

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
GLAKOM FİLTRASYON CERRAHİSİ (GFC) ÜZERİNE
MİTOMYCİN-C (MMC) VE SİKLOSPORİN-A (CsA)'NİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Orhan MUZOĞLU

ELAĞIĞ - 2013

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Oktay Burma

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Servet KILIÇ
Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT

Prof. Dr. Servet KILIÇ

Prof. Dr. Seyfettin GİR

.....

.....

TEŞEKKÜR

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde başından sonuna kadar büyük emek ve zaman sarf eden değerli danışman hocam Prof. Dr. Servet KILIÇ'a öncelikle çok teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca yardımını benden hiç esirgemeyen F.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Kadri KULUALP'e ve çalışmanın histopatolojik değerlendirmesini yapan Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü veteriner hekimlerinden Mustafa ÖZKARACA'ya teşekkür ederim. Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT, ilk danışman hocam olan Yrd. Doç. Dr. Sami ÜNSALDI ve Anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine saygı ve hürmetlerimi sunarım. Çalışmamıza vermiş oldukları desteklerinden dolayı FÜBAP ve FÜDAM koordinatörlüklerine de teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi Hakkında Temel Bilgiler	5
3.1.1. Anatomi	5
3.1.2. Fizyoloji.....	6
3.2. Gözün Konuyla İlgili Önemli Kısımları	7
3.2.1.Konjunktiva	7
3.2.2. Kornea	8
3.2.3. Sklera.....	9
3.2.4. İris	10
3.2.5. Pupilla.....	10
3.3. GİB’te Rol Oynayan Temel Yapılar.....	11
3.3.1. Uvea	11
3.3.2. Aköz Humör	12

3.3.3. Ön Kameral Açığı	13
3.3.3.1. Uveal Ağ	14
3.4. GİB	15
3.5. Glakom.....	17
3.5.1. Tanımı ve Sınıflandırılması	17
3.5.2. Klinik Belirtileri.....	19
3.5.3. Tanısı	19
3.5.3.1. Tonometri.....	19
3.5.3.2. Gonioskopi	21
3.5.4. Tedavisi	21
3.5.4.1. Medikal Tedavi.....	21
3.5.4.2. Cerrahi Tedavi	23
3.5.4.2.1. Non-invazif (Lazer, Non-penetrant) Tedavi	23
3.5.4.2.2. İnvazif (Cerrahi, Penetrant) Tedavi.....	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.1. Materyal	35
4.2. Deneysel Prosedür	35
4.3. Histopatolojik İşlemler	43
4.4. İstatistiksel Analiz	43
5.BULGULAR.....	45
5.1.Kliniksel Değerlendirme.....	45
5.2. GİB	52
5.2.1.Kümülatif Değerlendirme.....	52
5.2.2. ÖZ Faktörüne Göre Değerlendirme	53

5.2.3. Denek Faktörüne Göre Değerlendirme	54
5.3. Gözyaşı Üretim Miktarı	55
5.3.1. Kümülatif Değerlendirme.....	55
5.3.2. ÖZ Faktörüne Göre Değerlendirme	56
5.3.3. Denek Faktörüne Göre Değerlendirme	57
5.4. Histopatolojik Bulgular.....	58
6. TARTIŞMA.....	79
KAYNAKLAR.....	96
ÖZGEÇMİŞ	102

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmanın klinik ve oftalmoskop bulgularının grup ve ölçüm zamanı açısından değerlendirilmesi. DS: Denek Sayısı, TAV: Tünel ağzının varlığı, KV: Kısmi vasküler, MD: Mevcut Değil.	47
Tablo 2. Deneklerin sağ ve sol gözlerinden iki farklı tonometre ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel test sonuçları.	59
Tablo 3. Tüm grup deneklerin sağ ve sol gözlerinden iki farklı tonometre ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin ölçüm zamanı faktörü açısından değerlendirilmesi.	61
Tablo 4. Çalışmada kullanılan deneklerin sağ gözlerinden iki farklı tonometre ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin ölçüm zamanı faktörü açısından istatistiksel olarak değerlendirilmesi.	62
Tablo 5. Çalışma süresince tüm grup deneklerin sol gözlerinden tonopen ve Schiotz tonometreleri ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin ölçüm zamanı faktörü açısından değerlendirilmesi.	63
Tablo 6. Çalışmanın sağ ve sol göz göz içi basıncı verilerinin denek faktörü açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması.	65
Tablo 7. Çalışmanın sağ göz göz içi basıncı verilerinin denek faktörü açısından istatistiksel değerlendirmesi.	66
Tablo 8. Çalışmanın sol göz göz içi basıncı verilerinin denek faktörü açısından değerlendirmesi.	67

Tablo 9. Çalışmada kullanılan deneklerden üç farklı testle belirlenen sağ-sol göz gözyaşı üretim miktarlarının grup ve ölçüm zamanı faktörleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması.	68
Tablo 10. Çalışma sırasında deneklerden elde edilen gözyaşı üretim miktarı verilerinin göz ve grup değişkenleri açısından analizi.	69
Tablo 11. Çalışma süresince tüm grup deneklerden elde edilen sağ-sol göz gözyaşı üretim miktarı verilerinin tanımlayıcı ve ölçüm zamanı açısından karşılaştırmalı istatistiksel test sonuçları.	69
Tablo 12. Deneklerden üç farklı testle elde edilen sağ göz verilerinin ölçüm zamanı değişkeni açısından değerlendirilmesi.	70
Tablo 13. Deneklerde ölçülen sol göz gözyaşı üretim miktarı verilerinin ölçüm zamanı değişkeni açısından analizi.	71
Tablo 14. Çalışmada kullanılan deneklerin sağ ve sol gözlerinden farklı testlerle elde edilen verilerin tanımlayıcı ve denek faktörü açısından karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirilmesi.	71
Tablo 15. Çalışmada kullanılan gruplara ait deneklerin sadece sağ gözlerinden farklı testlerle elde edilen verilerin tanımlayıcı değerleri ile grup ve denek faktörü açısından istatistiksel analizleri.	72
Tablo 16. Çalışmada kullanılan deneklerin farklı testlerle elde edilen sol göz verilerinin denek faktörü açısından istatistiksel değerlendirmesi.	73
Tablo 17. Glakom filtrasyon cerrahisi alanındaki hücresel yapının grup faktörü açısından değerlendirmesi.	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sagital kesitte gözün anatomik kısımlarının görünümü	5
Şekil 2. Gözün sagital kesitinde konjunktivanın kısımlarının görünümü	7
Şekil 3. Aköz humörün üretildiği siliar cismin çıkıntılarında birisinin şematik görünümü	12
Şekil 4. Trabeküler ağın şematik görünümü	14
Şekil 5. Gözün operasyona hazır hale getirilip göz kapaklarının spekülumla ayırt edilmesi.....	36
Şekil 6. Göze tespit dikişlerinin konulup konjunktival flapın oluşturulması.	36
Şekil 7. Ön kameral açığa doğru bir skleral tünel oluşturulması. Mitomisin C+Siklosporin-A grubu, 3 nolu denek.	37
Şekil 8. 22 numaralı iğnenin skleradan ön kameraya doğru geçirilişi görülmektedir. Mitomisin C+Siklosporin-A grubu, 3 nolu denek.....	37
Şekil 9. Tünelin son şekli. Mitomisin-C grubu, 2 nolu denek.	37
Şekil 10. Konjunktival flapın yerine dikilmesi. Mitomisin-C grubu, 2 nolu denek.	37
Şekil 11. Mitomisin-C emdirilmiş nitrosellüloz filtre kağıdının uygulama öncesi görünümü. Mitomisin-C grubundan 5 nolu denek.....	39
Şekil 12. Nitrosellüloz filtre kağıdının konjunktival flap altına yerleştirilmesi. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 2 nolu denek.....	39
Şekil 13. Filtre kağıdının skleral tünel bölgesine yerleştirilmesi ve üzerinin konjunktival flapla örtülmesi.	39
Şekil 14. Schirmer gözyaşı testi ile gözyaşı miktarı ölçümünün yapılması.	41

Şekil 15. Fenol kırmızısı pamuk ipliği testi ile gözyaşı üretim miktarı ölçümünün yapılması.....	41
Şekil 16. Absorbent paper point testi ile gözyaşı üretim miktarı ölçümünün yapılması.....	42
Şekil 17. Schiotz tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü yapılması.	42
Şekil 18. Tono-vet ile göz içi basıncı ölçümü yapılması.	43
Şekil 19. Kontrol grubu (a; 3 nolu, b: 5 nolu) deneklerin 5. gündeki operasyon mikroskobu görünüşleri. Tünel ağzı her iki denekte de belirgindir (ok). Konjunktivaya konulan dikişler (a) görülmektedir. Bleb yaygın (a, b), sığ ve vaskülarize (a), bombeli ve kısmi vaskülarizedir (b).	48
Şekil 20. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 2 nolu deneğin 25. gündeki operasyon mikroskobu görünüşü. Skleral tünel ağzı (ok) açık; bleb yaygın, sığ ve kısmi vaskülarizedir.	49
Şekil 21. Mitomisin-C grubundan (2 nolu) bir deneğin 15. gündeki operasyon mikroskobu görünüşü. Skleral tünel ağzı (ok) açık; bleb yaygın, sığ ve kısmi vaskülarizedir.	49
Şekil 22. Kontrol grubundan 1 nolu deneğin 35. gündeki operasyon mikroskobu görünüşü. Tünel ağzı görülmemektedir. Bleb çevresi vaskülarizedir.	50
Şekil 23. Mitomisin-C grubundan 6 nolu deneğin 35. gündeki operasyon mikroskobu görünüşü. Tünel ağzı (ok) belirgin; bleb yaygın (ok başı), bombeli ve avaskülerizedir.	50

Şekil 24. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 4 nolu deneğin 20. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) kısmen görülmektedir. Bleb lokalize (ok başı), bombeli ve avaskülerizedir. .51	
Şekil 25. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 3 nolu deneğin 35. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) görülmektedir. Bleb yaygın (ok başı), sığ ve kısmi vaskülerizedir. 51	
Şekil 26. Mitomisin-C grubundan 2 nolu deneğin 25. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) belirgindir. Bleb yaygın (ok başı), sığ ve kısmi vaskülerizedir. 52	
Şekil 27. Çalışma boyunca Schiotz ve tonopen-vet ile saptanan kümülatif göz içi basıncı değerlerinin sütun grafikteki görünümü. 58	
Şekil 28. Çalışma boyunca Schiotz ve tonopen-vet ile saptanan kümülatif sağ ve sol göz göz içi basıncı değerlerinin sütun grafikteki görünümü. 59	
Şekil 29. Kontrol, Mitomisin-C ve Siklosporin-A grubu deneklerin sağ ve sol gözlerinden çalışma boyunca tonopen-vet ve Schiotz tonometreleri ile elde edilen toplam göz içi basıncı değerlerinin sütun grafikteki görünümü. 60	
Şekil 30. Tonopen-vet ile elde edilen sağ göz göz içi basıncı verilerinin gruplarda ölçüm zamanına göre gösterdiği değişiklikler. 64	
Şekil 31. Schiotz tonometresi ile elde edilen sağ göz göz içi basıncı verilerinin gruplarda ölçüm zamanına göre gösterdiği değişiklikler. 64	
Şekil 32. Çalışmada kullanılan testlerden elde edilen verilerin kümülatif ortalama değerleri. 74	

Şekil 33. Schirmer göz yaşı testi, Absorbent paper point test ve Fenol kırmızısı pamuk ipliği testi ile elde edilen sağ ve sol göz verilerinin Ölçüm zamanı farkına bakılmaksızın kontrol, Mitomisin-C ve Mitomisin-C+Siklosporin-A gruplarındaki kümülatif değerlendirmeleri.	75
Şekil 34a. Kontrol grubu, Hematoxylin-Eosin.....	75
Şekil 34b. Kontrol grubu, subkonjuktival alanda yoğun kollajenöz fibrotik doku artışı (*) ve fazla sayıda goblet hücresi (ok). Masson Trichrome.	76
Şekil 35a. Mitomisin-C grubu. Hematoxylin-Eosin.....	77
Şekil 35b. Mitomisin-C grubu. Subkonjuktival alanda daha az yoğunlukta kollajenöz fibrotik doku (*) ve az miktarda goblet hücresi (oklar). Masson Trichrome	77
Şekil 36a. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu. Hematoxylin-Eosin.....	78
Şekil 36b. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu. Subkonjuktival alanda daha az yoğunlukta kollajenöz fibrotik doku (*). Masson Trichrome.	78

KISALTMALAR LİSTESİ

5-FU	: 5-Flurourasil
AKŞ	: Anterior kameral şant
APPT	: Absorbent paper point testi
CsA	: Siklosporin-A
FKPT	: Fenol kırmızısı pamuk ipliği testi
GFC	: Glakom Filtrasyon Cerrahisi
GİB	: Göz içi basıncı
KGS	: Kuru göz sendromu
MMC	: Mitomisin-C
MMC+CsA	: Mitomisin-C ve Siklosporin-A
ÖZ	: Ölçüm zamanı/Ölçüm zamanları
STT	: Schirmer tear test (Schirmer gözyaşı testi)
YAG	: Yttrium aluminium garnet

1. ÖZET

Glakamatöz hastalarda sağaltım amacıyla gerçekleştirilen glakom filtrasyon cerrahisi (GFC, trabekülektomi) fistülünün işlevselliği granülasyon dokusunun inhibisyon süresine bağlıdır. Her biri 6'şardan olmak üzere kontrol, MMC ve MMC+CsA gruplarına ayrılan toplam 18 adet Yeni Zelanda tavşanının kullanıldığı mevcut çalışmada deneysel olarak oluşturulan GFC fistülünün tıkanmasında rol oynayan granülasyon dokusunun MMC ve MMC+CsA kombinasyonu kullanılarak inhibe edilmesi amaçlanmıştır. Tünel bölgesindeki kliniksel değişiklikler ve komplikasyonlar, 0-35. günler arasında belli Aralıklarla 7 kez oftalmoskop, gözyaşı üretim miktarı testi, tonometre ve gonioskop kullanılarak değerlendirilmiştir. Kullanılan grupların hiçbirinde operasyonla ilgili komplikasyona rastlanılmamıştır. Çalışma sonrası ötenazi edilen deneklerin sağ gözleri alınıp histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Kliniksel ve histopatolojik bulgulara göre, MMC ve MMC+CsA gruplarının tüm deneklerinde tünelin çalışma boyunca açık olduğu ve bu açıdan her iki grup arasında önemli bir farkın olmadığı belirlenmiştir. Tüm gruplara ait başlangıç GİB değerlerinde görülen belirgin düşüşün klinik ve histopatolojik bulguları desteklediği, çalışmanın sonuna doğru bu değerlerde meydana gelen artışın ise belirtilen bulgularla çeliştiği anlaşılmıştır.

Operasyon sonrası GİB'te görülen önemli düşüşün operasyon stresinin aköz humör üretimini baskılaması ve fazla miktarda sıvının yeni oluşturulan tünel tarafından tahliye edilmesinden; çalışmanın sonlarına doğru tünel açık olduğu halde GİB'te yükselme meydana gelmesinin ise kullanılan deneklerin sağlıklı

trabeküler ağa sahip olmasından kaynaklandığı sanılmaktadır. Gözyaşı üretim miktarı parametrelerinin kontrol ve MMC'ye göre MMC+CsA grubunda daha stabil bir dalgalanma gösterdiği belirlenmiş olup bu durumun CsA'nın gözyaşı üretim miktarı üzerine olan modölatör etkisinden kaynaklandığı sanılmaktadır.

Sonuç olarak MMC veya MMC+CsA kombinasyonunun çalışma süresince tünelin granülasyon dokusuyla kapanmasını başarıyla önlediği ve bu açıdan aralarında dikkate değer bir farkın olmadığı belirlenmiştir. İki grup arasında oluşan farkın ise sadece CsA'nın kullanıldığı bir başka grubun ilave edilmesiyle yapılacak daha uzun süreli bir çalışmayla ortaya konulabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tavşan, Glakom Filtrasyon Cerrahisi, Mitomisin-C, Siklosporin-A.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MITOMYCIN C (MMC) AND CYCLOSPORIN A (CSA) ON EXPERIMENTALLY INDUCED GLAUCOMA FILTRATION SURGERY (GFS) IN RABBITS

The patency of glaucoma filtration surgery (GFS) fistula performed for treatment purpose on the glaucomatous patients totally depends on the duration of inhibition of the granulation tissue proliferation. The present study aimed at inhibiting the granulation tissue playing a primary role on the obstruction process of the GFS tunnel induced experimentally on a total of 18 New Zealand bred rabbits divided into control, MMC and MMC+CsA groups of 6 animals in each, with topical administration of MMC and MMC+CsA combination.

Clinical alterations and complications in the GFS tunnel region were evaluated using ophthalmoscope, tear tests, tonometer and gonioscope 7 times at predetermined intervals, between the 0-35th days. No complication related to the surgery was determined in the groups used in the study. The right eyes of experimental subjects euthanized at the end of the study were obtained and histopathologically evaluated. According to clinical and histopathological findings, the GFS tunnel remained open in all experimental animals of MMC and MMC+CsA groups during the study with no marked difference between both groups. It was observed that a meaningful decrease in initial IOP values in all groups conformed to the clinical and histopathological findings, whereas an increase in IOP values toward the end of the study was contrast with those

findings mentioned. The reasons for marked IOP decrease after the surgery are thought to be suppressive effect of operation stress on the production of humor aqueous and excessive drainage of this fluid via the new tunnel performed. On the other hand, an increase in IOP toward the end of the study despite the maintenance of the patency of the tunnel is considered to be result from the compensation action of the normal functioning of trabecular angle of the experimental subjects used. The tear production rate parameters in MMC+CsA compared to control and MMC groups showed more stabile fluctuation which is believed to result partially from the modulator effects of CsA on tear production.

In conclusion, MMC and MMC+CsA combination were determined to have successfully prevented the obstruction of the tunnel with granulation tissue accordingly no a marked difference between them. It is suggested that the possible difference assumed to present between these two groups can only be understood with a prolonged study established with inclusion of another group containing just CsA.

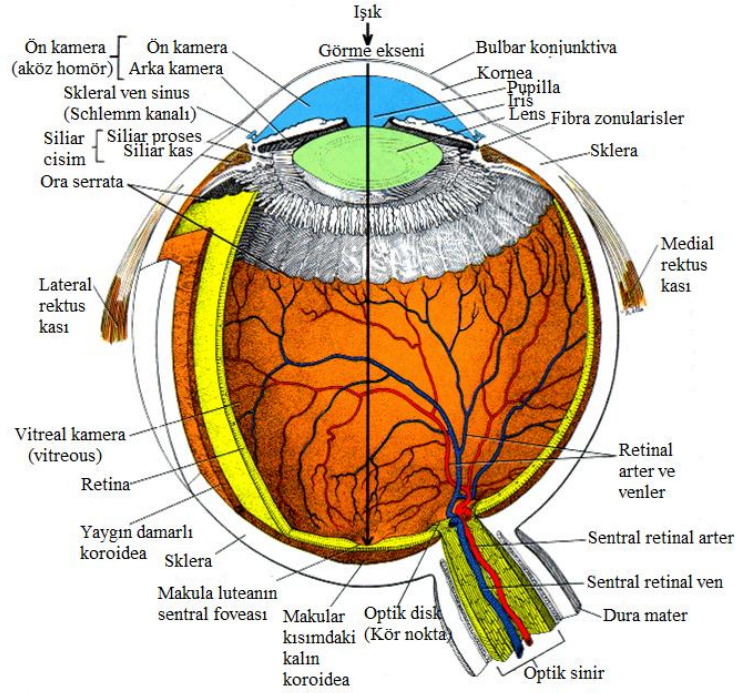
Keywords: Rabbit, Glaucoma Filtration Surgery, Mitomycine C, Cyclosporine A

3. GİRİŞ

3.1. Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi Hakkında Temel Bilgiler

3.1.1. Anatomi

Göz, görme işlemini yüklenmiş önemli bir duyu organıdır. Bulbus okuli (göz küresi, göz yuvarlağı); etrafını saran kas, fascia, adipöz doku, konjunktiva, nazolakrimal sistem, sinir, damar gibi ekstraoküler unsurlar (adneks) ile birlikte orbita (kemik çukur, fossa) içinde yer almaktadır. Orbita gözü dış etkilere korur (1, 2). Kaidesinde, gözün beslenmesi ve innervasyonundan sorumlu sinir ve damarların giriş ve çıkış yaptığı delikler bulunmaktadır (2-4).



Şekil 1. Sagittal kesitte gözün anatomik kısımlarının görünümü (5).

Bulbus okuli dıştan içe doğru tunika fibrosa bulbi (koruyucu ve destek kat, gözün dışı açılan penceresi), tunika vaskülosa bulbi (uvea; gözün beslenmesi ve

atık maddelerin uzaklaştırılmasından görevli vasküler ve pigmentli kat) ve tunika interna bulbi (gözün innervasyonunda görevli kat) olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır (1, 3, 6, 7, Şekil 1).

Göz, ekvatorial düzlemde ön ve arka segment olmak üzere iki kısma ayrılır. Ön segmenti konjunktiva, kornea, ön kamera, iris, pupilla, siliyer cisim ve lens; arka segmenti ise vitreus, koroidea, retina ve nervus optikusun başı oluşturmaktadır (1-3, 6).

3.1.2. Fizyoloji

Cisimden göze gelen ışınlar kornea, aköz humör, lens ve korpus vitreus tarafından kırılarak retina üzerinde veya ona yakın bir yerde küçük ve ters bir görüntü oluşturmaktadır. Asıl kırılma kornea üzerinde gerçekleşmektedir. Bu olaya aköz humör, lens ve korpus vitreus yardımcı olmaktadır (3, 4, 6).

Göz kapakları ve pupillalar göze gelen ışın miktarının ayarlanmasından sorumludurlar. Pupilla bu işlevi miyozis ve mydriazis şeklinde reflektörük olarak yerine getirmektedir (1, 3, 8).

Retinaya ulaşan ışınların bir kısmı derin katmanlarında absorbe olurken diğer kısmı fotokimyasal reaksiyonlarla sinirsel impulslara dönüşmektedir. Oluşan impulslar retinanın en iç katında yer alan sinir lifleri tarafından nervus optikusa, oradan da görme işlemine dönüştürölmek üzere cerebrumun optikal lobuna ulaştırılır (1, 3, 4, 8).

Göz; ışık uyarımlarını elektriksel impulslara dönüştürüp bütünleştirebilen, bu bilgileri kodlayıp daha sonra işlenip yorumlanmak üzere beyne ileten sofistike bir optik duyu organıdır. Göz ve görme sistemi sadece ışık uyarımlarını

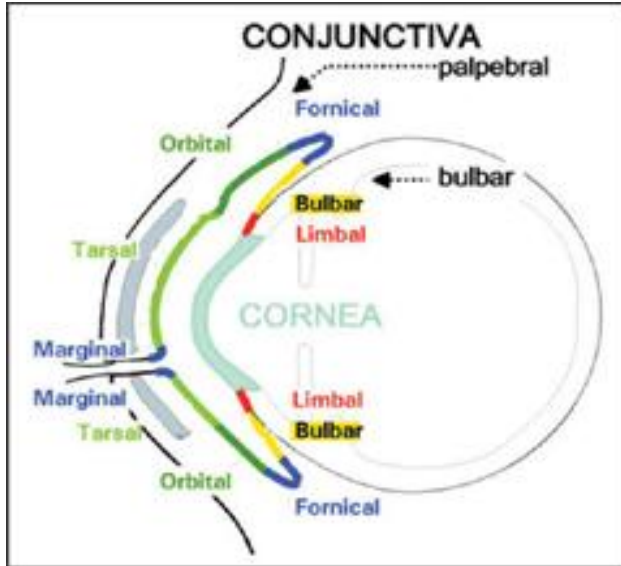
yorumlamakla kalmaz aynı zamanda bu uyarımların konumu hakkında bilgi de vermektedir (3, 7).

Göz, görme fonksiyonunun yanında vücudun su ve şeker metabolizması ile seksüel dürtülerin oluşmasında da rol oynamaktadır (3, 4).

3.2. Gözün Konuyla İlgili Önemli Kısımları

3.2.1. Konjunktiva

Bağlayıcı doku anlamına gelen konjunktiva; ince, yarı şeffaf ve değişik derecelerde pigmentli olan müköz bir zardır. Embriyolojik olarak ekto ve mezoderminden köken alır. Limbus yakınından başlayıp tenon kapsülü ve anterior sklerayı (bulbar konjunktiva) kapladıktan sonra palpebraya doğru kıvrılır. Burada konjunktival forniksi oluşturduktan sonra göz kapağının iç kısmını (palpebral konjunktiva) sararak serbest kenarına yapışır. Bu membransel oluşum 3. göz kapağının her iki yüzünü de örtmektedir (3, 9, 10, Şekil 2).



Şekil 2. Gözün sagittal kesitinde konjunktivanın kısımlarının görünümü

(11).

Göz kapağı kenarı ve limbus bölgesindeki konjunktiva gevşek yapıda ve serbest hareket etme özelliğine sahiptir. Bu gevşek yapıdan dolayı konjunktivada ödem (şemozis) ve hemorajinin gelişebilmesi olasıdır. Göze gelen yabancı cisimlere ve mikroplara karşı fiziksel bir bariyer görevi görmektedir. İhtiva ettiği zengin kan ve lenf sistemiyle ekzojen mikroorganizmaları etkisiz hale getirir. Bu özelliklerinden dolayı gözün biyolojik zırhı olarak kabul edilmektedir (1, 3, 8).

3.2.2. Kornea

Kornea yaklaşık olarak 0,55 mm kalınlığında, 12 mm çapında, cam gibi parlak, saydam ve avasküler bir yapıdır. Göz ve görme açısından çok önemli işlevleri olan kornea zararlı ışınların ve mikropların göze girmelerine engel olur. Kornea, göze gelen ışınları en fazla kıran/odaklayan bölümdür. Dolayısıyla gözün odaklama işlevinde yani görüntünün netleştirilmesinde en büyük pay (% 70-80) korneaya aittir. Korneanın yapısında meydana gelen en ufak bir değişiklik gözün odaklama işlevinde önemli bir fark yaratır. Bu nedenle kırma kusurlarını tedavi etmek amacıyla geliştirilmiş olan refraktif cerrahi (odaklama kusurlarını düzeltme/net gördürme cerrahisi) genellikle korneada şekil değişiklikleri yaparak kırma kusurlarını gidermektedir (1, 3, 7, 12).

Kornea dıştan içe doğru epitel tabaka, lamina limitans anterior (Bowman zarı, elektron mikroskopunda saptanabilmektedir), substantia propria (Stroma), lamina limitans posterior (Descement zarı) ve endotel kat olmak üzere 5 tabakadan meydana gelmiştir (3, 5, 9, 13). Epitel tabaka gözyaşıyla örtülü, çoğalma yeteneğine sahip hücrelerden oluşur. Kornea zengin bir sensör sinir ağına sahiptir. Bu aşırı duyarlılık durumu, korneayı koruyarak kendine has olan şeffaf

yapısının muhafaza edilmesine yardımcı olur (3, 13). Epitel tabaka kendini yenileme yeteneğine sahiptir (3, 13-15).

Korneanın en büyük kısmını oluşturan stroma (substantia propria), miyelinsiz sinir uçları, fibroblastlar, düzenli dağılmış kollajen fibriller ve matriksten meydana gelmiştir. Fibriller eşit büyüklüktedir ve gruplar halinde limbustan limbusa korneanın tüm çapını kat ederler. Bu fibrillerin oluşturdukları boşluklar matriks tarafından doldurulmuştur. Fibroblastlar ise kollajen ve matriksin salgılanmasından sorumludur. Yaş ilerledikçe aktivasyonlarında azalma olur. Stromada az da olsa diğer hücrelere rastlanmaktadır. Hücrelerin çoğalma yeteneği olmadığı için burada oluşan hasar ve deformasyonlar kalıcıdır (3, 4, 13).

Endotel tabakası, korneanın tek katlı hücrelerinden oluşmuştur. Mikroskop altında bal peteği şeklinde görülmektedir. Descement zarının oluşumunu ve hayat boyu devamını sağlar. Endotel hücreler öldüğünde oluşan boşluğu komşu hücreler kayarak doldurmaktadır. Bu nedenle yaş ilerledikçe endotel tabakasında incelmeye, Descement zarında ise kalınlaşma olur. Ana görevi stromadaki fazla sıvıyı alıp korneanın şişmesini engelleyerek saydam kalmasını sağlamaktır (3, 6, 16).

3.2.3. Sklera

Kornea ile birlikte gözün en dış kısmını oluşturan sklera, limbus adı verilen yüzük şeklindeki bir hatla korneadan ayrılmıştır. Skleradaki kollajen liflerinin dağılımı, korneadaki düzenli ve organize yapının aksine geliş güzel ve daha yoğun bir şekildedir. Sklerada anterior siliar arterlerin kolları tarafından oluşturulan çok sayıda damar pleksusu bulunmaktadır. Evcil hayvanlarda bu damar pleksusları koroidal venöz sistemle (vorteks) ilişki halindedir. Bu ilişki

sayesinde trabeküler ağa drene olan aköz humör sistemik dolaşıma karışır (4). Normalde porselen beyazı renginde olan sklera, kalınlığı inceldikçe mavimsi bir renk alır. Kalınlığı bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte en ince kısmı gözün ekvatorial bölgesinde bulunmaktadır. Skleranın göz içi sıvılarına direnci göz içi basıncı (GİB)'nı oluşturur. İçinde kan damarları ve sinirlerin geçişini sağlayan birkaç kanal (emissaria) mevcuttur. En önemli olanlarını optik sinir, kısa ve uzun siliar sinirler, uzun posterior siliar arter, vorteks venler ve anterior siliar arterlerin kollarının geçtiği yerler oluşturmaktadır. Sklera dıştan episklera denilen bir tabaka tarafından sarılıdır. Episkleranın en belirgin şekilde limbus ile ekstraoküler kasların skleraya girdiği yerde olduğu ve buradan tenon kapsülü ile kaynaştığı görülür (3, 4, 14, 17).

3.2.4. İris

İris, gözün renkli kısmıdır ve rengi evcil hayvanlarda koyu kahveden yeşil-mavi renge kadar değişiklik gösterebilir. Koyu renkli iris yoğun, kompakt bir yüzeye, açık renkli iris ise daha gevşek bir yapıya sahiptir (1, 12, 14). Herbivorlarda horizontal planda oval şekilde görülür (4, 13). İçerdiği kaslar vasıtasıyla sentralinde bulunan pupillar yarığı bir fotoğraf makinasının diyaframı gibi açıp kapatarak büyüklüğünü dolayısıyla gözün posterior segmentine ulaşan ışığın miktarını ayarlar (1-3, 13).

3.2.5. Pupilla

İrisin merkezinde siyah bir daire veya yarık şeklinde olan bu yapı göze gelen ışın miktarını ayarlamak, küremsi ve parlak renkli ışık yansımalarını

azaltmakla görevlidir. Işık azalması durumunda pupillalar gevşeyerek fotoreseptör hücrelerin azami derecede stimüle olmasını sağlamaktadır. Pupillanın daralması irisin sfinkter kasları, genişlemesi ise dilatatör kasları tarafından gerçekleştirilir (1, 3, 15). Bu kaslar sırasıyla 3. kranial sinirden gelen (okulamotor sinir) parasempatik sinirler ile superior servikal gangliyonun gelen sempatik sinirler tarafından innerve edilirler. Sfinkter kaslar irisin pupillar sınırına yakın olan stroması içerisinde, dilatatör kaslar ise yine stromada sentralden periferik doğru uzanacak şekilde yerleşmişlerdir (4, 13). Pupilla midriyatiklerle dilate edildikten sonra gözün arka kısmı oftalmoskopi ile rahatlıkla incelenebilir (1-3, 17, 18).

3.3. GİB’te Rol Oynayan Temel Yapılar

3.3.1. Uvea

Gözün orta ve damarsal katı olup, pigmentli bir yapıya sahiptir. İris, siliyar cisim (corpus ciliare) ve koroidea olmak üzere üç kısımdan meydana gelmektedir (1-3, 10,19).

Göze rengini veren iris, siliyar cismin anteriorundan orijin alıp merkeze doğru uzayarak lensin önünde bir diyafram oluşturmaktadır. Siliyar cisim ve koroidea skleranın iç yüzüne yapışmaktadır (1-4).

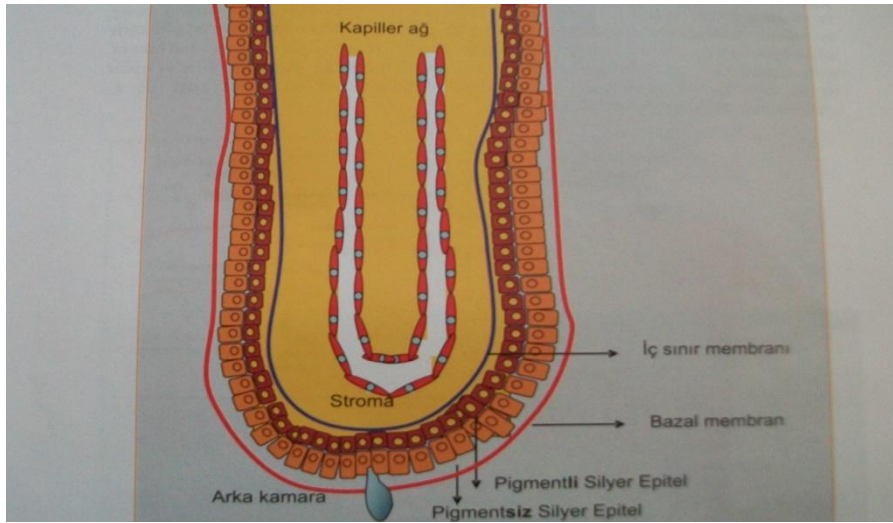
Uvea, iristen hemen sonra gözün içine doğru halka biçiminde bir çıkıntı yaparak siliyar cismini oluşturmaktadır. Siliyar cisim ismini içerdiği iplikli liflerden almaktadır. Yüzeyinde processus ciliaris (cornea ciliare, pars plicata) adı verilen mikro çıkıntılar bulunmaktadır. Bu çıkıntıları kaplayan epitelyum aköz humörü üretmektedir. Processus ciliarisler lensi taşıyan ve geren fibrozonarilerle bağlantı

halindedir. Bu ipliksi sistem sayesinde lens kalınlaşıp-incelerek akomodasyon işlevini gerçekleştirmektedir (1-4, 17).

Koroidea, uveanın retina ve sklera arasında kalan en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Retinanın dış yarısının beslenmesinden sorumludur (19).

3.3.2. Aköz Humör

Aköz humör; siliar cismin processus ciliarislerine ait olan çift katlı yüzey epitellerinden arka kameraya salgılanmaktadır. Pupillayı geçip ön kameraya ulaşan aköz humörün %80'i, kornea ve iris birleşme yeri olan ön kameral açıda yer alan trabeküler ağ ve Schlemm toplayıcı kanallar yolu (trabeküler yol) ile venöz sisteme; geri kalan % 20'lik kısmı ise iris ve siliar kattan geçerek suprakoroideal aralığa (uveaoskleral yol) drene olmaktadır (4, 7, 20, Şekil 3).



Şekil 3. Aköz humörün üretildiği siliar cismin çıkıntılarının birisinin şematik görünümü (21).

Aköz humör, göz kameralarını doldurarak göz küresini gergin tutar, gözün yapısal düzeni ve optik işlevini korur. Devamlı akımla kornea, lens, vitreus ve trabeküler ağ gibi damarsız ön segment yapılarının gereksinim duyduğu glikoz,

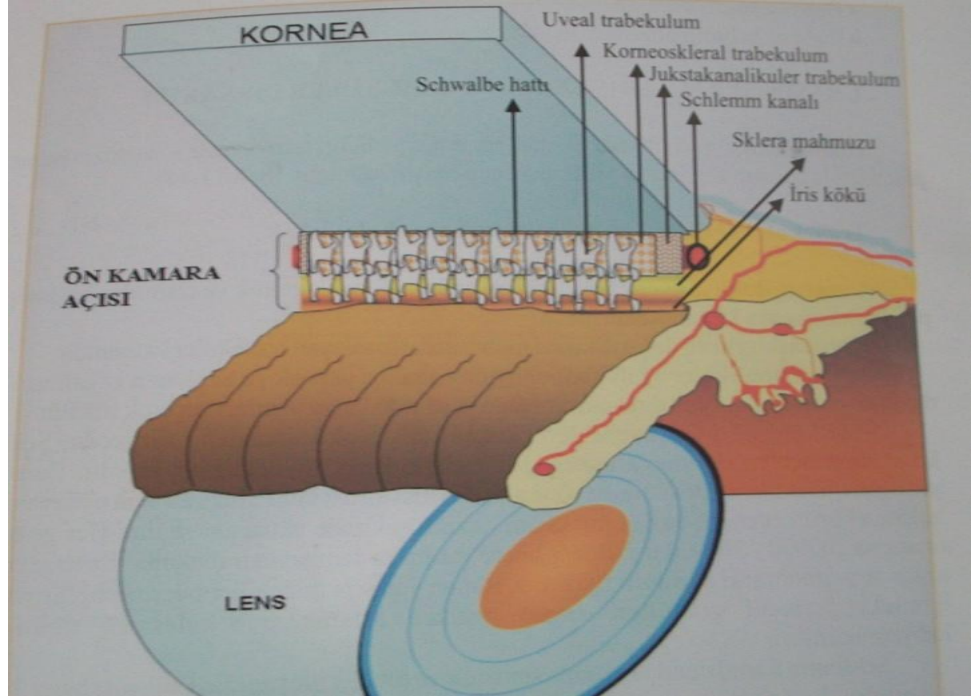
oksijen ve aminoasit gibi maddeleri sağlamakta; laktik asit, pürivik asit ve karbondioksit gibi metabolik artıkları ise dışarı atmaktadır. Aköz humörün içerdiği yüksek orandaki askorbat, iristeki katekolamin depoları üzerine antioksidan bir etki yapmaktadır. Trabeküler ağdaki glikozaminoglikanların sıvı jel dengesini düzenlemekle birlikte yangı ve enfeksiyon durumlarında hücrel ve hormonal immünitede önemli görevler üstlenmektedir (21).

3.3.3. Ön Kameral Aç

Kornea ve irisin birleşme yeri olan bu yapı, aköz humörün başlıca drenajının gerçekleştiği kısımdır. Schwalbe çizgisi, trabeküler ağ, schlemm kanalı ve toplayıcı kanallar olmak üzere dört kısımdan oluşmaktadır (1, 4, 7, 22, Şekil 4).

Schwalbe çizgisi; klinik olarak saydam korneanın periferde sonlandığı yerdir. Genişliği 50-150 µm arasında olup gri-beyaz renkte kabarık bir çıkıntı şeklinde görülen ve kornea ile trabeküler endotel hücreleri arasında geçiş olarak kabul edilen bir hattır (21, 22).

Trabeküler ağ; ön kamerayı çepeçevre kuşatan, aköz humörü schlemm kanalına ulaştıran, oval, yuvarlak ve romboidal boşluklar içeren, uveal, korneoskleral kısım ve jukstakanaliküler doku olmak üzere üç bölümü olan, ışınal tarzda seyreden, elastik ve kollajen lif tabakalarından oluşan bir yapıdır (21-23).



Şekil 4. Trabeküler ağın şematik görünümü (20).

3.3.3.1. Uveal Ağ

Aköz humör ile komşuluk yapan, iris kökü ve siliar cisimden kornea periferine uzanan ip örgüsü benzeri bir yapıdır. Trabeküler bantların düzensiz dizilimi nedeniyle genişlikleri 25 ile 75 μm arasında değişen açıklıklar oluşur (23).

3.3.3.2. Korneoskleral Ağ

Bu bölüm skleral mahmuzdan skleral oluğun ön duvarına uzanan, eliptik açıklıkları olan tabakalardan oluşur. Bu tabakalar Schlemm kanalına yaklaştıkça eliptik açıklıklar da küçülür (5 ile 50 μm). Siliar cismin longitudinal kasının ön tendoları skleral mahmuza ve korneoskleral ağ örgüsünün posterior kısmına yapışır (23).

3.3.3.3. Jukstakanaliküler Doku

Trabeküler ağın en dış kısmı olan ve iki yüzeyide endotel hücreleri ile örtülü bağ dokusundan oluşmaktadır. Dıştaki endotel katı, schlemm kanalının iç duvarının endotel tabakasını oluştururken, içteki endotel katı ise trabeküler ağın endotel tabakası ile devam eder. Bu tabaka aköz humörün dışa akımına direncin en fazla olduğu yerdir (23).

Schlemm kanalı; trabeküler dokunun arkasında fibrosellüler kirişler oluşturmakta ve uveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler kısımlara ayrılmaktadır (2, 23, 24). Limbusun altında çapı 190 ile 370 µm arasında değişen skleral sulkusa yerleşmiş endotel tabakayla kaplı lenfatik bir kanal görünümündedir. GİB artışı durumunda trabeküler sistemde aköz humör drenajına karşı bir direnç gelişmektedir. Bu durumun GİB artışının schlemm kanalını kollabe etmesi sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Aköz humör schlemm kanalından sonra toplayıcı kanallara ve oradan da intraskleral veya derin skleral pleksuslara drene olmaktadır (1, 20, 23, 24).

Toplayıcı kanallar; schlemm kanalını episkleral ve konjunktival damarlarına bağlayan bir sistemdir (20).

3.4. GİB

Ön ve arka kamerayı dolduran aköz humörün kornea ve skleraya yaptığı basıncıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda ortalama GİB değerinin 16 (10-21) mmHg olduğu saptanmıştır. Belirtilen üst sınırın dışında optik sinir başında harabiyet oluşturmayan GİB değerleri de normal kabul edilmektedir (24).

GİB sabit bir değer olmayıp kalp atım hızı, solunum siklusu ve günün değişen saatlerine göre 3-6mmHg arasında bir değişiklik gösterebilmektedir. Bu değerler patolojik durumlarda 10mmHg'a kadar çıkabilir. GİB'in genellikle sabah saatlerinde daha yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir (1, 24).

Köpeklerde dört farklı tonometre kullanılarak yapılan GİB dağılımı değerlendirmesinde ortalamanın kullanılan tonometreye göre önemli farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (25). Aynı çalışmada yapılan tüm ölçümlerin kümülatif değerlendirmelerinde ortalama GİB değerinin 19 (11-29) mmHg olduğu belirlenmiştir. Köpeklerde GİB'in farklı yaş gruplarına göre değişiklik gösterdiği, en düşük ortalama değerinin 17 mmHg; en yüksekine ise 23,2 mmHg olduğu tespit edilmiştir (26).

Klinik olarak sağlıklı kedilerde veteriner tonopen ile aplanasyon tonometresi sonuçlarının karşılaştırılmasında GİB'in ortalama değerinin sırasıyla 20,74 ve 18,4 mmHg olduğu saptanmıştır (27). Buradan farklı tonometre değerlerinin arasında anlamsız bir farkın olduğu görülmektedir. Bu bulgu benzer amaçla köpekler üzerinde yapılan diğer çalışmalar (25, 26) tarafından da desteklenmektedir.

Köpek ve atlarda aplanasyon tonometresiyle yapılan GİB ölçümlerinde ortalama değer sırasıyla $12,9 \pm 2,7$ mmHg ve $21,0 \pm 5,9$ mmHg olarak hesaplanmıştır (28). Bu çalışmada köpekler için belirlenen ortalama değer, önceki çalışmalarda elde edilenlere göre daha düşük olduğu görülmektedir (25, 29).

İki farklı sığır ırkının GİB'lerinin tonopen ve Mackay-Marg aplanasyon tonometresi ile yapılan ölçümlerinde farkın kullanılan aletler ve ırklar açısından

önemli olmadığı, ortalama GİB değerinin ise 27 (16–36) mmHg olduğu belirlenmiştir (29).

3.5. Glakom

3.5.1. Tanımı ve Sınıflandırılması

Glakom; GİB'in yükselmesiyle karakterize, retinanın ganglion hücreleri ve optik sinir aksonlarının ölümüne yol açan, optik nöropati şeklinde görülen gözün yaygın ve genellikle yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir bozukluğudur (2, 4, 30). Nörodejenerasyonun, GİB artışının direkt veya kan dolaşım bozukluğuna bağlı indirekt etkilerinden meydana geldiği belirtilmiştir (30).

GİB'in yükselmesi siliar cismin processus ciliarislerinin yüzey epitellerinden salgılanan aköz humörün ön kameradan drenajının azalması veya durması sonucu meydana gelen artışının kornea ve skleraya yaptığı etkiden kaynaklanmaktadır (2, 20, 31, 32).

Glakom nedenlerine göre primer, sekunder ve kongenital olarak sınıflandırılmaktadır (15, 33). Primer glakom; ön kameral açının gonioskopik görünümüne göre primer açık veya dar açılı glakom olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca primer glakom gelişim sürelerine göre akut veya kronik primer açık veya dar açılı glakom şeklinde de tanımlanmaktadır (2, 20).

Primer açık açılı glakomun asıl nedeni bilinmemesine rağmen gelişiminde kalıtımın etkisinin olduğu sanılmaktadır (33). Gonioskopide kameral açı daima açık görülmektedir. Yapılan bir histopatolojik çalışmada (20) GİB artışının, jukstakanaliküler bölgede oluşan tıkanıklığın aköz humör akışına karşı

oluşturduğu dirençten kaynaklandığı bildirilmiştir. Primer açık açılı glakom bilateral, ağrısız, sinsi seyreden ve yavaş ilerleyen bir optik nöropatidir (20).

Primer akut dar açılı glakom, periferik irisin ön kamera açısını daraltması sonucu meydana gelmektedir (20). Kalıcı nöral hücre ve optik sinir hasarları GİB'in belirgin şekilde artışından birkaç saat sonra meydana gelebildiğinden acil bir göz hastalığı olarak kabul edilmiş ve derhal müdahale edilmesinin kritik önem taşıdığı vurgulanmıştır (15, 30, 31).

Sekunder glakomun; aköz humörün akışının engellenip GİB'in yükselmesine neden olan lens lukzasyonları, uveitis gibi yangısal durumlar, intraoküler hemorajiler (fibrin, hyphema), tümörler (2, 15, 31), küt travmalar, kimyasal etkiler, şiddetli göz içi enfeksiyonları ve çeşitli göz operasyonlarının komplikasyonları sonucu şekillendiği bildirilmiştir (15, 31, 33, 34).

Kongenital glakom; gözün ön segmentini oluşturan yapıların gelişimlerdeki bozukluklar sonucu meydana gelmektedir ve diğer gelişimsel göz anomalileri ile birlikte görülmektedir. Bu sınıfa primer kongenital glakom ile sistemik ve oküler diğer gelişimsel anomalilerle birlikte olan glakomlar girmektedir (24). Gonioskopide; irisin öne doğru yer değiştirdiği, trabeküler ağın parlak görünümde ve deliksiz yapıda olduğu görülmektedir (35).

Köpeklerde kongenital glakom (goniodysgenesis), kameral açıyı kuşatan ligamentum pektinatanın değişik derecelerdeki displazisidir (36). Kameral açıyı kuşatan uveal dokunun doğum sonrası indirgenmemesi sonucu meydana geldiği bildirilmiştir (14). Bu anormallik genellikle saf ırklarda ve bazen de melez köpek ırklarında rapor edilmiştir (36, 37). Kameral açıdaki anormallik kongenital olmasına rağmen glakom genellikle orta yaş köpeklerde görülmektedir. Olgular her

iki gözde çok kısa aralıklarla birbirini takip ederek meydana gelmektedir (14, 36). Köpeklerde kongenital glakomun; akut yangı ürünleri ile pigment birikiminin ligamentum pektinatadaki kısmen gelişmiş yarık veya delikleri tıkaması sonucu meydana geldiği bildirilmiştir (36).

3.5.2. Klinik Belirtileri

Glakomun tipine göre değişmesine rağmen, göz yaşarması, fotofobi, ağrılı görünüm, kaşıntı, batma hissi, kızarıklık, yangı, skleral damarlarda dolgunluk, korneada ödem ve matite, GİB artışı, göz küresinde büyüme, ışığa yanıt vermeyen midriazis, ani veya yavaş gelişen görme alanı kaybı ve körlük, ileri durumda ise phtisis bulbi gibi klinik belirtiler görülmektedir (1, 2, 10, 38).

3.5.3. Tanısı

Klinik belirtilere ilaveten farklı çalışma prensiplerine sahip tonometreler ve goniolens kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucu ortaya konulmaktadır (21).

3.5.3.1. Tonometri

GİB ölçüm işlemi olan bu teknik, korneada oluşturduğu deformasyonun tipine göre indentasyon (çökertme), aplanasyon (düzleştirme) ve nonkontakt (hava püskürtme) olmak üzere 3 şekilde gerçekleştirilmektedir (2, 24, 27, 28). İndentasyon tipi tonometrik değerlendirme; 3 mm çapında ve farklı ağırlıklarda metalik hareketli bir piston çevresine yerleştirilmiş konkav yüzeyli bir ayaklıktan oluşan Schiötz tonometresi kullanılarak yapılmaktadır. Pistonun ucunun kornea

üzerinde oluşturduğu çökertme ile orantılı olarak aletin üzerindeki iğnenin hareket skalasında durduğu yere bakılarak elde edilen değerin düzeltme tablosunda karşılaştırılarak GİB değeri saptanmaktadır. İnsanlarda kullanımı kolay, ucuz ve taşınabilir olmasına rağmen yeni ve daha hassas tekniklerin gelişmesiyle birlikte pratikte kullanımı kısıtlanmıştır. Hayvanlarda ise zaptırapın ve gözün ölçüm için gerekli pozisyonda tutulmasının güçlüğü nedeniyle pratikte kullanımı insanlardaki gibi azalmıştır (10, 14).

Aplanasyon, yüzeyi kuru, ince duvarlı bir küreyi düzleştirmek için gerekli olan kuvvetin düzleştirme alanına bölünmesi ile elde edilir. Düzleştirmeye karşı korneanın oluşturduğu direnç düzleştirme gücünü zıt etkiler. Aplanasyon mekanizmasına göre çalışan biyomikroskop monteli ve el tipi birçok tonometre çeşidi geliştirilmiştir (24, 27, 28). Goldman ve Mackay-Marg tonometreleri en sık kullanılanlara örnektir. Bunların elektronik olarak kontrol edilen birer pistonları bulunmaktadır (20).

Aplanasyon özelliğine sahip pnömotonometrenin basınç ölçer pistonu öncekilerin aksine elektronik değil hava ile çalışmaktadır. Düzensiz kornealarda ve sürekli GİB'in ölçülmesinin gerektiği durumlarda endike olduğu bildirilmiştir (20).

Nonkontakt tonometride, GİB ölçümü göze direkt temas etmeksizin yapılmaktadır. Korneadaki ölçüm yapılacak alan, gözlem deliğinden netleştirildikten sonra basınçlı hava verilerek düzleşme sağlanıp geri yansıyan hava kaydedilmektedir. Lokal anestezi verilmemesi ve enfeksiyon riskinin az olması başlıca avantajlarıdır. Pratikte ise geniş kitle taramalarında kullanılmaktadır (20).

3.5.3.2. Gonioskopi

Ön kameral açıyı oluşturan yapıların incelenmesi işlemidir. Bu işlem glakom tipinin belirlenmesinde ve tedavinin planlanması açısından önemlidir (20). Ayrıca gonioskopi görmenin ne zaman etkilenebileceği hakkında da fikir vermektedir (38). Direkt ve indirekt olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Direkt gonioskopide Koeppe, Barkan tipi lensler, indirekte de ise Goldmann, Zeiss ve Ritch trabeküloplasti lensleri kullanılmaktadır (20).

3.5.4. Tedavisi

Glakomun tedavisi medikal ve cerrahi olmak üzere iki temel kısma; cerrahi tedavi ise lazer (non-invazif) ve geleneksel invazif (penetral) girişim olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmıştır (30, 39). Glakom tedavisinde amaç, optik sinir başındaki atrofi ve görme alanı defektlerinin ilerlemesini önlemek amacıyla GİB düzeyinin kontrol altına alınmasını sağlamaktır (24).

3.5.4.1. Medikal Tedavi

Tedavide kullanılan ilaçlar etki şekilleri, etki süreleri ve yan etkilerine göre damla, jel, koruyucusuz ve kontakt lense emdirilerek kullanıma sunulmaktadır (21).

Medikal tedavide; aköz humör salgısının azaltılması veya drenajının artırılması, optik sinir hasarının önlenmesi ve göz ile plazma arasında osmotik basınç farkının oluşturulması gibi faktörlerden yararlanılmaktadır (21, 30). Bu tedavi şeklinin hastalığın başlangıcında ve hafif vakalarda önerildiği, β -

antagonistlerin yerine prostaglandin analoglarının kullanılmaya başlanmasıyla öneminin arttığı belirtilmektedir (40).

Antiglakom olarak kullanılan ajanların başında gelen β -blokörlerin (16, 41) GİB üzerine çok etkili oldukları belirtilmektedir. Adrenerjik β -reseptörler kalp kasında (β -1) ve bronş kaslarında (β -2) bulunurlar. Uyarıldıklarında taşikardi, kalp debisinde artış (β -1) ve bronkodilatasyon (β -2) yaparlar. Blokajları ise tersi etki göstermektedir (21, 24).

Beta blokörler, sempatik sistemi baskılayıp (21) processus ciliarislerdeki aköz humör üretimini azaltarak GİB'i düşürmektedir (24). Episkleral venöz basıncı kısmen azaltıcı etkileri de vardır. Tüm glakom tiplerinde GİB'i azaltıcı etkiye sahiptirler. Bu amaçla timolol maleate, betaxolol, levobunolol, metipranolol, carteolol gibi ajanlar kullanılmaktadır (42).

Karbonik anhidraz inhibitörleri, β -blokörler gibi aköz humör sıvısının üretimini baskılayarak GİB'i düşürmektedirler. Karbonik anhidraz inhibitörleri olarak acetazolamide, dichlorphenamide, dorzolamide HCl ve brinzolamide gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar β -blokörlerle kombine (ör.timolol-dorzolamide) şekilde de uygulanmaktadır (42).

Miyotikler, topikal olarak genellikle dar açılı glakomlarda diğer ilaçlarla kombine şekilde kullanılmaktadır (24). Direkt olarak kolinerjik ajanları, indirekt yolla ise reseptörlerde asetikolinin birikmesini sağlayan kolinesteraz inhibitörlerini etkilerler (43). İris kaslarını gevşetip ağrıyı azaltıcı ve aköz humör drenajını kolaylaştırıcı özellikleri bulunmaktadır (38, 42). Pilocarpin, karbakol, fizostigmin ve demakarium bromid gibi ajanlar miyotik özelliğe sahiptirler (42).

Miyotikler gibi trabeküler ağda sıvı direncini düşürüp akışı kolaylaştırıcı etkiye sahip selektif α -2 adrenerjik agonisti olan brimonidin tartrate ve bir prostaglandin derivesi olan latanoprost gibi ilaçlarda kullanılmaktadır (42, 44). Prostaglandin analoglarının glakomun medikal tedavisinde yeni bir dönem başlattığı ve düşük yan etkilerinden dolayı β -blokör ajanların kullanımını azalttığı belirtilmiştir (40).

Kalsiyum kanal blokörleri; anjina pectoris tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur (21). GİB'in artması sonucu şekillenen kan dolaşımı bozukluğuna bağlı olarak gelişen nörodejenerasyonu önlemek, dolaşımı kolaylaştırmak veya teşvik etmek amacıyla kullanılmaktadır (21, 42). Deneysel araştırmalarda üzerinde en çok çalışılan antiglakom ajanlardandır. L tipi kalsiyum kanal blokörlerinden olan ve topikal olarak kullanılan verapamil ve diltiazeminin GİB'i etkilemeksizin retinal kan akımını düzenlediği bildirilmiştir (21). Bu özelliğinden dolayı glakomlu olgularda kullanılmasının yararlı olduğu iddia edilmiştir (45).

3.5.4.2. Cerrahi Tedavi

3.5.4.2.1. Non-invazif (Lazer, Non-penetran) Tedavi

Glakomun tedavisinde non-invazif (non-penetran) bir cerrahi girişim olarak sınıflandırılan lazer uygulaması birçok göz hastalığında kullanılmakta olup medikal ve geleneksel cerrahi tedaviler arasında geçiş seçeneği olarak kabul edilmektedir (30, 39, 46). Uzun süreli başarısı bireylere göre farklılık göstermekle beraber (39, 40) tedavi sonrası olguların yarısında 4 yıl içinde yeniden GİB artışının gözleendiği bildirilmiştir (24).

Uygulamada lazerin fotokoagülatif (argon ve diode) veya fotodestrüktif (frequency doubled Nd:YAG-Yttrium aluminium garnet) özelliklerinden

yararlanılmaktadır (2, 24, 40). Açık açılı glakomlarda argon lazer, seçici olan ve olmayan trabeküloplasti teknikleri ile sikloablasyon, dar açılı glakomda ise YAG lazer periferel iridektomi tekniğı uygulanmaktadır (23, 39). Açık açılı glakom olgularında en çok tercih edilen teknik olan seçici trabeküloplastinin seçici olmayandan farkının uygulama sonrası trabeküler ağın belli kısımlarının sağlam kalması olduğı bildirilmiştir (6). Seçici olan ve olmayan trabeküloplasti tekniklerinde yüksek enerjili argon lazer ışık kaynağı, siliar cisim veya trabeküler ağ üzerine odaklandırılıp yan yana trabeküloplasti yanık delikleri oluşturulmaktadır. Oluşturulan bu yeni delikler sayesinde aköz humörün dışarıya akımı artarak GİB'in düşmesi sağlanmış olmaktadır (24, 30, 39, 40). Bu teknikler; ilaç ile regüle olmayan optik sinir hasarının ileri boyutta olduğı hastalarda, takip eden cerrahi sonuçları ve sinir liflerinin hasarlarını olumsuz yönde etkilediğinden çoğı cerrahlar tarafından tavsiye edilmemektedir (24).

Yapılan çalışmalarda lazer trabekülektominin ilk uygulamasında elde edilen sonucun medikal tedavi girişiminde elde edilen sonuç kadar etkili olduğı görülmesine rağmen medikal tedavide olumlu ilerleme sağlanamayan bireylerde kullanılmasının daha doğru olacağı vurgulanmıştır (40).

YAG lazer eşliğinde gerçekleştirilen periferel iridektomi tekniğinin amacı, iriste açılan bir delik aracılığıyla aköz humör sıvısının arka kameradan direkt olarak ön kameraya geçişini sağlamaktır. Bu tekniğe, pupillar blokajla komplike tüm sekunder dar açılı glakom olgularında, anatomik olarak dar kameral açıya sahip primer dar açılı glakoma predispoze bireylerde gelişebilecek ani glakom ataklarında ve malign glakomda başvurulmaktadır (24, 39).

3.5.4.2.2. İnvazif (Cerrahi, Penetran) Tedavi

Glakomda aköz humör için alternatif drenaj yolu oluşturma veya üretimini azaltmaya yönelik olmak üzere iki temel cerrahi girişimden yararlanılmaktadır (30, 39, 42). Gözün içine veya dışına alternatif drenaj yolları oluşturulup aköz humör akışını düzenlemek amacıyla iridenklezis, korneoskleral trafenasyon, siklodiyaliz, iridenklezis ve siklodiyaliz, GFC, anterior kameral şant (AKŞ, gonioimplant, stent implantasyon, drenaj implant, tüp şant cerrahisi), goniopunktur, iridosklerektomi ve goniotomi; aköz humör sıvısı üreten siliar cismin processus siliarisini yıkımlayarak üretimini azaltmak amacıyla ise siklokriotermi, siklodiatermi ve intravitral gentamisin ile transskleral siklofotokoagülasyon gibi teknikler uygulanmaktadır (2). Ancak günümüzde çoğu deneysel ve klinik glakom araştırmalarının, bunlardan lazer transskleral siklofotokoagülasyon, GFC ve AKŞ gibi teknikler üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (2, 12, 30, 40).

GFC ve AKŞ tekniklerinin ABD’de glakom sağaltımında kullanılan en yaygın cerrahi teknikler olduğu bildirilmiştir (47). Ancak bu iki tekniğin kullanım sıklığı karşılaştırıldığında AKŞ’nin daha çok tercih edildiği belirlenmiştir (41, 48). Bu tercihte, GFC’de görülen nispeten yüksek bleb sızıntısı ve geç bleb endoftalmitis riskleriyle birlikte GFC uygulamasının riskli olduğu refraktör glakom olgularda AKŞ’nin başarıyla kullanılmasının rol oynadığı bildirilmiştir (32, 47).

Amerika Glakom Derneği üyelerinin daha önce başarısızlıkla sonuçlanmış GFC girişimli bireyler üzerinde AKŞ ile 5-FU (5-Flurourasil) veya MMC (Mitomisin-C) veya her ikisinin kombinasyonu ile güçlendirilmiş GFC

tekniklerinin kullanım öncelikleri üzerine yaptıkları bir çalışmada (41); birinci tekniğin; başarı şansı düşük neovasküler glakom, ilk uygulamada başarısız olunmuş GFC, skleral büzüştürme (buckling) cerrahisi ve sekonder uveitik glakom olgularında, MMC'yle güçlendirilmiş GFC tekniğinin ise bunların dışındaki olgularda tercih edildiği saptanmıştır. Benzer amaçlarla yapılan bir başka araştırmada; başarısızlıkla sonuçlanmış ve komplike olan glakom vakalarında hangi tekniğin tercih edilmesi gerektiği konusunda araştırmacılar arasında bir fikir birliğinin bulunmadığı bildirilmiştir (47). MMC, streptomyces coespitosus adlı mantar türünden elde edilen antiproliferatif etkili bir antibiyotiktir. DNA replikasyonu ile birlikte mitoz ve protein sentezini inhibe eder. MMC'nin 5-FU'ya göre farmakolojik olarak 100 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir. Glakom cerrahisinde ilk olarak Chen ve ark. (49) tarafından dirençli glakom olgularında denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

GİB'in medikal ve noninvazif cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmasında yetersiz kaldığı durumlarda invazif mikro cerrahi girişimler genellikle kaçınılmaz olmaktadır (50, 51). İnvazif mikro cerrahi girişimler GFC (18, 22, 51-53) ve AKŞ (47) olarak üzere ikiye ayrılmıştır.

GFC, sklerada oluşturulan bir tünel (fistül kanalı, suni drenaj yolu) aracılığıyla aköz humörün ön kameradan subkonjunktival aralığa geçmesini sağlayan ve GİB'in düşürülmesine yönelik bir girişim olarak tanımlanmaktadır (39, 51, 54-56). Aköz humör drenajı üzerine yapılan çalışmaların yaklaşık 180 yıllık bir geçmişi bulunmaktadır (56). Ancak günümüzde kullanılan GFC tekniğinin ilk protipinin 1968'de Cairns tarafından geliştirildiği bildirilmiştir. GFC, yeni geliştirilen teknikler ile lazerin kullanılmaya başlanmasına rağmen

glakom cerrahisinde halen en yaygın kullanılan ve en çok tercih edilen yöntem olma özelliğini sürdürmektedir (50).

GFC'nin başarısı, anterior kameradan subkonjunktival aralığa aköz humörün geçişine ve konjunktiva altında filtrasyon blebinin (kabarcık) şekillenmesine bağlıdır (57). Bleb, fistülün uygulandığı yerde subkonjunktivada lokal veya yaygın, sığ veya bombeli bir sıvının birikmesiyle karakterizedir (24). Gerekli önlemlerin alınmaması halinde fistül kanalının operasyondan sonra fibroblast proliferasyonu ve subkonjunktival fibrozisten kaynaklanan skar dokusu tarafından tıkanabileceği, bu durumun da blebin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açabileceği bildirilmiştir (16, 50, 51, 54, 58, 59). Skar dokusunun oluşumunda episkleranın öncü rol oynadığı belirtilmiştir (50).

GFC operasyonu sırasında doku hasarı ve kanamanın minimize edilmesi için gerekli özenin gösterilmesinin ve postoperatif antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasının fibroblastik aktiviteyi düşürdüğü ancak skar dokusunun oluşumunu tamamen önleyemediği bildirilmiştir (50).

Blebin başarısızlıkla sonuçlanmasında yaş, ırk, afaki, aktif anterior segment neovaskülarizasyonu, inflamasyon ve önceden başarısızlıkla sonuçlanmış GFC gibi faktörlerin etkili olduğu sanılmaktadır (57). Drenaj kanalının uzun süreli açık kalmasında operasyon anındaki doku hasarı derecesinin, cerrahi implantları çevreleyen doku reaksiyonlarının ve normal aköz humör bileşenlerindeki değişikliklerin etkili rol oynadığı bilinmektedir (56).

Filtrasyon tünelinin ve blebin ömrünün uzatılmasında fibroblast replikasyonu ve fonksiyonunun inhibe edilmesi son derece önemlidir (50). Bu amaçla antifibroblastik etki gösteren antiinflamatuvar (steroidler) ve antimetabolit

(antiproliferatif) ajanlar kullanılmaktadır (24, 50, 51). Antimetabolitlerden daha çok 5-FU ve MMC'nin kullanıldığı (47, 50, 51), fakat 5-FU'nun uygulama sıklığındaki zorluklar nedeniyle günümüzde MMC'nin kullanımının yaygınlaşmaya başladığı görülmektedir (32). Her iki ajanın başarısında kullanım zamanı ve uygulama sıklığı ile doz ve biyolojik etkinliğin önemli olduğu bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (50, 60).

Bir çalışmada, fagoemülsiyon ve GFC operasyonları uygulanmış 24 hastanın yarısına operasyondan 8 gün sonra birer hafta ara ile 5 kez düşük doz 5-FU uygulanmış, diğer yarısına ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Çalışmanın sonucunda 5-FU uygulanan olguların 10'unda uygulama yapılmayanların ise sadece 1'inde GİB'in 15 mmHg'nin altında olduğu görülmüştür. Blebin başarısında operasyon sırasındaki travmanın derecesinin oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır (61).

GFC operasyonunun uzun vadede olguların önemli bir kısmının subkonjunktiva ve episkleral dokularında meydana getirdiği skar dokusu sayesinde başarısızlıkla sonuçlandığı (57, 62) bu durumun 5-FU (55) ve MMC (63) ile desteklenmiş GFC operasyonları içinde geçerli olduğu bildirilmiştir.

Siklosporin A (CsA), ilk kez organ transplantasyonlarında doku reddini önlemek amacıyla geliştirilmiştir (53). Günümüzde ise başta kuru göz sendromu (KGS) olmak üzere birçok yangısal göz hastalığının tedavisinde immunomodülatör ve antiinflammatuar etkili bir ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (4, 8, 53). CsA'nın; yangısal sitokin üretimi ve T hücre aktivasyonu için gerekli olan sitoplazmik transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu ve aktivasyonunu önlediği (64, 65), apoptozisi inhibe ettiği (64,

65) immun-apoptotik markırları azalttığı, konjunktival goblet hücre dansitesini arttırdığı (22), mast hücre, eozonofil ve antijen ihtiva eden hücrelerin infiltrasyonunu ise önlediği (64) bildirilmiştir.

CsA, T lenfositlerini selektif ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir. İmmünosupresif ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olması ile diğer antiinflamatuvar ajanlar gibi lenste ve GİB'te olumsuz bir etki oluşturmaması;onların glakom cerrahisi sonrası kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir.Kronik konjunktivitisli, skar dokusu gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilen ve yoğun steroid tedavisi uygulanamayacak olan gözlerde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği ön görülmektedir (49).

Başarılı bir GFC operasyonu sonrası filtrasyon tünelinin skar dokusuyla kapanmaya başlamasıyla birlikte GİB'te tekrar bir yükselme olmaktadır. Bu yükselişi durdurmak amacıyla antiglakom ilaçlar kullanılmaya başlanır. Ancak bu ilaçların skar dokusu oluşum sürecini hızlandırarak GFC'nin başarısızlıkla sonuçlanma süresini kısalttığı iddia edilmektedir (62, 66, 67).

GFC'nin komplikasyonlarının geçici veya kalıcı körlük, kanama ve bleb kaynaklı endoftalmitis olduğu bildirilmiştir (24, 33).

Antiproliferatif ajanlar, GFC operasyonunun başarı oranını arttırmada kritik öneme sahip olmasına rağmen uygun olmayan doz, zaman ve kullanım sıklığı önemli oküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı belirtilen ajanlar iki tarafı keskin kılıca benzetilmişlerdir (47). Cerrahi işlemlerin özenle uygulandığı ve yara iyileşmesinin düzenlenmesi amacıyla uygun şekilde kullanıldığı GFC'lerde başarının arttığı, postoperatif komplikasyon risklerinin ise azaldığı bildirilmiştir. Glakom cerrahisi sonrası yara iyileşmesinin

kontrol altına alınması sadece başlangıçtaki fibroblast proliferasyon aktivitesini azaltmakla sınırlı olmamalıdır. Baskı altına alınan aktivitenin uzun süre devam ettirilmesi de gereklidir. Böylece blebin yaşam süresi uzayarak GİB'in uzun süre kontrol altına alınması sağlanmış olur (50).

Antiproliferatif ajanların GFC'deki başarısının, dozlarının kademeli olarak arttırılarak uzatılabildiği ancak bu uygulamanın gözde ilaca bağlı toksisite artışına neden olduğu bildirilmiştir. Bu dezavantajın farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanılmasıyla giderilebildiği saptanmıştır. Ajanların farklı etki mekanizmasına sahip olmasının birbirlerinin toksisitesine katkıda bulunmamalarından dolayı yararlı olacağı belirtilmiştir (50).

AKŞ ve MMC destekli GFC operasyonlarının kısa ve uzun vadeli sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, kısa vadeli bulgular açısından MMC destekli GFC operasyonuna bağlı postoperatif komplikasyonların AKŞ'ye göre yüksek olduğu ancak uzun vadede görme kaybı, katarakt gelişimi ve yeni operasyon gereksinimi gibi komplikasyonlar açısından her ikisi arasında önemli bir farkın olmadığı vurgulanmıştır. Çalışma sonunda, AKŞ'nin daha önce katarakt cerrahisi uygulanmış olgular ile GFC'nin başarısızlıkla sonuçlandığı bireylerde uygulanmasının daha doğru bir seçim olacağı kanısına varılmıştır (47).

AKŞ, medikal ve lazer tedavisinde sonuç alınamayan, GİB'inin fazla düşürülemediği yüksek skar riski taşıyan bireylerde koroidal efüzyon, hipotoniye bağlı makuloödem ve subkoroideal hemoraji gibi komplikasyonlara bağlı olarak gelişen ani körlüklerde son çare olarak kullanılmaktadır (39, 50).

AKŞ amacıyla benzer çalışma prensiplerine sahip olan Malteno, Ahmed, Baerveldt ve Krupin-Danver gibi birçok farklı implant tipi uygulanmaktadır.

İmplantlar gözün kamerasına uzanan silikon, plastik, cam, metal veya naylondan üretilmiş ince boru şeklinde bir tüp ile bu tüpün bağlandığı bir tabaktan oluşmaktadır (12, 24, 39). Tüpten gelen sıvı tabağın üzerinde birikmekte ve burada çevre dokular tarafından absorbe olmaktadır. İmplant, bu tabak vasıtasıyla skleraya birkaç dikişle tespit edilmektedir. AKŞ için kullanılan implantlardan biri olan Malteno'nun, kalıcı sklerostomi, aköz humörün ekvatorial subkonjunktival aralığa drenajı, tıkanmayı önleyen bir uç kapak ve geniş absorpsiyon yüzeyinin sağlanması gibi prensiplerinden yararlanılarak geliştirildiği bildirilmiştir (12). Bu teknik GİB'i normal GFC'den daha fazla düşürdüğünden (hipotoni) diğer tedavilerle başarı sağlanamayan bireylerde veya skar gelişim riski bulunanlarda kullanılması önerilmektedir (39, 50). Ahmed glakom valfinin intraoküler basıncın erken kontrol altına alınmasında, Baerveldt glakom implantının ise enkapsüle olma özelliğinin düşüklüğünden dolayı uzun süreli durumlarda yaygın kullanım alanı bulduğu belirtilmiştir (39, 68).

Gelatt ve ark. (2) normal ve kongenital glakoma sahip Beagle ırkı köpeklerde, AKŞ olarak ortasında basit bir valf sistemi bulunan ve anterior kameraya veya subkonjunktival boşluğa birkaç mm kadar uzanan kısa tüp yapısında olan Krupin-Danver valfini denemişlerdir. Bu valflerin, ağız kısmının dar olması nedeniyle erken dönemde yangı hücreleri ve yıkıntılarla, geç dönemde ise skar dokusuyla kapandığını saptamışlardır. Aynı amaçla 15 köpekte kullanılan modifiye Joseph implantında, 9-15 aylar arası postoperatif takipte % 80 oranında bir başarı elde edilmiştir (2). Ahmed (69) valfi kullanılan olguların kısa vadede % 82'sinde, uzun vadede ise % 76'sında GİB değerlerinin normal düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu pozitif sonucun operasyondan 12 ay sonra olguların % 41'inde

devam ettiği gör÷lmüştür. Aynı çalışmada post-operatif olarak erken dönemde ön kamerada fibrin, korneal ülser, hyphema ve fokal retinal ayrılma; geç dönemde ise katarakt oluşumu, GİB yükselmesi, tüp kayması ve glakom nüksü gibi komplikasyonlar belirlenmiştir (69).

Baerveldt ve diğerk AKŞ'ler köpeklerde denenmiştir (68, 70). Bunlardan başarılı sonuçlar elde edilmiş olup bu başarının uzun süreli olmasında postoperatif bakımın kritik rol oynadığı vurgulanmıştır (2).

Onsekiz glakomlu köpekte tedavi amacıyla sikloablasyon veya siklofotokoagülasyon lazer tekniklerinden biri valflü AKŞ tekniğı ile birlikte uygulanmıştır. Altı yıllık bir takip süresince olgular; görme, GİB ve diğerk komplikasyonlar yönünden değerlendirilmiştir. Operasyondan sonra yedi olguda GİB'de önemli artışlar kaydedilmiştir. Bu dönemde aşırı intraoküler fibrin, fokal retinal dekolman, kornea ülseri, retinal hemoraji, katarakt ve implant kayması gibi komplikasyonlar da saptanmıştır. Yaklaşık bir yıl sonra 19 olgunun 11'inde görmenin olduğı, 14'ünde ise GİB'in 25 mmHg'nin altına düştüğü belirlenmiştir. Çalışma sonunda lazer ile AKŞ tekniklerinin birlikte kullanılmasının glakomlu köpeklerde GİB'in düşür÷lmesi ve görmenin korunması açısından umut vaat ettiğı kanaatine varılmıştır (70).

MMC ile desteklenen GFC tekniğinin, bleb kökenli problemlerinin daha düşük olması nedeniyle primer glakomun tedavisinde ilk cerrahi seçenek olarak kullanılması yönünde artan bir trendin olduğı gör÷lmektedir (12). AKŞ, GİB'i GFC'den daha fazla düşürdüğünden, GFC'nin başarısızlıkla sonuçlandığı veya drenaj kanalının skar dokusu ile kapandığı durumlarda kullanılmasının daha uygun olacağı vurgulanmıştır (39).

GFC'nin GİB'i düşürdüğü ve görme alanı kaybını önemli oranda azalttığı bildirilmiştir (65). Ancak GFC geçiren bireyler tekrar aynı operasyona veya başka tedavilere ihtiyaç duyabilir. GFC'nin bazı insan ırklarında, kongenital glakomlu çocuklarda, neovasküler sekonder glakom olgularında, diabetlilerde ve daha önce göz ameliyatı geçirmiş bireylerde başarılı olma şansının düşük olduğu bildirilmiştir (53).

GFC'de aköz humör drenajının arttırılıp GİB'in fizyolojik sınırlara düşürülmesi amaçlanmaktadır. Başarısı; gözün işlevsel ve yapısal bütünlüğünü sürdürecektir yeterlilikte stabil, kontrollü ve skar oluşumu kısıtlanmış bir fistülün oluşmasına bağlıdır (22). Fistülün fonksiyonunu başarılı bir şekilde sürdürebilmesi, yeni oluşturulan drenaj yolunun kapanmasının önlenmesi için gerekli olan yara iyileşme sürecinin engellenmesine bağlıdır (50).

Günümüzde AKŞ'lerin erken dönemdeki ve düşük komplikasyonlu glakom olgularının tedavisinde yaygın kullanım alanı bulamamasındaki asıl nedenin, korneal endoteliyum üzerinde oluşturdukları yan etkilerinin yeteri kadar bilinmemesi olduğu düşünülmektedir (12).

Bu çalışmada; GFC tedavisinde antiproliferatif olarak kullanılan ve bu açıdan altın standart olarak kabul edilen MMC ile son zamanlarda gözde yaygın kullanım alanı bulan immunomodülatör ve antiinflammatuar özelliklere sahip CsA'nın, GFC tünelinin açık kalma süresi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Ayrıca CsA'nın, MMC'nin skar önleyici etkisi ve MMC kaynaklı bleb sızıntısı, enfeksiyon, hipotoni ile endoftalmitis gibi komplikasyonlar (71) üzerine olan olumlu etkisinin belirlenmesinin yanında bu amaçla kullanılan antifibrotik ilaçlara alternatif bir ajan geliştirilmeside hedeflenmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Materyal

Materyal olarak, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden temin edilen ağırlıkları 2-3 kg arasında değişen 18 adet Yeni Zelanda ırkı ergin dişi tavşan kullanılmıştır. Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri ve Etik Kurulunun resmi onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Denekler üzerinde yapılan her türlü uygulamada etik kurallar gözetilmiştir.

4.2. Deneysel Prosedür

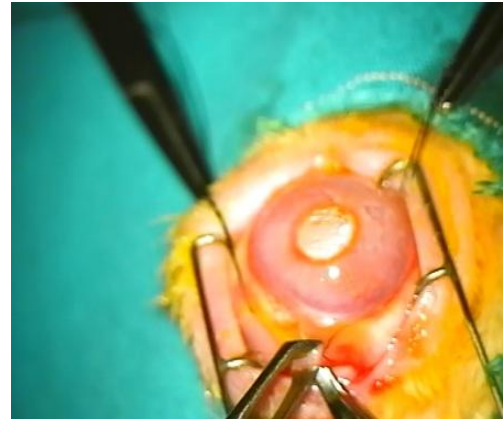
Çalışmaya başlamadan önce deneklerin Schiotz (Reister, Almanya) ve tonopen-vet (Reichert, ABD) kullanılarak normal GİB değerleri; Schirmer tear test (STT) (Tear Flo, Rose Stone Enterprises, Hindistan), fenol kırmızısı pamuk ipliği testi (FKGT) (Zone Quick; Menicon, Nagoya, Japonya) ve absorbent paper point testi (APPT) (Sure Dent Corporation, Kore) kullanılarak ise bazal gözyaşı miktarları kaydedilmiştir. Deneklerin çalışma öncesi kornea, konjunktiva ve anterior kameralarının klinik, oftalmoskop (Riester ri-former, Almanya) ile slit-lamp biyomikroskop (XL-1, Shin-Nippon, Japonya) altında değerlendirmeleri yapılmış, bu kısımların normal dijital video görüntüleri genel anestezi eşliğinde operasyon mikroskobu (OPMI 1-FR, Zeiss, Almanya) kullanılarak kaydedilmiştir. Ayrıca kameral açının gonio lens (Thorpe Four Mittor Gonio Laser Lens, Ocular Instruments, ABD) değerlendirmesi de yapılmıştır.

Deneklerin anestezisi İ.M. olarak 15 mg/kg ksilazin hidroklorid ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid verilerek sağlandı. Deneklerin sağ göz kapaklarının

çevresindeki kıllar tıraş edilip kirpikleri makasla kısaltıldı (Şekil 5). Göz kapakları kapalı halde iken gözün çevresi % 5 oranında seyreltilmiş povidone-iodine (% 10, Polyod, Drogan) solüsyonuna emdirilmiş pamukla dezenfekte edilerek operasyona hazır hale getirildi. Bu sırada göze giren antiseptik kalıntıları bol miktarda serum fizyolojikle yıkanarak uzaklaştırıldı. Bölge steril serviyetlerle sınırlandırıldıktan sonra göz kapakları spekülümle ayırt edildi (Şekil 5). Göz küresi, gözün dorsal ve ventralinde konjunktiva ve episklerasından geçirilen birer adet 5-0 ipek iplik (Doğan, Türkiye) ile tespit edildi (Şekil 6). M. rektus lateralis ve m. rektus dorsalis kaslarının arasındaki boşlukta limbus kaideli yaklaşık olarak 4x4 mm büyüklüğünde bir konjunktival flap oluşturularak sklera açığa çıkarıldı (Şekil 7 ve 8).



Şekil 5. Gözün operasyona hazır hale getirilip göz kapaklarının spekülümle ayırt edilmesi.



Şekil 6. Göze tespit dikişlerinin konulup konjunktival flapın oluşturulması.



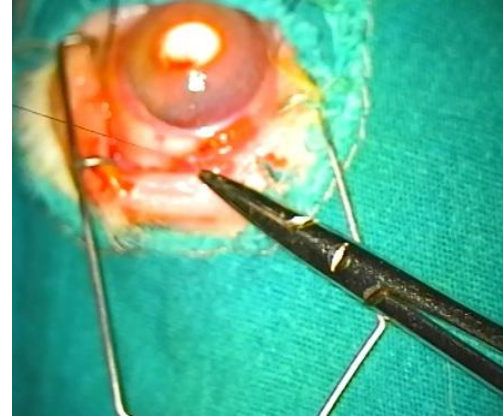
Şekil 7. Ön kameral açıya doğru bir skleral tünel oluşturulması. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu, 3 nolu denek.



Şekil 8. 22 numaralı iğnenin skleradan ön kameraya doğru geçirilişi görülmektedir. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu, 3 nolu denek.



Şekil 9. Tünelin son şekli. Mitomisin-C grubu, 2 nolu denek.



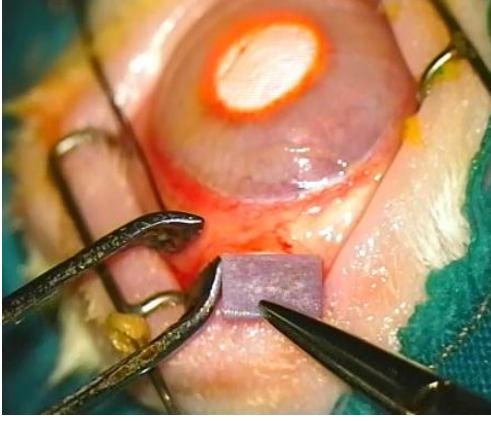
Şekil 10. Konjunktival flapın yerine dikilmesi. Mitomisin-C grubu, 2 nolu denek.

Sonra limbusa dikey olacak şekilde ve 1 mm gerisinden skleradan ön kameraya doğru 22 numaralı steril enjektör iğnesi ile girilerek bir tünel oluşturuldu (Şekil 7 ve 8). Tünelin skleraya bakan ağzı skleranın kalınlığının yarısına tekabül edecek şekilde genişletildi (Şekil 9). Oluşturulan tünelden ön

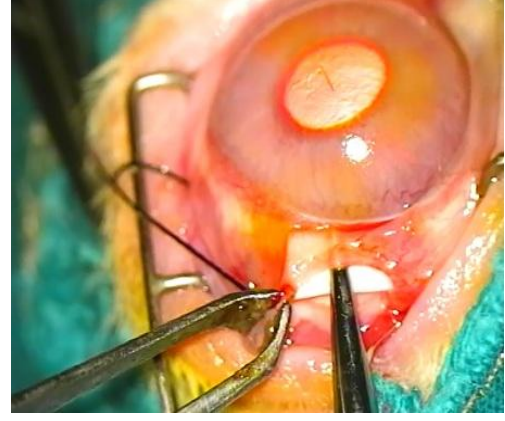
kameraya, bir miktar steril laktatlı ringer solüsyonu verilerek deliğin açık olup olmadığı kontrol edildi. Konjunktival flap 8-0 sentetik rezorbe olabilen bir iplikle (Surgicryl, SMI, Belgium) ayrı yatay U dikişi şeklinde dikilerek yerine tespit edildi (Şekil 10). Dikişlerin, ensizyon hattında sızıntıyı önleyip fonksiyonel blebin oluşmasını sağlayacak sıklıkta atılmasına özen gösterildi.

Denekler, konjunktival flap oluşum aşamasında rastgele olacak şekilde kontrol, MMC ve MMC+CsA olarak isimlendirilen altışarlı üç gruba ayrıldı. Kontrol grubu deneklere yukarıda belirtilen operasyon süreçlerinin dışında herhangi bir uygulama yapılmamıştır. MMC ve MMC+CsA grubu deneklerin skleral bölgesine, tünel oluşturulmadan önce MMC (0,4 mg/ml, Mitomycin-C, Kyowa, Japonya) uygulandı. Bu amaçla belirtilen bölgeye yaklaşık olarak 4x4 mm büyüklüğünde poröz nitelikte olan nitrosellüloz filtre kağıdı (Nitrocellulose/filter paper sandwich, Invitrogen, USA) yerleştirildi (Şekil 11-13). Bu kağıt, MMC solüsyonu ihtiva eden bir kaba daldırılıp iyice eminceye kadar bekletildi (Şekil 11). Sonra buradan alınıp tünelin oluşturulacağı skleral alan üzerine yerleştirilip üzeri konjunktival flapla örtüldü (Şekil 12 ve 13). Beş dakika bekletildikten sonra konjunktival flap kaldırılıp kağıt uzaklaştırıldı. Bölge serum fizyolojikle iyice yıkandıktan sonra yukarıda belirtilen skleral tünel oluşum aşamaları takip edilerek operasyon işlemi tamamlandı. Postoperatif olarak MMC+CsA grubu deneklerin sağ gözlerine bir ay süreyle %2'lik CsA ihtiva eden solüsyondan (Restasis, Abdi ibrahim) günde iki kez birer damla (0,1 ml) damlatıldı. Aynı süre boyunca kontrol ve MMC grubu deneklerin gözlerine günde iki kez birer damla serum fizyolojik uygulanmıştır. Ayrıca tüm grup deneklere bir

hafta boyunca günde 2 kez 1'er damla da topikal antibiyotik (Lomefloksasin, Okacin, Novartis) uygulaması yapılmıştır.



Şekil 11. Mitomisin-C emdirilmiş nitrosellüloz filtre kağıdının uygulama öncesi görünümü. Mitomisin-C grubundan 5 nolu denek.



Şekil 12. Nitrosellüloz filtre kağıdının konjunktival flap altına yerleştirilmesi. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 2 nolu denek.



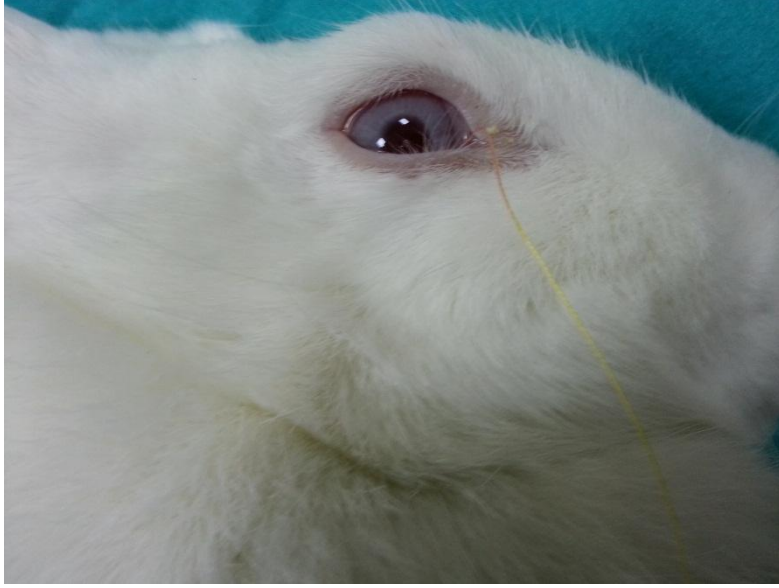
Şekil 13. Filtre kağıdının skleral tünel bölgesine yerleştirilmesi ve üzerinin konjunktival flapla örtülmesi.

Postoperatif olarak 35 gün süreyle takip edilen deneklerin operasyon öncesi (0. gün) ve sonrası 5., 10., 15., 20., 25. ve 35. gün gibi ölçüm zamanlarında (ÖZ) klinik ve oftalmoskop muayeneleri yapılmıştır. Muayenenin genellikle öğleden sonra ve aynı zaman diliminde yapılmasına özen gösterildi. Muayene

sırasında özellikle skleral tünel ve blebin varlığı ile blebin vaskülarizasyon (*avasküler*: blebin merkez ve çevresinde belirgin bir damarlaşma yok, *kısmi vasküler*: blebin merkezi avasküler çevresi ise vasküler, *vasküler*: merkez ve çevrede belirgin bir damarlaşma mevcut), yaygınlık (lokal veya diffuz) ve derinlik (sığ veya bombeli) gibi özellikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca operasyon sırasında açılma, aköz humör sızıntısı, bulbar konjunktiva ve korneada yangı, körlük (pupillar reflekse göre) ile kanama gibi durumlar saptanmaya çalışıldı (Tablo 1). Kornea ve konjunktivadaki subklinik lezyonlar, slit-lamp biyomikroskopun kobalt mavisi filtresi altında fluorescein boyası kullanılarak değerlendirildi. Çalışma süresince belirtilen ÖZ’de deneklerin bazal gözyaşı miktarları STT (Şekil 14), FKPT (Şekil 15) ve APPT (Şekil 16) ile GİB değerleri ise Schiotz (Şekil 17) ve tonopen-vet (Şekil 18) kullanılarak kaydedildi. Her ÖZ’de Schiotz ve tonopen-vet’le 4 ölçüm yapılarak ortalamaları kaydedilmiştir. Oluşturulan skleral tünelin kameral açıdaki açıklığı goniolensile değerlendirildi. Çalışma sonucunda tüm denekler intrakardiyak olarak lethal dozda %10’luk thiopental sodium (Pentothal sodium, Abbott) ile ötenazi edilip sağ gözleri enaküle edildi. Enakülasyon öncesi GFC yapılan kısım bir adet tespit dikişiyle belirlendi.



Şekil 14. Schirmer tear testi ile gözyaşı miktarı ölçümünün yapılması.



Şekil 15. Fenol kırmızısı pamuk ipliği testi ile gözyaşı üretim miktarı ölçümünün yapılması.



Şekil 16. Absorbent paper point testi ile gözyaşı üretim miktarı ölçümünün yapılması.



Şekil 17. Schiotz tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü yapılması.



Şekil 18.Tono-vet ile göz içi basıncı ölçümü yapılması.

4.3. Histopatolojik İşlemler

Alınan göz örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işleminden sonra rutin alkol ksilol serilerinden geçirilen dokular parafin bloklara alındı. Kalınlığı 5 μ olan kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin ve Masson Trichrome (Biostain UK) ile boyanarak ışık mikroskopunda (Nikon Ni-E, Japonya) incelendi. Kontrol, MMC ve MMC+CsA gruplarında goblet hücrelerinin yoğunluğu (her mikroskop sahasında 1-3 arası az +, 3-6 arası orta ++, 6 ve üzeri çok +++), selülarite ve kollagen yönünden yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

4.4. İstatistiksel Analiz

Veriler Microsoft Excel'e kaydedildikten sonra istatistiksel analiz planlaması yapıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 (Statistical package for the science for Window, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versiyonu kullanılmıştır. Her

verinin grup içi ve gruplar arası analizi ayrı ayrı yapılmıştır. Grup içi ve gruplar arasındaki farklar ANOVA’da Post Hock testi; farkın hangi grup, ölçüm aleti (Schiotz, tonopen), ölçüm materyali (STT, FKPT ve APPT) ve Z (0., 5., 10., 15., 20., 25. ve 35. gün) arasında olduğu ise Tukey ve Duncan testleri kullanılarak belirlenmiştir. Fark, $P < 0.005$ ile $P < 0.05$ ve %95 güven aralığında istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

5. BULGULAR

5.1. Kliniksel Değerlendirme

Çalışma süresince kontrol ve MMC+CsA gruplarından birer, MMC grubunda ise 2 olmak üzere 4 denek ölmüştür. Kontrol grubu denek 20., MMC grubu deneklerden birisi 5., diğeri ise 25.; MMC+CsA grubu denek ise 20. ÖZ'den sonra verilen anesteziye uyanamayarak ölmüşlerdir. Çalışma boyunca deneklerin hiçbirinde lokal veya sistemik enfeksiyon belirtisine rastlanmamıştır. Kontrol grubunda 2, MMC grubunda 1 deneğin 15. gündeki; yine MMC grubunda ise 3 deneğin 20. gündeki muayenelerinde hafif bir konjunktivitis saptanmıştır. Çalışma süresince hiçbir olguda enfeksiyon, bleb yırtığı, yara sızıntısı ve korneal lezyon, körlük ve kanama bulgularıyla karşılaşıl原因mamıştır. Bazı olgularda ilk muayeneden itibaren dikiş kalıntılara rastlanmıştır (Şekil 19). Bu kalıntıların tekrarlayan muayenelerde azaldığı, son iki muayenede ise hiçbir grupta görülmediği belirlenmiştir (Tablo 1).

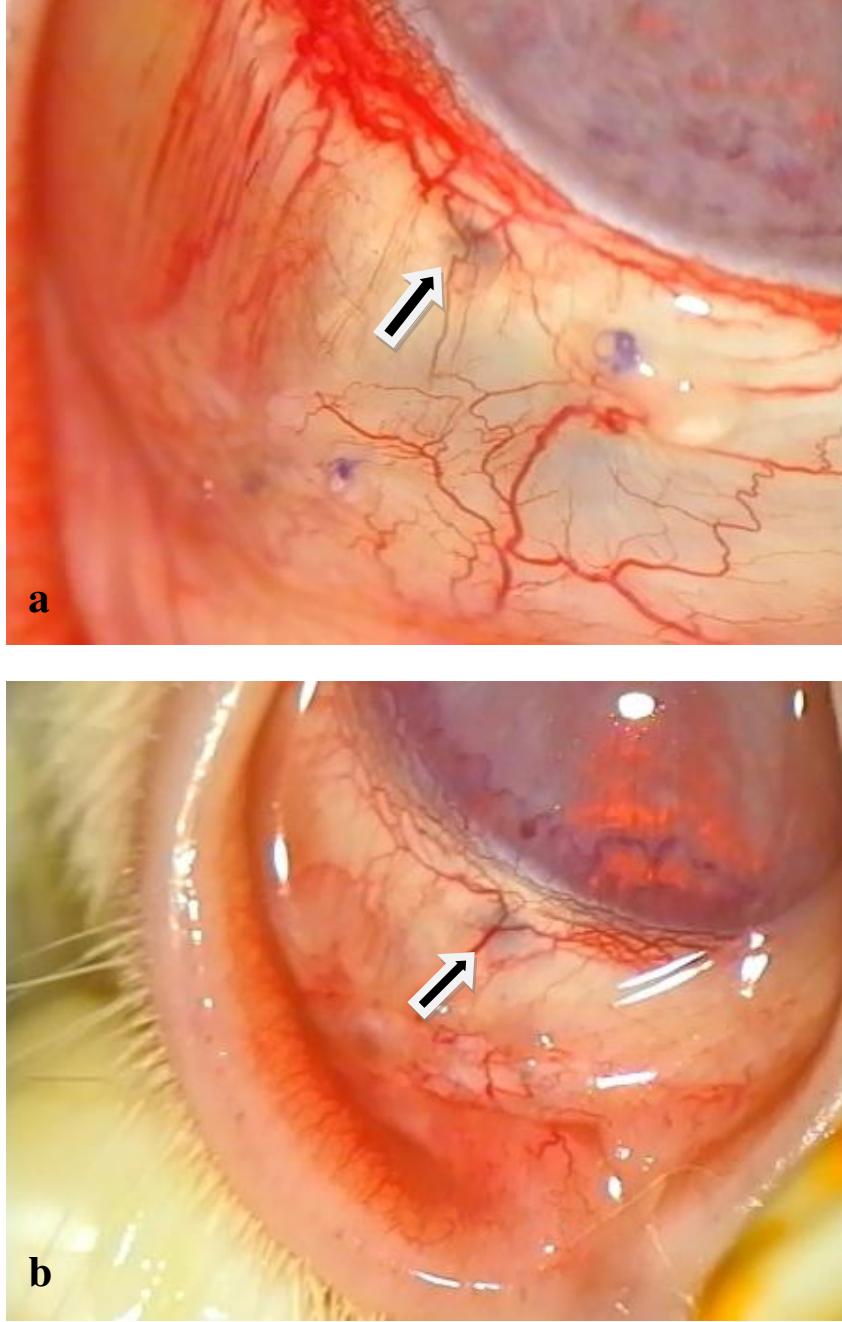
Yapılan ilk muayenede tünel ağzının kontrol (Şekil 19) ve MMC+CsA (Şekil 20) grubu deneklerin tamamında, MMC (Şekil 21) grubu deneklerin ise 5'inde belirgin olduğu, bu sayının çalışma sonuna doğru kontrol, MMC ve MMC+CsA gruplarında sırasıyla 3, 4 ve 5 olguya kadar düştüğü belirlenmiştir (Tablo 1). Kontrol grubuna ait bir deneğin 35. gündeki değerlendirmesi hariç (Şekil 22) diğer tüm grup deneklerde bleb olgusunun çalışma boyunca mevcut olduğu (Şekil 19-21, 23) saptanmıştır.

Çalışma süresince blebin özelliklerine göre gruplar arasındaki dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Bleb; vaskülarizasyon özelliği açısından incelendiğinde kontrol grubunda kısmi (Şekil 19b) veya tam vaskülarize (Şekil 19a) tiplerinin, MMC ve MMC+CsA gruplarında ise avaskülarize (Şekil 23, 24) veya kısmi vaskülarize (Şekil 25,26) tiplerinin yaygın olduğu görülmektedir. Her üç grupta blebin yaygın tipinin (Şekil 19a-b, 20, 21, 23, 25, 26) lokalizeye (Şekil 24); sıg tipinin (Şekil 19a, 20, 21, 25, 26) ise bombeliye (Şekil 19b, 23, 24) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Kontrol grubunda 2, MMC grubunda 1 deneğin 15. gündeki; yine MMC grubunda ise 3 deneğin 20. gündeki muayenelerinde hafif bir konjunktivitis saptanmıştır. Çalışma süresince hiçbir olguda enfeksiyon, bleb yırtığı, yara sızıntısı ve korneal lezyon, körlük ve kanama bulgularıyla karşılaşılmamıştır. Bazı olgularda ilk muayeneden itibaren dikiş kalıntılarına rastlanmıştır. Bu kalıntıların tekrarlayan muayenelerde azaldığı, son iki muayenede ise tüm gruplarda görülmediği belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmanın klinik ve oftalmoskop bulgularının grup ve ÖZ açısından değerlendirilmesi. DS: Denek Sayısı, TAV: Tünel ağzının varlığı, KV: Kısmi vasküler, MD: Mevcut Değil.

Grup	ÖZ	DS	TAV	Blebin varlığı ve özellikleri								Yangı		Korneal lezyon	Bleb yırtığı/yara sızıntısı	Dikiş kalıntıları
				MD	Mevcut							Aseptik	Septik			
					Avasküler	KV	Vasküler	Yaygın	Lokalize	Sığ	Bombeli					
K	5	6	6	-	-	1	5	4	2	4	2	-	-	-	-	4
	10	6	6	-	-	1	5	4	2	4	2	-	-	-	-	4
	15	6	3*	-	-	2	5	4	2	5	1	2	-	-	-	3
	20	6	4	-	-	3	4	4	2	5	1	-	-	-	-	1
	25	5	3	-	2	3	1	4	1	5	-	-	-	-	-	-
MMC	35	5	3	1	1	3	-	4	-	4	-	-	-	-	-	-
	5	6	5	-	2	2	2	3	3	3	3	-	-	-	-	4
	10	5	5	-	1	2	2	3	2	3	2	-	-	-	-	3
	15	5	4	-	1	2	-	3	2	3-1	2	1	-	-	-	2
	20	5	3	-	1	4	-	3	2	3-1	2	3	-	-	-	-
MMC+CsA	25	5	3	-	1	4	-	4	2	4-1	1	-	-	-	-	-
	35	4	4*	-	1	4	-	3	2	3-1	2	-	-	-	-	-
	5	6	6	-	2	4	-	4	2	4	2	-	-	-	-	2
	10	6	6	-	2	4	-	4	2	4	2	-	-	-	-	2
	15	6	6	-	3	3	1	4	2	4	2	-	-	-	-	1
	20	5	3	-	2	2	-	5	-	4	1	-	-	-	-	-
	25	5	4	-	4	1	-	5	-	4	1	-	-	-	-	-
	35	5	5	-	4	1	-	5	-	4	1	-	-	-	-	-

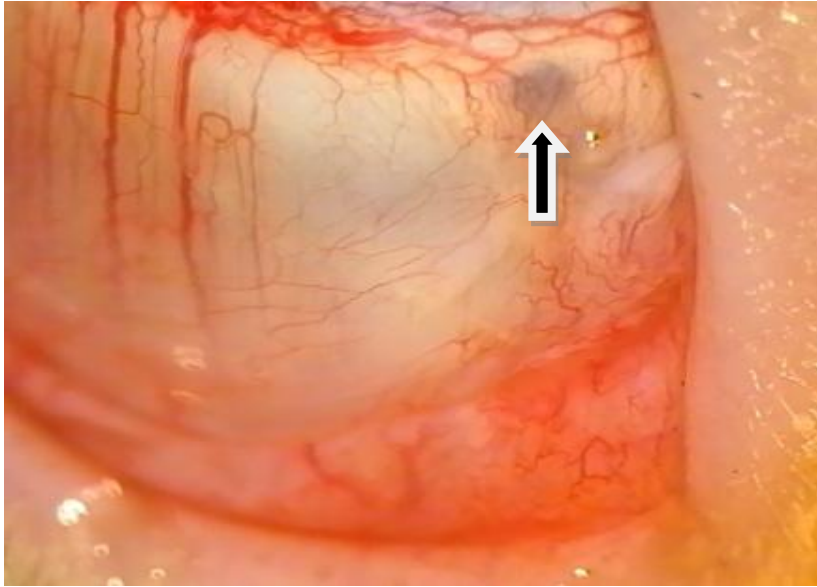
K(3*) bombeli ve dolgun yapı tünel ağzının görülmesini engellemiştir MMC(4*): Bombeli yapıdan dolayı görülmeyen tünel ağzı blebin incilmesi ve vaskülarizasyonunun azalmasıyla görülür hale gelmiştir.



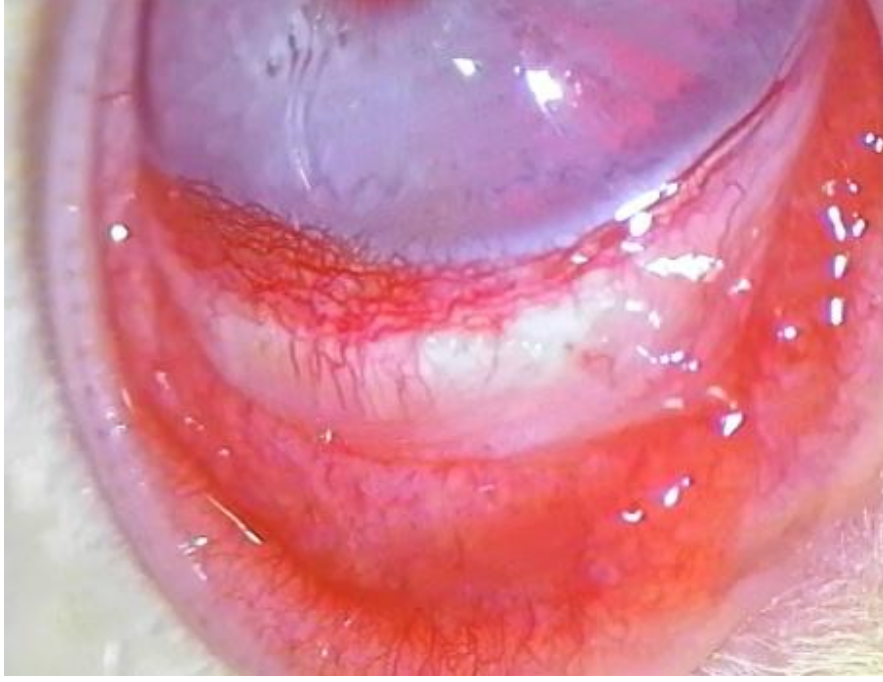
Şekil 19. Kontrol grubu (a; 3 nolu, b: 5 nolu) deneklerin 5. Gündeki operasyon mikroskobu görüntüleri. Tünel ağzı her iki denekte de belirgindir (ok). Konjunktivaya konulan dikişler (a) görülmektedir. Bleb yaygın (a, b), sık ve vaskülarize (a), bombeli ve kısmi vaskülarizedir (b).



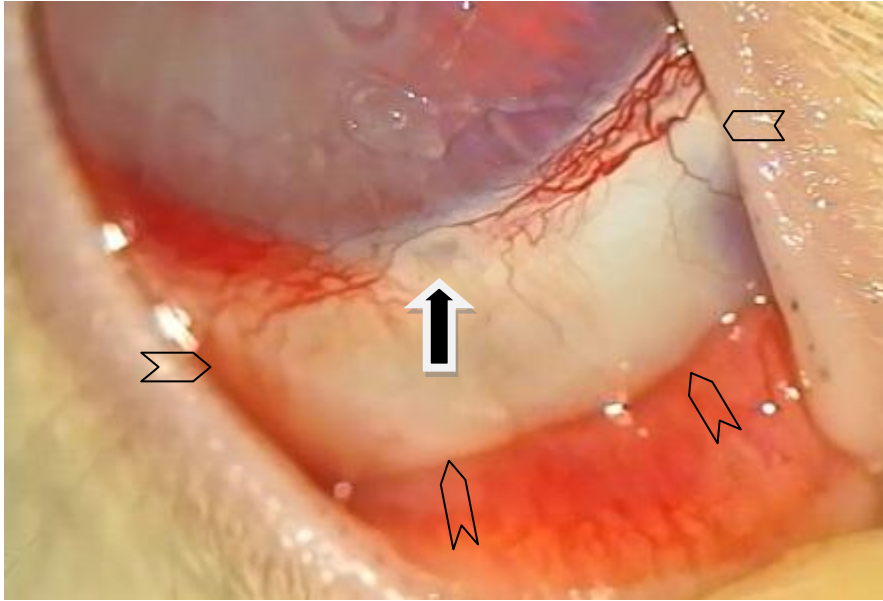
Şekil 20. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 2 nolu deneğin 25. günündeki operasyon mikroskobu görünümü. Skleral tünel ağzı (ok) açık; bleb yaygın, sığ ve kısmi vaskülarizedir.



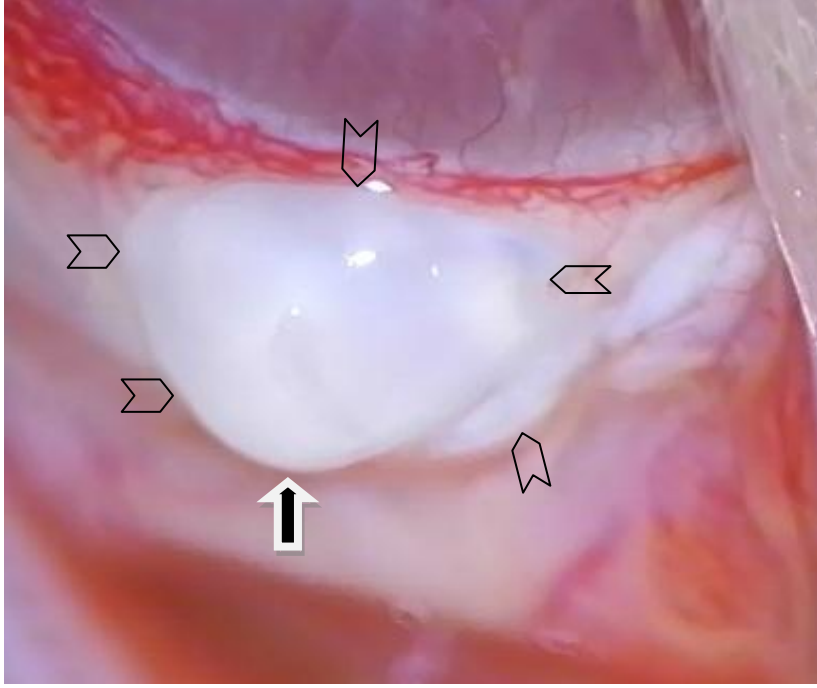
Şekil 21. Mitomisin-C grubundan (2 nolu) bir deneğin 15. günündeki operasyon mikroskobu görünümü. Skleral tünel ağzı (ok) açık; bleb yaygın, sığ ve kısmi vaskülarizedir.



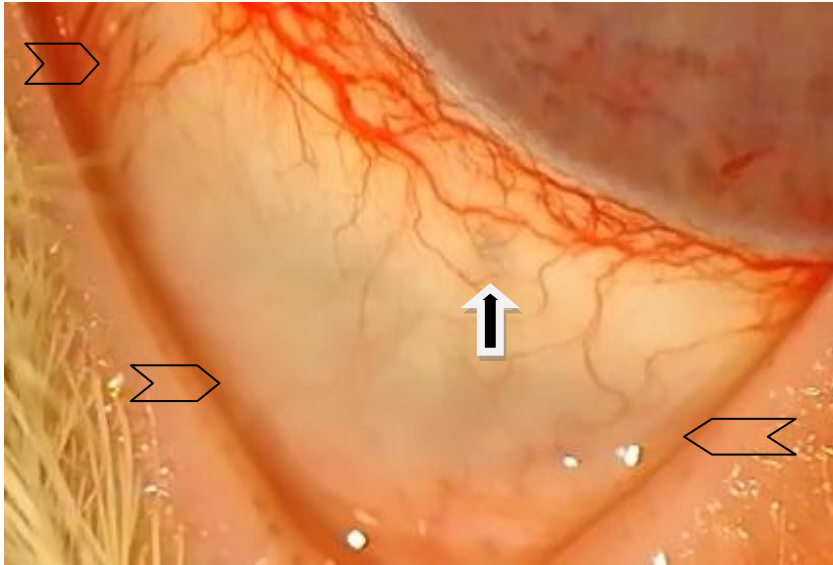
Şekil 22. Kontrol grubundan 1 nolu deneğin 35. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı görülmemektedir. Bleb çevresi vaskülarizedir.



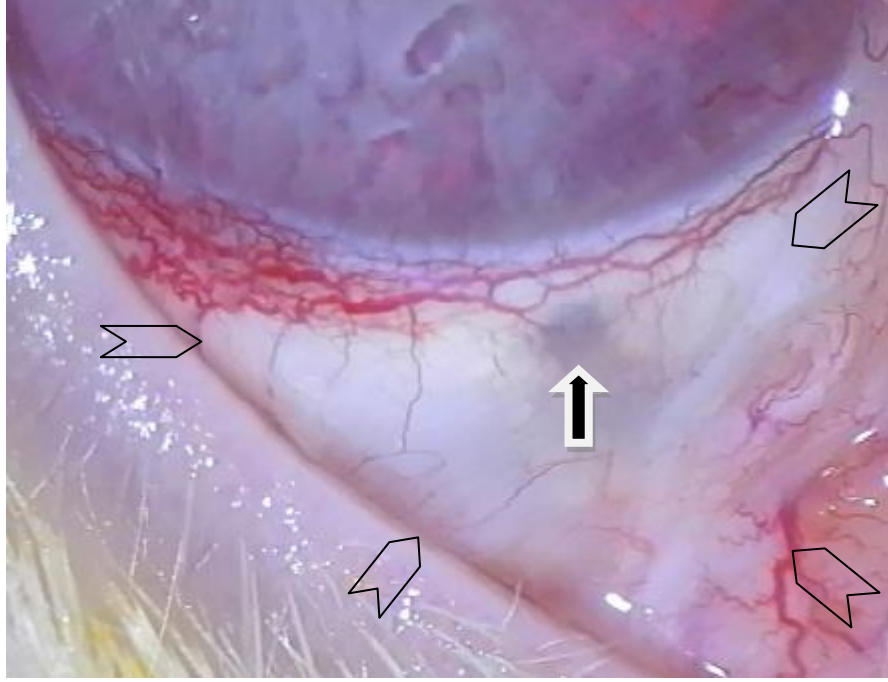
Şekil 23. Mitomisin-C grubundan 6 nolu deneğin 35. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) belirgin; bleb yaygın (ok başı), bombeli ve avaskülerizedir.



Şekil 24. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 4 nolu deneğin 20. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) kısmen görülmektedir. Bleb lokalize (ok başı), bombeli ve avaskülerizedir.



Şekil 25. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubundan 3 nolu deneğin 35. gündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) görülmektedir. Bleb yaygın (ok başı), sığ ve kısmi vaskülerizedir.



Şekil 26. Mitomisin-C grubundan 2 nolu deneğin 25. günündeki operasyon mikroskobu görünümü. Tünel ağzı (ok) belirgindir. Bleb yaygın (ok başı), sıg ve kısmı vaskülarizedir.

5.2. GİB

5.2.1. Kümülatif Değerlendirme

Çalışma süresince deneklerin sağ ve sol gözlerinden tonopen ve Schiotz tonometreleri ile elde edilen veriler birlikte ve ayrı ayrı değerlendirildiğinde aletler arası ve alete bağlı grup içi farkların önemli ($P < 0.00$) olduğu belirlenmiştir (Tablo 2, Şekil 27-29). Grupların sağ ve sol gözlerinden elde edilen veriler tonopen ve Schiotz açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde farkın kontrol grubunda önemsiz ($P > 0.05$), MMC ve MMC+CsA gruplarında ise önemli olduğu ($P < 0.05$) saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 29).

5.2.2. ÖZ Faktörüne Göre Değerlendirme

Kontrol grubunun tonopen ile yapılan ölçümlerinde, sağ ve sol göz verilerinin birlikte (Tablo 3) veya sağ göz verilerinin ayrı (Tablo 4) olarak yapılan değerlendirmelerinde GİB açısından ÖZ arasındaki farkın önemli ($P<0,005$) olduğu; ÖZ açısından yapılan ikili karşılaştırmadan belirtilen farkın 0 ile 5. ($P<0,005$), 10. ($P<0,005$), 15. ($P<0,005$), 20. ($P<0,05$) ve 25. ($P<0,005$) günler arasında olduğu, diğer ÖZ'ün kendi içinde yapılan değerlendirmesinde ise önemli bir farkın olmadığı ($P>0.05$) saptanmıştır (Tablo 3, 4, Şekil 30). Aynı grubun sol gözlerinin tonopen ile elde edilen GİB değerlerinde ($P>0.05$) fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Kontrol grubunun Schiotz ile yapılan ölçümlerinde her iki gözün verilerinin birlikte (Tablo 3) veya sol göz verilerinin ayrı (Tablo 5) olarak yapılan değerlendirmesinde ÖZ arasındaki farkın önemli olmadığı ($P>0.05$), sadece sağ göz verilerinin değerlendirmesinde ise önemli olduğu ($P<0.05$) belirlenmiştir. Belirlenen bu farkın 0-5. günler arasında olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4). Burada GİB'in başlangıca göre 5. gün ölçümünde belirgin bir şekilde azaldığı, sonra yükselmeye başladığı, 20. gün ölçümünde biraz düştüğü ve tekrar yükselmeye başladığı ancak çalışmanın sonunda başlangıç değerine henüz ulaşmadığı görülmektedir (Şekil 29).

MMC grubunda sağ ve sol göz verilerinin kümülatif olarak karşılaştırılmasında farkın tonopen ve Schiotz'de önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlenmiştir (Tablo 4). Sağ göz verilerinin ÖZ açısından değerlendirmesinde farkın tonopen ($P<0.005$) ve Schiotz'ün ($P<0,05$) herikisinde de anlamlı olduğu (Şekil 30, 31), bu farkın her iki alet için de 0-5., 0-15., 0-20., 0-25. günler arasında

olduğu görülmüştür (Tablo 4). Bu grubun sol göz GİB verileri ÖZ açısından değerlendirildiğinde Schiotz'e göre farkın önemli ($P>0.05$) olmadığı fakat tonopen'e göre ise 5-25. ve 20-35. günler arasında önemli ($P<0,005$) olduğu bulunmuştur (Tablo 5).

MMC+CsA grubunda sağ ve sol gözlerin kümülatif değerlerinin karşılaştırılmasında farkın tonopen ve Schiotz'de önemli olmadığı ($P>0.05$, Tablo 4) saptandı. Sağ göz verilerinin ÖZ açısından değerlendirmesinde ortaya çıkan farkın her iki alet ($P<0,005$, Şekil 30,31) için de anlamlı olduğu görülmüştür. Belirlenen farkın tonopen için 0-5., 0-10., 0-15., 0-20.ve 5-35.; Schiotz için ise 0-5., 0-10., 0-15.günler arasında önemli olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu grup deneklerin sol gözlerinin tonopen ve Schiotz ile belirlenen GİB değerlerinin ÖZ açısından değerlendirmesinde ise önemli bir fark ($P>0.05$) bulunmamıştır (Tablo 5).

5.2.3. Denek Faktörüne Göre Değerlendirme

Tonopen ve schiotz tonometrelerine ait sağ ve sol göz verileri total olarak deneklere göre değerlendirildiğinde grup içi denek değerleri arasında kontrol ve MMC gruplarında farkın ($P>0.05$) olmadığı, farkın kontrol ve MMC'de alet faktörü dikkate alınarak yapılan karşılaştırılmasında da saptanmadığı görülmüştür. MMC+CsA grubunda ise tonopen ve Schiotz ($P<0,05$) verilerinin birlikte ve tonopenin münferit değerlendirmesinde ($P<0,005$) fark saptanmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmada tonopen ve Schiotz için 2-4 ($P<0,05$), yalnızca tonopen verilerinin değerlendirmesinde ise 1-4 ($P<0.05$) nolu denekler arasındaki fark önemli bulunmuştur. Schiotz tonometre verilerinde bireysel farklılıkla ($P>0.05$) ilgili bir bulguyla karşılaşılmamıştır (Tablo 6).

Sadece sağ göz verileri üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmede kontrol grubunda gerek tonopen ve gerekse schiotz değerleri açısından herhangi bir bireysel farklılık ($P>0.05$) tespit edilmemiştir. Ancak MMC'nin tonopen ile ilişkili 1-2 ve 2-5, MMC+CsA'nın ise hem tonopen ile ilgili 3-5 ve hem de schiotz ilgili 2-4, 3-4 nolu bireylerin verileri arasında önemli fark ($P<0.05$) saptanmıştır (Tablo 7).

Benzer şekilde sol göz verileri kontrol, MMC ve MMC+CsA gruplarında denek faktörü açısından değerlendirildiğinde farkın kontrol grubunun 1-6 ($P<0.001$), 2-6 ($P<0,05$), 3-6 ($P<0,05$) ve 4-6 ($P<0,05$) nolu bireyleri arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

5.3. Gözyaşı Üretim Miktarı

5.3.1. Kümülatif Değerlendirme

Tüm grupların sağ ve sol göz STT verileri ÖZ açısından değerlendirildiğinde hiçbir grupta önemli bir fark ($P>0,05$) belirlenmemiştir. Bu gruplara APPT açısından bakıldığında sadece MMC+CsA'ya ait sağ göz verileri anlamlı ($P<0,05$) bulunmuştur. Tüm grupların sağ göz FKPT değerleri ÖZ açısından değerlendirildiğinde farkın MMC+CsA'da anlamsız ($P>0,05$) buna karşın kontrol ve MMC gruplarında ise anlamlı ($P<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Bu analize göre sol göz açısından tüm gruplar arasındaki fark önemli ($P>0,05$) bulunmuştur (Tablo 9).

Gözyaşı üretim miktarı ortalamalarına kullanılan testler açısından bakıldığında önemli farklılıkların ($P<0,001$) olduğu tespit edilmiştir. Birim

zamandaki gözyaşı miktarının en yüksekten en düşüğe FKPT, APPT ve STT şeklinde sıralandığı görülmektedir (Şekil 32, 33).

Tüm gruplara ait deneklerin STT, APPT ve FKPT verilerinin grup farkı gözetmeksizin sağ ve sol göz faktörleri açısından kümülatif olarak istatistiksel analizleri yapıldığında hiçbir testte gözler arasında fark ($P>0,05$) belirlenmemiştir. Bu durumun testlerin grup farkı dikkate alındığı zaman da değişmediği anlaşılmıştır. Buna karşın veriler kullanılan test faktörleri açısından değerlendirildiğinde aynı göze ait test sonuçları arasında oldukça anlamlı bir farkın olduğu ($P<0,001$) görülmüştür (Tablo 10).

5.3.2. ÖZ Faktörüne Göre Değerlendirme

Deneklerin sağ ve sol gözlerinin gözyaşı ölçüm testlerinin sonuçları ÖZ faktörü açısından değerlendirildiğinde kontrol grubuna ait STT ve FKPT, MMC grubuna ait APPT ve FKPT, MMC+CsA grubuna ait tüm test sonuçlarının kendi içinde yapılan karşılaştırmasında belirgin bir fark ($P< 0,001$) saptanmıştır (Tablo 11).

Deneklerin sadece sağ gözlerine ait olan gözyaşı üretim miktarı test sonuçlarının ÖZ faktörü yönünden değerlendirilmesinde kontrol grubuna ait FKPT, MMC grubuna ait APPT ve FKPT'nin test sonuçlarının kendi içinde yapılan karşılaştırmasında fark ($P<0,005$) belirlenirken MMC+CsA grubuna ait test sonuçlarında anlamlı bir fark ($P>0,05$) saptanmamıştır. Fark belirlenen grupların ÖZ'leri arasında yapılan ikili karşılaştırmada kontrol grubunun FKPT'sinin 0-25., 5-15., 5-20. ($P<0,05$), 5-25., 10-15., 10-20., 10-25. ($P<0,005$) ve 25-35. ($P<0,05$), MMC'nin APPT'sinin 0-25., 5-20. ($P<0,05$) ve 5-

25.($P<0,005$), aynı grubun FKPT'sinin ise 0-5., 5-20., 5-25. ($P<0,05$) ÖZ'leri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 12).

Deneklerin sol gözlerine ait gözyaşı üretim miktarı testlerinin sonuçları ÖZ faktörü açısından değerlendirildiğinde kontrol, MMC ($P<0,005$) ve MMC+CsA ($P<0,05$) gruplarına ait FKPT sonuçlarının kendi içinde yapılan karşılaştırmasında fark belirlenmiştir. MMC+CsA grubunun genel karşılaştırmasında zaman aralıkları arasında fark saptanmasına rağmen ikili testte bu farkın hangi zaman aralıklarında olduğu belirlenememiştir (Tablo 13).

5.3.3. Denek Faktörüne Göre Değerlendirme

Sağ ve sol göz verileri göz yaşı ölçüm testleri açısından kümülatif olarak değerlendirildiğinde farkın ($P< 0,05$) kontrol ve MMC+CsA gruplarına ait deneklerin STT sonuçlarında olduğu saptanmıştır. Belirtilen gruplara ait deneklerin ikili karşılaştırmasında saptanan farkın kontrol grubunun 1-4 ($P<0,001$), MMC+CsA grubunun ise 2-4 ($P<0,05$) ve 4-5 ($P<0,05$) nolu denekleri arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo 14).

Sağ gözün gözyaşı ölçüm testlerinin sonuçları denek faktörü açısından değerlendirildiğinde sadece kontrol grubuna ait deneklerin STT sonuçlarında önemli bir farkın ($P>0,05$) olduğu, bu farkın 1-4, 1-5 ve 1-6 nolu denekler arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo 15).

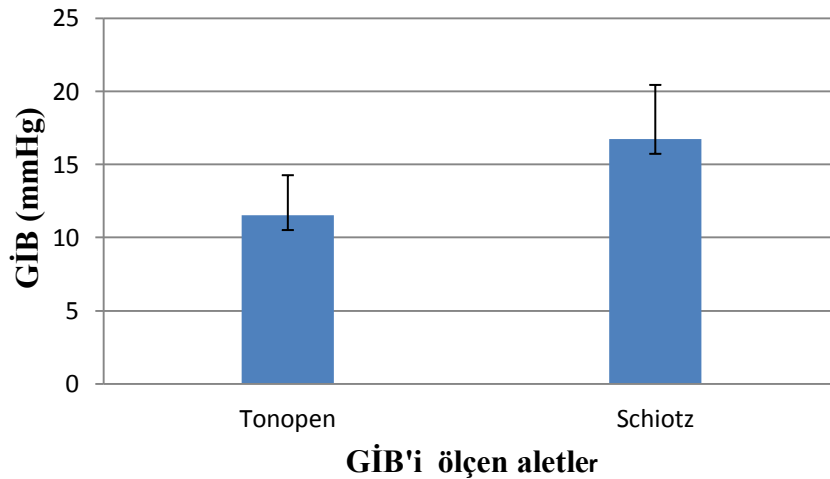
Deneklerin sol gözlerine ait gözyaşı ölçüm testlerinin sonuçları kullanılan denek faktörü açısından değerlendirildiğinde MMC ve MMC+CsA gruplarının STT sonuçlarında anlamlı bir değişikliğin ($P<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Gruplara ait denekler kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında saptanan farkın

birinci grubun 3-4. ile 3-5.; ikinci grubun ise 1-4. ve 2-4. denekleri arasında olduğu görülmüştür (Tablo 16).

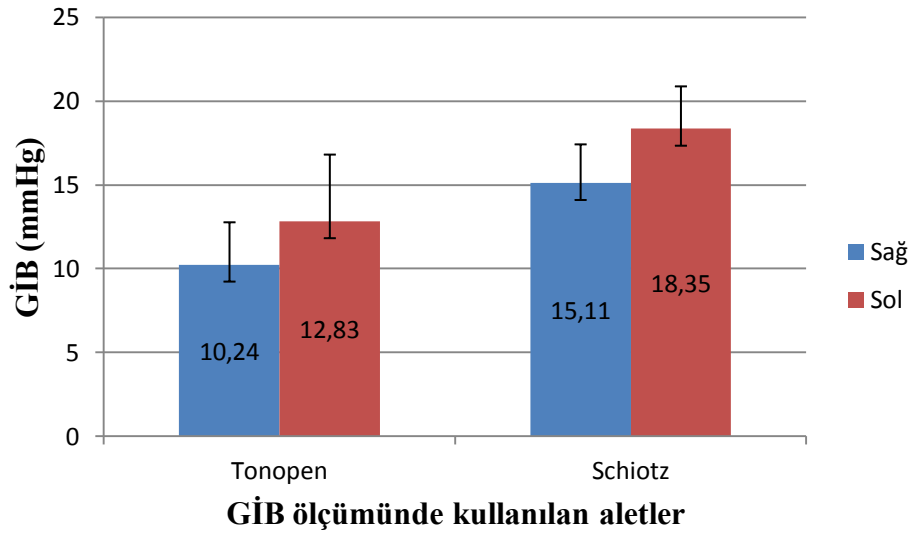
5.4. Histopatolojik Bulgular

Çalışmada kullanılan gruplar, selülarite ve kollagen yoğunluğu yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubundaki yoğunluğun MMC ve MMC+CsA gruplarına göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu gruplarla kıyaslandığında kontrol grubu deneklerin subkonjunktival alanlarında hipersellüler fibrotik doku artışı, goblet hücre yoğunluğu ve hafif yangısal reaksiyon tespit edilmiştir (Tablo 17, Şekil 34a-b).

MMC ve MMC+CsA gruplarında goblet hücreleri kontrol grubuna göre oldukça az olmakla birlikte deney grubunu oluşturan bu iki grup arasında goblet hücrelerinin yoğunluğu açısından belirgin bir fark ($P>0,05$) görülmemiştir. Aynı şekilde selülarite ve kollagen birikimi yönünden de aralarında anlamlı bir fark ($P>0,05$) bulunamamıştır (Tablo17, Şekil 35a-b, 36a-b).



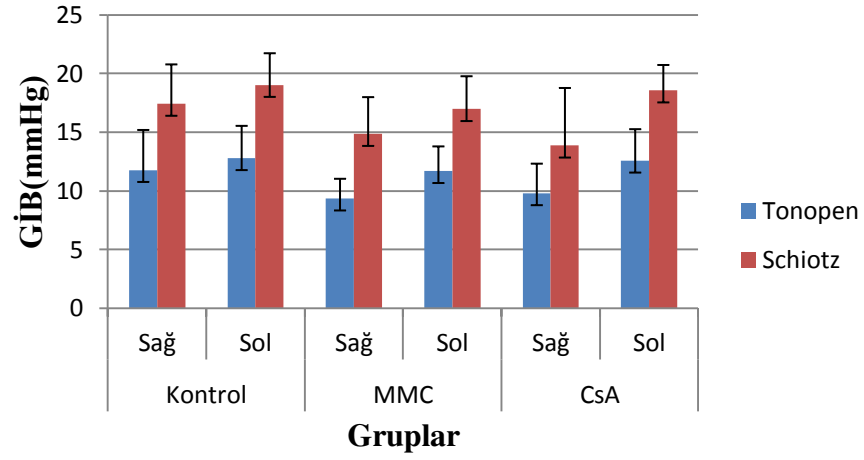
Şekil 27. Çalışma boyunca Schiotz ve tonopen-vet ile saptanan kümülatif göz içi basıncı değerlerinin sütun grafikteki görünümü.



Şekil 28. Çalışma boyunca Schiötz ve tonopen-vet ile saptanan kümülatif sağ ve sol göz içi basıncı değerlerinin sütun grafikteki görünümü.

Tablo 2. Deneklerin sağ ve sol gözlerinden iki farklı tonometre ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel test sonuçları.

Grup	Gözler	Tonopen			Schiötz			P
		X±SD	Min	Max	X±SD	Min	Max	
Kontrol	Sağ	11,78±3,43	7,00	22,00	17,42±3,38	11,00	26,00	0,000
	Sol	12,79±2,77	7,00	20,50	19,03±2,72	13,00	26,00	0,000
	P	0,467			0,095			
MMC	Sağ	9,35±1,70	5,50	14,25	14,85±3,16	7,00	21,00	0,000
	Sol	11,69±2,12	7,50	17,25	16,97±2,82	10,00	23,00	0,000
	P	0,001			0,003			
MMC+CsA	Sağ	9,80±2,54	5,00	14,25	13,86±4,93	5,00	21,00	0,000
	Sol	12,58±2,70	7,50	21,50	18,56±2,19	11,00	26,00	0,000
	P	0,002			0,000			



Şekil 29. Kontrol, Mitomisin-C ve Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu deneklerin sağ ve sol gözlerinden çalışma boyunca tonopen-vet ve Schiotz tonometreleri ile elde edilen toplam göz içi basıncı değerlerinin sütun grafikteki görünümü.

Tablo 3. Tüm grup deneklerin sağ ve sol gözlerinden iki farklı tonometre ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin ölçüm zamanı faktörü açısından değerlendirilmesi.

Grup	ÖZ	Tonopen			Schiotz		
		X±SD	Min	Max	X±SD	Min	Max
Kontrol	0	15,34±2,06 ^a	11,75	18,75	18,89±3,34 ^a	14,00	26,00
	5	11,11±2,47 ^b	8,00	16,25	16,79±3,31 ^b	11,00	25,00
	10	11,18±1,88 ^b	8,00	14,20	18,31±3,86	11,00	26,00
	15	11,31±2,31 ^b	8,00	15,50	19,20±3,30	15,00	26,00
	20	12,27±3,01 ^b	9,50	20,50	18,63±1,61	16,00	21,00
	25	11,40±1,87 ^b	7,00	13,50	17,20±2,78	11,00	21,00
	35	13,05±2,55	9,50	18,00	18,22±3,16	11,00	26,00
MMC	0	11,90±1,65	9,25	14,25	17,88±1,67	14,00	19,00
	5	8,12±2,85	5,50	12,75	15,83±3,46	9,00	21,00
	10	10,73±2,57	7,25	14,75	14,80±4,21	10,00	23,00
	15	9,93±2,10	6,50	14,00	14,60±2,17	11,00	19,00
	20	10,33±2,28	6,50	12,75	15,70±2,71	12,00	19,00
	25	11,98±2,87	8,25	17,25	15,30±2,41	11,00	19,00
	35	11,93±1,55	9,20	13,75	16,88±3,04	12,00	20,00
MMC+CsA	0	13,08±1,83 ^a	9,75	15,50	18,92±0,90	17,00	20,00
	5	9,38±2,64 ^b	5,50	14,50	13,75±5,51	5,00	19,00
	10	10,48±2,62	5,25	14,00	16,00±6,03	6,00	26,00
	15	11,17±4,36	5,25	21,50	15,17±4,78	5,50	21,00
	20	11,28±3,65	5,00	16,50	15,45±3,53	7,50	19,00
	25	12,28±2,80	6,25	16,25	15,90±3,48	7,00	19,00
	35	12,53±1,82	9,75	15,25	16,80±2,78	11,00	21,00

Kontrol-tonopen: 0-5, 1-10, 1-15, 1-25 P<0,005, 1-20 P<0,05.

Kontrol-Schiotz: 0-5 P<0.05.

Tablo 4. Çalışmada kullanılan deneklerin sağ gözlerinden iki farklı tonometre ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin ölçüm zamanı faktörü açısından istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

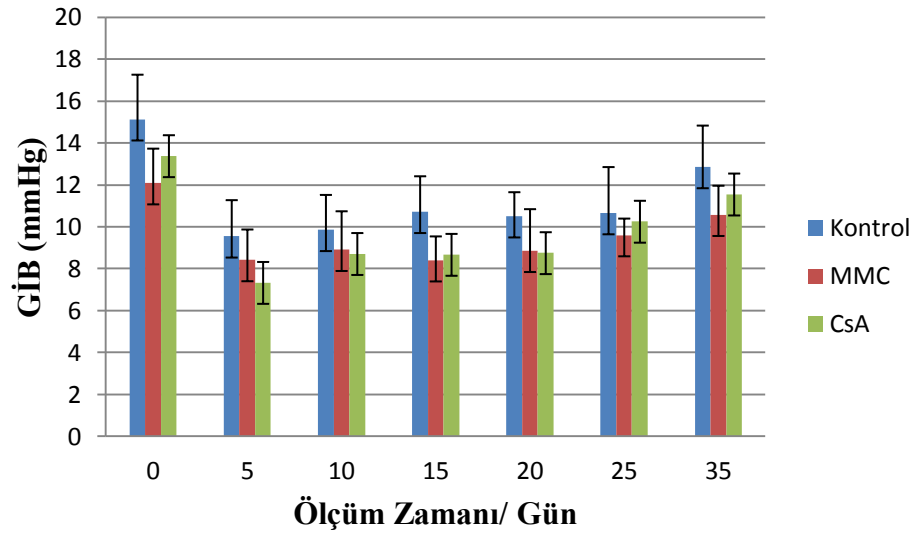
Gruplar	ÖZ	Tonopen			Schiotz		
		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
Kontrol	0	15,13±2,14 ^a	11,75	17,50	20,50±3,24 ^a	16,25	24,75
	5	9,54±1,74 ^b	8,00	12,75	15,00±3,29 ^b	11,00	18,00
	10	9,85±1,68 ^b	8,00	11,75	15,67±3,20	11,00	21,00
	15	10,71±1,71 ^b	8,75	13,25	16,67±2,25	14,00	19,00
	20	10,50±1,16 ^b	9,50	12,50	16,50±1,97	15,00	20,00
	25	10,65±2,21 ^b	7,00	13,00	18,60±2,07	15,00	20,00
MMC	35	12,85±1,99	10,25	15,50	19,40±4,51	14,00	26,00
	0	12,08±1,66 ^a	9,75	14,25	18,42±1,20 ^a	16,00	19,00
	5	8,41±1,47 ^b	5,50	9,50	12,80±2,59 ^b	9,00	17,00
	10	8,90±1,85 ^b	7,25	12,00	13,83±2,93 ^b	10,00	17,00
	15	8,40±1,15 ^b	6,50	9,50	13,60±2,07 ^b	11,00	16,00
	20	8,85±2,00 ^b	6,50	11,75	13,60±1,52 ^b	12,00	16,00
MMC+CSA	25	9,60±0,80 ^b	8,25	10,25	14,60±2,70 ^b	11,00	18,00
	35	10,57±1,40	9,20	12,00	15,50±2,89	12,00	19,00
	0	13,38±2,02 ^{ac}	9,75	15,50	19,00±0,89 ^a	18,00	20,00
	5	7,33±1,69 ^b	5,50	9,50	9,17±3,92 ^b	5,00	13,00
	10	8,71±2,15 ^{bc}	5,25	11,00	11,00±3,69 ^b	6,00	14,00
	15	8,67±2,07 ^{bc}	5,25	11,00	11,33±3,66	5,50	15,00
	20	8,75±2,29 ^{bc}	5,00	11,25	13,10±3,61	7,50	17,00
	25	10,25±2,42	6,25	12,25	14,00±4,12	7,00	17,00
	35	11,55±1,61 ^c	9,75	13,50	15,00±2,55	11,00	17,00

Kontrol-tonopen: 0-5, 1-10, 1-15, 1-25 P<0,005, 1-20 P<0,05. **Kontrol-Schiotz:** 0-5 P<0,05; **MMC-tonopen:** 0-5, 0-15, 0-20, 0-25 P<0,005, **MMC-Schiotz:** 0-5, 0-15, 0-20, 0-25 P<0,005; **MMC+CsA-tonopen:** 0-5, 0-10, 0-15, 0-20, 5-35 P<0,005; **MMC+CsA-Schiotz:** 0-5, 0-10, 0-15 P<0,005.

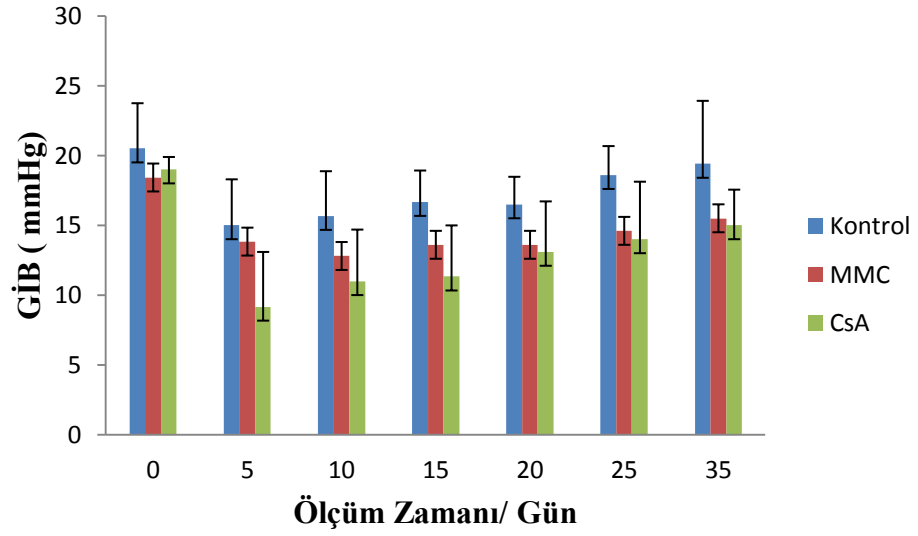
Tablo 5. Çalışma süresince tüm grup deneklerin sol gözlerinden tonopen ve Schiötz tonometreleri ile elde edilen göz içi basıncı verilerinin ölçüm zamanı faktörü açısından değerlendirilmesi.

Gruplar	ÖZ	Tonopen			Schiötz		
		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
Kontrol	0	14,35±2,85	11,00	18,75	19,55±3,41	16,00	26,00
	5	11,13±3,14	7,00	16,25	19,00±4,60	13,00	26,00
	10	12,62±1,48	10,50	14,25	18,00±2,45	15,00	21,00
	15	11,92±2,81	8,00	15,50	20,00±1,67	17,00	21,00
	20	13,92±3,34	11,75	20,50	18,83±3,25	16,00	25,00
	25	11,80±0,99	10,50	13,25	19,00±1,41	17,00	21,00
	35	14,15±3,35	9,50	18,00	18,80±1,10	17,00	20,00
MMC	0	9,88±1,33 ^{acd}	7,75	11,50	17,33±1,99	14,00	19,00
	5	10,04±1,47 ^{ac}	7,50	12,00	17,17±3,71	12,00	21,00
	10	12,55±1,76	10,00	14,75	16,80±4,82	10,00	23,00
	15	10,85±2,02	8,75	14,00	15,60±1,95	14,00	19,00
	20	12,19±0,52 ^{ad}	11,75	12,75	17,80±1,79	15,00	19,00
	25	14,35±1,94 ^{bd}	12,25	17,25	16,00±2,12	14,00	19,00
	35	13,06±0,80 ^{bc}	12,25	13,75	18,25±2,87	14,00	20,00
MMC+CSA	0	10,63±1,69	7,50	12,50	18,17±1,83	15,00	20,00
	5	10,58±0,72	9,50	11,25	18,33±1,03	17,00	19,00
	10	12,25±1,72	9,25	14,00	21,00±2,53	19,00	26,00
	15	13,67±4,75	8,50	21,50	19,00±1,26	17,00	21,00
	20	13,80±2,95	8,75	16,50	17,80±1,10	17,00	19,00
	25	14,30±1,23	13,25	16,25	17,80±1,10	17,00	19,00
	35	13,50±1,57	12,00	15,25	17,40±3,85	11,00	21,00

Sol MMC-tonopen: 0-30, 0-35, 5-30, 20-30 P<0,005.



Şekil 30. Tonopen-vet ile elde edilen sağ göz göz içi basıncı verilerinin gruplarda ölçüm zamanına göre gösterdiği değişiklikler.



Şekil 31. Schiotz tonometresi ile elde edilen sağ göz göz içi basıncı verilerinin gruplarda ölçüm zamanına göre gösterdiği değişiklikler.

Tablo 6. Çalışmanın sağ ve sol göz göz içi basıncı verilerinin denek faktörü açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Gruplar	Denekler	Tonopen			Schiotz		
		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
Kontrol	1	10,84±2,40	8,00	16,00	19,90±3,30	16,00	26,00
	2	11,38±1,90	7,00	14,00	16,79±4,20	11,00	26,00
	3	11,85±2,01	8,50	14,75	17,00±3,16	11,00	21,00
	4	12,89±2,97	9,00	18,00	18,17±2,44	14,00	21,00
	5	12,95±1,70	10,25	17,00	18,00±2,98	15,00	25,00
	6	13,75±4,17	8,75	20,50	18,60±1,78	15,00	21,00
MMC	1	10,17±2,66	5,50	13,50	15,50±1,24	15,50	1,24
	2	9,37±26,94	9,20	12,75	16,96±2,75	16,96	2,75
	3	9,69±0,88	8,75	10,75	18,25±2,10	18,25	2,10
	4	11,05±1,82	8,75	13,75	16,29±2,73	16,29	2,73
	5	10,27±2,98	6,50	17,25	14,36±3,25	14,36	3,25
	6	11,05±1,78	8,75	13,75	15,57±3,88	15,57	3,88
MMC+CsA	1	12,93±3,22 ^a	8,50	21,50	16,64±2,41	12,00	21,00
	2	12,07±2,09	9,50	15,25	17,93±3,17	13,00	26,00
	3	11,88±2,15	8,50	14,75	16,86±2,41	13,00	21,00
	4	9,71±2,98 ^b	5,00	15,00	13,71±5,94	5,50	20,00
	5	8,53±2,81	5,25	13,00	14,25±5,92	5,00	19,00
	6	12,11±3,46	6,00	16,50	15,82±4,91	5,00	21,00

MMC+CsA-tonopen: 1-4 (P<0.05).

Tablo 7. Çalışmanın sağ göz göz içi basıncı verilerinin denek faktörü açısından istatistiksel değerlendirmesi.

Grup	Denekler	Tonopen			Schiotz		
Kontrol		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
	1	10,43±2,73	8,00	16,00	17,64±3,42	14,00	22,50
	2	10,54±2,34	7,00	14,00	15,14±2,48	11,00	19,00
	3	10,83±2,10	8,50	14,25	18,64±4,92	11,00	26,00
	4	12,57±2,95	9,00	17,50	18,68±3,27	15,00	24,75
	5	12,86±2,10	10,25	17,00	18,32±1,65	16,00	20,00
	6	10,45±2,36	8,75	14,25	15,40±2,70	11,00	18,00
MMC	1	8,17±2,31 ^a	5,50	11,75	15,17±1,17	14,00	17,00
	2	11,24±1,79 ^b	9,20	14,25	15,43±2,07	13,00	19,00
	3	9,75±1,41	8,75	10,75	17,25±1,77	16,00	18,50
	4	9,71±1,64	8,75	13,00	15,71±3,09	12,00	19,00
	5	8,24±1,10 ^a	6,50	9,75	13,43±3,31	10,00	19,00
	6	10,04±1,45	8,75	13,00	13,00±3,21	9,00	19,00
MMC+CsA	1	10,93±2,07	8,50	14,25	15,00±1,83	12,00	18,00
	2	10,68±1,57	9,50	14,00	15,86±2,19 ^a	13,00	19,00
	3	11,14±1,98 ^a	8,50	14,25	15,43±2,23 ^a	13,00	19,00
	4	7,89±2,64	5,00	12,50	9,14±5,10 ^b	5,50	20,00
	5	6,56±2,15 ^b	5,25	9,75	10,00±5,72	5,00	18,00
	6	10,07±3,40	6,00	15,50	12,21±4,62	5,00	20,00

MMC-tonopen, MMC+CsA-tonopen, MMC+CsA-Schiotz: P<0.05.

Tablo 8. Çalışmanın sol göz göz içi basıncı verilerinin denek faktörü açısından değerlendirmesi.

Gruplar	Denekler	Tonopen			Schiotz		
		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
Kontrol	1	11,26±2,17 ^a	8,00	15,00	20,14±2,97 ^a	17,00	26,00
	2	11,43±2,12 ^a	7,00	13,25	18,43±3,36 ^a	15,00	25,00
	3	12,88±1,39 ^a	10,75	14,75	17,97±2,81 ^a	13,00	21,00
	4	12,07±3,07 ^a	9,00	18,00	19,43±3,64 ^a	15,00	26,00
	5	13,32±1,80	11,00	16,25	19,21±1,41	17,00	21,00
	6	17,04±2,55 ^b	14,20	20,50	19,00±1,41 ^b	17,00	21,00
	Toplam	12,79±2,77	7,00	20,50	19,03±2,72	13,00	26,00
MMC	1	12,17±0,80	11,25	13,50	15,83±1,33	14,00	17,00
	2	12,25±2,20	9,75	15,25	18,50±2,57	15,00	23,00
	3	9,63±0,53	9,25	10,00	19,25±2,47	17,50	21,00
	4	10,43±2,61	7,50	13,75	16,86±2,41	14,00	20,00
	5	12,63±2,73	10,00	17,25	14,71±3,35	10,00	19,00
	6	11,79±1,52	9,50	13,75	18,14±2,61	14,00	21,00
	Toplam	11,69±2,12	7,50	17,25	16,97±2,82	10,00	23,00
MMC+CsA	1	13,64±3,88	9,50	21,50	18,29±1,70	17,00	21,00
	2	13,46±1,58	10,50	15,25	20,00±2,65	19,00	26,00
	3	12,18±2,05	8,75	14,75	17,43±3,26	11,00	21,00
	4	11,54±2,13	9,00	15,00	18,29±1,25	17,00	20,00
	5	9,75±2,40	7,50	13,00	17,50±1,91	15,00	19,00
	6	13,71±2,53	10,75	16,50	19,43±0,79	19,00	21,00
	Toplam	12,58±2,70	7,50	21,50	18,56±2,19	11,00	26,00

Kontrol-tonopen, Kontrol-Schiotz: 1-6 P<0.001, 2-6, 3-6, 4-6 P<0,05.

Tablo 9. Çalışmada kullanılan deneklerden üç farklı testle belirlenen sağ-sol göz gözyaşı üretim miktarlarının grup ve ölçüm zamanı faktörleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Test	Grup	Göz	ÖLÇÜM ZAMANLARI							
			0	5	10	15	20	25	35	P
STT	Kontrol	Sağ	4,50±2,00	3,83±0,93	3,33±1,21	4,00±1,26	4,33±0,82	5,20±1,30	4,40±1,52	0,380
		Sol	4,50±2,40	3,42±0,66	4,17±0,75	4,83±1,94	4,00±0,89	5,40±1,14	4,80±1,79	0,390
	MMC	Sağ	4,22±1,11	4,08±1,02	4,20±1,30	4,60±1,52	5,60±1,34	5,60±0,89	3,75±0,50	0,094
		Sol	3,58±0,80	4,92±1,91	3,80±1,10	4,40±1,34	4,20±0,84	4,60±0,89	4,00±0,00	0,511
	MMC+CsA	Sağ	4,28±0,92	5,00±1,67	5,67±1,37	4,17±1,17	5,40±1,14	6,20±1,30	4,60±0,55	0,081
		Sol	4,00±0,89	5,50±1,87	5,00±0,63	4,67±1,75	5,00±0,71	5,80±1,64	4,80±1,30	0,414
APPT	Kontrol	Sağ	9,50±1,52	9,75±1,25	10,00±2,45	8,67±1,51	10,00±0,89	9,80±1,10	9,60±2,30	0,386
		Sol	9,25±2,14	9,58±2,42	9,33±2,07	10,33±1,51	10,50±1,05	12,80±3,49	10,60±2,07	0,162
	MMC	Sağ	9,25±0,76	8,67±1,21	9,40±0,55	9,40±2,30	11,80±1,79	12,20±0,84	10,50±1,73	0,322
		Sol	10,00±1,41	11,17±2,56	10,20±2,17	11,20±1,64	11,80±1,10	10,40±0,89	9,75±1,89	0,514
	MMC+CsA	Sağ	9,92±1,20	8,67±1,37	9,50±1,05	9,83±2,32	11,20±0,84	11,40±0,55	9,60±1,52	0,037
		Sol	9,42±2,25	9,83±2,32	9,50±1,38	9,50±1,76	11,00±1,22	10,60±1,14	10,20±1,10	0,654
FKPT	Kontrol	Sağ	26,83±5,15	24,92±1,43	23,33±2,66	30,83±2,04	30,50±1,52	32,20±0,45	26,60±1,67	0,000
		Sol	28,50±0,84	22,83±2,79	23,00±2,97	29,00±3,22	30,17±3,49	31,20±3,56	26,80±2,95	0,000
	MMC	Sağ	30,17±3,31	25,33±1,75	27,80±3,56	29,60±3,91	31,20±0,84	31,40±1,14	29,50±1,91	0,008
		Sol	30,50±2,35	27,50±3,15	26,40±4,62	31,00±2,00	32,00±2,24	33,20±2,17	29,50±1,00	0,005
	MMC+CsA	Sağ	26,25±9,50	26,67±4,08	30,17±2,48	31,83±3,37	33,80±1,30	30,60±1,52	32,60±0,55	0,056
		Sol	27,33±2,34	27,00±8,46	31,83±1,94	30,83±3,25	33,00±1,00	33,80±1,30	31,00±1,22	0,036

Tablo 10. Çalışma sırasında deneklerden elde edilen gözyaşı üretim miktarı verilerinin göz ve grup değişkenleri açısından analizi.

Grup	Gözler	STT			APPT			FKPT			P
		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	
Kontrol	Sağ	4,19±1,32	2,00	8,00	9,61±1,59	7,00	13,00	27,81±3,93	20,00		0,000
	Sol	4,41±1,48	2,50	8,00	10,28±2,28	6,00	19,00	27,28±4,14	19,00		0,000
	P	0,494			0,136			0,553	0,355		
MMC	Sağ	4,58±1,25	3,00	7,00	10,10±1,82	7,00	14,00	29,19±3,17	22,00	33,00	0,000
	Sol	4,22±1,16	2,00	7,00	10,67±1,76	7,00	13,00	29,97±3,38	21,00	35,00	0,000
	P	0,214			0,181			0,318			
MMC+CsA	Sağ	5,02±1,32	3,00	8,00	9,96±1,56	7,00	14,00	30,12±4,91	8,00	35,00	0,000
	Sol	4,95±1,36	3,00	9,00	9,96±1,66	5,00	13,00	30,54±4,31	10,00	35,00	0,000
	P	0,820			1,000			0,687			

Tablo 11. Çalışma süresince tüm grup deneklerden elde edilen sağ-sol göz gözyaşı üretim miktarı verilerinin tanımlayıcı ve ölçüm zamanı açısından karşılaştırmalı istatistiksel test sonuçları.

Grup	ÖZ	STT			APPT			FKPT		
Kontrol		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
	0	4,50±2,08 ^a	2,50	8,00	9,38±1,77	6,00	12,00	27,67±3,63 ^{ad}	21,00	33,00
	5	3,63±0,80 ^b	3,00	5,00	9,67±1,84	7,50	14,00	23,88±2,38 ^b	20,00	28,00
	10	3,75±1,06 ^b	2,00	5,00	9,67±2,19	6,00	12,00	23,17±2,69 ^b	19,00	26,00
	15	4,42±1,62 ^{bc}	3,00	8,00	9,50±1,68	7,00	13,00	29,92±2,75 ^{acd}	25,00	33,00
	20	4,17±0,83 ^{bc}	3,00	5,00	10,25±0,97	9,00	12,00	30,33±2,57 ^{cd}	24,00	34,00
	25	5,30±1,16 ^b	4,00	7,00	11,30±2,91	8,00	19,00	31,70±2,45 ^c	26,00	35,00
	35	4,60±1,58	3,00	7,00	10,10±2,13	8,00	13,00	26,70±2,26 ^{ab}	24,00	30,00
	P:0,093				P: 0,317			P: 0,000		
MMC	0	3,90±0,98	2,00	6,00	9,63±1,15 ^a	8,00	12,00	30,33±2,74 ^{ade}	26,00	35,00
	5	4,50±1,52	2,50	7,00	9,92±2,31	7,00	13,00	26,42±2,68 ^{bc}	22,00	31,00
	10	4,00±1,15	3,00	6,00	9,80±1,55	7,00	12,00	27,10±3,96 ^{ac}	21,00	32,00
	15	4,50±1,35	3,00	7,00	10,30±2,11	7,00	13,00	30,30±3,02 ^{af}	25,00	34,00
	20	4,90±1,29	3,00	7,00	11,80±1,40 ^b	9,00	14,00	31,60±1,65 ^{df}	28,00	33,00
	25	5,10±0,99	4,00	7,00	11,30±1,25	9,00	13,00	32,30±1,89 ^{ef}	30,00	35,00
	35	3,88±0,35	3,00	4,00	10,13±1,73	7,00	12,00	29,50±1,41 ^{acf}	28,00	32,00
	P:0,123				P: 0,036			P: 0,000		
MMC+CsA	0	9,92±1,20	8,00	11,00	9,67±1,74	5,00	11,00	26,79±6,62 ^a	8,00	35,00
	5	8,67±1,37 ^a	7,00	11,00	9,25±1,91 ^a	6,00	13,00	26,83±6,34 ^d	10,00	32,00
	10	9,50±1,05	8,00	11,00	9,50±1,17	8,00	12,00	31,00±2,30	27,00	35,00
	15	9,83±2,32	7,00	14,00	9,67±1,97	7,00	14,00	31,33±3,20	26,00	36,00
	20	11,20±0,84	10,00	12,00	11,10±0,99 ^b	10,00	13,00	33,40±1,17 ^{ab}	32,00	35,00
	25	11,40±0,55 ^b	11,00	12,00	11,00±0,94	9,00	12,00	32,20±2,15 ^{bc}	29,00	35,00
	35	9,60±1,52	8,00	12,00	9,90±1,29	8,00	12,00	31,80±1,23	30,00	33,00
	P:0,037				P: 0,029			P: 0,000		

Kontrol (FKPT): 1-2 P<0,05, 1-3 P<0,005, 1-6, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6 <0,001, 5-7 P<0,05, 6-7 P<0,005. **MMC (APPT):** 1-5 P<0,05), **MMC (FKPT):** 1-2, 2-4 P< 0,05, 2-5, 2-6 P< 0,001, 3-5 P<0,005, 3-6 P< 0,001. **MMC+CsA (STT):** 2-6 P<0,05); **MMC+CsA (APPT):** 2-5 P<0,05), **MMC+CsA (FKPT):** 1-5 P<0,005, 1-6, 2-5, 2-6 P<0,05.

Tablo 12. Deneklerden üç farklı testle elde edilen sağ göz verilerinin ölçüm zamanı değişkeni açısından değerlendirilmesi.

Grup	ÖZ	STT			APPT			FKPT		
Kontrol		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
	0	4,50±2,00	3,00	8,00	9,50±1,52	8,00	12,00	26,83±5,15 ^{ac}	21,00	33,00
	5	3,83±0,93	3,00	5,00	9,75±1,25	8,50	12,00	24,92±1,43 ^a	22,50	27,00
	10	3,33±1,21	2,00	5,00	10,00±2,45	7,00	12,00	23,33±2,66 ^a	20,00	26,00
	15	4,00±1,26	3,00	6,00	8,67±1,51	7,00	11,00	30,83±2,04 ^c	27,00	32,00
	20	4,33±0,82	3,00	5,00	10,00±0,89	9,00	11,00	30,50±1,52 ^c	28,00	32,00
	25	5,20±1,30	4,00	7,00	9,80±1,10	8,00	11,00	32,20±0,45 ^b	32,00	33,00
	35	4,40±1,52	3,00	7,00	9,60±2,30	8,00	13,00	26,60±1,67 ^{ac}	24,00	28,00
		P:0,386			P: 0,835			P: 0,000		
MMC	0	4,22±1,11	3,10	6,00	9,25±0,76 ^{ab}	8,00	10,00	30,17±3,31 ^a	26,00	35,00
	5	4,08±1,02	3,00	5,50	8,67±1,21 ^a	7,00	10,00	25,33±1,75 ^b	22,00	27,00
	10	4,20±1,30	3,00	6,00	9,40±0,55	9,00	10,00	27,80±3,56	24,00	32,00
	15	4,60±1,52	3,00	7,00	9,40±2,30	7,00	12,00	29,60±3,91	25,00	34,00
	20	5,60±1,34	4,00	7,00	11,80±1,79 ^{bd}	9,00	14,00	31,20±0,84 ^{ac}	30,00	32,00
	25	5,60±0,89	5,00	7,00	12,20±0,84 ^{cd}	11,00	13,00	31,40±1,14 ^{ac}	30,00	33,00
	35	3,75±0,50	3,00	4,00	10,50±1,73	9,00	12,00	29,50±1,91	28,00	32,00
		P:0,094			P: 4,959			P: 0,008		
MMC+CSA	0	4,28±0,92	3,00	5,20	9,42±2,25	5,00	11,00	26,25±9,50	8,00	35,00
	5	5,00±1,67	3,00	7,00	9,83±2,32	6,00	13,00	26,67±4,08	20,00	30,00
	10	5,67±1,37	4,00	8,00	9,50±1,38	8,00	12,00	30,17±2,48	27,00	33,00
	15	4,17±1,17	3,00	6,00	9,50±1,76	7,00	11,00	31,83±3,37	26,00	36,00
	20	5,40±1,14	4,00	7,00	11,00±1,22	10,00	13,00	33,80±1,30	32,00	35,00
	25	6,20±1,30	5,00	8,00	10,60±1,14	9,00	12,00	30,60±1,52	29,00	33,00
	35	4,60±0,55	4,00	5,00	10,20±1,10	9,00	11,00	32,60±0,55	32,00	33,00
		P:0,081			P: 0,654			P: 0,056		

Kontrol-FKPT: P<0,05, 1-2., 1-3., 1-6., 2-4., (P<0,001): 2-5., 2-6., 3-4., 3-5., 3-6., (P<0,05): 5-7. ve 6-7.; **MMC-FKPT:** (P<0,05): 1-2., 2-4., (P< 0,001): 2-5., 2-6., (P<0,05): 3-5., (P< 0,001) 3-6. **MMC+CsA-STT:** (P<0,05): 2-6.; **MMC+CsA-APPT:** (P<0,05): 2-5.; **MMC+CsA-FKPT:** (P<0,05) 1-5., 1-6. , 2-5. ve 2-6.

Tablo 13. Deneklerde ölçülen sol göz gözyaşı üretim miktarı verilerinin ölçüm zamanı değişkeni açısından analizi.

Grup	ÖZ	STT			APPT			FKPT		
Kontrol		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
	0	4,50±2,40	2,50	8,00	9,25±2,14	6,00	12,00	28,50±0,84 ^a	28,00	30,00
	5	3,42±0,66	3,00	4,50	9,58±2,42	7,50	14,00	22,83±2,79 ^{bc}	20,00	28,00
	10	4,17±0,75	3,00	5,00	9,33±2,07	6,00	12,00	23,00±2,97 ^b	19,00	26,00
	15	4,83±1,94	3,00	8,00	10,33±1,51	9,00	13,00	29,00±3,22 ^c	25,00	33,00
	20	4,00±0,89	3,00	5,00	10,50±1,05	9,00	12,00	30,17±3,49 ^{acc}	24,00	34,00
	25	5,40±1,14	4,00	7,00	12,80±3,49	11,00	19,00	31,20±3,56 ^{ac}	26,00	35,00
	35	4,80±1,79	3,00	7,00	10,60±2,07	8,00	13,00	26,80±2,95	24,00	30,00
		P:0,390			P: 0,162			P: 0,000		
MMC	0	3,58±0,80	2,00	4,00	10,00±1,41	8,00	12,00	30,50±2,35	26,00	32,00
	5	4,92±1,91	2,50	7,00	11,17±2,56	7,00	13,00	27,50±3,15 ^{ac}	24,00	31,00
	10	3,80±1,10	3,00	5,00	10,20±2,17	7,00	12,00	26,40±4,62 ^a	21,00	32,00
	15	4,40±1,34	3,00	6,00	11,20±1,64	10,00	13,00	31,00±2,00	28,00	33,00
	20	4,20±0,84	3,00	5,00	11,80±1,10	11,00	13,00	32,00±2,24 ^{bc}	28,00	33,00
	25	4,60±0,89	4,00	6,00	10,40±0,89	9,00	11,00	33,20±2,17 ^b	30,00	35,00
	35	4,00±0,00	4,00	4,00	9,75±1,89	7,00	11,00	29,50±1,00	28,00	30,00
		P:0, 511,		P:0,514				P: 0,005		
MMC+CSA	0	4,00±0,89	3,00	5,00	9,42±2,25	5,00	11,00	27,33±2,34	24,00	30,00
	5	5,50±1,87	4,00	9,00	9,83±2,32	6,00	13,00	27,00±8,46	10,00	32,00
	10	5,00±0,63	4,00	6,00	9,50±1,38	8,00	12,00	31,83±1,94	30,00	35,00
	15	4,67±1,75	3,00	8,00	9,50±1,76	7,00	11,00	30,83±3,25	27,00	36,00
	20	5,00±0,71	4,00	6,00	11,00±1,22	10,00	13,00	33,00±1,00	32,00	34,00
	25	5,80±1,64	4,00	8,00	10,60±1,14	9,00	12,00	33,80±1,30	32,00	35,00
	35	4,80±1,30	4,00	7,00	10,20±1,10	9,00	11,00	31,00±1,22	30,00	33,00
		P:0,414			P:0,654			P: 0,036		

Kontrol-FKPT: 1.-2., 1.-3., 1.-4. (P<0,05), 2.-4., 2.-6 (P<0,005), 3.-4. (P<0,05), 3.-5., 3.-6. (P<0,005); **MMC-FKPT:** 2.-6., 3.-5. ve 3.-6. (P<0,05)

Tablo 14. Çalışmada kullanılan deneklerin sağ ve sol gözlerinden farklı testlerle elde edilen verilerin tanımlayıcı ve denek faktörü açısından karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup	Denekler	STT			APPT			FKPT		
Kontrol		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
	1	5,36±1,39 ^a	4,00	8,00	11,00±1,57	8,00	13,00	28,21±4,44	20,00	35,00
	2	4,54±1,44	2,00	7,00	9,57±2,03	6,00	12,00	28,21±4,14	21,00	34,00
	3	4,25±1,50	3,00	8,00	10,29±1,07	8,00	12,00	26,57±3,74	21,00	32,00
	4	3,36±0,53 ^b	2,50	4,00	9,43±3,01	7,00	19,00	26,11±4,18	19,00	32,00
	5	4,00±0,96	3,00	6,00	9,79±1,85	6,00	14,00	27,71±4,21	22,00	34,00
	6	4,35±1,73	2,00	8,00	9,45±1,57	7,00	12,00	28,80±3,08	24,00	33,00
		P: 0,006			P: 0,259			P: 0,872		
MMC	1	4,67±1,44	3,00	7,00	11,00±1,71	9,00	14,00	28,42±3,06	23,00	33,00
	2	4,29±1,38	3,00	7,00	9,07±1,94	7,00	13,00	30,07±3,22	24,00	34,00
	3	2,88±0,85	2,00	4,00	10,25±1,89	9,00	13,00	25,75±3,30	22,00	30,00
	4	4,36±0,74	3,00	6,00	10,36±1,55	8,00	13,00	29,29±3,15	25,00	35,00
	5	4,83±1,43	3,00	7,00	10,89±1,57	8,00	13,00	30,50±2,59	25,00	34,00
	6	4,34±0,75	3,00	5,50	10,71±1,77	7,00	13,00	30,57±3,63	21,00	35,00
		P: 0,108			P: 0,056			P: 0,075		
MMC+CSA	1	5,00±1,41	4,00	8,00	10,43±2,38	5,00	14,00	29,14±6,60	8,00	33,00
	2	4,36±0,93 ^a	3,00	6,00	10,07±1,00	9,00	12,00	30,00±3,86	20,00	35,00
	3	4,71±0,91	3,00	7,00	9,71±1,59	7,00	12,00	31,64±2,17	27,00	35,00
	4	5,75±1,89 ^b	3,00	9,00	9,79±1,58	6,00	11,00	31,07±2,53	26,00	35,00
	5	4,13±0,83 ^a	3,00	5,00	9,25±1,31	7,00	11,00	27,88±3,23	24,00	33,00
	6	5,59±0,93	4,00	7,00	10,21±1,37	7,00	12,00	31,18±6,44	10,00	36,00
		P: 0,009			P:0,607			P: 0,391		

Kontrol- (STT): P: 0,001; **MMC+CSA (STT):** P< 0,05.

Tablo 15. Çalışmada kullanılan gruplara ait deneklerin sadece sağ gözlerinden farklı testlerle elde edilen verilerin tanımlayıcı değerleri ile grup ve denek faktörü açısından istatistiksel analizleri.

Grup	Denekler	STT			APPT			FKPT		
Kontrol		X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max	X± SD	Min	Max
	1	5,71±1,60 ^a	4,00	8,00	10,86±1,68	8,00	13,00	28,86±3,24	25,00	32,00
	2	4,33±1,37	2,00	6,00	9,29±2,06	7,00	12,00	27,00±4,32	21,00	33,00
	3	4,21±1,15	3,00	6,00	10,00±1,29	8,00	12,00	27,43±4,50	21,00	32,00
	4	3,50±0,50 ^b	3,00	4,00	8,50±0,96	7,00	10,00	26,50±4,61	20,00	32,00
	5	3,86±0,90 ^b	3,00	5,00	9,57±0,98	8,00	11,00	28,71±4,27	22,00	32,00
	6	3,30±0,84 ^b	2,00	4,00	9,40±1,82	7,00	12,00	28,60±2,88	26,00	33,00
	P: 0,007				P: 0,118			P: 0,839		
MMC	1	5,17±1,33	3,00	7,00	10,83±1,83	9,00	14,00	28,33±3,33	25,00	33,00
	2	5,00±1,53	3,00	7,00	8,71±1,38	7,00	11,00	29,29±3,30	24,00	34,00
	3	3,50±0,71	3,00	4,00	9,50±0,71	9,00	10,00	24,00±2,83	22,00	26,00
	4	4,00±0,58	3,00	5,00	10,57±1,90	8,00	13,00	29,00±2,38	25,00	31,00
	5	4,59±1,70	3,00	7,00	10,36±1,65	8,00	12,00	30,14±3,18	25,00	32,00
	6	4,53±0,81	3,20	5,50	10,29±2,21	7,00	13,00	30,57±2,88	26,00	35,00
	P: 0,418				P:0,322			P: 0,161		
MMC+CsA	1	5,71±1,60	4,00	8,00	10,14±2,85	5,00	13,00	27,43±9,11	8,00	33,00
	2	4,43±1,13	3,00	6,00	10,29±1,25	9,00	12,00	29,43±4,65	20,00	34,00
	3	4,29±0,76	3,00	5,00	9,86±1,35	8,00	12,00	31,86±2,04	30,00	35,00
	4	5,36±1,49	3,50	8,00	10,00±1,83	6,00	11,00	31,00±2,77	26,00	35,00
	5	4,25±0,96	3,00	5,00	9,63±0,95	9,00	11,00	27,00±2,83	25,00	31,00
	6	5,74±1,09	4,00	7,00	9,71±1,38	7,00	11,00	32,64±2,29	30,00	36,00
	P: 0,081				P:0,986			P: 0,237		

Kontrol (STT): P< 0,05.

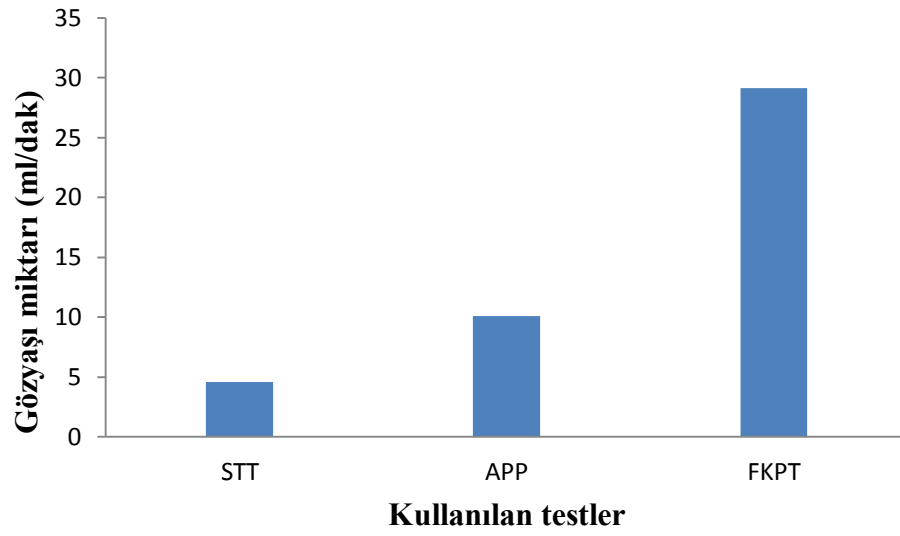
Tablo 16. Çalışmada kullanılan deneklerin farklı testlerle elde edilen sol göz verilerinin denek faktörü açısından istatistiksel değerlendirmesi.

Grup	Denekler	STT			APPT			FKPT		
Kontrol		X±SD	Min	Max	X±SD	Min	Max	X±SD	Min	Max
	1	5,00±1,15	4,00	7,00	11,14±1,57	9,00	13,00	27,57±5,59	20,00	35,00
	2	4,75±1,60	3,00	7,00	9,86±2,12	6,00	12,00	29,43±3,87	23,00	34,00
	3	4,29±1,89	3,00	8,00	10,57±0,79	10,00	12,00	25,71±2,87	21,00	30,00
	4	3,21±0,57	2,50	4,00	10,36±4,09	7,50	19,00	25,71±4,03	19,00	30,00
	5	4,14±1,07	3,00	6,00	10,00±2,52	6,00	14,00	26,71±4,23	22,00	34,00
	6	5,40±1,82	3,00	8,00	9,50±1,50	8,00	11,00	29,00±3,61	24,00	33,00
		P:0,119			P:0, 861			P: 0,443		
MMC	1	4,17±1,47	3,00	7,00	11,17±1,72	9,00	13,00	28,50±3,08	23,00	32,00
	2	3,57±0,79	3,00	5,00	9,43±2,44	7,00	13,00	30,86±3,18	24,00	33,00
	3	2,25±0,35 ^a	2,00	2,50	11,00±2,83	9,00	13,00	27,50±3,54	25,00	30,00
	4	4,71±0,76 ^b	4,00	6,00	10,14±1,21	8,00	11,00	29,57±3,95	25,00	35,00
	5	5,07±1,17 ^{bc}	3,50	7,00	11,43±1,40	10,00	13,00	30,86±2,04	28,00	34,00
	6	4,14±0,69	3,00	5,00	11,14±1,21	9,00	13,00	30,57±4,50	21,00	35,00
		P:0,011			P: 0, 265			P: 0,655		
MMC+CsA	1	4,29±0,76 ^a	4,00	6,00	10,14±2,85	5,00	13,00	30,86±2,12	27,00	33,00
	2	4,29±0,76 ^a	3,00	5,00	10,29±1,25	9,00	12,00	30,57±3,15	26,00	35,00
	3	5,14±0,90	4,00	7,00	9,86±1,35	8,00	12,00	31,43±2,44	27,00	34,00
	4	6,14±2,27 ^b	3,00	9,00	10,00±1,83	6,00	11,00	31,14±2,48	27,00	35,00
	5	4,00±0,82	3,00	5,00	9,63±0,95	9,00	11,00	28,75±3,77	24,00	33,00
	6	5,43±0,79	5,00	7,00	9,71±1,38	7,00	11,00	29,71±8,92	10,00	36,00
		P:0,026			P:0, 986			P:0,934		

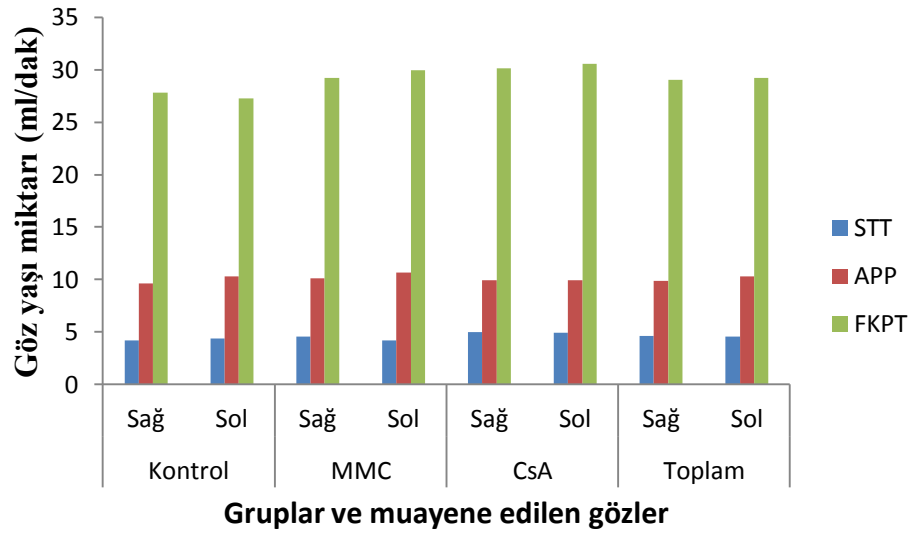
MMC-STT: 3-4., 3-5; MMC+CsA-STT: 1-4. ve 2-4. (P<0.05).

Tablo 17. GFC alanındaki hücresel yapının grup faktörü açısından değerlendirmesi.

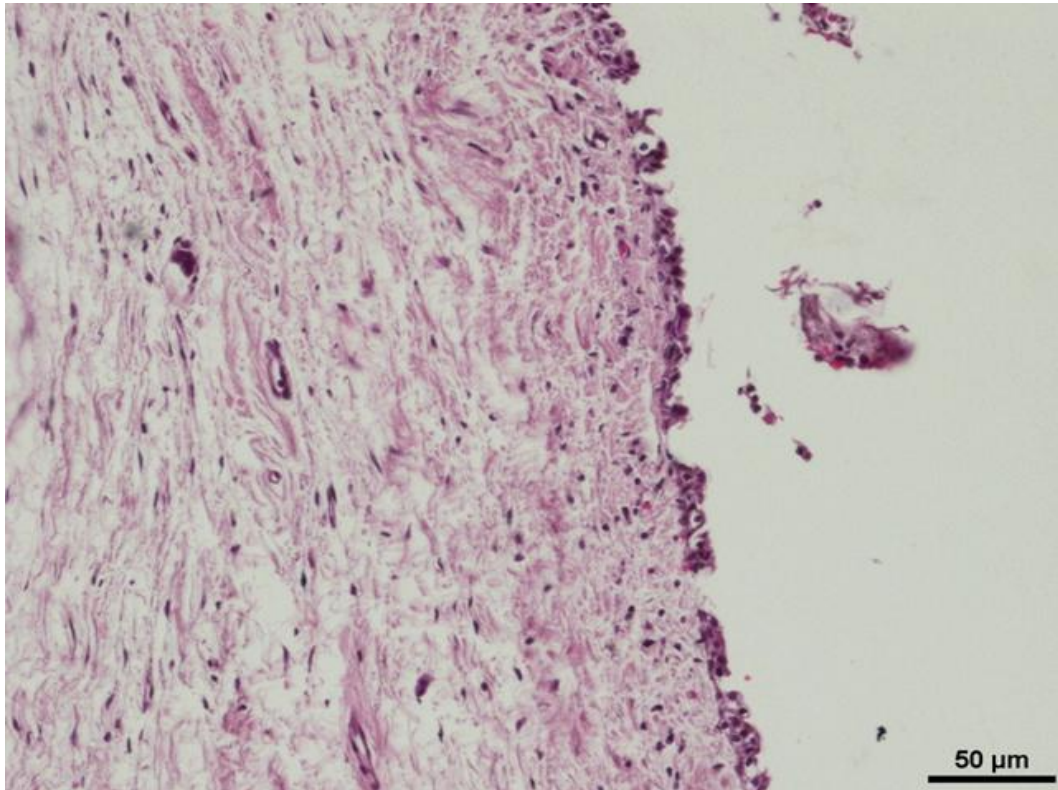
Parametreler Gruplar	Kontrol	MMC	MMC+CsA
Sellülarite	2.71 ± 0.18	1.42 ± 0.20 ^a	1.28 ± 0.18 ^a
Kollagen	2.85 ± 0.14	1.28 ± 0.18 ^a	1.14 ± 0.14 ^a
Goblet hücreleri	2.57 ± 0.20	1.14 ± 0.14 ^a	1.00 ± 0.00 ^a
P<	0.05	0.05	0.05



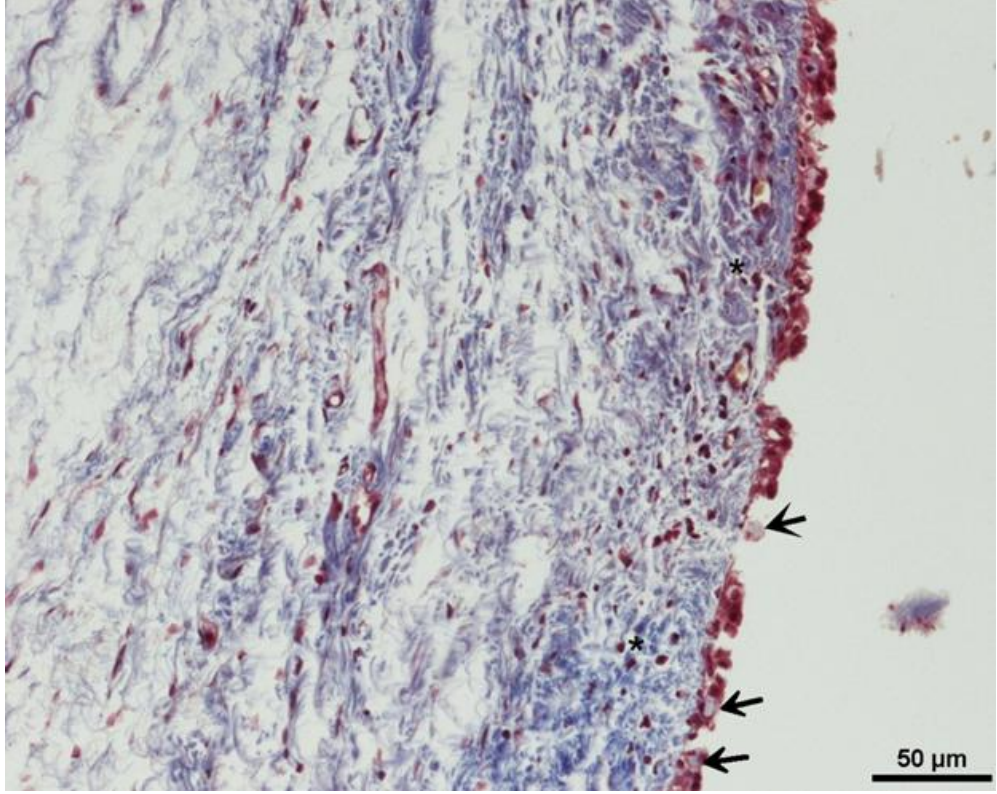
Şekil 32. Çalışmada kullanılan testlerden elde edilen verilerin kümülatif ortalama değerleri.



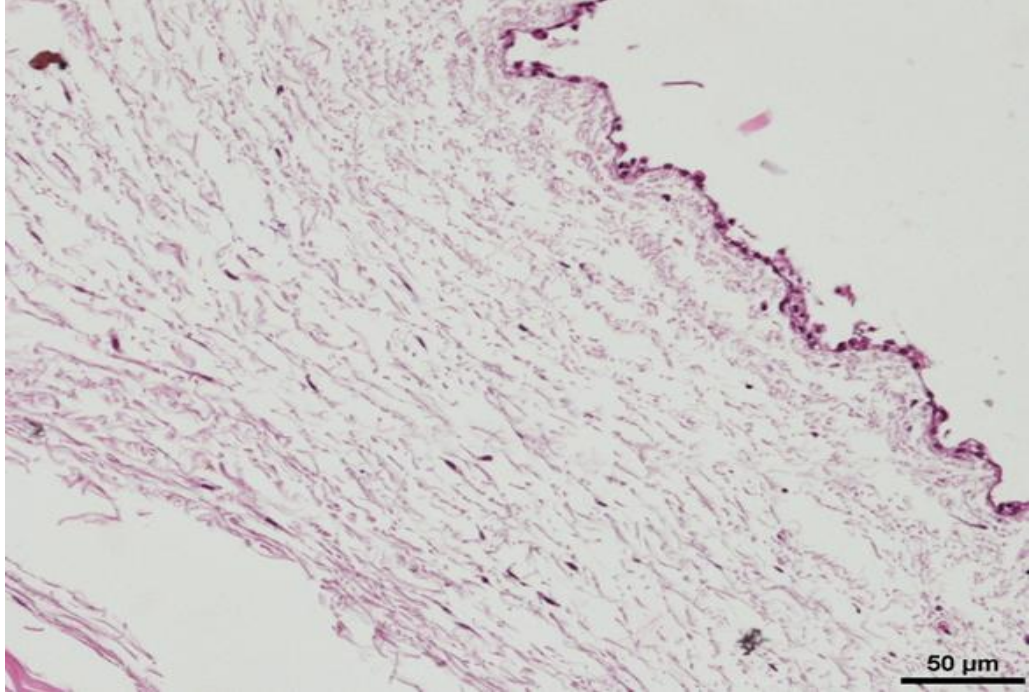
Şekil 33. Schirmer göz yaşı testi, Absorbent paper point testi ve Fenol kırmızısı pamuk ipliği testi ile elde edilen sağ ve sol göz verilerinin ölçüm zamanı farkına bakılmaksızın kontrol, Mitomisin-C ve Mitomisin-C+Siklosporin-A gruplarındaki kümülatif değerlendirmeleri.



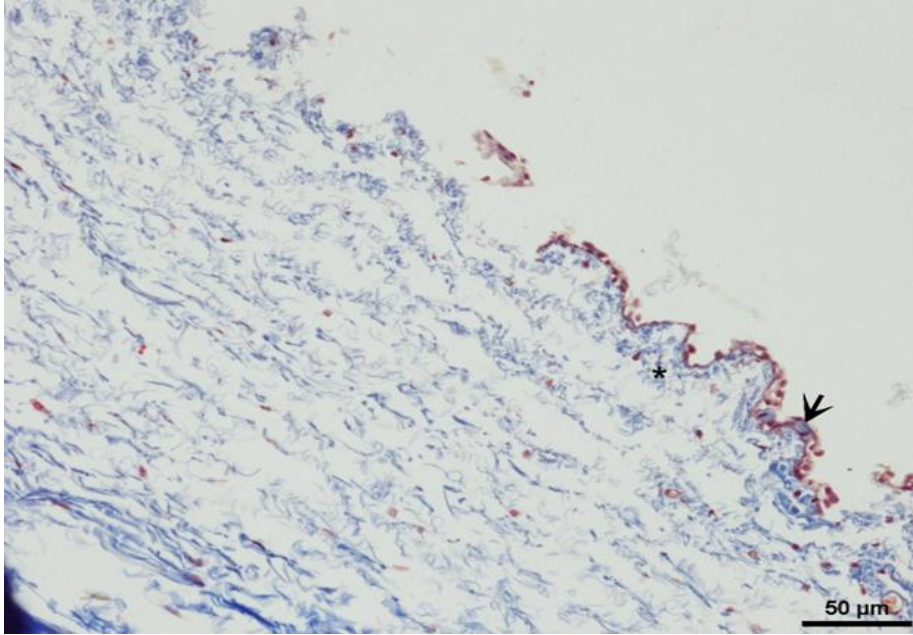
Şekil 34a. Kontrol grubu, Hematoxylin-Eosin.



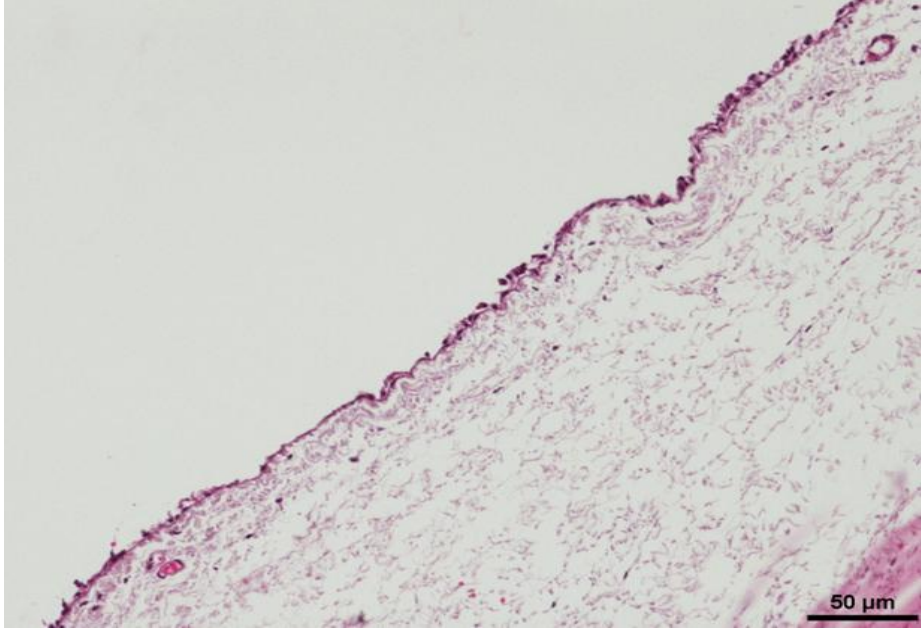
Şekil 34b. Kontrol grubu, subkonjunktival alanda yoğun kollajenöz fibrotik doku artışı (*) ve fazla sayıda goblet hücresi (ok). Masson Trichrome.



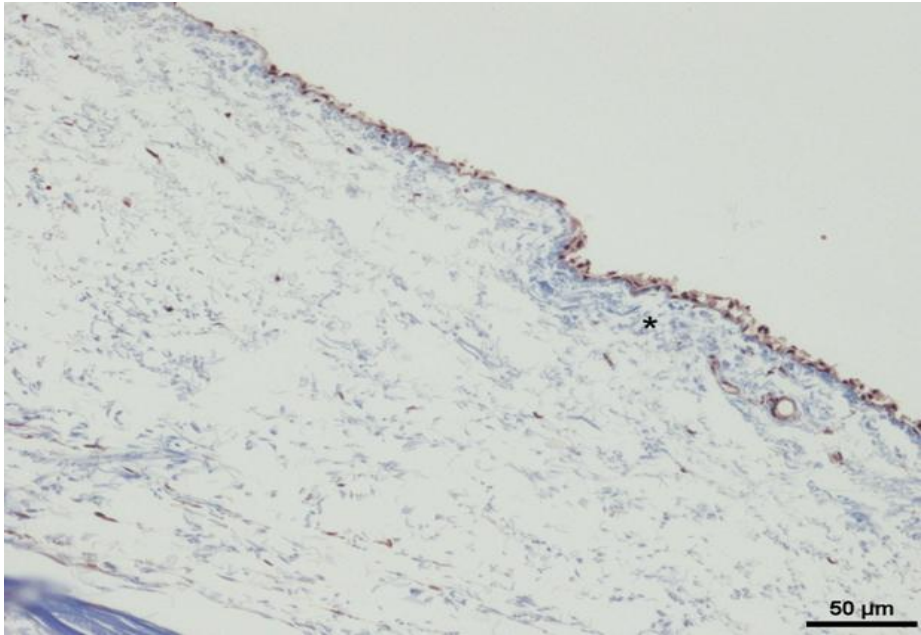
Şekil 35a. Mitomisin-C grubu. Hematoxylin-Eosin.



Şekil 35b. Mitomisin-C grubu. Subkonjunktival alanda daha az yoğunlukta kollajenöz fibrotik doku (*) ve az miktarda goblet hücresi (ok). Masson Trichrome



Şekil 36a. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu. Hematoxylin-Eosin.



Şekil 36b. Mitomisin-C+Siklosporin-A grubu. Subkonjunktival alanda daha az yoğunlukta kollajenöz fibrotik doku (*). Masson Trichrome.

6. TARTIŞMA

Glakom hızlı bir şekilde körlüğe yol açabilen nörodejeneratif bir bozukluktur (2, 30). Oluşan nöral hücre hasarını giderecek ve görme kaybını önleyecek bir sağıltımın bulunmaması nedeniyle acil müdahale gerektiren bir göz hastalığı olarak kabul edilmektedir (15, 30). Günümüzdeki sağıltımların başlıca amacı, GİB'i düşürerek optik sinire ve retinaya ait ganglion hücrelerindeki hasarı önlemek ve bu sayede görme alanını korumaktır (24). Bazı araştırmacılar (15) bu süreçteki başarının kanser sağıltımı kadar zor olduğunu vurgulamışlardır. Glakomun sağıltımında birçok tıbbi ve operatif yöntem geliştirilmiştir (20, 21, 23, 40, 45, 65). Son dönemlerde insan ve küçük evcil hayvanlar başta olmak üzere çoğu glakomatöz olgularda, GİB'in uzun süreli ve kalıcı olarak kontrol altına alınması amacıyla operatif yöntem olarak GFC'nin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (18, 22, 51-54). Teknik, sklerada oluşturulan bir filtrasyon tüneli (fistülü) aracılığıyla aköz humörün ön kameradan subkonjunktival aralığa geçmesi prensibine dayanmaktadır. GFC fistülü, gerekli önlemler alınmadığı takdirde operasyondan sonra hızla gelişen granülasyon dokusu tarafından kapanabilmektedir. Fistülün kapanmaması için çeşitli antiproliferatif ve antiinflammatuar ajanlar tek başlarına veya kombine bir şekilde kullanılmaktadır (72). Tavşan modelinin kullanıldığı mevcut çalışmada bu özelliklere sahip ajanlardan MMC ile CsA'nın, granülasyon dokusunun gelişimi üzerine olan önleyici etkileri ve gelişebilecek muhtemel komplikasyonları; oftalmoskopi, gözyaşı üretim miktarı analizi, tonometri ve gonioskopi gibi teknikler ile kliniksel ve histopatolojik bulgular yönünden değerlendirilmiştir. Böylece glakomun

cerrahi sağaltımında en fazla önerilen tekniklerden birisi olan GFC'nin (18, 22, 50-53) uzun süreli fonksiyonel kalmasına katkıda bulunacak alternatif bir medikal tedavi seçeneğinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Glakom tedavisinde, optik sinir başındaki atrofi ve görme alanı defeketine neden olan yüksek GİB'in kontrol altına alınması amaçlanmaktadır (24). Tedavi; medikal ve cerrahi; cerrahi tedavi ise lazer (non-invazif) ve penetral (invazif) girişim olmak üzere iki kategoride değerlendirilmektedir (30, 39). Medikal tedavide; aköz humör salgısının azaltılması veya drenajının arttırılması, optik sinir hasarının önlenmesi ve göz ile plazma arasındaki osmotik basınç farkının oluşturulması gibi faktörlerden yararlanılmaktadır (21, 30). Bu tedavi şeklinin hastalığın başlangıcında ve hafif vakalarda önerildiğı belirtilmektedir (40). Glakomun tedavisinde non-invazif (non-penetran) cerrahi girişim olarak sınıflandırılan lazer uygulaması, medikal ve geleneksel cerrahi tedaviler arasında geçiş seçeneğı olarak kabul edilmektedir (30, 39). Pupillar blokajla komplike tüm sekonder dar açılı glakom olgularında, anatomik olarak dar kameral açığa sahip primer dar açılı glakoma predispoze bireylerde gelişebilecek ani glakom ataklarında ve malign glakomda başvurulmaktadır (24, 39). Bu teknik, optik sinir hasarının ileri boyutta olduğı medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda, takip eden cerrahi sonuçları ve sinir liflerinin hasarlarını olumsuz yönde etkilediğinden tavsiye edilmemektedir (24). GİB'in medikal ve noninvazif cerrahi girişimlerle kontrol altına alınamadığı durumlarda invazif (penetran) yöntemler kaçınılmaz hale gelmektedir (50, 51). İnvazif cerrahi teknikte; aköz humör için alternatif drenaj yolu oluşturma veya üretimini azaltmaya yönelik iki temel girişimden yararlanılmaktadır (30, 39, 42). Gözde alternatif drenaj yolları oluşturulup aköz

humör akışını düzenlemek ve aköz humör üreten siliar cismin processus siliarislerini yıkımlayarak üretimini azaltmak amacıyla birçok teknik uygulanmaktadır (2). Günümüzde çoğu deneysel ve klinik glakom araştırmalarının, trabekülektomi ve anterior kameral şant (AKŞ) gibi tekniklerin üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (2, 12, 30, 40, 47, 50). Mevcut çalışmamızda skleral tünel vasıtasıyla ön kameral açıdan subkonjunktival aralığa aköz humör drenajı için alternatif bir yol oluşturma prensibine dayanan trabekülektomi tekniği (39, 51, 54-56) denenmiştir.

Trabekülektomi ve AKŞ tekniklerinin ABD’de glakom sağaltımında kullanılan en yaygın cerrahi teknikler olduğu bildirilmiştir (47). Ancak bu iki tekniğin kullanım sıklığı karşılaştırıldığında AKŞ’nin daha çok tercih edildiği belirlenmiştir (41, 48). Bu tercihte, trabekülektomide görülen nispeten yüksek bleb sızıntısı, enfeksiyon, hipotoni ve geç bleb endoftalmitis risklerinin etkili olduğu sanılmaktadır (32, 47, 71). Mevcut çalışmamızda blebin varlığı ve yaygınlık durumu, vaskülarizasyon, yara açılması, bleb sızıntısı ile enfeksiyon gibi bleb özellikleri periyodik aralıklarla 35 gün süreyle takip edilmiştir. Yapılan bu değerlendirmeler sonucunda yukarıda trabekülektomi ile ilgili belirtilen bleb sızıntısı, enfeksiyon, hipotoni gibi komplikasyonlara rastlanılmamıştır. Mevcut çalışmamız uzun süreli olmayan bir deneysel çalışma olduğundan trabekülektominin geç komplikasyonlarından biri olan endoftalmitis ile ilgili belirtiler hakkında mevcut klinik bulgulardan hareketle bir fikir yürütmek zordur. Öte yandan histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde bölgede kontrol grubunda çok hafif yangısal reaksiyonun bulunduğu, MMC ve MMC+CsA gruplarında ise

endofthalmitis sürecine işaret eden herhangi bir subklinik bulgunun olmadığı sonucuna varılmıştır.

İnsanlarda skleral tünelin oluşturulmasında takip edilen süreçle ilgili birçok literatürde detaylı bilgi bulunmaktadır (18, 23, 24, 30, 73). İlk olarak tünelin gerçekleştirileceği bölgede sırasıyla konjunktival ve skleral flap oluşturulmaktadır. Skleral flap kaldırıldıktan sonra altında yine sklerada, mevcut flaptan daha dar olan ve limbusa kadar uzanan bir oluk şekillendirilmektedir (74). Skleral olukla anterior kamera arasındaki ilişkiyi sağlamak amacıyla kameral açığa 22 nolu hipodermik iğneyle (75) veya pançla (74) bir tünel açılır. Bu tünel ve skleral oluk vasıtasıyla glakoma neden olan fazla aköz humör subkonjunktival aralığa drene olmaktadır. Mevcut araştırmanın pilot çalışmasında benzer yöntem uygulanarak sklerada flap ve oluk şekillendirilmeye çalışıldı. Ancak tavşanların skleral tabakasının fazla ince yapıda olmasından dolayı sadece skleral oluk açılabilmiştir. Oluşturulan skleral oluğun limbal ucu, 22 nolu iğneyle açılan tünelle (76) kameral açığa bağlandıktan sonra üzeri konjunktiva ile örtülmüştür. Tünel girişinin insanlardakinin aksine (18, 23, 24, 30, 73) şeffaf olan konjunktiva ile örtülmüş olması, bu kısmın postoperatif muayenede direkt olarak değerlendirilmesine imkan tanımıştır. Oluşturulan tünelin kameral açığa bakan ağzının indirekt muayesinin ise goniolens ile yapılması planlanmıştır. Ancak mevcut deneklerin primer glakomlu olguların aksine normo veya hipotonik gözlü ve fazla dar kameral açığa sahip olmaları, kameral açıda yer alan drenaj kanallarının ve tünel iç ağzının gonioskopide net olarak görülmesini zorlaştırdığı (76) tespit edilmiştir. Hayvanlarda gereksiz strese neden olacağı düşünülerek bu uygulamadan vazgeçilmiştir.

Operasyon sonrası yapılan ilk muayenede MMC grubunda 1 denek hariç diğer tüm deneklerde tünel ağzının belirgin olduğu saptanmıştır. İlgili denekteki tünel ağzının belirgin olmaması blebin derinliğinden kaynaklanmaktaydı. Ölen denekler hariç tutulduğunda çalışma sonunda tünel ağzının kontrol grubunun 2'sinde, diğer iki deney grubunun ise tamamında mevcut olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda 2 denekte tünel kapanma sürecine girmiştir. Bu süreç üzerine skar dokusunun hızlı bir şekilde gelişme göstermesinin etkili olduğu sanılmaktadır. Patolojik değerlendirmede diğer gruplarla kıyaslandığında kontrol grubu deneklerde tünel alanında yoğun bir selülarite ve kollagen birikimi, subkonjuktival alanda ise hipersellüler fibrotik doku artışı ve goblet hücre yoğunluğu tespit edilmiştir (Şekil 34a-b). MMC ve MMC+CsA grubu deneklerde ise sellülerite, kollagen yoğunluğu ve goblet hücre sayısında önemli bir değişiklik olmamıştır. Yapılan çalışmalarda (77) CsA'nın goblet hücre sayısı üzerine pozitif etki yaptığı, MMC'nin ise sellülerite ve kollagen birikimini azalttığı (18, 50) bildirilmektedir. Mevcut çalışmadaki bulguların MMC'nin etkisi ile ilgili görüşleri desteklediği, CsA ile ilgili belirtilen görüşleri ise desteklemediği anlaşılmaktadır. CsA ile MMC'nin kombine olarak kullanıldığı grupta CsA'nın bu olumlu özelliğinin MMC'nin antiproliferatif etkisi (71) tarafından baskılanmış olabileceği sanılmaktadır.

Çalışma süresince bleb özelliklerinden biri olan vaskülarizasyonun gruplara göre değerlendirilmesi yapıldığında kontrol grubunda kısmi veya tam vaskülarize tiplerinin, MMC ve MMC+CsA gruplarında ise avaskülarize veya kısmi vaskülarize tiplerinin yaygın olduğu görülmektedir. Deney gruplarındaki vaskülarizasyonun daha düşük olmasında MMC'nin antimetabolit (74, 75); MMC

(78) ve CSA'nın (79) ise immunosupresif özelliklerine bağılı olarak hücresel proliferasyonun baskılanması ve bölgede damarlaşmaya olan gereksinimin azalmasının önemli rol oynadığı sanılmaktadır.

Trabekülektomi, anterior kameradan subkonjunktival aralığa aköz humörün geçişı ve konjunktivada filtrasyon blebinin (kabarcık) şekillenmesiyle karakterizedir (57). Bleb, fistülün oluştığı subkonjunktivada yaygın ve sığ bir sıvının birikmesiyle anlaşılmaktadır (24). Çalışmada her üç grupta da blebin yaygın tipinin lokalizeye; sığ tipinin ise bombeliye göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum glakomlu vakalarda tanımlanan bombeli yapıyla çelişmektedir (80). Klinik glakom olgularında GİB'in yükselmesi siliar cismin processus cliarislerinin yüzey epitellerinden salgılanan aköz humörün ön kameradan drenajının azalması veya durması sonucu meydana gelen artışının kornea ve skleraya yaptığı etkiden kaynaklanmaktadır (2, 20, 31, 32). Aköz humörün ön kameradan drenajının azalması veya durmasının, GİB artışının Schlemm kanalını kollabe etmesi sonucu aköz humör drenajına karşı gelişen dirençten kaynaklandığı sanılmaktadır (1, 21, 23, 24). Trabekülektomi uygulanan klinik glakom olgularında gözlenen bombeli bleb olgusu, aköz humörün önemli bir kısmının zorunlu olarak bu skleral tünelden subkonjunktival aralığa tahliye olmasından kaynaklanabilir. Mevcut çalışmamızda trabekülektomi operasyonu, drenaj sistemi normal denekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Aköz humör sıvısının tahliyesi klinik glakom olgularının aksine bir kısmı mevcut sistemden, geriye kalan kısmı ise açılan skleral tünelden subkonjunktival aralığa drene olduğundan bombeli yapıdan daha çok sığ bir bleb tipiyle karşılaşılmıştır.

Fistül kanalının operasyondan sonra fibroblast proliferasyonu ve subkonjunktival fibrozisten kaynaklanan skar dokusu tarafından tıkanması trabekülektomiye başarısız kılmaktadır (16, 50, 51, 54, 57-59). Skar dokusunun oluşumunda episkleranın önemli rol oynadığı belirtilmiştir (50). Bu dokunun gelişip fistül deliğini kapatmaması için antiproliferatif veya antiinflammatuar özelliklere sahip birçok ajan tek başlarına veya kombine olarak kullanılmaktadır (75). Bu çalışmada MMC ile CsA'nın tünelin kapanma sürecinde etkili olan skar dokusunun gelişimini önleyici etkileri araştırılmıştır. Mevcut çalışmada klinik ve histopatolojik bulgular ile GİB ve gözyaşı üretim miktarı gibi veriler birlikte değerlendirildiğinde, bu ajanların kontrol grubuna göre belirtilen özellikler açısından başarılı sonuçlar verdiği ancak deney grubunun kendi aralarındaki karşılaştırmasında ise anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Trabekülektomi operasyonu sırasında doku hasarı ve kanamanın minimize edilmesi için gerekli özenin gösterilmesinin (50, 56, 61) ve postoperatif antiinflammatuar ilaçların kullanılmasının fibroblastik aktiviteyi düşürdüğü ancak skar dokusunun oluşumunu uzun vadede tamamen önleyemediği bildirilmiştir (50). Bu durumun 5-FU (55) ve MMC (63) ile desteklenmiş trabekülektomi operasyonları için de geçerli olduğu belirtilmiştir. Son görüşten hareketle çalışmada, MMC'nin antiproliferatif etkisini potansiyelize etmek amacıyla antiinflammatuar ve immunomodülatör etkiye sahip olan (12) CsA'nın kullanıldığı kombine bir grup oluşturulmuştur. Bu grupta yaşamlarını sürdüren deneklerin tümünde tünel ağzının açık olduğu; tünel bölgesinin histopatolojik değerlendirmesinde ise fibroblastik aktivitenin belirgin olmadığı saptanmıştır. Benzer sonuçlar MMC grubunda da tespit edilmiştir. Buradan CsA'nın

fibroblastik aktivite üzerine etkisinin olup olmadığı hakkında kesin bir yargıya varmak güçtür. Bu durumun yalnızca CsA'nın kullanıldığı bir grubun eklenmesiyle yapılacak uzun vadeli (50) bir çalışma ile anlaşılabilceği sanılmaktadır.

Antiproliferatif ajanlar, trabekülektomi operasyonunun başarı oranını arttırmada kritik öneme sahip olmasına rağmen uygun olmayan doz, zaman ve kullanım sıklığı gibi faktörler önemli oküler komplikasyonlara neden olabilmektedir (47, 50, 60). Glakom cerrahisi sonrası yara iyileşmesinin kontrol altına alınması sadece başlangıçtaki fibroblastik aktivitenin bastırılmasıyla sınırlı kalmayıp bunun uzun süre devam ettirilmesi de gereklidir. Böylece blebin yaşam süresi uzayarak GİB'in sürekli kontrol altına alınması sağlanmış olur (50). Antiproliferatif ajanların bleb üzerindeki etkisinin dozlarının kademeli olarak arttırılarak uzatılabildiği ancak bu uygulamanın da gözde ilaca bağlı toksisite artışına neden olduğu bildirilmiştir (30). Bu dezavantajın farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanılması varsayımı ile giderilebildiği öngörülmüştür. Ajanların farklı etki mekanizmasına sahip olmasının birbirlerinin yan etkilerini azaltacağından kombine kullanımlarının yararlı olacağı belirtilmiştir (50). Antiproliferatif olarak 5-FU, MMC gibi ajanlar kullanılmaktadır (18, 50). Çalışmamızda bu ajanlardan MMC kullanılmıştır. MMC'nin tekrarlayan dozlarının belirtilen risklerinden dolayı etkisinin arttırılması amacıyla alternatif ajanlarla kombine edilmesi veya yerine alternatif ajanların geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (71). Mevcut çalışmada bu görüşten hareketle MMC'nin yan etkilerini azaltıp antifibrotik etkisine katkı sağlamak amacıyla CsA kullanılmıştır. MMC+CsA grubunun GİB verileri MMC ile karşılaştırıldığında belirgin bir farkın

olmadığı tespit edilmiştir. Deneklerin çoğunda tünelin açık olmasına rağmen GİB verileri değerlendirildiğinde MMC ve MMC+CsA gruplarında skleral tünelin çalışma boyunca drenaj işlevini azalarak devam ettirdiği anlaşılmaktadır. Bu durum tünelin daralma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Ancak patolojik bulgular açısından bakıldığında her iki grupta hücrel faaliyetlerin tünelin daralmasını sağlayacak yoğunlukta olmadığı veya bu faaliyetin henüz tam olarak başlamadığı anlaşılmaktadır. Her iki grup arasında belirgin bir fark olup olmadığını netleştirmek amacıyla mevcut çalışmadaki gözlemde farklı olarak daha uzun süreli bir postoperatif takibin gerekliliği ortaya çıkmıştır.

GİB sabit bir değer olmayıp kalp atım hızı, solunum siklusu ve günün değişen saatlerine göre 3-6 mmHg arasında bir değişiklik gösterebilmektedir. Bu değerler patolojik durumlarda 10 mmHg'a kadar çıkabilir. GİB'in genellikle sabah saatlerinde daha yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir (1, 24). Çalışmamızda GİB dahil tüm ölçümler genellikle öğleden sonra ve aynı zaman dilimlerinde yapılarak belirtilen çevresel ve fizyolojik değişkenlerin parametreleri üzerine olan etkilerinin en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kalp atım hızı ve solunum siklusu gibi fizyolojik faktörlerin GİB ve gözyaşı üretim miktarı gibi göz parametreleri üzerine olan etkileri denekler anesteziye alınarak standardize edilmeye çalışılmıştır. Uygulanan anestezi gözün sentralde kalmasını sağlamış, buda GİB değerlendirmelerinin özellikle de Schiotz tonometre ölçümlerinin daha kolay ve problemsiz bir şekilde yapılmasını sağlamıştır. Ketamin hariç diğer tüm anesteziklerin gözün fizyolojik parametrelerini etkilediği ve göz içi basıncında düşmeye neden olduğu vurgulanmıştır (81-84). Çalışmamızda kullanılan deneklerde yapılan tüm pre ve postoperatif GİB ölçümleri anestezi altında

gerçekleştirildiğinden yukarıda belirtilen yan etkilerin sonuçları olumsuz yönde etkilemediği, aksine ölçümler esnasındaki bireysel tepkilerin GİB üzerine oluşturduğu olumsuzlukları asgariye indirdiği görülmüştür.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda ortalama GİB değeri 16 ± 3 (10-20) mmHg olarak saptanmıştır (82). Köpeklerde GİB'in farklı yaş gruplarına göre değişiklik gösterdiği en düşük ortalama değer 17,00 mmHg, en yüksekine ise 23,20 mmHg olduğu tespit edilmiştir (26). Başka bir çalışmada köpeklerde kümülatif GİB değerinin ortalaması 19,00 (11-29) mmHg olarak belirlenmiştir (25). Köpek ve atlarda aplanasyon tonometresiyle yapılan GİB ölçümlerinde ortalama değer sırasıyla $12,9 \pm 2,70$ mmHg ve $21,00 \pm 5,90$ mmHg olarak hesaplanmıştır (30). İki farklı sığır ırkının GİB'lerinin tonopen ve Mackay-Marg aplanasyon tonometresi ile yapılan ölçümlerinde kullanılan aletler ve ırklar açısından farkın önemli olmadığı ve ortalama GİB değerinin ise 27 (16–36) mmHg olduğu belirlenmiştir (29). Klinik olarak sağlıklı kedilerde veteriner tonopen ile aplanasyon tonometresi sonuçlarının karşılaştırılmasında GİB'in ortalama değerinin sırasıyla 20,74 ve 18,40 mmHg olduğu saptanmıştır (27). Tavşanlarda yapılan mevcut çalışmada normal ortalama GİB değeri Schiotz tonometresi için $20,50 \pm 3,24$ (16-25) mmHg, tonopen için ise $15,13 \pm 2,14$ (12-18) mmHg olarak belirlenmiştir. GİB değerleri açısından iki ölçüm arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Farklı aletlerin GİB değeri üzerine olan etkileri hakkında değişik görüşler mevcuttur. Bazı araştırmacılar farklı tonometre değerlerinin arasında önemli bir farkın olmadığını iddia ederken (25-27) köpeklerde dört farklı tonometrenin kullanıldığı bir başka çalışmada ortalama GİB değerlerinin çalışmamızda olduğu gibi tonometreye göre önemli farklılıklar

gösterdiği bildirilmiştir (25). Bu durumun GİB'in ölçümünde kullanılan her bir aletin farklı çalışma prensibinden ve kullanılan tonometreye göre deneklere verilen pozisyon ve zaptırap tekniği farklılıklarından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Kontrol grubunun tonopen ile yapılan ölçümlerinde sağ göz verilerinin (Tablo 4) ÖZ açısından ikili karşılaştırmasında GİB değerlerinin 35. ÖZ hariç diğer tüm zamanlarda başlangıca göre belirgin şekilde düşük olduğu ancak bu düşüş farkının 5. günden son ÖZ'e doğru tedrici olarak azaldığı görülmektedir (Tablo 5, Şekil 4 ve 6). Aynı grubunun Schiotz ile yapılan değerlendirmesinde GİB'in başlangıca göre 5. gün ÖZ'ünde belirgin şekilde düşük olduğu ($P<0.05$), bu düşüklüğün sonraki ölçümlerde önemli olmamakla birlikte azalarak devam ettiği son ölçümün fizyolojik değere çok yakın olduğu (Tablo 4, Şekil 4) görülmüştür. MMC grubunun ÖZ açısından değerlendirmesinde GİB'in tonopen ($P<0.005$) ve Schiotz'ün ($P<0,05$) her ikisinde de başlangıç değerine göre anlamlı bir şekilde düştüğü, bu durumun 25. gün ölçümüne kadar çok az değişiklik gösterdiği ve son ölçümde farkın azaldığı belirlenmiştir (Tablo 4). MMC+CsA grubu verilerinin ÖZ açısından yapılan analizinde GİB'in başlangıç değerine göre tonopen ve schiotzde çalışma sonuna kadar düşük olarak devam ettiği, bu düşüşün tonopende 20., schiotzde ise 15. gün ÖZ'üne kadar oldukça belirgin olduğu ($P<0,005$, Tablo 4, Şekil 4,5) tespit edilmiştir. Tüm grup deneklerde ortalama GİB değerinin başlangıca göre yükselerek normale yaklaştığı (Şekil 30, 31; Tablo 4) tespit edilmiştir. Bu bulgulardan skleral tünelin her üç grupta da çalışma boyunca işlevini azalarak sürdürdüğü anlaşılmaktadır. Klinik ve oftalmolojik olarak deneklerin bleb özellikleri değerlendirildiğinde tünelin kontrol grubu deneklerden

ikisi hariç diğer tüm grup deneklerde drenaj fonksiyonunu sürdürdüğü, ötenazi sonrası tünel alanı histopatolojik olarak incelendiğinde ise hücrel faaliyetlerin kontrol grubunda başladığı ancak tünelin kapanmasını sağlayacak yoğunlukta olmadığı, deney gruplarında ise bu faaliyetin henüz tam olarak başlamadığı görülmektedir. GİB sonuçlarının bahsi edilen klinik, oftalmolojik ve histopatolojik bulgularla çeliştiği görülmektedir. GİB yönünden gruplar arasında önemli bir farkın olmamasının nedeninin, kullanılan deneklerin trabeküler açısının fonksiyonel olması ve bu nedenle aköz humörün normal kanallarda drene olması dolayısıyla göz içi basıncındaki dalgalanmayı azaltması olabileceği düşünülmektedir. GİB'teki normalleşme sürecinde trabekül ağdaki kompenzasyon mekanizması sonucu aköz humör sıvısının tüneli zorlamadan ağdaki normal kanallardan drene olmasının etkili olduğu sanılmaktadır. Çalışmada oluşturulan tüneller üzerindeki bleblerin fazla bombeli olmamasının nedeni bu kanala drene olan sıvının azlığından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Mevcut çalışmada gözyaşı üretim miktarının kullanılan testler açısından önemli farklılıklar ($P<0,001$) gösterdiği anlaşılmaktadır (Şekil 32, 33). Bu sonuçlar, gözyaşı üretim miktarının STT ve FKPT kullanılarak ölçüldüğü birçok çalışmanın bulguları tarafından da desteklenmektedir (85-88). Bu durumun kullanılan test materyallerinin yapıları ve sıvıyı absorbe etme yeteneklerinin farklılığından kaynaklandığı sanılmaktadır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına bakıldığında absorpsiyon yeteneğinin FKPT'de en yüksek olduğu; bunu da sırasıyla APPT ve STT'nin takip ettiği görülmektedir. Benzer sonuçlar fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmamızda da elde edilmiştir (77, 88). STT ($4,90 \pm 2,90$ mm/15 sn) ve FKPT ($20,90 \pm 3,70$ mm/dak) değerleri arasındaki önemli

bulunan fark, sağlıklı tavşanlarda yapılan gözyaşı üretim miktarı ölçümünde de teyit edilmiştir (85). Aynı test sonucuna göre gözyaşı üretim miktarının farklı tavşan ırkları ile aynı ırkın farklı bireyleri arasında da önemli değişiklikler gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada STT'nin sağlıklı olan Hollanda cüce tavşanlarında $20,00 \pm 2,50$ diğer tavşanlarda ise $5,30 \pm 2,90$ mm/dak olarak ölçüldüğü, bireysel farklılığın ise 0-15 mm/dak arasında değiştiği saptanmıştır (86). Mevcut çalışmamızda fizyolojik gözyaşı üretim miktarındaki bireysel farklılığın STT'de 2-11 mm/15sn, FKPT'de 8-35 mm/15 sn, APPT'de ise 5-12 mm/15 sn arasında değiştiği saptanmıştır. GFC sonrası yapılan değerlendirmelerde bu değerlerin bireylere göre belirtilen testler açısından sırasıyla 2-14, 19-36 ve 5-19 mm/15 sn arasında olduğu tespit edilmiştir. Hamsterlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise (89) fizyolojik gözyaşı üretim miktarı STT'de 0.60 ± 1.83 mm/15 sn, FKPT'de ise 16 ± 4.70 mm/15 sn olarak kaydedilmiştir. Gözyaşı üretim miktarının ölçümünde kullanılan STT striplerinin uygulanabilirliğinin fare ve rat gibi küçük laboratuvar hayvanlarında zor olması nedeniyle son dönemlerde FKPT kullanılmaya başlanmıştır (89). Kulualp (77), farelerde kullanılan her iki testinde uygulamada önemli zorluklar oluşturduğunu saptamış, alternatif olarak APPT'yi denemiş bu testin STT ve FKPT'ye göre üstünlükleri olduğunu belirtmiştir. APPT'nin tavşanlarda rutin olarak kullanılan STT ve FKPT gibi kolay uygulanabilir olduğu ve bu testin sonuçlarının da en az diğerleri kadar tutarlı olduğu mevcut çalışmanın bulgularınca doğrulanmıştır (Şekil 32, 33, Tablo 9-16). Gözyaşı üretim miktarının ÖZ açısından değişiminin STT'ye göre tüm gruplarda, APPT'ye göre MMC+CsA, FKPT'ye göre ise kontrol ve MMC grupları hariç diğerlerinde anlamsız olduğu saptanmıştır. Burada gözyaşı

miktarındaki değişikliğin testlere göre her üç grupta da farklılık gösterdiği, bu farklılığın ise birbirlerinin sonuçlarını kısmen desteklediği görülmektedir. Diğer taraftan gözyaşı üretim miktarı test sonuçlarının Z'e göre değişimlerinin (şekil 7-8) operasyondan sonra genel bir düşüş gösterdiği daha sonra yükseldiği ve çalışmanın sonlarına doğru ise azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Bu değişimde operatif ve çevresel (82) faktörlerin etkisinden söz edilebilir. Operasyon stresinin reflektrik olarak gözyaşı miktarında azalmaya neden olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca alışma boyunca hayvanların maruz kaldığı günlük ve mevsimsel nem ve sıcaklık değişimlerinin (82) gözyaşı üretim miktarı değerlerinde dalgalanmalara neden olduğu sanılmaktadır. Tüm test gruplarında benzer iniş ve çıkışların yaşanması, bu faktörlerin gözyaşı üretim miktarı üzerine olan muhtemel etkisini desteklemektedir. Kontrol ve MMC gruplarında benzer dalgalanmaların olması, MMC'nin gözyaşı üretim miktarı üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. MMC+CsA grubunun gözyaşı üretim miktarının Z'e göre değişiminin her üç testte de kontrol ve MMC'ye göre daha az olduğu görülmektedir. Bu durum kullanılan ajanın gözyaşı üretim miktarı üzerine olan modlatr etkisiyle açıklanabilir. Nitekim aynı deneklerin sol gözlerine ait gözyaşı üretim miktarı değerlerindeki dalgalanmanın daha da belirgin olması bu bulguyu desteklemektedir. Ancak MMC+CsA grubundaki değişim zamana bağlı düzenli bir çizgide takip etmediğinden, bu süreçte yukarıda belirtildiği (82) gibi çevresel faktörlerin etkili olduğu sanılmaktadır. Bu faktörlerin etkili olduğu diğer gruplardaki benzer değişimler tarafından da desteklenmektedir (şekil 33 ve Tablo 8-13).

Deneklerin sadece sağ gözlerine ait olan gözyaşı üretim miktarı test sonuçlarının ÖZ faktörü yönünden değerlendirilmesinde; kontrol grubuna ait FKPT, MMC grubuna ait APPT ve FKPT'nin kendi içinde yapılan karşılaştırmasında fark ($P<0,005$) belirlenirken MMC+CsA grubuna ait test sonuçlarında anlamlı bir fark ($P>0,05$) saptanmamıştır. Son grupta gözyaşı üretim miktarının ÖZ süresince önemli bir değişiklik göstermediği görülmektedir. Aynı grup deneklerin herhangi bir ajan uygulanmayan sol gözlerindeki gözyaşı üretim miktarının ÖZ'e göre önemli değişiklik göstermesi CsA'nın gözyaşı salgısı üzerine olan stabilize edici etkisine bağlanmıştır. Ajanın operasyon stresinin gözyaşı miktarında meydana getirdiği ritmik dalgalanmayı dengelediği görülmektedir. MMC grubunda 2. ve 5. ÖZ'de APPT ile FKPT'nin benzer sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Aynı gruplarda ve ÖZ'de farklı testlerin benzer sonuçlar vermesi kullanılan test sonuçlarının kendi içinde tutarlı olduğunu göstermektedir.

Tüm gruplara ait deneklerin STT, APPT ve FKPT verilerinin grup farkı gözetmeksizin sağ ve sol göz faktörleri açısından kümülatif olarak istatistiksel analizleri yapıldığında hiçbir testte gözler arasında fark ($P>0,05$) belirlenmemiştir. Bu durumun testlerin grup farkı dikkate alındığı zaman da değişmediği anlaşılmıştır. Gözler arasında belirgin bir farkın olmaması gözyaşı üretim miktarının operasyon sırası ve sonrasında yapılan uygulamalardan önemli ölçüde etkilenmediğini göstermektedir. Buna karşın veriler kullanılan test faktörleri açısından değerlendirildiğinde aynı göze ait test sonuçları arasında oldukça anlamlı bir farkın olduğu ($P<0,001$) görülmüştür (Tablo 10, Şekil 10). Birim zamandaki gözyaşı üretim miktarının en yüksekten en düşüğe FKPT, APPT ve

STT şeklinde sıralandığı görülmektedir (Şekil 9). Belirtilen farkın kullanılan test materyallerinin absorpsiyon yeteneklerinin değişiminden kaynaklandığı sanılmaktadır. Bu teste kullanılan FKPT daha çok laboratuvar hayvanlarında (77), STT insanlarda ve evcil hayvanlarda (2) gözyaşı üretim miktarını ölçmek, APPT ise dişlerdeki kaviteyi kurutmak amacıyla geliştirilmiştir. APPT gözyaşı üretim miktarını ölçmek amacıyla ilk olarak mevcut araştırmacıların başka bir çalışmada (77) FKPT ile karşılaştırmalı olarak fareler üzerinde denenmiş, FKPT'ye göre daha güvenilir ve pratik olduğu görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen verilerden hareketle APPT sonuçlarının uygulanan diğer iki testle tutarlı olması ilgili materyalin tavşanlarda da kullanılabileceğini göstermektedir.

Glakomatöz bireylerde sağaltım amacıyla gerçekleştirilen GFC fistülünün işlevsel kalması tamamen granülasyon dokusunun inhibisyon süresine bağlıdır. Onsekiz adet Yeni Zelanda tavşanının kullanıldığı mevcut çalışmada deneysel olarak oluşturulan GFC fistülünün tıkanmasında rol oynayan bu dokunun MMC veya MMC+CsA kombinasyonu kullanılarak inhibe edilmesi amaçlanmıştır. Tünel bölgesindeki makroskobik ve mikroskobik postoperatif değişim ve komplikasyonlar; oftalmoskopi, gözyaşı üretim miktarı analizi, tonometri ve gonioskopi gibi teknikler ile kliniksel ve histopatolojik bulgular yönünden değerlendirilmiştir. Mevcut bulgulardan hareketle kullanılan grupların hiçbirinde operasyonla ilgili bir komplikasyona rastlanmamıştır. Kliniksel ve histopatolojik sonuçlara göre tünelin MMC ve MMC+CsA gruplarına ait tüm deneklerde çalışma boyunca açık olduğu görülmüş olup; bu yönden her iki grup arasında önemli bir farkın olmadığı belirlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında tüm grup deneklerin GİB ölçümlerinde tespit edilen belirgin düşüşün klinik ve

histopatolojik bulguları desteklediği, çalışma sonuna doğru saptanan GİB artışının ise belirtilen bulgularla çeliştiği anlaşılmıştır. Bu durumun; glakomlu bireylerin aksine çalışmada kullanılan deneklerin trabeküler açısının fonksiyonel olmasından ve bu nedenle aköz humörün tünele gereksinim duymadan normal kanallarda drene olmasına bağlı GİB'teki dalgalanmanın azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Gözyaşı üretim miktarı parametrelerinin MMC+CsA grubunda daha stabil bir dalgalanma göstermesi ise CsA'nın gözyaşı üretim miktarı üzerine olan modülatör etkisine bağlanmıştır. Sonuç olarak MMC veya MMC+CsA kombinasyonunun çalışmanın yürütüldüğü sürede tünelin açık kalmasını başarıyla sağladığı ve bu konuda aralarında dikkate değer bir farkın olmadığı belirlenmiştir. Bu parametre açısından iki grup arasındaki farkın ortaya konulabilmesi için; normal tavşanlar yerine glakomatöz bireylerin kullanıldığı ve sadece CsA uygulanan bir grubun ilave edildiği daha uzun süreli bir çalışmanın gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akın F ve Samsar E. Göz Hastalıkları. Medipres Matbaacılık, Ankara, 2001, 199-213.
2. Gelatt KN and Gelatt JP. Small Animal Ophthalmic Surgery. Practical Techniques for the Veterinerian. Butterworth& Heinemann, Oxford, 2001, 46-283.
3. İşler CT. Hatay ve Çevresinde Sığır, Koyun ve Keçilerde Görülen Göz Hastalıklarının İnsidansı. F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2005.
4. Özçetin H. Pratik Göz Hastalıkları, Nobel Kitapevi, 3. Baskı, Bursa, 2004.
5. Jerry A. Ocular Oncology Service. www.retinoblastomainfo.com/14.04.2013.
6. Arffa RC. Grayson's Disease of the Cornea. 4thed. Mosby, St. Louis, 1997, 690-707.
7. Gelatt KN. Veterinary Ophthalmology.(2nded.) Lea&Febiger, London, 1991, 261-263.
8. Adachi M, Takahashi K, Nishikawa M, Miki H, Uyama M. High Intraocular Pressure-Induced Ischemia and Reperfusion Injury in The Optic Nerve and Retina in Rats. Graefes Archives in Clinical and Experimental Ophthalmology, 1996, 234: 445-451.
9. Calonge M. The Treatment of Dry Eye. Survey ophthalmology, 2001, 45(2): 227-39.
10. Jones P and Cripsin SM. Manual of Small Animal Ophthalmology. Basava, 1993, 304.
11. Nichols J. Contact Lens Spectrum <http://www.clspectrum.com/articleviewer.aspx?articleid=102543/> 16.04.2013.
12. Barton K and Heuer DK. Modern Aqueous Shunt Implantation: Future Challenges, Progress in Brain Research, 2008, 173: 263-276.
13. Gelatt KN. Essentials of Veterinary Ophthalmology. Lippincott Wilkins, London, 2000, 197-225.
14. Gelatt KN. The Canine Glaucomas. In: Veterinary Ophthalmology, 3rd ed. (ed. Gelatt KN) Lea & Febiger, Philadelphia, 1999, 701-754.
15. Abrams KL. Medical and Surgical Management of the Glaucoma Patient. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 2001, 16(1): 71-76.
16. Jampel HD, Thibault D, Leong KW et al. Glaucoma Filtration Surgery in Nonhuman Primates Using Taxol and Etoposide in Polyanhydride Carriers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993, 34(11): 3076-3083.
17. Kaufman HE, Baron BA and Mcdonalt MB. The Cornea. 2nd ed. Butterworth- Heinemann, Boston, 1998, 642-671.
18. Kılıç S ve Girgin A. Effects of 5-Fluorouracil and Mytomycin-C on Glaucoma Filtration Surgery in Rabbits. Turk. J. Vet. Anim. Sci., 2002, 26: 309-315.
19. Apaydın C, Aydın P ve Akova YA. Temel Göz Hastalıkları, Güneş Kitapevi, Ankara, 2001, 3-25.
20. Yalvaç I, Aydın P ve Akova YA. Temel Göz Hastalıkları, Güneş Kitapevi, Ankara, 2001, 261-273.

21. Özçetin H. Göz Tansiyonu, Glokom, Tanısı, Tipleri ve Tedavisi. 2.baskı, Nobel Kitapevi, İstanbul, 2009, 7-20.
22. Yoon PS and Singh K. Update on Antifibrotic Use in Glaucoma Surgery, Including Use in Trabeculectomy and Glaucoma Drainage Implants and Combined Cataract and Glaucoma Surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 200, 5(2): 41-6.
23. Bayer A. Glokom Cerrahisi. Medikal&Nobel Tıp Kitap Sarayı, Ankara, 2006.
24. Önoğlu M, Aydın P and Akova YA, Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitapevi, Ankara, 2001, 274-285.
25. Gelatt KN, Miller DN and Mackay EO. Intraocular Pressure in Normal Dairy Cattle. *Veterinary Ophthalmology*, 1991, (2-3): 159-161.
26. Heywood R. Intraocular Pressures in the Beagle Dog. *Journal of Small Animal Practice*, 1971, 12: 119-121.
27. Rusanen E, Florin M, Hässig M and Spiess BM. Evaluation of a Rebound Tonometer (Tonovet) in Clinically Normal Cat Eyes. *Vet Ophthalmol.*, 2010, 13(1): 31-6.
28. Knollinger AM, La Croix NC, Paul M and Miller PE. Evaluation of a Rebound Tonometer for Measuring Intraocular Pressure in Dogs and Horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2005, 227(2): 244-248.
29. Gum GG, Gelatt KN, Miller DN and Mackay EO. Intraocular Pressure in Normal Dairy Cattle. *Veterinary Intraocular Pressure in Normal Dairy Cattle. Veterinary Ophthalmology*, 1998, 1(2-3): 159-161.
30. Kumarasamy NA, Lam FS, Wang AL and Theoharides TC. Glaucoma: Current and Developing Concepts for Inflammation, Pathogenesis and Treatment. *European Journal of Inflammation*, 2006, 4(3): 129-137.
31. Gaarder JE. Secondary Glaucoma. In: Ed. Riis RC, *Small Animal Ophthalmology Secrets (Questions You Will Be Asked on Rounds, in the Clinic and on Oral Exams)*, Hanley&Belfus, INC, Philadelphia, USA, 2002.
32. McMenamin PG and Steptoe RJ. Normal Anatomy of the Aqueous Humour Outflow System in the Domestic Pig Eye. *J Anat.*, 1991, 178: 65-77.
33. Eye Health Center, Glaucoma and Your Eyes. <http://www.webmd.com/eye-health/glaucoma-eyes/> 09.03.2013.
34. Gelatt KN and MacKay EO. Distribution of Intraocular Pressure in Dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1998, (2-3): 109-114.
35. Anand N and Khan A. Long-term Outcomes of Needle Revision of Trabeculectomy Blebs With Mitomycin C and 5-Fluorouracil. A Comparative Safety and Efficacy Report. *J Glaucoma*, 2009, 18(7): 147-152.
36. Reilly CM, Morris R and Dubielzig RR. Canine Goniodysgenesis-related Glaucoma: a Morphologic Review of 100 Cases Looking at Inflammation and Pigment Dispersion. *Veterinary Ophthalmology*, 2005, 8(4): 253-258.

37. Bjerkas E, Ekesten B and Farstad W. Pectinate Ligament Dysplasia and Narrowing of the Iridocorneal Angle Associated with Glaucoma in the English Springer Spaniel. *Veterinary Ophthalmology*, 2002, 5: 49-54.
38. Cat Glaucoma Explained, <http://www.vetinfo.com/cat-glaucoma-explained.html>/23.02.2013.
39. Glakoma Foundation: http://www.glaucomafoundation.org/about_glaucoma.html/11.01.2013.
40. Schwartz K and Budenz D. Current Management of Glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2004, 15: 119.
41. Joshi AB, Parrish RK and Feuer WF. Survey of the American Glaucoma Society. Practice Preferences for Glaucoma Surgery and Antifibrotic Use. *J Glaucoma*, 2005, 14: 72-174.
42. Dr. Ron Hines' Pet Care Article, <http://www.2ndchance.info/glaucoma.htm>/10.01.2013.
43. Akın F ve Samsar E. Göz Hastalıkları. *Medipres*, Malatya, 2005, 235-254.
44. İnan UÜ, Ermiş SS, Yucel A ve Öztürk F. Primer Açık Açılı Glokom ve Oküler Hipertansiyonlu Olgularda Topikal Latanoprost'un Retbulber Kan Akımı Üzerine Etkisi. *T. Klin. Oftalmoloji Derg.*, 2002, 1:130-13.
45. Öno1 M ve Özdek Ş. Glokom Tedavisinde Beta Blokerler, Oftalmik İlaçlar, Güneş Kitapevi, Ankara, 2003, 165.
46. Glaucoma Research Society of Canada. <http://www.glaucomaresearch.ca>/11.04.2013.
47. Gedde SJ and Lee RK. Comparing Glaucoma Drainage Implants. *American Journal of Ophthalmology*, 2010, 49(6): 875-877.
48. Ramulu PY, Corcoran KJ, Corcoran SL and Robin AL. Utilization of Various Glaucoma Surgeries and Procedures in Medicare Beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology*, 2007; 114:2265-2270.
49. Öno1 M ve Tufan HA. Glokom Cerrahisinden Sonra Yara Yeri İyileşme Cevabının Modülasyonu, *Glo-Kat.*, 2006, 1: 77- 83.
50. Lama PJ and Fechtner RD. Antifibrotics and Wound Healing in Glaucoma Surgery. *Surv. Ophthalmol.*, 2003, 48(3): 314-46.
51. Sherwood MB, Esson DW, Neelakantan A and Samuelson DA. A New Model of Glaucoma Filtering Surgery in the Rat. *J. Glaucoma*, 2004, 13(5): 407-412.
52. Palmer SS. Mitomycin as Adjunct Chemotherapy with Trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991, 98: 317-321.
53. Parc CE , Johnson DH, Oliver JE, Hattenhauer MG, Hodge DO. The Long-term Outcome of Glaucoma Filtration Surgery. *American Journal of Ophthalmology*, 2001, 132(1): 27-35.
54. Sakamoto T , OshimaY , Sakamoto M et al. Electroporation and Bleomycine in Glaucoma Filtering Surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997, 38(13): 2864-68.
55. Tilleul P, Denis P, Maignen F et al. Effect of Different Formulation of Mitoxantrone (Solutions, Nanospheres, Liposomes) on Glaucoma Surgery in Rabbits. *Ophthalmic Res.*, 1997, 19(4): 218-226.

56. Yu DY, Morgan WH, Sun X et al. The Critical Role of the Conjunctiva in Glaucoma Filtration Surgery. *Prog. Retin. Eye. Res.*, 2009, 28(5):303-28.
57. Skuta GL and Parrish RK. Wound Healing in Glaucoma Filtering Surgery. *Surv Ophthalmol.*, 1987, 32:149-170.
58. Doyle JW, Sherwood MB, Khaw PT et al. Intraoperative 5-Fluorouracil for Filtration Surgery in the Rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1993, 34(12): 3313-19.
59. Rabowysky JH et al. The Use of Bioerodible Polymers and Daunorubicin in Glaucoma Filtration Surgery. *Ophthalmology*, 1996, 103(5): 800-7.
60. Hennis HL and Stewart WC. The Use of 5-Fluorouracil in Patients Following Combined Trabeculectomy and Cataract Extraction. *Ophthalmic Surg.*, 1991, 22:451-4.
61. Gandolfi SA and Vecchi M. 5-Fluorouracil Incombined Trabeculectomy and Clear-Cornea Phacoemulsification with Posterior Chamber Intraocular Lens Implantation. A One-year Randomized, Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*, 1997, 104:181-6.
62. Anderon DA. Development of the Trabecular Meshwork and its Abnormality in primary Infantile Glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1981, 79: 458-485.
63. Fontana H, Nouri-Mahdavi K and Caprioli J. Trabeculectomy with Mitomycin C in Pseudophakic Patients with Open-angle Glaucoma: Outcomes and Risk Factors for Failure. *Am. J. Ophthalmol.*, 2006, 141: 652-659.
64. Gum GG, Samuelson DA, Mandelkorn RM, Olander KW and Zimmerman TJ. Evaluation of the Krupin-Denver Valve Implant in Normotensive and Glaucomatous Beagles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, 191(11): 1404-1409.
65. Shah R and Wormald R. Glaucoma, Search Date January 2006. Online version of BMJ Clinical Evidence. Also available online: <http://www.clinicalevidence.com>.
66. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C et al. Adverse Effects of Topical Antiglaucoma Medication. II. The Outcome of Filtration Surgery. *Arch. Ophthalmol.*, 1994, 112: 1446-1454.
67. Broadway DC and Chang LP. Trabeculectomy, Risk Factors for Failure and the Preoperative State of the Conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001, 10: 237-249.
68. Cullen CL, Allen AL and Grahn BH. Anterior Chamber to Frontal Sinus Shunt for the Diversion of Aqueous Humor: A Pilot Study in Four Normal Dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1998, 1: 31-39.
69. Sapienza JS and van der Woerd A. Combined Transscleral Diode Laser Cyclophotocoagulation and Ahmed Gonioimplantation in Dogs with Primary Glaucoma: 51 cases (1996-2004), *Veterinary Ophthalmology*, 2005, 8(2): 121-7.
70. Bentley E, Miller PE, Murphy CJ, Schoster JV. Combined Cycloablation and Gonioimplantation for Treatment of Glaucoma in Dogs: 18 Cases (1992-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1999, 215(10): 1469-72.

71. Georgoulas S, Dahlmann-Noor A, Brocchini S and Khaw PT. Modulation of Wound Healing During and After Glaucoma Surgery (12 Chapter). Nucci C. (Eds.). Progress in Brain Research, 2008, 173: 237-240.
72. Polak MB, Valamanesh F, Felt O et al. Controlled delivery of 5-Chlorouracil Using Poly (ortho esters) in Filtering Surgery for Glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008, 49(7): 2993-3003.
73. Suzuki R, Dickens CJ, Iwach AG et al. Long-term Follow-up of Initially Successful Trabeculectomy with 5-Fluorouracil Injections. Ophthalmology, 2002, 109:1921-1924.
74. Jones E, Clarke J and Khaw PT. Recent Advances in Trabeculectomy Technique. Curr. Opin. Ophthalmol., 2005, 16: 107-113.
75. Barton K, Budenz DL, Khaw PT and Tseng SCG. Glaucoma Filtration Surgery Using Amniotic Membrane Transplantation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42: 1762-1768.
76. Savage JA. Gonioscopy in Manegement of Glaucoma. America Academy of Ophthalmology, 2006, 24(3): 1-16.
77. Kulualp K. Farelerde Deneysel Kuru Göz Modeli Üzerine Farklı Terapötik Ajanların Etkilerinin Karşılaştırılması. F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2011.
78. Anastasios John Kanellopoulos MD. <http://www.laservision.gr/wp-content/uploads/2012/02/Subconjunctival-Mitomycin-C-for-the-Treatment-of-Ocular-Cicatricial-Pemphigoid.pdf>. A. John Kanellopoulos, MDSubconjunctival Mitomycin C for the Treatment of Ocular Cicatricial Pemphigoid/ 20.04.2013.
79. Takaori K, Nio Y, Inoue K et al. A comparative Study on Immunosuppressive Effects of Cyclosporin A and FK 506 on Peripheral Blood Lymphocytes in Dogs. 1992, 4(2): 129-137.
80. Cantor LB, Mantravadi A and WuDunn D, Swamynathan K, Cortes A. Morphologic Classification of Filtering Blebs After Glaucoma Filtration Surgery: The Indiana Bleb Appearance Grading Scale. J. Glaucoma, 2003, 12: 266-271.
81. Kılıç S and İstek Ö. Effects of Halothane and Isoflurane on Canine Ocular Parameteres. Indian Vet. J., 2009, 86: 105-10.
82. Murgatroyd H. Intraocular Pressure. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain J., 2008, 8 (3): 100-103.
83. Kılıç S ve Ünsaldı S. Köpeklerde Göz içi Basıncı ve Pupilla Çapı Üzerine Thiopental ve Ketaminin Etkileri. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi, 2003, 31(2): 110.
84. Raw D and Mostafa SM. Drugs and the Eye. Br. J. Anaesth. CEPD Reviews, 2001, 1: 161-5.
85. Biricik HS, Oğuz H, Şındak N, Gürkan T and Hayat A. Evaluation of the Schirmer and Phenol Red Thread Tests for Measuring Tear Secretion in Rabbits. Vet. Rec., 2005, 156:485-7.
86. Abrams L, Brooks DE, Funk RS, Theran P. Evaluation of Schirmer Tear Test in Clinically Normal Rabbits. Am. J. Vet. Res., 1990, 51:1912-1913.

- 87.** Trost K, Skalicky M and Nell B. Schirmer Tear Test, Phenol Red Thread Tear Test, Eye Blink Frequency and Corneal Sensitivity in the Guinea Pig. *Vet. Ophthalmol.*, 2007, 10(3): 143-6.
- 88.** Kulualp K and Kılıç S. Evaluation of the Effects of Different Therapeutic Agents on Experimental Dry Eye for the Purposes of Ocular Surface Impairment in Mice. *JAVA*, 2012, 11(10): 1555-1563.
- 89.** Stewart P, Chen Z, Farley W, Olmos L and Pflugfelder SC. Effect of Experimental Dry Eye on Tear Sodium Concentration in the Mouse. *Eye Contact Lens*. 2005, 31: 175-8.

ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da doğdum. İlk ve Orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. Üniversite hayatıma 1984 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinde başladım. 1989 yılında aynı fakülteden veteriner hekim olarak mezun oldum. 1991 yılında askerlik görevimi tamamladım. 1994 yılında veteriner hekim olarak Sivrice Belediyesinde göreve başladım. 1995 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına kurumlar arası geçiş yaptım. Malatya, Artvin ve Diyarbakır illerinde hükümet veteriner hekimi olarak görev yaptım. Halen Elazığ İl Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Hayvan Sağlığı, Yetiştiriciliği ve Su Ürünleri Şube Müdürlüğünde Veteriner Hekim olarak görev yapmaktayım.

Yük. Lis. Öğr. Orhan MUZOĞLU