

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana Vidić

**REVIZIJA FILTRACIJSKOG
JASTUČIĆA METODOM
SUBKONJUKTIVALNOG
„NEEDLINGA“ S 5-FU**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana Vidić

**REVIZIJA FILTRACIJSKOG
JASTUČIĆA METODOM
SUBKONJUKTIVALNOG
„NEEDLINGA“ S 5-FU**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za oftalmologiju

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Dubravka Biuk, dr. med., specijalist oftalmologije, subspecijalist glaukomatolog, Zavod za oftalmologiju, KBC Osijek, naslovni docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Rad ima: 23 lista i 3 tablice

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Dubravki Biuk, dr. med. na stručnom vodstvu, strpljivosti i zalaganju tijekom pisanja diplomskoga rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, bratu i sestri te rodbini koji su mi bili podrška tijekom studiranja i pisanja diplomskoga rada.

Zahvaljujem svim svojim dragim prijateljima, poznanicima, kolegama na studiju na razumijevanju i potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Fiziologija cirkulacije očne vodice.....	1
1.2. Glaukom	1
1.2.1. Podjela glaukoma	1
1.2.2. Terapija glaukoma.....	2
1.3. Trabekulektomija.....	2
1.3.1. Argumenti za trabekulektomiju i protiv trabekulektomije.....	3
1.3.2. Komplikacije trabekulektomije	3
1.3.3. Antimetaboliti.....	3
1.4. Revizijski zahvat.....	5
1.4.1. Operativni protokol	5
2. HIPOTEZA	7
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	8
4. ISPITANICI I METODE.....	9
4.1. Ustroj studije.....	9
4.2. Ispitanici	9
4.3. Metode	9
4.4. Statističke metode.....	9
5. REZULTATI.....	10
6. RASPRAVA	13
7. ZAKLJUČAK	17
8. SAŽETAK	18
9. SUMMARY.....	19
10. LITERATURA	20
11. ŽIVOTOPIS.....	23

1. UVOD

1.1. Fiziologija cirkulacije očne vodice

Nepigmentirani epitel na nastavcima zrakastog tijela proizvodi i izlučuje očnu vodicu u stražnju očnu sobicu. Očna vodica cirkulira između leće i šarenice te kroz zjencični otvor utječe u prednju očnu sobicu. Dva su puta otjecanja očne vodice iz prednje očne sobice: trabekularni put i uveoskleralni put. Trabekularnim otjecanjem očna vodica napušta očnu jabučicu kroz trabekulum, Schlemmov kanal i sabirne kanaliće te dalje nastavlja put episkleralnim venama do sistemske cirkulacije. Najveći dio očne vodice otječe tim putem. Uveoskleralnim otjecanjem očna vodica kroz korijen šarenice ulazi u cilijarno tijelo i suprakoroidalni prostor, odakle se venskom cirkulacijom cilijarnog tijela, žilnice i bjeloočnice odvodi iz očne jabučice.

Fina regulacija proizvodnje, cirkulacije i otjecanja očne vodice održava normalan tlak (tonus) očne jabučice koji je neophodan za optimalno funkcioniranje vidnog sustava. U zdravih odraslih osoba normalne su vrijednosti očnog tlaka od 10 mmHg do 21 mmHg. Nastane li poremećaj u odvodnji očne vodice, očni tlak raste i čini pritisak na očne strukture, od kojih su živčana vlakna najpodložnija oštećenju (1).

1.2. Glaukom

Glaukom je kronična optička neuropatija čije su karakteristike opisane morfološkim promjenama na glavi vidnoga živca, gubitkom aksona retinalnih ganglijskih stanica koje je praćeno odgovarajućim ispadima u vidnome polju. Predstavlja jedan od vodećih uzroka sljepoće u svijetu. Procjenjuje se da je danas oko 4,5 milijuna ljudi slijepo od glaukoma, a taj će se broj 2020. godine povećati na daljnjih 11,2 milijuna (3). Javlja se u svim dobnim skupinama, uključujući i djecu, s najvećom učestalošću u starijoj životnoj dobi.

1.2.1. Podjela glaukoma

S obzirom na način blokade otjecanja očne vodice, glaukom se dijeli na dva osnovna oblika: glaukom otvorenog i glaukom zatvorenog kuta. U glaukomu zatvorenog kuta šarenica mehanički sprječava otjecanje očne vodice, dok u glaukomu otvorenog kuta postoji povećan otpor otjecanju očne vodice na mikroskopskoj razini trabekularne mreže (1).

1.2.2. Terapija glaukoma

Povišen intraokularni tlak (IOT) najvažniji je rizični čimbenik za nastanak glaukoma te je njegovo sniženje osnova liječenja te bolesti. Sniženje IOT-a postiže se medikamentozno topičkom primjenom lijekova te laserskim ili kirurškim zahvatima.

Razlikujemo filtrirajuće i nefiltrirajuće operacije (3). Filtrirajuće operacije stvaraju fistulu kojom se stvara alternativni put otjecanja očne vodice i postiže se smanjenje intraokularnog tlaka. Primjenjuju se u pacijenata kod kojih nije uspostavljena kontrola IOT-a unatoč maksimalnoj medikamentoznoj terapiji ili nakon neuspjelih laserskih zahvata trabekuloplastike. Uzastopni neuspjesi filtracijskih glaukopskih operacija indikacija su za drenažne implantate koji služe za odvodnju očne vodice kroz silikonsku cjevčicu iz prednje očne sobice u spremnik, koji je fiksiran za skleru u blizini ekvatora očne jabučice.

Primarni je cilj operacija postići ciljnu vrijednost IOT-a bez potrebe za dodatnim lijekom. Dodavanje lokalne terapije poslijeoperacijski korisno je ako se operacijom nije postigao ciljni IOT. Stopa uspješnosti operativnih zahvata, mjerena uspjehom snižavanja IOT-a, može se najbolje procijeniti bez dodatne medikamentne terapije. Važno je zabilježiti koliki je postotak „uspješnosti“ sniženja IOT-a u odnosu na zadanu vrijednost. Također je važno razmotriti ne samo IOT nego i stopu poslijeoperacijskih komplikacija i, što je najvažnije, funkcionalni ishod (2).

1.3. Trabekulektomija

Trabekulektomija predstavlja zlatni standard u kirurškom liječenju glaukoma kojom se kreira fistula između prednje očne sobice i subkonjuktivalnog prostora, gdje se višak očne vodice resorbira u obliku filtracijskog jastučića i najčešće primjenjivana operacija u slučaju glaukoma otvorenog kuta. Filtracijskom operacijom glaukoma stvara se alternativni put otjecanja očne vodice tako da se napravi otvor na skleri i korijenu šarenice (periferna iridektomija) koja omogućava protok očne vodice i daljnje formiranje filtracijskog jastučića (3). Filtracijski jastučić predstavlja rezervoar iz kojeg očna vodica pasivnom difuzijom episkleralnim krvnim i limfnim žilama dospjeva u orbitalno tkivo. U brojnim slučajevima postiže se dugoročna kontrola IOT-a, iako je nekim pacijentima potrebna dodatna terapija ili ponavljanje operativnog zahvata. U slučaju glaukoma primarno otvorenog kuta, alternative su trabekulektomiji nepenetrirajuće operacije i ugradnja drenažnih implantata (2).

Kako ne bi nastalo fibroziranje filtracijskog jastučića i kako bi se poboljšala drenaža očne vodice intraoperativno se apliciraju antimetaboliti Mitomycin i 5-Fluorouracil. Uzastopni neuspjesi filtracijskih glaukopskih operacija opravdana su indikacija za postavljanje drenažnog glaukopskog sustava kao i u slučajevima kada se ne očekuje stvaranje dobrog filtracijskog jastučića zbog velikih ožiljaka spojnice. Nakon jednog do četiri mjeseca u poslijeoperacijskom tijeku može doći do fibroziranja subkonjuktivalnog mjehurića, a time i do povišenja intraokularnog tlaka. Takve komplikacije liječe se masažom bulbosa i već spomenutom aplikacijom antimetabolita 5-Fluorouracila subkonjuktivalno.

1.3.1. Argumenti za trabekulektomiju i protiv trabekulektomije

Argumenti koji idu u prilog trabekulektomiji jesu: dugoročno niže vrijednosti IOT-a i manja potreba za medikamentnom terapijom nakon operacije. Argumenti koji govore protiv iste jesu: veća vjerojatnost poslijeoperacijske pojave katarakte, mogućnost poslijeoperacijske komplikacije vezane uz filtracijski jastučić, viši rizik poslijeoperacijske hipotonije i povezanih komplikacija (odignuća žilnice).

1.3.2. Komplikacije trabekulektomije

Bolesnici kojima se planira učiniti trabekulektomija, moraju biti dobro upoznati sa znakovima blebitisa/endoftalmitisa, kao što su crvenilo oka, suženje, promjena ili smanjenje oštine vida i treba ih uputiti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju takvih simptoma na operiranom oku (2). Stoga, najvažnije su komplikacije poslijeoperacijska hipotonija, ožiljkavanje filtracijskog jastučića te njegova upala koja može uzrokovati endoftalmitis i gubitak oka. Endoftalmitis je učestaliji ako je jastučić tanak i cistično promijenjen, što se češće događa u slučaju operacija s primjenom antimetabolita na malom području ili tijekom filtracijskih operacija pune debljine bjeloočnice. U slučajevima nemogućnosti pozicioniranja filtracijskog jastučića ispod gornje vjeđe preporučuje se ugraditi drenažne implantate (2).

1.3.3. Antimetaboliti

Cijeljenje rane jedan je od najvažnijih čimbenika o kojemu ovisi dugoročna kontrola intraokularnog tlaka nakon filtracijskih operacija. Prekomjerno izraženo zacjeljivanje dovodi do pojave ožiljka spojnice. Čimbenici rizika koji dovode do pojačane cikatrizacije spojnice jesu mlađa životna dob, afrokarijska skupina / hispanska skupina, upalne bolesti oka (npr. uveitis, okularni pemfigoid, Stevens-Johnsonov sindrom), dugotrajna medikamentna topička politerapija, afakija nakon operacije mrežne, nedavne intraokularne operacije (< 3 mjeseca),

nedavne operacije spojnice, prethodne neuspjele filtracijske operacije, neovaskularni glaukom (2). Lokalnom upotrebom antimetabolita 5-FU poboljšava se uspjeh tog kirurškog liječenja zaustavljajući proces ožiljkavanja filtracijskog jastučića (3). Indikacije i način primjene moraju se pažljivo uzeti u obzir, osobito primjena antimetabolita na većem području kako bi se smanjio nastanak tankih cističnih jastučića (2).

1.3.3.1 Opće mjere opreza

Važno je individualno procijeniti sve rizične čimbenike, potrebni ciljni IOT i sukladno tome odrediti i dozu antimetabolita jer njegova primjena povećat će nepovoljni učinak svake nepreciznosti tijekom izvođenja operacije. Ako postoji neodgovarajuća kontrola protjecanja očne vodice, javlja se perzistentna hipotonija. Način na koji možemo poboljšati kontrolu protjecanja očne vodice jest manja sklerotomija, veći i/ili deblji skleralni poklopac, čvršće šivanje skleralnog poklopca i korištenje otpuštajućih i prilagodljivih šavova. Upotreba citotoksičnih sredstava na većoj površini s formiranjem većih skleralnih poklopaca i ispravno sašivenih konjuktivalnih poklopaca u forniks položaju, dovodi do stvaranja difuznih, posteriorno proširenih necističnih filtracijskih jastučića, koji rezultiraju značajnim smanjenjem incidencije komplikacija poput blebitisa i endoftalmitisa.

Preporuka je da operateri s manje iskustva u korištenju antimetabolita započnu sa slabijim pripravcima (npr. 5-FU radije nego MMC) ili s manjom koncentracijom MMC-a. Antimetaboliti ne smiju ući u oko. 5-FU ima Ph 9,0 i jedna kap (0,05 ml) dovoljna je da uzrokuje nepovratno oštećenje endotela rožnice. Nužne su i mjere opreza tijekom same primjene, kao i zbrinjavanje citotoksičnih tvari koje treba biti pod nadzorom. 5-FU i MMC nisu službeno odobreni za primjenu u oftalmologiji, ali njihova primjena tijekom filtracijskih operacija postala je dijelom standardne kliničke prakse (2).

1.3.3.2 Primjena antimetabolita 5-FU: intraoperativna primjena

- koncentracija: 25 ili 50 mg/ml otopine,
- način primjene: intraoperativno na filter-papiru ili spužvi,
- vrijeme ekspozicije: najčešće 5 min (kraće vrijeme ima manji učinak),
- ispiranje: najmanje 20 ml fiziološke otopine

Poslijeoperacijska primjena

- relativna su kontraindikacija oštećenja epitela, keratopatije itd.
- koncentracija: 0,1 ml injekcije; 50 mg/ml otopine,
- način primjene: blizu, ali ne u sam jastučić (Ph 9,0), iglom malog promjera (npr. 30 gauge ili inzulinskom iglicom), pritom je potrebno spriječiti refluks i prelijevanje po površini oka. Često potrebno ponavljanje injekcija.

1.4. Revizijski zahvat

Još davne 1974., Swan je otkrio u postmortem istraživanjima kako je glavni uzrok neuspjeha operacija glaukoma upravo već spomenuta episklernalna cikatrizacija fistule (15). Nadalje, enkapsulacija jastučića (ili Tenonova kapsularna cista) također može imati za posljedicu rani poslijeoperacijski porast IOT-a. No zahvaljujući konzervativnoj terapiji potonja obično ne ometa funkciju jastučića. Opisano je mnogo tehnika za ponovnu uspostavu protoka kroz fistulu, od nekadašnje „konjunktivalne dijalize“ koja datira još iz 1941. godine do današnje revizije *needling* metodom. Mardelli i suradnici su 1996. godine prvi opisali metodu revizije jastučića *needling* metodom uz uporabu biomikroskopa te aplikacijom niskih doza mitomicina C subkonjunktivalno (16, 17).

Needling je minimalno invazivan zahvat koji se koristi u slučajevima neodgovarajuće filtracije nakon trabekulektomije, gdje će ponovno uspostavljanje protoka očne vodice kontrolirati IOT. Revizija jastučića *needling* metodom može biti način poboljšanja filtracije kod neuspješnih filtracijskih jastučića.

U postupku se koristi igla koja će uzrokovati lizu subkonjunktivalnog fibroznog tkiva povećavajući površinu mjesta filtriranja i time smanjiti IOT. Dodatno se igla može koristiti za uklanjanje fibroznog tkiva sa skleralnog poklopca ili može doprijeti do mjesta sklerotomije i tako uzrokovati pokretanje očne vodice u oku (18, 19). Revizija *needling* metodom manje od 4 mjeseca od trabekulektomije povezana je s većim uspjehom nego kod onih koji su učinjeni kasnije (20). Veći uspjeh *needling* metode postignut je kod trabekulektomije koja je započeta na limbusu nego kod one započete na forniksi, vjerojatno zbog toga što se tako dobije veći, a manje difuzan jastučić koji ne priliježe za episklernalnu površinu (21).

1.4.1. Operativni protokol

Revizija filtracijskog jastučića *needling* metodom može se provesti na različite načine: na operacijskom mikroskopu u operacijskoj sali i na biomikroskopu, ali bez obzira na mjesto

provođenja postupak se slično provodi. Prije postupka jedna je od najvažnijih odluka odabrati antifibrožno sredstvo, kao i njegovu koncentraciju. 5-FU smatra se manje potentnim od MMC-a jer se ugrađuje u DNA i samo ubija stanice koje se dijele. S druge strane, MMC ubija sve stanice, bez obzira na njihovu fazu u staničnom ciklusu (22).

Malo je uvjerljivih dokaza koji pokazuju značajnu razliku između MMC-a i 5-FU-a u smislu uspješnosti. Jedna nedavna studija koja uspoređuje MMC s 5-FU-om zaključuje kako je MMC bio učinkovitiji u obnavljanju neuspjelog filtriranja od 5-FU-a (23). *Needling* se provodi u topikalnoj anesteziji prema kirurškom izboru. Nakon prijeoperacijske instilacije standardnog anestetika lidokaina i antibiotika područje, otprilike 1 cm od jastučića, probuši se iglom. Iгла prolazi kroz subkonjunktivalni prostor do glavne lokacije na mjehuriću iznad skleralnog poklopca. Povremeno je potrebno ući u prednju očnu sobicu iglom i napraviti sklerotomiju. Potreba za ulaskom u prednju očnu sobicu iglom loš je prognostički čimbenik uspjeha. Ovisno o tome što se događa u postupku, kada se jastučić podigne poput balona, injicira se antifibrožno sredstvo. Ako je prisutno istjecanje očne vodice, ono se može riješiti kauterom ili šavovima. Kako bi se izbjeglo istjecanje, neki kirurzi koriste 30 gauge iglu umjesto standardne 25 gauge igle. (18, 19). Ako antifibrotik nije primijenjen prije postupka, to je indikacija za aplikaciju u blizini, ali ne unutar jastučića. Nakon operacije preporučuje se topikalna primjena kortikosteroida sve dok je jastučić miran (obično oko dva tjedna), s rutinskom primjenom antifibrotika koji preveniraju infekcije (19, 24).

Moguće su komplikacije zahvata krvarenje unutar jastučića i hipotonija, dok se infekcije i istjecanje javljaju nešto rjeđe.

2. HIPOTEZA

Revizija filtracijskog jastučića *needling* metodom s 5-FU-om dovodi do ponovne uspostave protoka očne vodice i kontrole intraokularnog tlaka.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovoga diplomskog rada su utvrditi učinkovitost *needling* metode s 5-FU-om u kontroli intraokularnog tlaka i utvrditi potrebu za lokalnom medikamentoznom terapijom s ciljem kontrole intraokularnog tlaka.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Povijesna je kohortna studija provedena na Zavodu za oftalmologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od siječnja 2015. do studenoga 2017. godine.

4.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 20 ispitanika kojima je učinjena revizija filtracijskog jastučića *needling* metodom s 5-FU-om na Zavodu za oftalmologiju KBC-a Osijek od siječnja 2015. do studenoga 2017. godine.

4.3. Metode

Needling s upotrebom antimetabolita (5-FU) radio se u operacijskoj sali pod kontrolom mikroskopa u lokalnoj topičkoj anesteziji i uz prethodnu instilaciju antibiotika. Pacijentima se mjerio intraokularni tlak Goldmanovom aplanacijskom tonometrijom prije zahvata, jedan dan nakon zahvata te jedan mjesec i šest mjeseci nakon zahvata. Također ćemo utvrditi kod kolikog je postotka pacijenta bila potrebna lokalna medikamentozna terapija za postizanje ciljnog intraokularnog tlaka. Normalne vrijednosti intraokularnog tlaka kreću se od 10 do 21 mmHg (1).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između lijevog i desnog oka testirane su Mann – Whitneyjevim U testom, a po mjerenjima Friedmanovim testom. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 20 ispitanika, od kojih je 13/20 muškaraca i 7/20 žena. Revizijski zahvat učinjen je kod 9/20 ispitanika na oba oka.

Tablica 1. Revizija u odnosu na spol ispitanika

	Broj / ukupno ispitanika u odnosu na spol			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Revizija				
Oba oka	6/13	3/7	9/20	0,83
Desno oko	3/13	1/7	4/20	
Lijevo oko	4/13	3/7	7/20	
Ukupno	13/13	7/7	20/20	

*Fisherov egzaktni test

Značajno je smanjenje tlaka desnog oka kod kontrole nakon šest mjeseci u odnosu na prije zahvata (Friedmanov test, $P = 0,02$), kada je medijan tlaka bio 21 mmHg (interkvartilnog raspona 17 do 24,5 mmHg) u odnosu na kontrolu šest mjeseci nakon zahvata s medijanom tlaka 13 mmHg (interkvartilnog raspona 11,75 do 17,25 mmHg).

I kod lijevog oka tlak se značajno smanjio kod kontrole nakon šest mjeseci u odnosu na prije zahvata (Friedmanov test, $P < 0,0014$), kada je medijan tlaka bio 23,5 mmHg (interkvartilnog raspona 18 do 27,5 mmHg) u odnosu na kontrolu šest mjeseci nakon zahvata s medijanom tlaka 16 mmHg (interkvartilnog raspona 13 do 18 mmHg).

Nema značajnih razlika u vrijednostima tlaka između desnog i lijevog oka po svakom mjerenju (Tablica 2.).

Tablica 2. Vrijednosti tlaka izmjerene Goldmanovom aplanacijskom tonometrijom na desnom i lijevom oku u odnosu na mjerenja

	Medijan (interkvartilni raspon)	P*
	AT (mmHg)	
Desno oko		
Prije zahvata	21 (17 – 24,5)	0,02
Jedan dan kod otpusta	16 (11,75 – 19,25)	
Kontrola nakon jednog mjeseca	16 (10,75 – 22)	
Kontrola nakon šest mjeseci	13 (11,75 – 17,25)	
Lijevo oko		
Prije zahvata	23,5 (18 – 27,5)	<0,001
Jedan dan kod otpusta	17,5 (14 – 19,5)	
Kontrola nakon jednog mjeseca	16 (13 – 19)	
Kontrola nakon šest mjeseci	16 (13 – 18)	
Prije zahvata – desno oko vs. lijevo oko		0,25 [†]
Jedan dan kod otpusta – desno oko vs. lijevo oko		0,66 [†]
Kontrola nakon jednog mjeseca – desno oko vs. lijevo oko		> 0,99 [†]
Kontrola nakon 6 mjeseci – desno oko vs. lijevo oko		0,38 [†]

*Friedmanov test; [†]Mann –Whitneyjev U test

Prilikom otpusta lokalna terapija primijenjena je kod 2/20 ispitanika na lijevom i 1/20 ispitaniku na desnom oku. Kod jednog ispitanika rađena je masaža oka, nakon koje je tlak bio 16 mmHg. Mjesec dana i šest mjeseci nakon zahvata 5/20 ispitanika imalo je lokalnu terapiju.

Mjesec dana nakon zahvata lokalnu terapiju imalo je 2/20 ispitanika na desnom i 3/20 na lijevom oku, a masažu oka imalo je 2/20 ispitanika. Jedan ispitanik ponovno je hospitaliziran. Nakon provedene masaže jednom je ispitaniku tlak pao s 36 mmHg na 20 mmHg, a drugom s 23 mmHg na 20 mmHg (Tablica 3.).

Tablica 3. Lokalna terapija u odnosu na spol ispitanika

Lokalna terapija	Broj / ukupno ispitanika u odnosu na spol			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Prilikom otpusta				
Ne	12/13	5/7	17/20	0,26
Da	1/13	2/7	3/20	
Mjesec dana od zahvata				
Ne	9/13	6/7	15/20	0,17
Da	4/13	1/7	5/20	
Šest mjeseci od zahvata				
Ne	9/13	6/7	15/20	0,17
Da	4/13	1/7	5/20	
Ukupno	13/13	7/7	20/20	

*Fisherov egzaktni test

6. RASPRAVA

Istraživanjem su obrađeni podatci dobiveni od 20 odraslih pacijenata obaju spolova kojima je učinjena revizija filtracijskog jastučića metodom subkonjuktivalnog *needlinga* s 5-FU-om. Od ukupno 20 ispitanika 13 je muškaraca i 7 žena. Revizijski zahvat učinjen je kod 9/20 ispitanika na oba oka.

Nekoliko studija pokazalo je uspješnost revizije filtracijskog jastučića *needling* metodom nakon filtrirajućih operacija (5, 20). Međutim, izgled jastučića, vrijeme izvođenja *needling* metode, razdoblje praćenja i uspješnost kriteriji su koji su različiti u svakoj studiji te usporedba navedenih studija ne bi bila značajna. Prema studiji koju je proveo Skuta i sur. mjerilo uspješnosti tijekom petogodišnjeg praćenja nakon filtrirajućih operacija iznosi između 67 i 94 % (25). Mnogi pokušaji bili su izvedeni kako bi pospješili cijeljenje rane i funkciju jastučića nakon filtrirajućih operacija. Primjenjivani su topikalno kortikosteroidi, digitalna očna kompresija i fokalna kompresija, laserska liza šava, otpuštajući šavovi, tkivni aktivator plazminogena, laserska unutrašnja revizija, transkonjuktivalna *needling* revizija, β zračenje i primjena antimetabolita kako bi se vratila funkcionalnost jastučića (28).

Zabilježeno je da poslijeoperacijska subkonjuktivalna injekcija 5-FU-a povećava uspješnost trabekulektomije, smanjuje IOT i poslijeoperacijsku primjenu antiglaukumskih lijekova. Tijekom jednogodišnjeg praćenja, uočeno je da injekcije 5-FU-a u prva dva poslijeoperacijska tjedna rezultiraju statistički značajnim padom IOT-a, posebno u drugom i četvrtom poslijeoperacijskom tjednu (26). U slučaju postojanja visokog IOT-a nakon 2 tjedna radi se digitalna masaža ili liza šava. 5-FU inhibira proliferaciju fibroblasta i povećava uspješnost filtrirajućih operacija kod pacijenata s glaukomom tako što dugotrajno održava funkciju jastučića. Tradicionalno, 5-FU aplicira se u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, najčešće drugog ili trećeg poslijeoperacijskog dana i to 90 do 180 ° daleko od mjesta filtracije kako bi se izbjegao prodor u prednju očnu sobicu (26, 27). Kapasi i sur. te Anand i sur. tijekom svojih istraživanja potvrdili su da primjena dodatnih antifibroznih sredstava povećava uspješnost MMC-a i 5-FU-a (5, 23).

Goldenfeld i sur. aplicirali su subkonjuktivalno 5 mg 5-FU-a kod 32 pacijenta s nekontroliranim fakičnim glaukomom u prva dva tjedna nakon trabekulektomije i usporedili svoje rezultate s kontrolnom skupinom od 30 pacijenata (29). Nakon najmanje jednogodišnjeg praćenja, IOT i broj antiglaukumskih lijekova bio je značajno niži u skupini s 5-FU-om. IOT je bio 20 mmHg ili niži u 94 % u skupini s 5-FU-om, a 73 % u kontrolnoj skupini.

U našem istraživanju medijan intraokularnog tlaka desnog oka prije zahvata iznosio je 21 mmHg (interkvartilnog raspona 17 do 24,5 mmHg). Dan poslije zahvata medijan intraokularnog tlaka desnog oka iznosio je 16 mmHg (interkvartilnog raspona 11,75 do 19,25 mmHg). Mjesec dana nakon zahvata medijan intraokularnog tlaka desnog oka iznosio je 16 mmHg (interkvartilnog raspona 10,75 do 22 mmHg). Šest mjeseci nakon zahvata medijan intraokularnog tlaka desnog oka iznosio je 13 mmHg (interkvartilnog raspona 11,75 do 17,25 mmHg). Medijan intraokularnog tlaka lijevog oka prije zahvata iznosio je 23,5 mmHg (interkvartilnog raspona 18 do 27,5 mmHg). Dan nakon zahvata medijan intraokularnog tlaka lijevog oka iznosio je 17,5 mmHg (interkvartilnog raspona 14 do 19,5). Mjesec dana nakon zahvata medijan intraokularnog tlaka lijevog oka iznosio je 16 mmHg (interkvartilnog raspona 13 do 19 mmHg). Šest mjeseci nakon zahvata medijan intraokularnog tlaka lijevog oka iznosio je 16 mmHg (interkvartilnog raspona 13 do 18 mmHg). Nema značajnih razlika u vrijednostima tlaka između desnog i lijevog oka po svakom mjerenju.

Može se zaključiti da postoji promjena u vrijednostima intraokularnog tlaka prije i nakon zahvata. Ta je razlika značajna ako usporedimo vrijednosti intraokularnog tlaka prije zahvata s vrijednostima intraokularnog tlaka dan nakon zahvata. Razlika nije osobito uočljiva ako usporedimo vrijednosti intraokularnog tlaka koje su zabilježene dan nakon operacije s vrijednostima intraokularnog tlaka mjesec dana nakon zahvata ili šest mjeseci nakon zahvata. Razlika u vrijednostima intraokularnog tlaka prije i nakon zahvata rezultat je uspješno provedene revizije filtracijskog jastučića, što potvrđuje učinkovitost metode u kontroli intraokularnog tlaka.

Prema studiji koju su proveli Chang i sur. revizija filtracijskog jastučića subkonjunktivalnom aplikacijom 5-FU-a *needling* metodom pokazala se uspješnom nakon neuspješne trabekulektomije. Revizija filtracijskog jastučića subkonjunktivalnom metodom s 5-FU-om rađena je 4 tjedna nakon trabekulektomije u 25 očiju 24 pacijenata. Totalni uspjeh postignut je u 21 oku (84 %) uključujući kompletni uspjeh u 10 (40 %) i granični uspjeh u 11 (44 %) pacijenata u sedmomjesečnom razdoblju od zadnje revizije *needling* metodom. Srednji intraokularni tlak na zadnjoj kontroli bio je 8,4 mmHg u usporedbi s 8,1 mmHg prije postupka (9).

Lokalna terapija pri otpustu ordinirana je kod 3/20 pacijenata, od toga 2/20 ispitanika na lijevom i 1/20 ispitaniku na desnom oku. Kod jednog ispitanika rađena je masaža oka, nakon koje je

tlak bio 16 mmHg. Mjesec dana i šest mjeseci nakon zahvata 5/20 ispitanika imalo je lokalnu terapiju.

Mjesec dana od zahvata lokalnu terapiju imalo je 2/20 ispitanika na desnom i 3/20 na lijevom oku, a masažu oka imalo je 2/20 ispitanika. Jedan ispitanik ponovno je hospitaliziran. Nakon provedene masaže jednom ispitaniku tlak je pao s 36 mmHg na 20 mmHg, a drugom s 23 mmHg na 20 mmHg.

Lokalna terapija pri otpustu bila je potrebna kod 1/13 muškaraca. Mjesec dana nakon otpusta lokalna terapija bila je potrebna kod 4/13 muškaraca. Šest mjeseci nakon zahvata lokalna terapija bila je potrebna kod 4/13 muškaraca.

Lokalna terapija pri otpustu bila je potrebna kod 2/7 žena. Mjesec dana nakon otpusta lokalna terapija bila je potrebna kod 1/7 žena. Šest mjeseci nakon zahvata, lokalna terapija bila je potrebna kod 1/7 žena.

U našem istraživanju nakon provedenog revizijskog zahvata bila je potrebna i lokalna medikamentozna terapija kako bi se uspostavila bolja kontrola intraokularnog tlaka.

Prema studiji Pedersona i sur. u 13 pacijenata provedena je revizija *needling* metodom i postignuti su uspješni rezultati u 9 slučajeva (69 %). Za 6 od 9 pacijenata bila je potrebna antiglaukomska lokalna terapija za postizanje uspjeha (30). Chang i sur. u svojoj studiji naveli su kako je jedini rizični čimbenik povezan s neuspjehom broj antiglaukomskih lijekova koji su se koristili prije filtracijskih operacija. Visokorizični čimbenici neuspješnog filtracijskog jastučića u drugim studijama uključuju nedavno neuspješnu filtracijsku operaciju i neovaskularni te uveitički glaukom koji nije povezan s ovom studijom. Ostali rizični čimbenici uključuju mlađu životnu dob, nedavnu operaciju katarakte te IOT iznad 40 mmHg, koji nisu bili nađeni kod ispitanika ovog istraživanja. U skupini koja je postigla kompletan uspjeh broj antiglaukomskih lijekova koji je korišten prije filtracijske operacije bio je 0,58 i 0,68 u očima gdje nije postignut kompletan uspjeh. Postoji značajna razlika između tih dviju skupina (9). Artitürk i sur. izvijestili su kako subkonjunktivalna upalna reakcija povećava broj antiglaukomskih lijekova i povećava trajanje liječenja (31). Dugoročna uporaba adrenalina ili pilokarpina duže od jedne godine također je povezana s većim rizikom neuspješne trabekulektomije (32). Uporaba velikog broja antiglaukomskih lijekova može uzrokovati opsežnu upalnu reakciju spojnice i povećati subkonjunktivalnu fibrozu, što može dovesti do neuspjeha te metode. Iako su Chang i sur. u svojoj studiji imali ograničen broj ispitanika, uspjeli

su dokazati kako je revizija filtracijskog jastučića subkonjuktivalnom metodom s 5-FU-om učinkovita i sigurna metoda nakon neuspješnih filtracijskih operacija pacijenta s primarnim i kompliciranim glaukomom. Pretpostavljaju kako broj antiglaukomačkih lijekova korišten prije filtracijskih operacija povezan s većim rizikom neuspješnog liječenja (9).

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Provedena revizija filtracijskog jastučića metodom subkonjuktivalnog *needlinga* s 5-FU-om pokazala se kao učinkovita metoda koja dovodi do ponovne uspostave protoka očne vodice i time uzrokuje sniženje intraokularnog tlaka.
2. Kod nekolicine pacijenata potrebna je lokalna medikamentozna terapija s ciljem kontrole intraokularnog tlaka.

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ciljevi su istraživanja utvrditi učinkovitost metode *needlinga* s 5-FU-om u kontroli intraokularnog tlaka te utvrditi potrebu za lokalnom medikamentoznom terapijom s ciljem kontrole intraokularnog tlaka.

Ustroj studije: povijesna kohortna studija

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 20 ispitanika obaju spolova kojima je učinjena revizija filtracijskog jastučića metodom *needlinga* s 5-FU-om. *Needling* s upotrebom 5-FU-a radio se u operacijskoj sali pod kontrolom mikroskopa u lokalnoj topičkoj anesteziji i uz prethodnu instilaciju antibiotika. Pacijentima se mjerio intraokularni tlak Goldmanovom aplanacijskom tonometrijom prije zahvata, jedan dan nakon zahvata te jedan mjesec i šest mjeseci nakon zahvata.

Rezultati: Od 20 pacijenata revizijski zahvat na oba oka učinjen je kod njih 9. Na lijevom oku reviziju je prošlo 7 pacijenata, a na desnom 4. Prisutno je značajno smanjenje tlaka desnog oka kod kontrole nakon šest mjeseci u odnosu na mjereni tlak prije zahvata. I kod lijevog oka tlak se značajno smanjio kod kontrole nakon šest mjeseci u odnosu na prije zahvata. Smanjenje intraokularnog tlaka posljedica je provedene revizije filtracijskog jastučića *needling* metodom s 5-FU-om pri čemu se smanjila fibroza istog, došlo je do ponovne uspostave vodenog toka i smanjenja intraokularnog tlaka. Lokalna terapija bila je potrebna prvi poslijeoperacijski dan, mjesec dana nakon zahvata, ali i 6 mjeseci nakon zahvata, kao i masaža oka. Jednom ispitaniku 6 mjeseci nakon zahvata bila je potrebna ponovna hospitalizacija.

Zaključak: Metoda *needlinga* s 5-FU-om pokazala se kao učinkovit način u kontroli intraokularnog tlaka, koja zahtjeva lokalnu medikamentoznu terapiju s ciljem bolje kontrole intraokularnog tlaka.

Ključne riječi: trabekulektomija; revizija filtracijskog jastučića; *needling* s 5-FU

9. SUMMARY

Objectives: The aims of this study are to determine the efficacy of 5-FU needling in intraocular pressure control and to determine the need for local therapeutic therapy in controlling intraocular pressure.

Study design: historical cohort study

Subjects and Methods: The study included 20 patients of both genders who were subjected to a 5-FU needle revision of filtration blebs. Needling with 5-FU was performed in a microscope-controlled operating room with local topical anesthesia and prior antibiotic injection. Intraocular pressure was measured by Goldman's aplanatine tonometry prior to surgery, one day after the surgery and one month and six months after the surgery.

Results: Out of the total of 20 patients, 9 were operated on both eyes. Seven patients were operated on the left eye, and four on the right. There was a significant reduction in the right eye right pressure six months after the surgery. In the left eye, the pressure reduced significantly as well after six months after the treatment. The reduction in intraocular pressure is the result of a 5-FU needle revision of filtration blebs, which also lead to reduced fibrosis, re-establishing water flow and reduced intraocular pressure. Local therapy was required the first postoperative day, one month after the surgery, and 6 months after the surgery, as well as the eye massage. One patient was re-hospitalized six months after the surgery.

Conclusion: The 5-FU needling method has proved to be an effective way of controlling intraocular pressure, along with localized medication therapy.

Keywords: trabeculectomy; filtration pad revision; Needling with 5-FU

10. LITERATURA

1. Bušić M, Elabjer Kuzmanović B, Bosnar D. *Seminaria Ophthalmologica*. 3. izd. Osijek-Zagreb: Cerovski d.o.o.; 2014.
2. Europsko glaukomsko društvo. *Terminologija i smjernice za glaukom*. 4. izd. Zagreb, 2014.
3. Mandić Z. i suradnici. *Oftalmologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014
4. Šikić J. *Oftalmologija*. 1. izd. Zagreb: Narodne novine, 2003.
5. Kapasi MS, Birt CM. The efficacy of 5-fluorouracil bleb needling performed 1 year or more posttrabeculectomy: a retrospective study. *J Glaucoma*. 2009 Feb;18(2):144-8.
6. Holló G. Wound Healing and Glaucoma Surgery: Modulating the Scarring Process with Conventional Antimetabolites and New Molecules. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:80-89.
7. Pakravan M, Miraftabi A, Yazdani S, Koohestani N, Yaseri M, Topical Mitomycin-C versus Subconjunctival 5-Fluorouracil for Management of Bleb Failure. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011 Apr; 6(2): 78–86.
8. Liu W, Wang J, Zhang M, Tao Y, Sun Y. Comparison of Subconjunctival Mitomycin C and 5-Fluorouracil Injection for Needle Revision of Early Failed Trabeculectomy Blebs. *J Ophthalmology* 2016(4):1-6.
9. Chang SH, Hou CH. Needling Revision with Subconjunctival 5-Fluorouracil in Failing Filtering Blebs. *Chang Gung Med J* 2002;25:97-103.
10. Durak I, Ozbek Z, Yaman A, Soylev M, Cingil G. The role of needle revision and 5-fluorouracil application over the filtration site in the management of bleb failure after trabeculectomy: a prospective study. *Doc Ophthalmol*. 2003 Mar;106(2):189-93.
11. Fagerli M, Løfors KT, Elsås T. Needling revision of failed filtering blebs after trabeculectomy: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Dec;81(6):577-82.
12. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
13. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988

14. Bradamante Ž. Oftalmologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1994.
15. Swan KC. Reopening of nonfunctional filters—simplified surgical techniques. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1975;70:342-348.
16. Ferrer H. Conjunctival dialysis in the treatment of glaucoma recurrent after sclerectomy. *Am J Ophthalmol.* 1941;24:788-790.
17. Moster MR, Rajesh KS. Bleb needle revision: Using a high dose of mitomycin C with bleb needling to revive failed glaucoma filtration procedures. *Glaucoma today* 2005; 18: 23-26.
18. Feldman RM, Tabet RR, Needle revision of filtering blebs, *J Glaucoma*, 2008;17(7):594–600.
19. Hung JW, Bellows AR, Bleb Revision. In: Chen TC (ed.), *Surgical Techniques in Ophthalmology: Glaucoma Surgery*, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008;43–53.
20. Gutierrez-Ortiz C, Cabarga C, Teus MA, Prospective evaluation of preoperative factors associated with successful mitomycin C needling of failed filtration blebs, *J Glaucoma*, 2006;15(2):98–102.
21. Hawkins AS, Flanagan JK, Brown SV, Predictors for success of needle revision of failing filtration blebs, *Ophthalmology*, 2002;109(4):781–5
22. Lama PJ, Fechtner RD, Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery, *Surv Ophthalmol*, 2003;48(3):314–46.
23. Anand N, Khan A, Long-term Outcomes of Needle Revision of Trabeculectomy Blebs With Mitomycin C and 5-Fluorouracil: A Comparative Safety and Efficacy Report, *J Glaucoma*, 2009;18(7):513–20.
24. Jones LS, Shetty RK, Spaeth GL, Trabeculectomy. In: Chen TC (ed.), *Surgical Techniques in Ophthalmology: Glaucoma Surgery*, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008;1–27.
25. Skuta GL, Parrish II RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Majors Review. Surv Ophthalmol* 1987; 32 (3): 149-70.

26. The Fluorouracil Filtering Study Group. Fluorouracil Filtering Study one- year follow up. *Am J Ophthalmol* 1989; 108; 625-35.
27. Michel JW, Liebmann JM, Ritch R. Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in young patients *Ophthalmology* 1992; 99:7-13.
28. Azuara-Blanco A, Katz LJ. Disfunctional filtering blebs. Major Review. *Surv Ophthalmol* 1998; 43 (2): 93-126.
29. Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM et al. 5-Fluorouracil in initial treabeculectomy, *Ophthalmology* 1994; 101(6): 1024-9
30. Pederson JE, Smith SG. Surgical management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology* 1985; 92: 955-58

11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

Ime i prezime: Ana Vidić

Datum i mjesto rođenja: 26. travnja 1992., Našice

Adresa stanovanja: Bana Josipa Jelačića 70, Lađanska; 31500 Našice

Telefon: +385 91 9528824

e-mail: ana.vidic091@gmail.com

Obrazovanje:

Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine u Osijeku, 2012. – 2018.

Opća gimnazija u Našicama, 2007. – 2011.

Osnovna škola Ivana Brnjika Slovaka Jelisavac, 1999. – 2007.

Ostale aktivnosti:

Demonstrator na katedri za Farmakologiju 2016./2017. i 2017./2018.

Aktivni sudionik TBH radionica u Osijeku i Našicama, 2016. – 2018.