

T.C

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EKSTRAOKÜLER KAS CERRAHİSİNDE ADEZYON
OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE MITOMİSİN C VE
İNFLİKSİMAB'ın ETKİNLİKLERİNİN DENEYSEL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emin Serbülent GÜÇLÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşe Ayça SARI

MERSİN-2012

T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EKSTRAOKÜLER KAS CERRAHİSİNDE ADEZYON
OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE MİTOMİSİN C VE
İNFLİKSİMAB'ın ETKİNLİKLERİNİN DENEYSEL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emin Serbülent GÜÇLÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşe Ayça SARI

Bu tez, CTB (ESG) 2011-5 TU BAP TF kodlu proje olarak

**Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir**

MERSİN-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Özlem YILDIRIM, Doç. Dr. Atila ARGİN, Doç. Dr. Ayça YILMAZ, Doç. Dr. Ufuk ADIGÜZEL ve Yrd. Doç. Dr. Bahri AYDIN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu, yapımı ve yazımı aşamasında yanımda olan; değerli zamanından fedakarlık etmekten kaçınmayan, eğitimimin her safhasında büyük katkıları olan tez hocam sayın Doç. Dr. Ayşe Ayça SARI'ya,

Histoloji ve embriyoloji anabilim dalından sayın Prof. Dr. Banu COŞKUN YILMAZ ve Arş. Gör. Dr. Tuba ÖZCAN'a ve Biyoistatistik anabilim dalından sayın Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan araştırma laboratuvarı çalışanlarına

Beş yıl boyunca sevgi, saygı ve anlayışı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize ve personeline teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili aileme tüm kalbimle ve içtenlikle minnet ve sevgilerimi sunarım

Dr. Emin Serbürent GÜÇLÜ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	12
Mitomisin C	12
Tümör Nekroz Faktör'ün yapısı ve etkileri	15
İnfliksimab	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
BULGULAR	23
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	42
ŞEKİLLER DİZİNİ	43
TABLolar DİZİNİ	44

ÖZET

Bu çalışmanın amacı şaşılık cerrahisi sonrası oluşan adezyon, fibrozis ve enflamasyonun azaltılmasında Mitomisin C ve İnfliksimab'ın etkinliklerinin karşılaştırarak araştırılmasıdır. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden hayvan deney onayı alınarak 20 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşanının (3-5kg) 40 gözü çalışmaya dahil edildi. Gözler Mitomisin C (grup 1) ve kontrol grubu (grup 1a), İnfliksimab (grup 2) ve kontrol grubu (grup 2a) olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sağ gözler çalışma sol gözler kontrol grubu olarak kullanıldı.

Asepsi işlemlerini takiben; konjonktiva limbal yolla açılıp üst rektus kası bulundu. Kas dezinsersiyoyu yapıp Mitomisin C 0,2 mg/ml dozunda 5 dakika, İnfliksimab 5 mg / ml dozunda 5 dakika cerrahi alana uygulandı. Süre sonunda cerrahi alan 10 cc serum fizyolojik ile yıkandı. Dezinsersiyoyu yapılan kas aynı bölgeye 6/0 vikril ile suture edildi. Konjonktiva anatomiye uygun olarak kapatıldı. 4 hafta sonra tavşanlar histopatolojik inceleme için kurban edildi.

Fibrozis oluşumu açısından değerlendirildiğinde İnfliksimab grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($P=0,005$). Adezyon oluşumu açısından değerlendirildiğinde Mitomisin C ($p=0,280$) ve İnfliksimab ($p=0,579$) adezyon oluşumunu azaltıyordu fakat istatistiksel anlamlı değildi. Enflamasyonun azaltılması açısından bakıldığında Mitomisin C ($p=0,796$) ve İnfliksimab ($p=0,739$) etkili bulunmadı.

Bu çalışma cerrahi sonrası oluşan fibrozis ve adezyon oluşumunun hem Mitomisin C hem İnfliksimab grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğunu göstermiş; fakat cerrahi sonrası oluşan enflamasyonu önleyemediğini göstermiştir. İnfliksimab'ın fibrozis oluşumunu önlemesi anlamlı şekildedir.

Bir TNF alfa blokeri olan İnfliksimab'ın artan doza bağlı daha güçlü antifibroblastik etki göstermesi, sistemik ve göze ait yan etkilerinin düşük olması, uygulananın kolay olması gibi özelliklerinden dolayı şaşılık cerrahisinde adezyon ve fibrozisin azaltılmasında iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Adezyon, Fibrozis, İnfliksimab, Mitomisin C, Şaşılık Cerrahisi

ABSTRACT

To evaluate and compare the effects of Mitomycin C and Infliximab on postoperative adhesion, fibrosis and inflammation after strabismus surgery in rabbits

Twenty New Zealand albino rabbits were used for the study. All animals were handled in accordance with the ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research and the study was performed after the approval of local Animal Ethics Committee.

Both eyes of all 20 rabbits underwent disinsertion and reinsertion of the superior rectus via limbus based conjunctival incision. Right eyes were used as the study group (group 1 and 2, n=10 for each) and the fellow eyes as control (group 1a and 2a, n=10 for each). In group 1 sponge soaked in 0.2mg/ml Mitomycin C and in group two 5 mg/ml Infliximab was applied on the disinsertion site for 5 minutes. In control groups, sponge soaked in saline solution was used. Topically applied agents were washed out with 10 ml of saline solution in all groups. Reinsertion of the muscles with 6/0 vicryl suture and conjunctival suturing with 8/0 vicryl suture was done. All the eyes received topical gentamicin drops 3 times a day for 7 days and followed for 4 weeks. The animals were killed at the end of fourth week and sites of muscle reattachment were processed for histopathological examination. Adhesion (graded 0-3), fibrosis (graded 0-4) and leukocyte density (graded 0-5) were evaluated in the surgical sites of the eyes.

Compared with the control eyes, there was no significant difference with regard to leukocyte infiltration at the surgical area of superior rectus. Adhesion was found to occur less in both group 1 and 2 but the difference was not statistically significant ($p=0.280$ and $p=0.579$ respectively). In group 2 fibrosis occurred significantly less than other groups ($p=0.005$). Fibrosis in group 1 was also less than group 1a, but the difference was statistically insignificant.

Postoperative adhesion and fibrosis is one of the major complications of strabismus surgery. This study shows postoperative adhesion and fibrosis occurred less in both Mitomycin C and Infliximab groups than control groups, but the difference was statistically significant only for the antifibrotic effect

Infliximab. Both Mitomycin C and Infliximab was not effective enough to control postoperative inflammation in the surgical site. The intraoperative use of Infliximab seems to decrease postoperative fibrosis in rabbit eyes after extraocular muscle surgery.

Key words: Adhesion, Fibrosis, Infliximab, Mitomycin C, Strabismus surgery

GİRİŞ VE AMAÇ

Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve skar gelişmesi, cerrahi başarıyı olumsuz etkileyen en önemli problemlerden biridir. Adezyon şaşılık cerrahisi esnasında veya sonrasında herhangi bir nedenle konjonktiva, tenon kapsülü, intermusküler membran, orbita yağ dokusu, sklera ve ekstraoküler kas dokularında ortaya çıkan yapışıklıklardır. Bu yapışıklıklar uygunsuz cerrahi yaklaşım, aşırı kanama, koter kullanımı, sütür reaksiyonu, ameliyat sonrası enfeksiyon oluşumu, adale kapsülünün zedelenmesi, orbita septumunun yırtılması sonucu yağ dokusunun ameliyat sahasına gelmesi ve aynı bölgeye birden fazla işlem yapılmasından kaynaklanabilmektedir ^{1,2}.

Özellikle aynı bölgede birden fazla kez cerrahi tekrarlandığında cerrahi sonrasında gelişen skar dokusu ve adezyonlar göz hareketlerinde kısıtlılığa yol açarak cerrahi sonuçlarını olumsuz yönde etkiler. Şaşılık cerrahisinde yağ dokusunun ameliyat sahasına girmesinin de önlenmesi lazımdır. Orbita septumunun yırtılması sonucu öne gelen yağ dokusu, skar ve adezyon oluşumunu tetiklemektedir. Bu sebepten dolayı cerrahi esnasında kroşe dikkatli kullanılmalı; çok derinlerde kas aranmamalıdır. Çünkü orbita septumunun ince bir yapısı vardır ve çok kolay zedelenebilir. Bu zedelenme ile beraber ekstraoküler kas hareketlerinde kısıtlılık, hipotropya, hipertropya, ptozis ya da kapak retraksiyonu gelişebilir ²

Ameliyat sonrası adezyon ve fibrozisten kaçınmak için cerrahi sırasında dokuların iyi ve özenli bir diseksiyonla ayrılması, temiz bir ortamda kas cerrahisinin yapılması, kanama kontrolü sağlanması ve olabildiğince koter kullanımından kaçınılması, ekstraoküler kasların kapsüllerinin korunması ve kasların kanatılmamaya çalışılması gereklidir. Bunun için de kaslardan sütür geçerken azami dikkat sarf edilmeli ve cerrahi sonunda da açılan dokular anatomiye uygun olarak kapatılmalıdır.

Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve skar oluşumu hem hasta hem de cerrah açısından olumsuz sonuçlar getirmektedir. İkinci bir cerrahi gereksinimi hastayı hem psikolojik olarak kötü yönde etkilemekte hem de dokuların ikinci girişim sırasında daha çok travmatize edilmesine neden olmaktadır. Ayrıca sosyal güvenlik kurumlarına ve sigortalara ek masraf

getirmektedir. Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve skarın azaltılması fonksiyonel ve anatomik başarıyı artırarak, hem hasta hem de cerrah için daha fazla tatmin edici sonuçlar sağlayacaktır.

Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve skarın azaltılması için literatürde birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Kronolojik olarak baktığımızda ilk çalışmalar deneysel hayvan çalışmalarıydı ve bu çalışmalarda kas ile sklera arasında mekanik bariyer oluşturarak adezyonu azaltmak amaçlanmıştır. İlk defa 1967 yılında Dunlop ve ark.³ ekstraoküler kas cerrahisinde plastik implantlar kullanma fikrini ortaya atmışlardır. Daha sonraki yıllarda bu fikir geliştirilmiş ve daha değişik materyaller kullanılmıştır. Bu materyallerin ilk kullanılanları supramid kılıf ve silikon kılıftı⁴.

Araştırmacılar bu materyallerin mekanik özelliklerinden faydalanmak istemişlerdir. Materyallerin eriyebilme özellikleri yoktu ve yapılan çalışmalar sonucu etkinliklerinin yeterli olmadığı; adezyon, fibrozis ve skarın oluşumunu yeteri kadar azaltmadığı görülmüştür. Ayrıca bu materyallerin yabancı cisim etkisi ile gözlerde kızarıklık, enfeksiyon, yara yerinden prolabe olma gibi komplikasyonlara neden olduğu görülmüştür. Bu yüzden kullanımları terk edilmiştir.

Eriyebilme özelliği olmayan materyallerde sıkıntılar yaşayan araştırmacılar mekanik bariyerlerin eriyebilme özelliği olanlarını denediler. Bu materyaller diğer cerrahi branşlarda kullanılan bariyer özellikli, sentetik, eriyebilen materyallerdir. Çoğunlukla herni ameliyatlarında kullanılmaktadırlar. Bu amaçla polidaksonon⁵, politetrafloroetilen⁶, seprafilm⁷, polyglaktin 910 kılıf⁸, surgi wrap⁹, viskoelastik materyallerden sodyum hyaluronate ve hidroksipropilmetilselüloz^{10,11,12} kullanılmıştır. Bu materyallerin eriyebilirlik özelliklerinden dolayı yabancı cisim reaksiyonu, enfeksiyon gibi komplikasyonlara çok az rastlanmıştır. Fakat adezyon oluşmasına karşı etkinlikleri yeterli değildir. Özkan ve ark.⁷ seprafilm ile adezyon üzerinde başarılı sonuçlar aldılar fakat incelenen materyalin yara yerinde stabil durmadığı saptanmıştır. Bu nedenle seprafilm bu çalışma dışında deneysel şaşılık cerrahisinde kullanılmamıştır. Sodyum hyaluronatın etkisine ilişkin ise olumlu ve olumsuz sonuçları olan farklı raporlar mevcuttur^{10,11,12}. Başka bir deneysel çalışmada De Carvalho ve ark.¹⁴ cerrahi esnasında uygulanan triamsinolonun

cerrahi sonrasında enflamasyonu belirgin olarak azaltarak adezyon, fibrozis ve skar oluşumunu önlediğini göstermiştir ama özellikle göz içi basınç yükselmesi ve katarakt gibi komplikasyonlarla karşılaşmışlardır. Başka bir çalışmada Choi ve ark.¹³ anti-VEGF ajan olan bevacizumab kullanmışlardır. Bevacizumab ile erken cerrahi sonrası dönemde enflamatuar hücrelerde azalma saptanırken; adezyon oluşumunun önlenmesinde etkili bulunmamıştır.

Amniyon membranı şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve skar oluşumunun azaltılmasında en çok çalışılan materyallerden biridir. Oküler yüzey hastalıklarında yaygın kullanım alanına sahiptir. Bu hastalıklara örnek Steven-Johnson Sendromu, alkali yanığı, oküler skatrisyel pemfigoid, semblefaron sonrası subkonjonktival fibrosis olabilir²¹. Amniyon membranının epitelizasyonu artırıcı, enflamasyonu, skar oluşumunu, fibrozisi ve yeni damar oluşumunu önleyen etkisi, immünesinin zayıf olması ve çevre dokularla uyumu iyi olan bir materyal olması nedeniyle deneysel hayvan çalışmalarında ve olgu sunumu olarak klinik çalışmalarda kullanılmıştır¹⁵⁻²¹. Kasem ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada amniyon membranının cerrahi sonrası adezyon ve fibrozisi azalttığını ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir¹⁵. Demirel ve ark. yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında amniyon membranının antifibrotik etki ile şaşılık cerrahisinde adezyonu önlediği fakat antienflamatuar etkisini ksenogreft etkisi ile yapamadığını bildirmiştir¹⁹. Strube ve ark.'nın çalışmasında¹⁸ amniyon membranının restriktif şaşılıklarda da adezyonu engellediğini göstermiştir. Sheha ve ark. daha önce 3 kez cerrahi geçirmiş restriktif bir şaşılık olgusunda başarılı sonuç bildirmiştir²⁰.

Adezyonları azaltmak için üzerinde en çok çalışılan ilaçlar ise antimitotik ajanlar mitomisin-C (Mit-C) ve 5-florourasildir (5-FU)²²⁻⁵⁷. Mit-C geniş antikanser spektrumu bulunan, enjeksiyonluk kullanım için hazırlanmış bir preparattır. Bu ajanın gastrointestinal sistem kanserleri, mesane kanseri, akciğer kanseri, uterus kanseri, baş-boyun kanseri ve kronik lösemilere karşı etkili olduğu bilinmektedir. Mit-C oftalmolojide glokom cerrahisinde²⁴⁻²⁶, pterijum cerrahisinde^{23,27,28}, konjonktiva malign tümörlerinde²⁹⁻³², korneal neoplazilerde^{29,30,39}, nazolakrimal kanal cerrahilerinde³³⁻³⁸ sıkça kullanılmaktadır. Antienflamatuar, antianjiojenik, antiskatrisan özelliklere sahiptir. Yapılan bazı

çalışmalarda da şaşılık cerrahileri sonrası fibrozis ve adezyon oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılmış ve bazı çalışmalarda başarılı bulunmuştur ⁴¹⁻⁵⁷.

Ayrıca antifibroblastik ajan olan İnfliksımab da bir Tümör Nekrozis Faktör (TNF) alfa inhibitörüdür. Antifibroblastik ve antianjiojenik etkisi bulunmaktadır. Suda çözünebilen bir insan- mürin monoklonal antikorudur. Yara iyileşmesinde öncü düzenleyici olduğu bilinen TNF alfa'nın inhibe edilmesi ile iyileşme sürecinin geciktirilmesi mümkün olmaktadır ⁶⁶. Behçet hastalığı, psöriyazis, sarkoidoz, seronegatif spondiloartropatiler, inatçı çocukluk çağı üveitleri, jüvenil idiyomatik artrit'te sistemik ve göz bulgularının tedavisinde steroidlere alternatif olarak kullanılmaktadır ⁶⁸⁻⁷⁴.

Ayrıca subretinal fibrozisin önlenmesinde ⁷⁵, tiroid orbitopatinin oküler bulgularının giderilmesinde ⁷⁴ başarılı bulunmuştur. İnfliksımab 5 FU ve Mit-C gibi diğer antifibroblastik ajanlara nazaran daha düşük sistemik ve oküler yan etki profiline sahiptir ⁶⁶. İnfliksımab'ın bu özelliklerinden dolayı cerrahi sonrası skar gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür ve deneysel glokom cerrahisinde kullanıldığında postoperatif fibrozisin önlenmesinde başarılı bulunmuştur ⁶⁶.

Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon oluşumunu azaltılması için uzun zamandır çalışmalar devam etmektedir ve birçok materyal ve ilaç deneysel veya klinik olarak denenmektedir. Bizim çalışmamızın amacı deneysel şaşılık cerrahisi yapılan tavşan gözlerinde Mit-C ve İnfliksımab'ın cerrahi saha üzerindeki fibrozis, adezyon ve skar oluşumu üzerine etkinliklerinin histopatolojik olarak karşılaştırılmasıdır. Literatürde infliksımab'ın şaşılık cerrahisindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışma bilginiz dahilinde bulunmamaktadır ve oftalmolojide glokom cerrahisi dışında bir alanda ilk kez etkinliği araştırılmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Mitomisin C

Mitomisin-C, Streptomyces Caesporus kültür filtratı içinde bulunan antibiyotik grubunun saflaştırılması ile elde edilen antineoplastik bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 334 daltondur. Deoksiribonükleotik asit (DNA)'daki çapraz bağlara toksik etkiye sahiptir. Ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezi inhibisyonu da yapmaktadır. Alkilleyici ajan sınıfındadır. İçerdiği kinon, karbamat, aziridin grupları toksisitesinden sorumludur.

Mitomisin-C (Mit-C) geniş antikanser spektrumu ve güçlü antitümöral etkinliği bulunan intravenöz (I.V) kullanım için hazırlanmış bir preparat halindedir. Bu ajanın gastrointestinal sistem kanserleri, akciğer kanseri, uterus kanseri, baş-boyun kanserleri, mesane kanseri ve kronik lösemilere karşı etkili olduğu bilinmektedir. Bu tümörlerin tedavisinde intravenöz yoldan uygulama yapılır. Mesane karsinomlarında intravezikal uygulama endikasyonu da vardır. Mit-C'nin topikal olarak kullanımı, oküler cerrahide yardımcı ajan olarak kullanılması son yıllarda daha fazla tercih edilmesine neden olmuştur. Mit-C oftalmolojide glokom cerrahisinde, eksternal ve endonazal dakriosistorinostomide, oküler skatrizasyonların tedavisinde, pterijum cerrahisinde, kornea refraktif cerrahisinde, konjonktival skuamöz neoplazilerde ve konjonktival melanomlarda kullanım alanı bulmuştur. Ayrıca çeşitli çalışmalarda şaşılık cerrahisinde adezyon, fibrozis ve skar oluşumunu önlemek amacı ile deneysel ve klinik etkinliği gösterilmiştir ^{36, 42, 45-54, 57}.

Yara iyileşmesinde karmaşık hücresel ve biyokimyasal olaylar birbirini takip eder. Bu olaylar yerel fibroblastların aktivasyonu, hücre göçü ve hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Böylece yeni ekstraselüler matriks birikimi ve skar oluşumu devam eder. Mit-C'nin fare modelindeki yara iyileşmesini, ekstraselüler matriks proteinine ait gen ekspresyonunu etkileyerek ve hücre göçünü engelleyerek önlediği gösterilmiştir. Mit-C ayrıca apoptozisi indükleyerek skar oluşumunu engeller. Mit-C alkilleyici bir ajan olarak serbest

radikaller oluşturur ve oluşan serbest radikaller ile DNA, RNA ve protein sentezine zarar vererek apoptozis yapar^{22,23}.

Mit-C' nin oftalmolojideki en sık kullanım alanı filtran glokom cerrahisinde altın standart olarak kabul edilen trabekülektomi ameliyatıdır. Glokom cerrahisindeki gelişmelere rağmen, konjonktival ve skleral yara iyileşmesinde rol oynayan çeşitli patofizyolojik mekanizmalar, cerrahi başarıyı sınırlayan en önemli faktörlerdir. Bu nedenle, fibroblast aktivitesinin baskılanması, yara iyileşmesinin düzenlenmesi ve bu sayede cerrahi başarının artırılması amacı ile glokom cerrahisinde antiproliferatif ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla Mit-C'nin kullanımı 1980'lerin başında gündeme gelmiştir²⁶. Bununla birlikte, Mit-C kullanımına ikincil gelişen çeşitli komplikasyonların da mevcut olduğu bilinmektedir. Bu nedenle literatürde Mit-C uygulamasının süresi, dozu ve şekli ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bu çalışmaların hepsinin ortak amacı, etkili göz içi basınç düşüşü sağlayabilecek ve en az toksik etki yaratacak olan Mit-C uygulamasının ortaya konulabilmesidir²⁴⁻²⁶.

Mit-C ikinci sıklıkta pterijum cerrahisinde kullanılmaktadır. İdeal bir pterijum ameliyatı için komplikasyonsuz bir cerrahinin yanısıra, düşük nüks oranı ile iyi bir kozmetik sonuç elde etmek gerekmektedir. Bu amaç için çok çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Nüks oranı en düşük olan iki yöntem topikal Mit-C kullanımı ve konjonktiva otogrefti yöntemleridir. Cerrahi sırasında çıplak sklera üzerine veya damla şeklinde ameliyattan sonra kullanılır. Kullanılan dozlar 0,1 mg/ ml ile 1 mg/ml arasında değişmektedir. Mit-C uygulanmasına bağlı bazı nadir ama ciddi komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Bunlar; sekonder glokom, kornea ödemi, kornea perforasyonu, korektopi, iritis, hızlı matür katarakt gelişimi, sklera kalsifikasyonu ve perforasyon, aşırı fotofobi ve ağrı gibi komplikasyonlardır^{23,27,28}. Bu nedenle Mit-C'nin her hastada rutin olarak kullanılmaması önerilmektedir.

Konjonktivanın yüzey epitelinden kaynaklanan yassı epitel hücreli neoplazileri yüzey epitelinde sınırlı kalabilir (konjonktival intraepitelyal neoplazi veya displazi) veya bazal membranı geçerek alttaki stromaya yayılmış invaziv yassı hücreli karsinomalar şeklinde karşımıza çıkabilir. Günümüzde epitelde sınırlı kalan tipi için konjonktival intraepitelyal neoplazi (KİN) terimi kabul

görmekle birlikte bazı yazarlar displazi veya karsinoma in situ terimlerini tercih etmektedir. Konjonktival epitelyal malignitelerde tedavi seçenekleri arasında basit cerrahi eksizyon, cerrahi eksizyon ile birlikte kriyoterapi, radyoterapi veya topikal kemoterapi sayılabilir. Bununla birlikte basit cerrahi eksizyon sonrası yüksek nüks oranları bildirilmiştir. Cerrahi tedavinin yanında özellikle geniş tümörü olanlarda, tekrarlayan vakalarda ve yaygın korneal komponenti olanlarda topikal veya cerrahi esnasında sponge ile uygulanan Mit-C ile tedavi önerilmiştir. İki hafta süreyle 0.02 mg/ml konsantrasyonda topikal yolla uygulandığında nüksün azaldığını gösteren yayınlar vardır ^{23,31,32}.

Nazolakrimal kanal tıkanıklıklarına bağlı epiforanın cerrahi tedavisinde yüksek oranda başarı elde edildiği kabul edilmektedir. Birçok çalışmada bu başarı oranı %90 civarında bildirilmiştir. Başarının sağlanamadığı vakalarda başlıca faktör osteotomi alanının yeterince büyük yapılmaması ve postoperatif dönemde bu açıklığın oluşan skar ve granülasyon dokusu ile daha da küçülerek kapanmasıdır. Açılan osteotominin kapanmasını engellemek için son yıllarda antiproliferatif ajanlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu amaçla kullanılan Mit-C'nin cerrahinin başarısını artırdığı kanıtlanmıştır ³³⁻³⁸.

Konjonktivada yaygın skar oluşumu oldukça ciddi sonuçları olan ve tedavi edilmesi gereken hastalıklardır. Bunlar arasında kimyasal veya termal yanıklar, oküler skatrisyel pemfigoid, Stevens Johnson sendromu ve birden fazla cerrahi girişime maruz kalmış gözler sayılabilir. Oküler skatrizasyonu tedavi etmek oldukça güçtür. Sistemik nedenlerle oluşan skatrizan hastalıklarda esas tedavi etyolojiye yönelik olup, sistemik steroid veya immunoterapiden oluşmaktadır. Travmatik veya iyatrojenik olgularda ise tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi nüksler nedeni ile başarısız olabildiğinden yardımcı olarak bazı olgularda subkonjonktival Mit-C uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir ²⁹⁻³².

Refraktif cerrahi sonrası korneal yara iyileşmesini kontrol edebilmek amacıyla Mit-C kullanımı ilk kez tavşanlarda denenmiştir. Konu ile ilgili yapılan diğer hayvan deneylerinde de başarılı sonuçlar bulunmuştur. Klinik çalışmalarla da Mit-C'nin korneal haze oluşumunu engellediği gösterilmiştir ^{23,40}.

Mit-C'nin yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri ile antifibrotik ve antiskar etkinliklerinin gösterilmesi, bu ajanın şaşılık cerrahisinde de etkinliğinin

araştırılmasına neden olmuştur ⁴²⁻⁵⁷. Yapılan pek çok deneysel ve klinik çalışmanın sonucu da Mit-C'nin şaşılık cerrahisinde skar ve adezyon gelişimini azalttığını desteklemektedir. Mit-C fibroblast ve vasküler endotel hücrelerine toksiktir ve endotel hücrelerine olan bu etkisi konjonktivada ve sklerada iskemiye yol açmakta bu da istenmeyen komplikasyonlara neden olmaktadır. Şaşılık cerrahisinde yapılan çalışmalarda özellikle konjonktival vaskülarizasyonu azalttığı ve 3 veya daha fazla kasa müdahale edildiğinde bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilen ön segment iskemisine yol açabileceği belirtilmiştir ⁴². Komplikasyonların azaltılması için minimum sürede etkin doz uygulaması yapılmalı ve ilaç serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

Tümör Nekroz Faktörü yapısı ve etkileri

Cerrahiye takiben başlayan yara iyileşmesi karmaşık ve sistemik bir süreçtir. Bu sürecin iyi bilinmesi gerekir. Bunlar hemostaz fazı (0-15 dakika), enflamasyon fazı (0-5 gün), proliferasyon fazı (5-21 gün), yeniden şekillenme fazı (21 gün- aylar sürebilir) olarak sıralanabilir. Bu süreçte büyüme faktörleri ve sitokinler rol alırlar. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Trombositlerce Salınan Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGFs), Transforming Büyüme Faktörü alfa ve beta (TGF a,b), Interlökin I (IL-1), Interlökin 6 (IL-6), Interferonlar, Tümör nekroz faktör alfa (TNF a) bu süreçte yer alan sitokin ve büyüme faktörlerinden bazılarıdır ⁵⁹⁻⁶³.

Tümör nekroz faktör (TNF) birçok sistemde fonksiyonu olan 19 üyesi ile üzerinde en fazla çalışılan protein ailelerinden birisidir. 157 amino asitli polipeptit yapısında proenflamatuvar bir sitokindir. TNF reseptör ailesine ait membrana bağlı reseptörler üzerinden etki gösterirler ve insanlarda 7. kromozomda kodlanırlar. TNF alfa ve TNF beta bu ailenin tanımlanan ilk üyeleridir. TNF doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip olan bir sitokindir. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. TNF alfa, TGF beta ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenir. Fibroblastlar için mitojenik özellik taşır. Kollajen biyosentezini ve prostaglandin E-2 salınımını uyarır. In vitro olarak endotel proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ancak anjiogenezi uyarıcı etkisini ikinci bir mesajcı yoluyla yaptığı

sanılmaktadır. Bunlara ilave olarak TNF alfa'nın fibroblast aktivitesini uyardığı da gösterilmiştir ^{64,65}.

Piyasada bulunan TNF inhibitörleri Etanersept, İnfliksimab, Adalinumab, Lenersept, Talidomidir ⁶⁶

İnfliksimab

TNF alfa'nın %25 fare ve %75 insan antikorundan oluşan kimerik yapıdaki monoklonal antikorudur. TNF alfa molekülüne bağlanır ve IL-1, IL-6 ve lökosit aktivasyonunda önemli olan adezyon moleküllerinin üretimini azaltır. Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa inhibitörü olan İnfliksimab'ın çift yönlü anti-fibroblastik ve anti-anjiojenik etkisi bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde öncü düzenleyici olduğu bilinen TNF alfa'nın inhibe edilmesi ile iyileşme sürecinin geciktirilmesi mümkün olmaktadır ⁶⁶. İnfliksimab diğer antifibroblastik ajanlara (5 FU ve Mit-C) nazaran daha düşük sistemik ve oküler yan etki profiline sahiptir ^{56,66}.

Crohn hastalığında kolon duvarında, romatoid artritte ise eklem boşluğunda bulunan inflamatuvar hücreleri azalttığı gösterilmiştir ve 1998 yılında da bu hastalıkların kullanımı için FDA onayı almıştır ⁶⁷. İntravenöz infüzyon şeklinde kullanılan, sadece vasküler kompartmanda dağılan ve yarı ömrü 8-9 gün olan bir ilaçtır. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve spondiloartropati tedavisinde kullanılmaktadır. İnfliksimab 1999' dan itibaren metotreksat ile kombine olarak romatoid artritte 6 hafta ara ile tekrarlanan 5 mg /kg intravenöz infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Sistemik kullanımı ile baş ağrısı, diyare, döküntü, faranjit, öksürük gibi yan etkiler gelişebilir. Nadiren antinükleer antikorlar oluşturarak geri dönüşümlü lupus benzeri sendrom oluşturabilir. Gebelik kategorisi C'dir ⁶⁷.

Çalışmamızda yara iyileşmesinde fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırıcı etkisi olduğu bilinen TNF alfa'nın bölgesel inhibisyonu ile deneysel şaşılık cerrahisinde adezyon, fibrozis ve buna bağlı skar oluşumunun engellenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden hayvan deney onayı alındıktan sonra 20 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşanının (3-5kg) 40 gözü çalışmaya dahil edildi. Tavşanlar Mitomisin-C (grup 1, n=10) ve İnfliksimab (grup 2, n=10) grupları olmak üzere 2'ye ayrıldı (Şekil 1 ve 2). Tavşanların sağ gözleri çalışma grubu, sol gözleri de kontrol grubu (grup 1a, n=10 ve grup 2a, n=10) olarak kullanıldı.



Resim 1: Mitomisin-C

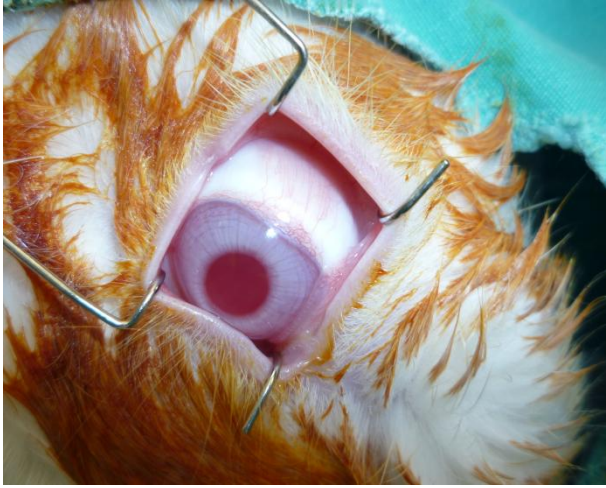


Resim 2: Tnf alfa inhibitörü

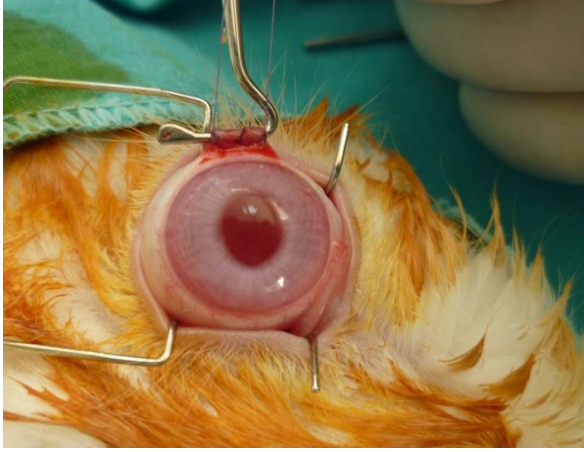
Tavşanların cerrahi işlem öncesi anestezipleri intramüsküler ketamin hidroklorid 50 mg/kg (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve ksilazin hidroklorid 3.5 mg/kg (Rompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) kullanılarak yapıldı.

Anestezi sonrası cilt povidon iyot ile temizlendikten sonra, kapak spekulumu takıldı ve göze 3 dakika süreyle %50 sulandırılmış povidon iyot damlatılarak beklendi (Şekil 3). Ardından serum fizyolojik ile gözler yıkanarak şaşılık cerrahisi için hazır hale getirildi. Tüm gözlerde konjonktiva, limbal yolla açıldı. İzolasyonu kolay olduğu için üst rektus kası seçilerek kroşe yardımıyla bulundu. Üst rektus 6.0 vikril sütür kullanılarak standart şaşılık cerrahisindeki gibi suture edildi (Şekil 4) ve insersiyosundan ayrıldı. Daha önceden 0.2 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde sulandırılarak hazırlanan Mit-C, üçgen sponge parçalarına emdirilerek grup 1'deki tavşanların sağ gözlerine kas insersiyosunun altına 5 dakika süre ile uygulandı (Şekil 5). Süre sonunda yara yeri 10 cc

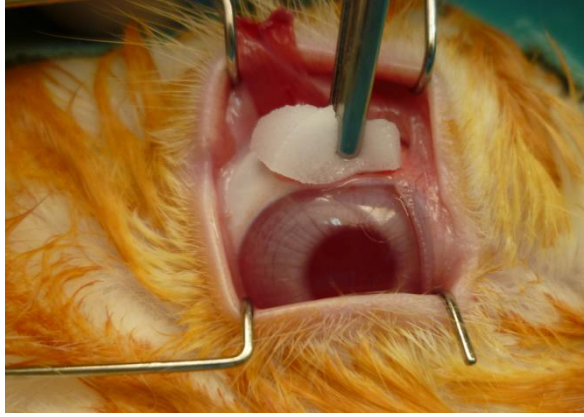
serum fizyolojik ile yıkanarak kas orijinal insersiyoy yerine, daha önce geçilmiş olan 6.0 vikril sütür ile skleraya sütüre edildi. Konjonktiva iki adet 6.0 vikril sütür ile kapatılarak operasyona son verildi (şekil 6). Karşı gözleri ise kontrol grubu (grup 1a) olarak alındı ve kas insersiyosundan ayrıldıktan sonra serum fizyolojik emdirilmiş üçgen sponge kas insersiyoy yerinin altında 5 dakika bekletildi. Ardından yıkama işlemi 10 cc serum fizyolojik ile yapılarak kas sütürasyonu yapıldı ve cerrahi tamamlandı. İnfliksimab grubunda da 5 mg/ml dozunda hazırlanan ilaç, üçgen sponge parçalarına emdirilerek tavşanların sağ gözüne (grup 2) st rektus kas insersiyoy yerinin altına 5 dakika süre ile uygulandı. Süre sonunda yara yeri 10 cc serum fizyolojik ile yıkanarak kas orijinal insersiyoy yerine sütüre edildi ve konjonktiva iki adet 6.0 vikril sütür ile kapatıldı. Karşı gözleri ise kontrol grubu (grup 2a) olarak alındı ve kas insersiyoy yerinden ayrıldıktan sonra serum fizyolojik emdirilmiş üçgen sponge 5 dakika bekletildi. Ardından yıkama işlemi yapılarak kas sütürasyonu yapıldı. Konjonktiva iki adet 6.0 vikril sütür ile kapatıldı ve cerrahi tamamlandı.



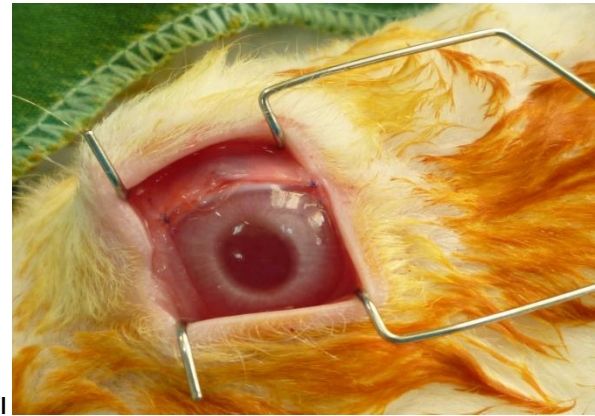
Resim 3: Kapak spekulununun takılması ve povidon iyot ile cilt temizliği



Resim 4: Üst rektus kasından kroşe geçirilip, sûtür geçilmesi

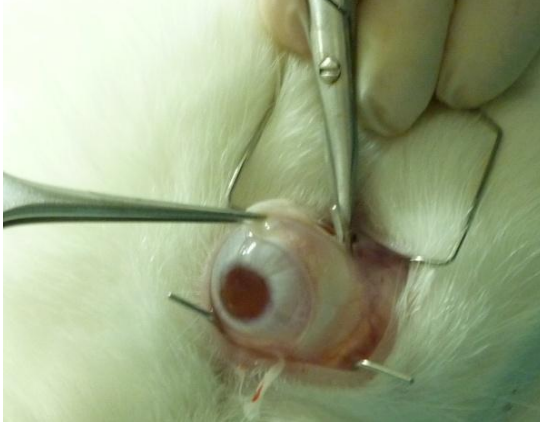


Resim 5: İlaçların sponge emdirilerek kas insesiyosunun altıuygulanması



Resim 6: Konjonktivanın kapatılarak cerrahi işlemin sonlandırılması

Ameliyat sonrası tüm gözlere topikal gentamisin sülfat (Genta %0.3 göz damlası, İ.E. Ulagay- İstanbul-Türkiye) 1 hafta süreyle günde 3 kez bir damla olmak üzere uygulandı. Gözler ilk hafta 2 günde bir, daha sonra haftada bir olmak üzere enfeksiyon ve diğer olabilecek komplikasyonlar açısından takip edildi. Dört hafta sonra histopatolojik inceleme için tavşanlar intravenöz sodyum pentotal kullanılarak sakrifiye edildi ve üstte konjonktiva- kas- sklera yapışma yeri zarar görmeyecek şekilde bulbustan diseksiyon yapılarak çıkarıldı (Şekil 7).



Resim 7: Konjonktiva- kas- sklera yapışma yerinin bulbustan diseksiyonla çıkarılması işlemi



Resim 8: Konjonktiva- kas-sklera yapışma yeri

Çıkarılan dokular %10'luk formalin içine konuldu (Şekil 8). Dokular %10'luk formalin solüsyonunda 24-48 saat süreyle fikse edildiler. Fiksatiften alınan dokular akarsuda 2 saat yıkandıktan sonra dehidrasyon amacıyla yükselen derecelerde alkolden geçirildiler. Şeffaflandırma ajanı olarak ksilol kullanıldı. Ksilolden sonra dokular, paraffin-ksilol karışımında bekletilip parafine gömüldüler. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom aracılığıyla, kas sklera birleşim bölgesini içine alacak şekilde eşit aralıklarla, 5 µm kalınlığında kesitler 10'ar kesit alındı. Kesitler lökosit infiltrasyonunun değerlendirilmesi için hematoksilin eosin boyası ile kas adezyonunun ve fibrozisin değerlendirilmesi için Masson Trikrom boyası ile boyandı. Kesitler, ışık mikroskobu (Olympus BX50) ile incelendi. Fotoğraflar, mikroskoba entegre edilmiş bir dijital kamera (Nikon Coolpix 5000) ile çekildi. Tüm doku örnekleri aynı histolog tarafından grupları bilinmeden değerlendirildi.

Adezyon değerlendirmesi aşağıdaki gibi yapıldı ¹³

0: Adezyon yok

1: Güçlü olmayan, diseksiyonla kolayca ayrılabilen adezyon (kas ve sklera adezyonu çok az)

2: Orta derecede adezyon (kas ve sklera adezyonu orta düzeyde)

3: Güçlü adezyon (diseksiyonla zor ayrılan ya da hiç ayrılmayan) (kas ve sklera bir bütün halinde)

Fibrosis değerlendirmesi aşağıdaki gibi yapıldı ¹³

0: Fibrosis yok

1: Orta derecede perimüsküler fibrotik reaksiyon

2: Kolayca belirlenebilen kalın kollajen bandları

3: İyi gelişmiş yoğun kollajen bandları

4. Büyük alanları dolduran ciddi fibrotik yanıt

Lökosit infiltrasyonu değerlendirilirken her kesitte, kasın bulunduğu randomize 10 alanda bulunan lökositler sayıldı (400 büyütmede). Yapılan sayımlar aşağıdaki skalaya göre kaydedildi. Daha sonra her kesit için elde edilen 10 rakamın ortalaması kıyaslama için kullanıldı ⁵⁸.

0: Lökosit yok

1: 1-10 lökosit

2: 11-45 lökosit

3: >45 lökosit

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Mitomisin C, infliksimab ve kontrol gruplarının birbirleri ile olan karşılaştırması non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

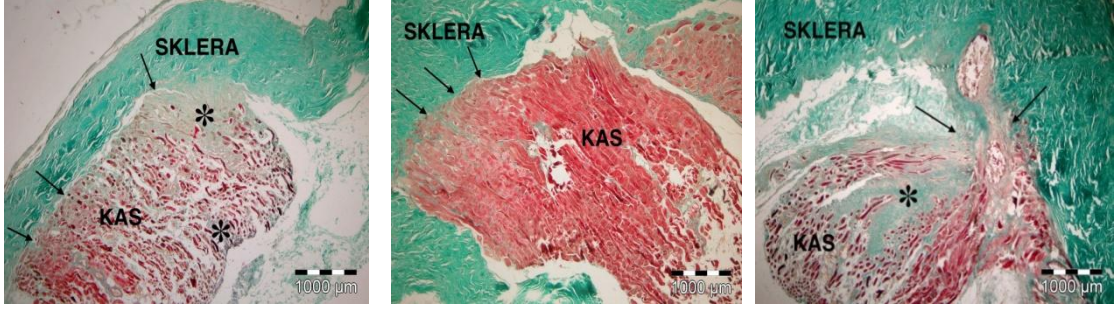
BULGULAR

Çalışmamızda Mitomisin C (grup 1) ve İnfliksimab (grup 2) kendi kontrol gruplarıyla Mit-C kontrol (grup1a) ve İnf. kontrol (grup 2a) ile karşılaştırıldı. İlaçlar üst rektus cerrahi sahasında kas-sklera arasında adezyon oluşumu, kasta meydana gelen fibrozis ve lökosit infiltrasyonu açısından deneysel olarak değerlendirildi.

Fibrozis oluşumu açısından değerlendirildiğinde grup 2 de diğer tüm gruplara göre belirgin azalma görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,005$) (Tablo 1, Resim 9a,9b,9c, Grafik 1).

Tablo 1: Fibroz oluşumunun gruplar ve kontrolleri arasındaki p değerleri ($p<0,05$) Mit-C: Mitomisin C, İnf: İnfliksimab

Mann Whitney U testi	Mit-C ve kontrol grubu	İnf. ve kontrol grubu
P değeri	0.853	0.005

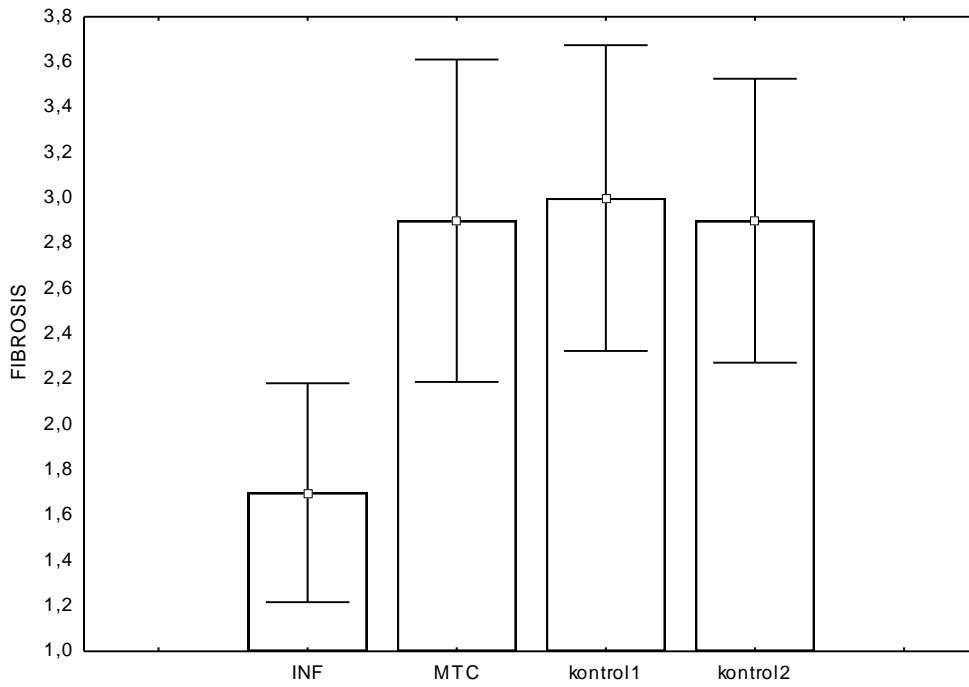


Resim 9a

Resim 9b

Resim 9c

Kontrol grubu (9a) ile, İnfliximab (9b) ve Mitomisin-C (9c) gruplarında kas dokusu içerisinde yer alan fibrosis alanları (*) izleniyor. Kas ve sklera arası adezyon (oklar) görülüyor. (Masson Trikrom x 40)

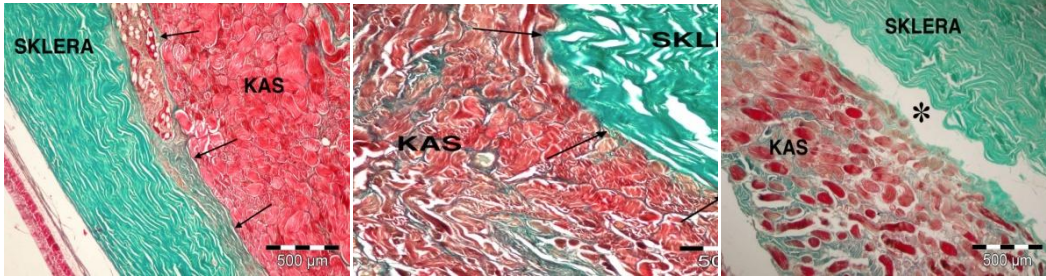


Grafik 1: Fibrosis oluşumu ve gruplar arasındaki ortalamalar ve standart sapmaları (INF: İnfliksimab, MTC: Mitomisin C, Kontrol 1: İnfliksimab kontrol grubu Kontrol 2: Mitomisin C kontrol grubu)

Adezyon oluşumunda grup 1 ve grup 1a arasında azalma mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,280$). Grup 2 ve grup 2a arasında da adezyonda azalma mevcuttu. Bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,579$) (Tablo 2, Şekil 10a,10b,10c)

Tablo 2: Kas ve sklera arasında adezyon oluşumunun gruplar ve kontrolleri arasındaki p değerleri ($p<0,05$)

Mann Whitney U testi	Mit-C ve kontrol grubu	İnf. ve kontrol grubu
P değeri	0.280	0.579

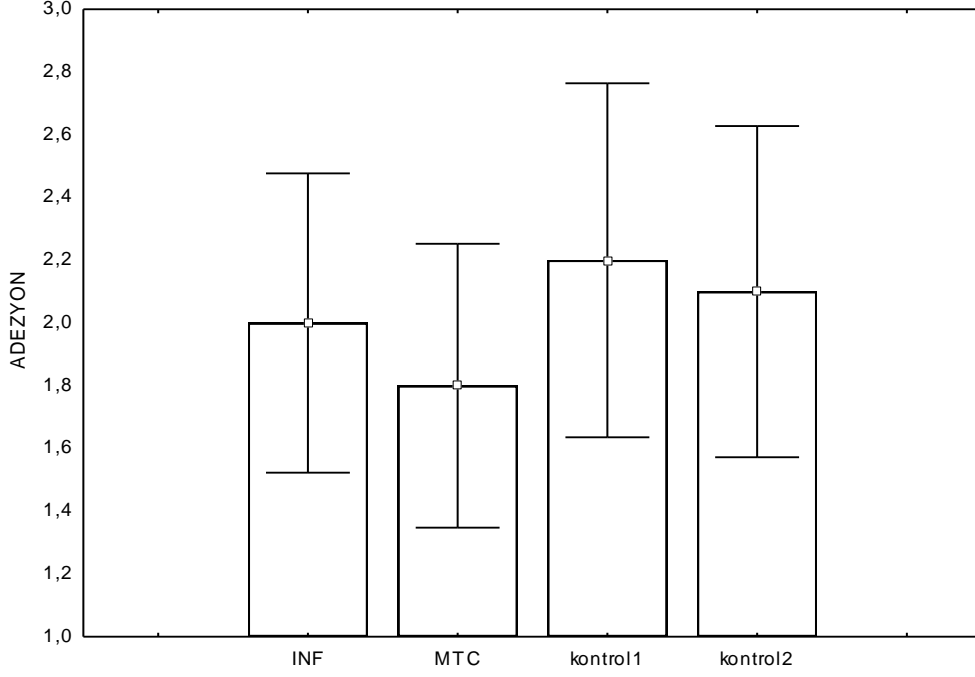


Resim 10a

Resim 10b

Resim 10c

Kontrol grubu (10a) ve İnfliximab (10b) gruplarında kas (kas) ile sklera (sklera) arasındaki adezyon (oklar) izlenirken, Mitomisin-C (10c) grubunda adezyon bulunmuyor (*). (Masson Trikrom x 100)

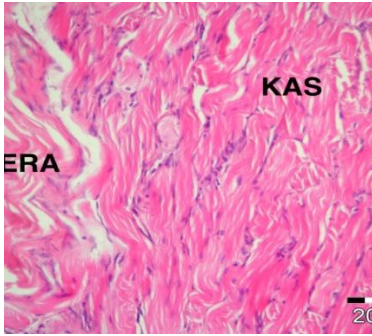


Grafik 2 : Adezyon oluşumu ve gruplar arasındaki ortalamalar ve standart sapmaları (INF: İnfliksimab, MTC: Mitomisin C, Kontrol 1: İnfliksimab kontrol grubu Kontrol 2: Mitomisin C kontrol grubu)

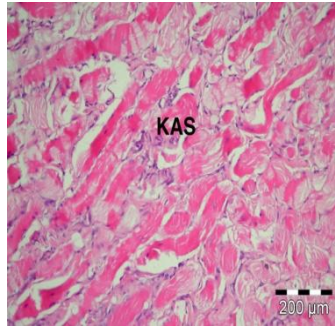
Lökosit infiltrasyonu açısından gruplar arasında önemli bir fark yoktu. Grup 1 ve grup 1a arasında p değeri 0,796 idi; sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 2 ve grup 2a'nın p değeri 0.739 idi; sonuç istatistiksel olarak da anlamlı değildi (Tablo 3, Şekil 3a,3b,3c Grafik 3).

Tablo 3: Kasa lökosit infiltrasyonunun gruplar ve kontrolleri arasındaki p değerleri
($p < 0.05$)

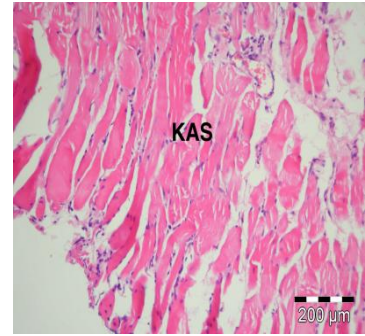
Mann Whitney U testi	Mit-C ve kontrol grubu	İnf. ve kontrol grubu
P değeri	0.796	0.739



Resim 11a

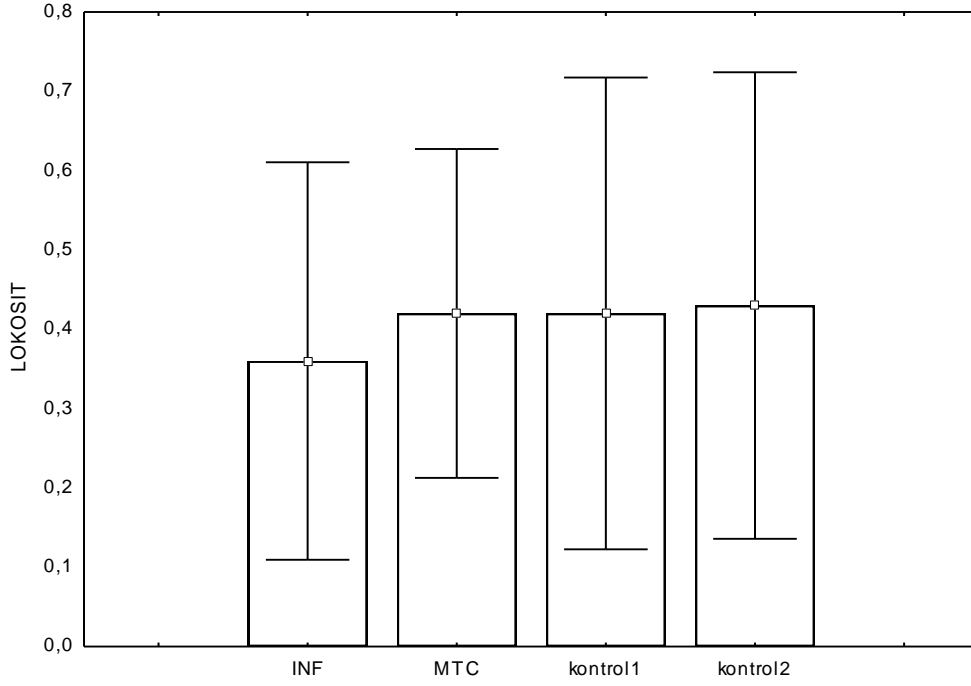


Resim 11b



Resim 11c

Kontrol grubu (11a) ile, dokusu (kas) ve yer yer sklera (sklera) izleniyor.
(Hematoksilen Eosin İnfliximab (11b) ve Mitomisin-C (11c) gruplarında kas x 200)



Grafik 3: Lökosit oluşumu ve gruplar arasındaki ortalamalar ve standart sapmaları (INF: İnfliksimab, MTC: Mitomisin C, Kontrol 1: İnfliksimab kontrol grubu Kontrol 2: Mitomisin C kontrol grubu)

TARTIŞMA

Adezyon, dokular arasında herhangi bir nedenle ortaya çıkan yapışıklıklardır. Şaşılık cerrahisi esnasında veya sonrasında bu yapışıklıklar konjonktiva, tenon kapsülü, intermusküler membran, orbita yağ dokusu, sklera ve ekstraoküler kas dokuları arasında olabilir. Bu yapışıklıklar uygunsuz cerrahi yaklaşım, aşırı kanama, koter kullanımı, sütün reaksiyonu, ameliyat sonrası enfeksiyon oluşumu, adale kapsülünün zedelenmesi, orbita septumunun yırtılması sonucu yağ dokusunun ameliyat sahasına gelmesi, aynı bölgeye birden fazla işlem veya çoklu cerrahi yapılması nedeniyle olabilmektedir. Fibrozis ise ekstraoküler kaslarda meydana gelen enflamasyon ve takibindeki kontraktürdür. Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve bunun sonucunda skar gelişmesi, cerrahi başarıyı olumsuz etkileyen en önemli problemlerden biridir. Ameliyat sonrası adezyon, fibrozis ve bunların sonucunda gelişecek olan skardan kaçınmak için cerrahi sırasında dokuların iyi ve özenli bir diseksiyonla ayrılması, temiz bir ortamda kas cerrahisinin yapılması, kanama kontrolü sağlanması, olabildiğince koter kullanımından kaçınılması gereklidir. Cerrahi sonunda da açılan dokular anatomiye uygun olarak kapatılmalıdır ^{1,2,7,37} .

Uygun bir cerrahi teknik kullanılmasına rağmen adezyon ve fibrozis cerrahi sonrası karşımıza çıkabilmektedir. Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon, fibrozis ve skarın azaltılması için literatürde birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Bunların bazılarında kas ile sklera arasında mekanik bariyer oluşturarak adezyonu azaltmak amaçlanmıştır ^{4-9,15-21} . Bu materyallerin bazılarında enfeksiyon oluşumuna yatkınlıkları, uygulamalarının pratik olmaması kullanımlarını kısıtlamıştır. Bazılarında ise anti-fibrotik ajanların doğrudan skar önleyici etkisinden yararlanılması hedeflenmiştir ²²⁻⁵⁷ . Biz çalışmamızda anti-fibrotik etkili ajanlardan Mitomisin C (Mit-C) ve İnflksimab'ı (İnf) karşılaştırarak araştırdık. Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon ve fibrozis oluşumunun azaltılması düşüncesi 1960'ların sonunda başlamıştır ³ . 1990'lı yıllardan itibaren birçok çalışmacı birçok materyal ve ilacı deneysel ve klinik çalışmalarda denemişlerdir. Şaşılık cerrahisi sonrası adezyon ve fibrozis oluşumunun azaltılması fikri günümüzde de güncelliğini korumaktadır.

Güncelliğini korumasının nedeni ise henüz hiçbir yöntemin yeterli popülerliğe ulaşamamasıdır.

Mit-C oftalmoloji pratiğinde sıkça kullanılan anti-neoplastik bir ajandır. Özellikle trabekülektomide cerrahi sonrası skar oluşumunu azaltıp, blebin ömrünü artırarak cerrahinin başarısını artırmaktadır ⁴⁸. Ayrıca pterjium cerrahisinde rekürrensi azaltmak için ^{23,27,28} korneal refraktif cerrahide haze oluşumunu önlemek için ²³, eksternal dakriosistorinostomi cerrahisinde osteotomi alanının kapanmasını önlemek ve nüksü azaltmak için ^{33,34,35,37,38} konjonktival neoplazilerde, uygulanan cerrahiye ek olarak nüksü azaltmak için kullanılmaktadır ^{23,31,32}. Bunların yanında restriktif şaşılık olgularında ve deneysel hayvan çalışmalarında cerrahi sonrası adezyon ve skar oluşumunu azaltmak için pek çok deneysel çalışmada ve klinik pratikte de kullanılmaktadır.

Biz de deneysel bir hayvan çalışması planlayarak Mit-C'nin cerrahi sonrası adezyon ve fibrozis oluşumunun azaltılması üzerindeki etkisini, oftalmolojide kullanımı ve bilinirliği daha az olan bir TNF alfa inhibitörü olan İnfliksımab ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürde çalışmalara baktığımızda Kersey ve ark. ⁴⁵ restriktif şaşılığı olan çoklu cerrahi geçirmiş, 2 olguluk bir çalışma bildirmiş ve kombine olarak amniyon membranı ile Mit-C kullanarak adezyon ve fibroziste azalma saptamıştır. Chen ve ark. ⁴⁶ 14 olguluk restriktif şaşılık çalışmasında standart dozda (0,2 mg/ml) uygulanan Mit-C'yi adezyonun azaltılmasında başarılı bulmuş ve hiçbir komplikasyon bildirmemiştir. Eşme ve ark.'nın ⁴² hayvan modelinde yaptıkları bir çalışmada Mit-C ile daha fazla olmak üzere hem Mit-C hem de 5 FU ile cerrahi sonrası adezyon oluşumunda istatistiksel olarak azalma saptamışlardır. Cruz ve ark.'nın yaptıkları ⁵⁴ bir hayvan çalışmasında topikal Mit-C kullanımının cerrahi sonrası adezyonun azaltılmasında başarılı olduğu bildirilmiştir. Oh ve ark.'nın ⁵³ yaptıkları başka bir deneysel çalışmada 0.1 ve 0,2 mg/ml dozunda kullanılan Mit-C, adezyon oluşumunun azaltılmasında kontrol gruplarına göre önemli oranda azalma sağlamıştır.

Literatürdeki bu çalışmalar Mit-C'nin adezyonun azaltılmasında başarılı olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmacılar Mit-C'yi fibrozis oluşumunda etkisiz bulduklarını bildirmiştir. Brooks ve ark. ⁵² yaptıkları hayvan çalışmasında 0,5 mg/ml dozunda Mit-C uygulanan tavşanlarda cerrahi sonrası fibroziste artış

saptamışlar ve bu artışı episkleral fibroblastların davranışının daha farklı olmasına bağlamışlardır. Demirel ve ark.¹⁹ yaptıkları deneysel çalışmada Mit-C kontrol grubuna göre adezyon oluşumunu azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, fibrozis oluşumunu azaltmada ise kontrol grubuna göre başarılı bulunmuş ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışma cerrahiye bağlı adezyon ve fibrozisi artırmak için derin sklerotomi tekniği ile yapılmıştır. Biz çalışmamızda adezyon ve fibrozisin artırılmasına gerek görmedik zira karşılaştırılan materyaller standart cerrahilerde şaşılık hastalarına kullanılması düşünülen materyallerdi. Minguini ve ark.⁴⁹ yaptıkları hayvan çalışmasında 0.4 mg/ml dozunda cerrahi esnasında uygulanan Mit-C' nin adezyonu azaltmadığını bildirmişler, fibrozis oluşumunda da artış bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda Mit-C'nin deneysel şaşılık cerrahisi sonrasında adezyon oluşumunu azalttığını gözledik. Fakat bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aldığımız bu sonuç literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile de paralellik göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca Mit-C'nin fibrozis oluşumunu da azalttığı görülmüştür. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumluyken, bazılarıyla da çelişmektedir.

Bizim çalışmamızda kasta oluşan inflamasyon lökosit infiltrasyonunun şiddetinin değerlendirilmesi ile yapılmış ve Mit-C'nin lökosit infiltrasyonunu azaltmadığı gösterilmiştir. Minguini ve ark.⁴⁹ Mit-C'nin cerrahi sonrası enflamasyonu azaltmadığını bildirmiştir. Brooks ve ark.⁵² Mit-C'nin 0,5 mg/ ml dozunda daha uzun sürede uygulandığında inflamasyonda artırıcı etki gördüklerini bildirmişler. Eşme ve ark.⁴² Mit-C ve 5 FU'ü kullanmışlar ve Mit-C ile granülasyon dokusunda dolayısıyla enflamasyonda kontrol grubunda düşüş bildirmişler. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumluyken, bazılarıyla da çelişmektedir.

Çalışmamızda Mit-C'yi kıyasladığımız İnfliksimab bir TNF alfa blokörüdür. TNF alfa kollajen biyosentezini, prostaglandin salınımını, fibroblast aktivitesini ve yeni damar oluşumunu uyaran; makrofajlar tarafından sentezlenen bir sitokindir. İnfliksimab TNF alfa'nın monoklonal bir antikorudur. Behçet hastalığı, psöriyazis, sarkoidoz, seronegatif spondiloartropatiler, inatçı çocukluk çağı üveitleri, jüvenil idiopatik artrit'te sistemik ve göz bulgularının tedavisinde steroidlere alternatif olarak kullanılmaktadır⁶⁸⁻⁷⁴.

İnfliksımab enflamasyona sekonder gelişen kuru göz semptomlarının tedavisinde ve tiroid orbitopatinin göz bulgularının tedavisinde faydalı bulunmuştur ^{73,74}. Adan ve ark. ⁷⁵ yaptıkları çalışmada 23 yaşında diffüz subretinal fibrosis sendromlu bir olguda intravenöz uyguladıkları İnfliksımab'ın yeni damar oluşumunu engelleyerek subretinal fibrozisi önlediğini göstermiştir. Pham ve ark. ⁷⁶ yaptıkları çalışmada periferik ülseratif keratitli crohn hastası olan 3 olguda intravenöz uygulanan İnfl.'ın enflamasyonda, ağrıda azalma ve görme keskinliğinde de artış sağladığını bildirmiştir. İnfl.'ın yara iyileşmesini geciktirici etkisinden dolayı cerrahi sonrası skar gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür ve glokom filtran cerrahisinde deneysel hayvan çalışmasında kullanıldığında postoperatif fibrozisin önlenmesinde başarılı bulunmuştur ⁶⁶.

Uçar ve ark. bu çalışmada filtran glokom cerrahisinde İnfliksımab kullanarak, bu ajanın konjonktiva ve tenon dokularındaki fibroblastik aktiviteleri üstüne etkilerini incelemişlerdir ⁶⁶. 2 mg/ml ve 5 mg/ml dozlarında 3 ve 5 dakikalık sürelerde topikal ve subkonjonktival olarak İnfliksımab uygulanmıştır. Çalışma sonunda tenon ve konjonktivanın fibroblastik aktivitesinin doz ve süreye bağlı olarak topikal infliksımab uygulaması ile yani İnfliksımabın sponga emdirilerek cerrahi alana uygulanması ile azaldığı gözlemlenmiştir. Subkonjonktival uygulama ile fibroblastik aktivitede azalma olmamıştır.

Biz çalışmamızda İnfl'ı 5mg/ml dozunda 5 dakika boyunca cerrahi alanda ekstraoküler kas altına sponge ile uyguladık. Literatürdeki tek benzer çalışmanın ⁶⁶ bu doz ve sürede en etkin sonucu almış olması nedeniyle biz de topikal yolla 5 mg/ml/ 5dak. dozu ve süresinde uygulamamızı gerçekleştirdik. Bu dozda herhangi bir oküler veya sistemik yan etki ile karşılaşılmamıştır. İnfl.'ın cerrahi alana uygulanması sonrası adezyon oluşumunda kontrol grubuna göre azalma mevcuttu ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak elde edilen adezyon oluşumundaki azalma Mit-C kadar fazla değildi. İnfl. kullanılan grupta fibrosis oluşumu ise kontrol grubuna ve Mit-C grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az idi. Literatürdeki benzer çalışmayla kıyaslandığında çalışmamız adezyon ve fibrosis oluşumunun önlenmesi açısından diğer çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamıza lökosit infiltrasyonunu azaltma açısından bakıldığında İnfliksımab etkili bulunmamış ve kontrol grubu ile de arasında bir fark bulunmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfliksımab'ın şaşılık cerrahisindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışma bilginiz dahilinde bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışma literatürdeki ilk çalışma olmaktadır.

Günümüzde şaşılık cerrahisinde meydana gelen adezyon, fibrozis ve bunlara bağlı oluşan skarın azaltılması için kullanılan materyaller ve ilaçlar ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır. Bu yüzden adezyon ve fibrozis oluşumunun azaltılmasında etkili olan, uygulanması kolay, sistemik ve lokal yan etkileri az olan veya hiç olmayan, kolay ulaşılabilen, daha spesifik ve yeni ajanların bulunması gereklidir.

Bir TNF alfa blokeri olan İnfliksımab'ın artan doza bağlı daha güçlü antifibroblastik etki göstermesi, sistemik ve göze ait yan etkilerinin düşük olması, hedef bölgeye daha spesifik ⁶⁶ etki göstermesi, uygulamasının kolay olması gibi özelliklerinden dolayı şaşılık cerrahisinde adezyon ve fibrozisin azaltılmasında iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ilacın fiyatının yüksek oluşu ve kolay ulaşımının olmaması dezavantajlarıdır. İnfliksımab'ın şaşılık cerrahisindeki kullanımının yaygınlaşabilmesi için daha fazla sayıda hayvan üzerinde özellikle toksisite ve olası oküler yan etkiler açısından elektron mikroskopik çalışmaların yapılması ve sonrasında da klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dunlap EA. Surgery of muscle adhesions and effects of multiple operations. BrJ Ophthalmol 1974; 58: 307-12.
2. The Strabismus Minute Vol. 1 page:130-135. (www.telemedicine.org) 24.04.2012
3. Dunlap EA. Plastic implants in muscle surgery: a study of the possible use of plastic materials in the management of extraocular motility restrictions. Trans Am Ophthalmol Soc. 1967; 65: 393-470.
4. Sondhi N, Ellis FD, Hamed LM, Helveston EM. Evaluation of an absorbable muscle sleeve to limit postoperative adhesions in strabismus surgery. Ophthalmic Surg. 1987; 18: 441-3.
5. Sondhi N, Koseoglu ST, Bonnin JM, Fahad B. Polydiaxonon prevents adhesions in the rabbit model: A pilot report. J AAPOS 1998; 2: 214-7.
6. Hwang JM, Chang BL. Delayed reattachment of extraocular muscles in rabbits using thin polytetrafluoroethylene. Ophthalmic Surg Lasers 1997; 28(1): 59-64.
7. Özkan B ,Kır E, Culhacı N, Dayanır V. The effect of seprafilm on adhesions in strabismus surgery- an experimental study . J AAPOS 2004; 8: 46-49.
8. Hwang JM, Chang BL., Use of physical barriers for delayed adjustable strabismus surgery: the effect of interceed and polyglactin 910 mesh. Br J Ophthalmol. 1996 Aug; 80(8) :759-62.
9. Choung HK, Hwang JM. The use of surgi wrap in delayed adjustable strabismus surgery.Am J Ophthalmol 2005; 140: 433- 435.
10. Fulga V, Koren R, Ezov N, Gal R, Nimrod A, Savir H. Sodium hyaluronate as a tool in strabismus surgery in rabbits. Ophthalmic Surg Lasers 1996; 27(3): 228-33.
11. Searl SS, Metz HS, Lindahl KJ. The use of sodium hyaluronate as a biologic sleeve in strabismus surgery. Ann Ophthalmol 1987; 19(7): 259-62.
12. Ferreira RC, Lamberts M, Moreira JB, Campos MS. Hydroxypropylmethylcellulose and sodium hyaluronate in adjustable strabismus surgery. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1995; 32(4): 239-42.

13. Choi Y, Lee J, Lee JE, Jung H, Effect of bevacizumab on strabismus surgery in rabbits, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(9): 4585-4588.
14. De Carvalho LE, Alves MR, da Silva MA, Gaal Vadas MF. Experimental strabismus surgery using triamcinolone: outcomes and effects on inflammatory response. *Arq. Bras. Oftalmol* 2007; 70 (2): 85-88.
15. Kassem RR, Abdel-Hamid MA, Khodeir MM. Effect of lyophilized amniotic membrane on the development of adhesions and fibrosis after extraocular muscle surgery in rabbits. *Curr Eye Res.* 2011 Nov; 36(11): 1020-7.
16. Mehendale RA, Dagi LR. Amniotic membrane implantation to reduce extraocular muscle adhesions to a titanium implant. *J AAPOS.* 2011 Aug; 15(4): 404-6.
17. Sheha H, Casas V, Hayashida Y, The use of amniotic membrane in reducing adhesions after strabismus surgery, *J AAPOS.* 2009 Feb; 13(1): 99-101.
18. Strube YN, Conte F, Faria C, Yiu S, Wright KW. Amniotic membrane transplantation for restrictive strabismus. *Ophthalmology.* 2011 Jun; 118(6): 1175-9.
19. Demirel S, Atilla H, Okcu Heper A, Erkam N. Effects of amniotic membrane on wound healing and adhesions in experimental strabismus surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2009 Nov-Dec; 19(6): 899-904.
20. Sheha H, Casas V, Hayashida Y. The use of amniotic membrane in reducing adhesions after strabismus surgery. *J AAPOS.* 2009 Feb;13(1):99-101.
21. Tseng SC, Espana EM, Kawakita T, Di Pascuale MA, Li W, He H, Liu TS, Cho TH, Gao YY, Yeh LK, Liu CY. How does amniotic membrane work? *Ocul Surf.* 2004 Jul; 2(3): 177-87.

22. Steven D. Gray MD, Nathan Tritle MD, Wenhua Li MS. The Effect of mitomycin on extracellular matrix proteins in a rat wound model. *The Laryngoscope*. 2000; 113 (2): 237–242.
23. Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. Mitomycin: Clinical Applications in Ophthalmic Practice. *Drugs* 2006; 66: 321-340.
24. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-316.
25. Peng TK, Migdal CS. Current techniques in wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996; 7: 24-33.
26. Önel M, Pehlivanlı Z, Hasanreisioğlu B. Enhancement of the success rate in trabeculectomy: large area mitomycin-c application, *Glo-Kat* 2006; 1: 712-714.
27. Uğurbaş SH, Kargı Ş, Alpay A, Güney T. Pterygium tedavisinde sütürsüz konjonktiva otogrefti. *T. Oft. Gaz.* 2007; 37: 333-337.
28. Murakami M, Mori S, Kunitomo N. Studies on the pterygium: V. Follow-up information of mitomycin C treatment. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1967; 71: 351-8.
29. Blonie W, Monica A. Limbal stem cell deficiency following topical mitomycin c treatment of Conjunctival-Corneal intraepithelial neoplasia, *Am J Ophthalmol*. 2004 May; 84(4): 950-951.
30. Ceylan O, Uysal Y, Erdurman F.C, Mutlu M. F, Özge G. Clinical and histopathological analysis of conjunctival tumors, *Gülhane Tıp Derg.* 2010; 52: 248-251.
31. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49: 3-24.
32. McKelvie PA, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria JD. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 168-73.
33. Kao SCS, Liao CL, Tseng JH. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin c *Ophthalmology*. 1997; 104: 86-91.

34. Yeatts EP, Neves RB: Use of mitomycin C in repeat dacryocystorhinostomy. *Ophtal plast reconstr surg.* 1999; 15: 19-22.
35. Uğurbaş SH, Zilelioğlu G, Sargon MF, Anadolu Y, Histopathologic effects of mitomycin c on endoscopic transnasal dacryocystorhinostomy. *Ophtal Surg Lasers.*1997; 28: 300-4.
36. Yıldırım C, Yaylali V, Eşme A, Özden S. Long-term results of adjunctive use of mitomycin c in external dacryocystorhinostomy, *İnt Ophthalmol.* 2007; 27(1): 31-5.
37. Liao SL, Kao SC, Tseng JH, Results of intraoperative mitomycin c application in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol.* 1997; 84: 903-6.
38. Kao SC, Liao CL, Tseng JH, Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin c. *Ophthalmology.* 1997; 104: 86-91.
39. Sugandhi P, George RE. Use of combination therapy of topical mitomycin C and cyclosporine a as an adjunct to surgery for corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. *Cornea.* 2011 Apr; 30(4): 486-7.
40. Santhiago MR, Netto MV, Wilson SE. Mitomycin C: biological effects and use in refractive surgery. *Cornea.* 2012 Mar; 31(3): 311-21.
41. Fishman PH, Repka MX, Gren WR, D'Anna SA, Guyton DL. A primate model of anterior segment ischemia after strabismus surgery. The role of conjunctiva. *Ophthalmology.* 1990; 97: 456-61.
42. Eşme A, Yıldırım C, Tatlıpınar S, Düzcan E, Yaylali V, Özden S, Effects of intraoperative sponge mitomycin c and 5- fluorouracil on scar formation following strabismus surgery in rabbits. *Strabismus.* 2004; 12 (3): 141-148.
43. Cruz OA, Matkovich L. Brooks SE, Ribeiro GB, Archer SM, Elnor VM, Del Monte MA. Fat adherence syndrome treated with intraoperative mitomycin-c: a rabbit model. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1996; 33(1): 21-7.

44. Ohtsuki H, Hasebe S, Okuda Y, Ogou T. Is mitomycin effective in preventing muscle migration after hang-back recession in a rabbit model? *Ophthalmologica*. 1997; 211(6): 373-9.
45. Kersey JP, Vivian AJ Mitomycin and amniotic membrane: a new method of reducing adhesions and fibrosis in strabismus surgery. *Strabismus*. 2008 Jul-Sep;16(3):116-8.
46. Chen PL, Chen WY, Lu DW. Evaluation of mitomycin C in reducing postoperative adhesions in strabismus surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005 Oct; 21(5): 406-10.
47. Cengiz Y, Altintas O, Manav Ay G, Çağlar Y. Comparison of the effectiveness of mitomycin and Viscoat on delayed adjustable strabismus surgery in rabbits. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Sep-Oct; 15(5): 530-5.
48. Mahindrakar A, Tandon R, Menon V, Sharma P, Khokhar S. Effectiveness of mitomycin c in reducing reformation of adhesions following surgery for restrictive strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001 May-Jun; 38(3): 131-5.
49. Minguini N, Monteiro de Carvalho KM, Akaishi PM, De Luca IM. Histologic effect of mitomycin c on strabismus surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct; 41(11): 3399-401.
50. Mora JS, Sprunger DT, Helveston EM, Evan AP. Intraoperative sponge 5-fluorouracil to reduce postoperative scarring in strabismus surgery. *J AAPOS*. 1997 Jun; 1(2): 92-7.
51. Cruz OA. Evaluation of mitomycin to limit postoperative adhesions in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996 Mar-Apr; 33(2): 89-92.
52. Brooks SE, Ribeiro GB, Archer SM, Elner VM, Del Monte MA. Fat adherence syndrome treated with intraoperative mitomycin: a rabbit model. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996 Jan-Feb; 33(1): 21-7.

53. Oh SO, Chang BL, Lee J. Effects of mitomycin c on delayed adjustment in experimental strabismus surgery. *Korean J Ophthalmol.* 1995 Jun; 9(1): 51-8.
54. Cruz OA, Matkovich L. Effects of intraoperative topical mitomycin c on strabismus surgery in the rabbit: a preliminary study. *Ophthalmic Surg* 1995; 26(3): 237-40.
55. Urban RC Jr, Kaufman LM. Mitomycin in the treatment of hypertrophic conjunctival scars after strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1994 Mar-Apr; 31(2): 96-8.
56. Eşme A, Yıldırım C, Tatlıpınar S, Düzcan E, Yaylalı V, Özden S, Effects of intraoperative sponge mitomycin c and 5- fluorouracil on scar formation following strabismus surgery in rabbits. *Strabismus.* 2004; 12(3): 141-148.
57. Oh SY, Park DW, Chang BL. The effect of mitomycin-C on the healing process in rabbit extraocular muscle surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30(4): 305-9.
68. Aytacoglu BN, Calikoglu M, Tamer L, Coskun B, Sucu N, Kose N, Aktas S, Dikmengil M. Alcohol-induced lung damage and increased oxidative stress. *Respiration,* 2006; 73(1): 100-104.
59. Irvin TT. Wound healing. *Arch Emerg Med.* 1985; 2(1): 3-10.
60. Bazin S, Pelletier M. The influence of chemical mediators of acute inflammation on the cells subacute inflammation. *Agents and Actions.* 1973; 3: 317-22.
61. Mitchell RN, Cotran RS. Repair: cell regeneration, fibrosis, and wound healing. In *Basic pathology* Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. WB Saunders Company. 1997; 6: 47-60.
62. Stein HD, Keiser HR. Collagen metabolism in granulating wounds. *J Surg Res.* 1971; 11(6): 227-83.
63. L Adelman-Grill BC, Wach F, Cully Z: Chemotactic migration of normal dermal fibroblasts towards epidermal growth factor and its modulation by platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. *Eur J Cell Biol.* 1990; 51: 322–6.

64. Cunliffe IA, Richardson PS, Rees RC, Rennie IG: Effect of tnf, il-1, and il-6 on the proliferation of human tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79: 590–5.
65. Fahey TJ, Sherry B, Tracey KJ, et al: Cytokine production in a model of wound healing: the appearance of mip-1, mip-2, cachectin/tnf and il-1. *Cytokine.* 1990; 2: 92–9.
66. Uçar D, Ocakoğlu Ö, Solakoğlu S. Tavşan gözlerinde cerrahi yara iyileşme sürecinde lokal tnf alfa inhibisyonunun konjonktiva ve tenon fibroblast aktivitesine etkisinin histolojik olarak incelenmesi (Deneysel ön çalışma). *T. Oft. Gaz.* 2009; 39: 197-204.
67. Dedeoğlu D.B Tnf ve ilhibitörleri Syf: 2-10. (www.ctf.edu.tr/farma/tnf.pdf 21.04.2012).
68. Adán A, Sanmartí R, Burés A, Casaroli-Marano RP. Successful treatment with infliximab in a patient with Diffuse Subretinal Fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(3): 533-4.
69. Takamoto M, Kaburaki T, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H. Long-term infliximab treatment for Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2007; 51(3): 239-40.
70. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(7): 903-12.
71. Ali A, Samson CM. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18(6): 476-80.
72. Mangge H, Heinzl B, Grubbauer HM, El-Shabrawi Y, Schauenstein K. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol Int.* 2003; 23(5): 258-61.
73. Cordero-Coma M, Anzaar F, Sobrin L, Foster CS. Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15(2): 99-104.

74. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit*. 2005; 24(2): 117-119.
75. Adan A, Sanmarti R, Succedsful treatment with infliximab in a patient with Diffuse Subretinal Fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(3): 533-4.
76. Pham M, Chow CC, Badawi D, Tu EY. Use of infliximab in the treatment of peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Am J Ophthalmol*. 2011 Aug; 152(2): 183-188.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Mit-C: Mitomisin C

İnf: İnfliksimab

Ark: Arkadaşları

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa no
RESİM 1 Mitomisin C	17
RESİM 2 TNF alfa inhibitörü infliksimab	17
RESİM 3 Kapak spekulumunun takılması ve povidon iyot ile cilt temizliği	18
RESİM 4 Üst rektus kasından kroşe geçirilip, sütür geçilmesi	19
RESİM 5 İlaçların sponge emdirilerek kas insesiyosunun altı uygulanması	19
RESİM 6 Konjonktivanın kapatılarak cerrahi işlemin sonlandırılması	19
RESİM 7 Konjonktiva- kas- sklera yapışma yerinin bulbustan diseksiyonla çıkarılması	20
RESİM 8 Konjonktiva- kas-sklera yapışma yeri	20
RESİM 9 a,9b, 9c Kontrol grubu (9a) ile, İnfiksimab (9b) ve Mitomisin-C (9c) gruplarında kas dokusu içerisinde yer alan fibrosis alanlarının karşılaştırılması	24
RESİM 10a,10b,10c Kontrol grubu (10a), İnfiksimab (10b) ve Mitomisin-C (10c) gruplarında kas ile sklera arasında adezyonun karşılaştırılması	26
RESİM 11a, 11b, 11c Kontrol grubu (11a) ile, İnfliksimab (11b) ve Mitomisin-C (11c) gruplarında kas dokusu ve yer yer sklera izleniyor	27

TABLolar VE GRAFİK DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1 Fibroz oluşumunun gruplar ve kontrolleri arasındaki p değerleri	23
Tablo 2 Kas ve sklera arasında adezyon oluşumunun gruplar ve kontrolleri arasındaki p değerleri	25
Tablo 3 Kasa lökosit infiltrasyonunun gruplar ve kontrolleri arasındaki p değerleri	27
Grafik 1 Fibrozis oluşumu ve gruplar arasındaki ortalamalar ve standart sapmaları	24
Grafik 2 Adezyon oluşumu ve gruplar arasındaki ortalamalar ve standart sapmaları	26
Grafik 3 Lökosit oluşumu ve gruplar arasındaki ortalamalar ve standart sapmaları	28