

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL GLOKOM FİLTRASYON CERRAHİSİNDE
PAZOPANİB VE BEVACİZUMABIN YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN STEROİD İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sabiha GÜNGÖR KOBAT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Ülkü ÇELİKER**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Tamer DEMİR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Ülkü ÇELİKER

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER, Sn. Prof. Dr. Tamer DEMİR, Sn. Prof. Dr. Orhan AYDEMİR, Sn. Doç. Dr. Burak TURGUT ve Yard. Doç. Dr. Onur ÇATAK' a teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen hep yanımda olan eşime ve sevinç kaynağı olan biricik oğluma sonsuz teşekkürler. Ayrıca bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan canım aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Glokom, çoğu zaman yüksek göz içi basıncı ve retina ganglion hücrelerinde dejenerasyon ile seyreden ilerleyici bir optik nöropatidir ve dünyada önlenabilir körlüğün ikinci en sık sebebidir. Glokom filtrasyon cerrahisi sonrasında hızlı yara iyileşmesi cerrahi başarısızlığın başlıca nedenidir. Bu çalışma; deneysel glokom filtrasyon cerrahisinde pazopanib ve bevacizumabın yara iyileşmesi üzerine olan etkisinin kortikosteroidler ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada 35 adet Yeni Zellanda albino tavşan her grupta yedi denek olacak şekilde randomize beş gruba ayrıldı. I. grup dışındaki tavşanların tek gözlerine limbus tabanlı trabekülektomi uygulandı. Grup I'e postoperatif herhangi bir tedavi verilmedi. II. gruba serum fizyolojik, III. prednizolon asetat (%1), IV. gruba 5 mg/ml bevacizumab, V. gruba 5mg/ml pazopanib deneklerin trabekülektomi yapılan gözlerine topikal olarak 28 gün süreyle 4x1 olacak şekilde uygulandı. Deneklerin 1., 3., 7., 14. ve 28. günlerde ön segment fotoğrafları alındı ve bleb bölgesindeki vaskülarizasyon alanları değerlendirildi. 28. günde enükle edilen gözlerin bleb bölgelerinden hazırlanan kesitlerde fibroblast ve mononükleer hücreler Hemotoksilen-Eosin ve Masson-Trikrom ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal olarak PDGF- β , FGF- β ve VEGF boyanma yoğunlukları değerlendirildi.

Denekler bleb vaskülaritesi açısından değerlendirildiğinde; 1. ve 3. günlerde tedavi grupları arasında fark saptanmazken, 7., 14. ve 28. günlerde grup IV ve V'deki bleb vaskülaritesi grup II ve III'e göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Grup IV ile V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Fibroblast sayısı açısından değerlendirildiğinde; grup IV ve V'deki fibroblast sayısının grup II ve III'e göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Grup IV ile V arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Mononükleer hücre sayısı açısından değerlendirildiğinde; grup II'deki hücre sayısının grup I'e göre daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). Ancak tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında mononükleer hücre sayısı açısından anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$).

FGF- β ve VEGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu grup IV ve V’de grup II ve III’e göre azdı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Grup IV ile V arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

PDGF- β immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu grup V’de grup II, III, IV’e göre daha azdı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Grup IV’deki PDGF- β boyanma yoğunluğundaki azalma grup II’ye göre anlamlı iken ($p<0.05$), grup III’e göre anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak; bevacizumab ve pazopanib glokom filtrasyon cerrahisinde yara iyileşmesini geciktirmek amacıyla kullanılan kortikosteroidlere iyi birer alternatif olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Trabekülektomi, yara iyileşmesi, kortikosteroid, bevacizumab, pazopanib

ABSTRACT

COMPARISON TO THE EFFECT OF PAZOPANIB AND BEVACIZUMAB ON WOUND HEALING WITH STEROID IN EXPERIMENTAL GLAUCOMA FILTRATION SURGERY

Glaucoma which usually appears with high intraocular pressure and degeneration of retinal ganglion cells is a progressive optic neuropathy and is the second cause of preventable blindness in the world.

Rapid wound healing is the primary cause of the surgical failure in glaucoma surgery. This study was performed for the comparison of the effects of bevacizumab and pazopanib with corticosteroids on wound healing after trabeculectomy.

In the study, 35 New Zealand white rabbits were randomly divided into five groups by providing seven rats for each group. Apart from the first group, limbus-based trabeculectomy was performed for the eyes of rabbits. No postoperative treatment was administered for group I. Topically administered saline, prednisolone acetate (%1), bevacizumab 5mg/ml, pazopanib 5mg/ml were applied for groups II, III, IV and V respectively with a daily dose of six hours intervals for 28 days. Anterior segment photographs were taken on the 1st, 3rd, 7th, 14th and the 28th days for evaluating bleb vascularization. Operated eyes of the rabbits were enucleated on the 28th day after the operation and histopathological sections were taken from the bleb sites. Fibroblasts and mononuclear cells were stained with Masson-Trichrome and Hematoxylin-Eosin and evaluated histopathologically. Additionally, PDGF- β , FGF- β and VEGF staining intensity were evaluated immunohistochemically.

In terms of bleb vascularity, there was no difference among the treatment groups on the 1st and 3rd days. On the 7th, 14th and the 28th days, bleb vascularity in groups IV and V were lower than those in groups II and III ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively). In group IV and V statistically no significant difference was observed ($p>0.05$).

The fibroblast numbers were significantly lower in groups IV and V vs the groups II and III ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively). Similarly, there was no statistically significant difference between groups IV and V ($p>0.05$).

In terms of the number of mononuclear cells, it was observed that the cell count in group I was greater than that of group II ($p < 0.05$). However, no significant difference was observed between the treatment groups ($p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, respectively).

Group IV and V had lesser FGF- β and VEGF immunohistochemical staining intensity than those of groups II and III ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). There was no significant difference between groups IV and V ($p > 0.05$).

PDGF β immunohistochemical staining intensity in group V was lesser than those of groups II, III and IV ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). Although the PDGF staining intensity in group IV was lesser vs group II ($p < 0.05$), it was not significant when compared with group III ($p > 0.05$).

As a result; it was concluded that bevacizumab and pazopanib might be good alternatives of corticosteroid treatment on delaying wound healing in glaucoma surgery.

Keywords: Trabeculectomy, wound healing, corticosteroid, bevacizumab, pazopanib

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Anatomi	3
1.1.1.1. Silier Cisim	4
1.1.1.2. İris	4
1.1.1.3. Silier Cisim Bandı	4
1.1.1.4. Skleral Mahmuz	4
1.1.1.5. Trabeküler Ağ	4
1.1.1.6. Schwalbe Çizgisi	5
1.1.1.7. Anterior Limbus	5
1.1.1.8. Konjonktiva ve Tenon Kapsülü	5
1.1.1.9. Posterior Limbus	6
1.1.1.10. Ön Kamara Açısının Gonyoskopik Olarak Değerlendirilmesi	6
1.1.2. Glokomun Sınıflandırılması Ve Tedavisi	7
1.1.3. Risk Faktörleri	9
1.1.3.1. Genel Risk Faktörleri	9
1.1.3.2. Oküler Risk Faktörleri	10
1.1.3.3. Sistemik Risk Faktörleri	11
1.1.4. Glokom Tedavisi	13
1.1.4.1. Medikal Tedavi	14
1.1.4.2. Laser Tedavisi	19
1.1.4.3. Cerrahi Tedavi	21
1.1.5. Glokom Filtrasyon Cerrahisi (GFC)	23

1.1.5.1. Konvansiyonel Trabekülektomi Tekniği	23
1.1.5.2. GFC Endikasyonları	24
1.1.5.3. Kompikasyonlar ve Tedavisi	24
1.1.5.3.1. İntraoperatif Komplikasyonlar	25
1.1.5.3.2. Erken Postoperatif Komplikasyonlar	26
1.1.5.3.2.1. Hipotoni ve Sığ Ön Kamara	26
1.1.5.3.2.2. Hipotoni ve Derin Ön Kamara	28
1.1.5.3.2.3. Yüksek GİB ve Sığ Ön Kamara	28
1.1.5.3.2.4. Yüksek GİB ve Derin Ön Kamara	29
1.1.5.3.2.5. Diğer Erken Dönem Komplikasyonlar	29
1.1.5.3.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar	30
1.1.5.4. Cerrahi Başarısızlık Nedenleri	33
1.1.6. Trabekülektomide Yara İyileşmesi	34
1.1.6.1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatorler	37
1.1.6.2. Glokom Cerrahisinde Yara İyileşmesi Modülasyonu	42
1.1.6.2.1. Cerrahi Teknikle İlgili Değişiklikler	42
1.1.6.2.2. Doku Bütünlüğünün Korunması ve Yara İyileşmesi Cevabının Geciktirilmesi Amacıyla Kullanılan İlaçlar	42
1.1.6.2.3. Glokom Cerrahisi Yara İyileşmesi Modülasyonunda Diğer Çalışmalar	45
1.1.7. Bevacizumab	46
1.1.8. Pazopanib	48
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Anestezi Tekniği	50
2.2. Cerrahi Teknik	50
2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi	52
2.4. İstatistiksel Analiz	54
3. BULGULAR	55
4. TARTIŞMA	64
5. KAYNAKLAR	70
6. ÖZGEÇMİŞ	95

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deneklerdeki vaskülarizasyonun zamana göre değişimi	55
Tablo 2. Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standart deviasyonları	57
Tablo 3. PDGF- β FGF- β , VEGF immunohistokimyasal boyanma yoğunlukları	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Ön kamara açısının şematik resmi	7
Şekil 2.	Cerahi uygulama aşamaları	52
Şekil 3.	Çalışma gruplarında bleb bölgelerindeki vaskülarizasyon görüntüleri	56
Şekil 4.	Çalışma gruplarındaki fibroblast ve fibröz doku görünimleri	58
Şekil 5.	Çalışma gruplarındaki deneklerde bleb bölgesindeki PDGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	61
Şekil 6.	Çalışma gruplarındaki deneklerde bleb bölgesindeki FGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	62
Şekil 7.	Çalışma gruplarındaki deneklerde bleb bölgesindeki VEGF boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	63

KISALTMALAR LİSTESİ

5-FU	: 5-Fluorouracil
AMP	: Adenozin Monofosfat
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
DMÖ	: Diabetik Maküler Ödem
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EGF	: Epidermal Growth Factor
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF-β	: Fibroblast Growth Factor Beta
GA	: Görme Alanı
GFC	: Glokom Filtrasyon Cerrahisi
GİB	: Göz İçi Basıncı
GMCSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
İSA	: İntrensek Sempatomimetik Aktivite
KAI	: Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
MMC	: Mitomycin C
MMP	: Matriks Metaloproteaz
MNH	: Mononükleer Hücre
NO	: Nitrik Oksit
NV	: Neovaskülarizasyon
OD	: Optik Disk
OHT	: Oküler Hipertansiyon
OPB	: Oküler Perfüzyon Basıncı
OSB	: Optik Sinir Başı
PAAG	: Primer Açık Açılı Glokom

PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PDT	: Fotodinamik tedavi
PG	: Prostaglandin
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
RNA	: Reoksiribonükleik Asit
r-tPA	: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SLT	: Selektif Laser Trabeküloplasti
TGF-α	: Transforming Growth Factor Alfa
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TKR	: Tirozin Kinaz Reseptörü
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-Alfa
UAS	: Uyku Apne Sendromu
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

1. GİRİŞ

Glokom, çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tipik görme alanı defektleri ile seyreden retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon yapan ve genellikle göz içi basıncı (GİB) yüksekliği ile birlikte olabilen kronik ve ilerleyici bir optik nöropatidir (1). Sıklıkla bilateralidir. Tüm dünyada önlenabilir körlüğün ikinci nedenidir ve 2020’de tüm dünyada yaklaşık 80 milyon insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir (2). Bu yüzden tanı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir.

Glokom tedavisi; glokomun türüne göre değişmekle birlikte başlangıçta sıklıkla medikal tedavi uygulanırken tedavinin yetersiz olduğu ve tedaviye tolerans gösteremeyen hastalarda laser tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanabilir. Cerrahi tedavi, konjenital glokom ve pupil bloğu glokomunda genellikle birincil yaklaşımdır. Glokomun cerrahi tedavi yöntemleri arasında filtrasyon cerrahisi, Schlemm kanalı cerrahisi ve dirençli glokom olgularında seton (valv) implant cerrahisi sayılabilir. Günümüzde cerrahi tedavi olarak en sık kullanılan yöntem trabekülektomidir (3). Trabekülektomide standart işlem aköz humörü ön kamaradan konjonktiva altına yönlendirmek için bir geçiş yolu oluşturmaktır. Trabekülektomi ameliyatından sonra açılan fistülün kapanmaması için yara iyileşmesinin engellenmesi istenir. Bu iyileşme cevabı GİB’in belirlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Trabekülektomi ameliyatı sonrasında hızlı yara iyileşmesi, uygulanan cerrahi işlemin başarısızlığına neden olmaktadır (4, 5). Yara iyileşme sürecinin ilerlemesi sonucunda gelişecek skar dokusu (subkonjonktival fibrozis) trabekülektomide başarısızlığın en önemli nedenidir (6).

Filtran blebin oluşumu cerrahi sonrası ikinci haftada başlayıp yıllarca sürebilir. Fistülizan cerrahi artmış fibroblastik aktivite nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabildiğinden fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (7-9). Glokom cerrahisi sonrası tedavide antifibrotik ajanların kullanımı genel kabul görmüştür (10-11). Antifibrotik olarak en sık kullanılan ilaç grubu ise topikal kortikosteroidlerdir. Olguların büyük bir bölümünde bu grup ilaç tek başına cerrahi başarıyı sağlamak için yeterli olmaktadır. Ancak genç yaş, siyah ırk, daha önce geçirilmiş glokom cerrahisi öyküsü, üveit gibi başarı şansının düşük olduğu durumlarda steroidler yetersiz kalmaktadır. Mitomycin C (MMC) ve 5-fluorouracil (5-FU), kortikosteroidlerin yetersiz olduğu olgularda glokom filtrasyon

cerrahisinde (GFC) yara yerinde fibrozisi engellemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (12). Ancak, gerek artık klasik kabul edilebilecek bu ilaçların gerekse benzer etkilere sahip diğer sitotoksik ajanların, özellikle uzun dönemde hipotoni, artmış enfeksiyon riski, stafilom gelişimi ve benzeri ciddi yan etkilere yol açabilmesi, yeni ajanların araştırılmasına yol açmıştır (13-18).

Kortikosteroidler; araşidonik asit yolunu inhibe ederek fibroblast aktivitesini sınırlamakta ve inflamasyonu baskılamaktadır. Doz bağımlı olarak fibroblastlarda proliferasyonu etkilemekte olup; yüksek dozda inhibisyona ve düşük dozda aktivasyona neden olmaktadır. 1980'lere kadar topikal steroidlerin postoperatif kullanımıyla ilgili net bir fikir birliği yokken, bu dönemde Starita ve ark. yaptığı çalışmalar bu konuya netlik kazandırmıştır. Yapılan bir çalışmada 54 olgunun 68 gözü çalışmaya dahil edilmiş, filtran cerrahi sonrası tedavi verilmeyen (grup 1), topikal %1 lik kortikosteroid verilen (grup 2), topikal ve oral kortikosteroid verilen (grup 3) gruplar oluşturulmuştur. Hastalar GİB, görme alanı (GA) ve optik disk (OD) değişiklikleri açısından değerlendirilmiştir. 18 aylık takip sonrasında grup 2'de klinik bulgularda ve GİB'de stabilizasyon grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmanın 5. yıl sonuçlarında, 45 hastanın 58 gözü incelenmiş olup; grup 2'de GİB grup 1'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. OD ve GA değişikliklerindeki stabilizasyon grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 10. yıl sonuçlarında da (46 göz) kortikosteroid kullanımının benzer şekilde anlamlı olarak üstün olduğu bildirilmiştir (19).

Bevacizumab (Avastin, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland); insanlarda kullanılabilir hale getirilmiş VEGF molekülüne karşı sentezlenen uzun etkili rekombinant monoklonal fare antikorudur ve VEGF-A'nın bütün izoformlarını bağlar. Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde 2004 yılında FDA onayı almıştır (20). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde ruhsatsız olarak kullanılmaktadır (21). Yüksek miyopiye bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında, prematüre retinopatisi, diabetes mellitüs (DM) ve retinal vasküler tıkanıklıklara bağlı gelişen retina ve iris neovaskülarizasyonlarında yine ruhsatsız olarak kullanılmaktadır (22-24). Özgönül ve ark. 48 tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada bleb bölgesine subkonjonktival ve intravitreal olarak enjekte

edilen 0,1 ml (1,25mg) bevacizumabı 5 FU ile karşılaştırmışlar ve histopatolojik olarak inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozis oluşumunu değerlendirmişlerdir. Sonuçta subkonjonktival olarak verilen bevacizumabın bleb üzerine olan etkisinin diğer gruplara göre bu üç parametre açısından daha başarılı olduğu kanaatine varmışlardır (25). Yine 20 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada postoperatif olarak topikal kullanılan kortikosteroid+bevacizumab kombinasyonunun yüksek riskli hastalarda bleb formasyonu üzerine olumlu, vaskülarizasyon üzerine ise önleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (26).

Pazopanib (Glaxo Smith Kline, King of Prussia, PA); küçük moleküllü bir multi-tirozin kinaz inhibitörüdür. Renal hücreli karsinom (RHK) ve yumuşak doku sarkomu tedavisinde kullanılmaktadır. VEGF, PDGF, FGF reseptör inhibisyonu sağlamaktadır (27-30). İnsanlarda uygulanan topikal pazopanibin kornea neovaskülarizasyonunda gerileme yaptığı gösterilmiştir. Yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda topikal ve intravitreal uygulanan pazopanibin retinal neovaskülarizasyonu gerilettiğine dair çalışmalar mevcuttur (31, 32). Ancak bizim bilgilerinize göre literatürde pazopanibin glokom filtrasyon cerrahisinde yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendiren çalışma henüz mevcut değildir.

Biz çalışmamızda bevacizumab ve pazopanibi trabekülektomi ameliyatında kullanarak, ameliyat sonrası oluşacak enflamasyon, vaskülarizasyon, fibrozis ve yara iyileşmesi üzerine etkisini, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırmayı ve sonuçlarını kortikosteroid ile karşılaştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Anatomi

Limbus, kornea ile sklera arasındaki birleşme yerinde bağ dokusundan oluşmuş bir bölgedir. Limbusun iç yüzeyinde skleral sulkus adı verilen bir çöküntü bulunur. Bu sulkusun ön kısmı kornea periferine uzanırken arka kenarı skleral mahmuz adında bir bağ dokusu dudağı oluşturur. Skleral mahmuz humör aközün drenajını sağlayan ve aköz üretimi yapan yapıları ayıran nokta olarak düşünülür. Trabeküler ağ skleral mahmuzun ön kısmına tutunur ve öne doğru uzanarak skleral sulkusun ön duvarına karışır ve bu da sulkusu Schlemm kanalına dönüştürür. Ön kamaradaki aközün çoğunluğu trabeküler ağdan Schlemm kanalına geçer ve buradan

intraskleral kanallar ve episkleral venler aracılığıyla gözü terk eder. Silier cisim ise skleral mahmuzun hemen arka kısmında bulunur ve burası silier cismin sıkı tutunduğu tek bölümdür. Sklera ile silier cisim arasındaki geri kalan yüzeyler suprasilier aralık denilen potansiyel bir boşluk oluşturur. Silier çıkıntılar, aközün asıl üretim bölgesidir ve silier cismin ön-iç kısmında bulunur. İris silier cisme silier çıkıntıların hemen önünde eklenir (33).

1.1.1.1. Silier Cisim

Silier cismin çoğu irisin arka kısmında yer alır ve belirgin iris retraksiyonu ve irisin kısmi yokluğu veya parçalanması gibi olağan dışı durumlar haricinde doğrudan görülmez. Silier cismin ön 2-3 mm'lik kısmı pars plikatadır ve arka kısımdan daha kalındır ve silier proseslerin radyal çıkıntılarını içerir. Bu son kısım aköz üretim bölgesidir ve siklodestrüktif işlemlerin hedefidir. Silier cismin arka 4 mm'lik kısmı ise daha ince olan pars planadır (33).

1.1.1.2. İris

İris, ön kamara açısında en arkada bulunan yapıdır. Periferik kısmı santrale göre daha incedir ve doku olarak kan damarları, kas dokusu, bağ dokusu ve renginden sorumlu melanositlerle, pigment hücrelerini içerir. Pupil çapını değiştirerek göze giren ışık miktarını kontrol eden iris, aynı zamanda ön segmenti ön ve arka kamara olmak üzere iki bölüme ayıran bir diyafram görevi de görür (33).

1.1.1.3. Silier Cisim Bandı

Silier cisim bandı iris kökünün hemen önünde bulunur. Gonioskopide tipik olarak gri veya kahverengi görülür. Bant miyoplarda genellikle geniş, hipermetroplarda ise genellikle dardır (33).

1.1.1.4. Skleral Mahmuz

Gonioskopide silier cismin hemen önünde bulunur ve beyaz bir çizgi olarak görülür. Siklodializ için cerrahi tedavi bölgesidir. Neovasküler glokomun erken evrelerinde, yeni damarların skleral mahmuz boyunca iris ve silier cisimden trabeküler ağa uzandığı görülebilir (33).

1.1.1.5. Trabeküler Ağ

Skleral mahmuzun hemen önünde yer alır. Schlemm kanalına bitişik olan bölümü humör aközün drene olduğu trabeküler ağın fonksiyonel bölümünü

oluşturur. Trabeküler ağın bu kısmı gonioskopide değişen derecelerde pigmentasyonla ayırt edilir. Pigmentasyon gençlerde tipik olarak daha azdır. İlerleyen yıllarda göz içi pigment salınımına göre bireyler arasında değişkenlik gösterir. Pigment dispersiyon sendromu ve pseudoeksfolyasyon sendromunda trabeküler ağ yoğun pigmentlidir (33).

1.1.1.6. Schwalbe Çizgisi

Ön kamara açısının en öndeki bölümüdür. Trabeküler ağın pigmentsiz kısmıyla periferel korneanın birleşim yerini temsil eder. Orta derecede pigment dispersiyonu olmadıkça bu yapının gonioskopik olarak görülmesi güç olabilir. Laser trabeküloplasti yaparken bu çizginin trabeküler ağla karıştırılmamasına dikkat edilmelidir (33).

1.1.1.7. Anterior Limbus

Limbusun ön bölümü Bowman membranının bitimi olarak tanımlanır ve burası konjonktiva ve Tenon kapsülünün tutunma yerinin yaklaşık 0,5 mm önünde yer alır. Buna korneolimbal bileşke veya ön limbus denmektedir. Konjonktiva alt ve üst kadrarlarda daha öne tutunmaktadır. Limbus 1-1,5 mm arasında değişecek şekilde daha geniştir. Nazal ve temporal kadrarlarda ise 0,3-0,5 mm olacak şekilde daha dardır (33-34).

1.1.1.8. Konjonktiva ve Tenon Kapsülü

Tenon kapsülü limbusun bağ dokusuna konjonktivanın tutunma yerinin 0,5-1,0 mm gerisinden sıkıca yapışır. Konjonktiva ön kısmı, Tenon kapsülü ve limbal bağ doku arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Antimetabolit kullanılarak yapılan filtrasyon cerrahisinde bu boşluk tam olarak açığa çıkarılmamalıdır. Çünkü oluşan bleb çok ince olabilir. Tenon kapsülü ile konjonktiva arasındaki yapışıklık orta derecededir. Bu nedenle bu iki yapıyı ayırırken keskin diseksiyon gerekir. Tenon kapsülü ile limbus ve sklera arasındaki yapışıklık daha gevşek olduğu için künt diseksiyon yeterli olur. Güncel trabekülektomi teknikleriyle Tenon kapsülünün eklenme yerini diseke etmeksizin, parsiyel kalınlıkta skleral flep ile öne doğru yeterli diseksiyon mümkündür. Antimetabolit kullanılarak yapılan filtrasyon cerrahisinde limbusta ince bleb oluşumunu önlemek için bu yapışıklık yerinde bırakılmalıdır (33).

1.1.1.9. Posterior Limbus

Forniks tabanlı olarak konjonktiva ve Tenon kapsülü geriye döndürüldüğünde limbusun arka kenarı görülebilir. Buradan sklerolimbal bileşke veya posterior limbus olarak söz edilir. Glokom cerrahisinde bu sınır ön kamara açısının daha derinlerdeki yapılarının yerlerinin ayırt edilmesine yardımcı olur (33).

Limbusun damar düzeni temel olarak ön silier arterlenden kaynaklanır. Ön silier arterler silier cisme skleral mahmuzun gerisinden, rektus kaslarının tendonlarına uyan bölgelerden girerler. Fazla kanamayı engellemek için cerrahi sırasında bu damarlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (33).

1.1.1.10. Ön Kamara Açısının Gonyoskopik Olarak Değerlendirilmesi

Açı elemanlarının değerlendirilmesi için çeşitli sınıflandırma yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde bunlardan en yaygın kabul göreni Shaffer sistemidir. Shaffer sisteminde ön kamara açısı; iris ön yüzeyi ile trabekulumun iç yüzeyinden geçen iki hayali çizginin açıklığından görülen anatomik yapıların durumuna göre 0 ile IV arasında değerlendirilir (35).

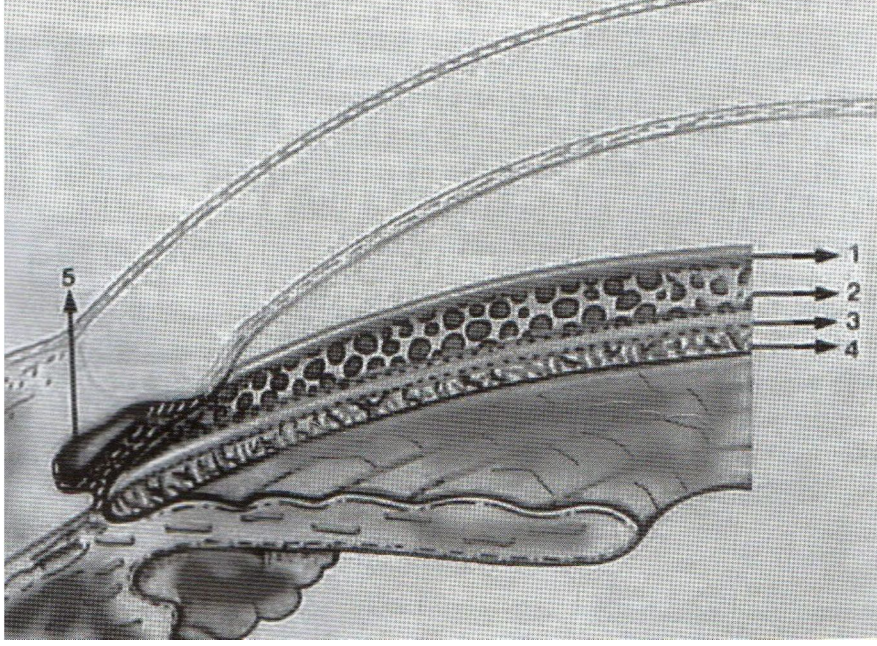
Evre 4 (35°-45°): En alttaki silier cisim bandının izlenebildiği en geniş açı derecesidir. Kapanma ihtimali yoktur.

Evre 3 (20°-35°): Skleral mahmuzun görülebildiği açık açı görünümüdür. Kapanma ihtimali yoktur.

Evre 2 (20°): Oldukça dar bir açıdır, trabeküler ağ izlenebilir. Kapanmaya eğilimlidir.

Evre 1 (10°): Çok dar bir açı olup, sadece Schwalbe çizgisi ve trabekulumun çok küçük bir kısmı izlenebilir. Açı kapanma riski çok yüksektir.

Evre 0 (0°): İridokorneal temasın olduğu kapalı açı tipidir. Hiçbir açı elemanı görülemez. Bu durumda Zeiss gonyolensi ile indentasyon gonyoskopisi yapılarak açı kapanmasının apozisyonel veya sineşiyal olduğunun ayırıcı değerlendirmesi yapılmalıdır (35). Ön kamara açısının şematik resmi şekil 1 de gösterilmiştir.



1. Schwalbe hattı 2. Trabeküler ağ 3. Skleral Mahmuz 4. Silier band 5. Schlemm Kanalı

Şekil 1.Ön kamara açısının şematik resmi

1.1.2. Glokomun Sınıflandırılması Ve Tedavisi

Glokom sınıflaması için kullanılan farklı birçok sistem vardır. En sık kullanılan sınıflandırma şekli aköz humör dinamiklerinde ve retina ganglion hücre kaybında değişikliklere neden olan altta yatan bir hastalığa dayanan etyolojiye veya GİB’de yükselmeye neden olan ön kamara açısındaki spesifik değişimlere dayanan mekanizmaya göre yapılmaktadır. Glokomun, değişik yazarlar tarafından farklı sınıflandırılmaları mevcuttur. Bunlardan birkaç tanesini göz önüne alarak şöyle bir sınıflama yapmak mümkündür (36, 37).

A. Primer Glokomlar

1. Açık Açılı Glokomlar

- a. Primer açık açılı glokom (PAAG)
- b. Normotansif glokom (NTG)
- c. Oküler hipertansiyon (OHT)

2. Açı Kapanması Glokomu

- a. Latent açı kapanması glokomu
- b. İntermittant (subakut) açı kapanması glokomu
- c. Akut açı kapanması glokomu
- d. Kronik açı kapanması glokomu

B. Sekonder Glokomlar

1. Diğer Oküler Patolojilere Sekonder Glokomlar

- a.** Korneal endotel patolojilerine sekonder glokomlar
 - İridokorneal Endotelyal Sendrom
 - Posterior Polimorföz Distrofi
 - Fuchs Endotelial Distrofisi
- b.** İris ve silier cisim patolojilerine sekonder glokomlar
 - Pigmenter glokom
 - İridoşizis
 - Plato İris Sendromu
- c.** Lens patolojilerine sekonder glokomlar
 - Pseudoeksfoliasyon Sendromu
 - Lens kaynaklı açık açılı glokomlar (Fakolitik ve Fakoanafilaktik glokomlar)
 - Entümessan katarakt ve lens dislokasyonuna bağlı glokomlar
- d.** Retina, koroid ve vitreus patolojilerine sekonder glokomlar
 - Retina dekolmanı ve vitreoretinal anomalilere bağlı glokomlar
 - Neovasküler glokom
- e.** İntraoküler tümörlerle ilişkili glokomlar

2. Sistemik Hastalık ve İlaçlara Sekonder Glokomlar

- a.** Yüksek episkleral venöz basınca sekonder glokomlar
- b.** Yüksek GİB ve glokomla seyreden sistemik hastalıklar
- c.** Steroide sekonder glokom

3. İnflamasyon ve Travmaya Sekonder Glokomlar

- a.** Keratit, episklerit ve sklerite sekonder glokom
- b.** Üveite sekonder glokom
- c.** Oküler travmaya sekonder glokom
- d.** Hemorajiye sekonder glokom

4. İntraoküler Cerrahi Sonrası Gelişen Glokomlar

- a.** Malign glokom (Silier blok glokomu)
- b.** Afaki ve psödofaki glokomları
- c.** Epitelyal, fibröz ve endotelyal proliferasyonlara bağlı glokomlar
- d.** Korneal cerrahiye sekonder glokomlar

- e. Vitreoretinal cerrahiye sekonder glokomlar

C. Konjenital Glokomlar

1. Primer Konjenital Glokom

2. Diğer Oküler Konjenital Anomalilerle İlişkili Gokomlar

- a. Ön kamara aç ı anomalileri ile ilişkili glokomlar

- Axenfeld Sendromu

- Rieger Sendromu

- Peter's Anomalisi

- b. Aniridi

3. Ekstraoküler Konjenital Anomalilerle İlişkili Glokomlar

- a. Sturge-Weber Sendromu

- b. Marfan Sendromu

- c. Nörofibromatozis

- d. Lowe Sendromu

- e. Konjenital Rubella

1.1.3. Risk Faktörleri

1.1.3.1. Genel Risk Faktörleri

a) Yaş

Glokomun prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. NTG'de yaş ortalaması PAAG' ye göre ortalama on yıl daha fazladır. Pratik bir kural olarak 40 yaş üzerinde prevalans her dekatta yaklaşık iki kat ve 80 yaş üzerinde yaklaşık on kat artar (38).

b) Irk

Primer açık aç ılı glokom prevalansı siyahlarda beyaz ırka göre 3-4 kat daha fazladır. Optik sinir hasarı siyahlarda en az 10 yıl daha erken ortaya çıkmakta, tanı aldıklarında daha ciddi düzeyde olmakta, medikal ve cerrahi tedaviye daha dirençli olmaktadır. NTG Japonya' da daha siktir (39).

c) Cinsiyet

Primer açık aç ılı glokomde cinsiyet fark ı olmazken, NTG kadınlarda daha sık görölmektedir (37).

d) Aile Hikâyesi

Ailesel faktörler glokoma yatkınlıkta rol oynamaktadır. Prevalans çalışmalarında bir tane birinci derece akraba (ebeveyn, kardeş veya çocuk) olması

PAAG açısından artmış risk faktörü olarak gösterilmiştir. PAAG ve aile hikayesi arasındaki ilişki eğer akraba kardeş ise ebeveyn veya çocuk olmasına göre daha güçlüdür. Optinörini kodlayan OPTN geninde mutasyonlar PAAG ve NTG' li hastalarda bulunmuştur (37, 40).

1.1.3.2. Oküler Risk Faktörleri

a) Göz İçi Basıncı (GİB)

Göz içi basıncı, glokomdaki risk faktörlerinin içinde en güçlülerinden biridir. EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) çalışmasında başlangıç GİB değerinin 21 mmHg ve üzerinde olmasının progresyon riskini ortalama %77 arttırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, takipler esnasındaki ortalama GİB değerindeki her 1 mmHg artışın progresyon riskini yaklaşık %11 artırdığı belirtilmektedir (41). The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) çalışmasında ise bu oran %7 olarak belirtilmiştir (42). Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) ve European Glaucoma Prevention Study (EGPS) verilerinin birleştirilmiş analizinde ise 5 yıl içerisinde glokom gelişme riski başlangıç GİB değerinin her 1 mmHg artışı için %9 olarak belirtilmiştir. Zamana bağlı bir değişken olarak vizitler arası GİB dalgalanması ve tedaviye başladıktan sonraki GİB düşüşünün de etkili olduğu görülmüştür. EMGT çalışmasında tedavi öncesi ile tedaviye başladıktan sonra ilk kontroldeki (3. ay) GİB değeri farkının da %8 oranında koruyucu olduğu belirtilmiştir. AGIS çalışmasında GİB dalgalanmasının progresyon yönünden riski %31 oranında artırdığı belirtilirken, EMGT çalışmasında bu sonuç teyit edilmemiştir. Ayrıca GİB değeri 21 mmHg'nın üzerinde olan olguların büyük bir kısmında da glokom yoktur. Bu nedenlerden dolayı son zamanlarda artmış GİB, glokom tanımının bir parçası olmaktan ziyade daha belirleyici bir risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır (43-44). Ancak GİB arttıkça glokom gelişme riski de kademeli olarak artar. GİB 21-25 mmHg arasında olanlarda beş yılda glokomatöz hasar gelişme insidansı yaklaşık %2,6-3 iken GİB 26-30 mmHg arasında olanlarda %12-26 ve GİB 30 mmHg'nın üzerinde olanlarda ise yaklaşık %42 olarak bildirilmiştir. Göz içi basıncının diüurnal değişimi de glokom tanısında ve takibinde önemlidir. GİB sabaha karşı en yüksektir, öğleden sonra düşme gösterir. Normal gözde diüurnal değişkenlik 2-3 mmHg iken, 5 mmHg'nın üzerinde değişkenlik glokom lehinedir (45, 46)

b) Optik Sinir Başı ve Peripapiller Değişiklikler

Çukurluk/Disk (C/D) oranı ile glokomun progresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında OHTS-EGPS verilerinin birleştirilmiş analizinde ortalama vertikal C/D oranının 0,1 artışı ile progresyon riskinin %21 arttığı görülmüştür. CNTGS ve EMGT çalışmalarında ise C/D oranı 0,7 ve üzerinde olanlarla daha küçük olan olgular karşılaştırılmış ancak progresyon açısından anlamlı bir risk değişikliği gözlenmemiştir (47).

Optik disk kanamaları, ilk kez 1889’ da Bjerrum tarafından glokomatöz optik sinir hasarının prekürsörü olarak tanımlanmıştır. CNTGS çalışmasında disk kanaması olan hastalarda glokom prevalansının 10 kat arttığı ve disk kanamasının yüksek tansiyonlu glokomlu hastalara (%8) göre normal tansiyonlu glokomlu hastalarda (%25) daha sık olduğu bildirilmiştir (48).

Optik disk başındaki damarlarda nazalizasyon, lamina cribroza porlarının belirginleşmesi, optik sinir başı etrafında nörosensoryal tabakada ve retina pigment epitelinde atrofinin glokom ile birlikteliği gösterilmiştir. Peripapiller atrofi glokom için spesifik değildir ve PAAG’ nin tanısı ve tedavisindeki yeri açık değildir (49-50).

c) Kırma Kusuru

Miyopi (özellikle yüksek miyopi) ile PAAG arasındaki ilişki uzun süredir fark edilmiş ve birçok çalışma ile desteklenmiştir (51, 52). Yine bir çalışmada miyopik bireylerde glokom prevalansının 2-3 kat arttığı bildirilmiştir (53). Hipermetropi ile açılı kapanması glokomu riski artmaktadır (37).

d) Diğer Oküler Risk faktörleri

EMGT’de pseudoeksfolyasyon sendromu ve santral kornea kalınlığının (SKK) ince olması artmış progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (54).

1.1.3.3. Sistemik Risk Faktörleri

a) Diabetes mellitus (DM)

Diabetes mellituslu hastalarda GİB normal popülasyona göre biraz daha yüksektir ve oküler hipertansiyon prevalansı ve GİB yüksekliği insidansı daha fazladır. Diabetin halen glokom insidansını arttırdığı gösterilememiştir (38, 55).

b) Kan Basıncı

Kan basıncı ile glokom ilişkisi halen netlik kazanmamıştır. Arteriyel hipertansiyonla PAAG arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda

Çalışma mevcutken, glokomatöz hasarın ilerlemesinde sistemik hipotansiyonun ve noktürnal kan basıncı düşüşlerinin rolü de gösterilmiştir (56-59)

Oküler kan basıncını sürdüren güç, oküler perfüzyon basıncıdır (OPB). OPB aritmetik olarak oküler arteriyel basınçtan GİB'in çıkarılmasıyla elde edilir. Düşük OPB, glokom için güçlü bir risk faktörüdür (60). Baltimore Göz Çalışması, Barbados Göz Çalışması ve Egna-Neumarkt Çalışması gibi farklı popülasyonları değerlendiren geniş kesitsel çalışmalarda düşük diastolik perfüzyon basıncıyla açık açılı glokom prevalansı arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır (54, 60-63).

Düşük sistolik perfüzyon basıncı, EMGT çalışmasına göre, yeni bir progresyon prediktörüdür ve ilgili çalışmanın verilerine göre riski %50 oranında artırmaktadır. Bu bulguyu destekleyici olarak, düşük sistolik kan basıncı da marjinal olan diğer bir risk faktörüdür. Sistolik perfüzyon basıncı sistolik kan basıncı ile GİB arasındaki farkı ifade ettiğinden, hem sistemik kan basıncı ve hem de GİB'den etkilenmektedir. Düşük oküler perfüzyon basıncı optik disk kan dolaşımını bozarak etki etmektedir. Agresif şekilde antihipertansif tedavi verilen hastalarda glokomun seyrinin de olumsuz yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (64-66).

Barbados Göz Çalışması'nda, yüksek GİB ve düşük sistolik kan basıncı glokom gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (67). Erken Bulgu Veren Glokomun Tedavisi Çalışması'na göre sistolik OPB 125 mmHg'nın altında olan hastalarda glokomun ilerlemesi riski yüksek bulunurken, sistolik kan basıncının 160 mmHg'nın üzerinde olmasının glokomun ilerlemesi yönünden koruyucu olduğu öne sürülmüştür (41). Yüksek kan basıncının glokomatöz hasara karşı koruyucu etkisine karşın, uzun süreli hipertansiyonun sonucu olarak ortaya çıkan mikroanjiopati, retina ve optik sinire zarar verir (68).

Uyku sırasında sempatik sinir sisteminin aktivitesindeki düşme nedeniyle oluşan kan basıncındaki noktürnal düşüşle glokom arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalardan birinde GA defektlerinde ilerleme saptanan PAAG ve NTG hastalarında daha düşük noktürnal kan basıncı değerleri saptanmıştır ve bu düşüşün büyüklüğü ile GA'daki ilerlemenin korele olduğu gösterilmiştir (69). İki farklı çalışmada glokomdaki ilerlemenin, noktürnal kan basıncı düşüşünün çok fazla olduğu hastalarda, noktürnal basınç düşüşü olmayan ve normal düşüş paterni olan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (70, 71).

c) Migren

Normotansif glokom ile migren veya vazospazm arasında son zamanlarda artan kanıtlar olmasına rağmen, iki büyük popülasyon tabanlı çalışmaya göre genel popülasyonda tüm PAAG' li olgulara bakıldığında böyle bir ilişki görülmemektedir (72, 73).

d) Serebrospinal Sıvı Basıncı

Düşük BOS basıncı, artmış GİB riskini ve PAAG riskini arttırmaktadır. PAAG'li hastalarda BOS basıncının düşük olması translaminer basınç farkını arttırmaktadır. Tersine yüksek BOS basıncı ise oküler hipertansiyonlu hastalarda saptanmıştır (74).

e) Diğer Sistemik Risk Faktörleri

PAAG'nin sistemik birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır. PAAG'li hastalarda, sistemik ateroskleroz ve oküler damarlar ile internal karotid arterde sklerotik değişiklikler gösterilmiştir (75-77). Ancak, PAAG ve OHT hastalarında dislipoproteinemi sıklığı normal popülasyonla benzer bulunmuştur (78, 79).

Primer açık açılı glokomda platelet agregasyonunda artış olduğu saptanmıştır. Teorik olarak, platelet agregasyonundaki artış optik diski besleyen kısa silier arter dallarındaki kan akımı üzerine negatif etki etmektedir (80-83).

Uzun süreli ve aktif tiroid oftalmopatide glokom gelişimi ve glokomatöz hasar sıklığının arttığı bildirilmiştir (84, 85). Bu da olası orbital değişikliklere ve artmış episkleral venöz basınca bağlanmıştır (86).

PAAG ile uyku apne sendromu (UAS) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. PAAG'li hastaların %20'sinde UAS geliştiği, UAS olan hastalarda ise PAAG gelişme insidansının %7 olduğu gösterilmiştir (87-89).

Beaver Dam çalışmasında, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan sigara kullanımının, glokom için bağımsız bir risk olmadığı tanımlanmıştır (90). Hem glokom şüphesi olan hemde glokom tanısı olan aterosklerotik hastalarda sigara kullanımının bağımlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (80).

1.1.4. Glokom Tedavisi

Tedavinin amacı; hastanın tahmin edilen yaşam süresi boyunca, normal faaliyetlerini engellemeden, en az komplikasyon veya yan etkiyle GİB'i düşürerek optik disk ya da görme alanı hasarını durduracak olan hedef basınç düzeyine

ulaştırmak, bireyin ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde görme fonksiyonunu korumak olmalıdır (91). Glokomda temel olarak 3 tedavi metodu mevcuttur:

1.1.4.1. Medikal Tedavi

Glokomun medikal tedavisinde kullanılan ajanları řu başlıklar altında değerlendirebiliriz:

1. Direnci Düřüren İlaçlar

a) Parasempatometikler (Miyotikler)

1.Direkt Etkililer (Kolinergik Agonistler)

- Asetil kolin
- Pilocarpin
- Asiklidin

2. İndirekt Etkililer (Antikolinesteraz İlaçlar)

- Fizostigmin
- Ekotiyofat iovid
- Demekaryum bromür

3. Direkt ve İndirekt Etkililer

- Karbakol

Parasempatometikler GİB'i başlangıç değerine göre %10-20 oranında dşrrleri. Hem direkt hem de indirekt etkili ilaçlar silier kasın longitudinal liflerinde kasılma yaparak skleral mahmuzu eker, trabeküler ağı gerer ve humör aköz dışa akımını kolaylaştırarak GİB'i dşrrleri. Eğer GİB 45-50 mmHg gibi yüksek değerlerde ise pupilla sfinkteri iskemik olabilir ve kolinergik uyarıma cevap vermeyebilir (92-94).

En sık kullanılan direkt etkili ilaç pilokarpindir. Karbakol ise hem direkt, hem de indirekt etki mekanizmasına sahiptir. İndirekt etkili ajanların, etki sürelerinin uzun olması, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. rnek olarak ekotiyofat iovid ve demekaryum bromür verilebilir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, parasempatometik ajanların uveoskleral yoldan dışa akımı azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu yüzden trabeküler akımın kısıtlı olduğı hastalarda kullanılmamalıdır. Kan-aköz bariyerini bozabildikleri için üveitik ve neovasküler glokomda da kullanılmaları önerilmez (95).

b) Sempatomimetikler (Adrenerjik Agonistler)

1.Non selektif

- Epinefrin
- Dipivefrin

2.Selektif alfa2 agonistler

- Apraklonidin
- Brimonidin

Alfa-2 reseptörleri, silier cismin pigmentsiz epiteli ve silier kasta gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılması humör aköz üretimini azaltır. Non selektif adrenerjik stimülatörler (epinefrin), aköz üretimini azaltarak, trabeküler dışa akımı ve uveoskleral dışa akımı artırarak GİB’i düşürürler. Günümüzde non selektif adrenerjik stimülatörler sistemik ve lokal yan etkilerinin fazlalığı ve daha etkin ilaçların olması nedeniyle kullanılmamaktadır. Adrenerjik agonistler günde iki defa kullanılırlar ve etki süreleri 12-24 saattir. Ilımlı midriyatik etkileri nedeni ile sempatomimetikler dar açılı glokomlularda kontrendike olup, neovasküler ve üveitik glokomlarda ise kullanılabilirler (96).

c) Prostaglandin analogları

- Latanoprost
- İsoptil Unoproston
- Travoprost
- Bimatoprost
- Tafluprost

Prostaglandinlerin görevi, enflamasyon sürecinde dokuların verdiği cevabı düzenlemektir. Oküler enflamasyonlarda görülen hipotoninin, prostaglandinlerin GİB’i düşürebileceği fikrini gündeme getirmiştir. Prostaglandinler yüksek konsantrasyonlarda GİB’i yükseltebilir ve gözde enflamasyona neden olabilirler. Düşük dozlarda ise uveoskleral dışa akımı artırarak GİB’i düşürürler. Etkinlikleri, günde tek doz şeklinde kullanım kolaylığı ve yaşam kalitesini etkilememeleri nedeniyle günümüzde monoterapide en çok kullanılan ajanlardır. Gün içerisindeki GİB dalgalanmalarını daha etkin kontrol ederler (94, 97).

Prostaglandin F2- α türevi olan bimatoprost, latanoprost, travoprost ve unoprostone günümüzde kullanılan ajanlardır. Enflamasyonu arttırıcı etkileri

olduğundan, afakik ve psödo fakik hastalarda kullanılmaları halinde kistoid maküla ödemi açısından dikkatli olunması gerekir. Yine aynı etkiye bağlı olarak üveitik hastalarda ve herpetik keratit hikayesi olan hastalarda kullanılmaları önerilmez. Bununla birlikte iris renginde değişiklik, konjonktival hiperemi, perioküler hiperpigmentasyon ve kıllanma, kirpik uzunluğunda ve sayısında artma gibi yan etkileri de mevcuttur (98, 99).

2. Yapımı Azaltan İlaçlar

a) Sempatomimetikler (Adrenerjik Agonistler)

1. Non selektif

- Epinefrin
- Dipivefrin

2. Selektif alfa2 agonistler

- Apraklonidin
- Brimonidin

b) Sempatolitikler (Beta blokerler)

1. Nonselektif

- Timolol
- Levobunolol
- Karteolol
- Metipranolol

2. Selektif

- Betaksolol

Normal GİB 10-21 mmHg olarak kabul edilmesine rağmen, günümüzde kesin sayısal bir tanımlamadan daha çok, kişiye göre değişen ve retina gangliyon hücrelerinin yaşa bağlı kayıptan daha fazlasına sebep olmayan GİB değeri normal olarak kabul edilir ki buna da “hedef göz içi basınç” denir. Beta blokerler günümüzde glokom tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Tek başlarına etkileri çok iyidir fakat bazen hedef basınca ulaşmak için diğer ilaçlarla kombinasyonları gerekebilir (96). Beta blokerlerin ana etki yeri β_2 reseptör blokajı ile pigmentsiz silier epitel hücreleridir. Bununla birlikte optik sinir perfüzyonunu artırarak indirekt yolla akson kaybını önlerler (100). Beta blokerlerin beta blokajdan bağımsız olarak kalsiyum kanal bloke edici etkileri de vardır. Bu da OSB ve retinal

damarlarda vazodilatasyon sağlar ve direkt olarak nöron koruyucu etki yapar. Birçok çalışma, beta blokerlerin konvansiyonel dışa akım direncinde hiçbir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir. Uveoskleral dışa akım üzerinde de belirgin bir beta tonusunun olmadığı düşünülmektedir (101, 102).

Adrenerjik beta reseptörler kalp kasında (β_1) ve bronş kaslarında (β_2) bulunurlar. Uyarıldıklarında taşikardi, kalp debisinde artış (β_1) ve bronkodilatasyon (β_2) yaparlar. β_1 blokajı bradikardiye ve β_2 blokajı bronkospazma yol açabilmektedir. Bronkospazm yapması nedeniyle astım hastalarında beta blokerlerin kullanılması kontrendikedir (96).

Beta blokerler kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinüs bradikardisi, 2-3. derece AV blok ve kalp yetmezliği olan hastalarda da kullanılmamalıdır (103-105).

Beta 1 ve β_2 reseptörlerini beraber bloke eden ajanlar (non-selektif beta blokerler) β_1 ve β_2 reseptörlerini izole bloke edebilen ajanlara (selektif beta blokerler) göre daha etkin bir GİB düşüşü sağlarlar. Bu nedenle selektif blokerler GİB'i düşürmede yetersiz kalırsa, selektif olmayan tipte beta blokerlere geçmek veya kombine tedavi uygulamak gerekebilir. Ayrıca bazı beta blokerlerin (karteolol, pindolol) alfa agonist etkileri de vardır ve bu duruma intrinsek semptomimetik aktivite (İSA) denir (96). Tüm beta blokerler direkt etki ile silier cisimden humör aköz yapımını azaltırlar ve tüm glokom tiplerinde kullanılabilirler. Pilocarpin, KAI ve alfa reseptör blokerleri ile additif etki gösterirler (106). Timolol, levobunolol ve metipranolol günümüzde kullanılan non-selektif beta blokerlerdir.

Betaksolol ise β_1 selektif beta blokerdir ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda tercih edilebilir , ayrıca nöroprotektif etkisi de gösterilmiştir (94, 107).

Non-selektif beta bloker olan karteolol ise, İSA'ye sahiptir. Ayrıca gözdeki adrenerjik reseptörlere olan afinitesi, kardiyopulmoner sistemdekilere göre daha yüksek olduğundan bradikardi, hipotansiyon ve nefes darlığı gibi yan etkiler daha az görülmektedir (96, 108, 109).

c) Karbonik anhidraz inhibitörleri

1-Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri

- Asetozolamid
- Diklorofenamid
- Methazolamid

2-Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri

- Dorzolamid
- Brinzolamid

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) sülfonamid derivativesidirler. Direkt olarak silier cisimdeki karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek ve daha az oranda silier cisimde metabolik asidoz oluşturarak humör aköz yapımını azaltırlar. Sistemik KAİ'nin elektrolit kaybı ve metabolik asidoza bağlı olarak dudaklarda ve parmaklarda karıncalanma, depresyon, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma, diare gibi gastrointestinal bozukluklar, böbrek taşı oluşumu ve Stevens Johnson sendromu gibi yan etkileri vardır. Bu nedenle akut glokom krizi, cerrahi sonrası gelişen glokom gibi ani GİB artışı görülen, kısa sürede tedavi gerektiren glokom olguları dışında kullanımı önerilmez. Yüksek dozda ve uzun süre kullanılması durumunda, potasyumdan zengin besinlerle beslenme veya potasyum preparatları önerilmelidir (95-96) .

Topikal KAİ'ler korneadan penetre olup lokal etki ile humör aköz yapımını azaltırlar. Tek ilaç olarak kullanılabildikleri gibi beta blokerlerle kombine edilebilirler. Gözde batma hissi, süperfisyal punktat keratit, kornea kalınlığında artış gibi yan etkiler görülebilir (96).

3-Hiperozmotikler

- Mannitol
- Gliserin (oral)
- İzosorbid

Ani GİB artışı görülen durumlarda kullanılan hiperozmotik ajanlar kan ozmolaritesini arttırarak, kan ile vitreus arasında osmotik gradient oluştururlar. Vitreustan sistemik dolaşıma sıvı çekilmesi ve vitreus hacminin azaltılması ile dışa akımı kolaylaştırarak GİB'de düşüş sağlarlar. Zamanla vitreus ve humör aköz içine dağılmaları sonucunda ozmotik gradientin bozulması nedeniyle etkileri geçicidir. Bu durum özellikle kan-aköz bariyerinin bozuk olduğu neovaskülarizasyona ve enflamasyona sekonder glokomlu gözlerde çok daha hızlı olmaktadır. Baş ağrısı, konfüzyon, sırt ağrısı, akut konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü gibi yan etkileri vardır. Bu tip yan etkiler intravenöz kullanılan mannitolde, oral kullanılan izosorbid ve gliserine göre daha sık görülmektedir. Ayrıca gliserin, glikoz ve keton

cisimlerine metabolize olarak ketoasidoz komasına yol açabileceğinden diabetik hastalarda tercih edilmemelidir (95).

4-Kombine ilaçlar

Sabit kombinasyonların sabit olmayan kombinasyonlara göre bazı üstünlükleri bulunmaktadır (110):

- 1) Kullanılan damla sayısı azalmaktadır.
- 2) İkinci damlanın damlatılması ile oluşan birinci damlanın gözden yıkanması ve dolayısıyla etkisinin azalması ortadan kalkmaktadır.
- 3) Tedavideki prezervan madde sayısı azaldığı için oküler yüzeye ait yan etkiler azalmaktadır.
- 4) Damla sayısı azaldığı için hasta uyumu artmaktadır.
- 5) Maliyet azalmaktadır.

Beta-blokörün (timolol maleat %0.5) ve topikal KAİ (%2 dorzolamid) sabit kombinasyonu günde iki kez damlatılır ve günde iki kez damlatılan %0,5 timolol maleat, günde 3 kez damlatılan %2 dorzolamid ile eşit etkinlik sağlar. Diğer kombine ilaçlar timolol/latanoprost, timolol/travoprost, timolol/bimatoprost, timolol/brimonidin tartarat, timolol/brinzolamid gibi (111).

1.1.4.2. Laser Tedavisi

Meyer-Schwickerath 1940'ların başında odaklanmış güneş ışığını ve sonrasında ksenon-ark fotokoagülatörünü göz cerrahisinde ilk kez kullanarak öncülük etmiştir (112). 1960 yılında Maiman bir flaş lamba aracılığıyla uyarılan yakut kristalinin 694 nm dalga boyunda kırmızı laser ışığı yaydığı ilk laseri tanımlamıştır (113). Günümüzde laserler birçok glokom çeşidinin tedavisinde kullanılırlar (114-116). Oftalmolojide kullanılan çeşitli laser teknikleri aşağıda sıralanmıştır:

a) Laser İridotomi

- Nd: YAG Laser İridotomi
- Argon Laser İridotomi

b) Laser Periferik İridoplasti

c) Laser Trabeküloplasti

- Argon Laser Trabeküloplasti
- Diod Laser Trabeküloplasti

- Selektif Laser Trabeküloplasti

d) Laser Siklofotokoagülasyon

- Transskleral Siklofotokoagülasyon
 - Nd: YAG Laser Siklofotokoagülasyon
 - Diode Laser Siklofotokoagülasyon
- Transpupiller Siklofotokoagülasyon
- Endoskopik Siklofotokoagülasyon

e) Laser Sklerostomi

- ab eksterno
- ab interno

a) Laser İridotomi

Laser iridotomide amaç; pupiller blok nedeniyle arka kamarada biriken ve periferik irisi öne doğru iten humör aközün ön kamaraya geçişini sağlayacak alternatif bir yol oluşturmaktır. Primer açı kapanması glokomunun engellenmesinde veya akut açı kapanması glokom krizinin tedavisinde, pupiller blok ile seyreden tüm sekonder glokom olgularında ve malign glokomda uygulanmaktadır. Nd: YAG veya argon laser kullanılarak yapılabilir (96, 117, 118).

b) Laser İridoplasti

Termal etkiden yararlanılarak iris dokusunun kontraksiyonu ile periferik irisin düzleştirilmesi işlemidir. Plato iris sendromu, nanofthalmusta kapalı olan açığı açmak için, açının dar olduğu durumlarda laser trabeküloplasti öncesi trabeküler ağın daha rahat görüntülenmesini sağlamak için kullanılır (118).

c) Laser Trabeküloplasti

Laser trabeküloplastide altın standart olarak kabul edilen selektif laser trabeküloplasti (SLT) yönteminde Q-anahtarlı frekans katlamalı Nd: YAG laser kullanılmaktadır. SLT biyolojik ve hücresel bazı mekanizmaları uyarak humör aközün dışa akımını artırır ve böylece GİB düşer. SLT'nin avantajı spesifik olarak pigmentli hücreleri hedeflemesi ve argon laser trabeküloplastide sık görülen termal veya koagulatif trabeküler ağ hasarının önlenmesidir. Bu nedenle SLT trabeküler ağda skar dokusuna yol açmadan tekrarlanabilme potansiyelini taşır. Etkinliği bazal GİB değerine bağlıdır ve zaman içinde azalmaktadır Açık açılı glokomda primer

tedavi veya medikal tedaviye ilave olarak kullanılabilir. Primer tedavide sonuçlar medikal tedavi ile benzerdir. Özellikle ilaçlarını düzenli kullanmayan, uzun yıllar ve çok sayıda ilaç kullanmaya bağlı oküler yüzeyi sorunlu olan hastalarda faydalıdır (119).

d) Siklofotokoagülasyon

Etki mekanizması; silier cismin tahrip edilerek humör aköz salgısının azaltılmasına dayanır. Başarısız filtrasyon cerrahisi veya hasta cerrahi tedavi için uygun değilse tercih edilir. Drenaj implantlarına alternatif de olabilir. Argon, diod veya Nd: YAG laser kullanılabilir (118, 120).

1.1.4.3. Cerrahi Tedavi

1-Penetran Cerrahi Yöntemler

- İridektomi
- İridenklesis
- Scheie ameliyatı
- Elliot trepenasyonu
- Trabekülektomi
- Trabekülotomi

2-Nonpenetran Cerrahi Yöntemler

- Viskokanalostomi
- Derin sklerektomi

3-Siklodestriktif Yöntemler

- Siklodiatermi
- Siklokrioterapi
- Siklofotokoagülasyon
- Sikloanemizasyon

4-Seton Cerrahisi

a) Nonrestriktif (valvsiz) olanlar: Ön kamara tüpünden, episkleral bölgeye serbest aköz akımına izin verirler.

- Molteno implantı
- Schocket implantı
- Baerveldt implantı

b) Restriktif (valvli) olanlar: Tüp içindeki sıvı geçişini belli basınç değerleri içinde sağlayacak çeşitli sistemleri (valv, membran, rezistans matriks) içerirler.

- Krupin valvi
- Joseph valvi
- White valvi
- Optimed valvi
- Ahmed valve

Tarihte; sklerektomi, arka dudak sklerektomisi, trepanasyon (Elliott), iridenklesis (Holth), gonyopunktur ve termal sklerostomi (Scheie) gibi tam kat sklera eksizyonunu içeren yöntemler kullanılmıştır (121-126). Tümünde ameliyat sonrası erken dönemde hipotoni belirgindi. Tam kat sklera eksizyonu ve aşırı filtrasyon nedeniyle olguların büyük çoğunluğunda ön kamara kaybı, hifema, hemorajik ya da seröz koroid dekolmanları gelişmekte ve bu da görme keskinliğinde önemli azalmalara neden olmaktaydı. Bu nedenle tam kat sklera eksizyonu içeren cerrahiler trabekülektominin gelişmesiyle terk edilmişlerdir (127).

“Trabekülektomi” yöntemi ilk olarak 1968’de Cairns tarafından tanımlanmış olup Watson tarafından modifiye edilmiştir (128, 129). Orjinal Cairns tekniğinde limbus tabanlı bir konjonktiva flebi hazırlanmakta, üst kadranda 4x5 mm sklera flebi (skleranın yarısı kalınlığında) saydam korneaya doğru disseke edilmekte ve daha sonra bu flep altından 2x4 mm boyutlarında iç blok eksize edilmekteydi. Çıkarılan bu oldukça büyük parça kornea dokusunu, Schwalbe hattını, trabekülümü, sklera mahmuzunu ve sklerayı içermekteydi. Daha sonra periferik iridektomi yapılmakta ve sklera flebi dört veya altı adet ipek sütürle kapatılmakta, konjonktiva da aynı materyalle kapatılarak ameliyat sonlandırılmaktaydı. Cairns bu ameliyatı tasarlarken bunu bir filtrasyon cerrahisi yöntemi olarak düşünmemiş ve trabekülümü çıkartarak Schlemm kanalına drenaj sağlamayı amaçlamıştır. Bu nedenle bu kadar büyük bir iç blok eksizyonu önermiştir. Yine aynı düşünceyle iç blok eksizyonu esnasında trabekülümün çıkarılmasına çok önem vermiş ve hatta yöntemin adını bu nedenle trabekülektomi koymuştur. İlerleyen yıllarda trabekülektomi glokomun standart cerrahi tedavisi haline gelmiştir (130).

1969 yılında Molteno yapay tüp implantları ve 1976'da Krupin valv implantlarını glokom cerrahisine sokmuştur (131, 132). Günümüzde daha da gelişerek güvenilirliği artan glokom valvleri, trabekülektominin başarısız olduğu veya risk faktörleri nedeniyle başarısız olması beklenen gözlerde uygulanmaktadır (108).

Son yıllarda trabekülektomiye alternatif yeni filtrasyon cerrahi teknikleri olarak “derin sklerektomi” ve “viskokanalostomi” yöntemleri uygulanmaya başlamıştır, ancak nonpenetran özellikteki bu tekniklerin uzun süreli sonuçları henüz belli değildir (133).

İnatçı ve vizyon beklentisi düşük olan gözlerde hem GİB'i düşürmek, hem de ağrıyı azaltmak için uygulanan kriyoablasyon yoluyla silier cismin destrüksiyonu uzun yıllardır uygulanan etkili bir yöntemdir. Ancak görme kaybı, hipotoni ve fitizis bulbi görülme riski yüksektir (133).

1.1.5. Glokom Filtrasyon Cerrahisi (GFC)

Cerrahi planlanırken, hastanın genel sağlık durumu, beklenen yaşam süresi ve diğer gözün durumu gibi bazı faktörler göz önüne alınmalıdır. Oküler yüzey hastalığı bulunmayan kontrolsüz primer glokomlu gözler ve oküler cerrahi hikâyesi bulunmayanlar başarılı GFC için en iyi adaylardır.

1.1.5.1. Konvansiyonel Trabekülektomi Tekniği

İlk olarak üst rektusa veya saat 3 ve 9 kadrantlarında limbal traksiyon sütürü geçilir. İki farklı konjonktival insizyon açılabilir. Limbal tabanlı veya önceden cerrahi geçirmiş ve limbal skarlı gözlerde forniks tabanlı konjonktival fleb hazırlanır. Limbal tabanlı keside traksiyon sütürü yardımıyla cerrahi yapılacak alan açığa çıkarılır. 2-3 ml'lik dengeli tuz solüsyonu 30 G bir iğne ile limbusun 10-12 mm gerisinde subkonjonktival olarak uygulanır. Keskin Westcott makasın künt ucu konjonktivaya yerleştirilir ve altta yatan Tenonun fasiası 8-10 mm boyunca fornikse paralel olarak kesilir. Tenon kapsülünde yapılacak olan açıklık konjonktival disseksiyonun izdüşümünde gerçekleştirilir. Bir miktar Tenon dokusu çıkarılabilir. Uygun miktarda tenon dokusu eksizyonu uzun dönem blep yetmezliği, hipotoni ve endoftalmi olasılığını azaltır, fakat fazla eksizyonu fibroze ve filtrasyon yetmezliğine yol açar. Limbus tabanlı cerrahide konjonktiva altı Tenon kapsülünün kenarını tutmak için künt forsepsler kullanılır. Kapsül altta yer alan rektus kasından

özenle ayrılarak ve yara kenarında bir miktar bırakılarak episkleraya kadar insize edilir. Flep limbusa doğru disseke edilir. Derinde episkleral doku altta limbus görülene kadar diseksiyon yapılır. Skleral flep diseksiyonu öncesi uygun hemostaz gerekmektedir. Koter kanamayı durdurmak için ve öngörülen skleral flep ve çevreleyen alanı sınırlandırmak için kullanılır. Limbal anatomiye bağlı olarak flep saat 11, 12 veya 1 pozisyonundan kaldırılabilir. Bıçak yardımıyla kısmi kalınlıkta skleral flep kaldırılır. Genelde 4×4 mm genişliğinde ve 2/3 kalınlığındaki kare şeklinde skleral flep tercih edilir. Flep saydam korneaya kadar diseke edilir. Korneaskleral blok çıkarılmadan önce ön kamaraya korneanın temporal kadranından parasentez yapılabilir. Bu daha sonra trabekülektomi yerindeki akımı görmek ve ön kamara oluşturmak amacıyla kullanılır. 1x2 mm boyutlarında dikdörtgen şeklinde iris kökününde içerecek şekilde korneaskleral blok çıkarılır ve bu bölgeden iridektomi yapılır. Hızlı kapatmayı kolaylaştırmak için skleral flebin uç kısımlarına tercihen iki adet 10/0 nonabsorbabl suture konulur. Parasentez yerinden ön kamaraya sıvı verilip cerrahi bölgeden drenajı izlenir. Tenon kapsülü tek tek 8/0 absorbabl suture ile konjonktiva ise 8/0 veya 9/0 absorbabl suture ile iki tabaka olarak suture edilir.

1.1.5.2. GFC Endikasyonları

GFC endikasyonları şöyle özetlenebilir (134):

- 1) Medikal tedavi ve/veya laser tedavisinin başarısız olduğu durumlar,
- 2) Hasta uyumu veya yan etkiler nedeniyle diğer tedavi yöntemlerinin kullanılamadığı veya uygun tıbbi tedavinin mevcut olmadığı durumlar,
- 3) Medikal tedavi ve/veya laserle ulaşılamayan hedef GİB'e ulaşmak için,
- 4) Diğer tedavi yöntemlerinin başarılı olamayacağı düşünülen çok yüksek GİB varlığında (hiperosmolar ajanlarla GİB düşürüldükten sonra) cerrahi tedavi uygulanabilir.

1.1.5.3. Kompikasyonlar ve Tedavisi

Glokom cerrahisine bağlı komplikasyonlar başlıca üç gruba ayrılır:

- 1-İntraoperatif komplikasyonlar
- 2-Erken postoperatif komplikasyonlar
- 3-Geç postoperatif komplikasyonlar

1.1.5.3.1. İntraoperatif Komplikasyonlar

a) Hemoraji

Episkleral hemoraji; uzun süre antiglokmatöz tedavi alanların çoğunda görülebilir ve bu hemorajiriyi irrigasyon veya koterizasyon ile önlemek mümkündür (135). İntraoperatif ön kamara hemorajisi ise; radyal iris damarlarının kesilmesiyle veya silier cisimdeki büyük arteryel halkanın travmatize olmasıyla çoğunlukla periferik iridektomi sırasında ortaya çıkar. Eğer kanama spontan durmazsa, viskoelastik madde ile tampon yapmak mümkündür. Hemoraji artıkları, fistülün içteki ucunu tıkayabileceğinden, kanama tamamen durmadan ve hemoraji artıkları irrigasyonla iyice temizlenmeden skleral flep sütüre edilmemelidir (136). Ekspulsif hemoraji ise filtran cerrahinin en korkulan komplikasyonudur. Yüksek GİB ile ameliyata başlayıp ön kamara ponksiyonu ile GİB'in ani olarak düşürülmesi sonucunda büyük koroidal damarlarda yırtılma ile ani yoğun kanama görülebilir. Preoperatif yüksek GİB, ileri yaş, sistemik vasküler hastalık, afaki, yüksek miyopi, geçirilmiş vitrektomi ve vasküler anomaliler (Sturge Weber sendromu) ekspulsif hemoraji için risk faktörleridir. Hastanın şiddetli ağrı duymasıyla beraber cerrahi sırasında ön kamaranın sığlaştığı ve pupilladan görülen fundus reflesinin koyulaşmaya başladığı görülür. Yara yerinin hızla kapatılması ve ön kamaranın viskoelastik madde veya hava verilerek yeniden oluşturulması gerekir. Bunu takiben İ.V asetazolamid ve mannitol verilerek GİB düşürülmeye ve göz stabilize edilmeye çalışılır. Bazı cerrahlar inferior kadrandan sklerotomi yaparak hemorajiyi boşaltmayı önerse de, bu girişimin yararı hemostazı önleyeceğinden dolayı tartışmalıdır. Retina dekolmanı ve vitreus içine kanama görülmeyen sınırlı koroidal hemorajilerde drenaja gerek yoktur ve izlemek yeterlidir. Drenaj kararı, B-mod ultrasonografi ile arka segmentin ve özellikle retinanın durumunu takip ederek verilir. 7-14 gün bekleyip, enflamasyon azaldıktan ve hemoraji likefiye olduktan sonra drenaj yapmak daha kolaydır (133, 136).

b) Koroid Effüzyonu

Episkleral venöz basıncı yüksek olan veya iridektomi veya sklerostomi yapılırken yanlış cerrahi yaklaşım ile siklodializ gelişen gözlerde ortaya çıkar. Bu komplikasyon ön kamarada ani daralma ile veya silier proseslerin öne doğru dönmesinin iridektomiden ve cerrahi fistül bölgesinden görülmesi ile anlaşılır.

Genellikle ameliyat sonrası gelişir. Sturge-Weber sendromu ve artmış episkleral venöz basınç intraoperatif koroid efüzyonu riskini arttırır. Tedavi; siklopleji, topikal kortikosteroid ve gözlemdir. Eğer bleb kabarıklığı azalıyorsa, korneal dekompanseasyon geliyorsa, ön kamara sıglığı devam ediyorsa ve vitreal enflamasyonla beraber retina apozisyonu varsa inferior radyal sklerotomi yapılarak efüzyon drene edilmelidir (133, 136).

c) Konjonktival Hasar

Cerrahinin herhangi bir döneminde görülebilir. Bu nedenle konjonktival manevralarda dişsiz forseps kullanılmalıdır. Konjonktivadaki yırtık veya delik, yara iyileşme reaksiyonunu şiddetlendireceğinden operasyon sırasında fark edilip sütüre edilmelidir. Cerrahi sonlandırıldığında konjonktival yara yeri sıvı geçirmez şekilde kapatılmalıdır. Kaçak olup olmadığını anlamak için ön kamaraya dengeli tuz solüsyonu enjekte edilmelidir. Operasyonun erken döneminde saptanırsa trabekülektomi defektten uzak bir bölgede yapılmalı, antimetabolit kullanımı öncesi saptanırsa antimetabolit uygulamasından vazgeçilmelidir. Deliğin yeri, büyüklüğü ve şekline göre uygun kapatma tekniği uygulanmalıdır (137).

d) Diğer İntraoperatif Komplikasyonlar

Fistül oluşturma veya iridektomi aşamalarında lens zonüllerinde ve hyaloid membranda rüptüre bağlı oluşan vitre kaybında sebep genellikle aşırı manüplasyondur. Vitreus cerrahi bölgesinden sünger veya makasla veya vitrektör ile uzaklaştırılmalıdır. Glokom cerrahisi sırasında oluşan Descement membran soyulması korneal ödeme sebep olabilir. Ön kamaraya hava veya viskoelastik madde verilerek Descement membranı, stroma üzerine yatırılabilir. Skleral flep limbal bölgeden kopabilir. Böyle bir durumda 10.0 naylon sütür ile sütüre edilmeli veya flep çok ince ise donör sklera veya greft kullanılmalıdır (133, 136).

1.1.5.3.2. Erken Postoperatif Komplikasyonlar

1.1.5.3.2.1. Hipotoni ve Sığ Ön Kamara

Erken dönem postoperatif dönemde ölçülemeyecek kadar düşük GİB nadir değildir ve tipik olarak sığ ön kamara ile birlikte dir. Ön kamaranın en sığ olduğu dönem 2. ya da 3. günlerdir. İki hafta içinde derinleşir. Önemli olan iridokorneal temasın olduğu sığ ön kamara ile kornea lens temasının olduğu silik ön kamaranın

birbirinden ayrılmasıdır. Çünkü bunlara yaklaşım ve prognoz birbirinden oldukça farklıdır. İridokorneal temasta kornea saydamdır ve iriste düzleşme yoktur. Bunlarda rutin postoperatif yaklaşımla ön kamara spontan derinleşir. Ön kamara 1-2 haftadan fazla sığ seyrediyorsa ön kamara reformasyonu endikedir. Çünkü temas kornea endotel hücre sayısında azalmaya ve periferik anterior sineşiye neden olur. Lensin şiştiği iris stromasının düzleştiği gerçek sığ ön kamara varlığında acil postoperatif yaklaşım gerekir (138-140).

a) Konjonktival Defekt

Konjonktival flepte bariz delik veya yara dudaklarında sızdırma varsa sıkı kapama yapılmalıdır. Tedaviye yanıtızsız ise büyük kontakt lens etkili olabilir. Doku yapıştırıcıları, kortikosteroid dozunun azaltılarak fibrozisin artırılması veya otolog kan enjeksiyonu uygulanabilir. Büyük erken postoperatif bleb sızdırması, delik defekti olmayan konjonktivadan yeni bleb oluşturulması ile tedavi edilebilmektedir (141).

b) Aşırı Filtrasyon

Gevşek skleral flep sütürlerinden kaynaklanmaktadır. Ameliyathanede antimetabolit kullanımına bağlı skleral flebin etrafında dışa akımda aşırılık söz konusudur. Antimetabolitler kendi başlarına hipotoniye sebep olmazlar ancak fibrotik cevabı inhibe ederek aköz dışa akımına rezistansı azaltırlar. Bazı cerrahlar bu riski en aza indirmek için skleral flebi fazla sayıda naylon sütürle sıkı bir şekilde kapatırlar. Aşırı filtrasyonla beraber belirgin bleb, silik ön kamara ve korneal dekompanseasyon mevcut ise kortikosteroid damla sıklığı azaltılmalıdır. Sıkı kapama yapılmalı ve tedaviye yanıtızsız ise cerrahi girişime dönülmelidir. Ön kamaraya viskoelastik madde, gaz veya hava bu amaçla kullanılabilir (142, 143).

c) Seröz Koroidal Dekolman

Hipoton gözde sıvı suprakoroidal bölgede toplanır. Hipotoni, koroid dekolmanı yanında inflamasyon ve venöz konjesyonun oluşumunda da rol oynar. Koroid dekolmanı aköz üretiminde azalmaya ve uveoskleral dışa akımda artmaya neden olarak hipotoninin uzamasına neden olur. Postoperatif ilk birkaç gün ile birkaç hafta içerisinde pek çok dekolman spontan düzelir. GİB 7 ile 9 mmHg üzerine çıktığında effüzyon kaybolur. Persistan silik ön kamaraya yol açıyorsa veya koroid hemorajisinden şüpheleniliyorsa drene edilmelidir (144).

1.1.5.3.2.2. Hipotoni ve Derin Ön Kamara

Trabekülektomi sonrası ilk bir iki hafta GİB'in normalden düşük olması eğer yara yerinde sızdırma, aşırı inflamasyon, sığ ön kamara ve arka kutupta ilave patolojilerle birlikte değilse komplikasyon olarak kabul edilmez. Ancak hipotoni devam ederse makülopatiye neden olabilir. Bunun tipik fundus görüntüsü yaygın koroidal foldlar, retinal damarlarda kıvrım artışı, foveadan dışarı doğru uzanan strialar ve optik disk başında ödemdir. Görme keskinliği azalabilir. Genç yaş, miyopi, perioperatif KAI kullanımı risk faktörleridir (145, 146). Antimetabolit kullanılan olgularda daha sıktır. En doğru yaklaşım antimetabolit kullanımını sınırlamak ve yara yerine sıkı kapamadır. Komplikasyon oluşuktan sonra tedavi zordur. Sıkı kapama, trikloroasetik asit uygulaması, blebe krioterapi, büyük çaplı bandaj kontakt lens, otolog kan enjeksiyonu, bleb kompresyon sütürleri yapılabilir. Tedaviye yanıtız ise bleb revizyonu endikedir (147-149)

1.1.5.3.2.3. Yüksek GİB ve Sığ Ön Kamara

Erken postoperatif dönemde yüksek GİB ve sığ ön kamara birlikteliği 3 mekanizma ile açıklanabilir:

a) Aköz Yanlış Yönlenme Sendromu (Malign Glokom)

Ön kamaranın daralmasıyla beraber GİB'in yükselmesi sıklıkla malign glokoma işaret etmektedir. Ayırıcı tanıda pupil bloğu, koroidal hemoraji ve silier cismin öne rotasyonu ile açının kapandığı anüler koroid dekolmanını da düşünmek gerekir. Pupil bloğu iridektominin açık olup olmadığı denetlenerek; koroid hemorajisi veya dekolmanı da fundus muayenesi ve B-mod ultrasonografi yapılarak ayırteedilebilir (136). Malign glokom, silier cisimden sentezlenen humör aközün vitreus, lens, silier cisim ya da iris kökünün blokajı ile ön kamaraya geçememesi ve vitreus içinde ya da vitreus arkasında hapsolması sonucunda ortaya çıkar. Lens-iris veya hyaloid-iris diyaframının öne doğru itilmesi sonucunda ön kamara daralır. %1 siklopentolat, %2,5 fenilefrin, topikal beta bloker, topikal atropin ve sistemik KAI ve hiperozmotik ajanlarla tedavi edilebilir. Olguların %50'si bu tedavi ile düzelir, fakat 5 gün içinde medikal tedaviye yanıt alınmadığı takdirde cerrahi tedavi uygulanır (133, 136).

b) İnkomplet İridektomiye Bağlı Pupil Bloğu

Pupiller blok, malign glokomun ayırıcı tanısındaki en zor durumdur. Periferik iris ön kamara açısına doğru bombeleşmiş ve santral ön kamara orta derecede derinse pupil bloğu düşünülür ve laser ile patent bir iridotomi sağlanır (136).

c) Geç Suprakoroidal Hemoraji

Tipik olarak postoperatif birkaç gün içinde şiddetli ağrı ve bazende ağrı ile birlikte ciddi görme kaybı olur. Yüksek GİB, sıg ön kamara ve merkezde birleşebilen büyük koroid dekolmanı mevcuttur. Yaklaşık %2 sıklıkta görülen bir komplikasyondur (150). İnsidansı antimetabolit kullanımı, afaki, geçirilmiş vitrektomi varlığında artmaktadır. Geç suprakoroidal hemorajinin prognozu kötüdür. Retina dekolmanı ve suprakoroidal hemoraji ile birlikte ise prognoz daha kötüdür (151). Retina dekolmanı ve suprakoroidal hemoraji, vitreus inkarserasyonu, vitreoretinal adezyonlar, öpüşen koroidal dekolman varlığı cerrahi girişim endikasyonlarıdır (152). Cerrahi ile hemorajinin ön sklerotomiden drenajı sağlanır. Çoğu olguda hemorajinin likefiye olması için 7 ile 10 gün beklemek gerekir.

1.1.5.3.2.4. Yüksek GİB ve Derin Ön Kamara

Derin ön kamara ile birlikte yüksek GİB sıklıkla skleral flebin sıkı sütünasyonu veya fistülün iris, silier cisim, lens, kan veya vitreus ile tıkalı olmasına bağlı filtrasyon yetersizliğidir. Sıkı sütün sonucu oluşan olgularda laser ile sütünolizis ile tedavi sağlanabilir. Eğer derin ön kamara ile birlikte yüksek GİB ile karşılaşılsa öncelikle fistülün tıkalı olma olasılığı düşünülerek gonyoskopi yapılmalıdır ve iris ve silier proses fistülü tıkıyorsa laser ile tedavi edilmelidir. Laser ile tedavi edilemezse cerrahi girişimle ile revizyon gerekebilir.

1.1.5.3.2.5. Diğer Erken Dönem Komplikasyonlar

a) Üveit -Hifema

Erken postoperatif dönemde sıklıkla görülen bu komplikasyonlar kortikosteroid ve midriyatiklerle kolayca tedavi edilirler. Nadiren uzun süren hifema varlığında ön kamara cerrahi olarak temizlenebilir ya da ön kamaraya doku plazminojen aktivatörleri verilebilir (109, 133).

b) Dellen Gelişimi

Özellikle antimetabolit kullanımı sonrasında ortaya çıkan kabarık ve korneaya doğru ilerlemiş blebler kornea yüzeyindeki gözyaşı filminin dağılımını bozarak dellen ve diğer yüzey anomalilerinin oluşumuna neden olurlar. Çoğunlukla suni gözyaşı ile sorun çözülebilirken, blebin kornea üzerine çok ilerlemiş olması halinde, fazlalık oluşturan kısım eksize edilebilir (136).

c) Merkezi görme kaybı (Snuff Out Sendromu)

Glokom filtrasyon cerrahisi sonrası erken postoperatif dönemde nadiren merkezi görme kaybı oluşabilir. Risk faktörleri olarak ileri yaş, görme alanında preoperatif maküler ayrılma ve hipotoni belirlenmiştir. Hasta bu risk hakkında bilgilendirilmeli ve GİB uç değerlerde seyretmemelidir (136).

d) Kompresyon Retinopatisi

Ani gelişen hipotoniye bağlı olarak retinal ve koroidal dolaşımın hızla artması nedeniyle venöz drenajın yetersiz kalması ve kanın damar dışına sızmasıyla ortaya çıkar. Postoperatif dönemde intraretinal, subretinal ve nadiren suprakoroidal hemorajiler sonucu gelişir. Midperiferik retinayı tutan lokalize veya diffüz kanamalar şeklinde görülür. Konservatif tedavi önerilir ve görme prognozu çoğunlukla iyidir (135).

e) Korneal Epitelyopati

5-FU enjeksiyonu sonrası korneal epitel toksisitesi ve epitel defekti insidansı artmaktadır. Tedavisinde erken geçici punktal oklüzyon korneal ıslanmayı sağlayabilir. Prezervan içermeyen suni gözyaşları da kullanılabilir. Bandaj kontakt lens uygulamasının enflamasyonu azaltıp rahatlama sağladığı da rapor edilmiştir (133, 136).

1.1.5.3.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar

a) Geç Filtrasyon Yetmezliği

Her tür filtran cerrahiden sonra en sık görülen geç komplikasyon zaman içinde filtrasyon yetmezliğine bağlı yükselen GİB'dir. Geç bleb yetmezliği fistülün tıkanmasına bağlı olabileceği gibi en sık sebep skleral flebin fibrozisi veya konjonktival kısmının skatrizasyonudur. Eğer klinik değerlendirme başarısızlık sebebinin fistülün bir membran ile kapanması sonucu olduğu düşünülürse doku bir bıçak yardımıyla insize edilerek açıklık yeniden sağlanabilir. Başarısız olduğu

durumlarda bleb revizyonu tek başına veya 5-FU enjeksiyonu ile birlikte veya glokom drenaj cihaz implantasyon cerrahisine başvurulabilir (133, 136).

b) Bleb Sızdırması

Duvarı ince olan blebler rüptüre olduğunda ön kamara kaybolabilir ve endoftalmi riski artabilir. Büyük ve avasküler alanların varlığı bleblerin sızıntısı açısından risk faktörüdür. Bu sızıntıların başlangıç tedavisi kapama, aköz baskılayıcıları ve antibiyotik kullanımını içermektedir. Bunlardan başka bandaj kontakt lens, otolog serum, doku yapıştırıcıları uygulaması yapılabilir. Ayrıca dikkatli bir şekilde kriyoterapi uygulanabilir. Eğer bu tedaviler başarısız olursa ileri tedavi olarak Nd: YAG laser ile blebe düzeltme denenebilir. Diğer bir alternatif, kistik sızdıran blebin eksize edilerek sklerostomi üzerine serbest konjonktival greft uygulanmasıdır. Skarlaşma minimal ise, konjonktival rotasyon ile lokal revizyon denenebilir (148).

c) Blebitis ve Blebe Bağlı Endoftalmi

Yaklaşık %1 olguda bleb enfeksiyonu gelişebilmektedir. Blebe bağlı enfeksiyonlar cerrahiden ortalama üç yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Erken, kronik, intermittan bleb sızıntıları blebe bağlı enfeksiyonlar için risk faktörleridir. Aksiyel uzunluğun fazla olması, konjonktivit, üst solunum yolu enfeksiyonu, kış mevsimi, MMC'nin intraoperatif kullanımı ve postoperatif dönem sonrası antibiyotik kullanımı blebe bağlı enfeksiyonlar için riski arttırmaktadır (153, 154). Genellikle yoğun topikal antibiyotik tedavisine yanıt verir. Blebitis olgularının prognozu endoftalmiye göre daha iyidir.

Blebe bağlı endoftalmi, genellikle ince duvarlı bleblerde görülür. Blebe bağlı enfeksiyonların virulan formu olup prognozu kötüdür. Geçmişte tam kat fistülizan cerrahilerden sonra oluşan ince duvarlı kistik bleblerle beraber sıklıkla görülen bir komplikasyon olup, trabekülektomi sonrası gelişen bleblerin duvarlarının daha kalın olmasıyla görülme sıklığı azalmıştır. Ancak antimetabolit ajan kullanılarak yapılan trabekülektomilerden sonra da ince duvarlı bleb geliştiğinden ve yara yeri sızdırma riski yüksek olduğundan, bu olgularda endoftalmi görülme sıklığı yüksektir. DM, malnütrisyon, blefarit, immün yetmezlik ve kontakt lens kullanımı, inferior yerleşimli blebler, blefarit, geç dönem bleb sızdırması, kronik antibiyotik kullanımı da endoftalmi için risk faktörüdür (109). Enfeksiyon önce blebit şeklinde ani ağrı ve

bleb üzerinde hiperemiyle başlar. Blebin içi karakteristik olarak beyaz renklidir ve anatomik ilişki nedeniyle ön segment de tutulmuştur. Ön segment enflamasyonuna bağlı olarak hipopiyon görülebilir. Zamanında önlem alınmadığı takdirde enfeksiyon vitreusa da geçer ve klasik endoftalmi tablosu ortaya çıkar (133, 136). Enfeksiyon ön segmentte sınırlıyken topikal, perioküler ve sistemik antibiyotiklerle tedavisi mümkündür. Vitreus tutulumu ile birlikte endoftalmi varsa vitreus kültürü ve antibiyotik tedavisi gerekmekte ve göz nadiren kurtarılmaktadır. Blep ilişkili endoftalmi erken dönemde ortaya çıkarsa etken mikroorganizma genellikle katarakt cerrahisinden sonra oluşan endoftalmiye benzer şekilde Staphylococcus epidermidis ve Propriobacterium acnes'tir. Geç başlayan blep ilişkili endoftalmide genellikle Streptococcus türleri, gram negatif mikroorganizmalar ve Hemophilus influenza etken ajanlardır. Sonuçta tedavide en iyi seçenekler fortifiye sefazolin veya vankomisin ve tobramisindir. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu için vankomisin ve amikasin de kullanılabilir (133, 136).

d) Enkapsüle Bleb Oluşumu

Tenon kapsül kisti ve yüksek faz blebi olarak da isimlendirilen bu bleblerin yüzeyi vaskülerize, çok kabarık, kalın duvarlı, pürüzsüz kubbe şeklindedir. Avasküler bölgeler ve mikrokistler yoktur. Gonyoskopide patent bir sklerostomi tipiktir. Enkapsüle bleb; fibroblastik aktivite sonucunda oluşan, sklerostomiye çevreleyen, ön kamara ile ilişkili, kalın duvarlı, subkonjonktival bir kesedir. Ön kamara sıvısı kapsül içinde hapsolarak subkonjonktival aralığa geçemediğinden GİB yükselir. Postoperatif ilk 2 ay içinde, %3,6-28 sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Korneal dellen oluşumuna ve batma hissine neden olabilir. Konjenital ve juvenil glokomlularda daha sık görülür. Geçirilmiş argon laser trabeküloplasti, anterior üveit, uzun süre topikal beta bloker ve parasempatomimetik kullanımı ve geçmişte enkapsüle bleb hikayesi olması, fistül açılacak bölgeye preoperatif kortikosteroid enjeksiyonu yapılması enkapsüle bleb gelişimi için bilinen risk faktörleridir. Yoğun topikal kortikosteroid tedavisi ve dijital masaj uygulaması ile fibroblastik aktivite önlenmeye ve gelişmiş fibrotik doku mekanik olarak parçalanmaya çalışılır. Topikal antiglokomatöz ilaçlarla da GİB düşürülmeye çalışılır. Konservatif tedavilerin yeterli olmaması halinde iğneleme tekniği ile fibrotik dokunun parçalanması, bleb

revizyonu veya başka bir kadrardan antimetabolit ajan kullanılarak yeniden trabekülektomi gibi cerrahi işlemler yapılabilir (136).

e) Katarakt

Katarakt oluşumuna neden olan olası faktörler arasında cerrahi sırasındaki yaş, miyotik tedavinin süresi, cerrahi manüplasyon, postoperatif iritis, uzun süren silik ön kamara ve nutrisyonel değişiklikler, akım yolu değişen humör aközün kimyasal yapısındaki değişiklikler sonucunda lens metabolizmasının bozulması ve postoperatif kortikosteroid kullanımı sayılabilir. İleri Glokom Girişim Çalışması'na göre trabekülektomi ile katarakt oluşum riski trabekülektomi yapılmayanlara göre %78 artmaktadır (155). Komplikasyonsuz bir cerrahide ise bu risk % 47 ye inmektedir. Tedavisi fakoemülsifikasyon başta olmak üzere lens ekstraksiyon yöntemlerinden herhangi biriyle mümkündür (109, 133).

1.1.5.4. Cerrahi Başarısızlık Nedenleri

Filtran cerrahinin başarısız olmasına yol açan bir takım risk faktörleri bulunmaktadır:

1) Uzun Süre Topikal Tedavi Kullanım Öyküsü

Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç tedavisi almış olanlarda filtran cerrahinin başarısızlık olasılığı artmıştır (156). Primer cerrahi yapılan hastalardan ve cerrahiden önce bir yıl süreyle en azından iki topikal ilaç alan hastalardan alınan konjonktival biyopsilerin karşılaştırılması sonucunda tıbbi tedavi alan grupta goblet hücrelerinin sayısında anlamlı derecede düşüş, konjonktiva ve Tenon kapsülündeki makrofaj, lenfosit, mast hücreleri ve fibroblastların sayısında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (157). Uzun süre tedavi alan grupta başarı %79 iken primer olarak cerrahi tedavi uygulanan grupta başarı %98 olarak bildirilmektedir (156). Bu vakalarda antimetabolitler uzun dönem filtrasyonda başarıya yardımcı olmaktadır. Cerrahi başarıyı arttırmak için tıbbi tedavinin cerrahiden en az iki hafta önce kesilmesi ve GİB'in oral KAİ ile kontrol edilmesi önerilmektedir.

2) Yaş

Trabekülektomi 60 yaşın üstündeki hastalarda, genç hastalara oranla daha başarılıdır. Gressel ve ark.'na göre 30-49 yaşları arası cerrahi başarı oranı %83 iken bu oran 30 yaşın altındakilerde %44'dür. Başarı oranının düşüklüğü yara iyileşmesinin gençlerde daha şiddetli olmasına bağlanmaktadır (5, 158).

3) Irk

Siyah ırkta cerrahi başarı skar dokusu oluşumuna yatkınlık nedeniyle cerrahi başarı oranı düşüktür. Bu nedenle MMC kullanımı ve fibröz doku kaynağı olan Tenon kapsülünün eksizyonu önerilmektedir (159).

4) İntraoküler İnflamasyon

Kronik intraoküler enflamasyonlu olgulardaki cerrahi, sıklıkla başarısızlıkla sonuçlandığından standart filtran cerrahiden kaçınmak gerekir (10).

5) Ön Segment Neovaskülarizasyonu

Neovasküler glokomlularda konvansiyonel filtran cerrahinin başarı şansı oldukça düşüktür. Aktif NV operasyon bölgesinde daha şiddetli bir yara iyileşmesine neden olmakta ve fistül postoperatif bir kaç hafta içinde kapanmaktadır. Ayrıca bu NV'lerden gelişebilecek hifema nedeniyle iç açıklığın kapanması ve enflamatuvar reaksiyon riski de artmaktadır (158).

6) Afaki

Afakik gözlerde glokom cerrahisinin başarıları düşüktür. Bunun en sık nedeni filtrasyon bölgesinde artmış skar eğilimidir. Katarakt cerrahisi sonucu konjonktivanın skarlaşmış olması ve fistül ağzının vitreus tarafından kapatılması da başarıyı düşürebilecek ek risk faktörlerindendir (160). Aköz humörün yapısında hücre proliferasyonunu inhibe eden bir faktörün olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle afak gözlerde aköz içeriğinin değişmiş olması da cerrahi sonrası başarının azalmasında rol oynayabilir (12).

7) Geçirilmiş Başarısız Filtran Cerrahi

Başarısız GFC öyküsü ikinci cerrahideki başarıyı azaltmakta oküler cerrahiler sonrası konjonktival fibroblast ve inflamatuvar hücre sayısı artmakta ve bu da muhtemelen trabekülektominin başarı şansını düşürmektedir (161).

1.1.6. Trabekülektomide Yara İyileşmesi

Cerrahi travma sonrası başlayan ve iç içe girmiş pek çok karmaşık biyolojik olayın devreye girmesiyle yara yeri iyileşmesi gerçekleşmektedir (162). Yara iyileşmesi başlıca dört aşamadan oluşmaktadır;

1) Koagülasyon-İnflamasyon

Konjonktiva ve skleraya yapılan kesi bağ dokusu ve damarlarda hasar oluşturmaktadır. Böylece yara iyileşmesinin başlangıç fazı olan enflamatuvar faz başlamaktadır. Damar duvarı hasarı, vasküler kaçağın artışına neden olabilen çeşitli hormonal faktörlerin salınımını uyarmaktadır. Histamin, damar duvarı geçirgenliğini artıran vasküler endotelial hücrelerde ayrılma ve kontraksiyona neden olmaktadır. Serotonin ise arteriollerini dilate etmektedir (14, 163). Bunun dışında lökotrienler ve prostaglandinler de etki eden hormonal faktörlerdendir. Plazma proteinlerinin subkonjonktival aralığa kaçağı damar geçirgenliğini daha da arttırmaktadır (16).

Plazma proteinleri çeşitli doku faktörlerinin açığa çıkmasından sonra pıhtılaşma kaskadını başlatmaktadır. Subkonjonktival kanama ile cerrahi alana gelen ek pıhtılaşma faktörleri ve plateletler de bu faza iştirak etmektedir (14). Trombositler yara içine hücre göçünü hızlandırarak ve salgıladıkları büyüme faktörleri ile erken yara iyileşmesini etkilemektedir. Platelet derived growth factor (PDGF) fibroblastlar üzerine etki eden proliferasyonu hızlandırıcı ve direkt kemotaktik bir faktördür. Fibrin, fibronektin ve bu bölgede hapsolmuş kırmızı kan hücrelerinin kombinasyonu olan pıhtı, enflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara yerine hareketini kolaylaştırmaktadır. Pıhtılaşma aşaması, fibrin oluşumunu önleyen heparin ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile kontrol edilebilmektedir (14, 163).

Yeni açılan fistülden gelen humör aköz iyileşme cevabına etki etmektedir. Aközün fibroblastlar üzerine in vivo ve in vitro olarak inhibe edici etkisi olduğu bilinmektedir (164). Bu durum aközün fibroblastik aktiviteyi inhibe eden bir veya birkaç faktör bulundurması ile açıklanabilir. Doku kültürü çalışmaları, normalde aközde yüksek oranda bulunan askorbik asitin Tenon kapsülü fibroblastlarına sitotoksik etki göstererek başarılı cerrahi sonuçlara katkı sağladığını göstermiştir (165). Ayrıca aköz normal şartlar altında ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan pek çok farklı tipte büyüme faktörü de içerir. Doku tamirinin güçlü modülatörü olan transforming growth factor β (TGF- β) aközde bulunur ve yara iyileşmesinde rol oynar (166). Primer aköz humörün aksine intraoküler cerrahiden kısa bir süre sonra alınan aköz humör fibroblast proliferasyonunu tetiklemiştir. Dolayısıyla aköz humörün içeriği ve glokom hastalarında oluşan bazı değişiklikler filtran blebin başarılı veya başarısız olması üzerinde etkili olabilmektedir (167).

Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında polimorf nüveli lökositler yara yerine ilk gelen hücrelerdir. Bunları makrofaj öncü hücreleri olan monositler izlemektedir. Monositlerin kemotaksisi fibronektin, PDGF ve kompleman sistemiyle daha da artmaktadır. Çevre doku ve kan monositlerinden kaynaklanan makrofajlar fibroblast göçü ve proliferasyonunu uyaran faktörleri salmaktadır ve erken yara kapanmasını sağlamaktadır. Yaralanmadan üç gün sonra makrofajlar pik yapmakta ve beşinci günde azalmaya başlamaktadır (168).

2) Proliferasyon

Yara iyileşmesinin bu döneminde kan, yara dudakları, episklere ve konjonktiva altı dokulardaki mezenkimal hücrelerden kaynaklanan fibroblastlar cerrahi travmadan üç gün sonra yara yerine gelmeye başlamakta ve fibronektin, serotonin ve prostoglandinler gibi doku hormonları tarafından yara yerine çekilmektedirler (163, 169). Yara iyileşmesinin beşinci gününde fibroblastlar yara yerindeki baskın hücresel komponent haline gelmektedir. Fibroblastlardan glikozaminoglikan, fibronektin ve kollageni oluşturacak olan tropokollagen sentezlenmektedir (168). Kollagen, yara matriksinin en önemli bileşeni olup filtran cerrahinin başarısızlığının önde gelen sebeplerindendir. Bleb yetmezliği olan gözlerin histopatolojik incelemesinde, fibroblastların stoplazmalarının endoplazmik retikulumdan zengin ve sisternalarının geniş olduğu gözlenmiştir. Fibroblastların yara yerine gelmesinden sonra yara iyileşme sürecinin proliferatif fazı ve anjiogenezis başlamaktadır. Vasküler endotel hücreleri uzayarak hücresel lümen, daha sonra da kapiller ağ oluşturmaktadır. Bu kapillerler fibroblastlar için ilave kaynak sağlamak ve daha fazla kollagen sentezi olmaktadır. Bu kollagen desteği yeni damarların daha da büyümesini sağlayarak yara dudakları ince vasküler yapılarla köprülenmektedir (170).

3) Bağ doku formasyonu

Glokom filtrasyon cerrahisinden yaklaşık on gün sonra, granülasyon dokusunda artma ve yara yeri kontraktüroyla karakterize geç yara iyileşmesi yani granülasyon evresi başlamaktadır. Filtrasyon yetmezliğinde blep küçülmekte, kalınlaşmakta ve vasküler yapıları artmaktadır. Yara dudaklarında kontraktörü sağlayan miyofibroblastlar özellikle düz kas özellikleri olan farklılaşmış

fibroblastlardır. Kontraksiyonları cerrahiden 5-7 gün sonra başlamakta, 4-5. haftalarda en üst düzeye varmaktadır (171).

4) Yeniden yapılanma (Remodeling)

Yara iyileşmesinin son fazı olan yeniden şekillenme aşaması fibroblastik fazda başlayarak 2-3 ay boyunca devam etmekte ve bu aşamada fonksiyonel filtran bleb oluşmaktadır. Damarların sayısı ve çaplarının azalması ile subkonjonktival skar gelişmektedir. Fibroblastlar ve kollagen, korneaskleral lamellere paralel olarak yerleşmektedir. Aralıklı olarak yapılan dijital masajın kollagenin episkleral kanallardaki sıvı akımına paralel yerleşmesini sağladığı ve yeniden şekillenme aşamasını etkilediği düşünülmektedir. Filtran bleb oluşumu postoperatif ikinci haftada kontraksiyon ve yeniden şekillenme aşamasında başlayıp yıllarca sürebilmektedir (170, 171).

1.1.6.1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatörler

Büyüme faktörleri birçok hücre tarafından salgılanan, hücre çoğalmasını, göçünü ve hayatının devamını uyan, bazı durumlarda ise bunları engelleyen peptidlerdir. Hareketlerini otokrin, jukstakrin veya en yaygın biçimde parakrin mekanizmalarla gerçekleştirirler. Karşılarına gelen hücreler yüzey reseptörleri tirozin kinaz veya G proteiniyle eşleşen transmembran glikoproteinleridir. İlgili reseptörlere bağlanan büyüme faktörleri deoksi ribonükleik asit (DNA) sentezinin sentez fazını uyarır ve ardından hücre çoğalması gerçekleşir (170). Göz, birçok büyüme faktörü için hedef doku konumundadır. Epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF), transforming growth factor (TGF)- α ve - β , fibroblast growth factor (FGF) bunların başlıcalarıdır (172).

1) Epidermal Growth Factor (EGF)

Epidermal Growth Factor epitel hücreleri için potent mitojen olan, 6 kDa ağırlığında kompakt bir polipeptittir. EGF reseptörü 175.000 dalton ağırlığında bir membran glikoproteinidir ve konjonktiva epitelinde, Tenon kapsülü epitelinde, kornea epitel ve endotelinde, irisin pigment epitelinde ve lens epitelinde mevcuttur. EGF'nin reseptöre bağlanması tirozin kinazı aktive eden, fibronektin ve hyaluronik asit gibi ekstraselüler matriks (ECM) moleküllerinin salgılanmasına yol açan ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerin çoğalmasına neden olan DNA sentezini uyarır. Reseptör fosforilasyonu, hücre göçüne yardımcı olan, hücre iskeletindeki

aktinin yeniden düzenlenmesini de sağlar (173). EGF normal kornea epitel kalınlığının devam ettirilmesinde de önemlidir. Stromada timidin alınmasını artırır, fibroblastlarda mitoz ve migrasyonu aktive eder, aktive fibroblastların insizyon yerinde çoğalmasını sağlayacak kemotaksiden sorumludur. Epitel ve stromal iyileşmeye olan etkileri ile gerginliğe karşı yara direncini artırır, ayrıca endotel proliferasyonuna da yol açar (174).

2) Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

Platelet derived growth factor sistein bağlı, 35 kDa ağırlığında, A ve B zincirlerinden oluşmuş dimer yapıdadır. PDGF'nin -AA, -AB, -BB izomerleri vardır ve reseptörü heterodimerik ve monomerik formlarda bulunur. PDGF'nin reseptörüne bağlanması mitojenik etkileri indükler. PDGF reseptörleri fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde bulunur. PDGF-BB proteini epitel hücrelerinde üretilir ve en yüksek miktarda bazal membrana bağlanır. Endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü PDGF-BB ile uyarılır. Fibronektin varlığında PDGF-AA ve PDGF-BB, epitel hücrelerinin kemotaksisini uyarmaktadır. PDGF aköz humörde eser miktarda bulunur ve fibroblastların TGF- β 'ya olan çoğalma cevabını artırır (175-178).

3) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Vascular endothelial growth factor, 1983 yılında Senger ve ark. (179) tarafından ilk olarak yüksek vaskülarizasyona sahip tümörlerde tespit edilmiş ve "tumor vascular permeability factor" (VPF) olarak adlandırılmış olup 46 kDa ağırlığında homodimerik glikoproteinlerdir. VEGF A, B, C, D, E veya aminoasit sayılarına göre VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206 gibi izoformları tespit edilmiştir. VEGF 165 vasküler endotel hücrelerinin çoğunluğunda en bol bulunan türüdür. VEGF 165, normal ve patolojik anjiyogeneziste hayati rolü olan proliferasyon, migrasyon, proteolitik aktivite ve kapiller tüp formasyonu gibi birçok aşamasını hızlandıran güçlü bir anjiyogenik faktördür. VEGF ayrıca vasküler permeabiliteyi, endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu artırabilme yeteneği nedeniyle bir vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinir (180-182) .

Bilinen tüm anjiyojenik büyüme faktörleri içinde VEGF en geniş çalışılanıdır. VEGF'in çok sayıda fonksiyona sahip olduğu saptanmıştır; bunlar anjiyogenezin uyarılması, kapiller kaçığın kontrol edilmesi, vasküler hücreler ve

nöronlar için hayatta kalma sinyalinin sağlanması, enflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, kemik iliğinden endotelyal progenitör hücrelerin toplanması, lenfanjiyogenezin başlatılması ve FGF, PDGF ile EGF benzeri diğer anjiyojenik faktörlerin üretiminin artırılmasıdır (180, 182).

Vascular endothelial growth factor etkisini, esas olarak endotelyal hücrelerden ve daha az olarak da monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 2 adet VEGF reseptörü ile yapar. Bu reseptörler VEGFR-1 (fms-like tyrosine kinase-1 [Flt-1]) ve VEGFR-2 (kinase insert domain-containing receptor [KDR]) reseptörleri olarak bilinir (183). VEGF'nin reseptöre bağlanması, vasküler permeabilitenin oluşumunu sağlayan bir dizi sinyal iletim zincirini başlatır. VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken, yine bu aileden olan VEGF-R3 (Flt-4) lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (184). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek, endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar (185).

Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEGF sentezler. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve NV'ye neden olur. Bu bilgiye dayanılarak YBMD, santral retinal ven tıkanıklıkları, retinal ven dal tıkanıklığı, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi (DMÖ), psödotakik kistoid maküla ödemi gibi kan-retina bariyerinin yıkıldığı, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'in etkinliği önlenmektedir (186).

4) Fibroblast Growth Factor (FGF)

Fibroblast growth factor ailesi ortalama 18 kDa ağırlığında olan, 20 kadar heparin bağlayan, birçok dokuda çoğalma, farklılaşma, göç, ekstraselüler matriks depolanması ve anjiogenez gibi olayları düzenleyen protein grubudur. Parçalanmadan korunmak için düşük afiniteli heparan sülfat proteoglikanlarına

tutunurlar ve hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanırlar (187). Asidik FGF, konjonktiva, Tenon dokusu, Bowman zarı ve Descement membranlarında, endotel hücrelerinde, daha az oranda ise epitelde tespit edilmiştir. Lakrimal bez tarafından da salınan bu faktörün epitel hücrelerinde hem parakrin hem de otokrin etkileri vardır. Asidik ve bazik FGF epitel, endotel ve stroma hücrelerine mitojeniktir (188). Bazik FGF fibroblastlarda DNA sentezini, yara gerginliğine direncini ve endotel hücrelerinde mitotik hızı artırır (172).

5) Transforming Growth Factor Alfa (TGF- α)

Fare embriyosunda TGF- α sentezi engellenerek yapılan deneylerde göz kapağı gelişim bozukluğu, mikroftalmi, yüzeyel opasiteler, göz kapağı ve ön segment disgenezisi, korneal enflamasyon ve skar oluşumu, lense ve retinaa ait defektler gözlenmiştir. TGF- α , EGF gibi gözyaşında bulunur ve olası kaynak yine lakrimal bezlerdir. Ek olarak korneal epitel hücreleri TGF- α , TGF α mRNA'sı ve proteinini içerirler. Bu durum EGF ve TGF- α üreten epitel hücrelerinin otokrin mekanizmayla normal sikluslarını devam ettirdiklerini düşündürmektedir. Endotel hasarında aköz humörde TGF- α konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (172).

6) Transforming Growth Factor Beta (TGF- β)

Transforming Growth Factor Beta ailesi TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3'den oluşan yaklaşık 25 kDa ağırlığında ve birçok doku tarafından üretilen polipeptidlerdir. TGF- β dimerik, inaktif biçimde salgılanır ve latent büyüme faktör havuzu oluşturmak üzere ekstraselüler matrikse bağlanır ve ekstraselüler veya membrana bağlı enzimlerle aktif hale getirilir (177). TGF- β ekstraselüler matriks aktivasyonu ve üretimi, hücre büyüme ve farklılaşması gibi cevaplara neden olur (189). TGF- β 'nın genel olarak epitel, endotel hücreleri ve lökositlerin büyümesini engellediği ve fibroblast üretimini uyardığı kabul edilmektedir (190). TGF- β 'nın epitelden stromaya salgılanması ve gözyaşında üretimi stromal hücrelerde çoğalma ve göçe neden olur. TGF- β 'nın enflamasyon odağına fibroblast, monosit ve makrofajları çekme özelliği de vardır (176). Bunların dışında IL-1, IL-6 ve TNF- α epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler (177). TGF- β tavşanlarda korneal insizyonlarda gerilmeye karşı yara direncini arttırıcı etki gösterir. Bu etkisini insizyon yerinde kemotaksis ile fibroblast sayısını arttırarak gerçekleştirir. Ayrıca

matriks metalloproteaz (MMP) sentezini azaltması ve metalloproteinaz doku inhibitörü sentezini arttırması da olasıdır.

7) Hepatocyte Growth Factor (HGF)

Hepatocyte Growth Factor yaklaşık 90 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Mezenşimal kökenli hücrelerden salgılanır ve travma, enflamatuvar uyarılar ve koagülasyon kaskadındaki proteazlarla aktif hale gelir. HGF reseptörü tirozin kinaz özelliği taşır. HGF reseptörü en yoğun olarak epitel hücrelerinde bulunur. Ancak HGF klasik parakrin etki ile fibroblastlardan üretilerek epitel hücrelerine etki eder. HGF hücre göçünü uyarır, stroma fibroblastlarına etkisi minimaldir (176, 191).

8) İnterleukin-1 (IL-1)

İnterleukin-1, erken proinflatuvar bir sitokindir ve nötrofiller ile monositlerin vasküler endotelyal hücrelere adhezyonunu arttırarak bu hücrelerin yara içerisine girmesini sağlarken aynı zamanda anjiogenezi de uyarır. IL-1 epitel hücreleri, polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler için kemotaktik olmasına rağmen fibroblastlar için bu etkisi yoktur. Fibroblast proliferasyonunu arttırır, araşidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyaluronidaz aktivitesini uyarır (192,193).

9) İnterleukin-6 (IL-6)

İnterleukin-6 makrofajlardan ve bazı aktive T hücrelerinden salgılanan ve hedef hücreye bağlı olarak çok fonksiyonlu bir sitokindir. IL-6'nın in-vitro olarak insan Tenon fibroblastlarının proliferasyonunu uyarmadığı gösterilmiştir (193).

10) İnterferonlar

Tip 1 (α ve β interferon) ve tip 2 interferon (γ interferon) içeren heterojen bir gruptur. İnterferonların fibroblast proliferasyonunu etkilemeden kollajen sentezini inhibe ederek yara iyileşmesinin engellenmesinde etkili oldukları düşünülmektedir. α interferonun düşük GİB elde edilmesinde veya uygulama sonrası görülen yan etkiler açısından 5-FU'ya göre bir üstünlüğü gösterilmemiştir. GFC sırasında veya sonrasında subkonjonktival α -interferon uygulanan gözlerde 2 yıllık takip sonrası başarı şansı %79 iken tedaviye 5-FU eklendiğinde bu oran %89'a çıkmaktadır (194-195).

11) Tumor Necrosis Factor -Alfa

Tumor Necrosis Factor- α , TGF- β ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen 157 amino asitli polipeptit yapısında proinflamatuvar bir sitokindir. Fibroblastlar için mitojenik özellik taşır, kollajen biyosentezini ve prostaglandin E-2 salınımını uyarır. İn vitro olarak endotel proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ancak anjiogenezi uyarıcı etkisini ikinci bir mesajcı yoluyla yaptığı sanılmaktadır. TNF α 'nın fibroblast aktivitesini uyardığı da gösterilmiştir (193, 196).

1.1.6.2. Glokom Cerrahisinde Yara İyileşmesi Modülasyonu

Glokom cerrahisi sonrasında yara iyileşmesi sürecine müdahale etmede kullanılabilecek çeşitli yöntemler bulunmaktadır.

1.1.6.2.1. Cerrahi Teknikle İlgili Değişiklikler

Cerrahi teknikte yapılacak küçük değişiklikler tek başlarına başarıyı önemli ölçüde arttırabilir. Bunlar:

a) Konjonktiva, episklara ve irise minimal travma ile pıhtı oluşumuna yol açabilecek plazma proteinlerinin sızması azaltılır ki bunun için dişli forseps yerine daha az travmatizan olan çizgili forseps ve daha az doku nekrozu yapan bipolar diatermi kullanılmalıdır. Ayrıca aşırı diatermiden kaçınılmalıdır.

b) Operasyon sırasında göz içine kanama önlenmelidir. Silier cisme travmayı önlemek için konjonktival flep diseksiyonu ön limbusa kadar gelmelidir. Trabekülektomi flebi ise periferik korneaya kadar uzanmalıdır.

c) Yara yerine iris inkarserasyonunun önlenmesi için iridektomi bazal yapılmalı, iris kökü ve silier cisimden kanama olması önlenmelidir.

d) İç sklerostominin yeri ve açıklığı mümkün olduğu kadar fazla olmalıdır. Bu şekilde aköz fistül yerinden kolayca çıkabilir (17).

1.1.6.2.2. Doku Bütünlüğünün Korunması ve Yara İyileşmesi Cevabının Geciktirilmesi Amacıyla Kullanılan İlaçlar

a) Kortikosteroidler

Bleb yetmezliğinin önlenmesine yönelik yara iyileşme sürecini etkileyecek ajanlardan ilk olarak kortikosteroidler kullanılmıştır. İnsan Tenon kapsülü ve fibroblast hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda hem kortikosteroidlerin hem de nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hücre tutunması ve proliferasyonu inhibe

ettiği gösterilmiştir (197). Ayrıca kortikosteroidlerin fibroblastlar üzerine öldürücü etkileri ve bağ dokusunun makrofajlarla lizisi söz konusudur. Topikal kortikosteroidlerin bleb skarlaşmasını kısmen azaltarak GFC'nin başarısını arttırdıkları bilinmektedir (198). Kortikosteroidler fosfolipaz A'yı inhibe ederek araşidonik asid sentezini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolunu inhibe ederek de enflamatuvar mediyatörlerin sentezini önlemektedir. Ayrıca granülosit ve mast hücrelerinden proteolitik enzim salınımını engellemektedir. Ameliyat öncesi ve sonrası kullanımları skar oluşumunu geciktirmektedir. Bu amaçla kullanılan başlıca kortikosteroidler deksametazon, prednizolon asetat ve triamsinolon asetoniddir. Kötü prognozlu gözlerde ameliyat öncesi subkonjonktival triamsinolon asetonid önerilmiştir ve yapılan bir çalışmada ameliyattan bir hafta önce subkonjonktival kortikosteroid uygulanan neovasküler glokomlu 12 gözün hepsinde GİB'in düştüğü; tüm olgularda bleb oluşumu, kabarıklık, relatif avaskülarite ve diffüz subepitelyal mikrokistlerin görüldüğü bildirilmiştir (186). Yapılan bir çalışmada intraoperatif subkonjonktival dexametazon implantı ile intraoperatif MMC uygulamasının bleb morfolojisi ve vaskülarizasyonu üzerine etkisi karşılaştırılmış. MMC ve deksametazon uygulamasının histopatolojik olarak inflamatuvar hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir fakat bleb vaskülarizasyonu üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir (199). Topikal kortikosteroidler glokom filtrasyon cerrahisinde yara iyileşmesini engellemek için başlangıç tedavi olarak kabul edilmektedir (200). Ancak kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarından sonra GİB'de artış, katarakt ve viral korneal hastalıklara yatkınlık gözlenebilmektedir.

b) Antimetabolit ve Antifibrotik ajanlar

1) 5-Fluorouracil

Filtran cerrahide ilk olarak 1984'de Heuer tarafından kullanılan 5-FU antimetabolit aktiviteli bir pirimidin analogudur. Hücre siklusunda S ve G2 fazına spesifik olduğundan çoğalan hücrelere çoğalmayanlara göre daha toksiktir. Fistülizan cerrahideki etkisi filtran bleb, episklera ve Tenon kapsülündeki hızla artan fibroblastlarda belirgin olup 5-FU kullanımı ile fibroblast çoğalması ve dolayısıyla skar oluşumu inhibe edilmektedir (198). İlaç, cerrahi sonrası subkonjonktival 5 mg enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıca 25-50 mg/ml konsantrasyonda beş dakika süreli intraoperatif uygulaması da mevcuttur (198). Ancak yarışmalı inhibitör olduğu

için düşük konsantrasyonda etkisi geçicidir, bu nedenle çok sayıda enjeksiyon gerekmektedir. İlk uygulamalarda cerrahi sonrası 1. hafta, günde iki ve 2. hafta günde tek enjeksiyon önerilmekteydi. Günümüzde ise enjeksiyon sayısı klinik seyre göre ayarlanmakta; cerrahi sonrası ilk 10 gün günde tek enjeksiyon önerilmektedir (17, 201). 5-FU uygulamasının, korneada punktat epitelyopati ve epitel defekti, ülser, skar ve perforasyon, enjeksiyon bölgesinde konjonktiva defekti, subkonjonktival kanama, periorbital ödem, kontakt dermatit, geç bleb sızıntısı, koroid efüzyonu, striat melanokeratozis ve suprakoroidal hemoraji gibi komplikasyonları vardır. Blebe bağlı geç dönem endoftalmi insidansı yüksektir (202). Ancak cerrahi sonrası hipotoni riski yüksek olgularda tercih edilebilir (203).

2) Mitomisin-C

Mitomisin-C 1956 yılında Hata ve ark. (204) tarafından *Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen, antibiyotik yapısında olan sitosidal bir antitümöral ajandır. DNA ile çapraz bağlar yaparak DNA sentezini bozmakta ve mitozu S fazında durdurmaktadır. MMC, GFC'de başarıyı artırmak amacıyla ilk olarak 1983 yılında Chen tarafından kullanılmıştır (205). MMC, GFC'de kullanıldığında fibroblastları öldürmekte ve proliferasyonlarını önlemektedir; sonuçta filtrasyon bölgesindeki skarlaşmayı azaltmaktadır (206). Yamamoto ve ark. (207) MMC'nin doku kültürlerinde tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu belirlemişlerdir. Bir başka çalışmada MMC uygulanmış trabekülektomili maymunların gözlerinin histopatolojik incelemesinde tüm gözlerde bleb alanının asellüler veya hiposellüler olduğu gösterilmiştir (208).

Mitomisin-C, 5-FU'dan yaklaşık 100 kez daha güçlü bir ajandır (209). En çok tercih edilen uygulama şekli 0,2-0,5 mg/L MMC solüsyonunun konjonktival flep bölgesine 1-5 dakika süre ile ve bir sponç yardımıyla uygulamasıdır. Skleraya uygulanan MMC, komşu silier cisim epiteline toksiktir ve bu etki flep altına ilaç uygulananlarda daha fazladır. Siliokoroidal dekolman sıklığı da flep altına MMC uygulanan grupta daha fazladır. Her iki uygulama tipinde başarı benzerdir ancak fleb üstüne uygulama daha emniyetlidir (129). Ön kamaranın MMC ile kontaminasyon ihtimalini en aza indirmek için kesi yeri ve konjonktival kese serumla iyice yıkanmalıdır. MMC'nin lokal uygulanması sonucu ciddi bir oküler toksisite ile

karşılaşılmadığı bildirilmiştir (210, 211). Palmer, skleral flep altına beş dakika süre ile 0,2 mg/mL MMC uyguladığı 33 yüksek riskli hastada ortalama 15 aylık takip sonrasında %84'lük başarı elde etmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlememiştir (209). Skuta ve ark. (210) cerrahi prognozunun zayıf olacağı beklenen olgularda MMC ile 5-FU'ı karşılaştırmış ve 6 aylık takip periyodu sonrasında MMC grubunda GİB'de daha fazla düşme olduğunu ve 5-FU grubunda karşılaşılan korneal epitelyal toksisitenin MMC grubunda hiç görülmediğini bildirmişlerdir.

Mitomycin-C uygulanan ve başarı kaydedilen olgularda blebin görünümü tipik olarak büyük, kabarık ve avaskülerdir. MMC uygulanması sonrası histopatolojik değişiklikler; fibroblastlarda nekroz, atrofi ve azalma, sklera alt tabakalarındaki hücrelerde dejenerasyon, kollagen ve ara madde yapısında korunma, sklera orta tabakalarında hücresel inaktivasyon ve kollagende disorganizasyon, sklera yüzeyinde fibriller, ara madde ve bunları sentezleyen hücrelerde azalma, kollagen molekülleri arasındaki proteoglikan çapraz bağlarında kayıp şeklindedir ve GİB'deki düşmenin mekanizmasından skleral değişiklikler sorumludur (129, 158, 212).

Mitomisin-C'nin komplikasyonları, operasyon esnasında kornea ve konjonktivaya temasla doku hasarı ve nekroz, ön kamaraya sızıntı olursa kornea endotelinde toksik etki, uzun süre uygulamada toksisitede artış, korneada epitele toksik etki ve ülser, silier cisim toksisitesi ile hipotoni, koroid dekolmanı, koryoretinal katlantı oluşumu, blebte sızıntı, skleral incelmeye-perforasyon ve endoftalmidir (203, 213-215).

1.1.6.2.3. Glokom Cerrahisi Yara İyileşmesi Modülasyonunda Diğer Çalışmalar

Nonsteroid antienflamatuarlar, beta irradyasyon, plazminojen aktivatörleri, kollagen çapraz bağları önleyen beta aminopropionitril, D-penisilamin, antiproliferatif (antineoplastik) etkili olan bleomisin, mitomisin, 5-FU, sitozin arabinozid, doksorubisin, taksol, flauraurat, immunomodülatör etkili olan siklosporin GFC'de yara iyileşmesini düzenlemek amacıyla kullanılan başlıca ajanlardır. Aynı amaçla, çeşitli çalışmalarda migrasyonu inhibe eden ilaçlardan kolşisin, sitokalazin-b, nokodazol, vinkristin, vinblastin, antiproliferatif ajanlardan klorambusil, 5-fluorodeoksiüridin, metotreksat, gama interferon, antienflamatuar/

immünoşüpressif ajanlardan difenhidramin yara iyileşmesine etkili olan fibroblast inhibitörleri olarak kullanılmıştır (8). Nonsteroid antienflamatuar ilaçlardan diklofenak, flurbiprofen ve indometazin iyileşme cevabını baskılamak amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda insan Tenon fibroblastlarını inhibe etmede en etkili non-steroid antienflamatuar ajanın diklofenak olduğu belirtilmektedir (5, 186). Siklosporin ile ilgili bir çalışmada ise ilacın etkisi MMC ile karşılaştırılmış, cerrahi sırasında çıkarılan skleral bloğun elektron mikroskopik incelemeleri yapılmış, çalışma sonucunda GİB’de düşme ve kullanılan ilaç sayısında azalma yönünden MMC ve siklosporin ile kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda siklosporinin trabekülektomi sonrası antifibrotik etkisi olduğu ve bu etkisi apoptozis sonucu fibrotik dejenerasyon yapıcı etkisiyle açıklanmıştır (216). Cerrahi sırasında tek doz siklosporin A uygulaması komplike sekonder glokom ve komplike olmayan PAAG olgularında yardımcı tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir (217).

Antiviral aktiviteli bir sitokin olan gama interferon yara iyileşmesi ve fibrozisin önlenmesinde etkili bir inhibitördür ve Tenon kapsülü fibroblastlarının kollagen üretimini RNA sentezi aşamasında inhibe etmektedir. Kollagen sentezini selektif olarak inhibe ettiği ve kollagen dışı protein sentezi, çoğalması ve canlılığı üzerine etki etmediğinden antimetabolitler ve steroidler gibi komplikasyonları yoktur. Ancak kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (218).

Suramin, yeni bir farmakolojik yaklaşım olarak glokom cerrahisinde cerrahi sırasında bir kez ve sonrasında günde dört kez uygulanmıştır. İlacın in vivo modelde oküler yara iyileşmesinde hedef hücreler üzerine büyüme faktörlerinin etkisini büyük ölçüde engellediği ve antimetabolitlerin kullanıldığı olgularda görülen bir kaç hafif yan etkisi olduğu bildirilmiştir (219).

CAT-152 yeni bir anti-TGF- β 2 antikorudur. CAT-152 ile yapılan bir çalışmada, trabekülektomi yapılmış tavşan gözlerinde, CAT-152 grubu 5-FU grubuna göre morfolojik ve histolojik olarak üstün bulunmuştur (220).

1.1.7. Bevacizumab

Yara iyileşmesinin proliferatif fazında yeni damar oluşumu ile cerrahi alana inflammatuar sitokin ve mediatörlerin gelmesi bleb yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir. Bu aşamada VEGF anahtar bir role sahiptir. Bevacizumab;

VEGF-A'nın bütün izoformlarını bağlayan, insanlarda kullanılabilir hale getirilmiş, VEGF molekülüne karşı sentezlenen, molekül ağırlığı 150 kDa olan uzun etkili bir fare antikorudur. İki antijen bağlanma bölgesi (Fab ve Fc) vardır. VEGF'in endotelial hücreleri yüzeyindeki Flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisi için 2004 yılında FDA onayı almıştır (20). YBMD tedavisinde ruhsatsız olarak kullanılmaktadır (21). Yüksek miyopiye bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında, prematüre retinopatisi, diabetes mellitus (DM) ve retinal vasküler tıkanıklıklara bağlı gelişen retina ve iris neovaskülarizasyonları gibi oküler patolojilerde yurdumuzda ve yurt dışında ruhsatsız olmasına rağmen intravitreal olarak yaygın kullanılmaktadır (22-24). İntravitreal uygulamada yarılanma ömrünün 3-4 gün olduğu ve 1,25 mg bevacizumabın intravitreal olarak VEGF'i engellemedeki etkisinin 4 hafta kadar sürdüğü bildirilmiştir (221). İntravitreal bevacizumabın retinal toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tavşan gözlerine 2,5mg/0.1 ml bevacizumab uygulanmış ve yapılan elektro fizyolojik testler sonucunda bevacizumabın tavşan gözlerinde retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (222). İn vivo yapılan bir çalışmada tavşan gözlerine enjekte edilen intrakameral 1,25 mg/ml bevacizumabın korneaya toksik etkisi elektron mikroskopisinde değerlendirilmiş ve kornea endotelinde morfolojik ve fonksiyonel olarak bir değişiklik saptanmamıştır. Herhangi bir oküler ve sistemik komplikasyona rastlanmamıştır (223). Topikal veya subkonjonktival bevacizumab uygulamasının kornea neovaskülarizasyonunu gerilettiğini gösteren birçok hayvan ve insan çalışması mevcuttur (224, 225). Özgönül ve ark. 48 tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada bleb bölgesine subkonjonktival olarak ve intravitreal enjekte edilen 0,1 ml (1,25mg) bevacizumab 5FU ile karşılaştırılmış ve histopatolojik olarak inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozis değerlendirilmiş. Subkonjonktival uygulanan bevacizumabın bleb vaskülarizasyonunu, inflamasyonunu ve yara yerindeki fibrozisi diğer gruplara göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (25). Yine 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada postoperatif olarak günde beş kez topikal olarak uygulanan kortikosteroid+bevacizumab kombinasyonunun yüksek riskli hastalarda fonksiyonel bleb oluşumunu arttırdığı ve bleb vaskülarizasyonunu önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (26). Yine neovasküler glokomlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada iki hafta boyunca günde dört kez uygulanan topikal

25 mg/ml bevacizumabının iris neovaskularizasyonunu geriletmediği ve GİB üzerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (226).

1.1.8. Pazopanib

Pazopanib; küçük molekül, multi-tirozin kinaz inhibitörüdür. İleri evre RHK'lı hastalarda birincil tedavi olarak kullanımı FDA tarafından Ekim 2009'da onaylanmıştır. Ayrıca yumuşak doku sarkomu tedavisinde kullanılmaktadır. VEGFR, PDGFR, FGFR ve c-kit inhibisyonu yapmaktadır (27-30). 2009 yılında fareler üzerinde yapılan çalışmada 100 mg/kg oral yolla günde iki kez uygulanan pazopanibin koroid ve retina neovaskularizasyonunu güçlü bir şekilde azalttığı gösterilmiş ve insanlarda koroid neovaskularizasyonu tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (227). Deneysel koroid neovaskularizasyonunda topikal olarak günde iki kez uygulanan pazopanibin lezyonda yaklaşık %85 oranında gerileme yaptığı gösterilmiştir (31). Koroid neovaskularizasyonlu 70 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada 28 gün boyunca uygulanan 5 mg/ml topikal pazopanibin 29. günde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde anlamlı iyileşme yaptığı gözlemlendi (228). Yine korneal neovaskularizasyonlu 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada günde dört kez uygulanan topikal %0,5'lik pazopanibin neovaskularizasyon alanında ve damarların çapında küçülme yaptığı bildirilmiştir (229). Singh ve ark. yaptığı bir çalışmada sağlıklı grup ile YBMD'ye sekonder subfoveal koroid neovaskularizasyonu olan hasta grubuna 12 hafta boyunca 10 mg/ml pazopanib günde dört kez uygulanmış. Güvenirlik ve etkinliğin değerlendirildiği bu çalışmada pazopanibe ait ciddi bir yan etki gözlenmemekle birlikte en sık yan etkinin oküler irritasyon olduğu bildirilmiştir. Görme keskinliği ve santral makula kalınlığında ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Günde dört kez uygulanan 10 mg/ml topikal pazopanib iyi tolere edilmiştir. Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak pazopanibi topikal olarak 5 mg/ml olarak kullandık. Bizim bilgilerimize göre literatürde pazopanibin GFC'de yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren çalışma henüz mevcut değildir (230).

Bu çalışmalardan esinlenerek; GFC'de konvansiyonel olarak kullanıma girmiş ve postoperatif ciddi komplikasyonlara (endofalimi, hipotoni, GİB artışı, katarakt ve enfeksiyon gibi) neden olabilen kortikosteroid ve antimetabolit kullanımının yan etkilerinden korunmak için yara iyileşmesini geciktireceğini ve yan etkilerinin daha az olduğunu düşündüğümüz yine topikal uygulanabilecek

bevacizumab ve pazopanibin deneysel trabekülektomi yapılan tavşanların konjonktivasında yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmaya karar verdik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından ve Patoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ve Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'nın 08.01.2014 tarihli izni ile gerçekleştirildi. Ağırlıkları yaklaşık 2500-3000 gram olan 35 adet Yeni Zellanda albino erkek tavşanın tek gözü kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu.

Tavşanlar her grupta yedi denek olacak şekilde ve randomize beş gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışındaki tavşanların tek gözlerine standart ameliyat hazırlığı, anestezi ve cerrahi teknik uygulandı. Deneklerin 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde ön segment fotoğrafları alındı ve vaskülarizasyon alanları değerlendirildi.

Gruplar:

1. Grup (Kontrol grubu): Cerrahi yapılmayan ve herhangi bir tedavi verilmeyen grup.

2. Grup (Sham grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine 28 gün süreyle her gün 4x1 serum fizyolojik verilen grup.

3. Grup (Kortikosteroid grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine 28 gün süreyle her gün 4x1 %1'lik prednizolon asetat tedavisi verilen grup.

4. Grup (Bevacizumab grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine 28 gün süreyle her gün 4x1 5 mg/ml bevacizumab tedavisi verilen grup.

5. Grup (Pazopanib grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine 28 gün süreyle her gün 4x1 5 mg/ml pazopanib verilen grup.

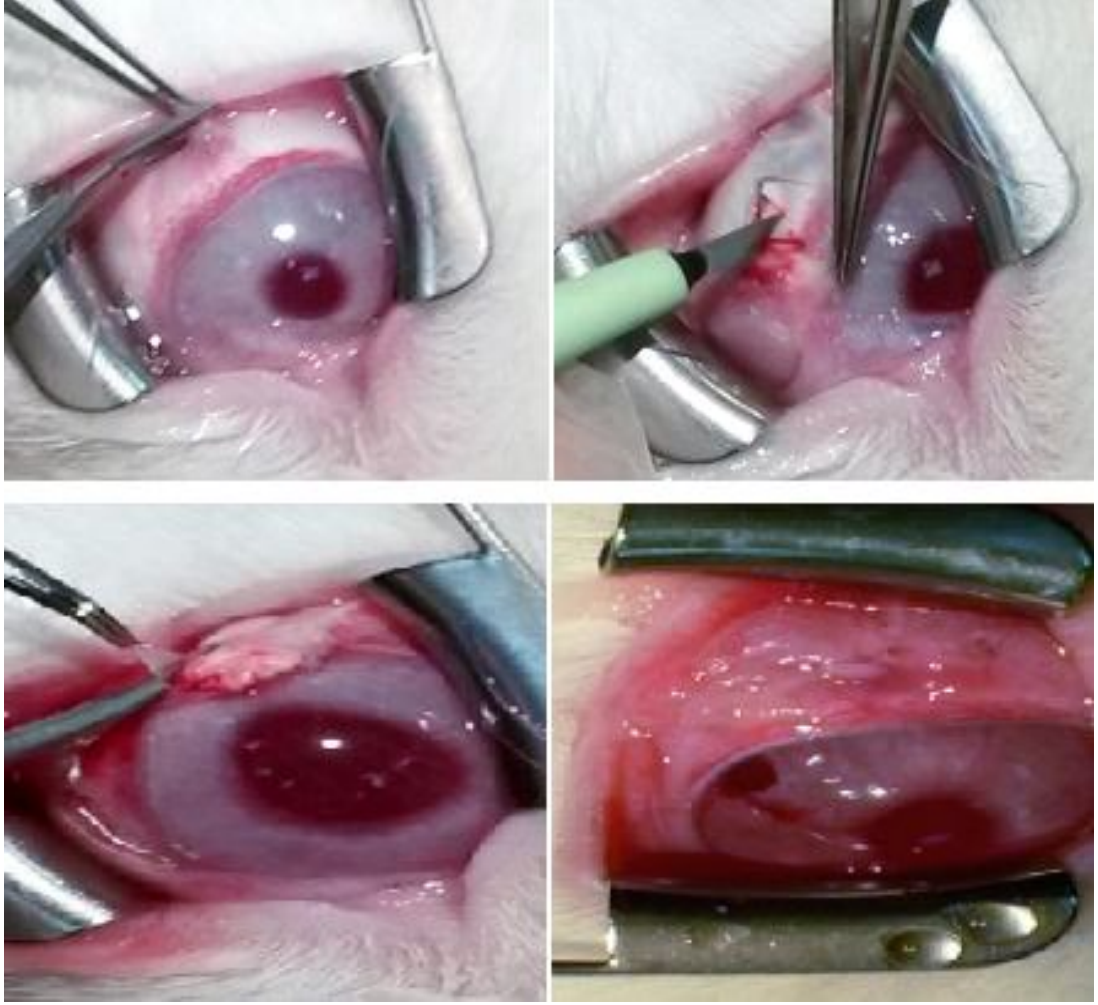
2.1. Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramusküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile 6 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı. İşlem öncesi deneklerin gözlerine %0,5'lik proparakain hidroklorid damla (Alcaine, Alcon, Türkiye) damlatıldı.

2.2. Cerrahi Teknik

Denekler anestezi uygulandıktan sonra ameliyat masasına alındı. Göz çevresi %10'luk povidon iyodür ile silindi, üzeri steril örtü ile örtüldü ve bleforosto

yerleştirildi. Gözlere %5'lik povidon iyodür damlatılarak üç dakika beklendi ve ardından serum fizyolojik ile yıkanarak cerrahiye hazırlık yapıldı. Saat 12 hizasından 8/0 vikril suture ile limbustan yaklaşık 1 mm uzaklıkta 2/3 kalınlıkta korneal traksiyon suture geçilerek globun aşağıya ve nazale rotasyonu sağlandı. Kunt uçlu Wescott makası ile konjonktiva ve Tenon saat 10 hizasından limbustan kesilerek konjonktiva forniks tabanlı açıldı. Kunt diseksiyon ile konjonktiva ve Tenon disseke edildi. 3x3 mm'lik kare skleral flep 30 derece eğimli bıçak kullanılarak işaretlendi. Kresent bıçak kullanılarak, 1/2 kalınlıkta skleral flep trabekulum görülene kadar kaldırıldı. 15 derece eğimli bıçak ile trabekülektomi sınırları yaklaşık 2x1 mm olacak şekilde oluşturularak, trabekülüm eksize edildi. Oluşturulan trabekülektomi sahasından iris kolibri ile tutularak Wescott makas ile periferik iridektomi yapıldı. İridektomi alanından retina reflesinin alınması ile periferik iridektominin tam kat olduğu görüldü. Skleral flep köşelerinden 2 adet 10/0 naylon suture ile skleraya suture edildi. Konjonktiva ve Tenon kapsülü 8.0 vycril suture ile kapatıldı. Kapama sonrası ön kamaraya irrigasyon sıvısı verilerek bleb şişirildi ve sızıntı olmadığı görüldü. Traksiyon suture çıkarıldı ve operasyona son verildi. Cerrahi uygulamadaki aşamaların resimleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Cerahi uygulama aşamaları

2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi

Denekler, ameliyat edilen gözlerinin postoperatif 28. günün bitiminde intramusküler tiopental sodyum uygulanarak enükle edilmesinden sonra Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'ne teslim edildi. Enükle edilen gözlerin blep bölgeleri konjonktiva, Tenon ve sklerayı içerecek şekilde eksize edilerek histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan doku örnekleri %10 formalin ile tespit edildikten sonra rutin takip işlemine alındı. Parafin bloklardan elde edilen dört mikron kalınlığında kesitler Hemotoksilen-Eosin ile boyandı. Ayrıca elde edilen kesitler Masson-Trikrom ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyütmede incelendi. Her bir kesitte,

mikroskoba yerleştirilen özel olarak işaretlenmiş mikrometre yardımıyla $25\mu\text{m}^2$ 'lik alana düşen fibroblast ve mononükleer hücre sayıları bulundu.

a) VEGF İmmünohistokimyasal Boyanması

İmmünohistokimyasal boyama için bleb santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler VEGF kiti (Biorbyt, Cambridge, UK) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskobu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitif boyanan hücrelerin yoğunluğu zayıf (+), orta (++) ve güçlü (+++) olarak değerlendirildi (230).

b) FGF- β İmmünohistokimyasal Boyanması

İmmünohistokimyasal boyama için bleb santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler FGF- β kiti (Biorbyt, Cambridge, UK) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskobu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitif boyanan hücrelerin yoğunluğu zayıf (+), orta (++) ve güçlü (+++) olarak değerlendirildi (230).

c) PDGF- β İmmünohistokimyasal Boyanması

İmmünohistokimyasal boyama için bleb santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler PDGF- β kiti (Biorbyt, Cambridge, UK) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskobu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitif boyanan hücrelerin yoğunluğu zayıf (+), orta (++) ve güçlü (+++) olarak değerlendirildi (231).

2.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çoklu karşılaştırma için One-way ANOVA testi yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Post Hoc Tukey testi uygulandı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz Windows Vista işletim sistemi ve SPSS v. 15 paket programı ile yapıldı.

3. BULGULAR

Deneklerin operasyon yapılan gözlerindeki bleb vaskülaritesini değerlendirmek için 1, 3, 7, 14, 28. günlerde ön segment fotoğrafları alındı. Gruplardaki vaskülarizasyon düzeyleri ve vaskülarizasyon düzeylerindeki zamana göre anlamlı değişimin olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bleb vaskülaritesi 0'dan 3'e kadar olan bir skala ile ışık mikroskobu altında incelenerek derecelendirilip kaydedildi. "0; avaskülarite, 1; normal vaskülarite, 2; hiperemik, 3; çok hiperemik" olarak kaydedildi (232).

Tablo 1. Deneklerdeki vaskülarizasyonun zamana göre değişimi

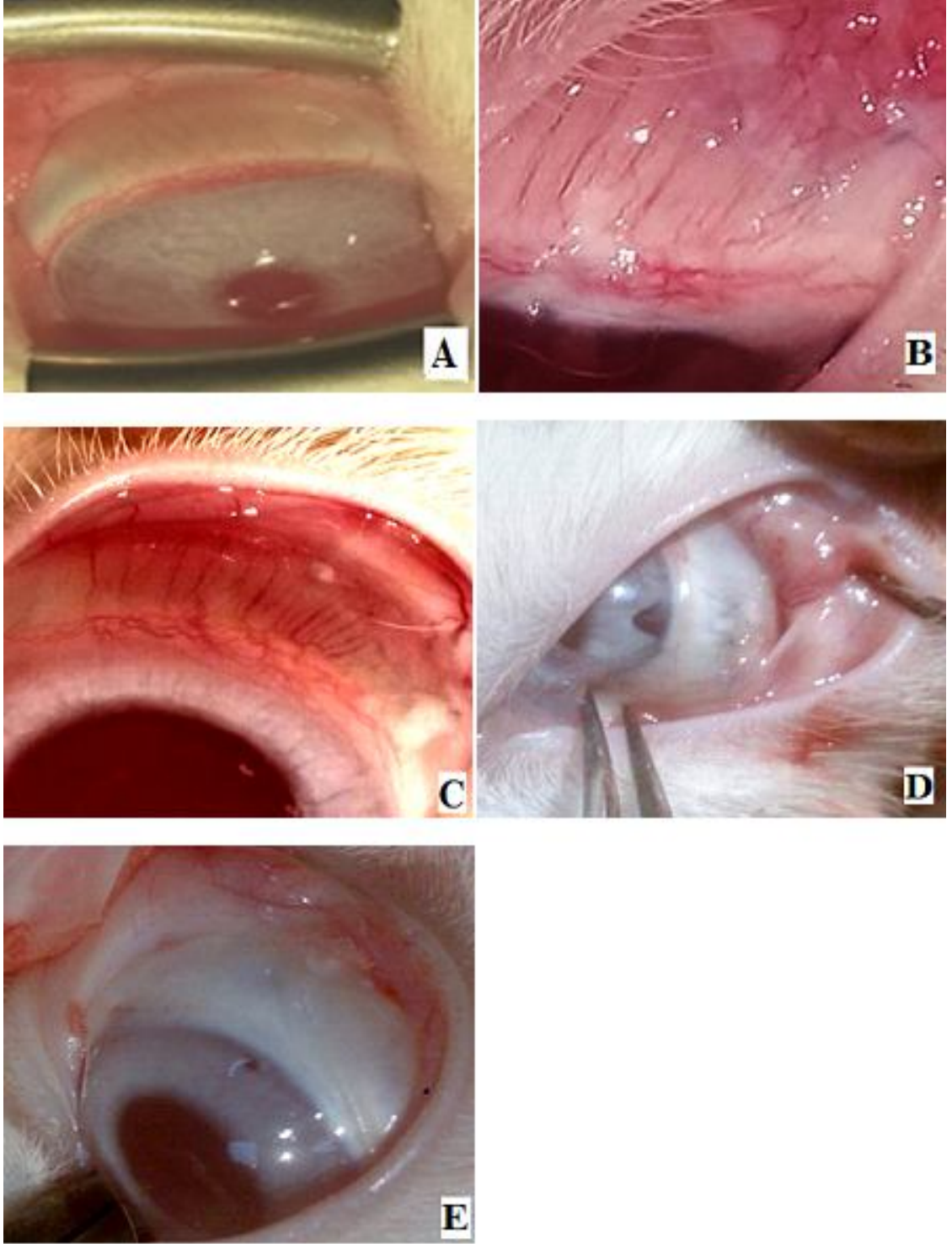
	Kontrol	Sham	Kortikosteroid	Bevacizumab	Pazopanib
Zaman	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
1.gün	0,00±0,00	1,57±0,53 ^a	1,57±0,53 ^a	1,42±0,53 ^a	1,42±0,53 ^a
3.gün	0,00±0,00	1,57±0,53 ^a	1,57±0,53 ^a	1,28±0,48 ^a	1,28±0,48 ^a
7.gün	0,00±0,00	2,28±0,75 ^a	2,14±0,69 ^a	0,42±0,53 ^{b,c}	0,42±0,53 ^{b,c}
14.gün	0,00±0,00	2,00±0,57 ^a	1,71±0,48 ^a	0,28±0,48 ^{b,c}	0,28±0,48 ^{b,c}
28.gün	0,00±0,00	1,42±0,53 ^a	1,42±0,53 ^a	0,57±0,48 ^{b,c}	0,57±0,53 ^{b,c}

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

^b Sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

^c Kortikosteroid grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

Olgular vaskülarizasyon açısından değerlendirildiğinde 1. ve 3. günlerde tedavi grupları ile sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p>0.05, p>0.05, p>0.05). 7., 14. ve 28. günlerde ise vaskülarizasyon düzeyleri açısından sham grubu ile kortikosteroid grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p>0.05, p>0.05, p>0.05) (Şekil 3 B, C). Pazopanib ve bevacizumab grubunda sham ve kortikosteroid grubuna göre vaskülarizasyonda anlamlı bir azalma gözlemlendi (sırasıyla p<0.05, p<0.05, p<0.05 p<0.05) (Şekil 3 B-E). Pazopanib ile bevacizumab grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05) (Şekil 3 D, E). Gruplardaki 15. gündeki vaskülarizasyonu gösteren fotoğraflar şekil 3'te gösterilmiştir.



- A. Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki vaskülarizasyonun görüntüsü
B. Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki vaskülarizasyondaki artışın görünümü
C. Steroid grubundaki denekte bleb bölgesindeki vaskülarizasyon artışın görüntüsü
D. Bevacizumab grubundaki denekte bleb bölgesindeki vaskülarizasyondaki azalmanın görüntüsü
E. Pazopanib grubundaki denekte bleb bölgesindeki vaskülarizasyondaki azalmanın görüntüsü

Şekil 3. Çalışma gruplarında bleb bölgelerindeki vaskülarizasyon görüntüleri

Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standart deviasyonları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2.Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standart deviasyonları

Gruplar	MNH (n = 7)	FİBROBLAST (n = 7)
Kontrol (Ort. ± SD)	0,00 ±0,00	15,14 ±2,54
Sham (Ort. ± SD)	37,71±12,71 ^a	48,00±10,19 ^a
Kortikosteroid (Ort. ± SD)	23,14±9,82 ^b	39,14±10,95 ^a
Bevacizumab (Ort. ± SD)	22,57±11,29 ^b	22,57±5,25 ^{b,c}
Pazopanib (Ort. ± SD)	16,14±5,01 ^b	16,71±2,56 ^{b,c}

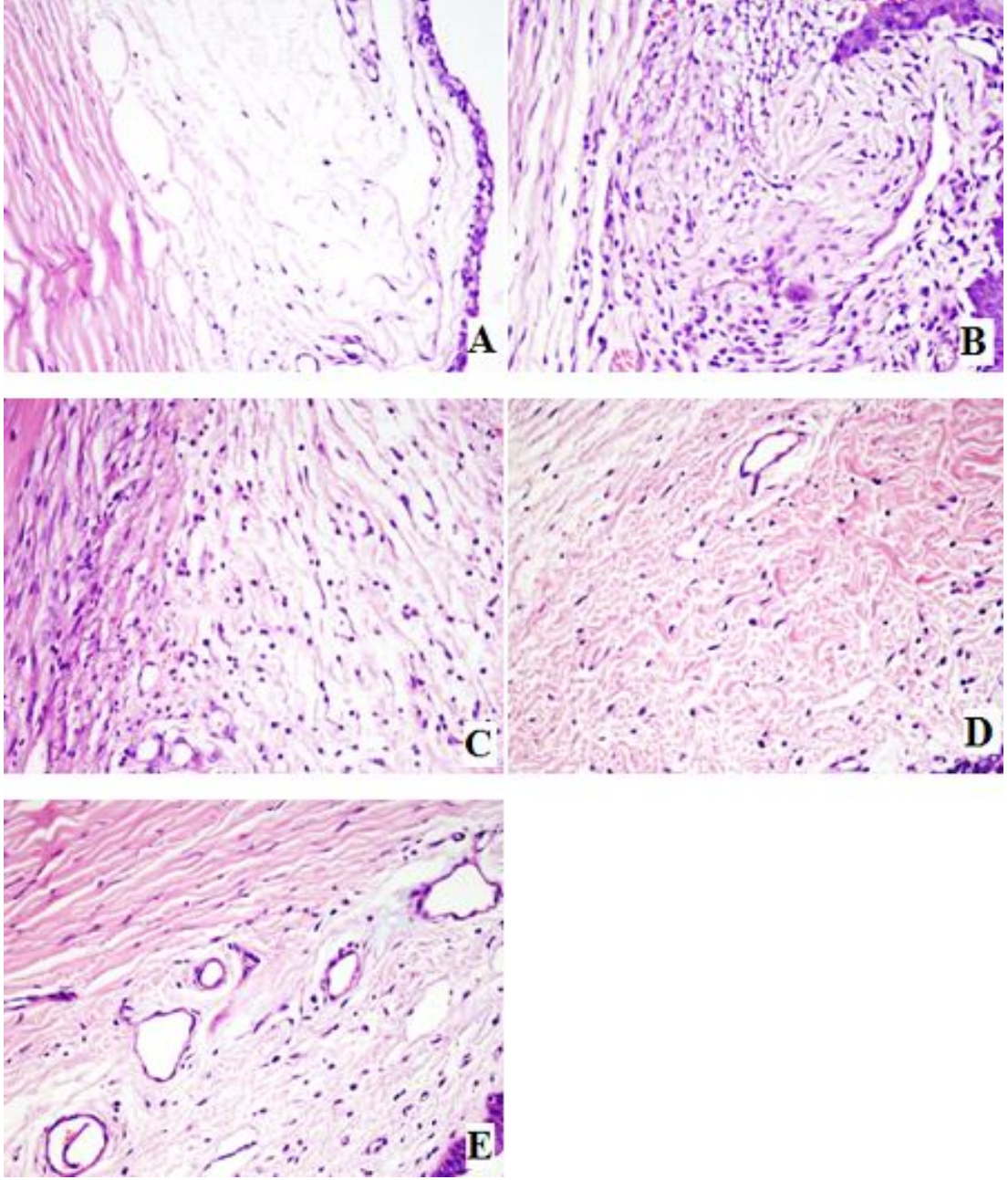
^a Kontrol ile sham grubu karşılaştırıldığında p<0.05

^b Sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

^c Kortikosteroid grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

Olgular fibroblast sayıları açısından değerlendirildiğinde fibroblast sayısının sham ve kortikosteroid grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0.05, p<0.05) (Şekil 4 A, B, C). Bevacizumab ve pazopanib gruplarında ise fibroblast sayısının sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05) (Şekil 4 B-E). Bevacizumab ve pazopanib gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında fibroblast sayısı açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Şekil 4 D, E).

Mononükleer hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde, sham grubunda kontrol grubuna göre hücre sayısında anlamlı olarak artış olduğu saptandı (p<0.05) (Şekil 4 A, B). Tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında MNH sayısı açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla p>0.05, p>0.05, p>0.05) (Şekil 4 C-E).



- A. Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibroblastların görünümü
 B. Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü
 C. Steroid grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
 D. Bevacizumab grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
 E. Pazopanib grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü

Şekil 4. Çalışma gruplarındaki fibroblast ve fibröz doku görünümleri

Gruplardaki PDGF- β FGF- β , VEGF immunohistokimyasal boyanma yoğunlukları Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3.PDGF- β FGF- β , VEGF immunohistokimyasal boyanma yoğunlukları

Gruplar	PDGF- β (n = 7)	FGF- β (n = 7)	VEGF (n = 7)
Kontrol (Ort. $\pm$ SD)	1,00 $\pm$ 0,00	1,00 $\pm$ 0,00	1,00 $\pm$ 0,00
Sham (Ort. $\pm$ SD)	2,71 $\pm$ 0,48 ^a	2,71 $\pm$ 0,48 ^a	2,71 $\pm$ 0,48 ^a
Kortikosteroid (Ort. $\pm$ SD)	2,28 $\pm$ 0,48 ^a	2,28 $\pm$ 0,48 ^a	2,28 $\pm$ 0,48 ^a
Bevacizumab (Ort. $\pm$ SD)	1,85 $\pm$ 0,37 ^b	1,42 $\pm$ 0,53 ^{b,c}	1,14 $\pm$ 0,37 ^{b,c}
Pazopanib (Ort. $\pm$ SD)	1,14 $\pm$ 0,37 ^{b,c,d}	1,28 $\pm$ 0,48 ^{b,c}	1,00 $\pm$ 0,00 ^{b,c}

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

^b Sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

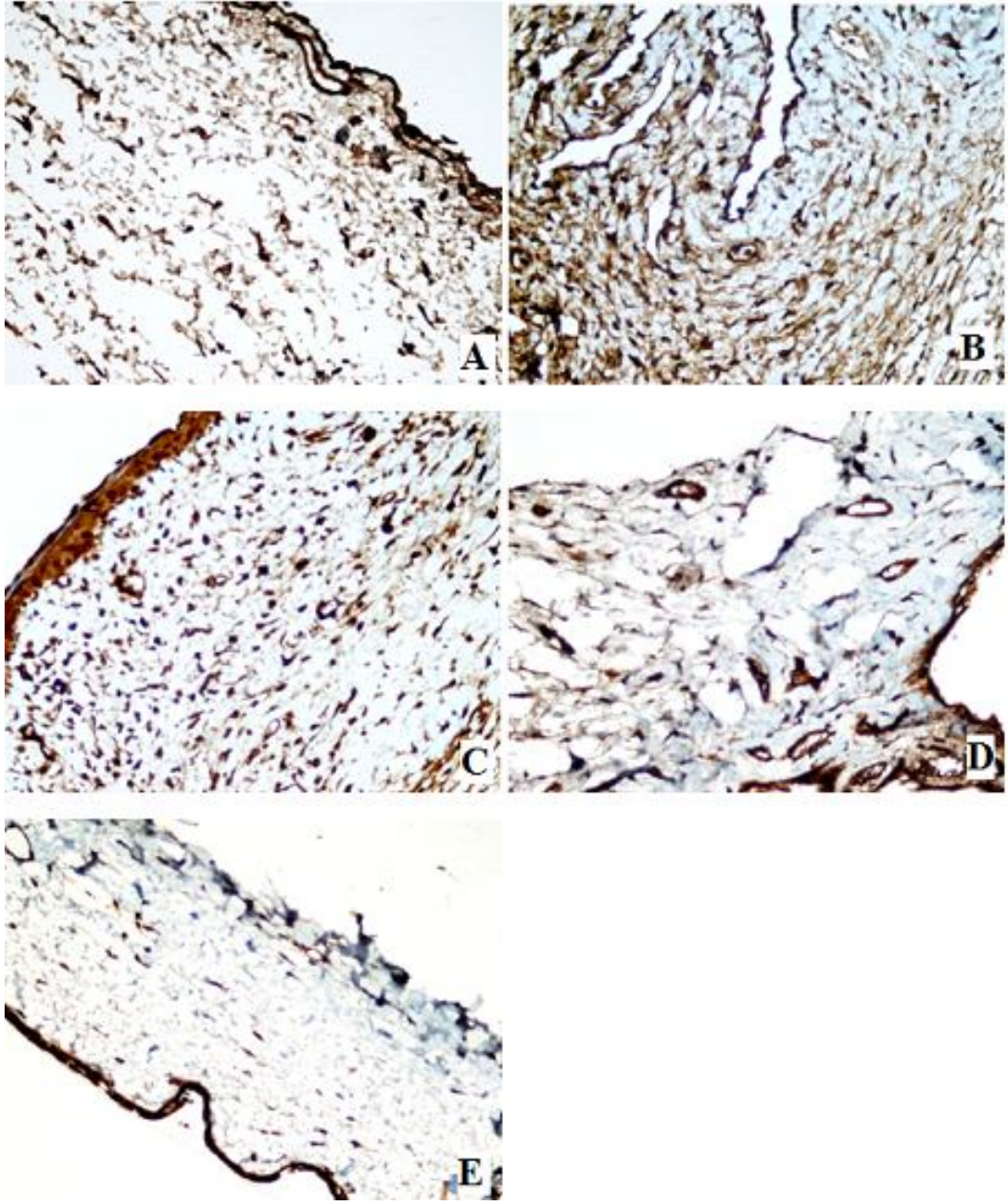
^c Kortikosteroid grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

^d Bevacizumab grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05

Platelet derived growth factor beta immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0.05) (Şekil 5 A, B). Kortikosteroid grubundaki PDGF- β boyanma yoğunluğundaki azalma sham grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Bevacizumab grubundaki boyanma yoğunluğundaki azalma sham grubuna göre anlamlı iken (p<0.05), kortikosteroid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Pazopanib grubundaki boyanma yoğunluğundaki azalma ise sham, kortikosteroid ve bevacizumab grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p<0.05, p<0.05, p<0.05) (Şekil 5 B-E).

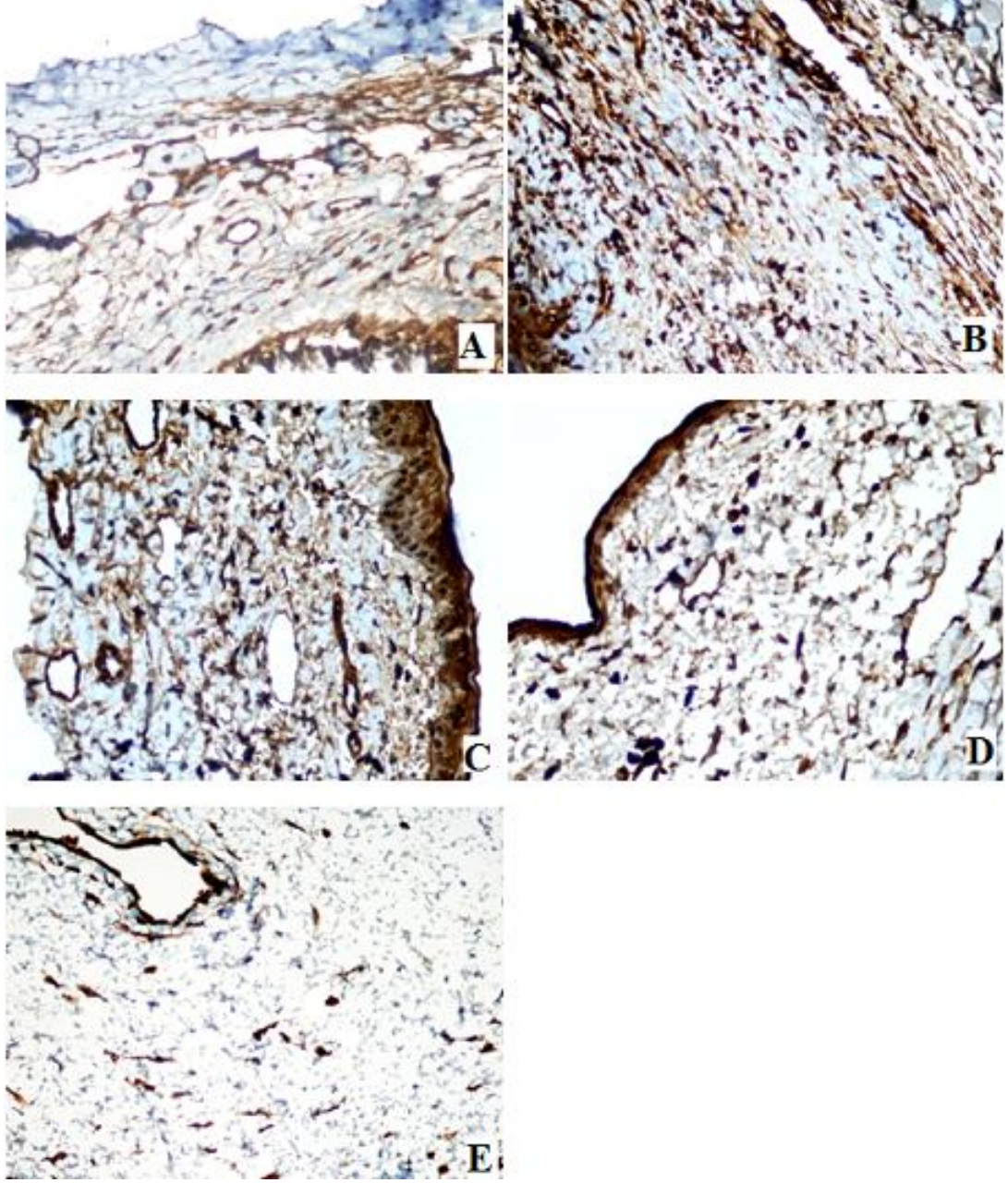
Fibroblast growth factor beta immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0.05) (Şekil 6 A, B). Kortikosteroid grubundaki FGF- β boyanma yoğunluğundaki azalma sham grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Bevacizumab ve pazopanib grubundaki boyanma yoğunluğu sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05) (Şekil 6 B-E). Bevacizumab ve pazopanib gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında FGF- β boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 6 D, E).

Vascular endothelial growth factor immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$) (Şekil 7 A, B). Kortikosteroid grubundaki VEGF boyanma yoğunluğundaki azalma sham grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 7 B, C). Bevacizumab ve pazopanib grubundaki VEGF boyanma yoğunluğu sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$) (Şekil 7 B-E). Bevacizumab ve pazopanib gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında VEGF boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 7 D, E).



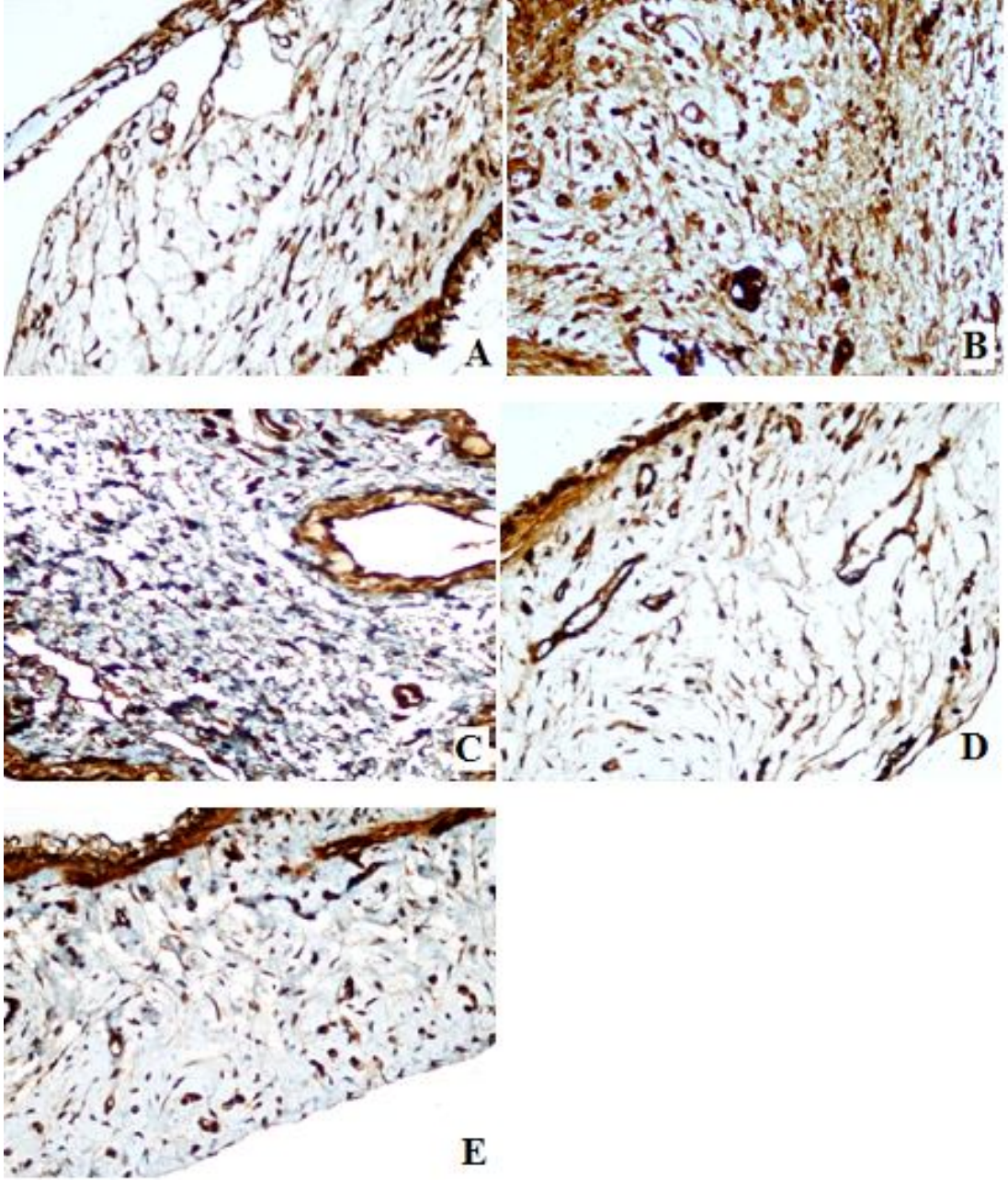
- A. Kontrol grubunda bleb bölgesindeki PDGF- β yoğunluğunun immunohistokimyasal olarak görünümü
 B. Sham grubunda blep bölgesindeki PDGF- β yoğunluk artışının immunohistokimyasal olarak görünümü
 C. Steroid grubunda bleb bölgesindeki PDGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
 D. Bevacizumab grubunda bleb bölgesindeki PDGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
 E. Pazopanib grubunda bleb bölgesindeki PDGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü

Şekil 5. Çalışma gruplarındaki deneklerde bleb bölgesindeki PDGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü



- A. Kontrol grubunda bleb bölgesindeki FGF- β yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü
- B. Sham grubunda bleb bölgesindeki FGF- β yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü
- C. Steroid grubunda bleb bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- D. Bevacizumab grubunda bleb bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- E. Pazopanib grubunda bleb bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

Şekil 6. Çalışma gruplarındaki deneklerde bleb bölgesindeki FGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü



- A. Kontrol grubunda bleb bölgesindeki VEGF yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü
- B. Sham grubunda bleb bölgesindeki VEGF yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü
- C. Steroid grubunda bleb bölgesindeki VEGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- D. Bevacizumab grubunda blep bölgesindeki VEGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- E. Pazopanib grubunda bleb bölgesindeki VEGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

Şekil 7. Çalışma gruplarındaki deneklerde bleb bölgesindeki VEGF boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü

4. TARTIŞMA

Glokom tüm dünyada önlenebilir körlüğün ikinci nedenidir (2). Sinsi seyirli olup görme keskinliğinde azalma ve görme alanında defekt oluşturmamak hastalar tarafından farkedilemediğinden erken tanı ve tedavinin önemi daha da artmaktadır. Bu nedenle hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren medikal veya cerrahi tedavi en kısa sürede uygulanmalıdır. Glokomun neden olduğu körlük tedavi ile geri dönmemektedir. Mevcut durumda optik sinir hasarını durdurabilecek tek yöntem GİB'in düşürülmesidir. Glokomda tedavinin amacı; hastanın tahmin edilen yaşam süresi boyunca, normal faaliyetlerini engellemeden, en az komplikasyon veya yan etkiyle GİB'i düşürerek optik disk ya da görme alanı hasarını durduracak olan hedef basınç düzeyine ulaştırmak, bireyin ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde görme fonksiyonunu korumak olmalıdır (91). Tıbbi tedaviye cevabın olamadığı hastalarda veya primer tedavinin cerrahi olduğu hastalarda, erken dönemde yapılan komplikasyonsuz bir filtran cerrahi iyi bir GİB kontrolü sağlarken, ilaçla tedavinin zorluklarından da hastayı kurtarabilir. Günümüzde cerrahi tedavi olarak en sık kullanılan yöntem trabekülektomidir (3). Ancak trabekülektomi ameliyatı sonrasında hızlı yara iyileşmesi, uygulanan cerrahi işlemin başarısızlığına neden olmaktadır. Bu nedenle trabekülektomi ameliyatından sonra açılan fistülün kapanmaması için yara iyileşmesinin engellenmesi istenir (4, 5).

Yara iyileşme sürecinin ilerlemesi sonucunda gelişecek skar dokusu trabekülektomideki başarısızlığın en önemli nedenidir (6). Günümüzde trabekülektomi ameliyatı ne kadar az travmatik olursa olsun hızlı iyileşme cevabına yatkın olan hastalarda fistül bölgesinde skar oluşumu ve fistülün nonfonksiyonel hale gelmesi riski devam etmektedir. İyileşme ve skar dokusu oluşumu çeşitli safhalarda yönlendirilebilmesine rağmen çalışmalar iyileşme sürecinin en önemli elemanları olan fibroblastlar üzerine yoğunlaşmıştır. Fistülizan cerrahi, artmış fibroblastik aktivite nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabildiğinden fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (7-9).

Bleb yetmezliğinin önlenmesine yönelik yara iyileşme sürecini etkileyecek ajanlardan ilk olarak kortikosteroidler kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan başlıca kortikosteroidler deksametazon, prednizolon asetat ve triamsinolon asetoniddir. İnsan Tenon kapsülü ve fibroblast hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda

hem kortikosteroidlerin hem de nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hücre tutunması ve proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (197). Topikal kortikosteroidler glokom filtrasyon cerrahisi sonrasında uzun süre yara iyileşmesini engellemek amacıyla kullanılmaktadırlar (200). Topikal kortikosteroidlerin bleb skarlaşmasını azaltarak GFC'nin başarısını arttırdıkları bilinmektedir (198). Biz de çalışmamızda trabekülektomi sonrası yara iyileşmesini geciktirmek amacıyla konvansiyonel olarak kullanılan topikal kortikosteroidi (prednizolon asetat) kullandık. Ancak operasyon sonrası bleb vaskülaritesini değerlendirdiğimizde kortikosteroidlerin sham grubuna göre vaskülarizasyonda anlamlı bir azalma yapmadığını gördük. Kortikosteroidlerin VEGF üzerine bilinen bir inhibitör etkisinin olmaması nedeniyle bu aslında beklediğimiz bir sonuçtu. Yara iyileşmesinin önemli bir basamağı olan vaskülarizasyonu yeterli düzeyde inhibe etmemesi bize kortikosteroidlerin GFC'deki etkisinin kısıtlı olabileceğini düşündürdü. Bununla birlikte histolojik kesitlerdeki fibroblastlara baktığımızda fibroblast sayısında sham grubuna göre azalma yapmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir etki taşımıyordu. Fibroblast sayısındaki bu az miktardaki düşüş bize kortikosteroidlerin yara yeri iyileşmesi üzerine etkisinin kısıtlı olabileceğini gösteriyordu. Kortikosteroidler yara yerine inflamatuvar hücrelerin göçünü azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda da kortikosteroidler MNH sayısını sham grubuna göre anlamlı olarak azalttı. Bu da bize kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin anti-inflamatuvar aktiviteleri üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. PDGF- β , FGF- β ve VEGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu açısından sham ve kortikosteroid grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu durum ise bize kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerine olan etkisinin büyüme faktörleri üzerinden olmadığını düşündürdü.

Klinikte en sık kullanılan ilaç grubu olan kortikosteroidler olguların büyük bir bölümünde tek başına cerrahi başarıyı sağlamak için yeterli olmaktadır. Ancak genç yaş, siyah ırk, daha önce geçirilmiş glokom cerrahisi öyküsü, üveit gibi başarı şansının daha düşük olduğu durumlarda yetersiz kalmaktadır (158, 161). Bu nedenle GFC'de başarıyı arttırmak için alternatif ajanlar aranmaktadır. Bu amaçla kullanılan Mitomycin C (MMC) ve 5-fluorouracil (5-FU) kortikosteroidlerin yetersiz olduğu olgularda glokom filtrasyon cerrahisinde yara yerinde fibrozisi engellemek için

yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (12). Ancak klasik kabul edilebilecek bu ilaçların oküler yüzey bozukluğu, özellikle uzun dönemde hipotoni, artmış enfeksiyon riski, stafilom gelişimi ve hatta perforasyona kadar gidebilen ciddi yan etkilere yol açabilmesi bu ajanların kullanımını kısıtlayıp yeni ajanların araştırılmasına yol açmıştır (13-18). Biz de çalışmamızda gördük ki; kortikosteroidlerin yara iyileşmesini etkileyen parametreler üzerine etkisi kısıtlıydı. Bu sonuçtan yola çıkarak deneysel çalışmamızda bevacizumab ve pazopanibin histolojik etkilerini konvansiyonel olarak kullanılan kortikosteroidlerle karşılaştırmak için gruplar oluşturduk.

Vascular endothelial growth factor yara iyileşme yanıtında önemli bir moleküldür. VEGF, sadece anjiyogenez için güçlü bir indikatör değil, aynı zamanda fibroblast ve inflamatuvar hücre migrasyonu ve proliferasyonu için anahtar düzenleyici olmasından dolayı da önemlidir (233). Cerrahi travma ile oluşan uyarı sonucunda erken dönemde vasküler permabilite artışı ile yara yerine göç edecek inflamatuvar hücreler, anti-VEGF'in vasküler permabiliteyi azaltması ile yara yerine daha az sayıda ulaşırlar ve bunun sonucunda da anti-VEGF'ler yara iyileşme yanıtının ve skar dokusu gelişiminin azalmasına yol açabilirler. Bir anti-VEGF olan bevacizumab YBMD tedavisinde, yüksek miyopiye bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında, prematüre retinopatisi, DM ve retinal vasküler tıkanıklıklara bağlı gelişen retina ve iris neovaskülarizasyonları gibi oküler patolojilerde kullanılmaktadır (21-24). Özgönül ve ark. deneysel olarak yaptıkları trabekülektomi modelinde subkonjonktival 0,1 ml (1,25mg) bevacizumab uygulamasının bleb bölgesindeki vaskülarizasyonu, inflamasyonu ve fibrozisi diğer gruplara göre anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (25). Yapılan klinik bir çalışmada postoperatif topikal kortikosteroid+bevacizumab kombinasyonunun yüksek riskli hastalarda fonksiyonel bleb oluşumunu arttırdığı ve bleb vaskülarizasyonunu önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (26). Jonas ve ark. kortikosteroid glokomu ve venöz tıkanıklığa sekonder neovasküler glokomlu iki olguyu içeren klinik çalışmalarında cerrahi ile kombine intravitreal olarak 1,5 mg bevacizumab uygulamışlar ve başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir ve bu başarıyı anjiyogenezin inhibisyonuna bağlamışlardır (235). Kahook ise enkapsüle filtrasyon blebi nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanan bir trabekülektomi olgusunda iğneyle bleb

revizyonu yapıp bleb içine 1 mg bevacizumab sonrasında blebin daha diffüz hale geldiğini ve bleb üzerindeki konjonktivada neovasküler yapıların gerilediğini gözlemlemiştir (234). Grewal ve ark. ise insanlarda trabekülektomi sonrası subkonjonktival bevacizumab uyguladıklarını ve 6 ay takip sonunda bleb yetmezliği insidansının azaldığını bildirmişlerdir (235). Bizim çalışmamızda deneysel trabekülektomi sonrası topikal bevacizumab 28 gün boyunca günde 4 kez uygulandı. Denekleri vaskülarizasyon açısından incelediğimizde yedinci günden sonra bevacizumab grubunda vaskülarizasyonda azalma saptadık ve bu azalma sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlıydı. İlacın bleb vaskülarizasyonu üzerine olan etkisi önceki çalışmalar ile benzerdi. Fibroblast sayısının ise bevacizumab grubunda sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğunu tespit ettik. MNH sayısındaki azalma sham grubuna göre anlamlı olmakla birlikte kortikosteroid grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. PDGF- β immunohistokimyasal boyanmasının yoğunluğundaki azalma sham grubuna göre anlamlı idi fakat kortikosteroid grubuna göre anlamlı değildi. FGF- β ve VEGF immunohistokimyasal boyanmasının yoğunluğu ise sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlı olarak daha azdı. Bu sonuçlar bevacizumabın yara iyileşmesi üzerine olan inhibitör etkisinin kortikosteroidlerin MNH inhibisyonu etkisine ilave olarak antifibrotik ve antianjiyogenik etkileri üzerinden olduğunu düşündürdü.

Bir anti-VEGF olan ve birçok oküler patolojide kullanılan bevacizumab yara iyileşmesinin birçok basamağını inhibe etmektedir. Ancak anti-VEGF ilaçlar ile VEGF aktivitesinin inhibisyonu ve dolayısıyla VEGF etkinliğinin tersine dönmesi patolojik anjiogenez sürecinde olumlu etkiler oluşturabilirken, fizyolojik anjiogenez sürecinde olumsuz yan etkilere yol açabilir (236). Göz, kan-oküler bariyer ile sistemik dolaşımdan izole edilmiş ise de neovasküler göz hastalıklarında bu bariyer yıkılabilir ve sistemik geçiş söz konusu olabilir. Tezel ve ark. (237) bir göze uyguladıkları intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun diğer gözde de biyolojik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir ve bu durumu sistemik geçişin dokularda aktivite gösterecek boyuta ulaşmış olabileceğine bağlamışlardır.

Gebelik ve çocukluk, akut intraoküler enfeksiyon, akut miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, hipertansif kriz, böbrek yetmezliği, aktif glomerülonefrit ve bilinen allerji durumlarında kesin olarak; kontrolsüz hipertansiyon, nörodejeneratif

hastalıklar ve respiratuar yetmezlik durumlarında ise relatif olarak bevacizumab uygulanmaması önerilmektedir (238, 239). Bu nedenle bu çalışmada histolojik olarak bevacizumab ile başarılı sonuçlar alınmış olsa dahi bu yan etkiler her zaman akılda tutulmalıdır.

Pazopanib ise; ileri evre RHK'lı hastalarda ve yumuşak doku sarkomunda kullanılan VEGFR, PDGFR, FGFR ve c-kit inhibisyonu yapan küçük molekülü, multi-tirozin kinaz inhibitörüdür (27-30). Koroid ve retina neovaskülarizasyonlarında oral ve topikal olarak uygulanan pazopanibin neovaskülarizasyonda gerileme ve görme keskinliğinde iyileşme yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (31, 227, 228). Yine korneal neovaskülarizasyonlu hastalarda topikal %0,5'lik pazopanibin neovaskülarizasyon alanında ve damarların çapında azalma yaptığı bildirilmiştir. Aynı zamanda güvenilirlik ve etkinliğin değerlendirildiği bu çalışmada herhangi bir sistemik ve oküler yan etkiye rastlanmamıştır (229). Singh ve ark. yaptıkları bir çalışmada sağlıklı grup ile YBMD'ye sekonder subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olan hasta grubuna 12 hafta boyunca 10 mg/ml pazopanibi topikal olarak günde dört kez uygulamışlar, güvenilirliği ve etkinliği değerlendirmişler. Bu çalışmada pazopanibe ait ciddi bir yan etki gözlenmemekle birlikte en sık yan etkinin olarak oküler irritasyon olduğu bildirilmiştir ve 10 mg/ml topikal pazopanibin dahi iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (240). Bizim bilgilerinize göre literatürde pazopanibin GFC'de yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma henüz mevcut değildir. Bundan dolayı bu çalışmada yara iyileşmesinin birçok basamağına etkili olan pazopanibi uygulamaya karar verdik. 28 gün boyunca 5 mg/ml pazopanibi günde dört kez topikal olarak uyguladık. Pazopanibin sham ve kortikosteroid grubuna göre vaskülarizasyonu anlamlı olarak azalttığını gözledik. Pazopanibin bleb vaskülarizasyonu üzerine etkisi ise bevacizumab ile benzerdi. Fibroblast sayısı açısından baktığımızda pazopanib grubunda sham ve kortikosteroid grubuna göre fibroblast sayısında anlamlı bir azalma saptadık. Ancak fibroblast sayısındaki bu azalma bevacizumab grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. MNH sayısı açısından baktığımızda ise MNH sayısını sham grubuna göre anlamlı bir azalma tespit ettik. MNH sayısındaki bu azalma kortikosteroid ve bevacizumab grubu ile benzerdi. FGF- β ve VEGF immunohistokimyasal boyanmasının yoğunluğundaki azalma ise

sham ve kortikosteroid grubuna göre anlamlı iken bevacizumab grubuna göre anlamsızdı. Pazopanibin MNH ve fibroblast sayısı, VEGF ve FGF düzeylerine, bleb vaskülaritesi üzerine olan inhibitör etkisi bevacizumab ile benzerdi. Ancak PDGF- β immunohistokimyasal boyanmasının yoğunluğundaki azalma diğer tedavi gruplarına anlamlıydı. Yara iyileşmesi üzerine etkili bir mediatör olan PDGF- β ile yara yerine fibroblastların göçü uyarılmaktadır. Bu nedenle PDGF- β 'nın inhibisyonu yara yerine fibroblastların göçünü engellemekte ve sonuç olarak da skar oluşumunu azaltmaktadır. Fibroblast sayısındaki azalma da bu görüşü desteklemektedir. Bevacizumabın antifibrotik, antianjiojenik etkilerine ek olarak pazopanibin belirgin PDGF- β inhibisyonu yapması pazopanibi diğer ilaçlara üstün kılabilir.

Bu çalışmanın sonuçları bize; bevacizumab ve pazopanibin yara iyileşmesi üzerine iyi alternatifler olabileceğini, özellikle pazopanibi PDGF inhibisyonu etkisi nedeniyle bevacizumaba göre bir adım öne çıkarabileceğini düşündürmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 238-242.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-267.
3. Migdal C, Gregory W, Hitchings R. Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1994; 101: 1651-1656.
4. Reder JE, Parrish RK. Update of adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin of North America* 1991; 4: 861-888.
5. Turaçlı ME. Kombine glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörlerinin kullanımı. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji* 1997; 6: 280-290.
6. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmology* 2000; 45: 49-68.
7. Fellman RL. Trabeculectomy. *Ophthalmology*. M Yanoff ve JS Duker (Eds). Barcelona: Mosby, 2004: 1-10.
8. Khaw PT, Occeleston NL, Schutz G. Activation and suppression of fibroblast function. *Eye* 1994; 8: 188-195.
9. Palmberg P. Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin. *Ophthalmol Clin North America* 1995; 8: 365-381.
10. Atreides SP, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44: 61-106.
11. Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 152-170.

12. Lama PJ, Fechtner RD Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-346.
13. Seibold Leonard K. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 126-128.
14. Crowston JG, Akbar AN, Constable PH, Occleston NL, Daniels JT, Khaw PT, et al. Antimetabolite induced apoptosis in Tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 449-454.
15. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693-1698.
16. Seah SK, Prata JA, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK. Hypotony following trabeculectomy. *J Glaucoma* 1995; 4: 73.
17. Parrish R, Minckler D. Late endophthalmitis: filtering surgery time bomb? *Ophthalmology* 1996; 103: 1167-1168.
18. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta 2 antibody: a new glaucoma antiscarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2225-2234.
19. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, Poryzees EM, Greenidge KC, Traverso CE. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985; 92: 938-946.
20. Mulcahy MF, Benson AB. III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 997-1005.
21. Rich RM, Rosenfeld PJ. Short term safety and efficacy intravitreal bevacimuzab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.

22. Grisanti S, Biester S. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 158-160.
23. Araz-Ersan B, Kir N, Tuncer S, Aydinoglu-Candan O, Yildiz-Inec D, Akdogan B, et al. Preliminary Anatomical and Neurodevelopmental Outcomes of Intravitreal Bevacizumab As Adjunctive Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Curr Eye Res* 2014; 6: 1-7.
24. Traversi C, Nuti E, Marigliani D, Cevenini G, Balestrazzi A, Martone G, et al. Forty-two-month outcome of intravitreal bevacizumab in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 8: 13.
25. Ozgonul C, Mumcuoglu T, Gunal A. *Curr Eye Res*. 2013 Nov 11. The Effect of Bevacizumab on Wound Healing Modulation in an Experimental Trabeculectomy Model. *Curr Eye Res* 2014; 39: 451-459.
26. Klos-Rola J, Tulidowicz-Bielak M, Zarnowski T. Effects of topical bevacizumab application on early bleb failure after trabeculectomy: observational case series. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1929-1935.
27. Harris PA, Boloor A, Cheung M, Kumar R, Crosby RM, Davis-Ward RG, et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide (Pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *J Med Chem* 2008; 51: 4632-4640.
28. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2012-21.
29. Food and Drug Administration FDA labeling information. FDA website. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf. Accessed, 2012.

30. van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib in metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–1886.
31. Yafai Y, Yang XM, Niemeyer M, Nishiwaki A, Lange J, Wiedemann P, et al. Anti-angiogenic effects of the receptor tyrosine kinase inhibitor, pazopanib, on choroidal neovascularization in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 666: 12-8.
32. Iwase T, Oveson BC, Hashida N, Lima e Silva R, Shen J, Krauss AH, et al. Topical pazopanib blocks VEGF-induced vascular leakage and neovascularization in the mouse retina but is ineffective in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 503-511.
33. Allingham RR. Shields Textbook Of Glaucoma. Türkçesi. 6. Baskı. 34. Bölüm. Glokom Cerrahisinin Anatomik Prensipleri. 2010: 444-447.
34. Sugar HS. Surgical anatomy of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1968; 13: 143-151.
35. Kanski JJ. The Glaucomas C, Clinical Ophthalmology, 4th, Edition L, Butterworth-Heinemann, 1999; 183-262.
36. Allingham RR. Shields Textbook Of Glaucoma. (Türkçesi) 6. Baskı. 7. Bölüm. Glokomun Sınıflandırması 131-138
37. JJ. K. Klinik Oftalmoloji. 7. Baskı. Bölüm 10. Glokom 312-400.
38. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*.2003; 121: 48-56.
39. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *Baltimore Eye Surv* 1991; 266: 369-374.

40. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 1994; 112: 69-73.
41. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology 2007; 114: 1965-1972.
42. Investigators A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am J Ophthalmol 2002; 134: 499-512.
43. Harasymowycz P, Kamdeu Fansi A, Papamatheakis D. Screening for primary open-angle glaucoma in the developed world: are we there yet? Can J Ophthalmol 2005; 40: 477-486.
44. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol 2006; 141: 24-30.
45. Turacı ME. Acık acılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktorleri. T Klin Oftalmol 2004; 13: 1-5.
46. Turacı ME. Glokom. Turk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları. Tamcelik NE (ed). İstanbul: Epsilon, 2009.
47. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998; 126: 498-505.
48. Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. Ophthalmology 1998; 105: 216-223.

49. Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 908-918.
50. Primrose J. Early signs of the glaucomatous disc. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 820-825.
51. Fong DS, Epstein DL, Allingham RR. Glaucoma and myopia: are they related? *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 215-218.
52. Perkins ES, Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma, and refraction. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1464-1467.
53. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2010-2015.
54. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 1965-1972.
55. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997; 104: 712-8.
56. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1287-1293.
57. Bechetoille A, Bresson Dumont H. Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32: 675-679.
58. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stämpfig D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 31: 677-680.

59. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 954-959.
60. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 704-712.
61. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85-93.
62. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 73-78.
63. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmolog* 1995; 102: 48-53.
64. Weinstock FJ. Ophthalmic hazards of hypotensive drugs. *JAMA* 1973; 224: 1039.
65. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 603-624.
66. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 516-522.
67. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, Group BES. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 200; 115: 85-93.
68. Caprioli J, Coleman AL, Blood Flow in Glaucoma D. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 704-712.

69. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 10-16.
70. Collignon N, Dewe W, Guillaume S, Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1998; 2219-2225.
71. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jap J Ophthalmol* 2004; 48: 380-385.
72. Klein BE, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine headache and its association with open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3024-3027.
73. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 1714-1719.
74. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010; 117: 259-266.
75. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1999; 18: 191-221.
76. Elwyn H. Calcified carotid artery with atrophy of the optic nerve, cupping and low tension. *Arc Ophthalmol* 1940; 24: 476-8.
77. Lyons-Wait VA, Anderson SF, Townsend JC, De Land P. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 200; 79: 353-362.

78. Stewart WC, Sine C, Sutherland S, Stewart JA. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels as risk factors for increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 575-257.
79. Chisholm IA, Stead S. Plasma lipid patterns in patients with suspected glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1988; 23: 164-167.
80. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 179-212.
81. Bojic L, Mandic Z, Bukovic D, Karelovic D, Strinic T. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma. *Coll Antropol* 2002; 26: 589-593.
82. Bojic L, Skare-Librenjak L. Circulating platelet aggregates in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1998; 22: 151-154.
83. Matsumoto M, Matsushashi H, Nakazawa M. Normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma associated with increased platelet aggregation. *Tohoku J Exp Med* 2001; 193: 293-299.
84. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology* 1997; 104: 914-917.
85. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 613-617.
86. Allingham RR. Shields Textbook of Glaucoma. 6. Baskı. Bölüm 9. *Glokomun Klinik Epidemiyolojisi*. 2010: 149-167.
87. Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P, Papastergiou G, Miller JJ, Johnson MH, et al. Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 2001; 10: 177-183.

88. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 638-641.
89. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmol* 1999; 106: 1009-1012.
90. Klein BE, Klein R, Ritter LL. Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open-angle glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993; 100: 1609-1613.
91. Yanoff M DJ, *Ophthalmology*. 232. Kısım, Hangi tedavi glokomda kullanılmalı. (Çeviri Editörü; Bavbek T s.1539-1542), 2. Basım, Ankara: 2007.
92. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA, Lee DA, Wilson MR, Wand M. Denny M, Taylor F (editors) Medical management of glaucoma, chapter 11, glaucoma, section 10, basic and clinical science course. San Francisco: Am Acad Ophthalmol 1999-2000: 104-113.
93. Gross RL. Current Medical Management of Glaucoma. In: Yanoff M, Duker JS, *Ophthalmology*. Mosby-Year Book Inc, St. Louis, 998: 12.24. 1-8.
94. Yalvaç I, Önal M, Glokom, Bölüm 11, Temel Göz Hastalıkları, 1. Baskı, Aydın P, Akova YA (Editörler), Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 259-285.
95. Derich RC. Cholinergic agents: Morrison JC, Pollack IP, (editors). Glaucoma science And practice. Thieme, 2003; 44: 383-390.
96. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 114-123.
97. Lawlor D, Toris CB, Camras CB. Prostaglandin analogs. Morrison JC, Pollack IP, (eds). Glaucoma Science and Practice. New York: Thieme, 2003: 391-398.

98. Suyug l N, Glokomda Yeni İla lar, Hasanreisog lu B, Kural G, Duman S, (eds). XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu (Klinik Uygulamalı Glokom), Ankara: Yildırım Basımevi, 1992: 9-23.
99. Collignon NJ, Collignon-Brach JD. Effect of topical betablockers on human retinal vessels diameters. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 199-203.
100. Bronj A, Chidlow G, Melena J, Osborne NN. Beta blockers in the treatment of glaucoma. Orgul S, Flammer J, (eds). *Pharmacotherapy in Glaucoma*. Bern: Verlag Hans Huber 2000: 79-113.
101. McKibbin M, Menage MJ. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye* 1999; 13: 31-34.
102. Gieser SC, Juzych M, Robin AL, Schwartz GF. Clinical pharmacology of adrenergic drugs. Ritch R, Shields B, Krupin T, (editors). *The Glaucomas*. Chapter 68, St. Louis: Mosby, 1996: 1425-1448.
103. Williams GC, Orengo-Nania S, Gross RL. Incidence of brimonidine allergy in patients previously allergic to apraclonidine. *J Glaucoma* 2000; 9: 235-238.
104. Aslanides IM. Bilateral optic disc oedema associated with latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 673.
105. Fine BS. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966; 70: 777-790.
106. Karaman SK, O uz H. Glokomda tıbbi tedavi.  zellikli Olgularda İla  Se imi. *Glo-Kat* 2011; 6:  zel Sayı: 97-103
107. Fine B. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966; 70: 777.
108. Kanski JJ. The glaucomas. Chapter 6. *Clinical Ophthalmology*. 4th Edition, London: Butterworth-Heinemann 1999: 183-262.

109. Karakurt A, Fidan B, Hasıripi HM, Sarıcaoğlu S. Afakik ve Psö dofakik Açık Açılı Glokomu Olan Olgularda Trabekülektomi - Orijinal Araştırma Turk J Ophthalmol 2008; 38: 1-5.
110. Chrai SS, Makoid MC, Ericson SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J Pharm Sci 1974; 63: 333- 338.
111. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmology 1998; 105: 1936-1944.
112. Meyer- Schwickerath G. Light coagulation. St. Louis, MO: CV Mosby; 1960.
113. Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby. Nature 1960; 187: 493-494.
114. Peyman GA, Raichand M, Zeimer RC. Ocular effects of various laser wavelengths. Surv Ophthalmol 1984; 28: 391-404.
115. Schwartz AL, Perman KI, Whitten M. Argon laser trabeculoplasty in progressive low-tension glaucoma. Ann Ophthalmol 1984; 16: 560-562.
116. Belcher CD. Photocoagulation for glaucoma and anterior segment disease. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984.
117. Grehn F, Hollo G, Lachtar Y, Migdal C, Thygesen J. Lazer cerrahisi, tedavi ilkeleri ve seçenekleri. Glokom için terminoloji ve rehber. Traverso CE, (editorler). 2. Basım, Savona, İtalya, Editrice Dogma®S.R.L, Avrupa Glokom Cemiyeti 2004; 3: 28- 32.
118. Yanoff M, Duker J S. Ophthalmology 1998 Section 12 Glaucoma 1998: 33.1.
119. Fatma BE. Glokomda Selektif Lazer Trabeküloplastisi. Türkiye Klinikleri 2012; 5: 88-96.

120. Meiner V, Landsberger D, Berkman N, Reshef A, Segal P, Seftel HC, et al. A common Lithuanian mutation causing familial hypercholesterolemia in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 443-449.
121. Gruening E. The operation of combined iridectomy and sclerectomy for chronic glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1912; 13: 84-88.
122. Scheie HG. Goniopuncture a new filtering operation for glaucoma; preliminary report. *AMA Arch Ophthalmol* 1950; 44: 761-782.
123. Wagener A. A comparison between Holth's iridencleisis and Elliot's trepanation. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1955; 127: 528-536.
124. Scheie HG. Retraction of scleral wound edges; as a fistulizing procedure for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1958; 45: 220-229.
125. Iliff CE, Haas JS. Posterior lip sclerectomy. *Am J Ophthalmol* 1962; 54: 688-693.
126. Mcpherson SD Jr. Anterior-posterior lip sclerectomy for open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1963; 70: 651-653.
127. Bayraktar Ş. Glokomda cerrahi tedavi. *Glo-Kat* 2011; 6: 104-109.
128. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968; 66: 673-679.
129. Watson PG. Surgery of the glaucomas. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 299-306.
130. Grehn F, Hollo G, Lachtar Y, Migdal C, Thygesen J, İnsizyonel cerrahi, Tedavi İlkeleri ve Seçenekleri, Bölüm 3, Glokom İçin Terminoloji ve Rehber, Traverso CE (Eds), 2. Basım, Savona, İtalya, Editrice Dogma®S.r.l., Avrupa Glokom Cemiyeti, 2004; 3: 33-36.
131. Molteno AC. New implant for drainage in glaucoma. Clinical trial. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 606-615.

132. Krupin T, Podos SM, Becker B, Newkirk JB. Valve implants in filtering surgery. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 232-235.
133. Liebmann JM, Ritch R. Ritch R, Shields MB, Krupin T, (editors) Complications of glaucoma filtering surgery, Chapter 84, Glaucoma Surgery, Part 7, Glaucoma Therapy, Volume 3, The Glaucomas, 2nd Edition,. St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1996: 1703-1736.
134. Medical treatment of glaucoma. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Türkçe çevisi Çeviri editörü: Aydın O'Dwyer P. 2008-2009: 187-220.
135. Turaçlı ME, Glokom tedavisinde öncelik lazer, XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu (Klinik Uygulamalı Glokom), Hasanreisoglu B, Kural G, Duman S, (editörler). Yıldırım Kitabevi, 1992: 182-189.
136. Doyle JW, Smith MF. Complications of glaucoma surgery and their management. *Ophthalmology*. Yanoff M, Duker JS (eds). Barcelona: Mosby, 200: 1-6.
137. Riley SF, Lima FL, Smith TJ, Simmons RJ. Using donor sclera to create a flap in glaucoma filtering procedures. *Ophthalmic Surg* 1994; 25: 117-118.
138. Kao SF, Lichter PR, Musch DC. Anterior chamber depth following filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 332-336.
139. Fiore PM, Richter CU, Arzeno G, Arrigg CA, Shingleton BJ, Bellows AR, et al. The effect of anterior chamber depth on endothelial cell count after filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1609-1611.
140. Stewart WC, Shields MB. Management of anterior chamber depth after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 41-44.
141. Beckman RL, Sofinski SJ, Greff LJ, Oates DC, Smith TJ, Simmons RJ. Bandage contact lens augmentation of 5-fluorouracil treatment in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic surg* 1991; 22: 563-564.

142. Maberley D, Apel A, Rootman DS. Releasable "U" suture for trabeculectomy surgery. *Ophthalmic Surg* 1994; 25: 251-255.
143. Franks WA, Hitchings RA. Intraocular gas injection in the treatment of cornea-lens touch and choroidal effusion following fistulizing surgery. *Ophthalmic Surg* 1990; 21: 831-834.
144. Brubaker RF, Pederson JE. Ciliochoroidal detachment. *Surv Ophthalmol* 1983; 27: 281-289.
145. Stamper RL, McMenemy MG, Lieberman MF. Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 544-553.
146. Seah SK, Prata JA, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK. Hypotony following trabeculectomy. *J Glaucoma* 1995; 4: 73-79.
147. Smith MF, Doyle JW. Use of oversized bandage soft contact lenses in the management of early hypotony following filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: 417-421.
148. Wise JB. Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 827-830.
149. Chen PP, Takahashi Y, Leen MM, Bhandari A, Li Y, Mills RP. The effects of compression sutures on filtering blebs in rabbit eyes. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 216-220.
150. Gressel MG, Parrish RK, 2nd, Heuer DK. Delayed nonexpulsive suprachoroidal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1757-1760.
151. Tuli SS, WuDunn D, Ciulla TA, Cantor LB. Delayed suprachoroidal hemorrhage after glaucoma filtration procedures. *Ophthalmology* 2001; 108: 1808-1811.

152. Reynolds MG, Haimovici R, Flynn HW, Jr., DiBernardo C, Byrne SF, Feuer W. Suprachoroidal hemorrhage. Clinical features and results of secondary surgical management. *Ophthalmology* 1993; 100: 460-465.
153. Ashkenazi I, Melamed S, Avni I, Bartov E, Blumenthal M. Risk factors associated with late infection of filtering blebs and endophthalmitis. *Ophthalmic Surg* 1991; 22: 570-574.
154. Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Melia BM, Friedman D, Barron Y. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1001-1018.
155. The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1771-1779.
156. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96: 327-335.
157. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1446-1454.
158. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91: 1242-1246.
159. Reder JE, Parrish RK. Update of adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 1991; 4: 861-888.
160. Herschler J. The inhibitory factor in aqueous humor. *Vision research* 1981; 21: 163.
161. Broadway DC, Grierson I, Hitchings RA. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 805-818.

162. Franz Fankhauser: Wound Healing in Glaucoma Filtering Surgery. Kugler Pubns BV ANY 1992: 3-11.
163. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-346.
164. Kornblueth W, Tenenbaum E. The inhibitory effect of aqueous humor on the growth of cells in tissue cultures. *Am J Ophthalmol* 1956; 42: 70-74.
165. Jampel HD. Ascorbic acid is cytotoxic to dividing human Tenon's capsule fibroblasts. A possible contributing factor in glaucoma filtration surgery success. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1323-1325.
166. Jampel HD, Roche N, Stark WJ, Roberts AB. Transforming growth factor-beta in human aqueous humor. *Curr Eye Res* 1990; 9: 963-969.
167. Ledbetter SR, Hatchell DL, O'Brien WJ. Secondary aqueous humor stimulates the proliferation of cultured bovine corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 557-562.
168. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, MaCauley S, Van Setten G, Chegini N. Growth factors and ocular wound healing. *Eye* 1994; 8: 184-187.
169. Boucek RJ. Factors affecting wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 1984; 17: 243-264.
170. Khaw PT, Occleston NL, Schultz G, Grierson I, Sherwood MB, Larkin G. Activation and suppression of fibroblast function. *Eye* 1994; 8: 188-95.
171. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 530-550.
172. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284: 31-53.

173. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y, Mano T, Watanabe H, Kinoshita S, et al. Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1879-1882.
174. Dinbergs ID, Brown L, Edelman ER. Cellular response to transforming growth factor-beta1 and basic fibroblast growth factor depends on release kinetics and extracellular matrix interactions. *Journal Biol Chem* 1996; 271: 29822-29829.
175. Jester JV, Huang J, Petroll WM, Cavanagh HD. TGFbeta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGFbeta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res* 2002; 75: 645-657.
176. Grierson I, Heathcote L, Hiscott P, Hogg P, Briggs M, Hagan S. Hepatocyte growth factor/scatter factor in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 779-802.
177. Honma Y, Nishida K, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of transforming growth factor-beta1 and -beta2 on in vitro rabbit corneal epithelial cell proliferation promoted by epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, or hepatocyte growth factor. *Exp Eye Res* 1997; 65: 391-396.
178. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Inves* 1985; 76: 2003-2011.
179. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
180. Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1349-1357.

181. Li WW, Talcott KE, Zhai AW, Kruger EA, Li VW. The role of therapeutic angiogenesis in tissue repair and regeneration. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 491-500.
182. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Sci* 1992; 255: 989-91.
183. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB life* 2001; 52: 61-66.
184. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.
185. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.
186. Giangiacomo J, Dueker DK, Adelstein E. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 838-841.
187. Wilson SE, Schultz GS, Chegini N, Weng J, He YG. Epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, transforming growth factor beta, acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, and interleukin-1 proteins in the cornea. *Exp Eye Res* 1994; 59: 63-71.
188. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Progress in Retinal and Eye Research* 2000; 19: 113-129.

189. Song QH, Klepeis VE, Nugent MA, Trinkaus-Randall V. TGF-beta1 regulates TGF-beta1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing. *Molec Pathol* 2002; 55: 164-176.
190. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Hong J, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Progress in Retinal And Eye Research* 2001; 20: 625-637.
191. Jones SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-5567.
192. 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: 590-595.
193. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J Clin Invest* 1984; 74: 1112-1116.
194. Gillies MC, Brooks AM, Young S, Gillies B, Simpson JM, Goldberg I. A randomized phase II trial of interferon-alpha2b versus 5-fluorouracil after trabeculectomy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 37-44.
195. Fahey TJ, Sherry B, Tracey KJ, van Deventer S, Jones WG, Minei JP, 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: 92-99.
196. Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990; 97: 1439-1445.
197. Nguyen KD, Lee DA. Effect of steroids and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblast. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2693-2701.

198. Weinreb RN. Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmology* 1987; 94: 564-570.
199. SooHoo JR, Seibold LK, Laing AE, Kahook MY. Bleb morphology and histology in a rabbit model of glaucoma filtration surgery using Ozurdex (R) or mitomycin-C. *Mol Vis* 2012; 18: 714-719.
200. Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1753-1759.
201. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Archives of Ophthalmology* 1991; 109: 1693-1698.
202. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1991; 98: 1053-1060.
203. Suner IJ, Greenfield DS, Miller MP, Nicolela MT, Palmberg PF. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology*. 1997; 104: 207-214.
204. Hata T, Hoshi T, Kanamori K, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. I. *J Antibiot (Tokyo)* 1956; 9: 141-146.
205. CW C. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin-C. *Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol* 1983; 9: 172.
206. Tahery MM, Lee DA. Review: pharmacologic control of wound healing in glaucoma filtration surgery. *J Ocul Pharmacol* 1989; 5: 155-179.

207. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology*. 1990; 97: 1204-1210.
208. Pasquale LR, Thibault D, Dorman-Pease ME, Quigley HA, Jampel HD. Effect of topical mitomycin C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmology*. 1992; 99: 14-18.
209. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991; 98: 317-321.
210. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992; 99: 438-444.
211. Turacli ME, Gunduz K, Aktan G, Sencer H. Trabeculectomy with mitomycin C: an electron microscopic and clinical study. *Int Ophthalmol* 1995; 19: 337-346.
212. Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW, Jr. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arc Ophthalmol* 1996; 114: 943-949.
213. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, et al. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996; 103: 650-656.
214. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, Greenfield DS, Feuer W, Liebmann JM, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Archives of ophthalmology*. 2000; 118: 338-3342.
215. Cunliffe IA, Rees RC, Rennie IG. The effect of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 31-35.

216. Cristofanilli M, Pescosolido N, Risuleo G, Scarsella G. A murine cell culture model for post-trabeculectomy antifibrotic treatment: Induction of apoptosis by Cyclosporin. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 309-312.
217. Turacli ME, Gunduz K, Aktan G, Sencer H. Topical cyclosporine as a possible new antimetabolite in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: 438-444.
218. Nguyen KD, Hoang AT, Lee DA. Transcriptional control of human Tenon's capsule fibroblast collagen synthesis in vitro by gamma-interferon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3064-3070.
219. Mietz H, Chevez-Barrios P, Feldman RM, Lieberman MW. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82: 816-820.
220. Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO* 2000; 19: 1745-1754.
221. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 454-549.
222. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-269.
223. Shin JP, Lee JW, Sohn BJ, Kim HK, Kim SY. In vivo corneal endothelial safety of intracameral bevacizumab and effect in neovascular glaucoma combined with Ahmed valve implantation. *J Glaucoma* 2009; 18: 589-594.
224. Hashemian MN, H ZM, Moghimi S, Tahvildari M, Mojazi-Amiri H. Prevention of corneal neovascularization: comparison of different doses of

subconjunctival bevacizumab with its topical form in experimental rats. *Ophthalmic Res* 2011; 46: 50-54.

225. Habot-Wilner Z, Barequet IS, Ivanir Y, Moisseiev J, Rosner M. The inhibitory effect of different concentrations of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 862-786.
226. Waisbourd M, Shemesh G, Kurtz S, Rachmiel R, Moisseiev E, Zayit-Soudri S, et al. Topical bevacizumab for neovascular glaucoma: a pilot study. *Pharmacol* 2014; 93: 108-112.
227. Takahashi K, Saishin Y, King AG, Levin R, Campochiaro PA. Suppression and regression of choroidal neovascularization by the multitargeted kinase inhibitor pazopanib. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 494-499.
228. Danis R, McLaughlin MM, Tolentino M, Staurengi G, Ye L, Xu CF, et al. Pazopanib eye drops: a randomised trial in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 172-178.
229. Amparo F, Sadrai Z, Jin Y, Alfonso-Bartolozzi B, Wang H, Shikari H, et al. Safety and efficacy of the multitargeted receptor kinase inhibitor pazopanib in the treatment of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 537-544.
230. Singh R, Wurzelmann JJ, Ye L, Henderson L, Hossain M, Trivedi T, et al. Clinical Evaluation of Pazopanib Eye Drops in Healthy Subjects and in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2014; 34: 1787-1795.
231. Bishen KA, Radhakrishnan R, Satyamoorthy K. The role of basic fibroblast growth factor in oral submucous fibrosis pathogenesis. *Am Acad Oral Pathology* 2008; 37: 402-411.
232. Perez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Lledo-Riquelme M, Javaloy J, Alio JL. Inhibition of corneal neovascularization by topical bevacizumab (Anti-

- VEGF) and Sunitinib (Anti-VEGF and Anti-PDGF) in an animal model. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 519-528.
233. Doyle JW, Sherwood MB, Khaw PT, McGrory S, Smith MF. Intraoperative 5-Fluorouracil for filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3313-3319.
 234. Asahara T, Bauters C, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation* 1995; 92: 365-371.
 235. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res* 2007; 39: 121-122.
 236. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006; 37: 148-150.
 237. Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology* 2008; 115: 2141-2145.
 238. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611.
 239. Tezel TH, Barr CC, Kaplan HJ. Intravitreally injected anti-VEGF drugs exert a biological effect in the fellow eye. *Cannes Retina Festival 2006, ASRS-EVRS Ortak Toplantısı, Sözlü Sunu*. 2006: 162.
 240. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1047.
 241. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3542.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Malatya’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya’da tamamladım. 2000 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2006 yılında mezun oldum. 2010 yılında Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı’nda ihtisas eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.