



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**GLOKOM JEL MİKROİMLANT VE
FAKOEMÜLSİFİKASYON KOMBİNE CERRAHİ
UYGULANAN PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM
HASTALARININ HÜMÖR AKÖZ YAPILARINDA BULUNAN
MCP-1, SPARC, TROMBOSPONDİN-2 MOLEKÜLLERİNİN
MİKTARININ KONJONKTİVADAKİ FİBROTİK
ETKİLERİNİN, İĞNELEME ZAMANI VE SAYISI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. CEREN TÜRKOĞLU
UZMANLIK TEZİ**



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**GLOKOM JEL MİKROİMLANT VE
FAKOEMÜLSİFİKASYON KOMBİNE CERRAHİ
UYGULANAN PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM
HASTALARININ HÜMÖR AKÖZ YAPILARINDA BULUNAN
MCP-1, SPARC, TROMBOSPONDİN-2 MOLEKÜLLERİNİN
MİKTARININ KONJONKTİVADAKİ FİBROTİK
ETKİLERİNİN, İĞNELEME ZAMANI VE SAYISI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. CEREN TÜRKOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Doç. Dr. MUHSİN ERASLAN

İSTANBUL 2020

ÖNSÖZ

Tez sürecimde ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, değerli bilgilerini paylaşan, desteklerini esirgemeyen ve mesleki sürecimde her daim örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Muhsin Eraslan**'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin Tıbbi Biyokimya ile ilgili alanında yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Goncagül Haklar**'a; tezimin sadece Tıbbi Biyokimya alanında değil tezimi hazırlama sürecimde benden yardımlarını ve samimiyetini esirgemeyen **Dr. Öğr. Üyesi Tülay Çevlik**'e ve ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam **Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu**'na; değerli bilgileriyle uzmanlık eğitimim boyunca katkı sağlayan ve cerrahi açıdan ufkumu genişleten sayın hocam **Prof. Dr. Ayşe Ebru Toker**'e; değerli tecrübe ve bilgisiyle bana mesleki anlamda değer katan, aynı zamanda hayatımın bir çok aşamasında tüm samimiyetiyle bana yol gösterici fikirlerini esirgemeyen değerli hocam **Prof. Dr. Özlem Şahin**'e; uzmanlık eğitimim süresinde kıymetli bilgi ve tecrübelerini paylaşan sayın hocalarım **Doç. Dr. Eren Çerman**'a, **Doç. Dr. Hande Çeliker Ataberk**'e ve **Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan**'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım **Uzm. Dr. Volkan Dericioğlu**'na, **Uzm. Dr. Aslan Aykut**'a, **Uzm. Dr. Esra Biberoğlu Çelik**'e, **Uzm. Dr. M.Orkun Sevik**'e, güzel anılar biriktirdiğim tüm **asistan arkadaşlarıma** ve bölümümüzde çalışan tüm ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerini ve fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan en iyi arkadaşım vefakar canım annem **Emine Türkoğlu**'na; her zaman anlayışlı olan canım babam **Mahmut Türkoğlu**'na; en iyi sırdaşım ve arkadaşım olan canım abim **Fatih Türkoğlu**'na ve değerli eşi **T.Betül Türkoğlu**'na; ilk göz ağrım canım yeğenim **Demir** ve alemize yeni katılan dünya tatlısı **Nehir**'e hayatıma güzellikler getirdikleri için sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her konuda olduğu gibi tez sürecimde de her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen biriktirdiğim tüm dostlarıma; 2 yıldır sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen kocaman yürekli **Burak Arlı**'ya teşekkür ederim.

Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6280 nolu proje ile desteklenmiştir. Başta **Suna Kanat Demirkol** olmak üzere tüm Bapko ekibine yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Ceren Türkoğlu

Aralık 2020



ÖZET

Amaç: Glokom jel mikroimplant uygulanan PAAG hastalarında, subkonjonktival fibrozis oluşumu, cerrahi başarısızlık ve bleb iğneleme ihtiyacına neden olabileceğini düşündüğümüz MCP-1, SPARC ve TSP-2 proteinlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: PAAG tanısı ile takip edilen 20 hastaya (6 kadın, 14 erkek, yaş: 68.50 ± 8.88) fakoemülsifikasyon (Grup 1), 16 hastaya (3 kadın, 13 erkek, yaş: 62.12 ± 7.26) ise jel mikroimplant ve fakoemülsifikasyon kombine cerrahi (Grup 2) uygulanmak üzere toplam 36 hasta (9 kadın, 27 erkek, yaş 66.11 ± 8.52) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar preoperatif ve postoperatif dönemde detaylı göz muayenesi, göziçi basıncı (GİB), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlık ölçümleri ile değerlendirildi. Operasyona başlarken tüm hastalardan, limbal parasentez ile 50-200 μ L HA örneği alındı. MCP-1, SPARC, TSP-2'nin jel mikroimplant sonrasındaki cerrahi başarısızlığa, bleb iğneleme sayısı ve zamanına etkisini araştırdık. Ayrıca jel mikroimplantın güvenilirlik ve etkinliğini araştırdık.

Bulgular: Jel mikroimplant ile GİB ve antiglokomatöz medikasyonda azalma gözlemlendi ($p<0.05$). Postoperatif komplikasyon oranı % 31.25'ti ve medikasyonla düzeldi. 6 ayın sonunda tam cerrahi başarı %60; kısmi cerrahi başarı %93; bleb iğneleme oranı %37.5'ti. postoperatif 1. gün ve 1. haftadaki GİB yüksekliğinin bleb iğneleme ihtiyacı ile ilişkisi anlamlıydı ($p<0.05$). Bleb iğneleme sayısı ile MCP-1, SPARC, TSP-2 arasında anlamlı ilişki saptanmasa da; preoperatif kullanılan molekül sayılarının ile MCP-1, SPARC ve TSP-2 arasında ve preoperatif GİB ile SPARC arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$). Ayrıca pre ve postoperatif RSLT ve GHK değerleri ile SPARC ve TSP-1 arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$).

Sonuçlar: MCP-1, SPARC ve TSP-2'nin bleb iğneleme ve peritübüler fibrozisle ilişkili olduğunu söyleyecek verilerimiz kısıtlıdır. Fakat bu çalışmada kronik inflamasyonla, progresyon artışıyla ve PAAG evresinin artmasıyla başta SPARC olmak üzere incelediğimiz moleüllerin arttığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Minimal invaziv glokom cerrahisi, primer açık açılı glokom, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), sisteinden zengin ve asidik salgılanan protein (SPARC), trombospondin-2 (TSP-2).



ABSTRACT

Purpose: To investigate MCP-1, SPARC and TSP-2 proteins, which we think may cause subconjunctival fibrosis, surgical failure and need for bleb needling in POAG patients undergoing glaucoma gel microimplant.

Materials and Methods: A total of 36 patients with primary open angle glaucoma who underwent phacoemulsification (Group 1) in 20 patients (6 female, 14 male, age: $68,5000 \pm 8,87634$); glaucoma gel microimplant and phacoemulsification combined surgery (Group 2) in 16 patients (9 female, 7 male, age: $66,1111 \pm 8,52485$) were included in the study. All patients were evaluated preoperatively and postoperatively by detailed eye examination, measurement of intraocular pressure, thickness of retina nerve fiber layer and ganglion cell complex. At the beginning of the operation, 50-200 μ L of aqueous humor samples were taken from the limbal paracentesis site. We investigated the failure, bleb needling number and time of MCP-1, SPARC, TSP-2 after gel microimplant. We also investigated the safety and effectiveness of the gel microimplant.

Results: A decrease in intraocular pressure (IOP) and antiglaucomatous medication was observed with gel microimplant ($p < 0.05$). Postoperative complication rate was %31.25 and it improved with medication. Complete surgical success %60; partial surgical success %93; the bleb needling rate was %37.5 at the end of 6 months. The relation of IOP height on postoperative 1st day and 1st week with bleb needling was significant ($p < 0.05$). Although there is no significant relationship between the number of bleb needles and MCP-1, SPARC, TSP-1; There was a significant correlation between the number of molecules used preoperatively ($p < 0.05$). In addition, there was a significant correlation between pre and postoperatively RNFL and GCC values and SPARC and TSP-2 ($p < 0.05$).

Results: Our data to say that MCP-1, SPARC, and TSP-1 are associated with bleb needling and peritubular fibrosis are limited. However, in this study, it was

concluded that chronic inflammation, increased POAG stage, the molecules we examined, especially SPARC increased.

Key Words: Minimally invasive glaucoma surgery, primary open angle glaucoma, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), thrombospondin-2 (TSP-2).



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	ixx
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Anatomi	6
2.1.1.Konjonktiva.....	6
2.1.2.Kornea ve sklera	6
2.1.3.Limbus	7
2.1.4.Tenon kapsülü.....	6
2.1.5.Silyer cisim	7
2.1.6.Pupilla ve iris.....	8
2.1.7.Ön kamara ve açısı	8
2.1.8.Koroid	11
2.1.9.Lens	11
2.1.10.Retina	12
2.1.11.Optik sinir başı.....	13
2.1.12. Hümör Aköz İçeriği ve Fonksiyonu	13
2.2.Fizyoloji	14
2.2.1. Hümör aköz yapımı	14
2.2.2. Hümör aköz yapım hızı	16
2.2.3. Hümör aközün dışa akım yolları.....	16
2.2.4.Episkleral venöz basınç	18
2.2.5.Göz içi basıncı	19
2.3.Glokomun Klinik Değerlendirilmesi.....	22
2.4.Glokomun Sınıflandırılması	22
2.4.1.Açık açılı glokom.....	24

2.4.2.Açı kapanması glokomu	27
2.5.Glokomatöz Hasarın Patogenezi	27
2.5.1.Optik sinir başı değişiklikleri	27
2.5.2.Retina ve koroid değişiklikleri.....	29
2.5.3.Görme alanı değişiklikleri.....	29
2.6.Glokom Tedavisi	30
2.6.1.Tıbbi tedavi.....	31
2.6.2.Lazer tedavisi	32
2.6.3.Cerrahi tedavi	32
2.7.Katarakt ve fakoemülsifikasyon.....	59
2.7.1. Katarakt.....	59
2.7.2.Fakoemülsifikasyon	61
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	64
3.1.Hasta ve Gönüllülerin Seçimi	64
3.2.Hastaların Klinik Değerlendirilmeleri.....	65
3.3.Ön Kamara Örneği Alma Prosedürü	66
3.4.Fakoemülsifikasyon Prosedürü	67
3.5. XEN İmplantasyon Prosedürü	68
3.6.Ön Kamara Örneğinin Biyokimyasal Analizi.....	71
3.7.İstatistiksel Analiz.....	76
4.BULGULAR.....	77
4.1.Demografik Bulgular	77
4.2.Klinik Bulgular	79
4.3.Biyokimyasal Bulgular	95
5.SONUÇLAR.....	110
6.TARTIŞMA.....	111
KAYNAKLAR	127

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	: HA'nın üretim aşamaları
Tablo 2	: Genel Popülasyonda Bildirilen GİB Dağılımları
Tablo 3	: Göz içi basıncı ölçüm yöntemleri
Tablo 4	: Açık Kapanması Mekanizması
Tablo 5	: Açık Açılı Glokom Evrelemesi ve Tedavi Yaklaşımı
Tablo 6	: Glokom tedavisinde kullanılan lazer girişimleri
Tablo 7	: Tam kat fistül teknikleri
Tablo 8	: Trabekülektominin intraoperatif komplikasyonları
Tablo 9	: Trabekülektominin geç postoperatif komplikasyonları
Tablo 10	: Non-penetrant glokom cerrahileri
Tablo 11	: Korpus Siliareye Yönelik Cerrahi Teknikler
Tablo 12	: Aköz şantların sınıflaması ve çeşitleri
Tablo 13	: Seton implant cerrahisinde sık görülen ciddi komplikasyonlar
Tablo 14	: MIGS sınıflaması
Tablo 15	: Fakoemülsifikasyonun komplikasyonları
Tablo 16	: Gruplara göre yaş faktörünün karşılaştırılması
Tablo 17	: Gruplara göre cinsiyet faktörünün karşılaştırılması
Tablo 18	: Gruplara göre lateralite dağılımı
Tablo 19	: Gruplara göre preoperatif klinik bulguların karşılaştırılması
Tablo 20	: Altgruplara göre preoperatif klinik bulguların karşılaştırılması
Tablo 21	: Gruplara göre pre ve postoperatif GİB değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 22	: Alt gruplara göre pre ve postoperatif GİB değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 23	: Grup 1 ve 2'de pre-postoperatif GİB değişimi
Tablo 24	: Grup 2'de pre-postoperatif EİDGK'lerinin karşılaştırılması
Tablo 25	: Grup 1 ve 2'de pre-postoperatif c/d oranları
Table 26	: Grup 2'de pre-postoperatif RSLT değişiminin değerlendirilmesi
Tablo 27	: Grup 2'de pre-postoperatif GHK değerlendirilmesi
Tablo 28	: Grup 2'de preoperatif ve postoperatif 6. ay GA değişimi
Tablo 29	: MCP-1, SPARC, TSP-2 değerlerinin birbiriyle ilişkisi

Tablo 30	: Grup 1 ve 2 arasında MCP-1, SPARC, TSP-2 karşılaştırılması
Tablo 31	: Grup 2a ve 2b arasında MCP-1, SPARC, TSB-2 karşılaştırılması
Tablo 32	: MCP-1, SPARC, TSP-2 ile GİB, MS, c/d oranı ve SKK korelasyonu
Tablo 33	: MCP-1, SPARC, TSP-2 ile RSLT bulgularının korelasyonu
Tablo 34	: MCP-1, SPARC, TSP-2 ile Preop GHK bulgularının korelasyonu
Tablo 35	: MCP-1, SPARC, TSP-2 ile Postop GHK bulgularının korelasyonu
Tablo 36	: Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 değerlerinin birbiriyle ilişkisi
Tablo 37	: MCP-1, SPARC, TSP-2 ile hastalık süresi, MS, bleb iğneleme arasındaki korelasyon
Tablo 38	: Grup 2a’da postoperatif GİB’in korelasyon bulguları
Tablo 39	: Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile RSLT bulgularının korelasyonu
Tablo 40	: Grup 2a’da MCP-1, SPARC, TSP-2 ile RSLT bulgularının korelasyonu
Tablo 41	: Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile preoperatif GHK bulgularının korelasyonu
Tablo 42	: Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile postoperatif GHK bulgularının korelasyonu

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1 : İridokorneal açıda sistematik Hümör Aköz yolunun şeması
- Şekil 2 : Retina sinir liflerinin dağılımı
- Şekil 3 : Göz içi basıncının toplumdaki dağılımı
- Şekil 4 : Glokomda ön segment bulguları
- Şekil 5 : Glokomda görülen optik sinir hasarı
- Şekil 6 : Kanal genişleticiler
- Şekil 7 : Gonyoskopi rehberliğinde trabeküler ağda ilerletilen trabektomun görüntüsü
- Şekil 8 : GATT prosedürünün aşamaları
- Şekil 9 : Visco 360 ve Trab 360
- Şekil 10 : Birinci ve ikinci nesil trabeküler stent
- Şekil 11 : Hydrus
- Şekil 12 : Kahook dual cihazı ve trabeküler ağ şeridinin eksizyonunun temsili görünümü
- Şekil 13 : Suprakoroidal boşlukta kollajen yastık içindeki gold şantın görünümü
- Şekil 14 : Aquashunt ve STARflo
- Şekil 15 : Cypass
- Şekil 16 : iStent Supra
- Şekil 17 : XEN jel stentin makroskopik görünümü
- Şekil 18 : XEN jel stentin OCT görüntüsü
- Şekil 19 : Hagen-Poiseuille Yasası
- Şekil 20 : XEN implantın efektif olduğu pozisyon
- Şekil 21 : Katarakt LOCS III Sınıflaması
- Şekil 22 : Fakoemülsifikasyon basamakları
- Şekil 23 : Glokom jel implant prosedürü
- Şekil 24 : Çalışma hastalarımızın intraoperatif ve postoperatif görünümü
- Şekil 25 : Numuneler ve antikorlar
- Şekil 26 : MCP-1 ELISA Kit analizi

Şekil 27	: MCP-1 absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrisi
Şekil 28	: SPARC ELISA Kit analizi
Şekil 29	: SPARC absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrisi
Şekil 30	: TSP-2 ELISA Kit analizi
Şekil 31	: TSP-2 absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrisi
Şekil 32	: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı
Şekil 33	: Grup 2'deki komplikasyon oranları grafiği
Şekil 34	: Bleb iğneleme oranının grafiği
Şekil 35	: Grupların GİB değişim grafiği
Şekil 36	: Grup 2a'nın bleb iğneleme öncesi ve sonrası GİB değişim grafiği
Şekil 37	: Gruplara göre EİDGK değişimi
Şekil 38	: Gruplarda pre-postoperatif molekül sayılarının karşılaştırılması
Şekil 39	: SPARC molekülünün gruplara göre dağılımı

KISALTMALAR

ABic	: Ab İnterno Kanaloplasti
BM-40	: Bazal membran protein-40
BSS	: Dengeli tuz solüsyonu
C	: μ L biriminde dakikada üretilen bir mmHg için dışa akım kolaylığı
C-C	: Kemokin - Sitokin
CCL	: Kemokin Reseptör Ligand
C/D	: Cup/disk oranı
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptit
CTGF	: Konektif doku büyüme faktörü
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ELISA	: Enzim bağlı immün assay
ESM	: Ekstraselüler matriks
ED	: Episkleral damarlar
ELT	: Excimer Lazer trabekülotomi
EVB	: Episkleral venöz basınç
GATT	: Gonyoskopi Asiste Transluminal Trabekülotomi
F	: μ L biriminde dakikada üretilen hümör aköz miktarı
GHK	: Ganglion hücre kompleksi
GK	: Görme keskinliği
HA	: Hümör aköz
HFDS	: Yüksek Frekanslı Derin Sklerotomi
HIV	: İmmün yetmezlik virüsü
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü
ICO	: Uluslararası Glokom Göz Sağlığı Konseyi
IL	: İnterlökin
IL-1ra	: IL-1 reseptör antagonisti
IOB	: İntraoküler basınç
GHK	: Gangliyon hücre kompleksi
GİB	: Göz içi basıncı

KA	: Karbonik anhidraz
KA II	: Karbonik anhidraz II
KAİ	: Karbonik anhidraz inhibitörü
LOX	: Lizil oksidaz
LOXL2	: Lizil oksidaz homolog 2 öncüsü
LPI	: Lazer periferik iridoplasti
LRP	: Lipoprotein reseptörü ile ilişkin protein
LSD	: Liserjik asit dietilamid
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MD	: Ortalama sapma
MIGS	: Minimal invaziv glokom cerrahisi
MMC	: Mitomisin-C
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NR	: Nöroretinal rim
NTG	: Normotansif glokom
OVM	: Oftalmik viskoelastik materyal
PAAG	: Primer açık açılı glokom
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAKG	: Primer açı kapanması glokomu
PAS	: Periferik anterior sineşi
PEX	: Psödoeksfoliyasyon
PDGF	: Plateletten türetilmiş büyüme faktörü
PGE-2	: Prostaglandin E2
Po	: Göz içi basıncının değeri
PSD	: Patern standart sapma
Pv	: Episkleral venöz basınç
RANTES	: Aktivasyonla düzenlenmiş, normal T-hücresinde salgılanan ve eksprese edilen
RDÇ	: Retina damar çapları
RGH	: Retina gangliyon hücreleri
RSL	: Retina sinir lifleri
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
SK	: Schlemm kanalı
SKK	: Santral kornea kalınlığı

SPARC	: Sisteinden zengin ve asidik salgılanan protein
SAA	: Serum amiloid A
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TA	: Trabeküler ağ
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TSP-2	: Trombospondin-2
tTgase	: TGF- β ile indüklenen doku transglutaminaz ekspresyonu
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VFI	: Görme alanı indeksi (%)
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptiti
5-FU	: 5-Fluourasil

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada en sık görülen kalıcı körlük nedenlerinden biri olan ve 80 milyon prevelansa sahip olan glokom; retina gangliyon hücreleri ve aksonlarının hasarı, ilerleyici optik nöropati ve bununla uyumlu görme alanı kaybı ile karakterize nörodejeneratif hastalıktır (1-4).

Hastalığın ilk tanımlanması antik çağlarda olmuştur. Hipokrat glokomu ‘yaşlı insanlarda görülen ve pupillanın mavimsi bir renk alması şeklinde bir hastalık’ olarak tanımlamış ve önceleri katarakt ile aynı patoloji olduğu düşünülmüştür. Helmholtz tarafından 1850’de oftalmoskop icat edildikten sonra, fundus muayenesiyle glokomatöz değişikliklerin görülmesi mümkün olmuştur (5).

Popülasyona ve tanı kriterlerine bağlı olarak, glokomun prevelansı %1-4 arasında seyretmekle birlikte Avrupa, Afrika toplumlarında ve ülkemizde en sık görülen primer açık açılı glokomdur (PAAG) (6-8).

Göz içi basıncı (GİB), glokomatöz optik nöropati gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür (1-4). GİB’in düşürülmesi, günümüzde halen görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek tedavi yaklaşımıdır. Glokom multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen tedavinin ilk amacı, düzeltilebilir tek risk faktörü olan GİB’in düşürülerek optik sinir hasarının önlenmesidir (9-12).

Sağlıklı homeostatik mekanizmalar ile GİB dar ve kabul edilebilir sınırlarda tutulmaktadır (13). PAAG, genetik ve çevresel etkenler de dahil olmak üzere çok faktörlü olmasına rağmen, jukstakanaliküler trabeküler ağ ve schlemm kanalının (SK) iç duvarındaki direncin hümör aközün (HA) dışı akımını engellediği düşünülmektedir (14, 15). Özellikle dönüştürücü büyüme faktörü betanın (TGF- β) HA’da ve trabeküler ağın (TA) ekstraselüler matriksinde (ESM) artışı önem kazanmıştır. TGF- β ile indüklenen doku transglutaminaz ekspresyonu (tTgase), ESM proteinlerinin geri dönüşümsüz çapraz bağlanmalarına, ESM’nin yeniden yapılandırılması ve HA çıkışında direnç oluşmasına neden olur (16, 17). Aynı zamanda TGF- β , doku plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) ekspresyonunun artışı ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aktivitesinde

inhibisyona neden olarak; ESM artışına, TA hücrelerinin proliferasyonunun azalmasına neden olur (18). Artan ESM birikimi ve doku fragilitésinin artması, HA dışı akım direncinde artışa ve GİB’de yükselmeye yol açar. Yükselen GİB, optik sinir başına basınç uygulayarak optik sinir mikrodolaşımını değiştirir; lamina kribrozada retina gangliyon hücreleri aksonlarının akımında bozulmaya yol açar ve bağ dokusu değişikliklerine sebep olur. HA’nın dışı akımında direnç geliştiğinde, basınç değişikliğine karşılık GİB homeostazisi gelişir; ESM ve TA’da yeniden yapılanma başlar. Oluşan dirence karşılık hücreler proliferasyon, diferansiyasyon, apoptozis, organizasyon, ve migrasyon ile cevap verir (13, 15). Lizil Oksidaz (LOX) ve Lizil Oksidaz Homolog 2 Öncüsü (LOXL2) monoklonal antikorları ise inflamasyonu, fibrozisi ve anjiyogenezi engellemektedir; tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada trabekülektomi sonrası bleb sahasındaki konjonktiva ve tenon kapsülünde, sağlıklı konjonktiva ve tenon kapsül bölgelerinden daha yüksek bulunmuştur (19).

Glokom tedavisi medikal, lazer veya cerrahi tedavi olmak üzere farklı yöntemleri kapsar. Genellikle tedavide ilk basamak medikaldır, fakat yeterli olmayabilir (20-22). Bazı seçilmiş hastalarda ilk olarak lazer tedavisi uygulanmasına rağmen, etkisi zamanla azalmakta ve birçok kez yeniden tedavi gereksinimi olmaktadır (23).

Klasik glokom cerrahi prosedürleri olan filtran cerrahi yöntemleri (trabekülektomi ve aköz şantlar) 1968 yılından itibaren uygulanmakta olup; HA’nın ön kamaradan subkonjonktival alanda oluşturulan blebe yönlendirilmesini ve GİB’in düşmesini sağlar (23, 24). GİB’i düşürmek ve sürekliliğini sağlamak için en etkili yöntemdir. Ab Externo olan bu yöntemler konjonktiva ve tenon kapsülünün hasarına, filtrasyon blebinde ve HA’nın çıkış yolunda fibrozise ve cerrahi başarısızlığa neden olabilir. Filtran cerrahi sonrasında meydana gelen fibrozis, cerrahi başarısızlığının en sık nedenidir (23, 24). Filtrasyon cerrahilerinin başka bir riski de, hipotoni ve buna bağlı gelişebilecek koroid dekolmanı ve makülopati gibi komplikasyonlardır (24). Önceleri HA’nın subkonjonktival bölgeye akışını standart hale getirmek için çeşitli implantlar tasarlandı ve bunların tümü eksternal yerleşimliydi. Yeni gelişen ‘minimal invaziv glokom cerrahisi (MIGS)’ prosedürü ile daha az risk ve daha az postoperatif izlem ile GİB’in kontrolü ve medikasyon

ihtiyacının azalması hedeflenmiştir (25). Ab interno olan MIGS (iStent, Hydrus Micro-Stent, CyPass Micro-Stent, XEN gel stent) prosedürü ile GİB'in düşürülmesindeki ana mekanizma; TA'yı atlayarak trabeküler dışa atımın artırılması, suprakoroidal yol ile uveoskleral dışa atımın artırılması veya subkonjonktival drenaj yolu oluşturma şeklindedir (26). Trabekülektomiyle karşılaştığında postoperatif hipotoni riski daha az bulunmuştur. Bununla ilişkili olarak sığ ön kamara, koroid dekolmanı, hipotoni makülopatisi riski daha azdır. Postoperatif GİB, vizyon gelişim hızı benzerlik göstermektedir (27). Cerrahi sonrası, ön kamara subkonjonktival alana drene olur ve HA konjonktival dokuya sızar; cerrahi başarısızlığın en önemli nedeni olan konjonktival fibrozise yol açabilir. Konjonktival sütürler, antiglokomatöz medikasyon, daha önce geçirilmiş konjonktiva cerrahisi ve glokom cerrahisi konjonktiva skar oluşumu için predispozan faktörlerdir. Cerrahi sırasında uygulanan antimetabolitler (mitomisin-C, 5-fluorouracil) ile inflamasyon ve skar oluşumunun engellenmesi amaçlanmaktadır (28).

Yaralanmanın neden olduğu doku iyileşmesiyle aktive olan patofizyolojik mekanizmalar, sinir dokusu dışındaki dokularda aynıdır. Epitel ve mezenkimal hücrelerde dinamik değişiklikler ve yara iyileşme kompleksi oluşur. İnflamatuar ortam, proliferasyon ve hücre göçünü tetikleyerek dokuların yeniden yapılandırılmasına yol açan fenotipik değişikliklere neden olur. Yara iyileşmesinin erken döneminde meydana gelen inflamasyon, makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonuna ve yara yerine göçüne neden olur. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj ve nötrofillerin göçünü, infiltrasyonunu düzenleyen anahtar kemokindir (29). MCP-1 aracılığıyla aktive olan hücreler başta TGF β olmak üzere, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını uyarak yara yerine sızmasına neden olur. Normalde hareketsiz olan oküler stroma hücreleri, proinflamatuvar sitokinler tarafından yara yerinde aktif hale gelirler. Major proinflamatuvar sitokin olan TGF β salınımı, mezenkimal hücre ve fibroblast aktivasyonunu indükleyerek, bunların daha sonra hücre döngüsüne girmesine, göç etmesine, miyofibroblastlara dönüşmesine yol açar. Dönüştürülmüş hücreler ESM'nin yeniden yapılandırılmasında rol alan birçok aracı maddeyi harekete geçirir. ESM'nin yeniden yapılandırılması, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi yan zincir bileşenlerinin kenetlenmiş kollajen ağ örgüsü oluşturmaya ve oluşan matriks

bileşenlerinin aşırı birikmesi olarak tanımlanabilir. Yeniden şekillenme sürecinin karakteristiği, inflamatuvar hücre trafiği, neovaskülarizasyon ve değişen vasküler geçirgenliğin eşlik ettiği granülasyonudur. Matriselüler protein ailesinden olan sisteinden zengin ve asidik salgılanan protein (SPARC) ve trombospondinler (TSP), ESM düzenlenmesinde ve yapısının değişiminde rol alırlar. Subkonjonktival fibroblast transdiferansiyasyonu yoluyla üretilen ve kasılma özelliği olan myofibroblastlar, doku işlevselliği kaybına uğramış, yeniden şekillendirilen ESM'ye katkıda bulunur. Epitelyal ve endotelyal hücreler, yaralanma sonrasında farklılaşarak miyofibroblastlara dönüşebilirler; ,bu da birkaç potansiyel miyofibroblast kaynağı olduğunu gösterir. Bu hücreler yeniden yapılanma aşamasında immatür kollajeni oluştururlar. SPARC, prokollajenden çözünmeyen, matür, çapraz bağlı kollajen fibrillerinin oluşumunu uyaran sekretuar bir prokollajen bağlayıcı proteindir. TSP ise diğer matriks bileşenleriyle etkileşime giren kalsiyum bağlayıcı glikoproteinlerdir. Hücre düzeyindeki sinyalleme ve fenotipik sonuçları aktive ederek, bu dinamik yollar aracılığıyla TSP-1 ve 2 yara iyileşmesi, hücre adezyonu, hücre iskeleti, bağ dokusu organizasyonu ve ESM'nin yeniden yapılandırılmasında rol oynarlar. Skar lezyonunda, normal doku fonksiyonunu sağlamak için kalıcı inflamasyon ve miyofibroblast oluşumunun baskılanması gerekir (30-32).

MIGS yöntemlerinden olan glokom jel mikroimplant (The XEN® Gel Stent Allergan INC, Dublin, Ireland) internal prosedür ile trabekülektomiye benzer dışa akım yolu oluşturur (33, 34). İnternal yol ile konjonktiva insizyonundan kaçınılır ve minimum cerrahi zaman avantajı sağlar. Hayvan jelatininden oluşan 6 mm hidrofilik tüp, 45 µm lümen genişliğine sahiptir; glutaraldehit ile çapraz bağ oluşturularak implantın stabil ve kalıcı olması sağlanır. Materyal biyouyumludur ve tıbbi uygulamalar için kapsamlı takip raporuna sahiptir. İnternal enjekte edilerek ön kamara ve subkonjonktival alan ile drenaj sistemi oluşturur. Uzun dönem komplikasyonlar için subkonjonktival 0.2 mg/ml mitomisin-C (MMC) enjeksiyonu uygulanır. Ayrıca pratikte ulaşılabilen MIGS implantları arasında, bleb iğneleme şansı tanıyan tek prosedür olması önem taşımaktadır (34).

Özellikle son yılların en popüler glokom cerrahilerinden olan MIGS'in en çok kullanılan jel mikroimplant cerrasinden sonra meydana gelebilen ve başarıyı

etkileyen konjonktival fibrozisi moleküler düzeyde araştıran ilk çalışmadır. Fibrozis mekanizmasında önemli rolleri olan MCP-1, SPARC ve TSP-2'nin klasik filtran cerrahi prosedüründeki konjonktival fibrozise etkilerinin deneysel hayvan modelleriyle araştırıldığı birkaç çalışma olsa da, klinik çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Literatürde MIGS sonrası konjonktival fibrosisi moleküller düzeyde inceleyen deneysel ve klinik çalışmalar henüz yoktur.

Çalışmamızın primer amacı, glokom jel mikroimplant uygulanan PAAG hastalarında, subkonjonktival fibrozis oluşumu, cerrahi başarısızlık ve bleb iğneleme ihtiyacına neden olabileceğini düşündüğümüz MCP-1, SPARC ve TSP-2 proteinlerini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

2.1.1.Konjonktiva

Limbus ile göz kapağı başlangıç çizgisi arasında yer alan ve gözün en dış tabakasının üstünü örten ve birçok damar yapısı bulunduran kalın bir müköz bağ dokusudur. Gözyaşı film tabakası stabilitesine yardımcı olması ve antinflamatuar özellik göstermesi nedeniyle önemlidir. İkiye ayrılır: Bulbar konjonktiva sklerayı örter, palpebral konjonktiva ise gözkapağının iç yüzeyi üzerini kaplar (35).

2.1.2.Tenon kapsülü

Sıkı dizilmiş kollajen liflerden ve çok az fibroblastlardan oluşmuş; önde korneoskleral birleşimin arkasından konjonktiva ile kaynaşırken, arkada optik sinir kılıfı, arka silyer damar ve sinirler tarafından perfore edilir. Tenon kapsülü dört rektus kasını saran intermüsküler fibröz membranlarla birleşerek destek dokusu oluşturur (36).

2.1.3.Kornea ve sklera

Kornea ve sklera gözün en rijit ve en dışta kalan tabakaları olup, GİB'in normal sınırlar olan 13-19 mmHg arasında korunmasını sağlar. GİB, göze şeklini verir, boyutunu ve formunu oluşturur. Sklera dış yüzeyin 5/6'sını oluşturan gözün en dıştaki beyaz ve opak tabakası olup, ekstraoküler kasların tendonlarının tutunduğu önemli bir yapı elemanıdır. Kornea ise dış yüzeyin 1/6'sını kaplayan, 11.5 mm horizontal çapa, 10 mm vertikal çapa sahip olup; vücudun en yoğun innerve olan dokusudur. Her iki dokunun yapıtaşı tip-1 kolajendir fakat boyut farklılıkları, liflerin dizilimi, hidrasyon derecesi ve mukopolisakkaritlerin varlığı gibi değişiklikler korneanın saydamlığından sorumludur. Avasküler ve saydam olan korneanın üç katmanı bulunur: en dışta yaklaşık 50 µm kalınlığında, Bowman kapsülü ile sınırlı

hidrofobik epitel tabakası; ortada hidrofilik stroma tabakası; en içte descement memranı ve saydamlığı sağlayan endotel tabakası yer alır (35, 37).

2.1.4.Limbus

Ön sklera ve periferik kornea arasındaki geçiş bölgesidir. Bu geçiş 1.0–1.5 mm’de aşamalı olarak gelişir. Ön kamara açısı ile olan ilişkisi ve cerrahi sınır oluşturması nedeniyle önemlidir. Cerrahi limbus ikiye ayrılır: birincisi şeffaf korneayı kaplayan ve bowman katmanından schwalbe hattına uzanan öndeki mavi-gri alan, ikincisi trabeküler ağı kaplayan ve schwalbe hattından sklera mahmuza ya da iris köküne uzanan arkadaki beyaz alandır (36).

2.1.5.Silyer cisim

Silyer cisim 6-7 mm genişliğinde olup iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım 4 mm genişliğindeki pars plana, ora serratadan siliyer proseslere uzanan düzgün pigmentli ve avasküler kısımdır. İkinci kısım olan pars plikata vaskülarizasyonu zengin olan kısımdır. Ön ve arka segment arasında köprü görevi gören siliyer cisim, kesitte üçgen şeklinde olup, apeksi ora serrataya doğru yönelmektedir. HA yapımı ve lensin akomodasyonu olmak üzere iki fonksiyonu bulunmaktadır (36).

Silyer cisim 2 kat epitele sahiptir. İçteki pigmentsiz epitel apikal sınırı boyunca sıkı bağlantılara sahiptir ve kan-aköz bariyerinin devamını sağlar. Dıştaki pigmentli epitel kuboidal hücreler, geniş çekirdek, mitokondri, endoplazmik retikulum, bir çok bazal girintiler ve melanozoma sahiptir ve oldukça düzgün yapıdadır (36).

Silyer kas 3 lif tabakası içerir (longitudinal, radyal, sirküler) ve diğer düz kas lifleri gibi davranır. Silyer kasın büyük kısmı longitudinal liflerden oluşan dış tabakadan oluşur ve sklera mahmuza tutunur. Radyal lifler orta kısımda, sirküler lifler en iç kısımda bulunur. Bu liflerin yaklaşık %97’si silyer kasa, %3’ü iris

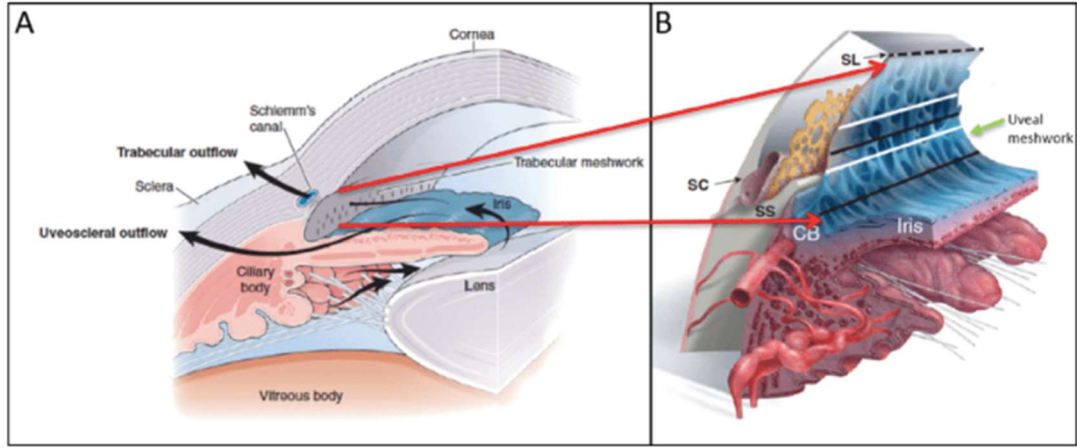
sfinkterine ulaşır; inervasyonu üçüncü kraniyel sinirin parasempatik lifleri ile kısa silyer sinirler aracılığıyla olur. Sempatik lifler de mevcut olup kasın gevşemesini sağlarken; kolinerjik etki kasın kasılmasında etkilidir. Kontraksiyon esnasında trabeküler ağın boşlukları genişleyerek aköz akım artar (36).

2.1.6.Pupilla ve iris

Üvea dokusunun en öndeki bölümü olan iris, kan damarları ve bağ dokusundan oluşur. Ön segmenti ön ve arka kamara olarak ikiye ayıran iris diyaframıdır. Aynı zamanda içerdiği melanosit ve pigment hücreleri sayesinde göze rengini verir. Işık ilk olarak kornea ve aköz hümörden geçtikten sonra, iris ve pupile ulaşır. Bu iki yapı ışığın şiddetine göre sistemi düzenlemeden sorumludur. İrisin kas tabakasında yer alan dairesel liflerden oluşan sfinkter pupilla kası ile myozis; pupilden iris köküne doğru ışınal uzanan liflerden oluşan dilatatör pupilla kası ile midriyazis gerçekleşir (36, 38).

2.1.7.Ön kamara ve açısı

Erişkin emetrop bir gözde ön kamaranın merkezinde yaklaşık olarak genişlik 3 mm olup açı aralığında en dar noktasına ulaşır. Ön kamaranın hacmi emetrop bireylerde yaklaşık olarak 200 µL'dir. Sırasıyla; *schwalbe hattı*, *schlemm kanalı* ve *trabeküler ağ*, *sklera mahmuzu*, *silyer cismin ön bölümü* ve *iris* ön kamara açısını oluşturur. Ön ve arka kamarada, silyer pigmentsiz epitel tarafından üretilen HA bulunur. HA pupil açıklığından geçer; büyük çoğunluğu konvansiyonel yolu kullanarak TA aracılığı ile schlemm kanalına (SK) yönlenir. Bir kısmı ise uveasklral drenaj yoluyla silyer cismi geçer ve suprasilyer boşluğa yönelerek boşalır. İç sklral oluk içte TA, dışta SK'yi içerir. Schwalbe hattı descement membranının periferidir ve oluğun ön sınırını oluşturur. Sklera mahmuzu ise iç sklera oluğunun arka kısmını oluşturur (36). İridokorneal açı ve elemanları Şekil 1'de detaylandırılmıştır.



Şekil 1. İridokorneal açıda sistematik hümr aköz yolunun şeması (A) Silyer cisimden lense geçerek, pupilden trabeküler ağa doğru hareket eden aköz (B) İridokorneal açının schlemm kanalı, scleral mahmuz, silyer cisim ve schwalbe hattı ile iridokorneal açının detaylı kesitsel şeması

Ön kamara açısındaki elemanlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Sklera mahmuzu: %75-80 kollajen, %5 elastik dokudan oluşan bir yapıdır. Silyer kasın longitudinal liflerine yapışma yeri sağlar. Aynı zamanda mekanoreseptör benzeri kasılma özelliği olan myofibroblast benzeri hücreler sklera mahmuzunun içerisinde yer alır. Elastik doku sayesinde TA ile bağlantılı olan bu hücreler Vazoaktif İntestinal Polipeptit (VIP), Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP) ile dışa akım aktivitesinde artışa neden olur. Bu bölgede kolinerjik aktivite bulunmaz; sempatik, sensorial, pterigopalatin sinir yolları ile uyarı alırlar (36, 39).

Schwalbe hattı: 50-150 µm genişliğinde, TA'nın apikal bölümünün anteriorunda bulunan alan S zonu olarak isimlendirilir. Zonun anterior kısmı TA'dan kornea endoteline geçişi, descement membranının incelerek sonlanmasından oluşur. Posterioru ise devamlılık göstermeyen, schwalbe hattı olarak isimlendirilen elevasyon ile sınırlanmıştır.

Trabeküler ağ: İç yüzeyinde trabekülositlerin bulunduğu sirküler yapıda süngerimsi bağ dokusudur. Trabekülositler, dışa akım direncini etkileyen kontraktıl özelliğe sahip hücreler olup aynı zamanda fagositik özellikleri vardır. Üveal, korneaskleral ve jukstakanaliküler olmak üzere üç bölümden oluşur. Üveal trabeküler ağ, korneoskleral kısma göre daha az elastik lif içerir ve trabeküler

açıklıkları daha geniş ve daha az sirküler yapıdadır. Trabeküositler pigment granülleri içerir. Korneaskleral trabeküler ağ, laminar tarzda yassı, ince ve delikli bağ dokusundan oluşmuştur. Sklera mahmuzu ve schwalbe hattı arasında uzanır. Korneaskleral tabakadaki delikler daha küçüktür ve üveal ağdaki gibi aynı hizaya denk gelmezler. Her bir trabeküler giriş çok miktarda pilositik vezikül içeren ince hücrelerden oluşur. Bu trabeküler hücrelerin bazal laminaları trabeküler girişin dış korteksini oluşturur; kollajen ve elastik liflerden ise iç çekirdek oluşmuştur. Jukstakanaliküler trabeküler ağ, SK'ye bitişiktir, kollajen, elastin, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler, fibroblastlar ve endotel benzeri hücrelerden oluşmuştur. Elastik lifler, SK'nin iç duvarına destek vazifesi görürler. Amorf bir düzendedir, hücreler gelişigüzel dizilmişlerdir (36).

Perikanaliküler bağ dokusu: SK'yi saran yapı; trabeküler yüzde, korneaskleral ağın dış tabakası olan endotelyal ağ ile SK'nin endoteli arasında yer alan gevşek bağ dokusudur. Hücreler arasında 10 µm'ye ulaşan boşluklardan, HA SK'nin endoteline süzülür. Bu bölgenin dar ve kıvrımlı olması, hücre dışının proteoglikan ve glikoproteinlerden oluşması; dışa akım direncinin fazla olmasını sağlar (36).

Schlemm kanalı: Halka şeklinde lenfatik damara benzeyen 190-370 mm çapında, tüp şeklinde bir yapıdır ve 360° endotel ile kaplıdır. Gözeneksiz yapıda tek kat endotel ve ince bağ dokusundan oluşur. Apikal ve bazal yüzeyde mikropinositik veziküller bulunur. İç kanal duvarı boyunca yerleşmiş dev vakuoller, ince membranla çevrilidir. 0.5-2.0 µm arasında değişen küçük porlar ve dev vakuoller içerir. Bu vakuollerin boyut ve sayıları, GİB artışı ile değişir (36, 39).

Toplayıcı (kollektör) kanallar: Diğer adıyla Ascher'in aköz veni, SK'nin dış duvarından başlar; episkleral ve konjonktival venlerde sonlanır. SK'den ortalama 25-30 toplayıcı kanal çıkarak derin ve midskleral venöz pleksusa drene olur. 8 tanesi konjonktivada görülen aköz venle direkt olarak episkleral venöz pleksusa drene olur (36).

Episkleral ve konjonktival venler: Bu venlerin diğer adı Goldman'ın lamine veni'dir. İki tane intraskleral kanal sistemi mevcuttur: Kısa intraskleral kanal, geniş çaplı damarlardan oluşan ve episkleral venöz sisteme direkt olarak açılan yoldur.

İkincisi ise çok sayıda ince damarlarla intraskleral pleksus oluşturup, indirekt olarak episkleral venöz sisteme açılan yoldur. İntraskleral kanallar, silyer kasla olan ince bağlantılar dışında üvea sistemine bağlanmazlar (36).

2.1.8.Koroid

Retina ve sklera arasında yer alan, üvea dokusunun arka kısmını oluşturan vasküler bağ dokusu tabakasıdır. Yaklaşık olarak kalınlığı 0.25 mm'dir; en kalın yeri globun arkası, en ince yeri ise ön yüzeyidir (23). Retina pigment epitelinin (RPE) altında uzanan koryokapillaris iç tabaka; küçük damarlardan meydana gelen orta tabaka; geniş damarlardan oluşan dış tabaka olmak üzere 3 damar katmanından oluşur (36).

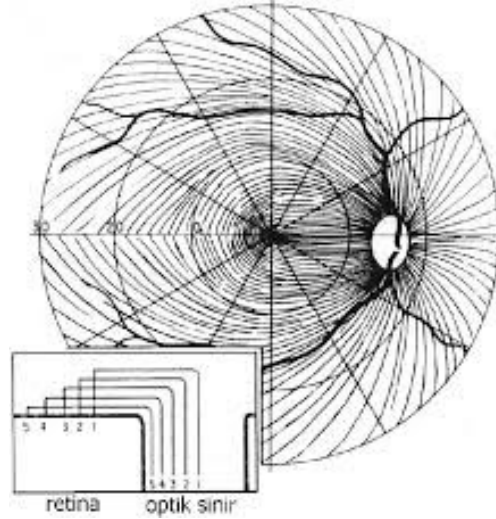
2.1.9.Lens

Erişkin bir gözde ortalama 20D'den 60D'ye kadar odaklama gücünü oluşturan, pupilla ve arka kamaranın arkasındaki konveks yapıdır. Doğumda 6.5 mm olan ekvatoryal çap, 2-3. dekadlarda 9-10 mm'ye ulaşmaktadır. Ön-arka genişlik ise doğumda ortalama 3 mm iken 2. dekattan sonra artmaktadır ve 80 yaşında 6 mm'ye ulaşmaktadır. Genç yaşlarda akomodasyon silyer kasın kasılması, zonüller gerilimin gevşemesi ile lensin ön kurvatürünün kısılması ve bunların sonucunda lensin globüler şekil almasıyla sağlanır. Yaş ile akomodasyon gücü azalır. Genç yaşta 12-16D iken, 50 yaş ve sonrasında 2D'ye düşer (36).

Sinir ve damarı olmayan bu doku, beslenme için tamamen aköz ve vitreye bağlıdır. Lens epiteli ön ve ekvatoryal kapsülün altında yer alır fakat arka kapsülün altında yoktur. Lens epitelinin santral alanı stabil hücrelerden oluşur, orta kısımda kısmen daha küçük hücreler nadiren mitozu uğrarlar. Periferde ise lensin germinatif alanı vardır ve burda kuboidal preekvatoryal hücreler yer alır. Mitoz bölünme ile lense özgü fibril hücreleri oluşur. Lensin büyümesini sağlayan mitoz bölünme ömür boyu sürer. Lens epitelinin ürettiği 'lens kapsülü' adı verilen yapı bazal lamina ile kaplıdır. Ön kapsül yaklaşık 15 μm , arka kapsül ise 2.8 μm kalınlığındadır (36).

2.1.10.Retina

Retina, santral sinir sisteminin bir parçası olup, retinada algılanmayan hiçbir görüntü beyin tarafından tasvir edilemez (26). Görsel yolaktaki ilk nöronlar retina gangliyon hücreleridir (RGH) ve son zamanlarda belirtilen üçüncü fotoreseptör grubudur (27). RGH aksonları, lamina kribrosayı (skleranın arkasında, retina aksonları ve kan damarlarının çıkmasına izin veren elek benzeri fenestrasyonlar) geçene kadar ve optik siniri oluşturmak için birleşene kadar miyelinsizdir. GİB'den bağımsız olarak, glokomatöz hasarın altında yatan neden RGH ölümüdür. Ayrıca lamina kribrosanın alt ve üst laminar bölgeleri, arkuat alandaki gangliyon hücre aksonlarının geçtiği yer olup; glokomatöz hasara en yatkın hücrelerdir (Şekil 2). Retina optik sinirin komşuluğunda papillomaküler demette en kalın (0.23 mm), fovea ve ora serratada (0.10-0.11 mm) en incedir (36).



Şekil 2. Retina sinir liflerinin dağılımı (40).

2.1.11. Optik sinir başı

Optik sinir, nörosensöriyal retinayla lateral genikulat gangliyon arasındaki nöral bağlantıdır. Nöron dokusu, glial doku, ekstraselüler matriks, kan damarlarından oluşan bir yapıdır. Erişkinlerin optik sinirinde yaklaşık 1.2-1.5 milyar retina gangliyon hücrelerinin aksonu bulunur. Optik sinir başının çapı yaklaşık 1.5 mm'dir, globu terk ettiği yerde 3-4 mm'ye ulaşabilir. Optik sinir başına yakın bölgeden köken alan sinir lifleri daha merkezi kısımda yer alırken; periferik retinadan gelen sinir lifleri koroide yakın seyrederek (40, 41). Optik diske nazaldan gelen sinir aksonları diske doğrudan yönelirken; temporalden gelenler fovea etrafında ark oluşturarak optik diske yönelirler. Bu lifler foveadan temporal retinanın periferine uzanan 'raphe' hattında kesişirler (Şekil 2.1).

2.1.12. Hümör Aköz İçeriği ve Fonksiyonu

- Oküler gelişim ve glob bütünlüğünün sağlanması için uygun olan GİB devamlılığında,
- Kornea, lens ve TA için gerekli maddelerin sağlanması ve metabolitlerin uzaklaştırılması,
- Askorbatın yüksek konsantrasyonda sağlanması,
- Lokal parakrin sinyallere, immün cevaba katılma,
- Optik sistem için gerekli olan renksiz ve saydam ortamın sağlanması gibi önemli fonksiyonlara sahiptir (40).

HA, ön ve arka kamarada plazmadan hipertonik yapıdadır. 7.2 pH ile asidik yapıdadır. Arteriyel plazmadan 15 kat daha fazla olmak üzere askorbat içeriği oldukça belirgindir. Protein içeriği oldukça azdır (%0.02). Klordan zengin iken bikarbonat ve karbondioksitten biraz eksiktir. Oküler dokulardaki sabit metabolik değişiklikler için kornea HA'dan glukoz ve oksijeni alırken, laktik asit ve bir miktar karbondioksit salınımı gerçekleşmektedir. Lens potasyum, glukoz ve aminoasitleri aközden alarak, laktat ve pirüvat oluşturmaktadır (41, 42).

2.2.Fizyoloji

2.2.1. Hümör Aköz İçeriği ve Fonksiyonu

- Oküler gelişim ve glob bütünlüğünün sağlanması için uygun olan GİB devamlılığında,
- Kornea, lens ve TA için gerekli maddelerin sağlanması ve metabolitlerin uzaklaştırılması,
- Askorbatın yüksek konsantrasyonda sağlanması,
- Lokal parakrin sinyallere, immün cevaba katılma,
- Optik sistem için gerekli olan renksiz ve saydam ortamın sağlanması gibi önemli fonksiyonlara sahiptir (40).

HA, ön ve arka kamarada plazmadan hipertonik yapıdadır. 7.2 pH ile asidik yapıdadır. Arteriyel plazmadan 15 kat daha fazla olmak üzere askorbat içeriği oldukça belirgindir. Protein içeriği oldukça azdır (%0.02). Klordan zengin iken bikarbonat ve karbondioksitten biraz eksiktir. Oküler dokulardaki sabit metabolik değişiklikler için kornea HA'dan glukoz ve oksijeni alırken, laktik asit ve bir miktar karbondioksit salınımı gerçekleşmektedir. Lens potasyum, glukoz ve aminoasitleri aközden alarak, laktat ve pirüvat oluşturmaktadır (41, 42).

2.2.2. Hümör aköz yapımı

Ön kamara, kornea, lens gibi avasküler yapıların beslenmesi ve atıklarının uzaklaştırılması için HA sürekli üretilir fakat yapımı sirkadyen ritme bağlı olarak değişir. Ayrıca oküler homeostazis ve stabilizasyonun sağlanması, nörotransmitter iletimi gibi olaylar da HA aracılığıyla gerçekleşir. HA'nın sirkülasyonu sayesinde, bazı patolojik durumlarda inflamatuvar mediatörlerin, hücrelerin uzaklaştırılması ve ilaçların oküler dokulara ulaşması sağlanmış olur. HA'nın, silyer cisim çıkıntılarının iç kısmında bulunan, bol miktarda mitokondri ve mikrovillus içeren pigmentsiz hücreler tarafından üretildiği düşünülmektedir. Üç mekanizma ile gerçekleşen üretim aşaması Tablo 1'de gösterilmiştir (41, 43).

Tablo 1. HA'nın üretim aşamaları (41)

Aktif salgılama	Silyer çıkıntılarının epitelinde gerçekleşir. Yapımın büyük bir kısmından aktif taşıma sorumludur; büyük bölümünde karbonik anhidraz II (KA II) enzimi görev alır.
Ultrafiltrasyon	Basınç bağımlıdır ve basınç farkı yönünde gerçekleşir. Silyer çıkıntılardaki kapiller basınç ile GİB arasındaki hidrostatik basınç farkına bağlı olarak sıvı hareketini gerçekleştirir. Bunun yanında onkotik basınç farkı ise sıvı hareketine karşı olan dirençten sorumludur.
Basit difüzyon	Membrandan pasif geçiş olup iyonların yüküne, gradiyent farkına bağlıdır.

HA yapımı dört basamakta gerçekleşir;

- Plazmada çözülmüş moleküller ve hidrostatik basıncın oluşturduğu, silyer cismin stroması içerisine doğru oluşan basınç farkı ile gerçekleşen ultrafiltrasyonu ($Net\ basınç = Kan\ hidrostatik\ basıncı - kan\ ozmotik\ basıncı - İOB$),
- Ultrafiltratın, ara bağlantıları bulunan pigmentli epitel hücreleri üzerinden pigmentsiz hücrelere difüzyonu,
- Pigmentli ve pigmentsiz hücrelerdeki KA II aktivitesiyle sodyum ve bikarbonat gradiyenti oluşturulması,
- Difüzyon ve aktif taşımayla çözülmüş moleküllerin, pigmentli ve pigmentsiz epitel hücreleri arasındaki boşluğa geçişi ve suyun ozmozunu (43).

HA yapım hızı 2.0-2.5 µL/dakikadır. Arka kamaradan pupil vasıtasıyla ön kamaraya geçişi esnasında HA içeriğinde değişiklikler meydana gelir. Korneanın endotelinde, iris damarlarında, lens yüzeyinde, hyaloid yüzeyinde gerçekleşen bu değişimler; gradiyent farkı ve aktif olaylar meydana gelir (41).

2.2.3. Hümör aköz yapım hızı

Fluorofotometri, sistemik ya da topikal olarak uygulanan flöreseinin, izleyen dakikalar boyunca ön kamara yoğunluğundaki azalmasını optik yöntemlerle ölçerek aköz akımını hesaplayan bir yöntemdir. HA'nın yapım hızının ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Yapım hızı yaklaşık 2.0-2.5 $\mu\text{L}/\text{dk}$ olup, dakikada %1 hacmi yenilenir. HA'nın yapım hızını etkileyen etmenler sıralanabilir:

- Kan-aköz bariyerinin stabilitesi, silyer çıkıntılardaki kan akımı, damar dokusundaki ve silyer epiteldeki nörohümöral aktivite en önemlileridir.
- Bunun dışında HA yapımı uykuda azalır ve sirkadiyen ritme göre değişiklik gösterir.
- Yaşlanmayla beraber HA yapım hızı azalmaktadır ayrıca dışa akım direci de artar.
- Travmaya ve göziçi enflamasyona bağlı olarak da yapımı azalabilir.
- Birtakım ilaçlar (genel anestezipler, sistemik hipotansif ilaçlar vb.) yapımı azaltır.
- Bazı sistemik hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon vb.), karotid oklüziv hastalıklar nedeniyle de HA yapımı azalabilir (41).

2.2.4. Hümör aközün dışa akım yolları

Arka kamarada siliyer çıkıntılar tarafından üretilen HA, pupilla yolu ile ön kamaraya geçiş gösterir. Dışa akımı ise basınç bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki temel mekanizmayla gerçekleşir. Bir kısmı TA'dan geçerek SK ve toplayıcı kanal aracılığıyla venöz sisteme drene olur ve konvansiyonel yol (basınç bağımlı yol) olarak adlandırılır. Geri kalan kısmı konvansiyonel olmayan yol olan üveaskleral yol (basınç bağımsız yol) ile gözü terk eder. Dışa akım kolaylığı (Goldmann denklemine göre C değeri) oldukça değişkenlik göstermekle birlikte 0.22 – 0.30 $\mu\text{L}/\text{dk}/\text{mmHg}$ arasında bildirilmektedir. Dışa akım kolaylığı;

- Yaşlanmayla birlikte azalır,

- GİB yüksekliğinde ve glokom hastalarında azalır,
- Travma, geçirilen ameliyat, bazı ilaçlar ve hormonlardan etkilenir.

HA'nın dışa akımından %75-90 oranında trabeküler yol, %5-30 oranında üveaskleral yol sorumludur. Yaş ile birlikte her iki yolda da dışa akım kapasitesi azalmakla birlikte rölatif etkiler de değişir. Üveaskleral yoldaki yüksek trabeküler resistans nedeniyle, trabeküler yolun katkısı rölatif olarak artar (40, 41).

2.2.4.1.Trabeküler dışa akım yolu

HA, TA'nın ve SK'nin filtrasyonundan geçerek, episkleral damarlara (ED) drene olur. TA bu yolağın proksimal kısmını, TA sonrasındaki yapılar distal kısmını oluşturur. HA ilk olarak TA'ye geçiş gösterir; sırasıyla üveal, korneaskleral ve jukstakanaliküler bölümlerden süzülür (40, 41).

Jukstakanaliküler kısım, SK'nin iç duvarı olan endotel ile komşuluk gösterir. SK endoteli morfolojik olarak farklı yapıda olup; çıkıntılı nükleuslar, vakuoller ve kanalın içine doğru uzanan parmak benzeri projeksiyonlara sahiptir. SK'nin iç duvarında bulunan porlar ve transkanaliküler oluklar aracılığıyla HA, TA'dan SK'ye geçer. Bu dinamik bir sistem olup transportun açık ve kapalı olabildiği; ayrıca aktif ve pasif transportun gerçekleştiği unutulmamalıdır. GİB değişimi ile birlikte vakuollerin sayısının ve büyüklüğünün değişmesi nedeniyle, pek çok kanıt pasif transport teorisini desteklemektedir. Diğer yandan aktif taşımanın gerçekleştiğinin indirekt kanıtı olarak da aktif transport sistemi ile ilgili enzimlerin, endotel tabakasının içinde ve yakınında gösterilmesidir (40, 41).

Kollektör kanalların komşuluğunda bulunan SK'nin dış duvarının distalinde, myozin içeren düz kas hücreleri gözlenmiştir. Bu kanalların ağzında bulunan kabarık ve SK'nin iç duvarına uzanan septalar dikkati çekmiştir. Bu yapılar vasıtasıyla da HA kollektör kanallara geçişinin olduğu düşünülmektedir. Kollektör kanallara geçen HA, direkt veya indirekt yolla episkleral venöz sisteme drene olur (40, 41).

Genellikle aköz damarlar posterior doğru yönelerek episkleral venöz sisteme dökülürler. Nadiren sunkonjonktival dokuyu çaprazlayarak konjonktival venlere drene olur (40, 41).

2.2.4.2.Üveaskleral dışa akım yolu

Konvansiyonel olmayan bu yolak kendi içinde ikiye ayrılır. Birincisi iris kökünde anterior üvea yolu ile drenaj sağlayan üveaskleral yol; ikincisi HA'nın iris damarları ile vortex venlerine transferini sağlayan üveavorteks yoludur.

Üveaskleral dışa akım yolu; HA'nın iris kökü ve silyer kasın interstisyel boşluklarından suprakoroidal alana ulaştığı, işaretli maddeler ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Daha sonra silyer damar ve sinirlerin çevresindeki skleral porlar vasıtasıyla veya direkt olarak skleradaki kollajen yoluyla, episkleral dokuya drene olmaktadır (41).

Üveavorteks dışa akım yolu; primatlara işaretli madde verilerek yapılan çalışmalarda, enerji bağımsız veziküler transport yoluyla aynı zamanda iris damarlarının lümenine tek yönlü akımın gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu madde iris, silyer kas, anterior koroid damarlarına geçerek son olarak vortex venlerine geçiş göstermektedir. Fakat iris damarlarına net sıvı hareketinin rolü tam olarak anlaşılamamış olup, bu dışa akım yolunun rölatif katkısı anlaşılamamıştır. Nanofthalmik gözlerde klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülmektedir (41).

2.2.5.Episkleral venöz basınç

Episkleral venöz basıncın (EVB) ortalama değeri 8-10 mmHg olup genel olarak sabittir. Akut durumlarda Goldmann denkleminde göre; *EVB'nin 1 mmHg artışına karşılık GİB yaklaşık olarak 1 mmHg artar*. EVB'deki anormal yükselme, SK'nin kollabe olmasına, böylece HA'nın dışa akım direncinin artmasına neden olabilir. Vücut pozisyonundaki değişiklikler, venöz dönüşü engelleyecek durumlar, baş-

boyun hastalıkları, arteriovenöz sistemdeki şantlar, fasiyal hemanjiyomlar (Sturge Weber vb.), tiroid oftalmopatisi EVB'yi etkiler (41).

2.2.6.Göz içi basıncı

$$Po = (F/C) + Pv$$

Po: Göz içi basıncının değeri (mmHg)

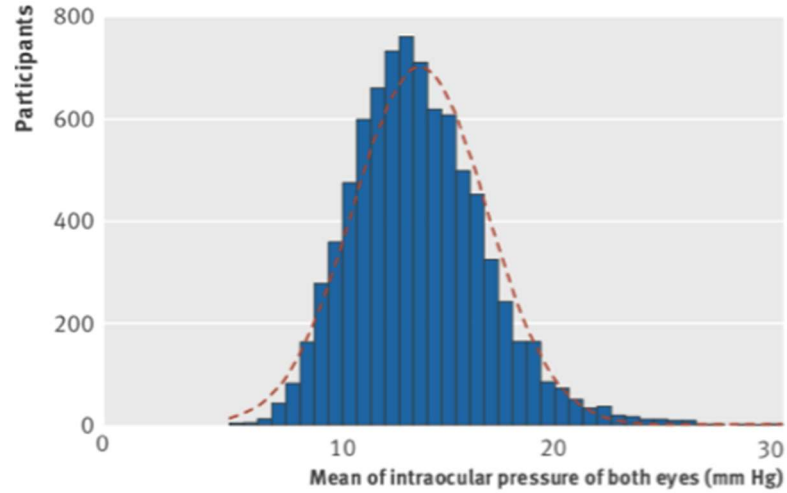
F: Mikrolitre biriminde dakikada üretilen HA miktarı (μL/dk)

C: Dakikada üretilen 1 mmHg için dışa akım kolaylığı (μL/dk/mmHg)

Pv: Episkleral venöz basınç (mmHg) (41).

2.2.6.1. Göz içi basıncının toplumdaki dağılımı

Batı kaynaklı toplumlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda toplanan verilere göre GİB değeri ortalama 16 ± 3 mmHg olarak kabul edilmektedir. (40, 41, 44). Tablo 2'de GİB'in toplumdaki dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 3. Göz içi basıncının toplumdaki dağılımı (45).

Tablo 2. Genel Popülasyonda Bildirilen GİB Dağılımları (46).

Çalışma	Katılımcı sayısı	Yaş	Ortalama GİB-/+SS, mmHg
Schiötz Tonometresi ile Yapılan Ölçümler			
Leydhecker ve ark., 1958 (47)	10000	10-69	15.8±2.57
Johnson, 1966 (31)	7577	>41	15.4±2.65
Segal ve Skwirczynska, 1967 (48)	15695	>30	15.3-15.9 (sınırlar, kadın) 15.0-15.2 (sınırlar, erkek)
Aplanasyon Tonometresi ile Yapılan Ölçümler			
Armaly, 1965 (49)	2316	20-79	15.91±3.14
Perkins, 1965 (50)	2000	>40	15.2±2.5(OD) 14.9±2.5(OS)
Loewen ve ark., 1976 (51)	4661	9-89	17.18±3.78
Ruprecht ve ark., 1978 (52)	8899	5-94	16.25±3.45
Shiose ve Kawase, 1986 (53)	75545 (erkek)	>70;	14.60±2.52
	18158 (kadın)	>70	15.04±2.33
David ve ark., 1987 (54)	2504	>40	14.93±4.04
Klein ve ark., 1992 (55)	4856	43-86	15.4±3.35

2.2.6.2. Göz içi basıncını etkileyen faktörler

GİB değeri ortalama 16±3 mmHg olarak kabul edilse de; bazı gözler 18 mmHg ve altındaki değerlerde zarar görmeye başlarken, bazıları 30 mmHg değerlerine kadar dayanabilmektedir. Fakat glokomatöz hasarın oluşumundaki en önemli risk faktörü hala GİB olarak kabul edilmekle birlikte; GİB çevresel, genetik, fizyolojik, endokrinolojik vb. birçok faktörden etkilenir. İki göz arasındaki GİB benzer olmakla birlikte, 4 mmHg'lık fark bireylerin yaklaşık %4'ünde görülmektedir (40, 41, 44).

Genel olarak 20-40 yaş arasındaki gupta, kadın erkek arasında belirgin GİB farkı yoktur. Fakat menopoza ile birlikte kadınların, ortalama GİB değerlerinde belirgin artış söz konusudur. Yapılan klinik araştırmalara göre, PAAG için siyah ırkta; açılı kapanması glokomu açısından ise Asya popülasyonunda riskin arttığı belirtilmektedir (41). Ailevi glokom olguları yaklaşık olarak %13-47 arasındadır; bu oran normal toplumun 5-20 katıdır (44).

GİB değeriindeki diurnal değişim ilk olarak 1898’de Sidler-Huguenin tarafından bildirilmiştir. Günlük değişim 2-6 mmHg arasında iken; 10 mmHg üzerinde olan kişilerde glokom riski yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalara göre GİB sabah saatlerinde en yüksek değeriine ulaşp, gece en düşük düzeye gelmektedir; glokom tanılı bireylerde ise bu varyasyonun çok daha abartılı olduğu gözlenmektedir. Dalgalanmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte plazma kortizol düzeyi değişimine bağlı olabileceği düşünölmektedir. (41, 44).

Tütün kullanımının vazokonströktör etki ve artmış EBV nedeniyle, GİB değeriinde geçici bir artışa neden olmasına rağmen kronik hastalıkta etkisi gösterilememiştir (56). Alkol alımı da akut olarak GİB’de azalmaya neden olmakla birlikte kronik etkisi gösterilememiştir. Sistemik ilaçlardan kortikosteroidler, antikolinergik ajanlar, sulfonamide bağlı GİB değişimleri gösterilmiştir. Genel anestezi ilaçlar genel olarak GİB değeriinde düşmeye neden olurken; sedasyon amacıyla kullanılan ketamin vb. ilaçlar GİB’i düşürmemektedir. Eroin, marihuana gibi illegal ilaçlar GİB değeriinde düşüşe neden olurken; Liserjik Asit Dietilamid (LSD) GİB değeriini arttırır (41). Kafein tüketimi geçici ve hafif düzeyde GİB artışına neden olmaktadır. Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalar, beslenme ile kronik açık açılı glokom arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Fazla oranda meyve, sebze tüketiminin, glokom gelişiminde yaklaşık %69 oranında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (37).

Elektroşok tedavisi, valsalva manevrası, yüksek dirençli enstrüman çalmanın. EBV’nin artıp üveal konjesyonun artmasıyla, orbikülaris tonüsünün artışının GİB yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir (57). Glokom tanılı olan veya olmayan kişilerde yapılmış araştırmalara göre, egzersizin GİB düşüşüne neden olduğu bilinmektedir (58).

Hipertansiyon ile diyabet, toplum sağlığı açısından en sık görölen sistemik hastalıklardır. Hipertansiyon ile GİB artışı arasında pozitif korelasyon olmasına karşın; diyabetin GİB üzerindeki potansiyel etkisi henüz belli değildir (28).

2.2.6.3.Göz İçi Basıncının Ölçümü

Tablo 3. Göz içi basıncı ölçüm yöntemleri (59)

Tonometri	
İndantasyon Tonometrileri	En eski (1905), en sık kullanılan Schiötz tonometrisidir. Alt ucundaki prob ile korneayı çökertme yöntemiyle direnci ölçer. Farklı ağırlıklar kullanılarak ölçüm yapılır ve mmHg cinsinden çevrilir.
Aplanasyon Tonometreleri	Goldmann aplanasyon tonometresi günümüzde standart kabul edilir. Ucundaki prizma ile korneada 3.06 mm çapındaki alanı düzleştirerek GİB ölçer. Diğerleri; Perkins el tonometresi, Maklakov tonometresi, Draeger tonometresi, MacKay-Marg tonometresi, tono-Pen, pnömotik tonometre, non-kontakt tonometredir.
Rebound Tonometre	İ-care rebound tonometresi elle taşınabilir, topikal anestezi gerektirmez. İnce probun hızla korneaya temas ederek geri gidiş hızına göre, cihazın içindeki solenoid aracılığıyla GİB değerlendirilir.
Tonografi	
Non-invazivdir. Schiötz tonometresi korneanın üzerinde 4 dakika tutulur. GİB'in tonometreden sürekli okunması, zaman içerisinde düşmesi; HA'nın dışı akımı hakkında bilgi verir (61).	

2.3.Glokomun Klinik Değerlendirilmesi

Klinik değerlendirme, görme kaybı veya bulanıklığı, ağrı, hiperemi, ışık çevresinde halo görülmesi gibi glokom ile ilişkili olabilecek şikayetlerin sorgulanmasını içerir. Süresi, lokasyonu, semptom ve şikayetlerinin şiddeti önem taşır. Ailede glokom öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve bununla ilgili detaylı anamnez alınmalıdır (61). Detaylı bir anamnezden sonra kapsamlı göz muayenesi; açık açılı ve açılı kapanması glokomunun tespiti, hastalığın şiddetinin görülmesi tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Kapak, sklera, konjonktiva: Hiperemi, inflamasyon, oküler yüzey hasarı; akut veya kronik açılı kapanması nedeniyle gerçekleşen kontrolsüz GİB ve/veya ilaç allerjisi işareti edebilir (59).

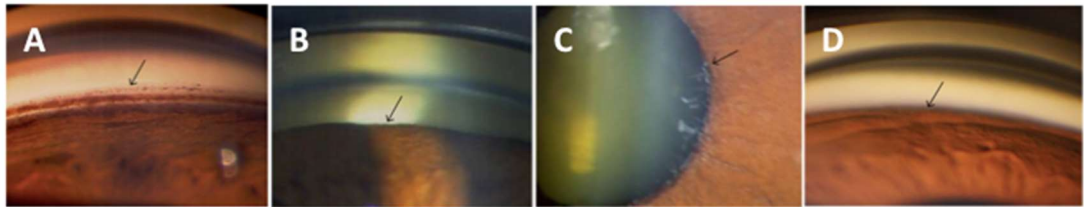
Ön segment: Açı açık ise, pupilla dilatasyonu öncesinde ve sonrasında değerlendirilmelidir. Ön kamara santralinin ve periferinin derinliği, irisin düzensizliği ve/veya atrofisi, anterior ve posterior sineşi varlığı, iris hareketi pigment dispersiyonu, psödoeksfolyasyon (PEX), neovaskülarizasyon, lensin boyutu ve pozisyonu, kataraktın varlığı ve seviyesi, inflamasyon değerlendirilmelidir. Ayrıca aferent pupil defekti ve pupil reaksiyonundaki asimetri, orta veya ileri evre glokomu işaret eder (59).

Refraksiyon ve görme keskinliği: Uzak ve yakın görme; tashihsiz ve en iyi düzeltilmiş şekilde ve dilatasyon uygulanmadan tespit edilmelidir (59).

Kornea ve kornea kalınlığı: Akut veya kronik GİB yüksekliğinde, korneada mikrokistik ödem oluşabilir; oküler yüzeydeki patolojilere, düzensizliklere bağlı olarak GİB'in yanlış ölçülebileceği unutulmamalıdır (59). Santral kornea kalınlığı (SKK), GİB'in yanlış yüksek belirlenmesine; ince SKK ise GİB'in yanlış düşük belirlenmesine sebep olur (59).

Göz içi basıncı: GİB ölçümü, pupilla dilatasyonu ve gonyoskopi muayenesinden önce yapılmalıdır. Diürnasyon nedeniyle ölçüm zamanının belirtilmesi önemlidir (59).

Gonyoskopi: Açı kapanmasının varlığı, yeri, boyutu, apozisyonel olup olmaması, sineşi varlığının indentasyon ile kontrol edilmesi gerekir. İnflamasyon, PEX, neovaskülarizasyon ve diğer patolojilerin varlığı belirlenmelidir (59).



Şekil 4. Glokomda ön segment bulguları (A) Gonyoskopide açık açı (B) Açı elemanlarının seçilmediği kapalı açılı glokom (C) Pupil mesafesinde psödoeksfolyasyon materyali (D) Periferik iris katlanması ile birlikte plato iris (59)

Optik sinir ve fundus: Optik disk, karakteristik değişiklikler ve glokomatöz optik nöropati varlığı açısından değerlendirilmelidir. Optik sinir hasarının derecesinin bilinmesi, glokomun takip ve tedavi haritasının çizilmesinde rehber niteliğindedir (59).

Görme alanı: Glokom tedavisindeki primer amaç, görme keskinliğinin ve görme alanının korunmasıdır. Görme alanı testi görme kaybı olan bölgeyi tanır, yerini belirler ve kantitatif bir değer verir. Görme alanı takibi hastalığın progresyonuyla alakalı bilgi vermesi, tedavi ve takip protokolünün belirlenmesi açısından önemlidir (59).

2.4.Glokomun Sınıflandırılması

2.4.1.Açık açılı glokom

2.4.1.1.Primer açık açılı glokom

Tüm glokomların neredeyse yarısını oluşturan, en sık görülen glokom tipidir. Geniş epidemiyolojik çalışmalara göre, ABD ve Batı Avrupa'da 40 yaş üstü PAAG prevalansı %0.5-66'dır. Türk toplumunda diğer adı 'Karasu Hastalığı'dır. Genellikle ileri yaşta görülen, progresif, kronik, yavaş ve sinsi seyirli anterior optik nöropatidir. Tanımlayıcı bir patoloji olmaksızın geniş ön kamara açısı, glokoma özgü görme alanı ve optik disk bulguları ile karakterizedir. GİB yüksekliği (>20-21 mmHg) hastalıkla ilişkilendirilse de tanı koymak için gerekli değildir (60).

En önemli risk faktörü artmış GİB olup; yaş, ırk, genetik, myopi, endokrin bozukluklar, diyet, optik sinir başı ve RGH hassasiyeti vasküler olmayan risk faktörleridir. Siyah ırkta daha fazla görülmekte ve yaşla birlikte insidans ve prevalansı belirgin olarak artmaktadır. 40 yaş üstündeki kadınlarda görölme olasılığı fazladır. Yapılan çalışmalara göre, myopik refraksiyon arttıkça PAAG prevalansında artış saptanmaktadır. Subklinik hipotiroidi saptanan olgularda GİB normal olgulardan yüksek saptanmakta ve tedavi ile tamamen normal düzeye gelmektedir (60).

30 mmHg GİB değerine kadar optik sinir başı otoregülasyonu sorunsuz ilerler ve bu seviyede kan akımında azalma görülmeye başlar. 50 mmHg'ya yükseldiğinde ise kan akımında yaklaşık %50 oranında azalma görülür. Diğer yandan travma, iskemi gibi olaylara bağlı olarak ekstraselüler alana salınan glutamat, RGH'de apoptozise neden olur (60).

Sistemik vasküler risk faktörlerinden hemodinamik bozukluklar, vazospazm ve bu durumlara neden olan migren, sigara kullanımı sayılabilir. Disk hemorajileri, peripapiller atrofi, koroidal skleroz, lokal peripapiller vazokonstrüksiyon ise lokal etkili vasküler risk faktörleridir (60).

PAAG genel olarak sinsi başlangıçlı ve ağrısızdır. Genellikle bilateral seyretmekle birlikte oldukça asimetrik olabildiği de gözlenmektedir. GİB seviyeleri, görme alanı kaybı, optik disk muayeneleri ile bütün olarak değerlendirilerek tanı koyulabilir. Fakat santral görme alanı geç dönemlere kadar göreceli olarak etkilenmediğinden, hastalar tanı aldığı anda görme alanı kaybı ilerlemiş olabilmektedir (61).

2.4.1.2. Normotansif glokom (NTG)

Yapılan çalışmalara göre 43-54 yaşları arasındaki prevalans %0.2 iken, 75 yaşında bu oran %1.6 olarak gözlenmiştir. Yaş ortalaması ise 65'tir ve kadınlarda daha sık görülür (60). En fazla kabul gören tanı kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

- Medikasyonsuz, günün belli saatlerinde GİB<21 mmHg olması,
- Gonyoskopide, ön kamara açısının açık ve normal yapıda olması,
- Glokomatöz optik disk başı değişikliklerinin bulunması,
- Glokomatöz görme alanı değişikliklerinin bulunması,
- Optik disk başı değişikliğine yol açacak sekonder bir nedenin olmaması,
- Hasarın progresif seyirli olması (60).

2.4.1.3.Glokom şüphesi

- GİB > 21 mmHg olması,
- Glokomla ilgili görme keskinliğindeki anormallik,
- Optik sinir ve/veya optik sinir lifi defekti; geniş ve/veya asimetrik çukur/disk oranı, çentiklenme, nöroretinal bölgede daralma, disk hemorajisi

Yukarıdaki bulguların en az ikisi mevcutsa ve ailede glokom öyküsü, ileri yaş (>50) gibi risk faktörleri de bulunuyorsa, glokom gelişme riski fazladır (41, 60).

2.4.1.4.Sekonder açık açılı glokomlar

- Eksfoliyasyon glokomu
- Pigmenter glokom
- Lense bağlı glokomlar: Fakolitik glokom, fakoantijenik glokom, lens partikülü glokomu (56,57).
- Göz içi tümörlere bağlı glokom
- Oküler inflamasyona bağlı Sekonder açık açılı glokom
- Glokomatosiklitik kriz (Posner-Schlossman Sendromu)
- Kaza veya cerrahi travmaya bağlı sekonder açık açılı glokom
- Hemolitik ve hayalet hücreli glokom
- Açık resesyonu glokomu
- Göz merceği implantasyonuna bağlı sekonder açık açılı glokom
- Schwarts Sendromu (Schwartz –Matsuo Sendromu) (60, 61)

2.4.2.Açı kapanması glokomu

Tablo 4. Açı Kapanması Mekanizması (61)

İrisin Açıya Doğru (arkadan öne) İtilmesi
• Kısmi pupiller blok • Tam pupiller blok • Malign glokom (HA'nın ters yönelimi) • İnflamasyon, kistler vb. nedenlerle silyer cismin ödemi • Plato iris sendromu (anterior yerleşimli silyer cisim) • Koroidal kabarıklık (seröz veya hemorajik koroid dekolması veya efüzyonu) • Arka segmentte yer kaplayan lezyonlar (tümör, silikon yağı, gaz) • Kontrakte retrolental doku (premature retinopatisi) • Lensin öne doğru yerleşimi • Sirküler formda retina bantları
İrisin Açıya Doğru Çekilmesi
• İridokorneal endotelyal sendrom (korneal endotelin migrasyonu) • Fibrovasküler doku veya inflamatuvar membranın kontraksiyonu • Epitelyal içe büyüme • Fibröz içe büyüme • Cerrahi işlem veya travma sonrasında irisin inkanserasyonu

2.5.Glokomatöz Hasarın Patogenezi

2.5.1.Optik sinir başı değişiklikleri

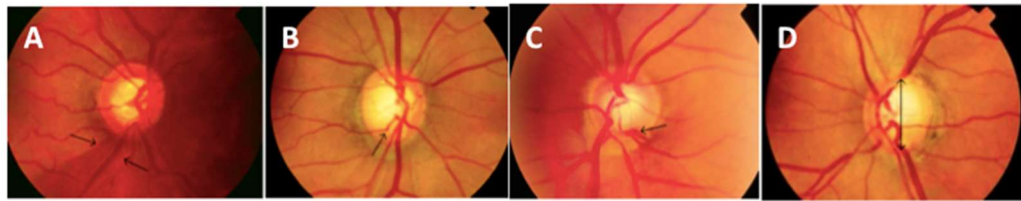
Optik diskin çapı ortalama 1.5 mm'dir. Normal değerinin standart sapmasının iki katı ve daha büyük ise makrodisk; daha küçük ise mikrodisk olarak değerlendirilir. Optik sinir başı büyüklüğünün normal değer dışında olma ihtimali yaklaşık 1/7 oranındadır (41, 60). Optik diskin vertikal çapı horizontal çapından %10 daha fazladır. Vertikal ovallik glokom açısından önemli değilken; horizontal veya oblik ovallik önemli olabilir (60). GİB artışı ile birlikte vazospazm, disk yapısında anomaliler, anormal kollajen, kan akımındaki lokalize değişiklikler,

venöz dönüş bozuklukları gelişebilir. İntrapapiller (optik çukurluk, nöroretinal rim) ve parapapiller olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Elsching peripapiller sklera halkası ile ikisi arasında bağlantıdır (41, 60).

Glokomatöz optik nöropati gelişiminde iki hipotez öngörülmektedir. İskemik teoriye göre, GİB artışıyla birlikte optik sinir perfüzyonunda azalma gerçekleşir; intranöral iskeminin gelişme ihtimali artar. Mekanik teoriye göre, lamina kribroza tabakasının bozulmasıyla birlikte RGH ölümü ve aksoplazmik akımda defektle birlikte optik sinirin aksonal lifleri ve destek dokuları sıkışır (41, 60).

Nöroretinal rim optik diskin alt kısmında en geniştir. Daha sonra sırayla üst, nazal, temporal kısımlar gelir. Nöroretinal rim kaybı alt temporalden başlayarak, üst temporal, horizontal temporal, alt nazal, üst nazal hasarı takip eder. Rim alanının disk alanına oranı ile optik disk çapı, sinir lifi sayısı, lamina kribroza açıklıklarının sayısı arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (41, 60).

Çukurluk/disk (c/d) oranı normal gözlerde, horizontolde vertikale oranla önemli ölçüde fazla olmasına rağmen, %7 oranında tersi de gözlenebilir. Glokom açısından ise horizontal c/d oranının vertikale bölünmesiyle sonucun 1'den farklı olmasıdır. Normal popülasyonda c/d oranı 0.0-0.84 arasında değişmektedir (41, 60).



Şekil 5. Glokomda görülen optik sinir hasarı (A) Retina sinir lifi tabakası hasarı; (B) İnferior rim incilmesi (C) Saat 5 hizasında disk hemorajisi (D) İleri evre glokomda c/d oranı 0,9 (59)

2.5.2.Retina ve koroid değişiklikleri

Parapapiller koryoretinal atrofi iki kısımda incelenebilir; zon alfa (periferel zon) ve zon beta (peripapiller skleral halka). Zon alfada koryoretinal doku tabakasında inelme, hipo/hiperpigmentasyonla karakterizedir. Zon betada ise büyük koroid damarları ile sklera ve koryoretinal dokunun belirginleşmesi, periferinde zon alfanın sınırı ile merkezinde peripapiller skleral halkanın belirginleşmesi görülür (41, 60).

Optik sinir hasarı gelişen gözlerde, retina damar çapları (RDÇ) normalden azdır; bu değişim diffüz veya fokal meydana gelebilir. RDÇ azalması yaşla birlikte gelişmekteyken, optik nöropatilerde daha hızlı gelişir (41, 60).

Gangliyon hücre aksonları, retina damarları, astrositler, müller hücrelerinin çıkıntıları retina sinir liflerini (RSL) oluşturur. Optik sinir liflerinin sayısı ortalama 1.5 milyon olup, her yıl 4000-5000 arasında kayıp gelişmektedir. Kayıp glokom hastalarında hızlı ve sık görülmekle birlikte, fokal veya diffüz olabilir (41, 60).

2.5.3.Görme alanı değişiklikleri

Görme alanı süperiorda 60°, inferiorda 75°, nazalde 65°, temporalde 109° açıya sahiptir. Glokomatöz değişiklikler, optik sinir başı hasarlanmasıyla birlikte sinir liflerinin defektiyle uygunluk gösterir. RSL'nin dizilimine uygun olarak gelişen lokalize veya diffüz defekt şeklindedir (60).

Lokalize defektler:

- İzole parasantral skotom: Kör nokta ile birleşmeyen erken glokomatöz skotomlardır.
- Arkuat veya Bjerrum skotom: Tam bir sinir lifi hasarını gösterir, kör noktadan başlayarak ark şeklinde dolaşır ve Raphe'de sonlanır.
- Nazal basamak veya depresyon: Erken glokomun görme alanında nazal kısım genellikle etkilenecek, hastalığın son evrelerine dek devam eder.
- Temporal basamak veya depresyon: Sıklıkla geç dönem glokomda görülür.

- Santral ve temporal görme alanı adacığı: İleri evrede üst ve alt aksonların neredeyse tümü hasara uğrar; makülopapiller demet ve bazı nazal lifler sağlam kalır (62).

Generalize Defektler: En erken glokomatöz hasar belirteci olabilir. Optik sinir başında dağılan küçük demetlerin hasarıyla birlikte duyarlılıkta azalma gelişir. Lokalize defektlere oranla fark edilmesi zordur (62).

2.6.Glokom Tedavisi

Glokom hastalarının tedavisindeki amaç mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamak ve görme fonksiyonunu korumaktır. GİB seviyesi düşürülerek, glokomatöz hasar yavaşlatılabilir veya engellenebilir. Etkilenen göz veya gözlerde GİB’de %25-30 arasındaki düşüş makul kabul edilmektedir. (62). Uluslararası Glokom Göz Sağlığı Konseyi (ICO) kılavuzunda, glokom evrelerine göre tedavi seçenekleri Tablo 5’te gösterilmiştir

Tablo 5. Açık Açılı Glokom Evrelemesi ve Tedavi Yaklaşımı (59)

Glokomun Evresi	Bulgular	Önerilen GİB düşüşü	Tedavi Seçenekleri
Erken	Optik sinir hasarı ± Görme alanı kaybı	GİB düşüşü ≥%25	ilaç tedavisi veya Lazer trabeküloplasti
Orta/ İleri	Optik sinir hasarı + Görme alanı kaybı	GİB düşüşü ≥ %25 – 50	ilaç tedavisi veya Lazer trabeküloplasti veya Trabekülektomi ± Mitomisin C veya Tüp implantasyonu (± katarakt eksizyonu ve göziçi lens [GİL] implantasyonu) ve/veya Siklofotokoagülasyon (veya kriyoterapi)
Son Evre (Refrakter glokom)	Körlük ± Ağrı	GİB düşüşü ≥ %25 – 50 (ağrı var ise)	ilaç tedavisi veya Siklofotokoagülasyon (veya kriyoterapi) ve Rehabilitasyon hizmeti

2.6.1.Tıbbi tedavi

Günümüzde genellikle monoterapi ile tedaviye başlanır. Yeterli GİB düşüşü sağlanmazsa aynı gruptan bir başka ilaca geçiş yapılır. Eğer yine hedef basınca ulaşılamazsa kombine tedaviye geçilir. Kullanılan başlıca medikal tedaviler;

Prostaglandin analogları: Uzun dönem glokom tedavisinde en son bulunan ilaçlar olan prostaglandinler (PG), yüksek konsantrasyonda GİB'i yükseltip inflamasyona neden olabildikleri gibi; düşük dozlarda üveoskleral akımı arttırarak GİB'i düşürürler. GİB düşürücü etkileri, travoprost ve latanoprost için %25-32; bimatoprost için %27-33; unoproston isopropil için %13-18'dir (62, 63).

Beta adrenerjik blokerler: Silyer epiteldeki siklik adenosin monofosfat üretimini baskılar ve %20-50 HA üretimini azaltarak, %20-30 GİB düşüşü sağlayabilir. Betaksolol dışındaki tüm β -blokerler non-selektif etkilidir (63).

Parasempatomimetikler: Silyer kasın longitudinal bölümünde kasılmaya yol açar; SM'yi çekerek TA'da gerilime yol açar ve HA'nın dışa akımını arttırır. Yaklaşık %15-25 GİB düşüşü sağlayabilirler. Direkt etkili kolinerjik ajan olan pilokarpin ise akut açı kapanmasında standart tedavidir. Fizostigmin, Ekotiofat iodid ve Demekaryum ise asetil kolinin yıkımını engelleyen indirekt etkili kolinerjik ilaçlardır (63, 64).

Karbonik anhidraz inhibitörleri: 1954 itibariyle glokom tedavisindeki en yaygın kullanılan sistemik tedavidir. Karbonik anhidraz (KA) enzimi, karbondioksitin hidrolizini ve bikarbonatın dehidrasyonunu sağlar; silyer cisimde KA II bulunur ve HA yapımını azaltırlar. Asetozolamid tek başına HA üretimini %21-24 azalttığı; timolol ile kombine tedavisinde ise bu oranın %44'lere kadar çıktığı gösterilmiştir (63, 64)

Adrenerjik agonistler: Pigmentsiz silyer epitelinde ve silyer kasta α_2 reseptörler gösterilmiş olup; bu reseptörlerin uyarılmasıyla HA üretimi azalarak GİB düşer. Non-selektif adrenerjik agonistler (epinefrin, dipivefrin) hem trabeküler hem de üveaskleral dışa akımı arttırarak GİB düşüşüne neden olurken; selektif α_2

adrenerjik agonist olan brimonidin ise HA üretimini azaltarak ve üveasklral dışa akımı artırarak etki gösterir (63, 64).

Hiperozmotik ajanlar: En sık oral gliserin ve intravenöz mannitol kullanılmaktadır. Bu ajanlar akut GİB yükselmelerine müdahale etmek için kullanılmakta olup; GİB'i düşürücü etkisini kan-vitreus arasında ozmotik gradient farkı oluşturarak ve vitreusun dehidrasyonunu sağlayarak gerçekleştirirler (63, 64).

2.6.2.Lazer tedavisi

Tablo 6. Glokom tedavisinde kullanılan lazer girişimleri (64)

Lazer iridotomi	Pupiller bloğun olduğu her olguda tercih edilebilir. İridotomi yeri olarak üst kadran (en sık saat10-2 kadranları) tercih edilir.
Lazer periferik iridoplasti(LPİ)	Tedavinin amacı, periferik iriste oluşturulan termal yanıklar sayesinde bu bölgelerin büzüşüp açığı genişletmesidir.
Lazer trabeküloplasti	Hangi mekanizmayla GİB'i düşürdüğü netlik kazanmamıştır. Argon lazer (yeşil veya mavi-yeşil) ve diod lazer ile yapılır; iki sistemin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir.
Korpus siliyareye yönelik girişimler	Transsklral siklofotokoagülasyon, transpupiller siklofotokoagülasyon, endoskopik siklofotokoagülasyon.
Lazer sklerostomi, sklerektomi	Lazer sklerostomi ab externo, lazer sklerostomi ab interno

2.6.3.Cerrahi tedavi

PAAG'de medikal ve lazer tedavisine rağmen GİB glokomatöz optik sinir hasarı devam ediyor ve/veya görme alanı progresyonu saptanıyorsa, cerrahi tedavi gerekliliği doğmaktadır. Hastanın yaşı ne kadar genç, beklenen yaşam süresi ne kadar uzunsa, cerrahi kararı o kadar erken verilir. Diğer gözünü glokomatöz optik atrofi nedeniyle kaybetmiş veya kısmi atrofi gelişmiş bir hastada; medikal tedavi yetersizliği görüldüğünde geç kalmadan cerrahi tedavi uygulamak gerekir. Yalnız

yaşayıp ilaç damlatamayan, topikal tedaviye uyumsuz olan, ilaç yan etkileri ve/veya alerji nedeniyle kullanamayacak hastalarda cerrahi tedavi gerekebilir.

Uzun süreli antiglokomatöz tedavi uygulanan ve/veya lazer trabeküloplastisi gibi işlemler uygulanmış hastalarda, konjonktiva inflamasyonu ve hasarı gelişebileceği için cerrahi tedavi başarısı azalır. Cerrahi tedavi kararı verildiğinde hastaya detaylı bilgi verilmeli; kaybolan görmesinin geri gelemeyeceği, glokomatöz hasarın ilerlemesinin durdurulacağı, sonrasında takiplerine devam etmesi gerektiği ve gerekirse tekrar topikal tedaviye ihtiyaç duyulabileceği açıklanmalıdır (63, 64).

2.6.3.1.İridektomi

İlk kez 1857 yılında, Von Graefe tarafından akut glokom krizi tedavisinden uygulanmıştır. Zaman içinde pupiller blok mekanizması açıklanıp, ön kamara derinliği ve detaylı yapısı anlaşıldığında; periferik iridektominin etkili bir yöntem olduğu anlaşılmıştır. Açı kapanması glokomunda primer cerrahi; diğer glokom tiplerinde ise yardımcı cerrahi işlem olarak önem kazanmıştır. Bir gözde meydana gelen akut açı kapanması atağından sonra, dar açıya sahip diğer gözün profilaksisi için kullanılmakta olup, lazer teknolojisinin gelişmesiyle birlikte günümüzde yerini lazer iridotomi almıştır. Aynı zamanda filtran glokom cerrahisinde, katarakt cerrahisi sırasında afak bırakılan hastalarda, vitreoretinal cerrahilerde pupiller blok riskini ortadan kaldırmak amacıyla uygulanabilmektedir (62, 64).

Sık gözlenebilen komplikasyonu; kesi yerinden HA kaçağına bağlı hipotoni ve sıg ön kamaradır. Erken katarakt gelişimine sebep olabilir. Özellikle neovasküler glokom hastalarında uygulandığında, ön kamara hemorajisiyle karşılaşılabilir; bu riski azaltmak için işlem öncesinde argon lazer ile koagülasyon uygulamak fayda sağlamaktadır (62, 64).

2.6.3.2.Filtran cerrahi

Limbus bölgesinde fistül adı verilen bir açıklık aracılığıyla ön kamara ile subkonjonktival alan arasında bağlantı oluşturulması, filtran cerrahinin temel mekanizmasıdır. Bu sistemle schlemm kanalı ve toplayıcı kanallar bypass edilerek subkonjonktival bölgeye HA akışı gerçekleşir; HA çevre dokular tarafından emilir ve nazolakrimal sisteme drene olur (62).

Başarılı filtran cerrahilerin çoğunda ‘filtran bleb’ olarak adlandırılan elevasyon oluşur. GİB kontrolü iyi olan bleblerde damarlanma az olup epitelde çok sayıda mikrokist bulunur; yaygın, sınırları belirsiz ve basık veya yüksek ve sınırları belirgin olurlar. İyi çalışan bleb sadece epitelde oluşur; HA akışını engelleyecek hücreler arası yoğun bağ dokusu bulunmaz ve gevşek bağ dokusu bulunur. Yoğun ve kalın bağ dokusu içeren blebler fonksiyonsuz bleblerdir (62).

2.6.3.2.a.Tam kat fistül teknikleri: Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Tam kat fistül teknikleri (62, 64).

Sklerektomi	• Orjinal limbal fistül, günümüzde yerini trabekülektomiye bırakmıştır. • LaGrange tarafından tanımlanan limbal fistül tekniğinde, limbal doku tam kat eksize edilir ve yaranın ön dudağından limbal fistül oluşturulur. • Holt tarafından modifiye edilmiş olup; sklerektomiye punch yardımıyla yapmıştır. • Iiff ve Hass 20. Yüzyılın ortalarında, en fazla tercih edilen teknik olarak arka kenar sklerektomiye tanımlamışlardır.
İridenklezis	• İris, limbal sklera insizyon yerine çekilerek inkansere edilir, böylece yabancı cisim etkisi gösteren iris yara kapanmasını engelleyerek HA’nın subkonjonktiva bölgesine drenajı sağlanır. • Periferik iridektomi yapıldığında sadece periferik iris kesi yerine çekilerek periferik iridenklezis gerçekleştirilir; tam iridektomi işleminde ise geniş iris dokusu kesi yerine sıkıştırılarak tam iridenklezis gerçekleştirilir.
Trepanasyon	• İlk olarak 1909 yılında Elliot, 1.5-2 mm çapındaki trepan ile sklera bloğunu çıkarmıştır. • Daha sonra sklera flebi oluşturularak, flebin tabanından trepanasyon uygulanarak modifiye edilmiş (örtülü Elliot trepanasyonu).
Termal sklerostomi (Scheie Prosedürü)	• 1924’te Preziosi, limbal bölgeden elektrokoterle ön kamaraya girerek fistül oluşturduğu tekniği tanımlamıştır. • Teknik Scheie tarafından değiştirilerek, limbal insizyon yaptıktan sonra elektrokoter yardımıyla yara kenarlarının retraksiyonu sonucunda fistül oluşturulmuştur.

2.6.3.2.b.Trabekülektomi (Parsiyel kalınlıkta fistül): Tam kat filtran cerrahi prosedürlerinin yol açtığı aşırı HA filtrasyonu nedeniyle sığ ön kamara ve bu sürecin uzun sürmesine bağlı gelişen sineşi, kornea dekompanzasyonu, katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar oluşmaktaydı. Bunun yanı sıra blebin incilmesi ve rüptürü sık gelişmekte; endoftalmiye neden olmaktaydı. Ciddi komplikasyonları asgariye indirmek amacıyla parsiyel kalınlıkta sklera flebiyle gerçekleştirilen prosedürler geliştirildi. 1961’de Sugar tarafından tanımlanan prosedür, 1968’de Cains tarafından geliştirilmiş ve popüler olmuştur. Bu yöntemle eksternal filtrasyon yoluyla GİB’in düşürülebildiği görülmüş; 1970’de Watson bleb gelişen olgularda GİB’in daha iyi kontrol edildiğini gözlemlemiştir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan trabekülektomi cerrahisindeki amaç, ön kamara ile episkleral bölge arasında fistül oluşturularak HA’nın bu aralığa drenajını sağlamaktır. Girişim sonrasında konjonktiva, epitelyal yara dokusunda tam iyileşme; skleral yara yerinde ise kısmi iyileşme hedeflenmektedir (62).

Trabekülektominin temel basamakları aşağıdaki gibidir;

1. Açığa çıkarma: Üst rektus veya şeffaf kornea traksiyon sütürü en sık kullanılan yöntemlerdir. Böylece göz küresi aşağı doğru deviye edilerek, konjonktiva flebi için yeterli görüş mesafesi sağlanacaktır (62).
2. Antifibrotik ajan uygulaması: 5-Fluourasil (5-FU) timidilat sentetaz inhibisyonu ile DNA sentezini engellerken; Mitomisin-C (MMC) streptomyces caespitosus’tan üretilir ve serbest radikal oluşturarak sitotoksik etki gösterir. 5 mg/mL 5-FU veya 0.1-0.5 mg/ml MMC emdirilmiş cerrahi süngerler episkleral bölgeye yerleştirilerek belirlenen etki zamanı için 0.5-5 dakika beklenir. Bu ajanların kullanılması ile daha yüksek başarı, daha fazla GİB düşmesi ile sonuçlansa da; ciddi komplikasyon sıklığı artacağından gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır. Antimetabolitler, hipoton makülopati riskini arttırdığı için genç ve miyop hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (63).
3. Sklera flebi: Fleb oluşturma aşaması tüm filtran cerrahilerde en önemli aşamadır. Çünkü postoperatif başarısızlığın en önemli nedeni blebin skatrizasyonudur (63). Daha geniş alan sağlamak amacıyla genellikle saat 12 hizası tercih edilir; endoftalmi riskini arttırması nedeniyle inferior kadran

tercih edilmemektedir (62). Geleneksel olarak başlangıcı fornikte olan limbus tabanlı flep yapılagelmiş olup; son zamanlarda forniks tabanlı flep de sık uygulanmaya başlanmıştır. Forniks tabanlı flebi oluşturmak daha kolaydır; avantajı, subkonjonktiva skarının flebin önünde yer alması sayesinde daha geride drenaj blebi oluşması ve HA'nın geriye doğru akışını desteklemesidir. Limbus tabanlı flebi oluşturmak daha güç olsa da, daha güvenli bir kapama sağlamaktadır. Avantajı, flepten sızma riski oldukça düşüktür; dezavantajı ise, flebin gerisinde kalan subkonjonktiva skarının HA'nın geriye doğru akışını engellemesidir. (62, 63).

4. Sklerostomi: Çoğu cerrah tam kalınlıktaki trabeküler bloğu çıkarmadan önce, korneal yan giriş insizyonu yapar. Bu küçük tünel yardımıyla operasyon sırasında ve bitiminde ön kamaranın oluşturulmakta ve filtrasyonun kontrolü yapılmaktadır. Uzun kenarı gri kornea bandında olan 3/3.5 x 1/1.5 mm boyutundaki dikdörtgen saha işaretlendikten sonra panç yardımı ile doku bloğu çıkarılır (62-64).
5. Periferik iridektomi: Standart filtran cerrahilerin rutin bir parçasıdır; fistülün iris tarafından tıkanmasını engellemek amacıyla, iridektominin genişliği sklerektomiden fazla olmalıdır (62-64).
6. Sklera flebinin kapatılması: Sıvı sızıntısı olmayacak ve doku retraksiyonu minimal olacak şekilde flebin kapatılması en kritik aşamadır. Postoperatif sıg ön kamaradan kaçınmak için gevşetilebilir sütür ve lazer sütürolizis uygulanabilir (62-64).
7. Parasentez: Dengeli tuz solüsyonu (BSS) ya da viskoelastik madde ön kamaraya verilerek, filtrasyon bölgesi test edilebilir (62-64).
8. Konjonktivanın kapatılması: Forniks tabanlı flep oluşturulduysa, konjonktiva limbusa sabitlenerek sütüre edilirken; limbus tabanlı ise tenon kapsülü ile konjonktiva ayrı ayrı veya birlikte sütüre edilir (62-64).

Trabekülektominin intraoperatif (Tablo 8), erken (3 aydan kısa sürede) ve geç (3 aydan sonra uzun sürede) (Tablo 9) komplikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 8. Trabekülektominin intraoperatif komplikasyonları (62)

Hemoraji	• Uzun dönem antiglokomatöz tedavi alan hastalarda episkleral hemorajiler sıktır. • En korkulan komplikasyonlardan biri, GİB'deki ani düşüşe bağlı gelişen koroid damarlarında rüptür ya da ekspulsif suprakoroidal kanamadır.
Koroidal efüzyon	• Sturge Weber, nanofthalmus gibi EVB'nin arttığı durumlarda gerçekleşir. • Ön kamaranın ani daralması ve silyer proseslerin öne doğru dönmesi iridektomi ve fistül yerinden görülür. • Şiddetliyse limbusun 3-5 mm gerisinden drenaj gerekir.
Diğer komplikasyonlar	• Manüplasyon sonucu zonüllerde veya hyaloid membranında rüptür gerçekleşirse vitreus kaybı gerçekleşebilir. • Şiddetli inflamasyonla birlikte katarakt gelişebilir. • Flep kopabilir.

Trabekülektominin erken postoperatif komplikasyonları özetlenmiştir:

Hipotoni ve sık ön kamara;

- 2-3. günlerde görülür; 2 hafta içinde derinleşir.
- Nedenleri; flep kapatma aşamasında ön kamara derinliğinin korunamaması, gevşek flep sütürü veya seröz retina dekolmanıdır.
- İridokorneal temas yoksa kornea saydamdır; çoğunlukla spontan iyileşir.
- Kornea ödemiyle seyreden, iris stromasının düzleştiği sıkışma iridokorneal temasa ikincil oluşur ve acil yaklaşım gerekir (62).

Hipotoni ve derin ön kamara;

- Risk faktörleri; miyopi, genç yaş, preoperatif KAI kullanımıdır.
- Ciddi komplikasyonlardan biri olan hipoton makülopatisi akla gelmelidir.
- Retina damarlarında kıvrımlanma artışı, yaygın koroidal foldlar, optik disk ödemi ve foveadan uzanan maküler stria görülür (62).

Hipertoni ve sığ ön kamara;

- Malign/siliyer blok sendromu: HA'nın yön değiştirmesi ile vitreusa yönelmesi sonucunda sığ ön kamara, normal veya yüksek GİB ortaya çıkar.
- Pupiller blok: Sığ ön kamara ve yüksek GİB saptandığında ilk akla gelmesi gereken inkomplet iridektomiye sekonder pupiller blok olup; siliyer bloktan ayırt edilmesi zordur.
- Geç suprakoroidal hemoraji: Postoperatif birkaç gün içinde şiddetli ağrı ile birlikte bazen görme kaybı ile bulgu verir. Merkezde birleşen büyük koroid dekolmanı, sığ ön kamara ve çoğunlukla yüksek GİB mevcuttur. Pıhtının lizisini beklemek en doğru yaklaşımdır (62).

Hipertoni ve derin ön kamara;

- Bleb yetmezliği: Mikrokist içermeyen, vaskülerize ve düz görünümlü bleb mevcuttur. Yoğun topikal steroid ile birlikte lazer sütünolizis uygulanmalıdır.
- Enkapsüle bleb: Postoperatif ilk 2 ay içinde oluşan vaskülerize, kabarık ve kubbe şeklindedir ve mikrokist içmez. Bazı cerrahlar erken bleb iğnelemeyi tercih ederken, bazıları bu dönemde antiglokomatöz tedaviyle beraber dijital basınç uygulamasını tercih ederler (62).

Postoperatif erken dönemde tüm hastalarda, değişik derecelerde ön üveit gözlenir; topikal steroid ve midriyatik ajanlarla tedavi edilir. Hifema daha nadir görülür ve konservatif olarak tedavi edilmesi yeterlidir. Blebe komşu bölgelerde dellen ülseri oluşabilir, birçoğunun tedavisinde terapötik yumuşak kontakt lens ve suni gözyaşı damlaları yeterlidir. Başka bir erken dönem komplikasyonu da oküler dekompresyon retinopatisidir. Genellikle preoperatif GİB yüksek olgularda, ani dekompresyon, lamina kribrozanın yapısında değişme ve retinal ven oklüzyonu oluşarak intraretinal hemoraji gerçekleşir. Nadir görülen başka bir komplikasyon da merkezi görme kaybı ('snuff out' sendromu)'dır (62).

Tablo 9. Trabekülektominin geç postoperatif komplikasyonları (62, 64, 65)

Geç filtrasyon yetmezliği	Fistülün tıkanmasına bağlı gelişebileceği gibi en sık olarak flebin veya konjonktivanın fibrozisidir. GİB medikal tedaviyle kontrol edilemezse bleb revizyonu uygulanır.
Sızdıran filtran flep	Tam kat tekniklerde ve antifibrotiklerin kullanımı sonrasında daha sık gözlenir. Büyük, avasküler veya küçük, kistik blebler yüksek risklidir. Bandaj kontakt lens yeterli olmazsa; doku yapıştırıcısı, otolog fibrin yapıştırıcısı ile müdahale gerekir.
Blebitis	Beyaz bleb ve çevresinde yoğun enjeksiyon gösteren konjonktiva görünümü tipiktir. Çoğu olgu topikal antibiyotiğe iyi yanıt verir ve görme prognozu genellikle iyidir.
Blebe bağlı endoftalmi	Saydamlığını kaybetmiş süt beyazı bleb, ön kamara ve vitre reaksiyonu, hipopiyon, blebte sızıntı görülebilir. İlk olarak subkonjonktival alanda görülen enfeksiyon, daha sonra HA ve vitreusa yayılır. Görme keskinliği açısından prognozu kötüdür.
Diğerleri	Katarakt, sarkık bleb, spontan hifema, hipotoni ve koroid dekolmanı, sempatik oftalmi, kornea değişiklikleri

2.6.3.2.c.Trabekülotomi: 1969 yılında Burian ve Smith, gonyotomiye alternatif olarak trabekülotomi ab externayı tanımlamışlardır. Harms, Dannheim ve Mc Pherson tarafından teknik olarak modifiye edilmiştir. PAAG, konjenital glokom, sekonder açık açılı glokomlarda uygulanmakla birlikte; konjenital glokomda başarı oranı %73-90 arasındadır.

Preoperatif pilokarpin %2 oftalmik damla myozisi sağlamak için kullanılır. Asıcı sütürle gözün deviasyonu sağlanarak, saat 12 hizasından konjonktival kesi ve limbus tabanlı 2/3 kalınlığında dörtgen (4x4mm) veya üçgen şeklinde sklera flebi kaldırılır, diafanoskop yardımıyla SK'yi lokalize edilerek, sklerolimbal birleşim yerine radyal kesi uygulanır; kanala ulaşılarak dış duvar kesilir. Kesinin ortasından '+' olacak şekilde, limbusa paralel ikinci kesi atılır; SK'ye girilmişse HA geliştiği görülür. SK'ye, trabekülotomun iç kolu sağ ve sol tipleri yerleştirilerek ilerletilir. Parmaklar aracılığıyla prob çevrilerek, TA ile SK'nin iç duvarı yırtılır. Trabekülotom çekilir; HA sızıntısını engellemek amacıyla flep sütüre edilir, tenon kapsülü ve konjonktiva kapatılır. Hifema ve periferik anterior sineşiler sık görülür.

Koroid dekolmanı, iridodiyaliz, lens hasarı vb. nadir görülen diğer komplikasyonlardır (62, 64).

2.6.3.2.d.Non-penetrant glokom cerrahisi: İlk defa 1950'li yıllarda uygulanan teknik, trabekülektomi gibi etkin GİB düşüşü sağlayan tekniklerin ortaya çıkmasından sonra önemini kaybetmiştir. Amacı; trabeküloidesmetik alandan dışa akımı gerçekleştirmek, komplikasyonları azaltmak, intraskleral oluşturulan bleb ile hipotoni ve endoftalmi riskini azaltmaktır. Ön kamaraya girilmediği için hipotoni, sıg ön kamara, katarakt, enfeksiyon gibi postoperatif komplikasyonlara çok nadir rastlanması avantajdır. Eksternal filtrasyon olmadığı için bleb enfeksiyonu ve skar oluşumu gözlenmez. Trabeküloidesmetik membran perforasyonu, hemoraji oluşumu intraoperatif; GİB artışı, trabeküloidesmetik membran rüptürü, descement membran dekolmanı, periferik anterior sineşi olası postoperatif komplikasyonlardır (64). Non-penetrant cerrahiler Tablo10'da özetlenmiştir;

Tablo 10. Non-penetrant glokom cerrahileri (64)

Siklodyaliz	Ön kamaradan suprakoroidal aralığa HA'nın vasküler yolla drenajını sağlar.
Derin sklerektomi	1/3 kalınlığında yüzeysel sklera flebi; 0,5 mm kenarlardan içerde, derin sklera flebi oluşturulur. Skleral mahmuzun önünde SK seçilir ve ulaşıldığında jukstakanaliküler alan açılmış olur; sıvı akışı gözlenir.
Viskokanalostomi	Filtran cerrahiden farklı olarak klasik dışa akım yollarına karşı en büyük direnç alanı olan TA by-pass edilerek, HA'nın SK'ye drenajı sağlanır.

2.6.3.2.e.Korpus siliareye yönelik ameliyatlar: Siliyer cisimde hasar oluşturarak, HA yapımını azaltan girişimlerdir. Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Korpus Siliareye Yönelik Cerrahi Teknikler (64)

Siklodiatermi	Siliyer cisme birkaç mm aralıklarla 180 derece termal hasar uygulanır; başarı oranı düşük ve hipotoni riski fazladır
Siklokriyoterapi	Ekstraselüler sıvının selüler dehidrasyona yol açarak ve/veya mikrosirkülasyonun bozulmasına bağlı gelişen hemorajik infarktlar nedeniyle in vivo hücre ölümünü gerçekleştirir.
Siklofotokoagülasyon	Maksimum tedaviye rağmen, ağrısı fazla olan ve çok az görme potansiyeli olan veya görmeyen hastalar için uygundur.

2.6.3.2.f.Seton ameliyatları: İlk kez 1906’da Rollet ve Moreau tarafından, absolu glokomu olan gözde GİB’i düşürmek amacıyla, parasentez yapılan bölgeye at kılını yerleştirerek; ileride uygulanacak seton implantlarının temeli oluşturulmuştur. 1912’de Zorab ipek ip ile benzer işlemi gerçekleştirmiş ve ‘Aqueoplasty’ adı verilmiştir. 1969 senesinde Molteno; ön kamaraya yerleştirdiği tüp ile skleraya sabitlediği akrilik plağı birleştirerek, HA’yı drene edecek ilk tüp-plak implantını geliştirmiştir (64).Tablı 12’de aköz şantlar sınıflandırılmıştır.

Tablo 12. Aköz şantların sınıflaması ve çeşitleri (64)

Valvsiz İmplantlar	Valvli İmplantlar
• Molteno İmplantı • Baerveldt İmplantı • Schocket İmplantı (ACTSEB)	• Krupin Valvi • Joseph Valvi • White Glokom Pompa Şantı • Optimed Glokom Basınç Regülatörü • Ahmed Valvi

Ön kamaraya yerleştirilen implantın tüp kısmı HA’yı, postekvatoryal alandaki episkleral plağın yüzey bölümüne taşır. Yaklaşık 4-6 hafta sonra plağın çevresinde fibrovasküler kapsül meydana gelir; plak-kapsül arasında sıkı bağ olmadığından HA’nın dolaştığı filtrasyon alanı oluşur. HA bu alandan basit difüzyon yolu ile orbital kapiller ve lenfatik damarlara ulaşır; ön kamara ve bleb içi basıncı eşitlenir (63, 64).

Yapılan çalışmalar ışığında aktif üveiti olan, neovasküler glokom tanılı, geçirilmiş cerrahi ve/veya travma nedeniyle konjonktiva hasarı olan hastalarda ve afakik gözlerde trabekülektomi başarılı sonuçlar doğurmayacaktır. Böyle durumlarda seton cerrahisi alternatif olarak uygulanmaktadır (63, 64). İmplant-kornea teması, hipotoni, sığ-silinmiş ön kamara, şantın tıkanması, hemoraji-hifema, valvin bozulması, şantın ekspoz olmasa veya erozyonu sık görülen komplikasyonlar arasında sayılabilir (64). Diğer önemli komplikasyonlar Tablo 13’te açıklanmıştır.

Tablo 13. Seton implant cerrahisinde sık görülen ciddi komplikasyonlar (66)

Hipotoni	Vavli implantlarda HA'nın ön kamaradan drenajını düzenleyen valv sisteminin kendisiyken; valvsiz implantlarda postoperatif hipotoninin engellenmesi için tüp etrafı sütür ile bağlanır. Hipotoni tedavisinde topikal ve oral steroid veya cerrahi onarım uygulanır
Enkapsülasyon	Trabekülektomide antifibrotik ajanlar faydalıyken; seton implant cerrahisinde ek faydası gösterilememiştir. Dijital masaj ile GİB'in düşürülmesi olası bir müdahale olmasına karşın, agresif enkapsülasyonun kesin tedavisi yoktur.
Tüp erozyonu	Yıkıcı bir komplikasyon olan tüp erozyonu, olası etkenler için göz içine girme yolu oluşturan tüpler ile endoftalmiyi tetikleyebilir. Tüpü skleraya sütür ile sabitlemek ve sklera, dura, perikard, facia lata ile tüpün üstünü kapatmak erozyonu önlemektedir.
Enfeksiyon	Daha önce yapılan çalışmalara göre filtran cerrahi ve seton cerrahisi arasında benzer enfeksiyon ve endoftalmi oranları vardır.
Kornea dekompanzasyonu	Bilinen mekanizma, kornea endoteli ile tüpün direkt teması olmasına rağmen pars plana tüpü yerleştiğinde de komplikasyonun görülme oranda değişiklik olmadığı görülmüştür. Başka bir mekanizma ise kan-aköz bariyerinde bozulmanın yol açtığı inflamasyon ve endotelyal hasardır.
Strabismus/Ambliyopi	Şaşılık, intraoperatif kas manüplasyonu ile oluşabilen oldukça nadir bir komplikasyondur.
Tüp obstrüksiyonu	Kan, vitreus, iris ve kornea ile postoperatif tüpün tıkanması gerçekleşebilir. %11 oranında görülen komplikasyonda HA akışının eksikliği geniş subkonjonktiva fibrozisine ve tüpün başarısızlığına neden olur. Önerilen tedavi tüpün 27 gauge kanül yardımıyla, salin solüsyonla yıkamaktır.

2.6.3.2.g.Mikroinvaziv glokom cerrahisi: Yıllardır kullanılan seton cerrahileri, trabekülektomi gibi invaziv glokom ameliyatlarının etkinlikleri oldukça iyi olmasının yanı sıra; endoftalmi, hifema, bleb revizyonu, koroidal hemoraji, blebit, oküler yüzey skarı vb. komplikasyon riski de yüksektir. Son yıllarda geliştirilen mikroinvaziv yöntemler geleneksel yöntemlere göre daha az invaziv, daha güvenli ve daha kısa cerrahi süresine sahiptir. Ayrıca katarakt cerrahileri ile kombine uygulanabilmesi de avantajdır. Hafif ve orta düzeydeki glokom hastalarında oldukça etkili yöntemlerdir (67).

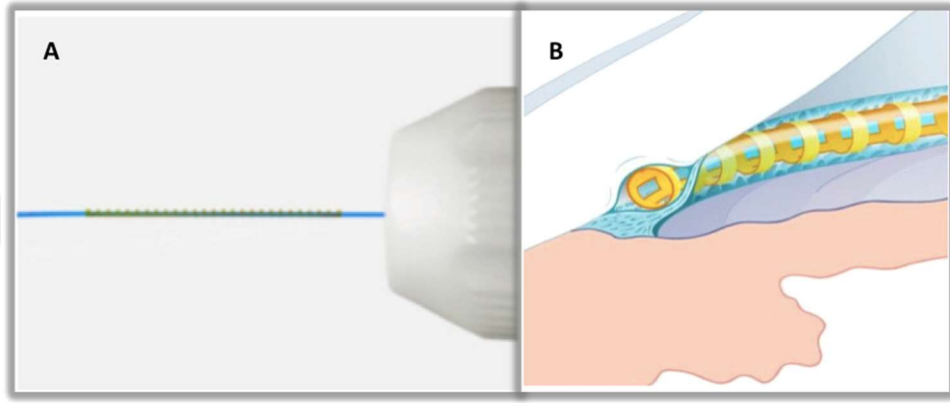
FDA'nın Şubat 2014'teki yayınlamalarına göre; MIGS dışa akım mekanizması üzerinden, hem ab interno hem de ab externo yaklaşımıyla GİB'i düşürerek etki gösteren, cerrahi mikroimplantlarla karakterize olarak kabul edilmiştir. Hepsi ön kamaradan HA'nın dışa akımını schlemm kanalı üzerinden ve suprakoroidal, subkonjonktival alana şant ile indirekt olarak aktararak etkinlik gösterir. Tüm mikroimplantlarda skleral insizyona gerek duyulmaz; ab interno prosedürle yapılan implantlar, temiz kornea kesisi uygulanarak gerçekleştirilir. Mikroimplantların teknik ve uygulamaları farklılık göstermektedir (68, 69). Tablo 14'te detaylandırılmıştır.

Tablo 14. MIGS sınıflaması (70–74)

GENİŞLETİLMİŞ SCHLEMM KANALI / TRABEKÜLER AKIMIN ARTTIRILMASI	
Ab Externo Yaklaşım	Ab İnterno Yaklaşım
• Kanaloplasti • Kanal Genişleticiler	• Trabektom • Ab İnterno Kanaloplasti (ABic) • Visco 360 • Gonyoskopi Asiste Transluminal Trabekülotomi (GATT) • TRAB 360 • Yüksek Frekanslı Derin Sklerotomi (HFDS) • iStent • iStent inject • Excimer Lazer Trabekülotomi (ELT) • Hydrus Mikrostant • Kahook dual
SUPRAKOROİDAL DIŞA AKIMI ARTTIRAN CERRAHİLER	
Ab Externo Yaklaşım	Ab İnterno Yaklaşım
• Gold implant • STARFlo • Aquashunt	• Cypass Suprasiliier Mikrostant • iStent Supra
SUBKONJONKTİVAL FİLTRASYON SAĞLAYAN CERRAHİLER	
Ab Externo Yaklaşım	Ab İnterno Yaklaşım
• Preserflo Mikroshunt	• XEN jel mikrostant

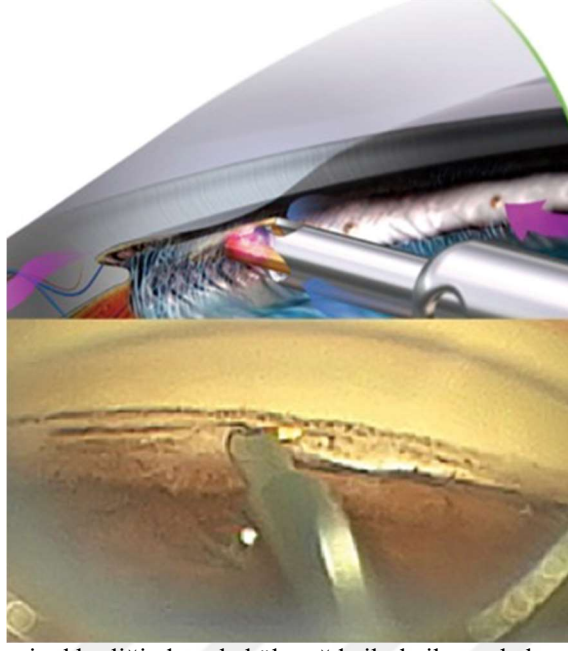
Kanaloplasti: Gelişmiş mikrokatater veya suture kullanılarak HA çıkış yolunu kontrol eden yapılar olan SK, TA ve kollektör kanallarını genişletip işlevini arttıran, ab externo prosedürdür (70).

Kanal Genişleticiler (Stegmann Canal Expander®, Ophthalmos GmbH, Switzerland): 2012’de onaylanan 240 µm çapında polimidden yapılan, SK için biyouyumlu bir mikroimplanttır. SK’nın lümenini ve TA örgüsünü kalıcı olarak genişletir (70). (Şekil 6)



Şekil 6. Kanal Genişleticiler (A) Cihazın makroskopik görünümü (B) Schlemm kanalı içinde temsili görünümü (71)

Trabektomi: Ab interno trabektomi sistemi (Neomedix, Tustin, CA, ABD) 2004’te American Glaucoma Society ve US Food and Drug Administration (FDA)’da onaylanmıştır ve tanımlanan ilk mikroinvaziv yöntemdir. Gonyoskopi rehberliğinde 19.5 gauge el aparatı ve kontrolünü sağlayan ayak pedalına sahiptir. Elektrokoter, irigasyon ve aspirasyon yapma özelliğine sahip olan trabekülotom ön kamarada trabeküler ağ aracılığıyla schlemm kanalına yerleştirilir (Şekil 7). Trabeküler ağ boyunca hareket ettirilerek hem trabeküler ağ şeridini hem de schlemm kanalının iç duvarı çıkarılır (60^0 - 120^0). Böylece ÖK’den kollektör kanallara, HA drenajı için direkt yol oluşturulur. Olası postoperatif komplikasyonlar hifema, gonyosineşi, kornea epitel hasarı, iris ve lense temas, enfeksiyon-endoftalmi, koroidal efüzyon ve hemorajidir (67).

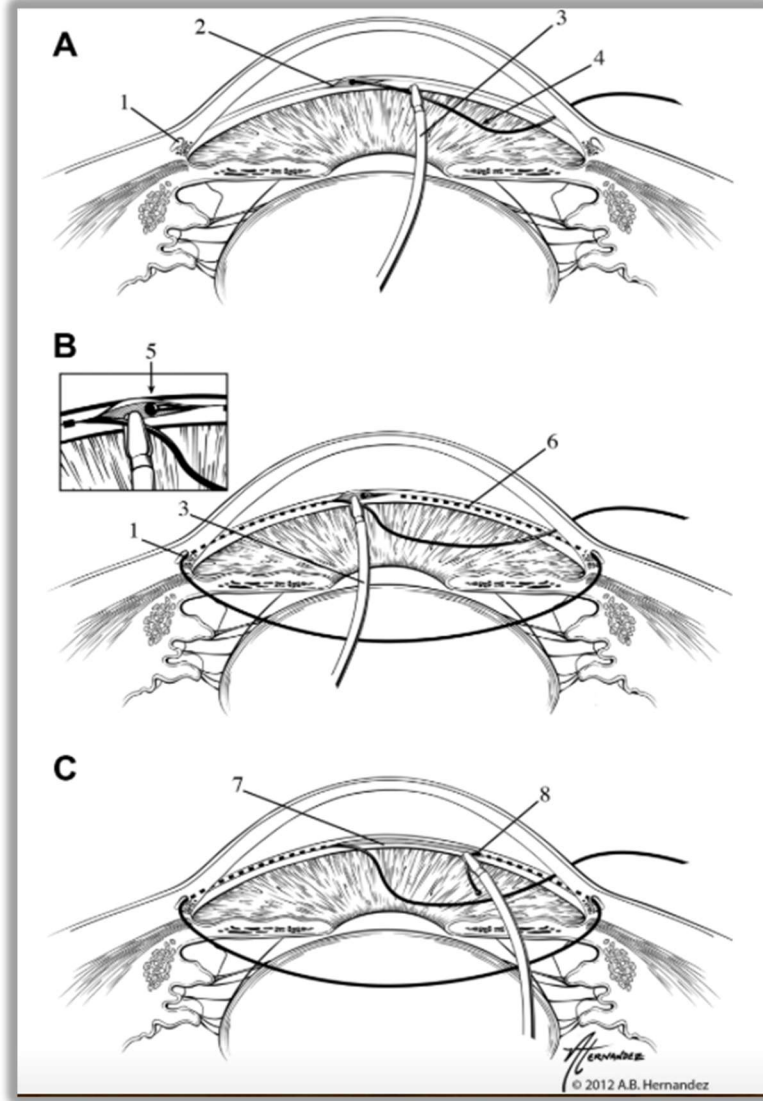


Şekil 7. Gonyoskopi rehberliğinde trabeküler ağda ilerletilen trabektomun görüntüsü (25, 72)

ABic (iTrack 250, Ellex iScience, Inc., Freemont, CA, USA): Temporal korneal kesi ile 1-2 mm gonyotomi yapılır. OVM ile doldurulan mikrokatater mikroforseps yardımıyla, gonyotomi kesisinden açıda ilerletilir. Kanaloplastinin ab interno modifikasyonudur (73, 74).

Visco 360 (OMNI Surgical Systems, Sight Sciences, Inc., CA, USA): Keskin uçlu bir kanül, OVM için rezervuar ve hareket ettirilmesi için tekerlek sistemi bulunduran elcikten oluşur. Temporal korneal kesiden açığa doğru ilerletilir, gonyoskopi yardımıyla kanül TA'a saplanarak SK'ye ulaşılır. Tekerlek sistemi sayesinde katater kanalın içinde 180° hareket ettirilerek OVM enjeksiyonu sağlanır; aynı işlem kanülün rotasyonu ile diğer 180°'de de uygulanır (74).

GATT: Temporal kornea insizyonundan katater ilerletilerek, gonyoskopi yardımıyla SK'ye itilir. 360° kataterin dönüşü ışık yardımıyla izlenerek, distal ucu kornea kesisinden forceps yardımıyla eksternalize edilir ve traksiyon uygulanarak 360° trabekülotomi tamamlanır (75). Aşamaları Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. GATT prosedürünün aşamaları (A) Kanül ile schlemm kanalının ilk teması (B) Katater veya sütün kanalın etrafından 360⁰ geçirilmesi (C) Kataterin veya sütün distal ucunun çıkarılarak, çevresel trabekülotominin tamamlanması 1:Schlemm kanalı 2: İlk gonyotom bölgesi 3: mikroforseps 4: mikrokatater veya suture 5: mikrokatater veya sütün, schlemm kanalı etrafında 360⁰ geçtikten sonraki uzak ucu 6: İşlemden sonra schlemm kanalının görünümü (76)

TRAB 360 (Sight Sciences, Menlo Park, CA, USA): OVM için rezervuar ve hareket ettirilmesi için tekerlek sistemi bulunduran elcik ve ucu eğri kataterden oluşur. İşlem Visco 360 gibi uygulanır (77). Visco 360 ve Trab 360 Şekil 2.9’da gösterilmiştir.

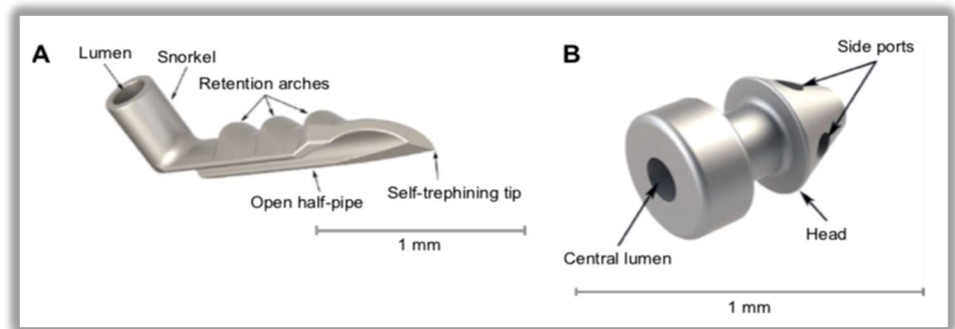


Şekil 9. Visco 360 ve Trab 360 (A) Visco 360 cihazı (B) Trab 360 cihazı (77)

HFDS: Yüksek frekanslı diatermi probu (abee® Glaucoma Tip, Oertli Instrumente AG, Berneck, Switzerland) üst temporal korneal kesiden ön kamaraya ulaştırılarak, gonyoskopi yardımıyla TA içinde 0.3 mm yükseklik, 0.6 mm derinlikte sklerotomi oluşturulur. Bir kadrana 6 kez uygulanır (78).

iStent (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA): İlk nesil trabeküler-bypass implantı olup (Şekil 10.A); ön kamara ile Schlemm kanalı arasında direkt bağlantı sağlayarak schlemm kanalında açıklık oluşturur. Kornea kesi yerine dik açıldaki bir yerleştirici yardımıyla, ön kamaraya viskoelastik madde verilerek ve gonyoskop yardımıyla implant schlemm kanalına yerleştirilir (74).

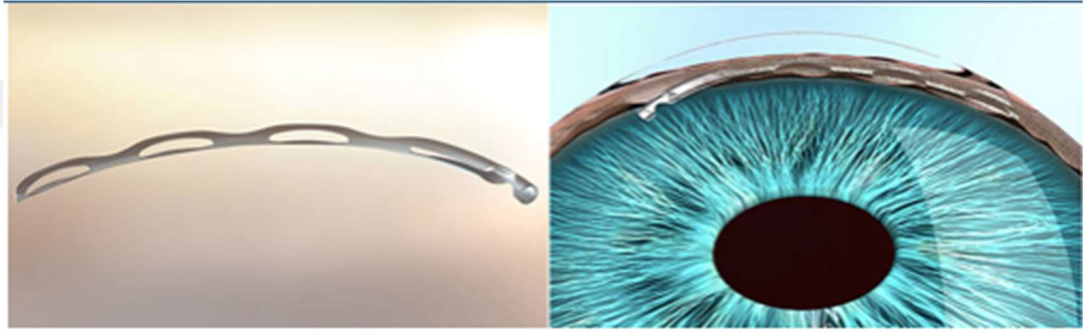
iStent inject (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA): iStent'e göre daha küçük ve uygulaması daha kolaydır. Dört girişiyle birlikte 230 µm'lik geniş bölümü (Şekil 10.B), HA'nın schlemm kanalına yönlendirerek dışa akımını sağlar. Aynı zamanda gözden çıkarmaya gerek kalmadan, haznesinde bulunan iki cihazı da aynı anda enjekte edebilir (79).



Şekil 10. Birinci ve ikinci nesil trabeküler stent (A) Birinci nesil stent; schlemm kanalına yanlara kayan bir teknikle yerleştirilen ve daha sonra tutma kemerlerinden tutulur. Lümen ön kamaraya bakan kısımdır. (B) İkinci nesil stent; schlemm kanalı içerisinde dört pora sahiptir. Lümen odaya bakar, bu teknikle yana doğru kaydırma hareketine ihtiyaç ortadan kalkar (80).

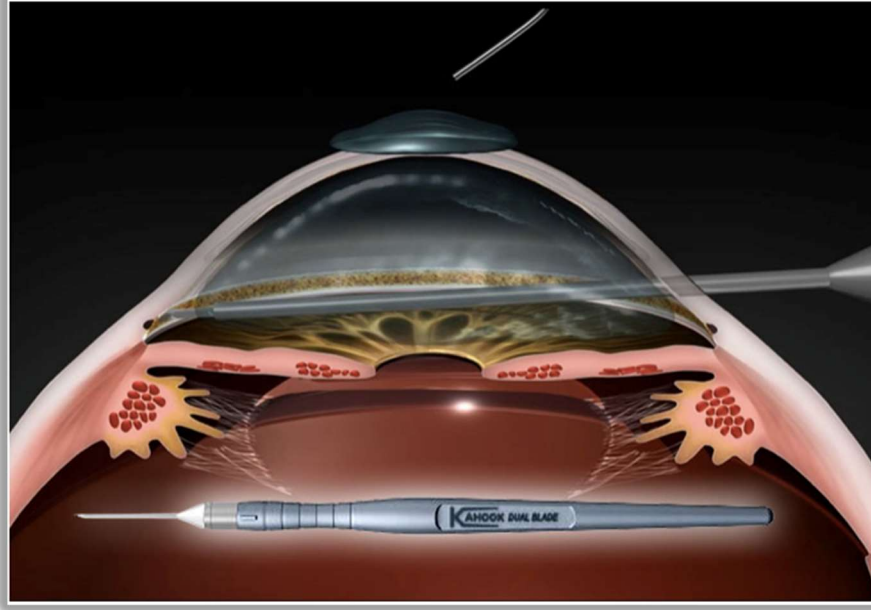
ELT (AIDA, Glautek AG, Nürnberg, Germany): 308 nm dalga boyuna sahip excimer lazer ile TA ve SK'nın iç duvarında, 90°'lik alanda 8-10 adet mikroperforasyon oluşturur. Fotoablasyonla dışa akımın artışı ve GİB düşmesi beklenir (74).

Hydrus Mikrostant (Ivantis, Inc, Irvine, CA, USA) SK'ye uyacak kaviste, 8 mm hilal şeklinde bir stenttir (Şekil 11). Deforme olduktan sonra ısıtıldığında eski şeklini alabilir. Saydam bir kornea kesisinden, önceden yüklenmiş enjektör kullanılarak Schlemm kanalına yerleştirilir (81).



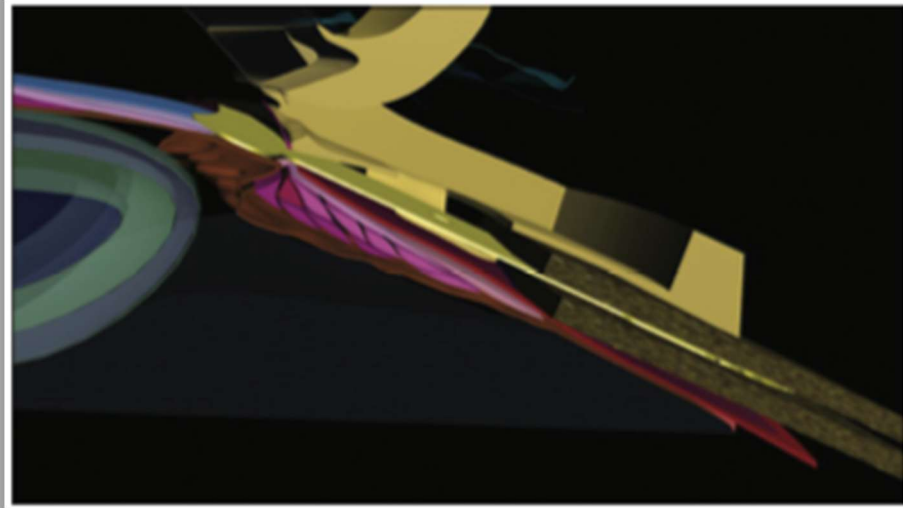
Şekil 11. Hydrus (A) Hydrus mikrostenti (B) Dilate Schlemm kanalındaki Hydrus mikrostentinin görünümü (81)

Kahook Dual (New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, USA): TA'yı delen ve SK'ye giren sivri distal uca sahiptir. Korneal insizyon ve ab interno yaklaşımla TA şeridini manuel olarak eksize etmek için tasarlanmıştır. HA'nın ön kamaradan SK'ye direkt geçebilmesi için açıklık oluşturulur (82). (Şekil 12)



Şekil 12. Kahook dual cihazı ve trabeküler ağ şeridinin eksizyonunun temsili görünümü (83)

Gold İmplant (SOLX Inc., Waltham, MA): 24 ayar altından oluşan implant, çift plaka ve çıkışı arttıracak olan mikrokanallar içerir. Skleral flebin diseksiyonunun ardından ön kısmı ön kamaraya, arka kısmı ise suprakoroidal alana yerleştirilir (84). Şekil 13'te gösterilmiştir.

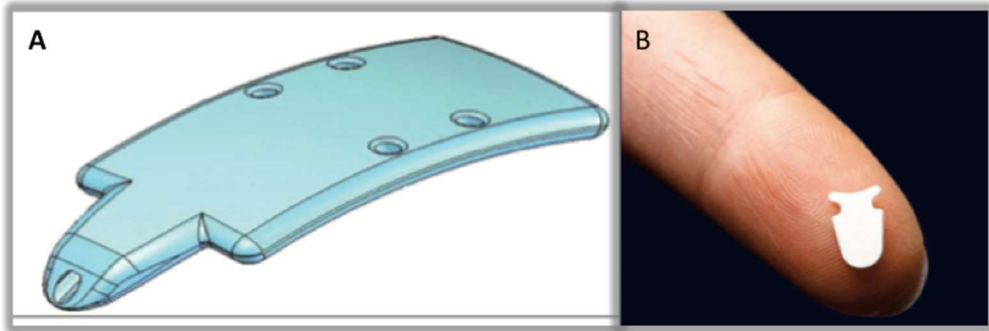


Şekil 13. Suprakoroidal boşlukta kollajen yastık içindeki gold şantın temsili görünümü (84)

STARflo™ (iSTAR Medical, Seattle, WA): Mikrogözeneklere sahip silikon malzemeden oluşan, tek parçalı ve biyoyumlu bir cihazdır (Şekil 14B). Kısmi

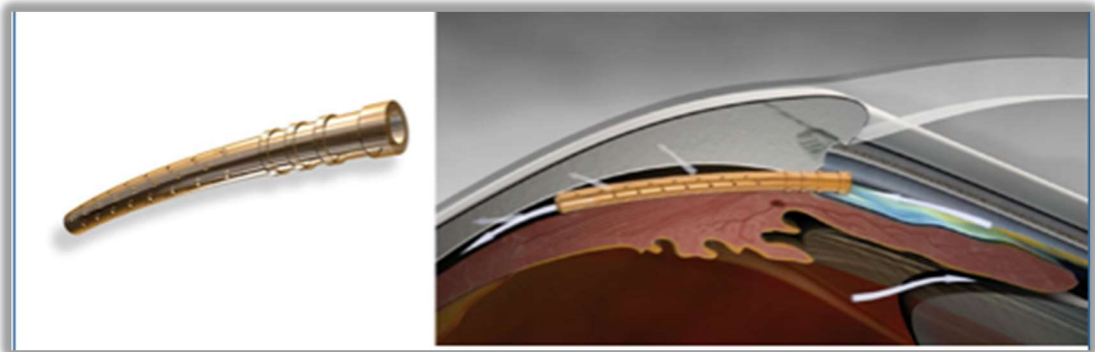
kalınlıkta flep oluşturularak, ön kamara ile suprakoroidal alan arasına yerleştirilir (85).

Aquashunt (OPKO Health, Miami, FL): Konjonktival flep oluşturulduktan sonra, suprakoroidal boşluğu açığa çıkarmak için tam kalınlıkta skleral kesi yapılır. Özel bir yerleştirici ile suprakoroidal boşluktan ilerletilir. Ön kamaraya girmek için silyer cisim ve sklera mahmuz arasındaki bağlantı kesilir. Distal ucu skleranın altında kalır ve sabitlemek için implant skleraya dikilir (85). (Şekil 14A)



Şekil 14. Aquashunt ve STARflo (A) Aquashunt konik bir kenara sahip 10x0.75x0.75 mm polipropilen bir şanttır (B) STARflo cihazı suprasilyer boşluğa implante edilen ve hümrör aköz çıkışı için kontrollü bir yol sağlayan, gözenekli silikon STAR iskelet tabakasından oluşur (84)

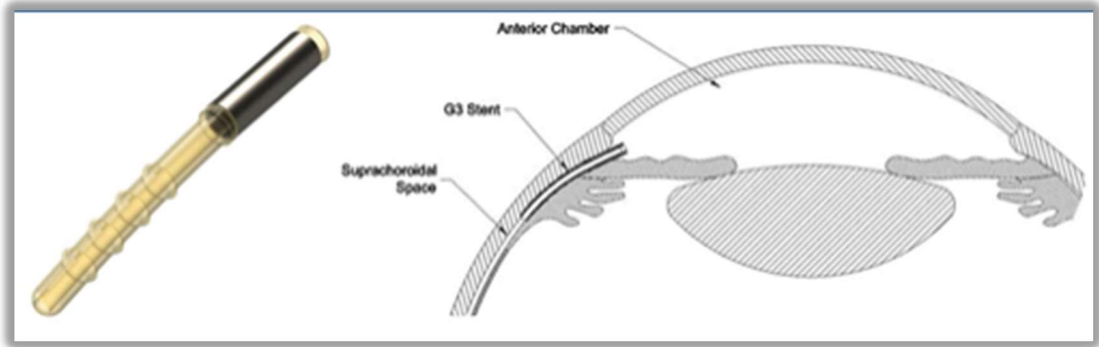
Cypass (Transcend Medical, Menlo Park, CA, USA): Suprakoroidal alanı hedefleyen Cypass mikroimplantı, ön kamara ile suprasilyer boşluk arasında kalıcı bir kanal oluşturur. İmplantın 6.35 mm uzunluğu boyunca, suprakoroidal boşluğa HA geçişine izin veren mikrodellikler ve distal uç yer alır (68). (Şekil 15)



Şekil 15. Cypass (A) Cypass implantı (B) Cypass suprakoroidal suprakoroidal alan ve ön kamara arasındaki şantın pozisyonu (86)

29.08.2018’de Alcon, CyPass mikrostenti küresel pazardan gönüllü olarak çekerek, cerrahlara kalan mikrostentleri uygulamamalarını ve firmaya geri göndermelerini talep etmiştir. Bu işlem FDA tarafından 5 yıllık ameliyat sonrası verilerin analizine dayanarak zorunlu kılınmıştır. Bu eylemin sebebi, endotel hücre kaybı ve endotel hücre yoğunluğundaki azalmanın görülmesidir (68).

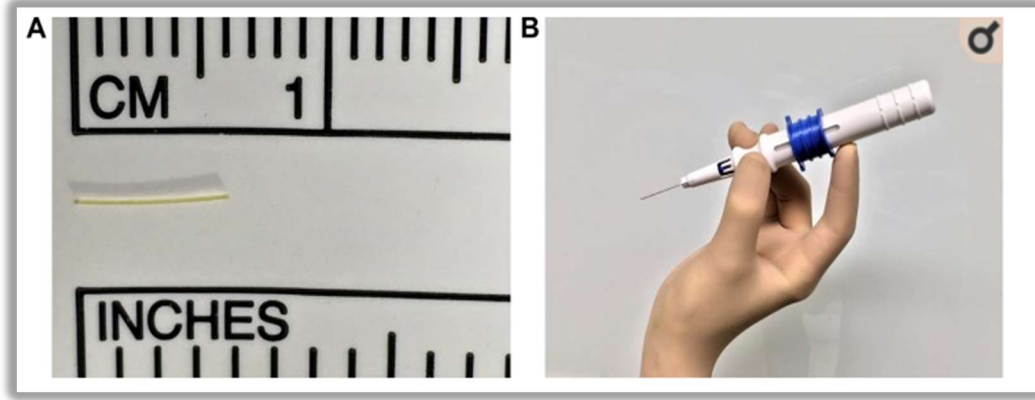
iStent Supra : 1 mm’lik kornea kesisinden ab interno prosedürle, tek kullanımlık enjektör kullanılarak suprakoroidal alana yerleştirilir (85). (Şekil 16)



Şekil 16. iStent Supra (A) iStent Supra cihazı (B) Suprakoroidal alandaki yerleşimi (87)

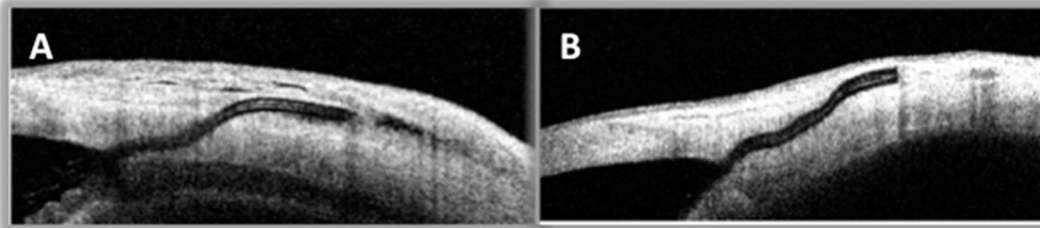
Preserflo Mikroshunt (Santen Pharmaceutical Co., Ltd, Osaka, Japan): Ön kamaradan subkonjonktival alana HA akımını sağlayan implant; ab ekterno uygulanmasıyla glokom jel implanttan ayrılır (25).

XEN jel stent: XEN jelatin mikroimplant, PAAG hastalarında GİB’i azaltmak için ön kamaradan subkonjonktival boşluğa HA akışını sağlamak üzere sklera içinden bir kanal oluşturulmasına yönelik bir implanttır. Konjonktiva diseksiyonu gerekmez, temiz kornea kesisi ile ab interno olarak implante edilebilir. Subkonjonktival alana filtrasyon gerçekleştirerek, aköz dışı akım için fizyolojik olmayan bir yol oluşturur; bu da geleneksel trabekülektomi ve aköz şant cerrahilerin temelini oluşturur. Stent, Poiseuille’nin lamine akış yasasını izler; yani tüpün uzunluğu ve iç çapı sıvı akışının hızını belirler. Hipotoni, tüpün uzunluğu ile iç çapı tarafından oluşturulan direnç ile engellenir (68).



Şekil 17. XEN jel stentin makroskopik görünümü (A) XEN jel stent (B) Önceden yüklenmiş enjektör(88)

Enjektörün özellikleri: 27 gauge, 437 μm çapında iğneye sahiptir. 6 mm uzunluğunda, iç çapı 45 μm ve dış çapı 120 μm olan implant içerir. İmplantasyon öncesi eğilip bükülmesi zorken; hidrate olduktan sonra, 1-2 dakika içerisinde yumuşayarak dokuya uyumlu hale gelir.



Şekil 18. XEN jel stentin OCT görüntüsü (A ve B) XEN jelatin implantın dokuya uyumunu gösteren ‘S’ şeklindeki ön segment OCT görüntüsü (89)

Hagen-Poiseuille Yasası’na göre (Resim 19), lümen çapının özellikleri dışarı akıma karşı 6-8 mmHg’lık direnç oluşturmaktadır. Bu özelliği sayesinde valv veya gevşetici-sıkılaştırıcı sütür tekniklerine gerek kalmadan postoperatif hipotoni önlenmiş olur (89).

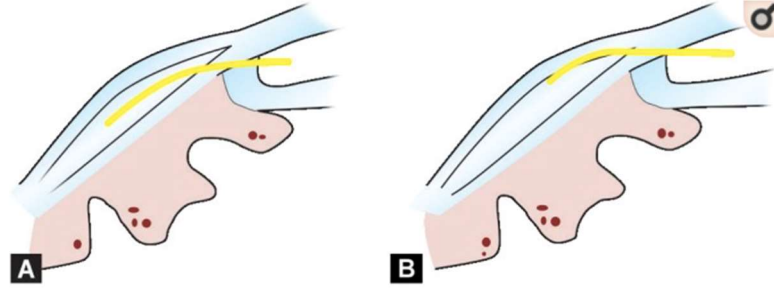
The diagram shows the Hagen-Poiseuille Law equation: $\Phi = \frac{\pi R^4 |\Delta P|}{8\eta L}$. The variables are highlighted in colored boxes: Φ (blue circle), R (green circle), ΔP (purple circle), η (yellow circle), and L (pink circle). The boxes are labeled: 'Akım oranı / Aqueous üretim oranı' (Flow ratio / Aqueous production ratio) for Φ , 'Tüp / İmplant lümeni' (Tube / Implant lumen) for R , 'Basınç farkı' (Pressure difference) for ΔP , 'Aqueous sıvı viskozitesi' (Aqueous fluid viscosity) for η , and 'Tüp / İmplant uzunluğu' (Tube / Implant length) for L .

Şekil 19. Hagen-Poiseuille Yasası (90)

Önceden yüklenmiş implant içeren tek kullanımlık enjektördür. Tek el ile kullanım için tasarlanmış olup ikinci el gözün sabit tutulması ve/veya uygun konuma getirilebilmesi için serbest kalır. Uygularken implantın ön kamaraya giriş yeri, ön kamara açısındaki giriş yeri ve implantın yerleşim yeri önemlidir. Ön kamaraya giriş yeri inferotemporal bölge olup, implantın yerleşim yeri süperonazal bölgedir. Ön kamarada yerleşim yeri nonpigmente trabeküler ağdır. Enjektör iris planına paralel bir şekilde ilerletildiğinde, limbusun 3 mm arkasından subkonjonktival alana çıkarılır (68, 91). Aşağıda XEN jel implantın yerleşim yeri gösterilmiştir (Resim 20).

XEN implantasyonunu yerleştirirken 3-2-1 kuralına uygun yerleştirilmelidir:

- 3 mm subkonjonktival alanda,
- 2 mm transskleral alanda ve
- 1 mm ön kamarada olacak şekilde yerleştirilmelidir.



Şekil 20. XEN implantın (sarı ile şematize edilmiştir) efektif olduğu pozisyon (A) XEN ön kamarada 1 mm, sklera içinde 2 mm, subkonjonktival boşlukta 3 mm olacak şekilde yerleştirildiğinde, iyi şekillendirilmiş bleb oluşur ve stabilite sağlanır (B) Oblik açıda duran XEN daha öne yerleştirildiğinde göz kırpmaya, sürtünme ve mikrotravmadan kaynaklanan kuvvetlere maruz kalma olasılığı yüksektir (92).

Cerrahi öncesinde bir hafta süreyle glökom ilaçları durdurulmalı; HA supresanları cerrahiden birkaç gün öncesinden kesilmelidir. Bu sayede HA akımının artışı sağlanarak, blebinin oluşması desteklenir ve erken hipotoni riskini azaltır.

Postoperatif ilk 6 haftalık dönemde doku iyileşmesi görülür. Normal doku iyileşmesinde düşük seviyede doku tepkimesi mevcut olup GİB normal seyretmektedir ve bleb düz-hafif kabarık, yüzeysel mikrokistler içerir. Hastaların postoperatif takiplerinde topikal antibiyotik ve topikal steroid genellikle ilk bir ay boyunca uygulanır; steroid azaltılarak kesilmelidir.

Komplikasyonları; intraoperatif dönemde ilk denemede implantın yanlış yerleşimi oluşabilir. Anterior yerleştirildiğinde skleradan geçiş mesafesi kısalmış olur ve kornea endotel hasarı riski artar. Posterior yerleştirildiğinde skleradan geçiş mesafesi uzar; skleral mahmuz, siliyer cisim bandı veya iris kökünde yerleşebilir. Böylece ön kamarada hemoraji ve hipotoni riski artar ve enjektör yakasının trabeküler ağda hasar oluşturma riski artar. Postoperatif dönemde yanlış yerleştirilen implantasyon nedeniyle, yer değiştirme veya reimplantasyon komplikasyonları, yara sızıntısı, geçici hipotoni, sıg ön kamara, koroid dekolmanı veya efüzyonu gelişebilir. Kan pıhtısı ile ostiumun tıkanması GİB yüksekliğine neden olabilir; konservatif tedaviye rağmen devam ederse implantın çıkarılması gerekebilir (68, 91).

Postoperatif dönemde topikal steroid kullanımına bağlı GİB artışı bir diğer

komplifikasyon olup; ileri yaş, bağ dokusu hastalıkları, tip I diyabet, PAAG ve yüksek myopi risk faktörleridir. Bu durumda GİB artışına sebep olacak diğer durumların dışlanması gerekir. Steroide bağlı GİB artışı saptandığında steroid dozu azaltılabilir ve basamaklı doz azaltarak kesme süreci hızlandırılır. Hala yüksek seyrediyorsa antiglokomatöz tedavi eklenebilir (91).

Geç komplifikasyonları ise cihaz erozyonu, implantın göçü veya ön kamarada dislokasyonu, XEN jel implantın iris ile teması nadiren gerçekleşebilir ve reimplantasyon gerektirir. Bleb kaçağı veya ayrışması, bildirilen blebit, inatçı hipotoni, suprakoroidal hemoraji, konjonktiva perforasyonu, geç seidel gibi komplifikasyonlar invaziv yöntemlere oranla oldukça nadir görülür (93).

Herhangi bir cerrahi işlem sonrasında yapılan doku insizyonunu yara iyileşmesi takip eder. Birçok durumda güçlü ve tam bir yara iyileşmesine ihtiyaç duyulurken, filtrasyon cerrahi prosedürlerinde başarısız cerrahinin en önemli nedenidir. Bazı hastalarda patolojik iyileşme görülebilir (enkapsülasyon veya fibrozis). Enkapsülasyonda HA'ya karşı reaksiyon oluşur ve ilk 6 haftada GİB artışı gözlenir. Lokalize kabarıklık ve kistik bleb oluşur. Fibrotik iyileşmede ise cerrahi travmaya bağlı bir reaksiyon gelişerek yine ilk 6 hafta içinde GİB yükselir. Düz, fibrotik ve kist içermeyen bleb mevcuttur (91, 94). Skar lezyonunun anlaşılması için yara iyileşmesinin anlaşılması önemlidir; dört fazdan oluşur;

Pıhtı fazı: Yara iyileşmesinin birinci kısmı, damar bütünlüğünün korunması adına oluşan trombosit tıkaçı ve fibrin pıhtısının oluştuğu hemostazdır. Doku insizyonundan sonra vazokonstriksiyon hemen gerçekleşir. Plazminojen, fibrinogen, fibronektin, trombosit, plazma hücreleri damar dışına sızar. Kan damarlarının hasarı intrinsik koagülasyon kaskadını uyarır; büyüme faktörleri ve sitokinler, monosit, nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu tetikleyen inflamatuvar süreci başlatırlar. Hemostaz ve yara iyileşmesinin birinci fazı olan inflamatuvar süreçte, kanın pıhtılaşması ile proanjiyogenik ve proinflamatuvar sitokinler salgılanarak, episkleral ve konjonktival damarların çapı, geçirgenliği artar. Ayrıca uygulanan prosedürün travmasına bağlı olarak MCP-1 öncülüğünde makrofajlardan kemotoksinlerin salınımıyla, büyüme faktörlerinin salgılanmasını artırır (62, 95).

Proliferatif faz: Postoperatif ilk birkaç günde monosit ve makrofaj göçünü ve infiltrasyonunu düzenleyen anahtar molekül ise MCP-1'nin etkisiyle yeni kapillerler aracılığıyla pıhtıya göç ederler. Anjiyogenez ve vaskülogenez bu aşamada oluşur. Postoperatif 24. saatte proliferasyonun başlar, 5. günde zirveye ulaşır (62, 95).

Granülasyon fazı: İnflamatuar hücreler fibrin-fibronektin pıhtısını çözmeye başladıklarında, fibroblastlar granülasyon dokusu oluşturmak için kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanları sentezlemeye başlar. Granülasyon dokusu 3. günde oluşmaya başlayıp, 10. güne kadar devam eder. Granülasyon dokusunu fibroblastlar ve artmış fibroblast aktivitesi oluşturur; fibroblastlar çoğalarak yerini tip 3 kollajene bırakırlar. Olgunlaşma evresinde tip 1 kollajen ile güçlendirilmiş ekstraselüler matriks yapılanması oluşur ve kollajen depozitleri HA filtrasyonunu sınırlandırır. Üveal ağ örgüsünde konsantre olan TSP-2, bağ dokusu adezyonu, hücre düzeyinde sinyalleme ve organizasyondaki önemli düzenleyicidir. İyileşme periyodu, episklere ve subkonjonktivada fibrozise neden olarak HA dışı akımını azaltabilir. Basıncın artışı doku geçirgenliğini azaltan hücre reaksiyonunu tetikleyerek inflammatuar süreci artırır. Glokom tanılı hastalarda ve/veya yüksek GİB değerlerinde HA daha yüksek değerlerde prostoglandin E2 (PGE-2) ve TGF- β içerir; bu içerikler inflamasyon ve postoperatif fibroziste anahtar rol oynarlar (62, 95).

Kollajen fazı: Fibroblastlar tarafından hücre içinde prokollajen sentezlenir, sonrasında tropokollajene dönüşerek ekstraselüler alana geçer. Bu aşamada kalsiyum bağlayıcı sekretuar matriselüler proteinler olan SPARC ve trombospondinler önemli düzenleyicilerdir. TSP-2 ESM'nin bağ dokusu organizasyonu, yeniden yapılandırılması ve immature kollajen fibrillerinin organizasyonunda rol alan önemli bir proteindir. Postoperatif 2. haftadan sonra hidrofilik kollajen fibrilleri içinde immatür tropokollajenler yerleşir. Birkaç ay sonra ise matür kollajen oluşur. Prokollajenden matür kollajen fibrillerinin oluşumunda önemli rol alan protein ise prokokollajen bağlayıcı SPARC proteindir (62, 95).

MCP-1, SPARC ve TSP-2 molekülleri aşağıda detaylandırılmıştır.

MCP-1: Kemokinler, temel işlevleri hücre trafiğini düzenlemek olan ve sitokinler ile yapısal olarak ilişkili büyük bir peptid ailesidir. Proteinin N-terminalindeki korunmuş sistein kalıntılarının sayısı ve aralığına göre dört aileye bölünür. Monosit, nötrofil ve lenfositlerin seçici bir şekilde toplanmasında, ayrıca G-protein bağlı reseptörlerin aktivasyonu yoluyla kemotaksisi indüklemeye önemli rol oynarlar. Monosit/makrofaj göçünü ve infiltrasyonunu düzenleyen ana kemokin olan MCP-1 C-C ailesinin üyesidir. C-C ailesinin üyesi olan sitokinler 17. Kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanırlar. Kan akışından monositlerin vasküler endotel boyunca göç etmesi, dokuların rutin immünolojik gözetimi ve inflamasyona yanıt olarak gereklidir. Bir kez indüklendiğinde, uygun kemokin reseptörlerini ifade eden hücrelerin yönlendirilmiş göçü, kemokin gradyanı olarak bilinen bir kimyasal ligand gradyanı boyunca meydana gelir (96).

SPARC ve TSP-2: Ekstraselüler matriks adezyon proteinleri immünglobulin süper ailesi, integrinler, selektinler, müsin benzeri adezyon molekülleri, kaderinler ve diğer adezyon molekülleri olarak sınıflandırılır. SPARC ve TSP-2 diğer grubunda olan matriselüler proteinlerdir. Diğer adı osteonektin olan SPARC, kalsiyum bağlayıcı sekretuar bir proteindir. Doku şekillenmesi ve anjiyogenez inhibisyonunda önemli rol alır. ESM'nin yeniden yapılandırılması, özellikle prokollajenden matür kollajen oluşumunu sağlayan başlıca proteinlerdendir. TSP-2 de kalsiyum bağlayıcı sekretuar bir protein olup, yara iyileşmesi, hücre adezyonu, bağ dokusu organizasyonunda görev alır. Hücre düzeyindeki sinyalleme ve fenotipik aktivasyonda önemli rol oynar. Aynı zamanda anjiyogenez inhibisyonu, kollajen fibrillerin organizasyonu ESM'nin yeniden yapılandırılmasında önemli bir matriselüler proteindir (95).

İğneleme (Needling), en sık cerrahi başarısızlık nedeni XEN implant etrafındaki konjonktival dokunun fibrozis ile iyileşmesi nedeniyle uygulanan girişimdir. Postoperatif herhangi bir zamanda oluşabilse de ilk birkaç ayda sıktır. Genç yaş, afaki, aktif ön segment neovaskülarizasyonu, üveit ve kronik medikal tedavi fibrozis için risk faktörleridir. İğnelemenin optimal zaman aralığı ile ilgili aydınlatılmış bilgi henüz yoktur. Ancak GİB hedef değerinin üzerinde seyrediyor ve bleb alanında kontraksiyon görünümü varsa iğneleme düşünülmelidir. Bleb etrafındaki subkonjonktival alanda oluşan fibrozisi ortadan kaldırıp, dışa akımı

artırmak için iğneleme uygulanır ve yeniden HA'nın subkonjonktival alana akımı sağlanır. Bleb iğneleme ameliyathanede steril koşullarda yapılmalıdır. Son zamanlarda antifibrotik ajan kullanımı, bleb iğnelemede de rutin hale gelmiştir. %0.01 konsantrasyonda hazırlanmış 0.1 ml MMC (MISINTU 20 mg flakon, Onko&Koçsel, Turkey) ve 0.05 ml lidokain (Jetokain Simplex 20 mg/ml, ADEKA, Turkey) 27 gauge steril insülin enjektörü ile limbusun 8 mm gerisinden subkonjonktival enjekte edilir. Daha sonra başka bir 27 gauge steril insülin enjektörü ile subkonjonktival alandan jel implanta ulaşana kadar ilerletilir. İğne ucu ile implantın etrafındaki fibrotik bantlar serbestleştirilerek implant çevresindeki adezyonlar ayrılır. Aköz akım gözlenene kadar iğne küçük manevralar ile hareket ettirilerek, kapsül serbestleştirilir. Seidel testi ile olası sızıntı kontrolü yapılarak işlem sonlandırılır (94).

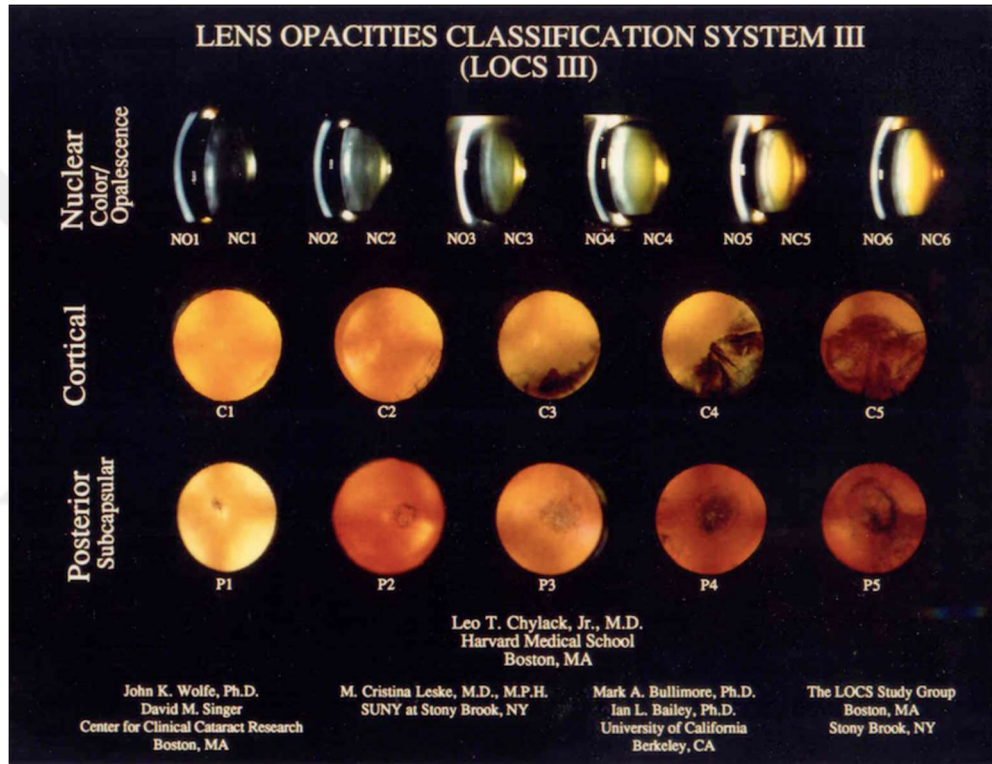
2.7.Katarakt ve fakoemülsifikasyon

2.7.1. Katarakt

Tüm dünyada önlenebilir körlüğün en sık nedenidir; Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya nüfusunun %47.8'i katarakta bağlı tedavi edilebilir körlüğe sahiptir (97). Kesif lensin çıkarılarak şeffaf bir göz içi lens (GİL) implantasyonunu içeren modern katarakt cerrahisi kesin tedavi yöntemidir; başarı oranı %97 ve üzerindedir. Patogenezi multifaktöriyel olup kesin olarak anlaşılamamıştır. Başlıca risk faktörleri; yaş, cinsiyet (kadın>erkek), diyabet, steroid kullanımı, ultraviyole hasarı, sigara, oküler hastalıklar (retinitis pigmentosa, üveit), oküler travma, geçirilmiş oküler cerrahi, genetik yatkınlık olarak sıralanabilir. Ağrısız ve yavaş ilerleyen bu patolojinin yaygın görülen şikayetleri; gözlükle düzeltilemeyen görme keskinliğindeki azalma, zayıf görme, loş ışıktaki okuma zorluğu, ışığın etrafında parlama ve haleler, bazen de çift ve gölgeli görmedir (98).

2.7.1.1.Katarakt sınıflaması

Yaşa bağı kataraktlardan en sık nükleer sklerotik, kortikal ve posterior subkapsüler katarakt görülür. Nükleer katarakt yarı k lamba muayenesi kullanılarak opasifikasyona göre derecelendirilirken; kortikal ve posterior subkapsüler katarakt retroilüminasyon ile derecelendirilir. Epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan Lens Opaklık Sınıflama Sistemi III (LOCS III) Şekil 21’de verilmiştir (99).



Resim 21. Katarakt LOCS III Sınıflaması (99)

Nükleer sklerotik katarakt: Kristalin lensin orta kısmının (nükleus) kesifleşip sararmasıdır ve yavaş gelişir. Lens nükleusunun sertleşmesinden dolayı, lensin kırılma gücü artar; yakın görüşün artmasına ve renklerin daha soluk görünmesine neden olur (97, 98).

Kortikal katarakt: Nükleusu çevreleyen lens liflerinin opaklaşmasıyla oluşur. Vizyon üzerindeki etkisi, opasitelerin görsel eksene yakınlığıyla ilgilidir.

Progresyonu bazen yavaş olup bazen de aylar içinde gelişebilir. En sık görülen bulgusu ise özellikle gece görüşü sırasında ışık parlamalarıdır (98).

Posterior subkapsüler katarakt: Arka korteks tabakasında, lens kapsülünün altında oluşan opasitelerdir. Kortikal ve nükleer sklerotik katarakta göre daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Progresyonu değişken olmakla birlikte, nükleer sklerozdan daha hızlı olma eğilimindedir. Semptomları genel olarak parlama, parlak ışıpta görme güçlüğü ve yakını görmede zorluktur (97, 98).

Anterior subkapsüler katarakt, diyabete bağlı kar tanesi kataraktı, posterior polar katarakt, travmatik katarakt, konjenital katarakt, polikromatik kataraktlar da daha nadir görülen çeşitleridir (98).

2.7.2.Fakoemülsifikasyon

1967 senesinde Charles Kelman, geleneksel ekstrakapsüler tekniklerden farklı olan fakoemülsifikasyonu geliştirmiştir. Ultrason enerjisini kullanarak kataraktlı lensin nükleusunu parçalayıp emülsifiye etme prensibine dayanır. Bu teknikle küçük kesiler ile kapalı sistem oluşturularak ön kamara stabilizasyonu korunmuş olur (97, 98). Fakoemülsifikasyon basamakları aşağıda detaylandırılmıştır (Şekil 22).

Parasentez: Fako elciği için yapılacak ana kesiden 2-3 saat kadranı uzaklıkta, 15 derece keskin uçlu bıçakla, irise paralel planda yapılarak, ön kamara kontrolünü sağlayan ve dokuları koruyan oftalmik viskoelastik material (OVM) verilir.

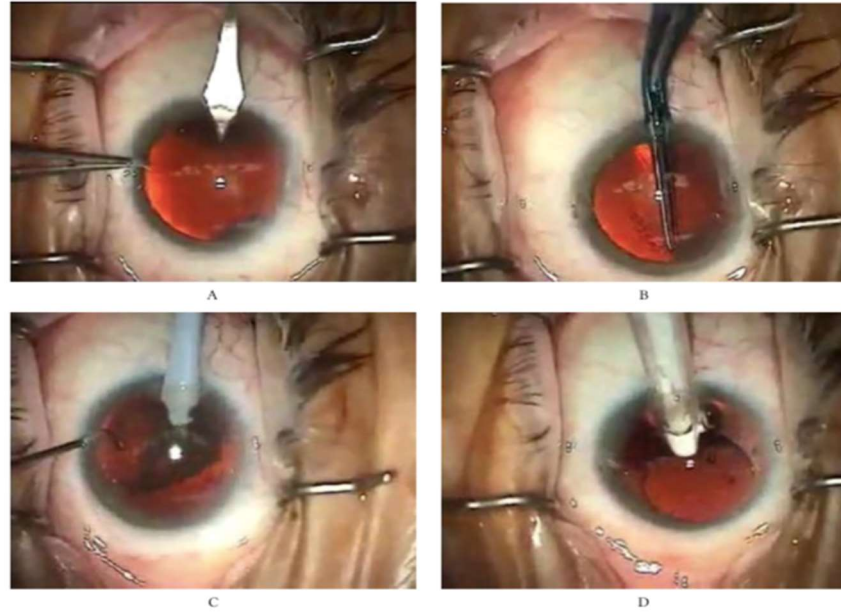
Devamlı eğrisel (körvilineer) kapsüloreksis: Kapsüloreksiste en fazla tercih edilen teknik olup; radyal kesilere direnç göstermesi önemlidir. Ayrıca nükleusu sabitleyerek kese içinde parçalanmasını sağlar, endotel hasarı riskini azaltır.

Hidrodiseksiyon ve hidrodelineasyon: Hidrodiseksiyonda irigasyon sıvısının yavaşça korteks ile ön kapsül arasına enjeksiyonuyla periferik korteks ve lens kapsülünün ayrılması sağlanırken; hidrodelineasyonda sıvının nükleus içine

verilmesi ve nükleusun tabakalarına ayrılması sağlanır. Başarılı bir hidrodiseksiyondan sonra kapsül içinde nükleus, serbestçe döndürülebilmektedir.

Nükleus kırılması: Çeşitli nükleus bölme, parçalama teknikleri gelişmiştir. Bu tekniklerin seçimi cerrahın tercihin ve tecrübesine, kataraktın özelliğine göre değişir: Tek-elli nükleus parçalama tekniği, iki-elli nükleus parçalama tekniği, fako-fraktür tekniği (böl ve ele geçir), parçalama (chopping) teknikleri. Daha sonra irigasyon/aspirasyon ile korteks materyali temizlenir.

Lensi yerleştirme: Lensin yerleştirileceği alana (kapsül içi, sulkus) OVM uygulanarak, dokular ve arka kapsül korunur. Operasyonun ve ön kamara anatomisinin durumuna göre, cerrahın tercihin ve tecrübesine göre uygulanır: Kapsül içi, sulkus, iris fiksasyon lensleri vs. Daha sonra insizyon yerleri stromal hidrasyon ve/veya 10-0 naylon suture ile kapatılır.



Şekil 22. Fakoemülsifikasyon basamakları (A) Kornea insizyonu (B) Kapsülorektisi (C) Nükleusun kırılması (D) İntraoküler lens implantasyonu (100).

2.7.2.2.Fakoemülsifikasyon komplikasyonları: Tablo 15’te detaylandırılmıştır.

Tablo 15. Fakoemülsifikasyonun komplikasyonları (97)

Anesteziye bağlı komplikasyonlar	Retrobulber anestezi uygulanırsa; optik sinir hasarı, glob perforasyonu, retrobulber hemoraji
İntraoperatif komplikasyonlar	Retrobulber anestezi uygulanırsa; optik sinir hasarı, glob perforasyonu, retrobulber hemoraji
Erken postoperatif komplikasyonlar	• Dar ÖK • İris prolapsusu • Postoperatif üveit • Endoftalmi • Toksik anterior segment sendromu • Lens material kalıntısı • Korneal ödem, psödofak
Geç postoperatif komplikasyonlar	• Astigmatizma • Beklenmeyen refraksiyon değerleri • Posterior kapsül opasifikasyonu

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Marmara Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nin 01.03.2019 tarih ve 09.2019.252 sayılı izni ile Mart 2019 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile gerçekleştirildi.

3.1.Hasta ve Gönüllülerin Seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom polikliniğinde PAAG tanısı ile takip edilen toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci grup sadece fakoemülsifikasyon uygulanan 20 hastadan, ikinci grup ise glokom jel mikroimplant ve fakoemülsifikasyon kombine cerrahi uygulanan 16 hastadan oluştu. Ayrıca bleb iğneleme gereksinimine göre Grup 2, iki alt gruba ayrıldı. Bleb iğneleme yapılan hastalardan oluşan Grup 2a; bleb iğneleme yapılmayan hastalardan oluşan Grup 2b olarak isimlendirildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olma
- PAAG tanısı ve LOCS III sınıflamasına göre evre 2 ile 5 arasında nükleer , kortikal ve/veya posterior subkapsüler kataraktı bulunması
- Göz içi basınçlarının 21 mmHg ve/veya üzerinde olması (sadece Grup 2)
- İsveç İnteraktif Eşik Algoritması (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) ile güvenilir 30-2 veya 24-2 görme alanları (Humphrey Visual Field Analyzer [Carl Zeiss Inc., Dublin, CA]) bulunan hastalar (sadece Grup 2)

Hariç tutuma kriterleri:

- 4 diyoptriden fazla sferik kırma kusuru
- Glokom dışında bilinen herhangi bir oküler hastalığı (üveit, optik sinir veya retina hastalıkları vb) olan hastalar
- Daha önce oküler cerrahi geçirmiş hastalar
- Katarakt haricinde oküler medya opasitesi bulunan hastalar
- Gonyoskopide dar (Shaffer Grade 1) veya kapalı açılı (Shaffer Grade 0) hastalar
- Çalışma sırasında veya son üç ayda perioküler steroid kullanımı hikayesi olan hastalar
- GİB'i etkileyebilecek sistemik herhangi bir ilaç kullanan ya da ölçüm metodlarından herhangi birine uyum sağlayamayan hastalar

3.2.Hastaların Klinik Değerlendirilmeleri

Hastaların antiglokomatöz tedavileri, operasyondan bir hafta önce kesildi. Hastalar işlem öncesi ve işlem sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay oftalmolojik olarak değerlendirildi. Bazı hastaların değerlendirme süreleri maksimum 6 ayla sınırlı kalıp; bazı hastaların ise 6 aydan uzun takip süreleri oldu. Tüm hastalara preoperatif detaylı göz muayenesi yapıldı. Tüm hastaların EİDGK'leri Snellen görme keskinliği (GK) eşeli ile değerlendirilerek, istatistiksel karşılaştırma için Snellen GK değerleri LogMAR değerlerine çevrildi. Tüm hastalara biyomikroskopik detaylı ön segment muayenesi ve gonyoskopi yapıldı. Daha sonra tropikamid (Tropamid %1, Bilim İlaç, Türkiye) ve fenilefrin hidroklorür (Mydfrin % 2.5, Alcon, İsviçre) ile pupil dilatasyonu sağlanarak lens muayenesi ve katarakt durumu değerlendirildi. SKK ölçümü (Tomey, Ultrasonic Pachymetry, SP-3000, Almanya) rutin olarak tüm hastalara yapıldı. Goldmann applanasyon tonometrisi (Haag-Streit, İsviçre) ile tüm hastaların GİB'leri 3'er kez ölçülerek ortalama GİB değerleri kaydedildi. Goldmann applanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü öncesi göze %0.5 propakain (Alcaine % 0.5, Alcon, İsviçre) ile fluorescein (Fluorescein 500 mg/ml, Pharmargus, Türkiye) karışımı uygulandı. Tüm hastalara optik sinir, nöroretinal

kenar ve retina gangliyon hücre aksonlarının değerlendirilmesi için RSLT ve GHK taraması (RTVue - 100 5.1 fourier-domain OCT - Optovue Inc., Fremont, CA, ABD) yapıldı. Volk 66D lens yardımı ile detaylı dilate fundus muayenesi yapıldı, c/d oranları kaydedildi. Postoperatif 1. gün ve 1. haftada applanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Postoperatif 1. ay, 3. ay ve 6. ayda applanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, EİDGK değerlendirilmesi, optik sinir, nöroretinal kenar, RSLT ve GHK değerlendirilmesi, ön ve arka segment değerlendirilmesi yapıldı, c/d oranları kaydedildi. 6. ayda Grup 2'ye 24-2 GA değerlendirilmesi uygulandı. Aynı zamanda hastaların intraoperatif ve postoperatif komplikasyon takibi yapılarak kaydedildi.

Tam başarı, herhangi bir antiglokomatöz medikasyona gerek duyulmaksızın 6. ayda GİB değerlerinin preoperatif GİB değerlerine göre $> \%20$ azalması olarak tanımlandı. Kısmi başarı ise, 6. ayda GİB değerlerinin antiglokomatöz ilaçlarla veya ilaçsız preoperatif GİB değerlerine göre $> \%20$ azalması olarak tanımlandı.

6 ay içerisinde medikasyonlu GİB > 21 mmHg ve fibrozis nedeniyle bleb iğneleme gereksinimi, bleb iğneleme endikasyonu olarak tanımlandı. Bleb iğneleme gerekmesi durumunda hasta ameliyathanede steril koşullarda hazırlanarak işlem gerçekleştirildi.

3.3.Ön Kamara Örneği Alma Prosedürü

Ön kamara örnekleri operasyona başlarken, kontaminasyonu engellemek açısından özel bir dikkatle, 27 gauge tüberkülin şırıngası kullanılarak limbal parasentez bölgesinden 50-200 μ L HA çekildi. Numuneler maksimum 2 saat içerisinde biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Ependorf alındıktan sonra -20 derece buzdolabında donduruldu, daha sonra çalışma esnasına kadar -80 derece buzdolabında saklandı. Numuneler toplam 3 molekül (SPARC, MCP-1, TSP-2) için çalışıldı. Molekül seviyelerini tespit etmek için MCP-1 ELISA (Enzim bağlı immün assay) Kit, Human TSP-2 Quantikine ELISA Kit ve Human SPARC Quantikine ELISA Kit kullanılmıştır. Bu testler üç kez tekrarlanarak kantitatif ölçümleri elde edildi.

3.4.Fakoemülsifikasyon Prosedürü

Hastalar lokal anestezi (subtenon anestezi) ile operasyona hazırlandı. Tüm hastalara operasyon öncesi 45 dakika arayla 3'er kez 10 mg/ml tropikamid (Tropamid %1 Forte, Bilim İlaç, Türkiye), 25 mg/ml fenilefrin (Mydfrin %2.5 5 ml, Alcon, Friborg, İsviçre), 0.01 g/ml siklopentolat hcl (Sikloplejin %1, Abdi İbrahim, Türkiye) topikal damlaları uygulandı. Saat 3 ve 9 hizasında, 1.8 mm boyutunda saydam korneal insizyonlar açıldı. İntrakamaral anestezi miktarı hastanın ön kamara özelliklerine göre ve cerrahın seçimine göre 0.2 ml adrenalin (1 mg/ml), 0.2 ml lidokain (Jetokain Simplex 20 mg/ml, ADEKA, Türkiye), 0.1 ml BSS karışımı uygulanarak pupil dilatasyonu ve lokal anestezi sağlandı. Kistotom yardımıyla kapsül flebi oluşturularak, mikroforseps yardımıyla kapsüloreksis tamamlandı. Daha sonra saat 12 hizasından 2.4 mm saydam korneal insizyonu ile ana giriş açıldı. Açılan bu girişten hidrodiseksiyon ve hidrodelinasyon yapılarak lensin hareketi izlendi. Fakoemülsifikasyon ile lens parçalanarak alındı. OVM kapsül içine verildi, daha sonra 2.8 mm boyutundaki bıçakla genişletilen ana girişten lens implantasyonu gerçekleştirildi. OVM temizlendikten sonra ön kamaraya 0.1 cc sefuroksim (Aprokam 50 mg, Thea Pharma, Clermont-Ferrand, Fransa) enjeksiyonu uygulandı. Girişler stromal hidrasyonla kapatıldı, sunkonjonktival dexametazon (Dekort 8 mg/2 ml, Deva, Türkiye) enjeksiyonu uygulanarak operasyona son verildi.

Topikal moksifloksasin (Vigamox %0.5, Novartis, Basel, İsviçre), ve topikal prednizolon asetat (Pred Forte % 1, Allergan INC, Dublin, İrlanda) ilaçlar bir hafta süreyle günde dört kez; topikal nepafenak (Nevanac %0.1, Novartis, Basel, İsviçre) günde üç kez olacak şekilde tedavisi düzenlendi. Topikal prednizolon asetat bir haftadan sonra, ikinci hafta günde üç kez; üçüncü hafta günde iki kez; dördüncü hafta günde 1 kez uygulanarak bir ayda kesildi.

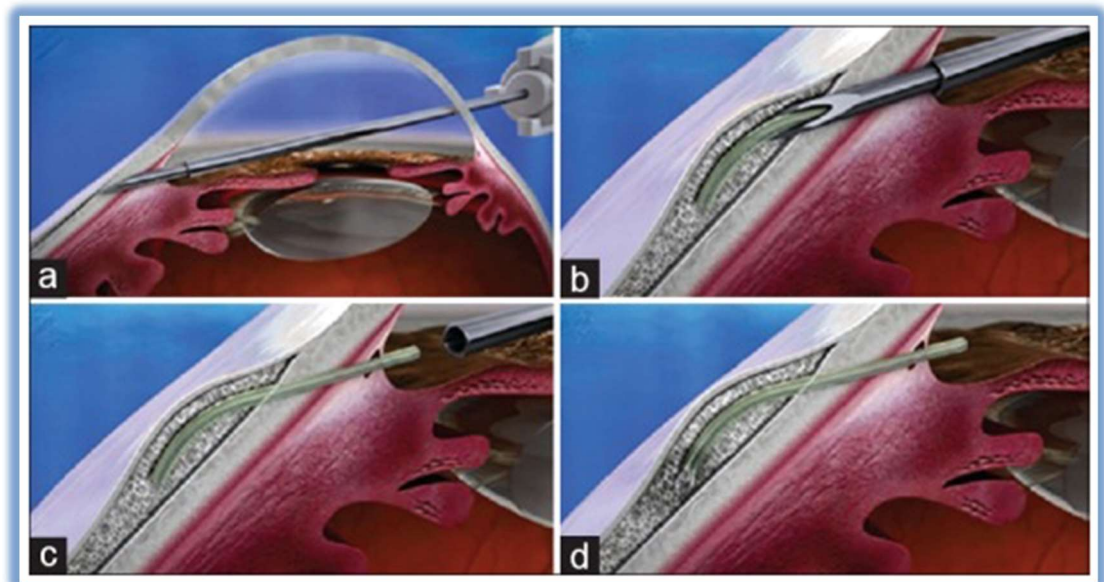
3.5. XEN İmplantasyon Prosedürü

Çalışmamızda Grup 2'ye dahil olan hastalarımıza, fakoemülsifikasyon işlemi tamamlandıktan ve İOL implante edildikten sonra, OVM irigasyon ve aspirasyon ile temizlenmeden önce ön kamaraya 0.10 mg/ml karbakol (Miostat %0.01, Alcon, Fribourg, İsviçre) uygulanarak miyozis sağlandı. Daha sonra glokom jel implantın yerleştirilme aşamasına geçildi.

Glokom jel implantasyonunun uygulanma aşamaları sıralanabilir:

- Kaliper ile limbustan 3mm distale iki işaretleme yapılır ve 0.2 mg/ml MMC işleminden önce konjonktiva altına uygulandı:
Sol göz için yaklaşık saat 10 – 11 hizasına,
Sağ göz yaklaşık saat 01 – 02 hizasına.
- Hedef alanda (superonazal) hidrodiseksiyon ile konjonktivanın serbest ve mobil olmasını sağlandı.
- Goniylens ile ön kamara açısının açık olduğunu kontrol edildi.
- Enjektörün ön kamaraya ilerleyeceği insizyon noktası belirlendi (genişlik 1.4-1.8mm).
- Ana insizyonun limbusun ≥ 1.0 mm önünde / üstünde, hedef kadran ile aynı çizgisel hizada olmasına dikkat edilmelidir. Parasentezin limbusun 0.9 – 1.0 mm önünde / üstünde olmasına ve insizyon yerine 45°- 60° uzaklıkta olmasına dikkat edilmelidir.
- Ön kamaraya kohezif OVM uygulandı ve parasenteze fiksasyonda kullanacağımız vera hook yerleştirildi.
- XEN enjektörü ana insizyon yerinden ilerletildi. Enjektör yakası insizyon yerinden geçerken direnç ile karşılaşılabilir. Enjektörün yere paralel olacak şekilde hafifçe aşağıya itilmesi geçişi kolaylaştırabilir.

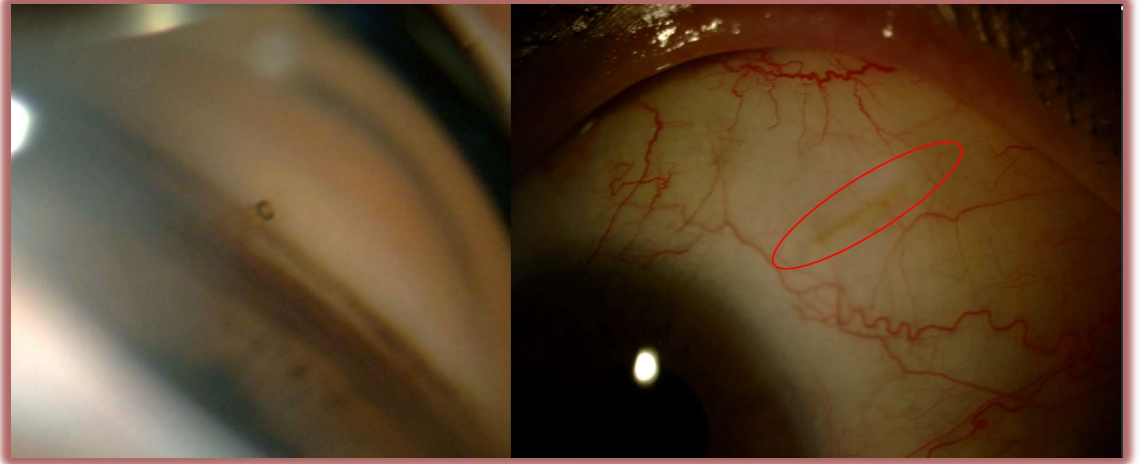
- XEN enjektörü ön kamara içerisinde hedef kadrana doğru ilerletildi ve enjektör ucu açığa yerleştirildi. Açığa girildikten sonra yavaş, devamlı ve saat 12'ye doğru hafif rotasyon yaparak skleranın içerisine ilerletildi. Çıkış noktasının limbustan $3\text{mm} \pm 0.5\text{mm}$ uzaklıkta olduğu kontrol edildi. Çıkış yeri uygun değilse enjektör ön kamaraya geri çekilerek işlem tekrarlanır.
- İğne ucu görünür hale gelene kadar skleradan ilerletildi. Rotasyon manevrası konjonktivanın jel implant tarafından zedelenmesini önler ve dirençsiz yerleşmesi için konjonktiva altında boşluk oluşmasını sağlar.
- Piston ilerletilirken enjektör yakası TA ile devamlı temasta kalmalıdır. Piston ilerletildiğinde ilk yarısı, 3mm'lik subkonjonktival alana giren kısmı olup; ikinci yarısı transskleral bölgede kalan kısımdır. Piston, enjektör kızağında en öne itildiğinde, enjektörün içinde halen 1 mm implant bulunmaktadır ve enjektör geriye çekilirken bu kısım ön kamarada kalır. Şekil 23'te glokom jel implant prosedürü şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 23. Glokom jel implant prosedürü (A) Ön kamarada enjektör ucunun açığa yönelmesi (B) Subkonjonktival alana ulaşılınca implantı yerleştirilmesi (C) İmplant yerleştirildikten sonra enjektörün geri çekilmesi (D) Yerleştirilmiş implantın subkonjonktival alandan ön kamaraya doğru görünümü (25)

- Piston tamamen geri çekildikten sonra ön kamaradan OVM uzaklaştırıldı. Ön kamaraya BSS verilerek bleb çalışır hale getirilince, irrigasyona cevap olarak belirgin bir bleb oluştuğu görüldü.

Topikal moksifloksasin (Vigamox %0.5, Novartis, Basel, İsviçre), ve topikal prednizolon asetat (Pred Forte % 1, Allergan INC, Dublin, İrlanda) ilaçlar bir hafta süreyle günde dört kez; topikal nepafenak (Nevanac %0.1, Novartis, Basel, İsviçre) günde üç kez olacak şekilde tedavisi düzenlendi. Topikal prednizolon asetat bir haftadan sonra, ikinci hafta günde üç kez; üçüncü hafta günde iki kez; dördüncü hafta günde 1 kez uygulanarak bir ayda kesildi. Postoperatif dönemde oküler masajla GİB>21 mmHg olan hastalara antiglokomatöz ilaç eklendi. Hala yetersiz olan GİB kontrolü durumlarında, gerektiğinde ek cerrahi işlem (bleb iğneleme) uygulandı. Şekil 24'te Grup 2'deki hastalarımızdan alınan jel implantın görünümü verilmiştir.



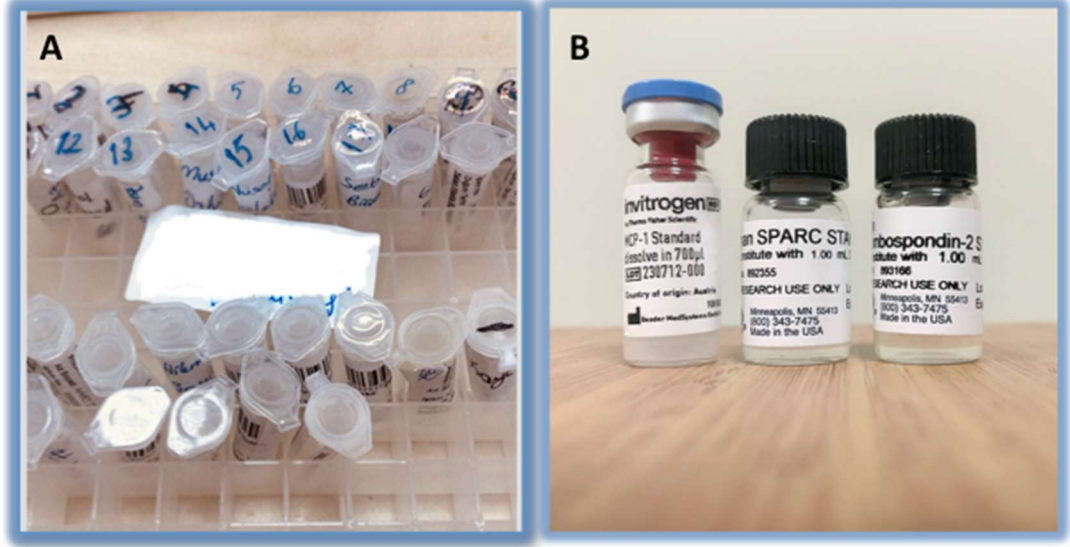
Şekil 24. Çalışma hastalarımızın intraoperatif ve postoperatif görünümü (A) Jel mikroimplantın gonyoskopi ile açıda görünümü (B) Süperonazal sunkonjonktival alanda implantın görünümü (kırmızı çember ile belirtilmiştir)

Bleb iğneleme gerekmesi durumunda hasta ameliyathanede steril %5 povidon iyodür ile göz çevresi temizlendikten sonra, göz kapaklarına steril bir spekulum yerleştirildi. %0.01 konsantrasyonda hazırlanmış 0.1 ml MMC (MISINTU 20 mg flakon, Onko&Koçsel, Türkiye) ve 0.05 ml lidokain (Jetokain

Simplex 20 mg/ml, ADEKA, Türkiye) 27 gauge steril insülin enjektörü ile limbusun 8 mm gerisinden subkonjonktival enjekte edildi ve başka bir 27 gauge steril insülin enjektörü ile subkonjonktival alana girildi, jel implanta ulaşana kadar subkonjonktival alanda ilerletildi. İğne ucu ile implantın etrafındaki fibrotik bantlar serbestleştirildi ve implant çevresindeki adezyonlar ayrıldı. Aköz akım gözlenene kadar iğne küçük manevralar ile hareket ettirilerek, kapsül serbestleştirildi. Seidel testi ile olası sızıntı kontrol edildi, her şey yolundaysa işleme son verildi.

3.6.Ön Kamara Örneğinin Biyokimyasal Analizi

2018 -2020 tarihleri arasında ameliyathane koşullarında enjektör ile alınan 50-200 µL aralığında HA numuneleri merkez biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı (Şekil 3.1). Numuneler ependorf alındıktan sonra -20 derece buzdolabında donduruldu daha sonra çalışma esnasına kadar -80 derece buzdolabında saklandı. Çalışmadan önce toplanan numuneler yeniden -20 derece buzdolabına alındı. Çalışma esnasında oda ısısına gelene kadar örnekler bekletildi. MCP-1, SPARC ve TSP-2 ölçümleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) (PR 4100 BioRad, ABD) yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA, antijen antikör kompleks oluşumunu ölçmek için antikora bağlanmış bir enzim işareti kullanılmasına dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Sırasıyla MCP-1, SPARC ve TSP-2 çalışmaları yapıldı. Kullanılmadan önce tüm reaktifler ve numuneler oda sıcaklığına getirildi. MCP-1, SPARC ve TSP-2'nin çalışmada kullanılan antikörleri Şekil 25'te gösterilmiştir.

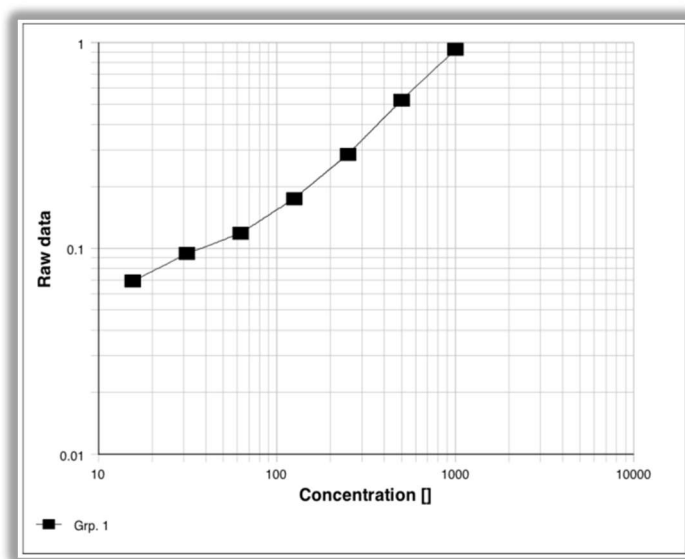


Şekil 25. Numuneler ve antikorlar (A) -80^0 'de saklanan HA numuneleri (B) ELISA testinde kullanılan antikorlar (soldan sağa MCP-1, SPARC, TSP-2)

MCP-1 analizinde önce poliklonal anti human MCP-1 antikorlu ile kaplanmış mikrotipler yıkandı. Daha sonra standartlar, kalite kontroller ve örnekler ve ardından konjugat bu poliklonal anti human MCP-1 antikorlu ile kaplanmış mikrotiplerde iki saat inkübe edildikten sonra yeniden yıkandı. Kalan konjugat, substrat solüsyonu ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon asidik bir solüsyon eklenerek durdurulduktan sonra oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm 'de ölçüldü. Ölçülen absorbans MCP-1 konsantrasyonu ile orantılıdır. Değerleri bilinen standartların konsantrasyonlarına denk gelen absorbans değerleri ile bir kalibrasyon eğrisi ve denklemi oluşturuldu. Bu denklem ile hasta ve kontrollerin değerleri hesaplandı. Asidik solüsyon eklendikten sonraki sarı renkli ürünler Şekil 26'da; kalibrasyon eğrisi Şekil 27'de gösterilmiştir.



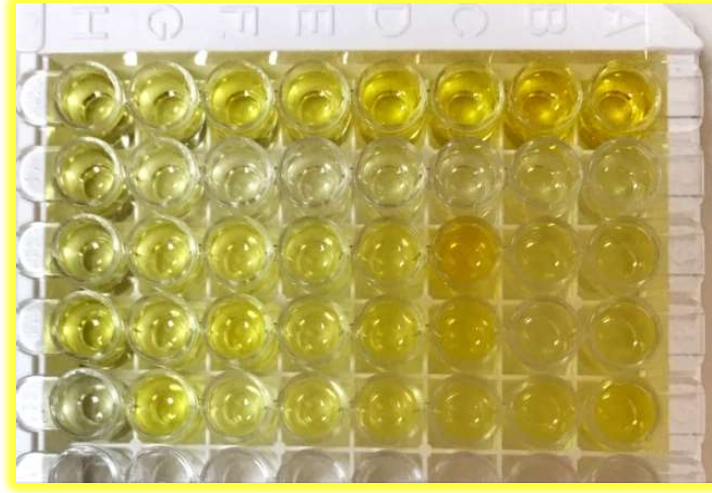
Şekil 26. MCP-1 ELISA Kit analiz



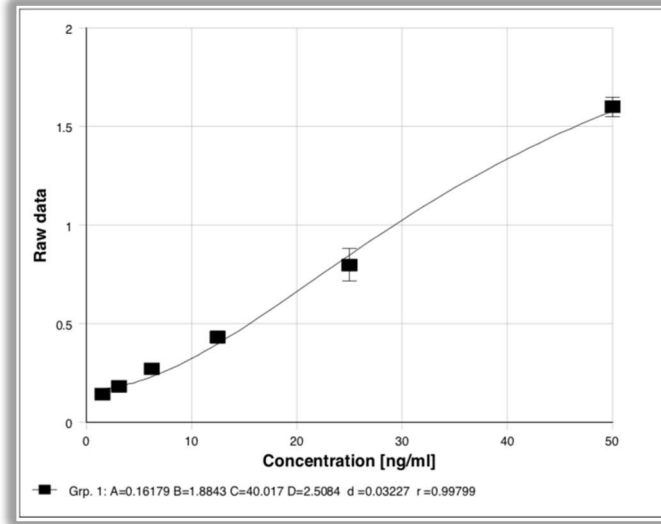
Şekil 27. MCP-1 absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrisi

SPARC analizinde standartlar ve örnekler poliklonal anti human SPARC antikoru ile kaplanmış mikropalak kuyucuklarında üç saat inkübe edilip, ikinci yıkamanın ardından soğuk olarak SPARC konjugat eklendi. Bir saatlik inkübasyon süresinin ardından yıkanarak bağlanmayan konjugatlar atıldı. Kalan konjugat substrat solusyonu ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon asidik bir solüsyon eklenerek

durdurulduktan sonra, oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm’de ölçüldü. Ölçülen absorbans SPARC konsantrasyonu ile orantılıdır. Değerleri bilinen standartların konsantrasyonlarına denk gelen absorbans değerleri ile bir kalibrasyon eğrisi ve denklemi oluşturuldu. Bu denklem ile hasta ve kontrollerin değerleri hesaplandı. Asidik solüsyon eklendikten sonraki sarı renkli ürünler Şekil 28’de; kalibrasyon eğrisi Şekil 29’da gösterilmiştir.



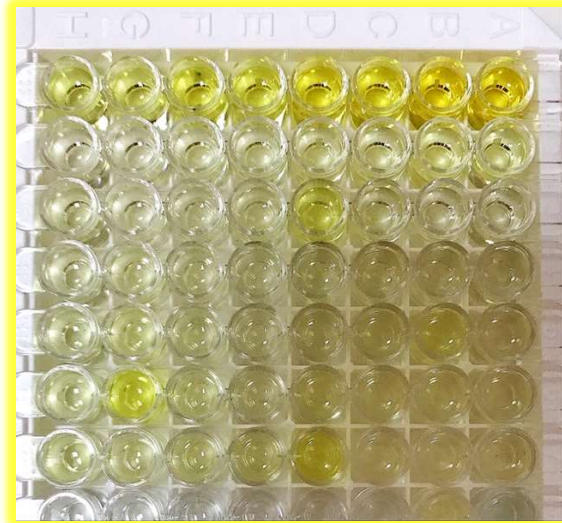
Şekil 28. SPARC ELISA Kit analizi



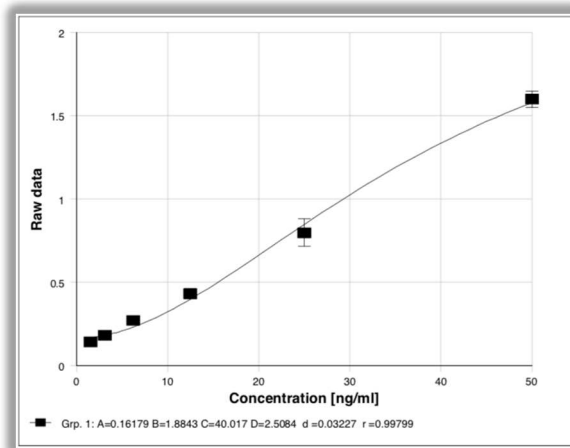
Şekil 29. SPARC absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrisi

TSP-2 analizinde standartlar ve örnekler poliklonal anti human TSP-2 antikoruna ile kaplanmış mikropalak kuyucuklarında iki saat inkübe edilip, ikinci

yıkamanın ardından TSP-2 konjugat eklendi. İki saatlik inkübasyon süresinin ardından yıkanarak bağlanmayan konjugatlar atıldı. Kalan konjugat substrat solusyonu ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon asidik bir solüsyon eklenerek durdurulduktan sonra, oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm’de ölçüldü. Ölçülen absorbans TSP-2 konsantrasyonu ile orantılıdır. Değerleri bilinen standartların konsantrasyonlarına denk gelen absorbans değerleri ile bir kalibrasyon eğrisi ve denklemi oluşturuldu. Bu denklem ile hasta ve kontrollerin değerleri hesaplandı. Asidik solüsyon eklendikten sonraki sarı renkli ürünler Şekil 30’da; kalibrasyon eğrisi Şekil 31’de gösterilmiştir.



Şekil 30. TSP-2 Kit analizi



Şekil 31. TSP-2 absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrisi

Numunelerin 25 µL'lik kısmı ½ oranında dilüsyon ile MCP-1 analizi için; 50 µL'lik kısmı ½ oranında dilüsyon ile SPARC analizi için; 20 µL'lik kısmı ½ oranında dilüsyon ile TSP-2 analizi için kullanıldı. Hastalarımızın numune miktarlarına göre analizi gerçekleştirdik. MCP-1 36 hastanın tamamında analiz edildi. SPARC ELISA Kit 36 hastanın 23'ünde; TSP-2 ELISA Kit ise 16 hastada analiz edilebildi. Numune ½ oranında dilue edildi.

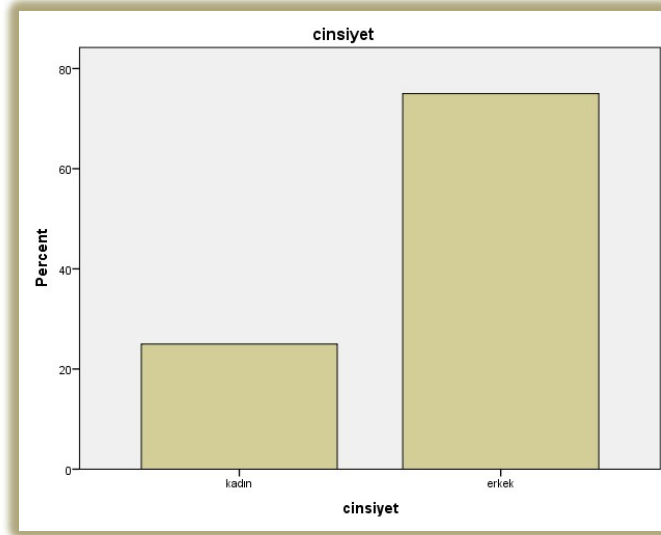
3.7.İstatistiksel Analiz

Araştırma ile elde edilen bulguların istatistiksel olarak analiz edilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 22.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışmada $p<0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Verilerin tamamlayıcı istatistiklerinde ortalama±standart sapma, yüzde değerleri kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz uygulanırken dağılımın düzenli olduğu veriler için parametrik testler; dağılımın düzenli olmadığı veriler için ise non-parametrik testler uygulandı. İki bağımsız grubun arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesinde parametrik bağımsız gruplarda t testi ve nonparametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. Bağımlı değişkenler analizi için nonparametrik Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Korelasyon analizleri için ise nonparametrik Spearman testi uygulandı. İntial analizimizde benzerlik oranı %6'dır.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Bulgular

Çalışmamızda değerlendirilen 36 hastanın demografik verileri Şekil 32, Tablo 15 ve 16'da özetlendi. Çalışma kapsamına alınan 36 hastanın yaşları 46 ile 80 yaş arasında değişmekteydi (ortalama $\pm$ SS: 66.11 $\pm$ 8.52 yaş). Hastaların 27'si (%75) erkek 9'u (%25) kadındı.



Şekil 32. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Grup 1'de yer alan 20 hastanın yaşları 46 ile 80 yaş arasında değişmekte (ortalama $\pm$ SS: 68.50 $\pm$ 8.88 yaş); Grup 2'de yer alan 16 hastanın yaşları 51 ile 76 yaş arasında değişmekteydi (ortalama $\pm$ SS: 62.12 $\pm$ 7.26 yaş). Grup 1 ve Grup 2 arasında hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Bağımsız gruplarda t testi, $p=0.06$). Grup 1'de hastaların %30'u kadın, %70'i erkek iken; Grup 2'de hastaların %18.75'i kadın, %81.25'i erkekti. Grup 1 ve 2 arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p=0.44$).

Grup 2, bleb iğneleme gereksinimine göre Grup 2a ve Grup 2b olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Grup 2a ve Grup 2b'de yer alan hastaların demografik

özellikleri ve karşılaştırılmaları Tablo 16 ve 17’de gösterildi. Grup 2a’da yer alan 5 hastanın yaşları 51 ile 71 yaş arasında değişmekte (ortalama $\pm$ SS: 62.60 ± 10.16 yaş); Grup 2b’de yer alan 11 hastanın yaşları 56 ile 76 yaş arasında değişmekteydi (ortalama $\pm$ SS: 63.36 ± 6.12 yaş). Grup 2a ve Grup 2b arasında hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Mann Whitney U testi $p=0.06$). Grup 2a ile 2b arasında cinsiyet açısından da anlamlı fark saptanmadı (Ki kare testi, $p=0.87$).

Tablo 16. Gruplara göre yaş faktörünün karşılaştırılması

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=16)	
Yaş	68.50 $\pm$ 8.88	63.12 $\pm$ 7.26	
		Grup 2a (n=6)	Grup 2b (n=10)
Yaş*		62.60 $\pm$ 10.16	63.36 $\pm$ 6.12
p^* değeri		0.85	
p değeri		0.06	

Bağımsız gruplarda t testi, Mann Whitney U Testi. Yaş: Grup 1 ve 2’nin yaş ortalamaları; Yaş*:Grup 2a ve 2b’nin yaş ortalamaları. p : Grup1 ile 2 arasındaki anlamlılık değeri; p^* : Grup 2a ile 2b arasındaki anlamlılık değeri

Tablo 17. Gruplara göre cinsiyet faktörünün karşılaştırılması

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=16)	
		Grup 2a (n=6)	Grup 2b (n=10)
Kadın	6 (%16.7)	1 (%2.8)	2 (%5.5)
Erkek	14 (%38.9)	5 (%13.9)	8 (%22.2)
Toplam (%100)	20 (%55.6)	6 (%16.7)	10 (%27.7)
p^* değeri		0.87	
p değeri		0.44	

Ki Kare Testi. p : Grup1 ile 2 arasındaki anlamlılık değeri; p^* : Grup 2a ile 2b arasındaki anlamlılık değeri

Çalışma kapsamındaki grup ve altgrupların lateralite dağılımları Tablo 18’de gösterildi. Grup 1 ile 2 arasında ve grup 2a ile 2b arasında lateralite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, sırasıyla $p=0.09$; 0.34).

Tablo 18. Gruplara göre lateralite dağılımı

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=16)	
		Grup 2a (n=6)	Grup 2b (n=10)
Sağ (%2,8)	8 (%22.22)	5 (%13.88)	6 (%16.66)
Sol (%47,2)	12 (%33.33)	1 (%2.77)	4 (%11.11)
Toplam (%100)	20 (%55.55)	6 (%16.65)	10 (%27.8)
p^* değeri		0.34	
p değeri	0.09		

Ki Kare Testi. p : Grup1 ile 2 arasındaki anlamlılık değeri; p^* : Grup 2a ile 2b arasındaki anlamlılık değeri

4.2.Klinik Bulgular

Çalışma kapsamında değerlendirilen gruplar arasındaki preoperatif klinik bulguların karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Hastalık süreleri Grup 1’de 2.70 ± 2.02 , Grup 2’de 0.66 ± 0.80 olup; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.28$). LogMAR sistemine göre hesaplanan EİDGK ortalamaları Grup 1’de 1.00 ± 0.87 , Grup 2’de 2.51 ± 7.37 olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.18$). Preoperatif GİB değerleri ortalaması Grup 1’de 18.70 ± 7.97 mmHg, Grup 2’de 22.94 ± 4.15 mmHg olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Preoperatif c/d oranları ortalaması Grup 1’de 0.54 ± 0.31 , Grup 2’de 0.63 ± 0.31 olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.37$). SKK değerleri ortalaması Grup 1’de 535.95 ± 34.63 μm , Grup 2’de 532.25 ± 25.23 μm olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.39$). 36 hastanın preoperatif kullanılan molekül sayıları 1 ile 4 arasında değişmektedir. Kullanılan

molekül sayılarının ortalaması 2.58 ± 1.29 'du. Preoperatif kullanılan molekül sayılarının ortalaması Grup 1'de 2.00 ± 1.26 , Grup 2'de 3.31 ± 0.95 olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.03$) . Preoperatif GA MD değerinin ortalaması Grup 1'de -2.96 ± 15.17 ; Grup 2'de -12.79 ± 10.35 olup; aralarında fark saptanmadı (0.17). Preop RSLT ortalama değerinin ortalaması Grup 1'de 71.38 ± 11.90 ; Grup 2'de 75.44 ± 17.77 olup; aralarında fark saptanmadı (0.69). Preop GHK ortalama değerinin ortalaması Grup 1'de 70.77 ± 8.81 ; Grup 2'de 77.50 ± 8.92 olup; aralarında fark saptanmadı (0.07). Bulgular Tablo 19'da detaylandırılmıştır.

Tablo 19. Gruplara göre preoperatif klinik bulguların karşılaştırılması

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=16)	<i>p</i> değeri
Hastalık süresi (yıl)	2.70 ± 2.02	3.19 ± 1.72	0.28
Preop EİDGK (logMAR)	1.00 ± 0.87	0.66 ± 0.80	0.06
Preop GİB (mmHg)	18.70 ± 7.97	22.94 ± 4.15	0.04
Preop c/d	0.54 ± 0.31	0.63 ± 0.31	0.37
SKK (μm)	535.95 ± 34.63	532.25 ± 25.23	0.39
Preop MS	2.00 ± 1.26	3.31 ± 0.95	0.003
Preop GA MD	-2.96 ± 15.17	-12.79 ± 10.35	0.17
Preop RSLT Ortalama (μm)	71.38 ± 11.90	75.44 ± 17.77	0.69
Preop GHK Ortalama (μm)	70.77 ± 8.81	77.50 ± 8.92	0.07

Mann-Whitney U Testi. Preop:Preoperatif, MS:Molekül sayısı (Anlamlı değerler koyu renkle belirtilmiştir)

Alt gruplar arasındaki preoperatif klinik bulguların karşılaştırılması, Tablo 20’de gösterildi. Hastalık süreleri, preoperatif EİDGK, preoperatif GİB, preoperatif c/d, SKK, preoperatif MS, preoperatif GA MD, preoperatif RSLT ve GHK değerlerine bakıldığında Grup 2a ve Grup 2b arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.05$).

Tablo 20. Altgruplara göre preoperatif klinik bulguların karşılaştırılması

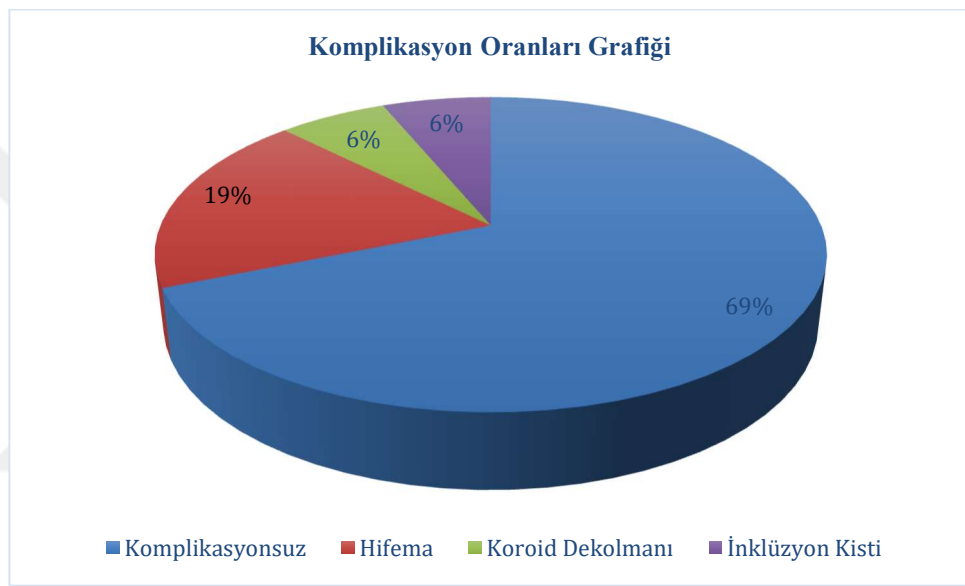
	Grup 2a	Grup 2b	<i>p</i> değeri
Hastalık süresi (yıl)	4.17±1.94	2.60±1.35	0.09
Preop GK (logMAR)	0.98±0.93	0.46±0.68	0.55
Preop GİB (mmHg)	23.50±5.68	22.60±3.24	0.59
Preop c/d	0.73±0.32	0.57±0.31	0.44
SKK (µm)	520.00±19.57	539.60±26.23	0.11
Preop MS	3.67±0.52	3.10±1.10	0.33
Preop GA MD	-15.90±12.86	-10.72±8.48	0.53
Preop RSLT Ortalama (µm)	64.00±14.73	81.17±17.34	0.26
Preop GHK Ortalama (µm)	72.10±5.02	81.10±9.45	0.17

Mann-Whitney U Testi. Preop:Preoperatif, GK:Görme keskinliği, MS:Molekül sayısı

Grup 1’deki 20 hastanın hepsi 1. gün muayenelerini tamamlarken; 1. hafta muayenesine 19 hasta katıldı. Postoperatif 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerini ise 17 kişi tamamladı. Grup 2’deki 16 hastanın hepsi 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 3. aylardaki muayeneleri tamamlarken; 1 hasta 6. ay muayenesine katılmadı.

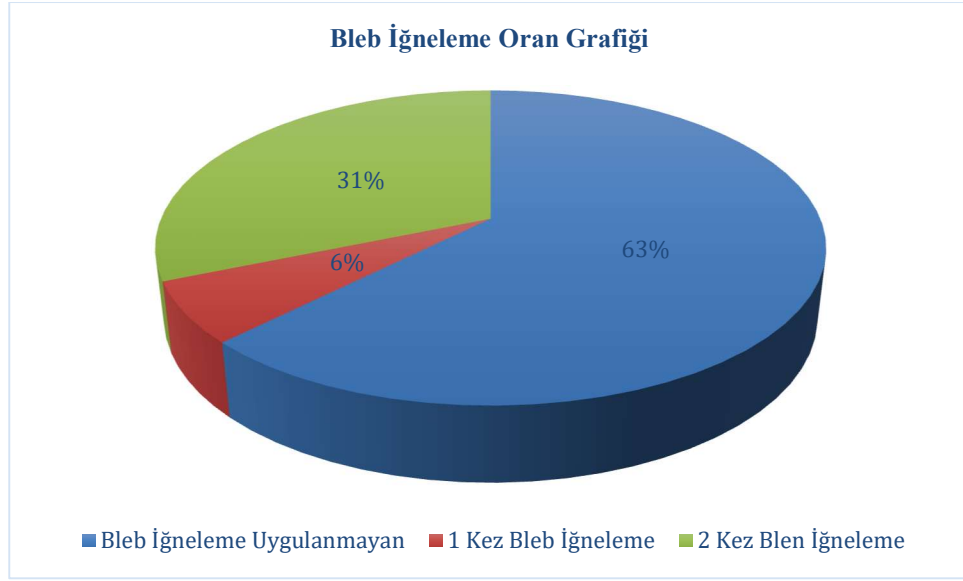
İntraoperatif olarak hiçbir hastada komplikasyon saptanmadı. Erken postoperatif dönemde Grup 1’de komplikasyon saptanmazken; Grup 2’deki 5

hastada (%13.9) komplikasyon gelişti. Kombine cerrahi uygulanan hastalardaki erken postoperatif komplikasyon oranı %31.25 olarak saptandı. Komplikasyonların %18.75'ı (n=3) hifemaydı, hepsi 1 haftadan kısa sürede medikal tedaviyle düzeldi. 1 hastada (%6.25) koroid dekolmanı gelişti; medikal tedaviyle düzeldi. 1 hastada (%6.25) inklüzyon kisti gelişti; lokal girişim uygulandı. Ayrıca 2 hastada postoperatif ilk 1 haftada ılımlı GİB yüksekliği (21 ve 22 mmHg) saptandı (%12.5). Komplikasyon oranları Şekil 33'teki grafikte verilmiştir.



Şekil 33. Grup 2'deki komplikasyon oranları grafiği

Grup 2'de yer alan 16 hastanın %37.5'ine (6 hasta) bleb iğneleme uygulandı. Bu 6 hastanın 5 tanesine (%31.25) 1 bleb iğneleme; 1 tanesine (%6.25) 2 bleb iğneleme uygulandı. Şekil 34'teki grafikte detaylandırılmıştır.



Şekil 34. Bleb iğneleme oranının grafiği

Gruplar arasındaki postoperatif GİB karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve Tablo 21’de gösterilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB değerleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir. 1. gün GİB değerleri ortalaması Grup 1’de 17.10 ± 5.45 mmHg iken Grup 2’de 10.87 ± 6.68 mmHg olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). 1. hafta GİB değerleri ortalaması Grup 1’de 15.21 ± 3.88 mmHg iken Grup 2’de 11.12 ± 6.54 mmHg olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Grup 1 ve 2’de 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.74$; 0.13 ; 0.73).

Tablo 21. Gruplara göre pre ve postoperatif GİB değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	<i>p</i> değeri
Preop GİB (mmHg)	18.70±7.97 (n=20)	22.94±4.15 (n=16)	0,04
Postop 1. gün GİB (mmHg)	17.10±5.45 (n=20)	10.87±6.68 (n=16)	0,04
Postop 1. hafta GİB (mmHg)	15.21±3.88 (n=19)	11.12±6.54 (n=16)	0.04
Postop 1. ay GİB (mmHg)	15.11±2.78 (n=17)	14.69±4.50 (n=16)	0.74
Postop 3. ay GİB (mmHg)	14.06±2.16 (n=17)	15.69±5.89 (n=16)	0.13
Postop 6. ay GİB (mmHg)	15.00±2.50 (n=17)	14.92±2.78 (n=15)	0.73

Mann-Whitney U Testi. Preop: preoperatif; postop: postoperative (Anlamlı değerler koyu renkle belirtilmiştir)

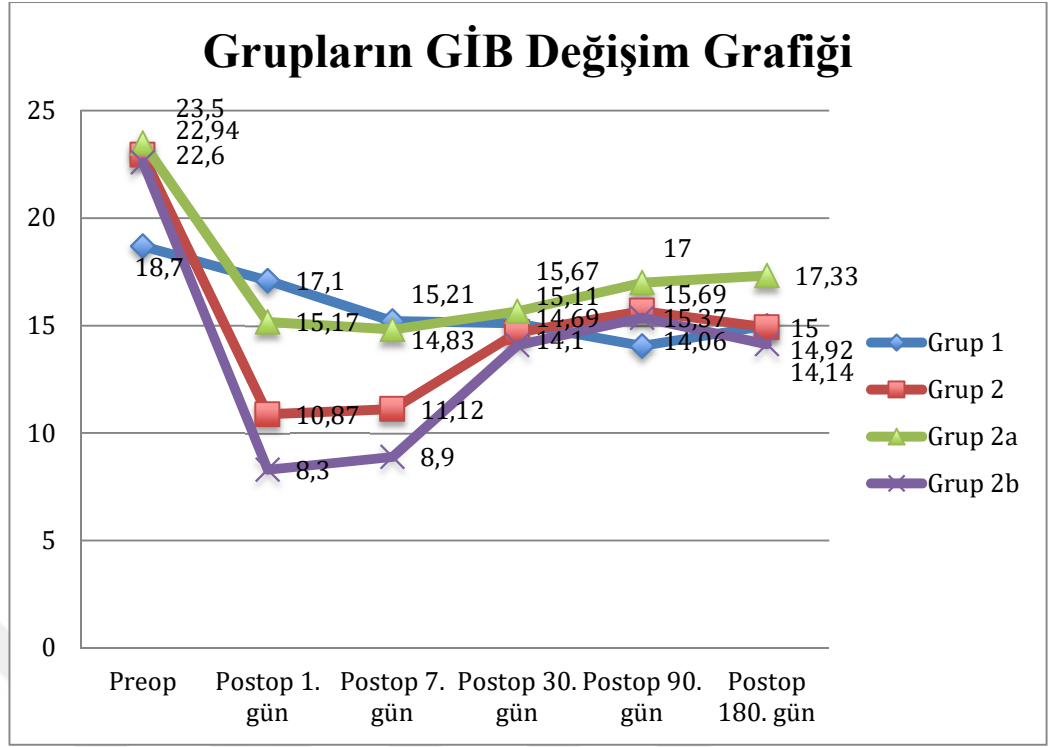
Grup 2a ve Grup 2b arasında postoperatif 1, gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterildi. 1. gün GİB değerleri ortalaması Grup 2a’da 15.17±7.65 mmHg iken Grup 2b’de 8.30±4.71 mmHg olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). 1. hafta GİB değerleri ortalaması Grup 2a’da 14.83±8.26 mmHg iken Grup 2b’de 8.90±4.33 mmHg olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Grup 2a ve 2b’de 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.58$; 0.48; 0.34). Bulgular Tablo 22 ve Şekil 35’te detaylandırılmıştır.

Tablo 22. Altgruplara göre pre ve postoperatif GİB değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 2a	Grup 2b	<i>p</i> değeri
Preop GİB (mmHg)	23.50±5.68	22.60±3.24	0.59
Postop 1. gün GİB (mmHg)	15.17±7.65	8.30±4.71	0.04
Postop 1. hafta GİB (mmHg)	14.83±8.26	8.90 ±4.33	0.04
Postop 1. ay GİB (mmHg)	15.67±6.34	14.10±3.21	0.58
Postop 3. ay GİB (mmHg)	17.00±7.95	15.37±4.10	0.48
Postop 6. ay GİB (mmHg)	17.33±6.56	14.14±2.19	0.34

Mann-Whitney U Testi. Preop: preoperative; postop: postoperative (Anlamli değerler koyu renkle belirtilmiştir)

Grup 1 ve 2'deki preoperatif ve postoperatif GİB değerleri arasındaki değişimler Wilcoxon test ile incelendi. Grup 1'deki hastaların preoperatif GİB ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.63$; 0.07 ; 0.26 ; 0.07 ; 0.22). Grup 2'deki hastaların preoperatif GİB ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay GİB değişimleri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.01$; 0.01 ; 0.01). Grup 2a'daki hastaların preoperatif ile postoperatif 1. ay GİB değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$). Grup 2b'deki hastaların preoperatif ile postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay GİB değişimleri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.005$; 0.005 ; 0.008 ; 0.008 ; 0.008). Grupların GİB değişimi Şekil 35 ve Tablo 23'te verilmiştir.



Şekil 35. Grupların GİB değişim grafiği

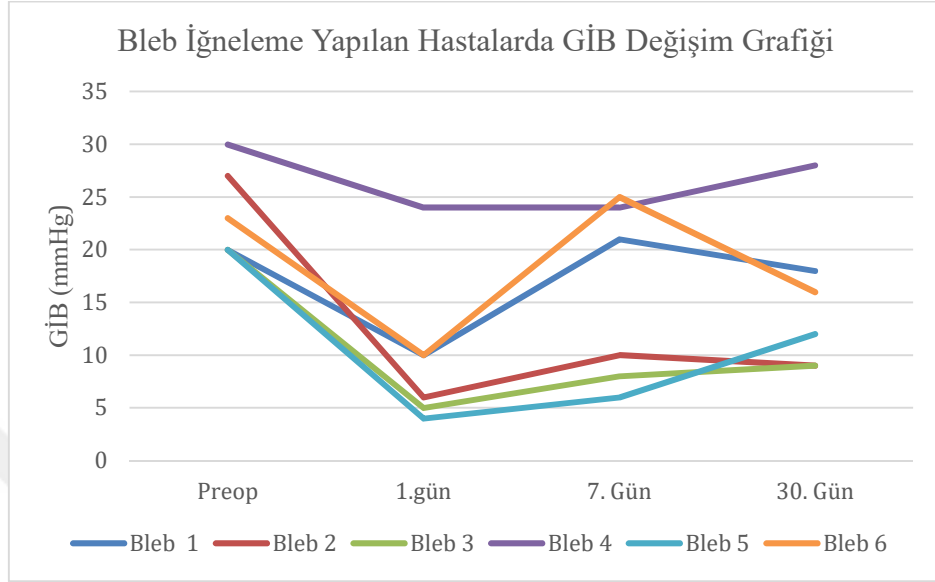
Tablo 23. Grup 1 ve 2’de pre-postoperatif GİB değişimi

Grup	Preop GİB (n=16)	Postop 1. gün GİB (mmHg) (n=16)	Postop 1. hafta GİB (mmHg) (n=16)	Postop 1. ay GİB (mmHg) (n=16)	Postop 3. ay GİB (mmHg) (n=16)	Postop 6. ay GİB (mmHg) (n=16)
Grup 1	18.70±7. 97	17.10±5.4 5	15.21±3.8 8	15.12±2.7 8	14.06±2.1 6	15.00±2.5 0
<i>p</i> değeri		0.63	0.07	0.26	0.07	0.22
Grup 2	22.93±4. 15	10.87±6.6 8	11.12±6.5 4	14.06±4.9 7	16.00±5.4 4	15.33±4.5 4
<i>p</i> [*] değeri		0.01	0.01	0.01	0.06	0.08
Grup 2a	23.50±5. 68	15.16±7.6 5	14.83±8.2 5	15.66±6.3 4	17.00±7.9 5	17.33±6.5 6
<i>p</i> ^{**} değeri		0.12	0.12	0.02	0.34	0.25
Grup 2b	22.60±3. 23	8.30±4.71	8.90±4.33	13.10±4,0 1	15.40±3.6 2	14.00±2.0 6
<i>p</i> ^{***} değeri		0.005*	0.005*	0.008*	0.008*	0.008*

Wilcoxon Signed Ranks Test. Preop:Preoperatif, Postop: Postoperatif. * $p < 0.01$; p :Grup1 ile 2 arasındaki farklılık değeri; P: Grup 1’in anlamlılık değeri; p^* : Grup 2’nin anlamlılık değeri; p^{**} : Grup 2a’nın anlamlılık değeri; p^{***} : Grup 2b’nin anlamlılık değeri (p değerleri, yer aldığı sütunun preop değer ile karşılaştırılmasıyla elde edilmiş anlamlılık değeridir) (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu rankle gösterilmiştir)

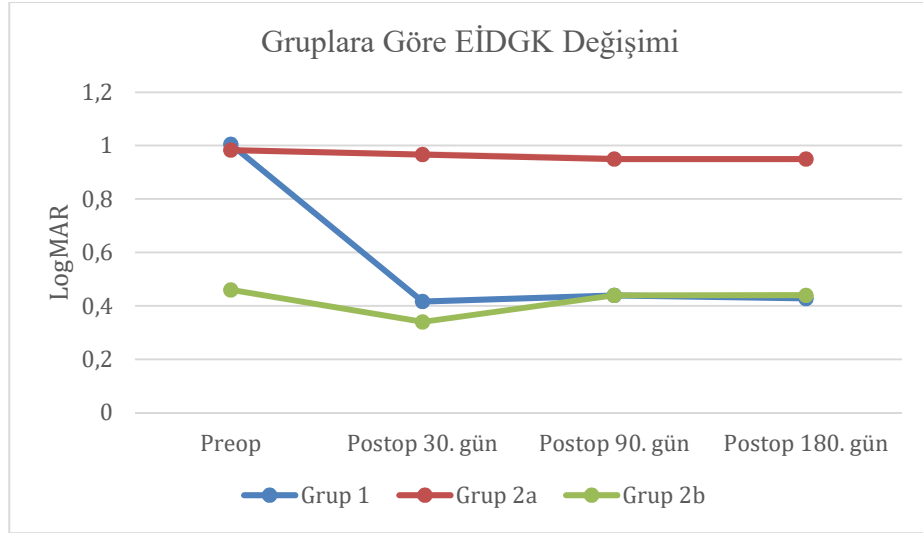
Grup 2a’da bleb iğneleme öncesi ve sonrası GİB değişimleri Wilcoxon test ile incelendi. Preoperatif GİB değerleri ortalaması 23.33±4.27 olup; postoperatif 1. gün (9.83±7.39) ve 1. ay (15.33±7.20) ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.03$; 0.03). Preoperatif GİB ile postoperatif 1. hafta GİB ortalamaları (15.67±8.59) arasında fark saptanmış olup; istatistiksel olarak

anlamli değildi ($p=0.12$). Şekil 36'daki grafikte bleb iğnelemeyle değişen GİB değerleri gösterildi.



Şekil 36. Grup 2a'nın bleb iğneleme öncesi ve sonrası GİB değişim grafiği

Çalışmadaki hastaların LogMAR'a göre preoperatif EİDGK ile postoperatif 1. ay, 3. ay ve 6. ay EİDGK takip değerleri arasındaki değişimler Wilcoxon Signed Ranks Test ile incelendi. Grup 1'deki hastaların preoperatif EİDGK değerleri ortalaması ile postoperatif 3. ve 6. ay EİDGK ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$; 0.003). Grup 2'deki hastaların preoperatif EİDGK değerleri ile postoperatif ve 1. ay, 3. ay ve 6. ay EİDGK ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2a'da yer alan hastaların preoperatif EİDGK değerleri ortalaması ile postoperatif 1. ay, 3. ay ve 6. ay EİDGK ortalamalarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Grup 2b'de yer alan hastaların preoperatif EİDGK değerleri ortalaması ile postoperatif 1. ay, 3. ay ve 6. ay GK ortalamalarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Veriler Şekil 37'deki grafikte ve Tablo 24'te detaylandırılmıştır.



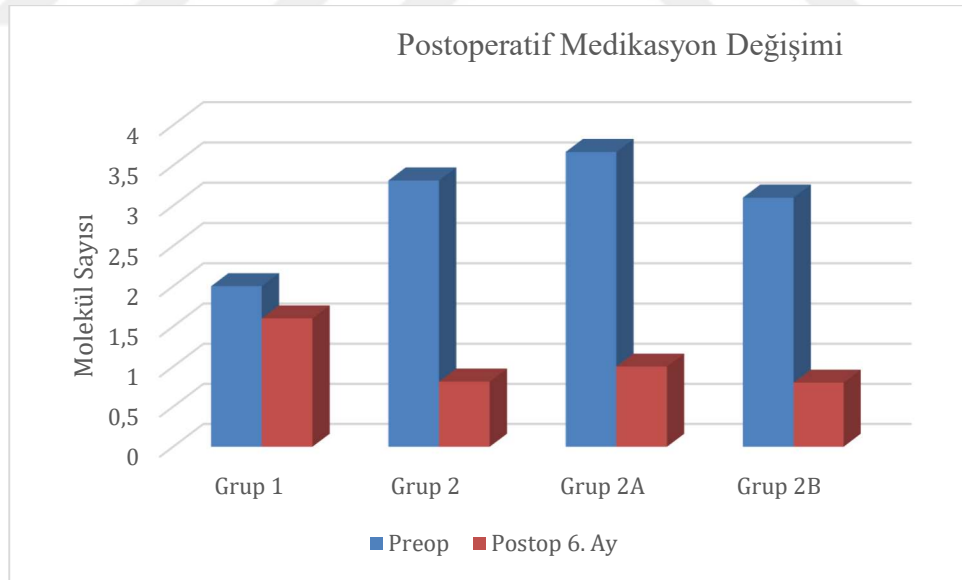
Şekil 37. Gruplara göre EİDGK değişimi

Tablo 24. Gruplarda pre-postoperatif EİDGK'lerinin karşılaştırılması

	Preop EİDGK	Postop 1. ay EİDGK	Postop 3. ay EİDGK	Postop 6. ay EİDGK
Grup 1	1.00±0.87 (n=17)	0.42 ±0.71 (n=17)	0.44±0.72 (n=17)	0.43±0.70 (n=17)
p değeri		p= 0.15	p= 0.002*	p= 0.003*
Grup 2	0.66±0.80 (n=16)	0.57±0.78 (n=16)	0.63±0.80 (n=16)	0,63±0,80 (n=15)
p değeri		0.42	0.38	0.47
Grup 2a	0.98±0.93 (n=6)	0.96±0.82 (n=6)	0.95±0.84 (n=6)	0.95±0.84 (n=6)
p* değeri		1.0	0.85	0.85
Grup 2b	0.46±0.68 (n=10)	0.34±0.70 (n=10)	0.44±0.76 (n=10)	0.44±0.76 (n=10)
p** değeri		0.20	0.26	0.35

Wilcoxon Signed Ranks Test. EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Preop:Preoperatif, Postop: Postoperatif. *p*: Grup 1 için anlamlılık değeri; *p**: Grup 2 için anlamlılık değeri; *p***: Grup 2a için anlamlılık değeri; *p****: Grup 2b için anlamlılık değeri (*p* değerleri, yer aldığı sütunun preop değeri ile karşılaştırılmasıyla elde edilmiş anlamlılık değeridir) (İstatistiksel olarak anlamlı bulgular koyu renkle belirtilmiştir)

Çalışmadaki hastaların pre ve postoperatif medikasyon sayılarının değişimi Wilcoxon Signed Ranks Test ile incelendi. Grup 1’deki hastaların kullandıkları preoperatif antiglokomatöz molekül sayıları ortalaması 2.00 ± 1.26 , postoperatif 6. ayın sonunda kullandıkları molekül sayıları ortalaması 1.60 ± 0.82 olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Grup 2’deki hastaların kullandıkları preoperatif antiglokomatöz molekül sayıları ortalaması 3.31 ± 0.95 , postoperatif 6. ayın sonunda kullandıkları molekül sayıları ortalaması 0.81 ± 1.11 olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Grup 2a’da kullanılan preoperatif molekül sayıları ortalaması 3.60 ± 0.55 , postoperatif 6. ayın sonunda kullandıkları molekül sayıları ortalaması 1.00 ± 1.22 olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Grup 2b’de kullanılan preoperatif molekül sayıları ortalaması 3.30 ± 0.055 , postoperatif 6. ayın sonunda kullandıkları molekül sayıları ortalaması 0.80 ± 1.36 olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.006$). Ameliyat sonrası medikasyondaki anlamlı değişim Şekil 38’deki grafikte gösterildi.



Şekil 38. Gruplarda pre-postoperatif molekül sayılarının karşılaştırılması

Çalışmada yer alan hastaların preoperatif c/d oranları ile postoperatif 6. ay c/d oranlarının takip değerleri arasındaki değişimler Wilcoxon Signed Ranks Test ile incelendi. Grup 1 ‘deki hastaların preoperatif (0.53 ± 0.32) ile postoperatif 6. ay

c/d oranları ortalaması (0.55 ± 0.34) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Bulgular Tablo 25’te gösterildi.

Tablo 25. Grup 1 ve 2’de pre-postoperatif c/d oranları

	Preop c/d	Postop 6. ay	<i>p</i> değeri
Grup 1	0.53 ± 0.32 (n=17)	0.55 ± 0.34 (n=17)	0.02
Grup 2	0.63 ± 0.31 (n=16)	0.63 ± 0.32 (n=15)	0.91
Grup 2a	0.72 ± 0.36 (n=5)	0.76 ± 0.34 (n=5)	0.18
Grup 2b	0.63 ± 0.29 (n=10)	0.61 ± 0.31 (n=9)	0.46

Wilcoxon Signed Ranks Test. Preop:Preoperatif, Postop: Postoperatif (İstatistiksel olarak anlamlı bulgular koyu rankle belirtilmiştir)

Grup 2 ve alt gruplarında yer alan hastaların preoperatif ile postoperatif 3. ve 6. aydaki RSLT kalınlık ortalama, superior ve inferior değerlerinin değişimi Wilcoxon Signed Ranks Test ile incelendi. Grup 2, Grup 2a ve Grup 2b’deki hastaların RSLT ortalama, superior ve inferior kalınlık ortalamalarında, preoperatif ve postoperatif 6. ay değişimlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 26’da bulgular detaylandırıldı.

Tablo 26. Grup 2’de pre-postoperatif RSLT değişiminin değerlendirilmesi

		Grup 2	Grup 2a	Grup 2b
RSLT ortalama (µm)	Preop	75.44±17.77	64.00±14.73	81.17±17.34
	Postop 6. ay	76.37±16.58	67.60±16.02	80.36±15.93
p değeri		0.59	0.28	0.25
RSLT superior (µm)	Preop	95.44±27.74	80.00±23.81	103.17±28.10
	Postop 6. ay	95.81±24.00	82.20±25.10	102.00±21.84
p* değeri		0.55	0.41	0.46
RSLT inferior (µm)	Preop	85.44±20.90	79.00±10.58	88.67±24.83
	Postop 6. ay	93.87±20.72	89.80±19.74	95.73±21.81
p** değeri		0.31	0.32	0.25

Wilcoxon Signed Ranks Test. Preop:Preoperatif, Postop: Postoperatif, *p*: RSLT ortalama için anlamlılık değeri, *p**: RSLTsuperior için anlamlılık değeri, *p***: RSLT inferior için anlamlılık değeri

Grup 2 ve alt gruplarında yer alan hastaların preoperatif ile postoperatif 3. ve 6. aylardaki GHK değerlerinin değişimi Wilcoxon test ile incelendi. Grup 2’de GHK inferior değerinin preoperatif ve postoperatif 6. ay değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p=0.02$); diğerleri anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2b’de preoperatif ile postoperatif 6. aydaki GHK GLV (Global Loss Volume) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p=0.04$); diğerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 27’de preoperatif ve postoperatif 6. ay bulguları detaylandırıldı.

Tablo 27. Grup 2’de pre-postoperatif GHK değeri değerlendirilmesi

		Grup 2	Grup 2a	Grup 2b
GHK ortalama (μm)	Preop	77.50±8.92	69.64±1.19	80.87±8,65
	Postop 6. ay	79.73±11.12	74.37±8.14	82.17±11.75
p değeri		0.44	0.59	0.40
GHK superior (μm)	Preop	77.92±9.17	69.22±2.08	82.28±8.04
	Postop 6. ay	79.10±13.85	73.46±11.22	81.66±14.64
p* değeri		0.37	0.59	0.34
GHK inferior (μm)	Preop	76.68±10.36	70.23±0.25	79.90±11.59
	Postop 6. ay	80.37±9.66	75.26±6.04	82.69±10.32
p** değeri		0.02	0.11	0.07
GHK FLV (%)	Preop	9.65±6.14	12.15±5.99	8.58±6.33
	Postop 6. ay	6.83±6.09	9.22±7.49	5.75±5.39
p*** değeri		0.17	1.00	0.13
GHK GLV (%)	Preop	22.71±9.30	30.79±2.72	18.68±8.76
	Postop 6. ay	19.31±10.38	19.31±10.38	16.83±10.52
p**** değeri		0.09	0.60	0.04

Wilcoxon Signed Ranks Test, *p*: GHK ortalama için anlamlılık değeri, *p**: GHK için anlamlılık değeri, *p***: GHK inferior için anlamlılık değeri, *p****: GHK FLV için anlamlılık değeri, *p*****: GHK GLV için anlamlılık değeri (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Grup 2 ve alt gruplarında yer alan hastaların preoperatif ile postoperatif 6. aydaki GA MD (Mean Deviation), PSD (Pattern Standard Deviation), VFI (Visual Field Index) değerlerinin değişimi Wilcoxon test ile incelendi. Grup 2, 2a ve 2b’de, preoperatif ve postoperatif 6. ay arasında MD, PSD, VFI değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bulgular Tablo 28’de detaylandırıldı.

Tablo 28. Grup 2’de preoperatif ve postoperatif 6. ay GA değişimi

		Grup 2 (n=15-14)	Grup 2a (n=5-4)	Grup 2b (n=10)
GA MD	Preop	-12.79±10.35	-14.94±14.14	-11.72±8.60
	Postop 6. ay	-12.36±12.31	-15.79±16.79	-10.98±10.84
p değeri		0.83	0.27	0.57
GA PSD	Preop	6.32±4.40	4.98±4.31	7.00±4.51
	Postop 6. ay	5.37±3.463	4.18±3.12	5.84±3.63
p * değeri		0.55	1.00	0.44
GA VFI (%)	Preop	65.60±34.01	57.00±43.65	74.44±27.75
	Postop 6. ay	64.93±39.79	52.00±52.82	77.33±28.66
p ** değeri		0.72	0.18	0.24

Wilcoxon Signed Ranks Test. Preop:Preoperatif, Postop: Postoperatif, p : GA MD için anlamlılık değeri, p^* : GA PSD için anlamlılık değeri, p^{**} : GA VFI için anlamlılık değeri

4.3.MCP-1, SPARC, TSP-2'ye Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların MCP-1, SPARC, TSP-2 değerlerinin birbiriyle ve diğer klinik değerlerle olan korelasyonları, Spearman testi ile incelendi. MCP-1 ile SPARC arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.76$, $p=0.0$); MCP-1 ile TSP-2 arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.57$, $p=0.02$); SPARC ile TSP-2 arasında ise kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.66$, $p=0.01$) varlığı saptandı. Bulgular Tablo 29'da detaylandırıldı.

Tablo 29. MCP-1, SPARC, TSP-2 değerlerinin birbiriyle ilişkisi

Tüm hastalar	MCP-1	SPARC	TSP-2
MCP-1 (n=36)	-	$r=0.76$ $p=0.00^*$	$r=0.57$ $p=0.02$
SPARC (n=23)	$r=0.76$ $p=0.00^*$	-	$r=0.66$ $p=0.01$
TSP-2 (n=17)	$r=0.57$ $p=0.02$	$r=0.66$ $p=0.01$	-

Spearman test. r: Korelasyon katsayısı. *: $p<0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

4.3.1.Gruplar Arasında Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması

Çalışmamızda yer alan 36 hastada MCP-1; 23 hastada SPARC ve 17 hastada TSP-2 molekülleri incelendi. Moleküller gruplar ve altgruplar arasında Mann-Whitney U testi ile incelendi. Grup 1'deki hastaların MCP-1 değerlerinin ortalaması 1838.11 ± 1229.70 ng/mL ve Grup 2'dekilerin ortalaması 1713.37 ± 1407.05 ng/mL olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.63$). Grup 1'deki

hastaların SPARC değerlerinin ortalaması 19.72 ± 7.82 ng/mL ve Grup 2'dekilerin ortalaması 27.24 ± 18.37 ng/mL olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.15$). Grup 1'deki hastaların TSP-2 değerlerinin ortalaması 1.46 ± 0.79 ng/mL ve Grup 2'dekilerin ortalaması 1.89 ± 1.95 ng/mL olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.63$). Bulgular Tablo 30'da detaylandırıldı.

Tablo 30. Grup 1 ve 2 arasında MCP-1, SPARC, TSP-2 karşılaştırılması

	Grup1	Grup 2	<i>p</i> değeri
	Ort. $\pm$SS (Min.-Max)	Ort. $\pm$SS (Min.-Max)	
MCP-1 (ng/mL)	1838.11 ± 1229.70 (853.70-5000.0) (n=20)	1713.37 ± 1407.05 (126.50-5000.0) (n=16)	0.63
SPARC (ng/mL)	19.72 ± 7.82 (9.52-34.79) (n=13)	27.24 ± 18.37 (16.02-76.81) (n=10)	0.15
TSP-2 (ng/mL)	1.46 ± 0.79 (0.42-2.89) (n=9)	1.89 ± 1.95 (0.80-6.27) (n=8)	0.56

Mann-Whitney U testi. Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

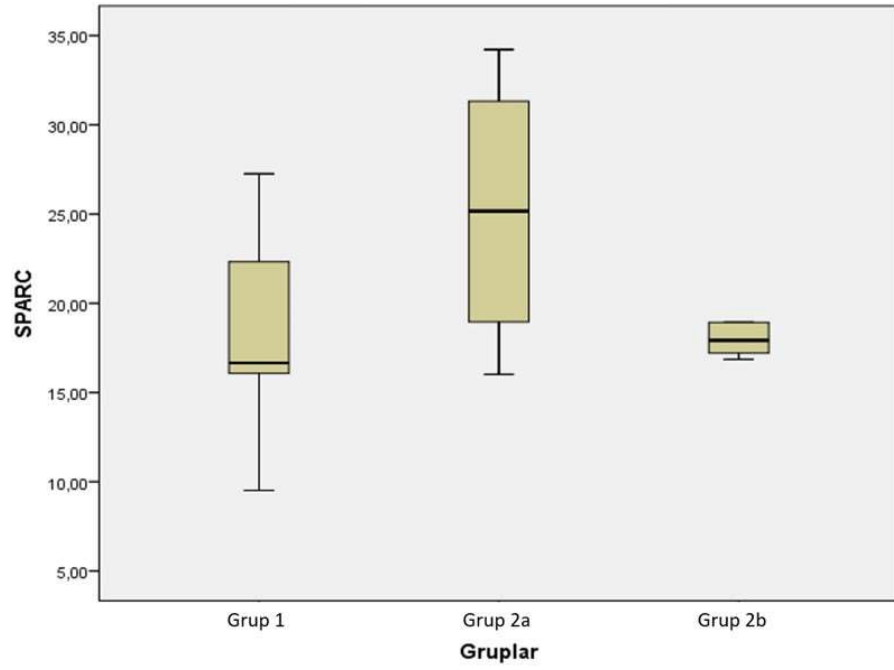
Grup 2a'daki hastaların MCP-1 değerlerinin ortalaması 1838.11 ± 1229.70 ng/mL ve Grup 2b'dekilerin ortalaması 1713.37 ± 1407.05 ng/mL olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.70$). Grup 2a'daki hastaların SPARC değerlerinin ortalaması 19.72 ± 7.82 ng/mL ve Grup 2b'dekilerin ortalaması 27.24 ± 18.37 ng/mL olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

($p=0.67$). Grup 2a'daki hastaların TSP-2 değerlerinin ortalaması 1.46 ± 0.79 ng/mL ve Grup 2b'dekilerin ortalaması 1.87 ± 1.95 ng/mL olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 31). Şekil 39'daki grafikte SPARC değerinin gruplara göre dağılımı gösterildi.

Tablo 31. Grup 2a ve 2b arasında MCP-1, SPARC, TSB-2 karşılaştırılması

	Grup 2a	Grup 2b	<i>p</i> değeri
	Ort. $\pm$SS (Min.-Max)	Ort. $\pm$SS (Min.-Max)	
MCP-1 (ng/mL)	1891.89 $\pm$ 1870.90 (422.09-5000.0) (n=6)	1782.80 $\pm$ 1200.47 (126.50 $\pm$ 5000.0) (n=10)	0.70
SPARC (ng/mL)	34.83 $\pm$ 28.50 (16.86-76.81) (n=4)	22.19 $\pm$ 6.56 (16.02 $\pm$ 34.21) (n=6)	0.67
TSP-2 (ng/mL)	2.26 $\pm$ 2.67 (0,80-6,27) (n=4)	1.51 $\pm$ 1.15 (0.84 $\pm$ 3.24) (n=6)	0.56

Mann-Whitney U testi. Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max:Maksimum (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)



Şekil 39. SPARC (nanogram) molekülünün gruplara göre dağılımı (soldan sağa sırasıyla Grup 1, Grup 2a, Grup 2b)

4.3.2. Biyokimyasal Bulgular ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyon Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü incelendiğinde; preoperatif kullanılan molekül sayısı ile MCP-1 arasında orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.36$; $p=0.03$); SPARC arasında çok kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.75$; $p=0.00$); TSP-2 arasında ise kuvvetli derecede pozitif korelasyon ($r=0.53$; $p=0.03$) saptandı. Preoperatif GİB değerleri ile SPARC arasında kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.64$; $p=0.001$). Preoperatif c/d oranları ile TSP-2 arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.75$; $p=0.00$); SPARC arasında orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.59$; $p=0.003$). Postoperatif 6. aydaki c/d oranları ile TSP-2 arasında kuvvetli ve anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.61$; $p=0.02$); SPARC arasında orta derecede ve anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.56$; $p=0.01$). SKK değerleri ile SPARC arasında orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($r=-0.53$; $p=0.009$). Korelasyon analizleri nonparametrik Spearman test ile yapılmış olup; Tablo 32’de veriler detaylandırıldı.

Tablo 32. MCP-1, SPARC, TSP-2 ile GİB, MS, c/d oranı ve SKK korelasyonu

Tüm hastalar	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSB-2 (ng/mL)
Preop MS	r=0.36 p=0.03 (n=36)	r=0.75 p=0.00 * (n=23)	r=0.53 p=0.03 (n=17)
Preop GİB (mmHg)	r=0.11 p=0.53 (n=25)	r=-0.64 p=0.001* (n=16)	r=-0.28 p=0.47 (n=9)
SKK (µm)	r=-0.15 p=0.40 (n=36)	r=-0.53 p=0.009* (n=23)	r=-0.20 p=0.45 (n=17)
Preop c/d	r=0.29 p=0.09 (n=36)	r=0.59 p=0.003 (n=23)	r=0.75 p=0.00 * (n=17)
Postop 6. ay c/d	r=0.28 p=0.12 (n=33)	r=0.56 p=0.01 (n=20)	r=0.61 p=0.02 (n=14)

Spearman korelasyon analizi. Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif, MS: Molekül sayısı.

*: $p < 0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü incelendiğinde; preoperatif RSLT kalınlık ölçümlerinin ortalama değerleri ile SPARC arasında kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.72$; $p=0.006$). Preoperatif RSLT kalınlık ölçümlerinin inferior değerleri ile SPARC arasında kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.65$; $p=0.01$). Postoperatif 3. ay RSLT kalınlık ölçümlerinin ortalama, superior ve inferior değerleri ile SPARC arasında kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.68$; $p=0.03$, $r=-0.64$; $p=0.05$, $r=-0.63$; $p=0.04$). Postoperatif 6. ay RSLT kalınlık ölçümlerinin ortalama, superior ve inferior değerleri ile SPARC arasında kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon

saptandı (sırasıyla $r=-0.68$; $p=0.003$, $r= 0.52$; $p=0.03$, $r=-0.72$; $p=0.001$). Tablo 33'te veriler detaylandırıldı.

Tablo 33. MCP-1, SPARC, TSP-2 ile RSLT bulgularının korelasyonu

Tüm hastalar	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Preop RSLT Ortalama (µm)	$r=-0.22$ $p=0.33$ (n=22)	$r=-0.72^*$ $p=0.006$ (n=13)	$r=-0.22$ $p=0.33$ (n=9)
Preop RSLT Superior (µm)	$r=-0.04$ $p=0.87$ (n=22)	$r=-0.20$ $p=0.50$ (n=13)	$r=-0.10$ $p=0.80$ (n=9)
Preop RSLT Inferior (µm)	$r=-0.16$ $p=0.48$ (n=22)	$r=-0.655$ $p=0.01$ (n=13)	$r=-0.12$ $p=0.76$ (n=9)
Postop 6. ay RSLT Ortalama (µm)	$r=-0.32$ $p=0.09$ (n=28)	$r=-0.68^*$ $p=0.003$ (n=17)	$r=-0.43$ $p=0.16$ (n=12)
Postop 6. ay RSLT Superior (µm)	$r=-0.23$ $p=0.25$ (n=28)	$r=-0.52$ $p=0.03$ (n=17)	$r=-0.44$ $p=0.15$ (n=12)
Postop 6. ay RSLT Inferior (µm)	$r=-0.32$ $p=0.10$ (n=28)	$r= 0.72^*$ $p=0.001$ (n=17)	$r=-0.30$ $p=0.34$ (n=12)

Spearman korelasyon analizi. Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif, *: $p<0.01$
(İstatistiksel olarak anlamlı verileri koyu renkle belirtilmiştir)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü incelendiğinde; preoperatif GHK kalınlık ölçümlerinin ortalama, superior, inferior değerleri ile SPARC arasında kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.66$; $p=0.01$, $r=-0.64$; $p=0.02$, $r=-0.71$; $p=0.007$); GLV ile SPARC arasında ise

kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.65$; $p=0.01$). Preoperatif GHK kalınlık ölçümlerini ortalama, superior değerleri ile TSP-2 arasında kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.71$; $p=0.02$, $r=-0.70$; $p=0.04$); GLV ile TSP-2 arasında ise kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.70$; $p=0.01$). Postoperatif 6. ayda GHK kalınlık ölçümlerinin ortalama, inferior değerleri ile SPARC arasında kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.61$; $p=0.01$, $r=-0.63$; $p=0.007$); superior değerleri ile SPARC arasında orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ($r=-0.57$; $p=0.02$); FLV, GLV ile SPARC arasında kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.70$; $p=0.002$, $r=0.63$; $p=0.01$). Postoperatif 6. ayda GHK FLV değerleri ile MCP-1 arasında ise orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.41$; $p=0.03$). Veriler Tablo 34 ve Tablo 35'te detaylandırıldı.

Tablo 34. MCP-1, SPARC, TSP-2 ile Preop GHK bulgularının korelasyonu

Tüm hastalar	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Preop GHK Ortalama (µm)	$r=-0.34$ $p=0.11$ (n=23)	$r=-0.66$ $p=0.01$ (n=14)	$r=-0.71$ $p=0.02$ (n=10)
Preop GHK Superior (µm)	$r=-0.37$ $p=0.09$ (n=23)	$r=-0.64$ $p=0.02$ (n=14)	$r=-0.70$ $p=0.04$ (n=10)
Preop GHK Inferior (µm)	$r=-0.37$ $p=0.09$ (n=23)	$r=-0.71^*$ $p=0.007$ (n=14)	$r=-0.53$ $p=0.14$ (n=10)
Preop GHK FLV (%)	$r=0.22$ $p=0.31$ (n=23)	$r=0.28$ $p=0.33$ (n=14)	$r=0.042$ $p=0.91$ (n=10)
Preop GHK GLV (%)	$r=0.32$ $p=0.14$ (n=23)	$r=0.65$ $p=0.01$ (n=14)	$r=0.70$ $p=0.04$ (n=10)

Spearman korelasyon analizi. Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif, *: $p<0.01$
(İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu rankle belirtilmiştir)

Tablo 35. MCP-1, SPARC, TSP-2 ile Postop GHK bulgularının korelasyonu

Tüm hastalar	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Postop 6. ay GHK Ortalama (µm)	$r=-0.29$ $p=0.13$ (n=28)	$r=-0.61$ $p=0.01$ (n=17)	$r=-0.41$ $p=0.19$ (n=12)
Postop 6. ay GHK Superior (µm)	$r=-0.30$ $p=0.12$ (n=28)	$r=-0.57$ $p=0.02$ (n=17)	$r=-0.27$ $p=0.39$ (n=12)
Postop 6. ay GHK Inferior (µm)	$r=-0.30$ $p=0.13$ (n=28)	$r=-0.63^*$ $p=0.007$ (n=17)	$r=-0.45$ $p=0.14$ (n=12)
Postop 6. ay GHK FLV (%)	$r=0.41$ $p=0.03$ (n=28)	$r=0.70^*$ $p=0.002$ (n=17)	$r=0.38$ $p=0.23$ (n=12)
Postop 6. ay GHK GLV (%)	$r=0.32$ $p=0.1$ (n=28)	$r=0.63^*$ $p=0.006$ (n=17)	$r=0.36$ $p=0.25$ (n=12)

Spearman korelasyon analizi. Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif, * $p < 0.01$
(İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu rankle belirtilmiştir)

Grup 2'deki hastaların MCP-1, SPARC, TSP-2 değerlerinin birbiriyle ve diğer klinik değerlerle olan korelasyonları, Spearman testi ile incelendi. MCP-1 ile SPARC arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.95$; $p=0.00$). Veriler Tablo 36'da detaylandırıldı.

Tablo 36. Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 değerlerinin birbiriyle ilişkisi

Grup 2	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
MCP-1 (ng/mL) (n=16)	-	$r=0.95^*$ $p=0.00$	$r=0.59$ $p=0.13$
SPARC (ng/mL) (n=10)	$r=0.95^*$ $p=0.00$	-	$r=0.70$ $p=0.06$
TSP-2 (ng/mL) (n=8)	$r=0.59$ $p=0.13$	$r=0.70$ $p=0.06$	-

Spearman test. R=Korelasyon katsayısı. *: $p<0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu rankle belirtilmiştir)

Grup 2’deki hastaların bilinen hastalık süreleri ile MCP-1, SPARC ve TSP-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Preoperatif kullanılan molekül sayısı ile SPARC arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.77$; $p=0.01$); MCP-1 ile arasında orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.50$; $p=0.04$). Bleb iğneleme sayısı ile MCP-1, SPARC ve TSP-2 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Veriler Tablo 37’de detaylandırıldı.

Tablo 37. Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile hastalık süresi, MS, bleb iğneleme arasındaki korelasyon bulguları

Grup 2	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Hastalık süresi (yıl)	r=0.14 p=0.61 (n=16)	r=0.31 p=0.38 (n=10)	r= 0.30 p=0.47 (n=8)
Preop MS	r= 0.50 p= 0.04 (n=6)	r= 0.77 p= 0.01 (n=10)	r=0.58 p=0.13 (n=8)
Postop 6. ay MS	r=0.32 p=0.23 (n=16)	r=0.13 p=0.73 (n=10)	r=0.04 p=0.90 (n=8)
Bleb iğneleme sayısı	r=0.16 p=0.55 (n=16)	r=0.22 p=0.54 (n=10)	r=0.05 p=0.90 (n=8)
Bleb iğneleme 1. gün GİB (mmHg)	r=0.32 p=0.54 (n=6)	r=0,32 p=0.68 (n=4)	r=0.32 p=0.68 (n=4)
Bleb iğneleme 1. ay GİB (mmHg)	r=0.55 p=0.26 (n=6)	r=0.20 p=0.8 (n=4)	r=0.40 p=0.6 (n=4)

Spearman test. r=Korelasyon katsayısı. *: $p<0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Grup 2a’da postoperatif 1. gün GİB değeri ile MCP-1 ve SPARC arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.83$; $p=0.04$; $r=1.0$; $p=0.0$). Postoperatif 1. haftadaki GİB değerleri ile TSP-2 arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=1.0$; $p=0.0$) Postoperatif 3. aydaki GİB değerleri ile SPARC ve TSP-2 arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=1.0$; $p=0.0$; $r=1.0$; $p=0.0$). Tablo 38’de bulgular detaylandırıldı.

Tablo 38. Grup 2a’da postoperatif GİB’in korelasyon bulguları

Grup 2a	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Postop 1. gün GİB	r=0.83 p=0.4 (n=6)	r=1.0* p=0.0 (n=4)	r=0.80 <i>p=020</i> (n=4)
Postop 1. hafta GİB	r=0.54 <i>p=0.27</i> (n=6)	r=0.80 <i>p=020</i> (n=4)	r=1.0* p=0.0 (n=4)
Postop 3. ay GİB	r=0.50 <i>p=0.67</i> (n=6)	r=1.0* p=0.0 (n=4)	r=1.0* p=0.0 (n=4)

Spearman korelasyon analizi. r= Korelasyon katsayısı, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif,
*: $p<0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Grup 2’deki hastaların preoperatif RSLT kalınlık ölçümlerinin ortalama değerleri ile SPARC arasında kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=0.90$; $p=0.04$). Veriler ayrıntılarıyla Tablo 39’da verildi.

Tablo 39. Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile RSLT bulgularının korelasyonu

Grup 2	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Preop RSLT Ortalama (µm)	$r=-0.25$ $p=0.52$ (n=9)	$r=-\mathbf{0.90}$ $p=\mathbf{0.04}$ (n=5)	$r=-0.40$ $p=0.6$ (n=4)
Preop RSLT Superior (µm)	$r=-0.05$ $p=0.90$ (n=9)	$r=-0.10$ $p=0.87$ (n=5)	$r=0.80$ $p=0.2$ (n=4)
Preop RSLT Inferior (µm)	$r=-0.0$ $p=1.0$ (n=9)	$r=-0.30$ $p=0.62$ (n=5)	$r=0.80$ $p=0.2$ (n=4)
Postop 6. ay RSLT Average (µm)	$r=-0.26$ $p=0.33$ (n=16)	$r=-0.51$ $p=0.13$ (n=10)	$r=-0.11$ $p=0.80$ (n=8)
Postop 6. ay RSLT Superior (µm)	$r=-0.18$ $p=0.49$ (n=16)	$r=-0.47$ $p=0.17$ (n=10)	$r=-0.02$ $p=0.95$ (n=8)
Postop 6. ay RSLT Inferior (µm)	$r=-0.29$ $p=0.27$ (n=16)	$r=-0.55$ $p=0.10$ (n=10)	$r=-0.0$ $p=1.0$ (n=8)

Spearman korelasyon analizi. R= Korelasyon katsayısı, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif, *: $p < 0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Grup 2a’da preoperatif RSLT ortalama, GHK ortalama, GHK superior değerleri ile SPARC arasında çok kuvvetli pozitif; preop GHK GLV ile SPARC arasında çok kuvvetli pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-1.0$, $p=0.0$; $r=-1.0$, $p=0.0$; $r=-1.0$, $p=0.0$; $r=1.0$, $p=0.0$). Grup 2a’da postop 3. ay RSLT superior, inferior değerleri ile SPARC arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-1.0$, $p=0.0$; $r=-1.0$, $p=0.0$). Tablo 40’da detaylandırıldı.

Tablo 40. Grup 2a’da MCP-1, SPARC, TSP-2 ile RSLT ve GHK bulgularının korelasyonu

Grup 2a	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Preop RSLT Ortalama (µm)	$r=0.50$ $p=0.67$ (n=3)	$r=-1.0^*$ $p=0.0$ (n=2)	$r=-1.0^*$ $p=0.0$ (n=2)
Postop 3. ay RSLT Superior (µm)	$r=0.50$ $p=0.67$ (n=3)	$r=-1.0^*$ $p=0.0$ (n=2)	$r=-1.0^*$ $p=0.0$ (n=2)
Postop 3. ay RSLT Inferior (µm)	$r=0.50$ $p=0.67$ (n=3)	$r=-1.0^*$ $p=0.0$ (n=2)	$r=-1.0^*$ $p=0.0$ (n=2)
Preop GHK Ortalama (µm)	$r=-0.40$ $p=0.60$ (n=4)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=3)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=3)
Preop GHK Superior (µm)	$r=-0.50$ $p=0.67$ (n=4)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=3)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=3)
Preop GHK GLV (%)	$r=0.50$ $p=0.67$ (n=4)	$r=1.00^*$ $p=0.0$ (n=2)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=2)

Spearman korelasyon analizi. R= Korelasyon katsayısı, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif,
*: $p<0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Grup 2’deki hastaların preoperatif GHK kalınlık ölçümlerinin ortalama, superior, inferior değerleri ile SPARC arasında çok kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla $r=-1.00$; $p=0.0$, $r=-1.00$; $p=0.0$, $r=-0.90$; $p=0.04$); GLV ile SPARC arasında çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.90$; $p=0.04$). Postoperatif 3. ay GHK kalınlık ölçümlerinin ortalama ve superior değerleri ile SPARC arasında çok kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla $r=0.83$; $p=0.04$, $r=-0.94$; $p=0.005$); GLV ile SPARC arasında ise kuvvetli derecede

ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.94$; $p=0.005$). Postperatif 6. ay GHK FLV değeri ile SPARC arasında kuvvetli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.62$; $p=0.05$). bulgular Tablo 41 ve 42’de detaylandırıldı.

Tablo 41. Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile preoperatif GHK bulgularının korelasyonu

Grup 2	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Preop GHK Ortalama (μm)	$r=-0.51$ $p=0.13$ (n=10)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=6)	$r=0.40$ $p=0.50$ (n=5)
Preop GHK Superior (μm)	$r=-0.58$ $p=0.01$ (n=10)	$r=-1.00^*$ $p=0.0$ (n=6)	$r=-0.40$ $p=0.60$ (n=5)
Preop GHK Inferior (μm)	$r=-0.65$ $p=0.06$ (n=10)	$r=-0.90$ $p=0.04$ (n=6)	$r=0.0$ $p=1.0$ (n=5)
Preop GHK FLV (%)	$r=0.36$ $p=0.31$ (n=10)	$r=0.49$ $p=0.33$ (n=6)	$r=-0.20$ $p=0.75$ (n=5)
Preop GHK GLV (%)	$r=0.57$ $p=0.11$ (n=10)	$r=-0.90$ $p=0.04$ (n=6)	$r=-0.40$ $p=0.60$ (n=5)

Spearman korelasyon analizi. R= Korelasyon katsayısı, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif,
*: $p<0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

Tablo 42. Grup 2’de MCP-1, SPARC, TSP-2 ile postoperatif GHK bulgularının korelasyonu

Grup 2	MCP-1 (ng/mL)	SPARC (ng/mL)	TSP-2 (ng/mL)
Postop 6. ay GHK Ortalama (µm)	r=-0.32 p=0.23 (n=16)	r=-0.51 p=0.13 (n=10)	r=-0.0 p=1.0 (n=8)
Postop 6. ay GHK Superior (µm)	r=-0.31 p=0.24 (n=16)	r=-0.42 p=0.23 (n=10)	r=-0.19 p=0.65 (n=8)
Postop 6. ay GHK Inferior (µm)	r=-0.24 p=0.38 (n=16)	r=-0.39 p=0.26 (n=10)	r=-0.02 p=0.95 (n=8)
Postop 6. ay GHK FLV (%)	r=0.45 p=0.08 (n=16)	r= 0.62 p= 0.05 (n=10)	r=0.14 p=0.74 (n=8)
Postop 6. ay GHK GLV (%)	r=0.31 p=0.24 (n=16)	r=0.51 p=0.13 (n=10)	r=-0.0 p=1.0 (n=8)

Spearman korelasyon analizi. r= Korelasyon katsayısı, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif,
*: $p < 0.01$ (İstatistiksel olarak anlamlı veriler koyu renkle belirtilmiştir)

6.TARTIŞMA

Erişkin ve ileri yaş grubu hastalığı olan PAAG'nin en sık görüldüğü yaş aralığı 40-80 olup her dekadda %26 risk artışı olduğu bilinmektedir (101). Tham ve arkadaşlarının 2013 yılında gerçekleştirdikleri sistematik meta-analize (Hierarchical Bayesian meta-regression model) göre, tüm dünyada 40-80 yaş aralığındaki nüfusta glokom sıklığı %3.4'tür. PAAG'nin prevelansı Afrika'da en yüksek olmakla birlikte; USA, gelişmekte olan ülkeler ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu yakın doğu ülkelerinde de oldukça fazla görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca 2020 yılında 76 milyonu bulan glokom prevelansının, 2040 yılında 111.8 milyon kişiye ulaşacağı belirtilmiştir. PAAG sıklığının erkeklerde 1.36 kat daha fazla olduğu söylenmiştir (8). Bizim hastalarımızın tümü PAAG tanılıydı ve erkek/kadın oranını 3/1 olarak saptadık. Çalışmamızdaki hastaların yaşları 46-87 arasındaydı. Ayrıca %78.4'ü 60 yaşın üzerindeydi.

PAAG'de tedavinin birincil amacı, hastaların yaşam süresi boyunca görmelerini korumak adına optik sinir hasarının progresyonunu önlemektir. Düşük GİB, optik sinir dejenerasyonunu yavaşlattığı kanıtlanmış, değiştirilebilir tek risk faktörüdür. İlerlemiş glokomatöz hasar, yüksek yaşam beklentisi, ek risk faktörlerinin varlığı ve hızlı progresyonun olması hedef GİB'in daha düşük olması gerekliliğini göstermektedir (13). Çalışmamızda Grup 2'deki hastaların ortalama GİB'lerini, Grup 1'deki hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Çalışmamıza dahil olan 36 PAAG hastalarının uzun süreli takipleri (en az 3 sene) vardı ve 1-4 molekül aralığında medikal tedavi alıyorlardı. Çalışmamızda ilaçsız takip ettiğimiz hastamız yoktu fakat medikal tedaviye uyumundan şüphe ettiğimiz hastalarımız mevcuttu. Grup 2'deki hastaların preoperatif kullandıkları molekül sayısının ortalaması, Grup 1'dekine göre fazlaydı; bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu farktan da anlaşılabileceği gibi maksimum medikasyonla GİB'leri yüksek seyreden ve/veya progresyon saptadığımız PAAG'lu 16 hastamıza jel mikroimplant ve fakoemülsifikasyon kombine cerrahisi uyguladık.

PAAG'nin altın standart cerrahi yöntemi olarak kabul edilen trabekülektomide karşılaşılan komplikasyonları azaltmak adına yeni cerrahi girişimler düşünülmüş olup; daha güvenli ve daha az invaziv şekilde GİB'i

azaltmayı amaçlayan cihazla güçlendirilmiş MIGS geliştirilmiştir. Dünyada en çok tercih edilen MIGS, 2016 yılında FDA tarafından onaylanan, subkonjonktival drenaj sağlayan jel glokom mikroimplantı oldukça popüler hale gelmiştir. Çalışmamızda da bu implant modelinde GİB azalması ve klinik etkinlik, geleneksel yöntemle göre daha az olduğu için, genel olarak hafif ve orta derecede PAAG'si olan hastaları hedef almaktadır (102). Biz de çalışmamızda maksimum antiglokomatöz tedaviyle GİB değerleri 20 ile 30 mmHg arasında olan yani %30 GİB düşüşünden fayda görebilecek PAAG hastalarını dahil ettik. Lavia ve arkadaşlarının 2017'de yayımlanan sistematik literatür taramasında MIGS (Trabectome, iStent, Excimer Laser Trabeculotomy, iStent Supra, CyPass, XEN, Hydrus, FugoBlade, Ab interno canaloplasty, Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy) değerlendirmesi yapılmıştır. 3,069 çalışma, 21 vaka serisi olmak üzere toplam 2,928 göz içeren geniş çaplı bir araştırma yapılmıştır. MIGS cerrahisi hem antiglokomatöz ilaç kullanımını azaltmada etkili bulunmuş, hem de iyi bir güvenlik profili oluşturmuştur (103). Agarwal ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımlanan, Tıbbi Teknoloji Değerlendirme Programı (Medical Technology Evaluation Programme) için Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence) gerekliliklerine uygun olarak yürütülmüş, 2005-2016 arasındaki çok sayıda veri tabanını kullanan sistematik bir literatür çalışmasının sonuçları mevcuttur. MIGS (iStent, CyPass, XEN, Hydrus) ile klasik cerrahi yöntemleri (trabekülektomi, EX-PRESS ile güçlendirilmiş insizyonel cerrahi) verileri karşılaştırılmıştır. En fazla GİB düşüşüyle trabekülektominin özellikle orta ve ileri glokom tanılı hastalar için etkili yöntem olduğunu ortaya koysalar da, minimal travmatik, minimal invaziv ve ciddi komplikasyonların görülmediği MIGS erken-orta dönem PAAG hastaları için oldukça yeterli bir yöntem olarak bulunmuştur (26).

Hastalarımızın hiçbirinde, intraoperatif komplikasyon gerçekleşmedi. Grup 2'deki 16 hastamızın 5'inde (%31,25) postoperatif komplikasyon gelişti ve hepsi medikasyonla düzeldi. En sık görülen komplikasyon %18.75 oranında gerçekleşen hifemaydı; 1. haftanın sonunda hepsi medikasyonla geriledi ve ek müdahaleye gerek kalmadı. 1 hastada medikasyonla gerileyen koroid dekolmanı; 1 hastada ise mikroskop başında minimal müdahale ile düzelen inklüzyon kisti meydana geldi.

Postoperatif erken dönemde 2 hastada (%12,5) ılımlı GİB yüksekliği (21 ve 22 mmHg) saptandı.

Buffault ve arkadaşlarının 2020’de yayımlanan retrospektif çalışmalarında, 2017-2018 arasında glokom jel implant uygulayarak ve 6 aylık takiplerini yaptıkları erken-orta düzeyde primer ve sekonder açık açılı glokom (psödoeksfolyatif glokom, pigmenter glokom, yüksek miyopik glokom) hastaların sonuçlarını değerlendirmişlerdir. %79’u PAAG tanılı olan 97 hastanın 107 gözünün %73’üne sadece XEN jel implant uygulanırken geri kalanına fakoemülsifikasyon ile birlikte kombine cerrahi uygulanmıştır. Başlangıçta GİB ortalamaları 20.4 ± 1.0 mmHg olup, hiçbir hastada intraoperatif komplikasyon saptanmamış, ortalama %24.4’lük GİB düşüşü sağlanmış, her iki grupta da medikal tedavi anlamlı düzeyde azalmıştır. 6 aylık süreçte glokoma bağlı ikinci müdahale gerekmemiş, aynı veya daha az medikal tedavi ile başarı oranı %67.2 olarak saptanmıştır. En fazla görülen komplikasyon %16.8 oranıyla GİB yükselmesi (> 30 mmHg) olmuştur. Bunu takip eden komplikasyonlar yanlış pozisyon veya açılı drenaj (%14), geçici minimal hifema (%10), hipotoni (%2.8), geçici koroid kıvrımlarının başlangıcı (%2.8) ve katarakt başlangıcıdır (%2.8) (104). Perez-Torregrosa ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları prospektif çalışmada, en az iki molekül kullanan hafif-orta derecede PAAG tanılı 30 göze glokom jel implant ve fakoemülsifikasyon kombine cerrahisi uygulanarak, 1 sene boyunca takip edilmiştir. GİB takiplerinde birinci gün %61.6; birinci ay %37.3; üçüncü ayda %35; altıncı ayda %31; dokuz ayda %30.6 ve bir yılda %29.34 oranında azalma saptanmıştır. Medikal tedavi %94.6 azalmıştır. 3 hastada komplikasyon görülmüş olup bunlardan ikisinde intraoperatif dönemde subkonjonktival hemoraji olmuş ve implantın repozisyonu gerekmiştir. Diğer hastada ise 5. ayda bleb enkapsülasyonu nedeniyle müdahale edilmiştir (105). Galal ve arkadaşlarının 2016-2017 yılında gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada, fakik veya psödofakik 13 PAAG tanılı, en az 5 yıldır takip ettikleri ve maksimum medikal tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalara, glokom jel implant veya fakoemülsifikasyonla birlikte kombine cerrahi uygulamışlardır. En az 1 yıllık takiplerinden sonra kullanılan molekül sayısı 1.9 ± 1 ’den 0.3 ± 0.49 ’a düşmüş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). EİDGK LogMAR’a göre 0.33 ± 0.34 ’ten 0.13 ± 0.11 ’e yükselmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bir yılın sonunda %41.7 gözde tam başarıya (medikasyonsuz progresyonun

kontrol altında olması); %66.7 gözde ise kısmi başarıya (medikasyonlu veya medikasyonsuz progresyonun kontrol altında olması) ulaşılmıştır. 3 gözde ilk ay, 1 gözde 3. ay olmak üzere bleb iğnelemeye ihtiyaç duyulmuştur. Ayrıca 2 gözde medikasyona yanıt veren koroid ayrılması ve hipotoni meydana gelmiştir (94). Mansouri ve arkadaşlarının 2017 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, medikasyonla kontrol edilemeyen 149 PAAG tanılı göz üzerinde uyguladıkları XEN jel implantasyonu veya fakoemülsifikasyonla kombine cerrahinin 1 yıllık sonuçlarını göstermişlerdir. Hafif-orta dereceli PAAG tanılı gözlerin GİB değerleri 1 yıllık takipleri sonucunda %31 azalma göstermiştir. Kullanılan medikasyon sayısı cerrahi öncesinde $1,9 \pm 1,3$ iken, bir yılın sonunda $0,5 \pm 0,8$ 'e düşmüştür, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. %57,7 gözde total başarı (medikasyonsuz GİB<16 mmHg); %71,1 gözde kısmi başarı (medikasyonlu ve medikasyonsuz GİB<16 mmHg) elde edilmiştir. 5 gözde bleb iğnelemeye gerek duyulmuş, 2 gözde koroid dekolmanı meydana gelmiş ve 9 gözde ikinci glokom cerrahisine gerek duyulmuştur (106). Çalışmamızda yer alan Grup 2'deki hastalarda postoperatif GİB düşme oranları 1. gün %36; 1. hafta %51.5; 1. ay %36; 3. ay %31.6; 6. ay %35'tir. Grup 2'nin postoperatif GİB değerleri 1. günde $14.69 \pm 4,50$; 1. haftada 11.12 ± 6.54 ; 1. ayda 14.69 ± 4.50 ; 3. ayda 15.69 ± 5.89 ve 6. ayda 14.92 ± 2.78 'di. 6 ayın sonunda kısmi başarı oranı % 93.3 (medikasyonlu ve medikasyonsuz GİB'in >%20 azalması); tam başarı oranı ise %60'tı (medikasyonsuz GİB'in >%20 azalması). Kullanılan preoperatif medikasyon sayısı 3.31 ± 0.95 iken, 6 ayın sonunda 0.81 ± 1.11 'e istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. Medikal tedavi ihtiyacı %87.5 azaldı.

Glokom jel implantasyonu sonrası 1. gün ideal GİB 3 ile 10 mmHg arasında olmalıdır. Kombine cerrahi uyguladığımız 16 hastamızın %37.5'inde iğneleme ihtiyacı oldu. Grup 2a'daki hastaların postoperatif 1. gün ve 1. haftadaki GİB değerleri, Grup 2b'ye göre anlamlı olarak yüksekti. Postoperatif ilk 1 haftadaki GİB değerlerinin, bleb iğneleme ihtiyacının tahmini açısından yol gösterici olduğunu söyleyebiliriz. İğnelemenin optimal zaman aralığı ile ilgili aydınlatılmış bilgi henüz yoktur. Daha önceki çalışmaların bazılarında bleb iğneleme ihtiyacı ortalama 30 ay (107); bazılarında 1-2 sene (108); bazı çalışmalarda ise 2-3 sene olarak bildirilmiştir (109). Hastalarımıza uyguladığımız bleb iğneleme sayısı 1.20 ± 0.44 'di; en erken 1, en geç 9. ay olmak üzere ortalama bleb iğneleme zamanları 3.8 aydı.

Ayrıca bleb iğneleme uyguladığımız hastalarımızın GA MD değerlerine baktığımızda, daha ileri evre hastalar olduğunu söyleyebiliriz.

Filtran cerrahi sonrası fibroziste rol alan birçok sitokin, kemokin bulunmakla birlikte, çalışmamızda fibrozis oluşumunda ve kronik inflamasyonda önemli rolleri olduğunu öngördüğümüz MCP-1, SPARC VE TSP-2 üzerine çalışmamızı sürdürdük. Literatürde trabekülektomi sonrası konjonktival fibrozis oluşumunda etkili olabilecek moleküller araştırılmış olmasına rağmen; glokom jel implant sonrasında gelişebilen peritübüler fibroze yönelik sitokin ve/veya kemokin çalışmasının literatürde bulunmaması çalışmamız için önemlidir.

Gajda-Derylo ve arkadaşları 2019 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmada, trabekülektomi sonrası konjonktival skar dokusu geliştiren PAAG hastalarının HA sıvılarındaki sitokin / kemokin düzeylerinin farklılıklarını göstermeyi amaçlamışlar. Başarılı (n=3) ve erken dönemde (3 ay) başarısız (n=5) cerrahi sonuç elde edilen hastalardan alınan toplam 8 HA numunelerinde eksprese edilen sitokin/kemokinler tespit edilmiş. İncelenen inflamatuvar proteinlerden %50'sinde başarısız cerrahi grubunda artış saptanmıştır. Glukom hastalarında önemli bir prognostik belirteç olarak bilinen ve makrofaj, lökosit infiltrasyonunda rol alan MCP-1 ve diğer MCP ailesi de araştırılmış; başarısız cerrahi grubunda MCP-1,2 ve 3'te belirgin artış saptanmış. MCP-1'den hariç birçok sitokin / kemokin araştırılan bu pilot çalışmada, erken dönemde başarılı ve başarısız trabekülektomi cerrahilerinin, HA sıvılarındaki çeşitli proteinlerin ekspresyonundaki farklılıkları göstermiştir. Etkilenen proteinlerin ekspresyonundaki birçok farklılığın fibrotik süreçlerle bağlantılı olabileceğini göstermişler. Fakat bu çalışmanın bazı sınırlamaları olup; öncelikle 8 numunenin yer aldığı örneklem oldukça küçüktür. Başka bir kısıtlılığı ise tek deneysel yaklaşıma (antikor dizileri) dayanmasıdır (110).

MCP-1, makrofajların göçünü ve infiltrasyonunu düzenleyen anahtar kemokindir. Aynı zamanda fonksiyonu nöronal fonksiyon açısından destekleyici veya zararlı olabilmektedir. Patolojik uyaranlara yanıt olarak mikrogliya hücreleri farklı fenotiplere sahip olup, nöroprotektif etkili olabilir veya nörolojik tahribat yaratabilir. 2010 yılında Chiu ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla, farklı aktivasyonlar sırasındaki mikrogliya hücrelerindeki değişiklikleri ve glukomlu sıçan

RGH'nin sağkalımı ile ilişkilendirilmesini hedef almışlar. 47 sıçanın sağ gözlerinin lazer ile GİB'leri arttırılmış olup; sol gözler kontrol grubudur. Pozitif kontrol olarak farklı dozlarda lipopolisakkarit (LPS) enjekte edilmiş (LPS inflamasyoun nöral ölüm üzerindeki etkisini araştırmak için kullanılan en yaygın bağışıklık uyaranlarından biridir). Bu çalışma MCP-1'in nöral sağkalım üzerindeki etkisinin, glial hücrelerin yardımıyla gerçekleştiği hipotezini desteklemektedir. Tamamen aktif olan mikrogliya, RGH ölümünü arttırabilir çünkü LPS IL-1B, TNF gibi nörotoksik sitokinlerin salınması için programlanmış mikrogliaları indükler. Yarı aktif mikroglialar ise nöroproteksiyonda görevlidir. Mikrogliaların morfolojik değişikliklerine eşlik eden RGH kaybı, mikrogliya aktivasyonu ile ilişkili görülmüş; GİB artışı masif nöron ölümüne neden olan akut bir hasar olmadığı için, glokomatöz retinadaki mikrogliya aktive olmamıştır (111). Hinojosa ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları hayvan deneyinde, MCP-1'in toksisitesini araştırmışlar. Bu çalışmaya göre MCP-1'in izole edilen mikrogliaları indüklediği fakat araştırılan konsantrasyonda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde değişiklik olmadığı görülmüş (29). Chong ve arkadaşları 2017'de yaptıkları hayvan çalışması ile, glokom filtran cerrahisi sonrasında konjonktiva fibrozisi, bleb sağkalımı açısından MCP inhibisyonunun etkisini değerlendirmişler. MCP inhibitörü ile MMC'nin karşılaştırılarak sunulduğu bu çalışmada, her iki uygulamadan sonra da monosit ve monosit türevi makrofajların sayısında azalma olsa da; MCP inhibitörüyle MCP-1 sayısı azalırken, MMC ile artış göstermiş. MCP inhibitörünün, cerrahi alana monosit ve makrofaj göçünü yaklaşık 2 kat azaltacağını düşünmüşler. Her iki molekül kullanımında da kollajen üretimi ve SPARC azalmış, skar oluşumunun azaldığı gösterilmiş. Faz 2 çalışmaları süren MCP inhibitörünün erken inflamatuvar süreci, MCP-1 ekspresyonunu ve skar oluşumunu azalttığı, konjonktival komplikasyon riskini azalttığı ve MMC'ye iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüştür (112). Toshihiro ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada, HA'deki MCP-1 seviyesinin trabekülektomi sonrasındaki konjonktival fibrozis ile korelasyonunu araştırmışlar. 30 tanesi fakik, 23 tanesi psödo fakik PAAG tanılı göz ele alınmış, tüm hastalarda trabekülektomiye başlanmadan önce ön kamara örneği alınarak incelenmiş ve 1 yıl takip edilmişler. Fakik gözlerde MCP-1 düzeyi 1165.2 pg/mL; psödo fakik gözlerde 2152.9 pg/mL bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Analiz MCP-1 düzeyinin yaş, cinsiyet, PEX varlığı, psödo fakik durum ve preoperatif GİB değerleri ile ilgisi olmadığını

göstermiş. MCP-1 seviyesinin, trabekülektomi sonuçlarıyla önemli ölçüde ilişkisi olduğunu söylemişler. 53 gözün 13 tanesine cerrahi başarısızlık sonrasında revizyon uygulanmış; başarılı cerrahi grubun MCP-1 düzeyleri (1483.1 ± 692.8) ile başarısız grubun MCP-1 düzeyleri (1934.3 ± 692.8) arasındaki fark anlamlı bulunmuş. Yükselmiş MCP-1 seviyesinin doğrudan skar oluşumunun nedeni olduğu ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte sadece hastanın fibrozis oluşturma eğiliminin bir yansıması olabileceğini belirtmişler (113). Yaptığımız çalışmada Grup 1 ve 2'deki MCP-1 miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 2'ye baktığımızda cerrahi olarak başarısız grupta saptanan MCP-1 miktarı, başarılı gruba göre fazla saptansa da anlamlı değildi. Bu durumun nedeni örneklem sayımızın yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir de, daha önceki anlamlı fark bulunan trabekülektomi çalışmasındaki örneklem sayısı ile benzerdi. Diğer bir neden, glokom jel implantın cerrahi travmasının klasik filtran cerrahi prosedüründen az olması olabilir. Aynı zamanda ileri evre PAAG hastalarında fibrozisin daha fazla tetiklenmesi mümkün olabilir. Klinik çalışmalar MCP-1'in fibroze etkisi anlamında yetersiz olup, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. MCP-1 ile yaş, cinsiyet, bleb iğneleme sayısı arasında anlamlı ilişki saptamadık. Fakat preoperatif kullanılan molekül sayısı fazla olan hastalarda MCP-1 düzeyleri de yüksek saptandı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. Molekül sayısının artışıyla konjonktival hasarın artabileceği, aynı zamanda progresyonun artışıyla kullanılan molekül sayısının arttığı düşünüldüğünde; MCP-1'in konjonktival hasar ile artabileceği ve bunun için daha fazla araştırma yapılması gerektiği söylenebilir.

İlk olarak 1995 yılında matriselüler proteinlerin (SPARC, TSP-1, TSP-2, tenascin-C, tenascin-X, osteopontin), TA'daki ESM dönüşümünün dışı akım yolunu etkilediği ve GİB regülasyonunda, aynı zamanda PAAG patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (31). Zhang ve arkadaşlarının 2018'de yayımlanan çalışmalarında, akut primer açı kapanmasıyla gelen, inatçı GİB yüksekliğiyle ve periferik anterior sineşiyle devam eden 40 göz ele alınmış. Hastaların tümüne trabekülektomi uygulanarak ön kamara örnekleri alınmış; HA'da SPARC, TSP-2 ve osteopontin seviyeleri incelenmiş. Hastalar 18 ay boyunca takip edilmişler ve bu moleküllerle fibroze sekonder cerrahi başarısızlık arasındaki ilişkiyi incelemişler. Çalışmalarında, glokom cerrahisi başarısız olan 11 gözün HA yapılarında SPARC

ve osteopontin'in anlamlı derecede yükseldiğini; TSP-2'nin düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığını saptamışlar. Aynı zamanda çok değişkenli analizler sonucunda, SPARC'ın cerrahi başarıyla korelasyon gösterdiğini saptamışlar (114). 2014 yılında yapılan hayvan deneyinde Swaminatan ve arkadaşları, TGF- β 2 içeren ve boş adenovirüsleri sıçanların 16 gözüne intravitreal yolla enjekte etmişler. 2 hafta boyunca hergün gerçekleşen GİB ölçümleri sonucunda, TGF- β 2 enjekte edilen grupta (n=8) anlamlı olarak yüksek saptanmış. TGF- β 2 enjekte edilen grupta kollajen IV, fibronektin, PAI-1, CTGF ve SPARC yüksek saptanırken; kontrol grubunda sadece PAI-1 ve CTGF yüksek saptanmış. Çalışmanın sonucu olarak da TGF- β 2 tarafından ekspresyonu artan SPARC proteininin OHT'da önemli rolü olduğunu savunmuşlar (115). Seet ve arkadaşlarının 2009 yılında sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel filtran cerrahi modelinde, SPARC yokluğunun konjonktival fibrozis ve bleb sağkalımı üzerine etkisini araştırmışlar. SPARC kaybı olan sıçanlarda %87,5 oranında cerrahi yara sağkalımı saptandı. Ayrıca SPARC kaybı olan sıçanlarda hem cerrahi başarı hem de filtrasyon etkinliğindeki artış dikkati çekmektedir. ESM yeniden yapılanmasına bakıldığında daha az, küçük fibril çaplı ve gevşek organize olmuş kollajenden oluştuğu gösterilmiş. Bu çalışmayla elde edilen bulgular, SPARC'ın tükenmesinin postoperatif ESM yeniden şekillenmesinde doğal değişiklikler sağladığının göstermiştir ve glokom filtran cerrahilerinin başarısının artırılmasında SPARC'ın hedeflenebileceğini destekler niteliktedir (116). Seet ve arkadaşları 2011'de yine filtran cerrahi sonrası başarısızlık ile SPARC arasındaki ilişkiyi araştıran hayvan yapmışlar. Fibrotik yeniden yapılanmada ana hücre tipi olarak kabul edilen tenon fibroblastlarında SPARC ekspresyonunu azaltmak için gen susturma yaklaşımını kullanmışlar; karşılaştırma için ise MMC ile muamele edilmiş tenon fibroblastlarını kullanmışlar. SPARC ile susturulmuş fibroblastların normal proliferasyon ve ihmal edilebilir hücresel nekroz gösterdiğini; fakat motilite ve kollajen kasılmasında bozukluk olduğunu saptamışlar. Ayrıca SPARC ile susturulmuş fibroblastlarda TGF- β 'nin kollajen 1 ve fibronektin ekspresyonlarını indükleyemediği; MMP-2,9,14, IL-8,MCP-1, TGF- β , kollajen-1 de dahil olmak üzere profibrotik gen ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiş (117). 2018'de ise Seet ve arkadaşları, glokom filtran cerrahisi için hedeflenen antifibrotik tedaviyi geliştirmek amacıyla, sıçan modellerini kullanarak in vivo salgılanan SPARC ekspresyonunu azaltan

siRNA etkinliğini araştırmışlar. Deneysel cerrahiden hemen sonra siRNA modelleri konjonktivaya enjekte edilmiş; postoperatif 7. ve 14. günlerde PCR ve immunblot ile SPARC, kollajen 1, MMP-14 ve fibronectin ölçülmüş. Hem 7 hem de 14. günlerde tedavi edilen dokularda SPARC transkripsiyonunun önemli ölçüde inhibe olduğu görülmüş 7. günde SPARC, kollajen 1, MMP-14 ve fibronectin mRNA'larında önemli ölçüde azalma tespit edilmiş (118). Oh ve arkadaşları 2013 yılında kadavra üzerinde yaptıkları araştırmada, SPARC molekülünün GİB artışı ve ESM değişiklikleri üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Adenoviral transfeksiyonu yoluyla TA endoteli ve ön segment yapılarında SPARC ekspresyonunu arttırarak, kantitatif sonuçlar elde etmişler. Ön segmentte SPARC ekspresyonunun artışıyla GİB'in arttığını; aynı zamanda ön segment, TA, jukstakanaliküler ağda fibronectin, kollajen I ve IV'ün arttığını saptamışlar (119). Fuchshofer ve arkadaşlarını 2011 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, skar gelişen ve sağlıklı insan tenon fibroblastlarında SPARC proteininin ekspresyonunu, proliferasyonunu ve kollajen matriks kontraksiyonu üzerindeki etkisini in vitro analiz etmeyi amaçlamışlar. Filtran cerrahi revizyonlarından elde edilen konjonktiva dokularında (skar gelişen tenon fibroblastları), sağlıklı dokuya göre artmış SPARC ekspresyonunun arttığı; bu artıştan esas olarak ESM ve damar duvarlarında lokalize olduğu görülmüş. Ek olarak TGF- β 1'in TGF- β 2'ye göre SPARC ekspresyonunu daha fazla arttırdığı; SPARC ve TGF- β 1'in birlikte inkübasyonu ile tenon fibroblast proliferasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiş (120). Çalışmamızda Grup 2'deki SPARC sayısı, Grup 1'e göre belirgin yüksekti fakat anlamlı fark saptanmadı; ayrıca en yüksek değer Grup 2a'da görüldü (Grup 2a>2b>1). Çalışmamızda SPARC'ın hastaların preoperatif GİB değerleri, preoperatif kullandıkları molekül sayısı ile çok kuvvetli pozitif korelasyona sahip olduğunu gördük. Preoperatif ve postoperatif 6. ay c/d oranlarıyla SPARC arasında kuvvetli pozitif korelasyon vardı. Preoperatif tetkiklerimizde, RSLT ortalama ve inferior değerleri ile SPARC arasında çok kuvvetli negatif korelasyon; preoperatif GHK ortalama, superior ve inferior değerleri ile arasında kuvvetli negatif korelasyon; GLV değeri ile arasında ise kuvvetli pozitif korelasyon olduğunu gördük. Hastalarımızın postoperatif takiplerinde 6. aydaki RSLT ortalama, superior, inferior değerleriyle SPARC arasında kuvvetli negatif korelasyon saptandı. Ayrıca postoperatif 6. aydaki GHK ortalama, superior, inferior değerleriyle SPARC arasında kuvvetli negatif

korelasyon; FLV ve GLV ile arasında ise kuvvetli pozitif korelasyon saptadık. Bulgularımız daha önceki hayvan ve kadavra çalışmalarını destekler nitelikte olup; glokomatöz kronik inflamatuvar süreçte SPARC'ın etkili bir molekül olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca progresyonun arttığı durumlarda SPARC'ın da korelasyon gösterdiğini görüyoruz. SPARC ile bleb iğneleme sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı fakat bunun bleb iğneleme yapılan hasta sayımızın yetersiz olmasının ve takip süremizin kısıtlılığının etkisi olabilir. Bulgularımızdan da anlaşıldığı gibi SPARC ile progresyon artışı ve kronik inflamasyon arasında yüksek ilişki olduğu öne sürülebilir. SPARC ve konjonktiva fibrozisi konusuyla ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Trombospondinler, diğer matriks bileşenleriyle geçici veya uzun vadeli etkileşime giren, kollajen fibrillerinin organizasyonunda rol alan ve büyüme faktörlerini bağlayarak lokalize eden kalsiyum bağlayıcı glikoproteinlerdir (32, 121). Yapılan hayvan modelleri çalışmaları sonucunda TSP-2'den yoksun sıçan fenotiplerinde gevşek tendon yapısı, fragil deri, anormal kollajen fibrilleri oluşumu, hızlandırılmış cilt yara iyileşmesi, artmış kemik yoğunluğu ve kanayan diyaztaz ile ilişki olduğu gösterilmiş (122-125). 1998 yılında Kyriakides ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, TSP-2'den yoksun sıçanlarda konnektif doku anormalliklerini araştırmışlar. TSP-2'den yoksun sıçanların deri ve tendonlarındaki kollajen fibrillerindeki belirgin kusur, TSP-2'nin fibrille ilişkili yapısal bileşen olarak işlev görebileceğini göstermişler. Bunun yanı sıra fibroblastların hücre yüzeyi özelliklerinde kusur olabileceği de aynı şekilde öngörülmüştür. TSP-2'nin çok sayıda hücre yüzey reseptörleri ile hücre içi sinyal üretilmesinde rol alan bir protein olduğundan dolayı TSP-2'nin eksilmesi veya olmamasının hücrenin davranışını etkileyebileceği düşünülmüş (125). 1999 yılında Kyriakides ve arkadaşlarının yaptıkları ikinci hayvan deneyinde, yara iyileşmesinde TSP-2'nin yerini araştırmışlar ve TSP-2'den yoksun farelerin in vivo analizinden fibrozis, anjiyogenezde olası mekanizmalara ilişkin birçok ipucu elde etmişler. Yara iyileşmesinin erken döneminde (3.gün-fibroblastların yara yatağına göçü ve anjiyogenez) seyrek TSP-2, fibroblastlarla lokalize olarak gözlenmiş. Daha sonra geçici matriks olarak bilinen granülasyon dokusunun oluşum aşamasında (7-14. günler) TSP-2'nin birikimi belirgin ve yaygın saptanmış. Bu bulgulara göre erken dönemdeki yara dokusunda düşük TSP-2, yüksek anjiyogenez; geç dönemde ise

yüksek TSP-2 ve düşük anjiyogenez düşüncesi oluşmuş. Son olarak beklenmedik bir şekilde TSP-2'den yoksun dermal fibroblastların, kollajen jellerinin verimli kasılmadığını tespit etmişler (124). Kyriakides ve arkadaşlarının 2001'de yaptıkları devam çalışmasında, TSP-2'nin matriks yeniden yapılanması ve anjiyogenezdeki rolünü araştırmışlar. Bu çalışmada matriselüler anjiyogenez inhibitörü TSP-2'nin yara iyileşmesi ve yabancı cisim reaksiyonu için önemli bir modülatör olduğu gösterilmiş. TSP-2'den yoksun ve normal farelerde deri altına polivinil alkolden yapılan sünger implante edilerek yabancı cisim yanıtı izlenmiş. İmplantasyondan sonra 7,14 ve 21. günlerde yapılan histolojik ve immünohistokimyasal analizlerde farklılıklar ortaya çıkmış. TSP-2'den yoksun farelerde minimal yara izi ile iyileşmesi, artmış anjiyogenez ve yabancı cisim etrafında fibrotik kapsüllenme olduğu gözlenmiş. Ayrıca MMP2'nin hücre dışı dağılımında önemli artış gözlenirken; TGF- β seviyelerinde artış gözlenmemiş. TSP-2'den yoksun farelerden üretilen dermal fibroblastlarda görülen adezyon kusurunun, MMP2 düzeyindeki artıştan kaynaklandığı gösterilmiş. Adezyon, TSP-2'nin sağlanması ve MMP2 aktivitesinin inhibisyonu ile yeniden sağlanmış. Bulgular TSP-2'nin doku onarımı sırasında anjiyogenez ve matriksin yeniden şekillendirilmesinin önemli bir modülatörü olduğunu destekler niteliktedir (126). 2000 yılında Yang ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyinde, MMP2 seviyelerinin düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkin protein (LRP) ve TSP-2'ye ile ilişkisini araştırmışlar. Dermal fibroblastlarda görülen adezyon kusurunun, MMP2 düzeyindeki artıştan kaynaklandığı; TSP-2'nin sağlanması ve MMP2 aktivitesinin inhibisyonu ile yeniden sağlandığını gösterdikleri çalışmanın devamı niteliğindedir. Bu çalışmada da TSP-2 ve MMP2 etkileşiminin, fibroblastlar tarafından hücre dışı MMP2'nin optimum klirensi için gerekli olduğunu göstermişler. LRP inhibitörü sadece kontrol grubundaki fibroblastlarda adezyonu engellerken; TSP-2'den yoksun farelerde engelleyememiş. Sonuç olarak anormal kollajen fibrilogenezi, hızlanmış yara iyileşmesi, artmış anjiyogenez gibi TSP-2'den yoksun fibroblastların, özellikleri artan MMP2 aktivitesinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmüşler (127). Bornstein ve arkadaşlarının 2003'te yaptıkları hayvan çalışmasında, TSP-1 ve 2'nin hücre-matriks ilişkisi, kollajen fibrillerinin düzenlenmesi ve inflamasyon yanıtlarıyla ilgili görevlerini araştırmışlar. Sıçanlarda bu proteinlerden yoksun iki tamamlayıcı yaralanma modeli ve eksizyonel yara iyileşmesi incelenmiş. Bu

çalışma trombospondinlerin birincil matriks yapısal elemanı olmadıkları, daha çok hücre işlevlerinin ve hücre-matriks etkileşimlerinin düzenlenmesine hizmet ettiklerini destekler nitelikte olmuş. TSP-1 inflamasyonun akut tablosuna eşlik edip sonra azalırken; TSP-2'nin önemli bir işlevinin MMP2 seviyelerini düzeltmek olduğu görülmüş. MMP seviyelerini değiştirmenin yanında hücre işlevini etkilemek için birçok işlevleri olduğunu savunmuşlar; apoptozu indüklenmesi, endotel hücre döngüsünün engellenmesi, VEGF ve FGF2 gibi büyüme faktörlerinin salgılanması, vb (32). TSP-2 proteiniyle alakalı oftalmolojide henüz fazla çalışma olmamasına rağmen, PAAG'lu hastalarda artan GİB ile olan ilişkisi ve filtran cerrahi sonrasındaki başarısızlıkla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Hiscott ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları hayvan çalışmasında, trombospondinlerin göz ve gelişimine etkilerini araştırmayı amaçlamışlar. Hasarlı ve normal göz dokusunda TSP-1 ve 2'nin işlevlerini araştırmışlar. HA drenaj yolunda saptanabilen TSP-1 antianjiyogenetik ortamın sağlanmasında ve GİB regülasyonunda önemli faktör olarak bulunurken; TSP-2'nin hasarlı oftalmik dokular tarafından da üretilen, matriks organizasyonunda önemli yer alan ve anormal intraoküler fibroziste kontraksiyonu arttırdığı gözlenen bir protein olduğunu kanıtlar nitelikte bulgular saptamışlar (122). Ramez ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları hayvan çalışmasında TSP-1 ve 2'den yoksun olan ayrı gruplarda GİB, SKK ve morfoloji araştırmışlar. TSP-1 ve TSP-2 yoksun olan her iki grupta da kontrol grubuna göre SKK değerleri arasında fark olmasa da, GİB değerleri anlamlı olarak düşük saptanmış. İridokorneal açıda morfolojik fark saptanmasa da bunu insan-sıçan gözünün farklılığına bağlamışlar (128). Çalışmamızda granülasyon evresinde etkili bir matriselüler protein olan, TSP-2'yi de araştırdık. Grup 2'deki TSP-2 sayısı, Grup 1'e göre belirgin yüksekti fakat anlamlı fark saptanmadı; ayrıca en yüksek değer Grup 2a'da görüldü (Grup 2a>2b>1). TSP-2 ile preoperatif kullanılan molekül sayısı ile orta derecede ve anlamlı ilişkili; preoperatif ve postoperatif c/d oranlarıyla yüksek düzeyde ilişkili olduğunu gördük. Preoperatif GHK ortalama ve superior, GHK GLV değerleriyle yüksek ilişkisi vardı. Ayrıca pre ve postoperatif GHK bulgularına baktığımızda, cerrahi tedavi öncesindeki yüksek korelasyonun, cerrahi sonrasında düştüğünü görüyoruz. Bulgularımız neticesinde glokomatöz kronik inflamatuvar süreçte TSP-2'nin rolü olduğunu kısmen söyleyebiliriz. Bleb iğneleme sayısı ile korelasyon saptamadık. TSP-2 molekülünü çalışabildiğimiz HA numune sayımızın daha fazla olmasıyla korelasyonlarımızın araştırdığımız diğer

katagorilerde de bilgi vermesini sağlayabilirdi. TSP-2 ve konjonktiva fibrozisi ve kronik inflamasyonla ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızı birçok sınırlama ile yürütme sürecine girdik. Grup 1'deki hastalarımızın fakoemülsifikasyon cerrahilerini devam ettirirken; Grup 2'ye dahil edilecek hastalarımızın cerrahi süreçleri, Ekim 2019– Şubat 2020 tarihleri arasında jel mikroimplantın Türkiye'de temin edilememesi nedeniyle aksadı. Aynı dönemde Marmara Üniversitesi Bapko Birimi yenileme sürecine girdi ve 6 ay boyunca ELISA Kitlerimizin alımı gerçekleşmedi; bütçede düşürme uygulandığı için ve bu süreçte kitlerimizin fiyatı arttığı için temin etmekte zorlandık. Cerrahilerimize tekrar başladıktan yaklaşık 15 gün sonra Covid-19 pandemisi nedeniyle belirli aralıklarla ve az sayıda cerrahi gerçekleştirebildik. Hala devam eden pandemi sürecinde, hastalarımızın takiplerini devam ettirmekte de zorluklar yaşadık. Gerçekleşen aksaklıklar nedeniyle örneklem sayımız planlananın altında kaldı. Ayrıca hastalarımızın en az 6 aylık takipleri mevcut olup, 6 aydan daha uzun süre takip edilen hasta sayımız azdı takip süreleri uzadığında bleb iğneleme sayısı ve oranı değişebileceği için uzun takip süresi daha etkili sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunabilirdi.

MCP-1, SPARC ve TSP-2 proteinlerin filtran glokom cerrahisindeki fibrozis ve skar oluşumundaki etkisi üzerine yapılan çalışmalar olsa da genellikle hayvan çalışmaları ile histopatolojik inceleme üzerinedir. Trabekülektomi sonrası başarısız cerrahi olgularında yapılmış birkaç araştırma olsa da; MIGS uygulanan hastalar üzerinde yapılan çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamız özellikle son yılların en popüler glokom cerrahi yöntemlerinden olan MIGS'lerin, en çok kullanılan jel mikroimplant cerrahisinden sonra meydana gelebilen ve başarıyı etkileyen konjonktival fibrozisi moleküler düzeyde araştıran ilk çalışmadır. Son dönemde üzerinde durulan MCP-1, SPARC, TSP-2 proteinlerinin başarısız jel mikroimplant cerrahisi üzerindeki etkisini araştırdık. Her 3 molekülün de preoperatif kullanılan molekül sayısı ile yüksek oranda ilişkili bulunması, kronik inflamasyonda bu 3 molekülün rolü olduğuyla ilgili ip ucu verebilir. Özellikle SPARC ve TSP-2 matriselüler proteinlerinin kronik inflamasyon, glokomatöz progresyon ve fibrozis üzerine etkili olabileceklerini; fakat bu etkilerinin birçok

faktörden etkilenebileceğini düşündük. İncelediğimiz cerrahi prosedürün, dokuya minimal travma yarattığını; bu yüzden yüksek düzeyde inflamasyonu tetiklemediği düşünülebilir. İncelediğimiz moleküllerin yeniden yapılandırma ve kronik süreçte daha etkin olduğunu biliyoruz. Çalışmamızda, jel mikroimplant uyguladığımız hastalardan ileri evre olanların ve daha çok antiglokomatöz molekül kullananların fibrozis ve bleb iğneleme ihtiyacının daha fazla olduğunu gösterdik. Peritübüler fibrozisi moleküler düzeyde anlamak ve fibrozisin önüne geçebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.



5. SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki hastaların %78,4'ü 60 yaşın üzerindeydi; erkek/kadın oranı ise 3/1'di.
2. Fakoemülsifikasyon ve XEN implantasyonu kombine uyguladığımız Grup 2'de, Grup 1'e göre preoperatif GİB değerleri daha yüksektir ($p= 0.04$).
3. Postoperatif dönemde Grup 2'deki 1. gün ve 1. haftadaki GİB değerleri, Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.07$; 0.01).
4. Grup 2'de postoperatif GİB'in düşme oranları 1. gün %36; 1. hafta %51.5; 1. ay %36; 3. ay %31.6; 6. ay %35'ti.
5. Grup 2'deki hastaların preoperatif kullandıkları molekül sayısının ortalaması, Grup 1'dekine göre fazlaydı; bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.003$).
6. Fakoemülsifikasyon ve XEN implantasyonu kombine cerrahisi sonrasında %31.25 oranında komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonların %18.75'i hifema; %6.25'i (1 hasta) koroid dekolmanı olup, medikal tedaviyle düzeldi. %6.25'inde (1 hasta) ise inklüzyon kisti gelişti; mikroskop başında drenaj uygulandı.
7. Grup 2'de yer alan 16 hastamızın %31.25'ine 1 kez; %6.25'ine ise 2 kez bleb iğneleme uygulandı. Postoperatif GİB değerlerine baktığımızda, bleb iğnelemeye ihtiyaç duyduğumuz Grup 2a'daki hastaların 1. Gün ve 1. haftadaki değerlerinin Grup 2b'ye kıyasla daha yüksek olduğunu görüyoruz (sırasıyla $p= 0.04$; 0.04). 1. hafta, 1., 3. ve 6. aylarda da Grup 2a'daki GİB değerleri daha yüksek seyretmiş olsa da; istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p> 0.05$). Postoperatif 1. gün GİB değerinin, bleb iğneleme gereksinimi hakkında yol göstericiydi.

8. Grup 1’de preoperatif EİDGK ile postoperatif 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak artış gösterirken (sırasıyla $p= 0.02$; 0.03); Grup 2’de bu artış anlamlı bulunmadı ($p> 0.05$).
9. Grup 2’deki hastaların preoperatif medikasyonları postoperatif 6. ayla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ($p= 0.01$). Hastaların %56.25’inde medikal tedaviye ihtiyaç duyulmadı. Aynı zamanda bu değişim Grup 2a ve 2b’de de anlamlıydı (sırasıyla $p= 0,042$; 0.006).
10. Hastalarımızın HA sınıflarında araştırdığımız MCP-1, SPARC ve TSP-2 proteinleri birbirleriyle yüksek derecede ve anlamlı korelasyon gösterdi. Grup 1 - 2 ve Grup 2a - 2b arasında değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken; bleb iğneleme grubunun ortalamaları her 3 molekül için de daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p> 0.05$).
11. Preoperatif kullanılan molekül sayılarının ile MCP-1, SPARC ve TSP-2 arasındaki anlamlı pozitif korelasyon; preoperatif GİB yüksekliğiyle SPARC arasındaki anlamlı pozitif korelasyon; preoperatif ve postoperatif takiplerdeki c/d oranı artışıyla SPARC arasındaki anlamlı pozitif korelasyon, bu moleküllerin kronik inflamasyon ve progresyonla kuvvetli ilişkisi olduğunu gösteriyor.
12. Preoperatif ve postoperatif RSLT değerlerindeki incelmeye SPARC yüksekliğinin; preoperatif ve postoperatif GHK değerlerindeki incelmeye ise TSP-2 yüksekliğinin birbiriyle yüksek ilişkili olduğu gözlemlendi.
13. Gruplar arasında anlamlı fark olmasa da Grup 2a’nın GA MD değerinin diğerlerine göre belirgin yüksek olması, bleb iğneleme yapılan hastaların daha ileri evre PAAG hastaları olduğunu gösteriyor.

KAYNAKLAR

1. Jutley G, Luk SM, Dehabadi MH, Cordeiro MF. Management of glaucoma as a neurodegenerative disease. *Neurodegenerative disease management*. 2017;7(2):157-72.
2. Ozdemir S, Wong TT, Allingham RR, Finkelstein EA. Predicted patient demand for a new delivery system for glaucoma medicine. *Medicine*. 2017;96(15).
3. Jia X, Yu J, Liao S-H, Duan X-C. Biomechanics of the sclera and effects on intraocular pressure. *International journal of ophthalmology*. 2016;9(12):1824.
4. Kim Y, Jung S, Nam G, Do Han K, Bok A, Baek S, et al. High intraocular pressure is associated with cardiometabolic risk factors in South Korean men: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2010. *Eye*. 2014;28(6):672-9.
5. Grewe R. Zur Geschichte des Glaukoms. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1986;188(02):167-9.
6. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British journal of ophthalmology*. 2006;90(3):262-7.
7. Sung V, Koppens J, Vernon S, Pawson P, Rubinstein M, King A, et al. Longitudinal glaucoma screening for siblings of patients with primary open angle glaucoma: the Nottingham Family Glaucoma Screening Study. *British journal of ophthalmology*. 2006;90(1):59-63.
8. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
9. Ha D, de Vries WN, John SW, Irazoqui PP, Chappell WJ. Polymer-based miniature flexible capacitive pressure sensor for intraocular pressure (IOP) monitoring inside a mouse eye. *Biomedical microdevices*. 2012;14(1):207-15.
10. Durairaj C. Optimal sampling scheme for estimation of intraocular pressure diurnal curves in glaucoma trials. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(1):95-105.
11. Downs JC, Burgoyne CF, Seigfreid WP, Reynaud JF, Strouthidis NG, Sallee V. 24-hour IOP telemetry in the nonhuman primate: implant system performance and initial characterization of IOP at multiple timescales. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(10):7365-75.
12. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(10):1268-79.
13. Vranka JA, Staverosky JA, Reddy AP, Wilmarth PA, David LL, Acott TS, et al. Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(1):246-59.
14. Chong RS, Lee YS, Chu SWL, Toh LZ, Wong TTL. Inhibition of Monocyte Chemoattractant Protein 1 Prevents Conjunctival Fibrosis in an Experimental Model of Glaucoma Filtration Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3432-9.
15. Gabelt BT, Kaufman PL. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(5):612-37.
16. Gottanka J, Chan D, Eichhorn M, Lutjen-Drecoll E, Ethier CR. Effects of TGF-beta2 in perfused human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):153-8.
17. Welge-Lussen U, May CA, Lutjen-Drecoll E. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2229-38.
18. Wordinger RJ, Fleenor DL, Hellberg PE, Pang I-H, Tovar TO, Zode GS, et al. Effects of TGF-β2, BMP-4, and gremlin in the trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(3):1191-200.
19. Van Bergen T, Marshall D, Van de Veire S, Vandewalle E, Moons L, Herman J, et al. The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5788-96.
20. Ophthalmology A. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Primary Open Angle Glaucoma. 2015.
21. Hitchings R. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, -Part 1 Supported by the EGS Foundation Foreword. BMJ PUBLISHING GROUP BRITISH MED ASSOC HOUSE, TAVISTOCK SQUARE, LONDON WC1H ...; 2017.

22. Pisella P, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(4):418-23.
23. Leahy KE, White AJ. Selective laser trabeculoplasty: current perspectives. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:833.
24. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(5):804-14. e1.
25. Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand - alone surgery for glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2017;45(4):393-400.
26. Agrawal P, Bradshaw SE. Systematic literature review of clinical and economic outcomes of micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology and therapy*. 2018;7(1):49-73.
27. Tojo N, Otsuka M, Hayashi A. Conventional trabeculectomy versus trabeculectomy with the Ex-PRESS® mini-glaucoma shunt: differences in postoperative interventions. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:643.
28. Schlunck G, Meyer-ter-Vehn T, Klink T, Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Exp Eye Res*. 2016;142:76-82.
29. Hinojosa AE, Garcia-Bueno B, Leza JC, Madrigal JL. CCL2/MCP-1 modulation of microglial activation and proliferation. *Journal of neuroinflammation*. 2011;8(1):77.
30. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS, editors. *Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery*. BMC ophthalmology; 2015: Springer.
31. Chatterjee A, Villarreal Jr G, Rhee DJ. Matricellular proteins in the trabecular meshwork: review and update. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2014;30(6):447-63.
32. Bornstein P, Agah A, Kyriakides TR. The role of thrombospondins 1 and 2 in the regulation of cell-matrix interactions, collagen fibril formation, and the response to injury. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(6):1115-25.
33. Mastropasqua R, Fasanella V, Agnifili L, Curcio C, Ciancaglini M, Mastropasqua L. Anterior segment optical coherence tomography imaging of conjunctival filtering blebs after glaucoma surgery. *BioMed research international*. 2014;2014.
34. Sheybani A, Reitsamer H, Ahmed IIK. Fluid dynamics of a novel micro-fistula implant for the surgical treatment of glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(8):4789-95.
35. Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin J-E, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Advanced drug delivery reviews*. 2005;57(14):2010-32.
36. Cibis GW. *Fundamentals and principles of ophthalmology: American Academy of Ophthalmology*; 2007.
37. Coleman AL, Stone KL, Kodjebacheva G, Yu F, Pedula KL, Ensrud KE, et al. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(6):1081-9.
38. Litzinger TC, Rio - Tsonis KD. *Eye anatomy*. e LS. 2001.
39. Allingham RR, Moroi S, Shields MB, Damji K. *Shields' textbook of glaucoma*: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
40. Allingham RR, Moroi S, Shields MB, Damji K. *Shields' textbook of glaucoma*. 2020:13-20.
41. Shan C Lin JAG. *The American Academy of Ophthalmology; Glaucoma*. The Eye MD Association. 2018:13-77.
42. Allingham RR, Moroi S, Shields MB, Damji K. *Shields' textbook of glaucoma*. 2020:129-365.
43. Civan MM, Macknight AD. The ins and outs of aqueous humour secretion. *Experimental eye research*. 2004;78(3):625-31.
44. Turacli M.E., Onol M., I.S. Y. *Glokom*. 2003:8-58.
45. Chan MP, Broadway DC, Khawaja AP, Yip JL, Garway-Heath DF, Burr JM, et al. Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study. *bmj*. 2017;358:j3889.
46. Mansouri K. *Shields Textbook of Glaucoma*. 2012:24.
47. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1958;133(5):662-70.
48. Johnson LV. Tonographic survey. *Am J Ophthalmol*. 1966;61(4):680-9.

49. Armaly MF. On the Distribution of Applanation Pressure. I. Statistical Features and the Effect of Age, Sex, and Family History of Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:11-8.
50. Perkins E. Glaucoma screening from a public health clinic. *British medical journal*. 1965;1(5432):417.
51. Loewen U, Handrup B, Redeker A. [Results of a glaucoma mass screening program (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1976;169(6):754-66.
52. Ruprecht KW., Wulle KG., HL C. Applanation Tonometry within Medical Diagnostic 'check-up' Programs. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1978;172(3):714-21.
53. Shiose Y., Y K. A New Approach to Stratified Normal Intraocular Pressure in a General Population Screened for Glaucoma. *British Journal Ophthalmol*. 1986;101(6):714-21.
54. David R, Zangwill L, Stone D, Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(10):766-71.
55. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(7):2224-8.
56. Edwards R, Thornton J, Ajit R, Harrison RA, Kelly SP. Cigarette smoking and primary open angle glaucoma: a systematic review. *Journal of glaucoma*. 2008;17(7):558-66.
57. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology*. 2000;107(1):127-33.
58. Risner D, Ehrlich R, Kheradiya NS, Siesky B, McCranor L, Harris A. Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: a review. *J Glaucoma*. 2009;18(6):429-36.
59. Glaucoma Diagnosis and Treatment Guideline. International Council of Ophthalmology. 2017.
60. Turaçlı M.E., Onol M., I.S. Y. *Glokom*. 2003:63-147.
61. Shan C Lin JAG. The American Academy of Ophthalmology; Glaucoma. The Eye MD Association. 2018:79-145.
62. Allingham RR, Moroi S, Shields MB, Damji K. Shields' textbook of glaucoma. 2020:389-585.
63. Shan C Lin JAG. The American Academy of Ophthalmology; Glaucoma. The Eye MD Association. 2018:169-220.
64. Turaçlı M.E., Onol M., I.S. Y. *Glokom*. 2003. p. 165-267.
65. Vijaya L, Manish P, Ronnie G, Shantha B. Management of complications in glaucoma surgery. *Indian journal of ophthalmology*. 2011;59(Suppl1):S131.
66. Giovingo M, editor *Complications of glaucoma drainage device surgery: a review*. Seminars in ophthalmology; 2014: Taylor & Francis.
67. Brandão LM, Grieshaber MC. Update on minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) and new implants. *Journal of ophthalmology*. 2013;2013.
68. Caprioli J, Kim JH, Friedman DS, Kiang T, Moster MR, Parrish RK, et al. Special commentary: supporting innovation for safe and effective minimally invasive glaucoma surgery: summary of a joint meeting of the American Glaucoma Society and the Food and Drug Administration, Washington, DC, February 26, 2014. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1795-801.
69. Wellik SR, Dale EA. A review of the iStent® trabecular micro-bypass stent: safety and efficacy. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:677.
70. Grieshaber MC, Schoetzau A, Grieshaber HR, Stegmann R. Canaloplasty with Stegmann Canal Expander for primary open - angle glaucoma: two - year clinical results. *Acta ophthalmologica*. 2017;95(5):503-8.
71. Grieshaber MC. Stegmann Canal Expander for canaloplasty: A novel technique. *European Journal of Ophthalmology*. 2018;28(4):472-8.
72. Kaplowitz K, Bussell II, Honkanen R, Schuman JS, Loewen NA. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(5):594-600.
73. Khaimi MA. Canaloplasty: a minimally invasive and maximally effective glaucoma treatment. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015.
74. Francis BA, Akil H, Bert BB. Ab interno Schlemm's canal surgery. *Glaucoma Surgery*. 59: Karger Publishers; 2017. p. 127-46.
75. Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Feuer WJ, De Oca IM, Fellman RL. Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy, ab interno trabeculotomy: technique report and preliminary results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):855-61.
76. Grover DS, Smith O, Fellman RL, Godfrey DG, Butler MR, De Oca IM, et al. Gonioscopy assisted transluminal trabeculotomy: an ab interno circumferential trabeculotomy for the treatment

- of primary congenital glaucoma and juvenile open angle glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(8):1092-6.
77. Sarkisian S, Ding K, Dvorak J, Badawi D, editors. New way for ab interno trabeculotomy: initial results. ASCRS annual meeting abstract, San Diego, USA; 2015.
 78. Pajic B, Pajic-Eggspuehler B, Haeffliger I. New minimally invasive, deep sclerotomy ab interno surgical procedure for glaucoma, six years of follow-up. *Journal of glaucoma*. 2011;20(2):109-14.
 79. Voskanyan L, García-Feijoó J, Belda JI, Fea A, Jünemann A, Baudouin C. Prospective, unmasked evaluation of the iStent® inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Advances in therapy*. 2014;31(2):189-201.
 80. Hunter KS, Fjield T, Heitzmann H, Shandas R, Kahook MY. Characterization of micro-invasive trabecular bypass stents by ex vivo perfusion and computational flow modeling. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:499.
 81. Fingeret M, Dickerson Jr JE. The role of minimally invasive glaucoma surgery devices in the management of glaucoma. *Optometry and Vision Science*. 2018;95(2):155.
 82. ElMallah MK, Seibold LK, Kahook MY, Williamson BK, Singh IP, Dorairaj SK, et al. 12-month retrospective comparison of Kahook Dual Blade excisional goniotomy with istent trabecular bypass device implantation in glaucomatous eyes at the time of cataract surgery. *Advances in Therapy*. 2019;36(9):2515-27.
 83. Seibold LK, SooHoo JR, Ammar DA, Kahook MY. Preclinical investigation of ab interno trabeculectomy using a novel dual-blade device. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(3):524-9. e2.
 84. Kammer JA, Mundy KM. Suprachoroidal devices in glaucoma surgery. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2015;22(1):45.
 85. Vinod K. Suprachoroidal shunts. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2018;29(2):155-61.
 86. Vold S, Ahmed IIK, Craven ER, Mattox C, Stamper R, Packer M, et al. Two-year COMPASS trial results: supraciliary microstenting with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2103-12.
 87. Myers JS, Masood I, Hornbeak DM, Belda JI, Auffarth G, Jünemann A, et al. Prospective evaluation of two iStent® trabecular stents, one iStent Supra® suprachoroidal stent, and postoperative prostaglandin in refractory glaucoma: 4-year outcomes. *Advances in therapy*. 2018;35(3):395-407.
 88. De Gregorio A, Pedrotti E, Stevan G, Bertinello A, Morselli S. XEN glaucoma treatment system in the management of refractory glaucomas: a short review on trial data and potential role in clinical practice. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:773.
 89. Lewis RA. Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40(8):1301-6.
 90. Derveniz N, Mikropoulou AM, Derveniz P, Lewis A. Dislocation of a previously successful XEN glaucoma implant into the anterior chamber: a case report. *BMC ophthalmology*. 2017;17(1):1-3.
 91. Kersey J, Broadway D. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye*. 2006;20(4):407-16.
 92. Ali ZC, Khoo DI, Stringa F, Shankar V. Migration of XEN45 Implant: Findings, Mechanism, and Management. *Journal of Current Glaucoma Practice*. 2019;13(2):79.
 93. Skuta GL, Parrish RK, 2nd. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol*. 1987;32(3):149-70.
 94. Galal A, Bilgic A, Eltanamly R, Osman A. XEN glaucoma implant with mitomycin C 1-year follow-up: result and complications. *Journal of ophthalmology*. 2017;2017.
 95. Jampel HD, McGuigan LJ, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Quigley HA. Cellular proliferation after experimental glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(1):89-94.
 96. Deshmene SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research*. 2009;29(6):313-26.
 97. Bobrow J.C., Blecher M.H., Glasser D.B., Mitchell K.B., Rosenberg L.F., Isbey E.K., et al. The American Academy of Ophthalmology; Lens and Cataract. The Eye MD Association. 2017-2018:69-117.
 98. Feldman B.H., S. H. Cataract review. *American Academy of Ophthalmology*. 2018.
 99. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The lens opacities classification system III. *Archives of ophthalmology*. 1993;111(6):831-6.
 100. Lam CK, Sundaraj K, Sulaiman MN. A systematic review of phacoemulsification cataract surgery in virtual reality simulators. *Medicina*. 2013;49(1):1.

101. Gunn PJ, Marks JR, Konstantakopoulou E, Edgar DF, Lawrenson JG, Roberts SA, et al. Clinical effectiveness of the Manchester glaucoma enhanced referral scheme. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(8):1066-71.
102. Pillunat LE, Erb C, Jünemann AG, Kimmich F. Micro-invasive glaucoma surgery (MIGS): a review of surgical procedures using stents. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2017;11:1583.
103. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(8):e0183142.
104. Buffault J, Graber M, Bensmail D, Bluwol É, Jeanteur M-N, Abitbol O, et al. Efficacy and safety at 6 months of the XEN implant for the management of open angle glaucoma. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-7.
105. Pérez-Torregrosa V, Olate-Pérez Á, Cerdà-Ibáñez M, Gargallo-Benedicto A, Osorio-Alayo V, Barreiro-Rego A, et al. Combined phacoemulsification and XEN45 surgery from a temporal approach and 2 incisions. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2016;91(9):415-21.
106. Mansouri K, Guidotti J, Rao HL, Ouabas A, D'Alessandro E, Roy S, et al. Prospective evaluation of standalone XEN gel implant and combined phacoemulsification-XEN gel implant surgery: 1-year results. *Journal of glaucoma*. 2018;27(2):140-7.
107. Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, Macleod A, Broadway DC, King AJ, et al. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2532-9.
108. Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, Lim KS, Barton K, Goyal S, et al. Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 1 year of follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(5):650-63.
109. Vera V, Sheybani A, Lindfield D, Stalmans I, Ahmed IIK. Recommendations for the management of elevated intraocular pressure due to bleb fibrosis after XEN gel stent implantation. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2019;13:685.
110. Gajda-Deryło B, Stahnke T, Struckmann S, Warsow G, Birke K, Birke MT, et al. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy. *Bioscience reports*. 2019;39(5).
111. Chiu K, Yeung S-C, So K-F, Chang RC-C. Modulation of morphological changes of microglia and neuroprotection by monocyte chemoattractant protein-1 in experimental glaucoma. *Cellular & Molecular Immunology*. 2010;7(1):61-8.
112. Chong RS, Lee YS, Chu SWL, Toh LZ, Wong TTL. Inhibition of monocyte chemoattractant protein 1 prevents conjunctival fibrosis in an experimental model of glaucoma filtration surgery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(9):3432-9.
113. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein - 1 level in the aqueous humour as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2014;42(4):334-41.
114. Zhang Z, Miao Y, Wang J, Zhou M, Fu M, Wang Y. Matricellular Protein Levels in Aqueous Humor and Surgical Outcomes of Trabeculectomy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(10):3906-10.
115. Swaminathan SS, Oh D-J, Kang MH, Shepard AR, Pang I-H, Rhee DJ. TGF- β 2-mediated ocular hypertension is attenuated in SPARC-null mice. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(7):4084-97.
116. Seet L-F, Su R, Barathi V, Lee WS, Poh R, Heng YM, et al. SPARC deficiency results in improved surgical survival in a novel mouse model of glaucoma filtration surgery. *PloS one*. 2010;5(2):e9415.
117. Seet LF, Su R, Toh LZ, Wong TT. In vitro analyses of the anti - fibrotic effect of SPARC silencing in human Tenon's fibroblasts: comparisons with mitomycin C. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012;16(6):1245-59.
118. Fuchshofer R, Kottler UB, Ohlmann AV, Schlötzer-Schrehardt U, Jünemann A, Kruse FE, et al. SPARC is expressed in scars of the Tenon's capsule and mediates scarring properties of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Molecular vision*. 2011;17:177.
119. Oh D-J, Kang MH, Ooi YH, Choi KR, Sage EH, Rhee DJ. Overexpression of SPARC in human trabecular meshwork increases intraocular pressure and alters extracellular matrix. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(5):3309-19.

120. Seet LF, Tan YF, Toh LZ, Chu SW, Lee YS, Venkatraman SS, et al. Targeted therapy for the post-operative conjunctiva: SPARC silencing reduces collagen deposition. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10):1460-70.
121. Adams JC, Lawler J. The thrombospondins. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(6):961-8.
122. Hiscott P, Paraoan L, Choudhary A, Ordonez JL, Al-Khaier A, Armstrong DJ. Thrombospondin 1, thrombospondin 2 and the eye. *Progress in retinal and eye research*. 2006;25(1):1-18.
123. Hankenson KD, Bain SD, Kyriakides TR, Smith EA, Goldstein SA, Bornstein P. Increased marrow - derived osteoprogenitor cells and endosteal bone formation in mice lacking thrombospondin 2. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(5):851-62.
124. Kyriakides TR, Tam JW, Bornstein P. Accelerated wound healing in mice with a disruption of the thrombospondin 2 gene. *Journal of investigative dermatology*. 1999;113(5):782-7.
125. Kyriakides TR, Zhu Y-H, Smith LT, Bain SD, Yang Z, Lin MT, et al. Mice that lack thrombospondin 2 display connective tissue abnormalities that are associated with disordered collagen fibrillogenesis, an increased vascular density, and a bleeding diathesis. *Journal of Cell Biology*. 1998;140(2):419-30.
126. Kyriakides TR, Zhu Y-H, Yang Z, Huynh G, Bornstein P. Altered extracellular matrix remodeling and angiogenesis in sponge granulomas of thrombospondin 2-null mice. *The American journal of pathology*. 2001;159(4):1255-62.
127. Yang Z, Strickland DK, Bornstein P. Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(11):8403-8.
128. Haddadin RI, Oh D-J, Kang MH, Villarreal G, Kang J-H, Jin R, et al. Thrombospondin-1 (TSP1)-null and TSP2-null mice exhibit lower intraocular pressures. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(10):6708-17.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.252
	PROJE ADI	Glokom Jel İmplant'ın Tek Başına veya Fakoemülsifikasyon ile Kombine Uygulandığı Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Aköz Hümör İçerisinde Bulunan MCP-1, SPARC, Trombospondin-2 Moleküllerinin Miktarının Konjonktivadaki Fibrotik Etkilerinin, İzleme Zamanı, Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Muhsin ERASLAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 01.03.2019
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ EVET ☒ HAYIR
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Yürütücüsü olduğum ve 01.03.2019 tarihinde onaylanan “Glokom Jel İmplant’ın Tek Başına veya Mikroimplant veya Fakoemülsifikasyon Kombine Cerrahi Uygulandığı Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Aköz Hümör İçerisinde Bulunan MCP-1, SPARC, Trombospondin-2 Moleküllerinin Miktarının Konjonktivadaki Fibrotik Etkilerinin, İğneleme Zamanı, Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması” isimli çalışmanın konu başlığında hasta sayısı farkı nedeniyle güncelleme yapılmıştır.

Çalışmamızın amaç ve yönteminde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Güncellenen konu başlığı: “Glokom Jel Mikroimplant ve Fakoemülsifikasyon Kombine Cerrahi Uygulanan Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Hümör Aköz Yapılarında Bulunan Mcp-1, Sparc, Trombospondin-2 Moleküllerinin Miktarının Konjonktivadaki Fibrotik Etkilerinin, İğneleme Zamanı ve Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması” şeklindedir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Sorumlu Araştırmacı: Doç.Dr. Muhsin ERASLAN

İmza

