minimaldi ve vitreus bulanıklığında azalma vardı. Diğer bulgularda değişme yoktu.

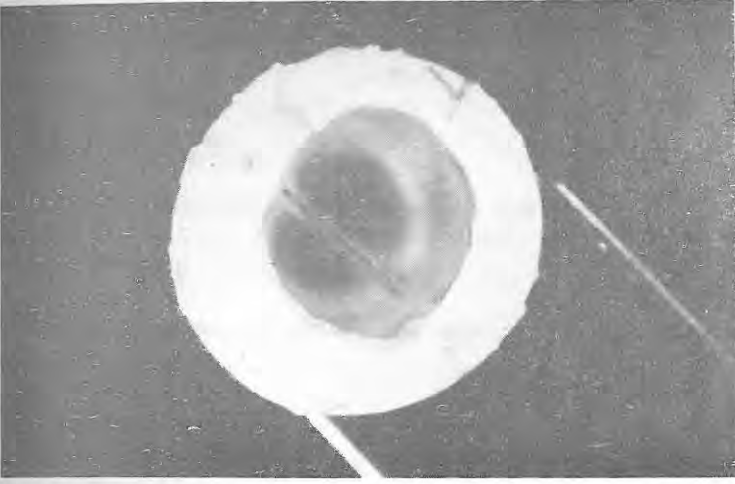
7. Gün: Kontrol grubunda ön segmentte hafif reaksiyon vardı ve 10 gözün 6'sında yara yerinde ince gri membran oluşumu gözlemlendi, tedavi grubunda ise 1 gözde membran oluşumu görüldü. Gözlerin tümünde yara çevresindeki seröz dekolman yatışmıştı. Tedavi grubunda 2, kontrol grubunda 1 göz hariç diğer gözlerde retina kırışıklıkları kaybolmuştu. Yara yolu üzerinde belirgin bir değişiklik görülmemekteydi.

14. Gün: Kontrol grubunda ön segmentte orta derecede reaksiyon vardı. Tüm gözlerde giriş ve çıkış deliklerinde gri membran oluşumu gözlenmekteydi. Kontrol grubuna ait 3 gözde yara yerinin tamama yakın fibröz proliferasyonla dolduğu fark edildi.

Kontrol gruba ait gözlerde (10 gözün 6'sı), tedavi grubundakilerden (12 gözün 3'ü) daha fazla olmak üzere yara yolu boyunca fibröz proliferasyon geliştiği görüldü. Her iki grupta da kanamalar oldukça azalmıştı.

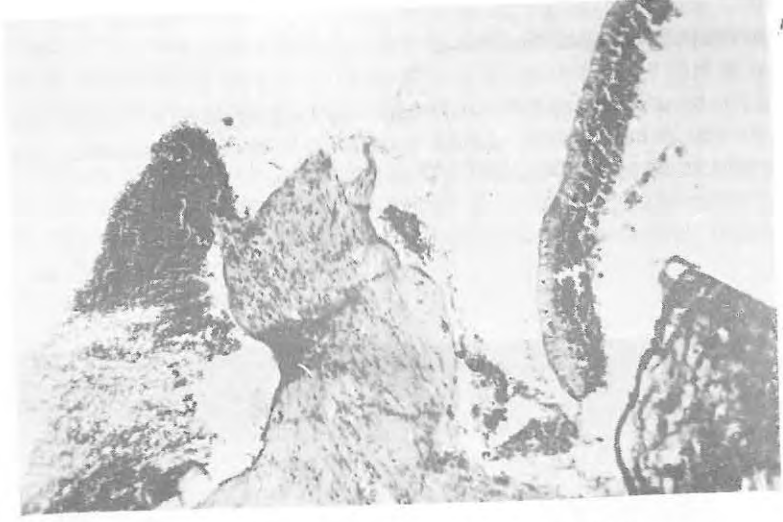
28. Gün: Tüm gözlerde ön segment sakindi. Deksetazon verilen grupta 24 perforasyon yarasının 5'i, kontrol grubunda ise 20 perforasyon yarasının 15'i fibröz proliferasyon dokusu ile tamamen dolmuştu. Deksetazon grubundaki fibröz doku proliferasyonu yetersizliği istatistiksel olarak önemliydi (U:92.5, P<0.05).

Gözlerde yara yolu boyunca gelişen fibröz proliferasyon daha artmiştı ve bu proliferasyonunun bazı gözlerde iki yara dudağı arasında ince bir bant şeklinde uzandığı görülüyordu, ancak tedavi grubundaki fibröz proliferasyon gelişimi belirgin olarak daha az ve zayıftı (U: 91, P<0.05) (Resim 3).

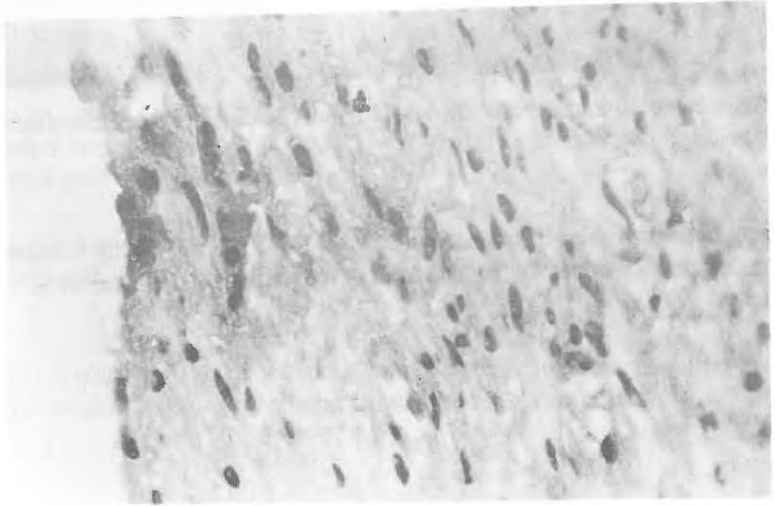


Resim 3. Perforasyon Delikleri Arasında Uzanan Fibröz Proliferasyon.

Histolojik incelemede, perforasyon saharlarından vitreusa doğru uzanan yapının fibroblastik proliferasyon dokusu yapısında olduğu gözlendi (Resim 4,5). Deksetazon verilen grupta bu yapı daha sınırlı ve nisbeten hcrenden fakir bağ dokusu şeklindeydi.



Resim 4. İnvitreal Bađ Dokusu Gelişimi (HEX 160).



Resim 5. Fibroblastik Proliferasyon (HEX 400).

Tartışma

Delici göz yaralanmalarından sonra % 6.2 gibi azınsanmayacak bir oranda retina dekolmanı ortaya çıkmaktadır (7). Delici yaralanmadan sonra gelişen kasılabilir özellikli fibrosellüler yapı retina dekolmanında önemli rol oynamaktadır (1,5). Erken vitrektomi fibrosellüler proliferasyonun önlenmesinde oldukça etkilidir ve Pilkerton yaptığı deneysel çalışmada, delici göz yaralanmalarında vitrektomi için en ideal zamanın primer tamirden itibaren 2 hafta içinde olduğunu bildirmektedir (6).

Topping ve arkadaşları tavşan gözü arka segmentinde çifte perforasyon yaparak göz içinde gelişen proliferasyon dokusunu incelemişlerdir (10). Biz de Topping'in metoduna göre çifte perforasyon uyguladık ve hem her iki perforasyon yarısında hem de perforasyon yolu üzerinde gelişen fibrosellüler proliferasyon dokusu üzerine deksametazon fosfatın etkisini araştırdık. Dekametazon fosfat verdiğimiz gözlerde hem perforasyon yara yerlerinde hem de perforasyon yolu üzerinde proliferatif doku gelişmesinin belirgin derecede azaldığını gözledik.

Kortikosteroidlerin fibroblast gelişimi üzerine baskılayıcı etkileri vardır (9). Dekametazon alkolün de bu etkisi deneysel olarak oluşturulan göziçi proliferasyonu üzerinde gösterilmiştir (3,8,9). Kortikosteroidlerin bu etkisi yüksek doz seviyelerinde ortaya çıktığı için intravitreal enjeksiyon tercih edilmiştir (9). Dekametazon alkol veya fosfatın intact tavşan gözünde 28 gün gibi uzun bir süre kaldığı gösterildiğinden (3), tekrarlayan enjeksiyondan kaçınmak amacıyla deksametazon fosfat uygulanmıştır, fakat çalışmamızda açık bırakılan iki perforasyon deliğinden dolayı deksametazonun göz içinde daha az süre kalması beklenilebilir.

Tano ve arkadaşları benzer çalışmalarında deksametazon alkol kullanmışlar ve fibroproliferatif doku gelişmesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir (9).

Bazı araştırmacılar da delici travmalardan sonra vitreus içi proliferasyonunun önlenmesinde kollojenin çapraz bağlanmasını engelleyen penisilamin veya beta-aminopropiyonitril kullanarak başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (5,11). Ancak bu iki ajanın sadece belli tip kollajene karşı etkili olması belki birlikte kullanılmasını gerektirecektir.

Sonuç olarak delici göz yaralanmalarından sonra gelişen fibrosellüler proliferasyon dokusunun vitreus içine enjekte edilen deksametazon fosfat ile belirgin şekilde azaltılmasının, gerekli hallerde vitreus cerrahisi için en az 1-2 hafta daha süre kazandıracağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Abrams GW, Topping TM, Machemer R: The effect on intraocular proliferation following perforation of the posterior segment of the rabbit eye. *Arch Ophthalmol* 97: 743-748, 1979.
2. Bussman JH, Lazarides E, Ryan SJ: Traction retinal detachment, a cello,mediated event. *Arch Ophthalmol* 99: 869-873, 1981.
3. Graham RO, Peyman GA: Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 92: 149-153, 1974.

4. Kirmani M, Ryan SJ: In vitro measurement of contractile force of tranvitreal membranes formed after penetrating ocular injury. *Arch Ophthalmol* 103: 107-110, 1985.
5. Moorhead LC: Effects of beta-aminopropionitrile after posterior penetrating injury in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 95: 97-109, 1983.
6. Pilkerton AR, Rao NA, et al: Experimental vitreous fibroplasia following perforating ocular injuries. *Arch Ophthalmol* 97: 1707-1709, 1979.
7. Sarin LK, Reinert CG: Retinopathy in ocular trauma. In Duene TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Vol 3, Chap 31. Harper-Row, Philadelphia 1982, p 3.
8. Tano Y, Sugita G, et al: Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol* 89: 131-136, 1981.
9. Tano Y, Chander DB, et al: Glucocorticosteroid inhibition of intraocular proliferation after injury. *Am J Ophthalmol* 91: 184-189, 1981.
10. Topping TM, Abrams GW, Machemer R: Experimental double-perforating injury of the posterior segment in rabbits eyes. *Arch Ophthalmol* 97: 735-742, 1979.
11. Weiss JF, Belkin M: The effect of penicillamine on posttraumatic vitreous proliferation. *Am J Ophthalmol* 92: 625-629, 1981.