

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAGLANDİN ANOLOGLARI VE
PROSTAMİDLERİN
OKÜLER YÜZEYE OLAN ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Soner DEMİREL
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selim DOĞANAY**

MALATYA – 2007

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAGLANDİN ANOLOGLARI VE
PROSTAMİDLERİN
OKÜLER YÜZEYE OLAN ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Soner DEMİREL
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selim DOĞANAY**

MALATYA – 2007

İÇİNDEKİLER	I-II
SİMGELER VE KISALTMALAR	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÖNSÖZ	VI
BÖLÜM I: GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM II: GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Göz Anatomisi ve Histolojisi	3
2. 1. 1. Kornea	4
2. 1. 2. Limbus	9
2. 1. 3. Konjonktiva	10
2. 1. 4. Tenon kapsülü	12
2. 1. 5. Sklera	13
2. 1. 6. Ön Kamara Açısı	13
2. 1. 7. Uvea	17
2. 1. 7. 1. İris	17
2. 1. 7. 2. Siliyer Cisim	17
2. 1. 7. 3. Koroid	19
2. 1. 8. Retina	19
2. 1. 9. Optik sinir başı	19
2. 2. Ön Kamara Sıvısının Fizyolojisi	20
2. 2. 1. Göz içi sıvısının yapımı	20
2. 2. 2. Göz içi sıvısının dışa akım yolları	21
2. 2. 3. Episkleral Venöz Basınç	22
2. 2. 4. Göz İçi Basıncı	22
2. 3. Glokomun Oluşum Mekanizmaları ve Sınıflandırması	22
2. 4. Glokomatöz Hasarın Patogenezi	25
2. 4. 1. Optik Sinir Başı Değişiklikleri	25
2. 4. 2. Glokomatöz hasarın patogenezinin ilişkin teoriler	25
2. 5. Glokomun Tedavisi	27
2. 5. 1. Glokomun Medikal Tedavi	28
2. 5. 1. 1. Sempatolitikler	31

2. 5. 1. 2. Sempatomimetikler	31
2. 5. 1. 3. Kolinerjikler	32
2. 5. 1. 4. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	32
2. 5. 1. 5. Hiperozmotik Ajanlar	33
2. 5. 1. 6. Prostaglandin Analogları	34
2. 5. 1. 6. 1. Prostaglandinlerin ve Prostamidlerin Oluşumu	34
2. 5. 1. 6. 2. Prostaglandinler ve Göz	37
2. 5. 1. 6. 3. Prostaglandin ve Prostamid Yapılı İlaçlar	39
2. 5. 1. 6. 4. Prostaglandin Analoglarının Yan Etkileri	43
2. 5. 1. 6. 5. Prezervan Maddeler	45
2. 5. 2. Glokomda Lazer Tedavisi	50
2. 5. 3. Glokomda Cerrahi Tedavi	51
2. 5. 3. 1. İnsizyonel Cerrahiler	51
2. 5. 3. 2. Drenaj (Seton) İmplant Cerrahileri	53
2. 5. 3. 3. Siklodestrüktif Cerrahi Girişimler	54
2. 6. İnflamasyon ve Doku Onarımı	54
2. 6. 1. İnflamasyon	54
2. 6. 2. Doku Onarımı	59
2. 6. 2. 1. Glokom Cerrahisindeki Yara İyileşmesi	62
2. 6. 2. 2. Glokom Cerrahisindeki Yara İyileşmesinin Modülasyonu	63
BÖLÜM III: GEREÇ VE YÖNTEM	66
3. 1. Deneyin Uygulanması	66
3. 2. Histopatolojik İncelemeler	67
3. 3. İstatistiksel Analiz	68
BÖLÜM IV: BULGULAR	69
BÖLÜM V: TARTIŞMA	73
BÖLÜM VI: SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
BÖLÜM VII: ÖZET	83
BÖLÜM VIII: SUMMARY	84
BÖLÜM IX: KAYNAKLAR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- GİB:** Göz içi basıncı
KAI: Karbonik anhidraz inhibitörleri
MMP: Matriks metalloproteinaz
PAAG: Primer açık açılı glokom
BAK: Benzalkonyum klorür
SOK: Stabil Oksikloro Kompleksi
Ark: Arkadaşları
ESM: Ekstrasellüler matriks
5-FU: 5-Flourourasil
MMC: Mitomisin C
HE: Hemotoksilen-Eozin boyası
VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
PKBF: Platelet kökenli büyüme faktörü
FBF: Fibroblast büyüme faktörü
TBF: Transforme edici büyüme faktörü
İL-1: İnterlökin-1
TNF: Tümör nekroz faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Antiglokomatöz ilaçlar

Tablo 2: Prostaglandin analogları ve prostamid yapılı ilaçlar

Tablo 3: Bazı glokom ilaçları ve gözyaşı preparatlarının pH içerikleri ve konsantrasyonları

Tablo 4: İyileşme aşamaları ve yara yeri modülasyonunda k

Tablo 5: Çalışmanın yapıldığı gruplar, incelenilen denek ve

Tablo 6: Kornea ve konjonktiva epitelinde görülen keratiniz

Tablo 7: Ortalama lenfosit sayıları

Tablo 8: Ortalama mast hücre sayıları

Tablo 9: Grupların kollajen boyanma yoğunluk skor ortalan

Tablo 10: Prostaglandin analoglarının bazı kimyasal özellik

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Membran fosfolipidlerinden araşidonik asit ile anar
prostaglandinlerin ve prostamidlerin sentez edilmes

Şekil 2: Anandamid

Şekil 3: Prostaglandin F2-alfa

Şekil 4: Latanoprostun kimyasal yapısı

Şekil 5: Travoprostun kimyasal yapısı

Şekil 6: Bimatoprostun kimyasal yapısı

Şekil 7: Unoprostonun kimyasal yapısı

Şekil 8: Beş büyük büyütme alanının şematik görüntümü

Resim 1: Korneanın histolojik tabakaları

Resim 2: Limbus ve ön kamara açısı

Resim 3: Trabeküler ağın tabakaları, Schlemm kanalı ve toğ

Resim 4: Göz içi yapılar ve reseptör etkileşimleri

Resim 5: İnflamatuar hücreler

Resim 6: Keratinsiz kornea epiteli

Resim 7: Korneal keratinizasyon

Resim 8: Küçük ve koyu boyanan lenfosit hücresi

Resim 9: Yoğun intrastoplazmik granülleriyle mast hücresi

Resim 10: Kontrol ve latanoprost gruplarından iki deneğin,
subkonjonktival kollajen boyanma yoğunlukları

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimimde ve tezimi hazırlama aşamasında iyi bir göz doktoru olmam için gayretlerini esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Selim Doğanay'a ve yanlarında bulunduğum süre zarfında bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hamdi Er'e, Prof. Dr. İbrahim F. Hepşen'e, Doç. Dr. Hüseyin Bayramlar'a, Doç. Dr. Yüksel Totan'a, Yard. Doç. Dr. Sinan Emre'ye ve Yard. Doç. Dr. Peykan Türkçüoğlu'na, ayrıca tezimi hazırlamamda önemli yardımları olan Yard. Doç. Dr. İclal Gürses'e, Yard. Doç. Dr. Mustafa İraz'a ve Doç. Dr. Saim Yoloğlu'na sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve servis hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen aileme ve daima destek olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Soner Demirel

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Halk arasında göz tansiyonu olarak bilinen glokom hastalığı, günümüzdeki en sık körlük nedenlerinden biridir. Glokom terimi, Yunanca “gri-mavi” anlamına gelen “glaukos” kelimesinden köken almaktadır. Hipokrat döneminden beri bilinmesine rağmen, hastalığın göz içi basıncı ile ilişkilendirilmesi 18. yüzyılı bulmuştur (1, 2).

Son yıllarda göz içi basıncı yüksekliğinin glokom hastalığındaki tek risk faktörü olmadığına anlaşılması ile beraber, glokomun tanımlanmasında bir takım değişiklikler olmuştur. Bugün glokom denildiğinde, yüksek göz içi basıncının ana risk faktörü olduğu, optik sinir başında çukurlaşma ve buna bağlı olarak gelişen karakteristik görme alanı defektlerinin eşlik ettiği bir optik nöropati akla gelmektedir (2, 3).

Bütün tıbbi ve teknolojik gelişmelere rağmen, ana risk faktörü olarak kabul edilen göz içi basıncı yüksekliği, hala kontrol edilebilen tek risk faktörü olup, hastalığın tanısı ve tedavisindeki ana hedef noktası olma özelliğini korumaktadır (4).

Günümüzde glokomun medikal tedavisi için değişik mekanizmalarla etki gösteren birçok göz içi basıncı düşürücü ilaç kullanılmaktadır. Ayrıca medikal tedavi ile hedeflenen göz içi basıncına ulaşamadığı durumlarda, farklı girişimsel tedavi yöntemleri de alternatif tedaviler olarak uygulanmaktadır.

Diğer bütün ilaçlar gibi, antiglokomatöz ilaçlar da, yan etki potansiyeline sahiptir. Bu nedenle antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda bazı lokal veya sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Araştırmalar, uzun süreli antiglokomatöz ilaç kullanımının göz yüzeyinde çeşitli derecelerde kronik toksik-inflamatuvar değişikliklere yol açtığını

göstermiştir. Oluşan bu kronik inflamasyonun ayrı bir klinik önemi bulunmaktadır. Çünkü gelişen bu inflamasyonun, daha sonra yapılacak bir cerrahi girişimin başarısını olumsuz yönde etkilemesi söz konusudur (5-7).

Çalışmamızın amacı, glokomun birinci basamak tedavisinde kullanılan prostaglandin analogları ve prostamidlerin uzun süreli kullanımında, oküler yüzeyde oluşturdukları etkilerin deneysel olarak karşılaştırılmasıdır.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

Antiglokomatöz ilaçların oküler yüzeyde oluşturdukları yan etkileri ve bu yan etkilerin klinik önemini anlayabilmek için, bazı konuların bilinmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu konular:

- 1- Göz anatomisi ve histolojisi
- 2- Ön kamara sıvısının fizyolojisi
- 3- Glokomun oluşum mekanizmaları ve sınıflandırması
- 4- Glokomatöz hasar ve patogenezi
- 5- Glokomun tedavisi
- 6- İnflamasyon ve doku onarımı

2. 1. GÖZ ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Göz, fibrovasküler bir küredir. Bu kürenin içini, hümör aköz olarak adlandırılan göz içi sıvısı, lens ve vitreus jeli doldurmaktadır. Gözün ön 1/6'sı şeffaf olan korneadan, arka 5/6'sı ise üzeri konjonktiva tarafından örtülen sert, fibröz ve opak yapılı skleradan oluşmaktadır. Sklera ile en içteki görme tabakası (retina) arasında, damarsal bir yapı olan uvea dokusu bulunur. Uvea, iris, siliyer cisim ve koroidin oluşturduğu bir bütündür.

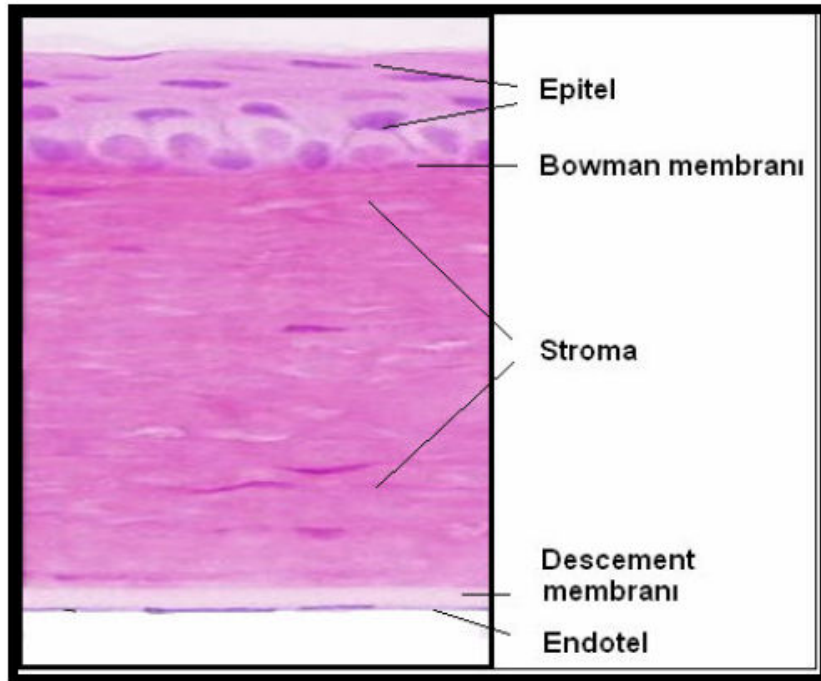
2. 1. 1. KORNEA

Gözün en öndeki şeffaf parçasıdır, arkaya doğru sklera ve konjonktiva yapıları ile devam eder. Yarıçapı skleradan küçük olduğu için, kornea öne doğru bombe görünümündedir. Sklerayla birleştiği sınır limbus olarak adlandırılır.

Korneal kalınlık, santralde 0.5 mm, limbusda 1mm'dir. Gözün refraktif gücünün üçte ikisini oluşturan korneanın ortalama 40–44 diyoptri arasında refraktif gücü olup, 400–700 nm dalga boyundaki ışınlar %100 geçirgen saydam bir dokudur (3, 8).

Kornea avasküldür ve lenfatik sistemi yoktur. Sinirleri, trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen miyelinsiz duyu lifleridir. Bu lifler stromadan girip Bowman zarı altında ve epitelde sonlanırlar. Cilde göre 400 kez daha fazla duyuşal inervasyon ağına sahip olduğu için, kornea epiteli hasar gördüğünde çok ciddi göz ağrısı oluşur. Kornea damarsız olduğu için, metabolik ihtiyaçlarını limbal damarlardan, gözyaşından ve endotel aracılığı ile göz içi sıvısından karşılamaktadır. Oksijen ihtiyacını ise gözyaşında çözülmüş olan havadan ve kapak konjonktivasındaki damarlardan sağlar (8, 9).

Kornea histolojik olarak 5 ayrı tabakadan oluşur (Resim 1). En dıştaki epitel tabakası ektoderm kökenli iken, diğer dört tabaka mezoderm kökenlidir (8).



Resim 1: Korneanın histolojik tabakaları

2. 1. 1. 1. Epitel: Yaklaşık olarak 35 µm kalınlığında, 5–6 katlı hücre tabakasından oluşmaktadır. Keratinsiz, çok katlı tabaka yapısındadır ve konjonktiva epitelinin devamıdır. Kornea epiteli mikroorganizma, yabancı cisim ve ilaçlara karşı güçlü bir bariyer oluşturur. Kornea epiteli ile cilt epiteli arasındaki temel fark, vitamin A eksikliği veya toksik etkenler gibi bazı patolojik durumlar dışında, kornea epitelinin keratinizasyon göstermemesidir (10).

Kornea epiteli histolojik olarak, en alttaki bazal membrana oturan, üç ayrı hücre tabakasından oluşur. Yüzey tabakası 2–4 katlı, ara tabakası 2–3 katlı, bazal tabaka ise tek katlıdır (3, 8, 10).

A. Yüzeyel Tabaka: Çok katlı yassı ve horizontal nükleuslu hücrelerden oluşur. Yüzey hücreleri arasında çok sıkı bağlantılar vardır. Böylece biyolojik ve kimyasal yapıların kornea içine invazyonuna karşı güçlü bir bariyer oluşturur. En dıştaki hücrelerin yüzeyi, mikrovilluslar ve mikropililer tarafından genişletilmiştir. Ayrıca hücre zarlarının dış yüzeyindeki glikokaliks yapıları gözyaşının musin tabakası ile etkileşime girerek gözyaşının stabilitesine yardımcı olur. Genel olarak toksik prezervanlı damlalar, korneal glikokaliks kaybına neden olarak toksik keratopati oluştururken; kimyasal veya termal yanıklar, konjonktival goblet hücre kaybına yol açarak musin kaybına sebep olurlar. Sonuç olarak, her iki durumda da oküler yüzeyde ve gözyaşı stabilitesinde çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir (8, 11).

B. Poligonal Hücre (Ara–Kanat) Tabakası: Bazal tabaka ile yüzeyel tabaka arasında yer alan 2–3 katlı konkav yapılı hücrelerdir. Keratin yapılı tonoflamanlar açısından zengindir. Ön yüzleri konveks olup, alt yüzleri bazal kat hücrelerinin şeklini aldığından dolayı konkavdır. Oval nükleusları yüzeye paralel yerleşmiştir. Bu hücreler birbirine desmozomlar ve maküla okludenslerle bağlıdır.

C. Bazal Tabaka: Bazal membran üzerine oturmuş tek sıra kuboidal hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin kaynağı limbusdaki kök hücrelerdir. Limbal kök hücreler normalde yaşam boyu sınırsız, kendini yenileme özelliğine sahiptirler. Kornea epitelinde mitotik olarak çoğalabilen tek tabaka, limbus kaynaklı olan bazal tabakadır. Bu hücreler, çoğalarak önce merkeze, sonra yüzeye doğru göç ederler ve diğer katları oluştururlar. Böylece epitel her 7–14 günde bir sürekli olarak yenilenir. Eski yüzey hücreleri ise gözyaşına dökülerek temizlenir. Kornea epitel yaralanmalarında sağlam kalan epitel hücreleri yan yana kayarak veya çoğalarak, açıkta kalan hasarlı bölgeyi onarır. Çok güçlü rejenerasyon yeteneklerinden dolayı izole epitel hasarında skar oluşmaz. Bazal tabaka hücreleri altlarındaki bazal

membrana hemidesmozomlarla, birbirlerine ise desmozomlarla bağlanmışlardır. Ayrıca bazal hücreler tarafından salgılanan güçlü tip 7 kollajen fibrilleri (anchoring fibers) bazal tabakayı, bazal membrana ve stromaya sıkıca bağlar. Bütün bu bağlantılardaki anormallikler tekrarlayan korneal erozyonlarına veya persistan epitel defektlerine neden olur (3, 11–13).

D. Bazal Membran: Konjonktiva bazal membranının devamıdır ve kornea epitel hücrelerinin oturacağı düzgün bir yüzey oluşturur. Hücre migrasyonunda ve epitel farklılaşmasında rol oynadığından dolayı, yara iyileşmesi açısından önemli bir membrandır. Diyabetteki yara iyileşmesi gecikmesinin bazal membranın etkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazal membranın ana komponenti olan tip 4 kollajen ve laminin bazal hücreler tarafından salgılanır. Tam kat epitel debridmanı yapıldığında bazal membranın yapımı bir haftayı bulmaktadır (11).

2. 1. 1. 2. Bowman Tabakası (Membranı): Ortalama kalınlığı 12 µm olan, aselüler, homojen ve şeffaf bir zarıdır. Embriyonel yaşamda stromanın ön yüzeyindeki keratositler tarafından salgılanır. Epitelin bazal membranına ve altındaki stromaya sıkıca yapışmıştır. Ciddi bir travmadan sonra bu bağlantıların yeniden oluşması 6 hafta sürebilir. Tip 1 ve tip 3 kollajen fibrillerinden oluştuğu için travmalara karşı dirençlidir. Korneanın şeklini muhafaza eder ve epiteldeki olayların stromaya geçişini engeller. Ancak çoğalma yeteneği olmadığı için hasarı halinde skar gelişir (3, 9).

2. 1. 1. 3. Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturan stroma, yaklaşık olarak 500 µm kalınlığındadır. Birbirlerine lifler aracılığı ile tutunmuş 2 µm kalınlığında, yüzeye paralel dizilmiş toplam 200–250 adet tip I ve tip V kollajen lamelladan oluşur. Bu lifler korneanın bir ucundan diğerine kadar uzanıp skleral liflerle devam eder. Yapı olarak skleraya benzese de daha az su içerdiği ve fibril dizilimi skleraya göre çok daha düzenli olduğu için kornea saydamdır. Su oranı %78 olan stromanın, kuru ağırlığının %80 'ini kollajen fibriller, %15 'ini ara madde ve %5 'ini ise hücreler oluşturur. Stromanın hücresel kısmını, kollajen lifleri arasına sıkışmış az sayıda ve ileri derecede yassı keratositler oluşturur. Keratositler, kollajen ve mukoprotein sentez ederler ve yaralanmalarda fibrositlere dönüşebilirler. Sitoplazmalarında bulunan glikojen granülleri, damarsız korneanın enerji deposu durumundadır. Ayrıca stromada birkaç lökosit ve makrofaja da

rastlanabilir. Stromanın ara maddesi keratan sulfat ve kondroitin sulfat bakımından zengindir. Bunlar kollajen fibrilleri ile hücrel yapıların arasını doldurur (3, 11).

2. 1. 1. 4. Descemet Membranı: En alttaki endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Tip IV kollajen, fibronektin ve laminin içerir. Fibronektinin endotel adezyonunu sağladığı düşünülmektedir. Ülserasyon ve yanıklarda korneal perforasyona karşı en dirençli kornea katmanıdır. Yaklaşık olarak 10 µm kalınlığında olan descemet membranı, iki kısımdan oluşmuştur. Stromaya komşu öndeki kısım, embriyoner yaşamda kollajen liflerden ve glikoproteinlerden sentez edilirken; arkadaki endotele komşu olan kısım, doğumdan sonra endotel tarafından salgılanır. Elastik ve oldukça güçlü olan Descemet zarının arka kısmı yaralanmalardan sonra endotel tarafından salgılandığı için tekrar rejenere olabilir. Descemet zarı, periferde ön kamara açısına 2 mm mesafede, ön kamara açısının ön sınırı olan Schwalbe çizgisini oluşturarak sonlanır (8–11, 14).

2. 1. 1. 5. Endotel: Göz içi sıvısıyla direkt temasta olan en içteki tabakadır. Tek sıra halinde dizilmiş, altıgen şekilli hücrelerden oluşur. Doğumda 3000–4000 hücre/mm² olan hücre sayısı, yaşla beraber azalarak erişkinde 2500–3000 hücre/mm² oranına kadar düşer. Yenidoğanda hücreler kübik yapıdayken, ileri yaşlarda giderek yassılaştır ve sayıları azalır. Endotel hücreleri iri nükleusları, bol mitokondri ve endoplazmik retikulumları ile metabolik açıdan aktif hücrelerdir. Göz içi sıvısı ve stroma arasında gerçekleştirdikleri aktif transport ve sekresyonlar sayesinde, korneanın saydam yapısını korurlar. (10, 11).

Yaş, inflamasyon, glokom krizi veya cerrahi gibi endotel fonksiyonlarının baskılandığı durumlar ile normal hegzagonal hücre oranının %70-80'den az olduğu ve daha önemlisi endotel hücre sayısının 500–600 hücre/mm² den daha az olduğu durumlarda, korneada su miktarı giderek artar (stromal hidrasyon) ve saydamlığını kaybeder (8–10).

Endotel hücreleri birbirine çok sıkı bağlantılarla bağlanarak, güçlü bir hücrel bariyer oluşturur. Ayrıca oldukça aktif olan bu hücrelerde, Na⁺/K⁺ ATPaz gibi çok sayıda metabolik pompa bulunmaktadır. Bu sıkı bağlantılar ve metabolik pompalar sayesinde, stromal hidrasyon normal değerlerde tutulup korneanın saydam kalması sağlanır (3, 8).

İn vitro çalışmalarda, endotel çıkartılarak ve/veya metabolik pompa, kimyasal olarak inhibe edilerek, korneanın ödemlenme hızları karşılaştırılmıştır. Endotel çıkarıldığı zaman kornea kalınlığının saatte 127 µm arttığı, metabolik pompa inhibe edildiğinde ise 33 µm arttığı görülmüştür (13).

Hücreler arası bağlar: Endotel hücreleri zonula okludens, makula okludens ve makula adherens yapılarıyla birbirlerine sıkı bir biçimde bağlanarak güçlü bir bariyer oluşturur. Buna rağmen endotelden stromaya fizyolojik sınırlarda bir sıvı geçişine izin verilmektedir. Çünkü bu sızıntı sayesinde avasküler olan korneanın glukoz ve aminoasit gibi beslenme ihtiyaçları karşılanmaktadır (11).

Endotelial İyon Transportu: Normal korneal hidrasyon, iyonların ve sıvının, endotelial metabolik pompayla dışarı atılması sonucu oluşan dengeyle sağlanır. Kornea endotelinde birçok iyon transport sistemi tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar endotelial metabolik pompanın birleştirilmiş bir modeli haline getirilmiştir. Na⁺/K⁺ ATPaz sistemi en iyi bilinen endotelial iyon transport sistemidir ve her hücrede 1,5 milyona yakın sayıda bulunur. Göz içi sıvısında 143 mEq/l olan Na⁺ ile stromada bulunan 134 mEq/l Na⁺ arasında ozmotik gradient oluşur. Böylece göz içi sıvısından, stromaya Na⁺ geçişi ve bunun yerine ise stromadan göz içi sıvısına doğru K⁺ geçişi olur (13).

Korneal kalınlığın korunmasında bikarbonata da ihtiyaç duyulmaktadır. Hücre içinde biriken su, karbonik anhidraz enziminin yardımıyla, ekstraselüler mesafeden gelen karbondioksit ile birleştirilerek karbonik asiti ortaya çıkarır. Karbonik asit daha sonra hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır. Karbonikanhidraz enziminin *in vitro* olarak bloke edilmesiyle korneal ödem ortaya çıkar ancak, Na⁺/K⁺ ATPaz enziminin inhibisyonu ile ortaya çıkan ödem kadar büyük değildir (8, 11).

Na⁺/K⁺ ATPaz pompası ısıya duyarlıdır, yani korneanın normal kalınlığını devam ettirebilmesi sıcaklığa bağlıdır. Kornea soğutulduğu zaman ödemlenir ve sıcaklık normale getirildiğinde normal kalınlığına döner. Isıyla ters dönme olayı olarak bilinen bu durum, göz bankalarında soğutucuda beklediği için ödemlenen, ancak nakil edildikten sonra, normal kalınlık ve şeffaflığına kavuşan kornealarda gözlenmiştir. (13).

Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesi korneanın saydam kalarak, fizyolojik sınırlarda bir hidrasyon yapması için hayati önem taşımaktadır. Bu pompanın kimyasal olarak, Qubain ile inhibe edilmesi sodyum transportunu durdurup, korneada ödemlenmeye neden olmakta, ısıyla ters dönme olayını ve transendotelial potansiyel farkını elimine etmektedir (11, 13).

Endotel hücrelerinin iyon taşıma fonksiyonlarının yanı sıra, stromadan göz içi sıvısına doğru saatte 6–8 ml kadar su taşındığı da gösterilmiştir. Önceden suyun aktif olarak taşındığı varsayılmış ve buna sıvı pompası denilmiştir. Günümüzde ise hücre zarlarında iyonlar, aminoasitler ve şekerler için özel taşıyıcılardan söz edilirken, suyu taşıyan aktif bir mekanizma henüz bilinmemektedir. Suyun, diğer iyonların aktif transportu sonucu oluşan ozmotik basınç farkına bağlı olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Ozmotik basınç farkının en önemli elemanı göz içi sıvısındaki sodyum miktarıdır (11, 13).

Endotel Hasarının İyileşmesi: Endoteldeki küçük bir defekt, komşu endotelial hücreler tarafından onarılmaktadır. Ancak defekt büyük olduğunda, uzak bölgedeki hücrelerin hareketine de ihtiyaç duyulabilir. Hasar kapatıldıktan sonra, hücreler tekrar şekillenip eski hegzagonal yapılarına kavuşur, aralarındaki bağlantılar tekrar kurulur ve aktif transport sistemi yeniden çalışmaya başlar. Endotel hücre kaybı çok büyük olup pompa işlevi yeterli miktarda yapılamadığında ise korneada kalıcı ödem gelişir (9, 13).

2. 1. 2. LİMBUS

Sklera ile korneanın birleştiği yerdeki damarlı, yarı şeffaf ve 1–2 mm genişliğindeki geçiş bölgesidir. Limbus, konjonktiva, tenon, episklara, korneoskleral stroma ve göz içi sıvısının dışı akımını sağlayan elemanlarını içeren çok önemli anatomik yapıdır. Korneanın çok katlı skuamoz epiteli bu bölgede düzensizleşip, kalınlaşarak çok katlı yassı konjonktiva epiteline dönüşür. Stromal lameller de düzenlerini kaybederek, kalınlaşır ve skleradaki gibi düzensiz bir yapı ortaya çıkar. Korneada bulunmayan kan damarları, sinirler ve mast hücreleri skleranın diğer bölgelerine oranla limbusda daha yoğun olarak gözlenir (3, 8, 14).

Bowman tabakası, descement membranı ve endotel limbusda sonlanır. Bowman membranının yerini, düzenli kollajen lifler ve amorf bir madde alır. Descement membranı ise membranöz özelliğini yitirerek, dar bantlara ayrılır ve trabeküler ağın katlarını çevreler. Endotel ise düzenliliğini kaybeder ve trabeküler ağın iç örtüsünü oluşturur (3, 9).

Limbus epitelinin altında, ön siliyer damarların episkleral dallarından gelen yüzeysel marjinal pleksus vardır. Limbus, bol damarlı olduğu için immünolojik hücreler bakımından zengin ve rejenerasyon yeteneği yüksek bir bölgedir. Lenfatik sistemi epitel altında bulunur ve temporaldekiler preauriküler bezlere, nazaldekiler ise submandibuler bezlere dökülür (3).

Limbus ayrıca kök hücre kaynağıdır. Kök hücrelerin kornea epiteli için rezervuar olduğu düşünülmektedir. Limbal kök hücre yetmezliği veya kimyasal yanık gibi nedenlerden dolayı, kornea epiteli ciddi hasar gördüğünde, konjonktiva epiteli altı hafta içinde bütün kornea yüzeyini kaplayıp vaskülarize olur ve konjonktiva benzeri bir görünüm alır. Konjonktiva epitelinin kornea epiteline dönüşümü (konjoktivalizasyon) olarak adlandırılan bu olaydaki yeni epitelyum, travmalara karşı dayanıksızdır (12, 15–20).

Limbus içindeki en önemli iki anatomik yapı Schlemm kanalı ve trabeküler ağdır. Bu iki yapı, ön kamaradaki göz içi sıvısının dışa akım sistemini oluşturur (Resim 2).

Limbal bölge, üç farklı şekilde tarif edilir:

1. Anatomik ve histolojik tarifi: Korneal lamellerin opak sklera içinde demetler şeklinde sonlandığı, yaklaşık 1 mm'lik bir geçiş zonedir (9, 14).

2. Patolojik anlamda tarifi: Limbusun ön sınırını (korneolimbal bileşke) Bowman ve Descement membranlarının bitiş noktalarını birleştiren hayali bir çizgi oluşturur. Arka sınırı ise daha az belirgin olup (sklerolimbal bileşke) skleral mahmuza dik ve ön sınıra paralel olarak çizilen bir çizgiden oluşur (9, 14).

3. Cerrahi anlamda ise limbus, 2 mm genişliğindedir ve iki bölgeden oluşur. Ön zon, Bowman membranının bitiş noktasından, Schwalbe hattına kadar uzanan mavi-gri renkli bölgedir. Arka zon ise, Schwalbe hattından skleral mahmuz ve iris köküne kadar uzanan beyaz renkli bölgedir. Arka zon trabeküler ağın üzerinde yer aldığından dolayı, cerrahi önemi vardır (9, 14).

2. 1. 3. KONJONKTİVA

Göz kapaklarının iç yüzlerini ve skleranın üstünü örter. Kapak kenarlarında, mukokutanöz birleşim yerlerinde göz kapağı derisiyle, limbusda ise kornea epiteliyle devam eder. Dış etkenlere ve mikroorganizmalara karşı önemli bir bariyerdir. Konjonktiva epiteli, yapı ve fonksiyon bakımından kornea epitelinden çok farklıdır. Kornea saydam ve kırıcılık özelliği olan damarsız bir yapıyken, konjonktiva opak, düzensiz ve damarlı bir yapıdır.

Konjonktiva anatomik olarak palpebral, fornix, bulber konjonktiva, plica semilunaris ve kartinkül olmak üzere beş kısımda incelenir (3).

I. Palpebral konjonktiva: Göz kapaklarının iç yüzünü döşer. Marjinal, tarsal ve orbital parçalardan oluşur.

a) *Marjinal (Kenar) konjonktiva:* Kapak serbest kenarındaki meibomius bezlerinin ağızlarının hemen arkasından başlar, tars konjonktivası ile devam eder. Deri gibi çok katlı epitel yapısı vardır fakat keratinsizdir.

b) *Tarsal konjonktiva:* Atındaki tarsi çok sıkı yapışıktır. Epitel burada silindirikdir. Bu bölgede meibomius bezleri rahatça fark edilir. Tarsal konjonktiva çok damarlıdır.

c) *Orbital konjonktiva:* Silindirik yapı burada da devam eder. Yüzeyinde papiller oluşumlar vardır. Altında göz kapağının müller ve levator palpebra kasları vardır.

II. Forniks konjonktivası: Göz kapakları ile orbita arasında olup, torba dibi şeklinde olduğu için, göz küresinin serbest hareket etmesine olanak sağlar. Alt, üst, iç ve dış bölümleri vardır. İç fornix, karunkül ve plica semilunaris ile devam eder. Üst fornix, üst rektus ve levator palpebra kılıflarıyla, alt fornix ise alt rektus kılıflarıyla bağlantılı olduğundan, yukarı bakışta üst fornix, aşağı bakışta alt fornix göz küresiyle beraber yer değiştirir (3).

III. Bulber konjonktiva: Skleral ve limbal bölümleri vardır.

a) *Skleral konjonktiva:* Sklerayı örter, çok ince olduğu için skleral damarlar rahatlıkla seçilir. Altındaki tenon ile yapışıklığı olmadığından, cerrahi girişimlerde kolaylıkla ayrılır.

b) *Limbus konjonktivası:* Kornea çevresindeki 3 mm'lik alanı örter. Altındaki tenon kapsülüne sıkıca yapışıktır. Limbusda kornea ve konjonktiva epitelleri birleşir. Aralarındaki sınır düzenli değildir. Kornea epiteli konjonktiva içerisine parmak uçları gibi girintiler yapar.

IV. Karünkül: Kapakların burun tarafında birleştiği yerde bulunan, hafif kırmızı renkli, üzeri kıllı ve pürtüklü küçük bir kabarıklığıdır. Yapısında çok katlı yassı epitel, yağ hücreleri, yardımcı gözyaşı bezleri ve kıl kökleri bulunur.

V. Plica Semilunaris: Karünkülün dış tarafında bulunan, yarım ay şeklindeki konjonktiva kıvrımıdır. Bu kıvrım sayesinde, göz dış tarafa rahatça dönebilir. Daha alt filogenetik hayvanlarda bulunan üçüncü göz kapağının eş değeri olan bir kalıntıdır (11).

Fetal hayatın 10. haftasında ektodermden köken alarak farklılaşmaya başlayan konjonktiva, muköz membran yapısındaki nonkeratinize skuamöz epitel ve ince bir bağ dokusu olan substantia propriadan oluşur (8).

Konjonktivanın farklı bölgelerinde farklı epitel özellikleri görülür. Kapak konjonktivasında iki katlı keratinleşmemiş silindirik bir epitel görülürken, bulber konjonktivada bazal hücreler silindirik olup, keratinleşmemiş çok katlı yassı epitel hücreleri görülür. Limbusta, karunkülde ve mukokutanöz birleşim yerlerinde ise çok katlı yassı epitel görülmektedir (9, 11).

Limbal bölge hariç, tüm konjonktiva yüzey epitelinde, özellikle fornikslerde ve inferonazal bulber konjonktivada, müsin salgılayıcı goblet hücreleri yoğun olarak bulunur. Sempatik ve parasempatik uyarı ile müsin salgısı ayarlanır. Yaşla beraber ve bazı hastalıklara ikincil olarak goblet hücre kaybı izlenebilir. Tek hücreli olan bu bezler müsin salgıladıktan sonra atrofiye uğrarlar (9, 11).

Substantia propria (stroma) üstteki epiteliden, bir bazal membran aracılığıyla ayrılır. Kan ve lenfatik damarlardan zengin, gevşek bir bağ dokusu yapısındadır. Üstte lenfoid tabaka, altta fibrovasküler tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Lenfoid tabakada, göztün immünitesinde önemli rolü olan lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri ve mast hücreleri yer alır. Fibrovasküler tabaka ise damarlar, sinirler ve yardımcı gözyaşı bezlerini (Wolfring ve Krause) içeren bir bağ dokusudur (9, 11).

Konjonktivanın beslenmesi, palpebral arterlerden ve anterior siliyer arterlerden sağlanır. Göz kapağının marjinal arter arkı tarsal konjonktivayı, periferik arter arkı ise forniksi ve limbusta 4 mm mesafeye kadar olan bulbus konjonktivasını besler. Yedi adet anterior siliyer arter, korneaya doğru ilerleyerek limbusta yüzeyel (konjonktival) ve derin (episkleral) perilimbal pleksusu oluşturur. Bu pleksuslar ise kalan sahaların arteriyel beslenmesini sağlar. Konjonktivanın venöz drenajı üst ve alt oftalmik vene olur.

Lenfatik drenajı yüzeyel ve derin katlar için ayrı ayrı düzenlenmiştir. Lateraldekiler preauriküler, mediyaldekiler ise submandibular bezlere drene olur. Sinir inervasyonu ise trigeminal sinirin oftalmik ve maxiller dallarından sağlanır (11).

2. 1. 4. TENON KAPSÜLÜ

Tenon kapsülü, diğer adıyla 'fascia bulbi', kollajen demetlerinden ve az sayıdaki fibroblastlardan oluşur. Bulbus ile çevre yağ dokusunu ayıran ve bulbus ile orbita arasındaki bağlantıyı sağlayan, direnci son derece düşük elastik bir bağ dokusudur.

Optik sinir çevresinden başlayan tenon, öne doğru ilerleyerek bulbusu gevşekçe sarıp, limbusun 2–3 mm gerisinde, skleraya sıkıca yapışarak sonlanır. Tenon kapsülü ayrıca

intermusküler septumu oluşturur ve komşu rektus kaslarını birbirlerine bağlar. Tenonun oluşturduğu ligamanlardan özellikle ikisi iyi gelişmiştir. Bunlar dış rektus ile dış kantüs arasındaki lateral kantal ligaman ve iç rektus ile iç kantüs arasındaki mediyal kantal ligamanlarıdır. (11, 14).

2. 1. 5. SKLEREA

Göz küresinin 4/5'lik dış kısmını kaplayan, fibröz ve koruyucu dokudur. Önde kornea, arkada ise optik sinirin dura kılıfıyla devam eder. Arka yüzünde optik sinir liflerinin geçtiği, elek şeklindeki lamina kribroza ve kısa siliyer arterlerin geçtiği 23 dolayında delik vardır. Ayrıca limbusta 20 mm uzaklıkta, rektus kaslarının arasında, sklerayı perforate ederek koroidi drene eden 4 adet vorteks veni izlenir.

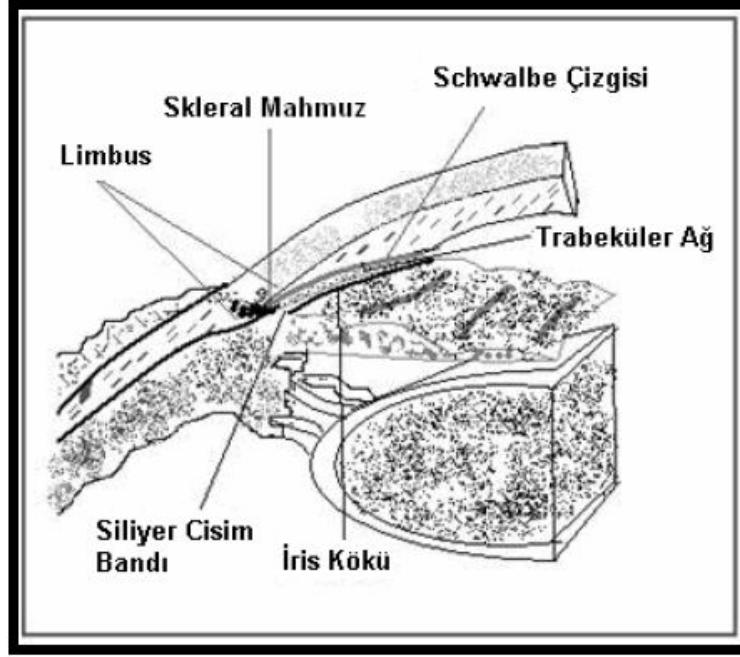
Skleranın kalınlığı optik sinir yakınında 1–1,35 mm, ekvatorunda 0,5 mm, rektusların yapışma yerlerinde 0,3 mm ve kornea çevresinde 0,8 mm'dir. Hücresel yönden fakir olan skleranın yapısında kollajen, proteoglikan, glikozaminoglikan, glikoprotein ve az sayıda fibroblast vardır. Kollajen demetler, korneadaki aksine, farklı boyutlarda ve şekillerde olup düzensiz yapıda yerleşmiştir (3, 9).

Sklera üç tabakada incelenir. Dış yüzünü episklera ve iç yüzünü lamina fusca örter. Dışdaki episklera, vaskülarizasyonu yoğun gevşek bir bağ dokusudur. Tenon kapsülüne, rektus kaslarının insersiyosuna ve konjonktivaya sıkı şekilde bağlıdır. Ortadaki stroma, mukopolisakkarit yapısındaki bir ara madde içine yerleşen kollajen lif demetlerinden oluşur. İç yüzünü kaplayan lamina fusca ise koroidle bitişiktir. Elastik fibrillerden oluşur, melanosit içeriğinden dolayı açık kahverengi rengindedir (11).

Kornea gibi, sklera da damar ve lenfatik sistemi olmayan bir dokudur. Beslenmesi, alttaki koroid ve üstteki episkleradan, inervasyonu ise trigeminal sinirin uzun ve kısa arka siliyer dallarından sağlanır (9).

2. 1. 6. ÖN KAMARA AÇISI

Ön kamara açısı ya da diğer adıyla iridokorneal açı, periferik kornea ile iris kökütünün bileşke noktasıdır. Göz içi sıvısının ön kamarayı terk ettiği en önemli anatomik yapıdır. Burada önden arkaya doğru, Schwalbe çizgisi, trabeküler ağ, skleral mahmuz, siliyer cisim bandı ve iris kökü bulunur (1, 3, 9). Bkz Resim 2–3.



Resim 2: Limbus ve ön kamara açısı

2. 1. 6. 1. Schwalbe çizgisi: Descemet membranının kornea periferinde sonlandığı 50–150 µm kalınlığındaki gri-beyaz renkli çıkıntıdır. İridokorneal açının ön sınırını oluşturur. Kornea ile trabeküler endotel hücreleri arasında bir geçiş zonedir (9).

2. 1. 6. 2. Trabeküler ağ: Ön kamarayı 360° kuşatan trabeküler ağ, porlu bir yapıdır. Elastik lifler ve kollajen doku katmanlarından oluşmuştur. Göz içi sıvısının %90'ının boşaltılmasından sorumlu olan yoldur. Her bir ağ, kollajen yapılı bağ dokusu iskeletini saran, endotel hücrelerinden yapılmıştır. Trabeküler ağ, içten dışa doğru aralıkları giderek daralan üç ağ tabakasından oluşur (3, 9).

A. Üveal ağ: İris kökünden başlayıp, öne doğru Schwalbe çizgisine uzanan en içteki bölümdür. Gözeneklerinin çapı 25–75 µm arasında değişir. Dışa akım direncinin en düşük olduğu kısımdır.

B. Korneoskleral ağ: Skleral mahmuzla sklera sulkusunun ön duvarına kadar uzanır. Eliptik yapıdaki gözenekleri 5–50 µm arasında değişir.

C. Jukstakanaliküler ağ: Schlemm kanalı ile korneoskleral ağ arasında yer alır. Aynı zamanda Schlemm kanalının iç duvarını oluşturur. Hücreler arası boşluklar daha da dardır ve 1–5 µm genişliğindedir. Dışa akım direncinin en yüksek olduğu bölgedir.

Trabeküler dokuda üç tip hücre bulunur. Trabeküler hücreler, ağ oluşumu dışında ayrıca lamelleri çevreleyerek fagositoz, doku tamiri ve fibril oluşumunda görev alırlar. Kribriform hücreler ekstrasellüler matriks ve fibril yapımını üstlenirler. Endotelial hücreler ise göz içi sıvısının geçeceği mikrokanal, por ve vakuollerin oluşumunda görev alırlar.

Schlemm kanalı: Ön kamarayı 360° çevreleyen, iç çapı yaklaşık 350 µm olan, oval kesitli bir kanaldır. İç duvarını oluşturan endotel hücreleri arasında transendotelial porlar mevcuttur. Hücre içi dev vakuoller subendotelial aralık ile kanal lümeni arasında irtibat sağlayarak, göz içi sıvısının trabeküler ağdan Schlemm kanalına geçişini sağlar (Resim 3). Bu vakuollerin sayısı ve büyüklükleri göz içi basıncına (GİB) bağlı olarak değişir (3, 9).

Toplayıcı kanallar: Limbosa gömülü olan dış duvardaki 25–30 adet kolektör kanal tarafından, derin skleral ağ oluşturulur (Resim 3). Bu ağ aracılığıyla, Schlemm kanalına süzülen göz içi sıvısı, ön siliyer ven ve episkleral venlere boşalır. Ön siliyer venler göz içi sıvısını taşıyan ince damarlar şeklinde subkonjonktival alanda izlenebilir (3, 9).

2. 1. 6. 3. Skleral Mahmuz

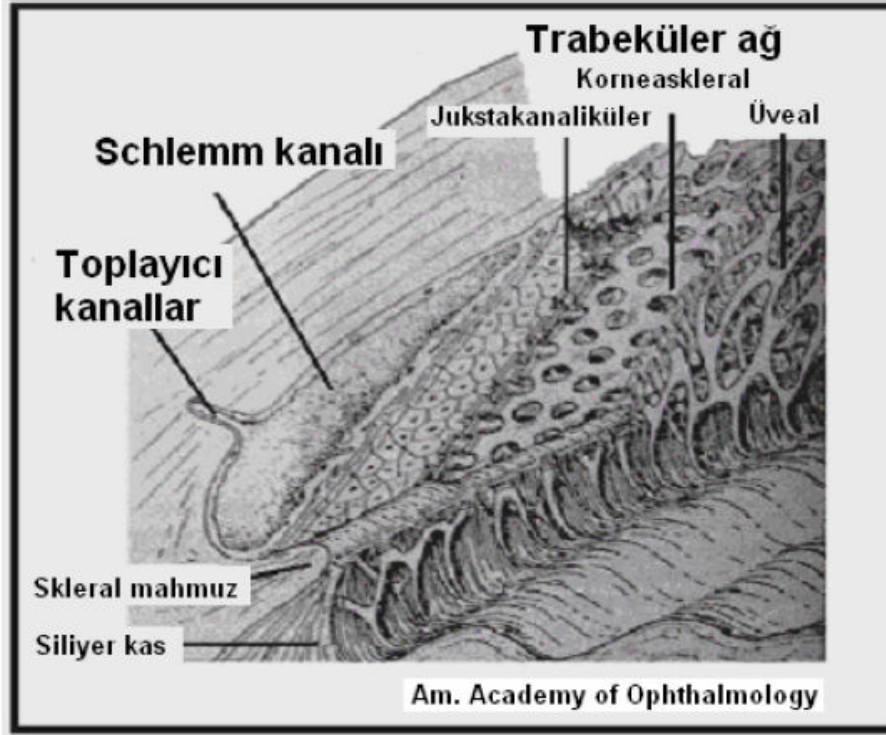
Trabeküler ağın hemen altında yer alan beyaz banttır. Skleranın ön kamaraya ulaşan en uç uzantısıdır ve siliyer adelenin longitudinal liflerinin tutunma noktasıdır. Bu özellik Schlemm kanalının kollapsını önler ve göz içi sıvısının boşalmasını kolaylaştırır.

2. 1. 6. 4. Siliyer Bant

Açı tam açıkken, iris kökünün siliyer cisimle birleştiği yerde koyu kahverengi veya gri bir bant şeklinde görülür.

2. 1. 6. 5. İris Kökü

İrisin bittiği yerdir, bazen trabeküler ağ üzerine ince uzantılar gönderir (3, 9).



Resim 3: Trabeküler ağın tabakaları, Schlemm kanalı ve toplayıcı kanallar (4)

2. 1. 6. 6. Ön Kamara Açısının Gonyoskopik Olarak Değerlendirilmesi

Açı elemanlarının değerlendirilmesi için çeşitli sınıflandırma yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde bunlardan en yaygın kabul göreni, Shaffer sistemidir. Shaffer sisteminde ön kamara açısı, iris ön yüzeyi ile trabekülumun iç yüzeyinden geçen iki hayali çizginin açıklığında görülen yapılara göre 0 ile IV arasında değerlendirilir (3, 9).

Grade IV (35°-45°): Alttaki siliyer bantın izlenebildiği en geniş açıdır. Kapanma ihtimali yoktur.

Grade III (20°-35°): Skleral mahmuzun görülebildiği açı görünümüdür. Kapanma ihtimali yoktur.

Grade II (20°): Oldukça dar bir açı olup, trabeküler ağ izlenebilir. Kapanmaya eğilimlidir.

Grade I (10°): Çok dar bir açı olup, sadece Schwalbe çizgisi ve trabekülumun çok küçük bir kısmı izlenebilir. Açının kapanma riski çok yüksektir.

Grade 0 (0°): İridokorneal temasın olduğu ve hiçbir açı elemanı görülemediği, kapalı açı tipidir.

2. 1. 7. UVEA

Gözün damarsal katı olan uvea, iris, siliyer cisim ve koroidden oluşur.

2. 1. 7. 1. İris: Uveal dokunun en öndeki kısmı olan iris, kan damarları, kas ve bağ dokusu ile göz renginden sorumlu melanositler ve pigment hücrelerinden oluşur. Ortasındaki pupila, refleks mekanizmaları sayesinde çapını değiştirerek, göze giren ışık miktarını ayarlar. Ayrıca iris, gözün ön segmentini, ön ve arka kamara olmak üzere iki bölüme ayırır.

Histolojik olarak, önde mezodermal kaynaklı stroma ve arkada ektodermal kaynaklı pigment epiteli olmak üzere iki tabakadan oluşur. Stroma, ön ve arka yaprak olmak üzere iki tabaka halinde incelenebilir. Önde irisin arter halkasından gelen çok sayıda damar, ince kollajen lifler ve kromatoforlar vardır. Arkada ise daha çok elastik lifler, daha az oranda kan damarı ve kromatofor bulunur. Kollajen lifler gevşek yapılı olduğu için göz içi sıvısı iris içinde kolaylıkla dolaşır. Arka yüzde yer alan pigment epitel tabakası, melanin içeren iki hücre tabakasından oluşur ve siliyer cismin pigmentsiz epiteliiyle devam eder (3, 9).

İris stroması ve pigment epiteli arasında, pupilla çapını ayarlamaya yarayan dilatatör ve sfinkter kasları yer alır. Stromanın arka kısmında pupiler zonun 1 mm'lik kısmında, irisin sfinkter kası bulunur. Sfinkter kas, okülomotor sinirin parasempatik lifleri ile innerve olur. Kasıldığında miyozis oluşur ve pupilla çapı 1,5 mm olur.

İrisin dilatatör kası ise bir miyoepitel şeklinde olup, stromayla pigment epiteli arasındaki bölgede iris kökünden sfinkter kas sınırına kadar uzanır. Hipotalamustan aşağı doğru inip servikal ganglionlarda sinaps yaptıktan sonra, karotis arter komşuluğunda tekrar yukarı çıkan ve trigeminus sinirin oftalmik dalının (V1) nasosiliyer dalına eşlik eden sempatik lifler aracılığıyla innerve olur. Kasıldığında midriazis oluşur ve pupilla çapı 9 mm olur (3, 9).

2. 1. 7. 2. Siliyer Cisim (Korpus Siliare): İris kökü ile koroid arasında yer alır. Tepesi ora serrataya, tabanı ise iris kökü ve iridokorneal açığa uzanan, üçgen şeklindeki bir yapıdır. İç yüzü vitre, dış yüzü sklera ile temas halindedir. Toplam genişliği 6–7 mm olan siliyer cisim, yapısal olarak iki kısımdan oluşur. Skleraya komşu olan uveal kısım içinde, siliyer kaslar, lamina fusca, damarlar ve bağ dokusu vardır. Daha önde yer alan epitelyal kısım ise anatomik olarak pars plikata ve pars plana olmak üzere iki bölümde incelenir.

Pars plananın izdüşümü, limbusun 3–4 mm gerisine denk gelir. Burası ora serratadan başlayıp öndeki siliyer çıkıntılara kadar uzanan 4 mm uzunluğunda düz bir alandır. Arka segmente yönelik cerrahi girişimler için güvenli bir giriş bölgesidir. Pars plikata ise 70–80 adet siliyer çıkıntıdan (procesus siliare) oluşan damarlı bir dokudur ve pars plananın önünde yer alır. Pars plana ve plikatadan çıkan Zinn lifleri lens kapsülüne yapışır ve lensin yerinde kalmasını sağlar (3, 9).

Siliyer cismin temel görevleri, göz içi sıvısının salgısı ve lens uyumunun (akomodasyon) gerçekleştirilmesi olup, göz içi sıvısının uveoskleral yoldan dışa atılmasında da rol oynamaktadır.

Siliyer cisim histolojik olarak, suprasiliyer kısım, stroma, siliyer kas tabakası, epitel ve iç limitans zar olmak üzere beş tabakada incelenir. Suprasiliyer kısım suprakoroidin devamıdır. Çok sayıda pigmentli hücre vardır. İridokorneal açıdaki skleral mahmuza siliyer ligament aracılığıyla yapışmıştır. Stroma, koroid stromasının devamıdır. Fibroblast, makrofaj, kollajen ve elastik lifler, pigment hücreleri ve damar içerir (3, 9).

Siliyer kas tabakası, lens uyumundan ve göz içi sıvısının dışa akımından sorumludur. En dışta longitudinal, ortada radyal, en içte ise sirküler kas lifleri bulunur. Longitudinal lifler kasılınca Schlemm kanalını ve trabeküler ağı açarak, göz içi sıvısının dışa boşalmasını kolaylaştırır. İçteki sirküler lifler kasıldığında ise Zinn lifleri gevşer ve lens kendi üstünde toplanarak lens uyumunu gerçekleştirir (3, 9).

Epitel tabakası iki kat halinde uzanır. Dış katı, tek sıralı, kübik ve pigmentli hücrelerden oluşur ve arkada retina pigment epiteli ile devam eder. İç katı ise tek katlı pigmentsiz silindirik hücrelerden oluşur ve arkada nörosensöriyel retina ile devam eder. Epitel katı bir bazal zar ile stromadan ayrılmıştır. Bu zar koroid ile retina pigment epitelini ayıran Bruch membranının devamıdır. Pigmentsiz epitel hücreleri, göz içi sıvısının yapımından sorumludur. Bu hücrelerinin apikal kısımlarındaki sıkı bağlantılar, kan-aköz bariyerini oluşturur. Proteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler bu bariyeri geçemezler. (3, 9).

Siliyer cismin beslenmesi esas olarak, irisin major arter halkasından sağlanır. İnnervasyonunu ise okülomotor (III) sinirden gelip siliyer gangliyonda sinaps yaptıktan sonra kısa siliyer sinirlerle siliyer kaslara ulaşan, postganglionik parasempatik sinir lifleri aracılığıyla sağlanır (3, 9).

2. 1. 7. 3. Koroid: Uveanın, retina ve sklera arasında uzanan arka bölümüdür. Optik sinir çevresinde 0,25 mm, siliyer cisme yakın ön kısımda ise 0,10 mm kalınlıktadır. Koroid dokusu göze gelen toplam kanın %85'ini alır. Retina pigment epiteli ile duyusal retinanın dış yarısının beslenmesinden sorumludur. Yapısal olarak dışta lamina fusca, içte ise Bruch membranı arasında yer alan koroid 3 ayrı damar katından oluşmuştur (3, 9).

a. Dış damar katı: Vorteks venlerine açılan geniş venleri içerir.

b. Orta damar katı: Orta çaplı ven ve arteriyoller ile kollajen ve elastik lifler, fibroblast ve melanositler ihtiva eder.

c. Koryokapillaris: Optik diskten ora serrataya kadar uzanan, düz ve yoğun bir ağ oluşturan geniş çaplı (40–60 µm) ve çok sayıda pencere içeren bir kapiller yataktır. End arteriyol gibi fonksiyon gösteren bir sistemdir. Belirgin sınırlı, lobuler yapılar olup, merkezinde besleyici arteriyolü, periferinde ise ventülleri vardır.

Koroid dolaşımı kısa siliyer arterler, iki adet uzun posterior siliyer arter ve 7 adet ön siliyer arterden sağlanır. Venöz kanı ise iris ve siliyer cisim ile birlikte toplanır ve 4 tane vorteks venine, bunlar ise superior ve inferior oftalmik venlere dökülürler (3, 9).

2. 1. 8. RETİNA

İçte sensorial (duyusal), dışta pigment epitelinden oluşan şeffaf bir membrandır. Optik sinir giriş yerinde 0,56 mm kalınlığında olup, ora serratada 0,1 mm bir kalınlıkla sonlanır. Retina, pigment epiteli, fotoreseptör hücreler (Kon ve Rod), bipolar hücreler, ganglion hücreleri, destek hücreleri ve sinir liflerinin özel bir dizilim gösterdiği, çok tabakalı bir yapıdan oluşur (3, 9).

Retina görmenin oluştuğu tabakadır. Bu görüntü sinir lifleri aracılığıyla beyne iletilir. Sinir lifleri ganglion hücrelerinin aksonlarıdır ve bu lifler lamina kribrosadan çıktıktan sonra optik siniri oluşturarak beyne ulaşır. Glokomda özellikle ganglion hücre hasarı oluşmaktadır. Bu nedenle glokomdaki sinir lifi harabiyeti, bu liflere ait görme alanındaki kayıplarla beraberlik göstermektedir (9).

2. 1. 9. OPTİK SİNİR BAŞI

Sinir lifi katını oluşturan, yaklaşık 1 milyon ganglion hücrelerinin aksonu birleşerek, optik siniri oluşturur ve eleksi bir yapı olan lamina kribrosadan sklerayı delerek gözü terk eder. Daha sonra bu yapı miyelinli hale gelir. Optik sinirdeki liflerin %80'i görme ile

ilgilidir ve bu lifler korpus genikulatum lateralede sinaps yaptıktan sonra oksipital lobun primer görme korteksinde sonlanır. Geri kalan %20'lik lifler ise pupilla ışık reaksiyonu ile ilgilidir ve korpus genikulatum lateraleye gitmeden, pretektal bölgeye yönelir (9).

Optik sinirin fundus muayenesinde görülen yüzeyine papilla (optik disk) denilir. Burada fotoreseptör olmadığı için görme oluşmaz ve bu bölge görme alanındaki fizyolojik kör noktayı oluşturur. Optik diskte santral retinal arter, santral retinal ven ve fizyolojik çukurluk (Cup) bulunur. Normalde bu çukurluk (C), disk (D) çapının en fazla %30'unu (0,3) oluşturur. Glokomatöz sinir lifi hasarında bu çukurluk artar veya şeklinde anormal bazı değişiklikler izlenir. Buna glokomatöz optik sinir başı hasarı denilmektedir (9).

2. 2. GÖZ İÇİ SIVISININ FİZYOLOJİSİ

Gözün ön segmenti iris tarafından iki odacığa (kamara) ayrılır. İris ile kornea endoteli arasında 0,20 ml hacimli ve merkezi derinliği 3 mm olan öndeki bölüme ön kamara denilir. İris ile vitreusun ön yüzeyi arasında 0,06 ml hacmindeki bölüme ise arka kamara denilir. Bu boşluklar, siliyer cisimden arka kamaraya salgılanan göz içi sıvısının, pupilla açıklığından ön kamaraya geçmesiyle doldurulur (1, 3).

Göz içi sıvısının ozmotik basıncı plazmadan biraz daha yüksektir ve içeriği plazmaya göre daha hipertonic ve asidiktir (pH: 7,2). Albumin / globulin oranı serumla aynıdır ancak protein oranı %0.02'dir. İçerdiği elektrolit tipleri plazmayla benzerdir ancak farklı yoğunluktadır. Askorbat, hidrojenklorid ve laktik asit içeriği daha fazla iken, glukoz, sodyum, protein ve bikarbonat oranı düşüktür. Göz içi sıvısının yapım hızı dakikada 2 µl'dir. Salgı miktarı uykuda %30–40 azalır. Ayrıca kan-aköz bariyerinin bütünlüğü, siliyer cismin kan akımı, vasküler dokunun ve siliyer epitelin nörohümorale regülasyonu, travma, inflamasyon, genel anestezipler, karotid oklüziv hastalığı ve bazı sistemik hipotansif ajanlar da göz içi sıvısının salınımını etkilemektedir (1, 9).

2. 2. 1. Göz İçi Sıvısının Yapımı

Siliyer cismin pars plikatasında yer alan siliyer çıkıntılardaki pencere kapiller ağdan stromaya sızan plazma, stroma boyunca ilerleyip pigmentli ve pigmentli epitel hücrelerinin sıkı bağlantıları arasında birikir. Biriken bu sıvının arka kamaraya diffüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif transport (sekresyon) ile salınması sonucunda göz içi sıvısı oluşur (1, 3, 9).

1. *Diffüzyon*: Yağda eriyen maddelerin, konsantrasyon farklılığına göre, hücre membranlarının lipid içeren kısımlarından geçmesi esasına dayanır ve enerji gerektirmez.

2. *Ultrafiltrasyon*: Siliyer çıkıntılarının kapillerleri ile arka kamara arasındaki hidrostatik basınç farkına bağlı olarak, sıvının siliyer epitelden geçmesidir. Enerji gerektirmez.

3. *Aktif transport (Sekresyon)*: Karbonik anhidraz ve Na^+ / K^+ ATPaz gibi enzimler ile oluşan metabolik olaylar sonucunda, göz içi sıvısının aktif olarak transportudur. Göz içi sıvısının salgısının büyük kısmı, enerji gerektiren bu mekanizma ile olmaktadır (1, 9).

Karbonik anhidraz inhibitörleri, karbonik anhidraz enzimini baskılayarak göz içi sıvısının salgısını azaltırlar. Göz içi sıvısının salgımında ayrıca beta-2 reseptörleri de görev almaktadır. Beta adrenerjik antagonistler siliyer epitelde bulunan beta-2 reseptörler üzerinden Na^+ / K^+ pompasını baskılayarak, göz içi sıvısının salgısını azaltırlar (3, 21).

2. 2. 2. Göz İçi Sıvısının Dışa Akım Yolları

Normal şartlar altında, göz içi sıvısının yapımı ile atılımı arasında belirli bir denge vardır. Göz içi sıvısının dışa akım kolaylığı 0.28 ± 0.5 $\mu\text{l}/\text{dakika}/\text{mm Hg}$ olup, normal gözlerde bile bu miktarda büyük değişiklikler görülür. Dışa akım kolaylığı yaşla birlikte azalır, ayrıca cerrahiden, travmadan, ilaçlardan ve endokrin faktörlerden de etkilenir. Çoğu glokom hastasında dışa akım genellikle azalmıştır.

Göz içi sıvısının %80 kadarı trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve toplayıcı kanallar yoluyla venöz sisteme direne olur. Bu yola trabeküler yol denir. Geri kalan %20'lik kısım ise iris ve siliyer kastan emilerek suprakoroidal aralığa boşalır. Bu yola ise uveoskleral yol denir. Göz içi sıvısının dışa akımındaki en büyük direnç trabeküler ağıdır, ikinci direnç ise episkleral venlerdeki basınç büyüklüğüdür (3, 9, 21).

2. 2. 2. 1. Trabeküler ağ yolu: Göz içi sıvısının büyük çoğunluğu, gözü trabeküler ağ üzerinden terkeder. Sırasıyla uveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler ağdan geçerek Schlemm kanalına ulaşan göz içi sıvısı, intraskleral aköz venler yoluyla episkleral ve konjonktival venlere direne olur. Episkleral venler ise ön siliyer ve superior oftalmik ven yolları ile kavernoöz sinüse açılır. Dışa akımına karşı en yüksek direnç, en içte bulunan ve en dar yapılı jukstakanaliküler ağda görülür. Trabeküler dışa akım göz içi basıncına

duyarlıdır ve yükselen GİB'e yanıt vererek, gün içindeki ani yükselmeleri kontrol etmeye çalışır (3, 9, 22).

2. 2. 2. Uveoskleral yol: Üretilen göz içi sıvısının %20'si iris stroması ve siliyer kas içine geçerek suprakoroidal boşluk üzerinden ön kamarayı terk eder. Uveoskleral dışa akım, göz içi basıncından bağımsızdır. Sikloplejik ajanlar, epinefrin, apraklonidin gibi ilaçlar uveoskleral atılımı arttırırken, miyotikler azaltır (3, 22, 23).

2. 2. 3. Episkleral Venöz Basınç

Dışa akımı direkt olarak etkileyebilen episkleral venlerdeki basınç, ortalama $9\pm 1,6$ mm Hg'dir. Bu basınçta oluşabilecek her 1 mm Hg'lik artış göz içi basıncının da 1 mm Hg yükselmesine neden olur. Bu yüzden episkleral venöz basıncın yükseldiği çeşitli orbita hastalıklarında, karotid kavernöz fistül varlığında ve venöz direnajın tıkandığı durumlarda göz içi basıncı da artar (9).

2. 2. 4. Göz İçi Basıncı

Ön ve arka kamarayı dolduran göz içi sıvısının, korneaya ve skleraya yaptığı basınçtır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ortalama GİB'ı 16 ± 3 mm Hg olarak saptanmıştır. Genellikle 10–21 mm Hg arasındaki göz içi basıncı normal olarak kabul edilse de, oküler hipertansiyon ve normotansif glokom kavramlarının tanımlanmasıyla beraber, bu değer in aslında kişiye göre değişebileceği anlaşılmıştır.

Bu nedenle artık 'normal göz içi basıncı' tanımlaması yerine, optik sinir başında hasar oluşturmayacak 'hedef göz içi basıncı' kavramı glokom tedavisinin temeli haline gelmiştir. Göz içi basıncı sabit bir değer olmayıp kalp atım hızı, solunum ve günün değişen saatlerine göre değişimler gösterir. Normalde 3–6 mm Hg arasında olan bu gün içi değişim, patolojik durumlarda 10 mm Hg'ye kadar çıkabilir (9).

2. 3. GLOKOMUN OLUŞUM MEKANİZMALARI VE SINIFLANDIRMASI

Normalde, göz içi sıvısının yapımı ve atılımı bir denge içindedir. Göz içi basıncının artması için ya göz içi sıvısının yapımında bir artış ki bunun klinikte bir önemi yoktur ya da göz içi sıvısının dışa akımında bozuluk olması gerekmektedir. Klinikte görülen esas patoloji, belli noktalarda meydana gelen engeller nedeniyle dışa akımın bozulmasıdır.

2. 3. 1. Glokom Oluşum Mekanizmaları

1- Açık Açılı: Göz içi sıvısının açığa ulaşmasında bir engelin olmadığı ve açının açık olduğu durumlardır. Histopatolojik olarak jukstakanaliküler düzeyde direnç vardır.

2- Kapalı Açılı: Ön kamaradaki göz içi sıvısının açığa ulaşmasının engellenmesi.

3- Pupiller Blok: Göz içi sıvısının pupiller açıklıktan ön kamaraya doğru geçişinin engellenmesidir (9).

2. 3. 2. Glokomun Sınıflandırılması

Hastalıklar klinik bulgu, ortaya çıkış zamanı, histopatolojik özellikler ve etiyopatogenezlerine göre sınıflandırılabilir. Birçok sınıflandırması yapılan glokomun, sınıflandırma şekillerinden bir tanesi şöyle yapılmaktadır (3, 9, 24, 25, 26):

A. Açık Açılı Glokom

1. Primer Açık Açılı Glokom

Primer açık açılı glokom

Normal tansiyonlu glokom

Oküler hipertansiyon

2. Sekonder Açık açılı Glokom

Psödoeksfolyatif glokom

Pigmenter glokom

Lense bağlı glokomlar

Travmaya bağlı glokom

Göz içi hemorajisine bağlı glokom

Üveitik glokom

Fakomatozlara bağlı glokom

Göz içi tümörlerine bağlı glokom

Retina dekolmanına eşlik eden glokom

Kortikosteroid glokomu

Göz cerrahisi ve lazere bağlı glokom

Göz dışı hastalıklara bağlı glokom

Episkleral venöz basınç artışına bağlı glokom

B. Açı Kapanması Glokomu

1. Primer Açı Kapanması Glokomu

Akut açı kapanması glokomu

İntermittan açı kapanması glokomu

Kronik açı kapanması glokomu

2. Sekonder Açı Kapanması Glokomu

Pupiller bloklu glokom

Pupiller bloksuz ön 'çekme' mekanizmalı glokom

Pupiller bloksuz arka 'itme' mekanizmalı glokom

Neovasküler glokom

Malign glokom

Afakik ve psödoafakik sekonder glokom

C. Konjenital Glokomlar

Primer İzole Konjenital Glokom

Oküler ve/veya Sistemik Anamoliler ile Birlikte Olan Glokomlar

Açık açılı glokom: Yapılan gonyoskopik muayenede açının açık olarak değerlendirilmesine rağmen, trabeküler sistemin histolojik düzeydeki tıkanıklıklarına bağlı olarak göz içi basıncının yükseldiği durumlardır.

Trabeküler ağ yapısı içindeki trabeküler endotel hücreleri glikozaminoglikan ve ekstraselüler matriks sentezinin yanı sıra, ekstraselüler alandaki artık materyallerin fagositozunu da yapmaktadır. Yaşla birlikte trabeküler hücre sayısında azalma görülür. Buna bağlı olarak fagosit fonksiyonlarında bir azalma görülür ve ekstraselüler madde birikimi artar. Böylece trabeküler ağ yapısındaki porlarda daralmalar oluşur (27, 28).

Trabeküler ağda meydana gelen değişiklikler bir başka nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkıyorsa primer, herhangi bir olay sonucunda ortaya çıkıyorsa sekonder olarak tanımlanır. Trabeküler ağın, pigment, psödoeksfoliasyon ve lens materyalleri gibi değişik maddeler ile tıkanması sonucunda dışa akım engellenebilir.

Bir açık açılı glokom tipi olan psödoeksfolyatif glokom (PEX glokom), ön kamaraya beyaz ekfoliyasyon materyalinin dökülmesi şeklinde tarif edilir. Psödoeksfolyatif materyalin yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Önceleri amiloide benzeyen bu amorf maddenin kaynağının, lens kapsülü olduğu düşünülürken, sonradan bunu ön segmentteki

diğer dokuların da ürettiği izlenmiştir. Lens kapsülü, zontüller, siliyer cisim, trabeküler ağ ve göz dışında çeşitli organlarda da görülür (3, 9).

Açı kapanması glokomu: Gonyoskopik muayenede açının periferik iris tarafından kapatılmış olduğu görülür. Burada iris-lens diyaframı öne kaymış ve ön kamarayı daraltmıştır. Primer ya da sekonder olabilir. Ayrıca pupiller blok ile birlikte olması veya olmaması da ayırıcı tamsında önemlidir.

Genellikle yatkınlığı olan gözlerde ve sıklıkla bilateral görülür. Kadınlarda daha sıktır. Açının tam olarak kapanmasına bağlı olarak göz içi basıncı ani ve ciddi olarak yükselebilir. Kronik açı kapanması glokomu, akut açı kapanması atakları sonrası veya sinsi olarak göz içi basıncında ani yükselmeler yapmadan açının yavaş yavaş kapanması ve sineşiler gelişmesiyle seyreder. Pupiller blok ile beraber olmayan nadir bir açı kapanması glokomu tipi, plato iris sendromudur. Periferik irisin, açığa siliyer cisim önünde yerleşimi nedeniyle, pupiller dilatasyon sonrası periferik iris açı önünde toplanarak trabeküler dokunun önünü tıkar. Akut açı kapanması glokomundan farklı olarak, ön kamara sığ değildir ve iris bombe olmayıp, oldukça düz yapıdadır (9).

2. 4. GLOKOMATÖZ HASARIN PATOGENEZİ

2. 4. 1. Optik Sinir Başı Değişiklikleri

Glokomda görülen sinir harabiyetinin diğer optik nöropatilerden farkı, retina gangliyon hücre aksonları ile beraber glial doku kaybının da olmasıdır. Optik disk başındaki fizyolojik çukurlukta genişleme, damarlarda dirseklenme, itilme, renk değişimi, hemorajiler ve sinir lifi tabakasında atrofi glokoma ait tipik bulgulardır (9).

Göz içi basıncı artışı glokomatöz hasarın majör risk faktörüdür. Ancak yapılan çalışmalar ile glokomatöz optik sinir başı harabiyeti tesbit edilen hastaların %20'sinde hiçbir zaman GİB normal sınırların üzerine çıkmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle optik sinir başındaki hasarın mekanizması konusunda pek çok teori öne sürülmüştür (9).

2. 4. 2. Glokomatöz Hasarın Patogenezinin İlişkin Teoriler

2. 4. 2. 1. Mekanik Teori: İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoriye göre, yüksek göz içi basıncına bağlı olarak skleral duvarda gerilim oluşur. Bu durum, bağ dokusu desteğinin daha az olduğu lamina kribrozanın üst ve alt kutuplarında distorsiyona ve arkaya doğru çukurlaşmaya neden olur. Lamina kribrozada oluşan distorsiyon, lateral genikülat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik

atrofiye yol açar. Deneysel olarak göz içi basıncı yükseltildiğinde lamina kribrozada akson akımının durduğu gösterilmiştir (9, 29).

2. 4. 2. 2. İskemi Teorisi: Glokomatöz hasarın her zaman yüksek göz içi basıncında ortaya çıkmaması ve göz içi basıncının düşürülmesine rağmen optik nöropatinin devam edebilmesi, yüksek göz içi basıncı dışında başka mekanizmaların da glokomun patolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Düşünülen bazı mekanizmalar, optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, anormal vasküler rezistans, sistemik hipotansiyon ve diğer faktörlerdir. Optik sinir başını besleyen damarlardaki perfüzyon basıncının düşüklüğü doku beslenmesini etkiler ve sinir lifi atrofisine neden olur.

Perfüzyon basıncı (PB), göze giren arterler ve venler arasındaki basınç farkıdır. Pratikte oküler arteriyal basınç ölçülemediği için brakial arterlerdeki ortalama arteriyal basınç (OAB), oküler arteriyal basınç olarak alınır. Oküler venöz basınç ise göz içi basıncı (GİB) ile aynı değerdedir. ($PB = OAB - GİB$).

Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler rezistans (R) ile ters orantılıdır. ($Kan\ akımı = PB/R = (OAB - GİB) / R$).

Retinal dokulardaki kan akımı, santral sinir sisteminde olduğu gibi, sempatik sinir sisteminden bağımsız olarak otonom regülasyon adı verilen, lokal (nitrik oksit, prostaglandinler, endotelin ve renin-angiotensin sistemi) ve metabolik faktörlerle kontrol edilir. Bu faktörlerin başlıca üretim yeri kapiller endotel hücreleridir. Sağlıklı bir gözde göz içi basıncının 30–35 mm Hg değerlerine çıkıncaya kadar otonom regülasyon normal bir şekilde sürer. Endotel hücrelerinden ayrıca periferik vasküler rezistansı artıran endotelin-1 salgılanmaktadır. Glokom olgularının migren ve Reynaud Fenomeni gibi hastalıklarla beraber görülmesi, etiyolojide vazospastik bir komponentin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (3, 9).

İskemik teoriye göre, yaşlı ve arteriosklerotik kişilerde göz içi basıncı yükselmeksizin sadece perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olarak, glokom benzeri optik sinir hasarı oluşabilmektedir (normotansif glokom). Normotansif glokom olgularında noktürnal diastolik kan basıncında ciddi düşüşler saptanmıştır. Sistemik hipotansiyon da oküler kan akımını düşüren önemli bir faktördür (3, 9).

2. 4. 2. 3. Apoptozis Teorisi: 1972’de Kerr ve Wyllie tarafından ortaya atılmıştır. Apoptozis, nekrozdan farklı olarak, inflamasyonla beraber olmayan ve genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. İçinde oluşan endonükleazın etkisiyle hücre, DNA’sını

yok ederek kendisini öldürür ve komşu hücrelerce fagosite edilir. Ganglion hücrelerinin büyüme faktörü nörotrofik faktördür. Yeni kuramlara göre nörotrofik faktör blokajı apoptozisi başlatmaktadır. Bu nedenle glokom tedavisinde nöroprotektif ajanların kullanılabilmesi savunulmaktadır (3).

Ayrıca apoptozisin oluşumunu sağlayan nörotoksik eksitotoksinlerden birisi olan glutamat, glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır. Glutamat aktivasyonu sonucunda N-Metil-D-Aspartat (NMDA) salınımı artar. Hücre içi kalsiyum, nitrik oksit ve serbest radikallerin düzeyi artarak apoptotik hücre ölümü başlar. Yine yapılan çalışmalarda glokomlu olguların gangliyon hücre düzeyinde immunoglobulin birikimlerine rastlanması apoptotik retinal hücre ölümünü desteklemektedir (3).

2. 5. GLOKOMUN TEDAVİSİ

Glokom tedavisinin amacı, tespit edilen glokomatöz optik sinir hasarının ve buna bağlı oluşan görme alanındaki kayıpların önlenmesi amacıyla, bugün için kontrol edilebilen tek risk faktörü olan, göz içi basınç düzeyinin kontrolünü sağlamaktır. Ayrıca, hedeflenen göz içi basıncına ulaşarak, gün içi dalgalanmalarını en iyi bir şekilde düzenlemek ve en az yan etki oluşturmak istenilmektedir.

Bazı hastalarda istenilen göz içi basıncı düşüştü sağlansa bile sinir lifi kaybı devam etmektedir. Bu nedenle glokomatöz hasarın ilerleyişinin takibi için, görme alanı incelemesi ve optik sinir muayenesinin belli aralıklarla yapılması gereklidir (21).

Patogenez teorilerine göre, göz içi basıncını düşürerek, oküler kan akımını artırarak ve nöron korunması yaparak glokomu tedavi edebiliriz. Ancak hali hazırda görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek yaklaşım göz içi basıncının düşürülmesidir. Bu noktadaki sorun, her hasta için güvenli olabilecek tek bir göz içi basıncı değerinin olmamasıdır. Bu nedenle, “hedeflenen göz içi basıncı” kavramı gündeme gelmiştir. Hedeflenen göz içi basıncı, glokomun ilerlemesine engel olacak ortalama göz içi basıncının tahmini değeridir. Buna göre, bir hasta için 16 mm Hg hedef olarak kabul edilebilirken, başka hasta için 14 mm Hg yüksek bulunabilir (21).

Günümüzde glokom tedavisi için özellikle göz içi basıncı yüksekliği hedef alınmış ve buna yönelik değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu tedavi yöntemleri medikal tedaviler, lazer tedavileri ve cerrahi tedaviler ana başlıklarında toplanabilir.

Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan primer açık açılı glokom olgularında genellikle ilk tedavi seçeneği medikal tedavidir. Medikal tedavinin başarısız olması halinde cerrahi girişim yapılmakta, özel bazı durumlarda ise lazer tedavisi uygulanmaktadır. Günümüzde daha güvenilir cerrahi tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve cerrahi başarıyı azaltabilecek veya arttırabilecek faktörler anlaşılmaya başlanmıştır.

Çoklu ve uzun süreli topikal ilaç tedavisinin, hasta uyumunu azalttığı ve tedavi masraflarını yükselttiği bilinmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların oküler yüzeyde meydana getirdiği görülen, bazı histopatolojik değişikliklerin daha sonra yapılacak glokom cerrahisinin başarısını olumsuz yönde etkileyebileceğinden, güncel tedaviler gözden geçirilmeye başlanmıştır (5–7).

Bununla birlikte, cerrahi komplikasyonların azalıp, başarı şansının artmasından dolayı, glokom tedavisinde ilk seçenek olarak, cerrahinin tercih edilmesi yönünde bazı görüşler de ortaya atılmaya başlanmıştır (27, 28).

2. 5. 1. GLOKOMUN MEDİKAL TEDAVİSİ

Glokom ilaçlarının etki mekanizmasını anlamak için farmakoloji ve reseptör etkileşimine kısa bir bakış atmak gerekmektedir (Resim 4).

Farmakoloji

1- Adrenerjik Nöronlar: Adrenerjik nöronlar nöromüsküler sinir uçlarından nöradrenalin salarlar.

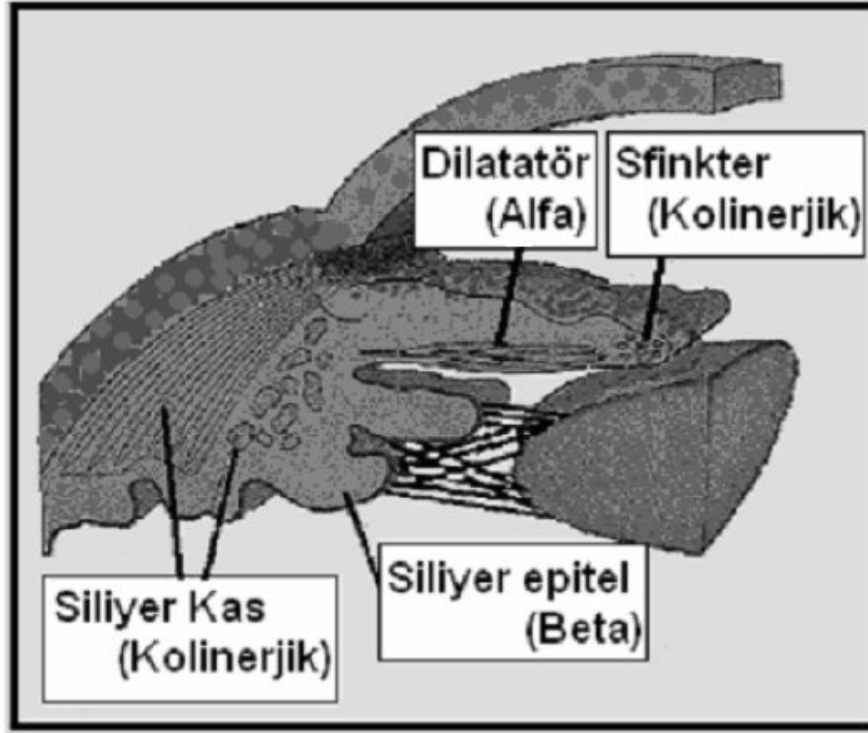
α -reseptörler: α_1 (alfa-1) ve α_2 (alfa-2) alt tipleri vardır. Uyarıldığında vazokonstriksiyona, kan basıncında artmaya ve pupil dilatasyonuna neden olur. Alfa-2 reseptörler gözde pigmentsiz siliyer epitel ve siliyer kasta gösterilmiştir. Uyarıldığında göz içi sıvısının yapımını azaltır (29).

β -reseptörler: β_1 (beta-1) ve β_2 (beta-2) olmak üzere iki alt tipi vardır. Beta-1 kalp kasında bulunur ve uyarıldığında taşikardi yapar. Beta-2 reseptörler ise bronşlarda, gözün pigmentsiz siliyer epitelinde ve trabeküler ağda bulunmaktadır. Uyarıldıklarında bronşları gevşetir ve göz içi sıvısının yapımını uyarırlar. Bloke edilmesiyle, göz içi sıvısının üretimi baskılanır ve kısmen dışa akım artar (29, 33).

2- Kolinergik Nöronlar: Nöromüsküler sinir uçlarından asetilkolin salgılanır ve asetilkolin kolinesteraz tarafından yok edilinceye kadar etkisini sürdürür. İki tipi vardır.

Nikotinik Reseptörler: Çizgili kasları innerve ederler.

Muskarinik Reseptörler: Parasempatik olarak uyarılan irisin sirküler kasında ve siliyer kasda yerleşmişlerdir. Sirküler kas uyarıldığında miyozis, siliyer kas uyarıldığında ise akomodasyon oluşur. Ayrıca siliyer kasın kasılması trabeküler ağda bir gerilime yol açar. Bu gerilim sonucu trabeküler ağdaki por yapıları açılır ve göz içi sıvısının dışa atılımı artarak göz içi basıncı azalır (29, 33).



Resim 4: Göz içi yapılar ve reseptör etkileşimleri (33)

Glokomda en sık medikal tedavi yöntemleri kullanılır. GİB, göz içi sıvısının yapımına ve dışa akımına karşı olan direncin bileşkesi olarak ortaya çıkmaktadır. Kullanılan ilaçların etki mekanizmaları da göz içi sıvısının yapımını azaltmak veya dışa atılımını arttırmak şeklinde özetlenebilir. Antiglokomatöz ilaçlar ve etki mekanizmaları (9, 29), (Tablo 1).

Antiglokomatöz İlaçlar

1- SEMPATOLİTİKLER

(ADRENERJİK ANTAGONİSTLER)

A. Beta Adrenerjik İnhibitörler

- Non-selektifler: Timolol, levobunol, carteolol, metipronolol

- Selektifler: Betaksolol

B. Alfa Adrenerjik İnhibitörler

Timoksamin, dapiprazol, bunazosin, prazosin, korinatriin

C. Alfa ve Beta Adrenerjik İnhibitörler

Labetolol

2- SEMPATOMİMETİKLER

(ADRENERJİK AGONİSTLER)

A. Non-selektifler: Epinefrin, dipiverfin

B. Selektifler: Apraklonidin, brimonidin

3- PARASEMPATOMİMETİKLER

(KOLİNERJİKLER)

A. Direkt etkililer: Asetilkolin, pilokarpin, aseklidin

B. İndirekt etkililer: Fizostigmin, ekotiofat, demekaryum

C. Karma etkililer: Karbakol

4- KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

A. Sistemik: Asetozolamid, metazolamid, diklofenamid,
etokzolamid

B. Topikal: Dorzolamid, brinzolamid

5- HİPEROZMOTİK AJANLAR

Mannitol, gliserol, isosorbide, üre

6- PROTAGLANDİN ANALOGLARI

Latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoproston

Tablo 1: Antiglokomatöz ilaçlar (9, 29)

2. 5. 1. 1. SEMPATOLİTİKLER (Beta ve Alfa Antagonistleri)

Beta blokerler, eskiden glokom tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardı. Ancak etkinliklerinin nispeten daha az olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle, yerlerini diğer yeni grup ilaçlara bırakmışlardır. Beta blokerler, direkt etki ile siliyer cisimden göz içi sıvısının salgılanmasını azaltır ve kısmen episkleral venöz basıncı azaltıcı etkileri olduğu için, dışa atılımı da arttırlar. Ayrıca bazı beta bloker ajanların, kalsiyum kanal bloke edici etkileri olduğu için, nöron koruyucu etkileri de bulunmaktadır (9, 29, 31).

Timolol, levobunolol, carteolol ve metipranolol günümüzde kullanılan non-selektif beta blokerlere örnektir. Bu ilaçlar, beta-1 blokajı ile bradikardiye, beta-2 blokajı ile bronkospazma yol açabilmektedir. Bronkospazm, özellikle astım hastalarında önem kazanır. Betaksolol ise kardiosellektif olduğu için astımı olan hastalarda daha rahat kullanılabilir. Carteolol gibi bazı beta blokerlerin parsiyel beta agonist etkileri de vardır. Bu duruma intrensek semptomimetik aktivite denir. Böylece bradikardi, hipotansiyon ve nefes darlığı gibi yan etkiler daha az olarak görülmektedir (3, 9).

Daha az kullanım alanı olan, alfa adrenerjik antagonistler ise timoksamin, dapiprazol, bunazosin, prazosin, korinatrindir. Miyozis yapıcı etkilerinden dolayı, genelde açığı kapanması glokomunda kullanılırlar ancak bazılarının göz içi sıvısının yapımını azalttığı ve dışa akımı artırdığı da bildirilmektedir (29, 31, 34).

2. 5. 1. 2. SEMPATOMİMETİKLER (Adrenerjik Agonistler)

Alfa ve beta uyarı ile etki eden non-selektif adrenerjik agonistler, epinefrin ve epinefrin derivesi bir ön ilaç olan dipivefrindir. Dipivefrinin korneal penetrasyonu daha yüksektir. Bu sayede daha düşük dozlarda etkili olmakta ve daha az yan etki göstermektedir. Non-selektif ilaçlar, alfa agonist etkileri ile göz içi sıvısının yapımını azaltırlar ve dışa akımı arttırlar. Ancak çoğu zaman, beta agonist etkilerinden dolayı, bir beta bloker ile kombine edilerek kullanılırlar. Göz içi basıncını %20-24 oranında düşürürler (9, 29, 31).

Selektif alfa-2 adrenerjik agonisti olan apraklonidin hidroklorid, c-AMP üretimini inhibe ederek göz içi sıvısının yapımını azaltır. Uzun dönem kullanımı sınırlı olmakla beraber, lazer uygulamalarında ve katarakt cerrahisinden sonra, erken dönemde görülen göz içi basıncı yükselmelerinde kullanılır. Diğer bir selektif alfa-2 adrenerjik agonist olan brimonidin ise göz içi sıvısının yapımını azaltmakla beraber uveoakleral dışa akımı da

arttırmaktadır. Ayrıca daha selektiftir, sistemik yan etkileri daha düşüktür ve nöron koruyucu etkisi bulunmaktadır (9, 29).

2. 5. 1. 3. KOLİNERJİKLER (Parasempatomimetikler - Miyotikler)

Parasempatomimetik ilaçlar, direkt etkili kolinerjik agonistler ve indirekt etkili kolinesteraz inhibitörleri olmak üzere iki grupta incelenirler. En sık kullanılan direkt etkili ilaç pilokarpindir. İndirekt etkili ajanlara örnek olarak ekotiyofat ve demekaryum bromür verilebilir. Karbakol ise hem direkt, hem de indirekt etki mekanizmasına sahiptir. Özellikle katarakt operasyonu bitiminde miyozis sağlamak için kullanılır.

Parasempatomimetik ajanların etkisi siliyer kasın kasılmasıyla ortaya çıkar. Gerilen siliyer kas, skleral mahmuzu çekerek trabeküler ağın yapısını değiştirir ve trabeküler dışı akımı artırır. Ayrıca miyozis etkisiyle periferik irisin trabeküler ağdan uzaklaşmasını sağlar. Bu özelliği nedeniyle akut açı kapanmasında standart medikasyondur (9, 35).

Sistemik yan etkisi nadir olan pilokarpinin, gözde ciddi yan etkileri olabilir. Akut miyopiye, miyozise bağlı görme azalmasına ve bazı hastalarda miyozise sekonder pupiller bloklu açı kapanması glokomuna sebep olabilir. Siliyer kasın vitreusa yapacağı çekintiler sonucu oluşabilen retina dekolmanı nadir, fakat en korkulan komplikasyondur (3, 25).

2. 5. 1. 4. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ (KAİ)

Karbonik anhidraz enzimi, karbondioksidin katalitik hidrasyonundan ve bikarbonatın dehidratasyonundan sorumludur. Sulfonamid derivativesi olan karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) direkt olarak siliyer cisimdeki karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek ve daha az oranda etkili olmakla beraber metabolik asidoz oluşturarak, göz içi sıvısının salgısını azaltırlar. Asetazolamid, diklorfenamid, metazolamid ve etoksizolamid sistemik etkili, dorzolamid ve brinzolamid ise topikal etkilidir (3).

Sistemik KAİ'ler elektrolit kaybına bağlı olarak dudaklarda ve parmaklarda karıncalanma, depresyon, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, böbrek taşı oluşumu ve Stevens-Johnson Sendromu gibi ciddi yan etkileri vardır. Teratojen olduğu için gebeliğin ilk üç ay kullanılmaması gerekir. Salisilatlar ile kombinasyonunda ciddi asidoza sebep olabilirler. Sulfonamid yapıda oldukları için kemik iliği problemlerine yol açabilir.

Bu ciddi yan etki potansiyelinden dolayı glokom krizleri, cerrahi sonrası gelişen glokom ve ani göz içi basıncı artışı görülen, kısa süre tedavi gerektiren sekonder glokomlar

dışında kullanımı önerilmez. Yüksek dozda ve uzun süre kullanılması gerektiğinde ise, potasyumdan zengin diyet veya potasyum preparatları ile takviye yapılması gerekir (9, 25).

Son yıllarda kullanıma giren topikal KAİ de göz içi sıvısının yapımını azaltırlar. Tek ilaç olarak kullanılabildikleri gibi beta blokerlerle kombine kullanımları da yaygındır. Sistemik yan etkileri azdır, oküler yan etkileri ise batma hissi, süperfisyal punktat keratit, kornea kalınlığında artış ve bulanık görme gibi şikâyetlere neden olabilir (3, 29).

2. 5. 1. 5. HİPEROZMOTİK AJANLAR

Göz içi sıvısının yapımı veya atılımı üzerinde etkileri yoktur. Göz içi basıncının ani artışlarında (glokom krizlerinde) kullanılır. Hiperozmotik ajanlar kan ozmolaritesini arttırarak, kan ve vitreus arasında ozmotik basınç farkı oluştururlar. Böylece vitreustan, sistemik dolaşıma doğru sıvı çekerek göz içi basıncını düşürürler. Ayrıca dehidrate olan vitreusun iris-lens diyaframını geriye çekip, ön kamara açısını açmasıyla dışa akıma da yardımcı olurlar.

Hiperozmotik ajanların kan-aköz bariyerini geçmesi arzu edilmez. Çünkü geçiş olduğu takdirde, ozmotik basınç farkı oluşmayacak ve ilacın bir etkisi olmayacaktır. Hiperozmotik ajanlar uygulandıktan sonra zaman içinde, vitreusa ve göz içi sıvısının içine dağıldığı için, ozmotik basınç farkı kaybolur. Bu nedenle, etkileri birkaç saat sonra sonlanır. Bu durum, özellikle kan-aköz bariyerinin bozulduğu inflamasyonlu gözlerde çok daha hızlı meydana geldiği için, inflamasyona sekonder gelişen göz içi basınç artışlarında hiperozmotik ajanların etkinliği azalmaktadır. (3, 9, 29).

Eskiden kullanılan oral gliserol ve isosorbidin etkileri daha azdır ve daha geç başlar. Parenteral uygulanan üre ise mannitole göre daha az kullanılmaktadır. Klinikte en sık kullanılan mannitolün intravenöz verilmiş dozu 1–2 g/kg veya 5ml/kg (%20'lik)'dir. Veriliş hızı 20–30 dakikada, 60 damla/dakikayı geçmeyecek şekilde verilmelidir. Etkisi 30 dakikada zirveye ulaşır ve altı saat kadar devam eder (25).

Baş ve sırt ağrısı, konfüzyon, akut konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal infarktüsü, idrar retansiyonu ve böbrek yetmezliği yapabilirler. Bu nedenle, yaşlılarda, kalp, böbrek yetmezliği ve prostat hipertrofisi olan hastalarda mannitol kullanımına dikkat edilmelidir (25).

2. 5. 1. 6. PROSTAGLANDİN ANALOGLARI

1. Latanoprost oftalmik solüsyon %0.005 (Xalatan®)
2. Travoprost oftalmik solüsyon %0.004 (Travatan®)
3. Bimatoprost oftalmik solüsyon %0.03 (Lumigan®)
4. Unoproston izopropil oftalmik solüsyon %0.15 (Rescula®)

Oküler hipotansif lipidler, prostaglandin analoglarını ve prostamidleri içermektedir. Prostaglandin analogu antiglokomatöz ilaçlar, yapısal olarak prostaglandin F_{2α} türevleridir. Özellikle uveoskleral dışa akımı artırarak, % 35'lere varan göziçi basıncı düşüşlerine neden olabilmektedirler. Latanoprost, unoproston isopropil ve travoprost prostaglandin türevidir, prostamid yapıdaki tek ilaç bimatoprosttur (31).

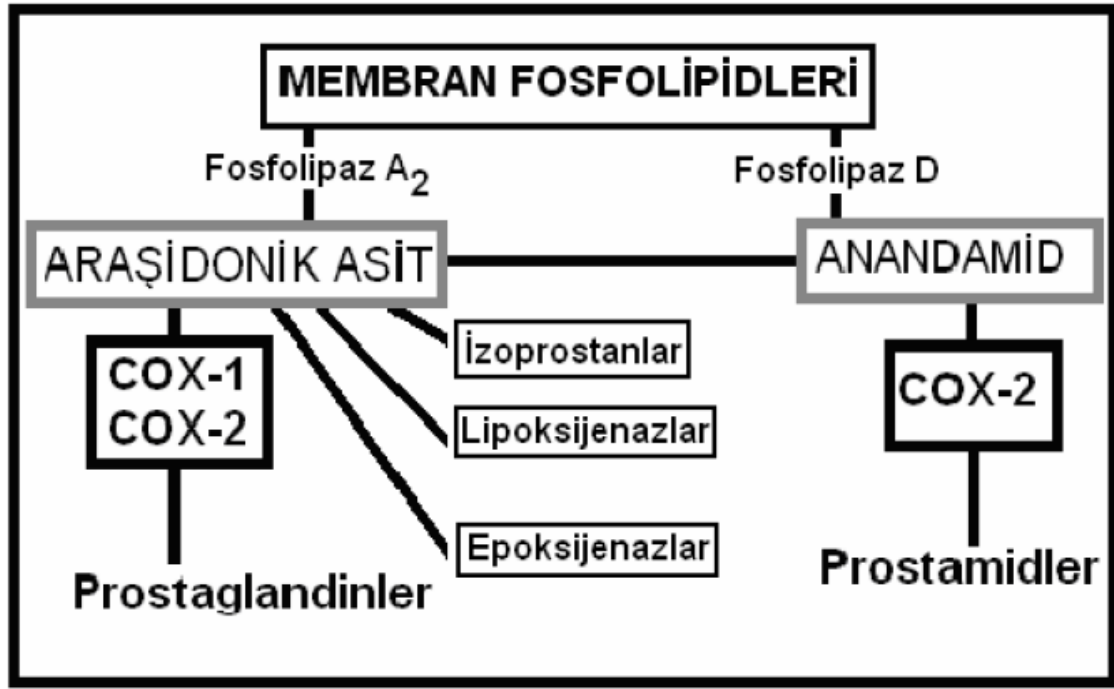
2. 5. 1. 6. 1. Prostaglandinlerin ve Prostamidlerin Oluşumu

Prostaglandin analogları ve prostamidleri anlayabilmek için otokoidler adı altında toplanmış olan eikosanoidlere (araşidonik asit metabolitleri) kısa bir bakış atmak gerekir.

Otokoidler: Lokal hormonlar da denilen otokoidler, hormonlar ve nöroregülatörlerin dışında kalan ve salgılandıklarında sadece yakınlarındaki hücreleri etkileyen endojen aktif maddelerdir. Genelde dolaşıma geçmezler, geçseler bile hızlı yıkıldıkları için etki oluşturamazlar. Lipid, peptid ve amin yapısında olabilirler. Histamin, serotonin, anjiyotensinler, endotelinler, kininler, nitrik oksit ve eikozanoidler, otokoid nitelikleri ağır basan endojen aktif maddelerdir (28, 36, 37).

Prostaglandinlerin 1930'da bulunması ve düz kasları kastığının gösterilmesini takiben prostasiklinler, tromboksanlar, lökotrienler ve lipoksinler bulunmuştur. Bu maddeler arşidonik asit metabolitleri olarak eikozanoidler adı altında toplanmıştır. Eikozanoidler, 4 çift bağı olan 20 karbon atomlu bir siklopentolat halkası ve ona bağlı doymamış yağ asitlerinin oksitlenmiş ürünleridir.

Araşidonik asitten, bilinen beş yol aracılığıyla, dokulara spesifik son ürünler oluşturulur (Şekil 1-2). Bu yollardan lipooksijenaz, epoksijenaz (sitokrom P450) ve siklooksijenaz yolları oksidatif yollardır. Diğer yollar ise izoprostan ve anandamid oluşum yollarıdır (28, 38).



Şekil 1: Membran fosfolipidlerinden araşidonik asit ile anandamid oluşumu ve prostaglandinlerin ve prostamidlerin sentez edilmesi (28, 37, 38).

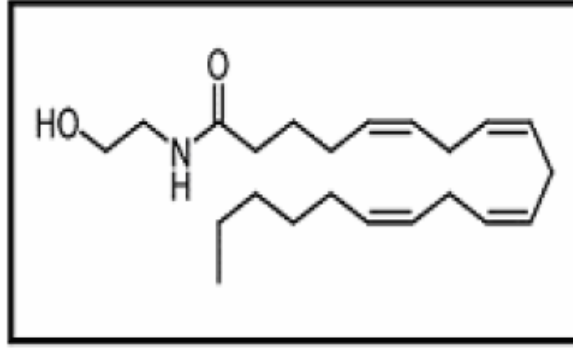
Araşidonik Asid Metabolitleri

1- Lipooksijenaz yolu: Lökotrienler, hidroperoksidler ve lipoksinler oluşur (28, 41).

2- Sitokrom p450 / Epoksijenaz yolu: Araşidonik asidin çift bağı epoksitlenerek, mono epoksitler ve türevleri oluşturulur.

3- Anandamid yolu (Endokannabinoidler): Nöroaktif kimyasal maddelerdir. Özellikle santral nöronlarda sentez edilen, lipid yapılı transmitterdir (Şekil 1–2). Hint kenevirinin ana maddesi olan tetrahidrokanabiol reseptörüne karşı yüksek affiniteleri vardır. Beyin, omurilik ve gözde reseptörleri bulunmuştur.

Marijuana benzeri analjezik, gevşetici ve uyuşturucu etkileri vardır. Bu etkileri için CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerini kullanırlar. Göz içi basıncını düşürücü etkisi vardır. Hücre membran fosfolipidlerinden olan N-araşidonolfosfatidiletanolamin (NAPE), fosfolipaz D tarafından araşidonol etanolamide (anandamid) serbestleşir. Anandamid, araşidonik asid türevidir ancak amid yapısında ve prostamid öncüsüdür. Bimatoprost, doğal endokannabinoidlerden sadece COX-2 enzimi tarafından sentez edilen prostamidlerin etkilerine benzerlik gösterir (28, 39–42).



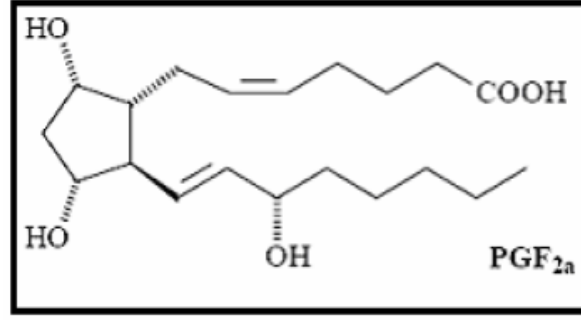
Şekil 2: Anandamid

4- İzoprostanlar: Araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerinin nonenzimatik yolla, serbet radikaller tarafından peroksidasyonu ile oluşan ürünlerdir. Prostaglandinlerin yapısal izomerleridir. Bunun yanında, lökotrienlerin ve tromboksanların da benzer izomerleri tanımlanmıştır. Oluşumları ve membrandan salınımını kontrol eden mekanizmalar ve metabolik etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir (38, 43, 44).

5- Siklooksijenaz ürünleri (prostanoidler): Prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinlerdir. Prostaglandinler (PG) siklopentolat halkasındaki değişikliklere göre A, B, C, D, E, F, G, H diye adlandırılırlar. Rakamlar, halkaya bağlı olan her iki zincirdeki çift bağ sayısını, α (alfa) ve β (beta) harfleri ise izomerleri belirtir (28, 37, 44).

Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) araşidonik asidi prostaglandinlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H'ye (PGG ve PGH) dönüştürürler. Prostaglandin E, F ve D (PGE, PGF, PGD) ise bunlardan oluşan primer prostaglandinlerdir. Biyolojik yönden önemi olanlar E ve F gruplarıdır (Şekil 3).

Prostaglandinlerin kan basıncı, kan pıhtılaşması, bağışıklık ve inflamasyona karşı verilen cevabı denetlemek gibi birçok etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerini adenilat siklazı uyararak veya inhibe ederek ya da fosfolipaz C aracılığıyla G proteinlerine bağlı reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Bu reseptörler DP, EP, FP, IP, TP olarak adlandırılmaktadır. Örneğin PGF, FP reseptörünü kullanmaktadır (28, 38).



Şekil 3: Prostaglandin F2-alfa

Prostaglandinlerin sentezi üç basamaklıdır:

1. *Membran fosfolipidlerinden yağ asitlerinin serbestleştirilmesi:* Her fosfolipaz (A2, C ve D) membran fosfolipidlerinden farklı bağları kopartarak, farklı yağ asitlerini serbestleştirirler. Araşidonik asit de metabolize olması için, fosfolipaz A2 enzimi aracılığıyla, membran fosfolipidlerinden serbestleştirilmesi gereklidir.

2. *Serbest araşidonik asitlerin halkasal yapıli endoperoksitlere oksitlenmesi:* Böylece siklooksijenazlar (COX) yardımıyla halka yapıli PGG ve PGH üretilir.

3. *Halkasal endoperoksitlerden prostanoitlerin oluşumu:* Endoperoksid izomerazlarla PGE ve PGD oluşturulurken, endoperoksid redüktazlar ile PGF2-alfa oluşturulur (28, 37).

Özetlemek gerekirse, prostaglandinler membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 aracılığıyla serbestleşen araşidonik asidin COX-1 ve COX-2 metabolitleridir ve doymamış yağ asidi yapısındadırlar. Prostamidler ise membran fosfolipidlerinden fosfolipaz D aracılığıyla serbestleşir ve bir endojen kannabinoid olan anandamidin sadece COX-2 metabolitidir ve amid yapılidir (43, 45).

2. 5. 1. 6. 2. Prostaglandinler ve Göz

İris dokusundan önemli derecede PGE2 ve PGF2-alfa sentez edilerek, göz içi sıvısına salgılanır. Bunların ön kamaraya salınması miyozise sebep olur. PGE'ler tavşanlarda göz içi basıncını yükseltir ancak diğer memelilerde etkisizdirler. İlginç olarak, açık açılı glokomlu hastalarda, göz içi sıvısındaki PGE1 düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle prostaglandinlerin glokomda rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bazı göz içi inflamasyonlarında da prostaglandin düzeyleri yükselir. İnflamasyona sebep

olmalarına rağmen, bazı hastalarda göz içi basıncının azalmış olduğunun görülmesi, PG'lerin göz içi basıncını azalttığını düşündürmüştür. PGE2 ve PGF2-alfa göz içi basıncını en çok düşüren prostaglandinlerdir. Bu nedenle özellikle bu iki PG üzerinde durulmuştur. Ancak endojen PG'ler gözde çok ciddi yan etkilere yol açtıkları için, PG analogları geliştirilerek tedavide kullanılma fikri doğmuştur (46).

Topikal antiglokomatöz olarak, ilk kullanıma giren prostaglandin analogları unoproston (UF-201, Rescula, Novartis, ABD) ve latanoprostur (PhXA41, Xalatan, Pharmacia, ABD). Sonraki yıllarda travoprost (Travatan, Alcol, ABD) ve bimatoprost (Lumigan, Allergan, ABD) kullanıma girmiştir (35).

Günümüzde bu ilaçların, glokomun ilk basamak tedavisi olarak, monoterapi şeklinde kullanılabilme endikasyonları olduğu gibi, diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanım endikasyonları da vardır (31, 35, 46).

Bu ilaçların oküler hipotansif etkilerini hangi yolla yaptıklarını gösterilebilmek için, bazı invaziv ve non-invaziv deneysel metodlar kullanılmaktadır. Fluorofotometri ile göz içi sıvısının yapımı, iki kademeli sabit basınç perfüzyon tekniği ile toplam dışa akım kolaylığı, modifiye traker tekniği ile uveoskleral dışa akım ölçülebilmektedir (45).

Prostaglandin analoglarının uveoskleral yoldaki akımı arttırdığı bulunmuştur, ancak bu ilaçların hangi histopatolojik değişikliklere yol açarak uveoskleral dışa akımı arttırdığı tam anlaşılammıştır. Lindsey ve Weinreb, F tipi prostaglandinlerin muhtemelen c-Fos aktivasyonu ile siliyer düz kaslardan matriks metalloproteinaz (MMP) enzim salınımını arttırdığını göstermiştir. Proteinaz aktivitesi olan MMP'ler ekstraselüler bileşimi yıkarak, siliyer kas liflerinin aralarında boşluklar oluşturur. Bu boşluklar göz içi sıvısına karşı oluşan hidrostatik direnci azaltarak uveoskleral dışa akımı artırır. Aynı yazarlar ayrıca, prostaglandin F2-alfa analoglarının GİB düşürücü etkisinin normal prostaglandinlere göre çok daha fazla olduğunu göstermiştir. Burada ilginç olarak FP reseptörleri üzerinden selektif etkili olduğu bilinen tüm prostaglandin F2-alfa analogların, GİB'ni düşürmediğinin bulunmasıdır. Bu bize, FP reseptörünün uyarılmasının dışında, c-Fos indüksiyonu gibi başka mediyatörlerin de olaya katıldığını göstermektedir (46).

Ansari ve ark. ise tamamen farklı bir mekanizma olarak, prostaglandin analoglarının ön segment düz kaslarında, fosfatidil inositol yapımını arttırdığını göstermişlerdir. Böylece düz kaslarda kontraksiyon geliştiğini ve konfigürasyonda bir düzelme oluştuğu için göz içi sıvısının dışa akımının arttığını iddia etmişlerdir (47).

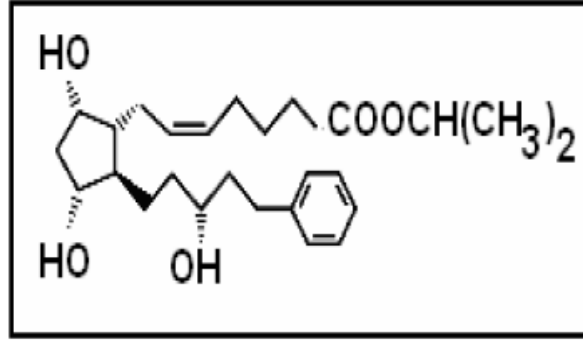
2. 5. 1. 6. 3. Prostaglandin ve Prostamid Yapılı İlaçlar

1. Latanoprost %0.005 (Xalatan®; Pharmacia & Upjohn. ABD)

Prostaglandin analogu olarak, ilk kullanıma giren antiglokomatöz ilaçtır. Bu nedenle en çok deneyim edinilen PG analogudur. PGF₂-alfanın izopropil esteridir, FP tipi prostanoit reseptörleri üzerinden etki göstererek uveoskleral dışı akımı artırır (35).

Kimyasal adı izopropil-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)3, 5-dihidroksi-2-[(3R)-3-hidroksi 5-fenilpentinil] siklopentil]-5-heptenoat'dır. Moleküler formül C₂₆H₄₀O₅, molekül ağırlığı ise 432,582'dir (Şekil 4).

Suda erimezken, aseton, asetonitril, isopropanol ve etanolda kolayca eriyebilir. Ozmolaritesi 267 mOsmol/kg ve pH değeri yaklaşık 6.7 olan steril bir solüsyondur. Prezervan olarak 0,2 mg/ml (%0.02) benzalkonyum klorid içermektedir. Ek olarak, sodyum klorid, sodyum dihidrojen fosfat monohidrat, disodyum hidrojenfosfat anhidroz ve su içermektedir (50, 51).



Şekil 4: Latanoprostun kimyasal yapısı

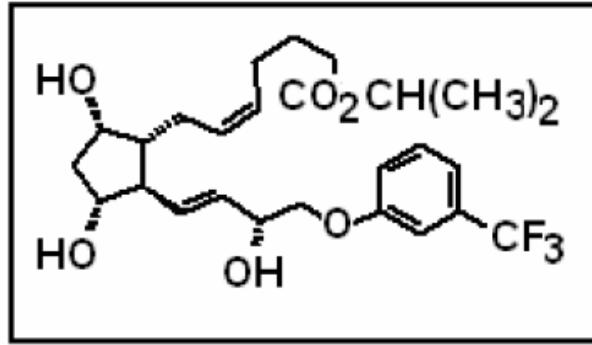
Esterlenmiş lipofilik bir ön ilaç (pro-drug) olduğu için, korneadan emilirken enzimatik hidrolize uğrayarak, aktif latanoprost asidine dönüşür. Siliyer kas ve sfinkter kasda yüksek oranda PGF₂-alfa bağlanma noktası tespit edilmiştir. Bu reseptörlere bağlanıp ekstraselüler matriks kaybına ve düz kas konfigürasyonunda değişimlere yol açarak uveoskleral dışı akımı arttırdığı düşünülmektedir. Uygulanılan dozun %1'i göz içine ulaşırken, kalan kısım konjonktivadan emilerek sistemik dolaşıma geçer. Yarı ömrü, göz içi sıvısında 2-3 saat, sistemik emilimde ise 17 dakikadır. Karaciğerde metabolize edilip, böbreklerden atılır (29, 35).

Primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyonda, günde tek doz kullanımı ile ortalama 7–8,5 mmHg (%20–36) düşüş sağladığı görülmüştür. Göz içi basıncı düşürücü etkisi, uygulamadan 3–4 saat sonra başlayıp, 8–12. saatlerde maksimuma çıkar ve bunu 24 saat sürdürebilir. Yatarken damlatılmasının daha etkili olduğu bulunmuştur. Ticari formunun 2–8 derecede saklandığında aktivitesini daha iyi koruduğu, açıldıktan sonra oda sıcaklığında altı hafta boyunca saklanabileceği belirtilmektedir (29, 35).

2. Travoprost %0.004 (Travatan®; Alcon Lab. İnc. ABD)

Travoprost sentetik bir prostaglandin F2-alfa analogu olup, FP tipi prostanoid reseptörlerin selektif agonistidir. Uveoskleral dışa akımı artırarak GİB düşüşüne sebep olmaktadır (35).

Molekül formülü ise $C_{26}H_{35}F_3O_6$ olup, molekül ağırlığı 500,56'dır. Kimyasal adı ise izopropil (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroksi-2-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[(alfa-alfa-alfa-trifloro-m-tolil)oksi]-1-utenil]siklopentil]-5-heptenoatdır (Şekil 5).



Şekil 5: Travoprostun kimyasal yapısı

Suda erimeyen travoprost asetonitril, metanol, oktanol ve kloroformda çözünür. İlacın yaklaşık pH'ı 6.0 ve ozmolaritesi ise 290 mOsmol/kg'dır. Prezervan olarak 0.15 mg/ml (%0.015) benzalkonyum klorid bulunur. Ek olarak polioksil, hidrojenli kastor yağı, trometamin, borik asit, mannitol, edetat disodyum, sodyum hidroksid ve/veya hidroklorik asid ile su içermektedir (31, 52, 53).

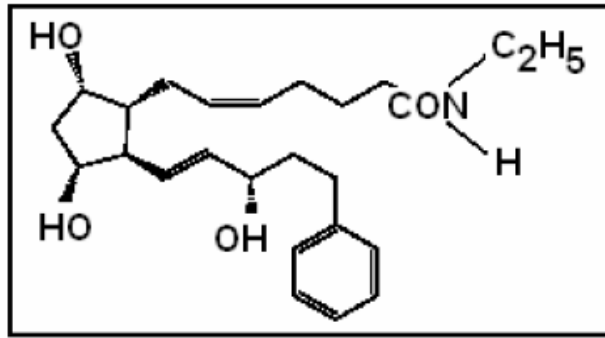
Travoprost da, bir izopropil ester ön ilaçtır. Emilimi sırasında korneal esterazlar ile hidrolize edilip, aktif travoprost serbest asidine dönüştürülür. Uveoskleral dışa akımı artırarak, PAAG ve oküler hipertansiyonda ortalama 7–8 mm Hg (%28–33) göz içi basınç

düşüşüne sebep olur. Göz içi sıvısındaki yarı ömrü 1.5 saat olan travoprost serbest asidinin, plazma eliminasyonu çok hızlı olmaktadır. Topikal dozun sadece %2 kadarı, 4 saat sonra idrardan travoprost serbest asidi şeklinde atılmaktadır. Uygulandıktan 2 saat sonra etkinliği başlayıp, 12. saatte maksimuma çıkar. 2–25 derece arasında saklanabilir (29, 35, 52).

3. Bimatoprost % 0.03 (Lumigan®; Allergan Inc. ABD)

Bimatoprost, sentetik bir prostamid F analogu olduğu için, etkisini PG reseptörlerini kullanarak değil, prostamid reseptörlerini kullanarak gerçekleştirdiği ve hem uveoskleral hemde trabeküler dışa akımı arttırdığı söylenmektedir (35).

Kimyasal adı (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroksi-2-[1E,3S)-3-hidroksi-5-fenil-1-pentenil]siklopentil]-5-N-etilheptenamid olup, molekül formülü $C_{25}H_{37}NO_4$, molekül ağırlığı ise 415,58'dir (Şekil 6).



Şekil 6: Bimatoprostun kimyasal yapısı

Ozmolaritesi yaklaşık olarak 290 mOsmol/kg, pH değeri ise 6,8 ile 7,8 arasındadır. Etil alkol ve metil alkolde çok iyi, suda ise zayıf bir çözünürlüğü vardır. Prezervan olarak 0,05 mg/ml (%0.005) oranında benzalkonyum klorid içerir. Ek olarak sodyum klorid, sodyum fosfat, dibazik sitrik asit, sodyum hidroksid ve/veya hidroklorik asit ve su içermektedir (54).

Diğerleri gibi bir ön ilaç olmadığı ve göze uygulandıktan sonra çok az miktarda hidrolize olduğu gösterilmiştir. Uygulamadan 15 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır, plazma yarı ömrü 45 dakikadır. Metabolitleri idrar ve gaita ile atılır. Hem trabeküler hem de uveoskleral dışa akımı arttıran güçlü bir antiglokomatöz ajandır. Günde tek doz, akşam kullanımı ile 7–8 mm Hg (%30 civarında) basınç düşürücü

etki oluşturur. Etkinliği 4. saatte başlayıp, 8–12. saalarda maksimuma ulaşır. Saklama koşulları 15–25 derece arasındadır (35, 42, 45, 55).

Bu üç ilacın etki güçleri ve yan etkileri birbiriyle benzerlik gösterse de asıl önemli nokta, bimatoprostun diğerlerine göre daha fazla oranda etken madde ve çok daha az oranda prezervan madde içermesidir (Tablo 2).

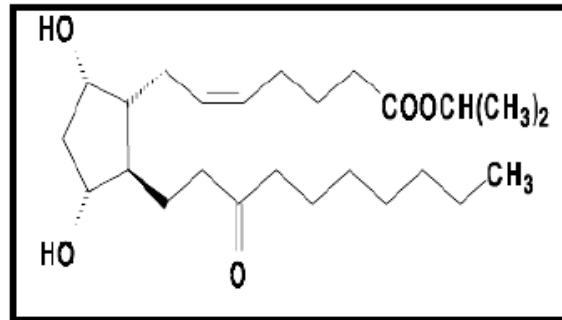
	<u>BİMATOPROST</u>	<u>LATANOPROST</u>	<u>TRAVOPROST</u>
Kategori	Prostamid	Prostaglandin	Prostaglandin
Konsantrasyon	%0.03	%0.005	%0.004
BAK Oranı	%0.005	%0.02	%0.015
pH	6.8 – 7.8	6.7	6.0

Tablo 2: Prostaglandin analogları ve prostamid yapılı ilaçlar (31).

4. Unoproston İzopropil %0.15 (Rescula®; Novartis. ABD)

Araşidonik asit türevi olan bir dokasanoiddir (13, 14-dihidro–15-keto-prostaglandin F2a). Modifiye edilmiş PGF2-alfa analogudur. Uveoskleral dışa akımı arttırarak etki gösterir, ancak FP reseptörlerine affinitesi diğer ilaçlara göre çok daha azdır. Bu nedenle, kullanıma giren PG agonistleri içinde en az etkili ve en az yan etkili olan ajandır.

Kimyasal adı izopropil (+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroksi–2-(3-oksodesil) siklopentil] -5-heptenoat'dır. Moleküler formülü ise C₂₅H₄₄O₅'dir (Şekil7).



Şekil 7: Unoprostonun kimyasal yapısı

Ozmolalitesi 235–300 mOsmol/kg, pH değeri 5.0–6.5 olan bir solüsyondur. Unoprostan da suda erimezken, aseton, asetonitril, isopropanol, etanol ve eterde kolayca eriyebilir. Prezervan madde olarak 0,1 mg/ml (%0.01) benzalkonyum klorid içerir. Ek olarak mannitol, polisorbat, edetat disodyum, sodyum hidroksit veya hidroklorik asid ve su içermektedir. (31, 56)

Unoproston ön ilaçtır ve korneadan emilirken hidrolize olarak, serbest unoproston asitlerine dönüşür. Sistemik emilimi çok düşüktür. Plazma yarı ömrü 14 dakikadır. Günde iki defa damlatılır ve GİB'ni yaklaşık olarak 3,3 mm Hg (%14–20) azaltır. Diğer ilaçlardan farklı olarak unoproston endotelin-1 reseptör antagonisti olduğu için, vazodilatasyon yaptığı ve nöron koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir. Ticari formu 2–25°de saklanabilir. Diğer ilaçlara göre daha az etkili olan resculanın preparatı ülkemizde bulunmamaktadır (29, 35).

Sonuç olarak, diğer ilaçlar sadece uveoskleral dışa akımı arttırırken, bimatoprost hem uveoskleral hem de trabeküler dışa akımı arttırmaktadır. Tüm bu ilaçların göz içi basıncı düşürücü etkileri ortalama 2–4 saatte başlar ve pik etkileri yaklaşık olarak 8–12 saat içinde oluşur. Ancak asıl bilinmesi gereken nokta, bu ilaçların maksimum etkinliğe ulaşmaları için 3–5 haftaya ihtiyaç duymalarıdır (31, 49, 57).

2. 5. 1. VI. 4. Prostaglandin Analoglarının Yan Etkileri

Her ilaç gibi, bu ilaçların da tedavi edici etkileri olduğu gibi, yan etki yapma potansiyelleri de bulunmaktadır. Bu etkiler klinikte, lokal ve sistemik yan etkiler olarak ele alınmaktadır. Ayrıca histopatolojik düzeyde bazı oküler yüzey değişikliklerine yol açarak, birtakım sorunlara neden olabilecekleri de bildirilmektedir. Her ne kadar yan etkilerinden söz edilse de, genel olarak bu ilaçların iyi tolere edildikleri ve diğer grup antiglokomatöz ilaçlara göre çok daha az yan etkiye yol açtıkları bildirilmektedir. Etkinlik düzeyleri benzer olan bu üç ilacın, yan etkileri de büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Klinikte görülen başlıca yan etkileri şöyle sıralanabilir:

a. Sistemik yan etkiler: Abdominal kramplara, astım atağının sıklaşmasına ve migren tipi baş ağrılarına sebep olabilir. Nadir olarak anjina, arteryal hipertansiyon ve taşikardiye sebep oldukları rapor edilmiştir. Bu ilaçların teratojenik etkileri ile ilgili yeterli veri olmadığı için hamilelikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (58, 59).

b. Lokal yan etkiler: Yanma, batma, yabancı madde ve kaşıntı hissi yapabilirler. Konjonktival hiperemi oluşturmayla ilgili olarak, latanoprost için %5–47, bimatoprost için %8–58 ve travoprost için ise %28–68 oranları verilmektedir. Ancak bu durum çoğunlukla geçicidir ve ek semptomları yoktur. Allerjik reaksiyondan ziyade, prostaglandinlerin NO sentezine sebep olmasına bağlı olarak gelişen vasodilatasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu ilaçlar, kıl foliküllerinin gelişimine etki ederek kirpiklerde bazı değişikliklere (uzama, kalınlaşma, pigmentasyon ve sayısal artış) ve melanogenik etki göstererek iriste pigmentasyon artışına neden olabilirler (59–64).

İnflamasyonu tetiklemelerinden dolayı ön üveite yol açabilecekleri ve retina-kan bariyerini bozabildikleri için afak veya arka kapsülü açılmış hastalarda kistoid maküler ödeme sebep olabilecekleri bildirilmektedir. Bunların dışında, latanoprostun herpetik keratit geçirmiş olgularda, herpetik keratit aktivasyonuna yol açma ihtimali olduğu belirtilmektedir (59–64).

Histopatolojik düzeydeki yan etkileri ise konjonktiva yüzey epitelinde ve epitel altında olmak üzere iki kısımda incelenebilir.

1. Yüzey epitelinde displazi, metaplazi, keratinizasyon gelişimi, mikrovillüs ve goblet hücre kaybı görülebilir (5, 7, 65).

Displazi: Hücrelerde tek biçimliliğin kaybı ve yapısal düzenin bozulmasıdır. En çok epitelde görülür. Lamina propria içine invazyon yapmadan, epitelde ortaya çıkan preneoplazik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Displastik hücreler belirgin pleomorfizm (büyüklük ve şekilde değişim) gösterir ve sıklıkla koyu boyanan (hiperkromatik), anormal büyük bir çekirdeğe sahiptir. Mitoz oranı, beklenenden fazladır ve normalde görüldüğü bazal tabakayla sınırlı değildir. Displastik değişimlerin belirginleşmesi veya tam kat epiteli tuttuğu zaman, kanserin pre-invaziv evresi olan karsinoma in situ adını alır (66, 67).

Metaplazi: Non-kanseröz, geri dönüşümlü bir adaptasyon mekanizmasıdır. Bir hücre tipinin yerini başka bir hücre tipinin alması şeklinde tanımlanabilir. Hücresel hasar sonucunda salgılanan çeşitli faktörler, diferansiyasyonunu uyararak kök hücrelerinin yeniden programlanıp hasarlı hücrelerin yerini almasına neden olurlar. Konjonktival skuamoz metaplazi, gözün toksik ve irritatif bir durumla karşı karşıya olduğunu gösterir. Bu durum epitelyal kalınlığın ve tabakaların artmasını, goblet hücrelerinin ve damar

yapılarının azalmasını, keratinizasyonun görülmesini ve gözyaşı disfonksiyonunu içerir. İmpresyon sitolojisi ile bu metaplazinin şiddeti derecelendirilebilir (65–68).

Keratinizasyon: Konjonktiva epiteli ve konjonktiva epitelinin devamı olan kornea epiteli çok katlı skuamoz epiteldir ve normalde keratinizasyon göstermemektedir. Ancak bazı toksik durumlarda ve gözyaşı foksiyon bozukluklarında kornea ve konjonktiva yüzeyinde keratin gelişimi görülebilmektedir. Normal bir derideki denükleer (çekirdeği olmayan) ölü hücreler tarafından oluşturulan tabakaya tam keratinizasyon denilir. Ancak oküler yüzey için önemli olan çok basamaklı bir protein sentezi ile oluşan patolojik (yarı) keratinizasyon durumudur (69, 70).

2. Epitel altında ise değişik inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasıyla beraber, konjonktivanın fibroblast ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilmesine ve kollajen yapımına sebep olabilirler. Bütün bu yan etkilerden, özellikle inflamatuvar hücre ve kollajen artışının, yapılacak bir glokom cerrahisinin başarısını azaltabileceği konusunda birçok araştırmacı aynı fikirdedir (5–7, 71).

Birçok araştırmada, tüm bu toksik-inflamatuvar yan etkilerin asıl sebebi olarak, ilaçlardaki etken maddelerden çok, içerdikleri prezervan (koruyucu) maddeler suçlanmaktadır.

2. 5. 1. VI. 5. Prezervan Maddeler

İlaçların içerisine konularak, bakteri kontaminasyonunu engelleyen maddelere, prezervan madde adı verilir. Birçok değişik tip ve konsantrasyonlarda olan bu maddeler yapısal olarak iki ana başlık altında toplanmaktadır.

1. Deterjan Prezervanlar (Ör: Benzalkonyum Klorür – BAK)

2. Oksidatif Prezervanlar (Ör: Stabil Oksikloro Kompleksi – SOK)

Deterjan yapılı prezervanlar: Antiglokomatöz ilaçlarda bakteri kontaminasyonunu önlemek amacıyla, en sık kullanılan koruyucu madde BAK'dır. Bu madde, 1930'dan beri kullanılan ancak 1970'lerde protein denatüritesine ve sitoplazmik membran lizisine sebep olduğu anlaşılan katyonik deterjan özellikli bir kuaterner amonyum bileşiğidir. Çok düşük dozlarda bile kornea ve konjonktiva yüzeyine toksik etkilere sahiptir ve deterjan özellikleri nedeniyle gözyaşı film stabilitesini değiştirmektedir (72, 73).

BAK kullanımı, konsantrasyon ve süreyle orantılı olarak oküler yüzeyde çeşitli toksik ve inflamatuvar değişikliklere yol açmaktadır. İmmünoallerjik reaksiyonlara yol

açarak veya deterjan etki göstererek, gözyaşı stabilitesinde bozulma veya oküler yüzeyde hasar oluşumuna yol açabilir. Ayrıca oksidatif strese yol açarak, proapoptotik ve nekrotik etki gösterebildiği ve böylece hasara yol açabileceği de bildirilmiştir (74–76).

Özellikle aşıllarda kullanılmakta olan thiomersal, göz damlalarında veya kontakt lens solüsyonlarında kullanıldığında gözde alerjik bir reaksiyon oluştururken, BAK'ın toksisitesi ise genellikle direkt bir toksisite şeklinde olmaktadır (77).

Oksidatif prezervanlar: Oftalmolojide nadir kullanımı alanı bulan stabilize edilmiş oksikloro kompleksleri (SOK) için Purite® örnek verilebilir. 1996 yılında kullanıma giren Pürite® %99.5 klorid (ClO₂), %0.5 klorat (ClO₃) ve eser miktarda klorindioksid serbest radikallerini (ClO₂) içerir. Bakterisidal, virüsidal ve fungusidal aktivitesi vardır. Protein sentezini bozarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Deterjan yapılı prezervanlardan farklı olarak SOK, göze damlatıldığında sodyum ve klor iyonlarına, oksijen ve suya dönüşür. Gözde meydana getirdiği iritasyonun orta derecede olduğu bildirilmektedir. Oksidatif yapılı diğer bir prezervan sodyum perborat ise su ile birleşince hidrojen perokside dönüşür. Güçlü bakterisidal etkinliği olan sodyum perborat göze uygulandığında ise konjonktival enzimler tarafından su ve oksijene katalize edilir (74).

Araştırmacılar, oksidatif yapılı prezervanların, deterjan yapılı prezervanlara göre daha az toksik olmasının nedenini şöyle açıklamaktadırlar. Konjonktiva hücrelerinde normalde var olan antioksidanlar, oksidazlar ve katalazlar sayesinde, düşük dozlardaki oksidatif yapılı prezervanların hızla nötralize edebildiğini, ancak deterjan yapıdaki prezervanların nötralize edilmesinin daha yavaş ve zor olduğu, böylece daha geç nötralize edildikleri için, deterjan yapılı prezervanların oküler yüzeyle toksik ilişkisinin uzadığı ve yan etkilerinin de bu nedenle arttığı iddia edilmektedir (74).

Nadir olarak kullanılan oftalmik prezervanlar: Benzododesinyum bromide (BDD), setrimide (CET), EDTA, fenilmerkürük nitrat, tiomersal (THI), metilparahidroksibenzoat (MPHB), klorbutanol (CLB), klorheksidin diglukonat (CHX), sorbik asid, kloprobutanol, sodyum perborat, polikuaterniyum ve poliheksametilen biguanid hidroklorid (PHBG) gibi ajanlar, kontakt lens solüsyonlarında ve damlalarda kullanılmaktadır.

Glokom ilaçları çoğunlukla BAK içermektedir ve bu ilaçlardaki konsantrasyonları %0.004 ile %0.02 arasında değişmektedir. Tablo 3'de bazı glokom ilaçları ve gözyaşı preparatlarının prezervan madde içerikleri ve pH değerleri gösterilmektedir (72, 74, 78).

	Prezervan Madde	Prezervan Konsantrasyonu	PH Oranı
Suni Gözyaşı	SOC (Purite)	--	7.4
Brimonidine P %0.15	SOC (Purite)	--	6.6–7.4
Dorzolamide %2	BAK	%0.008	5.6
Bimatoprost %0.03	BAK	%0.005	6.7–7.8
Latanoprost %0.005	BAK	%0.02	6.7
Travoprost %0.004	BAK	%0.015	6.0

Tablo 3: Bazı glokom ilaçları ve gözyaşı preparatlarının pH değerleri, prezervan madde içerikleri ve konsantrasyonları (72, 74, 78).

Bugünkü bilgiler, ilaçların meydana getirdiği toksik-inflamatuar değişikliklerin asıl sebebinin BAK olduğu yönündedir. Bu yüzden, BAK toksisitesini azaltmak amacıyla alternatif yöntemler geliştirilmiştir.

Tek kullanımlık doz içeren damlalık modelleri (Single Dose Unit / SDU): Prezervansız, tek kullanımlık doz içeren damlalıklardır. Sadece bir günlük dozu içerir ve her gün için ayrı damlalık kullanılır. Henüz istenilen oranda kullanımı yaygınlaşmamıştır (75).

Purite: Genel olarak iyi tolere edilen pürite (SOK), suni bir gözyaşı olan Refresh Tears® içinde ve bir antiglokomatöz olan Alphagan R®'den (Brimonidine-BAK) farklı olarak Alphagan P® (Brimonidine-Purite %0.1) içerisinde bulan oksidatif bir prezervan maddedir. BAK'a göre daha güvenli olup, gözde meydana getirdiği irritasyonun orta derecede olduğu bildirilmektedir. Purite, göze damlatıldığında hızla detoksifiye edilerek sodyum, klor, oksijen ve suya dönüştüğü için toksisitesinin daha az olduğu belirtilmektedir. Birçok çalışma, pürite içerikli ilaçların BAK içerikli ilaçlarla, benzer bir etkinliğe sahip olduğunu ancak oküler yüzeyde daha az toksik etki oluşturduğunu belirtmektedir (75, 78).

Elektron mikroskopisi ile yapılan tavşan çalışmasında, Noecker ve ark. BAK içerikli Alphagan R® ile pürite içerikli Alphagan P®'yi oküler yüzeye olan yan etkileri bakımından karşılaştırmışlardır. Pürite grubunda daha az toksik görünüm oluştuğunu bulmuşlar ve sonuç olarak bunun prezervan madde farklılığından kaynaklanma ihtimalinin

yüksek olduğunu bildirilmiştir. Ancak iki preparat arasında var olan pH farkının da göz ardı edilmemesi gerektiği bu çalışmada vurgulanmıştır (74).

Polikuad (%0.001 polikuaterniyum 1): BAK'ın polimerize edilmesi ile elde edilen bir quarternar amonyum bileşiğidir. BAK'a göre daha az toksisiteye sahip olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık, Way ve arkadaşları polikuadın korneada ciddi epitelyal erozyona ve mikrovillüs kaybına yol açtığını bildirmişlerdir (74).

ABAK sistemli göz damlaları: Farklı bir göz damlalığı modeli olan bu sistemde, koruyucu maddeye gerek duyulmamaktadır. 0.2 micron filtreli kapak ve fiber özellikli kartuş yapısıyla olası kontaminasyonlar önlenilmektedir. Avrupada 2001 yılında Alphagan R® için, abak sistemi kullanıma sunulmuş ve Lumigan R® için de çalışmalar devam etmektedir (79).

Pisella ve ark. 36 adet albino tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada, BAK içerikli timolol ve prezervansız abak sistemli timololü karşılaştırmışlar. Sonuç olarak etkinlik ve yan etkililik açısından prezervansız bir model olan abak sisteminin, prezervanlı ilaçlara karşı iyi bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir (80).

SofZia Teknolojisi: Oldukça yeni bir teknoloji olan bu sistem borat, sorbitol, propilen glikol ve çinko moleküllerini içeren, özel tamponize edilmiş bir iyon bileşimidir. Bu iyonların prezervan etki gösterdiği söylenmektedir. Son yıllarda FDA onayı alan prezervansız bir travoprost preparatı (Travatan Z®) SofZia teknolojisiyle piyasaya sürülmüştür. Travatan Z® etkinlik bakımından travoprost ile aynı ancak yan etki bakımından daha güvenli olduğu belirtilmiştir (75, 81).

Diğer taraftan, prezervan maddeler toksik olmalarına karşın, korneal geçirgenliği arttırdıkları için, glokom ilaçlarının ön kamaraya geçişini artırarak, intraoküler basıncın düşürülmesinde prezervansız damlalara göre, daha etkili oldukları iddia edilmektedir. Bununla birlikte, Richard ve ark. piyasadaki normal %0.004' lük travoprost ile prezervansız %0.004 travoprostu etkinlik açısından karşılaştırmışlar ve iki preparatın etkilerinin benzer olduğunu bulmuşlardır (75, 82).

Ameliyat öncesi kullanılarak, inflamasyonu baskılayan ajanlar: Bazı araştırmacılar, gelişen inflamatuvar yanıtın, operasyon öncesinde tedavi edilebileceğini söyleyerek birçok öneride bulunmuşlardır.

Bilindiği gibi steroidler, fosfolipaz A'yı inhibe eden proteinlerin yapımını artırarak prostaglandinlerin ve lökotrienlerin sentezini azaltır ayrıca sitokinler ve kompleman

sistemleri üzerinden bazofilleri ve mast hücrelerini etkiler. Ayrıca azalan vasküler geçirgenlik, hasarlı bölgeye inflamatuvar hücre göçünü yavaşlatır. Bu çok yönlü etki sayesinde inflamasyon güçlü bir şekilde baskılanırken, diğer taraftan inflamasyon ile iç içe olan yara iyileşmesi de baskılanmış olur (83).

Bu amaçla yapılan çalışmalarda Hence ve Xu, glokom filtrasyon cerrahisinin başarısını azalttığı söylenen, subkonjonktival kollajen yapımının deksametazon tarafından inhibe edilebildiğini göstermişlerdir (84, 85).

Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Mietz ve ark. dört grup oluşturmuşlar. Birinci ve ikinci çalışma gruplarına 6 ay süreyle prezervanlı metipranolol damlattıktan sonra, birinci çalışma grubuna steroid, ikinci çalışma grubuna ise prezervansız metipranolol 2 ay süreyle damlatmışlar. Birinci kontrol grubuna saf prezervan madde, ikinci kontrol grubuna ise prezervanlı metipranolol, altı ay süreyle damlatmışlar. Çalışma sonunda, tüm konjonktiva dokularını ışık mikroskopuyla (IM), elektron mikroskopuyla (EM) ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelemişler. IM'deki incelemelerde, tüm gruplarda konjonktiva subepitelyal kollajen miktarlarında artış görülmüştür. EM'deki incelemelerde ekstraselüler dokuda değişiklik ve fibroblastlarda dejeneratif değişiklikler saptamıştır. Sonuç olarak, başka çalışmalarda söylenenlerin aksine, antiglokomatöz ilaçlara bağlı oluşan oküler yüzey inflamasyonunu gidermekte, steroid kullanımının etkisinin tartışmalı olduğu ifade edilmiştir (86).

Bir antiinflamatuvar ajan olan indometazinin kullanımı da araştırılmıştır. Baudouin ve ark. uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanan 94 hastada gelişmiş olan, subkonjonktival inflamasyonun tedavisi için prezervansız %0.1 indometazin ve prezervanlı flourometolan uygulamışlardır. Her iki ilacı da etkili bulmakla beraber, prezervansız indometazinin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini ve daha az korneal süperfisyal punktat keratit oluşturduğunu bildirmişlerdir (87).

Son zamanlarda bazı yazarlar, immünite kaynaklı oluşan kuru gözlerde kullanılmaya başlanılan siklosporin A preparatının (Restasis R[®]), glokom gibi kronik ilaç kullanımına bağlı oluşan oküler patolojilerin kontrolünde de kullanılabileceğini ifade etmektedirler (74).

5. 2. GLOKOMDA LAZER TEDAVİSİ

Glokomda lazer tedavisi ilk kez 1950'li yıllarda iridektomi yapılmasıyla başlamıştır. Daha sonra 1970'lerde argon ve 1980'lerde Nd: YAG lazer kullanılarak başarılı lazer uygulamaları yapılmıştır. Böylece lazer iridotomi, kapalı açılı glokom tedavisinin standart yöntemlerinden birisi olarak kabul edilmiştir (29, 31).

1. Lazer İridotomi: Primer açı kapanması glokomunun engellenmesinde veya akut açı kapanması glokom krizinin tedavisinde, pupiller blok ile seyreden tüm sekonder glokom olgularında ve malign glokomda uygulanan lazer cerrahi metodudur. Amaç pupiller blok nedeniyle arka kamarada biriken ve periferik irisi öne doğru iten göz içi sıvısının ön kamaraya geçişini sağlayacak alternatif bir yol oluşturmaktır. Nd: YAG ve/veya argon lazer kullanılarak yapılabilir. İrisin periferinden bir açıklık oluşturarak göz içi sıvısının geçişine imkân sağlanır (29, 31).

2. Lazer Periferik İridoplasti: İris dokusunun periferinde, lazere bağlı termal yanıklar oluşturularak, bu sahaların kontraksiyonu ile açının genişletilmesi amaçlanır. Plato iris sendromunda ve nanofthalmustaki kapalı açı durumlarında açığı açmak için ve açının dar olduğu durumlarda lazer trabeküloplasti öncesi trabeküler ağın daha rahat görüntülenmesini sağlamak için kullanılır (29, 31).

3. Lazer Trabeküloplasti: Wise ve Witter, 1979 yılında ön kamara açısına düşük doz argon lazer uygulamaları yapmışlar ve hastaların %90'ında GİB'nın düştüğünü bildirmişlerdir. Böylece argon lazer trabeküloplasti (ALT), medikal tedavinin yeterli olmadığı durumlarda, cerrahiye alternatif olarak düşünülmüş ve kullanım alanı bulmuştur. Lazer trabeküloplasti için en çok argon ve diod lazerler kullanılmaktadır ve gonyolens yardımıyla trabeküler ağ üzerinde yan yana yanıklar oluşturulmaktadır. Ancak son zamanlarda ortaya çıkan selektif lazer trabeküloplastide (SLT) ise Nd-YAG lazer kullanılmaktadır. Burada trabeküler dokudaki pigmentli hücreler hedef alınmakta ve ALT'ye göre çok daha az trabeküler doku hasarı oluşmaktadır (29, 30)

Lazer trabeküloplastinin etki mekanizması için değişik teoriler ortaya atılmıştır. İlk başlangıçta, lazer yanıklarının etkisiyle trabeküler ağ yüzeyi büzülmesi için trabeküler porların genişlediğine ve dışa akımın böylece kolaylaştığına inanılırdı. Ancak son zamanlarda lazer yapılan bölgelerin yeniden organize olduğu fikri daha geçerli olarak kabul edilmektedir. Lazer trabeküloplastinin etkinliği zamanla azalmaktadır. İyi cevap alınan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl sonra eski durumuna dönmektedir (29).

4. Korus Siliareye Yönelik Lazer Girişimleri (Siklofotokoagülasyon): Maksimum medikal tedaviye ve filtran cerrahisine rağmen ağrının ve yüksek GİB'in kontrol edilebilmesi için uygulanır. Siliyer cismin lazerle tahrip edilerek, göz içi sıvısının yapımının azaltılması esasına dayanır. Transskleral, endoskopik veya transpupiller yolla uygulanabilir (29).

5. 3. GLOKOMDA CERRAHİ TEDAVİ

Medikal tedavi ve lazer tedavileri ile göz içi basıncı istenilen düzeye indirilemiyorsa ve glokomatöz hasar ilerliyorsa cerrahi müdahale gerekli olacaktır. Birçok tarihsel gelişim basamakları geçiren bu cerrahi modellerden günümüzde en sık kullanılanları insizyonel, drenaj (seton) ve siklodestrüktif cerrahi yöntemleridir (31).

2. 5. 3. 1. İnsizyonel Cerrahiler

2. 5. 3. 1. 1. Trabekülektomi

Trabekülektomi, maksimum tolere edilebilir medikal tedaviye rağmen, göz içi basıncında azalma ihtiyacı olan ve glokomatöz hasarın hala devam ettiği hastalarda, göz içi basıncının kontrolünü sağlamak için en sık başvuru ve altın standart olarak kabul edilen filtran cerrahi yöntemidir (88, 89).

En sık endikasyonu, ilaç ya da lazer gibi tedavi şekilleri ile hedef göz içi basıncına ulaşamadığı durumlardır. Daha nadir endikasyonları ise, uyum sorunu ya da yan etkiler nedeniyle diğer tedavilerin uygun olamadığı veya diğer tedavi şekillerinin başarılı olmayacağı kadar yüksek bir göz içi basıncının olduğu durumlardır (31).

Trabekülektominin etki mekanizması, ön kamara ile subkonjonktival alan arasında, devamlı olarak göz içi sıvısının drenajına olanak sağlayacak, örtülü bir fistül oluşturmaktır. Gelişen teknoloji ve cerrahi tecrübeler, trabekülektominin güvenilirliğini oldukça arttırmıştır. Ayrıca cerrahi başarısızlıkla ilgili birçok faktör, örneğin yara iyileşmesini geciktiren bazı ajanların geliştirilmesi cerrahinin başarı şansını arttırmıştır (29).

A-Trabekülektomi Ameliyatının Komplikasyonları

1. Ameliyat sırasındaki Komplikasyonlar (90–93)

- Konjonktival–skleral flep perforasyonu
- Vitreus hemorajisi ve kaybı
- Retrolbulber, suprakoroidal ekspulsif hemoraji
- Lens Hasarı

2. Ameliyat sonrası Komplikasyonlar (90–93)

Filtrasyon blebinden sızıntı olması, ön kamaranın sığılaşması
Enkapsüle bleb (Tenon kapsül kisti)
Hipotoni
Siliyokoroidal dekolman
Malign glokom (Göz içi sıvısının yanlış yönleneşmesi, Siliyer blok)
Endoftalmi
Katarakt
Spontan hifema
Sempatik oftalmi
Filtrasyonun geç başarısızlığı

B-Trabekülektomi Ameliyatının Başarısını Etkileyen Faktörler

Ameliyat öncesi, ameliyattaki ve ameliyat sonrasındaki nedenler

1. Ameliyat öncesinde yüksek başarısızlık riski olan hastalar (21, 93–99)

Yaş: Konjenital glokomda ve gençlerde risk artar
İrk: Siyah ve beyaz ırk arasında cerrahi sonuçlar farklılık gösteriyor
Glokomun Tipi: Neovasküler glokomlu olgular
Afakî, İnflamatuar göz hastalıkları
Daha önce geçirilmiş başarısız filtrasyon cerrahisi.
Uzun süreli topikal antiglokomatöz kullanımı:

Kornea ve konjonktivada oluşun, kronik inflamatuvar değışikliklerin sebep olduğu immün ve inflamatuvar cevap suçlanmaktadır (18–20, 31, 71, 100).

2. Ameliyattaki riskler: Skleral flebin skleral yatağa çok sıkı sütünasyonu, internal açıklıkta obstrüksiyon ve fistülün pıhtı gibi maddelerle tıkanması, flepdeki dışa akımı bozabilir (88).

3. Ameliyat sonrasındaki riskler: Hızlı iyileşme ve skarlaşma trabekülektominin başarı süresini azaltır. Çünkü trabekülektomide amaç, oluşturulan cerrahi açıklığın hiç iyileşmemesi ve sürekli bir drenaja imkân tanmasıdır. Günümüzde glokom cerrahisinin başarısını arttırmak için fibroblastik aktivitenin baskılanması amacı ile çeşitli antiproliferatif ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (89, 93).

2. 5. 3. 1. 2. Diğer İnsizyonel Cerrahi Yöntemleri

Glokom tedavisinde trabekülektomiden başka invaziv ve non-invaziv cerrahi metodlar da bulunmaktadır. Konjenital glokomlarda gonyotomi ve trabekülotomi cerrahileri başarıyla uygulanmaktadır. Bu cerrahilerde amaç trabeküler ağı internal veya eksternal yoldan çizerek dışa akım kolaylığı sağlamaktır. Son yıllarda “derin sklerektomi” ve “viskokanalostomi” gibi yöntemler, trabekülektomiye alternatif olarak uygulanmaya başlamıştır. Ancak non-penetrant özellikteki bu tekniklerin uzun süreli sonuçları trabekülektomiye göre daha az etkili bulunmuştur (29, 31).

2. 5. 3. 2. Drenaj İmplant (Seton) Cerrahileri

Glokom drenaj implantları alternatif bir yol oluşturarak, göz içi sıvısının bir tüp yardımıyla konjonktiva altına drene olmasını sağlar. Göz içinden konjonktiva altına yapay bir madde ile drenaj sağlama girişimleri ilk defa Rollet ve Moreau tarafından 1906 yılında parasenteze iki adet at kılı sokarak yapılmıştır. Zorab, 1912’de bu girişimi modifiye ederek ipek iplik uygulamış ve bunu Aqueplasty olarak yayınlamıştır. Daha sonraları bu amaçla altın, cam, silikon gibi yapay materyaller kullanılmıştır. 1969 yılında Molteno valvsiz ilk tüp implantlarını glokom cerrahisine sokmuştur (101).

Günümüzde kullanılan tüm drenaj cihazlarında, uzun bir tüp ve bunun bağlı olduğu dairesel dış tabaka mevcuttur. Amaç, ön kamaraya yerleştirilen açık tüp içinden, episkleraya yerleştirilen dış tabaka etrafında oluşan enkapsülasyon alanına, göz içi sıvısının boşalmasını sağlamaktır.

Bu cihazlar, göz içi sıvısının ön kamaradaki tüpten ucundan episkleral dış tabakaya ulaşmasında akımına karşı direnç gösteren bir valv sisteminin varlığına göre, akım kısıtlanmalı veya akım kısıtlanmasız tipte olabilir. Akıma dirençli cihazlarda bulunan valv sistemi, göz içi basıncı 8–10 mmHg üzerine çıkınca açılır ve akım başlar (101).

Akım kısıtlanmasız implantlar: Molteno, Shocket, Baerveldt

Akım kısıtlanmalı implantlar: Krupin, Joseph, White, Optimed, Ahmed

Günümüzde daha da güvenilirliği artan glokom valfleri özellikle, maksimum medikal tedaviye ve antifibrotik ajanlar ile uygulanan trabekülektominin başarısız olduğu olgularda kullanılmaktadır. Neovasküler glokomda ilk cerrahi seçenek olmasının yanında, birden çok filtran cerrahi geçirenler ve üveit veya komplike retinal cerrahilere sekonder gelişen olgularda kullanımı uygundur. Tüp cerrahisinin komplikasyonlarının, klasik filtran

cerrahilerine göre daha fazla olması ve tedavilerinin daha zor olması nedeniyle, filtran cerrahinin başarılı olabileceği olgularda seton cerrahisi düşünülmemelidir (29, 101, 102).

2. 5. 3. 3. Siklodestrüktif Cerrahi Girişimler:

Direkt olarak göz içi sıvısının salgılandığı siliyer cisim harap etmeye yönelik yapılan girişimlerdir. Bu cerrahiler genelde, bütün medikal ve/veya cerrahi tedavilere cevap alınamayan hastalarda, şiddetli göz ağrısını dindirmek amacıyla yapılmaktadır. Siliyer cismin ısıyla (siklodiatermi) veya dondurularak (siklokriyoterapi) hasarlanması veya cerrahi girişimle siliyer cisimden doku çıkarılması (siklektomi) eskiden kullanılmış yöntemlerdir. Günümüzde ise ağrı endikasyonu ile siliyer cisme müdahale gerektiğinde, sıklıkla internal veya eksternal siklofotokoagülasyon uygulanmaktadır (29, 102).

2. 6. İNFLAMASYON VE DOKU ONARIMI

Trabekülektominin başarısını etkileyen faktörler tartışılırken yara iyileşmesi sürecinin önemli bir prognostik faktör olduğundan söz edilmişti. Ayrıca uzun süreli antiglokomatöz ilaç kullanımı sonucu göz yüzeyinde oluşan kronik inflamasyonun yara iyileşmesini hızlandırdığı ve operasyonun başarısını azalttığı da ifade edilmişti. Bu nedenle çalışmamızın daha iyi anlaşılabilmesi için inflamasyon süreçlerinden ve yara iyileşmesinin fizyopatolojisinden bahsetmek yerinde olacaktır.

2. 6. 1. İNFLAMASYON

Hücre zedelenmesine neden olan eksojen ve endojen uyarılar, vaskülerize bağ dokularında inflamasyon (iltihap) adı verilen karmaşık bir reaksiyona yol açar. İnflamasyon, hasara yol açan etkeni olduğu kadar, doku yıkımı sonucunda ortaya çıkan nekrotik materyalleri de ortadan kaldırmayı amaçlar. İnflamatuar yanıt bu temizleme görevini, zararlı etkeni seyrelterek, parçalayarak ve başka yollarla etkisizleştirerek gerçekleştirir. Daha sonra hasarlı bölgeyi onaracak ve iyileşmeyi sağlayacak bir dizi olay harekete geçirir. Dolayısıyla inflamasyon, hasarlı dokunun rejenerasyonu ve/veya fibrozisi ile karakterize olan yara iyileşmesi ile iç içe gerçekleşen bir olaydır. Diğer bir deyişle inflamasyon, iltihabı yok etmeye yardım eder ve yara iyileşmesini mümkün kılar (66).

İnflamasyonun pekçok komponenti vardır. Bunlar dolaşımdaki hücreler, plazma proteinleri, vasküler duvar hücreleri, çevre bağ dokusunun ara maddesi (Ekstraselüler

matriks–ESM) ve bağ dokusu hücreleridir. Dolaşımdaki hücreler, kemik iliğinden kaynaklanan polimorfonükleer lökositler (nötrofiller), eozinofiller, basofiller, lenfositler, monositler ve trombositlerdir. Dolaşımdaki proteinler, çoğunlukla karaciğer tarafından sentezlenen pıhtılaşma faktörleri, kininojenler ve kompleman sistemidir. Vasküler duvar hücreleri, endotel ve düz kas hücreleridir. Ekstraselüler matriks, diğer ESM'leri birbirine bağlayan fibröz yapılı proteinlerden (kollajen, elastin gibi) jel oluşturan proteoglikanlardan ve adezyon glikoproteinlerinden (fibronektin gibi) oluşur. Bağ dokusu hücreleri ise invazyona karşı gözcü olan mast hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve ekstraselüler matriksi sentezleyen ve yarayı doldurmak için proliferere olabilen fibroblastlardan oluşur.

Akut veya kronik olmak üzere iki şekilde ele alınan inflamasyon süreci, şöyle özetlenebilir: Hasarlayıcı maddelere karşı, plazma ve bağ dokusundaki hücrelerden kimyasal mediyatörler salınır. Bir düzen içinde hareket eden bu mediyatörler, iltihabi yanıtı güçlendirir ve sonradan oluşan vasküler ve hücreselel yanıtları regüle eder. Uyarı ortadan kaldırılınca, iltihabi yanıt sonlanır ve kimyasal mediyatörler dağılır. (66, 103).

2. 6. 1. 1. Akut İnflamasyon

Nispeten kısa sürelidir. Birkaç dakika ile birkaç günde sonlanır. Plazma sıvısı, protein eksüdasyonu ve belirgin nötrofil birikimi ile karakterizedir. Akut inflamasyonun vasküler değişiklikler ve hücreselel olaylar olmak üzere iki ana komponenti vardır.

1. Vasküler değişiklikler: Vazodilatasyon ve plazma proteinlerinin damar dışına çıkışına izin veren vasküler geçirgenlik artışıdır. Böylece ısı artışı, eritem ve ödem oluşur.

2. Hücreselel olaylar: Lökositler, hasarlayıcı yapının invaze olduğu bölgeye ulaşarak onu ve nekrotik dokuyu ortadan kaldırmaya yönelik işlemlere başlarlar. Bu nedenle lökositler dolaşımdan ayrılır ve zedeleme bölgesinde toplanır (marginasyon, adezyon, transmigrasyon, kemotaksis ve migrasyon). Kimyasal mediyatörler (kemotaktik ajanlar ve bazı sitokinler) bu süreçte çok etkin rol oynarlar. Bu mediyatörlerin başlıcaları histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin, lenfokinler, pıhtılaşma ürünleri ve kompleman faktörleridir. Bütün bu olaylar sonucunda lökositler, zedeleyici ajanın fagositozunu ve parçalanmasını gerçekleştirir (103).

Akut inflamasyonun seyri: Zedelenmenin şiddeti, yeri, yapısı, etkilenen doku ve konağın yanıt gösterebilme yeteneğine göre akut inflamasyon üç şekilde seyredebilir.

a. Rezolüsyon: Yeteneği olan dokularda, hafif zedelenmelerin normal fonksiyonlu hale dönebilmesidir.

b. Skarlaşma veya Fibrozis: Rejenere yeteneği olmayan dokulardaki akut zedelenmeye verilen cevaptır.

c. Kronik inflamasyona ilerleme: Bazen akut inflamasyonu kronik iltihabı rejenerasyon veya nedbeleşme takip edebilir (66).

2. 6. 1. 2. Kronik İnflamasyon

Daha uzun sürelidir. Günler hatta yıllar sürebilir. Karakteristik histolojik bulgusu lenfosit ve makrofaj toplanmasının yanı sıra, doku yıkımı ve onarımıdır. Bu onarım vasküler proliferasyon ve fibrozisle beraberdir. Viral enfeksiyonlar, inatçı mikrobiyal enfeksiyonlar (tüberküloz), otoimmün hastalıklar ve potansiyel toksik ajanlara uzun süre maruz kalma gibi durumlar kronik inflamasyona yol açabilir. Aslında kronik inflamasyon, akut inflamasyon ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü, uzun süreli inflamasyon olarak kabul edilir. Ancak kronik inflamasyon, vasküler değişiklikler, ödem ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olan akut inflamasyondan farklılıklar arzeder (66).

Kronik inflamasyon bulguları:

1. Mononükleer hücre infiltrasyonu: Kronik inflamatuvar hücreler makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşur. Birçok kimyasal mediyatör de burada önemli rol oynamaktadır.

2. Doku yıkımı: Büyük çoğunluğu inflamatuvar hücreler tarafından yapılır.

3. Onarım: Yeni damar oluşumunu (anjiogenezis) ve fibrozisi içerir (66).

Akut ve kronik inflamasyonda yer alan hücreler (Resim 5), (66, 103).

■ Polimorfonükleer lökositler:

Nötrofil, Eozinofil, Bazofil

■ Mononükleer lökositler:

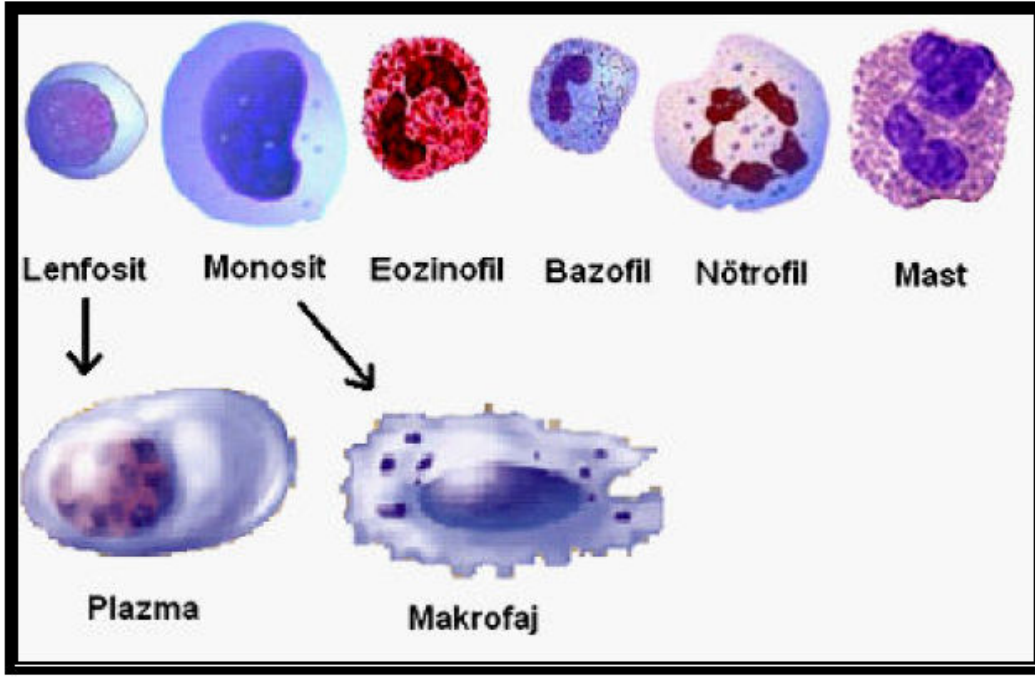
Monositler, Makrofajlar, Histiyosit, Kupffer hücresi

■ Lenfositler

■ Plazmositler

■ Mast hücreleri

■ Fibroblastlar



Resim 5: İnflamatuvar hücreler (103)

1. Polimorfonükleer lökositler: Sitoplazmalarındaki granüllerin boyanma özelliklerine göre üçe ayrılırlar (66, 103).

a. Nötrofiller: Kan yaymalarındaki hücrelerin %50–70'i nötrofil lökositir. Çekirdekleri birbiriyle bağlantılı 3–4 lobdan oluşur ve sitoplazmalarında asidik ve bazik boyanmayan granüller bulunur. Bunlar proteaz, lipaz, nükleotidaz, peroksidaz, asit fosfataz ve karbonhidraz gibi enzimler taşırlar. Özellikle akut inflamasyonda, kemotaktik maddelerin etkisi ile damar dışına göç ederler.

b. Eozinofiller: Parazitik ve alerjik durumlarda IgE ilişkili immün yanıtta rol oynar. Sitoplazmalarında hematoksilen-eozin boyasıyla pembe-kırmızı boyanan granüller ile karakterize hücrelerdir. Kronik inflamasyonda damardan göç ederek eksüda içine gelirler.

c. Bazofiller: Bu hücrelerin granülleri büyük ve bazofiliktir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynarlar.

2. Monositler – Makrofajlar: Mononükleer fagositler vücutta yaygın bir dağılım gösterir, yerleşimlerine bağlı olarak değişik isimler verilir. Bağ dokusunda histiyosit, kanda monosit, kemik iliğinde makrofaj, karaciğerde Kupffer hücresi ve akciğerde alveoler makrofaj olarak adlandırılırlar.

Monositler kemik iliğinde yapılırlar ve kanda dolaşırlar. Sitoplazmalarında granül görülmez. İnflamasyonda damar dışına polimorfonükleer lökositlerden sonra monositler çıkar. Uzun ömürlü olduklarından ve dokuda çoğalabildiklerinden, iltihap kronikleştikçe sayıları artar. İnflamasyon odağına gelen monositler, burada aktive olmuş T lenfositlerinin salgıladığı maddelerin etkisi ile aktif makrofaj halini alırlar.

Aktif makrofajların sitoplazmaları daha geniş olup, mitokondrileri, lizozomları ve hidrolitik enzimleri artmıştır. Işık mikroskobunda, standart hematoksilen-eozin (H&E) boyasında büyük, yassı ve pembe görünürler. Metabolizmaları artmış olduğundan fagositoz yetenekleri yüksektir. Hücre içine aldıkları bakteri veya malign hücreleri hemen öldürebilirler. Ortama inflamasyonda aktif rol oynayan pekçok madde salgırlar. İyileşme başlayınca makrofajlar (dış etkenler yardımı ile) deaktive olurlar. Ortamda, fagositlerin kolayca fagosite edip sindiremeyeceği maddeler varsa hücreler yanyana gelip sitoplazmaları kaynaşır ve çok çekirdekli dev hücreler meydana gelir. Dev hücreler, tüberküloz ve yabancı cisim reaksiyonlarında görülürler (66, 103).

3. Lenfositler: Kemik iliğindeki ana hücrelerden geliştikten sonra timus ve lenfoid organlarda olgunlaşarak dokulara dağılırlar. Lenfositlerin çapları lökositlerin hepsinden küçüktür. Çekirdekleri yuvarlak olup koyu mavi-mor boyanırlar. Sitoplazmaları dar olup mikroskopta görülmesi zordur. Lenfositler bağışıklıkta görevli hücrelerdir. Özellikle T lenfositler kronik inflamasyonda makrofajlar ile karşılıklı bir ilişki içindedir. Bu nedenle immünite ile ilgili iltihaplarda yoğun olarak bulunurlar. Ayrıca kronik iltihaplarda görülürler. Fagositoz yetenekleri yoktur. İnflamasyon ve immün cevaplarda rolü olan maddeler salgırlar (66, 103).

4. Plazmositler: B lenfositlerin aktivasyonu ile oluşurlar ve antijenlere veya değişen doku komponentlerine karşı antikör oluştururlar. Çekirdekleri sitoplazmanın bir tarafına çekilmiştir (eksantriktir) ve kromatini araba tekerleği gibi kümeleşmeler gösterir. Kronik inflamasyonda görülürler (66).

5. Mast hücreleri: Yoğun stoplazmik granülleri histamin heparin ve kemotaktik faktörler içeren granülositlerdir. Belirli antijenlere karşı IgE ile silahlanmıştır. Akut ve kronik inflamasyonda, anaflaktik şokta ve paraziter reaksiyonlarda yoğun stoplazmik granüllerini salgılayıp degranüler hale dönüşürler (66, 103, 104).

7. Fibroblastlar: Destek dokusunun hücreleridir, kollajen liflerini ve doku ara maddesini (matriks) sentez ederler. Kronik inflamasyonda ve yara iyileşmesi esnasında

çoğalarak onarım sırasında oluşan boşlukları doldururlar. Bu çoğalma lenfositler ve monositler tarafından salgılanan mediyatörler tarafından düzenlenir (66).

2. 6. 2. DOKU ONARIMI

Doku zedelendiği zaman, hasar oluşumu ve geri kalan hücrelerin iyileşme amacıyla çoğalarak harekete geçmesi, bir bütün olarak gerçekleşir. Burada bazı hücrelerin ölümü, bir taraftan inflamasyona yol açarken, diğer taraftan hücreleri çoğaltan olayları tetiklemektedir. İnflamasyon, nekrotik dokuların temizlenmesine ve aynı zamanda ekstraselüler matriks yapımına yol açan mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. Böylece, inflamasyonun çok erken dönemlerindeyken doku onarımı başlamış olur (66).

Yara iyileşmesinin anlaşılabilmesi için kullanılan temel model, derideki yara iyileşmesi sürecidir. Doğal olarak, farklı doku veya organların iyileşme süreçlerinde birtakım farklılıklar görülmektedir. Hasarlı bölgeler, doku özelliklerine ve hasarın şiddeti gibi bazı şartlara bağlı olarak, aşağıdaki yollardan birisini takip ederek iyileşmektedir (66).

1. Rezolusyon

2. Rejenerasyon

3. Fibrozis

4. Primer–Sekonder yara iyileşmeleri

Rezolusyon ile iyileşme: Çok hafif yaralanmalarda iz kalmaz. Doku tamamen eski halini alır.

Rejenerasyon ile iyileşme: Akut iltihapta etyolojik ajanlar hemen yok edilemez ve uzun süre dokuda kalırsa iltihap kronikleşir. Bu süreç içinde nekroza bağlı doku kayıpları oluşur. Daha sonra ajan ortadan kaldırılabilirse tamir olayı başlar. Eğer nekroz sadece parankim hücrelerini tutmuş yani doku çatısı sağlam kalmışsa ve ayrıca o dokuya ait hücrelerin çoğalabilme kapasitesi varsa, iyileşme rejenerasyon yolu ile gerçekleşir (66, 103).

Fibrozis ile iyileşme: Ciddi zedelenmelerde hem büyük parankim kaybı olmuş hemde stromal çatı harap olmuş ise iyileşme fibrozis (onarım) ile olur. Fibrozis skarla sonuçlanan bağ dokusu onarımıdır. Etyolojik ajanlar ortadan kaldırılıp, fagositoz ile ortam temizlendikten sonra, sağlam kalan sınır dokudan parankim ve bağ dokusu prolifer olmaya başlar. Parankim dokusu ile bağ dokusunun proliferasyon hızları aynı değildir. Bağ dokusu çok hızlı prolifer olur, böylece önce granülasyon dokusu meydana gelir. Hasar yeri,

çoğunlukla bu doku tarafından doldurulur ve aralarda düzensiz parankim adaları kalır. Granülasyon dokusu zamanla damarlarını ve hücrelerini kaybeder, kollajen lifleri ise artış gösterir. Sonuçta, inflamasyon odağında düzensiz bir skar kalır ve bu düzensiz rejenerasyonlar sonucu organlarda çeşitli fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar (66, 84, 89).

Skar oluşumu, iç içe girmiş pek çok karmaşık biyolojik olayın devreye girdiği, başlıca şu aşamalardan oluşmaktadır.

- Yeni damar oluşumu (Anjiogenez)
- İnflamatuar hücreler ve fibroblast göçü (İnflamatuar Faz)
- Fibroblast proliferasyonu ve ESM depolanması (Proliferatif Faz)
- Fibroz doku matürasyonu ve reorganizasyonu (Remodeling)

Anjiogenezis, iyileşmenin kritik olayıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) gibi birçok faktör anjiogenezisi uyarır. Daha sonra inflammatuar hücreler ve plazma proteinleri damar dışına çıkar. Bunu, yoğun bir inflamasyon ve fibroblast göçü takip eder. Makrofajlar ve diğer inflammatuar hücrelerden salgılanan birçok faktör, fibroblastların çoğalmasını ve düzenlenmesini sağlar (5–14. gün). Bu yoğun fibroblast proliferasyonu, prokollajen salgılanmasına ve ESM depolanmasına yol açarak granülasyon dokusunu oluşturur. Yara iyileşmesinin yaklaşık bir yıl süren son fazında ise, fibroblast sayısı ve damar yoğunluğu azalırken, ESM matürasyonu artar. Sonuçta granülasyon dokusu, büyük ölçüde inaktif içsel fibroblast, yoğun kollajen, elastik doku parçaları ve diğer ESM elemanlarından oluşan, avasküler skar dokusuna dönüşür (66, 84, 89).

Görüldüğü gibi makrofajlar, granülasyon dokusunun önemli elemanlarıdır ve ekstraselüler debris ve fibrinleri temizlemenin ötesinde, fibroblast çoğalmasını ve ESM yapımını uyarıcı mediyatörler salgılar. Ayrıca hasarlı bölgede yoğun olarak bulunan lenfositler ve mast hücreleri gibi kronik inflammatuar hücreler de, direkt veya indirekt yollarla, fibroblastların çoğalmalarını ve aktive olmalarını sağlarlar.

Yara yeri direncinin gelişiminde kollajen sentezi çok önemlidir. Fibroblastların kollajen sentez etmesi 3–5. günde başlar ve yara boyutuna bağlı olarak, haftalarca sürebilir. PKBF (Platelet kökenli büyüme faktörü), FBF (Fibroblast büyüme faktörü), TBF (Transforme edici büyüme faktörü), IL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekroz faktör) gibi birçok mediyatör tarafından kollajen sentezi uyarılır. Ancak kollajen birikimi sadece yapıma bağlı değil, aynı zamanda kollajen parçalanmasına da bağlıdır. Kollajen ve diğer ESM elemanlarının parçalanmasından MMP ailesi sorumludur. Kollajenazlar ve

jelatinazlar gibi birçok alt tipi olan bu enzimler, aktive olmaları için çinko iyonuna gereksinim duyduklarından bu adı almıştır. Fibroblast, makrofaj ve nötrofil gibi birçok hücre tarafından sentez edilebilirler. Sitokinler, büyüme faktörleri, fagositoz ve fiziksel stres ile MMP sekresyonu artarken, TGF-beta ve steroidlerle suprese edilebilirler. Güçlü harap edici etkilerinden dolayı dokuda sıkı bir şekilde kontrol edilirler (66, 84, 89).

Özetle onarım, zedelenmeden hemen sonra anjiogenez, fibroblast göçü ve proliferasyonu ile başlar. Sonra fibroblastlar ve gevşek ESM içindeki dantel görüntümlü kapillerler ile karakterize olan granülasyon dokusu oluşur. En sonunda bu yapı, bağ dokusu elemanlarının artışı ile yoğun fibröz bir dokuya (skar) dönüşür.

Primer yara iyileşmesi: Yara kenarları birbirlerine yakın ve bakteriler ile bulaşmamış ise epitel ve epitel altı dokusu birlikte onarılır. Bu tür iyileşme ciltteki cerrahi kesilerde görülür ve primer yara iyileşmesi adını alır (66).

Sekonder iyileşmesi: Yaranın iki kenarı uzaktır veya enfeksiyon vardır. Bu tür yaranın kapanması daha önce anlatılan doku onarım şekilleri ile olmaktadır (66).

Primer yara iyileşmesinde fibrozis üzerindeki epitel rejenere olur. Yüzeyi kabuk bağlar ve bu kabuk onarım alanını korur. Ayrıca insizyonun içi kan ve fibrin tıkaçıyla dolar ve 24 saat içinde nötrofiller yara kenarından fibrin tıkaçına göç ederler. Epidermin kesit kenarındaki bazal hücreler mitoz yapar ve 24-48 saat içinde dermis boyunca depolanan bazal membran elemanları biriktikçe, epitel hücreleri karşılıklı olarak göç edip çoğalmaya başlar. Üçüncü günde nötrofillerin yerini makrofajlar ve granülasyon dokusu alır. Kollajenler henüz vertikal yerleşmiş oldukları için köprü oluşturmazlar. Epitel çoğalması devam eder ve kalın bir epidermal tabaka oluşur. Beşinci günde neovaskülarizasyon en üst düzeye ulaşır, insizyon alanı granülasyon dokusuyla dolar ve köprüleşmeye başlar. Epidermis, yüzey keratinizasyonu ile matür epidermal yapıya ulaşarak, normal kalınlığını kazanır. İkinci hafta boyunca kollajen birikimi ve fibroblast proliferasyonu devam eder. Ancak ödem, inflamasyon ve vaskülarite giderek azalır. Sonuçta, uzun bir olay olan beyazlaşma (kollajen depolanmasında artış, vasküler yapılarda gerileme) başlar. Birinci ayın sonunda skar yüzeyi normal epidermisle örtülü ve büyük ölçüde iltihapsiz hücresel bağ dokusundan oluşur. Yara direnci zamanla artar ancak genelde normalin %70-80'ini geçemez (66).

Yara iyileşmesi sürecinin genel olarak anlatımından sonra, glokom cerrahisindeki yara iyileşmesinden ve bu iyileşmeyi etkileyen faktörlerden detaylı olarak bahsedilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

2. 6. 2. 1. Glokom Cerrahisindeki Yara İyileşmesi

Genel olarak, çoğu cerrahi girişim sonrasında, hızlı bir yara yeri iyileşmesi arzu edilir. Ancak trabekülektomi gibi bir girişimde bu durum, cerrahinin başarısız olması anlamına gelir. Çünkü trabekülektomide, ön kamaradaki göz içi sıvısının, kalıcı bir açıklıktan konjonktiva altına ulaşması ve oradan emilimi yani başarılı bir bleb oluşturulması hedeflenir. Bu nedenle skleral flebin, kaldırıldığı yatakla kesinlikle birleşmemesi ve sürekli bir sıvı geçişine izin vermesi istenir.

Oysa bazı vakalarda, ortaya çıkan subkonjonktival fibrozis, hızlı ve güçlü bir yara iyileşmesi oluşturarak, skleral flebin, kaldırıldığı yatakla birleşmesine yol açmakta ve sıvı geçişini durdurarak, operasyonu başarısız kılmaktadır. Glokom cerrahisindeki bütün gelişmelere rağmen, yara iyileşmesi ve subkonjonktival fibrozisinde rol oynayan, çok çeşitli patofizyolojik mekanizmalar, cerrahi başarıyı sınırlamaktadır. Bu durum özellikle genç hastalar, uzun süreli antiglokomatöz ilaç kullananlar, daha önce cerrahi geçirmiş olan hastalar ve üvetik glokom gibi sekonder glokomlu hastalarda görülmektedir (98, 99).

Bazı yazarlar tarafından, operasyon sonrası GİB yüksek seyreden hastalardan, operasyon öncesinde alınmış olan konjonktiva incelemelerinde, konjonktival hücre (makrofaj, lenfosit, mast hücresi ve fibroblast) sayılarında artış izlenmiştir. Bu durum için “önceden uyarılıp aktive edilmiş konjonktiva” kavramı ortaya atılmıştır. Özellikle yara iyileşmesindeki etkin rolleri dikkate alındığında, inflamatuvar hücreler ve fibroblast sayılarındaki artışının, glokom cerrahisindeki yara iyileşmesini hızlandırabileceğinden endişe edilmektedir. Çoklu ve uzun süreli ilaç kullanımının, uyarılmış hücre sayısını arttırarak bleb fibrozis riskini arttırdığı bildirilmiştir (84, 99).

Başarısızlığı arttıran riskler arasında bildirilen, uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının, konjonktiva ve tenon dokularından başka, trabeküler dokuda da bir takım değişikliklere yol açtığı, histopatolojik incelemeler sonucunda gösterilmiştir. Operasyonlarda alınan konjonktiva ve trabeküler doku biyopsileri incelenmiş. Sonuçta çoklu ve uzun süreli ilaç kullanımının, trabeküler dokuda çok daha yoğun lenfosit, makrofaj, fibroblast ve mast hücresi artışına yol açtığı gösterilmiştir (64).

Trabeküler doku ve konjonktivada meydana gelen bu histopatolojik değişikliklerin sebepleri ve klinik sonuçlarıyla ilgili olarak birçok araştırma yapılmıştır. Bu değişikliklerin muhtemel sebepleri olarak, ilaçların kimyasal molekül yapılarından, etken madde oranlarına, içerdikleri prezervan maddelerden, ilaç pH değerine kadar pek çok unsur üzerinde durulmuştur.

Diğer bir taraftan da, yara iyileşmesinin istenmediği veya belli sınırlar içinde gerçekleşmesi istendiğinde, bu sürecin belli aşamalarda yavaşlatılması, yani yara yerinin modülasyonu gündeme gelmiştir. Bu nedenle, öncelikle yüksek riskli hastalar başta olmak üzere, glokom cerrahisindeki başarıyı arttırmak amacıyla yara yerinin modülasyonuna ihtiyaç duyulmuştur.

2. 6. 2. 2. Glokom Cerrahisindeki Yara İyileşmesinin Modülasyonu

Yapılan araştırmalar sonucunda, yara iyileşmesinin birçok aşaması bulunmuştur. Bunu takiben, herbiri ayrı ayrı aşamaları veya mediyatörleri hedef alan ve operasyon öncesi, operasyon sonrası veya operasyonda kullanılabilen yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin çoğu, direkt veya indirekt yolla fibroblast proliferasyonunu ve skar oluşumunu hedef almaktadırlar (84, 93, 99, 105).

Öncelikle bilinmelidir ki, aktive olmuş bir konjonktiva varlığında bu aktivasyonu azaltmak için, operasyon öncesi medikasyonun kesilmesi, steroid başlanması veya insizyon gerçekleştirilirken minimal travma oluşturmaya dikkat etmek gibi bazı basit girişimler katkı sağlayabilir. Bununla birlikte klinik kullanımda olan veya deneysel araştırma aşamalarında olan başka önemli yöntemler de bulunmaktadır (Tablo 4).

Bütün bu yöntemlerden en sık kullanılanı, antiproliferatif (antimetabolit) ajanlar olan 5-Flourourasil (5-FU) ve Mitomisin C (MMC) uygulamalarıdır. Antimetabolitler, DNA veya RNA replikasyonunu, hücre bölünmesini, protein sentezini ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek, skar oluşumunu engelleyebilir. Bu nedenle, özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda yara iyileşmesini engellemek amacıyla, 5-FU veya MMC sıklıkla kullanılmaktadır (31, 89, 107).

İyileşme Aşamaları	Modülasyonda Kullanılan Ajanlar
Aktive pıhtılaşma kaskadı	Ürokinaz, tPA, Heparin
Büyüme faktörlerinin salımı	Suramin, anti-TGF, IFN
Kan aköz bariyerinde bozulma	Steroid, NSAİD
İnflamatuar hücre göçü	Steroid, NSAİD, Siklosporin, MMC, 5-FU
Fibroblast göçü ve proliferasyonu	MMC, 5-FU, p21 WAF-1/cip geni, FDT
Tropokollajen ve ESM sentezi	IFN-beta, MMP1
Kollajen çapraz bağ inhibisyonu	Beta-aminopopioniril, D-penisillamin
Apoptozis	MMC, Gen transferi

tPA: doku plazminojen aktivatörü, **TBF-beta:** Transforme edici büyüme faktörü-beta, **IFN:** İnterferon, **NSAİD:** Nonsteroid anti inflammatuar ilaçlar, **MMC:** Mitomisin-C, **5-FU:** 5-Flourourasil, **MMP-1:** Matriks Metalloproteinaz 1, **FDT:** Fotodinamik tedavi

Tablo 4: İyileşme aşamaları ve yara yeri modülasyonunda kullanılan ajanlar (84, 89, 93, 99, 105, 106).

5-Florourasil (5-FU): Bir kemoterapotik ilaç olup, etkinliğini primidin metabolizması üzerinden gösterdiği için, antimetabolitler alt grubunda sınıflanmaktadır. Timidilat sentaz ve kofaktörüne bağlanarak timidin sentezini inhibe etmekte ve dolayısıyla DNA sentezini S fazında durdurmaktadır.

Lokalize doku etkisi, kısa ömürlü olması (tavşanlarda 4 saat), kolay uygulanabilirliği ve klinik yanıtı göre titre edilebilmesi gibi nedenlerden dolayı 5-FU glokom cerrahisindeki yara iyileşmesinin modülasyonunda kullanılabilen uygun bir adjuvandır. Kornea epitelindeki hızlı replikasyon nedeniyle 5-FU'nun en sık komplikasyonunu epitelyal problemler oluşturmaktadır. Hastaların %60-70'inde bu komplikasyon ortaya çıkmakta olup, total dozun 100 mg'ın üstünde olduğu olgularda, bu oran daha da artış göstermektedir (31, 84, 99).

Mitomisin C (MMC): Streptomyces caespitosus adlı mantar türünden 1956'da elde edilen antiproliferatif özellikteki bir antibiyotik ilaçtır. DNA replikasyonunu, mitozu ve protein sentezini inhibe eder. Antimetabolit özellikte değil, antiproliferatif özelliktedir ve

fibroblast proliferasyonunu etkili bir şekilde baskılar. MMC alkilleyici bir ajandır. DNA sentezini geç G fazı ve erken S fazında inhibe eder. Alkilleyici bir ajandır. DNA ile çapraz bağlar oluşturur, bunun yanında ek olarak süperoksit ve hidroksil radikalleri meydana getirir. Sonuçta DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder (31, 93, 107).

Gözde ilk olarak pterijum cerrahisinde kullanılmış olup, glokom cerrahisinde ise ilk kez 1983 yılında Chen ve ark. tarafından kullanılmıştır. Glokom cerrahisinde fibroblast proliferasyonunu, subkonjonktival fibrozis ve skar oluşumunu baskılamak için kullanılmaktadır. *İn vitro* haldeyken, fibroblast artışını 5-FU'ya göre en az 100 kat daha etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Sistemik olarak uygulandığında kardiyotoksisite, venooklüsif karaciğer hastalığı, interstisyel pnömonitis ve böbrek toksisitesine neden olabilmektedir. MMC'nin filtrasyon başarısını arttırmadaki mekanizmanın aslında fibroblast kaybına sebep olduğu için değil, yara iyileşmesinin önemli bir aşaması olan proliferasyonu tam olarak inhibe ettiği için etkili olduğu söylenmektedir (89, 105, 108).

Filtran cerrahide, MMC kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hafif veya ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar, sklerokorneal ülserasyon, skleromalazi, semblefaron, skleral kalsifikasyon, konjonktival epitel incilmesi, azalmış vasküler yapılar ile birlikte, gevşek düzenlenmiş hiposellüler subepitelyal konnektif doku oluşumu gibi, lokal oküler toksisitelerdir.

Bu toksisitelerin dışında MMC, sıklıkla ince ve avasküler bleb oluşumuna ve dolayısıyla bleb sızıntısına ve hipotoniye neden olabilir. Hipotoni ise koroidal efüzyon veya hemoraji, makülopati, sığ ön kamera ve katarakta neden olabilmektedir. Ameliyat sonrası uzun süren hipotoninin sebebi olarak, geciktirilmiş yara iyileşmesi sonucu oluşan aşırı filtrasyon ve/veya siliyer cisim üzerine direkt toksik etkileri gösterilmiştir. Ayrıca elektronmikroskopisi kullanılarak yapılan bazı deneysel çalışmalarda, MMC'nin ekstraoküler ve subkonjonktival olarak verilmesi sonrasında, siliyer epitelde toksisiteye yol açarak uzamış hipotoniye neden olduğu bildirilmiştir. Fokal sızıntı, 5-FU'ya göre 3 kat daha fazla oluşmasına karşılık blebe bağlı endoftalmi sıklığı açısından MMC ve 5-FU ile arasında fark bulunmamıştır. Gelişebilecek bu komplikasyonları azaltmak amacıyla, skleral kesi alanı ve konjonktiva bol miktarda serum ile yıkanmalı, skleral flep, konjonktiva ve tenon katmanları dikkatlice sütüre edilmelidir (89, 93, 105).

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. DENEYİN UYGULANMASI

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı alınarak, Deney Hayvanları Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 23 adet genç erişkin dişi Wistar albino sıçan kullanıldı. Tüm deneysel işlemler sırasında, ARVO'nun Deney Hayvanlarının Oftalmik ve Görsel Araştırmada Kullanılması Sözleşmesine uyulmuştur.

%0.03 bimatoprost damlatılmış olan 6 sıçan, bimatoprost grubu olarak adlandırıldı.

%0.005 latanoprost damlatılmış olan 5 sıçan, latanoprost grubu olarak adlandırıldı.

%0.004 travoprost damlatılmış olan 8 sıçan, travoprost grubu olarak adlandırıldı.

İlaç damlatılmayan 4 sıçan ise kontrol grubu olarak adlandırıldı.

Her ilaç, kendi grubundaki sıçanların her iki gözüne, eş zamanlı olarak, günde bir defa ve altı ay boyunca damlatıldı. Damlatma işlemi, yavaşca ve damlanın alt forniksde kalması sağlanacak şekilde yapıldı. Altıncı ayın sonunda, sıçanlara 80–100 mg/kg Ketamin ve 10–20 mg/kg Xylosine intraperitoneal yoldan verilerek derin anestezi sağlandı. Daha sonra, gözler uygun şekilde enükle edildi. Bu aşamadayken, travoprost grubundan bir göz perfore edildiği için, inceleme dışı bırakıldı. Son aşamadaysa, ekssanguinasyon (kanatılarak) yapılarak ötenazi uygulandı.

Çalışmanın yapıldığı gruplar, incelenilen denek ve göz sayıları Tablo 5’de verilmiştir.

Bimatoprost grubu	6 sıçan	12 göz
Latanoprost grubu	5 sıçan	10 göz
Travoprost grubu	8 sıçan	15 göz *
Kontrol grubu	4 sıçan	8 göz

Tablo 5: Çalışmanın yapıldığı gruplar, incelenilen denek ve göz sayıları

*: Travatan grubunda bir göz çalışma dışı bırakıldı.

Değişkenleri en aza indirmek amacıyla, ilaçların damlatılmasında ve entükleasyonların gerçekleştirilmesinde tek bir ekip görev aldı. Histopatolojik boyamaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılan preparatların, mikroskopik incelemeleri de, yine aynı amaçla, tek bir patolog tarafından ve körlemesine yapıldı.

3. 2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

Entükle edilen gözler beş gün boyunca %10’luk formol içinde fikse edildi. Bu süre sonunda, gözler vertikal ekseninde kesildi ve parafine gömüldü. Daha sonra, parafin bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak, Hematoksilin-Eozin (H.E.) ve Masson’un üçlü boyaları (Trikrom) ile boyamaları yapıldı. Olympus BX50 ışık mikroskopunda histopatolojik incelemeleri yapılan kesitlerin aynı zamanda dijital ortamda fotoğrafları çekildi.

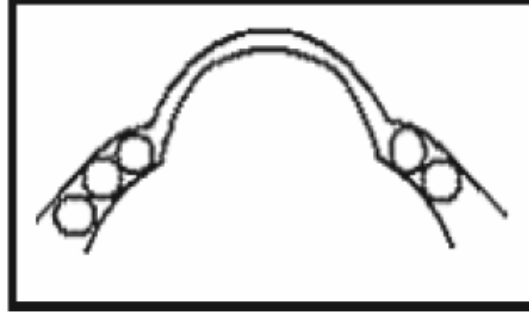
Çalışmamızda, prostaglandin analogları ve prostamidlerin oküler yüzeyde oluşturması muhtemel etkiler araştırılmış ve bu amaçla şu parametreler incelenmiştir.

1. Kornea ve konjonktiva tüm yüzey epitel incelemeleri

2. Limbal konjonktivada, subepitelyal alandaki kronik inflamatuvar hücreler

3. Limbal konjonktivada, subepitelyal alandaki kollajen miktarı

HE incelemelerinde, korneal ve konjonktival yüzey epitelinde displazi ve keratinizasyon gelişimine bakıldı. Ayrıca limbal konjonktivada subepitelyal alandaki kronik inflamatuvar hücrelerin sayımı yapıldı. Bu amaçla, her bir dairesel alan, mikroskopik incelemedeki en büyük büyütme alanına karşılık gelmek üzere (maksimum büyütme, x 400), üst ve alt limbal subepitelyal alanlardan alınan, toplam beş dairesel alanda incelemeler yapıldı. Belirlenen bu alanlarda lenfosit ve mast hücreleri sayıldı (Şekil 8).



Şekil 8: Beş büyük büyütme alanının şematik görünümü

Subepitelyal alandaki kollajen artışının bir göstergesi olarak, gruplar arası kollajen boyanma yoğunlukları subjektif olarak değerlendirildi. Elde edilen bu subjektif verileri, ölçülebilir verilere dönüştürmek amacıyla puanlamalar yapıldı. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, boyanma yoğunluğunda artış yoksa = 0, hafif artış varsa = 1, belirgin bir artış varsa = 2 puan verilerek skora yapıldı.

3. 3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS® 13.0 (Statistical Package for Social Science) (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı ve p değerleri <0.05 bulunanlar anlamlı kabul edildi.

Kornea ve konjonktiva yüzey epitelindeki displazi ve keratinizasyon, 'var' ya da 'yok' şeklinde belirtilerek, oransal bir değerlendirme yapılmıştır.

Lenfosit, mast hücre sayıları ve kollajen boyanma skorları gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu değerlendirmelerde ölçülebilir veriler, normal dağılım göstermediği için, grupların karşılaştırılmasında nonparametrik test olarak Kruskal-Wallis varyans analizi yapıldı. Anlamlı farklılık bulunan parametrelerin ikili karşılaştırmaları için ise Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi uygulandı.

BÖLÜM IV BULGULAR

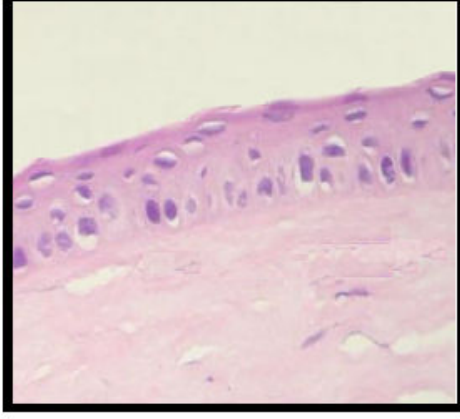
4. 1. Yüzey epitel incelemelerinde, grupların hiçbirinde, kornea veya konjonktiva epitelinde displazi gelişmediği görüldü.

4. 2. Yüzey epitelinde keratinizasyon varlığına bakıldığında, bimatoprost grubunda 3/12 gözde (%25) ve latanoprost grubunda ise 1/10 gözde (%10) keratinizasyon geliştiği görüldü. Diğer gruplarda ise keratinizasyon gelişimine rastlanılmadı. Çalışmamızda tespit edilen keratinizasyon oranları ve gruplara göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.

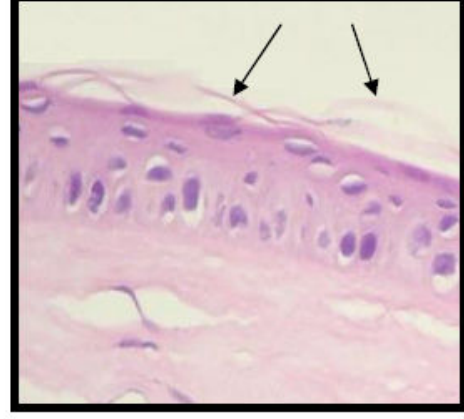
Bimatoprost grubu	3/12 (%25) izlendi
Latanoprost grubu	1/10 (%10) izlendi
Travoprost grubu	0/15 -- İzlenilmedi
Kontrol grubu	0/8 -- İzlenilmedi

Tablo 6: Kornea ve konjonktiva epitelinde görülen keratinizasyon oranları

Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımına bağlı olarak, kornea epitelinde keratinizasyon gelişimi Resim 6 ve 7'de gösterilmiştir.



Resim 6: Keratinsiz kornea epiteli



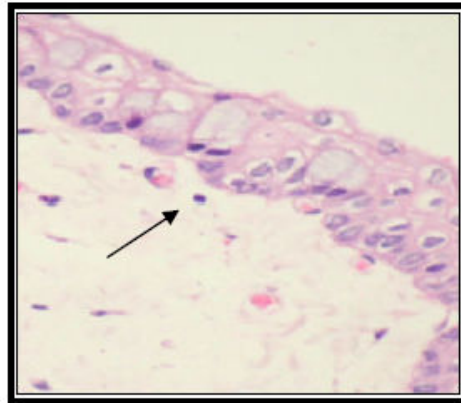
Resim 7: Korneal keratinizasyon

4. 3. Ortalama lenfosit sayıları, bimatoprost grubunda 1.4 ± 0.19 , latanoprost grubunda 2.2 ± 0.39 , travoprost grubunda 2.27 ± 0.33 ve kontrol grubunda ise 1.87 ± 0.35 olarak bulundu (Tablo 7).

Bimatoprost grubu	1.40 ± 0.19
Latanoprost grubu	2.20 ± 0.39
Travoprost grubu	2.27 ± 0.33
Kontrol grubu	1.87 ± 0.35

Tablo 7: Ortalama lenfosit sayıları

Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında ortalama lenfosit sayıları açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$), (Resim 8).



Resim 8: Küçük ve koyu boyanan lenfosit hücresi

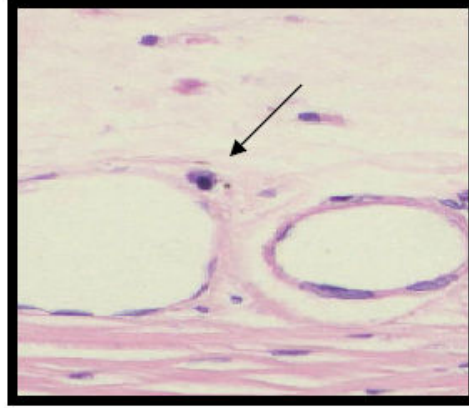
4. 4. Ortalama mast hücre sayıları bimatoprost grubunda 2.58 ± 0.5 , latanoprost grubunda 5.4 ± 1.1 , travoprost grubunda 5.7 ± 0.58 ve kontrol grubunda 3.0 ± 0.59 olarak bulundu (Tablo 8).

Bimatoprost grubu	2.58 ± 0.50
Latanoprost grubu	$5.40 \pm 1.10^*$
Travoprost grubu	$5.70 \pm 0.58^*$
Kontrol grubu	3.00 ± 0.59

Tablo 8: Ortalama mast hücre sayıları

*: Bimatoprostta göre anlamlı olarak farklı ($p < 0.05$).

Mast hücre sayıları açısından, bimatoprost grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Buna karşılık, kontrol ve bimatoprost gruplarına oranla, latanoprost ve travoprost gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış görüldü ($p < 0.05$). Latanoprost ile travoprost arasında ise anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.71$), (Resim 9).



Resim 9: Yoğun intrastoplazmik granülleriyle mast hücresi.

4.5. Subjektif kollajen boyanma yoğunluk skorlarına bakıldığında, ortalama artış değerlerinin bimatoprost grubunda 1.00 ± 0.85 , latanoprost grubunda 2.00 ± 0.00 , travoprost grubunda ise 1.73 ± 0.70 olduğu görüldü.

Yapılan analizlerde, kollajen miktarındaki artış bakımından, gruplar arasında anlamlı farklar bulundu ($p = 0.0001$). İkili karşılaştırmalar yapıldığında, bimatoprostta göre latanoprost ($p = 0.002$) ve travoprostun ($p = 0.019$), anlamlı artışlara neden oldukları, buna

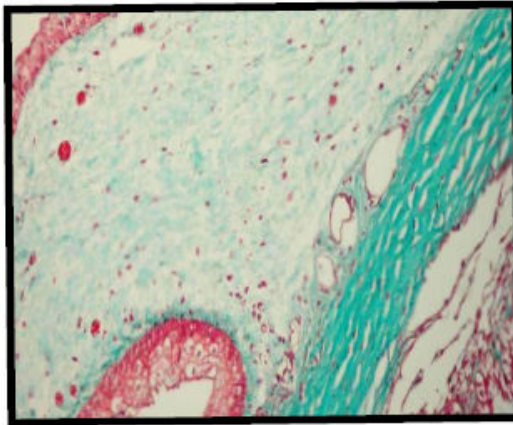
karşılık latanoprost grubu ile travoprost grubu arasında ($p=1.00$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 9).

Grup	Ortalama \pm Std. Deviasyon
Bimatoprost grubu	1.00 \pm 0.85
Latanoprost grubu	2.00 \pm 0.00 *
Travoprost grubu	1.73 \pm 0.70 *

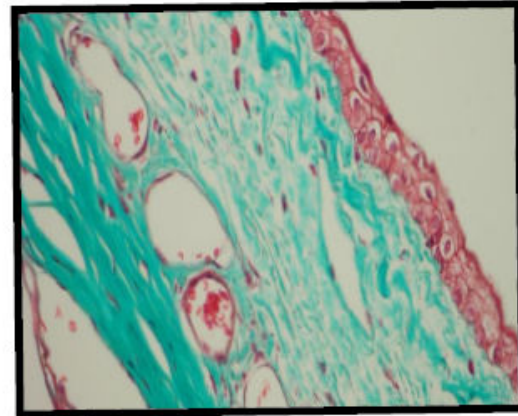
Tablo 9: Grupların kollajen boyanma yoğunluk skor ortalamaları.

*: Bimatoprostta göre anlamlı olarak farklı ($p<0.05$).

Kontrol grubuna oranla latanoprost, travoprost ve bimatoprost gruplarında anlamlı kollajen artışları görülmüştür. Bununla birlikte latanoprost ve travoprostun, bimatoprostta göre daha anlamlı artışlara neden oldukları görülmektedir (Resim 10).



a) Kontrol grubundan bir denek



b) Latanoprost grubundan bir denek

Resim 10: Kontrol (a) ve latanoprost (b) gruplarından iki deneğin, trikrom boyasındaki subkonjonktival kollajen boyanma yoğunlukları. Latanoprostun daha yoğun bir boyanmaya sebep olduğu görülmektedir.

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda uzun süreli topikal ilaç kullanımının, kornea ve konjonktivada birçok değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, hücresel değişiklikler veya fonksiyonel değişiklikler olarak (gözyaşı fonksiyonları gibi) incelenebilmektedir. Hücresel değişiklikler, histopatolojik yöntemlerle incelenebildiği gibi, uygulaması nisbeten daha kolay olan, impresyon sitolojisi yöntemiyle de incelenebilmektedir.

Çalışmamızda, uzun süreli topikal prostaglandin analogu veya prostamid kullanımına bağlı olarak oküler yüzeyde meydana gelen değişimler, histopatolojik olarak incelenmiştir.

Topikal göz damlalarının uzun süreli kullanımı ile ilgili olarak, yüzey epitelinde displazi, keratinleşme, goblet hücre kaybı ve gözyaşı fonksiyon bozukluğu, kronik inflamasyon gelişimi ve fibroblastik aktivite artışı gibi birçok değişiklikler oluşabilmektedir.

Diğer toksik-alerjik reaksiyonlarla sıkça karşılaşılmasına rağmen, displazi ve keratinizasyon daha nadir görülmektedir. Bilindiği gibi, kornea epiteli normalde keratinizasyon göstermemektedir. Bir dokunun keratinizasyon göstermesi, o dokunun toksik bir maddeye maruz kaldığı anlamına gelir. Bazı yazarlar keratinizasyonun, gözyaşı fonksiyon bozukluğuna sekonder olarak geliştiğini söyleseler de, Derous ve ark. böyle düşünmeyerek ortaya ilginç bir teori atmışlardır. Bu teoriye göre, bazı hastaların enzimatik detoksifikasyon yeteneklerinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu ve ilaçlardaki toksik materyalleri metabolize etmekte zorlandıkları için, dolaylı olarak toksik madde

maruziyetine kaldıkları sürenin daha uzun olduğunu ve böylece bu kişilerde keratinizasyon gelişme ihtimalinin artabileceğini belirtmektedirler (109).

Keratinizasyon ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, literatürde skuamoz metaplazi olarak bahsedilmiştir. Çünkü konjonktiva epitelinin inflamatuvar strese verdiği başka bir yanıt olan skuamoz metaplazi aslında keratinizasyon, vaskülarizasyon kaybı, epitel kalınlaşması ve goblet hücre kaybını içermektedir. Her ne kadar skuamoz metaplazinin yaş ve cinsiyete bağlı olduğu söylenirse de, Paschides ve Herreras ileri yaşlarda bile goblet hücre sayısının stabil olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca kadınlarda östrojenin mukoz membran stabilitesinde oynadığı rolün, postmenapozal dönemde skuamoz metaplazinin neden sıklaştığını açıkladığı düşünülürken, Herreras ve Khalek, 80 yaş altındaki kadınlarda yaptıkları araştırmalarda, konjonktiva epitelinde böyle bir değişimi izlemediklerini ifade etmektedirler. Nenciu ve ark. topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların, konjonktiva biyopsilerinin histolojik kesitlerini morfometrik olarak analiz ettiklerinde, belirgin epitel kalınlaşmasıyla beraber skuamoz metaplazi, subepitelyal kollajen artışı ve kronik inflamatuvar hücre artışı tespit etmişlerdir. Literatürde, prezervan içerikli medikasyonların sayısı ve kullanım süresinin, metaplazi gelişiminde önemli bir rolü olduğu fikri çoğunluktadır. Wroblewska, glökom hastalarında yaptığı konjonktival impresyon sitolojisinde, 2 yıldan daha az süreyle beta blokör kullananlarda metaplazi sıklığını %26.6 olarak bulurken, 2 yıldan daha uzun süre kullananlarda bu oranın %42.8'e çıktığını görmüştür. Çalışmamızda, hiçbir gözde displazi gelişimine rastlanılmazken, bimatoprost grubunda nisbeten daha sık keratinizasyon izlendiği için, keratinizasyon ve dolayısıyla skuamoz metaplazi gelişimi açısından, bimatoprostun diğer ilaçlara nazaran, daha potent olabileceği düşünülebilir (110–112).

Bazı araştırmalarda, uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının, kollajen miktarında artışa yol açmadığı söylenilmesine karşılık, birçok çalışmada konjonktiva ve tenonda, değişik düzeylerde fibroblast ve kollajen artışının olduğu ve daha önemlisi, skar oluşumunu hızlandırma ihtimalinden dolayı, bu durumun önlenilmesi gerektiği vurgulanılmaktadır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle desteklenen histopatolojik bir çalışmada, Mietz ve ark. 24 tavşana 3 ay boyunca prezervanlı ve prezervansız antiglokomatöz ilaç uygulamışlardır. Daha sonra özel kollajen boyaları kullanarak subepitelyal alandaki kollajen artışına bakılmıştır. Çalışma sonunda, prezervanlı ilaç uygulanan deneklerin konjonktivalarında hafif de olsa, bir artış olduğunu belirtmişlerdir.

Ayrıca bu sonucu, tip IV kollajene spesifik antikorlar kullanarak da desteklemişlerdir. Young ve ark. uzun süreli antiglokomatöz ajan kullanımının, fistülize tavşan konjonktivalarında yoğun bir myofibroblast artışına yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca diğer bir çalışmalarında, cerrahi başarı açısından, uzun süreli ilaç kullananların kısa süreli ilaç kullananlara göre daha az başarılı olduğunu ifade etmişlerdir (110, 113–119).

Arıcı ve ark. konjonktivada inflamatuvar hücreler, goblet hücreleri ve fibroblast sayımı yaparak, bunların sayıları ile ameliyat sonrası başarı arasında bir bağlantı olup olmadığını sorgulanmışlardır. Çalışmada, primer açık açılı 28 hastanın 36 gözünü, ameliyat sonrası GİB değerlerine göre üç gruba ayırmışlar. Gruplar, konjonktiva biyopsilerinde sayımları yapılan goblet hücresi, akut ve kronik inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, epitel kalınlığı ve kollajen yapıları bakımından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, diğer değerler arasında anlamlı bir fark olmamasına karşılık, daha düşük GİB olan grupta, goblet hücre sayısının anlamlı derecede fazla olduğunu saptamışlar ve böylece goblet hücre sayısının, ameliyat sonrası düşük GİB’i ön görmede, önemli bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (120).

Sherwood ve ark. uzun dönemli antiglokomatöz kullanımının subklinik inflamasyonla birlikte goblet hücre kaybına, konjonktiva ve tenon kalınlaşmasına, makrofaj, lenfosit, mast hücresi ve fibroblast artışına sebep olduğunu göstermişler, ayrıca bu değişikliklerin skarlaşmayı hızlandırabildiğini bildirilmişlerdir (121).

Addicks ve ark. bağ dokusu gelişimi, kollajen yapımı ve çalışmayan blebler arasında önemli bir bağlantı olduğunu ve bunun yara iyileşmesinin hızlanmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Low ve ark. da benzer bir çalışmada, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin, trabekülektomideki yara iyileşmesini ve skarlaşmayı hızlandırdığını histopatolojik yöntemlerle göstermişlerdir (122).

Çalışmamızda, kollajen artışlarının subjektif olarak yapılan karşılaştırmaları sonucunda, kontrol grubuna göre, her üç ilaçta da anlamlı artışlar görülmekle beraber, bimatoprost göre latanoprost ve travoprostun anlamlı derecede daha fazla artışa yol açtığı ancak bu ikisi arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Broadway ve ark. topikal antiglokomatöz ilaç kullanan 124 glokom hastasını, kullandıkları ilaç sayıları ve kullanım sürelerine göre dört gruba ayırmışlardır. Ameliyat esnasında aldıkları konjonktiva biyopsilerini, histopatolojik olarak inceleyerek hücre içeriğini değerlendirmişler. Özellikle beta blokörlerin tek başına kullanımı (tekli tedavi) ile

miyotik ve/veya sempatomimetikler ile kombine (çoklu tedavi) kullanımı karşılaştırılmıştır. İncelemelerin sonunda, çoklu tedavi grubunda goblet hücre sayısında azalma ve beraberinde subepitelyal alandaki fibroblast, makrofaj, lenfosit ve mast hücre sayılarında önemli artış tespit etmişlerdir. Ayrıca ilaç kullanım süresinin üç yılı geçtiği vakalarda, daha belirgin bir subklinik inflamasyon geliştiğini saptamışlardır (5).

Baudouin ve ark. da glokom hastalarının biyopsi incelemelerini yapmışlar. Primer trabekülektomi yapılan 5 hasta ile en az 1 yıl, ikili veya daha fazla ilaç kullanan 26 hastayı (çoklu tedavi) ve en az 1 yıldır beta blokör kullanan 30 hastayı (tekli tedavi) konjonktiva ve trabeküler doku biyopsileri olarak karşılaştırmışlar. Sonuç olarak primer cerrahi yapılan hastalara göre diğer hastaların biyopsilerinde daha yoğun bir inflamatuvar hücre ve fibroblast artışı olduğunu izlemişlerdir (64).

Çalışmamızda kronik inflamatuvar hücre artışları değerlendirildiğinde, lenfosit artışı bakımından ilaçlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, mast hücre sayısındaki artış bimatoprost ile karşılaştırıldığında, travoprost ve latanoprost gruplarında anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Ancak latanoprost ile travoprost arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bahsedilen tüm bu değişikliklerin nereden ileri geldiği hususunda pek çok araştırma yapılmıştır. Sebep sonuç ilişkisini araştıran yazarlar özellikle, ilaç etken maddesi ve konsantrasyonu, kullanılan ilaç sayısı ve kullanım süresi, ilaçların pH değeri ve prezervan maddeleri gibi faktörler üzerinde durmuşlardır.

Baudouin ve ark. yaptıkları bir hayvan çalışmasında, deneklere %0.01'lik saf benzalkonyum klorid (BAK) solüsyonu, prezervanlı %0.5'lik timolol ve prezervansız %0.5'lik timolol damlatmışlar. Çalışma sonunda, prezervanlı timolol ile saf BAK'ın benzer toksik histopatolojik değişikliklere yol açtığı görülmüş ve meydana gelen bu değişikliklerden ilaç etken maddesinin değil, BAK'ın sorumlu olduğu düşünülmüştür (64).

Yine Baudouin ve ark. monoklonal antikorlar kullanarak gerçekleştirdikleri bir impresyon sitolojisi çalışmasında, uygulanan ilaç sayısı ve süresin önemli olduğunu söylemelerine karşılık, kronik sitolojik değişikliklerden öncelikle ilaçlardaki koruyucu maddenin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (73).

Prezervanların çoğu, özellikle kuaternar amonyum bileşikleri, hücre zarına ve dolayısıyla göz yüzeyine zarar verme potansiyeline sahiptir. De Saint ve ark. in vitro insan konjonktiva kültür çalışmasında, BAK'ın doza bağımlı bir konjonktiva hasarı

oluşturduğunu göstererek, BAK'ın çok az dozlarda hücre büyümesini bozduğunu, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda apoptoz ve nekroza kadar varabilen bir hasar oluşturduğunu tespit etmişlerdir (65, 74).

Farklı bir çalışmada Williams ve Wu, glokom ilaçlarının insan tenon fibroblast kültürü üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, ilginç bir şekilde fibroblast ve inflamatuvar hücre artışının sadece etken madde veya prezervanların toksisitesinden kaynaklanmadığını, ilaçların direkt olarak hücre proliferasyonunu artırıcı etkilerinin de var olduğunu söylemektedirler (116, 117).

İlaç kullanım sıklığıyla ilgili olarak, Berdy ve ark. tavşan kornea epitel incelemeleri yapmışlardır. Prezervansız suni gözyaşı ile %0.02'lik saf BAK solüsyonunu karıştırıp, bu karışımı 'nadir' veya 'sık' damlatma şeklinde, iki ayrı gruba damlatmışlar. Nadir kullanım (4 saat süreyle her 30 dakika içinde 2 damla) ve sık kullanım (1 saat boyunca, her 3 dakikada 2 damla) uygulamalarından sonra, mikrovillüs kaybı ve epitel hasarı gibi bazı değişiklikleri elektron mikroskopisinde incelemişlerdir. Sonuçta sık kullanımın nadir kullanıma göre, çok daha fazla hasara yol açtığını bildirmişlerdir (78).

Becquet ve ark. birçok oftalmik prezervan maddenin histopatolojik yan etkilerini karşılaştırmışlardır. Gruplara ayırdıkları 35 sıçana bir ay süreyle, %0.01'lik setrimonyum klorid, %0.01'lik benzalkonyum klorid, %0.01'lik benzododesinyum bromid, %0.004'lik thiomersal ve %0.05'lik metilparahidroksibenzoat veya tamponize fosfat damlatmışlar. Sonuç olarak, her maddenin kornea ve konjonktivada hasar oluşturduğunu ve oluşturdukları bu hasarların şiddetleri bakımından, prezervan maddeler arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (123).

Doğan ve ark. BAK içerikli ilaç kullanan hem glokomu hemde kataraktı olan 14 hastayı, sadece kataraktı olan 16 hasta ile alınan konjonktiva biyopsi örneklerindeki *in vivo* apoptosis oranları yönünden karşılaştırmışlardır. Az sayıda hastayla yapılan bu çalışmada, glokom grubunda apoptozis daha yüksek oranda bulunmuş, ancak ilginç olarak bu oranın ilaç sayısı ve süresine bağlı olarak değişmediği görülmüştür. Buna yorum olarak, apoptozis gelişiminin BAK'la ilgili olabileceği bildirilmiştir (76).

Çalışmamıza benzerlik gösteren bir çalışmada, Anwaruddin ve ark. değişik glokom damlalarının ticari formlarını bir ay süreyle kullanmışlardır. En yüksek BAK konsantrasyonuna sahip olan latanoprostun, en düşük BAK konsantrasyonu olan bimatoprost göre, daha fazla epitelyal hasara yol açtığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak,

BAK konsantrasyonuna bağlı olarak değişen bir korneal toksisitenin oluştuğunu bildirmişlerdir (74).

Prostaglandin analoglarının toksisitesinin sebeplerini araştıran bazı yazarlar, prezervan maddeyle beraber, pH değerinin de önemli olabileceğini düşünmüşlerdir. Ancak yapılan birçok çalışmada, daha düşük pH değeri ve daha az BAK içeriğine sahip, antiglokomatöz ilaç olan dorzolomide göre (pH:5,6 / BAK: %0.008), daha yüksek pH oranı ve daha fazla BAK konsantrasyonu olan latanoprostun (pH:6,7 / BAK: %0.02), çok daha yoğun bir hasara yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle, prostaglandinlerin toksisitelerinden sorumlu faktörün pH etkisinden çok, BAK konsantrasyonunun olduğu belirtilmiştir. Fakat diğer ilaçlarla karşılaştırmadan, sadece dorzolamidin korneal epitel hasar oluşturma sebebini araştıran Noecker ve ark buradaki hasarın BAK'a bağlı olmadığını, muhtemelen düşük pH değerinin (pH:5,6) daha fazla önem taşıdığını bildirmişlerdir (74, 78).

Bu konuyla ilgili olarak, çalışmamızın verilerine bakınca, oldukça farklı pH değerleri olan travoprost ve latanoprostun, benzer şiddetlerde toksisitesite göstermesinin sebebini açıklama konusunda, sadece pH değerinin yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Literatüre bakıldığında, toksik–inflamatuvar yan etkilerin değişik yöntemler kullanılarak incelendiği çok sayıda çalışma görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda, çoğu zaman sadece bir ya da iki prostaglandin analogunun başka grup ilaçlarla karşılaştırıldığı veya sadece iki prostaglandin analogunun birbiriyle karşılaştırıldığı görülmektedir. Hali hazırda bu üç ilacın histopatolojik yöntemler kullanılarak, birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Noecker ve ark. değişik bazı ilaçların oluşturduğu korneada yol açtıkları hasarları elektron mikroskopisi ile incelediklerinde, en az hasarın suni gözyaşı ve brimonidin purite tarafından oluşturulduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşılık dorzolomid ve latanoprostun ise en çok hasara yol açtığını tespit etmişler. Ayrıca brimonidin pürite ile suni gözyaşınnın benzer bir toksisite gösterdiğini bildirmişlerdir (74).

Yine Noecker ve ark. suni gözyaşı, brimonidin pürite, bimatoprost, latanoprost, timolol ve dorzolamidi tavşan konjonktiva epitelinde oluşturdukları lenfositik sayı artışı bakımından karşılaştırmışlardır. Sonuçta, brimonidin purite ve suni gözyaşınnı daha az toksik bulmuşlardır. Ayrıca bimatoprostun latanoprostta göre daha az lenfosit artışına sebep olduğunu görmüşlerdir. Bunun sebebini ise daha düşük BAK konsantrasyonuna bağlı olduğunu savunmuşlardır (78).

Oküler yüzey değişikliklerinin incelendiği başka bir tavşan çalışmasında ise, BAK içerikli dorzolamid, timolol, latanoprost ile SOK (purite) içerikli brimonidine purite ve yine SOK içerikli suni bir gözyaşı karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda, BAK ve SOK grupları arasında anlamlı fark bulunmuşken, brimonidine purite ile purite içerikli suni gözyaşı arasında anlamlı bir fark izlenmemiş ve konjonktivadaki yan etki gelişimine BAK içeriğinin sebep olduğu yorumu yapılmıştır (74).

Latanoprostun etkinlik ve güvenilirlik açısından, bimatoprost ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, bimatoprostun daha etkili olduğu ayrıca çok daha az bir inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Buna karşılık, konjonktival hiperemi oluşturma oranının bimatoprostta daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Kronik ilaç kullanımına bağlı oluşan iflamasyonun, trabekülektomi başarısını azalttığını da ifade eden yazarlar, bu noktada daha az inflamasyona yol açan bimatoprostun, düşük BAK konsantrasyonu ile bir avantaj sağlayabileceğini ifade etmektedirler (124).

Her ne kadar literatürde, üç ilacın histopatolojik olarak karşılaştırılması bulunmasa da, in vitro modeller ile üçlü karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızın metodolojisiyle tam benzerlik göstermeseler de, bir fikir vermeleri açısından bu çalışmalardan bahsedilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Guenoun ve ark. üç prostaglandin analogunu kullanan hastalardan alınan konjonktivaların hücre kültürlerine ayrıca PGF2-alfa, TNF-a ve BAK gibi immün ve inflamatuvar araçları da uygulamışlar. Birinci parametreler için, damlatmadan 24-72 saat sonra ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1), PECAM-1 (platelet-endotelial hücre adezyon molekülü-1) ve HLA DR gibi markerlerin flowsitometrik ölçümleri yapılmış. İkinci parametreler için ise hücre yaşamsallığı ve apoptozisi değerlendirmek amacıyla çeşitli toksikolojik testler yapılmış. Sonuçta bu üç ilacın veya PGF2'nin direkt olarak adezyon molekülleri ve sınıf II antijenlerinin oluşumu gibi, proinflamatuvar reaksiyonlara yol açmadığını görmüşlerdir. Buna karşılık, saf BAK ile bu üç ilacın karşılaştırıldığı toksikolojik çalışmalarda oküler yüzey toksisitesinden BAK'ın sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (60).

Diğer bazı in vitro konjonktiva kültür çalışmalarında ise ilginç olarak, bazı prostaglandin analoglarının BAK toksisitesine karşı koruyucu olduğundan bahsedilmektedir. Bu incelemelerde, her üç ilacın ticari formları ile ticari formlarının içine eşit oranda saf BAK içeren solüsyonlar karşılaştırılmıştır. İncelemeler

sonucunda bimatoprost ile eş değer saf BAK solüsyonu benzer oranlarda toksik bulunmasına karşılık, travoprost ve latanoprostun, kendi saf BAK solüsyonlarına göre, belirgin şekilde daha az toksisiteye yol açtıkları görülmüştür. Bu durumu, latanoprost ve travoprostun muhtemelen antioksidan benzeri bir etki göstererek, BAK'ın proapoptatik toksik etkilerine karşı koruyucu oldukları şeklinde açıklamaya çalışmışlardır (125).

Sonuç olarak, uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının oküler yüzeyde, displazi, keratinizasyon ve metaplazi gelişimi, goblet hücre kaybı ve gözyaşı fonksiyon bozukluğu gibi değişikliklere yol açtığı; subepitelyal alanda ise inflamatuvar hücre sayılarında ve kollajen miktarında artışa sebep olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu değişikliklerin şiddeti, hastadan hastaya, medikasyon sayısına ve kullanım süresine göre farklılık gösterebildiği anlaşılmaktadır.

BÖLÜM VI

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda uzun süreli topikal prostaglandin analogu ve prostamid kullanımının oküler yüzeyde oluşturduğu etkiler incelenmiştir.

Bimatoprost grubunda, kornea ve konjonktiva yüzeyindeki keratinizasyon gelişimi diğer gruplara göre nisbeten daha fazla olmuştur.

Kronik inflamatuvar hücre yanıtı değerlendirilmiş ve lenfosit infiltrasyonuna yol açma bakımından, ilaçlar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Buna karşılık mast hücre infiltrasyonunun bimatoprostta oranla, travoprost ve latanoprost gruplarında anlamlı derecede daha fazla olduğu, ancak latanoprost ile travoprost grupları arasında fark olmadığı görülmüştür.

Kollajen miktarındaki artış subjektif olarak değerlendirildiğinde, bimatoprost grubuna oranla, travoprost ve latanoprost gruplarında artış görülmüştür.

Sonuçların hepsine birden bakıldığında, bimatoprostun diğer ilaçlara göre daha az kronik inflamatuvar yan etkiye yol açtığı söylenebilir.

Bimatoprost, diğer iki ilaca göre 6–7 kat daha fazla oranda etken madde içermektedir. Buna karşılık, diğer iki ilacın BAK konsantrasyonlarının bimatoprostta göre 3–4 kat daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Diğer önemli bir nokta ise travoprostun pH değerinin diğerlerine göre oldukça düşük olmasıdır (Tablo 10).

	Etken madde oranı	BAK oranı	pH
Bimatoprost	%0.03	%0.005	6,8 – 7,8
Latanoprost	%0.005	%0.02	6,7
Travoprost	%0.004	%0.015	6,0

Tablo 10: Prostaglandin analoglarının bazı kimyasal özellikleri

Sonuç olarak, çalışmamızda travoprostun ve latanaprostun toksisitelerinin birbirine benzer olması ve bimatoprostta göre daha yüksek bulunmasının, ilaçların bu özellikleri dikkate alındığında, içerdikleri benzalkonyum klorür miktarıyla ilgili olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte, ilaçların pH değerleri ve etken maddelerindeki farklılıklar da ilaç toksisitesi açısından önemli olabilir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, histopatolojik yöntemler kullanılarak üç ilacın birlikte incelendiği ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı literatürdeki ilk örnektir. Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının trabekülektominin başarısını azalttığı görüşü ile beraber, prostaglandin analoglarının glokom tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olmaları da dikkate alındığında, bu ilaçlara ait histopatolojik yan etkilerinin araştırılması hususunda, çalışmamızın önemli olacağını düşünmekteyiz.

Birçok çalışma oküler toksisitenin sebebi olarak BAK'ı suçlamaktadır. Bu durum çalışmamızın sonuçlarıyla da uyumluluk göstermektedir. Bu nedenle, özellikle oküler yüzey hasarının çok muhtemel olduğu, glokom ve kuru göz gibi kronik hastalıklarda, eğer mümkünse prezervan içermeyen ilaçların ya da toksisitesi daha az olan prezervanlı ilaçların tercih edilmesine özen gösterilmelidir. Diğer taraftan, ilaç üreticilerine prezervansız ilaç üretim teknolojilerin üzerinde durmaları veya prezervan madde içeriklerini daha az toksik olan prezervanlarla değiştirmeleri hususunda yönlendirici olunmalıdır.

Çoğu zaman, ikili veya üçlü antiglokomatöz ajanların uzun süre kullanılmasına rağmen, yeterli GİB düşüşü olmayan hastalara cerrahi girişim yapılmaktadır. Bu hastalarda oluşacak oküler yüzey inflamasyonunun, tek ilaç kullanan hastalara göre daha fazla olması muhtemeldir. Böyle durumlarda, cerrahi başarının düşmesini engellemek için cerrahi girişimin daha erken zamanda yapılması veya cerrahi alandaki yara yeri iyileşmesini düzenleyen antifibrotik maddeler üzerinde durulabilir.

BÖLÜM VII

ÖZET

PROSTAGLANDİN ANOLOGLARI VE PROSTAMİDLERİN OKÜLER YÜZEYE OLAN ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Prostaglandin analogları ve prostamidlerin oküler yüzeye etkilerini deneysel olarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Yirmi üç adet Wistar albino sıçan dört gruba ayrıldı. 6 sıçana bimatoprost %0.03, 5 sıçana latanoprost %0.005, 8 sıçana ise travoprost %0.004 günde bir defa, her iki göze 6 ay boyunca damlatıldı. İlaç uygulanmayan 4 sıçan, kontrol grubu olarak alındı. Altıncı ayın sonunda gözler enükle edildi. Alınan kesitlerin hematoksilien-eozin (H.E.) ve trikrom boyamaları yapılarak, ışık mikroskopunda incelendi. HE boyasında, yüzey epitelinde displazi ve keratinizasyon incelenerek, subepitelyal alandaki lenfosit ve mast hücreleri sayıldı. Trikrom boyasında, subepitelyal alandaki kollajen miktarı boyanma yoğunluklarına göre subjektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kornea ve konjonktiva epitelinde displazi görülmedi. Keratinizasyon sadece bimatoprost (3/12) ve latanoprost (1/10) gruplarında görüldü. Ortalama lenfosit sayıları gruplarda sırayla, 1.4 ± 0.19 , 2.2 ± 0.39 , 2.27 ± 0.33 ve 1.87 ± 0.35 olarak bulundu. Gruplar arasında lenfosit sayıları bakımından, anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Ortalama mast hücre sayıları sırasıyla, 2.58 ± 0.5 , 5.4 ± 1.1 , 5.7 ± 0.58 ve 3.0 ± 0.59 olarak bulundu. Mast hücre sayılarında, latanoprost ve travoprost gruplarında, diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğu ($p<0.05$), ancak latanoprost ve travoprost grupları arasında fark olmadığı bulundu ($p>0.05$). Subjektif kollajen boyanma skorları gruplarda sırasıyla, 1.0 ± 0.85 , 2.0 ± 0.0 , 1.73 ± 0.7 olduğu görüldü. Kollajen miktarındaki artışın bimatoprost grubuna göre, latanoprost ve travoprost gruplarında anlamlı derecede fazla olduğu ($p<0.05$), ancak latanoprost ve travoprost grupları arasında fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Sonuç: Uzun süreli antiglokomatöz ilaç kullanımı, oküler yüzeyde çeşitli değişikliklere yol açabilmektedir. Çalışmamızda, latanoprost ve travoprostun, kronik inflamasyon oluşturma potansiyellerinin bimatoprostta göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu farklı etkiler, ilaçlardaki prezervan madde yoğunluğu, pH ve ilaçların etken maddelerindeki farklılıktan kaynaklanabilir.

Anahtar kelimeler: Prostaglandin, prostamid, oküler yüzey, yan etki

BÖLÜM VIII

SUMMARY

THE EFFECT OF PROSTAGLANDIN ANALOGS AND PROSTAMIDS ON OCULAR SURFACE AS AN EXPERIMENTAL

Purpose: To investigate the effects of prostaglandin analogs and prostamids on ocular surface in an animal experimental model.

Materials and methods: 23 Wistar albino rats were divided four groups. 0.03% bimatoprost (n=6), 0.005% latanoprost (n=5), and 0.004% travoprost (n=8) were dropped during six months as bilaterally, in groups. In addition, control group (n=4) received no treatment. At the end of the six month, enucleation was performed then the eyes were sectioned and stained with hematoxylin–eosin (HE) and Masson's trichrome for light microscopic examination. Dysplasia and keratinization on the ocular surface was evaluated and number of lymphocytes and mast cells were counted in the conjunctival subepithelial area. In addition, collagen trichrome staining densities were evaluated subjectively, in the conjunctival subepithelial area.

Results: Dysplasia was not observed on corneal and conjunctival epithelium. Corneal and conjunctival keratinization was seen only in bimatoprost group (3/12) and latanoprost group (1/10). Mean lymphoctes counts were 1.4 ± 0.19 , 2.2 ± 0.39 , 2.27 ± 0.33 , and 1.87 ± 0.35 respectively, in groups. There was no significant difference between all groups ($p > 0.05$). Mean mast cells counts were 2.58 ± 0.5 , 5.4 ± 1.1 , 5.7 ± 0.58 , and 3.0 ± 0.59 respectively, in groups. Latanoprost group's and travoprost group's mast cell counts were more than others group's ($p < 0.05$). Mean collagen trichrome staining density scores were 1.0 ± 0.85 , 2.00 ± 0.0 , and $1,73 \pm 0.7$ respectively, in groups. Latanoprost and travoprost group's trichrome staining density were more than bimatoprost group's ($p < 0.05$), but no difference between latanoprost and travoprost group's ($p > 0.05$).

Conclusion: Long-term use of antiglaucomatous drugs may cause ocular suface changes. Chronic inflammatory changes seen in latanoprost and travoprost were more than bimatoprost, in our study. The possible reason of these effects might be differences of preservative concentration, pH and active ingredients, in drugs formulation.

Keywords: Prostaglandins, prostamides, ocular surface, side effect.

BÖLÜM IX

KAYNAKLAR

1. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA.. Historical introduction: Development of our concept of glaucoma. Denny M, Taylor F. editors. Basic and Clinical Science Course: Glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1999–2000:7–14.
2. Flammer J. Glokomatöz Hasar. Çev. Editörü: Aydın P. Glaucoma: A guide for patients. İstanbul: Pharma Graph Basım Tasarım Ltd. 2001:1–37.
3. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları; 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık. 1998.
4. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA. Intraocular pressure and aqueous humor dynamics. Denny M, Taylor F. editors. Basic and Clinical Science Course: Glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1999–2000:14–25.
5. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. 1. The outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol.1994;112:1446–54.
6. Arıturk N, Oge I, Baris S, Erkan D, Sullu Y. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. Int Ophthalmol. 1996–97;20:57–62.
7. Broadway DC, Grierson I, Sturmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. Arch Ophthalmol. 1996;114:262–7.
8. Özçetin H. Klinik Göz Hastalıkları; İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2003:39–102.
9. Apaydın A, Güllülü G, Ovalı T, Sansoy N, Kadayıfçılar S, Tutun Tİ. Temel Göz Hastalıkları; Editörler: Aydın P, Akova AY. Ankara: Güneş Kitabevi. 2001.
10. Tripathi CR, Chalam KV, Cibis GW, Kadron HR. Biochemistry and metabolism. Denny M, Taylor F. editos. Basic and Clinical Science Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1999–2000:310–15.
11. Nishida T. Basic Science: Cornea, sklera and ocular adnexia anatomy, Biochemistry, Physiology and biomechanics. Krachmer HJ, Mannis JM, Holland JE. (eds). Cornea. Second Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005:3–43.
12. Hall PA, Watt FM. Stem Cells: The generation and maintenance of cellular diversity. Development 1989;106:619–33.
13. Pepose JS, Ubels JL. Cornea and Sclera. Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application, 10th Edition, Paul LK, Alm A. (editors). St. Louis: Mosby 2003:59–92.
14. Tripathi CR, Chalam KV, Cibis GW, Kadron HR. Topographic feature of the globe. Denny M, Taylor F. editors. Basic and Clinical Science Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 1999–2000:47–92.
15. Azuara BA, Dua HS. Limbal stem cells of the corneal epithelium. Surv. Ophthalmol. 2000;44:415–25.
16. Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. J Cell Biol. 1986;103:49–62.
17. Thoft RA, Friend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977;16:14–20.
18. Sanlı O, Doğru M, Ertürk H. Limbal kök hücreler ve klinik önemleri. Türkiye Klinikleri. J Ophthalmol. 2002;11:227–32.

19. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J ophthalmol.* 2000;48:83–92.
20. Sangwan VS. Limbal stem cells in health and disease. *Biosci Rep.* 2001;21:385–405.
21. Johnson M. What controls aqueous humour outflow resistance? *Exp Eye Res.* 2006;82:545–57.
22. Brubaker RF, Schoff EO, Nau CB, Carpenter SP, Chen K, Vandenburgh AM. Effects of AGN 192024. A new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:19–24.
23. Richard FB. Measurement of uveoscleral outflow in humans. *J Glaucoma.* 2001;10:45–8.
24. Tripathi CR, Chalam KV, Cibis GW, Kadron HR. Orbit and ocular adnexia. Denny M, Taylor F, editors. *Basic And Clinical Science Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology.* San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1999–2000:1–45.
25. Kansky JJ. *Glokom İlaçları.* Çev. Editörü: Orağlı MK. *Klinik Oftalmoloji.* 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001:243–48.
26. Robert IS. A new classification of the glaucomas. *Tr. Am. Ophth. Soc.* 1960;58:219–25.
27. Rohen WJ, Drecoll LE. Structural changes of the outflow system with increasing age, Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. Robert R, Bruce MS, Theodore K. (eds). *The Glaucomas.* St. Louis: Mosby 1989:41–69.
28. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar;* İstanbul: Nobel. 2000:379–420.
29. Orhan M, Suyugül N, Turaçlı E, Varinli İ, Önel M, İzgi B, Alimgil L, Yalvaç IS. *Glokom;* Editörler: Turaçlı E, Önel M, Yalvaç IS. Ankara: SFN Televizyon Tanıtım Tasarım Yayıncılık. 2003:1–251.
30. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology.* 1998 Nov;105(11):2082-8
31. *European Glaucoma Society. Glokom İçin Terminoloji ve Rehber.* 2. Basım. Savona: Dogma. 2003.
32. Burr J, Azuara BA, Avenell A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18:CD004399.
33. Sherwood MB, Migdal CS, Hitchings RA, Sharir M, Zimmerman TJ. Initial treatment of glaucoma: surgery or medications. *Surv Ophthalmol.* 1993;37:293–305.
34. Hill M. *Autonomic Drugs: İntroduction to autonomic pharmacology.* Katrunc GB. editor. *Basic and Clinical Pharmacology.* Lange. Edition 8. Ankara: Palme. 2001:75–91.
35. Önel M, Özdek Ş, Özdemir N, Akman A. *Glokom Tedavisi.* Oto S, Yılmaz G, Aydın P. (Editörler). *Oftalmik İlaçlar.* Güneş Kitabevi. Ankara 2003. 165–225.
36. Özbek Z, Arıkan G, Yaman A, Durak İ. *Oküler Hipotansif Lipidler.* *Glokom-Katarakt,* 2006;1:145–52.
37. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji;* 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş. 2000:1469–536.
38. Foegh LM, Ramwell WP. The eicosanoids, prostaglandins, thromboxanes, leukotriens and related compounds. Katrunc GB. editor. *Basic and Clinical Pharmacology.* Lange. Edition 8. Ankara: Palme. 2001:311–25.

39. Özkaya E. Latanoprost, Travoprost ve Bimatoprostun göz içi basıncı yüksek olan psödoeksfolyasyon sendromlu gözlerdeki günlük göz içi basıncı değişimine etkileri (Uzmanlık Tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı; 2005.
40. Liu J, Wang L, Harvey WJ, Osei HD, Razdan R. A biosynthetic pathway for anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:13345–50.
41. Didier ML, Christopher JF. The Endocannabinoid System: Drug targets, lead compounds and potential therapeutic applications. *J. Med. Chem.* 2005;48:5059–87.
42. Woodward DF, Krauss AHP, Chen J. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent: Bimatoprost. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:772–85.
43. Liu TZ, Stern A, Morrow JD. The Isoprostanes: Unique bioactive products of lipid peroxidation. An overview. *J Biomed Sci*. 1998;5:415–20.
44. Jason DM, Joseph AA, Aiping W, William EZ, Vincent CD, Roberts LJ. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (Isothromboxanes) *In Vivo*. *J Biol Chem*. 1996;271:23185–90.
45. Achim H, Krauss P, Woodward DF. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surr Ophthalmol*. 2004;49:5–11.
46. Stjerschantz J. Studies on ocular inflammation and development of a prostaglandin analogue for glaucoma treatment. Review. *Exp Eye Res*. 2004;78:759–66.
47. Lindsey JD, Hoang D, Weinreb RN. Induction of c-Fos by Prostaglandin F2a in human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophth. Vis Sci*. 1994;35:242–50.
48. Weinreb RN, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Tsukahara S, Lindsey JD. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophth. Vis Sci*. 1997;38:2772–80.
49. Ansari RH, Davis AM, Djebbar IK, Abdel-Latif AA. Effects of Prostaglandin F2a and Latanoprost on phosphoinositide turnover, myosin light chain phosphorylation and contraction in cat iris sphincter. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19:217–31.
50. Xalatan™, Latanoprost Ophthalmic Solution. Pfizer, Pharmacia&Upjhon Company. Drug description.
51. Sjöquist B, Stjerschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:6–12.
52. Travatan™, Travoprost Ophthalmic Solution™. Alcon Laboratories. Inc. Drug description.
53. Alcon Laboratories (U.K) Limited, The Electronic Medicines Compendium (Emc) Homepage.
54. Lumigan™, Bimatoprost Ophthalmic Solution. Allergan. Inc. Drug description.
55. Brubaker RF. Mechanism of action of Bimatoprost (Lumigan™). *Surv Ophthalmol* 2001;45:347–51.
56. Rescula™, Unoprostone İsopropyl Ophthalmic Solution, CIBA Vision. A Novartis Company. Drug description.
57. Lutjen DE, Kruse FE. Primary open angle glaucoma: Morphological bases for the understanding of the pathogenesis and effects of antiglaucomatic substances. *Ophthalmologe*. 2007;104:167–79.
58. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:219–30.

59. Drugs & Supplements with adverse effects on ophthalmic conditions. National Registry of Casey Eye Institute. Drug-Induced Ocular Side Effects. Portland. www.mdsupport.org/library/effects.html
60. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of Latanoprost, Travoprost and Bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2444–50.
61. Carrillo MM, Nicoleta TM. Cystoid macular edema in a low risk patient after switching from latanoprost to bimatoprost. *Brief Reports. Am J Ophthalmol.* 2004;137:966–8.
62. Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf.* 2005;3:27–40.
63. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. 2. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:1446–54.
64. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, Jean MDS. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology.* 1999;106:556–63.
65. Baudouin FB, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res.* 2004;78:473–81.
66. Mitchell RN, Cotran SR. *Temel Patoloji*; Kumar V, Cotran SR, Robbins SL. (eds); Çev. Editörü: Çevikbaş U. 7. Baskı. İstanbul: Nobel 2003:3–211.
67. Yayla PT, Savafi B, Ensar A. Üst Gis'de Metaplazi, displazi, neoplazi kavramı. *Güncel Gastroenteroloji.* 2006;10:19–23.
68. Turacı E, Budak K, Kaur A. The effect of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. *It. Ophthalmology* 1997;21:27–33.
69. Hirai N, Kawasaki S, Tanioka H. Pathological keratinisation in the conjunctival epithelium of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res.* 2006;82:371–78.
70. Virenders S, Scheffer CGT. New perspectives in ocular surface disorders. An integrated approach for diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2001;49:153–68.
71. Allan J, Flach P. Does medical treatment influence the success of trabeculectomy? *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:219–24.
72. Jean MDS, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet J-M, Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res.* 2000;20:85–94.
73. Baudouin C, Garcher C, Haouat N, Bron A, Gasataud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:454–60.
74. Noecker RJ, Herrygers LA. Effect of preservatives in chronic ocular therapy. *Clin Surg J Ophthalmol* 2003;1/21:88–94.
75. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: A Review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:134–9.
76. Dogan AS, Orhan M, Soylemezoglu F. Effects of antiglaucoma drugs on apoptosis rates of conjunctival epithelial cells in glaucoma patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:62–6.

77. Baines MG, Cai T F, Backman HA. Ocular hypersensitivity to thimerosal in rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991;32:2259–65.
78. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23:490–6.
79. Allergan, Inc. 10-K405. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934 for the fiscal year ended december 31. 2001. www.123jump.com/10K-Reports/AGN/2002/htm
80. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C, Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res* 2000;32:3–8.
81. Noecker RJ. Sofzia preservative system meets United States Pharmacopoeia Standards. *Eye World, ASCRS. Glaucoma. Clinical Update* 2007. May 31–Jun 3.
82. Richard A, Gregory J, Mark J. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: A comparison of safety and efficacy. *Journal of Glaucoma.* 2007;16:98–103.
83. Yoltan DP. Use of topical steroids for the treatment of anterior segment ocular disease 2006. <http://opt.pacificu.edu/ce/catalog/16627-AS/16627-AS.html>.
84. Collignon NJ. Wound healing after glaucoma surgery: How to manage it? *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 2005;295:55–9.
85. Xu DD, Li RM, Lian L, Li XP. Modulation of cell proliferation and collagen synthesis of porcine tenon's fibroblasts by extracts of lens and vitreous with treatment of dexamethasone. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2005;41:443–8.
86. Mietz H, Schlötzer SU, Lemke JH, Krieglstein GK. Early conjunctival changes following treatment with metipranolol and preservatives are not reversible with dexamethasone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:452–9.
87. Baudouin C, Nordmann JP, Denis P, Garcher CC, Trinquand CAC. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:929–35.
88. Kansky JJ. Trabekülektomi. Çev. Editörü: Orağlı MK. *Klinik Oftalmoloji.* 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001:251–62.
89. Önel M, Tufan HA. Glokom cerrahisinden sonra yara yeri iyileşme cevabının modülasyonu. *Glokom-Katarakt* 2006;1:77–83.
90. Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Wright MM, Guire KE. Perioperative complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol.* 2005;140:16–22.
91. Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy III. Early and late complications. *Eye* 2002;16:297–303.
92. Mietz H, Roters SKrieglstein GK. Bullous keratopathy as a complication of trabeculectomy with mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:1284–7.
93. Ünlü K. Glokomun tedavisi. 2004. www.turkcebilgi.com/Glokomun_tedavisi.
94. Agarwal HC, Sharma TK, Sihota R, Gulati RP. Cumulative effect of risk factors on short-term surgical success of mitomycin augmented trabeculectomy. *J Postgrad Med.* 2002;48:92–6.
95. Briggs MC, Jay JL. Age over 46 years does not affect the pressure lowering effect of trabeculectomy in primary open angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83:280–3.

96. Azuara BA, Wilson RP, Spaeth GL, Schmidt CM, Augsburger JJ. Filtration procedures supplemented with mitomycin C in the management of childhood glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:151–6.
97. Mandal AK, Netland Peter A. Glaucoma in aphakia and pseudophakia after congenital cataract surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52:185–8.
98. Mandal AK, Bagga H, Nutheti R, Gothwal VK, Nanda AK. Trabeculectomy with or without Mitomycin-C for paediatric glaucoma in aphakia and pseudophakia following congenital cataract surgery. *Eye* 2003;17:53–2.
99. Khaw PT, Chang L, Wong TT, Mead A, Daniels JT, Cordeiro MF. Modulation of wound healing after glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:143–8.
100. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16:29–41.
101. Bakbak B. Tedaviye dirençli glokom olgularında Ahmed glokom valv implantasyonu (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
102. Luntz HM, Harrison R, Krung HJ, Krupin T, Spector MS, Bellows AR. Surgery for congenital glaucoma, Cyclodestructive surgery, Setons in glaucoma surgery. Robert R, Bruce MS, Theodore K. (eds). *The Glaucomas*. St. Louis: Mosby. 1989:707–48.
103. Gülen Ş. Kan Fizyolojisi. Başkent Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. 2005. www.baskent.edu.tr/~scanan/dersler2005/kurul2/07_kangrup2005.pdf
104. Karaca T, Yörük M. Mast hücre heterojenitesi. *YYÜ Vet. Fak. Derg*. 2005;16:57–60.
105. Lee DA. Recent Developments: Antifibrosis agents and glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 1994;35:3789–91.
106. Baudouin C, Nordmann JP, Denis P, Creuzot-Garcher C, Allaire C, Trinquand C. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:929–35.
107. Loon SC, Chew PTK. A major review of antimetabolites in glaucoma therapy. *Ophthalmologica* 1999;213:234–45.
108. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology*. 1992;99:1471–6.
109. Derous D, Keizer RJ, Wolff-Rouendaal D, Soudijn W. Conjunctival keratinisation, an abnormal reaction to an ocular beta-blocker. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67:333–8.
110. Turacli E, Budak K, Kaur A, Mizrak B. The effects of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. *Int Ophthalmol*. 1997;21:27–33.
111. Nenciu A, Stefan C. Structural and immunohistochemical changes of conjunctiva, induced by topical glaucoma medication. *Oftalmologia (Romania)*1990;48:35–42
112. Wroblewska E. Squamous metaplasia of bulbar conjunctiva in the course of long-term topical antiglaucoma therapy. *Klin Oczna*. 1999;101:41–3.
113. Cunliffe IA, McIntyre CA, Rees RC, Rennie IG. The effect of topical cholinergic medications on human tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233:507–12.
114. Kondo S, Yamamoto M, Takeuchi A, Suzuki H, Iwaki M. Anti-allergic drugs inhibit the proliferation of human tenon's capsule fibroblast and maintain the experimental filtering blebs on rabbit eyes. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002;106:325–31.

115. Gross RL Collagen type I and III synthesis by Tenon's capsule fibroblasts in culture: Individual patient characteristics and response to mitomycin C, 5-fluorouracil and ascorbic acid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1999;97:513–43.
116. Williams DE, Nguyen KD, Shapourifar TS, Kitada S, Lee DA. Effects of timolol, betaxolol and levobunolol on human tenon's fibroblasts in tissue culture. *Invest Ophthalmol* 1992;33:2233–41.
117. Wu KY, Hong SJ, Wang HZ. Effects of pilocarpine and other antiglaucoma drugs on cultured human tenon's fibroblast cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1997;13:13–21.
118. Mietz H, Niesen U, Krieglstein GK. The effects of preservatives and antiglaucomatous medication on the histopathology of the conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994; 232:561–5.
119. Young TC, Higginbotham EJ, Zou X, Farber MD. Effects of topical glaucoma drugs on fistulized rabbit conjunctiva. *Ophthalmology* 1990;97:1423–7.
120. Arıcı MK, Demircan S, Topalkara GC, Aker H, Arıcı DS. Effect of structure and inflammatory cell counts on intraocular pressure after trabeculectomy. *Ophthalmologica.* 1999;213:371–5.
121. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989;96:327–35.
122. Low SQ, Kitada S, Lee DA. Interferon- γ Inhibits Collagen Synthesis by Human Tenon's Capsule Fibroblasts In Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2964–9.
123. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419–25.
124. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Withcuc SM, Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jan;135(1):55–63.
125. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, Pauly A, Warnet JM, Baudouin OB. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of Latanoprost, Travoprost and Bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4594–9.