

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

**DENEYSEL GLOKOM FİLTRASYON CERRAHİSİNDE
İNFLİKSİMAB, SİROLİMUS VE SUNITİNİB'İN YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN MİTOMİSİN - C İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Kenan EREN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Burak TURGUT**

**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.

Doç. Dr. Burak TURGUT

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. Doç. Dr.Orhan AYDEMİR, Sn. Doç. Dr. Burak TURGUT hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Burak TURGUT 'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim. Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline teşekkür ederim. Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen canım aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Glokom filtrasyon cerrahisinde yara iyileşmesinin cerrahi başarıyı olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Günümüzde yara iyileşmesinin modülasyonunda antifibrotik ve antimetabolit ajanlar kullanılmaktadır. Bu deneysel çalışma infliksimab, sirolimus ve sunitinibin glokom cerrahisinde yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada, 42 erkek Yeni Zelanda albino tavşan, randomize 6 eşit gruba ayrıldı. Beş gruba limbus tabanlı trabekülektomi uygulandı. Kontrol grubuna (Grup I) cerrahi ve postoperatif ilaç uygulanmadı. Grup II'de %0.9 NaCl 4x1 damla olarak 14 gün süre ile, Grup III'de intraoperatif 0.4 mg/mL mitomisin-C (MMC) skleral flep bölgesine üç dk süre ile, Grup IV'de 10 mg/mL infliksimab 4x1 damla olarak postoperatif 14 gün süre ile, Grup V'de cerrahi sırasında 30 ng/mL sirolimus emdirilmiş sponç üç dakika süreyle, Grup VI'da 0,5 mg/mL sunitinib 4x1 damla olarak postoperatif 14 gün süre ile uygulandı. 14 günün bitiminde enükle edilen gözlerin blep bölgelerinden hazırlanan kesitlerde fibroblast ve mononükleer hücreler (MNH) Hematoksilen-Eozin ve Masson- Tricrom ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi, immunohistokimyasal olarak da TGF- β , FGF- β ve PDGF boyanma yoğunlukları değerlendirildi.

Tedavi grupları arasında fibroblast ve MNH sayısının baskılanması açısından MMC, infliksimab, sirolimus ve sunitinib gruplarının sham grubuna kıyasla anlamlı olarak etkili olduğu ($p<0.001$) tespit edildi. Tedavi grupları arasında fibroblast ve MNH sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sham grubuna göre tedavi gruplarında TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluklarının anlamlı derecede baskılanmış olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Fakat tedavi grupları arasında bu açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak günümüzde kullanılmakta olan anti-metabolitlerin ciddi yan etkileri göz önüne alındığında GFC'de, infliksimab, sirolimus ve sunitinib daha güvenilir yöntemler gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trabekülektomi, yara iyileşmesi, infliksimab, sirolimus, sunitinib

ABSTRACT

EFFECTS OF INFLIXIMAB, SIROLIMUS AND SUNITINIB ON WOUND HEALING IN EXPERIMENTAL GLAUCOMA FILTERING SURGERY AND COMPARISON WITH MITOMYCIN-C FOR THEIR EFFECTS

It is well known that wound healing negatively affects the success of glaucoma filtering surgery. Currently antimetabolites and antifibrotic agents are being used to modulate wound healing. This experimental study is done to evaluate the effects of infliximab, sirolimus and sunitinib on wound healing in glaucoma surgery.

In this study, forty two male New Zealand Albino rabbits were randomly subdivided into 6 equal groups. Limbal based trabeculectomy applied to five groups. Control group (Group I) was not performed surgery and not administered any drug postoperatively. 0.9% NaCl four drops in a day was applied in Group II for 14 days after surgery, 0.4 mg/mL mitomycin-c (MMC) was intraoperatively applied scleral flap site for 3 minutes in Group III, infliximab 10 mg/mL 4x1 four drops in a day was applied in Group IV for 14 days after surgery, 30 ng/mL sirolimus soaked sponge was intraoperatively applied in Group V and sunitinib 0.5 mg/mL four drops in a day was applied in Group VI for 14 days after surgery. Operated eyes of rabbits was enucleated at the end of 14th day of the operation, on histopathological sections which were taken from bleb sites, fibroblasts and mononuclear cells (MNC) were stained with Masson-Trichrome and Hematoxylen-Eosin and evaluated histopathologically, additionally TGF- β , FGF- β and PDGF staining densities were evaluated immunohistochemically.

In comparison with sham group, it was observed that fibroblast and MNC number were significantly suppressed in MMC, infliximab, sirolimus and sunitinib groups. No difference has been found between the treatment groups ($p > 0.05$) in terms of fibroblast and MNC number. In all treatment groups the immunohistochemical staining intensities of TGF- β , FGF- β and PDGF were suppressed ($p < 0.001$). In comparison with the sham group no difference has been found between the treatment groups ($p > 0.05$).

As conclusion, when it was considered that antimetabolites have severe adverse effects, infliximab, sirolimus and sunitinib seems as safer methods in GFS.

Key words: Trabeculectomy, wound healing, infliximab, sirolimus, sunitinib

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Primer Açık Açılı Glokom Ve Tedavisi	3
1.1.1.1. Epidemiyoloji ve Prevalans	3
1.1.1.2. Risk Faktörleri	4
1.1.1.2.1. Göziçi Basıncı	4
1.1.1.2.2. Yaş	5
1.1.1.2.3. Irk	5
1.1.1.2.4. Aile Hikâyesi	5
1.1.1.2.5. Miyopi	6
1.1.1.2.6. Diğer Risk Faktörleri	6
1.1.1.3. Tıbbi Tedavi	9
1.1.1.4. Laser Tedavisi	14
1.1.1.4. Cerrahi Tedavi	16
1.1.2. Glokom Filtrasyon Cerrahisi, Endikasyonları, Genel Tetkikler ve Cerrahi Teknik	19
1.1.2.1. Glokom Filtrasyon Cerrahisi	19
1.1.2.1. Endikasyonları	19
1.1.2.2. Genel Teknikler	19
1.1.2.3. Cerrahi Teknik	19
1.1.3. Glokom Cerrahisinin Komplikasyonları ve Tedavisi	21
1.1.3.1. İntraoperatif komplikasyonlar	21

1.1.3.1.1. Hemoraji	21
1.1.3.1.2. Ekspulsif Hemoraji	21
1.1.3.1.3. Zonül ve Lens Hasarı	22
1.1.3.1. 4. Vitreus Kaybı	22
1.1.3.1. 5. Descemet Membranı Dekolmanı	23
1.1.3.1.6. Skleral Flep Kopması	23
1.1.3.1.7. Konjonktival Flepte Yırtılma veya Delik Oluşması	23
1.1.3.1.8. Koroidal Efüzyon	24
1.1.3.2 Erken postoperatif komplikasyonlar	24
1.1.3.2.1. Drenaj azlığı	24
1.1.2.2.2. Sığ ön kamara	25
1.1.3.2.3. Koroid efüzyonu	26
1.1.3.2.4. Korneal epitelyopati	26
1.1.3.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar	26
1.1.3.3.1. Geç Bleb Yetersizliği	26
1.1.3.3.2. Tenon Kisti (Enkapsüle Bleb) Oluşumu	26
1.1.3.3.3. Geç Bleb Sızdırması	27
1.1.3.3.4. Geç Endoftalmiye Neden Olabilecek Blebitis	28
1.1.3.3.5. Geç Hipotoni	28
1.1.3.3.6 Dekompresyon Retinopatisi	29
1.1.3.3.7. Malign Glokom (Aköz Yanlış Yönlenme, Siliyer Blok)	29
1.1.3.3.8. Katarakt	30
1.1.3.3.9. Sklerostominin Kapanması	30
1.1.3.3.10. Üveit ve Hifema	31
1.1.3.3.11. Dellen Gelişimi	31
1.1.3.3.12. Santral Görmenin Kaybolması	32
1.1.4. Cerrahi Başarısızlığın Nedenleri	32
1.1.4.1. Uzun süre Topikal Tedavi Kullanımı	32
1.1.4.2. Irk	33
1.1.4.3. Yaş	33
1.1.4.4. İntraoküler Enflamasyon	33
1.1.4.5. Afakî	33

1.1.4.6. Geçirilmiş Başarısız Filtran Cerrahi	34
1.1.4.7. Ön Segment Neovaskülarizasyonu	34
1.1.5. Trabekülektomide Yara İyileşmesi	34
1.1.5.1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatorler	37
1.1.5.1.1. Epidermal Growth Faktör	37
1.1.5.1.2. Fibroblast Growth Faktör	38
1.1.5.1.3. Transforming Growth Faktör Alfa	38
1.1.5.1.4. Transforming Growth Faktör Beta	38
1.1.5.1.5. Hepatosit Growth Faktör	39
1.1.5.1.6. Platelet Derived Growth Faktör	39
1.1.5.1.7. İnterlökin - 1	39
1.1.5.1.8. İnterlökin – 6	40
1.1.5.1.9. İnterferonlar	40
1.1.5.1.10. Tümör Nekroz Faktörü - Alfa	40
1.1.5.1.11. Vasküler Endotelyal Growth Faktör	41
1.1.6. Glokom Cerrahisinde Yara İyileşmesi Modülasyonu	42
1.1.6.1. Cerrahi teknikle ilgili değişiklikler	42
1.1.6.2. Doku bütünlüğünün korunması ve yara iyileşmesi cevabının geciktirilmesi amacıyla kullanılan ilaçlar	43
1.1.6.3. Antimetabolit ve antifibrotik ajanlar	44
1.1.6.3.1. 5-Fluorourasil:	44
1.1.6.3.2. Mitomisin-C	44
1.1.6.4. Amnion zarı transplantasyonu	46
1.1.6.5. Glokom Cerrahisi Yara İyileşmesi Modülasyonunda Diğer Çalışmalar	47
1.1.6.6. İnfliksimab	49
1.1.6.7. Sirolimus	50
1.1.6.8. Sunitinib	51
2. GEREÇ VE YÖNTEM	53
2.1. Anestezi Tekniği	53
2.2. Cerrahi Teknik	54
2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi	55

2.4. TGF- β immünohistokimyasal boyanması	56
2.5. FGF- β İmmünohistokimyasal Boyanması	56
2.6. PDGF İmmünohistokimyasal Boyanması	56
2.7. İstatistiksel Analiz	57
3. BULGULAR	58
4. TARTIŞMA	63
5. KAYNAKLAR	78
6. ÖZGEÇMİŞ	103

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standard deviasyonları	58
Tablo 2. TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunlukları	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Çalışma gruplarındaki fibroblast ve fibröz doku görünümleri	59
Şekil 2.	Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki TGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	61
Şekil 3.	Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki FGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	62
Şekil 4.	Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki PDGF boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	63

KISALTMALAR LİSTESİ

5-FU	: 5-fluorouracil
AMP	: Adenozin monofosfat
CYP	: Sitokrom p
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal growth faktör
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF-β	: Fibroblast growth faktör beta
GFC	: Glokom filtrasyon cerrahisi
GİB	: Göz içi basıncı
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
HGF	: Hepatosit Growth Faktör
IGF	: Insulin-like growth faktör
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
KAI	: Karbonik anhidraz inhibitörleri
MMC	: Yüksek riskli hastalarda Mitomycin C
MMP	: Matriks metaloproteaz
NO	: Nitrik oksit
NV	: Neovaskülarizasyon
OPB	: Oküler perfüzyon basıncı
OSB	: Optik sinir başı
PAAG	: Primer açık açılı glokom
PDGF	: Platelet Derived Growth Faktör
PDT	: Fotodinamik tedavi
PG	: Prostaglandin
RAPA	: Rapamisin
RNA	: Reoksiribonükleer asit
Rt-PA	: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
TGF-β	: Transforming Growth Faktör Beta
TGF-α	: Transforming Growth Faktör Alfa

TKR	: Tirozin Kinaz Reseptörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
UAS	: Uyku apne sendromu
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
YBMD	: Yaşa bağı maküla dejenerasyonu
μM	: Mikrometre

1. GİRİŞ

Glokom, çoğu zaman yüksek göz içi basıncı (GİB) ve retina ganglion hücrelerinde dejenerasyon ile seyreden multifaktöriyel ve progresif bir optik nöropatidir. Tedavi edilmediğinde optik atrofiye neden olarak görme kaybına yol açar. Genellikle bilateral olmakla birlikte asimetric tutulum görülür. Glokom günümüzde özellikle orta ve ileri yaşlarda görülen kalıcı görme kaybının önemli nedenlerinden biridir (1). Kontrol edilebilen tek oküler risk faktörü olan GİB, glokomun medikal ve cerrahi tedavisinin ana hedefi olma özelliğini korumaktadır (2).

Glokom tedavisi ilaç uygulamaları, laser tedavi yöntemleri ve bu tedaviler ile yeterli GİB düşüşü sağlanamayan, glokom hasarı ilerleyen olgularda cerrahi tedavi seçeneklerini içerir. 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 “trabekülektomi”dir (3). Bu yöntemde ön kamara ile konjonktiva altı alan arasında bir fistül oluşturularak göz içi sıvısının konjonktiva altına geçişi ve drenajı ve optik sinir başı (OSB) üzerindeki baskının azaltılması amaçlanır. Ancak daha önce mevcut olmayan bu kanalın açılması ile organizmada pek çok hücrenin ve çeşitli sitokinlerin rol aldığı yara iyileşme süreci uyarılmış olur.

Fistülizan cerrahinin sonucu büyük oranda glokomun tipine, hastalığın şiddetine, yara iyileşmesiyle ilgili kişisel özelliklere, farmakolojik modülasyon yapılıp yapılmadığına ve cerrahinin komplike olup olmadığına bağlıdır (4). Yara iyileşme sürecinin ilerlemesi sonucunda gelişecek skar dokusu (subkonjonktival fibrozis) trabekülektominin başarısızlığının en önemli nedenidir (5). Aşırı fibrozis sonucunda ön kamara ile konjonktiva altı boşluk arasında açılan kanal kapanabilir. Bu durum, sıklıkla postoperatif GİB kontrolünün yetersiz olmasına ve dolayısıyla da ilerleyici optik sinir hasarı gelişimine neden olur (3).

Filtran blebin oluşumu cerrahi sonrası ikinci haftada başlayıp yıllarca sürebilir (6). Fistülizan cerrahi artmış fibroblastik aktivite nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabildiğinden fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (4, 6, 7). Primer ve sekonder glokom vakalarının her ikisinin de cerrahi tedavisinde antifibrotik ajanların kullanımı genel kabul görmüştür (8, 9). Bu

amaçla en yaygın kullanılan ilaç topikal steroidlerdir. Olguların büyük bir bölümünde bu grup ilaç tek başına cerrahi başarıyı sağlamak için yeterlidir. Ancak genç yaş, siyah ırk, önceki glokom cerrahisi, üveit gibi başarısızlık şansının yüksek olduğu durumlarda steroidler yetersizdir.

Başarısızlık açısından yüksek riskli bu hastalarda Mitomycin C (MMC) ve 5-fluorouracil (5-FU) glokom filtrasyon cerrahisinde (GFC) yara yerinde fibrozisi engellemede yaygın olarak ve başarıyla kullanılmaktadır (10). Bunlar fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek skar oluşumunu önlemektedirler (10, 11). 5-FU ve MMC gibi antifibrotik ajanların ek olarak kullanımı, filtrasyon cerrahisinin başarısını artırmıştır. Bununla birlikte bu ajanların non-spesifik etki mekanizmalarından dolayı geniş bir alanda hücre ölümüne neden olarak hipotoni, bleb sızdırması ve endoftalmi gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonlara neden olabildikleri bildirilmiştir (12-15).

Benzer etkilere sahip diğer sitostatik ajanların da özellikle uzun vadede benzer ciddi yan etkilere yol açabilmesi, yeni ve daha az zararlı maddelerin aranmasına yol açmıştır. Bu amaçla üzerinde çalışılan ilaçlar arasında siklosporin, suramin, beta-aminopropionitril, kolşisin, taksol, vinkristin, vinblastin, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri sayılabilir (16, 17).

Sirolimus, diğer adıyla Rapamisin (RAPA), *Streptomyces hygroscopicus*dan elde edilmiş makrosiklik bir laktondur. Güncel olarak yüksek etkinlik ve düşük toksisitesi olan, immun modülatör, anti-tümör ve anti viral ajan olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar sirolimusun belirgin sitotoksositeye neden olmaksızın in vitro olarak Tenon kapsülündeki fibroblast proliferasyonu üzerine platelet derived growth faktör (PDGF) üzerinden güçlü inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir (18).

Sunitinib antitümör ve antianjiyojenik etkinliği olan küçük molekülü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Renal ve gastrointestinal tümörlerde kullanım amaçlı olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Sunitinib selektif olarak VEGF2 ve PDGF β reseptör fosforilasyonunu inhibe etmektedir (19). Oftalmolojide farelerde oral olarak kullanılan sunitinib koroidal neovaskülarizasyon (NV)'u anlamlı olarak azaltmıştır (20). Literatürde sunitinibin GFC'de kullanımını gösteren çalışma yoktur.

İnflksimab, spesifik olarak tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) 'yı hedef alan bir şimerik IgG1 κ monoklonal antikorudur. Tümör nekroz Faktörü-alfa blokajı nedeniyle interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır; endotel hücre geçirgenliğini inhibe ederek lökosit göçünü önler; lökosit ve endotel hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder ve nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller. İnflksimab; fibroblast, endotel hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler ve epitel hücrelerin biyoaktivitesini inhibe eder (21).

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı inflksimab, sirolimus ve sunitinibin trabeküektomi ameliyatında kullanılarak, ameliyat sonrası oluşacak enflamasyon, fibrozis ve yara iyileşmesine etkisini, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırmak ve aynı amaçla kullanılan MMC ile karşılaştırmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Primer Açık Açılı Glokom Ve Tedavisi

Primer açık açılı glokom (PAAG), dünyada edinsel körlüklerin en önemli nedenlerinden biri ve en sık görülen glokom alt tipidir. Primer açık açılı glokom, genellikle 40 yaş üstündeki bireylerde izlenen, yüksek GİB ile seyreden, OSB ve peripapiller retinada morfolojik değişikliklere neden olan, periferik görme alanı (GA) kaybına yol açan, ön kamara açısının açık olduğu, kronik ve ilerleyici bir optik nöropatidir (22, 23). Her yıl 2 milyon hasta PAAG tanısı almaktadır. Glokoma bağlı körlüklerin yarısından fazlası PAAG'ye bağlı olup, bunların da büyük bir kısmı iki taraflıdır (24). Kırk yaşından sonra PAAG prevalansı yaklaşık olarak % 0,5-1,2 olarak bildirilmiştir (25). Primer açık açılı glokomun patogenezinde aköz dışa akımında azalma olduğu ve dışa akıma karşı olan bu direncin ön kamara ile Schlemm kanalı arasında olduğu düşünülmektedir (1). Yüksek GİB morfolojik değişikliklerin ve GA kaybının tek sorumlusu olmamakla birlikte en önemli risk faktörüdür (25, 26).

1.1.1.1. Epidemiyoloji ve Prevalans

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalar 40 yaş ve üzeri nüfusta PAAG prevalansının beyaz ırkta %0.4 ile %3.3, siyah ırkta ise %4.7 ile %8.8 arasında değiştiğini göstermektedir (1). Beyaz ve siyah popülasyonda PAAG tüm glokomların

yaklaşık olarak 2/3'ünü oluşturmaktadır. Tüm çalışmalarda ortak olan nokta ise yaş arttıkça PAAG prevalansının da hızla arttığıdır (24, 27). 60 yaş üstünde PAAG riski yedi kat daha fazladır. Melbourne çalışmasına göre 5 yıllık PAAG insidansı 40-49 yaş arası %0.5 iken, 80 yaş ve üstünde %11'e çıkmaktadır (28). Afrika kökenli Amerikalılarda yapılan bir çalışmaya göre ise 40-49 yaşları arasında %1.2 olan prevalans, 80 yaş üstünde %11.3 olarak saptanmıştır (27). Türkiye popülasyonunda PAAG prevalansı Avrupa'ya benzerdir (26).

1.1.1.2. Risk Faktörleri

1.1.1.2.1. Göziçi Basıncı

Primer açık açılı glokomlu olguların yaklaşık %15'inde GİB'in 21mmHg ve daha düşük olduğu savunulmuştur. 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 çıkartılmış ve en önemli risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır (25, 29). Ancak GİB arttıkça glokom gelişme riski de kademeli olarak artar. Göz içi basıncı 21-25 mmHg arasında olanlarda beş yılda glokomatöz hasar gelişme insidansı %2.6-3, GİB'i 26-30 mmHg arasında olanlarda %12-26 ve GİB'i 30 mmHg'nın üzerinde olanlarda ise %42 olarak bildirilmiştir. Ancak hangi değerinde GİB'in risk faktörü olmaktan çıktığının kesin bir cevabı yoktur. Göz içi basıncının diurnal değişimi de glokom tanısında ve takibinde önemlidir. Göz içi basıncı sabaha karşı en yüksektir, öğleden sonra düşme gösterir. Normal gözde diurnal değişkenlik 2-3 mmHg iken, 6-8 mmHg'nın üzerinde değişkenlik glokom lehinedir (26, 30).

Primer açık açılı glokomun tanısında GİB tek başına belirleyici bir faktör olmamasına rağmen, GİB yüksekliği glokom için en önemli risk faktörüdür ve glokom tedavisinin primer amacı GİB'i düşürmektir (31). Leydhecker ve ark. (32) normal olarak kabul edilen 20.000 kişi üzerinde Schiotz tonometrisi ile GİB'i 15.5 mmHg olarak gösterdiğinden bu yana GİB, glokomu tanımlayan bir parametre haline gelmiştir (32). Leydhecker ve ark. Gaussian dağılımını kullanarak yaptıkları değerlendirme sonucunda GİB 20.5 mmHg ve üzerinde olanları glokom için riskli grup, GİB 24 mmHg üzerinde olanları ise glokom tanısı alan grup olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmayı takip eden ve daha güvenilir ölçüm yöntemleri

kullanan çalışmalar bu bulguları doğrulamakla birlikte, GİB Gaussian dağılımı izlememekte, yaşla birlikte daha yüksek basınçlara doğru kaymaktadır (33, 34).

Klinik olarak GİB'in glokom gelişimine etkisi, devam eden bir süreç olarak kabul edilmelidir. Hastalıklı normal ayrımı yalnız GİB'e dayanarak yapılamaz. Bunun bir örneği de düşük basınçlı veya normotansif glokomun ve oküler hipertansiyonun ayrı kavramlar olarak kabul edilmesi ve GİB'in ve diğer risk faktörlerinin de patogenezinde rol oynadığı hastalık spektrumunun farklı kutuplarını oluşturmalarıdır. Bu bağlamda glokomatöz hasarın en önemli özelliği kişinin GİB'e bağlı retina ganglion hücresi ve optik sinir hasarına yatkınlığıdır. Her koşulda yüksek GİB en önemli risk faktörüdür ancak hastalığın kendisi değildir.

1.1.1.2.2. Yaş

Primer açık açılı glokom prevalansı yaşla birlikte giderek artmaktadır (24). Optik sinir hasarı ve görme kaybı olan hastaların sayısı 40 yaş altında %1 iken, 70 yaş üzerinde 3-8 kat artmaktadır. Bu ilişki yaşlı kişilerin yüksek GİB' i gençlere göre daha uzun süre kompanse edebilmeleri, mikrovasküler perfüzyon defektleri ve gençlere göre yaşlılarda daha fazla olabilen bağ doku değişiklikleri ile açıklanabilir.

1.1.1.2.3. Irk

Primer açık açılı glokom prevalansı siyahlarda beyaz ırka göre 3-4 kat daha fazladır (27). 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. Yüksek GİB, optik sinirin vasküler anormallikleri ve optik sinirin büyüklüğü bu grupta artmış glokom riskinden sorumlu faktörler arasında yer almaktadır. Japon ve batı toplumlarında da PAAG açısından önemli farklılıklar vardır. PAAG olan Japonların yaklaşık % 75' inde basınç 21 mmHg'nın altındadır. Bu oran, Amerika'da yapılan popülasyon çalışmalarında saptanan %25-30 oranından oldukça yüksektir.

1.1.1.2.4. Aile Hikâyesi

Ailesel faktörler PAAG'a yatkınlıkta rol oynamaktadır (27). Bu ilişki ikizlerden birinde PAAG olduğunda, ebeveynlerden birinde veya çocuklardan birinde olmasına göre çok daha yüksektir (27). PAAG'da aile öyküsü olması

yukarıda bahsedilen risk faktörleri kadar ağır değildir. Birinci derece akrabalarında PAAG olan bireylerin olmayanlara göre 2.9 kat daha fazla risk altında olduğu ve PAAG olgularının %13'ünde ailede glokom hikayesi olduğu bildirilmektedir (27). PAAG'li hastaların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3.7 kat daha fazla iken, çocuklarında ve diğer akrabalarında bu oran daha az bulunmuştur (27). PAAG görülme sıklığının erkeklerde fazla olduğunu iddia eden çalışmaların yanında, sıklığın cinsiyet ile kesin bir ilişkisi gösterilememiştir (1). PAAG'nin multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu bilinmektedir. Ancak PAAG hastalarının az bir kısmına tek gen defektlerinin neden olduğu bildirilmiştir. PAAG'yi etkileyen genetik faktörler oldukça komplekstir. Jüvenil ve yetişkin başlangıçlı PAAG ile GLC1A lokusundaki (myocilin) glokom geninin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Açık açılı glokom hastalarında 432'den fazla farklı myocilin mutasyonu tanımlanmıştır. Yapılan geniş çalışmalar sonucunda dünya çapında hastaların ancak %3-4'ünün bu mutasyonlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (35-37).

1.1.1.2.5. Miyopi

Aksiyel miyopinin hem açık açılı glokom gelişimi, hem de glokomatöz optik nöropatinin şiddeti için bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (38, 39). PAAG'li hastalarda miyopi sıklık oranını Haag (1915) %31, Goldsmith (1923) %6.6, Leherfeld (1937) %14-15, Bonomi (1977) %10 ve Mastropasqua (1992) %17.2 olarak bildirmişlerdir (40). Bazı çalışmalarda sadece PAAG ile yüksek miyopinin ilişkili olduğu belirtilmiş ve özellikle 10 D ve üzerinde miyopi varlığında glokom prevalansının arttığı bildirilmiştir. Miyopik gözlerde, GİB aynı olan, aksiyel uzunluğu daha kısa olan gözlere göre lamina kribroza bölgesinde skleral gerilimin daha fazla olduğu belirtilmiştir (41). Bu epidemiyolojik çalışmaların aksine Quigley ve ark. (42) GA hasarı gelişimi ile miyopi arasında bir ilişki olmadığını da bildirmişlerdir. Jonas ve ark. (43) da yüksek olmayan miyopinin (< -8,0D) glokom için bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir.

1.1.1.2.6. Diğer Risk Faktörleri

Göze ait faktörlerin yanında PAAG'nin sistemik hastalıklarla ilişkisi çok sayıda çalışmayla araştırılmıştır. Primer açık açılı glokomlu hastalarda, sistemik ateroskleroz ve oküler damarlar ile internal karotid arterde sklerotik değişikliklerin

varlığı gösterilmiştir (44-46). Ancak, PAAG ve OHT hastalarında dislipoproteinemi sıklığı normal popülasyondan daha yüksek olduğu bulunamamıştır (47, 48).

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 (49-52).

Oküler kan basıncını sürdüren güç, oküler perfüzyon basıncıdır (OPB). Oküler perfüzyon basıncı, oküler arteriyel basınçtan GİB'in çıkarılmasıyla elde edilir. Düşük OPB, glokom için güçlü bir risk faktörüdür (53). 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 bulunmuştur (54). Barbados Göz Çalışmasında, düşük ortalama, sistolik ve diyastolik OPB ile glokom gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre yüksek GİB ve düşük sistolik kan basıncı da glokom gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (55). Erken Bulgu Veren Glokomun Tedavisi Çalışması'na göre sistolik OPB'si 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 (56). Yüksek kan basıncının glokomatöz hasara karşı koruyucu etkisine karşın, uzun süreli hipertansiyonun sonucu olarak ortaya çıkan mikroanjiyopati, retina ve optik sinire zarar verir (53).

Uyku sırasında sempatik sinir sisteminin aktivitesindeki düşme nedeniyle oluşan kan basıncındaki noktürnal düşüşle glokom arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda GA defektlerinde ilerleme saptanan PAAG ve normotansif glokom (NTG) hastalarında daha düşük noktürnal kan basıncı değerleri ve kan basıncında daha büyük noktürnal düşüşler saptanmıştır. Noktürnal düşüşün büyüklüğü ile GA'daki ilerlemenin korele olduğu gösterilmiştir (57). Geçtiğimiz yıllarda yapılmış iki farklı çalışmada glokomda ilerlemenin, noktürnal kan basıncı düşüşünün çok fazla olduğu hastalarda, noktürnal kan basıncı düşüşü olmayan ve normal düşüş paterni olan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (58, 59).

Primer açık açılı glokomda platelet agregasyonunda artış olduğu saptanmıştır ve bazı çalışmalarda spontan platelet agregasyonunun progresif GA kaybıyla ilişkili bulunurken, GA kaybıyla ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Teorik olarak, platelet agregasyonunda artış optik diski besleyen kısa siliyer arterlerin dallarındaki kan akımı üzerine negatif bir etki yapıyor olabilir (60-63).

Diyabetin PAAG gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalıdır. Diyabetik kişilerde glokom insidansının ve tam tersi glokom hastalarında diyabet insidansının artmış olduğu gösterilmiştir (64-66). Bunun yanında, yakın zamanda yapılmış daha geniş popülasyonlu çalışmalarda, diyabetle glokom arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (38, 67, 68).

Uzun süreli ve aktif tiroid oftalmopatiye glokom gelişimi ve glokomatöz hasar sıklığının attığı bildirilmiştir (69, 70). Hipotiroidinin glokom gelişimindeki rolü ise kesinleşmemiştir (60).

Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların glokomla ilişkili olduğunu iddia eden çalışmaların varlığına rağmen, bu çalışmaların hasta sayısının yeterli olmadığı retrospektif çalışmalar olmaları nedeniyle sonuçları güvenilir değildir (71, 72).

Primer açık açılı glokom ile uyku apne sendromu (UAS) arasında belirgin bir ilişki varlığı bildirilmiştir (73, 74). PAAG'li hastaların %20'sinde UAS geliştiği, UAS olan hastalarda ise PAAG gelişme insidansının %7 olduğu gösterilmiştir (75).

Beaver Dam çalışmasında, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan sigara kullanımının, glokom için bağımsız bir risk olmadığı tanımlanmıştır (76). Bununla beraber aterosklerotik hem glokom şüphesi olan hemde glokom hastalarında sigara kullanımının bağımlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (60).

Genel olarak, glokom tedavisinin amacı şu şekilde özetlenebilir. Hastanın tahmin edilen yaşam süresi boyunca, normal faaliyetlerini engellemeden, en az komplikasyon veya yan etkiyle, optik disk ya da görme alanı hasarını durduracak olan hedef basınç düzeyine GİB'i düşürerek, bireyin ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde görme fonksiyonunun korunmasıdır (77). Uzun vadede görme keskinliği, GA ve kontrast duyarlılık gibi görsel fonksiyonların korunması ve böylece kişinin yaşam kalitesinin yükseltilmesi tedavinin hedefleri olarak kabul edilebilir.

Primer açık açılı glokomda temel olarak 3 tedavi metodu mevcuttur:

1.1.1.3. Tıbbi Tedavi

Glokomda en sık ve ilk olarak tercih edilen tedavi yöntemidir. Glokomun tıbbi tedavisinde topikal ve sistemik ajanlar kullanılmaktadır. Hümör aköz yapımı ve çıkışına olan direncin bileşkesi olarak GİB ortaya çıkmaktadır. Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları da bu noktadan hareketle hümör aközün yapımını veya dışa akımına karşı olan direnci azaltmak şeklindedir.

Glokomun medikal tedavisinde kullanılan ajanları şu başlıklar altında değerlendirebiliriz.

1. Direnci Düşüren İlaçlar

a)- Parasempatomimetikler (Miyotikler)

1. Direkt Etkililer

- Asetil kolin
- Pilocarpin
- Asiklidin

2. İndirekt Etkililer

- Fizostigmin
- Ekotiofat
- Demekaryum

3. Direkt ve İndirekt Etkililer

- Karbakol

Parasempatomimetik ajanlar; sfinkter pupillanın kasılmasına sebep olarak irisi gererler, açıldaki iris dokusunun hacmini azaltırlar ve periferik irisin trabekülumdan uzaklaşmasını sağlarlar ve trabeküler yoldan dışa akımı arttırırlar. Bu özelliği nedeniyle açılı kapanmasında kullanımı endikedir (78). Eğer GİB 45-50 mmHg gibi yüksek düzeylerde ise pupilla sfinkteri iskemik olabilir ve kolinerjik uyarıya cevap vermeyebilir. Parasempatomimetikler GİB'i başlangıç değerine göre % 10-20 oranında düşürürler (79-81).

En sık kullanılan direkt etkili ilaç pilokarpindir. Karbakol ise hem direkt, hem de indirekt etki mekanizmasına sahiptir. Etki sürelerinin uzun, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlı olan indirekt etkili ajanlara örnek olarak ekotiofat ve demekaryum bromür verilebilir (78). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, parasempatomimetik ajanların uveoskleral yoldan dışa akımı azalttığı gösterilmiştir.

Bu etkinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu yüzden trabeküler akımın kısıtlı olduğu hastalarda kullanılmamalıdır. Kan-aköz bariyerini bozabildikleri için üveitik ve neovasküler glokomda da kullanılmaları önerilmez (78).

b)- Sempatomimetikler (Adrenerjik Agonistler)

1.Non selektif

- Epinefrin
- Dipivefrin

2.Selektif alfa2 agonistler

- Apraklonidin
- Brimonidin

α_2 reseptörleri pigmentsiz siliyer epitel ve siliyer kasta gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılması hümör aköz üretimini azaltır. Beta reseptörlerinin uyarılması ise aközün üretimini artırır. Alfa adrenerjik agonistler monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullananlarda kontrendikedir. Non selektif adrenerjik stimülatörler aköz üretimini azaltarak, trabeküler dışa akımı artırarak ve uveoskleral dışa akımı artırarak (Epinefrin) GİB' i düşürürler, günümüzde non selektif adrenerjik stimülatörler sistemik ve lokal yan etkilerinin fazlalığı ve daha etkin ilaçların bulunması nedeniyle kullanılmamaktadır. Adrenerjik agonistler günde iki defa kullanılırlar ve etki süreleri 12-24 saattir. İlimli midriyatik etkileri nedeni ile sempatomimetikler dar açılı glokomlarda kontrendike olup, yine aynı etki ile neovasküler ve üveitik glokomlarda rahatlatıcıdır (82).

c)- Prostaglandin analogları

- Latanoprost
- Isopropil Unoproston
- Travoprost
- Bimatoprost
- Tafluprost

Prostaglandinlerin görevi, enflamasyon sürecinde dokuların verdiği cevabı düzenlemektir. Oküler enflamasyonlarda görülen hipotoni, prostaglandinlerin GİB'i düşürdüğü fikrini gündeme getirmiştir. Prostaglandinler yüksek konsantrasyonlarda GİB'i yükseltebilir ve gözde enflamasyona neden olurlar. Düşük dozlarda ise uveoskleral akımı artırarak GİB'i düşürürler.

Etkinlikleri, günde tek doz şeklinde kullanım kolaylığı ve yaşam kalitesini etkilememeleri nedeniyle günümüzde monoterapide en çok kullanılan ajanlardır. Gün içi GİB dalgalanmalarını daha etkin kontrol ederler (81, 83).

Günümüzde prostoglandin F2 α türevi olan bimatoprost, latanoprost, travoprost ve unoprostone kullanılmaktadır. Enflamasyonu artırıcı 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. Bunların dışında prostoglandin analoglarının iris renginde değişiklik, konjonktival hiperemi, perioküler hiperpigmentasyon ve kıllanma, kirpik uzunluğunda ve sayısında artma gibi kendilerine has yan etkileri de mevcuttur (84, 85).

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

Alt ve üst sınır olarak 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 basınç” diyoruz. Beta blokerler günümüzde glokom tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Tek başlarına

etkileri çok iyi olmakla birlikte, hedef basınca ulaşmak için diğer ilaçlarla kombinasyonları gerekebilmektedir (82). Beta blokerlerin ana etki yeri β_2 reseptör blokajı ile pigmentsiz siliyer epitel hücreleridir. Bununla beraber optik sinir perfüzyonunu artırarak indirekt yolla akson kaybını önlerler (86). Beta blokerlerin beta blokajdan bağımsız olarak kalsiyum kanal bloke edici etkileri de vardır. Bu da OSB ve retinada 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 bariz bir beta tonusunun olmadığı düşünülmektedir. İki beta blokerin birarada kullanımı önerilmez (87, 88).

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 özellikle astım hastalarında önem kazanır ve bu hastalarda beta blokerler kontrendikedir (82).

Beta blokerler astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinüs bradikardisi, 2-3. derece AV blok ve kalp yetmezliği olan olgularda kullanılmamalıdır (89-91). β_1 ve β_2 reseptörlerini beraber bloke eden ajanlar (non-selektif beta blokerler) GİB' i β_1 ve β_2 reseptörlerini izole bloke edebilen ajanlara (kardiyoselektif beta blokerler) göre daha etkin olarak düşürürler. Bu nedenle kardiyoselektif 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 intrensek sempatomimetik aktivite (İSA) denir (82). Tüm beta blokerler direkt etki ile siliyer cisimden hümör aköz yapımını azaltırlar. Tüm glokom tiplerinde kullanılabilirler. Pilocarpin, KAİ ve alfa reseptör blokerleri ile additif etkileri iyidir (92). Timolol, levobunolol ve metipranolol günümüzde kullanılan non-selektif beta blokerlere örnektir.

Betaksolol ise β_1 selektif beta blokerdir ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda tercih edilmelidir (82, 93), ayrıca nöroprotektif etkisi gösterilmiştir.

Non-selektif beta bloker olan karteolol ise, İSA'ya sahiptir. Ayrıca gözdeki adrenerjik reseptörlere olan afinitesi, kardiyopulmoner sistemdekilere göre daha

yüksek olduğundan bradikardi, hipotansiyon ve nefes darlığı gibi yan etkiler daha az olarak görülmektedir (82, 93, 94).

c)- Karbonik anhidraz inhibitörleri

1- Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri

- Asetozolamid
- Diklorofenamid
- Methazolamid

2- Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri

- Dorzolamid
- Brinzolamid

Sulfonamid derivativesi olan karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) direkt olarak siliyer cisimdeki karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek ve daha az oranda etkili olmakla beraber siliyer cisimde metabolik asidoz yaratarak hümör aköz salgısını azaltırlar (80). Sistemik KAİ'nin elektrolit kaybı ve metabolik asidoza bağlı olarak dudaklarda ve parmaklarda karıncalanma, depresyon, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, böbrek taşı oluşumu ve Stevens Johnson Sendromu gibi ciddi yan etkileri vardır. Bu yüzden akut glokom krizi, cerrahi sonrası gelişen glokom ve ani GİB artışı görülen, kısa süre tedavi gerektiren sekonder glokom dışında kullanımı önerilmez. Yüksek dozda ve uzun süre kullanılması gerektiğinde ise, potasyumdan zengin diyet veya potasyum preparatları ile takviye yapılması gerekir (78, 82).

Topikal KAİ'ler korneadan penetre olup lokal etki ile hümör aköz yapımını azaltırlar. Tek ilaç olarak kullanılabildikleri gibi beta blokerlerle kombine kullanımları da yaygındır. Gözde batma hissi, süperfisyal punktat keratit, kornea kalınlığında artış gibi yan etkileri olabilir (82).

3- Hiperozmotikler

Göz içi basıncının ani artışlarında kullanılan hiperozmotik ajanlar kan ozmolaritesini arttırarak, kan ve vitreus arasında ozmotik gradyent oluştururlar. Ozmotik gradyent yönünde vitreustan sistemik dolaşıma sıvı çekilmesi ve vitreus hacminin azaltılması ile dışa akımı kolaylaştırarak GİB'de düşüş sağlarlar (78).

Hiperozmotik ajanların etkinlikleri, zamanla vitreus ve hümör aköz içine dağılmaları sonucunda ozmotik gradyentin bozulması nedeniyle geçicidir. Bu durum

özellikle kan-aköz bariyerinin bozulmuş olduğu neovaskülarizasyona ve enflamasyona sekonder glokomlu gözlerde çok daha hızlı olmaktadır (78).

Bu grup ilaçların yan etkileri arasında baş ağrısı, konfüzyon, sırt ağrısı, akut konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs sayılabilir. Bu tip yan etkiler intravenöz kullanılan manitolde, oral kullanılan izosorbid ve gliserine göre daha sık görülmektedir. Ayrıca gliserin glikoz ve keton cisimlerine metabolize olarak ketoasidoz komasına yola açabileceğinden diyabetik hastalarda tercih edilmez (78).

1.1.1.4. Laser Tedavisi

1- Laser Trabeküloplasti

- Argon Laser Trabeküloplasti
- Diod Laser Trabeküloplasti
- Selektif Laser Trabeküloplasti

2- Laser İridotomi

- Nd: YAG Laser İridotomi
- Argon Laser İridotomi

3- Laser Periferik İridoplasti

4- Laser Siklofotokoagülasyon

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

5- Laser Sklerostomi

- ab eksterno
- ab interno

İlk kez 1956'da Meyer-Schwickerath'ın afakik gözlerde xenon ark fotokoagülatör kullanarak iridotomi yapmasıyla glokomda fotokoagülasyon tedavisi başlamıştır. 1979'da açık açılı glokom kontrolünde argon laserin yeri ile ilgili çalışmalarıyla Wise ve Witter glokomda laser tedavisini başlatmışlardır. 1981 yılında Schwartz, Wilensky ve Jampol'ün araştırmalarıyla laser uygulamaları onaylanmış ve glokom tedavi yöntemlerinden birisi olarak kabul edilir olmuştur (95).

1- Laser Trabeküloplasti

Gonyolens yardımıyla pigmentli ve pigmentsiz trabeküler ağ arasındaki sınır üzerinde yan yana yanıklar oluşturularak dışa akımda artış sağlanır. Laser trabeküloplastinin etki mekanizması, trabeküler ağın yüzeyinin büzüşmesiyle porların genişlemesi ve dışa akımın kolaylaşması şeklinde özetlenebilir. Oluşan mikroskarların arada kalan trabeküler dokuda genişleme yapması yanında, hücre fizyolojisi düzeyinde glikozaminoglikan biyosentezinde, timidin alınımı ve dönüşümünde, fibronektin düzeyinde değişiklikler yaptığı da düşünülmektedir (96).

Laser trabeküloplasti medikal tedavinin yeterli olmadığı hasta grubunda cerrahiye alternatif olarak düşünülmüş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Laser trabeküloplasti için en çok argon ve diod laserler kullanılmakla beraber, bunlara alternatif olarak kırmızı ve mor ötesi dalga boylarında sürekli dalga laserleri ve son zamanlarda Q-switched, frequency doubled Nd: YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet); 532 nm laser sistemi de kullanılmaktadır (82, 94, 97).

Laser trabeküloplasti ile başarı oranı çocuklarda, gençlerde ve sekonder glokomlularda çok düşüktür. Pigmenter ve psödoeksfoliatif glokomda ise primer açık açılı glokoma göre biraz daha başarılıdır (82).

2- Laser İridotomi

Amaç pupiller blok nedeniyle arka kamarada biriken ve periferik irisi öne doğru iten hümör 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 uygulanan bir laser cerrahi metodudur. Nd: YAG veya argon laser kullanılarak yapılabilir (82, 96, 97).

3- Laser İridoplasti

Termal etki kullanılarak irisin dokusunun kontraksiyonu ile periferik irisin düzleştirilmesi işlemidir. Plato iris sendromunda ve nanoftalmusta kapalı olan açığı açmak için; açının dar olduğu durumlarda laser trabeküloplasti öncesi trabeküler ağın daha rahat görüntülenmesini sağlamak için kullanılır (97).

4- Siklofotokoagülasyon

Filtrasyon cerrahisinin başarısız olma ihtimali varsa, başarısız olmuşsa veya hasta cerrahi tedavi için uygun değilse tercih edilir. Direnaj implantlarına alternatif

de olabilir. Etki mekanizması siliyer cismin tahrip edilerek hümör aköz salgısının azaltılmasına dayanır. Başlıca üç yolla yapılabilir (79, 97) :

Trans-skleral Siklofotokoagülasyon: Nd: YAG laser ya da diod laser kullanılarak, biyomikroskopik sistemde temas etmeden veya fiberoptik el probu vasıtasıyla konjonktivaya temas ederek uygulanır.

Transpupiller Siklofotokoagülasyon: İşlem için argon ya da diod laser kullanılabilir Bu işlem yalnızca aniridi vakalarında, geniş bir cerrahi iridektomi varlığında veya geniş periferik anterior sineşiye bağlı olarak irisin öne doğru çekildiği durumlarda mümkündür.

Endoskopik Siklofotokoagülasyon: Endoskopik girişim fiberoptik prob kullanarak limbustan ya da pars planadan yapılır. Argon ya da diod laser kullanmak mümkündür. Laser teknolojisiyle birleştirilmiş endoskopik teknikler, transpupiller yolla kolayca görülemeyen siliyer çıkıntılarının fotokoagülasyonuna olanak tanır.

1.1.1.4. Cerrahi Tedavi

1- Penetran Cerrahi Yöntemler

- İridektomi
- İridenkleizis
- 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: T p içindeki sıvı geçişini belli basınç değerleri içinde sağlayacak çeşitli sistemleri (valv, membran, rezistans matriks) içerirler.

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

Glokom Cerrahisinin Tarihçesi

Glokomlu gözlerde G B'i düşürmek için cerrahi girişim denemeleri 19. yüzyılda başlamıştır. İlk olarak Mackenzie "skleral delme" yöntemi ile 1830 yılında sklerotomi ve parasentez yaparak G B'i düşürmeyi denemiş, ancak elde ettiği sonucun geçici olduğunu görmüştür. Critchett 1857 yılında limbal bir yara ağzı oluşturup, irisi kesmeden dışarı çıkarmış ve bu işlemi "iridodesis" olarak tanımlamıştır. Von Graefe 1869 yılında periferik iridektomili gözlerin bir kısmında transparan kese tarzında çıkıntılar saptamış, ancak bu oluşumların filtrasyon blebi olduğunun farkına varamamıştır. De Wecker Yine aynı yıl filtrasyon için iris yerine skleraya girişimde bulunarak "anterior sklerotomi" yöntemini geliştirmiştir. 1906 yılında La Grange göz içi sıvısını subkonjonktival aralığa direne edecek kalıcı bir fistül oluşturabilmek amacıyla "skleroiridektomi" tekniğini uygulamıştır. Holth aynı amaçla 1906 yılında "anterior sklerotomi" tekniğini, 1907'de ise limbal kesiden irisin çıkarılıp konjonktivayla örtüldüğü "iridenklezis" yöntemini bulmuştur.

Eliot 1909 yılında bir trepan yardımıyla limbustan 1-1, 5 mm'lik korneoskleral doku çıkarmış ve bu işleme "limbal trepenasyon" adını vermiştir. Yüksek katarakt ve endoftalmi riski nedeniyle bir süre sonra bu teknik terkedilmiştir. 1924'te Preziosi'nin skleral kesiden  n kamaraya girip yara ağzına termal

koterizasyon uyguladığı “termal sklerostomi” metodu, 1958 yılında Scheie tarafından bu işleme iridektominin eklenmesiyle “Scheie tekniği” olarak yeniden gündeme gelmiştir. 1962’de Iliff ve Haas “posterior lip sklerotomi” yöntemini geliştirmişlerdir (98).

1960’lı yıllara kadar yapılmış olan ameliyatlardaki temel başarısızlık nedeni, skleral flebin tam kat kaldırılmasına bağlı olarak filtrasyonun kontrolsüz olarak gerçekleşmesiydi. Buna bağlı olarak ameliyat sonrasında ön kamara kaybı, hipotoni ve katarakt gibi komplikasyonlar oldukça sık görülüyordu. Bu yöntemlerden sadece iridenklezide irisin oluşturduğu bariyer etkisiyle kontrollü bir filtrasyon elde edilebilmiş, ancak yüksek sempatik oftalmi sıklığı nedeniyle bu yöntem de terkedilmiştir (98).

Yarım kat skleral flep kaldırılarak trabeküler bloğun eksize edildiği “trabekülektomi” yöntemi ilk defa 1961 yılında Sugar tarafından uygulanmış, ancak skleral flepler çok sıkı kapatıldığı için tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Cairns 1968 yılında mikrocerrahi tekniği ile trabekülektomi uyguladığı 17 olguda başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ancak o tarihte GİB’deki düşüşün trabekülumun çıkarılmasına mı, yoksa konjonktiva altına olan filtrasyondan mı kaynaklandığı anlaşılammıştır. Trabekülektominin etki mekanizması 1970 yılında filtrasyon blebinin Watson tarafından tanımlanmasıyla açıklığa kavuşmuştur. İlerleyen yıllarda trabekülektomi glokomun standart cerrahi tedavisi haline gelmiştir (98). 1969 yılında Molteno yapay tüp implantları ve 1976’da Krupin valf implantlarını glokom cerrahisine sokmuştur. Günümüzde daha da gelişerek güvenilirliği artan glokom valfleri, trabekülektominin başarısız olduğu veya risk faktörleri nedeniyle başarısız olması beklenen gözlerde uygulanmaktadır (93).

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 (98).

İnatçı ve vizyon beklentisi düşük olan gözlerde hem GİB’ i düşürmek, hem de ağrıyı azaltmak için uygulanan kriyoablasyon yoluyla siliyer cismin destrüksiyonu uzun yıllardır uygulanan etkili bir yöntemdir. Ancak görme kaybı, hipotoni ve fitizis bulbi görülme riski yüksektir (82).

1.1.2. Glokom Filtrasyon Cerrahisi, Endikasyonları, Genel Tetkikler ve Cerrahi Teknik

1.1.2.1. Glokom Filtrasyon Cerrahisi

Primer açık açılı glokom için altın standart bir cerrahi teknik olan trabekülektomi ön kamara ve subkonjonktival alan arasında örtülü, korunan bir fistül yaratır. Gelişmiş ameliyat mikroskopları, aletler ve sütün materyallerinin kullanıma girmesi orijinal operasyon tekniğinde birçok değişikliğe yol açmıştır. Bu değişiklikler arasında konjonktival kesi ve skleral flep üzerindeki modifikasyonları; sabit, çıkartılabilir veya ayarlanabilir skleral flep sütünasyon tekniklerini; skleral flep sütünlerine postoperatif olarak laserle düzetmeler yapılmasını ve fibrozisi geciktiren antimetabolitlerin kullanımını saymak mümkündür (97, 98).

1.1.2.1. Endikasyonları

- 1) Diğer tedavi şekillerinin (ilaç ya da laser) başarısız olduğu durumlar,
- 2) Diğer tedavi şekillerinin uygun olmadığı durumlar (hasta uyumu ya da yan etkiler nedeniyle) ya da uygun tıbbi tedavinin mevcut olmadığı durumlar,
- 3) Göz damlalarıyla ve/veya laserle ulaşılamayan bir hedef GİB'in gerekli olduğu durumlar,
- 4) Diğer tedavi şekillerinin başarılı olma ihtimali olmayacak kadar yüksek GİB durumları

1.1.2.2. Genel Teknikler

Oküler yüzey hastalığı bulunmayan kontrolsüz primer glokomlu gözler ve oküler cerrahi hikâyesi bulunmayanlar başarılı GFC için en iyi adaylardır. Mümkün olduğunca konjonktival skarların bulunduğu alanlardan kaçınılmalıdır. Eğer limbusta önemli bir skarlaşma mevcutsa forniks tabanlı konjonktival flep tercih edilebilir. Yüksek endoftalmi oranlarından dolayı filtrasyon alanının inferior yerleşiminden mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir.

1.1.2.3. Cerrahi Teknik

İlk olarak üst rektusa ya da saat 3 ve 9 kadrantlarında limbal traksiyon sütürü geçilir. İki farklı konjonktival insizyon açılabilir. Limbal tabanlı ya da önceden cerrahi geçirmiş ve limbal skarlı gözlerde forniks tabanlı konjonktival flep hazırlanır.

Limbal tabanlı keside traksiyon sütürü yardımıyla cerrahi yapılacak alan aıĝa çıkarılır. 2-3 mL'lik dengeli tuz solusyonu 30 gauge'luk bir iĝne ile limbusun 10-12 mm gerisinde subkonjonktival olarak uygulanır. Keskin Westcott makasın künt ucu konjonktivaya yerleştirilir ve altta yatan Tenonun fasyası 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 yetmezliĝi, hipotoni ve endoftalmi olasılıĝını azaltır, fakat fazla eksizyonu fibrozise ve filtrasyon yetmezliĝine 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 doĝru disseke edilir ve bu esnada bir miktar daha Tenon eksize edilebilir. Derinde episkleral doku altta limbus grlne kadar disseksiyon yapılır. Skleral flep disseksiyonu öncesi uygun hemostaz gerekmektedir. Koter kanamayı durdurmak için ve öngörülen skleral flep ve çevreleyen alanı sınırlandırmak için kullanılır. Konjonktivaya ve episkleraya aşırı koter uygulanmasından kaçınılmalıdır. Antimetabolit uygulama kararı cerrahiden önce alınmalıdır. Filtrasyon bozukluĝuna sebep olabilecek risk faktörlerinin sayısı ve önemi arttıkça daha güçlü antimetabolitler kullanılmalıdır. Düşük başarısızlık riski için antimetabolit kullanımı gereksizdir. Bu gibi vakalarda ameliyat sonrası blebe 5 mg 5- FU enjeksiyonu uygulanabilir. Orta derecede riskli vakalarda intraoperatif 5- FU (50 mg/mL) 5 dakika süresince veya MMC risk faktörünün fazlalıĝına göre 0.2-0.4 mg / mL 2-5 dakika boyunca uygulanabilir. Skleral flep disseksiyonundan önce antimetabolit emdirilmiş dikdörtgen şeklindeki sünger, flep oluşturulmak istenilen bölgeye yerleştirilir ve Tenon ile konjonktiva süngerin üzerine örtülerek belirlenmiş süre boyunca bekletilir. Belirtilen süre sonunda Tenon ve konjonktiva geri çekilir ve uygulama alanı en az 10 mL dengeli tuz solüsyonu ile yıkanır.

Skleral flepin disseksiyonu yapılacak alanın görünür hale gelmesini saĝlamak için göz ařaĝı doĝru traksiyone edilir. Limbal anatomiye baĝlı olarak flep saat 11, 12 ya da 1 pozisyonundan kaldırılabılır. Bıçak yardımıyla kısmi kalınlıkta skleral flep kaldırılır. Genelde 4×4 mm geniřliĝinde ve 2/3 kalınlıĝındaki kare şeklinde skleral flep tercih edilir. Flep saydam korneaya kadar disseke edilir. Korneaskleral blok

çıkarılmadan önce ön kamaraya korneanın temporal kadranından parasentez yapılabilir. Bu daha sonra trabekülektomi yerindeki akımı ölçmek amacıyla ön kamara oluşturulmasında kullanılır. 1×2 mm boyutlarında korneaskleral blok çıkarılır. Cerrahi olarak bu bölgeden iris dokusu periferden çıkarılarak iridektomi yapılır. Hızlı kapatmayı kolaylaştırmak için skleral flebin uç kısımlarına tercihen iki adet 10/0 nonabsorbabl sütün konulur. Parasentez yerinden ön kamaraya sıvı verilip cerrahi bölgeden drenajı izlenir. Tenon kapsülü tek tek 8/0 absorbabl sütün ile konjonktiva ise 8/0 veya 9/0 absorbabl sütün ile iki tabaka olarak sütünre edilir.

1.1.3. Glokom Cerrahisinin Komplikasyonları ve Tedavisi

Glokom cerrahisine bağıli komplikasyonlar başlıca üç gruba ayrılır:

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

1.1.3.1. İntraoperatif komplikasyonlar

1.1.3.1.1. Hemoraji

Episkleral hemoraji; uzun süre antiglokomatöz tedavi alanların çoğunda görülebilir, koterizasyonla önlemek mümkündür (95).

İntraoperatif ön kamara hemorajisi ise; radyal iris damarlarının kesilmesiyle veya siliyer cisimdeki büyük arteryel halkanın travmatize olmasıyla çoğunlukla periferik iridektomi sırasında ortaya çıkar. Bu durumda kanamanın spontan olarak durmasını beklemek en iyi yaklaşımdır. Koter kullanımı vitreus kaybına yol açabileceğinden ve çoğunlukla faydasız olduğundan önerilmez. Eğer kanama durmazsa, viskoelastik madde ile tampon yapmak mümkündür. Pıhtı kalıntıları fistülün içteki ucunu tıkayabileceğinden, kanama tamamen durmadan ve hemoraji artıkları irrigasyonla iyice temizlenmeden skleral flep sütünre edilmemelidir (99).

1.1.3.1.2. Ekspulsif Hemoraji

Filtran cerrahi sırasında en korkulan komplikasyondur. Yüksek GİB ile ameliyata başlayıp ön kamara ponksiyonu ile GİB'in ani olarak düşürülmesi sonucunda büyük koroidal damarlarda yırtılma ile ani yoğun kanama görülebilir.

Hastanın şiddetli ağrı duymasıyla beraber cerrahi sırasında ön kamaranın sığlaştığı ve pupilladan görülen fundus reflexinin koyulaşmaya başladığı görülür. Önlem alınmakta geç kalındığı takdirde tüm göz içeriği öne doğru gelerek yara yerinden dışarı çıkabilir ve göz kaybedilebilir (95, 99).

Ekspulsif hemoraji için risk faktörleri; preoperatif GİB, ilerlemiş yaş, sistemik vasküler hastalık, afaki, yüksek miyopi, geçirilmiş vitrektomi ve vasküler anomaliler (Sturge Weber Sendromu, konjenital cutis marmorata telanjiektaziya vb.) dir (95).

Yara yerinin hızla kapatılması ve ön kamaranın viskoelastik madde veya hava verilerek yeniden oluşturulması, intraoperatif olarak hemoraji farkedildiğinde yapılması gereken ilk müdahaledir. 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 direnaja gerek yoktur ve izlemek yeterlidir. Drenaj kararı, B-mod ultrasonografi ile arka segmentin ve özellikle retinanın durumunu takip ederek verilir. Operasyondan sonra 7- 14 gün bekleyip, enflamasyon azaldıktan ve hemoraji likefiye oluktan sonra drenaj yapmak daha kolaydır (95, 99).

1.1.3.1.3. Zonül ve Lens Hasarı

İridektomi bölgesinde lokalize zonül veya kapsül hasarı oluşabilir. Bu komplikasyon ileride lokalize lens kesafeti gelişmesine neden olabilir. Cerrahi esnasında sığ ön kamarası olan ve ön kamara teşkili için fazlaca manüpülasyon yapılan gözlerde daha sonra ön kapsül altında opasiteler gelişebilir (100).

1.1.3.1. 4. Vitreus Kaybı

Yüksek miyoplar, afakikler, skleranın ince olduğu buftalmik gözler ve diğer gözün cerrahisi sırasında vitreus kaybı geçirmiş olanlar vitreus kaybı için risk taşırlar. Arka kapsül ve ön hyaloidin açık olduğu psödo fakik ve afakik gözlerde vitreus preoperatif olarak öne gelmiş olabileceği gibi, sklerostomi veya periferik iridektomi aşamasında lens zonüllerinin ve hyaloid membranın rüptürüyle de öne gelebilir. Her iki durumda da fistül ağzını tıkayarak filtrasyonu

engelleyeabileceğinden ve makulaya traksiyon yaparak kistoid makula ödemeine yol açabileceğinden temizlenmesi gerekir (95, 99). Bu amaçla makas, sellüloz sponç veya otomatik vitrektör kullanılabilir. Postoperatif dar ön kamara daha fazla vitreus gelmesine yol açacağından erken dönemde sütür ayarlaması ve medikal önlemlerle aşırı drenaj önlenmelidir (100).

1.1.3.1. 5. Descemet Membranı Dekolmanı

Descemet membranının kornea stromasından ayrılmasıdır, limbal yara yeri ya da parasentez yerinde yanlış cerrahi manüpülasyon sonucu oluşabilir. Küçük olduğu zaman klinik olarak fazla önemi yokken, geniş olduğu takdirde lokalize kornea ödemeine yol açar. Bu durumda ön kamaraya hava ya da viskoelastik madde verilerek Descemet membranı, stroma üzerine yatıştırılabilir (95).

1.1.3.1.6. Skleral Flep Kopması

Yeterli kalınlıkta yani 2/3 kalınlıkta skleral flep hazırlanamadığı zaman bu flepler kolayca yırtılabilir veya kopabilir. Yırtık erken saptanırsa ve küçükse 10/0 naylon sütür ile direkt kapama uygulanabilir. Flep tabanı kısmi olarak ayrılacak olursa çift uçlu horizontal matres sütürü ile şeffaf korneadan çıkacak şekilde flep düzeltiler. Flep kopması ve büyük yırtık durumunda yapılabilecek en iyi girişim sorunlu flep üzerine örtü kaplanmasıdır. Bu amaçla Tenon dokusu, donör sklera, dura, perikard ve fasia lata kullanılabilir (101).

1.1.3.1.7. Konjonktival Flepte Yırtılma veya Delik Oluşması

Cerrahinin herhangi bir safhasında konjonktivada düğme deliği şeklinde defektler oluşabilir. Bu komplikasyondan kaçınmak için konjonktival manevralarda dişsiz forseps kullanılmalıdır Konjonktivadaki yırtık veya delik yara iyileşme reaksiyonunu şiddetlendireceğinden, operasyon sırasında farkedilip 10/0 naylon sütürle onarılmalıdır. Yine aynı nedenle yara dudaklarının iyice karşı karşıya getirilmesine ve konjonktivada gerilme oluşmamasına özen gösterilmelidir (99). Cerrahi sonlandırıldığında konjonktival yara yeri sıvı geçirmez şekilde kapatılmalıdır. Kaçak olup olmadığını anlamak için ön kamaraya dengeli tuz çözümü enjekte edilmelidir. Floresein stripin bölgeye uygulanması buradaki kaçağı tespit etmede yardımcı olur. 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 (100).

Postoperatif olarak konjonktival flepte belli bir kaçak veya yara kenarından sızıntı olduğunda, bölgeye yapılacak sıkı bandaj ile sorun halledilebilir. Göz kapağının üzerine, yara yerinin üstüne gelecek şekilde yuvarlak veya füsiform hale getirilmiş gazlı bez veya ped konulduktan sonra, onun üzerine yassı bir ped ile sıkıca bantlanır. Hasta uyandırılırken dikkatlice izlenmelidir. Santral kornea üzerine hasta uyurken baskı uygulanması Bell's fenomenine yol açabilir. Operasyondan 1-4 saat sonra ön kamara gözlenmelidir. Ped kaldırıldıktan sonra hasta taburcu edilirken hastaya uyumadan önce pedi çıkarması öğretilmelidir.

1.1.3.1.8. Koroidal Efüzyon

Genellikle efüzyon, ameliyat sırasından çok ameliyat sonrası gelişir. Ancak Sturge-Weber sendromu ve artmış episkleral venöz basınç intraoperatif koroid efüzyonu riskini artırır. Bu komplikasyon ön kamaradaki ani daralma ile kendini gösterir. Episkleral venöz basıncı yüksek olan veya iridektomi yada sklerostomi yapılırken yanlış cerrahi manupülasyonla siklodiyaliz gelişen gözlerde ortaya çıkar. Genellikle spontan olarak düzelmekle beraber, eğer bleb kabarıklığı azalıyorsa, korneal dekompensasyon geliyorsa, ön kamara sığılığı devam ediyorsa ve vitreal enflamasyonla beraber retina apozisyonu varsa inferior radyal sklerotomi yapılarak efüzyon drene edilmelidir(95, 99, 100).

1.1.3.2 Erken postoperatif komplikasyonlar

1.1.3.2.1. Drenaj azlığı

Erken postoperatif dönemdeki drenaj azlığı, sklerostominin blokajıyla ilgili değilse, çoğu kez kendiliğinden veya basit önlemlerle düzelir. Postoperatif yedinci günden önce dijital masaj bu amaçla yaygın olarak kullanılır. İnatçı olgularda, çözülebilir sütür kullanılmışsa bu sütür alınabilir ya da laser sütür lizis yapılabilir. Eğer kalıcı sütür konulmuşsa 10/0 naylon sütür Hoskins lensi kullanılarak argon laserle koterize edilebilir. İnternal sklerostomi fibrin veya kan pıhtısı ile tıkanmış ise bu durumda düşük dozlarda intrakamaral doku plazminojen aktivatörü kullanılabilir.

Fibrin, topikal ve/veya oral yüksek doz kortikosteroid kullanılmadıkça sıklıkla tekrarlama eğilimindedir (100, 102).

1.1.2.2.2. Sığ ön kamara

Bu durumda öncelikle sığlığın nedeni ortaya çıkarılmalıdır. Sığ ön kamara nedenleri arasında aşırı drenaj, düşük GİB veya bleb sızdırması sayılabilir. Aşırı drenajın tedavisi bleb sızıntısı yoksa zor olmaktadır. Eğer bleb kabarıkta, kornea-lens teması veya öpüşen koroid teması yoksa siklopleji ile takip uygundur. Ancak ön kamara sığlığı progressif ise erken büyük yumuşak kontakt lens kullanımı daha sonra oluşabilecek problemleri önlemede faydalıdır. Bu lenslerin kullanımı blebin fazla büyümesini ve aşırı aköz akımını önlemektedir. Kullanımları bir-iki hafta sonra kesilebilir (102). Diğer seçenek; bazı cerrahların kullandığı sıkı kapama fakat burada hasta yukarı baktığında (uyku, Bell fenomeni) sıkı kapama kornea lens temasına neden olabilmektedir. Ön kamaraya viskoelastik enjeksiyonu gözün kendisini toparlaması için yeterli süreyi sağlamaktadır (103).

Başlangıç bleb sızıntısı sıklıkla gözden kaçan bir konjonktiva defekti nedeniyledir. Özellikle antimetabolit kullanılmışsa ve/veya konjonktiva kistik hale gelmişse veya incelmışse, konjonktiva sütürasyonu delikte büyümeye yol açabileceğinden kapama amacıyla yumuşak kontakt lens veya Simmon shell kullanılabilir. Cerrahi bleb takip edilerek yukarıda sayılan tedavilere cevap izlenir. Küçük geç postoperatif bleb sızdırmaları için diğer alternatifler otolog fibrin doku yapıştırıcısı, otolog kan enjeksiyonu ve kontakt lens ile birlikte siyanoakrilat uygulamasıdır. Büyük erken postoperatif bleb sızdırması, delik defekti olmayan konjonktivadan yeni bleb oluşturulması ile tedavi edilebilmektedir (105).

Diğer erken postoperatif ön kamara sığlığı nedenleri arasında düşük GİB ve yoğun postoperatif enflamasyon nedeniyle siliyer ayrılma sayılabilir. Bu gözlerde düz bleb varlığı, bleb sızdırmasının olmaması, dar ön kamara, düşük GİB ve bazen enflamatuvar koroid efüzyonu mevcuttur. Bu vakalarda yüksek doz topikal, peribulber ve sistemik kortikosteroid yardımcı olabilir. Bir başka dar ön kamara ve yüksek GİB nedeni aköz yanlış yönlendirme sendromu (malign glokom)'dur. Aköz yanlış yönlendirme sendromu yüksek GİB ile birlikte iris-lens diyaframının belirgin şekilde öne gelmesi ile karakterizedir. Erken başlanılırsa yoğun sikloplejik tedavi ile

(atropin %15 dk. ara ile 3 damla ve sonra 4x1) %50 olguda düzelme görülebilmektedir. Ayrıca aköz yapımını azaltıcı ve/veya osmotik ajan kullanılabileceği de ileri sürülmektedir. Eğer bu tedaviler başarılı olmazsa, hasta afak veya psödoafak ise arka kapsül ve ön hyaloide laser tedavisi uygulanmalıdır (102).

1.1.3.2.3. Koroid efüzyonu

Sıklıkla dar ön kamara ile birlikte görülür. Ama normal ön kamara derinliği ve düşük GİB durumlarında da görülebilmektedir. Tedavi siklopleji, topikal steroid ve gözlemdir. Efüzyon çok fazla ilerler ancak korneolentiküler temas olmazsa drenaj gerekmemektedir. Temas santralde olursa retinal adezyon riski nedeni ile bir çok cerrah inferior kadrandan posterior sklerotomi yapmayı tercih etmektedir. Koroid efüzyonunun drenajı sırasında daha fazla hipotoni ve efüzyon rekürrensini önlemek açısından skleral bleb tekrar gözden geçirilmelidir. Kalıcı veya gevşetilebilir sütün kısa dönemde sızıntıyı azaltmada yeterli olmaktadır (100).

1.1.3.2.4. Korneal epitelyopati

5-FU enjeksiyonu sonrası korneal epitel toksisitesi ve defekti insidansı artmaktadır. Tedavisinde erken geçici punktal oklüzyon korneal ıslanmayı sağlamakta, prezervan içermeyen suni gözyaşları da yardımcı olmaktadır. Bandaj kontakt lens uygulamasının enflamasyonu azaltıp rahatlama sağladığı da rapor edilmiştir (106).

1.1.3.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar

1.1.3.3.1. Geç Bleb Yetersizliği

Bu komplikasyon yoğun vaskülarizasyon ve bleb etrafında aşırı yara iyileşmesinden kaynaklanabilmektedir. İğneleme revizyonu tek başına veya 5-FU enjeksiyonu ile birlikte filtrasyonu sağlayabilir (100).

1.1.3.3.2. Tenon Kisti (Enkapsüle Bleb) Oluşumu

Enkapsüle bleb fibroblastik aktivite sonucunda oluşan, sklerostomi çevreleyen, ön kamara ile ilişkili, kalın duvarlı, subkonjonktival bir kesedir. Histolojik olarak bağ dokusundan oluşmuştur, hücreden fakirdir ve endoteli yoktur.

Ön kamara sıvısı kapsül içinde hapsolarak subkonjunktival aralığa geçemediğinden GİB yükselir (95, 99).

Komşu konjunktiva zemininden oldukça yüksek, kubbe gibi, lokalize, kalın duvarlı, yüzeyi vaskülarize bleblere enkapsüle bleb denir. Postoperatif ilk sekiz hafta içinde, %10-28 sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Bu komplikasyon GİB'in yükselmesine, korneal dellere oluşumuna ve bazen de batma hissine neden olur. Konjenital ve juvenil glokomlularda daha sık görülür. Geçirilmiş argon laser trabeküloplastisi, anterior üveit, uzun süre topikal beta bloker ve parasempatomimetik kullanımı ve geçmişte enkapsüle bleb hikayesi olması, fistül açılacak bölgeye preoperatif steroid enjeksiyonu yapılması enkapsüle bleb gelişimi için bilinen risk faktörleridir (95, 99).

Enkapsüle bleb oluşumu farkedildiği zaman yoğun topikal steroid damlayla beraber dijital masaj uygulamasına başlanarak fibroblastik aktivite önlenmeye ve gelişmiş fibrotik doku mekanik olarak parçalanmaya çalışılır. Bu sırada topikal antiglokomatöz ilaçlarla da GİB düşürülmeye çalışılır.

Konservatif tedavilerin yeterli olmaması halinde cerrahi yöntemler denir. Bunlardan ilki iğneleme yöntemidir. Bu işlemde, önce blebe uzak bir alandan konjunktiva altına PPD enjektörü ile sıvı verilerek konjunktiva ve fibröz doku ayrılır. Sonra iğnenin ucuyla fibröz doku parçalanmaya çalışılır. İğnelemede başarısız olunduğu takdirde; konjunktiva açılıp fibrotik doku çıkartılarak cerrahi bleb revizyonu yapılır. Bu yöntemlerin hiçbirisiyle GİB hedeflenen seviyeye düşürülemezse, başka bir kadrandan antimetabolit ajan kullanılarak yeniden trabekülektomi yapılır (95, 99).

1.1.3.3.3. Geç Bleb Sızdırması

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 konjunktival greft uygulanmasıdır. Skarlaşma minimal ise, konjunktival rotasyon ile lokal revizyon denenebilir (107).

1.1.3.3.4. Geç Endoftalmiye Neden Olabilecek Blebitis

Yaklaşık %1 olguda bleb enfeksiyonu gelişebilmektedir. Endoftalmi filtran cerrahiden aylar, hatta yıllar sonra dahi oluşabilmektedir. 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 trabeklektomilerden sonra da ince duvarlı bleb geliştiğinden ve yara yeri sızdırma riski yüksek olduğundan, bu olgularda endoftalmi görülme sıklığı yüksektir. Diabetes mellitus, malnütrisyon, blefarit, immün yetmezlik ve kontakt lens kullanımı da endoftalmi için risk faktörüdür (94, 95).

Enfeksiyon önce blebit Şeklinde ani ağı ve bleb üzerinde hiperemiyle başlar. Blebin içi karakteristik olarak beyaz renklidir ve anatomik ilişki nedeniyle ön segment de tutulmuştur. n segment enflamasyonuna bağlı olarak hipopiyon görülebilir. Zamanında nlem alınamadığı takdirde enfeksiyon vitreusa da geçer ve klasik endoftalmi tablosu ortaya çıkar (95). Enfeksiyon n 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 çıkarırsa etken mikroorganizma genellikle katarakt cerrahisinden sonra oluşan endoftalmiye benzer Şekilde Staphilococcus 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. İnvitreal antibiyotik enjeksiyonu için vankomisin ve amikasin kullanılabilir (100).

1.1.3.3.5. Geç Hipotoni

Antimetabolitler geç postoperatif dönemdeki trabekülektomi komplikasyonlarına geç hipotoni komplikasyonunu eklemiştir. Genellikle gevşek skleral flep kapaması ve yüksek doz MMC uygulaması ile gelişmesine rağmen 5-FU uygulaması sonrasında da görülebilmektedir. Geç hipotoninin karakteristik bulguları görme azlığı, yumuşak göz, büyük ince-vasküler bleb, makulada katlantılar, kıvrımlı retinal damarlar ve optik sinir başında kabarıklıktır. Tedavi bleb içine otolog kan

enjeksiyonu ve trabeküler ağa argon laser uygulanması ile dışa akım direncinin artırılmasıdır (108). Bazen donör örtü uygulaması aköz geçişini sınırlamak için gerekli olabilmektedir. Alternatif olarak semptomatik katarakt varsa yapılacak olan katarakt ekstraksiyonu sonucu gelişen enflamasyon blebden filtrasyonu azaltarak hipotoniye düzeltmektedir (109). Uzun süren hipotoniye bağlı hipoton makülopatisi tam kat fistülizan cerrahilerden ve antimetabolit kullanılarak yapılan trabekülektomilerden sonra sıklıkla görülmektedir. Özellikle 4 mmHg'nın altındaki GİB değerleri daha fazla komplikasyon riski taşımaktadır. Genç yaş ve miyopi hipoton makülopatisi gelişimi için risk faktörleridir. Papilla ödemi, koroidal ve retinal kırışıklıklar, retina damarlarında genişleme ve kıvrımlanmalarında artış hipoton makülopatisinde görülen fundus değişiklikleridir. Tedavi hipotoniye yol açan sebebe yöneliktir (95).

1.1.3.3.6 Dekompresyon Retinopatisi

Ani gelişen hipotoniye bağlı olarak retinal ve koroidal dolaşımın hızla artması nedeniyle venöz direnajın yetersiz kalması ve kanın damar dışına sızmasıyla ortaya çıkar. Postoperatif dönemde intraretinal, subretinal ve nadiren suprakoroidal hemorajiler sonucu gelişir. Santral retinal ven oklüzyonuna benzer tarzda; ancak santral yerine midperiferik retinayı tutan lokalize veya diffüz kanamalar şeklinde görülür. Konservatif tedavi önerilir ve görme prognozu çoğunlukla iyidir (95). Hipotoniye bağlı koroidal efüzyon görülen gözlerde seröz retina dekolmanı da görülebilir ve GİB'in normale dönmesiyle düzelir. Trabekülektomi sonrası retina yüzeyinde kırışıklıklar, retina pigment epitelinde koroidal efüzyona bağlı çatlaklar ve eksüdatif retina dekolmanı gelişmiş olgular bildirilmiştir (95).

1.1.3.3.7. Malign Glokom (Aköz Yanlış Yönlenme, Siliyer Blok)

Ön kamaranın daralmasıyla beraber GİB'in yükselmesi sıklıkla malign glokoma işaret etmektedir. Ayırıcı tanıda pupil bloğu, koroidal hemoraji ve siliyer 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 ayırtedilebilir (95). Malign glokom, siliyer cisimden sentezlenen hümör aközün vitreus, lens, siliyer cisim ya da iris kökünün blokajı ile ön kamaraya geçmemesi ve

vitreus içinde ya da vitreus arkasında hapsolması sonucunda ortaya çıkar. Lens-iris veya hyaloid-iris diyaframının öne doğru itilmesi sonucunda ön kamara daralır (95, 99). Medikal tedavi %1 siklopentolat, %2.5 fenilefrin, topikal beta bloker, topikal atropin ve sistemik KAI ve hiperozmotik ajanlarla yapılır. Olguların %50'si bu tedavi ile düzelir, fakat 5 gün içinde medikal tedaviye yanıt alınmadığı takdirde cerrahi tedavi uygulanır (95, 99).

Cerrahi tedaviden önce afakik ve psödo fakik gözlerde, görülebilen alandaki siliyer cisimler argon laserle koparılabilir ya da Nd: YAG laser kullanılarak anterior hyaloidektomi veya posterior kapsülotomi yapılabilir (95). Laserle de başarılı olunamazsa; fakik gözlerde pars planadan, psödo faklarda ve afaklarda ise limbustan girilerek vitrektomi yapılır. Fakik hastalarda, bazen vitrektomiyle beraber lensektomi de yapmak gerekebilir (95).

1.1.3.3.8. Katarakt

Trabekülektomi sonrası katarakt gelişimi değişik çalışmalara göre %2-53 arasında görülen bir komplikasyondur. Trabekülektomi uygulanan hasta grubunun çoğu yaşlı olduğundan ve preoperatif olarak lens kesiflikleri başlamış olabileceğinden çalışmalarda yöntemlerin farklılığına bağlı olarak değişik sonuçlar vardır. Katarakt oluşumuna neden olan olası faktörler arasında cerrahi sırasındaki direkt lens travması, postoperatif iritis, ön kamara kaybı, lens-korneal endotel teması, hipotoni, hifema, akım yolu değişen hümör aközün kimyasal yapısındaki değişiklikler sonucunda lens metabolizmasının bozulması ve postoperatif steroid kullanımı sayılabilir. Tedavisi ise bugün için başta fakoemülsifikasyon olmak üzere lens ekstraksiyon yöntemlerinden herhangi birisiyle mümkündür (95, 99).

1.1.3.3.9. Sklerostominin Kapanması

Filtrasyon cerrahisini takiben GIB düşmemişse ve enkapsüle bleb bulgusu yoksa, sklerostominin kapanmış olabileceği akla gelmelidir. Fistülün hangi ucunun tıkalı olduğunun saptanması, yapılacak tedavinin belirlenmesinde önem taşır. Gonyoskopi yaparak iç açıklığı direkt olarak görmek ve obstrüksiyonu tespit etmek mümkündür. Ayrıca dijital masaj da obstrüksiyon düzeyinin saptanmasında çok önemli bir yol göstericidir. Eğer dijital masajla bleb oluşmuyor ve gonyoskopide iç açıklık açık gözüküyorsa, tıkanıklık tipik olarak dış açıklık seviyesindedir. Bleb

geçici olarak oluşuyor ve GİB düşüyorsa, sorun skleral flep sütürlerinin çok sıkı olmasına bağlıdır (95). Erken postoperatif dönemde iç açıklığın kapanması sıklıkla iç açıklığa iris, vitreus, siliyer cisim, siliyer çıkıntılar veya lensin inkarserasyonuna ya da iç açıklığın kan veya fibrinle tıkanmasına bağlıdır. Geç dönemde ise fibröz proliferasyonlar; epitelyal invazyonlar; neovasküler glokomdaki fibrovasküler membranlar; iridokorneal sendromdaki endotel ve Descemet invazyonu gibi ön kamarada oluşan membranlar iç açıklığı örtebilir. İris ve siliyer çıkıntılardaki pigment epiteli de nadiren prolifer olup iç açıklığı kapatabilir. İç açıklığın açılması için argon veya Nd: YAG laser kullanılabileceği gibi, transkorneal yaklaşımla iğne ya da gonyotomi bıçakları kullanılarak da açıklık yeniden açılabilir (95). Filtrasyon blebinin başarısız olmasının en önemli sebebi konjonktiva, Tenon kapsülü ve episklara arasındaki yüzeylerde dışa akıma karşı gelişen dirençtir. Aköz hiposekresyonuna veya skleral flep sütürlerinin çok sıkı olmasına bağlı olarak fistüldeki dışa akım debisinin düşük olması, konjonktiva ile episklara arasındaki teması artırır. Bunun sonucunda artan vaskülarizasyona, lökosit infiltrasyonuna ve bağ dokusu proliferasyonuna bağlı olarak gelişen granülasyon dokusu dışa akıma karşı engel teşkil eder. Bu nedenle hiposekresyon yapan nedenlerin erken saptanıp ortadan kaldırılması, sıkı olan skleral flep sütürlerinin kesilmesi ya da serbestleştirilmesi, oküler enflamasyon varsa yoğun topikal ya da sistemik steroid tedavisi başlanması gereklidir (95).

1.1.3.3.10. Üveit ve Hifema

Erken postoperatif dönemde sıklıkla görülen bu komplikasyonlar steroid ve midriyatiklerle kolayca tedavi edilirler. Nadiren uzun süren hifema varlığında ön kamara cerrahi olarak temizlenebilir ya da ön kamaraya doku plazminojen aktivatörleri verilebilir (95, 99).

1.1.3.3.11. 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 (95).

1.1.3.3.12. Santral Görmenin Kaybolması

Erken postoperatif dönemde, postoperatif iskemik nöropatiye ya da koroidal hemoraji gibi cerrahi komplikasyonlara bağlı olarak görme azalabilir. Ayrıca bir kısım çalışmalarda, GİB'in ameliyatla normal değerlere düşürülmesine rağmen, bazı olgularda GA kaybının devam ettiği bildirilmiştir. Bu durum GİB'deki düşüşün yeterli olmamasından kaynaklanabileceği gibi; ameliyat sonrasında vasküler nedenlerle optik nöropatinin devam etmesine ya da ameliyat sırasında OSB kan akımı ve fizyolojisinde değişiklikler meydana gelmesine de bağlı olabilir (85).

1.1.4. Cerrahi Başarısızlığın Nedenleri

Filtran cerrahinin başarısız olmasına yol açan bir takım risk faktörleri bulunmaktadır

1.1.4.1. Uzun süre Topikal Tedavi Kullanımı

Daha önceden topikal antiglokomatöz ilaç tedavisi almış olanlarda filtran cerrahinin başarısızlık olasılığının arttığı bildirilmiştir (110). 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 (111). Topikal tedavi almış olan hastaların fornikslerinin kontrakte olduğu bilinmektedir (112). Bu sonuçlar uzun süreli medikasyonların bulber konjonktivada kronik enflamatuvar değişiklikleri arttırdığını göstermektedir. Uzun süre tedavi alan grupta başarı %79 iken primer olarak cerrahi tedavi uygulanan grupta başarı %98 olarak bildirilmektedir (110). Bu vakalarda antimetabolitler uzun dönem filtrasyonda başarıya yardımcı olmaktadır. Adrenerjik ilaçlar ilaç allerjisine neden olabilmektedir ayrıca postoperatif Tenon kisti oluşumuna öncülük edebilmektedir (4). Bu nedenle tıbbi tedavinin cerrahiden en az iki hafta önce kesilmesi ve GİB'in oral KAI'nin kısa süreli kullanımıyla kontrol edilmesi önerilmekte, ayrıca düşük doz topikal steroidlerin de cerrahiden önce konjonktival enflamasyonu önemli ölçüde azaltabileceğinden bahsedilmektedir (4).

1.1.4.2. Irk

Siyah ırkta aşırı skar dokusu oluşumuna olan yatkınlık nedeniyle cerrahi başarı düşüktür. Siyah ırkta MMC kullanılarak yapılan trabekülektominin GİB kontrolünde faydalı olduğu bununla birlikte MMC kullanımının komplikasyon riskini de arttırdığı bildirilmiştir (113). Fibröz doku oluşumunu azaltmak için özellikle siyah ırkta, bir fibröz doku kaynağı olan Tenon kapsülünün eksizyonu önerilmektedir (114).

1.1.4.3. Yaş

Retrospektif olarak yapılan çalışmalar, filtrasyon cerrahisinin yaşlı olgularda daha başarılı olduğunu göstermiştir. Özellikle 30 yaşın altındaki glokomlularda yaş önem göstermektedir. 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 (115). Bu nedenle genç hastalarda operasyon sırasında antimetabolit ajanların kullanılması gerektiğini savunan yazarlar vardır (116).

1.1.4.4. İntraoküler Enflamasyon

Kronik intraoküler enflamasyonlu olgulardaki cerrahi, sıklıkla başarısızlıkla sonuçlandığından standart filtran cerrahiden kaçınılması önerilmektedir (117).

1.1.4.5. Afakî

Afak gözlerde fakik gözlere göre glokom cerrahisinin başarıları düşüktür (118). Bunun en sık nedeni filtrasyon bölgesinde skarlaşmaya eğilimin artmış olmasıdır (114). Ayrıca yetmezliğin, filtrasyon bölgesindeki subkonjonktival yüzey ve episkleral yüzdeki skarlaşma ile birliktelik gösterebileceği düşünülmektedir. Katarakt cerrahisi sonucu konjonktivanın skarlaşmış olması ve fistül ağzının vitreus tarafından kapatılması da başarıyı düşürebilecek ek risk faktörlerindedir (118). Afak gözlerde aköz içeriğinin değişmiş olması da cerrahi sonrası başarının azalmasında rol oynayabilir. Çünkü aköz hümanın yapısında hücre proliferasyonunu inhibe eden bir faktörün olduğu ileri sürülmektedir (119).

1.1.4.6. Geçirilmiş Başarısız Filtran Cerrahi

Önceki başarısız filtrasyon cerrahisi sonraki başarılı operasyon ihtimalini azaltmaktadır. Önceki başarısız filtran cerrahi sonrası başarı oranları %20-51 arasında değişmektedir. Büyük serilerde ise beş yıllık süreçte bu oran %36'dır (120).

1.1.4.7. 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 (114). Ayrıca bu NV'lerden gelişebilecek hifema nedeniyle iç açıklığın kapanması ve enflamatuvar reaksiyon riski de artmaktadır.

1.1.5. Trabekülektomide Yara İyileşmesi

Glokom filtrasyon cerrahisinden sonra yara iyileşmesi vücudun diğer bölgelerindeki gibidir. Yara iyileşmesi cerrahi travmaya dokuların bir reaksiyonu sonucu ortaya çıkmakta, hemostaz ile ameliyat bölgesinin sınırlanmasıyla kontrol edilmektedir.

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 (121, 122). Bunlardan histamin damar duvarı geçirgenliğini artıran vasküler endotelial hücrelerde ayrılma ve kontraksiyona neden olmaktadır (122). Serotonin ise arteriollerini dilate etmektedir (121, 122). Bunun dışında lökotrienler ve prostaglandinler de etki eden hormonal faktörlerdendir. Plazma proteinlerinin subkonjonktival aralığa kaçağı damar geçirgenliğini daha da arttırmaktadır (123).

Plazma proteinleri çeşitli doku faktörlerinin açığa çıkmasından sonra pıhtılaşma kaskadını ve pıhtılaşma fazını başlatmaktadır. Subkonjonktival kanama ile cerrahi alana gelen ek pıhtılaşma faktörleri ve plateletler de bu faza iştirak etmektedir (122). Trombositler yara içine hücre göçünü hızlandırarak ve salgıladıkları büyüme faktörleri (PDGF, vb) ile erken yara iyileşmesini etkilemektedir. Platelet derive growth faktör fibroblastlar üzerine etki eden proliferasyonu hızlandırıcı ve direkt

kemotaktik bir faktördür (121, 122). Fibrin, fibronektin ve bu bölgede hapsolmuş kırmızı kan hücrelerinin kombinasyonu olan pıhtı, enflamatuar hücrelerin ve fibroblastların yara yerine hareketini kolaylaştırmaktadır. Pıhtılaşma aşaması fibrin oluşumunu önleyen heparin ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile kontrol edilebilmektedir (114).

Yeni açılan fistülden gelen humor aköz iyileşme cevabına etki etmektedir. Aközün fibroblastlar üzerine in vivo ve in vitro olarak inhibe edici etkisi olduğu bilinmektedir. Normalde aköz humor doku kültüründeki konjonktival fibroblastların çoğalmasını yavaşlatmaktadır. Bu, aköz içerisinde fibroblast proliferasyonunu inhibe eden bir faktörün olabileceğini düşündürmektedir (124). Aköz içerisinde yüksek oranda bulunan askorbik asit Tenon kapsülünün fibroblastlarına toksiktir, ancak postoperatif dönemdeki aköz veya %20'lik dehidrate edilmiş embriyo materyali ile karışık olan aköz ise fibroblastların proliferasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca aközün oküler fibroblastlar üzerine kemoatraktif aktivitesi mevcuttur. Bu aktivite önceden glokom cerrahisi geçirmiş gözlerde daha fazla olmaktadır (124). Kan-aköz bariyerinin yıkılması sonucu aköze çeşitli büyüme faktörleri geçmekte ve aközün yara yerine filtrasyonu bu faktörlerin yara iyileşmesi sürecine katkısı olmaktadır (125).

Yara iyileşmesinin enflamatuar 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 (126).

Yara iyileşmesinin bir başka evresi olan fibroblastik evrede 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 (114). Yara iyileşmesinin beşinci gününde fibroblastlar yara yerindeki baskın hücresel komponent haline gelmektedir. Fibroblastlardan glikozaminoglikan, fibronektin ve kollajeni oluşturacak olan

tropokollagen sentezlenmektedir (126). Kollagen yara matriksinin en önemli bileşeni olup filtran cerrahinin başarısızlığının önde gelen sebeplerindedir. Blep 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 hücrel lümen, daha sonra da kapiller ağ oluşturmaktadır. Bu kapillerler fibroblastlar için ilave kaynak sağlamakta ve daha fazla kollagen sentezi olmaktadır. Bu kollagen desteği yeni damarların daha da büyümesini sağlayarak yara dudakları ince vasküler yapılarla köprülenmektedir (6).

Glokom filtrasyon cerrahisinden yaklaşık on gün sonra, granülasyon dokusunda artma ve yara yeri kontraktürüyle karakterize geç yara iyileşmesi yani granülasyon evresi başlamaktadır. Filtrasyon yetmezliğinde blep küçülmekte, kalınlaşmakta ve vasküler yapıları artmaktadır. Yara dudaklarında kontraktürü sağlayan miyofibroblastlar özellikle düz kas özellikleri olan farklılaşmış fibroblastlardır. Kontraksiyonları cerrahiden 5-7 gün sonra başlamakta, 4-5. haftalarda en üst düzeye varmaktadır (114).

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 (6, 114). Filtran bleb oluşumu postoperatif ikinci haftada kontraksiyon ve yeniden şekillenme aşamasında başlayıp yıllarca sürebilmektedir. Aktif filtran bleb yumuşak, kabarık, ince duvarlı; kistik olanı ise vasküler yapıları azalmış olarak görülür. Konjonktival mikrokistler başarılı filtran cerrahinin karakteristik özelliğidir. Başarısız bleb vaskülarize, kalın ve opak görünümlüdür (6). Yara iyileşmesi ve skar oluşumu süreci değişik noktalardan yönlendirilebilmesine rağmen skatrizasyon sürecinin en önemli hücreleri olan fibroblast fonksiyonunun inhibisyonu yara iyileşmesinin kontrolünde önemli bir faktördür (6, 114)

1.1.5.1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatorler

Büyüme faktörleri birçok hücre tarafından salgılanan, hücre çoğalmasını, göçünü ve hayatının devamını uyararak, bazı durumlarda ise bunları engelleyen peptidlerdir. Hareketlerini otokrin, jukstakrin veya en yaygın biçimde parakrin mekanizmalarla gerçekleştirirler. Karşılıklarına gelen hücre 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 (6). Göz, birçok büyüme faktörü için hedef doku konumundadır: epidermal growth faktör (EGF), PDGF, insulin-like growth faktör (IGF), transforming growth faktör (TGF) - α ve - β , fibroblast growth faktör (FGF) bunların başlıcalarıdır (127).

1.1.5.1.1. Epidermal Growth Faktör

Epidermal Growth Faktör epitel hücreleri için potent bir mitojen olan, 6 kilodalton 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. Reseptörde EGF'nin yüksek ve düşük afinite ile bağlandığı bölgeler vardır. EGF'nin reseptörüne bağlanması tirozin kinazı aktive eder; fibronektin ve hyaluronik asit gibi ekstraselüler matris (ECM) moleküllerinin salgılanmasına yol açarak ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerin çoğalmasına neden olan DNA sentezini uyarır. Reseptör fosforilasyonu, hücre göçüne yardımcı olan, hücre iskeletindeki aktinin yeniden düzenlenmesini de sağlar (128). Lakrimal bezdeki ve gözyaşındaki EGF'nin de kornea epiteline etkileri olmaktadır (129). 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 kemotaksisten sorumludur. Epitel ve stromal iyileşmeye olan etkileri ile gerginliğe karşı yara direncini artırır, ayrıca endotel proliferasyonuna da yol açar (130).

1.1.5.1.2. Fibroblast Growth Faktör

Fibroblast Growth Faktör (FGF) ailesi ortalama 18 kilodalton 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 (131). Asidik FGF, konjonktiva, Tenon dokusu, Bowman zarı ve Descemet 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 (132). Bazik FGF fibroblastlarda DNA sentezini, yara gerginliğine direncini ve endotel hücrelerinde mitotik hızı artırır (127).

1.1.5.1.3. Transforming Growth Faktör Alfa

Fare embriyosunda TGF- α sentezi engellenerek yapılan deneylerde gözkapağı gelişim bozukluğu, mikroftalmi, yüzeysel opasiteler, göz kapağı ve ön segment disgenezisi, korneal enflamasyon ve skar oluşumu, lense ve retinaya ait defektler gözlenmiştir. Transforming growth faktör- 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 (127).

1.1.5.1.4. Transforming Growth Faktör Beta

Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β) ailesi TGF- β 1, TGF β 2 ve TGF- β 3'den oluşan yaklaşık 25 kilodalton ağırlığında ve birçok doku tarafından üretilen polipeptidlerdir. TGF- β dimerik, inaktif biçimde salgılanır ve latent growth faktör havuzu oluşturmak üzere ekstraselüler matrikse bağlanır ve ekstraselüler veya membrana bağlı enzimlerle aktif hale getirilir (133). TGF- β ekstraselüler matriks aktivasyonu ve üretimi, hücre büyüme ve farklılaşması gibi cevaplara neden olur (134). TGF- β 'nin genel olarak epitel, endotel hücreleri ve lökositlerin büyümesini

engellediği ve fibroblast üretimini uyardığı kabul edilmektedir (135). 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 (136). Bunların dışında İL-1, İL-6 ve TNF-α epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler (133). 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 (134).

1.1.5.1.5. Hepatosit Growth Faktör

Hepatosit Growth Faktör (HGF) yaklaşık 90 kilodalton 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 (138). HGF hücre göçünü uyarır, stroma fibroblastlarına etkisi minimaldir (138).

1.1.5.1.6. Platelet Derived Growth Faktör

Platelet Derived Growth Faktör (PDGF) sistein bağlı, 35 kilodalton ağırlığında, A ve B zincirlerinden oluşmuş dimer yapısındadır (139). Bu faktör'ün -AA, -AB, -BB izomerleri vardır ve reseptörü heterodimerik ve monomerik formlarda bulunur (134). PDGF'nin reseptörüne bağlanması mitojenik etkileri indükler (139). PDGF reseptörleri fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde bulunur. PDGF-BB proteini epitel hücrelerinde üretilir ve en yüksek miktarda bazal membrana bağlanır (136). Endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü PDGF-BB ile uyarılır. Fibronektin varlığında PDGF-AA ve -BB epitel hücrelerinin kemotaksisini uyarmaktadır (133). PDGF aköz hümörde eser miktarda bulunur ve fibroblastların TGF-β'ya olan çoğalma cevabını arttırır (140).

1.1.5.1.7. İnterlökin-1

İnterlökin-1 (IL-1), erken proenflamatuvar bir sitokindir ve nötrofiller ile monositlerin vasküler endotelial 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 artırır, araşidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyalüronidaz aktivitesini uyarır (141, 142).

1.1.5.1.8. İnterlökin – 6

İnterlökin-6 (IL – 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 (142).

1.1.5.1.9. 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 ya da 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 (143, 144).

1.1.5.1.10. Tümör Nekroz Faktörü - Alfa

Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF α), TGF - β ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen 157 amino asitli polipeptit yapısında proenflamatuvar 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 (142, 145).

Cerrahi yara iyileşmesi, sitokinlerin farklı zamanlarda görev aldıkları dinamik bir işlemdir. Yara iyileşmesindeki sitokinlerin etkilerinin tanımlanması ve birbirleriyle etkileşmelerinin de bilinmesi gereklidir (146).

1.1.5.1.11. Vasküler Endotelyal Growth Faktör

Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), 1983 yılında Senger ve ark. (147) tarafından ilk olarak yüksek vaskularizasyona sahip tümörlerde tespit edilmiş ve “tumor vascular permeability factor” (VPF) olarak adlandırılmıştır, 46 kDa molekül ağırlığında homodimerik glikoproteinlerdir. VEGF'nin çeşitli alt grupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206 gibi izoformları tespit edilmiştir (149). VEGF165 vasküler endotel hücrelerinin çoğunluğunda en bol bulunan moleküler türüdür (148). VEGF165 normal ve patolojik anjiyogenezde hayati rolü olan proliferasyon, migrasyon, proteolitik aktivite ve kapiller tüp formasyonu gibi anjiyogenezin birçok aşamasını hızlandıran güçlü bir anjiyogenik faktördür. VEGF ayrıca vasküler permabiliteyi (147), endotelyal hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu artırabilme yeteneği nedeniyle bir vasküler permabilite faktörü olarak da bilinir.

Bilinen tüm anjiyogenik büyüme faktörleri içinde VEGF en geniş çalışılanıdır. Akut zedelenme esnasında enflamatuar hücreler üzerine uyarıcı etkileri sebebiyle vasküler geçirgenliği artırdığı bilinmektedir. VEGF'in çok sayıda fonksiyona sahip olduğu saptanmıştır; bunlar anjiyogenezin uyarılması, kapiller kaçağın kontrol edilmesi, vasküler hücreler ve nöronlar için hayatta kalma sinyalinin sağlanması, enflamatuar hücrelerin kemotaksisi, kemik iliğinden endotelyal progenitör hücrelerin toplanması, lenfanjiyogenezin başlatılması ve FGF, PDGF ile EGF benzeri diğer anjiyogenik faktörlerin üretimini artırılmasıdır (149, 150).

Vasküler endotelyal growth faktör etkisini, esas olarak endotelyal hücrelerden ve daha az olarak ta 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 (151).

Vasküler endotelyal growth faktörünün reseptörüne bağlanması, vasküler permabilitenin 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 (152). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim

proteinlerini fosforile ederek, endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar (153).

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 yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (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 NV'nin 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 önlenebilmektedir (154).

1.1.6. Glokom Cerrahisinde Yara İyileşmesi Modülasyonu

Glokom cerrahisi sonrasında yara iyileşmesi sürecine müdahale etmede kullanılacak çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Aşağıda belirtilen yöntemlerden ilk ikisi, filtrasyon cerrahisi yapılan tüm hastalarda klasik olarak uygulanan yöntemlerdir; diğerleri ise başarı şansı düşük olan hasta grubuna saklanması gereken modifikasyonlardan oluşur.

1.1.6.1. Cerrahi teknikle ilgili değişiklikler

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

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. Bunun için siliyer cisme travmayı önlemek amacıyla konjonktival flep diseksiyonu öne doğru devam etmeli ve ön limbusa kadar gelmelidir. Trabekülektomi flebi ise periferik korneaya kadar uzanmalıdır.

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

d) İç sklerostominin yeri ve açıklığı mümkün olduğu kadar fazla olmalıdır. Bu şekilde aköz fistül yerinden kolayca çıkabilir (124).

1.1.6.2. Doku bütünlüğünün korunması ve yara iyileşmesi cevabının geciktirilmesi amacıyla kullanılan ilaçlar

a) Steroidler antienflamatuar etkilerinin yanısıra yara iyileşmesini inhibe edici etkileri nedeni ile GFC'de kullanılmaktadır. Topikal steroidlerin bleb skarlaşmasını kısmen azaltarak GFC'nin başarısını arttırdıkları bilinmektedir (155). Ancak steroidler yüksek risk gruplarında yetersiz kalmaktadır. Kortikosteroidler ve nonsteroid antienflamatuarlar doku kültürlerinde fibroblast çoğalmasını inhibe edip filtrasyon cerrahisinin başarısını artırmakta ve cerrahi sonrası enflamatuar cevabı baskılamaktadır. Steroidler fosfolipaz A'yı inhibe ederek araşidonik asid sentezini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolunu inhibe ederek de enflamatuar mediyatörlerin sentezini önlemektedir. Ayrıca granülosit ve mast hücrelerinden proteolitik enzim salınımını engellemektedir. Ameliyat öncesi ve sonrası kullanımları skar oluşumunu geciktirmektedir. Kortikosteroidlerin bleb oluşumunu kolaylaştırıcı ve buna bağlı olarak GİB'i düşürücü etkileri gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan başlıca steroidler deksametazon, prednizolon ve triamnisolondur. Kötü prognozlu gözlerde ameliyat öncesi subkonjonktival triamsinolon önerilmiştir ve yapılan bir çalışmada ameliyattan bir hafta önce subkonjonktival steroid uygulanan neovasküler glokomlu 12 gözün hepsinde GİB'in düştüğü; tüm olgularda bleb oluşumu, kabarıklık, relatif avaskülarite ve diffüz subepitelyal mikrokistlerin görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca steroidlerin fibroblastlar üzerine öldürücü etkileri ve bağ dokusunun makrofajlarla lizisi söz konusudur (155). Ancak kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarından sonra GİB'de artış, katarakt ve viral korneal hastalıklara yatkınlık gözlenebilmektedir.

b) Atropin farmakolojik olarak vasküler bütünlüğün artırılması ve plazma proteinlerinin eksüdasyonunun azaltılması ve ayrıca kan aköz bariyerinin geçirgenliğinin normale döndürülmesi amacıyla kullanılabilir. Bunun dışında, miyotik tedavisinin kesilmesi de geçirgenliği normale döndürmektedir.

c) Fibroblastların yara yerine gelişi, göçü ve çoğalmasının engellenmesi için çeşitli ilaçlar kullanılabilir (kolşisin, sitokalazin-b, nokodazol, vinkristin, vinblastin).

d) Kollagen ve diğer matris maddelerinin fibroblastlar tarafından sentezinin önlenmesi amacıyla kollagen çapraz bağlarına etkiyen bir takım ilaçlar (beta aminopropionitril, D-penisilamin) uygulanabilir (124).

1.1.6.3. Antimetabolit ve antifibrotik ajanlar

1.1.6.3.1. 5-Fluorourasil:

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, episklara ve Tenon kapsülündeki hızla artan fibroblastlarda belirgin olup 5-FU kullanımı ile fibroblast çoğalması ve dolayısıyla skar oluşumu inhibe edilmektedir (7, 114, 122). İlaç cerrahi sonrası subkonjonktival 5 mg enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıca 25-50 mg/ml konsantrasyonunda beş dakika süreli intraoperatif uygulaması da mevcuttur (122). 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 (7, 122). 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, striyat melanokeratozis ve suprakoroidal hemoraji gibi komplikasyonları vardır (156). Blebe bağlı geç dönem endoftalmi insidansı yüksektir (157, 158). Ayrıca ilacın lokal yan etkileri fazla ve enjeksiyonları ağırlıdır. Ancak cerrahi sonrası hipotoni riski yüksek olgularda tercih edilebilir (114, 159).

1.1.6.3.2. Mitomisin-C

Mitomisin-C 1956 yılında Hata ve ark. (160) 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 (161). MMC, GFC’de kullanıldığında fibroblastları öldürmekte ve proliferasyonlarını önlemektedir; sonuçta filtrasyon bölgesindeki skarlaşmayı azaltmaktadır (162). Yamamoto ve ark. MMC'nin doku kültürlerinde tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu belirlemişlerdir (11). Bir başka çalışmada MMC uygulanmış trabekülektomili maymunların gözlerinin histopatolojik incelemesinde tüm gözlerde bleb alanının asellüler veya hiposellüler olduğu gösterilmiştir (163).

Mitomisin-C, 5-FU’dan yaklaşık 100 kez daha güçlü bir ajandır (164). 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 siliyer 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 (7). MMC’nin ameliyat sırasında GFC bölgesine lokal olarak uygulanması tercih edilmektedir. Sürenin bitiminde 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 karşılaşmadığı bildirilmiştir (165, 166). Palmer, skleral flep altına beş dakika süre ile 0.2 mg/mL MMC uyguladığı 33 yüksek riskli hastada ortalama 15.6 aylık takip sonrasında %84’lük başarı elde etmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlememiştir (165). Skuta ve ark. cerrahi prognozunun zayıf olacağı beklenen olgularda MMC ile 5-FU’i karşılaştırmış ve 6 aylık takip periyodu sonrasında MMC grubunda GIB’de daha fazla düşme olduğunu ve 5-FU grubunda karşılaşılan korneal epitelyal toksisitenin MMC grubunda hiç görülmediğini bildirmişlerdir (166).

Mitomisin-C uygulanan olgularda GFC’nin başarı ve emniyeti için mutlaka limbus tabanlı konjonktival flep hazırlanmalıdır. Aşırı hipotoni veya yara yerinden sızıntı olasılığına karşı skleral flep ve Tenon normalden daha dikkatli ve güvenli olarak sütüre edilmelidir (165). MMC 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 dejenerasyonla birlikte hücre aktiviteleri, 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 (7, 114, 167).

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, siliyer cisim toksisitesi ile hipotoni, koroid dekolmanı, koryoretinal katlantı oluşumu, blebte sızıntı, skleral incelme-perforasyon ve endoftalmidir (159, 168-170)

Diğer antimetabolitler (Daunorubisin, bleomisin, mitramisin, doksorubisin, vinkristin, vinblastin)

1.1.6.4. Amnion zarı transplantasyonu

Miyadında hamilelikte fetal membranlar iki ana tabakadan oluşmaktadır. Korion, dıştaki tabaka olup maternal hücrelerle temastadır ve kesenin dış görünüşünü oluşturmaktadır (171). Amnion zarı, içteki tabaka olup büyük miktarlarda kollagen içeren mezenkimin altında uzanan tabakaya sıkıca yapışmış olan, ektodermden derive tek katlı kolumnar hücre tabakasından oluşmaktadır. Amniyon zarı amnion sıvısı ile temastadır (171). Amniyon hücrelerin apikal yüzeyi çok sayıda mikrovillus içermektedir. Epitelin ultrastrüktürü amniyonun özelleşmiş fonksiyonları olduğunu desteklemektedir. Bu epitel, epitelium örtüsü olarak, aktif bir sekretuar epitelium olarak, yoğun intrasellüler ve transsellüler transport için özelleşmiştir (171). Bazal membran, epitel hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırmakta, bazal epitelyal hücrelerin adezyonunu kuvvetlendirmekte, epitel diferansiyasyonunu kolaylaştırmakta ve epitelyal apoptozisi önlemektedir (172). Ayrıca amniyon zarı FGF- β , HGF ve TGF- β gibi epitelizasyonu uyaraabilen çeşitli büyüme faktörleri üretmektedir (173). Amniyon zarının antifibrotik etkisinin bir kaç faktörle ilgisi vardır. Yara iyileşmesinde fibroblastik aktivasyondan sorumlu olan TGF- β sinyalinin azalmasını indüklediği gösterilmiştir (174). Doku, cerrahi planlama veya diğer tedavi

seçeneklerinin değerlendirilmesi için yeterli zamanı sağlayacak olan bir kaç ay suresince -80°C de saklanabilir; ancak kriyoprezervasyonunun büyüme faktörlerinde azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (173). Dokunun postoperatif enfeksiyon riskini azaltan antimikrobiyal özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır (175). Amnion zarının antifibrotik aktivitesi (174) ve hücre migrasyonunu ve büyümesini kolaylaştıran aktivitesi ortaya konulmuştur.

Sızdıran bleblerin yönetiminde amniyon zarı transplantasyonunun konjonktival ilerletmeye etkili bir alternatif olmadığı bildirilmiştir (176). Amniyon zarı transplantasyonunun önemli bir komplikasyonu olmamakla birlikte birkaç problem ortaya çıkabilir: Zar epitelizasyondan önce ve özellikle transplantasyondan sonraki iki hafta içinde bazı vakalarda eriyebilir. Özellikle yoğun enflamasyonlu vakalarda oküler yüzeyde var olan kollagenazlara bağlı olarak zar nekroze olabilir. Eğer mezenkimal yüzeyi alıcı yüzeyle yzleşmezse, amniyon zarı oküler yüzeye yapışık kalabilir (177). Doku vajinal doğum sırasında alınıp hazırlanmışsa patojenik bakterilerin kontaminasyonu için daha büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle oftalmolojik uygulamalarda kullanılacak amniyon zarının sadece elektif sezeryan doğumundaki plesantalardan sağlanması önerilmektedir (178). Bu bakımdan amniyon zarının temini aşamasında güvenlik kriterleri uygulanmalı, donörden taşıyıcılık riskleri araştırılmalıdır.

1.1.6.5. Glokom Cerrahisi Yara İyileşmesi Modülasyonunda Diğer alışmalar

Filtrasyon cerrahisinin başarısındaki anahtar faktör, cerrahi ile oluşturulan fistülün normal yara iyileşmesi kaskadının modülasyonu ile bu yeni aköz dışa akım yolunun kapanmasının önlenmesidir. MMC ve 5-FU gibi etkinliği kanıtlanmış olan ajanlar yaygın olarak kullanılsa da, eşzamanlı olarak komplikasyon riskini de arttırmışlardır. Yeni çalışmaların odağında bu komplikasyonların önlendiği yeni ajanlar bulunmaktadır. Bunlar arasında anti-VEGF ajanlar, saratin, PRM-151, sonpeçizumab, CAT-152, decorin, suramin, tranilast, lovastatin, ALK5 inhibitörü, p38 inhibitörü, PPAR ę, siRNA, p-21 gen tedavisi, radyasyon ve fotodinamik tedavi (PDT) bulunmaktadır (179).

Yara iyileşmesinin proliferatif fazında yeni damar oluşumu ile cerrahi alana enflamatuar sitokin ve mediyatörlerin gelmesi bleb yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir. Bu aşamada VEGF anahtar bir role sahiptir. Bevacizumab FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır (180-182). Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda koroidal NV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (183-185). Bevacizumabın GFC'de kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (186) . Yaşa bağlı makula dejeneransına sekonder koroidal neovasküler membran tedavisinde FDA onayı almış bir anti- VEGF ajan olan ranibizumab ile yapılan trabekülektomi çalışmalarında da başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (187).

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 (188).

Suramin, yara iyileşmesi sürecinde rol alan PDGF, FGF ve TGF- β inhibisyonu yapan bir ajandır. Suraminin GFC 'de kullanılması ile yapılan bir klinik çalışmada, suramin grubu, antimetabolit kullanılmamış gruba üstün etkinlikte ve MMC grubuna benzer etkinlikte saptanmıştır (189).

Tranilast histamin salınmasını inhibe etmesi nedeniyle bronşiyal astım ve allerjik/atopik konjonktivit tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda histamin salınımını önlemesi yanında fibroblast stimülatörü olan TGF β 1, IL-1 β ve PGE2 salınımını da önlemesi oftalmolojide çalışılmasına neden olmuştur (190). Toplam 52 MMC'li trabekülektomi yapılmış glokomatöz gözde topikal tranilastın kullanıldığı bir çalışmada, 2 yılsonunda kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük GİB düzeyleri saptanmış ve yan etki izlenmemiştir (191).

Günümüze kadar pek çok ajan GFC'de yara yeri iyileşmesi modülasyonu için in vitro ve in vivo olarak denenmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda kullanılan ajanların birçoğu etkin bulunsa da insan çalışması sayısının yetersiz olması nedeniyle kullanımları kısıtlı kalmıştır. Oküler ve sistemik toksisitesi olmayan ve postoperatif fibrozisi engelleyebilecek ideal farmakolojik ajanın bulunması için geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

1.1.6.6. İnfliksimab

İnfliksimab, spesifik olarak TNF- α 'yı hedef alan bir şimerik IgG1 κ monoklonal antikorudur. Ortalama molekül ağırlığı 149.100 daltondur. İnfliksimabın Fc bölgesi insan protein yapısında iken, Fab bölgesi fare kökenlidir. TNF- α 'nın hem solubl hemde transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanır, böylece reseptörlerinin TNF- α 'ya bağlanmasını inhibe ederek etkisini nötralize eder. Ek olarak infliksimabın kompleman fiksasyonu ya da antikor bağımlı sitotoksosite yoluyla, TNF- α üreten hücrelerin lizisine neden olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. TNF- β (lenfotoksin- α) 'ya bağlanmaz. TNF- α blokajı nedeniyle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır, endotelial hücre geçirgenliğini inhibe ederek hem lökosit göçünü önler hemde lökosit ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder. Ayrıca nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller. İnfliksimab fibroblast, endotel hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler ve epitelyal hücrelerin bioaktivitesini inhibe eder (21).

İnfliksimab, FDA tarafından ankilozan spondilit, erişkin ve çocukluk çağı Crohn hastalığı, psöriazis, psöriatik artrit, romatoid artrit (RA) ve ülseratif kolit için endikasyon almış bulunmaktadır. Tedaviye dirençli üveit, Behçet hastalığı ile ilgili panüveitlerde, RA, psöriazis, sistemik vaskülitler, sarkoidoz ve Crohn hastalığında intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Üveit hastalarındaki klinik etkilerini, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın blokajına bağlı olarak enflamatuvar mediatörlerin serum düzeylerini azaltma, lenfosit göçünü engelleme ve VEGF düzeylerini düşürme gibi çeşitli yollarla gösterdiği düşünülmektedir (21). Yüksek doz sistemik steroid tedavisine cevapsız periferik ülseratif keratitli yaşlı bir hastada tekrarlayan intravenöz infliksimab tedavisi ile ülserin iyileştiği bildirilmiştir (192). Yine Mooren ülserli tekrarlayan korneal perforasyonlar gelişen, konvansiyel immüsupresyon tedavisine cevapsız bir hastada intravenöz infliksimab tedavisi ile başarı sağlandığı görülmüştür (193).

Tümör nekrozis faktör- α inhibisyonu farelerde iskemik retinopatide NV'yi azaltır (194). Anti-VEGF ilaçlara cevapsız neovasküler YBMD'de tekrarlayan intravitreal infliksimab enjeksiyonu ile iyileşme görülmüştür (195). Olson ve ark. (196) ratlarda oluşturdukları koroidal neovasküler membran (KNV) modelinde intravitreal infliksimabı 0.15 mg/mL, 1.5 mg/mL, 15 mg/mL dozunda uygulamış ve

1.5mg/mL ve 15mg/mL dozunda sırasıyla %11 ve %68 oranında KNV büyümesini engellediğini göstermişlerdir. Tek doz infliksimab enjeksiyonunun 118 µg/mL'lik serum konsantrasyon düzeyi oluşturduğu ve ortalama yarılanma ömrünün 8,5-9 gün olduğu bildirilmiştir.

1.1.6.7. Sirolimus

Kimyasal formülü $C_{51}H_{79}NO_{13}$ olan sirolimus (rapamisin) 1999 yılında immunsupresif ajan olarak FDA onayı almış olup günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kemoterapik ajan olarak, organ transplant reddine karşı, kardiyojide uygulanan stentlerin açık tutulmasında, kornea yanıkları tedavisinde tedavi amacıyla kullanılmış, pek çoğunda da olumlu sonuçlar alınmıştır. Düşük dozlarda (0, 25mg/kg/gün) yalnızca immunsupresif etki gösterirken, daha yüksek dozlarda (0, 5mg/kg/gün) antifibroblastik, antiproliferatif ve NV'yi önleyici etkileri de tespit edilmiştir. Mammalian Target of Rapamisin (mTOR), protein kinaz yolu ile hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenleyen bir komplekstir. Son yıllarda saptanan kompleksin bir hedefi de TGF- β reseptörü olup, burada inhibisyon etkisi gösterdiği düşünülmektedir (197, 198). Streptomyces hygroscopicus tarafından üretilen makrosiklik bir antibiyotik olan sirolimus immünsupresif etkisini mTOR inhibisyonu ile göstermektedir. Sirolimus immunofilin FK bağlayıcı protein 12 (FKBP-12)'e bağlanarak oluşturduğu kompleksin mTOR ile bağlanması ile etki gösterir (199, 200). mTOR inhibisyonu ayrıca IL-2 aracılı sinyal iletim yollarını bloke etmektedir, böylece hücre siklusu durmuş ve VEGF üretimi bloke edilmiş olur. Sirolimus progenitör kök hücrenin anjiogenezise katılımının modülasyonunda rol almakta, permabiliteyi azaltmakta, kompleman aracılı etkileri kesmekte ve enflamatuvar süreçteki genleri baskılamaktadır (201-203). Bir serin-treonin kinaz inhibitörü olan sirolimus, hücre siklusunun G1 fazında duraklamaya ve programlı hücre ölümünü ve T hücrelerde apoptozu tetikleyerek immün sistemi bloke eder (204).

Diyabetik maküler ödem tedavisi için yapılan bir pilot çalışmada, subkonjonktival uygulanan sirolimusun bu amaçla uygulanmasının güvenilir olduğu ancak potansiyel yararları için randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (205). Yapılan araştırmalar ile sirolimusun belirgin sitotoksositeye neden olmaksızın

in vitro Tenon kapsülündeki fibroblast proliferasyonu üzerine PDGF üzerinden güçlü inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (18). Bu nedenle sirolimusun GFC’de ideal antiproliferatif ajan olması muhtemeldir.

1.1.6.8. Sunitinib

Sunitinib (Sutent, Pfizer, New York, New York, ABD) antitümör ve antianjiyogenik etkinliği olan küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Tirozin kinazların, kontrol dışı büyüme gösteren neoplastik hücre oluşumuna neden oldukları saptanmıştır. Bu nedenle kanser kemoterapisinde kullanılabilecek ilaçların geliştirilmesinde potansiyel hedef olarak seçilmişlerdir (206, 207). Hem doğrudan anti-tümör hemde antianjiyogenik aktivitesi olan sunitinib, farklı tirozin kinaz reseptörleri (TKR)’nin hücre içi tirozin- kinaz alanlarını bloke eden küçük bir moleküldür. Tirozin kinaz reseptörleri sinyal iletiminde görev alan heterojen transmembran proteinlerdir. Bu reseptörler birçok farklı hücreye transfer edilirler ve hücrel büyüme, başkalaşımı ve anjiogenezi düzenlerler. Tirozin kinaz reseptörlerinin ligand yoluyla aktive edilmesi, farklı hücre içi ağların faaliyete geçmesine sebep olarak başkalaşım, çoğalma, hücre göçü, damarlaşma ve hücrel yaşam gibi olgularda hücrenin farklı tepkiler geliştirmesine yol açar. Farklı TKR’nin aşırı ekspresyonu ve/veya yapısal değişimi genellikle kanser ile ilişkilidir ve TKR aracılı sinyal iletim yolağı normal dışı aktive olduğunda, kanser büyümesi, damarlaşma ve metastaz oluşur (208). Sunitinib çeşitli kinazlara (>80 kinazlar) karşı inhibitör aktivitesi açısından değerlendirilmiştir ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR α ve PDGFR β), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri (VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3), kök hücre faktör reseptörü (KIT), Fms-tipi tirozin kinaz-3 (FLT3), koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1R) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör reseptörünün (RET) potent bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Bu TKR’nin tirozin kinaz aktivitesinin sunitinib tarafından engellenmesi biyokimyasal ve hücrel testlerde ve fonksiyonun engellenmesi ise hücre çoğalması testlerinde gösterilmiştir (209).

Farelerde oral olarak kullanılan sunitinib koroidal NV’yi anlamlı olarak azaltmıştır (20). Yine daha önce yapılan bir çalışmada topikal olarak uygulanan sunitinib, korneal NV’nin inhibisyonunda bevacizumaba göre üç kat daha etkin

bulunmuştur (210). Literatürde sunitinibin GFC’de yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren çalışma mevcut değildir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı tarafından ve Patoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirildi. Ağırlıkları yaklaşık 2500-3000 gram olan 42 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. Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'nın 08.11.2012 tarihli izni ile çalışma gerçekleştirildi.

Tavşanlar her bir grupta yedi denek olacak şekilde randomize olarak altı gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışındaki tavşanların tek gözlerine standart ameliyat hazırlığı, anestezi ve cerrahi teknik uygulandı.

Gruplar:

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

2. Grup (Sham grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine 14 gün süreyle hergün dört damla serum fizyolojik damlatılan deneklerin olduğu grup.

3. Grup (MMC grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine cerrahi esnasında 0,4 mg/mL 3 dakika mitomisin-c uygulanan deneklerin olduğu grup.

4. Grup (İnfliksimab grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine 14 gün süreyle hergün dört damla 10 mg/mL infliksimab damlatılan deneklerin olduğu grup.

5. Grup (Sirolimus grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine cerrahi esnasında 30 ng/mL ve üç dakika süreyle sirolimus emdirilmiş sponç uygulanan deneklerin olduğu grup.

6. Grup (Sunitinib grubu): Trabekülektomi yapılan gözlerine hergün dört damla 0,5 mg/mL sunitinib damlatılan deneklerin olduğu 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 iyod ile silindi, üzeri steril örtü ile örtüldü ve uygun bleferosta yerleştirildi. Cerrahi işlem operasyon mikroskobu (Zeiss Opmi MDO, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Operasyon sahasının iyi açığa çıkarılması ve globun korunması için saat 12.00 hizasından 8/0 vikril sütün ile limbustan yaklaşık 1 mm uzaklıkta 2/3 kalınlıkta korneal traksiyon sütürü geçilerek globun aşağıya rotasyonu sağlandı. Limbus tabanlı konjonktival flep için maksimum superior kadran ekspozisyonu sağlanarak üst limbusun yaklaşık 10-12 mm gerisinden saat 12: 00 hizasından 30 G iğne ile 2-3 mL irrigasyon sıvısı verilerek konjonktiva şişirildi ve böylece konjonktiva ve Tenon kapsülünün episkleradan ayrılması sağlandı. Künt uçlu Wescott makası ile konjonktiva ve Tenon fornikse paralel olarak limbusun 5-6 mm gerisinden 8-10 mm uzunluğunda kesildi. Tenon kapsülü künt uçlu forseps ile konjonktival yara kenarı altından tutularak episkleraya doğru insize edildi, rektus kasına temastan kaçınıldı. Konjonktival diseksiyon sırasında Wescott makasının künt ucu yarı saydam konjonktivadan izlenerek fazla Tenon kapsülü episkleradan eksize edildi. Konjonktival diseksiyona sellüloz sponç yardımı ile devam edildi. Konjonktiva superior korneaya doğru retrakte edilerek cerrahi limbusun açığa çıkması sağlandı. Bu esnada dişli alet kullanımından kaçınıldı.

İstenilen miktarda Tenon eksizyonu yapıp sağlam bir konjonktival flep hazırlandıktan sonra, skleral flep diseksiyonu için yeterli hemostazın sağlanmasında ve skleral flebin sınırlarının belirlenmesinde ıslak koter kullanıldı. Aşırı koter kullanımından kaçınıldı. Künt sellüloz sponçla konjonktiva kornea üzerine devrildi. Diseksiyon saat 12⁰⁰e yakın yapılmaya çalışıldı. Flep diseksiyonuna flebin posterior köşesinden başlandı. Köşe diseke edilince diseksiyon trabeküler ağın önüne, korneaya doğru ilerletildi. Diseksiyon globa paralel olarak devam ettirildi. Limbusun 1 mm gerisinden, 4x4 mm'lik, yaklaşık ½ sklera kalınlığında, dörtgen şekilli, limbus tabanlı skleral flep oluşturuldu. Ön kamaraya temporal parasentez yapıldı. Skleral fleb kornea üzerine devrildikten sonra 15° bıçakla 2x1 mm'lik korneoskleral blok sınırları belirlendi. Medial ve lateral kenarları 15° bıçakla ön-arka yönde insize edilerek korneoskleral blok tabanından kesilerek çıkarıldı. Bu safhanın ardından, iris bir forseps ile iris köküne yakın bir yerden tutularak açıklıktan dışarı doğru çekildi.

Wecker makası ile iridektomi yapıldı. Açıklık lens kapsülünün veya kırmızı reflesin direkt gözlemlenmesi ile kontrol edildi. Dörtgen şekilli skleral fleb köşelerine iki adet 10/0 naylon suture konularak kapatıldı. Limbus tabanlı konjonktival flebin kapatılması yara sızdırmasına karşı ayrı ayrı suture edildi. Tenon kapsülü kapaması için 8/0 vikril, konjonktival kapama için 9/0 vikril suture kullanıldı. Kapama sonrası ön kamaraya irrigasyon sıvısı verilerek bleb şişirildi ve yara sızdırmaya karşı kontrol edildi. Sızıntı olmadığı görüldü. Operasyonlar inferior nazal bölgeden subkonjonktival gentamisin uygulanmasıyla sona erdirildi.

Grup I trabekülektomi yapılmayıp yara oluşturulmayan kontrol grubu olarak belirlendi. Diğer beş gruba standart trabekülektomi yapıldı. Grup II (sham grubu) için trabekülektomi sonrası 14 gün boyunca günde dört kez birer damla topikal serum fizyolojik (%0.9 NaCl) damlatıldı. Grup III için intraoperatif 0.4 mg/mL konsantrasyonunda MMC emdirilmiş sponç cerrahi alana üç dk. süre ile uygulandı. Uygulamadan sonra bölge irrigasyon solüsyonuyla yıkandı. Grup IV için hergün dört damla 10 mg/mL infliksimab (Remicade® 100 mg flakon; Schering Plough Co, County Cork, İrlanda) topikal olarak cerrahiden sonra 14 gün süre ile uygulandı. Grup V için cerrahi esnasında sirolimus (Rapamune, Wyeth, İrlanda) emdirilmiş sponç 30 ng/mL üç dakika süre ile uygulandı. Ayrıca grup VI için hergün dört damla 0, 5 mg/mL sunitinib (Sutent, Pfizer, New York, ABD) topikal olarak cerrahiden sonra 14 gün süre ile uygulandı.

2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi

Denekler ameliyat edilen gözlerinin, postoperatif 14. günün bitiminde intramuskuler tiopental sodyum uygulanarak enükle edilmesinden sonra doğal yaşama bırakıldı. 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 Hematoxilen-Eosin ile boyandı. Ayrıca elde edilen kesitler Masson-Trichrom ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyütmede incelendi. Her bir kesitte, mikroskoba yerleştirilen özel olarak işaretlenmiş mikrometre yardımıyla $50\mu\text{m}^2$ lik alana düşen fibroblast ve

mononükleer hücre sayıları bulundu. On seri kesitte bulunan fibroblast ve mononükleer hücre sayılarının aritmetik ortalaması ve standart deviasyonları hesaplandı.

2.4. TGF- β İmmünohistokimyasal Boyanması

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler TGF- β kiti (Bioss, Waburn, MA, ABD) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (213).

2.5. FGF- β İmmünohistokimyasal Boyanması

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler FGF- β kiti (Bioss, Waburn, MA, ABD) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (211).

2.6. PDGF İmmünohistokimyasal Boyanması

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler PDGF kiti (Bioss, Waburn, MA, ABD) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (211).

2.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi Sürüm 21 (SPSS for Windows versiyon 21) paket programı ile yapıldı. 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 SSPS v. 21 paket programı ile yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standard deviasyonları Tablo 1’de görülmektedir.

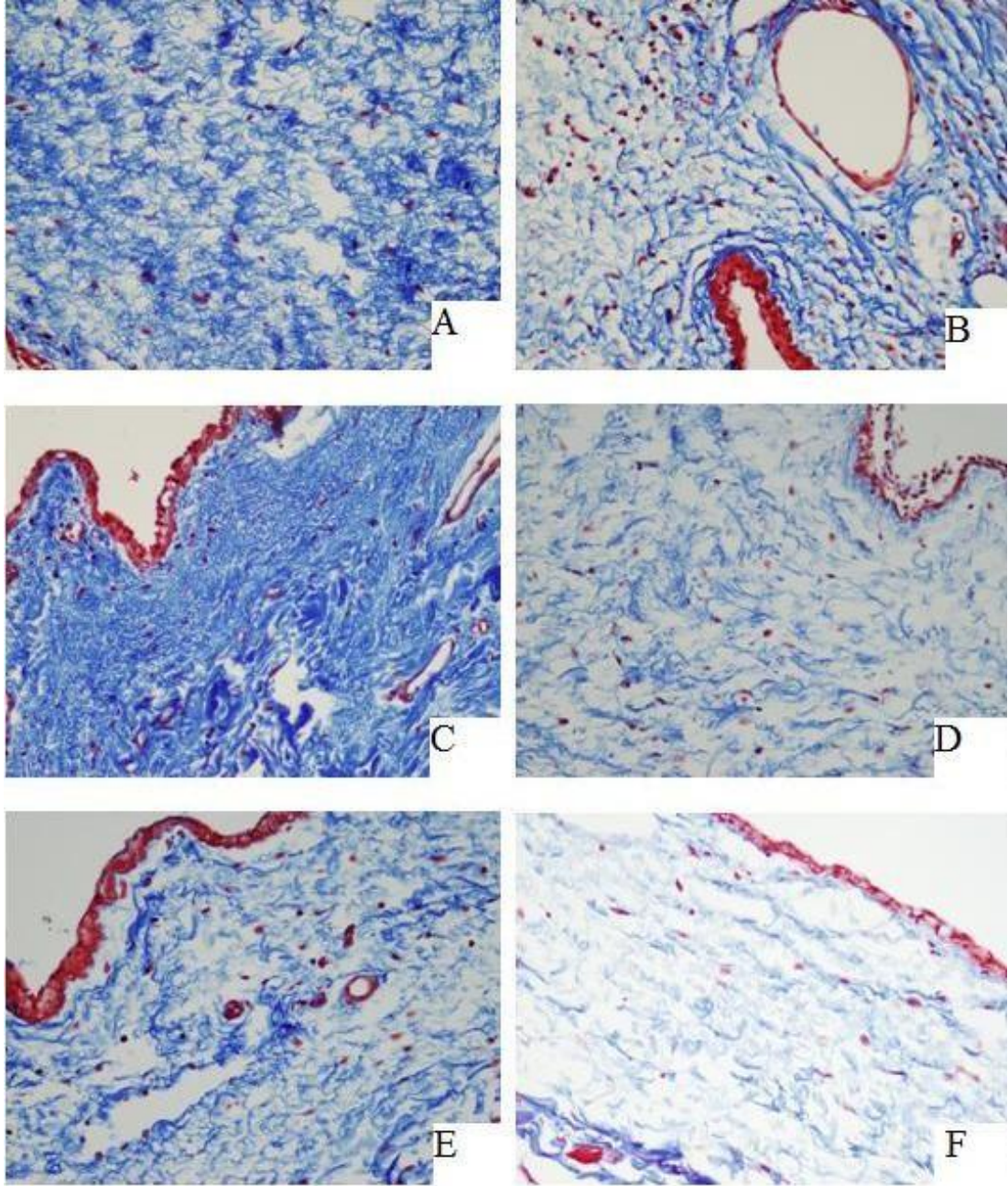
Tablo 1. Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standard deviasyonları

Gruplar	MNH (n = 7)	FİBROBLAST (n = 7)
Kontrol (Ort. ± SD)	2, 75 ±1, 16	2, 00±0, 53
Sham (Ort. ± SD)	24, 71±7, 36 ^a	2, 85±0, 37 ^a
MMC (Ort. ± SD)	10, 42±4, 27 ^{a, b}	1, 57±0, 53 ^b
İnfliksımab (Ort. ± SD)	5, 25±1, 28 ^{a, b}	1, 37±0, 51 ^b
Rapamisin (Ort. ± SD)	7, 12±3, 04 ^{a, b}	1, 37±0, 51 ^b
Sunitinib (Ort. ± SD)	6, 62±2, 66 ^{a, b}	1, 37±0, 51 ^b

^a Kontrol ile sham grubu karşılaştırıldığında p<0.01.

^b Sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.01.

Olgular fibroblast sayıları açısından değerlendirildiğinde fibroblast sayısının sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0.01) (Şekil 1 A,B). Tüm tedavi gruplarında fibroblast sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken (p<0.01), tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında fibroblast sayısı açısından birbirleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Şekil 1 C-F). Mononükleer hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde, sham grubunda kontrol grubuna göre hücre sayısında anlamlı olarak artış olduğu saptandı (p<0.01) (Şekil 1 A,B). Tüm tedavi gruplarında mononükleer hücre sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken (p<0.01), tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmada MNH sayısı açısından birbirleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Şekil 1 C-F).



- A. Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibroblast görünümü
 B. Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü
 C. MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
 D. İnflksimab grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
 E. Rapamisin grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
 F. Sunitinib grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü

Şekil 1. Çalışma gruplarındaki fibroblast ve fibröz doku görünümleri

Gruplardaki TGF- β FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma değerleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. TGF- β FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunlukları

Gruplar	TGF β (n = 7)	FGF β (n = 7)	PDGF (n = 7)
Kontrol (Ort. \pm SD)	1, 87 \pm 0, 35	1, 87 \pm 0, 35	1, 50 \pm 0, 53
Sham (Ort. \pm SD)	2, 85 \pm 0, 37 ^a	3, 00 \pm 0, 0 ^a	2, 85 \pm 0, 37 ^a
MMC (Ort. \pm SD)	1, 42 \pm 0, 53 ^b	1, 57 \pm 0, 53 ^b	1, 71 \pm 0, 53 ^b
İnflksimab (Ort. \pm SD)	1, 37 \pm 0, 51 ^b	1, 37 \pm 0, 51 ^b	1, 50 \pm 0, 51 ^b
Rapamisin (Ort. \pm SD)	1, 37 \pm 0, 51 ^b	1, 37 \pm 0, 51 ^b	1, 50 \pm 0, 51 ^b
Sunitinib (Ort. \pm SD)	1, 62 \pm 0, 51 ^b	1, 37 \pm 0, 51 ^b	1, 50 \pm 0, 51 ^b

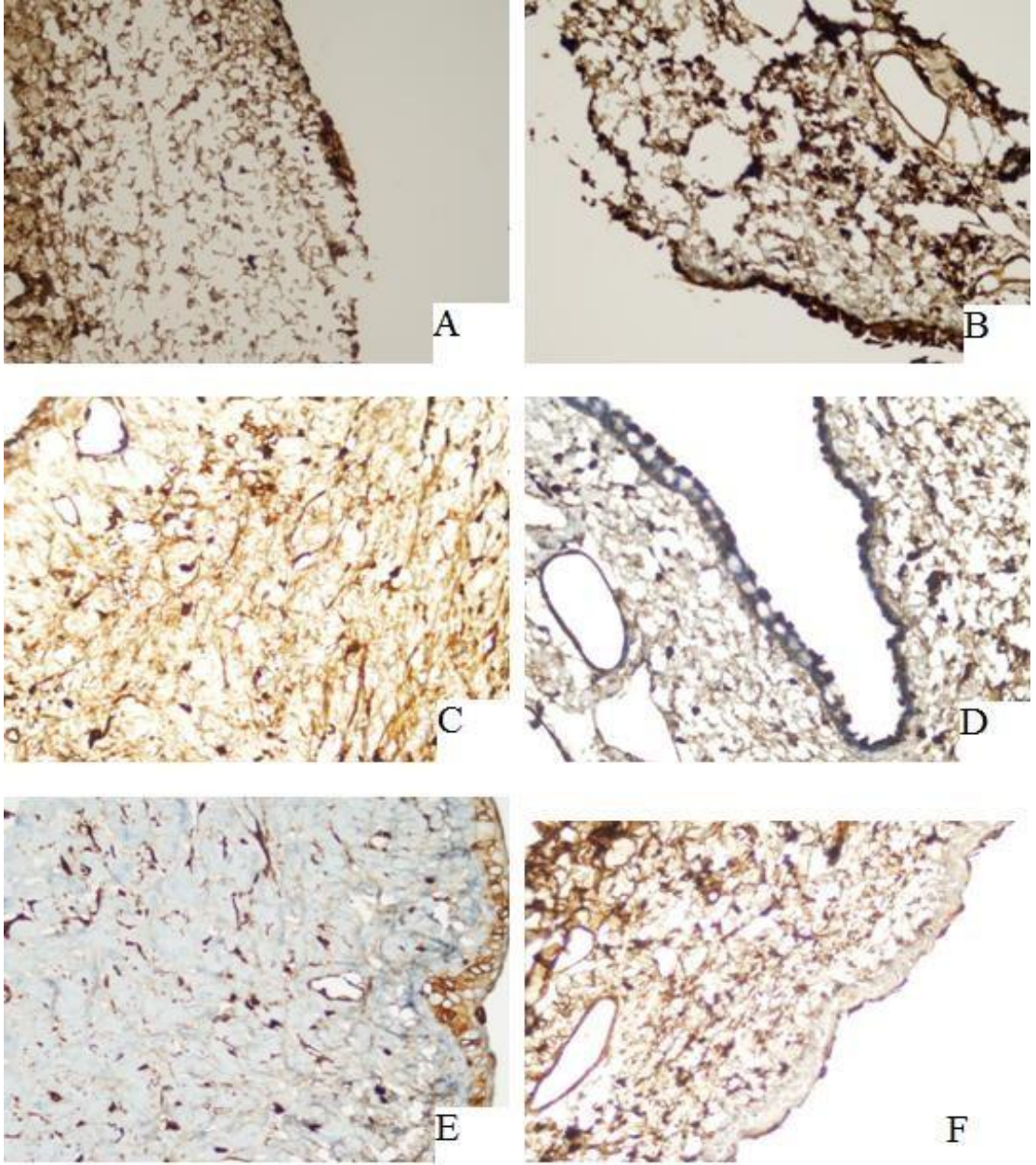
^a Kontrol ile sham grubu karşılaştırıldığında p<0.01.

^b sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.01

TGF- β immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu (p <0.01) (Şekil 2 A,B). Tedavi verilen grupların TGF- β boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi (p<0.01). Tedavi edilen grupların kendi aralarında TGF- β boyanma yoğunluğu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05) (Şekil 2 C-F).

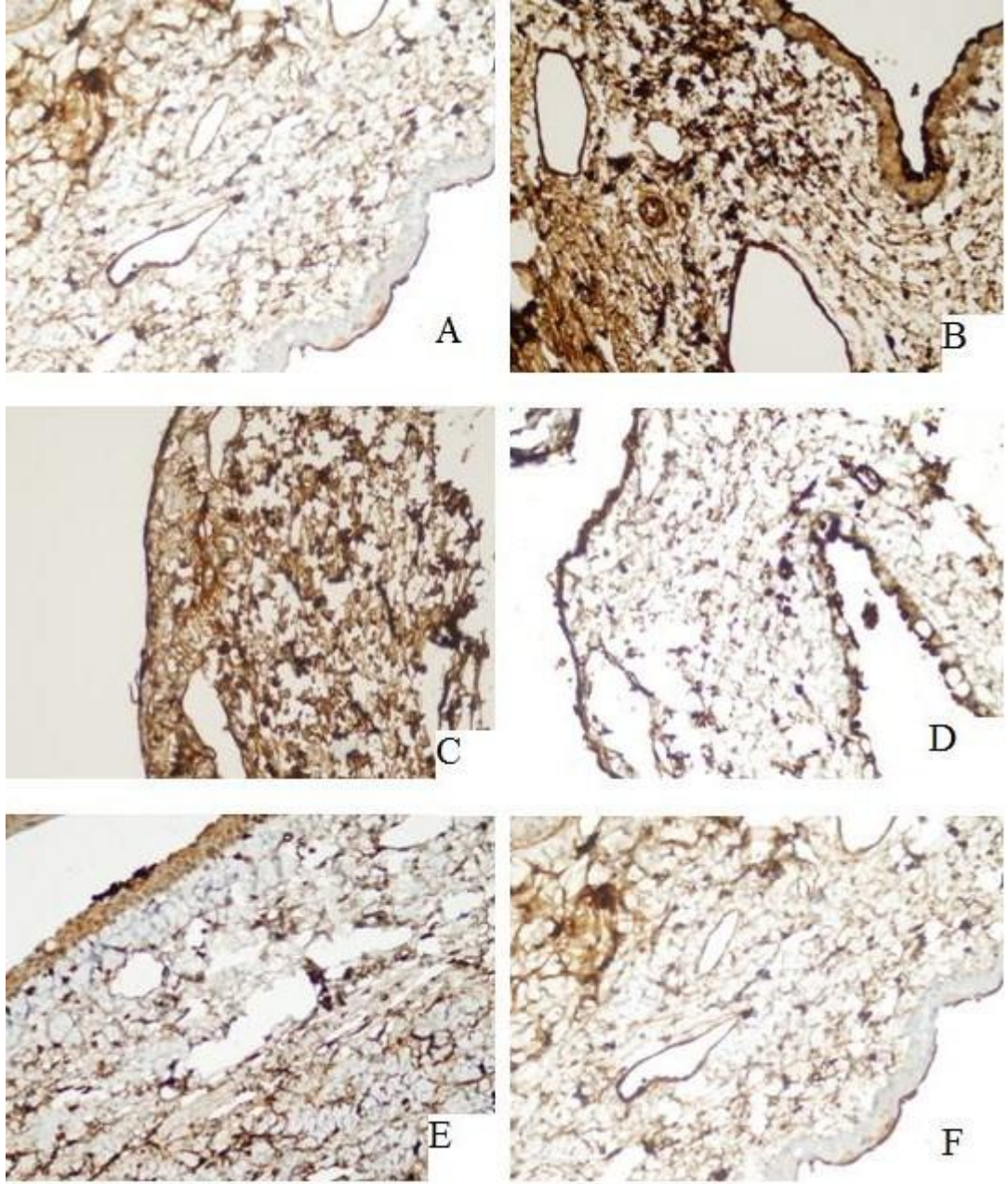
FGF- β immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu (p <0.01) (Şekil 3 A,B). Tedavi verilen grupların FGF- β boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi (p<0.05). Tedavi edilen grupların kendi aralarında FGF- β boyanma yoğunluğu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 3 C-F).

PDGF immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu (p<0.01) (Şekil 4 A,B). Tedavi verilen grupların PDGF boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi (p<0.01). Tedavi edilen grupların kendi aralarında PDGF boyanma yoğunluğu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 4 C-F).



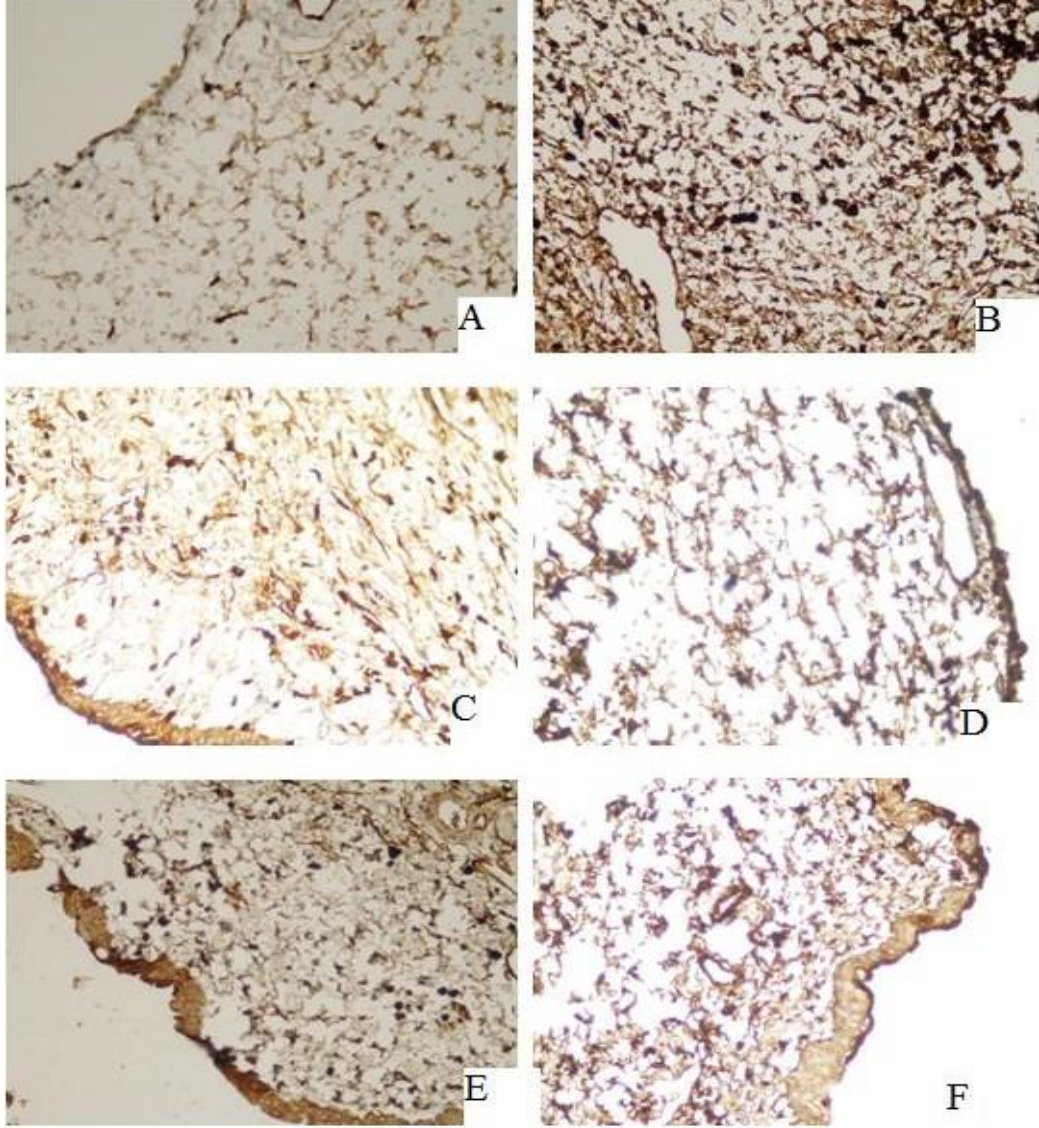
- A. Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- β yoğunluğunun immunohistokimyasal olarak görünümü
B. Sham grubundaki denekte blep bölgesindeki TGF- β yoğunluk artışının immunohistokimyasal olarak görünümü
C. MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
D. İnflksimab grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
E. Rapamisin grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
F. Sunitinib grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü

Şekil 2. Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki TGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü



- A. Kontrol grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF- β yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü
- B. Sham grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF- β yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü
- C. MMC grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- D. İnflksimab grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- E. Rapamisin grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- F. Sunitinib grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF- β yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

Şekil 3. Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki FGF- β boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü



- A. Kontrol grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü
- B. Sham grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü
- C. MMC grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- D. İnfliksımab grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- E. Rapamisin grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- F. Sunitinib grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

Şekil 4. Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki PDGF boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü

4. TARTIŞMA

Glokom dünyada körlük nedenleri arasında katarakt ve YBMD'den sonra 3. sırada yer almaktadır (1). Bu hastalık sinsice ilerleyip görme keskinliği ve GA'yı etkileyene kadar hastalar tarafından farkedilemediğinden tanı ve tedavinin önemi daha da artmaktadır. Buna bağlı olarak hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren medikal veya cerrahi tedavi en kısa sürede uygulanmalıdır. Glokomun neden olduğu körlüğün tedavi ile geri dönmemesi ve GİB kontrolünün en azından şimdilik optik sinir hasarını durdurabilecek tek yöntem olması nedeniyle glokomlu hastalarda GİB'in düşürülerek GA'nın korunması büyük önem kazanmaktadır. Glokom tedavisinin amacı en az komplikasyon veya yan etki ile görme fonksiyonlarını korumak ve GİB'i optik disk ve görme alanı hasarını durduracak noktaya düşürmek olmalıdır. Primer açık açılı glokomlu hastalarda seçilecek tedavi medikal tedavi, laser tedavisi, filtran cerrahi veya bunların kombinasyonlarını içerir. Glokom hastalarındaki ilerleyici glokomatöz optik sinir hasarını medikal tedaviyle önlemek her zaman için mümkün olmamaktadır. Ayrıca bu hastalarda uzun süre ve belki de ömür boyu ilaç kullanma zorunluluğu ekonomik maliyetin yanı sıra ilaca bağımlı olmanın zorluklarını da ortaya çıkarmaktadır. Tedavinin uzunluğu göz önüne alındığında hastaların ilaç tedavisine uyumu zorlaşmakta, özellikle hastalığın önemini kavrayamayan hastalarda ilaçların düzenli kullanımı sorun olmaktadır. Ayrıca tıbbi tedavide tek ilaç kullananlar çoğunlukta olsa dahi çoklu ilaç tedavisinin uygulanma zorlukları açıktır. İlaç tedavisi glokomda her ne kadar ilk seçenek olsa da hasta uyumu, eşlik eden sistemik hastalıklar, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri bu tedavinin başarısını etkilemektedir. Çok düşük miktarda bir hedef GİB değeri gerekliyse ve ilaçla buna ulaşamıyorsa cerrahi tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. İlaç tedavisinin çok önemli bir başka dezavantajı da topikal ilaç kullanımının ileride planlanacak bir cerrahinin başarısızlık olasılığını arttırma riskidir. Uzun süreli medikal tedavinin cerrahi başarısızlık oranını arttırmasının nedeni açık olmamakla birlikte, topikal glokom tedavisinin sonucu olarak artmış konjonktival ve episkleral fibroblast ve enflamatuar hücre sayılarının etkili olabileceği düşünülmektedir (111). Postoperatif subkonjonktival fibrozisin fistülizan cerrahinin yetmezlik nedenlerinden biri olabileceği bilinmektedir (212). Aktive fibroblastlar cerrahi uyarıya aşırı bir

cevap verebilir ve postoperatif fibrozisin daha büyük derecelerde ortaya çıkmasına yol açabilir.

Glokom filtrasyon cerrahisinin glokom tedavisinde birinci seçenek olarak kullanımını her ne kadar yaygın değilse de, erken dönemde yapılan komplikasyonsuz bir filtran cerrahi iyi bir GİB kontrolü sağlarken, ilaçla tedavinin zorluklarından da hastayı kurtarabilir. Yapılan çalışmalarda başarılı bir filtran cerrahinin görmenin korunması ve GİB'in düşürülmesinde medikal veya laserle tedavi seçeneklerine üstünlük sağladığı bildirilmektedir. Diğer yandan, erken cerrahi hastanın ömür boyu medikal tedavi ile korunması mümkün olan görmesini aniden azaltarak hiç istenmeyen bir sonuca da neden olabilir (213).

Filtran cerrahi hastaların yaklaşık %80'inde başarılı olmaktadır (214). GFC, GİB medikal veya laser tedavisiyle kontrol altına alınamıyorsa ve ilerleyici optik sinir hasarı söz konusuysa primer cerrahi prosedürdür. Ancak filtran cerrahi uygulamalarının bir kısmında başarı azalmaktadır. GFC'de başarısızlığa yol açan ana neden cerrahi travma sonrası doğal bir olay olan hızlı yara iyileşmesi ve skar oluşumudur. Filtran cerrahide amaç ön kamara ile subkonjonktival aralık arasında aköz hümanın drenajını sağlayacak olan kontrollü bir fistül oluşturmaktır. Ancak bu fistülün yara iyileşmesi cevabı sonucu oluşan skar dokusu nedeniyle nonfonksiyonel hale gelmesi söz konusudur (114).

Günümüzde trabekülektomi ameliyatı ne kadar az travmatik olursa olsun hızlı iyileşme cevabına yatkın olan hastalarda fistül bölgesinde skar oluşumu ve fistülün nonfonksiyel hale gelmesi riski devam etmektedir. Risk gruplarında preoperatif, peroperatif ve postoperatif çeşitli uygulamalarla skar oluşumu azaltılmaktadır. İyileşme ve skar dokusu oluşumu çeşitli safhalarda yönlendirilebilmesine rağmen çalışmalar iyileşme sürecinin en önemli elemanları olan fibroblastlar üzerine yoğunlaşmıştır. Filtrasyon cerrahisi özellikle kollagen yapımı nedeniyle başarısızlıkla sonuçlandığından yara yeri iyileşmesinin kontrol edilmesinde fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi çok önemli faktördür (6, 7, 114). Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, beta irradyasyon, plazminojen aktivatörleri, kollagen çapraz bağları önleyen beta aminopropionitril, D-penisilamin, antiproliferatif (antineoplastik) etkili olan bleomisin, mitomisin, 5-FU, sitozin arabinozid, doksorubusin, taksol, flaurat, 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 (6). 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 (125, 155). Hücrelerin mikrotübül hareketini engelleyerek fibroblast çoğalması ve proliferasyonunu inhibe eden kolşisin, taksol, vinkristin, vinblastin üzerine olan çalışmalar deneysel düzeydedir, bu ilaçlar sitolojik yapıyı yıkarak skar oluşumunu azaltmaktadır (7). Beta-aminopropionitril, lizil oksidaz inhibisyonuyla yara yerinde kollagen çapraz bağlanmasını bloke ederek gerginlik kuvvetini azaltmaktadır. Penisilamin lizin türevi aldehytlerle kollagen olgunlaşmasını, kollagenin sentezini ve hücre dışına salınmasını engeller. Ancak bu ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (114). Sitozin arabinozid insan ve hayvan fibroblast kültürlerinde fibroblast çoğalmasını 5-FU'e göre 10 kat daha fazla inhibe etmektedir (114). Bleomisin, daunorubisin ve doksorubisin insan doku kültürlerinde ve hayvanlarda GFC'nde kullanılmıştır. Herchler'in yaptığı bir çalışmada bleomisin ve 5-FU intraoperatif olarak uygulanmış ve etkileri karşılaştırılmış, sonuçta bleomisin grubunda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (215). Mitramisin, subkonjonktival veya retinal kanamalara neden olabileceğinden doku kültürlerinde çalışılmıştır ancak gözde kullanım alanı yoktur (215). 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 bir 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). Yara iyileşmesini engellemek amacıyla

kullanılmakta olan rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) pıhtıya spesifik fibrinolitik aktivitesi olan bir serin proteazıdır. Günümüzde rtPA, kan ve fibrin pıhtılarını eritmede ve/veya pars plana vitrektomi, katarakt ve glokom cerrahisi sonrasında membranların eritilmesinde başarıyla kullanılmaktadır (102, 218, 219). Glokom cerrahisinden sonra rtPA sklerostomiye tıkayan veya konjonktivanın altındaki kanama veya fibrin pıhtılarını eritmek için parasentez yapılarak veya subkonjonktival olarak verilebilir. Glokom cerrahisinden sonra en sık görülen komplikasyonlardan olan hifemada ilacın 6-12,5 mikrogramlık dozlarda etkili olduğu ve hifema riskinin azaldığı bildirilmiştir (48). Glokom cerrahisinde rtPA kullanılan entrakapsüler katarakt ekstraksiyonu+trabekülektomi ameliyatlarında, trabekülektomi ameliyatlarında ve glokom implant cerrahisi uygulanan olgularda filtrasyon artışı saptanmıştır (102).

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 (220).

Beta irradyasyon başlangıçta rekurren pterjiumda tedaviye ek olarak (221) ve daha sonraları başarısız GFC'ni önlemek amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda sınırlı başarı kaydedilebilmiştir (222, 223). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise 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 (224).

Anti VEGF'ler de GFC'de kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bevacizumabın operasyon sonrası bleb kenarına 1,25 mL enjeksiyonunun fibrozisi engellediği görülmüştür (225).

Kortikosteroidler GFC'den sonra rutin olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler fosfolipaz A2'i inhibe ederek enflamatuar mediatörlerin sentezini engellemektedir. Ayrıca yüksek dozlarda fibroblast çoğalmasını baskılamaktadır.

Yapılan çalışmalarda steroidlerin lipoksijenaz ve siklooksijenaz yollarını bloke ederek vasküler geçirgenlikte azalma, kemotaksiste, granulosit ve mast hücre degranülasyonunda inhibisyon yaptığı, fibrin oluşumunu engellediği gösterilmiştir (226).

Glokom filtrasyon cerrahisinde MMC 0.2-0.5 mg/mL arasındaki değişken konsantrasyonlarda uygulanmaktadır (85, 86). İlacın sklerayla Tenon arasına uygulanması önerilmektedir. Glokom filtrasyon cerrahisinde farklı uygulama süresi (227) ve farklı dozlarda (167, 168) başarı oranı değişmektedir. Palmer, skleral fleb altına 5 dk. süreyle 0.2 mg/mL MMC uyguladığı 33 yüksek riskli hastada ortalama 15.6 aylık takip sonrasında %84'lük başarı elde etmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlememiştir (167). Skuta ve ark. (166) cerrahi prognozunun kötü olacağı düşünülen olgularda MMC ile 5-FU'yi karşılaştırmış ve 6 aylık takip periyodu sonrasında MMC grubunda GİB'de daha fazla düşme olduğunu ve 5-FU grubunda karşılaşılan korneal epitelyal toksisiteye MMC grubunda hiç rastlanmadığını bildirmişlerdir. Tavşan ve maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda ise hiposellüler bleb kaviteleri gözlenmiş ancak siliyer cisim ve retinada değişiklikler ve skleral incelme izlenmemiştir (126). Mitomisin-C uygulanması sonrası histopatolojik olarak; fibroblastlarda nekroz, atrofi ve azalma, sklera alt tabakalarındaki hücrelerde dejenerasyon izlenmiş ancak hücre aktiviteleri, kollagen ve ara madde yapısında değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca 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 izlenmiştir (7, 114, 167).

Çalışmamızda histopatolojik olarak MMC grubundan alınan sonuçlar değerlendirildiğinde MMC ile fibroblast proliferasyonunun sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görülmüştür. Diğer ilaç grupları ile kıyaslandığında fibroblast sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. MMC grubunda MNH sayısını ise sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi. Diğer ilaç gruplarıyla aralarında bir fark saptanmadı. MMC grubunda TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğunun sham grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edildi. MMC grubunun TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu diğer üç tedavi grubu ile

karşılaştırıldığında ilaç etkinliği olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Oftalmolojik kullanımda MMC hücre göçünü ve ekstraselüler materyal üretimini engellediği, subkonjonktival uygulamalarda tenon kapsülündeki fibroblast apoptozunu indüklediği gösterilmiştir ve çalışmamızdaki sonuçlar da bunu desteklemektedir. MMC ile bu yüksek başarı oranlarına ve GFC’de yoğun kullanılmasına rağmen ilacın cerrahi prognozu kötü olan her olguda kullanılması mümkün değildir, ayrıca MMC insanlar için en karsinojenik 10 maddeden biridir (228). Mitomisin-C’nin, kornea ve konjonktivaya temasla doku hasarı ve nekroz, ön kamaraya sızıntı olursa endotelde toksik etki, korneal ülser, epitele toksik etki, siliyer cisim toksisitesi ile hipotoni, blebte sızıntı, skleral incelme ve perforasyon ve endoftalmi (159, 168, 169) gibi ciddi komplikasyonları olduğu bilinmektedir.

İnfliksımab spesifik TNF- α monoklonal antikordur. İnfliksımab TNF- α ’nın fonksiyonel aktivitesini insan fibroblastlarının, endotel hücrelerinin, nötrofillerin, B/T lenfositlerin ve epitel hücrelerinin kullanıldığı çeşitli in vitro biyoölçümlerde inhibe etmektedir (229). İnfliksımab Behçet hastalığıyla ilişkili panüveitlerde, romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. TNF- α monoklonal antikoru olan infliksımab oküler olarak enflamasyona sekonder gelişen kuru göz semptomlarının tedavisinde ve tiroid orbitopatinin göz bulgularının tedavisinde faydalı bulunmuştur (230, 231). Adan ve ark. (232) yaptıkları çalışmada 23 yaşında diffüz subretinal fibrosis sendromlu bir olguda intravenöz uyguladıkları infliksımabın yeni damar oluşumunu engelleyerek subretinal fibrozisi önlediğini göstermiştir. Pham ve ark. (233) yaptıkları çalışmada periferik ülseratif keratitli Crohn hastası olan 3 olguda intravenöz uygulanan infliksımabın enflamasyonda ve ağrıda azalma, görme keskinliğinde de artış sağladığını bildirmiştir. İnfliksımabın yara iyileşmesini geciktirici etkisinden dolayı cerrahi sonrası skar gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür ve deneysel GFC’de kullanıldığında postoperatif fibrozisin önlenmesinde başarılı bulunmuştur (234).

İnfliksımabın oküler hastalıklardaki olumlu etkileri nedeniyle sistemik yan etkilerini ekarte etmek ve lokal etkisini arttırmak için intravitreal uygulama gündeme gelmiştir. Markomichelakis ve ark. (235) Behçet hastağıyla ilişkili üveiti olan 15 hastaya 1mg/0.05 mL intravitreal infliksımab uygulamışlardır. Hastalarda görme keskinliğinin arttığını ve santral maküler kalınlığın azaldığını rapor etmişlerdir.

İntravitreal infliksimab uygulanan hastaların hiç birinde oküler ve ekstraoküler yan etki görülmemiştir. Farvardin ve ark. (236) konvansiyonel tedaviye cevapsız noninfeksiyöz üveitli 7 hastaya 1.5mg/0.15 mL intravitreal infliksimab uygulamış ve infliksimabın maküla ödemi azalttığını, görme keskinliğini arttırdığını ancak etkisinin geçici olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlara gerek olabileceğini rapor etmişlerdir (237). Theodossiadis ve ark. (195) daha önce ranibizumab tedavisi almış YBMD'si olan 3 hastaya intravitreal infliksimab uygulamış ve görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Wu ve ark. (238) yaptığı retrospektif çalışmada daha önce anti-VEGF tedavisi almış diyabetik maküler ödemi olan 39 gözün 15'ine 1mg/0.05 mL infliksimab, 19'una 2mg/0.1 mL infliksimab, 5'ine ise 2mg/0.1 mL adalimumab intravitreal olarak uygulanmış, infliksimab gruplarında maküla kalınlığının azaldığı, adalimumab grubunda ise değişmediği saptanmıştır. Hiç bir grupta görme keskinliğinde artış saptanmamış ve 2mg infliksimab grubunda şiddetli intraoküler enflamasyon izlenmiştir.

TNF- α 'nın multipl biyolojik fonksiyonlarla birlikte enflamasyon ve hücre sel immün cevapta önemli role sahip olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. TNF- α , monosit ve nötrofiller için kemotaktik bir ajandır, fagositozu, endotele yapışmayı, süperoksit türevlerinin salınımını ve insan endotel doku kültürlerinde prokoagulan aktiviteyi uyarmaktadır. TNF- α , fibroblast ve mezenşial hücrelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollajen sentezini başlatır. Ayrıca IL-1, IL-6, interferon, TGF- β , GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor) ve PDGF gibi sitokinlerin yapımını artırır. Bunların dışında IL-1, IL-6 ve TNF- α epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler. TNF- α , fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu direkt olarak uyararak sağlam ve inflamatuvar dokuların yeniden şekillenmesinde büyüme faktörü etkisi yapar (239). Tüm bu bilgiler TNF- α 'nın hem enflamasyon hem proliferasyon hem de remodeling fazında rol aldığını göstermektedir. İnfliksimabın TNF- α 'yı inaktive ederek TGF- β düzeyini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (240, 241). Çalışmamızda da TGF- β boyanma yoğunluğu infliksimab grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. İnfliksimab ile tedavi edilen grupta TGF- β düzeyinin kontrol grubu düzeylerinde olduğu ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görülmüştür. Bu çalışmada proinflamatuvar bir sitokin olan ve hedef bölge dışı dokulara daha az etkili olduğu

bilinen TNF- α 'nın inhibisyonu ile GFC'de yara iyileşmesi kontrolünü amaçladık. Çalışmamızda gözlemediğimiz kadarıyla infliksimab fibroblast proliferasyonu, mononükleer hücre göçü ve yara iyileşmesindeki önemli mediatörler üzerinde MMC kadar etkili olmaktadır.

TNF- α blokajının diğer antifibroblastik ajanlara (özellikle 5 FU ve MMC'ye) kıyasla oldukça düşük sistemik ve oküler yan etki profiline sahip olduğu bilinmektedir. Sistemik TNF α blokeri tedavisi altında göze ait nadir görülen yan etkiler vardır. Bunlar arasında romatoid artritli bir olguda endojen endofalmit (242), retrobulber optik nörit (243), bilateral multiple molloskum kontagiosum lezyonları (244), romatoid artritli bir hastada sitomegalovirüs retinitidir (245). Bu yan etkiler arasında göze ait kullanımını sınırlayacak patolojilerin nadir sıklıkta olması ve topikal uygulamanın ön planda düşünülmesi gözdeki kullanımını artırıcı niteliktedir. Topikal TNF α blokajının sistemik uygulama ile aynı yan etkileri göstermesi beklenmeyebilir.

Rapamisin organ nakli sonrası reddi engellemek amacıyla kullanılan yeni nesil immünsüpresif bir ajandır. Sirolimus olarak da adlandırılır. Sirolimus streptomyces hygroscopicus isimli bir bakteriden elde edilerek makrolid antifungal bir ajan olarak geliştirilmiştir (246). Fakat immünsüpresif ve antiproliferatif etkisi fark edildikten sonra bu özelliği üzerine yapılan çalışmalar azalmıştır. Sirolimus mTOR inhibitör ailesinin bir üyesi olup diğer immunosüpresiflerden farklı bir mekanizma ile antijen ve IL 2 uyarılmasına cevap olarak oluşan T-lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını önler. Ayrıca antikor üretimini de baskılar. Sirolimus immunosüpresif kompleks oluşturmak üzere hücrelerde immunofilin, FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanır. Sirolimus-FKBP-12 kompleksinin kalsinörin aktivitesi üzerine hiç bir etkisi yoktur. Bu kompleks memelilerde düzenleyici bir kinaz olan "Target of Rapamisin" (TOR)'a bağlanarak aktif hale gelmesini önler. TOR'un aktif hale gelmesinin önlenmesi ile hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçmesi önlenerek sitokine bağlı T-hücre çoğalması baskılanır (247). Sirolimus gastrointestinal sistemden hızlı bir biçimde emilmekte ve 1-2 saat içinde tepe yoğunluğuna ulaşmaktadır (248, 249). Karaciğerde ve ince bağırsakta sitokrom p-450 3A (CYP3A) ile metabolize edilir, hidroksi, demetil ve hidroksidemetili kapsayan yedi majör metaboliti tam kanda tespit edilmiştir. Sirolimus kandaki temel

bileşenidir ve %90'dan daha büyük bir immünsüpresif aktiviteye sahiptir (250). Siklosporinle birlikte kullanıldığında rejeksiyonun engellenmesinde etkin olduğu gösterilmiştir, ama doza bağımlı trombositopeniye sebep olabilmektedir. Böbrekler üzerinde tubulotoksik etkisi vardır. Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları yapabilir. Sirolimus hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemiye yol açabilir. Bu yan etki TOR inhibitörü kullanan hastaların %50 sinde değişik derecelerde görülebilir. Sirolimus kullananlarda enfektif olmayan intersitisyel pnömoni de tarif edilmiştir.

Sirolimus diğer kalsinörin inhibitörlerinden farklı olarak böbrek toksisitesi minimal olduğu için böbrek nakilli hastalarda kullanılmaktadır (251). Sirolimusun hepatik stellat hücre proliferasyonunu baskıladığı da detaylı olarak gösterilmiştir (252, 253). Sirolimus tedavisi ile tuberoz skleroz kompleks hastalığında ve bazı kanser türlerinin (kaposi sarkoma, lenfoma vb.) seyrinde gerileme olduğu görülmüştür (254). Ayrıca sirolimusun antiproliferatif etkisi nedeniyle balon anjiyoplasti sonrası koroner arterlere yerleştirilen koroner stentin tekrar daralmasını engellemek amacıyla ilaçlı stentlerde kullanılmaktadır (255). Fakat bu durum kesinlik kazanmadığı için bu hastalıkların tedavisinde onay almamıştır.

Sirolimus oftalmoljide birçok çalışmaya konu olmuştur. Sen ve ark. (255) kronik aktif ön üveitte subkonjonktival sirolimusun etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları pilot çalışmada, sirolimusun kronik bağı aktif ön üveitte iyi tolere edildiğini ve bu açıdan umut vadettiğini bildirmişlerdir.

Dugel ve ark. (256)'nın yaptığı ve DMÖ tedavisinde intravitreal ve subkonjonktival sirolimusun kullanıldığı Faz I çalışmasında, lokal uygulanan sirolimusun tüm dozlarda iyi tolere edildiği ve minimal sistemik geçişinin olduğu gösterilmiştir (256).

Sirolimus diyabetik retinopatinin gelişiminde etkili birçok büyüme faktörüne VEGF üzerinden tesir etmektedir. Diyabetik maküler ödemli hastalarda subkonjonktival sirolimus enjeksiyonu ile yapılan Faz I/II çalışmasında güvenli olduğu bildirilmiştir (207).

Salas-Prato ve ark. (18)'ın yaptığı bir çalışmada sirolimusun belirgin sitotoksositeye neden olmaksızın in vitro olarak Tenon kapsülündeki fibroblast proliferasyonu üzerine PDGF ve bFGF üzerinden güçlü inhibitör etkisi olduğu

gösterilmiş ve test edilen konsantrasyonların hiçbirinde sitotoksik bulunmadığı bildirilmiştir.

Zhi-chao ve ark. (257) devamlı sirolimus salımı yapan filmi tavşandaki GFC yapılan bölgede enflamatuvar hücre aktivitesini baskıladığını, fibroblast proliferasyonunu ve aktivitesini engellediğini ve fibroblast apoptozisini indüklediğini göstermişlerdir. Çalışmada sirolimusun güvenli ve etkin bir ajan olarak GFC’de antiskatrizan amaçla kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda histopatolojik olarak sirolimus grubundan alınan sonuçlar değerlendirildiğinde intraoperatif 30 ng/mL uygulanan sirolimus ile fibroblast proliferasyonunun sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görülmüştür. Diğer ilaç grupları ile kıyaslandığında fibroblast sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sirolimus grubunun MNH sayısını ise sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Diğer ilaç gruplarıyla aralarında bir fark saptanmamıştır. Sirolimus grubunda TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğunun sham grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Sirolimus grubunun TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldığında ilaç etkinliği olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Potent ve düşük toksisiteye sahip bir makrolid olan sirolimus mTOR inhibisyonu ile kinazların aktivasyonunu önleyen önemli bir kaskadı bloke eder. Bu nedenle hücrel diferansiyasyonun ve gelişiminin blokajında anahtar bir role sahiptir. T lenfosit aktivasyonuna ve sitokin ve antikor üretimini engelleyen bu yolağın inhibisyonu ile etki gösteren sirolimus GFC’de ideal bir antiproliferatif ajan olabilir (257).

Modern onkoloji kanserli hastaların yaşam süresini uzatacak biyolojik hedeflere ve sinyal yollarına etki edecek moleküllerin keşfine odaklanmıştır. Multi-hedefli ajanlar (örn. sunitinib, imatinib yada sorenfenib) birçok reseptör bölgesini ve intraselüler kinazları bloke ederek metastatik renal hücreli karsinomda (mRCC) tek hedefi inhibe eden konvansiyonel kemoterapötiklere göre daha geniş aktivite spektrumuna ulaşmışlardır. Sunitinib malate (Sutent®) multi-hedefli bir ajan olup intraselüler klas III ve klas V reseptörlerine bağlanmada adenosin trifosfat (ATP) ile yarışmaktadır (258).

Sunitinib birçok malignenside etkili olan VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Flt-3, PDGFR- α , PDGFR- β ve c-kit gibi moleküllere karşı etkinlik gösteren küçük bir

moleküldür (258-260). Renal ve gastrointestinal tümörlerde kullanım amaçlı FDA onayı almıştır.

Sunitinib tümöral hücre ölümünü indükleyerek, yeni damar oluşumunu bloke ederek ve varolan tümöre ait damarları tahrip ederek tümör santralinde nekroz ve kavitasyon oluşturur, böylece tümörün büyümesini azaltır ve tümör regresyonuna neden olur. Sunitinibin anti anjiogenik etkileri hem tümör hücreleri hemde endotelial ve perisit hücreleri üzerine olan etkisinden kaynaklanmaktadır. Sunitinib kullanan hastalara yapılan yüksek frekanslı Doppler ekografi ile bir haftalık tedavi sonrası intratümöral damarların progresif olarak kaybolduğu ve tümörün santralindeki nekroza bağlı kavitenin arttığı gösterilmiştir (261). Sunitinibin biyoyararlanımı geniş bir hastalararası değişkenlik gösterir (19). Sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında yapılan farmakokinetik araştırmalar tek doz oral kullanım ile sunitinibin hızla absorbe edildiğini ve 6 ila 12 saat arası maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığını göstermiştir. Ayrıca sunitinib ve onun aktif metaboliti olan SU12662'nin lineer bir farmakokinetiğe ve uzamış bir yarı ömre sahip olduğu gösterilmiştir (262). Biyoyararlanımı yiyecek alımından etkilenmemekte ve farmakokinetik parametreleri tek yada tekrarlayan dozlar arasında anlamlı değişkenlik göstermemektedir. Ayrıca sağlıklı gönüllüler ve kanser hastaları arasında farmakokinetik farklılık gözlenmemiştir. Sunitinib büyük oranda karaciğerde CYP3A4 enzimi ile aktif metaboliti olan SU12662'ye metabolize olmakta ve eliminasyonu primer olarak feçes (%61) ve az oranda renal yolla (%16) olmaktadır (262).

Diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden farklı olarak sunitinibin hücre içine girişi aktif transporta bağlı gibi görünmemektedir. Abrams ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada iki majör ilaç transporu yapan molekül olan Glikoprotein-P ve ABCG 2 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (258). Bu verinin hastalar arası izlenen oral sunitinib alımı sonrası değişkenliği açıklayabileceği düşünülmektedir (262). Diğer anti-VEGF ajanların kullanımında olduğu gibi sunitinibe bağlı kardiyovasküler problemler izlenebilir. Sunitinib tedavisine bağlı reversibl posterior lökoensefalopati bildirilmiştir (264). Bu komplikasyonun izlendiği hastalarda tedavinin kesilmesi ve kan basıncı kontrolü sonrası geri dönüşümlü olabilen kortikal körlük vakaları rapor edilmiştir (260).

Oftalmolojide sunitinibin kullanımına yönelik çalışmalar az sayıda ve yenidir. Farelerde oral olarak kullanılan sunitinib koroidal NV'yi anlamlı olarak azaltmıştır (20). Deneysel korneal NV'yi önlenmesinde topikal uygulanan sunitinib, topikal bevacizumaba oranla daha üstün bulunmuştur (10). Çalışmada kornea epitelinde kazımakla çıkan ve iris yüzeyinde izlenen sarımsı renkli sunitinib depozitleri rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmada ilaçlar sadece topikal olarak uygulanmış ve korneal NV kornea fotoğrafları ile değerlendirilmiş ve histolojik bulgularla desteklenmemiştir.

Güncel benzer bir çalışmada, subkonjonktival ve topikal bevacizumab ve sunitinibin korneal NV üzerindeki etkileri karşılaştırılmış ve etkinliklerinin karşılaştırılmasında biyomikroskopiye ek olarak Hematoksilen Eozin boyaması ile histolojik olarak analiz edilmiş ve immunohistokimyasal olarak CD31 boyanma yoğunlukları değerlendirilmiştir (264). Bu çalışmada sunitinib korneal NV'nin engellenmesinde bevacizumaba göre daha etkin bulunmuştur. Ayrıca sunitinibin topikal uygulanmasının subkonjonktival enjeksiyona göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Subkonjonktival sunitinib uygulanan deneklerin yarısında ve topikal uygulanan deneklerin tamamında 7. günün sonunda kaybolan iris üzerinde sunitinib depozitleri izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da tüm deneklerde gözlenen bu boyanma paterni, birinci haftanın sonunda kayboldu, özellikle inferior iris yüzeyinde sarımsı renkli sunitinib depozitleri olarak gözlendi ve kalıcı renk değişikliği izlenmedi. Bu depozitlerin alta lokalize olması ise bunun yerçekimi etkisine bağlı olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu topikal uygulanan sunitinibin intraoküler geçişinin de olduğunu göstermektedir. Bu bulgu göziçi NV'nin izlendiği rubeozis iridis, eksüdatif YBMD ve proliferatif diyabetik retinopati gibi hastalıklarda klinik kullanımı açısından büyük yarar sağlayabilir. Önceki çalışmada (10) rapor edilen korneal birikim ise çalışmamızda izlenmedi. Başka bir çalışmada fare gözlerinde oluşturulan korneal NV'da PDGF sinyal yolu inhibisyonu ile perisit kaybı ve azalmış damar dansitesi izlenmiştir (265).

Sunitinibin oküler toksisitesini araştıran bir çalışmada (266), invitro hücre kültürüne 12.5 ve 25 mg/mL sunitinib solusyonu uygulanmış ve sunitinibin bu dozlarının toksik bulunmadığı bildirilmiştir. Bu doz değerleri sırasıyla çalışmamızda kullandığımız topikal sunitinib dozunun 25 kat ve 50 katına denk gelmektedir. İn

vivo modelde intravitreal uygulanan 12.5 mg/mL sunitinib toksik etki göstermemiştir. Bununla birlikte intravitreal 25 mg/mL dozunun ışık mikroskopisinde fotoreseptör hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızda kullandığımız sunitinib dozunun oküler yüzeye zarar verme açısından çok zayıf olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda histopatolojik olarak sunitinib grubundan alınan sonuçlar değerlendirildiğinde postoperatif topikal 0,5mg/mL uygulanan sunitinib ile fibroblast proliferasyonunun sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görüldü. Diğer ilaç grupları ile kıyaslandığında fibroblast sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Sunitinib grubunun MNH sayısını ise sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi, diğer ilaç gruplarıyla aralarında bir fark saptanmadı. Sunitinib grubunda TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğunun sham grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edildi. Sunitinib grubunun TGF- β , FGF- β ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldığında ilaç etkinliği açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. GFC sonrası hem konjonktiva altı alandaki fibroblast proliferasyonu hem de cerrahi sahada gelişecek anjiogenez açılan fistülün devamlılığı üzerinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle kullanılacak antiproliferatif ajanın antifibrotik etkisine ilaveten antianjiogenez etkisinin de olması cerrahi sonrası daha az skar gelişimi beklenebileceğini düşündürmektedir. Multi-hedefli bir ajan olan sunitinib, birçok reseptör bölgesini ve intraselüler kinazları (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Flt-3, PDGFR- α , PDGFR- β ve c-kit gibi molekülleri) bloke ederek cerrahi alanda potansiyel antiproliferatif etkiye sahiptir ve çalışmamızdaki bulgularda bunu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak denilebilir ki, glokom cerrahisinde sonuçların yüz güldürücü olabilmesi yara iyileşme sürecinin kontrol edilebilmesinden geçmektedir. Bu amaçla antifibroblastik etkiye sahip olduğu düşünülen pek çok ajan klinik ve deneysel olarak uygulanmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri olan antimetabolitler ciddi oküler yan etkilere sahiptir. Antimetabolitlerin (özellikle MMC) uzun süre devam eden etkileri ve hedef saha dışındaki normal komşu hücrelere de benzer etki göstermeleri glokom cerrahisinde kullanımlarını sınırlamaktadır. Günümüzde kullanılan antimetabolitler kadar etkin olan, aynı zamanda komşu hücreleri etkilemeyen selektif

ve biyolojik yeni ajanların bulunması ciddi komplikasyonların azalması açısından da gereklidir. Sirolimus, infliksimab ve sunitinib hem enflamasyonu engelleyici ve immunsupresyon yapıcı etkileriyle hem de fibroblast aktivasyonunu engelleyerek yara yeri iyileşmesini geciktirebilirler. Çalışmamızda kullandığımız dört ilaçta benzer histopatolojik etkinliğe sahip bulunmuştur. Yara yeri iyileşmesinde immunohistokimyasal olarak her dört ilacın da benzer etkileri olduğu saptandı. Glokom filtrasyon cerrahisinde günümüzde kullanılmakta olan anti-metabolitlerin ciddi yan etkileri göz önüne alındığında sirolimus, infliksimab ve sunitinib güvenli ve etkili alternatif ilaçlar olabilir. Ancak tavşan ve insan gözleri arasındaki mevcut farklılıklardan dolayı ilaç uygulamaları arasında farklı sonuçlar elde edilebileceği ve bu yöntemleri karşılaştıran geniş klinik çalışmaların bulunmayışı nedeniyle sirolimus, infliksimab ve sunitinibin klinikte glokom cerrahisinde rutin olarak kullanılması henüz mümkün değildir. Bunun için daha kapsamlı in vivo ve in vitro çalışmalar gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Quigley H. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-393.
2. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA, Lee DA, Wilson MR, Wand M, Denny M, Taylor F, (eds). Introduction and definitions, Chapter 1, Glaucoma, Section 10, Basic and Clinical Science Course, San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1999-2000: 7.
3. Migdal C, Gregory W, Hitchings RA. Long term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1994; 101: 1651- 1656.
4. Fellman RL. Trabeculectomy. *Ophthalmology*. M Yanoff ve JS Duker (Eds). Barcelona: Mosby, 2004: 1-10.
5. 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.
6. Khaw PT, Occeleston NL, Schutz G. Activation and suppression of fibroblast function. *Eye* 1994; 8: 188-195.
7. Palmberg P. Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin. *Ophthalmol Clin North America* 1995; 8: 365-381.
8. Atreides SP, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44: 61–106.
9. Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 152–170.
10. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-346.
11. Yamamoto T, Varani J, Soong HK. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; 97: 1202–1210.

12. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693–1698.
13. Crowston JG, Akbar AN, Constable PH, Occeleston NL, Daniels JT, Khaw PT, et al. Antimetabolite induced apoptosis in Tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 449-454.
14. Seah SK, Prata JA Jr, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK. Hypotony following trabeculectomy. *J Glaucoma* 1995; 4: 73.
15. Parrish R, Minckler D. Late endophthalmitis: filtering surgery time bomb? *Ophthalmology* 1996; 103: 1167-1168.
16. 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.
17. Seibold Leonard K. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 126-128.
18. Salas-Prato M, Assalian A, Mehdi AZ, Duperre J, Thompson P, Brazeau P. Inhibition by rapamycin of PDGF- and bFGF induced human Tenon fibroblast proliferation in vitro. *J Glaucoma* 1996; 5: 54-59.
19. Mendel DB, Laird AD, Xin X. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337.
20. Takahashi H, Obata R, Tamaki I. A novel vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibitor, SU11248, suppresses choroidal neovascularization in vivo. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22: 213–218.
21. Prescribing information for Remicade for IV injection. USA: Malvern, 1999: 136-146.
22. Stamper RL, Liberman MF, Drake MV. Primary open-angle glaucoma. *Becker & Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. 7th Edition. Mosby. St Louis-Missouri, 1999:286-316

23. Gedde SJ, Budenz DL, Anderson DR. Primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. Atlas of Ophthalmol. Richard K Parrish II, (editors). Philadelphia: Current Medicine, 1999: 187-188.
24. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992; 99: 1499-1504.
25. Harasymowycz P, Fansi AK, Papamatheakis D. Screening for primary open-angle glaucoma in the developed World: Are we there yet? Can J Ophthalmol 2005; 40: 477-486.
26. Turaçlı ME. Acık acılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktorleri. T Klin Oftalmol 2004; 13: 1-5.
27. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey 1991; 266: 369-374.
28. Mukesh BN, Mc Carty CA, Raitj L, Taylor HR. Five year incidence of open angle glaucoma, the visual impairment project glaucoma. Ophthalmology 2002; 109: 1047-1051.
29. Mills RP, Budenz DL, Lee PP. Categorizing the stage of glaucoma from prediagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol. 2006; 141: 24-30.
30. Turaçlı ME. Primer Acık Acılı Glokom. Tamcelik N, (editors). Glokom. Turk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları. Birinci Baskı. İstanbul: Epsilon, 2009; 233-247.
31. Van Buskirk ME, Cioffi AG. Predicted outcome from hypotensive therapy for glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1993; 116: 636-640.
32. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Der intraokulare Druck gesunder menschlicher augen. Klinik Monatsbl Augenheilkd 1958; 133: 662-670.
33. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statical features and the effect of age, sex and family history of glaucoma. Arch Ophthalmol 1965; 73: 11-18.

34. Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966; 55: 570-586.
35. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004; 363: 1711-20.
36. Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. *J Genet* 2009; 88: 451-67.
37. Sohn S, Hur W, Choi YR, Chung YS, Ki CS, Kee C. Little evidence for association of the glaucoma gene MYOC with open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 639-642.
38. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 918-924.
39. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2010–2015.
40. Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1992; 2: 33-35.
41. Chihara E, Liu X, Dong J, Takashima Y, Akimoto M, Hangai M, et al. Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 1997; 211: 66-71.
42. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 644–649.
43. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disk morphology in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 174–180.
44. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 191-221.
45. Elwyn H. Calcified carotid artery with atrophy of the optic nerve, cupping and low tension. *Arch Ophthalmol* 1940; 24: 476-478.

46. Lyons-Wait VA, Anderson SF, Townsend JC. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optom Vis Sci* 2002; 79: 353-362.
47. 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: 575-577.
48. Chisholm IA, Stead S. Plasma lipid patterns in patients with suspected glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1988; 23: 164-167.
49. 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.
50. Bechettille 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.
51. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stümpfig D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 31: 677-680.
52. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 954-959.
53. Caprioli J, Coleman AL. Perspective Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 704-712.
54. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 73-78.
55. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85-93.
56. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, EMGT Group, et al. Predictors of long term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 1965-1972.

57. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 10-16.
58. 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; 22: 19-25.
59. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S, et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open angle glaucoma or normal tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 380-385.
60. 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.
61. Bojic L, Mandic Z, Bukovic D. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma. *Coll Antropol* 2002; 26: 589-593.
62. Bojic L, Skare-Librenjak L. Circulating platelet aggregates in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1998; 22: 151-154.
63. Matsumoto M, Matsubishi H, Nakazawa M. Normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma associated with increased platelet aggregation. *Tohoku J Exp Med* 2001; 193: 293-299.
64. 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.
65. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996; 103: 1271-1275.
66. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 743-747.
67. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary-open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714-720.

68. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure and primary open angle glaucoma in the Baltimore eye survey. *Ophthalmology* 1995; 102: 48-53.
69. 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.
70. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open angle glaucoma associated with graves disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 613-617.
71. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002; 47: 165-168.
72. Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pathogenesis of parkinson's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 657-662.
73. Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P, Papastergiou G, Miller JJ, Johnson MH, Chaudhary BA. Sleep disorders: a risk factor for normaltension glaucoma? *J Glaucoma* 2001; 10: 177-183.
74. 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.
75. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 1009-1012.
76. 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.
77. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 232. Kısım, Hangi tedavi glokomda kullanılmalı. (Çeviri Editörü; Bavbek T s.1539-1542), 2. Basım, Ankara: 2007.
78. Derich RC. Cholinergic agents: Morrison JC, Pollack IP, (editors). *Glaucoma science And practice*. New York: Thieme, 2003; 44: 383-390 44

79. 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: American Academy of Ophthalmology, 1999-2000: 104-113.
80. Epstein DL. Medications used chronic glaucoma therapy. the miotics. Chandler and Grant's Glaucoma. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 153-163.
81. Gross RL. Current medical management of glaucoma in yanoff-duker. Ophthalmology 1998; 12: 24 1-8.
82. Yalvaç I, Önal M, Glokom, Bölüm 11, Temel Göz Hastalıkları, 1. Baskı, Aydın P, Akova YA (editörler), Ankara: Güneş Kitabevi, 2001, 259-285.
83. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. Semin Ophthalmol 1999; 14: 114-123.
84. Lawlor D, Toris CB, Camras CB. Prostaglandin analogs. Morrison JC, Pollack IP, (eds). Glaucoma science and practice. New York: Thieme, 2003: 391-398.
85. Suyugül N, Glokomda yeni ilaçlar, Hasanreisioğlu B, Kural G, Duman S, (eds). XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu (Klinik Uygulamalı Glokom), Ankara, Yıldırım Basımevi, 1992: 9-23.
86. Collignon NJ, Collignon-Brach JD. Effect of topical beta blockers on human retinal Vessels diameters. Int oph 1997; 21: 199-203.
87. Bronj A, Chidlow G, Melena J, Osborne NN. Beta blockers in the treatment of glaucoma. Orgul S, Flammer J, (editors). Pharmacotherapy in Glaucoma. Bern: Verlag Hans Huber, 2000: 79-113.
88. 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.
89. Gieser SC, Juzych M, Robin AL, Schwartz GF. Clinical pharmacology of adrenergic drugs. Ritch R, Shields B, Krupin T, (editors). The Glaucomas. chapter 68, Mosby, st. Louis 1996: 1425-1448.

90. Williams GC, Orengo-Nania S, Gross RL. incidence of brimonidine allergy in patients previously allergic to apraclonidine. *J Glaucoma* 2000; 9: 235-238.
91. Aslanides IM. Bilateral optic disc oedema associated with latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 673.
92. Fine B. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966; 70: 777.
93. Mutlu Z, Trabekülektomi Ameliyatının Uzun Dönem Sonuçları. Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1995.
94. Kanski JJ. The glaucomas. Chapter 6. *Clinical Ophthalmology*. 4th Edition, London: Butterworth-Heinemann, 1999: 183-262.
95. Dural A, Açık Açılı Glokomlu Olgularda Trabekülektomi Ameliyatının Başarısı Üzerine Etkili Faktörlerin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1996.
96. 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.
97. 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.
98. Sipahier A, Değişik Glokom Tiplerindeki Trabekülektomi Sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1999: 51.
99. 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.
100. Doyle JW, Smith MF. Complications of glaucoma surgery and their management. *Ophthalmology*. Yanoff M, Duker JS (editors). Barcelona: Mosby, 200: 1-6.

101. 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.
102. Lundy DC, Sidoti P, Winarko T, Minckler D, Heuer DK. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery: indications, effectiveness and complications. *Ophthalmology* 1996; 103: 269-273.
103. Smith MF, Doyle JW. Use of oversized bandage soft contact lenses in the management of early hypotony following filtration surgery. *Ophthalmic Surg Las* 1996; 27: 417-421.
104. Osher RH, Cionni RJ, Cohen JS. Re-forming the flat anterior chamber with Healon. *J Cataract Refractive Surg* 1996; 22: 411-415.
105. Asrani SG, Wilensky JT. Management of bleb leaks after glaucoma filtering surgery. Use of autologous fibrin tissue glue as an alternative. *Ophthalmology* 1996; 103: 294-298.
106. Beckman RL, Solinski SJ, Greff LJ, Oates DC, Smith TJ, Simmons RJ. Bandage contact lens augmentation of 5-fluorouracil treatment in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmic Surg* 1991; 22: 563-564.
107. Lynch MG, Roesch M, Brown RH. Remodeling filtering blebs with the neodymium: YAG laser. *Ophthalmology* 1996; 103: 1700-1705.
108. Wise JB. Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 827-830
109. Duker JS, Schuman JS. Successful surgical treatment of hypotony maculopathy following trabeculectomy with topical mitomycin C. *Ophthalmic Surg* 1994; 25: 463-465.
110. Lavin MJ, Wormald RPL, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1543-1548.
111. Sherwood MB, Grierson I, Milar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's Capsule in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1989; 96: 327-335.

112. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1446-1454.
113. Mwanza JC, Kabasele PM. Trabeculectomy with and without mitomycin-C in a black African population. *Eur J Ophthalmol* 2001;11: 261-263.
114. Reder JE, Parrish RK. Update of adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North America* 1991; 4: 861-888.
115. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK. II. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984; 91: 1242.
116. Parrish II RK, Folberg R, Wound healing in glaucoma surgery, Chapter 81, *Glaucoma Surgery, Part 7, Glaucoma Therapy, Volume 3, The Glaucomas*, 2nd Edition, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (editors). St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1996: 1633-1651.
117. Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 168-173.
118. Herschler J, Litinsky SM, Shaffer RN. Surgical treatment of glaucoma in the aphakic patient. *Current Concepts in Cataract Surgery*. JM Emery (editors). Selected Proceedings of the Fifth Biennial Cataract Surgical Congress. CV Mosby, St. Louis, 1978: 42.
119. Herschler J. The inhibitory factor in aqueous humor. *Vision Res* 1981; 21: 163.
120. Kolker AE, Hetherington J. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the Glaucomas. 5. Ed. CV Mosby, St. Louis, 1983; 509.
121. Boucek RJ. Factors affecting wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 1984; 17: 243.
122. Paul J. Lama, Robert DF. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-345.
123. Clark RAF, Colvin RB. Wound Repair. Plasma Fibronectin: Structure and function. J McDonagh (editor). New York: Marcel Dekker, 1985.

124. Turaçlı ME. Glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörleri. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji 1994; 3: 142-147.
125. Turaçlı ME. Kombine glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörlerinin kullanımı. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji 1997; 6: 280-290.
126. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 530-550.
127. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, MaCauley S, Van Setten G, Chegini N. Growth factors and ocular wound healing. *Eye* 1994; 8: 184-187.
128. 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.
129. 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.
130. Singh G, Foster CS. Epidermal growth factor in alkali-burned corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 802-807.
131. 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. *J Biol Chem* 1996; 271: 29822-29829.
132. 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: 63-72.
133. 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. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 113-129.
134. 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.

135. Song QH, Klepeis VE, Nugent MA, Trinkaus-Randall. TGF-beta1 regulates TGF-beta1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing. *Mol Pathol* 2002; 55: 164-176.
136. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio RJr, Hong JW, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 625-637.
137. 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.
138. Li D, Tseng SC. Differential regulation of keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor/scatter factor by different cytokines in human corneal and limbal fibroblasts. *J Cell Physiol* 1997; 172: 361-372.
139. Jones, SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-5567.
140. Jester JV, Huang J, Petroll WM, Cavanagh HD. TGF beta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGF beta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res* 2002; 75: 645-657.
141. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME: Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76: 2003–2011.
142. 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.
143. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J Clin Invest* 1984; 74: 1112–1116.
144. 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 NZ J Ophthalmol* 1999; 27: 37-44.

145. 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.
146. 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.
147. Senger DR, Ledbetter SR, Claffey KP, Papadopoulos-Sergiou A, Peruzzi CA, Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the α 5 β 3 integrin, osteopontin and thrombin. *Am J Pathol* 1996; 149: 293-305.
148. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, Winer J, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem* 1991; 47: 211-218.
149. 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.
150. Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor; biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1349-1357
151. 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. *Science* 1992; 255: 989-991.
152. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUMB Life* 2001; 52: 61-66.
153. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.
154. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination antivasular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.

155. Giangiaco­mo J, Dueker DK, Adelstein EH. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. Arch Ophthalmol 1986; 104: 838.
156. Weinreb RN. Adjusting the dose of 5-Fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. Ophthalmology 1987; 94: 564-570.
157. 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.
158. Caronia RM, Liebmann JM, Friedman R, Cohen H, Ritch R. Trabeculectomy at the inferior limbus. Arch Ophthalmol 1996; 114: 387-391.
159. Jampel HD. Antifibrosis drugs in filtration surgery. Glaucoma: Decision Making in Therapy. Bucci MG (editor). Milano: Springer-Verlag, 1996: 233-237.
160. Suñer IJ, Greenfield DS, Miller MP, Nicoleta MT, Palmberg PF. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. Ophthalmology discussion 214-5 1997; 104: 207-214.
161. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by lokal application of mitomycin-C. Trans Asia-Pacif Acad Ophthalmol 1983; 9: 172.
162. Tahery MM, Lee DA. Review. Pharmacologic control of wound healing in glaucoma filtration surgery. J Ocular Pharmacol 1989; 5: 155.
163. 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.
164. Ando H, Ido T, Kawai Y, Yamamoto T, Kitaxawa Y. Inhibition of corneal epithelial wound healing. Ophthalmology 1992; 99: 1809-1814.
165. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. Ophthalmology 1991; 98: 317-321.

166. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992; 99: 438-445.
167. Turaçlı ME, Gündüz K, Aktan G, Sencer H. Trabeculectomy with mitomycin C: An electron microscopic and clinical study. *Int Ophthalmol* 1996; 19: 337-346.
168. Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 943-949.
169. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, Skuta GL. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 1996; 103: 650-656.
170. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, Greenfield DS, Feuer W, Liebmann JM, Ritch R. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 338-342.
171. 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.
172. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 433-439.
173. Boudreau N, Simpson CJ, Werb Z, Bissel MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science* 1995; 267: 891-893.
174. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 235-240.
175. Tseng SCG, Li DQ, Ma X. Down-regulation of TGF- β 1, β 2, β 3, and TGG- β receptor II expression in human corneal fibroblasts by amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 428.
176. Talmi YP, Sigler L, Inge E. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta* 1991; 12: 285-288.

177. Budenz DL, Barton K, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 580-588.
178. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 748-752.
179. Adds PJ, Hunt C, Hartley S. Bacterial contamination of amniotic membrane. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 228-230.
180. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
181. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: 43-47.
182. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
183. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
184. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
185. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bavacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.
186. 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.
187. Kahook MY. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 399-403

- 188.** Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGFbeta/Smad signaling system. *EMBO J* 2000; 19: 1745-1754.
- 189.** Mietz H, Krieglstein GK. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32: 358-369.
- 190.** Isaji M, Kikuchi S, Miyata H, Ajisawa Y, Araki-Inazawa K, Tsukamoto Y, Amano Y. Inhibitory effects of tranilast on the proliferation and functions of human pterygium-derived fibroblasts. *Cornea* 2000; 19: 364-368.
- 191.** Chihara E, Dong J, Ochiai H, Hamada S. Effects of tranilast on filtering blebs: a pilot study. *J Glaucoma* 2002; 11: 127-133.
- 192.** Riazi-Esfahani M, Peyman GA, Aydin E, Kazi AA, Kivilcim M, Sanders DR. Prevention of corneal neovascularization: evaluation of various commercially available compounds in an experimental rat model. *Cornea* 2006; 25: 801-805.
- 193.** Saw VP, Cornelius N, Salama AD, Pusey C, Lightman SL. Infliximab therapy for aggressive mooren ulceration. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 734.
- 194.** Gardiner TA, Gibson DS, de Gooyer TE, de la Cruz VF, McDonald DM, Stitt AW. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2005; 166: 637-644.
- 195.** Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfrikakis PP, Vergados IA, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 825-830.
- 196.** Olson JL, Courtney RJ, Mandava N. Intravitreal infliximab and choroidal neovascularization in an animal model. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1221-1224.
- 197.** Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69.
- 198.** Tran A, Tréluyer JM, Rey E, Barbet J, Ferracci G, d'Athis P, et al. Protective effect of stiripentol on acetaminophen-Induced hepatotoxicity in rat. *Toxicolog Applied Pharmacol* 2001; 170: 145-152.

199. Mathis AS, Jin S, Friedman GS, Peng F, Carl SM, Knipp GT. The pharmacodynamic effects of sirolimus and sirolimus-calcineurin inhibitor combinations on macrophage scavenger and nuclear hormone receptors. *J Pharm Sci* 2007; 96: 209-222.
200. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wüthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 598-604.
201. Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998; 31: 335-340.
202. Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 660-665.
203. Napoli KL, Taylor PJ. From beach to bedside: history of the development of sirolimus. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 559-586.
204. Kasukabe T, Okabe-Kado J, Kato N, Sassa T, Honma Y. Effects of combined treatment with rapamycine and cotylenin A, a novel differentiation- inducing agent, on human breast carcinoma MCF-7 cells and xenografts; *Breast Cancer Res* 2005; 7: 1097-1110.
205. Krishnadev N, Forooghian F, Cukras C, Wong W, Saligan L, Chew EY, et al Subconjunctival sirolimus in the treatment of diabetic macular edema *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1627-1633.
206. Bridges AJ. Chemical Inhibitors of Protein Kinases. *Chem Rev* 2001; 101: 2541-2571.
207. Traxler P, Lydon, N, Recent Advances in Protein Tyrosine kinase Inhibitors. *Drugs of the Future* 1995; 20: 1261-1274.
208. Grimaldi AM, Guida T, D'attino R, Perrotta E, Otero M, Masala A, Carteni G. Sunitinib: bridging present and future cancer treatment. *Annals Oncology* 2007; 18: 31-34.

- 209.** Anonim. How Does Sutent Work?, http://www.sutent.com/GIST/gist_how_sutent_works.aspx , Erişim Tarihi: 9 Eylül 2010.
- 210.** Pérez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Lledó-Riquelme M, Javaloy J, Alió 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.
- 211.** Kundendu AB, Raghu R, Kapaettu S. The role of basic fibroblast growth factor in oral submucous fibrosis pathogenesis. *J. Oral Pathol Med* 2008; 37: 402–411
- 212.** Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol* 1987; 32: 149-170.
- 213.** Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, et al. Probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 2099-2104.
- 214.** Migdal C, Hitchings R. The role of early surgery for open angle glaucoma. Caprioli J, (editor). *Contemporary issues in glaucoma. Ophthalmol Clin North Am* 1991; 4: 853-859.
- 215.** Lee DA, Lee TC, Cortes AE, Kitada S. Effects of mithramycin, mitomycin, daunorubicin and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 99: 666-671.
- 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.** Turaçlı ME, Gündüz K, Aktan G, Sencer H. Trabeculectomy with mitomycin-c and cyclosporin A as antimetabolites: A controlled prospective clinical and electron microscopic study. *Asia-Pasific J Ophthalmol* 1996; 8: 25-31.
- 218.** Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, Han DP. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology* 1990; 97: 184-189.

219. Lesser GR, Osher RH, Whipple D. Treatment of anterior chamber fibrin following cataract surgery with tissue plasminogen activator. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19: 301-305.
220. 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.
221. Hilgers JHC. Strontium 90 beta-irradiation, cataractogenicity, and pterygium recurrence, results of a postirradiational survey five to six years after treatment. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 329-333.
222. Cameron ME. Beta irradiation as an adjunct to surgery in refractory glaucoma. *Trans Aust Coll Ophthalmol* 1970; 2: 53-60.
223. Miller M H, Grierson I, Unger W G, Hitchings RA. Lack of beneficial effect of intensive topical steroids and beta irradiation of eyes undergoing repeat trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 1987; 18: 508-512.
224. Mietz H, Chevez-Barrios P, Feldman R M, Lieberman MW. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 816-820.
225. Farnaz M, Rohit V, Le TL, Jignesh GP, Laurie D, Ana A, Dean E. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Investigative Ophthalmology and Visoal Science* 2009; 50: 3233-3237
226. Santamaria J. Steroidal agents: their systemic and ocular complications. *Ocul Inflam Ther* 1983; 1: 19-26.
227. Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1995; 102: 84-90.
228. Yodaiken RE, Bennett D. Osha work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1193-1204.
229. Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, Le J, Woulfe DS, Probert L, et al. The Mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and

protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine* 1995; 7: 15-25.

230. Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea* 2012; 31: 25-31.
231. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005; 24: 117-119.
232. Adan A, Sanmarti R, Burés A, Casaroli-Marano RP. Successful treatment with infliximab in a patient with Diffuse Subretinal Fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 533-534.
233. Pham M, Chow CC, Badawi D, Tu EY. Use of infliximab in the treatment of peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 183-188.
234. Uçar D, Ocañoğlu Ö, Solakoğlu S. Tavşan gözlerinde cerrahi yara iyileşme sürecinde lokal TNF-alfa inhibisyonunun konjonktiva ve Tenon fibroblast aktivitesine etkisinin histolojik olarak incelenmesi (Deneysel ön çalışma). *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2009; 39: 197-204.
235. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 534-541.
236. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010; 30: 1530-1535.
237. Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 628-631.
238. Wu L, Hernandez-Bogantes E, Roca JA, Arevalo JF, Barraza K, Lasave AF. Intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2011; 31: 298-303.

- 239.** Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur J Biochem* 1991; 202: 3-14.
- 240.** Staroslawska E, Czarnocki KJ, Koziol-Montewka M, Donica H, Magrys A. Effect of infliximab on the levels of TNF- α and TGF- β in the whole blood cultures of irradiated patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 291-297.
- 241.** Regatieri CV, Dreyfuss JL, Melo GB, Lavinsky D, Farah ME, Nader HB. Dual role of intravitreal infliximab in experimental choroidal neovascularization: effect on the expression of sulfated glycosaminoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5487-5494.
- 242.** Agarwal PK, Gallagher M, Murphy E, Viridi M. Endogenous endophthalmitis in a rheumatoid patient on tumor necrosis factor α blocker. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 230-232.
- 243.** Bidaguren A, Müller-Thyssen A, Blanco A, Mendicute J, Ubeda M. Retrobulbar optic neuritis associated with Infliximab. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 82: 109-112.
- 244.** Cursiefen C, Grunke M, Dechant C, Antoni C, Junemann A, Holbach LM. Multiple bilateral eyelid molluscum contagiosum lesions associated with TNF α -antibody and methotrexate therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 270-271.
- 245.** Haerter G, Manfras BJ, de Jong-Hesse Y, Wilts H, Mertens T, Kern P, Schmitt M. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor α antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 88-94.
- 246.** Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. *J Antibiot* 1975; 28: 721-726.
- 247.** Sehgal SN, Bansback CC. Rapamycin: in vitro profile of a new immunosuppressive macrolide. *Ann NY Acad Sci* 1993; 685: 58-67
- 248.** Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997; 55: 48-51.
- 249.** Martel RR, Klicius J, Galet S. Inhibition of immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 1977; 55: 48-51.

250. Lampen A, Zhang Y, Hackbarth I, Benet LZ. Metabolism and transport of the macrolide immunosuppressant sirolimus in the small intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 1104-1112.
251. McAlister VC, Mahalati K, Peltekian KM. A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 346-50.
252. Zhu J, Wu J, Frizell E. Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation in vitro and limits fibrogenesis in an in vivo model of liver fibrosis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1198-1204.
253. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006; 355: 1949-1952.
254. Chan S. Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1420-1424.
255. Sen HN, Larson TA, Meleth AD, Smith WM, Nussenblatt RB. Subconjunctival Sirolimus for the Treatment of Chronic Active Anterior Uveitis: Results of a Pilot Trial. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 1038-1042.
256. Dugel PU, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Solley WA, Kleinman DM, Naor J. SCJ and IVT sirolimus in DME patients. *Ophthalmology Volume* 2012; 1: 119.
257. Yan ZC, Bai YJ, Tian Z, Hu HY, You XH, Lin JX, et al. Anti-proliferation effects of Sirolimus sustained delivery film in rabbit glaucoma filtration surgery *Molecular Vision* 2011; 17: 2495-2506.
258. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor {beta} in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471-478.
259. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, Louie SG, Yee KW, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101: 3597-3605.

- 260.** Osusky KL, Hallahan DE, Fu A, Ye F, Shyr Y, Geng L. The receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248 impedes endothelial cell migration, tubule formation, and blood vessel formation in vivo, but has little effect on existing tumor vessels. *Angiogenesis* 2004; 7: 225-233.
- 261.** Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1367-1373.
- 262.** Vázquez S, León L, Fernández O, Lázaro M, Grande E, Aparicio L. Sunitinib: the First to Arrive at First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma *Adv Ther* 2012; 29: 202-217.
- 263.** Ho WL, Wong H, Yau T. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? *Acta Ophthalmol* 2012; 8: 1-8
- 264.** Ko BY, Kim YS, Baek SG, Lee GW, Kim JM, Jean WS, et al. Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival and topical bevacizumab and sunitinib in a rabbit model. *Cornea* 2013; 32: 689-695.
- 265.** Dell S, Peters S, Müther P, Kociok N, Jousen AM. The role of PDGF receptor inhibitors and PI3-kinase signaling in the pathogenesis of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1928–1937.
- 266.** Dib E, Maia M, Lima Ade S, de Paula Fiod Costa E, de Moraes-Filho MN, Rodrigues EB, et al. In vivo, in vitro toxicity and in vitro angiogenic inhibition of sunitinib malate. *Curr Eye Res* 2012; 37: 567–574.

6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Ağrı'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ağrı'da tamamladım. 2002 yılında Van Alpaslan Anadolu Öğretmen Lisesi'nden mezun oldum. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2009 yılında birkaç ay süreyle Van merkezde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2009 yılı eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD'da ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.