

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

**DENEYSEL GLOKOM CERRAHİSİNDE HALOFUGİNON VE  
PIRFENİDON'UN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Kader KASAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Tamer DEMİR**

**ELAZIĞ  
2014**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Tamer DEMİR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

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

Prof. Dr. Tamer DEMİR

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

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

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen çok değerli eşime ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

Yara iyileşmesi modülasyonunun glokom filtran cerrahilerde cerrahi başarıyı artıran önemli bir basamak olduğu bilindiğinden peroperatif dönemde yara iyileşmesi üzerine etkili çeşitli antifibrotik ve antimetabolit ajanlar kullanılmaktadır. Bu deneysel çalışma halofuginon ve pirfenidonun 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'ye %0.9 NaCl 4x1 damla olarak 14 gün süre ile, grup III'e % 1 lik topikal kortikosteroid 4x1 damla olarak 14 gün süre ile, grup IV'e intraoperatif 0.4 mg/mL mitomisin-C (MMC) skleral flep bölgesine üç dakika süreyle uygulanıp ilave olarak postoperatif dönemde % 1 lik topikal kortikosteroid 4x1 damla olarak 14 gün süre ile, Grup V'e postoperatif dönemde % 0.5 pirfenidone 4x1 damlaya ilave olarak % 1 lik topikal kortikosteroid 4x1 damla olarak 14 gün süre ile, Grup VI' ya cerrahi sırasında 10 ng/mL halofuginon emdirilmiş sponç üç dakika süreyle cerrahi alanda bekletilip ilave olarak postoperatif dönemde % 1'lik topikal kortikosteroid 4x1 damla olarak 14 gün süre ile uygulandı. 14 günün bitiminde enükle edilen gözlerin bleb bölgelerinden hazırlanan kesitlerde fibroblast ve mononükleer hücreler (MNH), Hematoksilin-Eozin ve Masson-Trichrom ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi, immunohistokimyasal olarak da TGF- $\beta$ , FGF- $\beta$  ve PDGF boyanma yoğunlukları değerlendirildi.

Fibroblast ve MNH sayısının baskılanması açısından kortikosteroid, MMC, pirfenidon ve halofuginon gruplarının sham grubuna kıyasla anlamlı olarak etkili olduğu (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) tespit edildi. Tedavi grupları arasında fibroblast ve MNH sayısı açısından pirfenidone ve halofuginon grupları arasında anlamlı fark tespit edilmezken ( $p>0.05$ ), bu iki grup ile mitomisin ve kortikosteroid grubu arasında bu açıdan anlamlı fark (sırasıyla  $p<0.05$ , $p<0.05$ ) bulundu. Sham grubuna göre tedavi gruplarında TGF- $\beta$  ve FGF- $\beta$  immunohistokimyasal boyanma yoğunluklarının anlamlı derecede baskılanmış olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ , $p<0.05$ ). Tedavi grupları arasında ise pirfenidone ve halofuginon grupları ile diğer tedavi grupları arasında bu

açidan anlamlı fark tespit edildi(sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). PDGF boyanma yoğunluğu değerlendirildiğinde ise kortikosteroid grubu hariç diğer tüm tedavi gruplarında PDGF boyanma yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olarak tespit edilirken (sırasıyla ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ , $p<0.05$ ) bu gruplar kendi aralarında bu açıdan karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ )

Sonuç olarak pirfenidon ve halofuginonun yara yeri iyileşmesi üzerinde etkili olduğu ve günümüzde kullanılmakta olan anti-metabolitlerin ciddi yan etkileride göz önüne alındığında bu ajanların glokom filtran cerrahilerde kullanılan daha etkili ve daha güvenilir ajanlar olabileceği düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Trabekülektomi, yara iyileşmesi, MMC, pirfenidon, halofuginon

## ABSTRACT

### **EFFECTS OF HALOFUGINONE AND PIRFENIDONE ON WOUND HEALING IN EXPERIMENTAL GLAUCOMA FILTERING SURGERY**

Various antifibrotic and antimetabolite agents are used for inhibiting wound healing during the perioperative period to improve the success of glaucoma filtration surgery. This experimental study was performed to investigate the effects of pirfenidone and halofuginone on wound healing in glaucoma surgery.

In this study, 42 male New Zealand albino rabbits were randomly divided into six groups. Limbus based trabeculectomy was performed in five groups. Surgery was not performed and no drug was administered in the control group (Group I). 0.9% NaCl and 1% corticosteroid were administered topically four times daily in for 14 days in group II and group III respectively after the surgery. Intraoperative 0.4 mg/ml mitomycin-C (MMC) was applied on to the scleral flap site for three minutes and in addition 1% topical corticosteroid was administered four times daily for 14 days in group IV after the surgery. 0.5% topical pirfenidone+1% topical corticosteroid were administered four times daily in group V for 14 days after the surgery. Intraoperatively, sponge soaked halofuginone 10 ng/ml was applied on to the scleral flap site for three minutes and 1% topical corticosteroid was administered four times daily in group VI for 14 days after the surgery. Operated eyes of the rabbits were enucleated on the 15th day. Trabeculectomy tissues were excised. Histopathological sections were obtained from the bleb sites and Hematoxylin-Eosin and Masson-Trichrom staining were performed for evaluating fibroblast and mononuclear cells. Additionally, the intensity of TGF- $\beta$ , FGF- $\beta$ , and PDGF immunohistochemical stainings were evaluated.

In terms of suppression of fibroblast and MNC, corticosteroid, MMC, halofuginone and pirfenidone groups were observed to be effective when compared with the sham group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively). No significant differences between pirfenidone and halofuginone group in terms of suppression of fibroblast and MNC were observed ( $p > 0.05$ ). However we found significant differences between these two and the other treatment groups ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,

respectively).The immunohistochemical staining intensity of TGF- $\beta$  and FGF- $\beta$  were found to be suppressed significantly in all treatment groups vs the sham ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively). In this aspect, significant differences were found between halofugione and pirferidone groups and the other treatment groups ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively).PDGF staining intensity was significantly lower in all treatment groups (except corticosteroid group) vs the sham ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively). However, no difference was found between this treatment groups.

As a result, pirfenidone and halofuginone were found to be effective on inhibiting wound healing and under the light of knowing the serious side effects of the currently used antimetabolites, these agents seems to be more efficient and safer in glaucoma filtration surgery.

**Keywords:** Trabeculectomy, wound healing, MMC, pirfenidone, halofuginone

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xiii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	4
1.1.1. Glokomun Sınıflandırılması	4
1.1.2. Glokomda Risk Faktörleri	6
1.1.2.1. Göziçi Basıncının Etkisi	6
1.1.2.2. Yaş Faktörü	7
1.1.2.3. Irk	7
1.1.2.4. Genetik ve Aile Hikâyesi	7
1.1.2.5. Miyopi	8
1.1.2.6. Santral Kornea Kalınlığı (SKK)	8
1.1.2.7. Optik Sinir Başı ve Peripapiller Değişiklikler	8
1.1.2.8. Sistemik Risk Faktörleri	9
1.1.3. Tıbbi Tedavi	11
1.1.4. Glokomda Nöron Koruyucu Tedavi	16
1.1.5. Glokomda Gen Tedavisi	16
1.1.6. Laser Tedavisi	16
1.1.7. Cerrahi Tedavi	18
1.1.7.1. Glokom Filtrasyon Cerrahisi	19
1.1.7.1.1. Endikasyonları	20
1.1.7.1.2. Genel Teknikler	20
1.1.7.1.3. Cerrahi Teknik	20
1.1.7.2. Glokom Cerrahisinin Komplikasyonları ve Tedavisi	22

1.1.7.2.1. İnteroperatif Komplikasyonlar	22
1.1.7.2.1.1. Hemoraji	22
1.1.7.2.1.2. Ekspulsif Hemoraji	23
1.1.7.2.1.3. Zonül ve Lens Hasarı	24
1.1.7.2.1.4. Vitreus Kaybı	24
1.1.7.2.1.5. Descemet Membranı Dekolmanı	24
1.1.7.2.1.6. Skleral Flep Kopması	24
1.1.7.2.1.7. Konjonktival Flepte Yırtılma veya Delik Oluşması	25
1.1.7.2.1.8. Koroidal Efüzyon	25
1.1.7.2.2. Erken Postoperatif Komplikasyonlar	26
1.1.7.2.2.1 Drenaj Azlığı	26
1.1.7.2.2.2. Sığ Ön Kamara	26
1.1.7.2.2.3. Koroid Efüzyonu	27
1.1.7.2.2.4. Korneal Epitelyopati	27
1.1.7.2.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar	27
1.1.7.2.3.1. Geç Bleb Yetersizliği	27
1.1.7.2.3.2. Tenon Kisti (Enkapsüle Bleb) Oluşumu	28
1.1.7.2.3.3. Geç Bleb Sızdırması	28
1.1.7.2.3.4. Geç Endoftalmiye Neden Olabilecek Blebitis	29
1.1.7.2.3.5. Geç Hipotoni	29
1.1.7.2.3.6. Dekompresyon Retinopatisi	30
1.1.7.2.3.7. Malign Glokom (Aköz Yanlış Yönlenme, Siliyer Blok)	30
1.1.7.2.3.8. Katarakt	31
1.1.7.2.3.9. Sklerostominin Kapanması	31
1.1.7.2.3.10. Üveit ve Hifema	32
1.1.7.2.3.11. Dellen Gelişimi	32
1.1.7.2.3.12. Santral Görmenin Kaybolması	33
1.1.7.3. Cerrahi Başarısızlığın Nedenleri	33
1.1.7.3.1. Uzun Süre Topikal Tedavi Kullanımı	33
1.1.7.3.2. Irk	34
1.1.7.3.3. Yaş	34
1.1.7.3.4. İnteroküler Enflamasyon	34

1.1.7.3.5. Afakî	34
1.1.7.3.6. Geçirilmiş Başarısız Filtran Cerrahi	35
1.1.7.3.7. Ön Segment Neovaskülarizasyonu	35
1.1.7.4. Trabekülektomide Yara İyileşmesi	35
1.1.7.4.1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatorler	38
1.1.7.4.1.1. Epidermal Growth Faktör	38
1.1.7.4.1.2. Fibroblast Growth Faktör	38
1.1.7.4.1.3. Transforming Growth Faktör Beta	39
1.1.7.4.1.4. Hepatosit Growth Faktör	40
1.1.7.4.1.5. Platelet Derived Growth Faktör	40
1.1.7.4.1.6. İnterlökin-1	40
1.1.7.4.1.7. İnterlökin-6	41
1.1.7.4.1.8. İnterferonlar	41
1.1.7.4.1.9. Tümör Nekroz Faktörü - Alfa	41
1.1.7.4.1.10. Vasküler Endotelyal Growth Faktör	41
1.1.7.5. Glokom Cerrahisinde Yara İyileşmesi Modülasyonu	43
1.1.7.5.1. Cerrahi Teknikle İlgili Değişiklikler	43
1.1.7.5.2. Doku Bütünlüğünün Korunması ve Yara İyileşmesi Cevabının Geciktirilmesi Amacıyla Kullanılan İlaçlar	43
1.1.7.5.2.1 Antimetabolit ve Antifibrotik Ajanlar	44
1.1.7.5.2.2. 5-Fluorourasil	44
1.1.7.5.2.3 Mitomisin-C	45
1.1.7.5.3. Amnion Zarı Transplantasyonu	47
1.1.7.5.4. Glokom Cerrahi Yara İyileşmesi Modülasyonunda Diğer Çalışmalar	48
1.1.7.5.5. Halofuginon	49
1.1.7.5.6. Pirfenidon	52
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>54</b>
2.1. Anestezi Tekniği	54
2.2. Cerrahi Teknik	55
2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi	57
2.4. TGF- $\beta$ İmmünohistokimyasal Boyanması	57

2.5. FGF- $\beta$ İmmünohistokimyasal Boyanması	57
2.6. PDGF İmmünohistokimyasal Boyanması	58
2.7. İstatistiksel Analiz	58
<b>3. BULGULAR</b>	<b>59</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>65</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>74</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>95</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standard deviasyonları	59
<b>Tablo 2.</b> TGF- $\beta$ FGF- $\beta$ ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluklarının ortalama±standard deviasyonları	61

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Model oluşturulurken uygulanan cerrahi aşamalar	56
<b>Şekil 2.</b>	Çalışma gruplarındaki fibroblast ve fibröz doku görünümleri	60
<b>Şekil 3.</b>	Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki TGF- $\beta$ boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	63
<b>Şekil 4.</b>	Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki FGF- $\beta$ boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	64
<b>Şekil 5.</b>	Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki PDGF boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	64

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>5-FU</b>	: 5-Fluorouracil
<b>AGIS</b>	: The Advanced Glaucoma Intervention Study
<b>AMP</b>	: Adenozin Monofosfat
<b>C/D</b>	: Çukurluk/Disk
<b>CIGTS</b>	: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
<b>CNGTS</b>	: Collaborative Normal Tension Glaucoma Study
<b>CYP</b>	: Cytochrome p
<b>CTGF</b>	: Connective Tissue Growth Faktör
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DMÖ</b>	: Diyabetik Maküla Ödemi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECM</b>	: Extracelluler Matrix
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Faktör
<b>EGPS</b>	: European Glaucoma Prevention Study
<b>EMGT</b>	: Early Manifest Glaucoma Trial
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FGF-β</b>	: Fibroblast Growth Faktör beta
<b>GA</b>	: Görme Alanı
<b>GFC</b>	: Glokom Filtrasyon Cerrahisi
<b>GİB</b>	: Göz İçi Basıncı
<b>GMCSF</b>	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
<b>GvHD</b>	: Graft Versus Host Disease
<b>HGF</b>	: Hepatosit Growth Faktör
<b>IGF</b>	: Insulin-like Growth Faktör
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>KAI</b>	: Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
<b>MD</b>	: Mean Deviation
<b>MMC</b>	: Mitomycin C
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit

<b>NV</b>	: Neovaskularizasyon
<b>OSB</b>	: Optik Sinir Başı
<b>OD</b>	: Optik Disk
<b>OHTS</b>	: Ocular Hypertension Treatment Study
<b>OPB</b>	: Oküler Perfüzyon Basıncı
<b>OSB</b>	: Optik Sinir Başı
<b>PAAG</b>	: Primer Açık Açılı Glokom
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Faktör
<b>PDT</b>	: Fotodinamik Tedavi
<b>PEX</b>	: Psödoeksfoliasyon
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PFD</b>	: Pirfenidon
<b>PPA</b>	: Peripapiller Atrofi
<b>PSD</b>	: Patern Standart Deviasyon
<b>RNA</b>	: Reoksiribonükleik Asit
<b>Rt-PA</b>	: Rekombinant Tissue Plazminojen Aktivatörü
<b>SKK</b>	: Santral Kornea Kalınlığı
<b>SLT</b>	: Selektif Laser Trabeküloplasti
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Faktör Beta
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	: Transforming Growth Faktör Alfa
<b>TKR</b>	: Tirozin Kinaz Reseptörü
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
<b>TSK</b>	: Tight Skin Syndrome
<b>UAS</b>	: Uyku Apne Sendromu
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>YBMD</b>	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
<b><math>\mu\text{M}</math></b>	: Mikrometre

## 1. GİRİŞ

Glokom tüm dünyada yaygın görülen, kalıcı körlüğe neden olan, progressif optik sinir dejenerasyonu gösteren bir grup hastalıktır. Sıklıkla yüksek göz içi basıncının (GİB) eşlik ettiği retina ganglion hücre ölümü ve optik sinir aksonlarının dejenerasyonu ile karakterizedir. Göz içi basıncı yüksekliği major risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1, 2). Tedavi edilmediğinde optik atrofiye neden olarak görme kaybına yol açar. Genellikle bilateral olmakla birlikte asimetric tutulum da görülür (3). Kontrol edilebilen tek oküler risk faktörü olan GİB, glokomun medikal ve cerrahi tedavisinin ana hedefi olma özelliğini korumaktadır (4).

Glokomun cerrahi tedavisine sıklıkla; tıbbi tedavi uygun değilse, etkili değilse, hasta tarafından kullanılmıyorsa ya da doğru şekilde uygulanamıyorsa ve ilerlediği belgelenmiş hasar veya hasarın çok yüksek ilerleme riski ile birlikte glokomun kontrol altına alınmadığı durumlarda başvurulur. Glokomda GİB'i düşürmek için pek çok farklı cerrahi yaklaşım uygulanmaktadır (5). 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 (6). Filtran cerrahinin hedefi, aköz hümörün ön kamaradan, skleradaki cerrahi açıklık sayesinde subkonjontival ve subtenon boşluklara akacağı yeni bir geçiş yolu (fistül) yaratmaktır. Ancak daha önce mevcut olmayan bu kanalın açılması ile organizmada pek çok hücrenin ve çeşitli sitokinlerin rol aldığı yara iyileşme süreci uyarılmış olur (7).

Filtran cerrahinin etkinliği büyük oranda glokomun tipine, hastalığın şiddetine, yara iyileşmesiyle ilgili kişisel özelliklere, farmakolojik modülasyon yapılıp yapılmadığına ve cerrahinin komplike olup olmadığına bağlıdır (8). Yara iyileşme sürecinin ilerlemesi sonucunda gelişecek skar dokusu (subkonjontival fibrozis) trabekülektominin başarısızlığının en önemli nedenidir (9). 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 (6).

Filtran blebin oluşumu cerrahi sonrası ikinci haftada başlayıp yıllarca sürebilir (10). Fistülizan cerrahi artmış fibroblastik aktivite nedeniyle başarısızlıkla

sonuçlanabildiğinden fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (8, 10, 11). Primer ve sekonder glokom vakalarının her ikisinin de cerrahi tedavisinde antifibrotik ajanların kullanımı genel kabul görmüştür. Bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç topikal kortikosteroidlerdir. Olguların büyük bir bölümünde bu grup ilaç tek başına cerrahi başarıyı sağlamak için yeterlidir.

Araşidonik asit yolunu inhibe ederek etki gösteren kortikosteroidler; fibroblast aktivitesini sınırlamakta ve enflamasyonu baskılamaktadır. Doz bağımlı olarak fibroblastlarda proliferasyonu etkilemekte olup; yüksek dozda inhibisyona, düşük dozda ise aktivasyona neden olmaktadır. Preoperatif ve peroperatif depo steroid enjeksiyonu (4 mg triamsinolon asetonid) sonrasında yüksek oranda cerrahi başarı bildirilmiştir (12). 1980'lere kadar topikal kortikosteroidlerin postoperatif kullanımıyla ilgili net bir fikir birliği yokken, bu dönemde Starita ve ark. (13) yaptığı çalışmalar bu konuya netlik kazandırmıştır. Filtran cerrahi sonrası GİB, görme alanı (GA) ve optik disk (OD) değişiklikleri açısından değerlendirilmiştir. 18 aylık takip sonrasında kortikosteroid verilen grupta GİB'de stabilizasyon %95 iken, verilmeyen grupta %76 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmanın 5. yıl sonuçlarında, 45 hastanın 58 gözü incelenmiş olup; grup 1'de ortalama GİB 19 mmHg, grup 2'de ise 14.5 mmHg olarak saptanmıştır. OD ve GA değişikliklerindeki stabilizasyon grup 2'de %94; grup 1'de %43 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmanın 10. yıl sonuçlarında (46 göz) kortikosteroid kullanımının benzer şekilde anlamlı olarak üstün olduğu bildirilmiştir. Özellikle postoperatif dönemde olmak üzere yazarlar, kortikosteroid kullanımının etkinliği konusunda hem fikirse de bu uygulamanın dozu ve süresi konusunda net bir fikir birlikteliği yoktur. Ortak uygulama şekli, postoperatif dönemde özellikle intraoküler enflamasyon varlığında yüksek doz steroid kullanılması ve sonrasında ekstraoküler enflamasyonun bitimine kadar ilacın azaltılarak kesilmesi şeklindedir. Ancak genç yaş, siyah ırk, geçirilmiş glokom cerrahisi, üveit gibi başarısızlık şansının yüksek olduğu durumlarda kortikosteroid yetersizdir (14, 15).

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 (16). Mitomisin-C (MMC); 1956 yılında Hata ve ark. (17) 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. Glokom filtrasyon cerrahisinde başarıyı artırmak amacıyla ilk olarak 1983 yılında Chen tarafından kullanılmıştır. MMC, glokom filtrasyon cerrahisinde kullanıldığında fibroblastları öldürmekte ve proliferasyonlarını önlemektedir; sonuçta filtrasyon bölgesindeki skarlaşmayı azaltmaktadır (18). Yamamoto MMC'nin doku kültürlerinde tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu belirlemişlerdir (16).

5-fluorouracil ve MMC gibi antifibrotik ajanların ek olarak kullanımı, filtrasyon cerrahisinin başarısını artırmakla 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 (19-22).

Uzun dönem kullanımda diğer sitotoksik ilaçlarında benzer ciddi yan etkilere yol açabilmesi, yeni ve daha az zararlı ilaçların veya maddelerin aranmasına yol açmıştır (23, 24).

Pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone; PFD): TGF  $\beta$ , platelet derived growth faktör (PDGF) gibi fibrotik sitokinleri inhibe eden yeni antifibrotik bir ajandır. Antifibrotik aktivitesi böbrek, akciğer ve karaciğerde gösterilmiştir (25-26). Oftalmolojide ise tiroid oftalmopatiye orbital myofibroblastlar üzerine, deneysel korneal yanık, deneysel şaşılık ve glokom cerrahisinde yara yeri iyileşmesi üzerine etkileri çalışılmıştır (27, 28). 2011 yılında Zhong ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde oluşturduğu deneysel glokom modelinde postoperatif dönemde kullanılan topikal pirfenidon ile intraoperatif olarak uygulanan MMC'nin etkinliği ve yan etki profili bakımından histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak kıyaslanmıştır. Sonuç olarakta PFD'nin MMC'ye göre antifibrotik açıdan daha etkili, yan etki bakımından ise daha güvenilir olduğu öne sürülmüştür (28).

Halofuginon [7-bromo-6-chloro-3-(3-hydroxy-2-piperidine)-2-oxopropyl-4 (3H)-quinazoline] bir febrifugine analogudur. Yakın zamanda, Granot tarafından Halofuginon'un kuş, sıçan ve insan fibroblastlarında kollajen  $\alpha$ 1 gen ekspresyonunu ve tip I kollajen sentezini inhibe ettiğini ancak tip II ve Tip III kollajen sentezine etkisi olmadığını keşfedilmesi ilgiyi tekrar üzerine çekmiştir (29). McGaha ve arkadaşları gergin ciltli bir fare (skleroderma modeli) modelinden alınan

fibroblastlarda halofuginonun transforming growth faktör beta (TGF  $\beta$ ) tarafından indüklenen Smad3 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (30). Buna ek olarak, matriks metalloproteinaz 2'nin (MMP-2) üretimini ve anjiogenezi baskıladığı bulunmuştur (31, 32).

Oftalmolojide ise halofuginonun insan korneal fibroblastlarında TGF  $\beta$  tarafından indüklenen Smad3 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (33). Ancak ulaşılabilen literatür verilerine göre halofuginon'un glokom filtrasyon cerrahisinde yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendiren çalışma mevcut değildir.

Biz çalışmamızda halofuginonu trabekülektomi ameliyatında kullanarak, ameliyat sonrası oluşacak enflamasyon, fibrozis ve yara iyileşmesi üzerine etkisini histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak araştırmayı ve sonuçlarını steroid, mitomisin C ve pirfenidon ile karşılaştırmayı amaçladık.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Glokomun Sınıflandırılması**

Glokomun, değişik yazarlar tarafından farklı sınıflandırılmaları mevcuttur. Bunlardan birkaç tanesini göz önüne alarak şöyle bir sınıflama yapmak mümkündür (34, 35)

#### **A. Primer Glokomlar**

##### **1. Açık Açılı Glokomlar**

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

##### **2. Açı Kapanması Glokomu**

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

#### **B. Sekonder Glokomlar**

##### **1. Diğer Oküler Patolojilere Sekonder Glokomlar**

- a. Korneal endotel patolojilerine sekonder glokomlar
  - İridokorneal Endotelyal Sendrom
  - Posterior Polimorföz Distrofi

-Fuchs Endotelial Distrofisi

**b. İris ve silyer cisim patolojilerine sekonder glokomlar**

-Pigmenter glokom

-İridoşizis

-Plato İris Sendromu

**c. Lens patolojilerine sekonder glokomlar**

-Psödoeksfolyasyon Sendromu

-Lens kaynaklı açık açılı glokomlar (Fakolitik ve Fakoanafilaktik glokomlar)

-Entümessan katarakt ve lens dislokasyonuna bağlı glokomlar

**d. Retina, koroid ve vitreus patolojilerine sekonder glokomlar**

-Retina dekolmanı ve vitreoretinal anomalilere bağlı glokomlar

-Neovasküler glokom

**e. İntraoküler tümörlerle ilişkili glokomlar**

**2. Sistemik Hastalık ve İlaçlara Sekonder Glokomlar**

a. Yüksek episkleral venöz basınca sekonder glokomlar.

b. Yüksek GİB ve glokomla seyreden sistemik hastalıklar.

c. Steroide sekonder glokom

**3. İnflamasyon ve Travmaya Sekonder Glokomlar**

a. Keratit, episklerit ve sklerite sekonder glokom

b. Üveite sekonder glokom

c. Oküler travmaya sekonder glokom

d. Hemorajiye sekonder glokom

**4. İntraoküler Cerrahi Sonrası Gelişen Glokomlar**

a. Malign glokom (Silyer blok glokomu)

b. Afaki ve psödoafaki glokomları

c. Epitelyal, fibröz ve endotelyal proliferasyonlara bağlı glokomlar

d. Korneal cerrahiye sekonder glokomlar

e. Vitreoretinal cerrahiye sekonder glokomlar

**C. Konjenital Glokomlar**

**1. Primer Konjenital Glokom**

**2. Diğer Oküler Konjenital Anomalilerle İlişkili Gokomlar**

**a. Ön kamara aç ı anomalileri ile ilişkili glokomlar**

- Axenfeld Sendromu
- Rieger Sendromu
- Peter's Anomalisi

**b. Aniridi**

**3. Ekstraoküler Konjenital Anomalilerle İlişkili Glokomlar**

**a. Sturge-Weber Sendromu**

**b. Marfan Sendromu**

**c. Nörofibromatozis**

**d. Lowe Sendromu**

**e. Konjenital Rubella**

**1.1.2. Glokomda Risk Faktörleri**

**1.1.2.1. Göziçi Basıncının Etkisi**

Çalışmalar GİB'in major risk faktörü olduğunu göstermektedir. EMGT( Early Manifest Glaucoma Trial) çalışmasında da başlangıç GİB değerinin 21 mmHg ve üzerinde olmasının progresyon riskini %77 artırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada, takipler esnasındaki ortalama GİB değerindeki her 1 mmHg artışın progresyon riskini %11 artırdığı belirtilmektedir (36). The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) çalışmasında ise bu oran %7 olarak belirtilmiştir (37). Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) ve European Glaucoma Prevention Study (EGPS) verilerinin birleştirilmiş analizinde ise 5 yıl içerisinde glokom gelime riski başlangıç GİB değerinin her 1 mmHg artışı için %9 olarak belirtilmiştir. Zaman bağılı bir değişken olarak vizitler arası GİB dalgalanması ve tedaviye başladıktan sonraki GİB düşüşünün de etkili olduğu görülmüştür. EMGT çalışmasında tedavi öncesi ile tedaviye başladıktan sonra ilk kontroldeki (3. ay) GİB değeri farkının da %8 oranında koruyucu olduğu belirtilmiştir. AGIS çalışmasında GİB dalgalanmasının progresyon yönünden riski %31 oranında artırdığı belirtilirken, EMGT çalışmasında bu sonuç teyit edilmemiştir. 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

(38-39). 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 değer 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 (40, 41)

#### **1.1.2.2. Yaş Faktörü**

Glokom ve okuler hipertansiyonla ilgili prospektif çalışmalara ilaveten çeşitli hasta gruplarına ait popülasyon çalışmalarında da glokom prevalansı ile ileri yaş arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir. Yinede birçok çalışmada, erken çocukluk dönemi hariç, yaş ile GİB arasında bir ilişki gösterilmemiştir. EMGT çalışmasında yaşın 68 ve üzeri olması glokomatöz progresyon yönünden risk faktörünü yaşın 68'den küçük olmasına göre %37 oranında artırmaktadır (36). OHTS ve EGPS çalışmalarında ise yaşın her on yıllık artışı ile progresyon riski sırası ile %29 ve %40 artış gösterdiği bildirilmiştir (42, 43).

#### **1.1.2.3. Irk**

Bir çok çalışmada Afrikalılarda PAAG gelişimi daha sık olarak bildirilmiştir. Bu ırkta zaten Çukurluk/Disk (C/D) oranı yüksek ve santral kornea kalınlığı (SKK) ince olduğundan, OHTS-EGPS verilerinin birleşik analizinde (1128 kişi), C/D oranı ve SKK da istatistiklere dahil edildiğinde Afrikalı olmak PAAG gelişimi yönünden risk olmaktan çıkmıştır (44). Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) çalışmasında 4 yıllık takiplerde zencilerde progresyon riskinin %50 den daha fazla olduğu belirtilmiştir (45). Öte yandan AGIS çalışmasında beyaz ırka göre zenciler ve hispaniklerde progresyon riskinin sadece %7 yüksek olduğu belirtilmiştir (37).

#### **1.1.2.4. Genetik ve Aile Hikâyesi**

Ailesel faktörler glokoma yatkınlıkta rol oynamaktadır. Bu ilişki ikizlerden birinde PAAG olduğunda, ebeveynlerden birinde veya çocuklardan birinde olmasına göre çok daha yüksektir. Birinci derece akrabalarında glokom olan bireylerin olmayanlara göre 2.9 kat daha fazla risk altında olduğu ve PAAG olgularının

%13'ünde ailede glokom hikayesi olduğu bildirilmektedir. PAAG'li hastaların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3.7 kat daha fazla iken, çocuklarında ve diğer akrabalarında bu oran daha az bulunmuştur (46). Glokomu 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(1, 47, 48).

#### **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 (49, 50). PAAG'li hastalarında miyopi sıklık oranını Haag (1915) %31, Goldsmith (1923) %6.6, Leherfeld (1937) %14-15, Bonomi (1977) %10 ve Mastropasqua (1992) %17.2 olarak bildirmişlerdir (51). 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 (52). Bu epidemiyolojik çalışmaların aksine Quigley ve ark. (53) GA hasarı gelişimi ile miyopi arasında bir ilişki olmadığını da bildirmişlerdir. Jonas ve ark. (54) yüksek olmayan miyopinin (< -8,0D) glokom için bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir.

#### **1.1.2.6. Santral Kornea Kalınlığı (SKK)**

Glokom gelişiminde basınçtan bağımsız bir faktör gibi görünmektedir. Bu muhtemelen genetik kaynaklı bir faktördür zira Afrika ve Avrupa orjinli kişiler arasında SKK farklıdır (55). Öte yandan SKK'nın glokom progresyonu üzerine olan etkisi karmaşıktır. OHTS-EGPS verilerinin birleştirilmiş analizinde ortalama SKK'nın 40 µm incilmesi ile PAAG gelişim riski 2,5 kat artırmaktadır. EMGT çalışmasında ise 11 yıllık takip sonrasında glokomun progresyonu yönünden, SKK'nın her 40 µm azalması ile risk %25 artmaktadır.

#### **1.1.2.7. Optik Sinir Başı ve Peripapiller Değişiklikler**

Çukurluk/Disk (C/D) oranı ile glokomun progresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında OHTS-EGPS verilerinin birleştirilmiş analizinde ortalama vertikal C/D

oranının 0,1 artışı ile progresyon riskinin %21 arttığı görülmüştür. CNTGS ve EMGT çalışmalarında ise C/D oranı 0,7 ve üzerinde olanlarla daha küçük olan olgular karşılaştırılmış ancak progresyon açısından anlamlı bir risk değişikliği gözlenmemiştir (56).

$\beta$ -zon peripapiller atrofi (PPA) glokom ile ilişkilidir (57). Park ve ark. normotansif glokomlu olgularda  $\beta$ -zon PPA yerleşimi ile GA defekti arasındaki ilişkiyi göstermiştir (58). Tedavi altındaki PAAG olgularında GA progresyonu ile  $\beta$ -zon PPA arasındaki ilişkide gösterilmiştir (59). Moraes ve ark. (60)  $\beta$ -zon için risk oranını 2,17 olarak belirtmişlerdir. Psödoeksfolyasyon (PEX) ve pigment dispersiyonu PAAG gelişimi açısından EGPS çalışmasında prediktif faktörler olarak bildirilmiştir. OHTS çalışmasında ekfoliyatif ve pigment dispersiyonlu olgular çalışma dışı bırakılmıştır. EMGT çalışmasında ise, uzun dönem takip sonucunda PEX 'li olgularda glokom progresyonu yönünden risk oranı 2,12 olarak bildirilmiş yani PEX progresyon ihtimalini %112 oranında artırdığı öne sürülmüştür. Diğer çalışmalarda da oküler hipertansif olgularda PEX, glokoma dönüşüm yönünden bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (61).

#### **1.1.2.8. Sistemik Risk Faktörleri**

Göze ait faktörlerin yanında glokomun 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 (62-64). Ancak, PAAG ve OHT hastalarında dislipoproteinemi sıklığı normal popülasyondan daha yüksek olduğu bulunamamıştır (65, 66).

Düşük sistolik perfüzyon basıncı, EMGT çalışmasına göre, yeni bir progresyon prediktörüdür ve ilgili çalışmanın verilerine göre riski %50 oranında artırmaktadır. Bu bulguyu destekleyici olarak, düşük sistolik kan basıncı da marjinal olan diğer bir risk faktörüdür. Sistolik perfüzyon basıncı ; sistolik kan basıncı ile GİB arasındaki farkı ifade ettiğinden, hem sistemik kan basıncı ve hem de GİB'den etkilenmektedir. Düşük oküler perfüzyon basıncı optik disk kan dolaşımını bozarak etkili olmaktadır. Bu husus, agresif şekilde antihipertansif tedavi verilen hastalarda glokomun seyriinin de olumsuz yönde etkilendiği çalışmalarla desteklenmektedir (67-69).

Barbados Göz Çalışmasında, düşük ortalama sistolik ve diyastolik oküler perfüzyon basıncı (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 (70). EMGT çalışmasına göre sistolik OPB'si 125 mmHg'nın altında olan hastalarda glokomun ilerleme riski yüksek bulunurken, sistolik kan basıncının 160 mmHg'nın üzerinde olmasının glokomun ilerlemesi yönünden koruyucu olduğu öne sürülmüştür (36). Yüksek kan basıncının glomatöz hasara karşı koruyucu etkisine karşın, uzun süreli hipertansiyonun sonucu olarak ortaya çıkan mikroanjiopati, retina ve optik sinire zarar verir (71).

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 (72). Geçtiğimiz yıllarda yapılmış iki farklı çalışmada glokomda progresyonun noktürnal kan basıncı düşüşünün çok fazla olduğu hastalarda, noktürnal kan basıncı düşüşü olmayan ve normal düşüş paterni olan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (73, 74).

Kişinin bildirdiği diyabet varlığı AGIS ve CIGTS çalışmalarında PAAG ile ilişkili bulunurken, CNGTS (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study) ve EMGT'de bu ilişki gösterilememiştir. AGIS'de glokomun progresyonu riski diyabetiklerde %87 oranında artıyorken, CIGTS çalışmasında bu oran %59 olarak bildirilmiştir. OHTS'nin 2002 yılında yayınlanan prediktif çalışmasında diyabet PAAG yönünden koruyucu olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmanın yazarlar tarafından da belirtilen eksik yanı sadece hasta ifadesine dayalı olmasıdır. OHTS-EGPS verilerinin birleştirilmiş analizinde ise diyabet PAAG gelişimi yönünden risk faktörü olarak bulunamamıştır. Diyabetik olgularda korneal biyomekanik faktörlerde söz konusu olabilir zira korneal histerizis değeri, yani kornea sertliği diyabetiklerde sağlıklı bireylere göre farklı olarak bulunmuştur (75).

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 (76-79).

Uzun süreli ve aktif tiroid oftalmopatiye glokom gelişimi ve glokomatöz hasar sıklığının arttığı bildirilmiştir(80-81). Hipotiroidinin glokom gelişimindeki rolü ise kesinleşmemiştir (76).

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 (82, 83).

Primer açık açılı glokom ile uyku apne sendromu (UAS) arasında belirgin bir ilişki varlığı bildirilmiştir (84-85). PAAG'li hastaların %20'sinde UAS geliştiği, UAS olan hastalarda ise PAAG gelişme insidansının %7 olduğu gösterilmiştir (86).

Beaver Dam çalışmasında, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan sigara kullanımının, glokom için bağımsız bir risk faktörü olmadığı tanımlanmıştır (87).

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 görme fonksiyonunun korunmasıdır (88). Uzun vadede görme keskinliği, GA ve kontrast duyarlılık gibi görsel fonksiyonların korunması ve böylece kişinin yaşam kalitesinin yükseltilmesi tedavinin hedefleri olarak kabul edilebilir.

Glokomda ki tedavi metodları aşağıda belirtildiği gibidir:

### **1.1.3. Tıbbi Tedavi**

Uygun glokom tedavisini seçerken iki önemli karar ortaya çıkar; ne zaman ve nasıl tedavi? Tedavide mutlaka risk ve fayda karşılaştırması yapılmalıdır. Glokomda en sık ve ilk olarak tercih edilen tedavi yöntemi tıbbi tedavidir. 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 (Kolinergik Agonistler)**

- Asetilkolin
- Pilocarpin
- Asiklidin

##### **2. İndirekt Etkililer (Antikolinesteraz ilaçlar)**

- Fizostigmin
- Ekotiyofat
- Demekaryum

##### **3. Direkt ve İndirekt Etkililer**

- Karbakol

Direkt etkili ilaçlar postgangliyonik parasempatik bileşekeler ve diğer otonomik, somatik ve santral sinapslardaki asetilkolin gibi motor uç plaklarında etki gösterir. Hem dolaylı hemde doğrudan etkili ilaçlar silyer kasın longitudinal liflerinde kasılma yaparak skleral mahmuzu çeker, trabeküler ağ gerilir ve hümör aköz dışa akımı kolaylaşır bu şekilde GİB düşer. Eğer GİB 45-50 mmHg gibi yüksek düzeylerde ise pupilla sfinkteri iskemik olabilir ve kolinergik uyarıma cevap vermeyebilir. Parasempatomimetikler GİB'i başlangıç değerine göre %10-20 oranında düşürürler (89-91).

#### **b)- Sempatomimetikler (Adrenerjik Agonistler)**

##### **1. Non selektif**

- Epinefrin
- Dipivefrin

##### **2. Selektif alfa2 agonistler**

- Apraklonidin
- Brimonidin

Non-selektif adrenerjik agonistler konvansiyonel trabeküler ve uveoskleral dışa akımı arttırır. Günümüzde non selektif adrenerjik stimülatörler sistemik ve lokal

yan etkilerinin fazlalığı ve daha etkin ilaçların bulunması nedeniyle kullanılmamaktadır.

$\alpha_2$  reseptörleri pigmentsiz siliyer epitel ve siliyer kasta gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılması hümör aköz üretimini azaltır. Beta reseptörlerinin uyarılması ise aközün üretimini arttırır. Alfa adrenerjik agonistler monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullananlarda kontrendikedir. Adrenerjik agonistler günde iki defa kullanılırlar ve etki süreleri 12-24 saattir. Ilımlı midriyatik etkileri nedeni ile sempatomimetikler dar açılı glokomlularda kontrendike olup, yine aynı etki ile neovasküler ve üveitik glokomlarda rahatlatıcıdır (92).

### **c)- Prostaglandin analogları**

- Latanoprost
- Isopropil Unoproston
- Travoprost
- Bimatoprost
- Tafluprost

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 (91, 93).

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 (94-95).

## **2. Yapımı Azaltan İlaçlar**

### **a)- Sempatomimetikler (Adrenerjik Agonistler)**

#### **1. Non selektif**

- Epinefrin
- Dipivefrin

#### **2. Selektif alfa<sub>2</sub> 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 göz içi 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 (92). Beta blokerlerin ana etki yeri  $\beta_2$  reseptör blokajı ile pigmentsiz siliyer epitel hücreleridir. Bununla beraber optik sinir perfüzyonunu artırarak indirekt yolla akson kaybını önlerler (96). 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 (97-98).

Beta blokerler astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinüs bradikardisi, 2-3. derece AV blok ve kalp yetmezliği olan olgularda kullanılmamalıdır (99-101).

## **c)- Karbonik Anhidraz İnhibitörleri**

### **1- Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri**

- Asetozolamid
- Diklorofenamid
- Methazolamid

## **2- Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri**

- Dorzolamid
- Brinzolamid

Sulfonamid derivesi 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. Yüksek dozda ve uzun süre kullanılmaları gerektiğinde ise, potasyumdan zengin diyet veya potasyum preparatları ile takviye yapılması gerekir (92, 102) .

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 (92).

## **3- Hiperozmotikler**

- Mannitol
- Gliserin (oral)

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 (102).

Bu grup ilaçların yan etkileri arasında baş ağrısı, konfüzyon, sırt ağrısı, akut konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs sayılabilir. Bu tip yan etkiler intravenöz kullanılan mannitolde, oral kullanılan izosorbid ve gliserine göre daha sık görülmektedir. Ayrıca gliserin glikoz ve keton cisimlerine metabolize olarak ketoasidoz komasına yola açabileceğinden diyabetik hastalarda tercih edilmez (102).

## **4- Kombine ilaçlar**

Kombine edilip tek şişede kullanılan bu ilaçlar etkinlik, uyum ve maliyet açısından avantajlıdır. Beta-blokörün (timolol maleat %0.5) topikal KAİ (%2 dorzolamid) ile sabit kombinasyonu olan preparat günde iki kez damlatılır ve günde iki kez damlatılan %0,5 timolol maleat, günde 3 kez damlatılan %2 Trusopt ile eşit etkinlik sağlar. Diğer kombine ilaçlar timolol/latanoprost, timolol/travoprost, timolol/bimatoprost, timolol/brimonidin tartrat gibi (103).

#### **1.1.4. Glokomda Nöron Koruyucu Tedavi**

Son yıllardaki çalışmalar ve ilerlemeler glokomda patojenite ve nöronproteksiyonun daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Preklinik ve deneysel ilaçların, klinik kullanım aralığının dar olması, yan etkileri ve klinik uygulamalarının eksik olması, bu ilaçların yaygın kullanımını engellemektedir. Yeni tedavi ajanlarının klinik uygulamaya girmeleri için daha iyi klinik sonuçların elde edilmesi gereklidir. Memantin çalışmasının faz III aşamasında başarısız bulunarak durdurulması nöroproteksiyonla ilgili çalışmaları olumsuz etkilemiştir. Ancak görüntüleme teknolojileri ile ilgili gelişmeler, nöron koruyucu ajanların etkinliğinin değerlendirilmesinde araştırmacılara yeni araçlar sunmaktadır. Glokomda nöroproteksiyonun rolü halen net değildir. Bir ilacın glokom için nöron koruyucu olduğunu, doğru kurgulanmış, başarılı klinik çalışmalarla gösterilen deliller olmadıkça, netleşmeyecektir (104).

#### **1.1.5. Glokomda Gen Tedavisi**

Glokomun ana tedavi şemasında hedef olarak yer alan aköz üretimi, dışa akım ve retina gangliyon hücrelerinin apoptozisten korunması gibi modalitelerin, yeni alternatiflerin glokomla ilişkili genlere yönelik yaklaşımlarından geleceği, anormal genlerin ürettiği protein ve enzimlerin fonksiyonlarının, gen tedavisi ile çok yakın bir gelecekte engelleneceğini yada susturulabileceği kanısı hakim olmaya başlamıştır. Her aşamasında çok detaylı ve titiz çalışmalar gerektiren, bir oküler hastalıkta gen terapisinin uygulanabilmesi için 4 ön şart ileri sürülmüştür. Glokomda bu hastalıklardan biri olarak değerlendirilebilir. 1) Etkili ve nontoksik gen transferi tekniği, 2) Uygun tedavi modalitesinin seçilebilmesi için hastalığın genetik karakterinin iyi belirlenmesi, 3) Tedaviyi sağlayacak genin yeterince kontrol edilebilmesi, 4) İlgili hastalığın hayvan deneysel modelinde test edilmesi (105).

#### **1.1.6. 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

### **1- Laser Trabeküloplastisi**

Lazer trabeküloplastisi yöntemleri açık açılı glokomlarda göz içi basıncının (GİB) kontrolünde ilaçlara ve bazen de cerrahi girişimlere alternatif olarak 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Lazer trabeküloplastide yeni altın standart olarak kabul edilen selektif lazer trabeküloplastisi (SLT) yönteminde Q-anahtarlı frekans katlamalı Nd:YAG lazer kullanılmaktadır. SLT biyolojik ve hücre bazlı mekanizmaları uyararak humor aközün dışı akımını artırır ve böylece GİB düşer. Yöntem maksimal medikal tedaviye ilaveten ve primer tedavi olarak kullanılabilir. Özellikle ilaçlarını düzenli kullanmayan, uzun yıllar ve çok sayıda ilaç kullanmaya bağlı okuler yüzeyi sorunlu olan hastalarda faydalıdır. Primer tedavide etkinliği ilaç tedavisi ile (monoterapi) benzerdir. Etkinlik temel olarak bazal GİB değerine bağlıdır ve zaman içinde azalmaktadır. SLT'in temel avantajı spesifik olarak pigmentli hücreleri hedeflemesi ve argon lazer trabeküloplastide sık görülen termal veya koagülatif trabeküler ağ hasarının önlenmesidir. Bu nedenle SLT trabeküler ağda skar dokusuna yol açmadan tekrarlanabilme potansiyelini taşır (106).

Lazer trabeküloplastisi ile başarı oranı çocuklarda, gençlerde ve sekonder glokomlularda çok düşüktür. Pigmenter ve psödoeksfoliatif glokomda ise primer açık açılı glokoma göre biraz daha başarılıdır (92).

### **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 (92, 107, 108).

### **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 trabeküloplastisi öncesi trabeküler ağın daha rahat görüntülenmesini sağlamak için kullanılır (108).

### **4- Siklofotokoagülasyon**

Filtrasyon cerrahisinin başarısız olma ihtimali varsa, başarısız olmuşsa veya hasta cerrahi tedavi için uygun değilse tercih edilir. Drenaj implantlarına alternatif de olabilir. Etki mekanizması siliyer cismin tahrip edilerek hümör aköz salgısının azaltılmasına dayanır. Başlıca üç yolla yapılabilir (4, 108).

**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.

#### **1.1.7. 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:** Tüp içindeki sıvı geçişini belli basınç değerleri içinde sağlayacak çeşitli sistemleri (valv, membran, rezistans matriks) içerirler.

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

### **1.1.7.1. Glokom Filtrasyon Cerrahisi**

Açık açılı glokomda insizyonel cerrahi, cerrahi dışı tedavilerle GİB'in basınçla ilişkili optik sinir veya görme alanı hasarının ilerlemesini önlemeye yeterli olabilecek düzeyde düşük tutulamadığı durumlarda endikedir. 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 sütür 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 sütürasyon tekniklerini; skleral flep sütürlerine postoperatif olarak laserle düzeltmeler yapılmasını ve fibrozisi geciktiren antimetabolitlerin kullanımını saymak mümkündür (108, 109).

#### **1.1.7.1.1. Endikasyonları**

Glokomun tedavisinde insizyonel cerrahi, hastanın kullanabildiği en fazla tıbbi tedaviye rağmen optik sinir fonksiyonu bozulmaktaysa veya bozulma olasılığı yüksekse ve lazer tedavisi ile yeterli GİB düşüşüne ulaşılabilmesi mümkün grnmemekteyse endikedir. Genel olarak endikasyonları maddelersek (110).

- 1) Diğer tedavi Őekillerinin (ilaç ya da laser) başarırsız olduğu durumlar,
- 2) Diğer tedavi Őekillerinin 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 Őekillerinin başarılı olma ihtimali olmayacak kadar yüksek GİB durumları

#### **1.1.7.1.2. Genel Teknikler**

Oftalmolog, cerrahi bir girişimi tasarlamadan önce, hastanın genel sağlık durumu, beklenen yaşam süresi ve diğer gözün durumu gibi bazı faktörleri göz önüne almalıdır. Oküler yüzey hastalığı bulunmayan kontrolsüz primer glokomlu gözler ve oküler cerrahi hikyesi 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 (110).

#### **1.1.7.1.3. Cerrahi Teknik**

Başarılı bir insizyonel cerrahi için limbal bölgenin hem i hem de dış anatomisi ile ilgili bilgi sahibi olmak gereklidir. Trabekülektomi, bir sklera flebinin altından çevresel bir kornea bloğunun çıkarıldığı korumalı kısmi kalınlıkta filtran girişimdir. Sklera flebi bir direnç oluşturarak aköz dış akımını sınırlar, böylece erken hipotoni ile ilişkili; sıđđ ön kamara, katarakt, seröz ve hemorajik koroid effzyonları, maküla ödemi ve optik sinir ödemi gibi komplikasyonları azaltır (110).

Ameliyat sonrası komplikasyonların daha az sıklıkla görülmesi nedeniyle trabekülektomi en sık tercih edilen filtran girişimdir. Mitomisin-C ve 5-florourasil gibi antifibrinolitik ajanların kullanımının yanında, gevşetilebilir sütürler ve laser sütür-lizis sayesinde, korumalı girişimlerin etkinlik süresi uzatılabilir ve daha düşük GİB değerlerine ulaşılabilirken, tam kat girişimlerle ilişkili bazı komplikasyonlardan da kaçınılmış olur (110).

Başarılı trabekülektomi denildiğinde, GİB'in düşürülmesi ve komplikasyonlardan kaçınılması veya onlarla başa çıkılabilmesi kastedilir. Katarakt cerrahisinden farklı olarak, trabekülektominin başarısı sıklıkla, ameliyat sonrasında fistülün çalışabilmesi açısından uygun ve zamanında yapılan müdahalelere bağlıdır. Girişimde konjunktiva ve epitelyal yara dokusunun tam olarak iyileşmesi, skleral yaranın ise kısmen iyileşmesi hedeflenir (110).

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 fleb hazırlanır. Limbal tabanlı keside traksiyon sütürü yardımıyla cerrahi yapılacak alan açığa çıkarılır. 2-3 mL'lik dengeli tuz solusyonu 30 gauge'luk bir iğne 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 yetmezliği, hipotoni ve endoftalmi olasılığını azaltır, fakat fazla eksizyonu fibroze ve filtrasyon yetmezliğine yol açar. Limbus tabanlı cerrahide konjunktiva altı Tenon kapsülünün kenarını tutmak için künt forsepsler kullanılır. Kapsül altta yer alan rektus kasından özenle ayrılarak ve yara kenarında bir miktar bırakılarak episkleraya kadar insize edilir. Flep limbusa doğru disseke edilir ve bu esnada bir miktar daha tenon eksize edilebilir. Derinde episkleral doku altta limbus görülene 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 bozukluğuna

sebepler 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-FU enjeksiyonu uygulanabilir. Orta derecede riskli vakalarda intraoperatif 5-FU (50 mg/mL) 5 dakika süresince veya MMC risk faktörünün fazlalığına 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 sağlamak için göz aşağı doğru traksiyone edilir. Limbal anatomiye bağlı olarak flep saat 11, 12 ya da 1 pozisyonundan kaldırılabilir. Bıçak yardımıyla kısmi kalınlıkta skleral flep kaldırılır. Genelde 4×4 mm genişliğinde ve 2/3 kalınlığındaki kare şeklinde skleral flep tercih edilir. Flep saydam korneaya kadar disseke edilir. Korneoskleral 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 suture konulur. Parasentez yerinden ön kamaraya sıvı verilip cerrahi bölgeden drenajı izlenir. Tenon kapsülü tek tek 8/0 absorbabl suture ile konjonktiva ise 8/0 veya 9/0 absorbabl suture ile iki tabaka olarak suture edilir.

### **1.1.7.2. Glokom Cerrahisinin Komplikasyonları ve Tedavisi**

Glokom cerrahisine bağlı komplikasyonlar başlıca üç gruba ayrılır:

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

#### **1.1.7.2.1. İntraoperatif Komplikasyonlar**

##### **1.1.7.2.1.1. Hemoraji**

Episkleral hemoraji; uzun süre antiglokomatöz tedavi alanların çoğunda görülebilir, koterizasyonla önlemek mümkündür (111).

İntraoperatif ön kamara hemorajisi ise; radyal iris damarlarının kesilmesiyle veya siliyer cisimdeki büyük arteriyel 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 sütüre edilmemelidir (112).

#### **1.1.7.2.1.2. 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 (112).

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 (112).

Yara yerinin hızla kapatılması ve ön kamaranın viskoelastik madde veya hava verilerek yeniden oluşturulması, intraoperatif olarak hemoraji farkedildiğinde yapılması gereken ilk müdahaledir. Bunu takiben intravenöz asetazolamid ve mannitol verilerek GİB düşürülmeye ve göz stabilize edilmeye çalışılır. Bazı cerrahlar inferior kadrandan sklerotomi yaparak hemorajiyi boşaltmayı önerse de, bu girişimin yararı hemostazı önleyeceğinden dolayı tartışmalıdır. Retina dekolmanı ve vitreus içine kanama görülmeyen sınırlı koroidal hemorajilerde drenaja gerek yoktur ve izlemek yeterlidir. Drenaj kararı, B-mod ultrasonografi ile arka segmentin ve özellikle retinanın durumunu takip ederek verilir. Operasyondan sonra 7- 14 gün bekleyip, enflamasyon azaldıktan ve hemoraji likefiye oluktan sonra drenaj yapmak daha kolaydır (109, 112).

#### **1.1.7.2.1.3. Zonül ve Lens Hasarı**

İridektomi bölgesinde lokalize zonül veya kapsül hasarı oluşabilir. Bu komplikasyon ileride lokalize lens kesafeti gelişmesine neden olabilir. Cerrahi esnasında sıg ön kamarası olan ve ön kamara teşkili için fazlaca manupülasyon yapılan gözlerde daha sonra ön kapsül altında opasiteler gelişebilir (113).

#### **1.1.7.2.1.4. 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 engelleyebileceğinden ve makulaya traksiyon yaparak kistoid makula ödemeine yol açabileceğinden temizlenmesi gerekir (109, 112). 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 (113).

#### **1.1.7.2.1.5. Descemet Membranı Dekolmanı**

Descemet membranının kornea stromasından ayrılmasıdır, limbal yara yeri ya da parasentez yerinde yanlış cerrahi manupülasyon 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 yatırılabilir (109).

#### **1.1.7.2.1.6. 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 düzeltilebilir. Flep kopması ve büyük yırtık oluşması durumunda yapılabilecek en iyi girişim sorunlu flep üzerine örtü kapatılmasıdır. Bu amaçla Tenon dokusu, donör sklera, dura, perikard ve fasia lata kullanılabilir (113).

#### **1.1.7.2.1.7. 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 suturele onarılmalıdır. Yine aynı nedenle yara dudaklarının iyice karşı karşıya getirilmesine ve konjonktivada gerilme oluşmamasına özen gösterilmelidir (112). Cerrahi sonlandırıldığında konjonktival yara yeri sıvı geçirmez şekilde kapatılmalıdır. Kaçak olup olmadığını anlamak için ön kamaraya dengeli tuz solüsyonu 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 (113).

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 (113).

#### **1.1.7.2.1.8. 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 ya da sklerostomi yapılırken yanlış cerrahi manupülasyonla siklodiyaliz gelişen gözlerde ortaya çıkar. Genellikle spontan olarak düzelmekle beraber, eğer bleb kabarıklığı azalıyorsa, korneal dekompanasyon geliyorsa, ön kamara sıvılığı devam ediyorsa ve vitreal enflamasyonla beraber retina apozisyonu varsa inferior radyal sklerotomi yapılarak efüzyon drene edilmelidir (109, 112).

## **1.1.7.2.2. Erken Postoperatif Komplikeasyonlar**

### **1.1.7.2.2.1 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 sütün kullanılmışsa bu sütün alınabilir ya da laser sütün lizis yapılabilir. Eğer kalıcı sütün konulmuşsa 10/0 naylon sütün 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 (108, 109, 112).

### **1.1.7.2.2.2. 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 kabarıkça, 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 (114). 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 (115).

Başlangıç bleb sızıntısı sıklıkla gözden kaçan bir konjonktiva defekti nedeniyle. Özellikle antimetabolit kullanılmışsa ve/veya konjonktiva kistik hale gelmişse veya incelmışse, konjonktiva sütünasyonu 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 (116).

Diğer erken postoperatif ön kamara sığılıı 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 yönlenme sendromu (malign glokom)'dur. Aköz yanlış yönlenme 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 kullanılabileceğı de ileri sürülmektedir. Eğer bu tedaviler başarılı olmazsa, hasta afak veya psödoafak ise arka kapsül ve ön hyaloide laser tedavisi uygulanmalıdır (114).

#### **1.1.7.2.2.3. Koroid Efüzyonu**

Sıklıkla dar ön kamara ile birlikte dir. Ama normal ön kamara derinliğı 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 azaltmakta yeterli olmaktadır (109, 112).

#### **1.1.7.2.2.4. Korneal Epitelyopati**

5-fluorouracil 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 (109, 112).

#### **1.1.7.2.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar**

##### **1.1.7.2.3.1. Geç Bleb Yetersizliğı**

Bu komplikasyon yoğun vaskülarizasyon ve bleb etrafında aşırı yara iyileşmesinden kaynaklanabilmektedir. İğneleme revizyonu tek başına veya 5-FU enjeksiyonu ile birlikte filtrasyonu sağlayabilir (109, 112).

### **1.1.7.2.3.2. Tenon Kisti (Enkapsüle Bleb) Oluşumu**

Enkapsüle bleb fibroblastik aktivite sonucunda oluşan, sklerostomiye 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 subkonjonktival aralığa geçemediğinden GİB yükselir (112). Komşu konjonktiva 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 dellen oluşumuna ve bazen de batma hissine neden olur. Konjenital ve juvenil glokomlularda daha sık görülür. Geçirilmiş argon laser trabeküloplasti, anterior üveit, uzun süre topikal beta bloker ve parasempatometik kullanımı ve geçmişte enkapsüle bleb hikayesi olması, fistül açılacak bölgeye preoperatif steroid enjeksiyonu yapılması enkapsüle bleb gelişimi için bilinen risk faktörleridir (112).

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 (112).

Konservatif tedavilerin yeterli olmaması halinde cerrahi yöntemler denir. Bunlardan ilki iğneleme yöntemidir. Bu işlemde, önce blebe uzak bir alandan konjonktiva altına PPD enjektörü ile sıvı verilerek konjonktiva ve fibröz doku ayrılır. Sonra iğnenin ucuyla fibröz doku parçalanmaya çalışılır. İğnelemede başarısız olduğu takdirde; konjonktiva açılıp fibrotik doku çıkartılarak cerrahi bleb revizyonu yapılır. Bu yöntemlerin hiçbirisiyle GİB hedeflenen seviyeye düşürülemezse, başka bir kadrandan antimetabolit ajan kullanılarak yeniden trabekülektomi yapılır (112).

### **1.1.7.2.3.3. 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 konjonktival greft uygulanmasıdır. Skarlaşma minimal ise, konjonktival rotasyon ile lokal revizyon denenebilir (117).

#### **1.1.7.2.3.4. 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 trabekülektomilerden 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 (118).

Enfeksiyon önce blebit şeklinde ani ağrı ve bleb üzerinde hiperemiyle başlar. Blebin içi karakteristik olarak beyaz renklidir ve anatomik ilişki nedeniyle ön segment de tutulmuştur. Ön segment enflamasyonuna bağlı olarak hipopiyan görülebilir. Zamanında önlem alınamadığı takdirde enfeksiyon vitreusa da geçer ve klasik endoftalmi tablosu ortaya çıkar (109, 112). Enfeksiyon ön segmentte sınırlıyken topikal, perioküler ve sistemik antibiyotiklerle tedavisi mümkündür. Vitreus tutulumu ile birlikte endoftalmi varsa vitreus kültürü ve antibiyotik tedavisi gerekmekte ve göz nadiren kurtarılmaktadır. Blep ilişkili endoftalmi erken dönemde ortaya çıkarsa etken mikroorganizma genellikle katarakt cerrahisinden sonra oluşan endoftalmiye benzer şekilde Staphilococcus Epidermidis ve Propriobacterium acnes'tir. Geç başlayan blep ilişkili endoftalmide genellikle Streptococcus türleri, gram negatif mikroorganizmalar ve Hemophilus İnfluenza etken ajanlardır. Sonuçta tedavide en iyi seçenekler fortifiye sefazolin veya vankomisin ve tobramisindir. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu için vankomisin ve amikasin kullanılabilir (109, 112).

#### **1.1.7.2.3.5. 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 kabarıklığıdır. Tedavi bleb içine otolog kan enjeksiyonu ve trabeküler ağa argon laser uygulanması ile dışa akım direncinin arttırılmasıdır (119). 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 (120). 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 (111).

#### **1.1.7.2.3.6. Dekompresyon Retinopatisi**

Ani gelişen hipotoniye bağlı olarak retinal ve koroidal dolaşımın hızla artması nedeniyle venöz drenajın yetersiz kalması ve kanın damar dışına sızmasıyla ortaya çıkar. Postoperatif dönemde intraretinal, subretinal ve nadiren suprakoroidal hemorajiler sonucu gelişir. 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 (111). 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 (118).

#### **1.1.7.2.3.7. 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 (112). Malign glokom, siliyer cisimden sentezlenen hümör aközün

vitreus, lens, siliyer cisim ya da iris kökünün blokajı ile ön kamaraya geçememesi ve vitreus içinde ya da vitreus arkasında hapsolması sonucunda ortaya çıkar. Lens-iris veya hyaloid-iris diyaframının öne doğru itilmesi sonucunda ön kamara daralır (109, 112). 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 (109, 112).

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 (111). 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 (111).

#### **1.1.7.2.3.8. 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 (109, 118).

#### **1.1.7.2.3.9. Sklerostominin Kapanması**

Filtrasyon cerrahisini takiben GİB 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 (118).

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 (118). 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 arttırır. 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 (118).

#### **1.1.7.2.3.10. 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 (109, 118).

#### **1.1.7.2.3.11. 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 (112).

#### **1.1.7.2.3.12. 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 (112).

#### **1.1.7.3. Cerrahi Başarısızlığın Nedenleri**

Glokom cerrahisinde kullanılan tüm yöntemlerin başarısını kısıtlayan başlıca neden, cerrahi travmaya karşı doğal bir yanıt olan yara iyileşmesi ve skar oluşumu sonucunda, açılmış olan cerrahi fistülün kapanmasıdır (118, 121).

Cerrahi travmaya bağlı olarak lokal vasküler ağın zarar görmesiyle acığa çıkan inflamasyon mediatorlerinin etkisiyle yara yerinde plazma proteinleri ve inflamatuvar hücreler birikir, fibroblastik proliferasyon başlar. Cerrahiden 10 gün sonra başlayan "geç yara iyileşmesi dönemi", granülasyon dokusunda artış ve yara kontraktürü ile karakterizedir. Genellikle 2-3 ay sürerek sonlanan bu dönem, bazı olgularda süresiz olarak devam eder ve yıllar sonra filtran cerrahinin başarısız olmasına neden olabilir (121).

Ameliyat başarısını etkileyen başlıca faktörler şunlardır;

#### **1.1.7.3.1. Uzun Süre Topikal Tedavi Kullanımı**

Daha önceden topikal antiglokomatöz ilaç tedavisi almış olanlarda filtran cerrahinin başarısızlık olasılığının arttığı bildirilmiştir (122). 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 (123). Topikal tedavi almış olan hastaların fornikslerinin kontrakte olduğu bilinmektedir (124). Bu sonuçlar uzun süreli medikasyonların bulber konjonktivada kronik inflamatuvar değişiklikleri arttırdığını göstermektedir. Uzun süre tedavi alan grupta başarı %79 iken primer olarak cerrahi tedavi uygulanan grupta başarı %98 olarak bildirilmektedir (122). Bu vakalarda

antimetabolitler uzun dönem filtrasyonda başarıya yardımcı olmaktadır. Adrenerjik ilaçlar ilaç allerjisine neden olabilmektedir ayrıca postoperatif Tenon kisti oluşumuna öncülük edebilmektedir (6). 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 azaltılabileceğinden bahsedilmektedir (6).

#### **1.1.7.3.2. 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 (125). Fibröz doku oluşumunu azaltmak için özellikle siyah ırkta, bir fibröz doku kaynağı olan Tenon kapsülünün eksizyonu önerilmektedir (126).

#### **1.1.7.3.3. 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 (121). Bu nedenle genç hastalarda operasyon sırasında antimetabolit ajanların kullanılması gerektiğini savunan yazarlar vardır (127).

#### **1.1.7.3.4. İntraoküler Enflamasyon**

Kronik intraoküler enflamasyonlu olgulardaki cerrahi, sıklıkla başarısızlıkla sonuçlandığından standart filtran cerrahiden kaçınılması önerilmektedir (128).

#### **1.1.7.3.5. Afakî**

Afak gözlerde fakik gözlere göre glom cerrahisinin başarıları düşüktür (129). Bunun en sık nedeni filtrasyon bölgesinde skarlaşmaya eğilimin artmış olmasıdır (126). 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 (129). 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 (130).

#### **1.1.7.3.6. 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 (118).

#### **1.1.7.3.7. 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. Ayrıca bu NV'lerden gelişebilecek hifema nedeniyle iç açıklığın kapanması ve enflamatuvar reaksiyon riski de artmaktadır (126).

#### **1.1.7.4. 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 (15, 131). Bunlardan histamin damar duvarı geçirgenliğini artıran vasküler endotel hücrelerde ayrılma ve kontraksiyona neden olmaktadır (131). Serotonin ise arteriollerini dilate etmektedir (15, 131). Bunun dışında lökotrienler ve prostaglandinler de etki eden hormonal faktörlerdendir. Plazma proteinlerinin subkonjonktival aralığa kaçağı damar geçirgenliğini daha da arttırmaktadır (132).

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 (131). 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. 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 (15, 131).

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 (133). 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 (133). Kan-aköz bariyerinin yıkılması sonucu aköze çeşitli büyüme faktörleri geçmekte ve aközün yara yerine filtrasyonu bu faktörlerin yara iyileşmesi sürecine katkısı olmaktadır (23).

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 (134).

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 (15, 135). Yara iyileşmesinin beşinci gününde fibroblastlar yara yerindeki baskın hücresel komponent haline gelmektedir. Fibroblastlardan glikozaminoglikan, fibronektin ve kollajeni oluşturacak olan

tropokollagen sentezlenmektedir (134). Kollagen yara matriksinin en önemli bileşeni olup filtran cerrahinin başarısızlığının önde gelen sebeplerindendir. 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 (9).

Glokom filtrasyon cerrahisinden yaklaşık on gün sonra, granülasyon dokusunda artma ve yara yeri kontraktüryüyle karakterize geç yara iyileşmesi yani granülasyon evresi başlamaktadır. Filtrasyon yetmezliğinde blep küçülmekte, kalınlaşmakta ve vasküler yapıları artmaktadır. Yara dudaklarında kontraktörü sağlayan miyofibroblastlar özellikle düz kas özellikleri olan farklılaşmış fibroblastlardır. Kontraksiyonları cerrahiden 5-7 gün sonra başlamakta, 4-5. haftalarda en üst düzeye varmaktadır (23).

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 (9, 23). 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 (9). 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 (9, 23).

#### **1.1.7.4.1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatorler**

Büyüme faktörleri birçok hücre tarafından salgılanan, hücre çoğalmasını, göçünü ve hayatının devamını uyarın, 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 (9). Göz, birçok büyüme faktörü için hedef doku konumundadır: epidermal growth faktör (EGF), PDGF, insulin-like growth faktör (IGF), transforming growth faktör (TGF) - $\alpha$  ve - $\beta$ , fibroblast growth faktör (FGF) bunların başlıcalarıdır (136).

##### **1.1.7.4.1.1. 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 matriks (ECM) moleküllerinin salgılanmasına yol açan ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerin çoğalmasına neden olan DNA sentezini uyarır. Reseptör fosforilasyonu, hücre göçüne yardımcı olan, hücre iskeletindeki aktinin yeniden düzenlenmesini de sağlar (137). Lakrimal bezdeki ve gözyaşındaki EGF'nin de kornea epiteline etkileri olmaktadır (138). 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 (139).

##### **1.1.7.4.1.2. 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 (140). 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 (141). Bazik FGF fibroblastlarda DNA sentezini, yara gerginliğine direncini ve endotel hücrelerinde mitotik hızı artırır (136).

#### **1.1.7.4.1.3. Transforming Growth Faktör Beta**

Fare embriyosunda TGF 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, EGF gibi gözyaşında bulunur ve olası kaynak yine lakrimal bezlerdir. Ek olarak korneal epitel hücreleri TGF, TGF mRNA'sı ve proteinini içerirler. Bu durum EGF ve TGF üreten epitel hücrelerinin otokrin mekanizmayla normal sikluslarını devam ettirdiklerini düşündürmektedir. Endotel hasarında aköz humörde TGF konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (136).

Transforming Growth Faktör Beta (TGF- $\beta$ ) ailesi TGF- $\beta$  1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3'den oluşan yaklaşık 25 kilodalton ağırlığında ve birçok doku tarafından üretilen polipeptidlerdir. TGF- $\beta$  dimerik, inaktif biçimde salgılanır ve latent growth faktör havuzu oluşturmak üzere ekstraselüler matrikse bağlanır ve ekstraselüler veya membrana bağlı enzimlerle aktif hale getirilir (142). TGF- $\beta$  ekstraselüler matriks aktivasyonu ve üretimi, hücre büyüme ve farklılaşması gibi cevaplara neden olur (143). TGF- $\beta$ 'nın genel olarak epitel, endotel hücreleri ve lökositlerin büyümesini engellediği ve fibroblast üretimini uyardığı kabul edilmektedir (144). TGF- $\beta$ 'nın epitelde stromaya salgılanması ve gözyaşında üretimi stromal hücrelerde çoğalma ve göçe neden olur. TGF- $\beta$ 'nın enflamasyon odağına fibroblast, monosit ve makrofajları çekme özelliği de vardır (145). Bunların dışında İL-1, İL-6 ve TNF- $\alpha$  epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler (142). TGF- $\beta$  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 (143).

#### **1.1.7.4.1.4 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. HGF hücre göçünü uyarır, stroma fibroblastlarına etkisi minimaldir (145-146).

#### **1.1.7.4.1.5. Platelet Derived Growth Faktör**

Platelet Derived Growth Faktör (PDGF) sistein bağlı, 35 kilodalton ağırlığında, A ve B zincirlerinden oluşmuş dimer yapısındadır. Bu faktör'ün -AA, -AB, -BB izomerleri vardır ve reseptörü heterodimerik ve monomerik formlarda bulunur. PDGF'nin reseptörüne bağlanması mitojenik etkileri indükler (147). PDGF reseptörleri fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde bulunur. PDGF-BB proteini epitel hücrelerinde üretilir ve en yüksek miktarda bazal membrana bağlanır (145). Endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü PDGF-BB ile uyarılır. Fibronektin varlığında PDGF-AA ve -BB epitel hücrelerinin kemotaksisini uyarmaktadır (142). PDGF aköz hümede eser miktarda bulunur ve fibroblastların TGF- $\beta$ 'ya olan çoğalma cevabını arttırır (148).

#### **1.1.7.4.1.6. 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 arttırır, araşidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyalüronidaz aktivitesini uyarır (149, 150).

#### **1.1.7.4.1.7. 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 uyardığı gösterilmiştir (150).

#### **1.1.7.4.1.8. İnterferonlar**

Tip 1 ( $\alpha$  ve  $\beta$  interferon) ve tip 2 interferon ( $\gamma$  interferon ) içeren heterojen bir gruptur. İnterferonların fibroblast proliferasyonunu etkilemeden kollajen sentezini inhibe ederek yara iyileşmesinin engellenmesinde etkili oldukları düşünülmektedir.  $\alpha$  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  $\alpha$ -interferon uygulanan gözlerde 2 yıllık takip sonrası başarı şansı %79 iken tedaviye 5-FU eklendiğinde bu oran %89'a çıkmaktadır (151, 152).

#### **1.1.7.4.1.9. Tümör Nekroz Faktörü - Alfa**

Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF $\alpha$ ), TGF- $\beta$  ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen 157 aminoasitli 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 angiogenezi uyarıcı etkisini ikinci bir mesajcı yoluyla yaptığı sanılmaktadır. TNF  $\alpha$ 'nın fibroblast aktivitesini uyardığı da gösterilmiştir (150, 153).

Cerrahi yara iyileşmesi, sitokinlerin farklı zamanlarda görev aldıkları dinamik bir işlemdir. Yara iyileşmesindeki sitokinlerin etkilerinin tanımlanması ve birbirleriyle etkileşmelerinin de bilinmesi gereklidir (154).

#### **1.1.7.4.1.10. Vasküler Endotelyal Growth Faktör**

Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), 1983 yılında Senger ve ark. (155) tarafından ilk olarak yüksek vaskülarizasyona 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 (156). VEGF165 vasküler endotel hücrelerinin çoğunluğunda en bol

bulunan moleküler türüdür (157). VEGF165 normal ve patolojik anjiyogeneziste hayati rolü olan proliferasyon, migrasyon, proteolitik aktivite ve kapiller tüp formasyonu gibi anjiyogenezisin birçok aşamasını hızlandıran güçlü bir anjiyogenik faktördür. VEGF ayrıca vasküler permabiliteyi, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu artırabilme yeteneği nedeniyle bir vasküler permabilite faktörü olarak da bilinir (158).

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 kaçığın kontrol edilmesi, vasküler hücreler ve nöronlar için hayatta kalma sinyalinin sağlanması, enflamatuar hücrelerin kemotaksisi, kemik iliğinden endotel progenitör hücrelerin toplanması, lenfanjiyogenezin başlatılması ve FGF, PDGF ile EGF benzeri diğer anjiyogenik faktörlerin üretimini artırılmasıdır (156, 159).

Vasküler endotelial growth faktör etkisini, esas olarak endotelial 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 (160).

Vasküler endotelial 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 (161). 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 (162).

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 makula dejenerasyonu (YBMD), santral retinal ven tıkanıklıkları, retinal ven dal tıkanıklığı, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik

maküla ödemi (DMÖ), psödo fakik 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 önlenmektedir (13).

#### **1.1.7.5. 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.

##### **1.1.7.5.1. Cerrahi Teknikle İlgili Değişiklikler**

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

a) Konjonktiva, episklere 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 (133).

##### **1.1.7.5.2. Doku Bütünlüğünün Korunması ve Yara İyileşmesi Cevabının Geciktirilmesi Amacıyla Kullanılan İlaçlar**

a) Kortikosteroidler antienflamatuar etkilerinin yanısıra yara iyileşmesini inhibe edici etkileri nedeni ile GFC'de kullanılmaktadır. Topikal steroidlerin bleb skarlaşmasını kısmen azaltarak GFC'nin başarısını arttırdıkları bilinmektedir (13,

163). Ancak steroidler yüksek risk gruplarında yetersiz kalmaktadır. Kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflamatuvarlar doku kültürlerinde fibroblast çoğalmasını inhibe edip filtrasyon cerrahisinin başarısını artırmakta ve cerrahi sonrası inflamatuvar cevabı baskılamaktadır. Steroidler fosfolipaz A'yı inhibe ederek araşidonik asid sentezini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolunu inhibe ederek de inflamatuvar 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(12). 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 (164). Ayrıca steroidlerin fibroblastlar üzerine öldürücü etkileri ve bağ dokusunun makrofajlarla lizisi söz konusudur (163). 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 matriks maddelerinin fibroblastlar tarafından sentezinin önlenmesi amacıyla kollagen çapraz bağlarına etkiyen bir takım ilaçlar (beta aminopropionitril, D-penisilamin) uygulanabilir (133).

#### **1.1.7.5.2.1 Antimetabolit ve Antifibrotik Ajanlar**

##### **1.1.7.5.2.2. 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, episklere ve Tenon kapsülündeki hızla artan fibroblastlarda belirgin olup 5-FU kullanımı ile fibroblast çoğalması ve dolayısıyla skar oluşumu inhibe edilmektedir (163). İlaç cerrahi sonrası subkonjonktival 5 mg enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıca 25-50 mg/ml konsantrasyonunda beş dakika süreli intraoperatif uygulaması da mevcuttur (163). 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 (133, 165). 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. Blebe bağlı geç dönem endoftalmi insidansı yüksektir (166). Ayrıca ilacın lokal yan etkileri fazla ve enjeksiyonları ağrılıdır. Ancak cerrahi sonrası hipotoni riski yüksek olgularda tercih edilebilir (167).

#### **1.1.7.5.2.3 Mitomisin-C**

Mitomisin-C 1956 yılında Hata ve ark. (168) 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 (17). MMC, GFC'de kullanıldığında fibroblastları öldürmekte ve proliferasyonlarını önlemektedir; sonuçta filtrasyon bölgesindeki skarlaşmayı azaltmaktadır (18). Yamamoto ve ark.(16) MMC'nin doku kültürlerinde tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu belirlemişlerdir. Bir başka çalışmada MMC uygulanmış trabekülektomili maymunların gözlerinin histopatolojik incelemesinde tüm gözlerde bleb alanının asellüler veya hiposellüler olduğu gösterilmiştir (169).

Mitomisin-C, 5-FU'dan yaklaşık 100 kez daha güçlü bir ajandır (170). 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 (171). 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 (172, 173). 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(170). Skuta ve ark. (172) cerrahi prognozunun zayıf olacağı beklenen 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 toksisitenin MMC grubunda hiç görülmediğini bildirmişlerdir.

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 (172). 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 (126, 171, 174).

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 (167, 175-177).

Diğer antimetabolitler; sitozin arabinosid, bleomisin, rapamisin, doksorubusin, daunorubusin, 5-florouridine, 5-monofosfat, 5-floroorotat, heparin, taksol, sitokalsin-B, kolşisin, suramin, immünotoksin ve interferon-2b (178).

### **1.1.7.5.3. Amnion Zarı Transplantasyonu**

Miyadında hamilelikte fetal membranlar iki ana tabakadan oluşmaktadır. Korion, dıştaki tabaka olup maternal hücrelerle temastadır ve kesenin dış görünüşünü oluşturmaktadır (179). 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. 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. Bazal membran, epitel hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırmakta, bazal epitelyal hücrelerin adezyonunu kuvvetlendirmekte, epitel diferansiyasyonunu kolaylaştırmakta ve epitelyal apoptozisi önlemektedir (180). Ayrıca amniyon zarı FGF- $\beta$ , HGF ve TGF- $\beta$  gibi epitelizasyonu uyaran çeşitli büyüme faktörleri üretmektedir (181). Amniyon zarının antifibrotik etkisinin bir kaç faktörle ilgisi vardır. Yara iyileşmesinde fibroblastik aktivasyondan sorumlu olan TGF- $\beta$  sinyalinin azalmasını indüklediği gösterilmiştir (182). Doku, cerrahi planlama veya diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için yeterli zamanı sağlayacak olan bir kaç ay süresince -80°C de saklanabilir; ancak kriyoprezervasyonunun büyüme faktörlerinde azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (181). Dokunun postoperatif enfeksiyon riskini azaltan antimikrobiyal özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır (183). Amnion zarının antifibrotik aktivitesi ve hücre migrasyonunu ve büyümesini kolaylaştıran aktivitesi ortaya konulmuştur (182).

Sızdıran bleblerin yönetiminde amniyon zarı transplantasyonunun konjonktival ilerletmeye etkili bir alternatif olmadığı bildirilmiştir (184). 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 kollajenazlara bağlı olarak zar nekroze olabilir. Eğer mezenkimal yüzeyi alıcı yüzeyle yüzleşmezse, amniyon zarı oküler yüzeye yapışık kalabilir (185). 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 (186). Bu bakımdan amniyon zarının temini aşamasında güvenlik kriterleri uygulanmalı, donörden taşıyıcılık riskleri araştırılmalıdır.

#### **1.1.7.5.4. Glokom Cerrahisi Yara İyileşmesi Modülasyonunda Diğer Çalışmalar**

Filtrasyon cerrahisinin başarısındaki anahtar faktör, cerrahi ile oluşturulan fistülün normal yara iyileşmesi kaskadının modülasyonu ile bu yeni aköz dışı 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 önlenildiği yeni ajanlar bulunmaktadır. Bunlar arasında anti-VEGF ajanlar, saratin, PRM-151, sonecipizumab, CAT-152, decorin, suramin, tranilast, lovastatin, ALK5 inhibitörü, p38 inhibitörü, PPAR  $\gamma$ , siRNA, p-21 gen tedavisi, radyasyon ve fotodinamik tedavi (PDT) bulunmaktadır(178).

Yara iyileşmesinin proliferatif fazında yeni damar oluşumu ile cerrahi alana enflamatuvar 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. Son yıllarda bevacizumab ilk olarak YBMD'li olgularda koroidal NV'yi geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bevacizumabın GFC'de kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (187). 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 (188).

CAT-152 yeni bir anti-TGF- $\beta$ 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(189).

#### **1.1.7.5.5. Halofuginon**

Dichroa Febrifuga bitkisinin, antimalaryal özellikleri nedeniyle geleneksel Çin tıbbında yaklaşık iki bin yıl öncesine dayanan bir kullanım öyküsü mevcuttur. Febrifugine, bu bitkiden elde edilen etkin maddedir ve kimyasal yapısı nedeniyle quinazoline türevi olarak tanımlanmıştır (190). Yapılan hayvan çalışmalarda *Plasmodium Lophurae* ve *Plasmodium cynomolgi*'ye karşı, kinine kıyasla daha etkili bulunmuş ancak gastrointestinal sisteme ait yan etkileri nedeniyle yeterince klinik kullanım alanı bulamamıştır (191)

Halofuginon [7-bromo-6-chloro-3-(3-hydroxy-2-piperidine)-2-oxopropyl-(3H)-quinazoline], bir febrifugine analogudur ve 1960'lı yıllarda yeni antimalaryal ilaçlar geliştirme amacıyla yapılan çalışmaların sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Antimalaryal ilaç olarak klinik kullanım alanı bulamamıştır. Ancak yaklaşık yirmi yıldır veteriner hekimlikte kümes hayvanlarında koksidiyoz enfeksiyonlardan korunma amacıyla antikoksidyal ajan olarak kullanılmaktadır (192).

Yakın zamanda, Granot tarafından Halofuginon'un kuş, sıçan ve insan fibroblastlarında kollajen  $\alpha$ 1 gen ekspresyonunu ve tip I kollajen sentezini inhibe ettiğinin ancak tip II ve Tip III kollajen sentezine etkisi olmadığını keşfedilmesi ilgiyi tekrar üzerine çekmiştir (29). Sonraki çalışmalarda, Halofuginon'un hayvan modellerinde skleroderma ve kronik graft versus host hastalığındaki (cGvHD) güçlü fibrozis engelleyici etkisi gösterilmiştir (193, 194). Halofuginon'un aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde ve mezengial hücrelerde ekstrasellüler matriks sentez ve depolanmasını da inhibe ettiği gösterilmiştir (195). Buna ek olarak, matriks metalloproteinaz 2'nin (MMP-2) üretimini ve angiogenezi baskıladığı bulunmuştur (31, 32).

Pines ve arkadaşları, Halofuginon'un topikal uygulandığında esas olarak fibroblastları etkilediğini ve keratinositlere etkisinin çok az olduğunu göstermiştir (194).

Halofuginon'un tip I kollajen sentezini baskılayıcı etkisini nasıl gösterdiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. McGaha, skleroderma benzeri semptomlar

gösteren fibrilin-1 gen mutasyonuna sahip TSK+(*tight skin syndrome*) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, Halofuginon'u intraperitoneal olarak denekler üzerinde denemiş, sonuçta TSK+ sıçanların ciltlerinde fibrozisin azaldığı saptamıştır (196). Fibrozisteki bu azalma hidroksiprolin seviyelerinde ve kollajen tip I mRNA üreten hücrelerde azalma ile bağlantılı bulunmuştur. Tip I mRNA sentezinin azalması, DNA üzerinde  $\alpha 2$  promotor aktivitesindeki azalmayla beraberdir. Aynı çalışmada bu etkinin, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ekstrasellüler matriks sentezi gibi çok sayıda hücre aktivitesini düzenlemekle görevli büyüme faktörlerinden biri olan TGF- $\beta 1$ 'in sinyal transdüksiyonunun Halofuginon tarafından engellenmesiyle orta çıktığı bildirilmiştir. Bu engelleme, TGF- $\beta 1$ 'e bağlı Smad-3 aktivasyonunun Halofuginon tarafından inhibisyonuyla oluşmaktadır (30). McGaha, daha sonra yaptığı bir çalışmada, Halofuginon'un aynı zamanda kollajen gen transkripsiyonunda rol oynayan AP-1 kompleksinin bir komponenti olan c-jun'un fosforilasyonunu artırarak hem TGF- $\beta 1$ 'e bağlı kollajen promotor aktivitesini azalttığını ve hem de Smad-3 aktivitesini engellediğini göstermiştir (197). Halofuginon'un Tip I kollajen sentezi üzerindeki inhibe edici etkisi, fibrozisin temel patolojiyi oluşturduğu çeşitli hayvan modelleri üzerinde araştırılmasına yol açmıştır. Bu hayvan modelleri; TSK+ ve cGvHD fareleri, abdominal, uterin ve üretral adhezyon yaratılan sıçanları, bleomycin'e bağlı pulmoner fibrozis oluşturulan sıçanları, thioacetamide ve dimethylnitrosamine'e bağlı sıçanda oluşturulan sirozu içerir(30, 196-203).

Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada Halofuginon'un yara iyileşmesi ve skar oluşması üzerine olan etkisi 5-Florourasil grubuyla kıyaslandığında, proliferasyon fazında kollajen sentezini anlamlı derecede inhibe ettiğini, ancak yara iyileşmesinin matürasyon fazına denk gelen 28. günde ölçülen yara tensil kuvveti üzerinde negatif bir etki yaratmadığını göstermektedir. Halofuginon'un bu etkisi histolojik bulgularla da desteklenmiş. 5-Florourasil krem ise, kollajen sentezini kontrol grubuna göre bir miktar azaltmış gibi görünse de, bu etki Halofuginon'un yarattığı etki kadar güçlü görünmemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Bu çalışmalarda Halofuginon, oral ve intraperitoneal uygulamanın yanında topikal olarak da kullanılmıştır (204). Pines, TSK+ sıçanlarda Halofuginon'un % 0.03'lük kremine topikal olarak uygulamış ve Halofuginon'u intraperitoneal olarak uyguladığı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır (198). Sonuçta, Halofuginon'un topikal

uygulanmasının, sistemik uygulamaya benzer şekilde  $\alpha 1$  gen ekspresyonunu inhibe edebildiğini ve cilt kalınlığını azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada topikal Halofuginon'un hücre proliferasyonuna etkisi de incelenmiş ve Halofuginon'un dermiste bulunan ve tip I kollajen sentezleyen fibroblastların proliferasyonunu azalttığı, buna karşılık epidermiste kollajen sentezi yapmayan keratinositlere etkisinin olmadığı görülmüştür. Buradan yola çıkarak, Halofuginon'un hücre proliferasyonuna etkisinin, kollajen sentezi inhibisyonuna sekonder olduğu düşünülmüştür. Diğer çalışmalar da bu savı destekler tarzdadır. Yapılan bir çalışmada, Halofuginon'un damar hasarına bağlı intimal hiperplazi üzerine etkisi incelenmiş, düz kas hücrelerinde proliferasyon inhibisyonu görülürken, endotelial hücrelerde anlamlı değişiklik olmamıştır (205). Diğer bir çalışmada, kobaylara subkutanöz olarak implante edilen C6 glioma hücrelerinin proliferasyonu Halofuginon tarafından başarı ile inhibe edilmiş, ancak kültür ortamında kollajen üretmeyen C6 glioma hücrelerinin proliferasyonuna etkisi olmamıştır (206). Başka bir çalışmada, sirotik karaciğerde, Halofuginon'un etkisi, kollajen üreten esas hücreler olan stellate hücrelerin proliferasyonu üzerine olmuştur (203). Halofuginon'un esas olarak Tip I kollajen üreten hücrelerin proliferasyonuna etkili olduğunu gösteren başka bir kanıtta, Tip I kollajen sentezinin bozuk olduğu Muv-13 sıçanlarda fibroblastların Halofuginon'a karşı daha az hassas olmasıdır (198).

#### **Topikal Halofuginon ile Yapılan İnsan Deneyleri:**

1998 yılında, Dr. S. Tamin tarafından yürütülen yayınlanmamış bir faz 1 çalışmada, Halofuginon'un % 0,01'lik solüsyonu topikal olarak, 14 sağlıklı denekte denenmiştir. Sonuçlar, Halofuginon'un güvenliği ve tolere edilebilirliği ile ilgili olumlu sonuçlar vermiştir. Deride irritasyon veya sistemik absorpsiyon bulgusuna rastlanmamıştır (194). Nagler, Halofuginon'un % 0,03 lük kremine, HLA uyumlu erkek kardeşinden başarılı bir kemik iliği transplantasyonu sonrası ağır kronik graft versus host (cGvHD) hastalığı gelişen 22 yaşında erkek bir hastada, cilt tutulumunun tedavisi için kullanmıştır. cGvHD'ye bağlı, boyun bölgesinde sklerozis ve kontraktürler gelişen hastada, boyun bölgesinin bir yarısı topikal Halofuginon ile tedavi edilmiş, diğer yarısı kontrol olarak kullanılmıştır. Halofuginon ile tedavi edilen boyun yarısında skleroz ve kontraktürlerin azaldığı, rotasyon kabiliyetinin tedavi edilen tarafta arttığı gözlenmiştir. Alınan cilt biyopsileri topikal Halofuginon

ile tedavi edilen kısımda 3. ve 6. aylarda  $\alpha 1$  (I) gen ekspresyonunun ve kollajen içeriğinin azaldığını göstermiştir. Tedavinin sonlandırılmasından 3 ay sonra bu iki parametrede eski değerlerine dönmüştür. Bu Halofuginon tedavisinin etkilerinin geri dönebilir nitelikte olduğunu düşündürmüştür. Tedavi süresince lokal veya sistemik toksisiteye ait bir bulgu saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları için yapılan biyokimyasal testlerde, tedavi öncesi döneme göre bir farklılık saptanmamıştır ve hastanın serumunda Halofuginon'a rastlanmamıştır (207). Halofuginon'un güvenliği ve etkinliği araştırmak için yürütülen bir faz II klinik çalışmada, 13 hasta üzerinde Halofuginon'un % 0,01'lik topikal solüsyonu kullanılmıştır. Sonuçlar, vital bulgularda (kan basıncı, nabız, vücut ısısı, vücut ağırlığı), hematolojik (eritrosit, lökosit, trombosit, hematokrit, hemoglobin) ve kimyasal (keratin fosfokinaz, aspartat transaminaz, glutamil transferaz, laktoz dehidrogenaz, albümin, total ve indirekt bilirubin, üre, kreatinin, glukoz, sodyum, potasyum) laboratuvar testlerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. En sık görülen yan etki, değişik derecelerde meydana gelen dermatit olmuştur ve tedavinin durdurulmasını gerektirmemiştir (194).

Oftalmolojide ise halofuginonun insan korneal fibroblastlarında TGF  $\beta$  tarafından indüklenen Smad3 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir(33).

#### **1.1.7.5.6. Pirfenidon**

Pirfenidone (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridone; PFD) hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda antifibrotik etkisi gösterilmiş yeni bir ajan. Pirfenidone bağ doku büyüme faktörü (CTGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör nekrosis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) gibi bir dizi stokinin salınımını ihibe eder (208-213). Tüm bu sitokinler yara iyileşmesinde büyük rol oynamaktadır. İn vivo ve invitro yapılan pulmoner ve renal fibrozisli hayvan modellerinde pirfenidonun profibrotik sitokinlerin transkripsiyonunu azalttığı, antiinflamatuvar etkisinin olduğu bunun yanı sıra oksidatif stresi azaltarak lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle pirfenidon akciğer, karaciğer ve böbrek gibi organların fibrotik hastalıklarında umut vaat eden bir ajan olarak görüldüğünden bir çok çalışmaya konu olmuştur. Pirfenidonun bu etkileri fibrozis ile ilişkili oküler hastalıklarda terapatik etkili bir ajan olabileceği fikrini akla getirmiştir. Bu nedenle yapılan in vitro çalışmalarda ilacın tenon fibroblastlarının

proliferasyonunu, migrasyonunu ve kollajen kontraksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Pirfenidonun fibroblastlar üzerindeki bu etkilerinin TGF- $\beta$  ve izoformlarının transkripsiyonunu engeleyerek yaptığı ortaya konulmuştur (214). Yapılan deneysel glokom, kimyasal korneal yanık modellerinde topikal pirfenidonun etkinliği değerlendirilmiş ve pirfenidonun potansiyel olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır (28, 215).

Pirfenidone oral olarak alınmaktadır. İlacın yiyeceklerle alınması emilimini azalttığından yemeklerden sonra alınması önerilmektedir. İlaç %60 oranında albumin gibi plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Karaciğerde metabolize olan ilacın %80'i 24 saat içerisinde idrarla atılmaktadır. İlacı bağlı en sık gastrointestinal yan etkiler bulantı, kusma, gastroözefagial reflü, dispepsidir. Bu şikayetlerin şiddetini azaltmak için ilacın yemeklerden sonra alımı önerilmektedir (28).

Pirfenidone'nun ciltte kuruluk, kızarıklık, kaşıntı gibi fotosensitif reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle pirfenidone kullanan hastaların direkt güneş ışığına maruz kalması önerilmemektedir. Pirfenidone kullanımı karaciğer enzim düzeylerinde yükselmelere neden olduğundan ilacı kullanan hastalarda öncelikle aylık daha sonra 3'er aylık periotlarla enzim takibi yapılmalıdır. İlaç ileri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (209). Fibrotik oküler hastalıklarda pirfenidonun etkili bir ajan olabileceği düşünce si topikal kullanımında ön plana çıkarmıştır. Bu nedenle in vitro çalışmalarla pirfenidonun oküler yüzeye toksik olmayan dozu belirlenilmeye çalışılmıştır. Tavşan gözlerinde oluşturan deneysel glokom modelinde 0.1%, 0.5% and 1% lik pirfenidone solusyonu kullanılmış. Biyomikroskop kullanılarak konjonktiva ve iris damarlanması ile korneal opasite değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak hematoksilen eozin ile boyanan kesitlerde kornea epitel i, konjonktiva epitel i, silier cisim ve retina incelenmiş ve sonuç olarak %0.5'lik topikal pirfenidon kullanımının oküler yüzeye toksik olmadığı sonucuna varılmıştır (28, 215).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları 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 Denepleri Etik Kurulu Başkanlığı'nın 05.09.2013 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 4 damla serum fizyolojik damlatılan deneklerin olduğu grup.

**3. Grup (Kortikosteroid grubu):** Trabekülektomi yapılan gözlerine 14 gün süreyle hergün günde 4 kez %1'lik prednizolon asetat tedavisi damlatılan grup.

**4. Grup (Kortikosteroid+Mitomisin-C grubu):** Trabekülektomi yapılan gözlerine intraoperatif 0,4 mg/ml 3 dakika MMC + postoperatif 14 gün süreyle günde 4 defa %1'lik prednizolon asetat tedavisi uygulanan grup.

**5. Grup (Kortikosteroid+Pirfenidone grubu):** Trabekülektomi yapılan gözlerine 14 gün süreyle hergün 4 damla % 0.5 lik pirfenidon + %1'lik prednizolon asetat damlatılan deneklerin olduğu grup.

**6. Grup (Kortikosteroid+Halofuginon Grubu):** Trabekülektomi yapılan gözlerine intraoperatif 10 ng/ml 3 dakika halofuginon + postoperatif 14 gün süreyle gün 4 defa %1'lik prednizolon asetat tedavisi uygulanan 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.

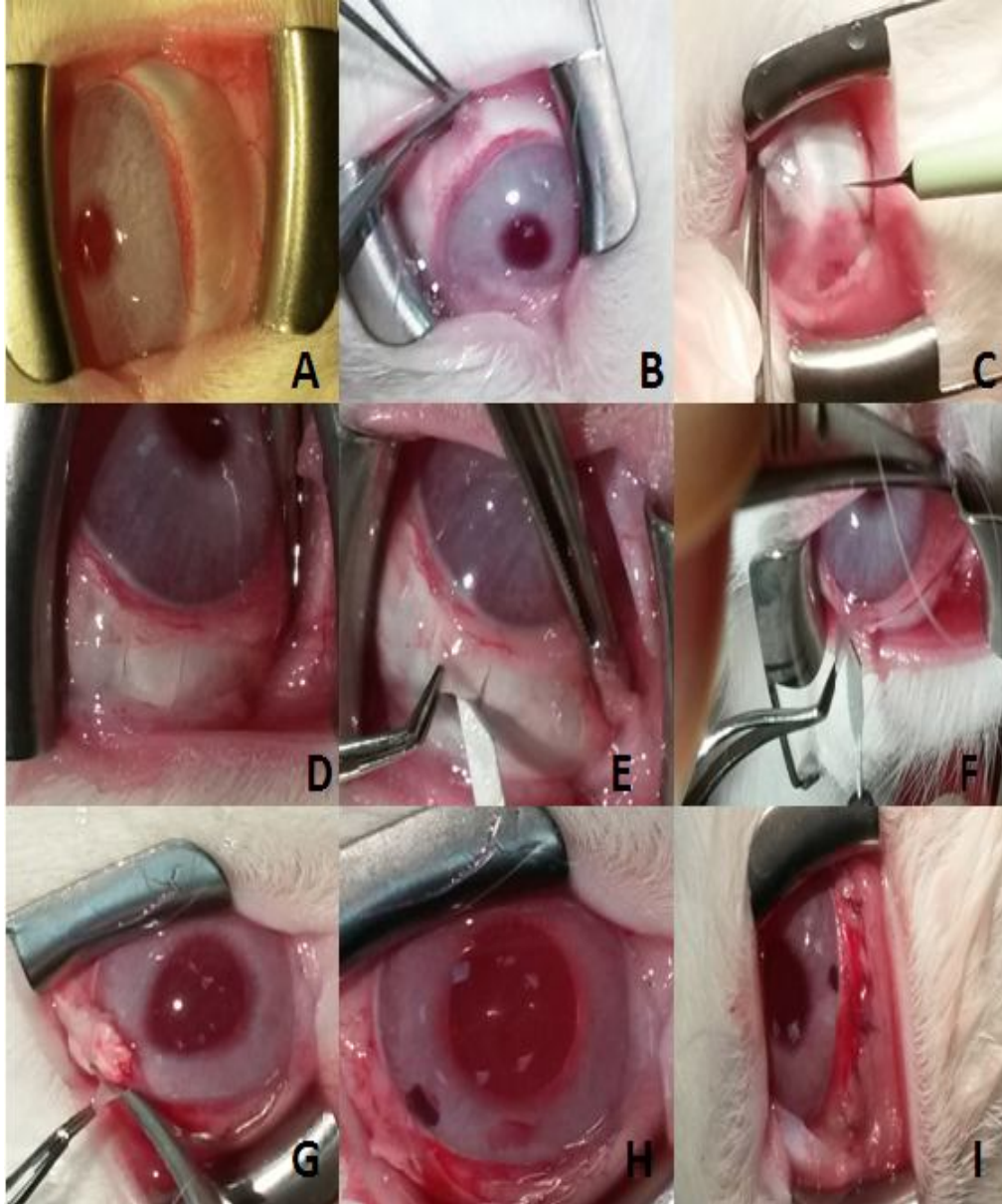
## 2.2. Cerrahi Teknik

Cerrahi işlem için genel anestezi ve analjezi uygulamasında intramusküler 50 miligram/kilogram ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile 5 miligram/kilogram ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı.

Denekler anestezi uygulandıktan sonra ameliyat masasına alındı. Göz çevresi % 10'luk povidon iyod ile silindi, üzeri steril örtü ile örtüldü ve uygun blefarosto yerleştirildi (Şekil 1A). Cerrahi işlem ameliyat mikroskobu kullanılarak gerçekleştirildi. Sonra gözler iki dakika %5'lik betadin solüsyonu damlatılarak bekletildi, ardından serum fizyolojik ile yıkanarak cerrahiye hazırlık yapıldı. Künt uçlu wescott makası ile konjonktiva ve tenon saat 10 hizasından limbustan kesilerek konjonktiva forniks tabanlı açıldı (Şekil 1B). Künt diseksiyon ile konjonktiva ve tenon disseke edildi. 3x3 mm'lik kare skleral flep 30° bıçak kullanılarak işaretlendi (Şekil 1C-D). Kresent bıçak kullanılarak, 1/2 kalınlıkta skleral flep trabekulum görülene kadar kaldırıldı (Şekil 1E). 15° bıçak ile trabeküektomi sınırları yaklaşık 2x1 mm olacak şekilde oluşturularak, trabekulum eksize edildi. Oluşturulan trabeküektomi sahasından iris kolibri ile tutularak wescott makas ile periferik iridektomi yapıldı (Şekil 1F-G). İridektomi alanından retina reflesinin alınması ile periferik iridektominin tam kat olduğu görüldü. Skleral flep köşelerinden 2 adet 10/0 naylon sütür ile skleraya sütüre edildi. Konjonktiva 10/0 ipek sütür ile kapatıldı (Şekil H-I). Blebin olduğu ve kapatılan konjonktival alanda sızıntı olmadığı gözlendi. 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 trabeküektomi yapılmayıp yara oluşturulmayan kontrol grubu olarak belirlendi. Diğer beş gruba standart trabeküektomi yapıldı. Grup II (sham grubu) için trabeküektomi sonrası 14 gün boyunca günde 4 kez birer damla topikal serum fizyolojik (%0.9 NaCl) damlatıldı. Grup III için günde 4 kez %1'lik prednizolon asetat topikal olarak cerrahiden sonra 14 gün süre ile uygulandı. Grup IV için intraoperatif 3 dakika süre ile 0,4 mg/ml MMC (Kyowa, Hakko Kogyo, Japonya) emdirilmiş sponç cerrahi alana uygulandıktan sonra postoperatif dönemden itibaren günde 4 defa %1'lik prednizolon asetat topikal olarak 14 gün süreyle uygulandı.

Uygulamadan sonra bölge irrigasyon solüsyonuyla yıkandı. Grup V için hergün dört damla %0.5'lik pirfenidon (P2116; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) + %1'lik prednizolon asetat topikal olarak cerrahiden sonra 14 gün süre ile uygulandı. Grup VI için cerrahi esnasında 10 ng/ml halofuginon (Halocur, MSD, Germany) emdirilmiş sponç 3 dakika uygulandıktan sonra postoperatif dönemden sonra 14 gün süreyle topikal %1'lik prednizolon asetat damla damlatıldı. Uygulamadan sonra bölge irrigasyon solüsyonuyla yıkandı.



**Şekil 1.** Model oluşturulurken uygulanan cerrahi aşamalar

### **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- $\beta$ İmmünohistokimyasal Boyanması**

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler TGF- $\beta$  kiti (Biorbyt, Cambridge, UK) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (216).

### **2.5. FGF- $\beta$ İmmünohistokimyasal Boyanması**

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler FGF- $\beta$  kiti (Biorbyt, Cambridge, UK) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (216).

## **2.6. PDGF İmmünohistokimyasal Boyanması**

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler PDGF kiti (Biorbyt, Cambridge, UK) kullanılarak otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus (Olympus BX-50) marka ışık mikroskobu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (217).

## **2.7. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve SPSS versiyon 16 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows), programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılması için Mann Whitney U ve oranların karşılaştırılması için Ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 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, 14 ±1, 46	6,00±3,00
Sham (Ort. ± SD)	26, 14±11, 71 <sup>a</sup>	32,57±6,80 <sup>a</sup>
Steroid (Ort. ± SD)	9,00±3,00 <sup>a,b</sup>	15,00±1,73 <sup>a,b</sup>
Steroid+MMC(Ort. ± SD)	10,14±3,18 <sup>a,b</sup>	12,85±4,14 <sup>a,b</sup>
Steroid+Pirfenidone(Ort.±SD)	3,71±2,69 <sup>b,c,d</sup>	7,71±1,38 <sup>b,c,d</sup>
Steroid+Halofuginon(Ort.±SD)	4,28±1,25 <sup>a,b,c,d</sup>	7,70±1,60 <sup>b,c,d</sup>

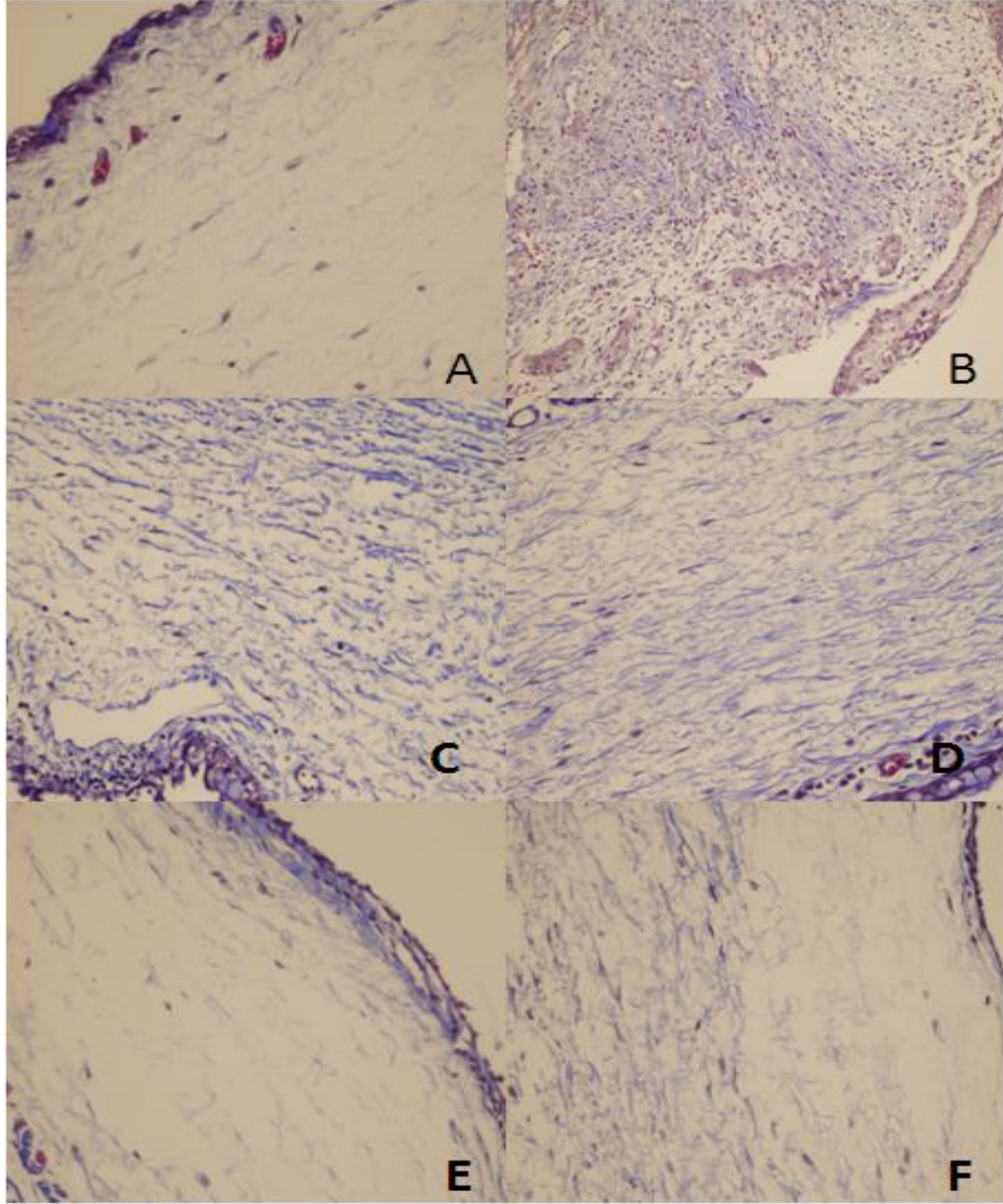
<sup>a</sup> Kontrol ile grubu karşılaştırıldığında p<0.05.

<sup>b</sup> Sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

<sup>c</sup> Steroid grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

<sup>d</sup> Steroid+MMC grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

Olgular fibroblast sayıları açısından değerlendirildiğinde fibroblast sayısının sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0.05) (Şekil 1 A,B). Tüm tedavi gruplarında fibroblast sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken (p<0.05), tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında fibroblast sayısı açısından steroid+pirfenidone ve steroid+halofuginon gruplarındaki fibroblast sayılarının steroid ve steroid+MMC grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi (p<0.05) (Şekil 1 C-F). Fibroblast sayıları açısından kontrol grubu ile steroid+pirfenidone ve steroid+halofuginon grubu arasında anlamlı fark tespit edilemedi(p>0.05). Mononükleer hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde, sham grubunda kontrol grubuna göre hücre sayısında anlamlı olarak artış olduğu saptandı (p<0.05) (Şekil 1 A,B). Tüm tedavi gruplarında mononükleer hücre sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken (p<0.05), tedavi uygulanan grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında mononükleer hücre sayısı açısından steroid+pirfenidone ve steroid+halofuginon gruplarındaki mononükleer hücre sayılarının steroid ve steroid+MMC grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi (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. Steroid grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
- D. Steroid+MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
- E. Steroid+Pirfenidone grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü
- F. Steroid+Halofuginon grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü

**Şekil 1.** Çalışma gruplarındaki fibroblast ve fibröz doku görünümleri

Gruplardaki TGF- $\beta$ , FGF- $\beta$  ve PDGF immunohistokimyasal boyanma değerleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

**Tablo 2.** TGF- $\beta$  FGF- $\beta$  ve PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluklarının ortalama $\pm$ standard deviasyonları

Gruplar	TGF $\beta$ (n = 7)	FGF $\beta$ (n = 7)	PDGF (n = 7)
Kontrol (Ort. $\pm$ SD)	1,28 $\pm$ 0,48	1,42 $\pm$ 0,53	1,42 $\pm$ 0,53
Sham (Ort. $\pm$ SD)	2,71 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>	2,71 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>	2,28 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>
Steroid (Ort. $\pm$ SD)	1,85 $\pm$ 0,37 <sup>b</sup>	2,00 $\pm$ 0,57 <sup>b</sup>	1,71 $\pm$ 0,48
Steroid+MMC(Ort. $\pm$ SD)	1,85 $\pm$ 0,37 <sup>b</sup>	2,14 $\pm$ 0,37 <sup>b</sup>	1,42 $\pm$ 0,53 <sup>b</sup>
Steroid+Pirfenidone(Ort. $\pm$ SD)	1,14 $\pm$ 0,37 <sup>b,c,d</sup>	1,14 $\pm$ 0,37 <sup>b,c,d</sup>	1,00 $\pm$ 0,00 <sup>b,c</sup>
Steroid+Halofuginon(Ort. $\pm$ SD)	1,14 $\pm$ 0,37 <sup>b,c,d</sup>	1,14 $\pm$ 0,37 <sup>b,c,d</sup>	1,14 $\pm$ 0,37 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kontrol ile sham grubu karşılaştırıldığında p<0.05.

<sup>b</sup> Sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

<sup>c</sup> Steroid grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

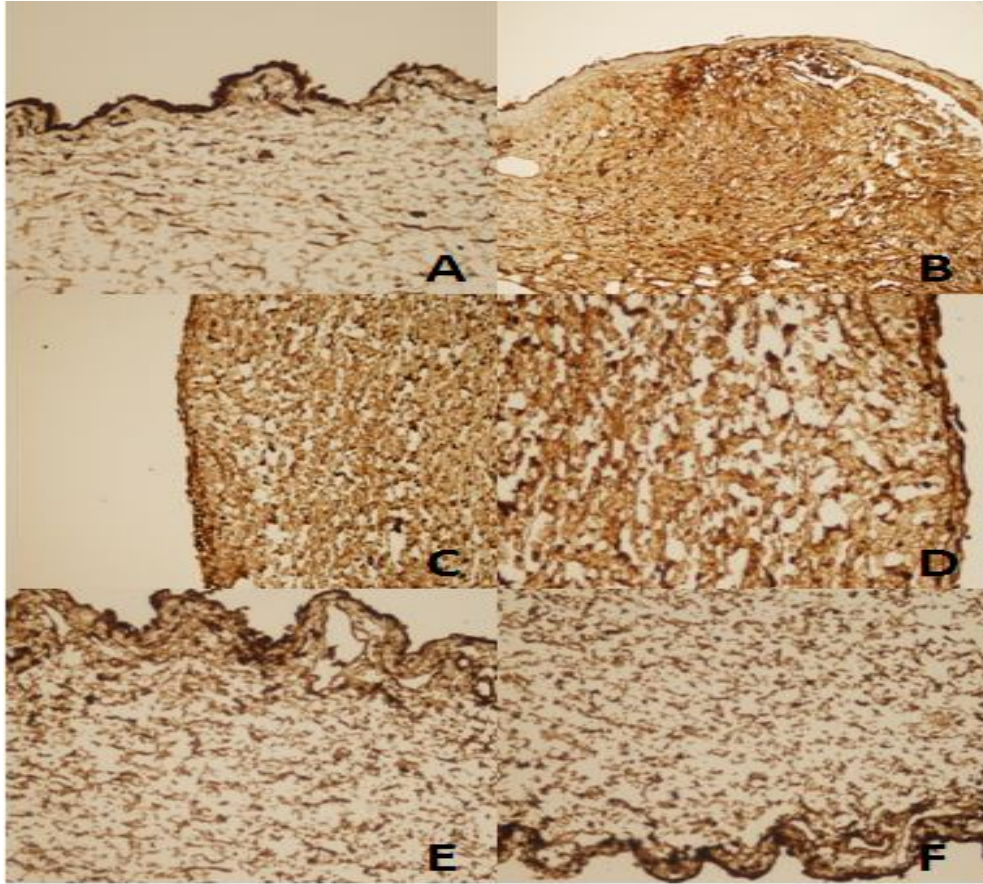
<sup>d</sup> Steroid+MMC grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

Transforming growth faktör beta immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu (p <0.05) (Şekil 2 A,B). Tedavi verilen grupların TGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi (p<0.05). Tedavi edilen grupların kendi aralarında TGF- $\beta$  boyanma yoğunluğu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında steroid+pirfenidone ve steroid+halofuginon gruplarındaki boyanma yoğunluğunun steroid ve steroid+MMC grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (p<0.05) (Şekil 2 C-F).

Fibroblast growth faktör beta immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu (p <0.05) (Şekil 3 A,B). Tedavi verilen grupların FGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi (p<0.05). Tedavi edilen grupların kendi aralarında TGF- $\beta$  boyanma yoğunluğu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında steroid+pirfenidone ve steroid+halofuginon gruplarındaki boyanma yoğunluğunun steroid ve steroid+MMC grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (p<0.05) (Şekil 3 C-F).

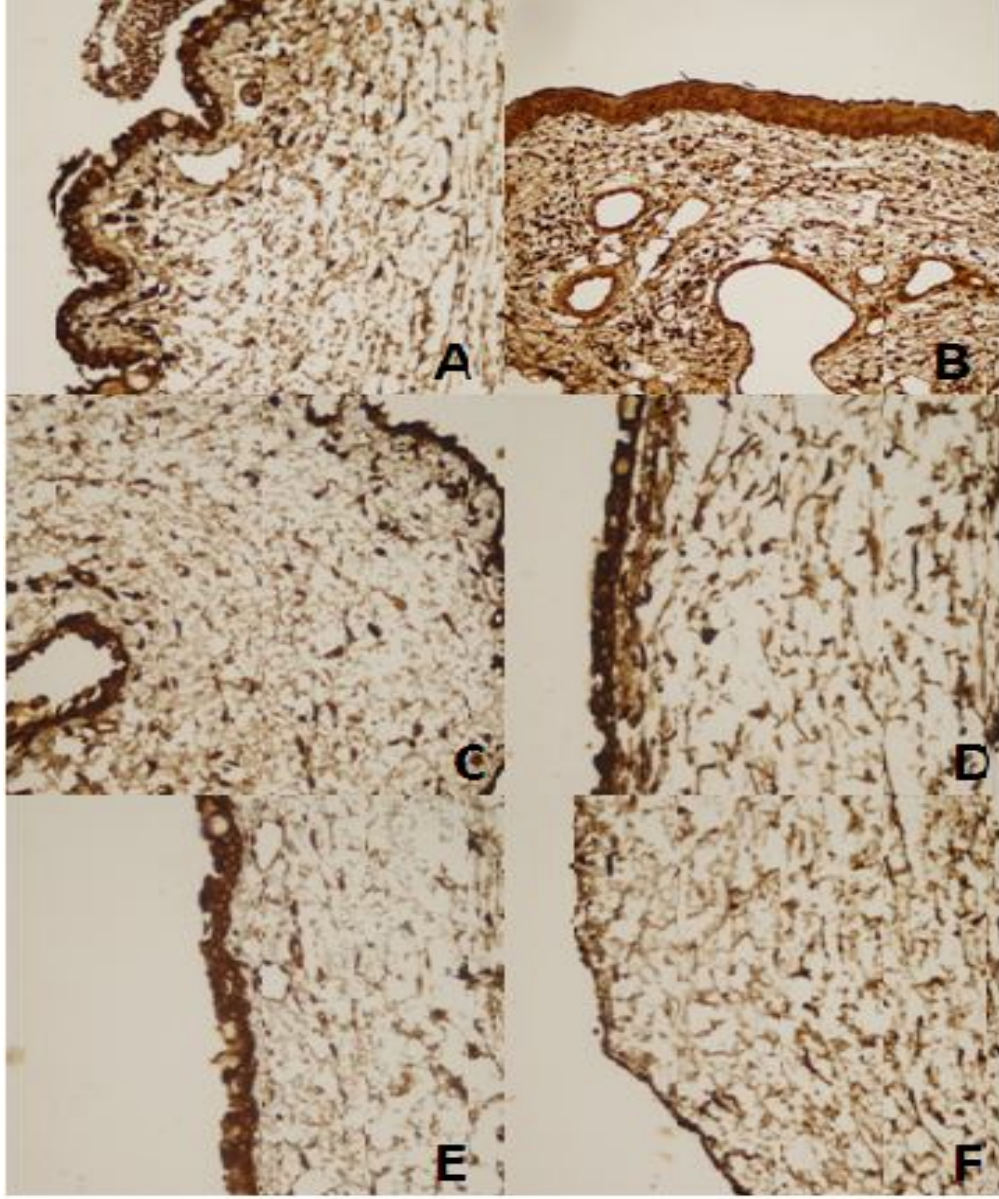
Platelet derived growth faktör immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu (p<0.05) (Şekil 4 A,B). Tedavi verilen gruplarda yalnız steroid grubu hariç PDGF boyanma

yoğunluğu sham grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Fakat sham grubu ile steroid grubu arasında boyanma açısından steroid grubu daha az yoğun boyanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tedavi edilen gruplar kendi aralarında PDGF boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında steroid+pirfenidone grubunda boyanma yoğunluğunun yalnız steroid grubuna göre anlamlı düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ), fakat diğer tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Şekil 4 C-F).



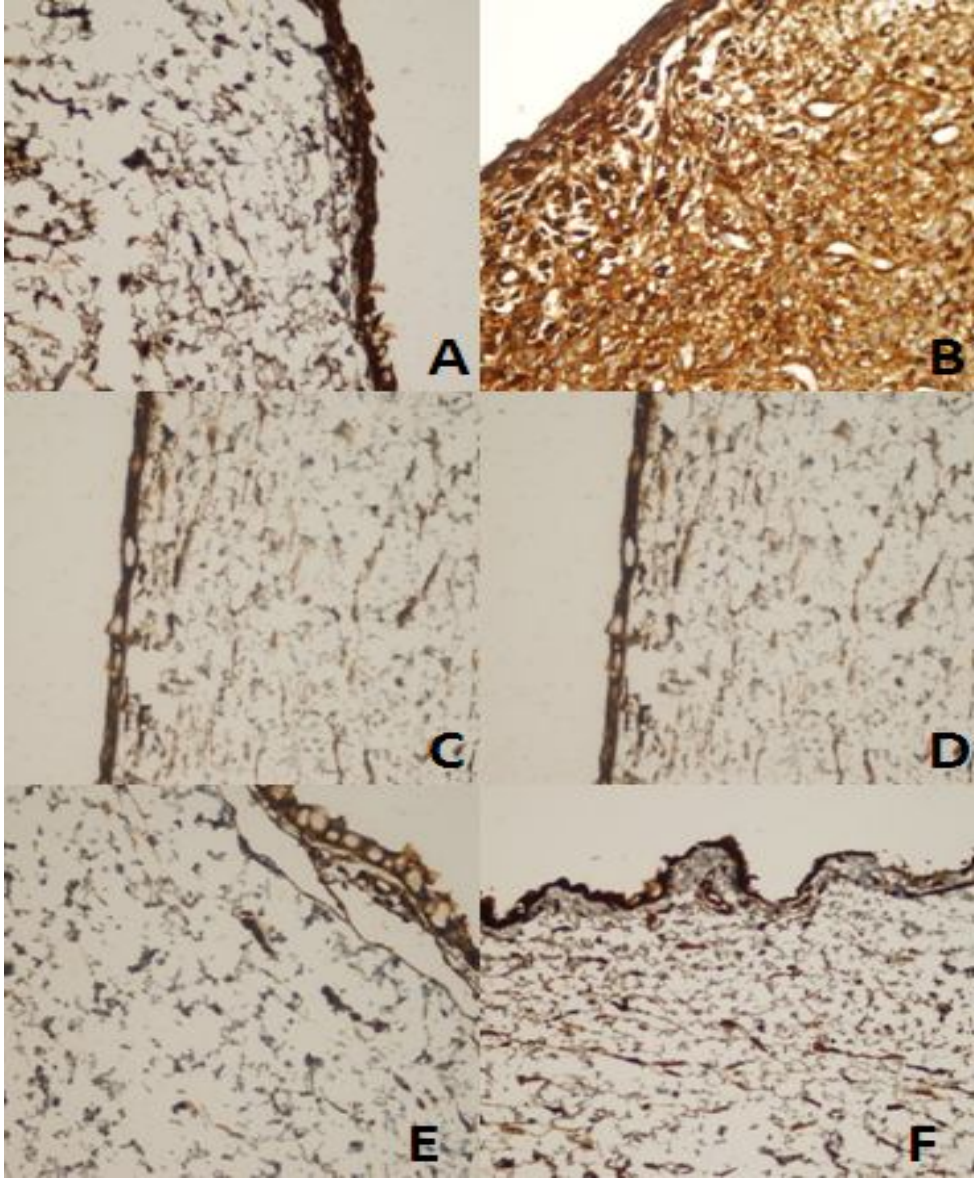
- A. Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluğunun immunohistokimyasal olarak görünümü
- B. Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk artışının immunohistokimyasal olarak görünümü
- C. Steroid grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
- D. Steroid+MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
- E. Steroid+Pirfenidone grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü
- F. Steroid+Halofuginon grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü

**Şekil 2.** Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki TGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü



- A. Kontrol grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF-  $\beta$  yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü
- B. Sham grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF-  $\beta$  yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü
- C. Steroid grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF-  $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- D. Steroid+MMC grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF-  $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- E. Steroid+Pirfenidone grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF-  $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- F. Steroid+Halofuginon grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF-  $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

**Şekil 3.** Çalışma gruplarındaki deneklerde blep bölgesindeki FGF- $\beta$  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. Steroid grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- D. Steroid+MMC grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- E. Steroid+Pirfenidone grubundaki denekte blep bölgesindeki PDGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü
- F. Steroid+Halofuginon 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 yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Bu hastalık sinsice ilerleyip görme keskinliği ve GA'yı etkileyene kadar hastalar tarafından fark edilemediğinden tanı ve tedavinin önemi daha da artmaktadır. Buna bağlı olarak hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren medikal veya cerrahi tedavi en kısa sürede uygulanmalıdır. Glokomda tedavinin amacı; hastanın tahmin edilen yaşam süresi boyunca, normal faaliyetlerini engellemeden, en az komplikasyon veya yan etkiyle GİB'i düşürerek optik disk veya görme alanı hasarını durduracak olan hedef basınç düzeyine ulaştırmak, bireyin ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde görme fonksiyonunu korumak olmalıdır (88). Glokom hastalarında başlangıçta sıklıkla medikal tedavi uygulanırken tedavinin yetersiz olduğu, tedaviye tolerans gösteremeyen hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir. Günümüzde cerrahi tedavi olarak en sık kullanılan yöntem "trabekülektomi"dir. Trabekülektomide amaç aköz humörü ön kamaradan konjonktiva altına yönlendirmek için bir geçiş yolu oluşturmaktır. Filtrasyon cerrahisinin başarısındaki anahtar faktör, cerrahi ile oluşturulan fistülün normal yara iyileşmesi kaskadının modülasyonu ile bu yeni aköz dışı akım yolunun kapanmasının önlenmesidir. 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. Fistülizan cerrahi, artmış fibroblastik aktivite nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabildiğinden fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (124-126). Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, beta irradyasyon, plazminojen aktivatörleri, kollajen çapraz bağlarını önleyen beta aminopropionitril, D-penisilamin, antiproliferatif (antineoplastik) etkili olan bleomisin, mitomisin, 5-FU, sitozin arabinozid, doksorubisin, 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, antiinflamatuvar/immunosüpressif ajanlardan difenhidramin yara iyileşmesine etkili olan fibroblast inhibitörleri olarak kullanılmıştır (123). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan diklofenak, flurbiprofen ve indometazin iyileşme cevabını baskılamak amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda insan tenon fibroblastlarını inhibe etmede en etkili non-steroid antiinflamatuvar ajanın diklofenak olduğu belirtilmektedir (13, 121).

Kortikosteroidler, GFC'den sonra uzun yıllardır rutin olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler fosfolipaz A'yı inhibe ederek araşidonik asid sentezini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolunu inhibe ederek de enflamatuvar mediyatörlerin sentezini önlemektedir. İnsan Tenon kapsülü ve fibroblast hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda hem kortikosteroidlerin hem de nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hücre tutunması ve proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (218). Yapılan çalışmalarda steroidlerin vasküler geçirgenlikte azalma, kemotaksiste, granulosit ve mast hücre degranülasyonunda inhibisyon yaptığı, fibrin oluşumunu engellediği gösterilmiştir (12).

Biz de çalışmamızda kortikosteroidlerin GFC'den sonra rutin olarak kullanıldığını göz önünde bulundurarak yalnızca kortikosteroid kullanılan grubun yanısıra tüm gruplara topikal kortikosteroid tedavisi ekledik. Ek olarak özellikle riskli hasta gruplarında peroperatif dönemde kullanılan ve bizim çalışmamızda kullandığımız antifibrotik ilaçlarla kortikosteroidlerin etkileşimini araştırmayı amaçladık. Histopatolojik olarak postoperatif dönemde yalnızca topikal kortikosteroid kullandığımız gruptan alınan sonuçlar değerlendirildiğinde fibroblast ve monosit hücre proliferasyonunun sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görülmüştür. Antiinflamatuvar etkinliği yüksek bulunan kortikosteroidlerde, TGF- $\beta$  ve FGF- $\beta$  immunohistokimyasal boyanma yoğunluğunun da sham grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu grupta sadece PDGF boyanma yoğunluğu açısından kortikosteroid ile sham grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. PDGF diğer sitokinlerin başlattığı fibrozis sürecinin ilerlemesinde ara bir basamakta yer alır. Dolayısıyla yalnızca kortikosteroid

kullanılan riskli hasta gruplarında antifibrotik etkinin yetersizliği kortikosteroidlerin ara basamaklarda görev alan bu fibrotik sitokini yeterli oranda inhibe etmemesi ile açıklanabilir. Ancak çalışmamızda kortikosteroidlerin PDGF alt tipleri üzerindeki etkisi değerlendirilememiş sadece total PDGF düzeyi üzerine etkisi bakılmıştır.

Kortikosteroidlerin bleb oluşumunu kolaylaştırıcı ve buna bağlı olarak GİB'i düşürücü etkileri gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan başlıca kortikosteroidler deksametazon, prednizolon asetat ve triamsinolon asetoniddir. 2012 yılında SooHoo JR ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlar üzerinde oluşturulmuş glokom filtrasyon cerrahisinde subkonjonktival dexametazone implantı (Ozurdex®) ile intraoperatif kullanılan MMC bleb vaskülarizasyonu, cerrahi alandaki kollajen ve hücre yoğunluğu açısından karşılaştırılmıştır (219). Bleb vaskülarizasyonu açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken inflamatuvar hücre yoğunluğu ve kollajen yoğunluğu açısından mitomisin grubunda daha düşük düzeyler tespit edilmiştir. Ancak mitomisin kullanılan grupta goblet hücrelerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Bu nedenle mitomisinin yan etkilerinin de azaltmayı hedefleyerek daha düşük dozlarda mitomisin ile eş zamanlı dexametazone kullanımının daha etkili ve güvenilir bir metod olacağı öne sürülmüştür. Biz de maliyet ve ulaşılabilirliği düşünerek çalışmamızda kortikosteroid olarak prednizolon asetatı kullandık. Çalışmamızda tedavide yalnızca prednizolon kullanılan grup ile mitomisin + prednizolon asetat kullanılan grupta sham grubuna göre fibroblast, monosit hücre sayısında immunohistokimyasal olarak TGF- $\beta$ , FGF- $\beta$  boyanma yoğunluğuyla anlamlı oranda baskılanma saptanırken bu iki grup arasında tüm bu parametreler açısından sayısal olarak fark tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Yine PDGF boyanma yoğunluğu açısından bu iki grup arasında sadece mitomisin+prednizolon asetat grubu ile sham grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu nedenle prednizolon asetatın mitomisinin PDGF üzerindeki etkisi potansiyalize etmiş olabileceği düşünölmüştür. Sadece PDGF inhibisyonunun mitomisin+prednizolon asetat grubunda öne çıkması antifibrotik etkinin yanısıra belkide yara iyileşmesinde önemli bir basamak olan vaskülarizasyon üzerinde de etkili olduğu ve bu nedenle de riskli hasta gruplarında neden etkin bir tedavi seçeneği olduğu sorusunuda cevaplayabilir.

Olguların büyük bir bölümünde kortikosteroidler tek başına cerrahi başarıyı sağlamak için yeterli olmaktadır. Ancak genç yaş, siyah ırk, daha önce geçirilmiş glokom cerrahisi öyküsü, üveit gibi başarı şansının düşük olduğu durumlarda kortikosteroidler yetersiz kalmaktadır. MMC ve 5-FU kortikosteroidlerin yetersiz olduğu olgularda GFC'de yara yerinde fibrozisi engellemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (130). 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

Filtran cerrahide ilk olarak 1984'de Heuer tarafından kullanılan 5-FU antimetabolit aktiviteli bir pirimidin analogudur. Filtran cerrahideki etkisi filtran bleb, episklera ve Tenon kapsülündeki hızla artan fibroblastlarda belirgin olup 5-FU kullanımı ile fibroblast çoğalması ve dolayısıyla skar oluşumu inhibe edilmektedir (163). İlaç, cerrahi sonrası subkonjonktival 5 mg enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıca 25-50 mg/ml konsantrasyonda beş dakika süreli intraoperatif uygulaması da mevcuttur (163). 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. Blebe bağlı geç dönem endoftalmi insidansı yüksektir (166).

Mitomycin C, GFC'de başarıyı artırmak amacıyla ilk olarak 1983 yılında Chen tarafından kullanılmıştır (17). Fibroblastları inhibe etmekte ve proliferasyonlarını önlemekte ve sonuçta filtrasyon bölgesindeki skarlaşmayı azaltmaktadır (18). 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 (126, 171, 174).

Yamamoto ve ark. (16) MMC'nin doku kültürlerinde tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu belirlemişlerdir. Bir başka çalışmada MMC uygulanmış trabekülektomili maymunların gözlerinin histopatolojik incelemesinde tüm gözlerde bleb alanının asellüler veya hiposellüler olduğu gösterilmiştir (169).

Çalışmamızda histopatolojik olarak MMC grubundan alınan sonuçlar değerlendirildiğinde fibroblast ve monosit proliferasyonunun ve dolayısıyla fibrotik sitokinlerin sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görülmüştür. MMC nin hem antiinflamatuvar hem antifibrotik etkisinin güçlü olduğu bilinmektedir. Ancak pirfenidon ve halofuginon gruplarına göre fibroblast ve monosit proliferasyon inhibisyonunun daha düşük olduğu tespit edildi. TGF- $\beta$ , FGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunun ise yine bu iki tedavi grubuna göre daha yoğun olduğu saptandı. Dolayısıyla MMC'nin yan etki profili göz önüne alındığında hem antiinflamatuvar hem antifibrotik etkileri daha güçlü olan bu yeni ajanların gelecek vaat ettiği bir gerçektir. MMC grubunun PDGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu diğer üç tedavi grubu ile karşılaştırıldığında ilaç etkinliği olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

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 (167, 175-177). Ön kamaraya geçişi, kornea ve konjonktivaya olan toksik etkiyi engellemek için kesi yeri ve konjonktival kese serumla iyice yıkanmalıdır. Ancak, gerek artık klasik kabul edilebilecek bu ilaçların gerekse benzer etkilere sahip diğer sitotoksik ajanların, özellikle uzun dönemde hipotoni, artmış enfeksiyon riski, stafilom gelişimi ve benzeri ciddi yan etkilere yol açabilmesi, yeni ve daha az zararlı maddelerin aranmasına yol açmıştır (131-134, 220, 221)

Pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone; PFD) : TGF  $\beta$ , PDGF, FGF, TNF  $\alpha$  gibi çok sayıda fibrotik sitokinleri inhibe eden yeni anti fibrotik bir ajandır. Antifibrotik aktivitesi böbrek, akciğer ve karaciğerde gösterilmiştir (25-26). Oftalmolojide ise troid oftalmopati orbital myofibroblastlar üzerine ve deneysel

korneal yanık, deneysel şaşılık cerrahisi ile deneysel glokom cerrahisinde ise yara yeri iyileşmesi üzerine etkileri çalışılmıştır (27, 28). 2013 yılında Chowdhury ve arkadaşları oluşturdukları deneysel kimyasal korneal yanık modelinde korneada yara yeri iyileşmesi ve skar oluşumu üzerine pirfenidonun etkilerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak pirfenidonun; korneal fibroblastların myofibroblastlara dönüşümünü sağlayan ve TGF  $\beta$  tarafından indüklenen düz kas aktin proteinini ve ek olarak kollajen 1 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (222). 2011 yılında Zhong ve arkadaşlarının 40 adet tavşan üzerinde oluşturduğu deneysel glokom modelinde postoperatif dönemde kullanılan topikal %0.5'lik ve % 0.1'lik pirfenidon ile intraoperatif olarak uygulanan 0.25 mg/ml MMC'nin etkinliği ve yan etkileri bakımından kıyaslanmıştır. Skar ve fibrozis üzerine etkiler immunohistokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilirken ilaçların oküler toksisitesi histopatolojik inceleme ve elektron mikroskopu kullanılarak yapılmıştır. Sonuç olarakta özellikle %0.5'lik PFD'nin MMC'ye göre antifibrotik açıdan daha etkili, yan etki bakımından ise daha güvenilir olduğu öne sürülmüştür (28). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler bulgular elde edilmiştir. Pirfenidon grubundan alınan sonuçlar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde fibroblast, monosit proliferasyonu ve tüm fibrotik stokinler açısından sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görülmüştür. MMC grubu ile kıyaslandığında ise fibroblast, monosit proliferasyon inhibisyonu, TGF  $\beta$ , FGF düzeyleri açısından pirfenidon grubunun daha etkili olduğu görülmüştür. Sadece PDGF boyanma yoğunluğu açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ilaçların oküler toksisitesi karşılaştırılmamıştır. Yukarıda bahsedilen tüm çalışmalardan farklı olarak sayısal olarak pirfenidon PDGF'yi azaltsada istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunamamıştır. Bu da pirfenidonun total PDGF düzeylerinden çok belkide PDGF alt tiplerinde anlamlı azalmaya yol açtığı fikrini akla getirmiştir. Bu nedenle Pirfenidonun PDGF alt tipleri üzerindeki etkisini gösterecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Granot tarafından Halofuginon'un kuş, sıçan ve insan fibroblastlarında kollajen  $\alpha 1$  gen ekspresyonunu ve tip I kollajen sentezini inhibe ettiğinin ancak tip II ve Tip III kollajen sentezine etkisi olmadığı saptanmıştır (29). Sonraki çalışmalarda, Halofuginon'un hayvan modellerinde skleroderma ve kronik graft versus host hastalığındaki (cGvHD) güçlü fibrozis engelleyici etkisi

gösterilmiştir (193, 194). Buna ek olarak, matriks metalloproteinaz 2'nin (MMP-2) üretimini ve anjiogenezi baskıladığı bulunmuştur (31, 32).

Pines ve arkadaşları, halofuginon'un topikal uygulandığında esas olarak fibroblastları etkilediğini ve keratositlere etkisinin çok az olduğunu göstermiştir (194). Halofuginon'un tip I kollajen sentezini baskılayıcı etkisini nasıl gösterdiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. McGaha, skleroderma benzeri semptomlar gösteren fibrilin-1 gen mutasyonuna sahip TSK+(*tight skin syndrome*) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, halofuginon'u intraperitoneal olarak denekler üzerinde denemiş, sonuçta TSK+ sıçanların ciltlerinde fibrozisin azaldığı saptamıştır (196). Fibrozisteki bu azalma hidrokisiprolin seviyelerinde ve kollajen tip I mRNA üreten hücrelerde azalma ile bağlantılı bulunmuştur. Tip I mRNA sentezinin azalması, DNA üzerinde  $\alpha 2$  promotor aktivitesindeki azalmayla beraberdir. Aynı çalışmada bu etkinin, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ekstrasellüler matriks sentezi gibi çok sayıda hücre aktivitesini düzenlemekle görevli büyüme faktörlerinden biri olan TGF- $\beta 1$ 'in sinyal transdüksiyonunun halofuginon tarafından engellenmesiyle orta çıktığı bildirilmiştir. Bu engelleme, TGF- $\beta 1$ 'e bağlı Smad-3 aktivasyonunun halofuginon tarafından inhibisyonuyla oluşmaktadır (30). McGaha, daha sonra yaptığı bir çalışmada, Halofuginon'un aynı zamanda kollajen gen transkripsiyonunda rol oynayan AP-1 kompleksinin bir komponenti olan c-jun'un fosforilasyonunu arttırarak hem TGF- $\beta 1$ 'e bağlı kollajen promotor aktivitesini azalttığını ve hem de Smad-3 aktivitesini engellediğini göstermiştir (197).

Oftalmolojide ise halofuginonun insan korneal fibroblastlarında TGF  $\beta$  tarafından indüklenen Smad3 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (33).

Literatürde halofuginon'un GFC'de yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmalardan esinlenerek; GFC'de rutin kullanıma girmiş MMC ve 5-FU gibi postoperatif ciddi komplikasyonlara (Endoftalmitis, hipotoni, GİB artışı, katarakt ve enfeksiyon) açık olan antimetabolitlerin yan etkilerinden korunmak için yara iyileşmesini geciktireceğini ve yan etkilerinin daha az olduğunu düşündüğümüz yine topikal uygulanabilecek halofuginon ve pirfenidonun nasıl sonuç vereceğini değerlendirmek amacıyla, trabekülektomi uygulanan tavşanların konjonktivasında yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırmaya karar verdik. Çalışmamızda olgular

fibroblast sayıları açısından değerlendirildiğinde fibroblast sayısının sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Tüm tedavi gruplarında fibroblast sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken ( $p<0.05$ ), tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında fibroblast sayısı açısından steroid+pirfenidone ve steroid+halofuginon gruplarındaki fibroblast sayılarının kortikosteroid ve kortikosteroid +MMC grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Fibroblast sayıları açısından kontrol grubu ile kortikosteroid +pirfenidone ve steroid+halofuginon grubu arasında anlamlı fark tespit edilemedi ( $p>0.05$ ). Mononükleer hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde, sham grubunda kontrol grubuna göre hücre sayısında anlamlı olarak artış olduğu saptandı ( $p<0.05$ ) . Tüm tedavi gruplarında mononükleer hücre sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken ( $p<0.05$ ), tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında mononükleer hücre sayısı açısından kortikosteroid + pirfenidone ve steroid + halofuginon gruplarındaki mononükleer hücre sayılarının steroid ve kortikosteroid + MMC grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda dikkat çeken başka bir nokta ise monosit hücre baskılanması açısından kortikosteroid + halofuginon grubu ile kortikosteroid + pirfenidon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasada steroid + pirfenidon grubunun bu açıdan kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması bu grubun antiinflamatuvar etkinlik bakımından bir adım önde olabileceğini düşündürdü.

TGF- $\beta$  ve FGF boyanma yoğunluğu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında kortikosteroid + pirfenidone ve kortikosteroid + halofuginon gruplarındaki boyanma yoğunluğunun kortikosteroid ve kortikosteroid + MMC grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Yalnızca kortikosteroid kullanılan grup dışındaki tüm tedavi gruplarında PDGF boyanma yoğunluğu sham grubuna göre daha düşük düzeyde saptanırken, bahsedilen bu tedavi grupları arasında bu açıdan anlamlı fark bulunamadı. Ulaştığımız sonuçlar ışığında pirfenidon ve halofuginon hem antiinflamatuvar hem antifibrotik aktivite yönünden benzer etkilere sahiptir. Ancak özellikle halofuginonun oküler dokular üzerinde toksisitesini inceleyen çalışma mevcut değildir.

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. Pirfenidon ve halofuginon enflamatuar hücre proliferasyonunu engelleyerek ve dolayısıyla fibrotik sitokinleri azaltarak yara yeri iyileşmesini geciktirebilirler. Çalışmamızda kullandığımız ilaçlar arasında histopatolojik olarak özellikle pirfenidone ve halofuginon grubu kendi aralarında eşit etkinliğe sahip olmakla beraber diğer tüm tedavi gruplarına göre daha etkili bulunmuştur. Benzer şekilde immunohistokimyasal olarak en etkili grupların pirfenidon ve halofuginon grupları olduğu saptanmıştır. Glokom filtrasyon cerrahisinde günümüzde kullanılmakta olan anti-metabolitlerin ciddi yan etkileri göz önüne alındığında halofuginon ve pirfenidon güvenli ve etkili alternatif ilaçlar olabilir. Ancak bu ilaçlarında yan etki profillerinin daha ayrıntılı incelendiği daha kapsamlı in vivo ve in vitro çalışmalar gerekmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004 22; 363: 1711-1720.
2. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
3. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-393.
4. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA, Lee DA, Wilson MR, Wand M, Denny M, Taylor F (editors) Medical management of glaucoma, chapter 11, glaucoma, section 10, basic and clinical science course. San Francisco: Am Acad Ophthalmol 1999-2000: 104-113.
5. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmolog* 2001; 108: 1943-1953.
6. Fellman RL. Trabeculectomy. *Ophthalmolog*. M Yanoff ve JS Duker (Eds). Barcelona: Mosby, 2004: 1-10.
7. Weinred RN, glaucoma surgery: Principles and techniques. 2nd ed. ophthalmology monograph 4. San Francisco: Am Acad Ophtalmol 1998: 20.
8. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45: 49-68.
9. Khaw PT, Occlleston NL, Schultz G, Grierson I, Sherwood MB, Larkin G. Activation and suppression of fibroblast function. *Eye (Lond)* 1994; 8:188-95.
10. Joos KM, Bueche MJ, Palmberg PF, Feuer WJ, Grajewski AL. One-year follow-up results of combined mitomycin C trabeculectomy and extracapsular cataract extraction. *Ophthalmolog* 1995; 102: 76-83.

11. Atreides SP, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44: 61-106.
12. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, Poryzees EM, Greenidge KC, Traverso CE. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmolog* 1985; 92: 938-946.
13. Giangiacomo J, Dueker DK, Adelstein E. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 838-841.
14. Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA, Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 152-170.
15. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-346.
16. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmolog* 1990; 97: 1204-1210.
17. CW C. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin-C. *Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol* 1983; 9: 172.
18. Tahery MM, Lee DA. Review: pharmacologic control of wound healing in glaucoma filtration surgery. *J Ocul Pharmacol* 1989; 5: 155-179.
19. Crowston JG, Akbar AN, Constable PH, Occleston NL, Daniels JT, Khaw PT. Antimetabolite-induced apoptosis in Tenon's capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 449-554.
20. Seah SK, Prata JA, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK. Hypotony following trabeculectomy. *J Glaucoma* 1995; 4: 73-79.
21. Parrish R, Minckler D. Late endophthalmitis filtering surgery time bomb? *Ophthalmolog* 1996; 103: 1167-1168.

22. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2225-2234.
23. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 530-550.
24. 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.
25. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061-1069.
26. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
27. Kim H, Choi YH, Park SJ, Lee SY, Kim SJ, Jou I, et al. Antifibrotic effect of Pirfenidone on orbital fibroblasts of patients with thyroid-associated ophthalmopathy by decreasing TIMP-1 and collagen levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3061-3066.
28. Zhong H, Sun G, Lin X, Wu K, Yu M. Evaluation of pirfenidone as a new postoperative antiscarring agent in experimental glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3136-3142.
29. Granot I, Halevy O, Hurwitz S, Pines M. Halofuginone: an inhibitor of collagen type I synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1156: 107-712.
30. McGaha TL, Phelps RG, Spiera H, Bona C. Halofuginone, an inhibitor of type-I collagen synthesis and skin sclerosis, blocks transforming-growth-factor-beta-mediated Smad 3 activation in fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2002; 118: 461-470.
31. Abramovitch R, Itzik A, Harel H, Nagler A, Vlodavsky I, Siegal T. Halofuginone inhibits angiogenesis and growth in implanted metastatic rat brain tumor model--an MRI study. *Neoplasia* 2004; 6: 480-489.

32. Elkin M, Reich R, Nagler A, Aingorn E, Pines M, de-Groot N, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression and bladder carcinoma metastasis by halofuginone. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1982-1988.
33. Elizabeth F. Nelson CWH, Jillian M. Ewel, Angela A. Chang, Ching Yuan. Halofuginone down-regulates Smad 3 expression and inhibits the TGFbeta-induced expression of fibrotic markers in human corneal fibroblasts. *Molecular Vision* 2012; 18: 479-487.
34. Allingham RR. Shields Textbook Of Glaucoma. (Türkçesi) 6. Baskı. 7.Bölüm. Glokomun Sınıflandırması. 2010: 131-138
35. JJ. K. Klinik Oftalmoloji. 7. Baskı. Bölüm 10. Glokom 2010: 312-400.
36. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmolog* 2007; 114: 1965-1972.
37. Investigators A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 499-512.
38. Harasymowycz P, Kamdeu Fansi A, Papamatheakis D. Screening for primary open-angle glaucoma in the developed world: are we there yet? *Can J Ophthalmol* 2005; 40: 477-486.
39. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 24-30.
40. Turaclı ME. Acık acılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktorleri. *T Klin Oftalmol* 2004; 13: 1-5.
41. Turaclı ME. Glokom. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları*. Tamcelik N e, editor. İstanbul: Epsilon; 2009.
42. 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.

43. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmolog* 2005; 112: 366-375.
44. Study G, Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, et al. Ocular Hypertension Treatment Study G, European Glaucoma Prevention Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmolog* 2007; 114: 10-19.
45. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK, Investigators CS. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmolog* 2009; 116: 200-207.
46. Tielsch JM KJ, 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.
47. Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. *J Genet.* 2009; 88: 451-467.
48. 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.
49. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 918-24.
50. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmolog* 1999; 106: 2010-5.
51. Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1992; 2: 33-35.
52. 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.
53. 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.

54. Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 174-180.
55. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 85-89.
56. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma.. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 498-505.
57. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 919-926.
58. Park KH, Tomita G, Liou SY, Kitazawa Y. Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in normal-tension glaucoma. *Ophthalmolog* 1996; 103: 1899-906.
59. Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, Liebmann CA, Tello C, Ritch R, et al. The region of largest beta-zone parapapillary atrophy area predicts the location of most rapid visual field progression. *Ophthalmolog* 2011; 118: 2409-2413.
60. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 562-568.
61. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmolog* 2005; 112: 386-390.
62. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 191-221.
63. Elwyn H. Calcified carotid artery with atrophy of the optic nerve, cupping and low tension. *Arch Ophthalmol* 1940; 24; 476-478.
64. Lyons-Wait VA, Anderson SF, Townsend JC, De Land P. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optom Vis Sci* 2002; 79: 353-362.

65. 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.
66. Chisholm IA, Stead S. Plasma lipid patterns in patients with suspected glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1988; 23: 164-167.
67. Weinstock FJ. Ophthalmic hazards of hypotensive drugs. *JAMA* 1973; 224: 1039.
68. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 603-624.
69. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 516-522.
70. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, Group BES. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85-93.
71. Caprioli J, Coleman AL, Blood Flow in Glaucoma D. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 704-712.
72. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 10-16.
73. 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.
74. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 380-385.
75. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoglu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4597-604.

76. 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.
77. Bojic L, Mandic Z, Bukovic D, Karelavic D, Strinic T. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma. *Coll Antropol* 2002; 26: 589-593.
78. Bojic L, Skare-Librenjak L. Circulating platelet aggregates in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1998; 22: 151-154.
79. Matsumoto M, Matsuhashi H, Nakazawa M. Normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma associated with increased platelet aggregation. *Tohoku J Exp Med* 2001; 193: 293-299.
80. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmolog* 1997; 104: 914-917.
81. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 613-617.
82. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002; 47:165-8.
83. Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 657-662.
84. Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P, Papastergiou G, Miller JJ, Johnson MH, et al. Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 2001; 10: 177-183.
85. 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.
86. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmolog* 1999; 106: 1009-12.

87. Klein BE, Klein R, Ritter LL. Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open-angle glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmolog* 1993; 100: 1609-1613.
88. Yanoff M DJ, *Ophthalmolog* 232. Kısım, Hangi tedavi glokomda kullanılmalı. (Çeviri Editörü; Bavbek T s.1539-1542), 2. Basım, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007.
89. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA, Lee DA, Wilson MR, Wand M. Denny M, Taylor F (editors) Medical management of glaucoma, chapter 11, glaucoma, section 10, basic and clinical science course,. San Francisco: Am Acad Ophthalmol 1999-2000: 104-113.
90. Gross RL. Current Medical Management of Glaucoma. Yanoff M, Duker JS, *Ophthalmolog Mosby-Year Book Inc, St. Louis, 1998:12.24. 1-8.*
91. Yalvaç I, Önal M, Glokom, Bölüm 11, Temel Göz Hastalıkları, 1. Baskı, Aydın P, Akova YA (editörler), Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 259-285.
92. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 1999; 14: 114-123.
93. Lawlor D, Toris CB, Camras CB. Prostaglandin analogs. Morrison JC, Pollack IP, (eds). *Glaucoma science and practice.* New York: Thieme 2003: 391-398.
94. Suyugül N, Glokomda yeni ilaçlar, Hasanreisöglü B, Kural G, Duman S, (eds). XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu (Klinik Uygulamalı Glokom), Ankara: Yıldırım Basımevi, 1992: 9-23.
95. Collignon NJ, Collignon-Brach JD. Effect of topical betablockers on human retinal vessels diameters. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 199-203.
96. 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.
97. McKibbin M, Menage MJ. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye (Lond)* 1999; 13: 31-34.

98. Gieser SC, Juzych M, Robin AL, Schwartz GF. Clinical pharmacology of adrenergic drugs. Ritch R, Shields B, Krupin T, (editors). The Glaucomas, Mosby, St. Louis 1996: 1425-1448.
99. Williams GC, Orengo-Nania S, Gross RL. Incidence of brimonidine allergy in patients previously allergic to apraclonidine. J Glaucoma 2000; 9: 235-238.
100. Aslanides IM. Bilateral optic disc oedema associated with latanoprost. Br J Ophthalmol 2000; 84: 673.
101. Fine BS. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1966; 70: 777-790.
102. Derich RC. Cholinergic agents: Morrison JC, Pollack IP, (editors). Glaucoma science And practice. New York: Thieme 2003; 44: 383-390
103. Strohmaier K, Snyder E, Du Biner H, Adamsons I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmolog 1998; 105: 1936-1944.
104. Satana B. Glokomda nöron korunması. Türkiye Klinikleri- J Ophthalmol-Special Topic 2012; 5: 76-82.
105. Hauswirth WW, Beaufre L. Ocular gene therapy: quo vadis? Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 2821-2826.
106. Fatma BE. Glokomda Selektif Lazer Trabeküloplasti. Türkiye Klinikleri- J Ophthalmol-Special Topic 2012; 5: 88-96.
107. 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.
108. Sipahier A, Değişik Glokom Tiplerindeki Trabekülektomi Sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1999: 51.
109. 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.
110. Medical treatment of glaucoma. American Academy of Ophthalmolog Glaucoma Türkçe çevisi Çeviri Editörü: Aydın O'Dwyer P. 2008-2009: 187-220.
  111. 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.
  112. Doyle JW, Smith MF. Complications of glaucoma surgery and their management. Ophthalmolog. Yanoff M, Duker JS (Editors). Barcelona: Mosby, 200: 1-6.
  113. 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.
  114. Smith MF, Doyle JW. Use of oversized bandage soft contact lenses in the management of early hypotony following filtration surgery. Ophthalmic Surg Lasers 1996; 27: 417-421.
  115. Osher RH, Cionni RJ, Cohen JS. Re-forming the flat anterior chamber with Healon. J Cataract Refract Surg 1996; 22: 411-415.
  116. Beckman RL, Sofinski SJ, Greff LJ, Oates DC, Smith TJ, Simmons RJ. Bandage contact lens augmentation of 5-fluorouracil treatment in glaucoma filtration surgery. Ophthalmic Surg 1991; 22: 563-564.
  117. Wise JB. Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. Arch Ophthalmol 1993; 111: 827-830.
  118. Dural A, Açık Açılı Glokomlu Olgularda Trabekülektomi Ameliyatının Başarısı Üzerine Etkili Faktörlerin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1996.
  119. Duker JS, Schuman JS. Successful surgical treatment of hypotony maculopathy following trabeculectomy with topical mitomycin C. Ophthalmic Surg 1994; 25: 463-465.

120. Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1543-1548.
121. 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, eds, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1996: 1633-1651.
122. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmolog* 1989; 96: 327-335.
123. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1446-1454.
124. Mwanza JC, Kabasele PM. Trabeculectomy with and without mitomycin-C in a black African population. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11: 261-263.
125. Reder JE, Parrish RK. Update of adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North America* 1991; 4: 861-888.
126. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK, Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmolog* 1984; 91: 1242-1246.
127. Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 168-173.
128. 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.
129. Herschler J. The inhibitory factor in aqueous humor. *Vision Res* 1981; 21: 163.
130. Kolker AE, Hetherington J. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the Glaucomas. 5. Ed. CV Mosby, St. Louis, 1983; 509.
131. Clark RAF, Colvin RB. Wound Repair. Plasma Fibronectin: Structure and function. J McDonagh (editor). New York: Marcel Dekker, 1985.

132. Turaçlı ME. Glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörleri. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji 1994; 3: 142-147.
133. Turaçlı ME. Kombine glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörlerinin kullanımı. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji 1997; 6: 280-290.
134. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, MaCauley S, Van Setten G, Chegini N. Growth factors and ocular wound healing. Eye (Lond) 1994; 8: 184-187.
135. Boucek RJ. Factors affecting wound healing. Otolaryngol Clin North Am. 1984; 17: 243-264.
136. 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.
137. 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.
138. Singh G, Foster CS. Epidermal growth factor in alkali-burned corneal epithelial wound healing. Am J Ophthalmol 1987; 103: 802-807.
139. 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; 271: 29822-29829.
140. Wilson SE, Schultz GS, Chegini N, Weng J, He YG. Epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, transforming growth factor beta, acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, and interleukin-1 proteins in the cornea. Exp Eye Res 1994; 59: 63-71.
141. 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: 113-29.
142. 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.
143. Song QH, Klepeis VE, Nugent MA, Trinkaus-Randall V. TGF-beta1 regulates TGF-beta1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing. *Mol Pathol* 2002; 55: 164-176.
  144. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Hong J, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 625-637.
  145. 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.
  146. Jones SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene*. 2000; 19: 5558-5567.
  147. Jester JV, Huang J, Petroll WM, Cavanagh HD. TGFbeta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGFbeta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res* 2002; 75: 645-657.
  148. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76: 2003-2011.
  149. 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.
  150. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J Clin Invest* 1984; 74: 1112-1116.
  151. Gillies MC, Brooks AM, Young S, Gillies B, Simpson JM, Goldberg I. A randomized phase II trial of interferon-alpha2b versus 5-fluorouracil after trabeculectomy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 37-44.

152. 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.
153. 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.
154. 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  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol* 1996; 149: 293-305.
155. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983; 219: 983-985.
156. Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1349-1357.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001; 52: 61-66.
161. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.
162. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal

- growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-1140.
163. Weinreb RN. Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmolog* 1987; 94: 564-5670.
  164. Baudouin C, Nordmann JP, Denis P, Creuzot-Garcher C, Allaire C, Trinquand C. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 929-935.
  165. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693-1698.
  166. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmolog* 1991; 98: 1053-160.
  167. Suner IJ, Greenfield DS, Miller MP, Nicolela MT, Palmberg PF. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmolog* 1997; 104: 207-214.
  168. Hata T, Hoshi T, Kanamori K, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. *I. J Antibiot (Tokyo)* 1956; 9: 141-146.
  169. Pasquale LR, Thibault D, Dorman-Pease ME, Quigley HA, Jampel HD. Effect of topical mitomycin C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmolog* 1992; 99: 14-18.
  170. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmolog* 1991; 98: 317-321.
  171. Palmberg P. Combined Cataract and Glaucoma Surgery with Mitomycin. *Ophthalmolog Clin North America* 1995; 8:365-381.
  172. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmolog* 1992; 99: 438-444.

173. Turacli ME, Gunduz K, Aktan G, Sencer H. Trabeculectomy with mitomycin C: an electron microscopic and clinical study. *Int Ophthalmol* 1995; 19: 337-346.
174. Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 943-949.
175. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, et al. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmolog* 1996; 103: 650-656.
176. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, Greenfield DS, Feuer W, Liebmann JM, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 338-342.
177. 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.
178. Karim F. Damji MBA, Sharon F. Freedman MD, Sayoko E. Moroi MD, Douglas J. Rhee, M. Bruce S. Shields textbook of glaucoma. 6. Baskı. (Çeviri Editörü: Tekeli O. s.497), Hipertip, 2014.
179. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 433-439.
180. Boudreau N, Sympton CJ, Werb Z, Bissell MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science* 1995; 267: 891-893.
181. 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.
182. Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999; 179: 325-335.

183. Talmi YP, Sigler L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta* 1991; 12: 285-288.
184. Budenz DL, Barton K, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 580-588.
185. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 748-752.
186. Adds PJ, Hunt C, Hartley S. Bacterial contamination of amniotic membrane. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 228-230.
187. 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.
188. Kahook MY. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2010;150: 399-403.
189. Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J.* 2000; 19: 1745-1754.
190. Jiang S, Zeng Q, Gettayacamin M, Tungtaeng A, Wannaying S, Lim A, et al. Antimalarial activities and therapeutic properties of febrifugine analogs. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1169-1176.
191. Koepfli JB, Mead JF, Brockman JA, An alkaloid with high antimalarial activity from *Dichroa febrifuga*. *J Am Chem Soc* 1947; 69: 1837.
192. Cheng CC. Structural similarity between febrifugine and chloroquine. *J Theor Biol* 1976; 59: 497-501.
193. Pines M, Nagler A. Halofuginone: a novel antifibrotic therapy. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 445-450.
194. Pines M, Snyder D, Yarkoni S, Nagler A. Halofuginone to treat fibrosis in chronic graft-versus-host disease and scleroderma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 417-425.

195. Nagler A, Katz A, Aingorn H, Miao HQ, Condiotti R, Genina O, et al. Inhibition of glomerular mesangial cell proliferation and extracellular matrix deposition by halofuginone. *Kidney Int* 1997; 52: 1561-1569.
196. McGaha T, Koder T, Phelps R, Spiera H, Pines M, Bona C. Effect of halofuginone on the development of tight skin (TSK) syndrome. *Autoimmunity* 2002; 35: 277-282.
197. McGaha TL, Koder T, Spiera H, Stan AC, Pines M, Bona CA. Halofuginone inhibition of COL1A2 promoter activity via a c-Jun-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2748-2761.
198. Pines M, Domb A, Ohana M, Inbar J, Genina O, Alexiev R, et al. Reduction in dermal fibrosis in the tight-skin (Tsk) mouse after local application of halofuginone. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1221-1227.
199. Levi-Schaffer F, Nagler A, Slavin S, Knopov V, Pines M. Inhibition of collagen synthesis and changes in skin morphology in murine graft-versus-host disease and tight skin mice: effect of halofuginone. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 84-88.
200. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, Genina O, Lavelin I, et al. Halofuginone--an inhibitor of collagen type I synthesis--prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg* 1998; 227: 575-582.
201. Nagler A, Gofrit O, Ohana M, Pode D, Genina O, Pines M. The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *J Urol* 2000; 164: 1776-1780.
202. Nagler A, Firman N, Feferman R, Cotev S, Pines M, Shoshan S. Reduction in pulmonary fibrosis in vivo by halofuginone. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1082-1086.
203. Bruck R, Genina O, Aeed H, Alexiev R, Nagler A, Avni Y, et al. Halofuginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2001; 33: 379-386.
204. Uzun İ. Kollajen Sentezi İnhibitörlerinden 5-Florourasil ve Halofuginon'un Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, 2008.

205. Nagler A, Miao HQ, Aingorn H, Pines M, Genina O, Vlodaysky I. Inhibition of collagen synthesis, smooth muscle cell proliferation, and injury-induced intimal hyperplasia by halofuginone. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 194-202.
206. Abramovitch R, Dafni H, Neeman M, Nagler A, Pines M. Inhibition of neovascularization and tumor growth, and facilitation of wound repair, by halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis. *Neoplasia* 1999; 1: 321-329.
207. Nagler A, Pines M. Topical treatment of cutaneous chronic graft versus host disease with halofuginone: a novel inhibitor of collagen type I synthesis. *Transplantation* 1999; 68: 1806-1809.
208. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J. Pharmacol* 1999; 289; 211-218.
209. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, Tsuruta Y, Suzuki R. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur J Pharmacol* 2002; 446:167-176.
210. Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN. Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level. *Am J Physiol* 1999; 276: 311-318.
211. Hewitson TD, Kelynack KJ, Tait MG, et al. Pirfenidone reduces in vitro rat renal fibroblast activation and mitogenesis. *J Nephrol* 2001; 14:453-460.
212. Hewitson TD, Kelynack KJ, Tait MG, et al. Pirfenidone reduces in vitro rat renal fibroblast activation and mitogenesis. *J Nephrol* 2001; 14: 453-460
213. Di Sario A, Bendia E, Svegliati BG, et al. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol* 2002; 37: 584-591.
214. Lin X, Yu M, Wu K, Yuan H, Zhong H. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3763-3770.

215. Chowdhury S, Guha R, Trivedi R, Kompella UB, Konar A, et al. Pirfenidone nanoparticles improve corneal wound healing and prevent scarring following alkali burn. *PLoS One* 2013; 8: 8).
216. Bishen KA, Radhakrishnan R, Satyamoorthy K. The role of basic fibroblast growth factor in oral submucous fibrosis pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 402-411.
217. Perez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Lledo-Riquelme M, Javaloy J, Alio JL. Inhibition of corneal neovascularization by topical bevacizumab (Anti-VEGF) and Sunitinib (Anti-VEGF and Anti-PDGF) in an animal model. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 519-528.
218. Nguyen KD, Lee DA. Effect of steroids and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblast. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2693-2701.
219. SooHoo JR, Seibold LK, Laing AE, Kahook MY. Bleb morphology and histology in a rabbit model of glaucoma filtration surgery using Ozurdex (R) or mitomycin-C. *Mol Vis* 2012; 18: 714-719.
220. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1693–1698.
221. 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. .
222. Chowdhury S, Guha R, Trivedi R, Kompella UB, Konar A, Hazra S. Pirfenidone nanoparticles improve corneal wound healing and prevent scarring following alkali burn. *PLoS One* 2013; 8: 70528.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

1982 yılında Hozat'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2000 yılında Balakgazi Lisesi'nden mezun oldum. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2007 yılında 3 yıl süreyle Elazığ merkezde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2010 yılı Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD'da ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.