



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

**RATLARDA AKUT RETİNAL İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE DEKSPANTENOLÜN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özhan KOÇ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Penpe GÜL FIRAT**

MALATYA-2021



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

**RATLARDA AKUT RETİNAL İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE DEKSPANTENOLÜN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özhan KOÇ
ORCID ID:**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Penpe GÜL FIRAT**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi ve Patofizyoloji	3
2.1.1. Glokom Mekanik Teorisi	6
2.1.2. Glokom Vasküler (İskemi) Teorisi.....	7
2.1.3. Glokomatöz Optik Nöropatide Glutamatın Rolü	8
2.1.4. Glokomatöz Optik Nöropatide Nitrik Oksidin Rolü	8
2.1.5. Glokomatöz Optik Nöropatide Oksidatif Stresin Rolü	8
2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.3. Risk Faktörleri.....	10
2.4. Genetik	12
2.5. Tarama.....	13
2.6. Tanı	13
2.7. Tedavi.....	15
2.7.1. Topikal İlaç Tedavi.....	15
2.7.2. Sistemik Tedavi	18
2.7.3. Lazer Tedavisi	19
2.7.4. Cerrahi Tedavi	20
2.7.5. Konjenital Glokom Tedavisi	23
2.8. Retina Gangliyon Hücresi ve Glokom	23
2.10. Sıçan Retinası.....	26
2.11. Glokomda Nöroproteksiyon.....	26
2.12. Dekspantenol.....	27

2.13. Oksidan ve Antioksidan Biyokimyasal Belirteçler (MDA, SOD, GSH, TAS ve TOS).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Deney Hayvanları.....	30
3.2. Anestezi Tekniği	30
3.3. Rat Gözlerinde İskemi-Reperfüzyon İndeksiyonu	30
3.4. Gruplar	31
3.5. Göz Dokularının Alınması	32
3.6. Biyokimyasal Analiz	32
3.7. MDA İçeriğini Temsil Eden Göz Dokusu Tiobarbitürik Asitle Reaktif Maddelerin Belirlenmesi	32
3.8. SOD Tayini	32
3.9. Total Glutasyon (GSH) Ölçümü	33
3.10. TAS –TOS Analizi	33
3.11. Histokimyasal Analizler	34
3.12. İstatistiksel Analizler	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Histopatolojik Bulgular	35
4.2. Biyokimyasal Bulgular	40
4.3. Total GSH Sonuçları	41
4.4. SOD Sonuçları	42
4.5. TAS Sonuçları	43
4.6. TOS Sonuçları	44
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	51
KAYNAKÇA.....	52
EKLER.....	73
EK-1. Etik Kurulu Karar Formu	73

TEŞEKKÜR

Bu projenin planlanması, sürdürülmesi ve tamamlanması sürecinde yanımda olan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve azmiyle örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Penpe Gül Fırat' a, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tongabay Cumurcu'ya, Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım bütün hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında yardımcı olan İnönü Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Onural Özhan'a Prof. Dr. Hakan Parlakpınar' a, Histoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Nigar Vardı ve Dr. Öğr. Üyesi Azibe Yıldız'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılarıma ortak olan ve benden desteğini esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Ratlarda Akut Retinal İskemi-Reperfüzyon Modelinde Dekspantenolün Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Dünya genelinde geri döndürülemez körlüğün en sık nedeni olan glokom, retina ganglion hücrelerinin (RGH) ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize bir optik nöropatidir. Bu çalışmada, dekspantenolün iskemi- reperfüzyon sonucu oluşturulan retinal hasarda retina üzerindeki olası, koruyucu etkilerini biyokimyasal ve histokimyasal yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Metaryal Metod: Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretme ve Araştırma Merkezinde yetiştirilen 32 adet ağırlıkları 200 ile 300 gr arasında değişen 12 haftalık Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar her biri 8 adet olacak şekilde randomize yöntemle 4 farklı gruba ayrıldı. 1) Kontrol Grubu: Kontrol grubu olup hayvanlara herhangi bir işlem ve tedavi uygulanmadı. 2) İskemi-Reperfüzyon (I/R) Grubu: Oküler iskemi için 60 dk boyunca yüksek göz içi basıncına (GİB) maruz bırakıldı ve tedavi uygulanmadı. 3) Dekspantenol (DKP) Grubu: Oküler iskemi uygulanmadan 4 gün boyunca intraperitoneal 500 mg/kg dekspantenol uygulanan grup 4) İskemi-Reperfüzyon + Dekspantenol (I/R+DKP) Grubu: Oküler iskemi için 60 dk boyunca yüksek GİB'e maruz bırakıldıktan sonra 4 gün boyunca intraperitoneal 500 mg/kg dekspantenol uygulanan grup.

Geçici iskemi-reperfüzyon modeli için anestezi sonrası rat gözlerinde dilatasyon sağlandı. Önce sağ sonra sol göz olmak üzere 500 ml salin çözeltisine bağlanan insülin enjektör ucu ile üst temporal limbustan ön kamaraya girildi. İğne ucunun iris, lens ve kornea ile teması engellenerek şişe seviyesi 150 cm yükseltilerek 60 dakika boyunca iskemi sağlandı. İskemi kontrolü direk oftalmoskop ile retinal refle kaybının ve iriste beyazlaşma görülmesiyle teyit edildi. Reperfüzyon retinal refleksinin geri gelmesi ve iristeki beyazlaşmanın kaybolması ile doğrulandı. 5. günün sonunda deneklere analjezi ve anestezi verilerek kantotomi sonrası posteriorda optik sinir kesilerek enüklasyon sağlandı. Sağ gözler histopatolojik inceleme ve sol gözler de biyokimyasal değerlendirme için ayrıldı. Ratlardan alınan gözlerden malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, total glutatyon (GSH), toplam antioksidan seviye (TAS) ölçümü, toplam oksidan seviye (TOS) ölçümü ve histopatolojik analizler yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS istatistiksel yazılım programı kullanıldı.

Sonuçlar: Retinal hasar yönünden kontrol grubu ile I/R grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.0001$). I/R grubunda iç retinal kalınlık ile ortalama gangliyon hücre sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0.05$). I/R+DKP grubunda, I/R grubu ile karşılaştırıldığında, retinal hasarda azalma; iç retinal kalınlık ile ortalama gangliyon hücre sayısında da bir artışın olduğu izlendi. Ancak bu parametreler yönünden, I/R ile I/R+DKP grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Kontrol grubu ile I/R grubu Total GSH değerleri kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir ($P<0,05$). SOD değeri I/R+DKP grubu ile I/R grubu kıyaslandığında SOD seviyesinde artış izlenmiş olup aralarındaki fark anlamlıdır ($P<0,05$). MDA, TAS ve TOS seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. ($P>0,05$).

Sonuç: Ön kamaraya salın çözeltisi bağlanarak oluşturulan retinal iskemi-reperfüzyon modeli biyokimyasal ve histopatolojik açıdan daha önceki çalışmalara benzer şekilde başarılı olarak gerçekleştirildi. Dekspantenolün antioksidan mekanizmasının glokom üzerinde onarıcı etkisi biyokimyasal ve histokimyasal parametreler üzerinde kısıtlı bir etkiye sahiptir. Dekspantenolün glokomda nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için daha geniş örneklemelerle çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Glokom, İskemi-Reperfüzyon., Dekspantenol, Nöroproteksiyon

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Dexpanthenol in Acute Retinal Ischemia-Reperfusion Model in Rats

Objective: Glaucoma, the most common cause of irreversible blindness worldwide, is an optic neuropathy characterized by progressive degeneration of retinal ganglion cells (RGH).

In this study, it was aimed to investigate the possible protective effects of dexpanthenol on the retina in retinal damage caused by ischemia-reperfusion by biochemical and histochemical methods.

Material Methods: In the study, 32 Wistar albino rats, 12 weeks old, weighing between 200 and 300 g, which were raised in İnönü University Experimental Animal Breeding and Research Center, were used. Rats were randomly divided into 4 different groups, 8 each. 1) Control Group: The animals were in the control group and no procedure or treatment was applied to them. 2) Ischemia-Reperfusion (I/R) Group: They were exposed to high intraocular pressure (IOP) for 60 minutes for ocular ischemia and no treatment was applied. 3) Dexpanthenol (DXP) Group: Group administered 500 mg/kg dexpanthenol intraperitoneally for 4 days without ocular ischemia 4) Ischemia-Reperfusion + Dexpanthenol (I/R+DXP) Group: After exposure to high IOP for 60 minutes for ocular ischemia then the group in which 500 mg/kg dexpanthenol was administered intraperitoneally for 4 days.

For the temporary ischemia-reperfusion model, dilatation was achieved in rat eyes after anesthesia. The anterior chamber was entered from the superior temporal limbus with the insulin injector tip connected to 500 ml of saline solution, first in the right and then the left eye. The contact of the needle tip with the iris, lens and cornea was prevented, and ischemia was achieved for 60 minutes by raising the bottle level by 150 cm. Ischemia control was confirmed by direct ophthalmoscope with loss of retinal reflex and whitening of the iris. Reperfusion was confirmed by restoration of retinal reflex and disappearance of iris whitening. At the end of the 5th day, the subjects were given analgesia and anesthesia, and enucleation was achieved by cutting the optic nerve posteriorly after canthotomy. Right eyes were separated for histopathological examination and left eyes for biochemical evaluation. Malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) activity, total glutathione (GSH), total antioxidant status (TAS) measurement, total oxidant status (TOS) measurement and histopathological

analyses were performed from eyes taken from rats. SPSS statistical software program was used for statistical analysis.

Results: The difference between the control group and the I/R group in terms of retinal damage was found to be statistically significant ($p<0.0001$). Inner retinal thickness and mean ganglion cell count were found to be significantly lower in the I/R group compared to the control group ($p<0.05$). Reduction in retinal damage in the I/R+DXP group compared to the I/R group; It was observed that there was an increase in inner retinal thickness and mean ganglion cell number.

However, in terms of these parameters, it was determined that the difference between I/R and I/R+DXP groups was not statistically significant. When the control group and I/R group Total GSH values were compared, it was observed that it decreased significantly ($P<0.05$). When the SOD value was compared with the I/R+DXP group and the I/R group, an increase was observed in the SOD level and the difference between them was significant ($P<0.05$).

There was no significant difference between the groups in MDA, TAS and TOS levels. ($P>0.05$).

Conclusion: The retinal ischemia-reperfusion model, which was created by connecting saline solution to the anterior chamber, was successfully performed biochemically and histopathologically, similar to previous studies.

The reparative effect of the antioxidant mechanism of dexpanthenol on glaucoma has a limited effect on biochemical and histochemical parameters.

Studies with larger samples are needed to evaluate the neuroprotective effects of dexpanthenol in glaucoma.

Key words: Glaucoma, Ischemia-Reperfusion., Dexpanthenol, Neuroprotection

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AH	: Aköz Hümorun
ALT	: Argon Lazer Trabeküloplasti
ATP	: Adenozin 3'-Trifosfat
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
cAMP	: Adenitif Siklaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNT	: Dış Nükleer Tabaka
GATT	: Gonyoskopi Aracılı Transluminal Trabekülotomi
GİB	: Göz İçi Basıncı
GSH	: Total Glutasyon
İNT	: İç Nükleer Tabaka
MDA	: Malondialdehit
MIGC	: Minimal İnvazif Glokom Cerrahisi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
NF	: Nörotrofik Faktör
NO	: Nitrik Oksit
OKT	: Optik Kohorens Tomografi
PBS	: Phosphate-Buffered Saline
RGH	: Retina Gangliyon Hücre
ROT	: Reaktif Oksijen Türlerinin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Seviye

TBA	: Tiyoarbitürük Asit
TBARS	: Tiyoarbitürük Asit Reaktif Maddeler
TNF	: Tümer Nekroz Faktör
TOS	: Total Oksidan Seviye



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Açık bir ön kamara açısının histofotograf görüntüsü	4
Şekil 2.2. Sağlıklı ve glokomatöz optik disklerin oftalmoskopik fotoğrafları	6
Şekil 2.3. Retinanın histolojik kesiti.....	23
Şekil 2.4. Apoptozis intrinsik ve ekstrensik yol şematize edilmiş hali	26
Şekil 2.5. Dekspantenolun kimyasal formül.....	28
Şekil 3.1. Sıçan gözünde akut oküler iskemi indüksiyonu	31
Şekil 4.1. Kontrol grubunda retinanın görünümü	35
Şekil 4.2. DKP grubunda retinanın görünümü	36
Şekil 4.3. IR grubunda retinanın görünümü	37
Şekil 4.4. IR grubunda gangliyon hücre tabakasının döküldüğü ve dejenere olmuş fotoreseptör hücre uzantıları.....	38
Şekil 4.5. IR+DKP grubunda retinanın görünümü	39
Şekil 4.6. Gruplardan alınan gözlerdeki MDA seviyeleri	40
Şekil 4.7. Gruplardan alınan gözlerdeki Total GSH seviyeleri	41
Şekil 4.8. Gruplardan alınan gözlerdeki SOD seviyeleri tabloda gösterilmiştir.	42
Şekil 4.9. Gruplardan alınan gözlerdeki TAS seviyeleri	43
Şekil 4.10. Gruplardan alınan gözlerdeki TOS seviyeleri	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Retinal hasar değerlendirme sonucu, ortalama iç retinal kalınlık ve gangliyon hücre sayısı	39
Tablo 4.2. MDA değerlendirme sonuçları	41
Tablo 4.3. Total GSH değerlendirme sonuçları	42
Tablo 4.4. SOD değerlendirme sonuçları.....	43
Tablo 4.5. TAS değerlendirme sonuçları	43
Tablo 4.6. TOS değerlendirme sonuçları	44



1. GİRİŞ

Glokom, progresif optik sinir hasarı, retina gangliyon hücre (RGH) ölümü ve ilgili görme alanı kusurlarına neden olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Düzeltilmemiş kırma kusuru ve kataraktan sonra küresel körlüğün üçüncü önde gelen nedenidir. Glokom, 2015 yılında 50 yaş ve üstü yetişkinlerdeki körlüğün %8.49'dan sorumlu tutulmuştur.¹

Artan ve yaşlanan dünya popülasyonuna bağlı olarak glokom hastalarının sayısının artması beklenmektedir. Daha da önemlisi yaşlanma ile birlikte glokom teşhisi için geçen süre daha uzun olacak ve buna bağlı olarak yaşam boyu körlük riski artacaktır. Bu durum glokomu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir.¹

Artmış göz içi basıncı (GİB) günümüzde tek değiştirilebilir hastalık risk faktörü olarak güncelliğini korumaya devam etmektedir. Bununla birlikte, kontrol altına alınmış düşük GİB'e rağmen görsel işlevlerde düşüş sergilemeye devam eden glokom hastalarının alt kümesinin tanımlanması, bu durum için yeni tedavi modellerinin acilen gerekli olduğunu fark edilmesine yol açmıştır.²

Glokomda nöroproteksiyon, GİB azaltılmasından bağımsız olarak RGH ölümünü önleyen herhangi bir tedavi olarak tanımlanır. Bundan dolayı nöroproteksiyon çalışmaları son zamanlardaki glokom çalışmalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır.^{2,3}

Glokomdaki RGH kaybının ağırlıklı olarak apoptoz (bir tür programlanmış hücre ölümü) yolu ile meydana geldiği bilinmektedir. Glokomun patofizyolojisi halen kesin belirsizliğini korumakla birlikte yüksek oksidatif stresin glokom patogeneze katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Geniş anlamda oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşması ile bunların ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlik olarak ifade edilir. Oksidatif stres ürünleri DNA, proteinler ve lipitler gibi hücrel makromoleküllerde hasara yol açarak glokomun patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁴

Provitamin B5 veya deksipantenol, oral veya parenteral olarak verildiğinde hücrede pantotenik aside dönüşür. Hücrede pantotenik asit glutatyon, koenzimA ve

adenozin 3'-trifosfat (ATP) üretimini artırır. Bu etkileri sayesinde pantotenik asit oksidan radikallerin neden olduğu oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir.⁵

Bu çalışmada akut oküler iskemi-reperfüzyon glokom modeli oluşturulan sıçanlarda dekspanenol uygulamasının nöroproteksiyon üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Glokom terimi, nedenleri, risk faktörleri, demografik özellikleri, semptomları, süresi, tedavisi ve prognozu bakımından farklılık gösteren bir dizi hastalığı tanımlar. Glokom, dünya çapında geri döndürülemez körlüğün en sık nedeni haline gelmiştir. Patofizyolojik ve terapötik bir bakış açısına göre, GİB değiştirilebilir birincil risk faktörüdür çünkü glokomun ilerlemesi genellikle GİB'in %30-50 düşürülmesi ile durur. Bu ilişki, glokomatöz optik sinir hasarının meydana geldiği optik sinir başının basınca duyarlılığının yüksek olduğunu düşündürmektedir.⁶

Glokom genellikle karakteristik optik sinir dejenerasyonu ile sonuçlanan iki ana alt tipe ayrılır: Açık açılı glokom ve kapalı açılı glokom.

Her ikisi de kendi içinde birincil veya ikincil olarak alt gruplara ayrılabilir. Açık açılı glokom, kronik, sinsi bir süreçtir. Hastalar genellikle, görme kaybı önemli ölçüde ilerleyene kadar hastalıklarından habersizdir. Erken teşhis, bu sürecin başlangıcının sinsi niteliği göz önüne alındığında önemini korumaya devam etmektedir. Bu nedenle, risk faktörleri olan bir hastanın oftalmolojik değerlendirmesi, erken tespit için kritiktir. Tersine, kapalı açılı glokom daha acil belirti ve semptomları olan akut bir süreç olabilir ancak sinsice de ortaya çıkabilir ve görsel olarak daha yıkıcı bir alt tip olma eğilimindedir. Dünya çapında glokom vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur ve akut olduğunda oküler bir acil durum olarak kabul edilir, çünkü görme kaybı saatler ile günler içinde ortaya çıkabilir.⁷

2.1. Anatomi ve Patofizyoloji

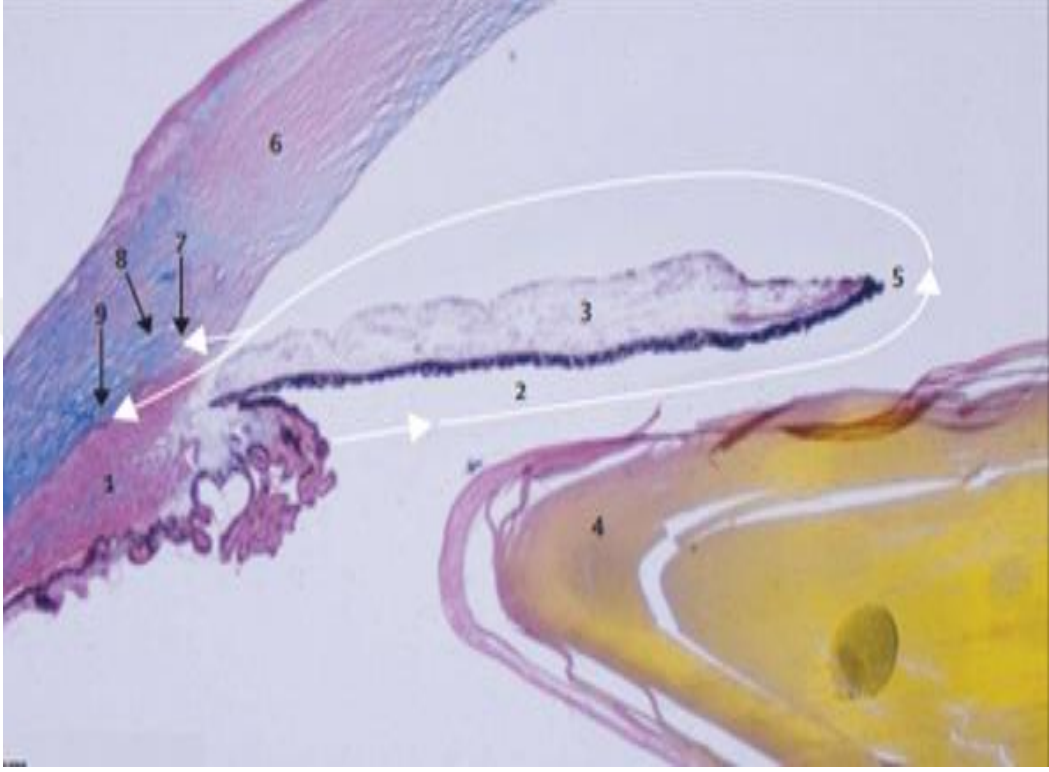
Glokom Patofizyolojisi ve Ön Segment Yapıları

GİB (normal aralık 10–21 mm Hg), aköz hümorun (AH) arka kamaradaki siliyer cisim tarafından salgılanması ile ön kamara açısından drenajı arasında oluşan denge sonucu oluşur. Ön kamaradaki AH iki yolla direne olur. Bunlar trabeküler ağ ve uveoskleral yoldur. (Şekil 2.1).

Trabeküler ağ ön kamara açısında yer alan ve AH %90 ının drene olduğu yerdir. Üç kısımdan meydana gelir; uveal ağ, korneaskleral ağ ve jukstakanaliküler ağ. Açık açılı glokomda açı açık olduğundan dolayı AH, ön kamara açısından trabeküler ağa ve oradan Schlemm kanalına erişime sahiptir. Açık açılı glokomda drenaj disfonksiyonunun

sonucu yüksek GİB'ler oluşur. AH dışarı akışına karşı ana direnç bölgesinin trabeküler ağ (özellikle jukstakanaliküler ağ) seviyesinde olduğu düşünülmektedir.⁸

İkincil açık açılı glokomda, trabeküler ağ ve Schlemm kanalında drenaj direnci, ön segmentin incelenmesi ile saptanabilen bir nedenden dolayı oluşur. İkincil açık açılı glokomlar içinde pigmenter glokom ve eksfoliyatif glokom sayılabilir.^{9,10}



Şekil 2.1. Açık bir ön kamera açısının histofotograf görüntüsü; Aköz humor (AH) arka kamarada bulunan siliyer cisim (1) tarafından üretilir, arka iris yüzeyi (3) ile ön lens yüzeyi (4) arasında (2) oradan (beyaz çizgi) pupilladan (5) geçerek ön kameraya ulaşır. Ön kamera açısı, periferik kornea (6) ile periferik iris arasında yer alır trabeküler ağ (7) ve Schlemm kanalını (8) içerir. AH trabeküler ağ ve uveoskleral (9) yoldan gözden çıkış yapar.

Açı kapanması glokomunda periferik iris, trabeküler ağ örgüsü ve periferik kornea ile temas halindedir. Periferik iris ön kamera açısını bloke eder. Böylece AH drenaj sistemine erişemez.

Birincil açı kapanması glokomunda, iridokorneal temas, periferik irisin (itme mekanizması olarak adlandırılan) öne doğru gelmesine bağlıdır. İtme mekanizması irisin arkasındaki arka kamarada daha yüksek bir basınç ve ön kamarada düşük bir

basınçtan kaynaklanır. Basınç farkı, anatomik anormalliklerle ilişkili olarak iris ve lens arasındaki AH için artmış drenaj direncinden kaynaklanmaktadır. Artan GİB optik sinire zarar verdiğinde duruma birincil açı kapanması glokomu denir.^{11,12}

İkincil açı kapanması glokomunda, iridokorneal temas, örneğin iristeki neovaskülarizasyon nedeniyle irisin açığa çekilmesi ile oluşur. İriste neovaskülarizasyonu genellikle diyabetik retinopati gibi iskemik retinopatiler tarafından tetiklenir ve aşırı vasküler endotelyal büyüme faktörünün üretilmesi sonucu oluşur.¹³

Konjenital glokomda, trabeküler drenaj, genellikle gelişmemiş bir trabeküler ağ ve Schlemm kanalı nedeniyle azalır. 2 yaşından küçük çocuklarda GİB deki artış, buftalmus olarak adlandırılan göz küresinin anormal büyümesine neden olur.¹⁴

Glokom Patofizyolojisi ve Arka Segment Yapıları

Optik disk foveanın 15 ° nazalinde yerleşmiş olup ve RGH aksonlarının gözden çıktığı yerdir.^{15,16} Optik sinir başının tabanı, elek gibi delikli bir kollajenden oluşan lamina kribrosadan oluşur. Bu yapı optik disk sinir lifleri ve kan damarlarının geçişine izin verir. Optik sinir liflerinde hasar, intraoküler kompartman ile retro-laminer kompartman arasındaki sınır olan lamina kribrosada meydana gelir.¹⁷⁻¹⁹ Yüksek GİB lamina kribrosa üzerinde strese ve gerilmeye neden olur.²⁰ Lamina kribrosanın sıkışması, deformasyonu ve yeniden şekillenmesi ile optik sinir liflerinde ortogrand ve retrogrand aksonal taşınma engellenir.^{17,21,22}

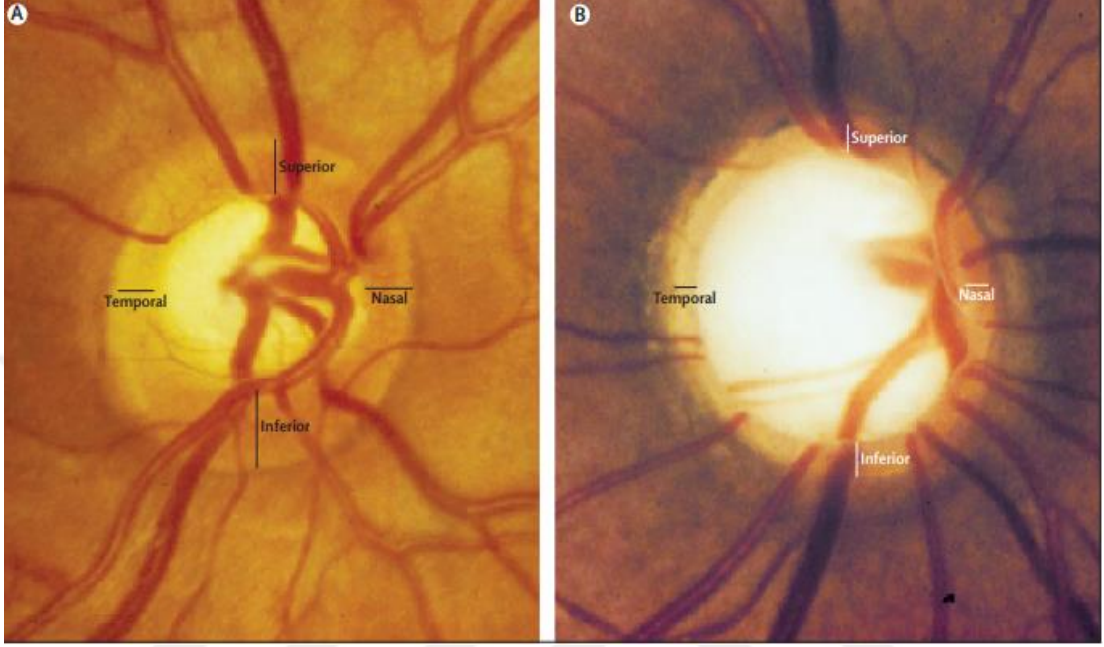
Glokomatöz optik nöropatinin karakteristik görünümü, çanaklaşma olarak tanımlanır. Glokoma bağlı optik sinir hasarının derecesini klinik olarak belirtmek için çanaklaşma-disk oranı dahil olmak üzere çeşitli sistemler tarif edilmiştir.

Artmış GİB, glokomatöz optik nöropati gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve dahası, daha yüksek GİB düzeylerinde glokom hasarının ilerleme hızı daha yüksektir.^{23,24}Yapılan birçok randomize kontrollü klinik çalışma, glokomatöz optik disk hasarını ve sonuçta ortaya çıkan görme alanı kaybını azaltmada çeşitli yöntemlerle GİB düşürmenin değerini açıkça göstermiştir.^{6,25,26}

Ortalamanın üzerinde GİB bazı durumlarda glokom hasarına yol açmayabilir. Diğer yandan optik sinirde hasara karşı yüksek bir duyarlılık varsa, glokomatöz optik nöropati, GİB'lerde yükselme olmadan bile gelişebilir. Açık açılı glokomda optik sinir hasarı, normal GİB seviyelerinin varlığında gelişebilir ve bu durum normal basınçlı

glokom olarak adlandırılır.²⁷ Bu nedenle, tüm mevcut tedaviler değiştirilebilir bir risk faktörü olarak GİB'i düşürmeyi amaçlasa da glokom tanımının bir parçası değildir.⁷

Tüm glokom formlarında ortak olan glokomatöz optik nöropatidir. Nöroretinal rimin kaybı ve optik diskte çanaklaşmada genişleme ile karakterizedir (Şekil 2.2).²⁸



Şekil 2.2. Sağlıklı ve glokomatöz optik disklerin oftalmoskopik fotoğrafları; (A) Sağlıklı optik diskte, nöroretinal çerçeve en geniş kısmı alt bölgede, ardından üst bölge ve nazal bölge ve son olarak temporal bölge (ISNT kuralı olarak anılır) ile normal şekline sahiptir. (B) Glokomatöz optik diskte, nöroretinal çerçeve sağlıklı optik diskten çarpıcı şekilde daha incedir ve daha sonra çanaklaşma daha büyüktür ve daha derindir.

Glokomatöz optik nöropatiye neden olan hücresel hasarın kademeli tetikleme mekanizması net değildir ve muhtemelen yapısal duyarlılık ve vasküler dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin karmaşık bir etkileşim sonucu olduğu düşünülmektedir. Glokomda optik nöropati patogenezi halen tam belirsizliğini korumakla birlikte çeşitli teoriler öne sürülmüştür.

2.1.1. Glokom Mekanik Teorisi

Yüksek GİB' in, esas olarak lamina kribroza bölgesinde sinir lifi demetinin sıkışmasına yol açarak, anterograd ve retrograd aksoplazmik iletinin kesilmesine neden olduğunu öne sürer. Retina retrograd aksoplazmik akımın engellenmesi sonucunda

beyinde üretilen nörotrofik faktörlerin (NF) azalması RGH'de dejenerasyona ve apoptoz indüksiyonuna neden olur.

Mekanik teori, GİB'i normal aralığın (21 mm Hg) üzerinde olan ancak glokomatöz optik nöropati (oküler hipertansiyon) gelişmeyen hastaları açıklayamaz. Ayrıca Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması, yüksek GİB'i olan bireylerin %90'ından fazlasının 5 yıllık bir takip süresince glokoma ilerlemediğini bildirmiştir. Buna karşın, normal bir GİB değeri aralığına (normal basınçlı glokom) sahip olmalarına rağmen, glokoma özgü değişiklikler gelişen hastalarda mevcuttur. GİB'in ideal bir hedef aralığına getirilmesine rağmen bazı hastalarda glokomatöz optik nöropatinin ilerlemeye devam ettiği de bilinmektedir. Bu nedenle, mekanik teori, glokomatöz optik sinir dejenerasyonunun patofizyolojik kavramlarını tam olarak açıklayamaz.²⁹

2.1.2. Glokom Vasküler (İskemi) Teorisi

Glokom patogeneğinde vasküler bir etiyolojiye en erken referans, 1858'de yüksek GİB'e bağlı nöronal hasarın sinir liflerinin kompresyonu değil, iskemiyin aracılık ettiğini savunan von Jaeger'e atfedilir. Sağlıklı bir gözde, metabolik ihtiyaçların karşılanması için retina ve optik sinir başında sürekli bir kan akışı gerekir. Bu teorisinin ana bileşenlerinden biri optik sinir başını besleyen damarlarda mikro dolaşımın bozulması sonucu oluşan iskemik hasardır. İskemiyin primer oluşabileceği gibi sekonder geliştiğini savunan yazarlarda mevcuttur.

Glokom vasküler teorisini destekleyen diğer kanıtlar, optik kohrens tomografi (OKT) kullanılarak yapılan çalışmalarda kontrollere kıyasla glokom hastalarında oküler kan akımında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmesidir. Azaltılmış oküler kan akımı sonucunda oluşan iskemik hasarın, kronik oksidatif stres ve eksitotoksisite yoluyla RGH kaybına yol açtığı iddia edilmektedir. Bunun yanında, düşük bir oküler perfüzyon basıncının (göz içi basıncı ile sistemik kan basıncı arasındaki fark) glokomatöz optik nöropati ile ilişkili olup olmadığını saptamak için çalışmalar yapılmıştır.³⁰⁻
³⁴Çalışmaların bulguları, gece oluşan anormal derecede düşük tansiyon ile glokomatöz optik nöropati arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür.^{32,33}

2.1.3. Glokomatöz Optik Nöropatide Glutamatın Rolü

RGH'lerin apoptotik hücre ölümü ayrıca glutamat aracılı toksisiteye bağlanmıştır. Amino asitlerden oluşan glutamat, merkezi sinir sistemi ve retinada önemli bir nörotransmittir. Fizyolojik konsantrasyondan daha yüksek glutamat konsantrasyonları (konsantrasyondaki artışın süresine ve derecesine bağlı olarak), nöronlar için toksiktir. Glutamatın neden olduğu nöral toksisitede hücre içi kalsiyum miktarının artması sonucu meydana gelir. Kalsiyum ikincil bir haberci gibi davranarak hücre ölümüne neden olan sinyal yollarını aktive eder.³⁵

2.1.4. Glokomatöz Optik Nöropatide Nitrik Oksidin Rolü

Nitrik oksit (NO), fizyolojik miktarlarda üretildiğinde vücut fonksiyonları için önemli ve faydalıdır. Fizyolojik miktarın üzerindeki aşırı NO üretiminde, glokomunda içinde bulunduğu çeşitli patolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Mikroglia ve astrositler tarafından yüksek miktarda NO'nun üretimi glokom ile ilişkili optik nöropati gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Üretilen fazla NO, difüzyon aracılığı ile lokal çevresindeki hücrelere (RGH) rahatça girer. NO kendisi orta derecede reaktivitesi olan bir serbest radikaldir ve hücreye girdikten sonra süperoksit ile girdiği reaksiyon sonucunda peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit yüksek reaktif serbest radikallerin üretimine sebep olan son derece güçlü bir serbest radikaldir. Oluşan bu serbest radikaller, RGH makromoleküllerini büyük ölçüde tahrip etmesi sonucunda apoptozu tetikleyerek hücre ölümüne neden olur.³⁶

2.1.5. Glokomatöz Optik Nöropatide Oksidatif Stresin Rolü

ROT'un üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres, nöronların yaralanmasına ve ölümüne katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Hücrelerdeki oksijen metabolizması, normal fizyolojik koşullar altında oluşan ve faydalı olabilen ROT üretir. Temel olarak mitokondri tarafından üretilen düşük seviyelerde ROT üretimi, çoğalma, hücre savunması, sinyal iletimi ve gen ekspresyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevleri sürdürmek için gereklidir.³⁷

Üretilen ROT hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında apoptozise neden olabilmektedir. ROT tarafından indüklenen nöron ölümü, protein modifikasyonu ve DNA hasarını içeren çeşitli mekanizmalar yoluyla meydana gelir. Ancak oksidatif

stresin hücre kaybının tetikleyicisi mi yoksa sadece nörodejeneratif sürecin bir bileşeni mi olduğu hala belirsizdir.

Glokomda azalmış oküler perfüzyon basıncı ile birlikte artmış ROT üretimi retina hasarında çok önemli faktörler olarak kabul edilmiştir (glokomun vasküler teorisi). Hem vasküler hem de mekanik teoriler, glokomda ROT oluşumunu açıklamaya yardımcı olur. Vasküler teori, retinal damarlardaki bozulmuş kan akışı nedeniyle iskeminin neden olduğu ROT üretimine dayanmaktadır. ROT oluşumu için mekanik basınç teorisi, RGH aksonları için retrograd NF desteğini inhibe eden yüksek GİB'i içerir. Her iki mekanizma RGH ölümünde oksidatif stresin rolüne işaret eder.^{38,39}

Optik sinir hasarının deneysel modellerinde ve glokom hastalarında oksidatif hasarın meydana geldiğine dair kanıtlar vardır. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun en iyi bilinen ikincil ürünlerinden biri olup ROT aktivitesi için bir biyobelirteç olarak kullanılır. Glokom hastalarında kan ve AH'de MDA seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.³⁸

Antioksidanlar, bir substratın oksidasyonunu geciktirir, önler ve ROT seviyelerini azaltırlar. Glokomlu hastalarda, özellikle birincil açık açılı glokomda ve psödoeksfoliasyon glokomda kan plazması örneklerinin analizinde, toplam antioksidan seviyenin (TAS) azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, azalmış antioksidan savunmanın ve/veya artan oksidatif stresin glokom patogenezinde kritik bir rol olabileceği hipotezini desteklemektedir. Hali hazırda mevcut olan glokom tedavisi, GİB' in azaltılmasına odaklansa da bazı hastalar bu tedaviye yanıt vermemektedir ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için RGH'lerin nöroproteksiyonuna yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Bu stratejilerden biri de oksidatif stresin azaltılmasıdır.

Prelamina kribrosa bölgesinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan mitokondrinin glokomatöz optik nöropatinin patogenezinde doğrudan bir role sahip olup olmadığını araştırmak için bazı çalışmalarda literatürde mevcut olmakla birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.^{40,41} Benzer şekilde, glokoma katkıda bulunan gen mutasyonlarının sonucunda kodlanan proteinlerin işlev bozukluğu henüz tam olarak analiz edilmemiştir.^{42,43}

Klinik çalışmaların ve histolojik araştırmaların bulguları, glokom hasarında RGH'lerin tüm alt kümelerini benzer şekilde etkilendiği yönündedir.^{44,45} Çalışma

bulguları ayrıca, RGH'lerin glokomatöz kaybına astrositler ve retinal mikrogial hücreler dahil olmak üzere glial hücre popülasyonunun da eşlik ettiğini göstermiştir.⁴⁶⁻⁴⁸

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan bir çalışmada, 2010 yılında dünya çapında 32.4 milyon kişinin kör olduğu ve bunların 2.1 milyonun glokom nedeniyle olduğu belirtilmiştir. Glokom, dünya çapında 191 milyon görme bozukluğu (düzeltilmiş en iyi gözdeki görme keskinliği 6/18 ile 3/60 arasında olan) yaşayan bireylerin 4,2 milyonundan sorumludur. Yaşlılıkla ilişkisi nedeniyle, genel glokom prevalansı genç nüfusa sahip bölgelerde, nispeten yaşlı nüfusa sahip bölgelere göre daha düşüktür.⁴⁹Glokomun küresel prevalansı, 40-80 yaşları arasındaki kişiler için kabaca %3-5 tir. Tüm dünyada prevalansı yaklaşık %3-1 olan birincil açık açılı glokom, yaklaşık %0-5'lik bir prevalansa sahip birincil açılı kapanması glokomundan altı kat daha yaygındır. Birincil açık açılı glokom prevalansı en yüksek Afrika'da (%4,2), birincil açılı kapanması glokomu ise en yaygın olarak Asya'da (%1,1) bulunur.

2013 yılında, 40-80 yaş arası bireylerde dünya çapında glokomdan etkilenen kişi sayısının 64 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayının 2020'de 76 milyona, 2040 yılında 112 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Birincil açık açılı glokom Avrupa kökenli insanlara kıyasla Afrika kökenlilerde olma olasılığı daha yüksektir aynı zamanda erkeklerde glokom prevalansı kadınlardan daha yüksek bulunmuştur.⁵⁰

Glokomda körlük gelişmesi, birincil açılı kapanması glokomu olan kişilerde birincil açık açılı olanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir.⁵⁰

Konjenital glokom, ülkeler ve etnik gruplar arasında değişken insidansı olan nadir bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İrlanda ve İngiltere gibi batı ülkelerinde konjenital glokom insidansı 10-20.000 canlı doğumda 1'dir. Ancak, akraba evliliklerinin daha yaygın olduğu Orta Doğu ülkelerinde daha yüksektir. Suudi Arabistan konjenital glokomun tahmini insidansı 2500 canlı doğumda 1'dir.⁵¹

2.3. Risk Faktörleri

Glokomun hem başlaması hem de progresyonu için ana risk faktörleri içinde ileri yaş, yüksek göz içi basıncı, etnik köken, miyopi ve pozitif aile öyküsü yer alır.⁵²

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın bulguları, göz içi basıncının tıbbi olarak düşürülmesinin, açık açılı glokom hastalarında görme alanının korunmasına yol açtığını göstermiştir.⁵³

Popülasyon temelli çalışmaların bir meta-analizinde, birincil açık açılı glokom için olasılık oranı 40 yaşın üzerindeki bireylerde her on yılda bir artış bulunmuştur. Benzer şekilde, birincil açı kapanması glokomu prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır.⁵⁰

Tüm etnik kökenler içinde, Afrika kökenli insanlarda en yüksek birincil açık açılı glokom prevalansına sahiptirler, buna karşın Asya nüfusunda en yüksek oranda birincil açı kapanması glokomu prevalansı bulunmuştur.⁵⁰

Cinsiyet, açık açılı glokom prevalans çalışmalarında farklı şekillerde ilişkilendirilmiştir, ancak popülasyon tabanlı glokom çalışmalarının iki meta-analizinde, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bir birincil açık açılı glokom prevalansı bildirilmiştir.^{50,54}

-8 diyoptriden yüksek miyopik kırma kusuru glokom için güçlü bir risk faktörüdür.⁵⁵⁻⁵⁸ Singapur Malay Göz Çalışmasının bulguları, orta veya yüksek miyopi (-4 diyoptriden daha yüksek) ile birincil açık açılı glokom prevalansı arasında daha yüksek bir ilişki olduğunu göstermiştir.⁵⁷ Çalışma sonuçları, miyopi ile ilişkili glokoma duyarlılığındaki artışın ana faktörünün, optik diskin miyopiye bağlı genişlemesi olduğunu ileri sürmüştür.⁵⁸ Peripapiller dokunun uzaması ve incilmesi ile birlikte lamina kribrosa'nın buna sekonder olarak gerilmesi ve incilmesi, optik sinir başının glokoma duyarlılığında artış meydana getirmektedir. Ek olarak miyop gözlerde glokomatöz optik nöropatinin teşhisi gözden kaçabilir çünkü optik sinir başının miyopik görünümü glokomatöz değişikliklerin saptanmasını zorlaştırır.⁵⁹

Sosyoekonomik durum, glokomun erken teşhisini, tedaviye başlanmasını ve tedaviye uyumu etkiler; bu nedenle, bu etken hastalığın prognozu ile ilişkilidir.^{60,61}

Beslenme durumunun ve diyetin herhangi bir glokom formunun prevalansı ve insidansı üzerinde bir etkisinin olup olmadığı belirsizdir. Glokom hastalarında demir eksikliği anemisi sıklığının normal popülasyon ile kıyaslandığı bir çalışmada, glokom hastaları ile normal popülasyon arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁶²

Birincil açık açılı glokom ile diabetes mellitus,^{63,64} arteriyel hipertansiyon,^{65,66} vücut kitle indeksi,⁶⁷ obstrüktif uyku apnesi,⁶⁸ ve oral kontraseptif kullanımı⁶⁹ arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır.

Düşük beyin omurilik sıvı (BOS) basıncı ve düşük sistemik kan basıncı da dahil olmak üzere düşük oküler perfüzyon basıncı, glokomda rol oynayabilir.⁷⁰⁻⁷²

İnce merkezi kornea kalınlığı glokom için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir çünkü ince kornea, yanlışlıkla düşük göz içi basıncı ölçümlerine neden olur.^{73,74} Ayrıca ince bir kornea, ince lamina kribroza ile varsayımsal bir ilişki nedeniyle yapısal bir risk faktörü olabilir.^{75,76} Ancak kornea kalınlığı ve lamina kribrosa kalınlığı arasındaki ilişki, henüz gösterilmemiştir.⁷⁶

Birincil açı kapanmasının gelişimi için ana oküler risk faktörü olan aksiyal hipermetropiye ek olarak ana sistemik risk faktörleri, ileri yaş, doğu Asya etnik köken ve kadın cinsiyettir. Hipermetrop gözde dar ön kamara, kalın ve daha öne yerleşmiş bir lensi mevcut olmasından dolayı ön kamara açısının midriyaziste periferik iris dokusu tarafından kapanma riskinin artmasına neden olur. Açı kapanması akut olarak ortaya çıkabilir ve durum ağırlı akut açı kapanması glokomuna yol açabilir veya ağrısız kronik açı kapanması glokomu ile ilişkili kronik olarak gelişebilir.⁷⁷⁻⁸⁰

2.4. Genetik

Genom ilişkilendirme çalışmalarının bulgularına dayanarak, birincil açık açılı glokom birkaç genle ilişkilidir: CDKN2B-AS1, CAV1, CAV2, TMCO1, ABCA1, AFAP1, GAS7, TXNRD2, ATXN2, kromozom 8q22 intergenik bölge, SIX1 ve ALTI6. Özellikle Miyokilin, Optineurin ve WDR36 yetişkin glokomu, CYP1B1'de çocuklarda ve genç yetişkinlerde glokom ve LOXL1'de psdöeksfoliyatif glokom ile ilişkilendirilmiştir.⁸¹⁻⁹³

Şimdiye kadar, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının bulguları, birincil açı kapanması glokomu ile güçlü ilişkiler gösteren sekiz genetik lokusu işaret etmiştir. PLEKHA7, COL11A1, PCMTD1-ST18, EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2 ve DPM2-FAM102.^{94,95}

Bu genetik çalışmaların sonuçları dikkate alındığında, ailede glokom öyküsünün değerlendirilmesi klinik açıdan önemlidir. Glokomlu birinci dereceden bir akrabaya sahip olmak, prevalans araştırmalarında birincil açık açılı glokom ve birincil açı kapanması glokom riski ile ilişkilendirilmiştir. Etkilenen bireylerin kardeşleri, etkilenmemiş bireylerin kardeşlerine kıyasla yaklaşık sekiz kat daha fazla birincil açık açılı glokom riski ve beş kat daha fazla birincil açı kapanması glokom riskine sahiptir. Birincil açık açılı glokom riski, etkilenen akraba ebeveyn veya çocuktan ziyade

kardeşe daha güçlü risk teşkil eder. Birkaç gen glokom ile ilişkili olsa da gen mutasyonu, kodlanmış proteindeki ikincil değişiklik ve bu proteinin işlevindeki üçüncül değişiklik arasındaki bağlantı belirsizdir. Bu nedenle genetik bulgular, glokomun patogenezi aydınlatmada henüz büyük ölçüde katkı sağlamamıştır.⁵²

2.5. Tarama

Glokom hastaları dünyanın gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerinde farklı oranlarda (%50-90) olmak üzere büyük çoğunluğu hala teşhis edilmemiştir.^{96,97}

Yüksek sayıda yanlış pozitif ile sonuçlanmasını engelleyecek kesinlikte tanı ölçütleri henüz mevcut olmadığından glokom toplum tabanlı taraması uygun görülmemektedir.

Burr ve ark. Birleşik Krallık'ta glokom için önerilen iki tarama stratejisini karşılaştırdı. Hastalığın yaygınlığı göz önüne alındığında genel nüfus taramasının maliyet etkin olmadığını ve maliyet etkinliği elde etmek için belirlenmiş risk faktörleriyle uyumlu belirli alt grupların hedeflenmiş taramasının gerekli olduğunu tespit etmişlerdir.⁹⁸

Benzer nedenler, glokom için genetik taramada da geçerlidir. Bu nedenle, tarama programlarının etkili olabilmesi için önemli risk altındaki katılımcıların seçilmesi önemlidir.

Yalnızca bir tarama tekniği uygulanabilseydi, optik sinir ve retina sinir lifi tabakasının görüntülenmesi şu anda en iyi olacak seçenektir. GİB ölçümünün, tarama koşulları altında glokomu tespit etme hassasiyeti oldukça düşüktür.⁹⁹

2.6. Tanı

Glokomun kronik formları ağrısız olduğundan, genellikle ileri bir aşamaya ulaşana kadar semptomatik hale gelmez. Ölçülebilir görme alanı hasarı glokomun erken bir aşamasında gelişmez. Görme alanı hasarı varsa, bunlar genellikle iki gözün alanlarının aynı bölümünde yer almazlar. Bu nedenle kişiler genellikle hiçbir belirti bildirmez¹⁰⁰ ve çoğu glokoma sahip olduklarının farkında değildir.¹⁰¹ Hastaların üçte biri tanı anında en az bir gözde zaten ileri aşamada tanı almıştır.¹⁰²

Kronik açık açılı glokomun aksine akut açı kapanması, gözden yayılan ağrı, görme azalması, konjunktival hiperemisi ve bazen gergin, kaya gibi sert bir göz küresi

ile mide bulantısı ve kusma ile kendini gösterebilir. Bu ciddi göz hasarını ve körlüğü önlemek için acil tedavi gerektiren bir oftalmolojik acil durumdur.¹⁰³

Glokom tespitinin temel dayanağı optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının incelenmesidir.¹⁰⁴Optik sinir başındaki glokomatöz değişiklikler arasında nöroretinal rimde kayıp, optik çukurluğun genişlemesi, derinleşmesi (GİB normal veya normal altı seviyelere düşürülürse kısmen geri döndürülebilir), peripapiller beta bölgesinin gelişimi veya genişlemesi, retina sinir lifi tabakasında incelmeye ve hastalığın ilerlemesinin belirtileri olan optik disk kanamaları yer alır.^{105,106}Bu değişiklikler, basit oftalmoskop muayenesi veya özellikle takip muayeneleri için kullanımı yararlı olan OKT gibi görüntüleme teknikleriyle değerlendirilebilir.^{107,108}

Tonometri, glokom tanı ve takibinin önemli bir parçasıdır, ancak GİB, hastalığın teşhisi için ana kriter olarak alınamaz. Çünkü birçok glokomlu hasta normal GİB ile başvurabilir. Japonya da yapılan popülasyon tabanlı bir çalışmada, GİB, birincil açık açılı glokomlu hastaların %92'sinde 21 mm Hg veya daha düşük tespit edilmiştir.¹⁰⁹

GİB, değiştirilebilir birincil risk faktörüdür ve modülasyonu, glokom yönetiminin merkezinde yer alır, ancak oldukça zayıf bir tanı kriteridir.¹¹⁰

Tonometrik ölçümlerin merkezi kornea kalınlığı ve eğriliğinden etkilendiği akılda tutulmalıdır. Anormal derecede kalın bir korneası olan kişilerde yapılan ölçüm hatalı bir yüksek değer verir ve potansiyel olarak yanlış tanıya yol açar. Anormal derecede ince kornealı gözlerde tonometrik ölçümlerde hatalı düşük değerler gösterir. Bu nedenle santral kornea kalınlığı ve kornea eğriliği tonometrik okumaların uygun şekilde düzeltilmesi için ölçülmelidir.^{111,112}

Görme alanı muayenesi, glokomatöz optik sinir hasarının tanı ve takibinde önemlidir.¹¹³ Birçok optik sinir lifi, görme alanı defekti tespit edilmeden glokomdan etkilenir; bu nedenle, bu tekniğin tanısallığı glokomun evresiyle birlikte artar.¹⁰³ Görme alanları ayrıca optik sinir liflerinin kaybından kaynaklanan fonksiyonel bozukluğun derecesini değerlendirmek ve tedaviye kılavuzluk etmek için incelenmelidir. Görme alanı bulguları, hastanın konsantrasyonuna ve iş birliğine bağlı olarak değişebilir ve bu nedenle ilerlemenin saptanması zor olabilir. Avrupa glokom derneği tanı konulduktan sonraki ilk yıl içerisinde görme alanının en az üç kez incelenmesini önermektedir.⁵²

Hastanın görme kalitesi için önemli olan diğer psikofiziksel testler; renkli görme testi, karanlık adaptasyonu, kontrast duyarlılığın değerlendirilmesidir. Ancak bu yöntemler, bireyler arası yüksek değişkenlik nedeniyle rutin olarak kullanılmaz.¹¹⁴ Gelecekte peripapiller radyal vasküler ağın OKT anjiyografisi ile değerlendirilmesi, glokomun tanı ve takibinde yardımcı olabilir.¹¹⁵

2.7. Tedavi

Glokomatöz optik nöropatinin ilerleme riskini azaltmak için kanıtlanmış ve genel olarak kabul edilen tek tedavi, GİB'in düşürülmesidir.^{116,117}

GİB'i düşürmek için kullanılan tedavi stratejileri içinde, ilaç tedavisi, lazer tedavisi ve cerrahi seçenekler mevcuttur. Amaç, GİB'i glokomatöz optik sinir hasarının ilerlemesinin olası olmadığı bireysel bir hedef düzeye düşürmektir. Hedef GİB, tedavi öncesi GİB'e hasarın ciddiyetine, hasarın ilerlemesi için risk faktörlerinin varlığına, yaşam beklentisine ve tedaviden kaynaklanan yan etki potansiyeline göre belirlenir. Amaç genellikle GİB'i %20-50 oranında azaltmaktır. Önceden var olan optik sinir hasarı ne kadar büyükse ve daha fazla risk faktörü mevcutsa, hedef basınçta o kadar düşük seviyeler hedeflenir. Hedef GİB, optik sinir hasarının stabil olup olmadığı veya ilerlemiş olup olmadığını değerlendirmek için periyodik olarak takip edilmelidir. Tipik hedef basınçlar erken glokom için <21 mm Hg, orta derecede glokom için <18 mm Hg ve ilerlemiş glokom için <15 mm Hg'dir. Hangi hedef belirlenirse belirlensin, GİB'in seyri, hastalığın ilerleyip ilerlemediğini belirlemek için düzenli olarak kontrol edilmelidir, bu durumda hedef basıncın revize edilmesi gerekebilir.¹¹⁸

2.7.1. Topikal İlaç Tedavi

GİB'i düşürmek için kullanılan çeşitli topikal ilaç grupları mevcuttur. Bu ilaç grupları etki mekanizmaları, GİB'i düşürme dereceleri, dozajları, yan etkileri ve maliyetleri bakımından farklılıklar gösterirler.

Prostaglandin Analogları

Bu grupta klinik kullanımda olan 4 adet prostaglandin analogu mevcuttur. Latanoprost (%0,005), travoprost (%0,004), bimatoprost (%0,01, %0,03), tafluprost (%0,0015).

Prostaglandin analogları genellikle ilk tedavi olarak reçete edilir ve akşamları günde bir kez uygulanır. Bu ilaçlar uveoskleral ve trabeküler dışa akımı artırıp böylece GİB'i düşürürler. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, uveoskleral çıkışta değişiklikler yaparak bu etkiyi ortaya çıkarırlar. Siliyer cisim üzerindeki prostanoid reseptörlerinin uyarılmasının kası gevşettiği ve kas lifleri arasındaki hücre dışı matrisi yeniden şekillendiren matris metalloproteinaz proteinlerini uyardığı böylece dışa akım direncini azalttığı düşünülmektedir

Prostaglandinlerin oküler yan etkileri içinde konjonktival hiperemi, oküler yüzey rahatsızlığı, artmış iris pigmentasyonu (geri dönüşümsüz), periorbital cilt hiperpigmentasyonu, orbital yağ atrofi (prostaglandin ile ilişkili periorbitopati), hipertrikoz, ön üveit ve makülopati bulunur. Sistemik yan etkiler seyrek baş ağrısı ve üst solunum yolu semptomlarını içerir¹¹⁹

Beta Blokörler

Topikal beta blokerler glokom tedavisinde diğer bir seçenektir. Bunlar genellikle günde iki kez uygulanır. AH üretimini azaltarak GİB düşürürler bunu siliyer epiteldeki β_2 reseptörlerinin inhibisyonu ile hücre içi adenilat siklazı(cAMP) azaltarak yaparlar.

Selektif olmayan beta blokörler: Timolol (%0.25, %0.5), levobunolol (%0.25, %0.5), metipranolol (%0.3), carteolol (%1), hem β_1 hem de β_2 reseptörlerini inhibe ederler.

Selektif beta blokörler: Betaksolol (%0.25, %0.5) daha az solunum yolu yan etkisine sahip seçici bir β_1 blokerdir.

Topikal beta blokörler genellikle iyi tolere edilseler de altta yatan beta-reseptör blokajı mekanizmasının neden olduğu ciddi sistemik yan etkilere neden olabilirler. Sistemik kontrendikasyonlar arasında bronşiyal astım, sinüs bradikardisi, ikinci veya üçüncü derece AV blok, dekompanse konjestif kalp yetmezliği, şiddetli alerjik rinit, serebral hipoperfüzyon ve kas zayıflığı bulunur. Beta blokörler, diyabetik hastalarda hiperglisemiye şiddetlendirebilir ve hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilir. Ana lokal yan etkileri kuru göz veya mevcut kuru göz hastalığının şiddetlendirmesidir¹²⁰

Alfa2-adrenerjik Agonistler

Alfa2-adrenerjik agonistler (Apraklonidin (%0.5, %1), Brimonidin (%0.15, %0.2)), hem AH üretimini azaltır hem de uveoskleral dışa akımı artırır. Siliyer cisimde vazokonstriksiyona yol açarak AH üretiminde azalmaya neden olur, ancak bu

etki 1 aylık bir tedavi süreci içinde kaybolur. Bu süreçten sonra, siliyer kasın kasılması ile uveoskleral dışa akımı etkileyerek dışa akımı arttırırlar.

Lokal yan etkiler, damlalar uygulandıktan sonra konjonktivanın başlangıçta beyaz renginin değişmesi ve uzun vadede hastaların üçte birden fazlasında oluşan topikal intoleransın gelişmesidir. Daha az yaygın olarak kapak retraksiyonu, ağız kuruluğu, bradikardi ve yorgunluk olabilir. Noradrenerjik iletimi etkileyebilen monoamin oksidaz inhibitörleri, semptomimetik ilaçlar veya trisiklik antidepressanlar ile eş zamanlı tedavi, sistemik bir kontrendikasyondur.

Alfa2-adrenerjik agonistlerle topikal tedavi, 12 yaşın altındaki çocuklarda lipofilik özeliğinden dolayı kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olabilir. Bu yüzden çocuklarda kullanımı kontrendikedir. Özel dikkat gerektiren durumlar arasında bradikardi, hipotansiyon, arteriyoskleroz ve bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonu bulunur.¹¹⁹

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri (Dorzolamid (%2), Brinzolamid (%1)), Siliyer cisimdeki nonpigmente epiteli etkileyerek AH üretimini azaltarak GİB düşürürler.

Oküler yan etkiler arasında yanma, batma, kaşıntı, nadiren kornea endotel fonksiyonunun değişmesi yer alır. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri sülfonamid grubundan olduklarından ürtiker, anjiyoödem ve kaşıntı şeklinde ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar açısından kullanırken dikkatli olunmalıdır.⁵²

Parasempatometikler (Miyotikler)

Miyotik ilaçlar başka bir alternatif olabilir, ancak günümüzde neredeyse hiç ilk basamak tedavi olarak kullanılmamaktadır. Miyotikler (pilocarpin) en uzun uygulama geçmişine sahip olup, trabeküler dışa akımı artırarak GİB'i azaltırlar. Bunu siliyer cisimdeki düz kas hücrelerini kasarak, trabeküler ağı ve Schlemm kanalını açılmasını sağlayarak yaparlar.

Lokal yan etkiler, değişen derecelerde can sıkıcı istemsiz akomodasyondur. 45 yaşından küçük hastalarda geceleri rahatsızlık veren ve kataraktlı gözlerde görme keskinliğini azaltabilen, ancak stenopik etki nedeniyle odak derinliğini artıran pupiller miyozis yaparlar.

Bu nedenle miyotikler katarakt ameliyatı sonrası faydalı olabilir. Sistemik yan etkiler arasında kusma, mide bulantısı, ishal, taşikardi, bronkospazm ve terleme yer alır. Kontrendikasyonlar arasında üveit, katarakt ve neovasküler glokom bulunur.¹²¹

Topikal ilaçlarla ilgili birinci basamak kullanımı ile ilgili bir meta-analizi çalışmasında prostaglandin analoglarının (bimatoprost 5,61 mm Hg, latanoprost 4,85 mm Hg, travoprost 4,83 mm Hg, tafluprost 4,37 mm Hg) göz içi basıncını büyük ölçüde azalttığını ve bu grubu takip edenlerin beta blokerler (levobunolol 4,51 mm Hg, timolol 3,70 mm Hg, carteolol 3,44 mm Hg, levobetaxolol 2,56 mm Hg, betaxolol 2,24 mm Hg), alfa2-adrenerjik agonistler (brimonidin 3,59 mm Hg, apraklonidin 2,52 mm Hg) ve karbonik anhidraz (dorzolamid 2.49 mm Hg, brinzolamid 2.42 mm Hg) olduğunu gösterilmiştir.¹¹⁹

Bu farklı madde sınıflarından ilaçlar, yan etki profilleri ve etki mekanizmaları dikkate alınarak birbirleriyle birleştirilebilir.

Göz damlasının topikal uygulamasından sonra, alt gözyaşı kanalının nazıkçe bastırmak ya da sadece birkaç dakika gözleri kapatmak önerilir. Bu önlemler, lakrimal drenaj sisteminden ilaçların kolayca emildiği orofarenks mukozasına geçen ilaç miktarını büyük ölçüde azaltır ve böylece sistemik yan etki olasılığını azaltılmış olur.

Çok sayıda çalışma, hastaların lokal antiglokomatöz tedaviye zayıf uyum gösterme eğiliminde olduğunu göstermiştir.¹²² Geçmişte, göz damlalarının çoğu koruyucu olarak benzalkonyum klorür içeriyordu, ancak son yıllarda bu bileşen olmadan (koruyucu içermeyen göz damlaları olarak adlandırılan) çok sayıda göz damlası preparatı geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Bunlar istenmeyen yan etkileri, özellikle konjunktival hiperemiyi azaltmış ve lokal toleransı iyileştirmiştir. Göz kuruluğu gibi yan etkileri tedavi etmek için yapay gözyaşları kullanılabilir.¹²³

2.7.2. Sistemik Tedavi

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Asetazolamid gibi sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri, şu anda mevcut olan en etkili GİB düşürücü ajanlar arasındadır. Oral asetazolamid, uygulanan doza bağlı olarak GİB'i yaklaşık %30 oranında düşürür. Yine de yan etkiler düşünüldüğünde, sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri sadece topikal tedavinin etkili olmadığı veya uygulanabilir olmadığı kısa bir süre için kullanılır. Sistemik yan etkiler arasında renal yan etkiler, sülfonamidlere karşı anafilaktik

reaksiyonlar, parestezi, işitme bozukluğu, kulak çınlaması, iştahsızlık, gastrointestinal semptomlar, depresyon, metabolik asidoz ve elektrolit dengesizliği bulunur.¹²⁴

Hiperozmolar Ajanlar: Mannitol ve gliserol gibi hiperozmotikler, güçlü oküler hipotansif ilaçlardır ve akut GİB artışı olan hastalarda kullanılır. Etki mekanizması kan osmolaritesini artırarak vitreustan sıvı çekerek GİB’i düşürürler.

Bu ilaçlar sıvı ve elektrolit dengesizliği, metabolik asidoz, gastrointestinal semptomlar, periferik ödem, hipotansiyon veya taşikardi gibi ciddi yan etkilere sahip olduklarından, acil tedavi veya ameliyat öncesi durumlar için genelde kullanılır. Bu ajanların uygulanmasından önce hastalar böbrek ve kalp fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir.¹²⁴

2.7.3. Lazer Tedavisi

Lokal ilaç tedavisi göz içi basıncını yeterince düşürmezse veya hedef basınca ulaşmada başarısız olunursa (örneğin tedaviye uyum eksikliği nedeniyle) lazer tedavisi ek bir seçenek olarak düşünülebilir.¹²⁵

Argon Lazer Trabeküloplasti (ALT)

Trabeküler ağa yapılan lazer atışları sonucunda termal yanıkların doku kasılmasına neden olduğu bunun sonucunda trabeküler dışı akımın artmasıyla etki eder. Dışa akımı artıran diğer bir olay ise enflamasyon sonucunda ortaya çıkan stokinler ve makrofajların etkisidir.

Açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonu olan hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilceği gibi glokom tedavisine uyum göstermeyen, hamileler ve cerrahi istemeyen hastalarda tercih edilmektedir¹²⁶

Selektif Lazer Trabeküloplasti

Selektif lazer trabeküloplasti trabeküler ağda termal yanık oluşturmada etki eden yeni bir yöntemdir. Trabeküler ağdaki sadece melanin pigmenti barındıran hücrelere etki ettiğinden pigment olmayan yapıları etkilemez. Hücresel düzeyde etkisini göstererek trabeküler alanda fagositozu artırarak debrisin temizlenmesi yoluyla dışa akımı artırır. Termal yanık oluşturmadağından daha güvenli ve tekralanabilirliği ALT’ye göre daha fazladır.¹²⁶

Lazer İridoplasti

Periferik iris stromasından lazer yanıkları kontraksiyonlar meydana getirerek periferik irisin kasılmasına neden olur. Bu kasılmalar sonucunda açı genişleyerek dışa akım artar. Primer olarak akut açı kapanması glokomunda ve pupiller bloğun eşlik etmediği açı kapanması glokomunda tercih edilir.¹²⁷

Lazer İridotomi

Periferik lazer iridotomi, periferik iriste küçük bir delik oluşturarak arka kamara ile ön kamara arasında AH için yeni bir aksesuar yol oluşturur. Bu teknik, her iki bölme arasındaki basınç farkını azaltır, böylece periferik iris düzleşebilir ve ön kamara açısından çekilir. Belirgin ya da olası pupilla bloğu olan hastalarda yapılmakla birlikte tüm kapanabilir açı durumlarında uygulanabilir. Akut açı kapanması riski genellikle her iki göz arasında benzer olduğundan, tek taraflı birincil açı kapanması ile başvuran bir hastanın karşı gözüne profilaktik olarak periferik lazer iridotomi yapılmalıdır. Klinik bir araştırmadan elde edilen kanıtlarda birincil açı kapanması glokomunun tedavisinde şeffaf lens ekstraksiyonunun periferik lazer iridotomiden daha etkili olduğunu ve daha uygun maliyetli olduğunu göstermektedir ve bu teknik birinci basamak tedavi için bir seçenek olarak düşünülebilir.⁵²

Lazer Siklofotokoagülasyon

1930'lardan beri refrakter glokom tedavisinde siklodestrüktif prosedürler kullanılmaktadır. Refrakter glokom, önceki filtrasyon cerrahisine, lazer tedavisine veya tolere edilen maksimum tıbbi tedaviye rağmen kontrolsüz kalan glokomlar için kullanılan bir terimdir. Ancak son yıllarda görme keskinliği iyi olan hastalarda siklofotokoagülasyon prosedürlerinin uygulanmasıyla kullanım spektrumu genişlemiştir. Transskleral veya endoskopik olarak diod lazer kullanılarak işlem gerçekleştirilir. Silyer epitelde hasar oluşturarak AH üretimini azaltılır.¹²⁸

2.7.4. Cerrahi Tedavi

GİB düşürmede cerrahi olmayan tedavi seçenekleri yeterli değilse, insizyonel glokom cerrahisi yapılmalıdır. Uyumu zayıf olan veya ilaç tedavisine tahammülü olmayan hastalarda, glokom tedavisinde ilk adım olarak yapılabilir.

Penetran Cerrahi

Trabekülektomi

Trabekülektomi, glokom hastalarında GİB düşürmek için en sık uygulanan cerrahidir. Bu prosedür 40 yılı aşkın süredir kullanımdadır. Başarısı ve komplikasyon oranları cerrahlar tarafından iyi bilinmektedir. Ön kamara ile subtenon alan arasında fistül oluşturma prensibine dayanmaktadır. Subkonjonktival alanda fibrozisi engellemek amacıyla antimetabolik ilaçların (mitomisin C ve 5 fluorourasil)¹²⁹ kullanılması ile uzun süreli başarı oranı artırılmıştır.¹³⁰

Glokom Drenaj implant cerrahisi

Glokom drenaj cihazları çoğunlukla refrakter glokom için kullanılır. AH'nin ön kamaradan çıkışını sağlayan silikon tüpü ve eksternal bir rezervuarı vardır. Valf sisteminin bulunup bulunmamasına göre sınıflandırılır. Valfli sistem bulunduranlar içinde en çok bilineni Ahmet glokom valf dir. Valf sisteminin bulunması postoperatif hipotoni riskini azaltır. Kullanılan diğer implantlar Baerdveldt ve Moltenodur.¹³¹

Trabekülotomi

Genellikle konjenital glokom hastalarında tercih edilir. Trabekülom ile schlemm kanalına girilerek gelişmemiş olan trabeküler ağ yırtılarak schlemm kanalı ile ön kamara bağlantısı sağlanır. Trabekülektomi ile kombine edilebilmektedir.¹³²

Gonyotomi

Konjenital glokomlarda ilk tercih edilen cerrahidir. Gongotomi yapılabilmesi için şeffaf bir kornea gereksinimi vardır. Gelişmemiş olan trabeküler ağın üst katmanlarına kesi yapılarak AH dışı akımını artırma prensibine dayanır.¹³²

Nonpenetran Glokom Cerrahisi

Açık açılı glokom hastalarında kullanılır.

Derin skleretomi

Skleral fleb altında skleralkorneal ikinci bir flep oluşturularak eksize edilir böylece schlemm kanalının dış duvarı serbestleşmiş olur. Sonra skleral flep sütüre edilir. Böylece skleral boşluk oluşturulmuş olunur. Bu boşluğun fibrozise gidip kapanmaması için hyaluronik asit implantlar kullanılabilir.¹²⁷

Viskokanalostomi

Lamel skleretomi yapıldıktan sonra schlemm kanalına hyaluronik asit enjekte edilerek kanalın genişlemesi mantığına dayanır.

Kanaloplasti

Mantığı viskokanalostomi ile benzerdir. Burda schlemm kanalını genişletme için ışıklı kanoplasti cihazı kullanılır.

Minimal İnvazif Glokom Cerrahisi (MIGC)

Geleneksel cerrahi ile karşılaştırıldığında GİB azalmasını sağlamak için daha güvenli ve daha az invaziv bir yol sağlamayı amaçlamaktadır. Bununla birlikte, GİB düşüşü ile ölçülen klinik etkililik daha az belirgin olma eğilimindedir. Bu nedenle, MIGC şu anda hafif ila orta derecede glokomu olan hastalarda tercih edilmektedir. MIGC cihazları ile GİB' in düşürülmesinin ana mekanizmaları, trabeküler ağı atlayarak trabeküler çıkışı arttırmayı, suprakoroidal alana drenaj ile uveoskleral çıkışı arttırmayı veya bir subkonjonktival drenaj yolu oluşturmayı içerir.^{133,134}

Trabeküler ağ ve Schlemm kanalı hedefleyenler:

iStent mikro stent

Hydrus mikro stent

Trabectom

Gonyoskopi aracılı transluminal trabekülotomi (GATT)

Excimer lazer trabekülostomi

Suprakoroidal alan hedefleyenler:

Cypass mikro stent

İStent Supra

Konjonktiva altı alan hedefleyenler:

XEN jel stent

InnFocus

Diğer Glokom Cerrahiler

Ex-Press mini implant: Açık açılı glokomda skleral flep altından ön kameraya bağlantı sağlayan çelik valfsiz mini implant yerleştirilerek AH için yol oluşturulur.¹³⁵

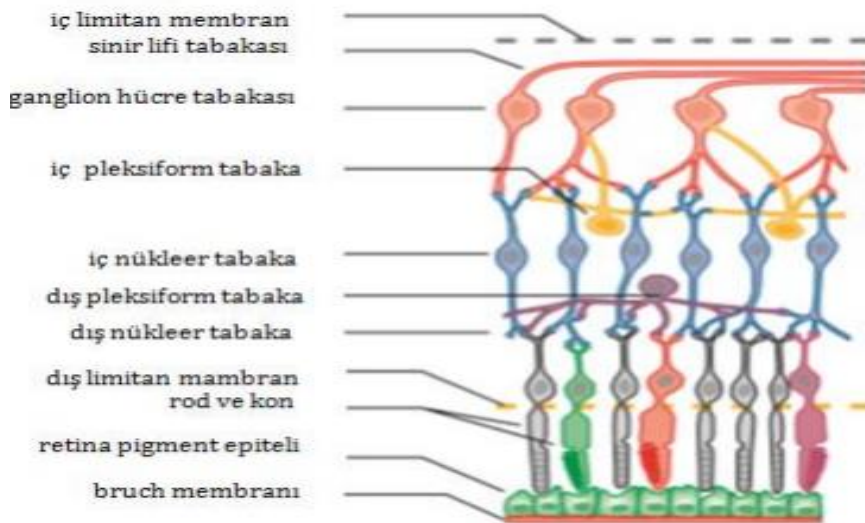
2.7.5. Konjenital Glokom Tedavisi

Konjenital glokomların tedavisi esas olarak cerrahidir. Cerrahi prosedürlerin amacı, ön kamara açısındaki anatomik anomalinin neden olduğu dışa akıma karşı direnci ortadan kaldırmaktır. Yukarıda anlatıldığı gibi kullanılan prosedürler arasında gonyotomi veya trabekülotomi yer alır.¹³⁶

Cerrahi prosedürün seçimi öncelikle kornea durumuna bağlıdır. Hastaların hafif veya orta derecede kornea ödemi ile başvurduğu batılı ülkelerde, gonyotomi genellikle yüksek bir başarı oranına sahiptir. Neredeyse tüm hastaların ödeme bağlı bulanık kornea ile başvurduğu Orta Doğu gibi ülkelerde, gonyotomi teknik olarak imkansızdır. Bu durumlarda diğer yaklaşımlar kullanılır. Glokom drenaj implantları ve diğer prosedürler genellikle birincil cerrahi başarısızlığından sonraki tedavi sürecine saklanır.^{132,137}

2.8. Retina Gangliyon Hücresi ve Glokom

Retina histolojik olarak enine kesitte fovea, optik disk ve ora serrata dışında on katmandan oluşur. Dıştan içe doğru; Pigment epiteli tabakası, Fotoresptör tabaka, Dış limitan membran, Dış nükleer tabaka, Dış pleksiform tabaka, İç nükleer tabaka, İç pleksiform tabaka, Gangliyon hücre tabakası, Sinir lifi tabakası ve İç limitan membran olarak sıralanır (Şekil 2.3).¹³⁸



Şekil 2.3. Retinanın histolojik kesiti

Gangliyon hücre tabakası, makulada çok katlı ve diğer alanlarda tek katlı multipolar gangliyon hücre nükleuslarından meydana gelir. Gangliyon hücreleri tek bir bipolar hücre ile sinap yaparsa monosinaptik gangliyon hücresi, birkaç bipolar hücre ile sinaps yaparsa polisaptik gangliyon hücresi olarak adlandırılır. Bir gözümüzde ortalama 1,6 milyon gangliyon hücresi bulunur. Foveada her bir koni hücresi bir gangliyon hücresi ile bağlantı kurar. Retina periferinde ise her bir gangliyon hücresi yaklaşık olarak 200 basil ile bağlantı hâlinindedir. Foveada ortalama 35.000 koni hücresi mevcuttur. Koni hücresi ile gangliyon hücresi arasında bire bir bağlantılı olduğundan fovea görme keskinliğinin en yüksek olduğu yerdir.¹³⁸

X, Y ve W olmak üzere üç tip gangliyon hücresi vardır.

X hücreleri; en çok bulunan (%55) çapları 10- 15 μm arasında ve ileti hızı 14 m/sn olan hücrelerdir. Bu hücreler en az bir koni hücresi ile bağlantı halindedir. Görme keskinliğini ve renkli görmeyi bu hücreler sağlarlar.

W hücreleri; %40 oranında bulunup çapları 10 μm 'den küçük olup iletim hızları 8m/s'dir. Amakrin hücre sayesinde uyarıları basillerden alırlar. Karanlık ortamdaki görüşün çoğundan sorumludur.

Y hücreleri; en az bulunma orana sahip olup (%5) Çapları (35 μm) en büyük ve en hızlı ileti (50 m/s) sağlayan hücrelerdir. Işık şiddetindeki ani değişimlerden ve ani hareket değişimlerine yanıtta sorumludur.¹³⁶

Sinir lifi tabakası miyelinsiz gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşmuştur. Aksonlar birleşerek optik siniri meydana getirirler. Optik sinir sklerayı geçerken miyelin kılıf kazanır.¹³⁹

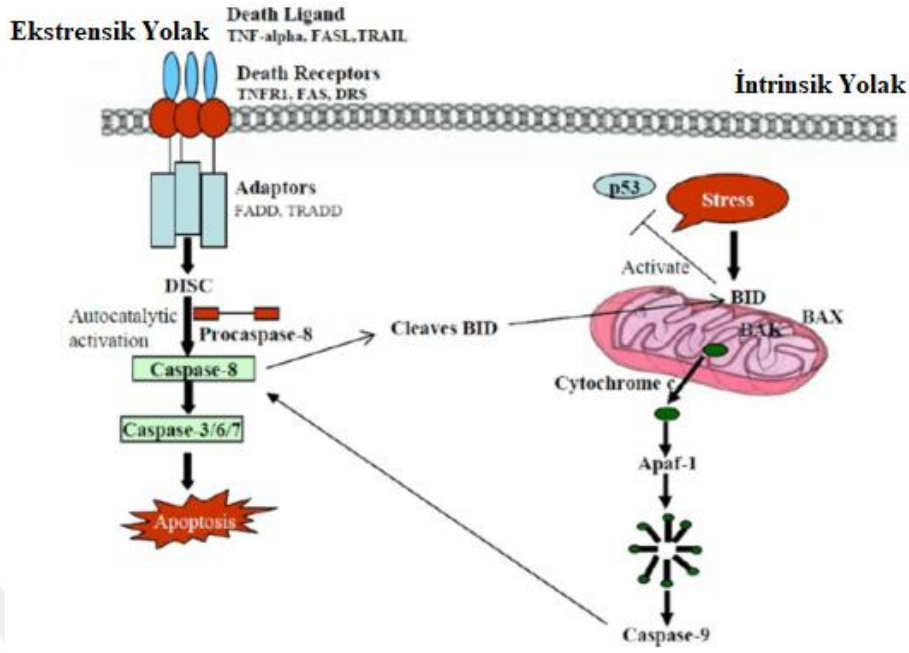
2.9. Apoptoz

Apoptoz, artık ihtiyaç duyulmayan veya organizma için tehdit oluşturan, genetik olarak programlanmış enzim aracılı hücrelerin ATP'ye bağlı ölümüdür. Bir nörodejeneratif durum olan glokomda ganglion hücrelerinin temel ölüm mekanizmasıdır.¹⁴⁰ Apotoz iki yolla gerçekleşir bunlar biri dış uyaranların etkili olduğu ekstrensik yol ve iç uyaranların etkili olduğu intrinsik yoldur (şekil 4).

Hücre diğer hücrelerden ölüm sinyalleri aldığında, apoptozu uyaran dış yol tetiklenir. Dış yol reseptöre bağlıdır ve diğer hücrelerden gelen ligandlar hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanarak apoptozun aktivasyonuna yol açar. Bunlar

FasL (Fas ligandı) tarafından aktive edilen Fas (CD95) reseptörü ve Sitokin tümör nekrozis faktör (TNF) tarafından aktive edilen TNFRdir. TNF yolu: TNF-alfa, makrofajlar tarafından üretilen bir sitokindir ve apoptozun ana dışsal aracısıdır. TNF-alfa reseptörü TNFR1'e bağlanarak kaspazların aktivasyonuna yol açar. Fas yolu: Fas reseptörü, Fas ligandını (FasL) bağlayan TNF ailesinin bir transmembran proteinidir. Fas reseptörü ile Fas L arasındaki etkileşim, kaspazın aktivasyonuna yol açar.

İntrinsik Yol (Mitokondriyal Yol) hücre içeriden strese girdiğinde aktive olur; mitokondrinin zarlar arası boşluğundan sitokrom c sızıntısı olur ve serbest bırakıldıktan sonra Apoptotic Proteaz Aktivasyon-1'e (APAF-1) bağlanır ve kaspazların aktivasyonuna yol açar. Bcl-2 ve TP53 gen ailesi bu yolu düzenler. Bcl-2 Gen Ailesi 18. kromozomda bulunur Bcl-2 ürettikleri için anti-apoptotik genlerdir. Bcl-2, APAF-1'e bağlanır ve onu inhibe eder, böylece sitokrom c'nin mitokondriden salınmasını önler. TP53 baskılayıcı geni, hücre döngüsünü düzenleyen ve tümör baskılanmasına neden olan bir proteini kodlar. DNA, örneğin iyonlaştırıcı radyasyon, kemoterapötik ajanlar veya hipoksi nedeniyle hasar görürse, TP53, hücre döngüsünün G1 fazında döngüyü durdurur ve hasarlı DNA ve DNA onarımı olan hücrelerin çoğalmasını önler. Ancak DNA hasarı çok büyükse, BAX apoptoz genlerini aktive ederek apoptozu teşvik edecektir. BAX gen ürünleri BCL 2 anti-apoptoz genini etkisiz hale getirir. Aktive edilen başlatıcı kaspazları, efektör kaspazlarının aktivasyonuna neden olur. Bu aktif efektör kaspazlar sonrası hücre ölümü gerçekleşir (Şekil 2.4). Ölen hücreler çevredeki dokularda çok az veya hiç iltihaplanma olmaksızın makrofajlar tarafından hızla uzaklaştırılır.¹⁴¹



Şekil 2.4. Apoptozis intrinsik ve ekstrensik yol şematize edilmiş hali

2.10. Sıçan Retinası

Sıçan retinası gözün 175 derecelik kısmını örter ve optik disk retinanın yüzde 6.5 lik kısmını kaplar. Optik diskten çıkan kan damarları foveal depresyon alanını gösteren bir damar uzanımına sahip değildir. Sıçan retina tabakları histolojik olarak dıştan içe doğru şu şekilde sıralanır; pigment epitel tabakası, reseptör tabaka, dış nükleer tabaka (reseptör hücre somaları), dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka (horizontal, bipolar ve amakrin somaları), iç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaka (ganglion hücre somaları).¹⁴²

Sıçan retinasında çok kalın bir sinir dokusu vardır ve her bir gangliyon hücresinin, insan retinasınınkinden çok daha fazla sayıda fotoreseptöre yanıt verir, bu da görme keskinliğinde azalma ve ışığa duyarlılıkta artışa neden olur.¹⁴³

2.11. Glokomda Nöroproteksiyon

Kademeli RGH kaybıyla ilerleyici optik sinir dejenerasyonuna yol açan glokom, dünyadaki geri döndürülemez körlüğün başlıca nedenidir. Tedavisinde kanıtlanmış tek tedavi, GİB'in düşürülmesidir. Basınç düşürmenin bile bazı durumlarda yetersiz olduğu göz önüne alındığında, glokomda basınç düşürmeden bağımsız tedaviler geliştirmek büyük ilgi görmektedir.

RGH kaybını geciktiren veya durduran stratejiler, glokomda görmeyi korumak için potansiyel olarak faydalı olarak kabul edilmiştir. Nöroproteksiyon, GİB düşürmeden bağımsız olarak akson kaybının ve RGH ölümünün önlenmesiyle optik sinirin korunması ve ayrıca hasarlı nöronların kurtarılması olarak tanımlanmıştır.¹⁴⁴

Glokom ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde nöroproteksiyon, GİB'den, oküler kan akımından ve diğer mekanizmalardan bağımsız olduğundan geleneksel stratejilerden farklıdır.

Kemirgenler, nöroproteksiyon çalışmaları için hayvan glokom modellerinin temel dayanağı olmuştur.¹⁴⁵

2.12. Dekspantenol

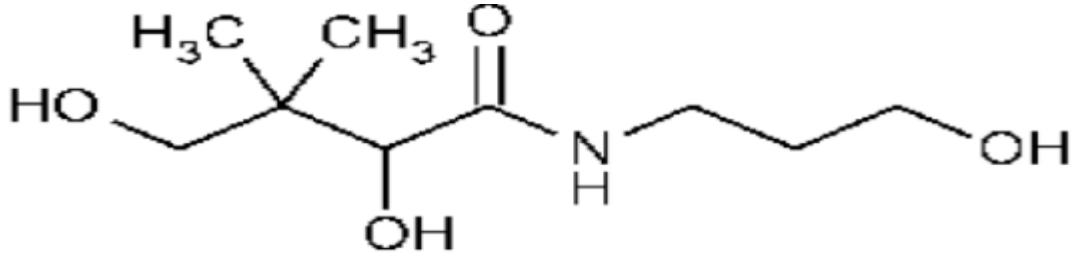
Dekspantenol, pantotenik asidin bir alkolik analogu olup dokuda pantotenik asite dönüşür.

B kompleks vitaminlerinin bir üyesi olan pantotenik asit (B5 vitamini), 1931'de Roger J. Williams (1893–1988) tarafından mikrobiyal büyüme faktörleri üzerine yaptığı çalışmalar sırasında keşfedilmiştir. 1934 yılında, pantotenik asidin mayada hücre proliferasyonu üzerinde derin bir uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiş ve sonunda ilk topikal pantotenik asit preparatının geliştirilmesi sağlanmıştır.¹⁴⁵

Dekspantenolun antioksidan mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte pantotenik asit ve türevlerinin hücre içinde indirgenmiş glutatyon (GSH), Koenzim A (özellikle mitokondriyal Koenzim A) ve ATP sentezini artırdığı ve bu etkileri ile hücrel savunma ve oksidatif stres üzerindeki onarımda rol oynadığı düşünülmektedir.⁵ GSH ve Koenzim A'nın oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna karşı hücre için önemli bir antioksidan savunma sistemleri olduğu iyi bilinmektedir.

Dekspantenol C₉H₁₉NO₄ kimyasal yapısına sahip olup (Şekil 2.5), kokusuz, berrak, visköz bir sıvıdır. Dekspantenol topikal, parenteral ve oral yoldan uygulanabilir. Emildikten sonra karaciğerde fosforilize edilerek pantotenik asit'e dönüştürülür. Pantotenik asit, kanda başta β -globulinler ve albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır ve endojen vitamin depolarına gider.¹⁴⁶

Dekspantenol oksidatif radikallerin neden olduğu hücre hasarına ve membran hasarına karşı güçlü bir koruyucu etkiye sahip olduğu ve ROT neden olduğu apoptoza karşı hücreleri koruduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{5,147}



Şekil 2.5. Dekspantenolun kimyasal formül

2.13. Oksidan ve Antioksidan Biyokimyasal Belirteçler (MDA, SOD, GSH, TAS ve TOS)

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünü olup, yağ asidi preoksidasyonu ile iyi kolerasyon sağladığı için oksidatif stresi in vivo ve invitro tespit etmek için en çok çalışılan üründür. MDA ölçümü için bu zamana kadar birçok yöntem geliştirilmiş olup en yaygın kullanılan yöntem Tiyobarbitürik asit (TBA) test yöntemidir.¹⁴⁸

Süperoksit dismutaz (SOD), ROT'ta karşı önemli bir antioksidan savunma enzimidir. Süper oksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çevirerek hücre için önemli bir antioksidan savunma kaskatını başlatır. Bu enzimin katalizatörlüğü sonucu oluşan daha az reaktif olan hidrojen peroksit katalaz veya glutatyon peroksidaz ile ortamdan uzaklaştırılır.¹⁴⁹

Glutatyon (GSH), Glutamin, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptit olup, ökaryot hücrelerin stoplamasında bolca bulunur. GSH hücrelerin antioksidan savunmasında önemli rol alır. GSH tiol bağı (SH) ve glutamil bağı içermesi sayesinde hidrojen peroksitten elektron alarak okside formuna ulaşır. Okside tiol formu glutatyonun sentezlenmesi ve salgılanmasıyla okside formun uzaklaştırılması sonucu hücre için önemli bir antioksidan olarak görev teşkil eder.¹⁵⁰

Total Antioksidan Seviye (TAS): Normal koşullar altında oksidanlar tarafından oluşturulan oksidatif stresin azaltılması antioksidan savunma mekanizmaları ile gerçekleşir. C ve E vitaminler, proteinlerin sülfür grupları, transferrin, seruplazmin ve bilirubin düzeyleri total antioksidan durumu oluşturmaktadır. Antioksidan savunma mekanizmasını oluşturan elementler sinerjik etki gösterdiklerinden toplu olarak gösterdikleri etki tek başlarına gösterdiği etkiden daha fazladır. Antioksidan durum için

bileşenlerin ayrı ayrı seviye tespiti yapmak zahmetli ve maliyetlidir. Ayrıca toplam antioksidan seviyeyi ölçmek daha kolay ve daha net sonuç verir.

Total Oksidan Seviye (TOS): Oksidan moleküllerde birbirleriyle etkileşime girdiklerinden dolayı antioksidanlarda olduğu gibi ayrı ayrı ölçmektense total ölçmek daha sağlıklı ve net sonuç verebilir. Burada da tek tek ölçmek zahmetli zaman alıcı ve maliyet olarak fazladır. Toplu olarak ölçmek bu konularda daha avantaj teşkil eder.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

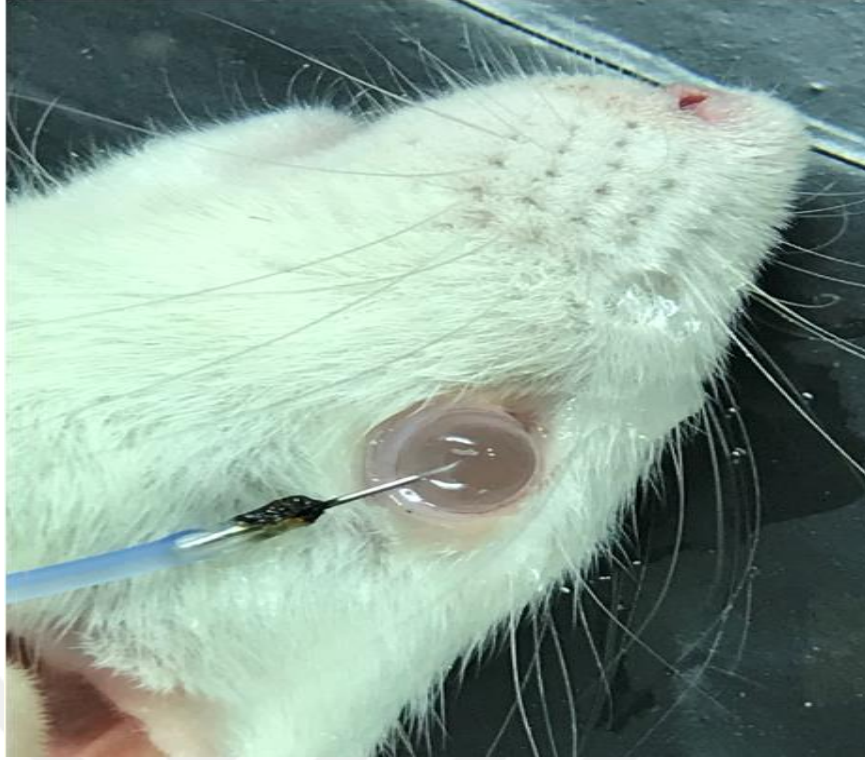
Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretme ve Araştırma Merkezinde yetiştirilen 32 adet ağırlıkları 200 ile 300 gr arasında değişen 12 haftalık Wistar albino erkek rat kullanıldı. Denekler standart kafeslerde 23 °C oda ısısında 4'lü gruplar halinde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde sirkadiyan ritme tabi tutuldu. Kemirgen diyetine uygun serbest yem ve su verilerek beslenmesi sağlandı.

3.2. Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında ketamin hidroklorid (75 mg/kg, Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve ksilazin hidroklorid (8 mg/kg, Rompun, Bayer, Türkiye) intramüsküler uygulanıp ardından derin anestezi olması için gözlere topikal %0.5'lik proparacain (Alcon, Belçika) göz damlası damlatıldı.

3.3. Rat Gözlerinde İskemi-Reperfüzyon İndeksiyonu

Geçici iskemi- reperfüzyon modeli için anestezi sonrası rat gözlerine tropikamid %0,5 (Alcon, Belçika) göz damlası ile dilatasyon sağlandı. Önce sağ sonra sol göz olmak üzere 500 ml salin çözletisine bağlanan insülin enjektör ucu ile üst temporal limbustan ön kamaraya girildi. İğne ucunun iris, lens ve kornea ile teması engellenerek şişe seviyesi 150 cm yükseltilerek 60 dakika boyunca iskemi sağlandı. İskemi kontrolü direk oftalmoskop ile retinal refle kaybının ve iriste beyazlaşmanın görülmesiyle teyit edildi (Şekil 3.1). Reperfüzyon retinal refleksinin geri gelmesi ve iristeki beyazlaşmanın kaybolması ile doğrulandı.



Şekil 3.1. Sıçan gözünde akut oküler iskemi indüksiyonu

3.4. Gruplar

Ratlar her biri 8 adet olacak şekilde randomize yöntemle aşağıdaki gruplara ayrıldı

- 1) Kontrol Grubu: Kontrol grubu olup hayvanlara herhangi bir işlem ve tedavi uygulanmayan. Yalnızca taşıt çözücü uygulanan grup.
- 2) İskemi/Reperfüzyon (I/R) Grubu: Oküler iskemi için 60 dk boyunca yüksek GİB'e maruz bırakılan grup
- 3) Dekspantenol (DKP) Grubu: GİB normal sıçanlara 4 gün boyunca intraperitoneal 500 mg/kg dekspantenol uygulanan grup
- 4) İskemi/Reperfüzyon+ Dekspantenol (I/R +DKP) Grubu: Oküler iskemi için 60 dk boyunca yüksek GİB maruz bırakıldıktan sonra 4 gün boyunca intraperitoneal 500 mg/kg dekspantenol uygulanan grup.

3.5. Göz Dokularının Alınması

5. günün sonunda deneklerin analjezi ve anestezi verilerek kantotomi sonrası posteriorda optik sinir kesilerek enüklasyon sağlandı. Sağ gözler histopatolojik inceleme ve sol gözler biyokimyasal değerlendirme için ayrıldı.

3.6. Biyokimyasal Analiz

Kuru buz üzerinde parçalar halinde kesilmiş iki yüz miligram donmuş göz kabı numunesi, yaklaşık 5 dakika boyunca manuel bir cam homojenleştirici kullanılarak %1.15 KCl tamponu içinde homojenleştirildi. Ardından büyük kalıntıları gidermek için 10 saniye boyunca santrifüj ile yıkandı.

Göz dokusu 0,1 g tartılarak plastik tüplere alındı ardından 1 mL Phosphate-buffered saline (PBS) tamponu (pH 7,4) ilave edildi. Tartılan doku örnekleri buz izolasyonu altında homojenizatör yardımıyla numuneler parçalanıncaya kadar homojenize edildi.

Elde edilen homojenatlar daha sonra yine buz izolasyonu altında sonifikatör ile 30 saniyelik aralıklarla 4 defa 15 saniye sonifiye edildi. Sonifiye işlemi bittikten sonra homojenatlar 14.000 rpm' de soğutmalı santrifüj yardımıyla +4 °C'de 15 dakika santrifüj edil. süpernatantlar ölçüm işlemleri yapılmaya kadar +4 °C de saklandı.

3.7. MDA İçeriğini Temsil Eden Göz Dokusu Tiyobarbitürik Asitle Reaktif Maddelerin Belirlenmesi

Homojenatların MDA seviyeleri, tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) varlığı ölçülerek spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu reaksiyon için üç mL %1 fosforik asit ve 1 mL %0.6 tiyobarbitürik asit çözeltisi, bir tüp içindeki 0.5 mL homojenata ilave edilerek karışım 45 dakika kaynar suda bekletildi. Karışım soğuduktan sonra renkli kısım 4 mL n-butanol içine eklendi. Absorbans, 532 nm'de bir spektrofotometre (UV-1601; Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanılarak ölçüldü. Lipid peroksitlerin miktarı, lipid peroksidasyonunun TBARS'ları olarak hesaplanıp ve sonuçlar, hazırlanan standart bir grafiğe göre gram doku başına nanomol (nmol / g doku) olarak verildi.

3.8. SOD Tayini

SOD aktivitesi, bir süperoksit üretici olarak kullanılan ksantin / ksantin oksidaz ile nitroblue tetrazolium (NBT) indirgemesinin engellenmesiyle belirlendi. Bir birim

SOD, NBT indirgeme oranında %50 inhibisyona neden olan enzim miktarı olarak tanımlandı. SOD aktivitesi miligram protein başına birim (U / mg protein) olarak ifade edildi.

3.9. Total Glutasyon (GSH) Ölçümü

Total GSH miktarı Theodorus ve ark. tarafından rapor edilen yöntem kullanılarak ölçülmüştür.¹⁵¹ Ölçüm yöntemi, DTNB, NADPH ve Glutasyon redüktaz'ın reaksiyonu sonucu oluşan 5-tio-2-nitrobenzoat (TNB) oluşumundaki artışın 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Absorbans değişimi UV-vis spektrofotometrede 412 nm 15 dk. takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlar nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir.

3.10. TAS –TOS Analizi

Toplam Antioksidan Seviye ölçümü (TAS) Biotek HT Snynergy Gen 5 yazılımlı immuno plate reader ve TAS kit seti (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Bu kit ile asidik bir ortamda (asetat buffer 30 mmol/L; pH 3.6) sadece hidrojen peroksidi kullanarak redükte ABTS (2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate)) molekülü, ABTS•+ okside forma dönüşür. Asetat buffer solüsyonundaki konsantr (koyu yeşil) ABTS•+ molekülleri uzun bir süre daha kararlı kalır. Yüksek pH daha yoğun bir asetat buffer (asetat buffer 0,4 mol/L; pH 5,8) ile dilüe edildiği zaman, rengi yavaş yavaş kendiliğinden daha açık hale dönüşür. Analiz edilir. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent /L biriminde ifade edilir.

Toplam Oksidan Seviye (TOS) ölçümü Biotek HT Snynergy Gen 5 yazılımlı immuno platereader ve TOS kit seti (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu kit ile örnek mevcut oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksi ferrik iyonla oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon mediumunda bulunan gliserol molekülleri tarafından gerçekleştirilir. Asidik ortamda ferrik iyonlar xlenol orange ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen, renk yoğunluğu örnekteki toplam oksidan molekül miktarı ile orantılıdır. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden (μmol H₂O₂ equivalent/L) ifade edilir.

3.11. Histokimyasal Analizler

Deney sonunda çıkarılan gözler, %10'luk formaldehit içerisinde alınarak tespit edildi. Doku takibi işlemlerinden sonra hazırlanan parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler genel morfolojik yapının belirlenmesi için hematoksilin-eozin (H-E) boyama metodu ile boyandı.

İç retinanın incelenmesi, retina iskemi-reperfüzyon hasarından sonra belirgin olduğundan iç retinal kalınlık (iç sınırlayıcı membran ile dış pleksiform tabaka arasındaki genişlik) ölçüldü. Gangliyon hücre tabakasında gangliyon hücreleri sayıldı.¹⁵² Ayrıca, retinal hücrelerde dejeneratif değişiklikler (fotoreseptör hücre uzantılarında dejenerasyon, piknotik nükleus) ve kayıp yönünden retinal hasar değerlendirildi. Retinal hasar şiddetine göre normal; 0, hafif; 1, orta; 2 ve şiddetli; 3 olacak şekilde skorlandı.¹⁵³ Histopatolojik değerlendirme optik diskten 1 mm'lik bir mesafede 5 alanda yapıldı.

Ölçümler, hücre sayımı ve değerlendirmeler Leica DFC-280 araştırma mikroskopu ile Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd.,Cambridge, UK) kullanılarak yapıldı.

3.12. İstatistiksel Analizler

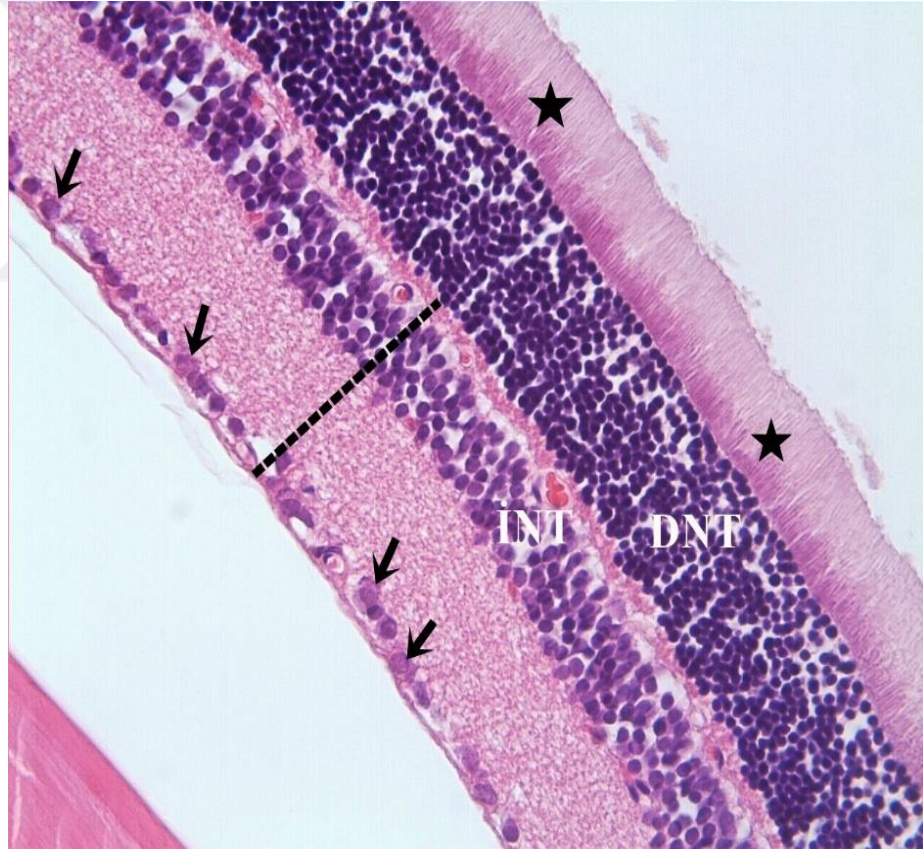
İstatistiksel analizler SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 22) ile yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler Anova (Tukey) testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis varyans analizi tüm değişkenler yönünden grupların genel karşılaştırılmasında kullanıldı ve ikili gruplar arası karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi uygulanarak Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veriler medyan (minimum-maksimum) ve aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

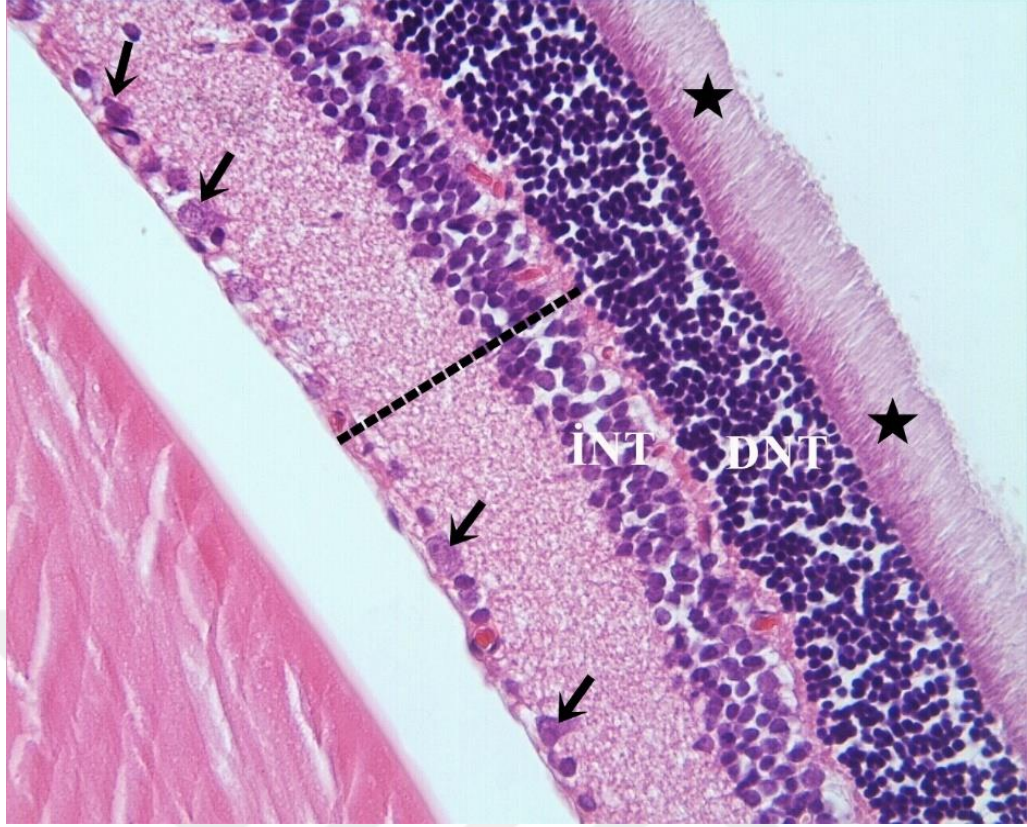
Deney sürecinde hayvanların genel sağlık görünümü ile ilgili bir değişiklik izlenmedi.

4.1. Histopatolojik Bulgular

Kontrol ve DKP gruplarında retina, pigment epitel tabakasının teknik işlemler sırasında mekanik olarak ayrılması dışında normal histolojik görünüme sahipti (Şekil 4.1 ve 4.2). Bu gruplarda retinal hücreler ve hücrelerin uzantılarının oluşturduğu tabakalı yapı belirgin olarak izlendi. İç retinal kalınlık kontrol grubunda $94.1 \pm 15.2 \mu\text{m}$, DKP grubunda $93.4 \pm 19.2 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Ortalama gangliyon hücre sayısı kontrol grubunda 12.3 ± 2.8 olarak; DKP grubunda 10.1 ± 2.8 olarak tespit edildi.

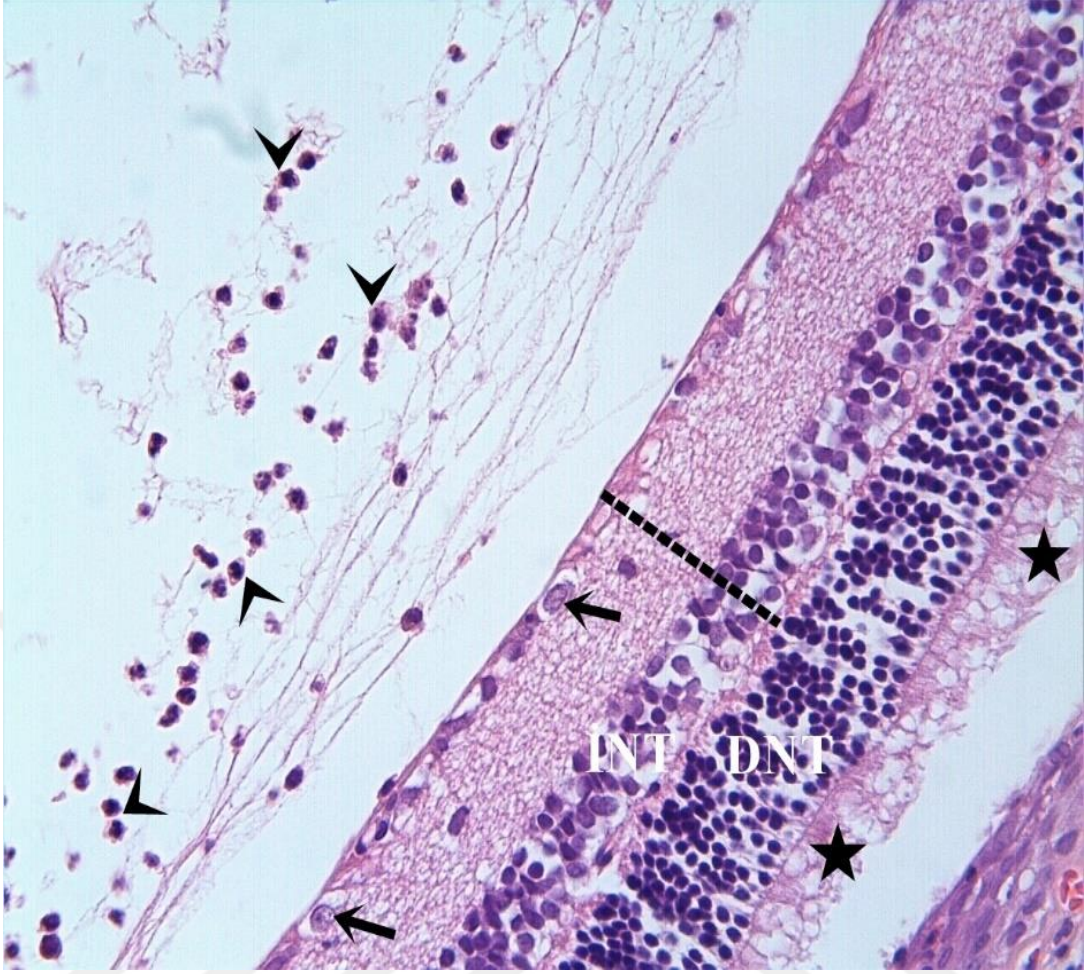


Şekil 4.1. Kontrol grubunda retinanın görünümü. İç retinal kalınlık (kesikli çizgi), iç nükleer tabaka (İNT), dış nükleer tabaka (DNT), gangliyon hücreler (oklar) ve fotoreseptör hücre uzantılarının (yıldızlar) normal histolojik görünümde olduğu izlenmekte. H-E; x40.

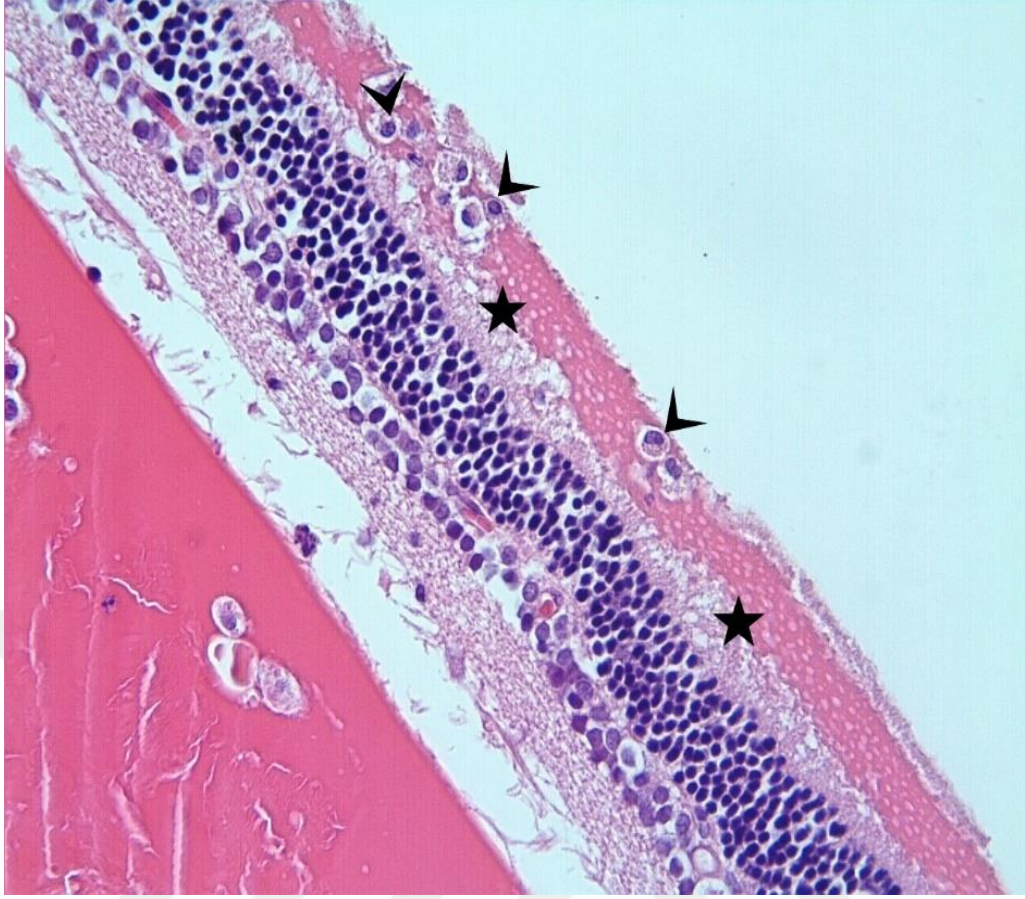


Şekil 4.2. DKP grubunda retinanın görünümü. Kontrol grubuna benzer şekilde, iç retinal kalınlık (kesikli çizgi), iç nükleer tabaka (İNT), dış nükleer tabaka (DNT), gangliyon hücreler (oklar) ve fotoreseptör hücre uzantılarının (yıldızlar) normal histolojik görünümde olduğu izlenmekte. H-E; x40.

IR grubunda retinal tabakalardaki düzen devam etmekle birlikte belirgin şekilde retinal hasar izlendi. Bu grupta göz boşluklarında (arka kamara ve vitröz boşluk) monosit, makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin varlığı dikkat çekti. Fotoreseptör hücre uzantılarında, makrofajlar tarafından fagositozuna bağlı olarak, dejeneratif değişiklikler izlendi. Ayrıca, başta iç nükleer tabaka olmak üzere nükleer tabakalarda nöron kaybı gözlemlendi. Gangliyon hücre tabakasında da yer yer dökülmeler dikkat çekti (Şekil 4.3 ve 4.4). Retinal hasar yönünden kontrol grubu ile IR grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.0001$). Bu grupta iç retinal kalınlık ($81.3\pm17.2 \mu\text{m}$) ile ortalama gangliyon hücre sayısının (7.4 ± 2.7) da kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).



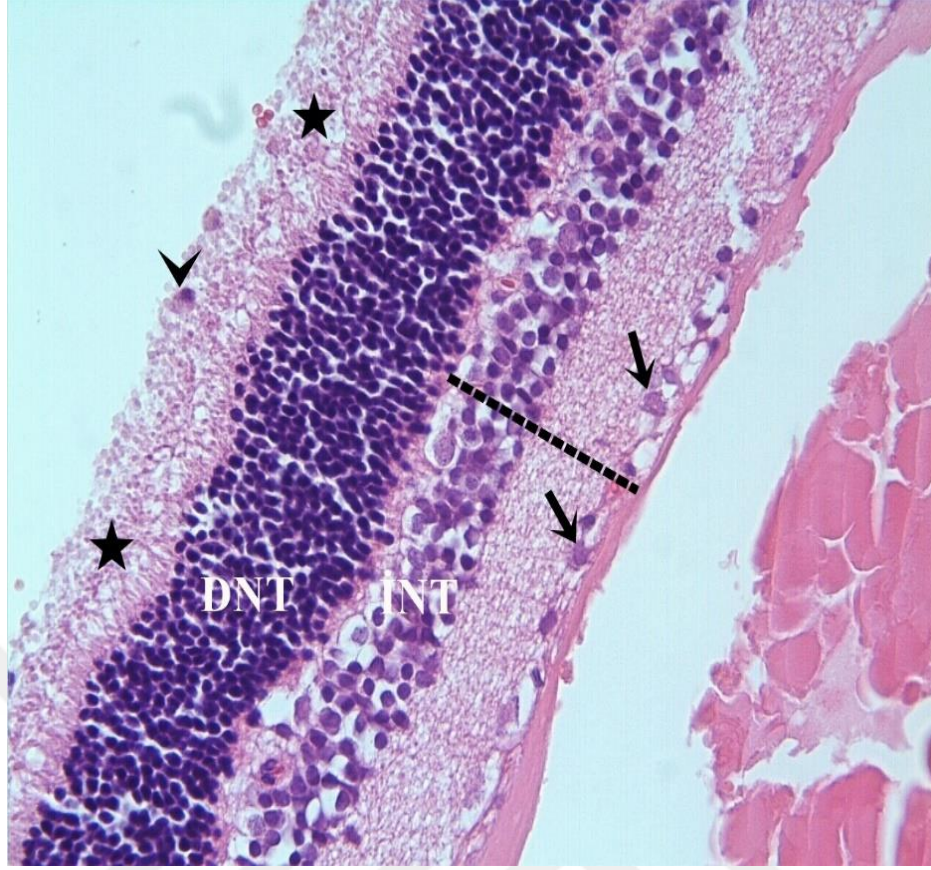
Şekil 4.3. IR grubunda retinanın görünümü. İç retinal kalınlıkta (kesikli çizgi) incelme, gangliyon hücrelerinde (oklar) belirgin şekilde azalma ve fotoreseptör hücre uzantılarında (yıldızlar) dejeneratif değişiklikler izlenmekte. Ayrıca, vitröz boşlukta infiltratif hücrelerin varlığı (ok başları) dikkati çekmekte. H-E; x40.



Şekil 4.4. IR grubunda gangliyon hücre tabakasının döküldüğü ve dejenere olmuş fotoreseptör hücre uzantıları (yıldızlar) arasında makrofajlar (ok başları) izlenmekte. H-E; x40.

IR+DKP grubunda, IR grubu ile karşılaştırıldığında, retinal hasarda azalma; iç retinal kalınlık ($86.8 \pm 16.3 \mu\text{m}$) ile ortalama gangliyon hücre sayısında (8.1 ± 2.7) da bir artışın olduğu izlendi (Şekil 4.5). Ancak bu parametreler yönünden IR ile IR+DKP grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Retinal hasar değerlendirme sonucu, ortalama iç retinal kalınlık ve gangliyon hücre sayısı Tablo 4.1’de verildi.



Şekil 4.5. IR+DKP grubunda retinanın görünümü. İç retinal kalınlık (kesikli çizgi), iç nükleer tabaka (İNT), dış nükleer tabaka (DNT), gangliyon hücreleri (oklar) ve fotoreseptör hücre uzantıları (yıldızlar) arasında makrofajlar (ok başları) izlenmekte. IR grubuna göre bu grupta retinal hasarda hafif düzeyde azalma, iç retinal kalınlıkta ve gangliyon hücrelerinde hafif düzeyde bir artış dikkati çekmekte. H-E; x40.

Tablo 4.1. Retinal hasar değerlendirme sonucu, ortalama iç retinal kalınlık ve gangliyon hücre sayısı

Gruplar	Retinal hasar Med (Min-Mak)	İç retinal kalınlık AO±SD	Gangliyon hücre sayısı AO±SD
Kontrol	0 (0-0)	94.1±15.2	12.3±2.8
IR	2 (0-3) ^a	81.3±17.2 ^b	7.4±2.7 ^b
DKP	0 (0-0)	93.4±19.2	10.1±2.8
IR+DKP	1 (0-3)	86.8±16.3	8.1±2.7

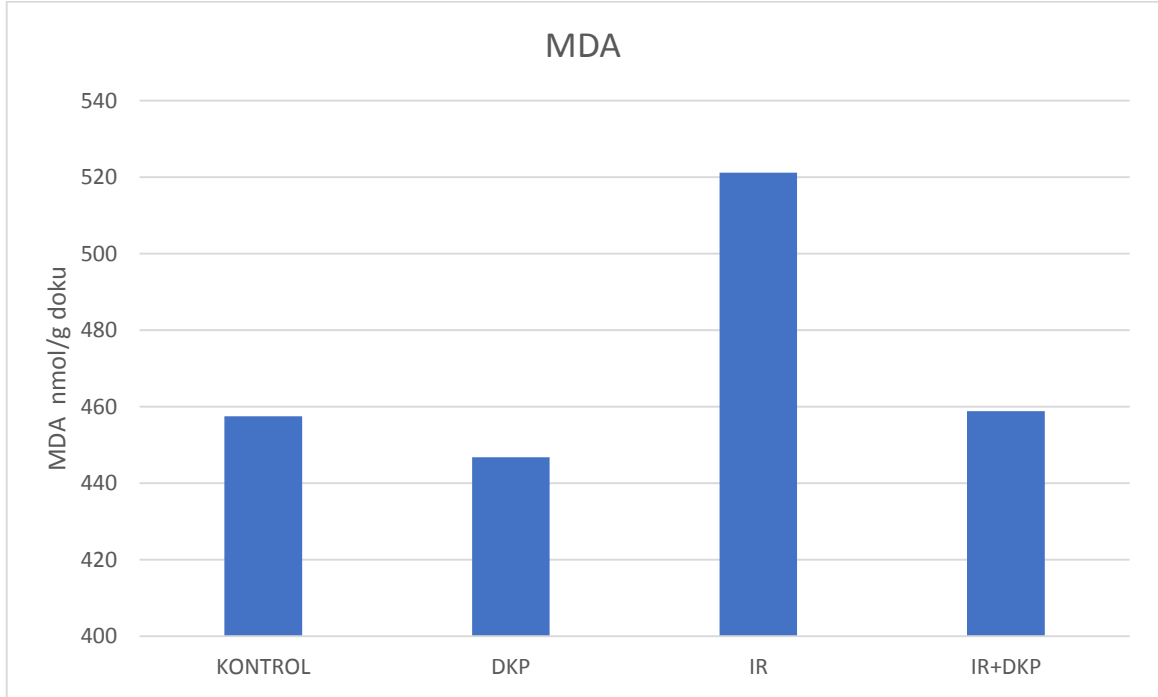
^aKontrol ve DKP gruplarına göre yüksek (p<0.0001).

^bKontrol ve DKP gruplarına göre düşük (p<0.05).

4.2. Biyokimyasal Bulgular

MDA SONUÇLARI

Gruplardan alınan gözlerdeki MDA seviyeleri Şekil 4.6 gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Gruplardan alınan gözlerdeki MDA seviyeleri

Kontrol grubunda 457.54 (367.96-561.49) nmol/g doku olan MDA seviyesinin IR grubunda 521.23 (481.97-633.06) nmol/g doku seviyesine yükseldiği görülmüş olup ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.6).

IR +DKP grubunda 458.8 (371.24-525.86) nmol/g doku olan MDA seviyesinin IR grubu ile kıyaslandığında azalma olduğu izlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 4.6).

MDA seviyesi 446.81 (219.85-557.62) nmol/g doku olan DKP grubu ile kontrol gurubu seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.6).

Tablo 4.2. MDA değerlendirme sonuçları

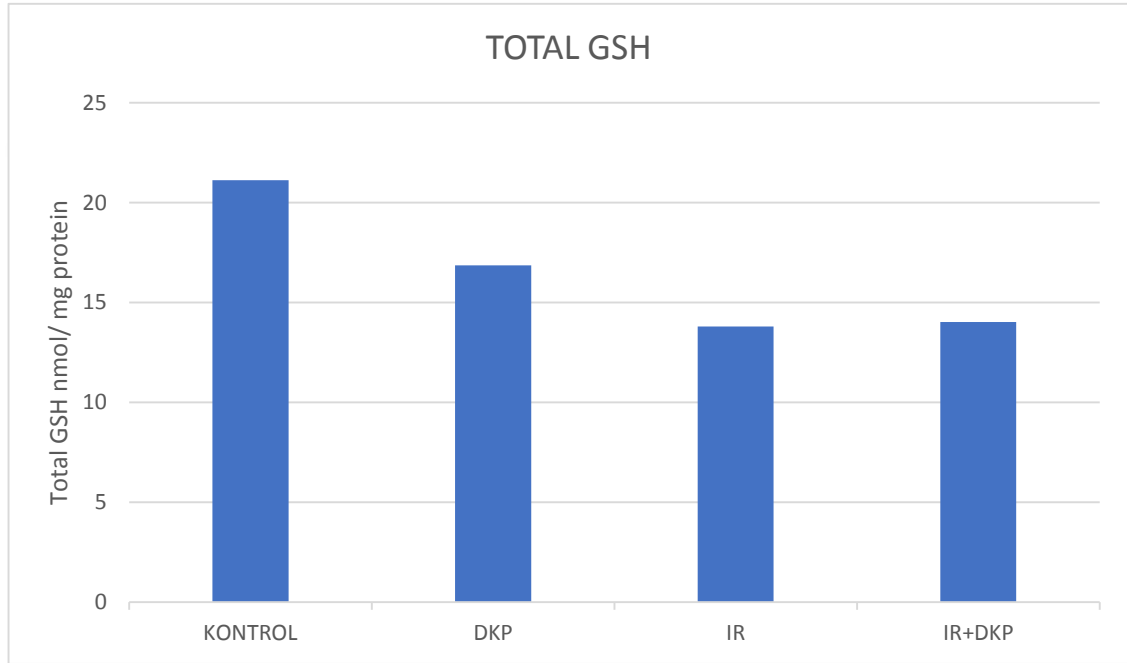
Değişken**	Grup*				P
	DKP	IR	IR+DKP	Kontrol	
MDA	446.81 (219.85-557.62)	521.23 (481.97-633.06)	458.8 (371.24-525.86)	457.54 (367.96-561.49)	0.091

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

*** : Kruskal Wallis testi

4.3. Total GSH Sonuçları

Gruplardan alınan gözlerdeki Total GSH seviyeleri Şekil 4.7 de gösterilmiştir



Şekil 4.7. Gruplardan alınan gözlerdeki Total GSH seviyeleri

Total GSH seviyesi inceliginde kontrol grubunda 21.12 (12.06-25.31) nmol/ mg protein seviyesinde olan değerin IR grubunda 13.8 (10.39-16.59) nmol/ mg protein seviyesinde tespit edilmiş olup kontrol grubu ile IR grubu Total GSH değerleri kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir k ($P<0,05$), (Şekil 4.7).

Total GSH 14.02 (11.33-16.73) nmol/ mg protein olan IR+DKP grubuyla IR kıyaslandığında Total GSH seviyesinin arttığı ama aradaki farkın anlamlı değil ($p>0,05$), (Şekil 4.7). Total GSH değeri 16.86 (14.13-18.7) nmol/ mg protein DKP grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir($p>0,05$), (Şekil 4.7).

Tablo 4.3. Total GSH değerlendirme sonuçları

Değişken**	Grup*				P
	DKP	IR	IR+DKP	Kontrol	
Total GSH	16.86 ^{a,b} (14.13-18.7)	13.8 ^c (10.39-16.59)	14.02 ^c (11.33-16.73)	21.12 (12.06-25.31)	0.001

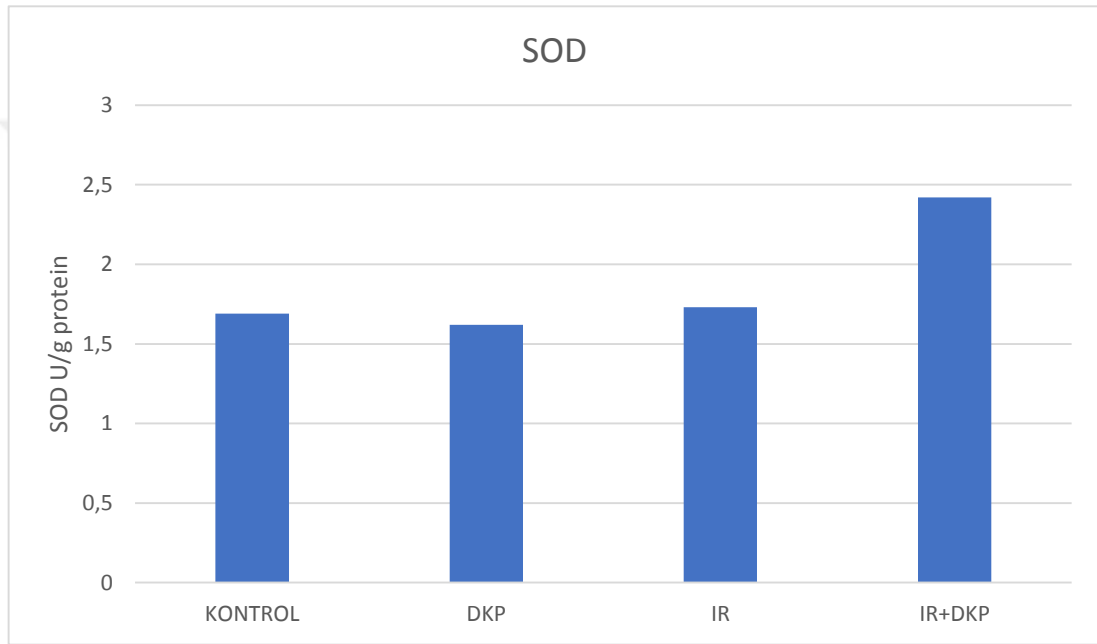
*: a: IR grubuna göre farklıdır, b: IR+DKP grubuna göre farklıdır, c: Kontrol grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

***: Kruskal Wallis testi

4.4. SOD Sonuçları

Gruplardan alınan gözlerdeki SOD seviyeleri tabloda gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Gruplardan alınan gözlerdeki SOD seviyeleri tabloda gösterilmiştir.

Kontrol grubunda 1.69 (1.13-2.61) U/g protein seviyesinde tespit edilen SOD IR grubunda 1.73 (1.34-1.98) U/g protein seviyesinde tespit edildi. Kontrol grubu ile IR grubu SOD değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$), (Şekil 4.8). SOD değeri 2.42 (1.75-3.82) U/g protein seviyesinde tespit edilen IR+DKP grubu ile IR grubu kıyaslandığında SOD seviyesinde artış izlenmiş olup aralarındaki fark anlamlıdır ($P<0,05$), (Şekil 4.8).

Kontrol grubu ile SOD seviyesi 1.62 (1.45-2.02) U/g protein tespit edilen DKP grubu kıyaslandığında SOD seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$), (Şekil 4.8).

Tablo 4.4. SOD değerlendirme sonuçları

Değişken**	Grup*				P
	DKP	IR	IR+DKP	Kontrol	
SOD	1.62 ^a (1.45-2.02)	1.73 ^a (1.34-1.98)	2.42 ^b (1.75-3.82)	1.69 (1.13-2.61)	0.006

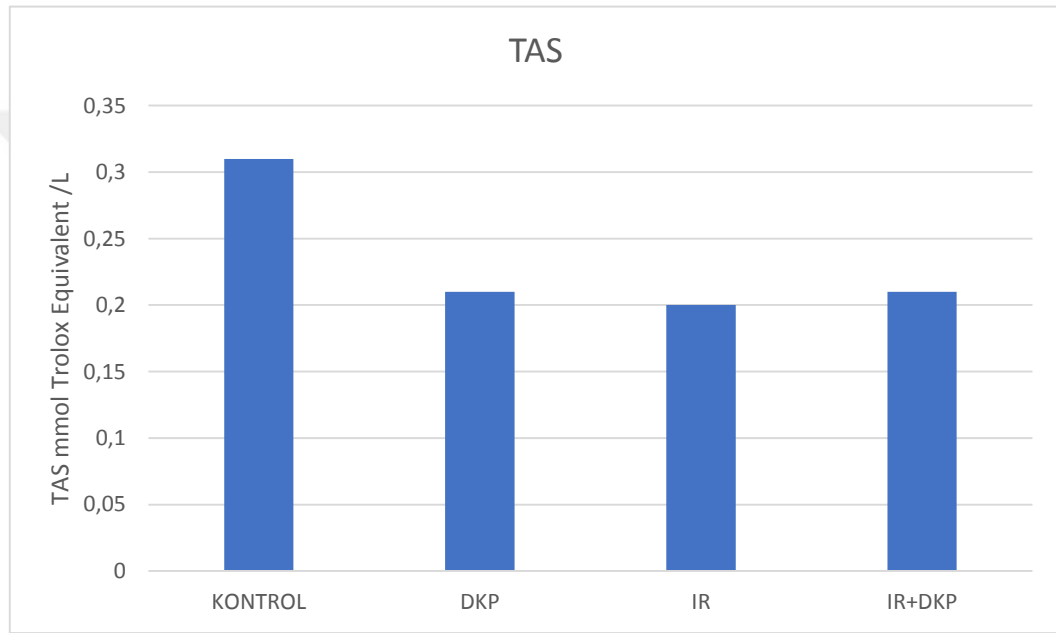
*: a: IR+DKP grubuna göre farklıdır, b: Kontrol grubuna göre farklıdır,

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

***: Kruskal Wallis testi

4.5. TAS Sonuçları

Gruplardan alınan gözlerdeki TAS seviyeleri tobloda gösterilmiştir.



şekil 4.9. Gruplardan alınan gözlerdeki TAS seviyeleri

şekil 4.9 incelendiğinde görüldüğü gibi gruplar arasında TAS seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p>0.05$), (şekil 4.9).

Tablo 4.5. TAS değerlendirme sonuçları

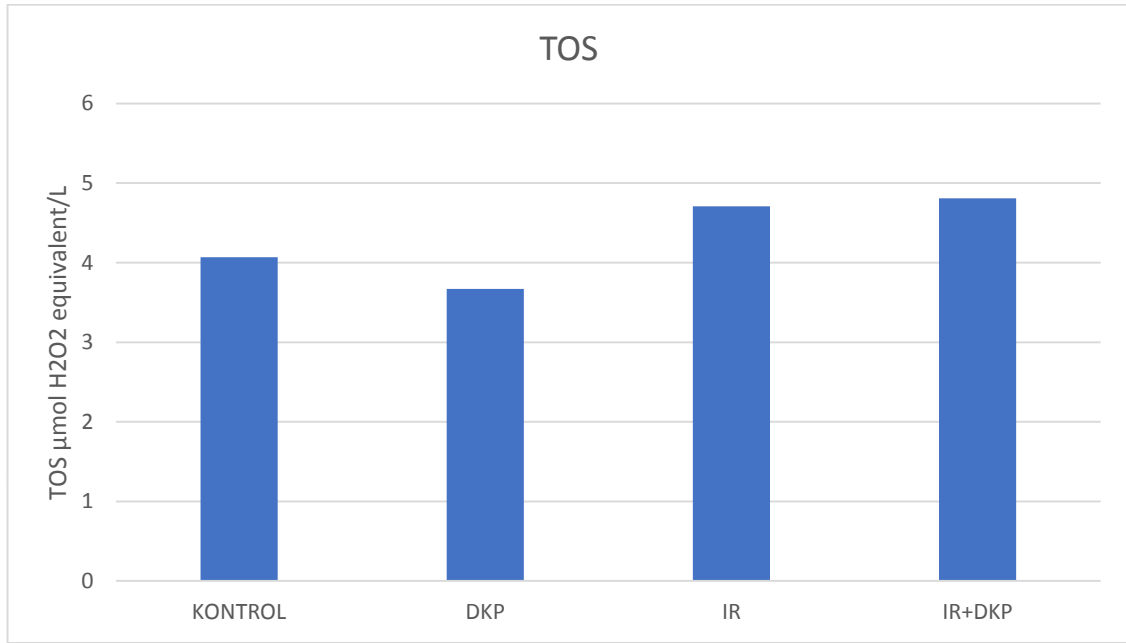
Değişken**	Grup*				P
	DKP	IR	IR+DKP	Kontrol	
TAS	0.21 (0.16-0.25)	0.2 (0.17-0.26)	0.21 (0.14-0.31)	0.31 (0.18-0.37)	0.094

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

***: Kruskal Wallis testi

4.6. TOS Sonuçları

Grumlardan alınan gözlerdeki TOS seviyeleri tabloda gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Grumlardan alınan gözlerdeki TOS seviyeleri

Şekil incelendiğinde görüldüğü gibi gruplar arasında TOS seviyesinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ($p>0.05$), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. TOS değerlendirme sonuçları

Grup*					
Değişken**	DKP	IR	IR+DKP	Kontrol	P
TOS	3.67 (3.17-5.23)	4.71 (4.1-5.17)	4.81 (4.02-5.84)	4.07 (2.32-5.45)	0.062

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Glokom, dünya çapında geri dönüşü olmayan görme kaybının önde gelen nedenidir. Başlangıçta sadece yüksek GİB'in neden olduğu bir hastalık olarak düşünülse de günümüzde onu diğer optik nöropatilerden ayıran anahtar patofizyolojik değişikliklerle birlikte RGH'lerin ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize olan optik nöropati olarak kabul edilmektedir. RGH'ler hücre gövdeleri iç retinada ve aksonları optik sinirde bulunan merkezi sinir sistemi nöronlarıdır. Bu nöronların dejenerasyonu optik diskte karakteristik bir görünüm olan çanaklaşmaya ve görme kaybına neden olur.

154

Günümüzde glokom için kullanılan mevcut tedavi stratejileri yalnızca GİB'i düşürmeyi hedeflemektedir. Mevcut tedavilerle GİB'in hedef aralığa getirilmesine rağmen bazı hastalarda ilerlemenin devam etmesi ayrıca GİB'i normal aralıkta olup da glokomatöz değişikliklere sahip olan hastaların tanımlanması araştırmacıları glokom için yeni tedavi stratejileri geliştirmeye itmiştir.

Nöroproteksiyon, GİB düşürmeden bağımsız olarak glokomda etkilenen hücre olan RGH'nin sağlığını koruyarak görsel fonksiyonun korunmasını hedefleyen yaklaşımdır.

Son yirmi yılda, çeşitli nöroprotektif ajanlar kullanılarak RGH'leri ve işlevlerini korumaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kemirgenler glokom hayvan modellerinde en çok çalışılan hayvan grubudur.¹⁵⁵

Oksidatif stres, birçok nörodejeneratif hastalıkta ortak bir patolojik yol olarak kabul edilmektedir. Geniş tanımıyla, oksidatif stres, ROT üreten süreçler ile bunların uzaklaştırılmasından sorumlu olanlar arasında dengesizliğin olduğu bir senaryoyu ifade eder. Oksidatif stres, DNA, proteinler ve lipidler dahil olmak üzere makromoleküllere zarar verir ve yaşa bağlı bir dizi nörodejeneratif hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir.¹⁵⁶

Son raporlar ayrıca deneysel glokom modelleri ve klinik örneklerden türetilen oküler dokularda oksidatif stresi de göstermiştir. Oksidatif stresin glokomda RGH kaybına neden olabileceği mekanizmalar tam olarak anlaşılmamakla birlikte ROT'tan doğrudan nörotoksik etkiler veya glial hücrelerin oksidatif stres kaynaklı işlev bozukluğundan kaynaklanan hasarı içerebilir.

Destekleyici kanıtlar, glokomatöz koşullar altında ROT üretimini, antioksidan seviyelerini ve makromoleküllere oksidatif hasar belirteçlerini değerlendiren hem hayvan hem de insan çalışmalarından gelmektedir. Deneysel glokom modelleri, optik sinir başındaki aksonal hasarın indüksiyonuna dayanmaktadır ve aşağıdakileri içeren bir dizi yaklaşım bildirilmiştir: kısa ile orta vadeli GİB yükselmesi; aksotomi; optik sinir sıkışması; optik sinir kan akışının engellenmesi ve otoimmün aracılı hasar. Yıllar içinde GİB'i artırmak için çeşitli kemirgen modelleri geliştirilmiştir ve bunların çoğunun oksidatif stresi uyardığı gösterilmiştir.

Örneğin, sıçanlarda intrakameral hyaluronik asit enjeksiyonunu takiben yüksek GİB, retina antioksidanlarında önemli bir azalmaya ve retinal lipid peroksidasyonunda bir artışa neden olmuştur¹⁵⁷. Episkleral venlerin koterizasyonundan sonra sıçanlarda oküler hipertansiyon, lipid peroksidasyonu ile kombinasyon halinde ROT ve nitrit seviyelerinde de belirgin bir artışa neden olmuştur^{158,159} GİB'i yükseltmek için episkleral vene hipertonic salin enjeksiyonunun kullanıldığı başka bir çalışmada, protein oksidasyonunun RGH'ler içeren iç retina tabakalarında lokalize olduğu bulunmuştur.¹⁶⁰ Bu çalışmalar glokomun oksidatif stres ile ilişkisini desteklemektedir.

İskemi, glokom, yaşa bağlı maküler dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve retina ven tıkanıklığı dahil olmak üzere çeşitli retina hastalıklarının da önemli bir rol oynar. Bu hastalıklar dünya çapında körlüğün önde gelen nedenleridir.¹⁶¹ GİB'i yükselmesi, genellikle, oküler iskemik hasar ve glokom ile ilişkili RGH ölümünün altında yatan mekanizmaları incelemek için deneysel bir model olarak kullanılmıştır.¹⁶²

Retinal iskemi-reperfüzyon modeli kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve akut glokom ve optik nöropati gibi klinik durumları incelemek için ideal bir hayvan modeli olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁶³

Retinal iskemi-reperfüzyon hayvan modelinde, belirli bir süre için GİB'in yükseltilmesiyle indüklenir. İndüklenen yüksek GİB nedeniyle retina kan damarları sıkışır ve bu da kan akışının bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda hücrelerde iskeminin sonucunda ROT üretilir. Bu oluşan reaktif ürünler hücrelere zarar vermeye başlar. İskeminin ardından reperfüzyonun gerçekleştirilmesiyle oksidatif stresin daha fazla oluşmasına neden olur. Yenilenen oksijen kaynağı nedeniyle, serbest radikal oluşumunu tetikleyen daha yüksek bir ROT konsantrasyonu ortaya çıkar. Bu radikaller hücre yapısına ve proteinlere saldırır ve daha büyük doku hasarına neden olur.¹⁶⁴

Bu çalışmada Schmid ve ark.¹⁶⁵ yapmış olduğu şekilde retina iskemisi reperfüzyon modeli ile yapıldı. Göz ön kamarasına bağlanan salin çözeltisi 1.5 mt yüksekliğe çıkartılarak GİB yükseltildi. Retina iskemisini retinal refle kaybı ve iris beyazlaşmasıyla kontrol edilerek iskeminin başarılı bir şekilde yapıldığı doğrulandı. Reperfüzyon için retina refleksinin geri gelmesi ve iris beyazlığının kaybolması ile teyit edildi.

Retinal iskemisi-reperfüzyon modellerine dayanan önceki çalışmalarda, glaukoma karakteristik değişiklikler olan optik sinir dokusu yaralanmış ve RGH'ler kaybolmuştur.¹⁶⁶

Lafuente ve ark.¹⁶⁷ yapmış olduğu oküler iskemisi reperfüzyon glaukom modelinde 60 dakika veya daha uzun süreler boyunca GİB' in sistolik seviyelerin üzerindeki artışları, sıçan retinasında RGH kaybına neden olduğunu göstermişlerdir.

Bizde çalışmamızda iskemisi-reperfüzyon oluşturulan gruplarda 60 dk iskemisi sağlanmış olup ve test edilmiştir. Çalışmamızda IR grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında retinal hasar yönünden aralarındaki fark anlamlıdır. Glaukoma etkilenen asıl hücre olan RGH'lerin anlamlı şekilde azaldığı görülmektedir. Buda yapmış olduğumuz iskemisi reperfüzyon glaukom modelinin başarılı bir şekilde oluştuğunu göstermektedir.

Glaukoma etkilenen RGH kaybının apoptoz yoluyla olduğu iyi bilinmektedir. Tatton ve ark.¹⁶⁸ Yapmış olduğu çalışmada apoptozun retinal iskemisi-reperfüzyon hasarında önemli bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır; 60 dk iskemisi-reperfüzyondan 18 saat sonra elde edilen kesitlerin ultrastrüktürel çalışmaları, apoptotik hücrelerin tipik özelliklerine sahip hücreleri gösterdiler. RGH' deki nükleer kromatinin ve apoptotik cisimlerin perinükleer yoğunlaşması ile kaydedilmiştir.

Bizim çalışmamızda apoptotik boyama yapılmadığından dolayı RGH'de apoptoz belirteçleri gösterilemedi. Retinada izlenen monosit, makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin varlığı, dejeneratif değişiklikler ayrıca nükleer tabakalarda nöron kayıpları ve gangliyon hücre tabakasında da azalmanın apoptozdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Dekspantenol, provitamin B5 olarak bilinen ve B vitaminlerinin içinde yer alan pantotenik asitin alkol formudur. Vücuda alındıktan sonra pantotenik asite dönüşür. Pantotenik asite, birçok enerji dönüşüm aşamalarında yer almaktadır. Ayrıca çeşitli enzim reaksiyonlarında kofaktör olarak yer alan koenzim A'nın da öncüsüdür. Yapılan

çalışmalarla pantotenik asidin antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı hücreyi koruduğunu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

Literatürde dekspantenolün oküler iskemi-reperfüzyon üzerine olan etkisini gösteren başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Etensel ve ark.¹⁷² yapmış olduğu rat deneyi çalışmasında farklı iki dozda (250-500 mg/kg) dekspantenol ile deneysel testis torsiyonu tedavi edilmiş olup 500 mg/kg dozda tedavi verilen grupta lipid peroksidasyonunda ve serum MDA seviyesinde anlamlı fark izlenirken 250 mg/kg tedavi edilen grupta ise MDA seviyelerinde fark izlenmemiştir.

Literatürde birçok hayvan deneyi çalışmasında dekspantenol intraperitoneal olarak uygulanmıştır.^{147,169,170}

Bilgiç ve ark.¹⁷⁰ yapmış olduğu sisplantin kaynaklı hepatotoksititeye karşı 3 gün boyunca tek doz intraperitoneal dekphantenol uygulamasının koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda IR+DKP ve DKP gruplarına 4 gün boyunca intraperitoneal 500mg/kg dozda dekspantenol uygulanmıştır.

IR+DKP grubunda, IR grubu ile karşılaştırıldığında, retinal hasarda azalma; iç retinal kalınlık ile ortalama gangliyon hücre sayısında da bir artışın olduğu ama aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması gruplardaki örneklem sayısı ve ilaçın uygulama süresi ile ilişkili olabilir.

MDA, oklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun son ürünüdür ve lipid peroksidasyonunun neden olduğu serbest radikal hasarını yansıtır¹⁷³.

Yücel ve ark.¹⁷⁴ ve Ko ve ark.¹⁷⁵ yapmış olduğu çalışmalarda çalışmalarda deneysel glokom modelinde vitreus ve retinada yüksek MDA seviyelerini tespit ettiler.

Yağcı ve ark.¹⁷⁶ yapmış olduğu çalışmada kontrollere kıyasla psödoeksfolyatif glokom hastalarında daha yüksek serum MDA seviyelerini buldular.

Bizim çalışmamızda da MDA seviyesi kontrol guruyla kıyasla IR grubunda artığı görülmüştür. IR+DKP grubunda IR göre MDA seviyesinin azalma izlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki MDA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

SOD, ROT metabolizmasında anahtar antioksidan enzimidir ve bu enzimin seviyesi organizmanın oksidatif stres durumunu ve oksidatif stres tepkisini yansıtır. SOD, özellikle süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürür¹⁷⁷.

Yağcı ve ark. ve Engin ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla psödoeksfolyatif glokom hastalarında serum SOD düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir^{176,178}

Yapılan klinik çalışmalarda glokomlu hastalarda SOD düzeylerinin azalması kronik süreçte antioksidan savunmasının azalması sonucunda oksidatif stresin artmasının bir sonucu olabilir bu da glokomun patogenezindeki oksidatif stresi desteklemektedir.

Çalışmamızda IR grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında SOD aralarındaki fark anlamlı değildir. IR+ DKP grubunda SOD IR grubuna göre anlamlı şekilde yükselmisti. Dekspantenol iskemi- reperfüzyon sonucu oluşan yüksek oksidatif stresle savaşmak için SOD düzeyini artırmıştır. Dekspantenolun SOD üzerindeki etkisi daha önce yapılan retinal iskemi- reperfüzyon hasarında antioksidan koruyucu etkisinin araştırıldığı deney hayvanları çalışmaları ile uyumlu gelmiştir. ¹⁷⁹

GSH bir tripeptit olup ve başlıca endojen antioksidan moleküldür. GSH olarak bilinen tripeptid, γ -l-glutamil-l-sisteinil-glisin hücrelerde sentezlenen en önemli düşük moleküler ağırlıklı antioksidandır. Glutamata sistein ve ardından glisin eklenmesiyle sentezlenir. Bu molekül, antioksidan savunma sisteminin hücresel kısmında yer alır. ¹⁸⁰

Aydemir ve ark.¹⁸¹yapmış olduğu akut oküler iskemi reperfüzyon kobay deneyinde iskemi ve ardından reperfüzyon uyguladıkları grup da kontrol grubuna kıyasla retinal glutatyonun azaldığını göstermiştir

Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyasla IR grubunda belirli bir şekilde total GSH azaldığı görülmektedir ve aralarındaki fark anlamlıdır. IR grubunda total GSH düşük olması endojen bir antioksidan olduğundan dolayı antioksidan savunma için tüketildiğini göstermektedir. IR+DKP grubunda IR göre total GSH artmıştır ama aralarındaki fark anlamlı değildir.

Zanon-moreno ve ark. ¹⁸² yapmış olduğu çalışmada, glokom veya katarakt ameliyatı geçiren 90 hastanın AH'de ölçtükleri TAS düzeyleri glokom grubunda anlamlı ölçüde düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ferreira ve ark.¹⁸³ Yapmış olduğu başka bir çalışmada, AH'de TAS seviyeleri glokom grubunda daha düşük tespit etmiştir.

Erdurmuş ve ark.¹⁸⁴ yapmış olduğu çalışmada glokom gruplarında serum TOS düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ve TAS düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Oksidanların veya antioksidan parametreleri ayrı ayrı tespit edilmesi oksidatif stres hakkında bilgi verse de oksidanların antioksidanlarla beraber belirlenmesi daha yararlıdır. Yaptığımız çalışmada TAS seviyeleri kontrol grubuna göre IR grubunda azalmış olup IR+DKP grubunda TAS seviyesi artmış olarak tespit ettik ama aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

TOS kontrol grubuna göre IR grubunda artmış olduğu izlendi IR+DKP grubu IR grubuyla kıyaslandığında TOS seviyesinde azalma tespit ettik ama gruplar arasında anlamlı fark izlenemedi. Gruplar arasındaki anlamlı fark olmaması örneklem sayısından, uygulama şekli veya süresinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Farklı uygulama şekilleriyle (lokal vb.) daha geniş örneklem sayıları ile yapılacak çalışmalar dekspantenol oküler iskemiye etkisine ışık tutacaktır.

6. SONUÇ

Glokomda GİB düşürücü tedavi stratejileri güncelliğini korumakla birlikte etkilenen nöron olan RGH koruyucu yaklaşımlar son zamanlarda giderek popülerlik kazanmakta.

Akut oküler iskemi-reperfüzyon modeli oluşturarak dekspantenolün nöroprotektif etkilerini araştırdık.

Ön kameraya salın çözeltisi bağlanarak yükseltile GİB ile 60 dk boyunca retinanal iskemi ardından reperfüzyon ile gerçekleştirdiğimiz modelde histopatolojik ve biyokimyasal olarak daha önceki çalışmalara benzer şekilde başarılı bir glokom modeli oluşturduk.

Dekspantenolün antioksidan mekanizmasının glokom üzerindeki onarıcı etkilerinin biyokimyasal ve histokimyasal parametreler üzerinde kısıtlı bir etkiye sahip olduğunu gözlemledik.

Dekspantenolün glokomda nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için daha geniş örneklemelerle ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis - PubMed. Accessed January 30, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974815>.
2. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2016;11(2):209-220. doi:10.4103/2008-322X.183923.
3. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2016;11(2):209-220. doi:10.4103/2008-322X.183923.
4. He S, Stankowska DL, Ellis DZ, Krishnamoorthy RR, Yorio T. Targets of neuroprotection in glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(1-2):85-106. doi:10.1089/jop.2017.0041.
5. Wojtczak L, Slyshenkov VS. Protection by pantothenic acid against apoptosis and cell damage by oxygen free radicals - The role of glutathione. *BioFactors*. 2003;17(1-4):61-73. doi:10.1002/biof.5520170107.
6. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017;390(10108):2183-2193. doi:10.1016/S0140-6736(17)31469-1.
7. Mantravadi A v., Vadhar N. Glaucoma. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2015;42(3):437-449. doi:10.1016/j.pop.2015.05.008.
8. Rasmussen CA, Kaufman PL. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2014;23(8):S15-S19. doi:10.1097/IJG.000000000000106.
9. Ritch R. Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome. *Journal of Glaucoma*. 2014;23(8):S1-S8. doi:10.1097/IJG.000000000000119.
10. Moroi SE, Lark KK, Sieving PA, et al. Long anterior zonules and pigment dispersion. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;136(6):1176-1178. doi:10.1016/S0002-9394(03)00657-3.
11. Nongpiur ME, He M, Amerasinghe N, et al. Lens vault, thickness, and position in chinese subjects with angle closure. *Ophthalmology*. 2011;118(3):474-479. doi:10.1016/j.optha.2010.07.025.

12. Dandona L, Dandona R, Mandal P, et al. Angle-closure glaucoma in an urban population in Southern India: The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1710-1716. doi:10.1016/S0161-6420(00)00274-8.
13. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(22):1480-1487. doi:10.1056/nejm.199412013312203.
14. Ko F, Papadopoulos M, Khaw PT. Primary congenital glaucoma. In: *Progress in Brain Research*. Vol 221. Elsevier B.V.; 2015:177-189. doi:10.1016/bs.pbr.2015.06.005.
15. Ramrattan RS, Wolfs RCW, Jonas JB, Hofman A, de Jong PTVM. Determinants of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam study. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1588-1596. doi:10.1016/S0161-6420(99)90457-8.
16. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, Age-, Gender-, and Refractive Error—Related Differences in the Normal Optic Disc. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(8):1068-1076. doi:10.1001/archophth.1994.01090200074026.
17. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma: Ii. The Site of Injury and Susceptibility to Damage. *Archives of Ophthalmology*. 1981;99(4):635-649. doi:10.1001/archophth.1981.03930010635009.
18. Lockwood H, Reynaud J, Gardiner S, et al. Lamina cribrosa microarchitecture in normal monkey eyes part 1: Methods and initial results. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56(3):1618-1637. doi:10.1167/iovs.14-15967.
19. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: The dark side of the optic disc. *Journal of Glaucoma*. 2008;17(5):408-413. doi:10.1097/IJG.0b013e31815c5f7c.
20. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, Francis Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2005;24(1):39-73. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.06.001.

21. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: Independent or related? *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52(12):9023-9032. doi:10.1167/iovs.11-8183.
22. Yang H, Ren R, Lockwood H, et al. The connective tissue components of optic nerve head cupping in monkey experimental glaucoma part 1: Global change. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56(13):7661-7678. doi:10.1167/iovs.15-17624.
23. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: Design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2144-2153. doi:10.1016/S0161-6420(99)90497-9.
24. Gordon MO, Kass MA. The ocular hypertension treatment study. Design and baseline description of the participants. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(5):573-583. doi:10.1001/archopht.117.5.573.
25. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. *Controlled Clinical Trials*. 1994;15(4):299-325. doi:10.1016/0197-2456(94)90046-9.
26. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: Study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999;106(4):653-662. doi:10.1016/S0161-6420(99) 90147-1.
27. Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2003;14(2):86-90. doi:10.1097/00055735-200304000-00006.
28. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An Evaluation of Optic Disc and Nerve Fiber Layer Examinations in Monitoring Progression of Early Glaucoma Damage. *Ophthalmology*. 1992;99(1):19-28. doi:10.1016/S0161-6420(92)32018-4.
29. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom*. 2018 Jan-Mar;11(1):3-9. doi: 10.1016/j.optom.2017.06.002. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28760643; PMCID: PMC5777925.

30. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, Perfusion Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma: A Population-Based Assessment. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(2):216-221. doi:10.1001/archophth.1995.01100020100038.
31. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: The singapore malay eye study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(7):3399-3404. doi:10.1167/iovs.09-4867.
32. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *American Journal of Ophthalmology*. 1994;117(5):603-624. doi:10.1016/S0002-9394(14)70067-4.
33. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2014;121(10):2004-2012. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.016.
34. Khawaja AP, Crabb DP, Jansonius NM. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;54(7):4619-4620. doi:10.1167/iovs.13-12487.
35. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019 Jan;39(1):259-271. doi: 10.1007/s10792-017-0795-9. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29290065.
36. Garhöfer G, Schmetterer L. Nitric oxide: a drug target for glaucoma revisited. *Drug Discovery Today*. 2019;24(8):1614-1620. doi:10.1016/J.DRUDIS.2019.05.033.
37. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Molecular Vision*. 2008;14:224. Accessed September 21, 2021. /pmc/articles/PMC2267728/.

38. Kumar DM, Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence. *J Glaucoma*. 2007 May;16(3):334-43. doi: 10.1097/01.ijg.0000243480.67532.1b. PMID: 17438430.
39. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Optometry*. 2018;11(1):3. doi:10.1016/J.OPTOM.2017.06.002.
40. Osborne NN, Núñez-Álvarez C, del Olmo-Aguado S. The effect of visual blue light on mitochondrial function associated with retinal ganglions cells. *Experimental Eye Research*. 2014;128:8-14. doi:10.1016/j.exer.2014.08.012.
41. Lopez Sanchez MIG, Crowston JG, Mackey DA, Troncone IA. Emerging Mitochondrial Therapeutic Targets in Optic Neuropathies. *Pharmacology and Therapeutics*. 2016;165:132-152. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.06.004.
42. Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nature Genetics*. 2016;48(5):556-562. doi:10.1038/ng.3540.
43. Bailey JNC, Loomis SJ, Kang JH, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics*. 2016;48(2):189-194. doi:10.1038/ng.3482.
44. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(3):378-384. doi:10.1001/archophth.118.3.378.
45. Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL 3rd, Mills S, Ewing B. Experimental glaucoma in primates: changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb;42(2):358-64. PMID: 11157867.
46. Pena JD, Agapova O, Gabelt BT, Levin LA, Lucarelli MJ, Kaufman PL, Hernandez MR. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep;42(10):2303-14. PMID: 11527944.

47. Wang L, Cioffi GA, Cull G, Dong J, Fortune B. Immunohistologic evidence for retinal glial cell changes in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Apr;43(4):1088-94. PMID: 11923250.
48. Rojas B, Gallego BI, Ramírez AI, et al. Microglia in mouse retina contralateral to experimental glaucoma exhibit multiple signs of activation in all retinal layers. *Journal of Neuroinflammation*. 2014;11(1). doi:10.1186/1742-2094-11-133.
49. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
50. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
51. Marx-Gross S, Laubert-Reh D, Schneider A, et al. The prevalence of glaucoma in young people - Findings of the population-based Gutenberg Health Study. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017;114(12):204-210. doi:10.3238/arztebl.2017.0204.
52. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017;390(10108):2183-2193. doi:10.1016/S0140-6736(17)31469-1.
53. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9975):1295-1304. doi:10.1016/S0140-6736(14)62111-5.
54. Gaasterland DE, Ederer F, Beck A, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(4):429-440. doi:10.1016/S0002-9394(00)00538-9.
55. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High Myopia and Glaucoma Susceptibility. The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):216-220. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.050.

56. Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the united states population. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;54(1):830-835. doi:10.1167/iovs.12-11158.
57. Perera SA, Wong TY, Tay WT, Foster PJ, Saw SM, Aung T. Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: The Singapore Malay Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(7):900-905. doi:10.1001/archophthalmol.2010.125.
58. Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, et al. Glaucomatous-type optic discs in high myopia. *PLoS ONE*. 2015;10(10). doi:10.1371/journal.pone.0138825.
59. Wang X, Rumpe H, Lim WEH, et al. Finite element analysis predicts large optic nerve head strains during horizontal eye movements. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016;57(6):2452-2462. doi:10.1167/iovs.15-18986.
60. Zhang X, Beckles GL, Chou CF, et al. Socioeconomic disparity in use of eye care services among US adults with age-related eye diseases: National health interview survey, 2002 and 2008. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(9):1198-1206. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4694.
61. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors Associated with Undiagnosed Open-Angle Glaucoma: The Thessaloniki Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(2). doi:10.1016/j.ajo.2007.09.013.
62. Firat PG, Demirel EE, Dikci S, Kuku I, Genc O. Evaluation of Iron Deficiency Anemia Frequency as a Risk Factor in Glaucoma. *Anemia*. 2018 Aug 1;2018:1456323. doi: 10.1155/2018/1456323. PMID: 30155291; PMCID: PMC6093034.
63. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis - PubMed. Accessed January 3, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283061>.
64. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: A meta-analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72-78. doi:10.1016/j.ophtla.2014.07.051.

65. Kang JH, Loomis SJ, Rosner BA, Wiggs JL, Pasquale LR. Comparison of risk factor profiles for primary open-angle glaucoma subtypes defined by pattern of visual field loss: A prospective study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56(4):2439-2448. doi:10.1167/iovs.14-16088.
66. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: A meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(3). doi:10.1016/j.ajo.2014.05.029.
67. Comparison of Risk Factor Profiles for Primary Open-Angle Glaucoma Subtypes Defined by Pattern of Visual Field Loss: A Prospective Study - PubMed. Accessed January 3, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758813>.
68. Zhao XJ, Yang CC, Zhang JC, Zheng H, Liu PP, Li Q. Obstructive sleep apnea and retinal nerve fiber layer thickness: A meta-analysis. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(4):e413-e418. doi:10.1097/IJG.0000000000000349.
69. Wang YE, Kakigi C, Barbosa D, et al. Oral contraceptive use and prevalence of self-reported glaucoma or ocular hypertension in the United States. *Ophthalmology*. 2016;123(4):729-736. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.029.
70. Jonas JB, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure and glaucoma. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2013;8(3):257-263. doi:10.1016/j.ophtha. 2009. 06.058.
71. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham R. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: A case-control study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008;49(12):5412-5418. doi:10.1167/iovs.08-2228.
72. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: The dark side of the optic disc. *Journal of Glaucoma*. 2008;17(5):408-413. doi:10.1097/IJG.0b013e31815c5f7c.
73. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural History of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2271-2276. doi:10.1016/j.ophtha.2009. 06.042.

74. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):714-720. doi:10.1001/archopht.120.6.714.
75. Day AC, Machin D, Aung T, et al. Central corneal thickness and glaucoma in east Asian people. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52(11):8407-8412. doi:10.1167/iovs.11-7927.
76. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2005;46(4):1275-1279. doi:10.1167/iovs.04-0851.
77. Dandona L, Dandona R, Mandal P, et al. Angle-closure glaucoma in an urban population in Southern India: The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1710-1716. doi:10.1016/S0161-6420(00)00274-8.
78. Foo LL, Nongpiur ME, Allen JC, et al. Determinants of angle width in Chinese Singaporeans. *Ophthalmology*. 2012;119(2):278-282. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.049.
79. Moghimi S, Ramezani F, He M, Coleman AL, Lin SC. Comparison of anterior segment-optical coherence tomography parameters in phacomorphic angle closure and acute angle closure eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56(13):7611-7617. doi:10.1167/iovs.15-17336.
80. Comparison of Anterior Segment-Optical Coherence Tomography Parameters in Phacomorphic Angle Closure and Acute Angle Closure Eyes - PubMed. Accessed January 3, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624492>.
81. Bailey JNC, Loomis SJ, Kang JH, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics*. 2016;48(2):189-194. doi:10.1038/ng.3482.
82. Alward WLM, Fingert JH, Coote MA, et al. Clinical Features Associated with Mutations in the Chromosome 1 Open-Angle Glaucoma Gene (GLC1A). *New England Journal of Medicine*. 1998;338(15):1022-1027. doi:10.1056/nejm.199804093381503.

83. Fingert JH, Héon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Human Molecular Genetics*. 1999;8(5):899-905. doi:10.1093/hmg/8.5.899.
84. van Koolwijk LME, Ramdas WD, Ikram MK, et al. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle Glaucoma. *PLoS Genetics*. 2012;8(5). doi:10.1371/journal.pgen.1002611.
85. Li Z, Allingham RR, Nakano M, et al. A common variant near TGFBR3 is associated with primary open angle glaucoma. *Human Molecular Genetics*. 2015; 24 (13):3880-3892. doi:10.1093/hmg/ddv128.
86. Hysi PG, Cheng CY, Springelkamp H, et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nature Genetics*. 2014;46(10):1126-1130. doi:10.1038/ng.3087.
87. Chen Y, Lin Y, Vithana EN, et al. Common variants near ABCA1 and in PMM2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics*. 2014;46(10): 1115-1119. doi:10.1038/ng.3078.
88. Gharahkhani P, Burdon KP, Fogarty R, et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics*. 2014;46(10):1120-1125. doi:10.1038/ng.3079.
89. Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genetics*. 2012;8(4). doi:10.1371/journal.pgen.1002654.
90. Burdon KP, MacGregor S, Hewitt AW, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at TMCO1 and CDKN2B-AS1. *Nature Genetics*. 2011;43(6):574-578. doi:10.1038/ng.824.
91. Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW, et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics*. 2010;42(10):906-909. doi:10.1038/ng.661.
92. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317 (5843):1397-1400. doi:10.1126/science.1146554.

93. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Héon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1077-9. doi: 10.1126/science.1066901. PMID: 11834836.
94. Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nature Genetics*. 2016;48(5):556-562. doi:10.1038/ng.3540.
95. Vithana EN, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nature Genetics*. 2012;44(10):1142-1146. doi:10.1038/ng.2390.
96. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors Associated with Undiagnosed Open-Angle Glaucoma: The Thessaloniki Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(2). doi:10.1016/j.ajo.2007.09.013.
97. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(6):1121-1129.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.08.023.
98. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2007;11(41). doi:10.3310/hta11410.
99. Xu L, Wang Y, Li J, Jonas JB. Single intraocular pressure measurement for glaucoma detection: Beijing Eye Study. *Acta ophthalmologica*. 2008;86(2):229. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01026.x.
100. Crabb DP, Smith ND, Glen FC, Burton R, Garway-Heath DF. How does glaucoma look?: Patient perception of visual field loss. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1120-1126. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.043.
101. Kim KE, Kim MJ, Park KH, et al. Prevalence, awareness, and risk factors of primary open-angle glaucoma Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology*. 2016;123(3):532-541. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.004.

102. Heijl A, Bengtsson B, Oskarsdottir SE. Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: Results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1541-1545. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.043.
103. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Deutsches Arzteblatt International*. 2020;117(13):225-234. doi:10.3238/arztebl.2020.0225.
104. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Deutsches Arzteblatt International*. 2020;117(13):225-234. doi:10.3238/arztebl.2020.0225.
105. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: Morphological aspects. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2000;19(1):1-40. doi:10.1016/S1350-9462(99)00002-6.
106. Xu L, Wang Y, Yang H, Jonas JB. Differences in Parapapillary Atrophy between Glaucomatous and Normal Eyes: The Beijing Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;144(4):541-546. doi:10.1016/j.ajo.2007.05.038.
107. Yu M, Lin C, Weinreb RN, Lai G, Chiu V, Leung CKS. Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning A 5-Year Prospective Study. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1201-1210. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.017.
108. Belghith A, Medeiros FA, Bowd C, et al. Structural change can be detected in advanced-glaucoma eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016; 57(9):511-518. doi:10.1167/iovs.15-18929.
109. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1641-1648. doi:10.1016/j.ophtha.2004.03.029.
110. Goldmann H, Schmidt T. Über applanationstonometrie. *Ophthalmologica*. 1957; 134 (4):221-242. doi:10.1159/000303213.
111. Gaasterland DE, Ederer F, Beck A, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(4):429-440. doi:10.1016/S0002-9394(00)00538-9.

112. Drange S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;131(6):699-708. doi:10.1016/S0002-9394(01)00964-3.
113. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Mar;41(3):741-8. PMID: 10711689.
114. Akagi T, Iida Y, Nakanishi H, et al. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;168:237-249. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.009.
115. 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):1268-1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
116. Vass C, Hirn C, Sycha T, et al. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2007(4). doi:10.1002/14651858.CD003167.pub3.
117. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines... - Google Akademik. Accessed January 10, 2021. https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=European+Glaucoma+Society.+Terminology+and+guidelines+for+glaucoma.+PubliComm.+2014%3B%284%29&btnG=.
118. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-140. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
119. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Deutsches Arzteblatt International*. 2020;117(13):225-234. doi:10.3238/arztebl.2020.0225.

120. Fudenberg SJ, Batiste C, Katz LJ. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008;7(6):795-799. doi:10.1517/17425250802457609.
121. Frech S, Kreft D, Guthoff RF, Doblhammer G. Pharmacoepidemiological assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients—An observational cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(1). doi:10.1371/journal.pone.0191185.
122. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(2):196-200. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302121.
123. Gulati V, Fan S, Gardner BJ, et al. Mechanism of action of selective laser trabeculoplasty and predictors of response. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017;58(3):1462-1468. doi:10.1167/iovs.16-20710.
124. Flores-Sánchez BC, Tatham AJ. Acute angle closure glaucoma. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Dec 2;80(12):C174-C179. doi: 10.12968/hmed.2019.80.12.C174. PMID: 31822188.
125. Aquino MCD, Barton K, Tan AMWT, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: A randomized exploratory study. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;43(1):40-46. doi:10.1111/ceo.12360.
126. Garg A, Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):863-876. doi: 10.1038/eye.2017.273. Epub 2018 Jan 5. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2020 Aug;34(8):1487. PMID: 29303146; PMCID: PMC5944654.
127. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: An update. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(3):217-225. doi:10.1111/aos.12784.
128. 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). doi:10.1371/journal.pone.0183142.

129. Gaasterland DE, Blackwell B, Ederer F, et al. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race - 10-Year results. *Ophthalmology*. 2004;111(4):651-664. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.025.
130. Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open-angle glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(2). doi:10.1002/14651858.CD007059.pub2.
131. Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, Abegão Pinto L. Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jun;257(6):1079-1089. doi: 10.1007/s00417-019-04256-8. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30726529.
132. Gagrani M, Garg I, Ghate D. Surgical interventions for primary congenital glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 25;8(8):CD008213. doi: 10.1002/14651858.CD008213.pub3. PMID: 32816311; PMCID: PMC8094178.
133. Cabourne E, Clarke JCK, Schlottmann PG, Evans JR. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(11). doi:10.1002/14651858.CD006259.pub2.
134. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Med J Aust*. 2019 Mar;210(4):180-187. doi: 10.5694/mja2.50020. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767238.
135. Shaarawy T, Goldberg I, Fechtner R. EX-PRESS glaucoma filtration device: Review of clinical experience and comparison with trabeculectomy. *Surv Ophthalmol*. 2015 Jul-Aug;60(4):327-45. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.01.001. Epub 2015 Jan 24. Erratum in: *Surv Ophthalmol*. 2015 Sep-Oct;60(5):508. PMID: 25910971.
136. Miao S, Qiao C. [Surgical treatment of congenital glaucoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2014 Aug;50(8):626-9. Chinese. PMID: 25385382.
137. Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Owaifeer AM al, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2019;33(4):382. doi:10.1016/J.SJOPT.2019.10.002.

138. ALTINBAY D. Retinal Ganglion Hücresi ve Epifiz (Pineal Bez, Üçüncü Göz). *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi*. 2020;29(1):73-81. doi:10.5336/OPHTHAL.2019-66841.
139. Akhtar F, Bokhari SRA. *Apoptosis*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed January 19, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762996>.
140. McKinnon SJ. Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Current Opinion in Ophthalmology*. 1997;8(2):28-37. doi:10.1097/00055735-199704000-00006.
141. Reexamination of spectral mechanisms in the rat (*Rattus norvegicus*) - PubMed. Accessed January 22, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3698578/>.
142. The Rat's Eyes. Accessed January 22, 2021. <http://ratbehavior.org/Eyes.htm>.
143. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012;31(2):152-181. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.11.002.
144. Almasieh M, Levin LA. Neuroprotection in Glaucoma: Animal Models and Clinical Trials. *Annual Review of Vision Science*. 2017;3:91-120. doi:10.1146/annurev-vision-102016-061422.
145. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;28(8):766-773. doi:10.1080/09546634.2017.1325310.
146. Slyshenkov VS, Piwocka K, Sikora E, Wojtczak L. Pantothenic acid protects Jurkat cells against ultraviolet light-induced apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;30(11):1303-1310. doi:10.1016/S0891-5849(01)00531-7.
147. Ucar M, Aydoğan MS, Vardı N, Parlakpınar H. Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced Liver Injury. *Transplantation Proceedings*. 2018;50(10):3135-3143. doi:10.1016/j.transproceed.2018.07.012.
148. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/360438.

149. Poberezkina NB, Osinskaia LF. Biologicheskaiia rol' superoksiddismutazy [The biological role of superoxide dismutase]. Ukr Biokhim Zh (1978). 1989 Mar-Apr;61(2):14-27. Russian. PMID: 2658228.
150. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol Aspects Med. 2009 Feb-Apr;30(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18796312; PMCID: PMC2696075.
151. Akerboom TPM, Sies H. [48] Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods in Enzymology*. 1981;77(C):373-382. doi:10.1016/S0076-6879(81)77050-2.
152. Li SY, Yang D, Yeung CM, Yu WY, Chang RC, So KF, Wong D, Lo AC. Lycium barbarum polysaccharides reduce neuronal damage, blood-retinal barrier disruption and oxidative stress in retinal ischemia/reperfusion injury. PLoS One. 2011 Jan 26;6(1):e16380. doi: 10.1371/journal.pone.0016380. PMID: 21298100; PMCID: PMC3027646.
153. Faberowski N, Stefansson E, Davidson RC. Local hypothermia protects the retina from ischemia. A quantitative study in the rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989 Nov;30(11):2309-13. PMID: 2807788.
154. Ghaffarieh A, Levin LA. Optic Nerve Disease and Axon Pathophysiology. In: *International Review of Neurobiology*. Vol 105. Academic Press Inc.; 2012:1-17. doi:10.1016/B978-0-12-398309-1.00002-0.
155. Almasieh M, Levin LA. Neuroprotection in Glaucoma: Animal Models and Clinical Trials. *Annual Review of Vision Science*. 2017;3:91-120. doi:10.1146/annurev-vision-102016-061422.
156. Chrysostomou V, Rezania F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(1):12-15. doi:10.1016/j.coph.2012.09.008.
157. Moreno MC, Campanelli J, Sande P, Sáenz DA, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;37(6):803-812. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.001.

158. Ferreira SM, Fabián Lerner S, Brunzini R, Reides CG, Evelson PA, Llesuy SF. Time course changes of oxidative stress markers in a rat experimental glaucoma model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(9):4635-4640. doi:10.1167/iovs.09-5044.
159. Ko ML, Peng PH, Ma MC, Ritch R, Chen CF. Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;39(3):365-373. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.025.
160. Tezel G, Yang X, Cai J. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced rat model of glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2005;46(9):3177-3187. doi:10.1167/iovs.05-0208.
161. Renner M, Stute G, Alzureiqi M, et al. Optic nerve degeneration after retinal ischemia/reperfusion in a rodent model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11. doi:10.3389/fncel.2017.00254.
162. Huang Y, Cen LP, Luo JM, et al. Differential roles of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway in retinal ganglion cell survival in rats with or without acute ocular hypertension. *Neuroscience*. 2008;153(1):214-225. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.02.007.
163. Lam TT, Abler AS, Tso MOM. Apoptosis and caspases after ischemia-reperfusion injury in rat retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1999; 40(5):967-975..
164. Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, et al. Ischemic tolerance protects the rat retina from glaucomatous damage. *PLoS ONE*. 2011;6(8). doi:10.1371/journal.pone.0023763.
165. Schmid H, Renner M, Burkhard Dick H, Joachim SC. Loss of inner retinal neurons after retinal ischemia in rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2014;55(4):2777-2787. doi:10.1167/iovs.13-13372.
166. Renner M, Stute G, Alzureiqi M, et al. Optic nerve degeneration after retinal ischemia/reperfusion in a rodent model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11:254. doi:10.3389/fncel.2017.00254.

167. Lafuente MP, Villegas-Pérez MP, Mayor S, Aguilera ME, Miralles de Imperial J, Vidal-Sanz M. Neuroprotective effects of brimonidine against transient ischemia-induced retinal ganglion cell death: A dose response in vivo study. *Experimental Eye Research*. 2002;74(2):181-189. doi:10.1006/exer.2001.1122.
168. Tatton NA, Tezel G, Insolia SA, Nandor SA, Edward PD, Wax MB. In situ detection of apoptosis in normal pressure glaucoma: A preliminary examination. *Survey of Ophthalmology*. 2001;45(6). doi:10.1016/S0039-6257(01)00204-1.
169. Tutun B, Elbe H, Vardi N, et al. Dexpanthenol reduces diabetic nephropathy and renal oxidative stress in rats. *Biotechnic and Histochemistry*. 2019;94(2):84-91. doi:10.1080/10520295.2018.1508746.
170. Bilgic Y, Akbulut S, Aksungur Z, et al. Protective effect of dexpanthenol against cisplatin-induced hepatotoxicity. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(5):4049-4057. doi:10.3892/etm.2018.6683.
171. Doğan EE, Erkoç R, Ekinçi İ, et al. Protective effect of dexpanthenol against nephrotoxic effect of amikacin: An experimental study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017;89:1409-1414. doi:10.1016/j.biopha.2017.03.019.
172. Etensel B, Ozkisacik S, Ozkara E, Karul A, Oztan O, Yazici M, Gürsoy H. Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury. *Pediatr Surg Int*. 2007 Feb;23(2):177-81. doi: 10.1007/s00383-006-1781-x. Epub 2006 Sep 16. PMID: 16983563.
173. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and anti-oxidative stress markers in chronic glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(12). doi:10.1371/journal.pone.0166915.
174. Yücel I, Akar Y, Yücel G, Çiftçiöğlu MA, Keleş N, Aslan M. Effect of hypercholesterolemia on inducible nitric oxide synthase expression in a rat model of elevated intraocular pressure. *Vision Research*. 2005;45(9):1107-1114. doi:10.1016/j.visres.2004.11.018.
175. Ko ML, Peng PH, Ma MC, Ritch R, Chen CF. Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;39(3):365-373. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.025.

176. Yağci R, Gürel A, Ersöz I, et al. Oxidative stress and protein oxidation in pseudoexfoliation syndrome. *Current Eye Research*. 2006;31(12):1029-1032. doi:10.1080/02713680601001319.
177. Majsterek I, Malinowska K, Stanczyk M, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011;90(2):231-237. doi:10.1016/j.yexmp.2011.01.001.
178. Engin KN, Yemişçi B, Yiğit U, Ağaçhan A, Coşkun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Molecular Vision*. 2010;16:1260-1271. Accessed July 2, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664701>.
179. Tong N, Zhang Z, Gong Y, Yin L, Wu X. Diosmin protects rat retina from ischemia/reperfusion injury. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Oct;28(5):459-66. doi: 10.1089/jop.2011.0218. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22509733; PMCID: PMC3459007.
180. Gartaganis SP, Patsoukis NE, Nikolopoulos DK, Georgiou CD. Evidence for oxidative stress in lens epithelial cells in pseudoexfoliation syndrome. *Eye*. 2007;21(11):1406-1411. doi:10.1038/sj.eye.6702596.
181. Aydemir O, Çelebi S, Yılmaz T, Yekeler H, Kükner AŞ. Protective effects of vitamin E forms (alpha-tocopherol, gamma-tocopherol and d-alpha-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate) on retinal edema during ischemia-reperfusion injury in the guinea pig retina. *International Ophthalmology*. 2004;25(5-6):283-289. doi:10.1007/s10792-005-2034-z.
182. Zanon-Moreno V, Marco-Ventura P, Lleo-Perez A, et al. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2008;17(4):263-268. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c3a7f.
183. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(1):62-69. doi:10.1016/S0002-9394(03)00788-8.

184. Erdurmuş M, Yağci R, Atış Ö, Karadağ R, Akbaş A, Hepşen IF. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Current Eye Research*. 2011;36(8):713-718. doi:10.3109/02713683.2011.584370.



EKLER

EK-1. Etik Kurulu Karar Formu



TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS KAYIT NO	BAŞVURU SAHİBİ
02.06.2020	2020/8-2	9792	Doç. Dr. Penpe Gül FIRAT

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Sıçan	Araştırmacılar 1. Prof. Dr. Nigar VARDI 2. Prof. Dr. Burhan ATEŞ 3. Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR 4. Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN 5. Arş. Gör. Özhan KOÇ
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü	: <i>Wistar Albino</i>	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Dişi	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 32 adet	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 12 Haftalık / 200 Gr.	

KARAR:

"Ratlarda Akut Oküler İskemi-Reperfüzyon Modelinde Dexpanthenolün Etkilerinin Araştırılması" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	
---------------	---------------------	--

ÜYELER

Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Yardımcısı		Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN Üye	Katılmadı	Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa CANBOLAT Üye		Veteriner Hekim Engin KORKMAZ Üye	
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye	Katılmadı	Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye	