

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

**DENEYSEL GLOKOM FİLTRASYON CERRAHİSİNDE  
TAKROLİMUSUN YARA YERİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sermal ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Orhan AYDEMİR**

**ELAZIĞ  
2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Orhan Aydemir

**Tez Danışmanı**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER, Sn. Doç. Dr. Tamer DEMİR, Sn. Doç. Dr.Orhan AYDEMİR, Sn.Yard. Doç. Dr. Burak TURGUT başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sn. Doç Dr. Orhan AYDEMİR'e ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen canım annem, babam, kardeşlerim Serhat ve Güngör'e teşekkür ederim.

## ÖZET

Glokom filtrasyon cerrahisinde yara iyileşmesinin cerrahi başarıyı olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Günümüzde yara iyileşmesinin modülasyonunda antifibrotik ve antimetabolit ajanlar kullanılmaktadır. Bu çalışma takrolimusun glokom cerrahisinde yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada, 35 erkek Yeni Zelanda albino tavşan, randomize 5 eşit gruba ayrılmıştır. Dört gruba limbus tabanlı trabekülektomi uygulanmıştır. Bir gruba ise cerrahi uygulanmamış ve kontrol grubu olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Grup I cerrahi ve postoperatif ilaç uygulanmayan deneklerden oluşmuştur. Grup II'de %0.9 NaCl 4x1 damla olarak, grup III'de intraoperatif 0.4 mg/ml mitomisin-C skleral flep altına üç dk, Grup IV oktreotid 3x10 µg damla olarak ve grup V'de takrolimus 0,3 mg/ml 4x1 damla olarak postoperatif 14 gün süre ile uygulanmıştır. 14 günün bitiminde enükle edilen gözlerin blep bölgelerinden hazırlanan kesitlerde Masson-Tricrom ve Hematoksilen-Eozin ile fibroblast ve mononükleer hücreler, immunohistokimyasal olarak da TGF-β ve FGF-β boyanma yoğunlukları değerlendirilmiştir.

Tedavi gruplarında fibroblast sayısı sham grubuna göre anlamlı derecede az bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Oktreotid grubundaki fibroblast sayısı mitomisin-C ( $p<0.001$ ) ve takrolimus grubundan ( $p<0.001$ ) daha az olarak saptanmıştır. Mononükleer hücre sayısının baskılanması açısından mitomisin-C, takrolimus ve oktreotid grubunun sham grubuna kıyasla belirgin derecede etkili olduğu ( $p<0.001$ ) tespit edildi. Sham grubuna göre tedavi gruplarında TGF ve FGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğunun anlamlı derecede baskılanmış olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Fakat ilaç grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak günümüzde kullanılmakta olan anti-metabolitlerin ciddi yan etkileri göz önüne alındığında, topikal oktreotid ve takrolimus daha emin yöntemler gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trabekülektomi, yara iyileşmesi, oktreotid, takrolimus

## ABSTRACT

### EFFECTS OF TACROLIMUS WOUND HEALING IN EXPERIMENTAL GLAUCOMA FILTERING SURGERY

It is known that wound healing affects success of glaucoma filtering surgery in negative way. Antimetabolites and antifibrotic agents were being used to modulate wound healing. This study is done to evaluate the effects of tacrolimus glaucoma surgery on wound healing treatment.

In this study, fifty five male New Zealand Albino rabbits randomly subdivided into 5 equal groups. Limbal based trabeculectomy applied to four groups. No surgery done to fifth groups and this group is taken into consideration as control group. Group I was consisted of rabbits in which trabeculectomy and postoperative drug application was not performed. %0,9 NaCl 4x1 eye drop was applied to Group II, intraoperative 0.4 mg/ml mitomycin-C was applied under scleral flap for 3 minutes to Group III, octreotide 3x10 µg eye drop was applied to Group IV and 0.3 mg/ml tacrolimus 4x1 eye drop was applied to group V for 14 days after surgical operation. Operated eyes of rabbits was enucleated at end of 14<sup>th</sup> day of operation, on histopathological sections which were taken from bleb sites, Masson-Trichrome and Hematoxylen-Eosin with fibroblasts and mononuclear cells were evaluated, additionally immunohistochemically TGF-β and FGF-β staining densities were evaluated.

In treatment groups the number of fibroblasts were found less significantly compared to sham group ( $p < 0.0001$ ). Number of fibroblasts in Octreotide group were determined less than the mitomycin-C ( $p < 0.001$ ) and tacrolimus ( $p < 0.001$ ) groups. In terms of mononuclear cells number suppression, mitomycin-C, tacrolimus and octreotide groups are appointed more effective compared to sham group ( $p < 0.0001$ ). According to sham group, it was recognized that the immunohistochemical staining density of TGF and FGF are compressed ( $p < 0.0001$ ). But no difference has been found between the medicine groups ( $p > 0.05$ ).

As a conclusion, when severe adverse effects of antimetabolites considered, topical tacrolimus and octreotide are seems safer methods.

Key words: Trabeculectomy, wound healing, Octreotide, tacrolimus

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ	1
1. 1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. 2. GENEL BİLGİLER	2
1. 2. 1. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE TEDAVİSİ	2
1. 2. 1. 1. Epidemiyoloji ve Prevelans	2
1. 2. 1. 2. Risk Faktörleri	3
1. 2. 1. 2. 1. İnraoküler Basınç	3
1. 2. 1. 2. 2. Yaş	3
1. 2. 1. 2. 3. Irk	4
1. 2. 1. 2. 4. Aile Hikâyesi	4
1. 2. 1. 2. 5. Miyopi	4
1. 2. 1. 2. 6. Vasküler Hastalık	4
1. 2. 1. 3. Tıbbi Tedavi	5
1. 2. 1. 4. Laser Trabeküloplasti	6
1. 2. 1. 5. Cerrahi Tedavi	7
1. 2. 2. GLOKOM FİLTRASYON CERRAHİSİ, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ	8
1. 2. 2. 1. GLOKOM FİLTRASYON CERRAHİSİ	8
1. 2. 2. 1. 1. Genel Teknikler	8
1. 2. 2. 1. 2. Cerrahi teknik	8
1. 2. 2. 2. İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	10
1. 2. 2. 2. 1. Konjunktivada delik veya yırtık oluşması	10
1. 2. 2. 2. 2. Skleral flep yırtığı veya kopması	10

1. 2. 2. 2. 3. Vitreus kaybı	10
1. 2. 2. 2. 4. İntraoperatif kanama	11
1. 2. 2. 2. 5. Koroid efüzyonu	11
1. 2. 2. 2. 6. Zonül ve lens hasarı	11
1. 2. 2. 3 ERKEN POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	11
1. 2. 2. 3. 1. Drenaj azlığı	11
1. 2. 2. 3. 2. Sığ ön kamara	12
1. 2. 2. 3. 3. Koroid efüzyonu	13
1. 2. 2. 3. 4. Korneal epitelyopati	13
1. 2. 2. 4. GEÇ POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	13
1. 2. 2. 4. 1. Geç bleb yetersizliği	13
1. 2. 2. 4. 2. Tenon kisti oluşumu	13
1. 2. 2. 4. 3. Geç bleb sızdırması	13
1. 2. 2. 4. 4. Geç endoftalmiye neden olabilecek blebitis	14
1. 2. 2. 4. 5. Geç hipotoni	14
1. 2. 3. CERRAHİ BAŞARISIZLIĞIN NEDENLERİ	15
1. 2. 3. 1. Uzun süre topikal tedavi kullanımı	15
1. 2. 3. 2. Irk	15
1. 2. 3. 3. Yaş	15
1. 2. 3. 4. İntraoküler enflamasyon	16
1. 2. 3. 5. Afakî	16
1. 2. 3. 6. Geçirilmiş başarısız filtran cerrahi	16
1. 2. 3. 7. Ön segment neovaskülarizasyonu	16
1. 2. 4. TRABEKÜLEKTOMİDE YARA İYİLEŞMESİ	16
1. 2. 4. 1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatorler	19
1. 2. 4. 1. 1. Epidermal Growth Faktör	19
1. 2. 4. 1. 2. Fibroblast Growth Faktör	20
1. 2. 4. 1. 3. Transforming Growth Faktör Alfa	20
1. 2. 4. 1. 4. Transforming Growth Faktör Beta	20
1. 2. 4. 1. 5. Hepatosit Growth Faktör	21
1. 2. 4. 1. 6. Platelet Derived Growth Faktör	21

1. 2. 5. GLOKOM CERRAHİSİNDE YARA İYİLEŞMESİ MODÜLASYONU	21
1. 2. 5. 1. Cerrahi teknikle ilgili değişiklikler	22
1. 2. 5. 2. Doku bütünlüğünün korunması ve yara iyileşmesi cevabının geciktirilmesi amacıyla kullanılan ilaçlar	22
1. 2. 5. 3. Antimetabolit ve antifibrotik ajanlar	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2. 1. Anestezi Tekniği	31
2. 2. Cerrahi Teknik	32
2. 3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi	33
2. 4. TGF- $\beta$ immünohistokimyasal boyanması	34
2. 5. FGF- $\beta$ immünohistokimyasal boyanması	34
2. 6. İstatistiksel Analiz	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	47
5. KAYNAKLAR	56
6. ÖZGEÇMİŞ	72



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Çalışma gruplarında bleb bölgesindeki fibroblast ve mononükleer hücre sayıları	36
<b>Tablo 2:</b> Gruplardaki TGF ve FGF immunohistokimyasal boyanmalarının ortalama ve standart sapma değerleri	40

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Takrolimus'un kimyasal formülü	27
<b>Şekil 2:</b> Çalışma gruplarındaki fibroblast sayıları	37
<b>Şekil 3:</b> Çalışma gruplarındaki mononükleer hücre sayıları	37
<b>Şekil 4:</b> Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibroblast görünümü	38
<b>Şekil 5:</b> Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü	38
<b>Şekil 6:</b> MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü	39
<b>Şekil 7:</b> Oktreotid grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü	39
<b>Şekil 8:</b> Takrolimus grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü	40
<b>Şekil 9:</b> Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$ yoğunluğunun immunohistokimyasal olarak görünümü	41
<b>Şekil 10:</b> Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$ yoğunluk artışının immunohistokimyasal olarak görünümü	42
<b>Şekil 11:</b> MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$ yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü	42
<b>Şekil 12:</b> Oktreotid grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$ yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü	43
<b>Şekil 13:</b> Takrolimus grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$ yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü	43
<b>Şekil 14:</b> Kontrol grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü	44
<b>Şekil 15:</b> Sham grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü	44
<b>Şekil 16:</b> MMC grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü	45
<b>Şekil 17:</b> Oktreoid grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü	45

**Şekil 18:** Takrolimus grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

46

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ALT</b>	: Argon laser trabeküloplasti
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>CYP</b>	: Sitokrom p
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>EGF</b>	: Epidermal growth faktör
<b>FGF-<math>\beta</math></b>	: Fibroblast growth faktör beta
<b>FU</b>	: Fluorourasil
<b>GFC</b>	: Glokom filtrasyon cerrahisi
<b>GİB</b>	: Göz içi basıncı
<b>GMCSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
<b>HGF</b>	: Hepatosit growth faktör
<b>IGF</b>	: İnsulin-like growth faktör
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>MMC</b>	: Mitomisin-C
<b>MMP</b>	: Matriks metaloproteaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PAAG</b>	: Primer açık açılı glokom
<b>PAKG</b>	: Primer açı kapanması glokomu
<b>PDGF</b>	: Platelet derived growth faktör
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>RNA</b>	: Reoksiribonükleer asit
<b>Rt-PA</b>	: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
<b>TBS</b>	: Tris buffer solüsyonu
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	: Transforming growth faktör alfa
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrotizan faktör alfa
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal growth faktör
<b><math>\mu</math>M</b>	: Mikrometre

# 1. GİRİŞ

## 1.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Optik diskte kendine özgü çukurlaşma ve atrofiyle seyreden, görme alanı değişikliklerine yol açan, tedavi edilmezse körlükle sonuçlanan multifaktoryel, kronik, progresif, iskemik optik nöropatili bir grup hastalığa glokom denir (1). Genellikle bilateral olmakla birlikte simetrik değildir. Glokom dünyada körlük nedenleri arasında katarakt ve yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sonra 3. sırada yer almaktadır (2).

Glokom tedavisi başlangıç olarak medikaldir. Genellikle tekli veya kombine ilaç kullanımıyla başlar, ancak medikal tedavi bazı olgularda yetersiz kalabilir ve cerrahiye gereksinim duyulabilir. Fistülizan cerrahi teknikleri arasında trabekülektomi en sık kullanılan cerrahi yöntemdir ve kontrol edilemeyen primer açık açılı glokomda göz içi basıncının cerrahi olarak düşürülmesi için en pratik tedavi olarak kabul edilmektedir (3). Trabekülektomide yarım kat limbal fistül oluşturularak humor aközün subkonjonktival aralığa drenajı sağlanır ve böylece filtrasyon blebi aracılığıyla göz içi basıncı (GİB) düşürülür. Fistülizan cerrahinin sonucu büyük oranda glokomun tipine, hastalığın şiddetine, yara iyileşmesiyle ilgili kişisel özelliklere, farmakolojik modülasyon yapıp yapılmadığına ve cerrahinin komplike olup olmadığına bağlıdır (3).

Trabekülektomi ameliyatı sonrasında hızlı yara iyileşmesi, uygulanan cerrahi işlemin başarısızlığına neden olmaktadır. Vücudun çoğu bölgelerinde yapılan ameliyatlardan sonra yara iyileşmesi istenir ve beklenirken glokom filtrasyon cerrahisinden (GFC) sonra yara iyileşmesinin engellenmesi veya azaltılması istenir. Trabekülektomi ameliyatından sonra açılan fistülün kapanmaması yara iyileşmesinin engellenmesine bağlıdır. Bu iyileşme cevabı sonuçta GİB'nin belirlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır (4, 5).

Filtran blebin oluşumu cerrahi sonrası ikinci haftada başlayıp yıllarca sürebilir (6). Fistülizan cerrahi artmış fibroblastik aktivite nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabildiğinden fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (4, 6, 7). Trabekülektominin bazı hastalarda başarısızlıkla sonuçlanması, klasik cerrahiye ek olarak yeni arayışları doğurmuştur. Bu amaçla en

yaygın kullanılan ilaç topikal steroidlerdir. Olguların büyük bir bölümünde bu grup ilaç tek başına cerrahi başarıyı sağlamak için yeterlidir. Yüksek riskli hastalarda mitomisin-C (MMC) ve 5 fluorourasil (5-FU) gibi antimetabolitler yara yerinde fibrozisi engellemede yaygın olarak ve başarıyla kullanılmaktadır. Ancak, gerek artık klasik kabul edilebilecek bu ilaçların gerekse benzer etkilere sahip diğer sitostatik ajanların, özellikle uzun vadede hipotoni, artmış enfeksiyon riski, stafilom gelişimi ve benzeri ciddi yan etkilere yol açabilmesi, yeni ve daha az zararlı maddelerin aranmasına yolaçmıştır. Bu amaçla üzerinde çalışılan ilaçlar arasında siklosporin, suramin, beta-aminopropionitril, kolşisin, taksol, vinkristin, vinblastin, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri sayılabilir. Bir somatostatin analogu olan oktreotid de antiproliferatif ve antifibrotik özellikleri nedeniyle bu amaçla kullanılmış bir maddedir (8-11). Makrolid grubu antibiyotik olan ve güçlü immunsupresan ve antifibrotik ajan takrolimus ise daha önce GFC'de kullanılmamıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı, takrolimusun trabekülektomi ameliyatında kullanılarak, ameliyat sonrası oluşacak enflamasyon, fibrozis ve yara iyileşmesine etkisini, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak, aynı amaçla kullanılan oktreotid ve MMC ile karşılaştırarak araştırmaktır.

## **1. 2. GENEL BİLGİLER**

### **1. 2. 1. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE TEDAVİSİ**

2000'li yılların başında tüm dünyadaki glokomlu hasta sayısının 70 milyondan daha fazla olduğu ve 6.7 milyon hastanın glokom nedeniyle kör olduğu bildirilmektedir (12). Bunların yaklaşık % 53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), % 36'sı primer açı kapanması glokomu (PAKG) ve %11'i sekonder glokomlardır. Her yıl 2 milyon hasta glokom tanısı almaktadır (2, 13).

#### **1. 2. 1. 1. Epidemiyoloji ve Prevelans:**

Beyaz ve siyah popülasyonda PAAG tüm glokomların yaklaşık olarak 2/3'ünü oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda beyaz erişkinlerde PAAG prevelansı %1-2 iken, siyahlarda 4 kez daha yüksek (%4.2-8.8), Afrika kökenli Amerika'lılarda ise %5.2'dir (12). Tüm çalışmalarda ortak olan nokta ise yaş arttıkça PAAG prevelansının da hızla arttığıdır (2, 13). Avrupa kökenlilerde PAAG

Afrika'lılara oranla daha az sıklıkta ve daha ileri yaşta görülmektedir. 60 yaş üstünde PAAG riski 7 kat daha fazladır. Türkiye popülasyonunda PAAG prevalansı Avrupa'ya benzerdir (14). Melbourne çalışmasında 5 yılda kesin PAAG insidansı 40-49 yaş arası %0.5, 80 yaş üstünde insidans %11 olarak saptanmıştır (15).

#### **1. 2. 1. 2. Risk Faktörleri:**

##### **1. 2. 1. 2. 1. İntraoküler Basınç:**

PAAG'nin tanısında GİB tek başına belirleyici bir faktör olmamasına rağmen, GİB yüksekliği glokom için en önemli risk faktörüdür ve glokom tedavisinin primer amacı GİB'i düşürmektir (16). Leydhecker ve arkadaşlarının normal olarak kabul edilen 20.000 kişi üzerinde Schiotz tonometrisi ile GİB'i 15.5 mmHg olarak gösterdiğinden bu yana GİB, glokomu tanımlayan bir parametre haline gelmiştir (17). Leydhecker ve ark. Gaussian dağılımını kullanarak yaptıkları değerlendirme sonucunda GİB 20.5 mmHg ve üzerinde olanları glokom için riskli grup, GİB 24 mmHg üzerinde olanları ise glokom tanısı alan grup olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmayı takip eden ve daha güvenilir ölçüm yöntemleri kullanan çalışmalar bu bulguları doğrulamakla birlikte, GİB Gaussian dağılımı izlememekte, daha yüksek basınçlara doğru kaymaktadır (18, 19).

Klinik olarak GİB'in glokom gelişimi ve tedavisine katkısı, devam eden bir süreç olarak kabul edilmelidir. Hastalıklı sağlam ayrımı yalnız GİB'e dayanarak yapılamaz. Bunun bir örneği de düşük basınçlı, normotansif glokomun ve oküler hipertansiyonun ayrı kavramlar olarak kabul edilmesi ve GİB'in önemli rol oynadığı ve diğer risk faktörlerinin de patogenezinde rol oynadığı hastalık spektrumunun farklı kutuplarını oluşturmalarıdır. Bu bağlamda glokomatöz hasarın en önemli özelliği kişinin GİB'e bağlı retina ganglion hücresi ve optik sinir hasarına yatkınlığıdır. Her koşulda yüksek GİB en önemli risk faktörüdür ancak hastalığın kendisi değildir.

##### **1. 2. 1. 2. 2. Yaş:**

PAAG prevalansı yaşla birlikte giderek artmaktadır (13). Optik sinir hasarı ve görme kaybı olan hastaların sayısı 40 yaş altında %1 iken, 70 yaş üzerinde 3-8 kat artmaktadır. Bu ilişki yaşlı kişilerin yüksek GİB' i gençlere göre daha uzun süre kompanse edebilmeleri, mikrovasküler perfüzyon defektleri ve gençlere göre yaşlılarda daha fazla olabilen bağ dokudaki değişikliklerle açıklanabilir.

### **1. 2. 1. 2. 3. Irk:**

PAAG prevalansı siyahlarda beyaz ırka göre 3-4 kat daha fazladır (2). Optik sinir hasarı siyahlarda en az 10 yıl daha erken ortaya çıkmakta, tanı aldıklarında daha ciddi düzeyde olmakta, medikal ve cerrahi tedaviye daha dirençli olmaktadır. Yüksek GİB, optik sinirin vasküler anormallikleri ve optik sinirin büyüklüğü bu grupta artmış glokom riskinden sorumlu faktörler arasında yer almaktadır. Japon ve batı toplumlarında da PAAG'de majör farklılıklar vardır. PAAG olan Japonların yaklaşık % 75' inde basınç 21 mmHg'nın altındadır. Bu oran, Amerika'da yapılan populasyon çalışmalarında saptanan %25-30 oranından oldukça yüksektir.

### **1. 2. 1. 2. 4. Aile Hikayesi:**

Ailesel faktörler PAAG'a yatkınlıkta rol oynamaktadır (20). Bu ilişki ikizlerden birinde PAAG olduğunda, ebeveynlerden birinde veya çocuklardan birinde olmasına göre çok daha yüksektir (21). PAAG'da aile öyküsü olması yukarıda bahsedilen risk faktörleri kadar ağır gelmemektedir. PAAG'yi etkileyen genetik faktörler oldukça komplekstir. Şimdiye kadar altı gen saptanmasına rağmen, erişkin başlangıçlı glokomlar arasında sadece jüvenil başlangıçlı açık açılı glokomda 1q kromozomunda bir defekt bildirilmiştir (GLC1A). Myosilin proteini üreten bir gen bu aralıkta bulunmakta ve myosilin mutasyonu erişkin başlangıçlı PAAG olgularının %4.6' sında görülmektedir (22).

### **1. 2. 1. 2. 5. Miyopi:**

Miyopi ile PAAG arasında bağlantıyı destekleyen bulgular glokom olgularında normal populasyona göre miyopi prevalansının artmış olmasına dayanmaktadır (23). Miyopik bireylerde yüksek GİB'in bu grupta glokom gelişimine önemli derecede katkıda bulunduğu ileri sürülmüş ancak ispatlanamamıştır. Optik sinir ekstraselüler matriksinde kollajen ve diğer kısımlardaki değişiklikler de miyopi ve PAAG'da etkili faktörlerdendir. Ancak miyopi PAAG için belirleyici değildir (24).

### **1. 2. 1. 2. 6. Vasküler Hastalık:**

İlişkileri tam olarak karakterize edilmese de arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve migren gibi vasküler fonksiyondaki anormallikler PAAG ile ilişkilidir. Optik diskin bozulmuş mikrosirkülasyonu optik sinir hasarı için muhtemel bir mekanizma olduğu için sistemik vasküler hastalıkların PAAG üzerine potansiyel



etkisi genellikle bu yolla olur. Migren, açık açılı glokom ve normal sınırlardaki basınç değerleri ile daha yakın ilişkili olarak görülmektedir (25). Ancak vasküler hastalık ve PAAG ilişkisi üzerine yapılan retrospektif ve populasyon tabanlı çalışmaların sonuçları net değildir (24).

Uzun vadede görme keskinliği, görme alanı ve kontrast duyarlılık gibi görsel fonksiyonların korunması ve böylece kişinin yaşam kalitesinin yükseltilmesi tedavinin hedefleri olarak kabul edilebilir.

Primer açık açılı glokomda temel olarak 3 tedavi metodu mevcuttur:

### **1. 2. 1. 3. Tıbbi Tedavi:**

Glokom tedavisinin asıl amacı hastanın yaşamı süresince düşük GİB sağlamaktır. Çünkü glokom kronik ve çoğu kez asemptomatiktir ve tedavisi çoğu kez birçok pahalı ilacı gerektirir ki bunların çoğu kez kullanılması istenmeyen yan etkilere neden olur ya da riskli cerrahi yöntemler gerektirir. Aynı zamanda tedavi kararında hastanın yaşı, yaşam süresi, fiziksel ve sosyal durumu da düşünülmelidir. Çünkü bu faktörler başarılı tedavi için istenen yüksek düzeydeki hasta uyumunu etkiler. Bu nedenle yöntemler hastaya göre değişir, fakat en büyük evrensel amaç en önemli potansiyel faydayı sağlamak için en düşük risk, maliyet ve hasta uyumunu da düşürerek görmeyi korumaktır. Medikal tedavi PAAG'nin tedavisinde tercih edilen ilk yöntem olmayı sürdürmektedir. Medikal tedavide aşağıda özetlenen topikal ve sistemik antiglokomatöz ilaçlar tek başlarına ya da kombine olarak kullanılmaktadır:

#### **I. Topikal adrenerjik antagonistler:**

Nonselektif  $\beta$ -blokörler: timolol, levobunolol, karteolol, metipranolol

Selektif  $\beta$ -blokörler: betaksolol

Beta blokörler aköz humör yapımını azaltarak etki etmektedir.

#### **II. Topikal adrenerjik agonistler:**

Selektif olmayan agonistler: epinefrin, dipivefrin

$\alpha$ -2 selektif agonistler: brimonidin, apraklonidin

Bu grup ilaçlar aköz humörün iridokorneal açıdan ve uveoskleral yollardan dışa akımını kolaylaştırarak GİB'i düşürmektedir.

III. Topikal parasempatomimetikler (miyotikler): Pilocarpin, karbakol, ekotiofat aközün trabeküler yoldan dışa akımını kolaylaştırmaktadır. Ancak son yıllarda uveoskleral yoldan dışa akımı zorlaştıran etkilerinin de olduğu ortaya

konulmuştur.

IV. Topikal prostoglandin analogları: Latanoprost, travaprost, bimatoprost. Bu ilaçlar uveoskleral yoldan dışa akımı kolaylaştırarak etki etmektedir.

V. Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid, diklorfenamid, metazolamid. Aköz humör yapımını azaltarak etki etmektedirler.

VII. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri: Dorsolamid

VIII. Sistemik hiperosmotik ajanlar: Mannitol, gliserol

Hiperosmotik ajanlar kan osmotik basıncını yükselterek vitreus sıvısının göz dışına çıkmasına ve bu şekilde GİB'in düşmesine neden olmaktadır (26).

Glokomda medikal tedavi, GİB'in yeterince düşürülememesi, ilaç kullanımını engelleyen oküler veya sistemik hastalıklar, yan etkiler veya yetersiz hasta uyumu gibi nedenlerle uygulanamayabilir ve diğer tedavi yöntemlerine başvurmak zorunda kalınabilir.

#### **1. 2. 1. 4. Laser Trabeküloplasti:**

Argon laser trabeküloplasti (ALT) çeşitli açık açılı glokom tiplerinde göz içi basıncını düşürmek için kullanılan, iyi tolere edilebilen bir yöntemdir (27). ALT'nin GİB'in kısa süreli kontrolünde etkili olduğu bilinmektedir. Schlemm kanalının delinmesiyle insan trabeküler ağının lazer tedavisi ilk olarak 1973 yılında Krasnov tarafından uygulanmış ama tarif ettiği düşük GİB kısa süreli olmuştur (27). 1979 yılında Wise ve Witter PAAG olan fakik gözlerde küçük eşit aralıklarla yerleşmiş nonpenetran argon lazer spotlarının kalıcı biçimde GİB'i düşürdüğünü bildirmişlerdir. ALT İlaç tedavisinin uygulanamadığı veya cevap alınmadığı olgularda, özellikle hasta cerrahi tedavi için uygun bir aday değilse gerekli olabilmektedir. İşlemden 30-60 dakika önce %0,5 Apraklonidin ya da %0,2 Brimonidin, tedavi sonrası GİB artışını azaltmak için göze damlatılır. %0,5 propakain topikal anestezi için işlemden hemen önce göze damlatılır. Göze gonyolens yerleştirilerek iridokorneal açıdaki trabekülumun ön kısmına argon laser 0.1 sn. süre ile 50 mikron çapta, 200-800 miliwatt güçte uygulanmaktadır. Uygulama esnasında yanık yerlerinde beyazlaşmalar ve küçük hava kabarcıkları oluşmaktadır ALT'nin 360°'ye tek seansta her kadrana 20-25 spot uygulanması önerilmektedir.

ALT'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlk başlarda yanıkların trabekülumdaki kollagen liflerini kısalttığı, yanık aralarındaki trabeküler

ağdaki delikleri büyütür ve bu yolla dışa akımı kolaylaştırır ve bu düşünülüyordu. Fakat bugün daha geçerli olan teori, laser yanıklarının kollagenaz ve matriks metalloproteinaz aktivitesini artırdığı ve bu enzimlerin kalınlaşmış olan trabeküler ağ demetlerini eriterek boşlukları genişlettiği şeklindedir (28). Kesin sonuç belli olmadan önce uygulama sonrası en azından 4-6 haftalık bir süre geçmesi beklenir.

Çocuklarda, gençlerde ve sekonder glokomlarda başarı oranı çok düşüktür. Pigmenter glokom ve psödoeksfolyatif glokomda ise bu oran daha yüksektir. Başarılı bir ALT uygulamasından yaklaşık dört-beş yıl sonra olguların yarısında GİB'nin tekrar yükseldiği gösterilmiştir (29). Bu nedenle, bu yöntem popülaritesini kaybetmiş, kullanım alanı cerrahi uygulanamayan ve GİB'ı medikal tedaviyle regüle olmayan hastalarla sınırlı kalmıştır.

#### **1. 2. 1. 5. Cerrahi Tedavi:**

Tolere edilebilen maksimum medikal tedavi veya laser tedavisi gören progresif veya beklenen glokomatöz hasarı olan hastaların çoğunluğu GFC'ye adaydır. Medikal tedavinin ve bazı olgularda ALT'nin GİB'i düşürmede yeterli olmadığı PAAG olgularında cerrahi tedavi gereklidir. Ayrıca GİB'in istenen değerlere düşmesine rağmen optik diskte çukurlaşmanın ve görme alanı kaybının ilerlemesi, tıbbi tedaviye bağlı tolere edilemeyen yan etkiler görülmesi ve kötü hasta uyumunda cerrahi endikasyonlar arasındadır (3). PAAG'de en sık kullanılan operasyon çeşitleri filtrasyon prosedürleridir. Trabekülektomi GFC'nin en popüler formudur (3). Trabekülektomi çok etkilidir ve kontrol edilemeyen PAAG, PAKG, ekfoliyasyon glokomu, pigmenter glokom ve arka kamara intraoküler lensli psödofakik glokomlu çoğu vakada tercih edilen prosedürdür. Trabekülektominin önceki tam kat filtrasyon prosedürleri olan trepanasyon, sklerektomi ve termal sklerostomiye en önemli üstünlüğü güvenilir bir prosedür oluşudur (30). Trabekülektomi tekniğindeki konjonktival ve skleral flepe ait modifikasyonlar ve yara iyileşmesinin modülasyonu 1980'lerden sonra trabekülektominin başarısını daha da artırmıştır. GİB'in düşürülmesinde ve görmenin korunmasında cerrahinin, medikal veya laserle tedaviye üstünlük taşıdığına ait görüşler bildirilmiştir. Ayrıca başarılı cerrahinin, tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında hastalar için daha iyi bir yaşam

kalitesi sağladığı ve topikal ilaç kullanımının daha sonraki cerrahi yetmezlik olasılığını arttırdığı (31-34) bildirilmektedir.

Cerrahinin glokom tedavisindeki seçimi bazı kriterlere göre yapılmaktadır. Erken dönemde uygulanan bir filtran cerrahi, minimal komplikasyonlarla birlikte iyi bir basınç kontrolü sağlamaktadır. Erken veya primer cerrahi, eğer hastanın GİB tek ilaçla kontrol altına alınamıyorsa, düşük basınç hedefleniyorsa veya hasta uyumu sorunlu ise düşünülmelidir (26).

## **1. 2. 2. GLOKOM FİLTRASYON CERRAHİSİ, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ**

### **1. 2. 2. 1. Glokom filtrasyon cerrahisi**

#### **1. 2. 2. 1. 1. Genel Teknikler:**

Oküler yüzey hastalığı bulunmayan kontrolsüz primer glokomlu gözler ve oküler cerrahi hikâyesi bulunmayanlar başarılı glokom filtrasyon cerrahisi için en iyi adaylardır. Mümkün olduğunca konjonktival skarların bulunduğu alanlardan kaçınılmalıdır. Eğer limbusta önemli bir skarlaşma mevcutsa forniks tabanlı konjonktival flep tercih edilebilir. Yüksek endoftalmi oranlarından dolayı filtrasyon alanının mümkün olduğunca inferior yerleşiminden kaçınmak gereklidir.

#### **1. 2. 2. 1. 2. Cerrahi teknik:**

İlk başta üst rektüs ya da korneal traksiyon sütürü geçilir. İki farklı konjonktival insizyon açılabilir. Limbal tabanlı ya da önceden cerrahi geçirmiş, limbal açıklığı az olan, limbal skarlı gözlerde forniks tabanlı konjonktival flep hazırlanır. Limbal tabanlı keside traksiyon sütürü ile cerrahi yapılacak alan açığa çıkarılır. 2-3 ml'lik dengeli salin solusyonu 30 gauge'luk bir iğne ile limbusun 10-12 mm posteriorunda subkonjonktival şekilde uygulanır. Keskin Westcott makasın künt ucu konjonktivaya yerleştirilir ve altta yatan tenonun fasyası 8-10 mm boyunca fornikse paralel olarak kesilir. Tenon kapsülünde yapılacak olan açıklık konjonktival disseksiyonun izdüşümünde gerçekleştirilir. Bir miktar tenon dokusu çıkarılabilir. Uygun miktarda tenon dokusu uzun dönem blep bozulmasını, hipotoni ve endoftalmi oranını azaltır fakat fazlası fibrozise ve filtrasyon yetmezliğine yol açar. Limbus tabanlı cerrahide konjonktiva altı tenon kapsülünün kenarını tutmak için künt forsepsler kullanılır. Kapsül altta yer alan rektus kasından özenle ayrılarak ve yara

kenarında bir miktar bırakılarak episkleraya kadar insize edilir. Flep limbusa doğru disseke edilir ve bu esnada bir miktar daha tenon eksize edilebilir. Bütün konjonktiva disseksiyonu boyunca Westcott makasının ucu yarı saydam konjonktivadan görülebilir. Derinde episkleral doku altta limbus görülene kadar disseksiyon yapılır. Skleral flep disseksiyonu öncesi uygun hemostaz gerekmektedir. Koter kanamayı durdurmak için ve öngörülen skleral flep ve çevreleyen alanı sınırlandırmak için kullanılır. Konjonktivaya koter uygulanmasından kaçınılmalıdır. Antimetabolit uygulama kararı cerrahiden önce alınmalıdır. Filtrasyon bozukluğuna sebep olabilecek risk faktörlerinin sayısı ve önemi arttıkça daha güçlü antimetabolitler kullanılmalıdır. Düşük başarısızlık riski için antimetabolit kullanımı gereksizdir. Bu gibi vakalarda ameliyat sonrası blebe 5 mg 5- FU enjeksiyonu uygulanabilir. Orta derecede riskli vakalarda intraoperatif 5- FU (50 mg / ml) 5 dakika süresince veya düşük doz MMC 0.2 mg / ml 2-5 dakika boyunca uygulanabilir. Risk faktörünün fazlalığına göre süre 2 dakikadan 5 dakikaya kadar artırılabilir. Çok yüksek risk taşıyan gözlerde yüksek konsantrasyonlarda MMC 0.4 mg/ml 2-5 dakikalık periyotlarda uygulanması gerekebilir. Skleral flep disseksiyonundan önce antimetabolit emdirilmiş dikdörtgen şeklindeki sünger flebin oluşturulmak istendiği bölgeye yerleştirilir ve tenon ile konjonktiva süngerin üzerine örtülerek belirlenmiş süre boyunca bekletilir. Belirtilen süre sonunda tenon ve konjonktiva geri çekilir ve en az 10 ml dengeli tuz solüsyonu ile alan yıkanır (35).

Skleral flepin disseksiyonu yapılacak alanın görünür hale gelmesini sağlamak için göz aşağı doğru traksiyone edilir. Limbal anatomiye bağlı olarak flep saat 11, 12 ya da 1 pozisyonundan kaldırılabilir. Bıçak yardımıyla kısmi kalınlıkta skleral flep kaldırılır. Genelde 4×4 mm genişliğinde ve 2/3 kalınlığındaki kare şeklinde skleral flep tercih edilir. Flep saydam korneaya kadar disseke edilir. Korneaskleral blok çıkarılmadan önce ön kamaraya temporalden parasentez yapılabilir. Bu daha sonra trabekülektomi yerindeki akımı ölçmek amacıyla ön kamara oluşturulmasında kullanılır. 1×2 mm boyutlarında korneaskleral blok çıkarılır. Cerrahi olarak bu bölgeden iris dokusu periferden çıkarılarak iridektomi yapılır. Hızlı kapatmayı kolaylaştırmak için skleral flebin uç kısımlarına tercihen 2 adet 10/0 nonabsorbabl sütür konulur. Gözün bütünlüğünün sağlanması amacıyla parasentez yerinden ön kamaraya sıvı verilip cerrahi bölgeden drenajı izlenir. Tenon kapsülü tek tek 8/0

absorbabl sütün ile konjonktivada 8/0 veya 9/0 absorbabl sütün ile iki tabaka olarak sütünre edilir.

Glokom cerrahisine bağlı komplikasyonlar başlıca uç gruba ayrılır:

1-İntraoperatif komplikasyonlar

2-Erken postoperatif komplikasyonlar

3-Geç postoperatif komplikasyonlar

### **1. 2. 2. 2. İntraoperatif komplikasyonlar**

#### **1. 2. 2. 2. 1. Konjonktivada delik veya yırtık oluşması:**

Cerrahinin herhangi bir safhasında konjonktivada düğme deliği şeklinde defektler oluşabilir. Bu komplikasyondan kaçınmak için konjonktival manevralarda dişsiz forseps kullanılmalıdır. Delik oluşursa operasyonu takiben sızdırmayacak şekilde kapatılmalıdır. Operasyonun erken döneminde saptanırsa trabekülektomi defektten uzak bir bölgede yapılmalı, antimetabolit kullanımı öncesi saptanırsa antimetabolit uygulamasından vazgeçilmelidir. Deliğin yeri, büyüklüğü ve şekline göre kapatma tekniği uygulanmalıdır (36).

#### **1. 2. 2. 2. 2. Skleral flep yırtığı veya kopması:**

Yeterli kalınlıkta yani 2/3 kalınlıkta skleral flep hazırlanamadığı zaman bu flepler kolayca yırtılabilir veya kopabilirler. Yırtık erken saptanırsa ve küçükse 10/0 naylon sütün ile direkt kapama uygulanabilir. Flep tabanı kısmi olarak ayrılacak olursa çift uçlu horizontal matres sütünü ile şeffaf korneadan çıkacak şekilde flep düzeltilebilir. Total ayrılma ve büyük yırtıklarda yapılabilecek en iyi girişim sorunlu flep üzerine ek örtü kaplanmasıdır. Bu amaçla tenon dokusu, donör sklera, dura, perikardiyum ve fasia lata kullanılabilir (37).

#### **1. 2. 2. 2. 3. Vitreus kaybı:**

Bu komplikasyon özellikle komplike olmuş katarakt ekstraksiyonu sonrası psödo fak veya afak hastalarda iridektomiden sonra ortaya çıkabilir. Vitreus çok kuvvetli bir tıkaç olduğundan sklerotomi bölgesinden tüm vitreusun temizlenmesi çok büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla makas, sellüloz sponç veya otomatik vitrektör kullanılabilir. Postoperatif dar ön kamara daha fazla vitreus gelmesine yol açacağından erken dönemde sütün ayarlaması ve medikal önlemlerle aşırı drenaj önlenmelidir (36).

#### **1. 2. 2. 4. İntrooperatif kanama:**

Ameliyat sırasında yapılan iridektomi sonrası iris kökü veya siliyer cisimden olacak kanama sklerotomi bölgesini tıkayabilir. Düşük konsantrasyonda epinefrin içeren soğuk irrigasyon sıvısı damlatılması ile kanama durdurulabilir ya da eğer kanama bölgesi görülebiliyorsa monopolar ıslak 23 gauge koter uygulanabilir. Viskoelastik maddeler tampon olarak ve hipotoniye engellemek için göz içinde bırakılabilir. Suprakoroidal hemoraji bir diğer intraoperatif kanama nedenidir. Bu durumda operasyon bölgesi hemen suture edilmelidir. GİB'i 40 mmHg'nin üstünde olan ve trabekülektomi planlanan hastalarda preoperatif olarak 100 ml %20'lik mannitol, intravenöz yolla, 15 dk sürede verilmelidir; bu arada hastaya foley kateteri yerleştirilmiş olması hastayı ve hekimi rahatlatır (36).

#### **1. 2. 2. 5. Koroid efüzyonu:**

Genellikle efüzyon, ameliyat sırasından çok ameliyat sonrası gelişir. Ancak Sturge-Weber sendromu ve artmış episkleral venöz basınç intraoperatif koroid efüzyonu riskini artırır (38). Bu komplikasyon, ön kamaradaki ani daralma ile kendini gösterir. Tedavide inferior radyal sklerotomiden drenaj yapılmalıdır (36).

#### **1. 2. 2. 6. Zonül ve lens hasarı:**

İridektomi bölgesinde lokalize zonül veya kapsül hasarı oluşabilir. Bu komplikasyon ileride lokalize lens kesafeti gelişmesine neden olabilir. Cerrahi esnasında sık ön kamarası olan ve ön kamara teşkili için fazlaca manupülasyon yapılan gözlerde daha sonra ön kapsül altında opasiteler gelişebilir (36).

### **1. 2. 2. 3 Erken postoperatif komplikasyonlar**

#### **1. 2. 2. 3. 1. Drenaj azlığı:**

Erken postoperatif dönemdeki drenaj azlığı, sklerotomi blokajıyla ilgili değilse, çoğu kez kendiliğinden veya basit önlemlerle düzelir. Postoperatif yedinci günden önce dijital masaj bu amaçla yaygın olarak kullanılır. İnatçı olgularda, çözülebilir suture kullanılmışsa bu suture alınabilir ya da laser suture lizis yapılabilir. Eğer kalıcı suture konulmuşsa 10/0 naylon suture Hoskins lensi kullanılarak argon laserle koterize edilebilir. İnternal sklerotomi fibrin veya kan pıhtısı ile tıkanmış ise bu durumda düşük dozlarda intrakamaral doku plazminojen aktivatörü kullanılabilir. Fibrin, topikal ve/veya oral yüksek doz kortikosteroid kullanılmadıkça sıklıkla tekrarlama eğilimindedir (36, 39).

### 1. 2. 2. 3. 2. Sıg 6n kamara:

Bu durumda 6ncelikle sıgılığın nedeni ortaya 7ıkarılmalıdır. Sıg 6n kamara nedenleri arasında aşıırı drenaj, d6ş6k GİB veya bleb sızdırması sayılabilir. Aşıırı drenajın tedavisi bleb sızıntısı yoksa zor olmaktadır. Eğer bleb kabarıkrsa, kornea-lens teması veya 6p6şen koroid teması yoksa siklopleji ile takip uygundur. Ancak 6n kamara sıgılığı progressif ise erken b6y6k yumuşak kontakt lens kullanımı daha sonra oluşabilecek problemleri 6nlemede faydalıdır. Bu lensler blebin fazla b6y6mesini ve aşıırı ak6z akımını 6nlemektedir. Kullanımları bir-iki hafta sonra kesilebilir (40). Diğer se7enek; bazı cerrahların kullandığı sıkı kapama fakat burada hasta yukarı baktığında (uyku, Bell fenomeni) sıkı kapama kornea lens temasına neden olabilmektedir. 6n kamaraya viskoelastik enjeksiyonu g6z6n kendisini toparlaması i7in yeterli s6reyi sağlamaktadır (41).

Başlangı7 aşıırı drenaj ve bleb sızıntısı sıklıkla g6zden ka7an bir konjonktiva defekti nedeniyleledir. 6zellikle antimetabolit kullanılmışsa ve/veya konjonktiva kistik veya incelmişse, konjonktiva s6t6rasyonu delikte b6y6meye yol a7abileceğinden kapama amacıyla yumuşak kontakt lens veya Simmon shell kullanılabilir. Cerrahi bleb takip edilerek yukarıda sayılan tedavilere cevap izlenir. K66k ge7 postoperatif bleb sızdırmaları i7in diğer alternatifler otolog fibrin doku yapıştırıcısı, otolog kan enjeksiyonu ve kontakt lens ile birlikte siyanoakrilat uygulamasıdır. B6y6k erken postoperatif bleb sızdırması, delik defekti olmayan konjonktivadan yeni bleb oluşturulması ile tedavi edilebilmektedir (42).

Diğer erken postoperatif 6n kamara sıgılığı nedenleri arasında d6ş6k GİB, yoğun postoperatif inflamasyon nedeniyle siliyer ayrılma sayılabilir. Bu g6zlerde d6z bleb varlığı, bleb sızdırmasının olmaması, dar 6n kamara, d6ş6k GİB ve bazen inflamatuar koroid ef6zyonu mevcuttur. Bu vakalarda y6ksek doz topikal, peribulber ve sistemik kortikosteroid yardımcı olabilir. Ayrıca postoperatif 5-FU injeksiyonu da d6ř6n6lebilir. Bir başka dar 6n kamara ve y6ksek GİB nedeni ak6z yanlış y6nlenme sendromudur (malign glokom). Ak6z yanlış y6nlenme sendromu y6ksek GİB ile birlikte iris-lens diyaframının belirgin şekilde 6ne gelmesi ile karakterizedir. Erken başlanılırsa yoğun sikloplejik tedavi ile (atropin %15 dk. ara ile 3 damla ve sonra 4x1) %50 olguda d6zelme g6r6lebilmektedir. Ayrıca ak6z s6presan ve/veya osmotik ajan kullanılabiliceği de ileri s6r6lmektedir. Eğer bu tedaviler başarılı olmazsa, hasta



afak veya psödoafak ise laser tedavisi uygulanmalıdır (36).

#### **1. 2. 2. 3. 3. Koroid efüzyonu:**

Sıklıkla dar ön kamara ile birlikte. Ama normal ön kamara derinliği ve düşük GİB durumlarında da görülebilmektedir. Tedavi siklopleji, topikal steroid ve gözlemdir. Efüzyon çok fazla ilerler ancak temas olmazsa drenaj gerekmemektedir. Temas santralde olursa retinal adezyon riski nedeni ile bir çok cerrah alt kadrandan posterior sklerotomi yapmayı tercih etmektedir. Koroid efüzyonunun drenajı sırasında daha fazla hipotoni ve efüzyon rekürrensini önlemek açısından skleral bleb tekrar gözden geçirilmelidir. Kalıcı veya gevşetilebilir sütün kısa dönemde sızıntıyı azaltmakta yeterli olmaktadır (36).

#### **1. 2. 2. 3. 4. Korneal epitelyopati:**

5-FU enjeksiyonu sonrası korneal epitel toksisitesi ve defekti insidansı artmaktadır. Tedavisinde erken geçici punktal oklüzyon korneal ıslanmayı sağlamakta, prezervan içermeyen suni gözyaşları da yardımcı olmaktadır. Bandaj kontakt lens uygulamasının inflamasyonu azaltıp rahatlama sağladığı da rapor edilmiştir (43).

#### **1. 2. 2. 4. Geç postoperatif komplikasyonlar**

##### **1. 2. 2. 4. 1. Geç bleb yetersizliği:**

Bu komplikasyon yoğun vaskülarizasyon ve bleb etrafında aşırı yara iyileşmesinden kaynaklanabilmektedir. İğneleme revizyonu tek başına veya 5-FU enjeksiyonu ile birlikte filtrasyonu sağlayabilir (36).

##### **1. 2. 2. 4. 2. Tenon kisti oluşumu:**

Tenon kisti yüksek kubbe şeklinde gergin bleb enkapsülasyonudur ve aköz sızıntısını sınırlamaktadır. Vaskülarize bleb yetmezliğinden ayırımı yapılmalıdır. Postoperatif birinci ayda %15 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Ancak 5-FU veya MMC alan gözlerde daha az görülmektedir. Kortikosteroid ile birlikte veya birlikte olmaksızın GİB'deki ani artışın medikal tedavisi yapılmalıdır. Bleb genellikle yeniden şekillenme fazından bir süre sonra çalışmaya başlayacaktır (36).

##### **1. 2. 2. 4. 3. Geç bleb sızdırması:**

Bu sızıntıların başlangıç tedavisi kapama, aköz baskılayıcıları ve antibiyotik kullanımını içermektedir. Bunlardan başka bandaj kontakt lens, otolog serum, doku yapıştırıcıları veya triklorasetik asid uygulaması yapılabilir. Ayrıca dikkatli bir

şekilde kriyoterapi uygulanabilir. Eğer bu tedaviler başarısız olursa ileri tedavi olarak Nd:Yag laser ile blebe düzeltme denenebilir. Diğer bir alternatif, kistik sızdıran blebin eksize edilerek sklerotomi üzerine serbest konjonktival greft uygulanmasıdır. Skarlaşma minimal ise, konjonktival rotasyon ile lokal revizyon denenebilir (44).

#### **1. 2. 2. 4. 4. Geç endoftalmiye neden olabilecek blebitis:**

Yaklaşık %1 olguda bleb enfeksiyonu gelişebilmektedir. Antimetabolit uygulanması sonrası kistik, ince bleblerde risk daha fazladır. Eğer bleb varsa, mutlaka her kırmızı göze acil antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Blebitin konjunktivitten ayırımı yapılmalıdır. Vitreus analizinde vitreus sakın ise saat başı antibiyotik uygulaması bleb ve gözün sağlığı açısından önemlidir. Enflamasyon tedavisi için 48 saat sonra topikal kortikosteroid başlanabilir. Vitreus tutulumu ile birlikte endoftalmi varsa intravitreal kültür ve antibiyotik tedavisi gerekmekte ve göz nadiren kurtarılmaktadır. Bu gözlerde en sık etken hemofilus, streptokok ve stafilokok suşlarıdır. Sonuçta tedavide en iyi seçenekler fortifiye sefazolin veya vankomisin ve tobramisindir. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu için vankomisin ve amikasin kullanılabilir (36).

#### **1. 2. 2. 4. 5. Geç hipotoni:**

Antimetabolitler geç postoperatif dönemdeki trabekülektomi komplikasyonlarına geç hipotoni komplikasyonunu eklemiştir. Genellikle gevşek skleral flep kapaması ve yüksek doz MMC uygulaması ile gelişmesine rağmen 5-FU uygulaması sonrasında da görülebilmektedir. Geç hipotoninin karakteristik bulguları görme azlığı, yumuşak göz, büyük ince-vasküler bleb, makulada katlantılar, kıvrımlı retinal damarlar ve optik sinir başında kabarıklığıdır. Tedavi bleb içine otolog kan enjeksiyonu ve Nd: YAG uygulanmasıdır (45). Bir donör örtü aköz geçişini sınırlamak için gerekli olabilmektedir. Alternatif olarak semptomatik katarakt varsa yapılacak olan katarakt ekstraksiyonu sonucu gelişen enflamasyon blebden filtrasyonu azaltarak hipotoniye düzeltmektedir (46).

### **1. 2. 3. CERRAHİ BAŞARISIZLIĞIN NEDENLERİ**

Filtran cerrahinin başarısız olmasına yol açan bir takım risk faktörleri bulunmaktadır:

### **1. 2. 3. 1. Uzun süre topikal tedavi kullanımı:**

Daha önceden topikal tedavi almış olanlarda filtran cerrahinin başarısızlık olasılığının arttığı bildirilmiştir (33). Primer cerrahi yapılan hastalardan ve cerrahiden önce bir yıl süreyle en azından iki topikal ilaç alan hastalardan alınan konjonktival biyopsilerin karşılaştırılması sonucunda tıbbi tedavi alan grupta goblet hücrelerinin sayısında anlamlı derecede düşüş, konjonktiva ve tenon kapsülündeki makrofaj, lenfosit, mast hücreleri ve fibroblastların sayısında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (47). Topikal tedavi almış olan hastaların fornikslerinin kontrakte olduğu bilinmektedir (48). Bu sonuçlar uzun süreli medikasyonların bulber konjonktivada kronik enflamatuvar değişiklikleri arttırdığını göstermektedir. Uzun süre tedavi alan grupta başarı %79 iken primer cerrahi uygulanan grupta başarı %98 olarak bildirilmektedir (33). Bu vakalarda antimetabolitler uzun dönem filtrasyonda başarıya yardımcı olmaktadır. Adrenerjik ilaçlar ilaç allerjisine neden olabilmektedir ayrıca postoperatif tenon kisti oluşumuna öncülük edebilmektedir (3). Bu nedenle tıbbi tedavinin cerrahiden en az iki hafta önce kesilmesi ve GİB'in oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin kısa süreli kullanımıyla kontrol edilmesi önerilmekte, ayrıca düşük doz topikal steroidlerin de cerrahiden önce konjonktival enflamasyonu önemli ölçüde azaltılabileceğinden bahsedilmektedir (3).

### **1. 2. 3. 2. Irk:**

Siyah ırkta aşırı skar dokusu oluşumuna olan yatkınlık nedeniyle cerrahi başarı düşüktür. Bu fibröz doku oluşumunu azaltmak için özellikle siyah ırkta, bir fibröz doku kaynağı olan tenon kapsülünün eksizyonu önerilmektedir (4).

### **1. 2. 3. 3. Yaş:**

Özellikle 30 yaşın altındaki glokomlularda yaş önem göstermektedir. Trabekülektomi 60 yaşın üstündeki hastalarda, genç hastalara oranla daha başarılıdır. Gressel ve ark.'na göre 30-49 yaşları arası cerrahi başarı oranı %83 iken bu oran 30 yaşın altındakilerde %44'dür. Başarı oranının düşüklüğü yara iyileşmesinin gençlerde daha şiddetli olmasına bağlanmaktadır (49).

### **1. 2. 3. 4. İntraoküler enflamasyon:**

Kronik intraoküler enflamasyonlu olgulardaki cerrahi, sıklıkla başarısızlıkla sonuçlandığından standart filtran cerrahiden kaçınılması önerilmektedir (50).

### **1. 2. 3. 5. Afakî:**

Afak gözlerde fakik gözlere göre glokom cerrahisinin başarısı düşüktür (51). Bunun en sık nedeni filtrasyon bölgesinde skarlaşmaya eğilimin artmış olmasıdır (4). Ayrıca yetmezliğin, filtrasyon bölgesindeki subkonjonktival yüzey ve episkleral yüzdeki skarlaşma ile birliktelik gösterebileceği düşünülmektedir. Katarakt cerrahisi sonucu konjonktivanın skarlaşmış olması ve fistül ağzının vitreus tarafından kapatılması da başarıyı düşürebilecek ek risk faktörlerindedir (51). Afak gözlerde aköz içeriğinin değişmiş olması da cerrahi sonrası başarının azalmasında rol oynayabilir. Çünkü aköz hümanın yapısında hücre proliferasyonunu inhibe eden bir faktörün olduğu ileri sürülmektedir (52).

### **1. 2. 3. 6. Geçirilmiş başarısız filtran cerrahi:**

Önceki başarısız filtrasyon cerrahisi sonraki başarılı operasyon ihtimalini azaltmaktadır. Önceki başarısız filtran cerrahi sonrası başarı oranları %20-51 arasında değişmektedir. Büyük serilerde ise beş yıllık süreçte bu oran %36'dır (53).

### **1. 2. 3. 7. Ön segment neovaskülarizasyonu:**

Neovasküler glokomlularda konvansiyonel filtran cerrahinin başarı şansı oldukça düşüktür. Aktif neovaskülarizasyon operasyon bölgesinde daha şiddetli bir yara iyileşmesine neden olmakta ve fistül postoperatif bir kaç hafta içinde kapanmaktadır (4).

## **1. 2. 4. TRABEKÜLEKTOMİDE YARA İYİLEŞMESİ**

GFC'den sonra yara iyileşmesi vücudun diğer bölgelerindeki gibidir. Yara iyileşmesi cerrahi travmaya dokuların bir reaksiyonu sonucu ortaya çıkmakta, hemostaz ile ameliyat bölgesinin sınırlanmasıyla kontrol edilmektedir.

Konjonktiva ve skleraya yapılan kesi bağ dokusu ve damarlarda hasar oluşturmaktadır. Böylece yara iyileşmesinin başlangıç fazı olan enflamatuar faz başlamaktadır. Damar duvarı hasarı, vasküler kaçağın artmasına neden olabilen çeşitli hormonal faktörlerin salınımını uyarmaktadır (54, 55). Bunlardan histamin damar duvarı geçirgenliğini artıran vasküler endotelial hücrelerdeki ayrılma ve kontraksiyona neden olmaktadır (55). Serotonin ise arteriollerini dilate etmektedir (54, 55). Bunun dışında lökotrienler ve prostaglandinler de etki eden hormonal

faktörlerdendir. Plazma proteinlerinin subkonjonktival aralığa kaçağı damar geçirgenliğini daha da arttırmaktadır (56).

Plazma proteinleri çeşitli doku faktörlerinin açığa çıkmasından sonra pıhtılaşma kaskadını ve pıhtılaşma fazını başlatmaktadır. Subkonjonktival kanama, ek pıhtılaşma faktörleri ve plateletler de iştirak etmektedir (55). Trombositler yara içine hücre göçünü hızlandırarak ve plateletlerden derive büyüme faktörleri (PDGF) nin salınımıyla erken yara iyileşmesini etkilemektedir. Ayrıca PDGF fibroblastlar üzerine etki eden proliferasyonu hızlandırıcı ve direkt kemotaktik bir faktördür (55,56). Fibrin, fibronektin ve bu bölgede hapsolmuş kırmızı kan hücrelerinin kombinasyonu olan pıhtı, enflamatuar hücrelerin ve fibroblastların yara yerine hareketini kolaylaştırmaktadır. Pıhtılaşma aşaması fibrin oluşumunu önleyen heparin ve doku plazminojen aktivatörü ile kontrol edilebilmektedir (4).

Yeni açılan fistülden gelen humor aköz iyileşme cevabına etki etmektedir. Aközün fibroblastlar üzerine in vivo ve invitro olarak inhibe edici etkisi olduğu bilinmektedir. Normalde aköz humor doku kültüründeki konjonktival fibroblastların çoğalmasını yavaşlatmaktadır. Bu, aköz içerisinde fibroblast proliferasyonunu inhibe eden bir faktörün olabileceğini düşündürmektedir (57). Aköz içerisinde yüksek oranda bulunan askorbik asit tenon kapsülünün fibroblastlarına toksiktir, ancak postoperatif dönemdeki aköz veya %20'lik dehidrate edilmiş embriyo materyali ile karışık olan aköz ise fibroblastların proliferasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca aközün oküler fibroblastlar üzerine kemoatraktif aktivitesi mevcuttur. Bu aktivite önceden glokom cerrahisi geçirmiş gözlerde daha fazla olmaktadır (57). Kan-aköz bariyerinin yıkılması sonucu aköze çeşitli büyüme faktörleri geçmekte ve aközün yara yerine filtrasyonu bu faktörlerin yara iyileşmesi sürecine katkısı olmaktadır (5).

Polimorf nüveli lökositler yara yerine ilk gelen hücrelerdir. Bunları makrofaj öncü hücreleri olan monositler izlemektedir. Monositlerin kemotaksisi fibronektin, PDGF ve kompleman sistemiyle daha da artmaktadır. Çevre doku ve kan monositlerinden kaynaklanan makrofajlar fibroblast göçü ve proliferasyonunu uyaran faktörleri salmaktadır ve erken yara kapanmasını sağlamaktadır. Yaralanmadan üç gün sonra makrofajlar pik yapmakta ve beşinci günde azalmaya başlamaktadır (58).

Yara iyileşmesinin bir başka evresi olan fibroblastik evrede kan, yara dudakları, episklere ve konjonktiva altı dokulardaki mezenkimal hücrelerden

kaynaklanan fibroblastlar cerrahi travmadan üç gün sonra yara yerine gelmeye başlamakta ve fibronektin, serotonin ve prostoglandinler gibi doku hormonları tarafından yara yerine çekilmektedirler (4). Yara iyileşmesinin beşinci gününde fibroblastlar yara yerindeki baskın hücresel komponent haline gelmektedir. Fibroblastlardan glikozaminoglikan, fibronektin ve kollajeni oluşturacak olan tropokollagen sentezlenmektedir (58). Kollagen yara matriksinin en önemli bileşeni olup filtran cerrahinin başarısızlığının önde gelen sebeplerindedir. Blep yetmezliği olan gözlerin histopatolojik incelemesinde, fibroblastların stoplazmalarının endoplazmik retikulumdan zengin ve sisternalarının geniş olduğu gözlenmiştir. Fibroblastların yara yerine gelmesinden hemen sonra anjiogenezis başlamaktadır. Vasküler endotel hücreleri uzayarak hücresel lümen, daha sonra da kapiller ağ oluşturmaktadır. Bu kapillerler fibroblastlar için ilave kaynak sağlamak ve daha fazla kollagen sentezi olmaktadır. Bu kollagen desteği yeni damarların daha da büyümesini sağlayarak yara dudakları ince vasküler yapılarla köprülenmektedir (6).

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

Yara iyileşmesinin son fazı olan yeniden şekillenme aşaması fibroblastik fazda başlayarak 2-3 ay boyunca devam etmekte ve bu aşamada fonksiyonel filtran bleb oluşmaktadır. Damarların sayısı ve çaplarının azalması ile subkonjonktival skar gelişmektedir. Fibroblastlar ve kollagen, korneaskleral lamellere paralel olarak yerleşmektedir. Aralıklı olarak yapılan dijital masajın kollajenin episkleral kanallardaki sıvı akımına paralel yerleşmesini sağladığı ve yeniden şekillenme aşamasını etkilediği düşünülmektedir (4, 6). Filtran bleb oluşumu postoperatif ikinci haftada kontraksiyon ve yeniden şekillenme aşamasında başlayıp yıllarca sürebilmektedir. Aktif filtran bleb yumuşak, kabarık, ince duvarlı; kistik olanı ise vasküler yapıları azalmış olarak görülür. Konjonktival mikrokistler başarılı filtran cerrahinin karakteristik özelliğidir. Başarısız bleb vaskülarize, kalın ve opak görünümlüdür (6). Yara iyileşmesi ve skar oluşumu süreci değişik noktalardan

yönlendirilebilmesine rağmen skar oluşumunu önlemede daha çok skarizasyon sürecinin en önemli hücreleri olan fibroblastlar üzerine yoğunlaşmıştır. Filtrasyon cerrahisi sıklıkla hücre dışı matriksin özellikle kollagenin yapımı nedeniyle başarısızlıkla sonuçlandığından fibroblast fonksiyonunun inhibisyonu yara iyileşmesinin kontrolünde önemli bir faktördür (4, 6)

#### **1. 2. 4. 1. Yara İyileşmesinde Etkili Mediatörler:**

Büyüme faktörleri birçok hücre tarafından salgılanan, hücre çoğalmasını, göçünü ve hayatının devamını uyarın, bazı durumlarda ise bunları engelleyen peptidlerdir. Hareketlerini otokrin, jukstakrin veya en yaygın biçimde parakrin mekanizmalarla gerçekleştirirler. Karşlarına gelen hücre yüzey reseptörleri tirozin kinaz veya G proteiniyle eşleşen transmembran glikoproteinleridir. İlgili reseptörlere bağlanan büyüme faktörleri deoksi ribonükleik asit (DNA) sentezinin sentez fazını uyarır ve ardından hücre çoğalması gerçekleşir (59). Göz, birçok growth faktör için hedef doku konumundadır: Epidermal growth faktör (EGF), Platelet-derived growth faktör (PDGF), İnsulin-like growth faktör (IGF), Transforming growth faktör (TGF)  $-\alpha$  ve  $-\beta$ , Fibroblast growth faktör (FGF) bunların başlıcalarıdır (60).

#### **1. 2. 4. 1. 1. Epidermal Growth Faktör:**

EGF epitel hücreleri için potent bir mitojen olan, 6 kilodalton ağırlığında kompakt bir polipeptittir. EGF reseptörü 175.000 dalton ağırlığında bir membran glikoproteinidir ve konjonktiva epitelinde, tenon kapsülü epitelinde, kornea epitel ve endotelinde, irisin pigment epitelinde ve lens epitelinde mevcuttur. Reseptörde EGF'nin yüksek ve düşük afinite ile bağlandığı bölgeler vardır. EGF'nin reseptörüne bağlanması tirozin kinazı aktive eder, fibronektin, hyaluronik asit gibi ekstraselüler matriks (ECM) moleküllerinin salgılanmasına ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerin çoğalmasına neden olan DNA sentezini uyarır. Reseptör fosforilasyonu, hücre göçüne yardımcı olan, hücre iskeletindeki aktinin yeniden düzenlenmesini de sağlar (61). Lakrimal bezdeki ve gözyaşındaki EGF'nin de kornea epiteline etkileri olmaktadır (62). EGF normal kornea epitel kalınlığının devam ettirilmesinde de önemlidir. Stromada timidin alınmasını artırır, fibroblastlarda mitoz ve migrasyonu aktive eder, aktive fibroblastların insizyon yerinde çoğalmasını sağlayacak kemotaksisten sorumludur. Epitel ve stromal iyileşmeye olan etkileri ile gerginliğe karşı yara direncini artırır, ayrıca endotel proliferasyonuna da yol açar (63).

#### **1. 2. 4. 1. 2. Fibroblast Growth Faktör:**

FGF ailesi ortalama 18 kilodalton ağırlığında olan, 20 kadar heparin bağlayan, birçok dokuda çoğalma, farklılaşma, göç, ekstraselüler matriks depolanması ve anjiogenez gibi olayları düzenleyen protein grubudur. Parçalanmadan korunmak için düşük afiniteli heparan sülfat proteoglikanlarına tutunurlar ve hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanırlar (64). Asidik FGF, konjonktiva, tenon dokusu, Bowman zarı ve Descemet membranlarında, endotel hücrelerinde, daha az oranda ise epitelde tespit edilmiştir. Lakrimal bez tarafından da salınan bu faktörün, epitel hücrelerinde hem parakrin hem de otokrin etkileri vardır. Asidik ve bazik FGF epitel, endotel ve stroma hücrelerinde mitojeniktir (65). Bazik FGF, fibroblastlarda DNA sentezini, yara gerginliğine direncini ve endotel hücrelerinde mitotik hızı artırır (60).

#### **1. 2. 4. 1. 3. Transforming Growth Faktör Alfa:**

Fare embriyosunda TGF- $\alpha$  sentezi engellenerek yapılan deneylerde göz kapağı gelişim bozukluğu, mikroftalmi, yüzeysel opasiteler, göz kapağı ve ön segment disgenезisi, korneal enflamasyon ve skar oluşumu, lense ve retinaya ait defektler gözlenmiştir. Transforming growth faktör- $\alpha$ , EGF gibi gözyaşında bulunur ve olası kaynak yine lakrimal bezlerdir. Ek olarak epitel hücreleri TGF- $\alpha$ , TGF $\alpha$  mRNA'sı ve proteinini içerirler. Bu durum EGF ve TGF- $\alpha$  üreten epitel hücrelerinin otokrin mekanizmayla normal sikluslarını devam ettirdiklerini düşündürmektedir. Endotel hasarında aköz humörde TGF- $\alpha$  konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (60).

#### **1. 2. 4. 1. 4. Transforming Growth Faktör Beta:**

TGF- $\beta$  ailesi TGF- $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3'den oluşan yaklaşık 25 kilodalton ağırlığında ve birçok doku tarafından üretilen polipeptidlerdir. TGF- $\beta$  dimerik, inaktif biçimde salgılanır ve latent growth faktör havuzu oluşturmak üzere ekstraselüler matrikse bağlanır ve ekstraselüler veya membrana bağlı enzimlerle aktif hale getirilir (66). TGF- $\beta$  ekstraselüler matriks aktivasyonu ve üretimi, hücre büyüme ve farklılaşması gibi cevaplara neden olur (67). TGF- $\beta$ 'nın genel olarak epitel, endotel hücreleri, lökositlerin büyümesini engellediği ve fibroblast üretimini uyardığı kabul edilmektedir (68). TGF- $\beta$ 'nın epitelden stromaya salgılanması ve gözyaşında üretimi stromal hücrelerde çoğalma ve göçe neden olur. TGF- $\beta$ 'nın enflamasyon odağına fibroblast, monosit ve makrofajları çekme özelliği de vardır (69). Bunların



dışında İL-1, İL-6, TNF- $\alpha$  epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler (66). Tavşanlarda korneal insizyonlarda gerilmeye karşı yara direncini artırıcı etki gösterir. Bu etkisini insizyon yerinde kemotaksis ile fibroblast sayısını artırarak gerçekleştirir. Ayrıca matriks metalloproteaz (MMP) sentezini azaltması ve metalloproteinaz doku inhibitörü sentezini artırması da olasıdır (67).

#### **1. 2. 4. 1. 5. Hepatosit Growth Faktör:**

HGF yaklaşık 90 kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir. Mezenşimal kökenli hücrelerden salgılanır ve travma, enflamatuvar uyarılar ve koagülasyon kaskadındaki proteazlarla aktif hale gelir. HGF reseptörü tirozin kinaz özelliği taşır. HGF reseptörü en yoğun olarak epitel hücrelerinde bulunur; ancak HGF klasik parakrin etki ile fibroblastlardan üretilerek epitel hücrelerine etki eder (70). HGF hücre göçünü uyarır, stroma fibroblastlarına etkisi minimaldir (71).

#### **1. 2. 4. 1. 6. Platelet Derived Growth Faktör:**

PDGF sistein bağlı, 35 kilodalton ağırlığında, A ve B zincirlerinden oluşmuş dimer yapısındadır (59). Bu faktör'ün -AA, -AB, -BB izomerleri vardır ve reseptörü heterodimerik ve monomerik formlarda bulunur (66). PDGF'nin reseptörüne bağlanması mitojenik etkileri indükler (59). PDGF reseptörleri fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde bulunur. PDGF-BB proteini epitel hücrelerinde üretilir ve en yüksek miktarda bazal membrana bağlanır (69). Endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü PDGF-BB ile uyarılır. Fibronektin varlığında PDGF-AA ve -BB epitel hücrelerinin kemotaksisini uyarmaktadır (66). PDGF aköz hümörde eser miktarda bulunur ve fibroblastların TGF- $\beta$ 'ya olan çoğalma cevabını artırır (72).

### **1. 2. 5. GLOKOM CERRAHİSİNDE YARA İYİLEŞMESİ MODÜLASYONU**

Glokom cerrahisi sonrasında yara iyileşmesi sürecine müdahale etmede kullanılabilecek çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Aşağıda belirtilen yöntemlerden ilk ikisi, filtrasyon cerrahisi yapılan tüm hastalarda klasik olarak uygulanan yöntemlerdir; üçüncüsü ise başarı şansı düşük cerrahi grubuna saklanması gereken modifikasyonlardan oluşur.

### **1. 2. 5. 1. Cerrahi teknikle ilgili değişiklikler:**

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

a) Konjonktiva, episklara ve irise minimal travma ile pıhtı oluşumuna yol açabilecek plazma proteinlerinin sızması azaltılır ki bunun için dişli forseps yerine daha az travmatizan olan çizgili forseps ve daha az doku nekrozu yapan bipolar diatermi kullanılmalıdır.

b) Operasyon sırasında göz içine kanama önlenmelidir. Bunun için siliyer cisme travmayı önlemek amacıyla konjonktival flep diseksiyonu öne doğru devam etmeli ve ön limbusa kadar gelmelidir. Trabekülektomi flebi ise periferik korneaya kadar uzanmalıdır.

c) Yara yerine iris inkarserasyonunun önlenmesi için iridektomi bazal yapılmalı, iris kökü ve siliyer cisimden kanama olması önlenmelidir.

d) İç sklerostominin yeri mümkün olduğu kadar fazla ayrılmalıdır. Bu şekilde aköz fistül yerinden kolayca çıkabilir (57).

### **1. 2. 5. 2. Doku bütünlüğünün korunması ve yara iyileşmesi cevabının geciktirilmesi amacıyla kullanılan ilaçlar:**

a) **Steroidler:** Antienflamatuar etkilerinin yanısıra yara iyileşmesini inhibe edici etkileri nedeni ile de kullanılmaktadır. Topikal steroidlerin bleb skarlaşmasını kısmen azaltarak GFC'nin başarısını arttırdıkları bilinmektedir (73). Ancak steroidler yüksek risk gruplarında yetersiz kalmaktadır. Kortikosteroidler ve nonsteroid antienflamatuarlar doku kültürlerinde fibroblast çoğalmasını inhibe edip filtrasyon cerrahisinin başarısını arttırmakta ve cerrahi sonrası enflamatuar cevabı baskılamaktadır. Steroidler fosfolipaz A'yı inhibe ederek araşidonik asid sentezini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolunu inhibe ederek de enflamatuar mediyatörlerin sentezini önlemektedir. Ayrıca granülosit ve mast hücrelerinden proteolitik enzim salınımını engellemektedir. Ameliyat öncesi ve sonrası kullanımları skar oluşumunu geciktirmektedir. Kortikosteroidlerin bleb oluşumu ve GİB'i düşürücü etkileri yakın zamanlarda gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan başlıca steroidler deksametazon, prednizolon ve triamnisolondur. Kötü prognozlu gözlerde ameliyat öncesi subkonjonktival triamsinolon önerilmiştir ve yapılan bir çalışmada neovasküler glokomlu 12 gözün hepsinde ameliyattan bir hafta önce subkonjonktival olarak

uygulanan steroidle GİB'in düştüğü, tüm olgularda bleb oluşumu, kabarıklık, relatif avaskülarite ve diffüz subepitelyal mikrokistlerin görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca steroidlerin fibroblastlar üzerine öldürücü etkileri ve bağ dokusunun makrofajlarla lizisi söz konusudur (74). Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarından sonra intraoküler basınçta artış, katarakt ve viral korneal hastalıklara yatkınlık gözlenebilmektedir.

b) Atropin farmakolojik olarak vasküler bütünlüğün artırılması ve plazma proteinlerinin eksüdasyonunun azaltılması ve ayrıca kan aköz bariyerinin geçirgenliğinin normale döndürülmesi amacıyla kullanılabilir. Bunun dışında, miyotik tedavisinin kesilmesi de geçirgenliği normale döndürmektedir.

c) Fibroblastların yara yerine gelişi, göçü ve çoğalmasının engellenmesi için çeşitli ilaçlar kullanılabilir ( kolşisin, sitokalazin-b, nokodazol, vinkristin, vinblastin).

d) Kollagen ve diğer matriks maddelerinin fibroblastlar tarafından sentezinin önlenmesi amacıyla kollagen çapraz bağlarına etkiyen bir takım ilaçlar (beta aminopropionitril, D-penisilamin) uygulanabilir (57).

### **1. 2. 5. 3. Antimetabolit ve antifibrotik ajanlar:**

a) **5-Fluorourasil:** Filtran cerrahide ilk olarak 1984'de Heuer tarafından 5-FU antimetabolit aktiviteli bir pirimidin analogudur. Hücre siklusunda S ve G2 fazına spesifik olduğundan çoğalan hücrelere çoğalmayanlara göre daha toksiktir. Fistülizan cerrahideki etkisi filtran bleb, episklere ve tenon kapsülündeki hızla artan fibroblastlarda belirgin olup 5-FU kullanımı ile fibroblast çoğalması ve dolayısıyla skar oluşumu inhibe edilmektedir (4, 7, 55). İlaç cerrahi sonrası subkonjonktival 5 mg enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıca 25-50 mg/ml konsantrasyonunda 5 dakika intraoperatif uygulaması da mevcuttur (55). Ancak yarışmalı inhibitör olduğu için düşük konsantrasyonda etkisi geçicidir, bu nedenle çok sayıda enjeksiyon gerekmektedir. İlk uygulamalarda cerrahi sonrası 1. hafta, günde iki ve 2. hafta günde tek enjeksiyon önerilmekteydi. Günümüzde ise enjeksiyon sayısı klinik seyre göre ayarlanmakta; cerrahi sonrası ilk 10 gün günde tek enjeksiyon önerilmektedir (7, 55). 5-FU uygulamasının, punktat korneal epitelyopati, korneada epitel defekti, ülser, skar ve perforasyon, enjeksiyon bölgesinde konjonktiva defekti, subkonjonktival kanama, orbita çevresi ödem, kontakt dermatit, geç bleb sızıntısı, koroid efüzyonu, striyat melanokeratozis, suprakoroidal hemoraji gibi

komplifikasyonları vardır (75). Blebe bağı geç dönem endoftalmi insidansı yüksektir (76, 77). Ayrıca ilacın lokal yan etkileri fazla ve enjeksiyonları ağırlıdır. Ancak cerrahi sonrası hipotoni riski yüksek olgularda tercih edilebilir (4, 78).

b) **Mitomisin-C**: MMC 1956 yılında Hata ve ark. tarafından *Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen, antibiyotik yapısında olan sitosidal bir antitümöral ajandır. DNA ile çapraz bağlar yaparak DNA sentezini bozmakta ve mitozu S fazında durdurmaktadır (79). MMC GFC'de başarıyı artırmak amacıyla ilk olarak 1983 yılında Chen tarafından kullanılmıştır (80).MMC, GFC'de kullanıldığında fibroblastları öldürmekte ve proliferasyonlarını önlemektedir; sonuçta filtrasyon bölgesindeki skarlaşmayı azaltmaktadır (81). Yamamoto MMC'nin doku kültürlerinde tavşan konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiğini ve inhibitör etkinin doz ve süreye bağımlı olduğunu belirlemişlerdir (82). MMC uygulanmış trabekülektomili maymunların gözlerinin histopatolojik incelemesinde tüm gözlerde bleb alanının asellüler veya hiposellüler olduğu gösterilmiştir (83).

MMC, 5-FU'dan yaklaşık 100 kez daha güçlü bir ajandır (84). En çok tercih edilen uygulama şekli 0.1-0.5 mg/ml MMC solüsyonunun konjonktival flep altına 1-5 dakika süre ile ve bir sponç yardımıyla uygulamasıdır. Skleraya uygulanan MMC, komşu siliyer cisim epiteline toksiktir ve bu etki flep altına ilaç uygulananlarda daha fazladır. Siliokoroidal dekolman sıklığı da flep altına MMC uygulanan grupta daha fazladır. Her iki uygulama tipinde başarı benzerdir ancak fleb üstüne uygulama daha emniyetlidir (7). MMC'nin ameliyat sırasında GFC bölgesine lokal olarak uygulanması tercih edilmektedir. Sürenin bitiminde ön kamaranın MMC ile kontaminasyon ihtimalini en aza indirmek için kesi yeri ve konjonktival kese serumla iyice yıkanmalıdır. MMC'nin lokal uygulanması sonucu ciddi bir oküler toksisite ile karşılaşılması bildirilmiştir (85, 86). Palmer, skleral flep altına beş dakika süre ile 0.2 mg/ml MMC uyguladığı 33 yüksek riskli hastada ortalama 15.6 aylık takip sonrasında %84'lük başarı elde etmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlememiştir (85). Skuta ve ark. cerrahi prognozunun zayıf olacağı beklenen olgularda MMC ile 5-FU'ü karşılaştırmış ve 6 aylık takip periyodu sonrasında MMC grubunda GİB'de daha fazla düşme olduğunu ve 5-FU grubunda karşılaşılan korneal epitelyal toksisitenin MMC grubunda hiç görülmediğini bildirmişlerdir (86).

MMC uygulanan olgularda GFC'nin başarı ve emniyeti için mutlaka limbus

tabanlı konjonktival flep hazırlanmalıdır. Aşırı hipotoni veya yara yerinden sızıntı olasılığına karşı skleral flep ve tenon normalden daha dikkatli ve güvenli olarak sütüre edilmelidir (85). MMC uygulanan ve başarı kaydedilen olgularda blebin görünümü tipik olarak büyük, kabarık ve avaskülerdir. MMC uygulanması sonrası histopatolojik değişiklikler; fibroblastlarda nekroz, atrofi ve azalma, sklera alt tabakalarındaki hücrelerde dejenerasyonla birlikte hücre aktiviteleri, kollagen ve ara madde yapısında korunma, sklera orta tabakalarında hücre inaktivasyon ve kollagende disorganizasyon, sklera yüzeyinde fibriller, ara madde ve bunları sentezleyen hücrelerde azalma, kollagen molekülleri arasındaki proteoglikan çapraz bağlarında kayıp şeklindedir ve intraoküler basınçtaki düşmenin mekanizmasından skleral değişiklikler sorumludur (4, 7, 87).

MMC'nin komplikasyonları, operasyon esnasında kornea ve konjonktivaya temasla doku hasarı ve nekroz, ön kamaraya sızıntı olursa endotelde toksik etki, uzun süre uygulamada toksisitede artış, korneal ülser, epitele toksik etki, siliyer cisim toksisitesi ile hipotoni, koroid dekolmanı, fundusta fold oluşumu, blebte sızıntı, skleral incelmeye-perforasyon ve endoftalmidir (78, 88, 89, 90)

c) Diğer antimetabolitler ( Daunorubisin, bleomisin, mitramisin, doksorubisin, vinkristin, vinblastin)

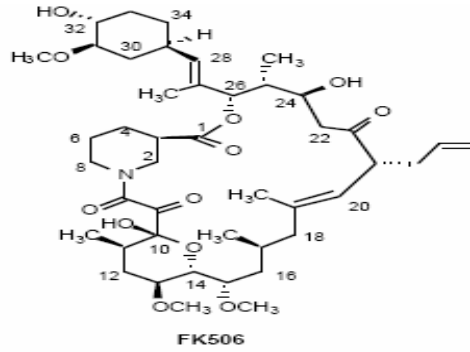
d) **Büyüme faktörü inhibitörleri (Oktreotid):** Somatostatinin dokularda proliferasyonunu, migrasyonunu ve fibrozis oluşumunu engellediği bildirilmiştir (8, 91-94). Somatostatinin büyüme hormonunun salgılanmasını regüle etmekten başka ön hipofizden troliropin, prolaktin ve daha az derecede de adrenokortikotropin salgılanmasını engellediği saptanmıştır (95). Somatostatinin yarılanma ömrü kısa olduğundan stabil ve güçlü bir forma dönüştürülmesi 1982'de Bauer ve ark tarafından başarılmış ve uzun etkili, metabolik yıkıma dirençli sentetik analog olan oktreotid geliştirilmiştir (95). İlacın antiproliferatif etkisi in vitro ve in vivo şartlarda birçok hücre tipinde saptanmıştır (10). Somatostatin büyüme faktörlerinin inaktivasyonunu sağlayan tirozin fosfataz enziminin aktivasyonunu sağlayarak büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe etmektedir (96, 97). Büyüme faktörleri doku tamiri ve idamesi gibi fizyolojik olaylarda rol oynamaktadır (98). Oktreotidin büyüme faktörlerine olan etkisinden başka nöroendokrin tümörlerde ve özellikle de akromegalide, hipofizer karsinoid tümörlerde antitümör etkinliği gösterilmiştir (99).

Okterotidin ayrıca hipertrofik kardiyomyopatililerde sol ventrikül kitle artışını geriletmediği görülmüştür (100). Somatostatin, gastrointestinal sistemde ve pankreasta, endokrin ve sinir hücreleri tarafından sentezlenip salgılandığında nörokrin, parakrin ve otokrin yollarla glandüler salgılanmayı, sinir iletimini, düz kas kontraktilitesini ve besinlerin emilimini engellemektedir (93). İlacın lokal veya sistemik olarak uygulanmasında ise yara iyileşmesini, yeni damar oluşumunu ve fibrozisi engellediği bildirilmektedir (8,9, 100). Somatostatinin etkileri spesifik hücre reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Tüm somatostatin reseptörleri guanin bağlayıcı proteinin de dahil olduğu bir eşleşme mekanizması ile adenilat siklaza fonksiyonel olarak bağlıdır ve potasyum kanalları aktive ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları inhibe olmaktadır (94). Somatostatinin beş ayrı reseptör alt tipi mevcuttur ve ilaç somatostatin-5 reseptörü ile ve muhtemelen hücre içi kalsiyum metabolizmasını etkileyerek farklı bir mekanizmayla hücre proliferasyonunu engellemektedir (101). Oktreotid aynı zamanda IGF-1 ile uyarılmış DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu cAMP den bağımsız bir yolla engellemektedir. Sonuçta somatostatin bazı dokularda hem santral olarak büyüme hormonunun salınımını, hem periferik olarak IGF-1 aktivitesini engellemekte ve direkt olarak en az üç farklı hücre içi sinyal iletimini etkileyerek hücre proliferasyonunu ve sekresyonunu düzenlemektedir. Klinik kullanıma ilk sunulan somatostatin olan oktreotid, somatostatine göre büyüme hormonu, glukagon ve insülin salınımını daha güçlü engellemekte ve cilt altı uygulamayı takiben plazma yarı ömrü iki saat olmaktadır (101). Oktreotidin antiproliferatif etkisi insülin-benzeri büyüme faktörü-bağlayıcı proteinin (IGFBP) uyarımıyla olabilir (102). Glokomatöz gözlerde aköz içindeki artmış TGF- $\beta$  seviyeleri ve in vivo ve in vitro olarak anti TGF- $\beta$  antikörlerinin skarlaşmayı önleyen bir etki sağlaması ilacın glokom cerrahisinde kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır (11, 103). Akyol ve ark. nın yaptığı çalışmada oktreotidin yara iyileşmesini kortikosteroidler ve mitomisine benzer şekilde azalttığı bildirilmiştir (104).

Oktreotidin kabul edilmiş endikasyonları; büyüme hormonu, troitropin ve adrenokortikotropin salgılayan ve/veya cerrahi sonrası tekrarlayan pitüiter adenomlar, pankreatik ada hücreli tümörler, metastatik karsinoid tümörlerdir (100, 101, 105). Relatif endikasyonları arasında akut özafagus varis kanaması, pankreatik ve enterik fistüller, elektif pankreas cerrahisi sonrası komplikasyonların

engellenmesi, sekretuar ve AIDS ile ilişkili diyare ve Tip I proliferatif diyabetik retinopati (91, 101) sayılmaktadır. İlaç ayrıca nöroendokrin tümörler, adenokarsinomlarda, üst gastrointestinal sistem kanamalarında ve kanserlilerde ağrının tedavisinde etkilidir (106, 107). Somatostatinin bilinen yan etkileri, gastrointestinal semptomlar, kronik aktif gastrit, Vit B12 supresyonu, safra taşı oluşumu, allerjik dermatit, akut hepatit ve vücut ağırlığında minimal azalmadır (100, 105, 107, 108).

**e) Takrolimus:** Takrolimus (FK506, Prograf®) makrolid grubu bir laktondur. İlk defa 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis*'in fermantasyon ürünü olarak tespit edilmiştir. Siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibitörleri olarak adlandırılan güçlü immunosupresif ajanlardır. Takrolimusun kimyasal formülü  $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$  dur (Şekil 1).



**Şekil 1:** Takrolimusun kimyasal formülü.

Siklosporin gibi takrolimusun emilimi de büyük ölçüde değişken olduğundan kan konsantrasyonları çeşitlilik gösterebilir ve biyoyararlanımı %5-67 arasında (ortalama %29) değişir (109). Pediyatrik hastalarda klirensi fazla olduğu için daha yüksek dozlar gerekebilir (110). Takrolimus, barsaktan emilimi takiben kana geçtikten sonra öncelikli olarak albumin gibi plazma proteinlerine bağlanır, eritrositler ve lenfositlerde dağılır. Bu nedenle kan konsantrasyonu plazmadan 10-30 kat daha yüksektir. Takrolimus atılmadan önce neredeyse tamamen metabolize edilir. Siklosporin gibi takrolimusda temel olarak CYP3A4 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Ana metabolizma yolları demetilasyon ve hidroksilasyondur (111). Ana metabolizma ürünü olan 31-O-demetil-takrolimus immunosupresif etkiye sahiptir. İlacın kan dozunun sadece % 1'i böbreklerden, büyük kısmı ve metabolitleri feçesle atılır (112).

Takrolimus esas olarak T hücrelerinin aktivasyonu ile etkileşime girerek immünsupresif etkisini gösterir ve T hücrelerine girdikten sonra FK506 binding proteine bağlanır. Bu kompleks kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Kalsinörin fosfataz T hücrelerinin nükleer faktörünün aktivasyonunda görev alır. T hücrelerinin nükleer faktörü, T hücrelerinden sitokin üretilmesi için gerekli transkripsiyon faktörüdür ve kalsinörin takrolimus tarafından bloke edilmesi İL-2,-3,-4,-5, İnterferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GMCSF, İL-2 ve -7 gibi T hücresi kaynaklı sitokinlerin üretimini tamamen durmasına neden olur (113).

CYP3A4 enzim sisteminin aktivitesini azaltan ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, eritromisin, diltiazem, verapamil, danazol, metilprednizolon takrolimus konsantrasyonunda artışa neden olur. Aksine CYP3A4 aktivitesini arttıran fenobarbital, alüminyum hidroksit, deksametazon, rifampin ve sodyum bikarbonat takrolimus konsantrasyonunu azaltır (114). Siklosporin ve takrolimusun ilaç etkileşimleri benzerdir. Siklosporin A ve takrolimusun, sinovial fibroblastlarda temel ve TGF- $\beta$ 'nın indüklediği VEGF üretimini protein ve mRNA seviyesinde inhibe ettiği bulunmuştur (115).

Takrolimus tedavisi alanlarda nefrotoksisite, nörotoksisite, kardiyomiyopati, anemi, kronik diare, diabet, allerjik reaksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyonlar bildirilmiştir. Siklosporine göre hiperkolesterolemi ve hipertansiyon daha az görülür; ancak gingival hiperplazi ve hirsutizm rapor edilmemiştir (116).

Takrolimus esas olarak karaciğer ve böbrek gibi solit organ transplantasyonlarında immünosüpresan ajan olarak kullanılmaktadır ve özellikle steroide dirençli red reaksiyonlarında etkilidir (117). Bleomisin indüklediği akciğer fibrozisinde çok güçlü antifibrotik etkisi ortaya konmuştur (118). Bu etkisini fibroblastlardaki TGF- $\beta$ 'nın indüklediği kollajen sentezini inhibe ederek gösterir. Takrolimusun fokal ve yaygın iskemide nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (119). Takrolimusun tedaviye dirençli romatoid artrit de etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (120). Atopik dermatitte takrolimus kremin kullanımı onaylanmıştır (121). Lokalize pemfigus hastalarında topikal olarak kullanılmış ve antiskatrizan etkisi gösterilmiştir (122).

**f) Amnion zarı transplantasyonu:** Memeli embriyosu ekstraembriyonik dokulardan köken alan sıvı dolu bir kese içinde bulunmaktadır. Miyadında



hamilelikte f3tal membranlar iki ana tabakadan oluşmaktadır. Korion, dıştaki tabaka olup maternal h3crelerle temastadır ve kesenin dış g3r3n3ř3n3n3 oluşturmaktadır. Bu tabaka vill3sleri olmayan ve mezenkimal dokunun sıkıştırılmış trofoblastik dokusunu içeren bir tabakadır (150). Amnion zarı, iteki tabaka olup b3y3k miktarlarda kollagen içeren mezenkimin altında uzanan tabakaya sıkıca yapışmış olan, ektodermden derive tek katlı kolumnar h3cre tabakasından oluşmaktadır. Amniyon zarı amnion sıvısı ile temastadır (150). Amniyon h3crelerin apikal y3zeyi çok sayıda mikrovill3s içermektedir. Tabanda h3cre çıkıntıları veya pediseller podosit şeklinde bazal membranın içine uzamaktadır. Bazal h3cre prosesleri bazal membrana hemidesmozomlarla yapışmıştır. Bazal membran substansı, kısmen amorf, kısmen mikrofibrilerdir. Stoplazma çok sayıda pinositik vezik3ller, sisternal endoplazmik retikulum içeren bol sayıda organeller ve golgi aperiından oluşmaktadır. N3kleusun n3kleer membranın yaptığı çentiklerle çok d3zensiz bir konfigrasyonu vardır. N3kleolus çok geniştir ve n3kleoler aktiviteyi destekleyen homojenitededir. Epite lin ultrastr3kt3r3 amniyonun 3zelleşmiş fonksiyonları olduğunu desteklemektedir. Bu epitel, epitelium 3rt3s3 olarak, aktif bir sekretuar epitelium olarak, yoğun intrasell3ler ve transsell3ler transport için 3zelleşmiştir (150). Bazal membran, epitel h3crelerinin migrasyonunu kolaylaştırmakta, bazal epitelyal h3crelerin adezyonunu kuvvetlendirmekte, epitel diferansiyasyonunu kolaylaştırmakta ve epitelyal apoptozisi 3nlemektedir (151). Transplante edilmiş bazal membran sağlayan amniyon zarı, epitelizasyonun kolaylaştırılması için sağlıklı ve uygun bir madde olarak etki g3stermektedir. Ayrıca amniyon zarı FGF-β, HGF ve TGF-β gibi epitelizasyonu uyara bilen esitli b3y3me fakt3rleri 3retmektedir. (125). Amniyon zarının antifibrotik etkisinin bir kaç fakt3rle ilgisi vardır. Yara iyileşmesinde fibroblastik aktivasyondan sorumlu olan TGF-β sinyalinin azalmasını ind3klediği g3sterilmiştir (126). Doku, cerrahi planlama veya diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için yeterli zamanı sağlayacak olan bir kaç ay s3resince -80°C de saklanabilir; ancak kriyoprezervasyonunun b3y3me fakt3rlerinde azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (125). Dokunun postoperatif enfeksiyon riskini azaltan antimikrobiyal 3zelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır (127). Amnion zarının antifibrotik aktivitesi (126) ve h3cre migrasyonunu ve b3y3mesini kolaylaştıran aktivitesi ortaya konulmuştur.

GFC'den sonraki bleb kaçakları hipotoni, sığ ön kamara ve koroid dekolmanı ile birlikte olabilmekte, bleb enfeksiyonu ve takiben endoftalmi riskini artırabilmektedir. Sızdıran bleblerin yönetiminde ise amniyon zarı transplantasyonunun konjonktival ilerletmeye etkili bir alternatif olmadığı bildirilmiştir (128). Amniyon zarı transplantasyonunun önemli bir komplikasyonu olmamakla birlikte birkaç problem ortaya çıkabilir: Zar epitelizasyondan önce ve özellikle transplantasyondan sonraki iki hafta içinde bazı vakalarda eriyebilir. Özellikle yoğun enflamasyonlu vakalarda oküler yüzeyde var olan kollagenazlara bağlı olarak zar nekroze olabilir. Eğer mezenkimal yüzeyi alıcı yüzeye yüzleşmezse, amniyon zarı oküler yüzeye yapışık kalabilir (129). Doku vajinal doğum sırasında alınıp hazırlanmışsa patojenik bakterilerin kontaminasyonu için daha büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle oftalmolojik uygulamalarda kullanılacak amniyon zarının sadece elektif sezeryan doğumundaki plasentalardan sağlanması önerilmektedir (130). Bu bakımdan amniyon zarının temini aşamasında güvenlik kriterleri uygulanmalı, donörden taşıyıcılık riskleri araştırılmalıdır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirildi. Ağırlıkları ortalama 2500-3000 gram olan 35 adet yeni zellanda albino tavşanın tek gözü kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile çalışma gerçekleştirildi.

Tavşanlar her bir grupta 7 denek olacak şekilde randomize beş gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışındaki tavşanların tek gözlerine standart ameliyat hazırlığı, anestezi ve cerrahi teknik uygulandı.

Gruplar:

1.grup (Kontrol grubu): Cerrahi yapılmayan ve herhangi bir tedavi verilmeyen grup.

2.grup (Sham grubu): Trabekülektomi yapılan deneklere hergün serum fizyolojikten 4 damla/gün damlatılan ve 15. günde tek gözleri alınan grup.

3.grup (MMC grubu): Trabekülektomi yapılan deneklere cerrahi esnasında 0,4 mg/ml 3 dakika mitomisin-C uygulanan ve 15. günde tek gözleri alınan grup.

4.grup (Oktreotid grubu): Trabekülektomi yapılan deneklere octreotid 10 µgr/ml her gün 3 damla/gün damlatılan ve 15. günde tek gözleri alınan grup.

5.grup (Takrolimus grubu): Trabekülektomi yapılan deneklere 0,3 mg/ml takrolimus solüsyonundan her gün 4 damla/gün damlatılan ve 15. günde tek gözleri alınan grup (131).

### 2. 1. Anestezi Tekniği:

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramusküler 50 miligram/kilogram ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile 6 miligram/kilogram ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı. İşlem öncesi deneklerin gözlerine % 0.5'lik proparakain hidroklorid damla (Alcaine, Alcon, Türkiye) damlatıldı.

### 2. 2. Cerrahi Teknik:

Denekler anestezi uygulandıktan sonra ameliyat masasına alındı. Göz çevresi % 10'luk povidon iyod ile silindi, üzeri steril örtü ile örtüldü ve uygun bleferosta

yerleştirildi. Cerrahi işlem operasyon mikroskobu (Zeiss Opmi MDO, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Operasyon sahasının iyi açığa çıkarılması ve globun korunması için saat 12.00 hizasından 8/0 vikril sütür ile limbustan yaklaşık bir mm uzaklıkta 2/3 kalınlıkta korneal traksiyon sütürü geçilerek globun aşağıya rotasyonu sağlandı. Limbus tabanlı konjonktival flep için maksimum superior kadran ekspozisyonu sağlanarak üst limbusun yaklaşık 10-12 mm gerisinden saat 12:00 hizasından 30 G iğne ile 2-3 ml irrigasyon sıvısı verilerek konjonktiva şişirildi ve böylece konjonktiva ve tenon kapsülünün episkleradan ayrılması sağlandı. Künt uçlu wescott makası ile konjonktiva ve tenon fornikse paralel olarak limbusun 5-6 mm gerisinden 8-10 mm uzunluğunda kesildi. Fazla tenon fibrozis ve filtrasyon başarısızlığına neden olabileceğinden tenon kapsülü künt uçlu forseps ile konjonktival yara kenarı altından tutularak episkleraya doğru insize edildi, rektus kasına temastan kaçınıldı. Konjonktival diseksiyon sırasında wescott makasının künt ucu yarı saydam konjonktivadan izlenerek fazla tenon kapsülü episkleradan eksize edildi. Konjonktival diseksiyona sellüloz sponç ile devam edildi. Konjonktiva superior korneaya doğru retrakte edilerek cerrahi limbusun açığa çıkması sağlandı. Bu esnada dişli alet kullanımından kaçınıldı.

İstenilen miktarda tenon eksizyonu yapıp sağlam bir konjonktival flep hazırlandıktan sonra, skleral flep diseksiyonu için yeterli hemostazın sağlanmasında ve skleral flebin sınırlarının belirlenmesinde ıslak koter kullanıldı. Künt sellüloz sponçla konjonktiva kornea üzerine devrildi. Diseksiyon saat 12:00'e yakın yapılmaya çalışıldı. Flep diseksiyonuna flebin posterior köşesinden başlandı. Köşe diseke edilince diseksiyon trabeküler ağın önüne, korneaya doğru ilerletildi. Diseksiyon limbusa ulaştığında diseksiyon globa paralel olarak devam ettirildi. Limbusun 1 mm gerisinden, 4x4 mm'lik, yaklaşık ½ sklera kalınlığında, dörtgen şekilli, limbus tabanlı skleral flep oluşturuldu. Trabekülektomi bölgesinden ön kamaraya temporal parasentez yapıldı. Skleral fleb kornea üzerine devirildikten sonra 15° bıçakla 2x1 mm'lik korneoskleral blok sınırları belirlendi. Medial ve lateral kenarları 15° bıçakla ön-arka yönde insize edilerek korneoskleral blok tabanından kesilerek çıkarıldı. Bu safhanın ardından, iris bir forseps ile iris köküne yakın bir yerden tutularak açıklıktan dışarı doğru çekildi. Wecker makası ile iridektomi yapıldı. Açıklık lens kapsülünün veya kırmızı refletin direkt

gözlemlenmesi ile kontrol edildi. Dörtgen şekilli skleral fleb köşelerine iki adet 10/0 naylon suture konularak kapatıldı. Limbus tabanlı konjonktival flebin kapatılması yara sızdırmasına karşı iki katlı olarak yapıldı. Tenon kapsülü kapaması için 8/0 vikril, konjonktival kapama için 9/0 vikril monoflaman suture kullanıldı. Kapama sonrası ön kamaraya irrigasyon sıvısı verilerek bleb şişirildi ve yara sızdırmaya karşı kontrol edildi. Sızıntı olmadığı görüldü. Operasyonlar alt nazal bölgeden subkonjonktival gentamisin uygulanmasıyla sona erdirildi.

Grup I trabeküektomi yapılmayıp yara oluşturulmayan kontrol grubu olarak belirlendi. Diğer 4 gruba standart trabeküektomi yapıldı. Grup II (sham grubu) için trabeküektomi sonrası 14 gün boyunca topikal serum fizyolojik (%0.9 NaCl) damlatıldı. Grup III için intraoperatif 0.4 mg/ml konsantrasyonunda MMC emdirilmiş sponç skleral flep altına üç dk. süre ile uygulandı. Uygulamadan sonra bölge irrigasyon solüsyonuyla yıkandı. Ayrıca grup IV için 30 µgr (3x10 mikrogram) oktreotid solüsyonu (Sandostatin, Novartis, Hettlingenn, İsviçre) topikal damla olarak cerrahiden sonra 14 gün süre ile uygulandı. Grup V için 0,3 mg/ml takrolimus solüsyonu (Prograf ampul, Astellas, Country Kerry, İrlanda) 4x1 topikal damla olarak cerrahiden sonra 14 gün süre ile uygulandı.

### **2. 3. Histopatolojik Hazırlık ve Bulguların Değerlendirilmesi:**

Denekler ameliyat edilen gözlerinin, postoperatif 14. günün bitiminde intramuskuler tiopental sodyum uygulanarak enükle edilmesinden sonra doğal yaşama bırakıldı. Enükle edilen gözlerin blep bölgeleri konjonktiva, tenon ve sklerayı içerecek şekilde eksize edilerek histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan doku örnekleri %10 formalin ile tespit edildikten sonra rutin takip işlemine alındı. Parafin bloklardan elde edilen dört mikron kalınlığında kesitler Hematoxilen-Eosin ile boyandı. Ayrıca elde edilen kesitler Masson-Trichrom ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyütmede incelendi. Her bir kesitte, mikroskoba yerleştirilen özel olarak işaretlenmiş mikrometre yardımıyla 25 µm<sup>2</sup>'lik alana düşen fibroblast ve mononükleer hücre sayıları bulundu. Bulunan fibroblast ve mononükleer hücre sayılarının aritmetik ortalaması hesaplandı.

#### **2. 4. TGF- $\beta$ immünohistokimyasal boyanması:**

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler TGF- $\beta$  kiti (LifeSpan BioSciences, Seattle, ABD) kullanılarak otomatik immünohistokimyasal boyanma cihazı (Ventana, Benchmark XT) yardımıyla boyandı. Preparatlar özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (132).

#### **2. 5. FGF- $\beta$ immünohistokimyasal boyanması:**

İmmünohistokimyasal boyama için blep santralinden geçen, dört mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler deparafize ve rehidrate edildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için 5 dakika % 3'lük hidrojen peroksitte tutuldu. Distile su ile yıkanan kesitler sitrat buffer solüsyonunda pH 6 (650 miliwatt mikrodalga)'da 5 dakika bekletildi. Tris buffer solüsyon (TBS)'unda 5 dakika tutulduktan sonra primer FGF- $\beta$  antikor (Abcam, ABD) 4°C'de nemli ortamda overnight yöntemi uygulanarak bir gece bekletildi. Bekleme işleminden sonra preparatlar TBS ile yıkandı. Biotin ile işaretlenmiş sekonder antikor 30 dakika uygulandı ve tekrar TBS ile yıkandı. Streptavidin peroksidaz konjugatında 30 dakika bekletildikten sonra yine TBS ile yıkandı. AEC kromojende 30 dakika bekletilen kesitler için zemin zıt boyası olarak Mayers hematoksilen kullanıldı. Preparatlar son olarak özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların ve X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi. Nükleer ve sitoplazmik pozitiflik zayıf (+), orta (++) ve güçlü olarak (+++) değerlendirildi (132).

#### **2. 6. İstatistiksel Analiz:**

Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi Sürüm 15 (SPSS for Windows versiyon 15) paket programı ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Chi-Square testi yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Mann Whitney U testi uygulandı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerin çizimi ve istatistiksel analiz Windows 2007 işletim sistemi ve SPSS v. 15.0 paket programı ile yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışma gruplarında operasyon alanında bulunan fibroblast ve mononükleer hücre (MNH) sayılarının ortalama±standard deviasyonları Tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo 1: Çalışma gruplarında bleb bölgesindeki fibroblast ve mononükleer hücre sayıları ortalamaları ve standart deviasyonları (SD).**

	<b>Kontrol (n = 7)</b>	<b>Sham (n = 7)</b>	<b>Mitomisin (n = 7)</b>	<b>Oktreotid (n = 7)</b>	<b>Takrolimus (n = 7)</b>
<b>Fibroblast (Ort. ± SD)</b>	56.0± 10.07	77.4±11.71 <sup>a</sup>	44.5±11.62 <sup>b</sup>	21.5±5.06 <sup>b,c</sup>	28.7±6.21 <sup>b,d,e</sup>
<b>MNH (Ort.± SD)</b>	5.7± 1.99	26.8± 11.25 <sup>a</sup>	4.4± 1.72 <sup>b</sup>	3.0± 1.63 <sup>b</sup>	3.5± 0.79 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kontrol ile sham grubu karşılaştırıldığında p<0.01.

<sup>b</sup>sham grubu ile karşılaştırıldığında p<0.01.

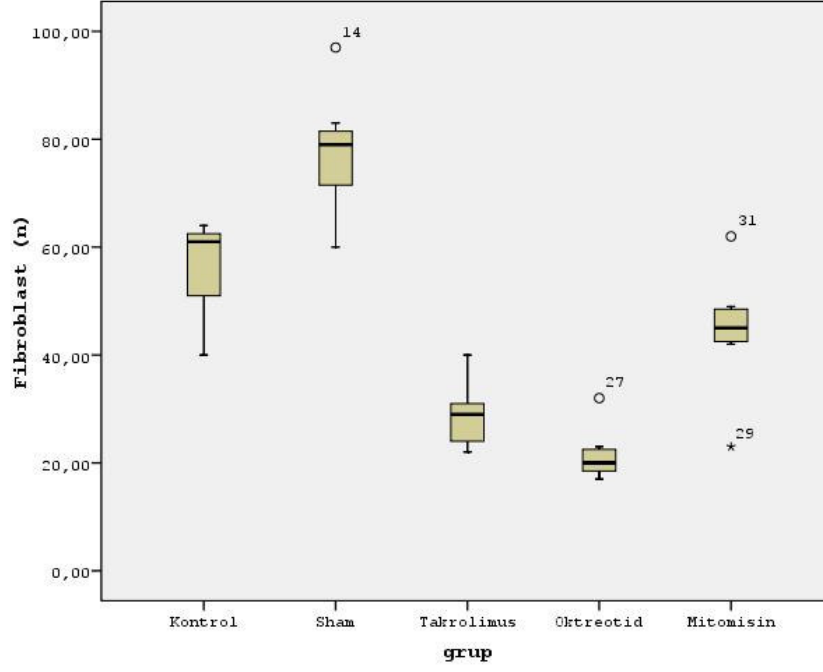
mitomisin grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>c</sup>p<0.01, <sup>d</sup>p<0.05.

<sup>e</sup>oktreotid grubu ile karşılaştırıldığında p<0.05.

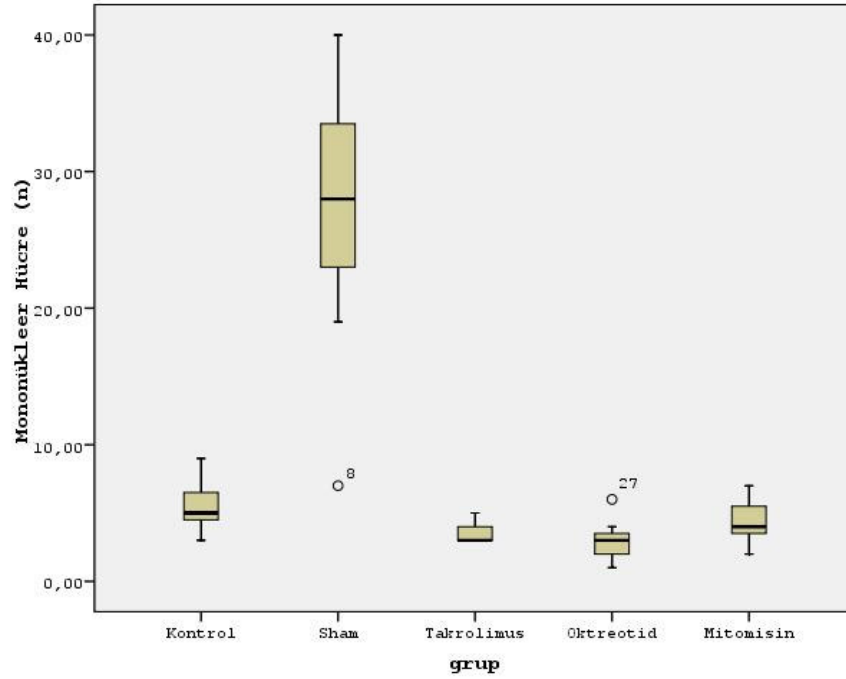
Olgular fibroblast sayıları açısından değerlendirildiğinde sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde fibroblast yüksekliği görüldü (p<0.01) (Şekil 4, 5). Tüm tedavi gruplarında fibroblast sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi (p<0.01) (Şekil 2). Oktreotid ile tedavi edilen grupta (Şekil 7), mitomisin (p<0.01) (Şekil 6) ve takrolimus (p<0.05) (Şekil 8) ile tedavi edilen gruplara göre anlamlı olarak daha az fibroblast olduğu saptandı. Takrolimus uygulanan grup ile mitomisin-C uygulanan grup karşılaştırıldığında ise fibroblast proliferasyonunun baskılanmasında takrolimus uygulanan grubun belirgin şekilde üstün olduğu görüldü (p<0.05). Mononükleer hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde, sham grubunda kontrol grubuna göre hücre sayısında anlamlı olarak artış olduğu saptandı (p<0.01) (Şekil 3). Tüm tedavi gruplarında mononükleer hücre sayısının sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilirken



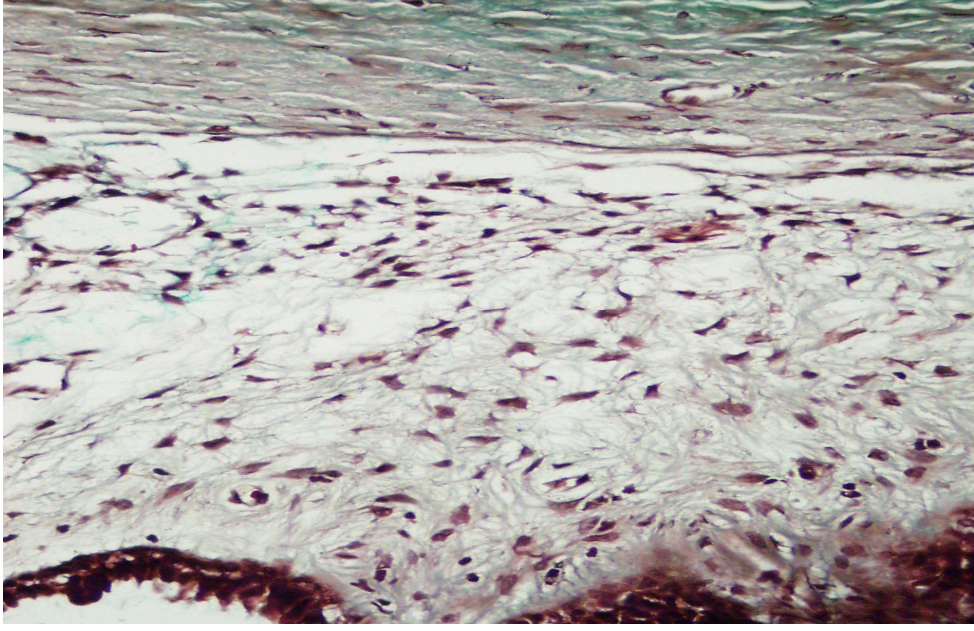
( $p < 0.01$ ), tedavi uygulanan ilaç gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmada MNH sayısı açısından birbirleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).



Şekil 2: Çalışma gruplarındaki fibroblast sayıları



Şekil 3: Çalışma gruplarındaki mononükleer hücre sayıları

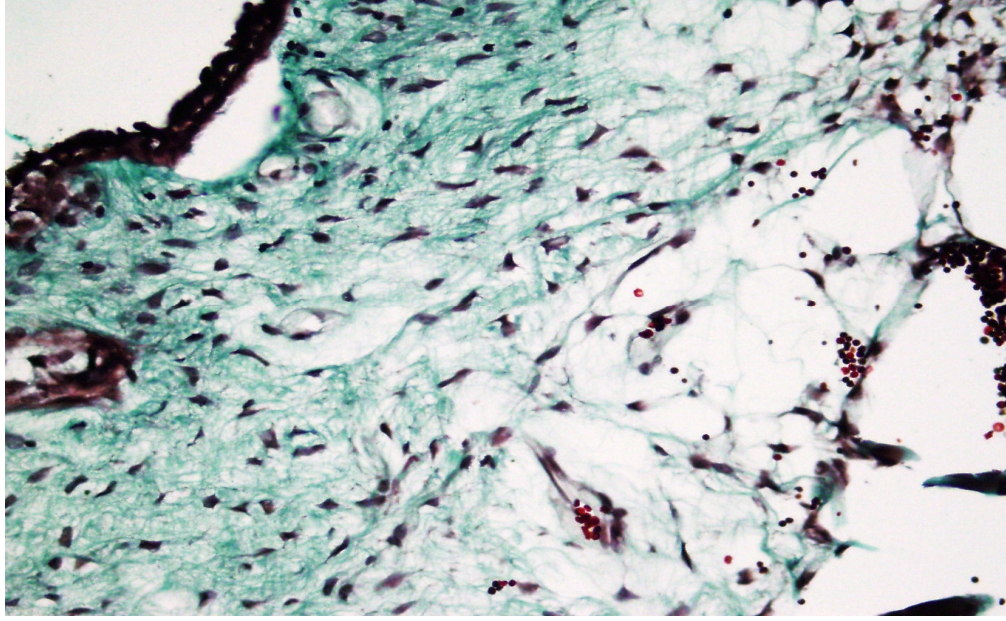


**Şekil 4:** Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibroblast görünümü

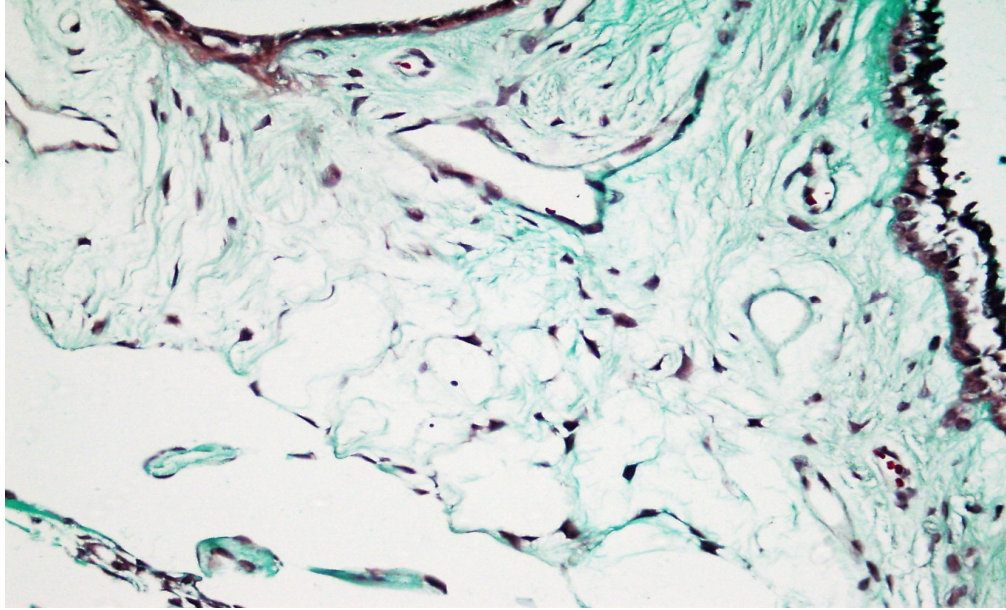


**Şekil 5:** Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki artışın histopatolojik olarak görünümü

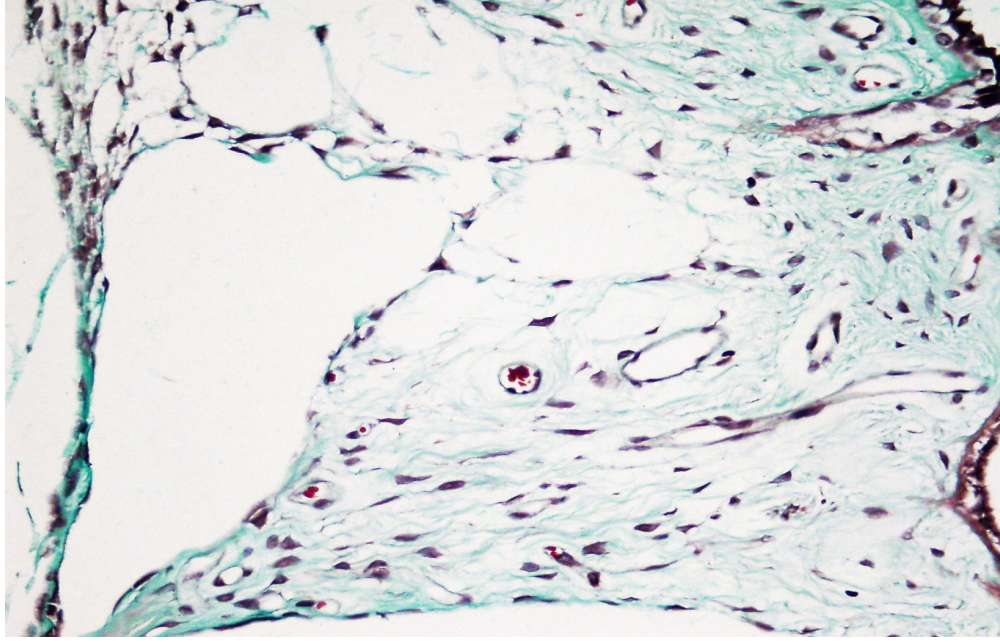




**Şekil 6:** MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü



**Şekil 7:** Oktreotid grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü



**Şekil 8:** Takrolimus grubundaki denekte bleb bölgesindeki fibröz dokudaki azalmanın histopatolojik olarak görünümü

Gruplardaki TGF ve FGF immunohistokimyasal boyanma değerleri tablo 2’de belirtilmiştir.

**Tablo 2:** Gruplardaki TGF ve FGF immunohistokimyasal boyanmalarının ortalama ve standart sapma değerleri

	<b>Kontrol</b> (n = 7)	<b>Sham</b> (n = 7)	<b>Mitomisin</b> (n = 7)	<b>Oktreotid</b> (n = 7)	<b>Takrolimus</b> (n = 7)
<b>TGF-β</b> (Ort. ± SD)	2.00± 0.81	3.00± 0.0 <sup>a</sup>	2.00± 0.57 <sup>b</sup>	1.42± 0.53 <sup>b</sup>	1.71± 0.75 <sup>b</sup>
<b>FGF-β</b> (Ort. ± SD)	2.00± 0.57	3.00± 0.0 <sup>c</sup>	1.85± 0.37 <sup>b</sup>	1.42± 0.53 <sup>b</sup>	1.57± 0.53 <sup>b</sup>

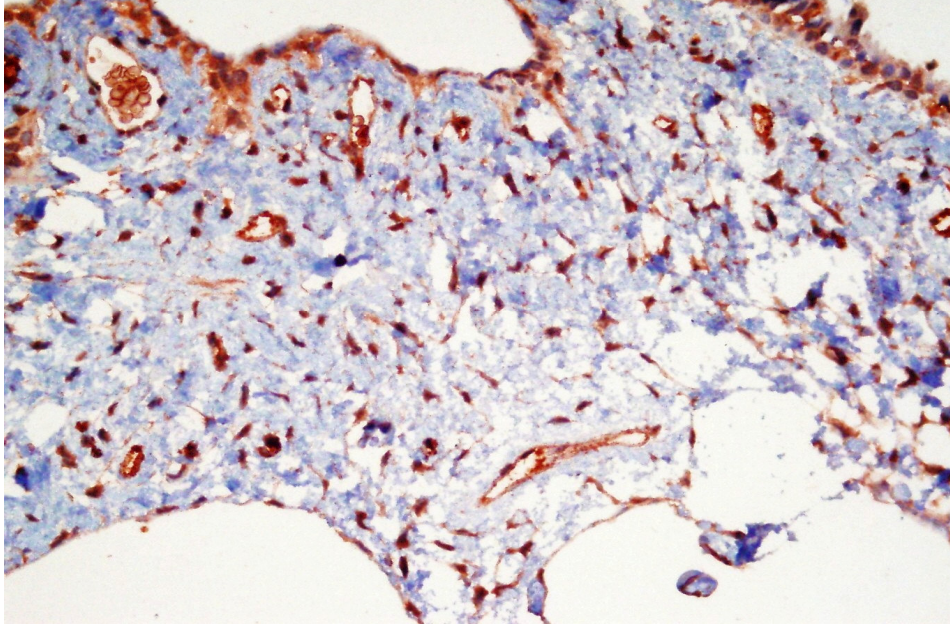
Kontrol ile sham grubu karşılaştırıldığında <sup>a</sup>p<0.05, <sup>c</sup>p<0.01.

<sup>b</sup>Sham grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen p değeri p<0.01.

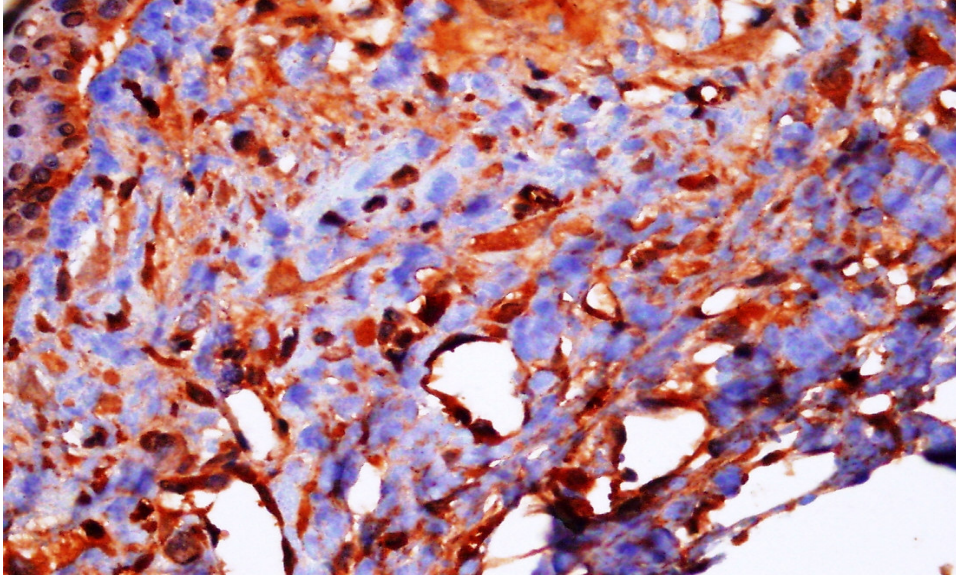


TGF- $\beta$  immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 9, 10). Tedavi verilen grupların TGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Tedavi edilen grupların kendi aralarında TGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ) (Şekil 11, 12, 13).

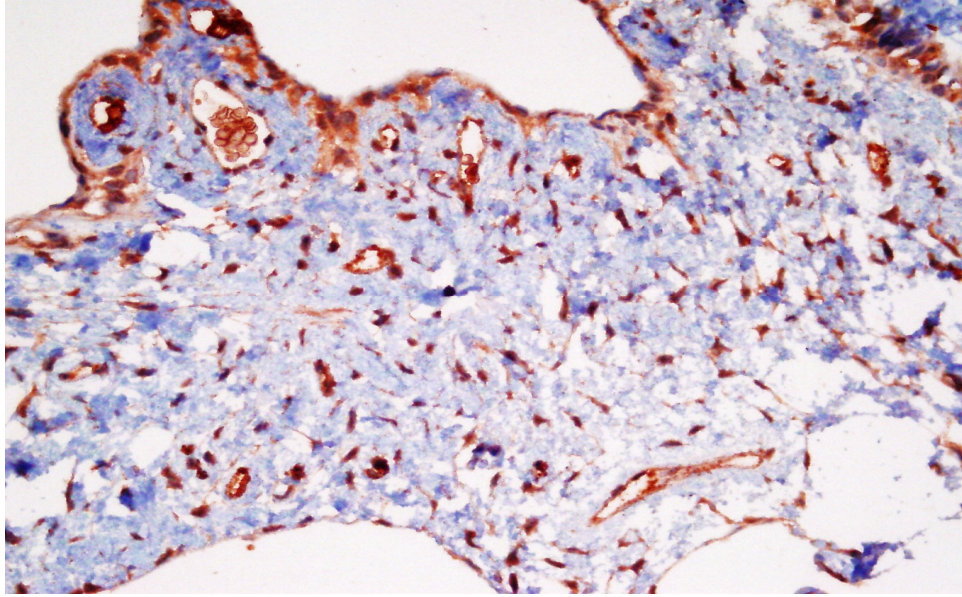
FGF- $\beta$  immunohistokimyasal boyanmasının kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu ( $p < 0.01$ ) (Şekil 14, 15). Tedavi verilen grupların FGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunu sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Tedavi edilen grupların kendi aralarında FGF- $\beta$  boyanma yoğunluğunu açısından etkinlikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 16, 17, 18).



**Şekil 9:** Kontrol grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluğunun immunohistokimyasal olarak görünümü

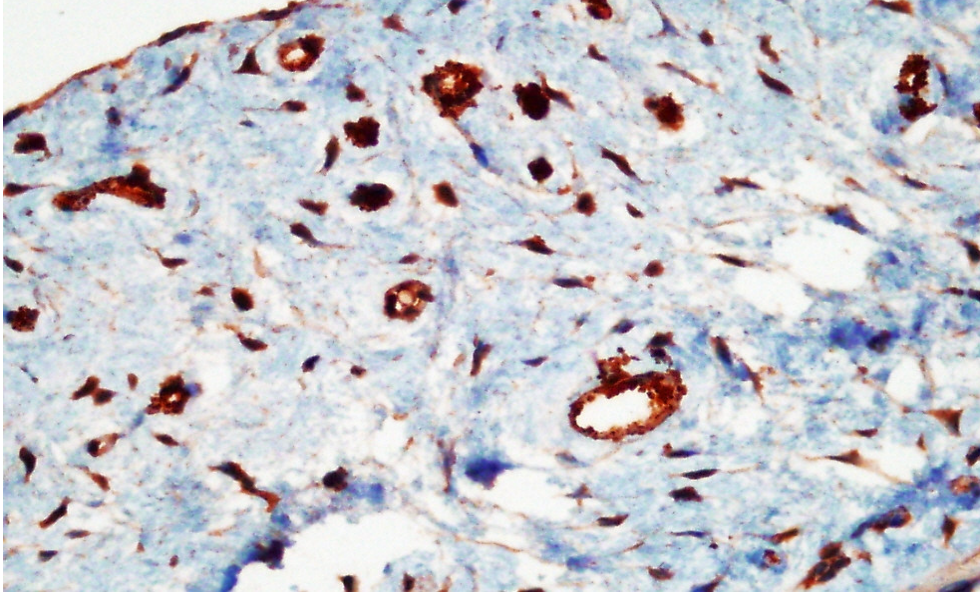


**Şekil 10:** Sham grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk artışının immunohistokimyasal olarak görünümü

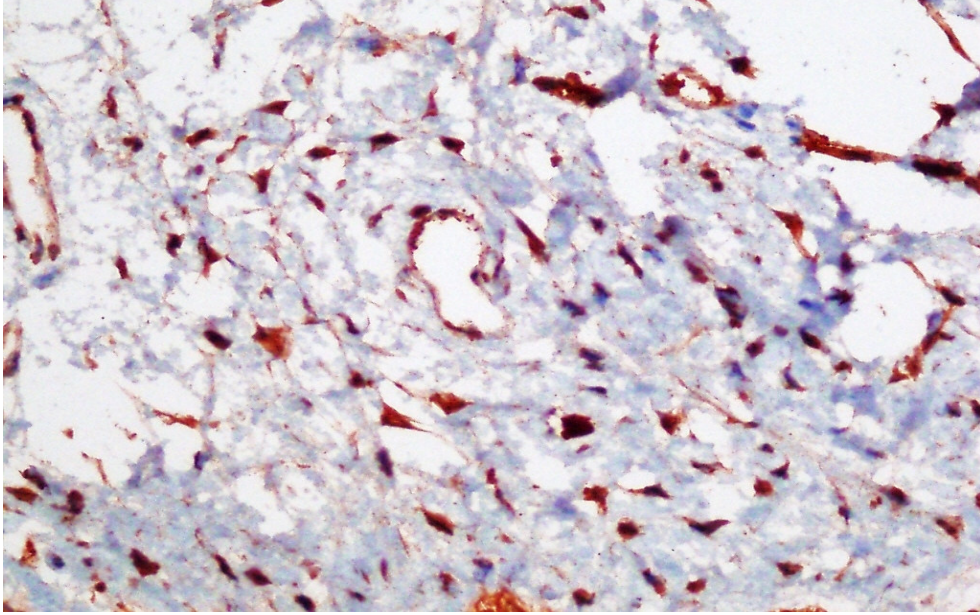


**Şekil 11:** MMC grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü

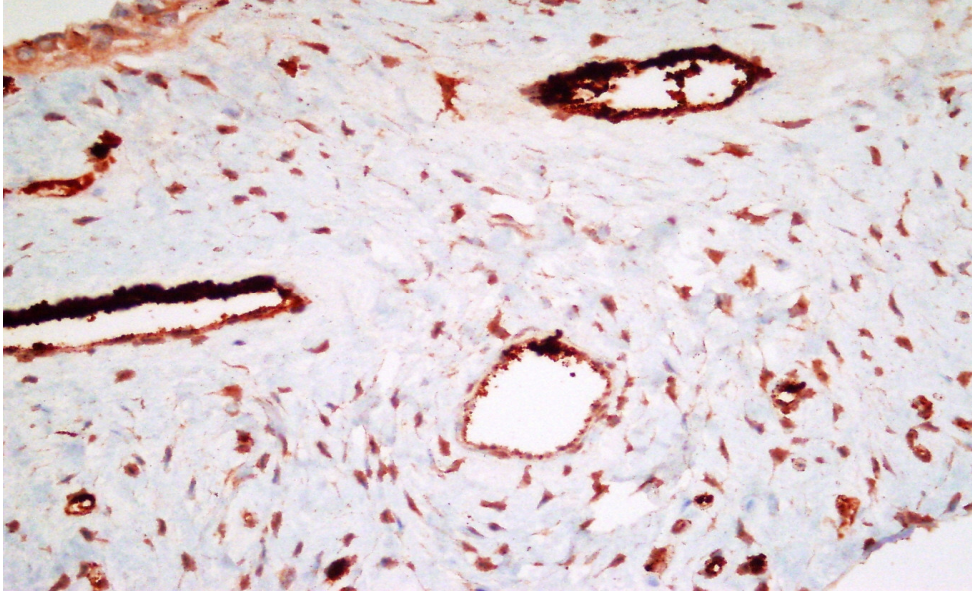




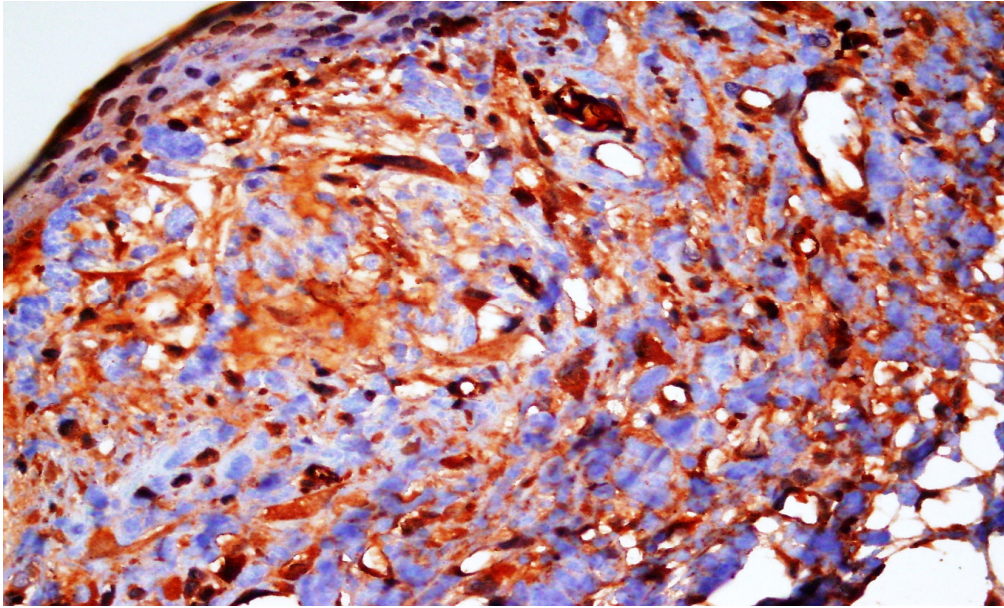
**Şekil 12:** Oktreotid grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü



**Şekil 13:** Takrolimus grubundaki denekte bleb bölgesindeki TGF- $\beta$  yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal olarak görünümü

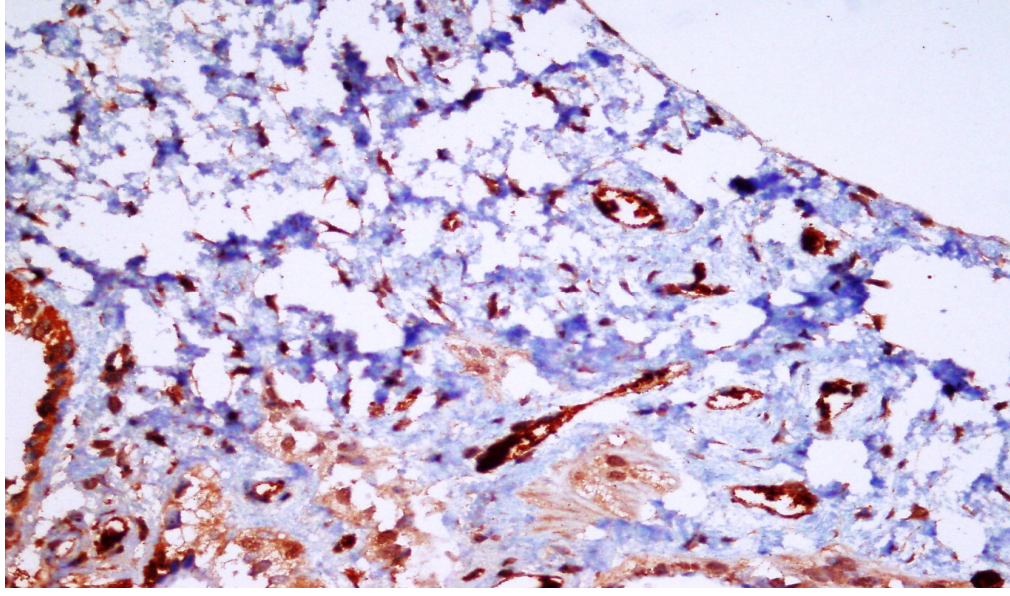


**Şekil 14:** Kontrol grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluğunun immunohistokimyasal görünümü

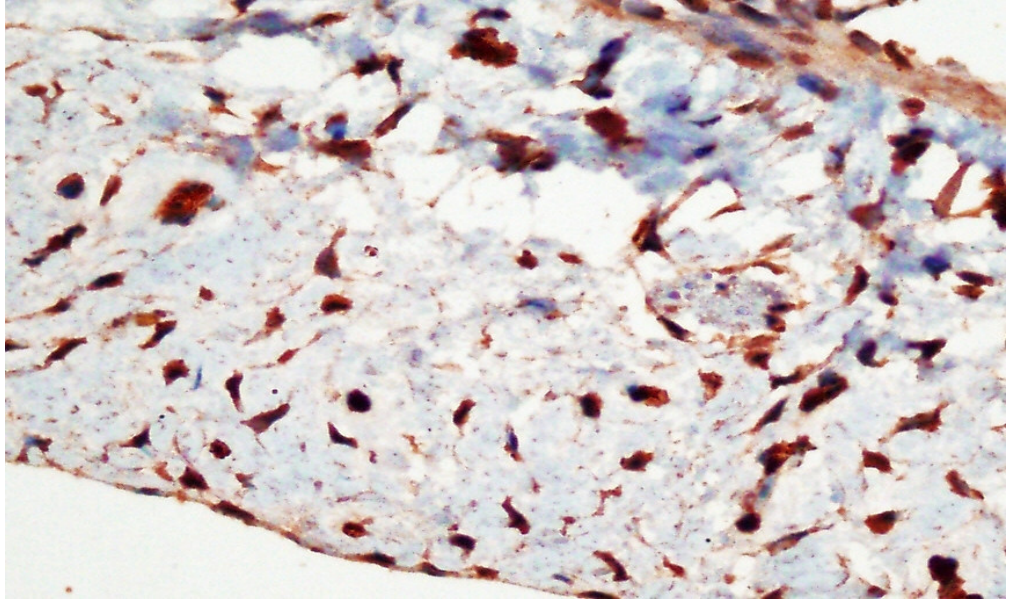


**Şekil 15:** Sham grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk artışının immunohistokimyasal görünümü

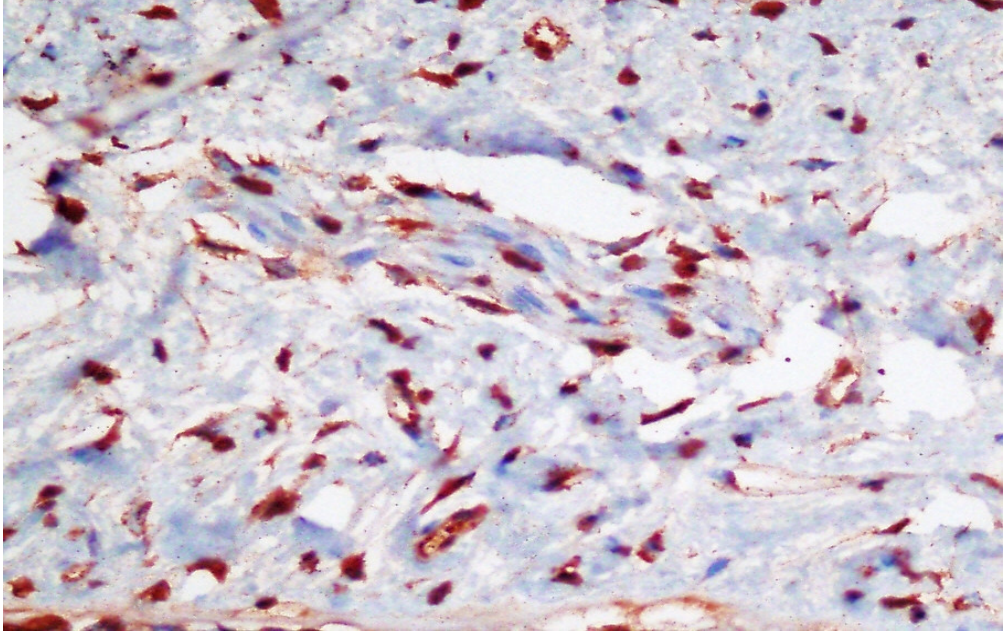




**Şekil 16:** MMC grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü



**Şekil 17:** Oktreotid grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü



**Şekil 18:** Takrolimus grubundaki denekte blep bölgesindeki FGF yoğunluk azalmasının immunohistokimyasal görünümü

#### 4. TARTIŞMA

Glokom dünyada körlük nedenleri arasında katarakt ve yaşa bağlı makula dejenerasyonundan sonra 3. sırada yer almaktadır (2). Bu hastalık sinsice ilerleyip görme keskinliği ve görme alanını etkileyene kadar hastalar tarafından farkedilemediğinden tanı ve tedavinin önemi daha da artmaktadır. Buna bağlı olarak hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren medikal veya cerrahi tedavi en kısa sürede uygulanmalıdır. Glokomun neden olduğu körlüğün tedavi ile geri dönmemesi ve GİB kontrolünün en azından şimdilik optik sinir hasarını durdurabilecek tek yöntem olması nedeniyle glokomlu hastalarda GİB'in düşürülerek görme alanının korunması büyük önem kazanmaktadır. Glokom tedavisinin amacı en az komplikasyon veya yan etki ile görme fonksiyonlarını korumak ve GİB'İ optik disk ve görme alanı hasarını durduracak noktaya düşürmek olmalıdır. Primer açık açılı glokomlu hastalarda seçilecek tedavi medikal tedavi, lazer tedavisi, filtran cerrahi veya bunların kombinasyonlarını içerir. Glokom hastalarındaki ilerleyici glokomatöz optik sinir hasarını medikal tedaviyle önlemek her zaman için mümkün olmamaktadır. Ayrıca bu hastalarda uzun süre ve belki de ömür boyu ilaç kullanma zorunluluğu ekonomik maliyetin yanı sıra ilaca bağımlı olmanın zorluklarını da ortaya çıkarmaktadır. Tedavinin uzunluğu göz önüne alındığında hastaların ilaç tedavisine uyumu zorlaşmakta, özellikle hastalığın önemini kavrayamayan hastalarda ilaçların düzenli kullanımı sorun olmaktadır. Ayrıca tıbbi tedavide tek ilaç kullananlar çoğunlukta olsa dahi çoklu ilaç tedavisinin uygulanma zorlukları açıktır. İlaç tedavisi glokomda her ne kadar ilk seçenek olsa da hasta uyumu, eşlik eden sistemik hastalıklar, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri bu tedavinin başarısını etkilemektedir. Çok düşük miktarda bir hedef GİB değeri gerekiyorsa ve ilaçla buna ulaşılamıyorsa cerrahi tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. İlaç tedavisinin çok önemli bir başka dezavantajı da topikal ilaç kullanımının ileride planlanacak bir cerrahinin başarısızlık olasılığını arttırma riskidir. Uzun süreli medikal tedavinin cerrahi başarısızlık oranını arttırmasının nedeni açık olmamakla birlikte, topikal glokom tedavisinin sonucu olarak artmış konjonktival ve episkleral fibroblast ve enflamatuar hücre sayılarının etkili olabileceği düşünülmektedir (47). Postoperatif subkonjonktival fibrozisin fistülizan cerrahi yetmezliğinin nedenlerinden biri olabileceği bilinmektedir (133).

Aktive fibroblastlar cerrahi uyarıya aşırı bir cevap verebilir ve postoperatif fibrozisin daha büyük derecelerde ortaya çıkmasına yol açabilir.

Glokom filtrasyon cerrahisinin glokom tedavisinde birinci seçenek olarak kullanımı her ne kadar yaygın değilse de, erken dönemde yapılan komplikasyonsuz bir filtran cerrahi iyi bir GİB kontrolü sağlarken, ilaçla tedavinin zorluklarından da hastayı kurtarabilir. Yapılan çalışmalarda başarılı bir filtran cerrahinin görmenin korunması ve GİB'in düşürülmesinde medikal veya laserle tedavi seçeneklerine üstünlük sağladığı bildirilmektedir. Diğer yandan, erken cerrahi hastanın ömür boyu medikal tedavi ile korunması mümkün olan görmesini aniden azaltarak hiç istenmeyen bir sonuca da neden olabilir (134).

Filtran cerrahi hastaların yaklaşık %80'inde başarılı olmaktadır (135). GFC medikal veya laser tedavisiyle kontrol altına alınamayan GİB'de ve ilerleyici optik sinir hasarında primer cerrahi prosedürdür. Ancak filtran cerrahi uygulamalarının bir kısmında başarı azalmaktadır. GFC'de başarısızlığa yol açan ana neden cerrahi travma sonrası doğal bir olay olan hızlı yara iyileşmesi ve skar oluşumudur. Filtran cerrahide amaç ön kamara ile subkonjonktival aralık arasında aköz hümörün drenajını sağlayacak olan kontrollü bir fistül oluşturmaktır. Ancak bu fistülün yara iyileşmesi reaksiyonları sonucu oluşan skar dokusu nedeniyle nonfonksiyonel hale gelmesi söz konusudur (4).

Günümüzde trabekülektomi ameliyatı ne kadar az travmatik olursa olsun hızlı iyileşme cevabına yatkın olan hastalarda fistül bölgesinde skar oluşumu ve fistülün nonfonksiyel hale gelmesi riski devam etmektedir. Risk gruplarında preoperatif, peroperatif ve postoperatif çeşitli uygulamalarla skar oluşumu azaltılmaktadır. İyileşme ve skar dokusu oluşumu çeşitli safhalarda yönlendirilebilmesine rağmen çalışmalar iyileşme sürecinin en önemli elemanları olan fibroblastlar üzerine yoğunlaşmıştır. Filtrasyon cerrahisi özellikle kollagen yapımı nedeniyle başarısızlıkla sonuçlandığından yara yeri iyileşmesinin kontrol edilmesinde fibroblast fonksiyonunun inhibe edilmesi çok önemli faktördür (4, 6, 7). Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuarlar, beta irradyasyon, plazminojen aktivatörleri, kollagen çapraz bağları önleyen beta aminopropionitril, D-penisilamin, antiproliferatif (antineoplastik) etkili olan bleomisin, mitomisin, 5-FU, sitozin arabinozid, doksorubisin, taksol, flaurat, immunomodülatör etkili olan siklosporin GFC'de

yara iyileşmesini düzenlemek amacıyla kullanılan başlıca ajanlardır. Aynı amaçla, çeşitli çalışmalarda migrasyonu inhibe eden ilaçlardan kolşisin, sitokalazin-b, nokodazol, vinkristin, vinblastin, antiproliferatif ajanlardan radyasyon, klorambusil, 5-fluorodeoksiüridin, metotreksat, gama interferon, antienflamatuar/immunosüpressif ajanlardan difenhidramin yara iyileşmesine etkili olan fibroblast inhibitörleri olarak kullanılmıştır (6). Nonsteroid antienflamatuar ilaçlardan diklofenak, flurbiprofen ve indometazin iyileşme cevabını baskılamak amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda insan tenon fibroblastlarını inhibe etmede en etkili non-steroid antienflamatuar ajanın diklofenak olduğu belirtilmektedir (5, 74). Hücrelerin mikrotübül hareketini engelleyerek fibroblast çoğalması ve proliferasyonunu inhibe eden kolşisin, taksol, vinkristin, vinblastin üzerine olan çalışmalar deneysel düzeydedir, bu ilaçlar sitolojik yapıyı yıkarak skar oluşumunu azaltmaktadır (7). Beta-aminopropionitril, lizil oksidaz inhibisyonuyla yara yerinde kollagen çapraz bağlanmasını bloke ederek gerginlik kuvvetini azaltmaktadır. Penisilamin lizin türevi aldehitlerle kollagen olgunlaşmasını, kollagenin sentezini ve hücre dışına salınmasını engeller. Ancak bu ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (4). Sitozin arabinozid insan ve hayvan fibroblast kültürlerinde fibroblast çoğalmasını 5-FU' e göre 10 kat daha fazla inhibe etmektedir (4). Bleomisin, daunorubisin ve doksorubisin insan doku kültürlerinde ve hayvanlarda GFC' nde kullanılmıştır. Herchler'in yaptığı bir çalışmada bleomisin ve 5-FU intraoperatif olarak uygulanmış ve etkileri karşılaştırılmış, sonuçta bleomisin grubunda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (136). Mitramisin, subkonjunktival veya retinal kanamalara neden olabileceğinden doku kültürlerinde çalışılmıştır ancak gözde kullanım alanı yoktur (136). Siklosporin ile ilgili bir çalışmada ise ilacın etkisi MMC ile karşılaştırılmış, cerrahi sırasında çıkarılan skleral bloğun elektron mikroskopik incelemeleri yapılmış, çalışma sonucunda GİB'de düşme ve kullanılan ilaç sayısında azalma yönünden MMC ve siklosporin ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda siklosporinin trabekülektomi sonrası antifibrotik etkisi olduğu ve bu etkisi apoptozis sonucu fibrotik dejenerasyon yapıcı etkisiyle açıklanmıştır (137). Cerrahi sırasında tek doz siklosporin A uygulaması komplike sekonder glokom ve komplike olmayan PAAG olgularında yardımcı tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir (138).

Yara iyileşmesini engellemek amacıyla kullanılmakta olan rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) pıhtıya spesifik fibrinolitik aktivitesi olan bir serin proteazıdır. Günümüzde rtPA, kan ve fibrin pıhtılarını eritmede ve/veya pars plana vitrektomi, katarakt ve glokom cerrahisi sonrasında membranların eritilmesinde başarıyla kullanılmaktadır (39, 139, 140). Glokom cerrahisinden sonra rtPA sklerostomiye tıkayan veya konjonktivanın altındaki kanama veya fibrin pıhtılarını eritmek için parasentez yapılarak veya subkonjonktival olarak verilebilir. Etkisi hızlı olmakta ve 3 saat içinde etkisi görülmektedir. Glokom cerrahisinden sonra en sık görülen komplikasyonlardan olan hifemada ilacın 6-12.5 mikrogramlık dozlarda etkili olduğu ve hifema riskinin azaldığı bildirilmiştir (48). Glokom cerrahisinde rtPA kullanılan entrakapsüler katarakt ekstraksiyonu+trabekülektomi ameliyatlarının %57'sinde, trabekülektomi ameliyatlarının %100'ünde ve glokom implant cerrahisi uygulanan olguların %75'inde filtrasyon artışı saptanmıştır (39).

Antiviral aktiviteli bir sitokin olan gama interferon yara iyileşmesi ve fibrozisin önlenmesinde etkili bir inhibitördür ve tenon kapsülü fibroblastlarının kollagen üretimini RNA sentezi aşamasında inhibe etmektedir. Kollagen sentezini selektif olarak inhibe ettiği ve kollagen dışı protein sentezi, çoğalması ve canlılığı üzerine etki etmediğinden antimetabolitler ve steroidler gibi komplikasyonları yoktur. Ancak kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (141).

Beta irradyasyon başlangıçta rekurren pterjiumda tedaviye ek olarak (142) ve daha sonraları başarısız GFC'ni önlemek amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda sınırlı başarı kaydedilebilmiştir (143, 144). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise suramin, yeni bir farmakolojik yaklaşım olarak glokom cerrahisinde cerrahi sırasında bir kez ve sonrasında günde dört kez uygulanmıştır. İlacın in vivo modelde oküler yara iyileşmesinde hedef hücreler üzerine büyüme faktörlerinin etkisini büyük ölçüde engellediği ve antimetabolitlerin kullanıldığı olgularda görülen bir kaç hafif yan etkisi olduğu bildirilmiştir (145).

Anti VEGF'ler de GFC'de kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bevacizumabın operasyon sonrası bleb kenarına 1,25 ml enjeksiyonunun fibrozisi engellediği görülmüştür (146).

Kortikosteroidler GFC'den sonra rutin olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler fosfolipaz A2'i inhibe ederek enflamatuar mediatörlerin sentezini



engellemektedir. Ayrıca yüksek dozlarda fibroblast çoğalmasını baskılamaktadır. Yapılan çalışmalarda steroidlerin lipoksijenaz ve siklooksijenaz yollarını bloke ederek vasküler geçirgenlikte azalma, kemotaksiste, granulosit ve mast hücre degranülasyonunda inhibisyon yaptığı, fibrin oluşumunu engellediği gösterilmiştir (147).

Glokom filtrasyon cerrahisinde MMC 0.1-0.4 mg/ml arasındaki değişken konsantrasyonlarda uygulanmaktadır (85, 86). İlacın sklerayla tenon arasına uygulanması önerilmektedir. Glokom filtrasyon cerrahisinde farklı uygulama süresi (148) ve farklı dozlarda (85, 86, 148) başarı oranı değişmektedir. Palmer, skleral fleb altına 5 dk. süreyle 0.2 mg/ml MMC uyguladığı 33 yüksek riskli hastada ortalama 15.6 aylık takip sonrasında %84'lük başarı elde etmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlememiştir (85). Skuta ve ark. cerrahi prognozunun kötü olacağı düşünülen olgularda MMC ile 5-FU'yi karşılaştırmış ve 6 aylık takip periyodu sonrasında MMC grubunda GİB'de daha fazla düşme olduğunu ve 5-FU grubunda karşılaşılan korneal epitelyal toksisiteye MMC grubunda hiç rastlanmadığını bildirmişlerdir (86). Tavşan ve maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda ise hiposellüler bleb kaviteleri gözlenmiş ancak siliyer cisim ve retinada değişiklikler ve skleral incelme izlenmemiştir (58). Mitomisin-C uygulanması sonrası histopatolojik olarak; fibroblastlarda nekroz, atrofi ve azalma, sklera alt tabakalarındaki hücrelerde dejenerasyon izlenmiş ancak hücre aktiviteleri, kollagen ve ara madde yapısında değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca sklera orta tabakalarında hücre inaktivasyon ve kollagende disorganizasyon, sklera yüzeyinde fibriller, ara madde ve bunları sentezleyen hücrelerde azalma, kollagen molekülleri arasındaki proteoglikan çapraz bağlarında kayıp izlenmiştir (4, 7, 87). Çalışmamızda histopatolojik olarak MMC grubundan alınan sonuçlar değerlendirildiğinde MMC ile fibroblast proliferasyonunun sham grubuna kıyasla belirgin şekilde baskılandığı görülmüştür. Ancak diğer ilaç grupları ile kıyaslandığında oktreotid ve takrolimus grubuna göre zayıf etkili olduğu bulunmuştur. MMC grubunun MNH sayısını ise sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi. Diğer ilaç gruplarıyla aralarında bir fark saptanmadı. Fakat tedavi edilen ilaç gruplarının MNH sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. MMC grubunda TGF ve FGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğunun sham grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edildi. MMC

grubunun TGF ve FGF immunohistokimyasal boyanma yoğunluğu diğer iki tedavi grubu ile karşılaştırıldığında ilaç etkinliği olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. MMC ile bu yüksek başarı oranlarına ve glokom filtrasyon cerrahisinde yoğun kullanılmasına rağmen ilacın cerrahi prognozu kötü olan her olguda kullanılması mümkün değildir, ayrıca MMC insanlar için en karsinojenik 10 maddeden biridir (149). Mitomisin-C'nin, kornea ve konjonktivaya temasla doku hasarı ve nekroz, ön kamaraya sızıntı olursa endotelde toksik etki, korneal ülser, epitele toksik etki, siliyer cisim toksisitesi ile hipotoni, blebte sızıntı, skleral incelme ve perforasyon ve endoftalmi (78, 88, 89) gibi ciddi komplikasyonları olduğu bilinmektedir.

Oktreotidin pek çok dokuda hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve fibrozis oluşumunu engellediği bildirilmiştir (8, 91, 92, 93). İlacın antiproliferatif etkisi in vitro ve in vivo şartlarda birçok hücre tipinde saptanmıştır (10) ve bu etkisini reseptör aracılı mekanizmalarla ve EGF, FGF ve IGF-1 gibi büyüme faktörlerinin mitojenik etkilerini inhibe ederek gösterdiği bildirilmektedir (8). Çeşitli çalışmalarda oktreotidin yara iyileşmesinde görev alan major büyüme faktörlerinden biri olan TGF- $\beta$ 'yı indirekt olarak regüle edebileceğinden bahsedilmektedir (150). Somatostatin büyüme faktörlerinin inaktivasyonunu sağlayan tirozin fosfataz enziminin aktivasyonunu sağlayarak büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe etmektedir (96, 97). İlacın gastrointestinal semptomlar, kronik aktif gastrit, Vit B12 supresyonu, safra taşı oluşumu, allerjik dermatit, akut hepatit ve vücut ağırlığında minimal azalma gibi yan etkileri bulunmaktadır (100, 105, 107, 108). Glokomatöz gözlerde aköz içindeki artmış TGF- $\beta$  seviyeleri, in vivo ve in vitro olarak anti TGF- $\beta$  antikörlerinin skarlaşmayı önleyen bir etki sağlaması ilacın glokom cerrahisindeki önemini ortaya koymaktadır (11, 103). Glokom cerrahisinde kullanımına ait çok sayıda literatür bulunmamakla birlikte ilaç deneysel bir çalışmada GFC'de kullanılmış ve lokal MMC ve lokal kortikosteroidlerle karşılaştırılarak yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Akyol ve ark. nın yaptığı bu çalışmada tam kalınlık skleral trepanasyon ameliyatı yapılan tavşanlarda intraoperatif subkonjonktival MMC, postoperatif subkonjonktival oktreotid enjeksiyonu ve topikal deksametazon fosfat uygulanmış, trepanasyon bölgesinden ve üzerindeki konjonktivadan alınan örnekler histopatolojik incelemede fibroblast ve makrofaj sayımı yapılarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda yoğun fibroblast aktivitesi,



damarlanma sayısında artış ve aktif makrofajlarda artma bulunurken tedavi gruplarında fibroblast ve makrofaj yoğunluklarının kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiş, oktreotidin yara iyileşmesini kortikosteroidler ve mitomisine benzer şekilde azalttığı bildirilmiştir (104). Çalışmamızda ise histopatolojik olarak oktreotid kullanılan grupta sham, MMC ve takrolimus grubuna göre fibroblast proliferasyonu anlamlı derecede baskılandığı tespit edildi. MNH infiltrasyonu açısından sham grubuna göre anlamlı fark tespit edilmesine rağmen diğer ilaç gruplarıyla kıyaslandığında belirgin fark saptanmadı. İmmunohistokimyasal olarak TGF ve FGF boyanma yoğunluklarına bakıldığında sham grubuna göre belirgin yoğunluk azalması olduğu tespit edildi. Oktreotid kullanılan grubun TGF ve FGF boyanma yoğunluklarının takrolimus ve MMC grubundan farklı olmadığı saptandı. Bu sonuçlar bize oktreotidin fibroblast proliferasyonunu baskılamada daha etkili olduğunu göstermektedir.

Takrolimus *Streptomyces tsukubaensis*'in fermantasyon ürünü olarak tespit edilen makrolid grubu immün sistemi baskılayan bir ilaçtır. Takrolimus enflamasyonu, fibrojenezi, anjiogenezi ve immün sistemi baskılayarak yara iyileşmesi üzerinde geciktirici etkide bulunmaktadır. Fibrozis ve enflamasyon sürecinde ortak görev alan ve takrolimusun etki edebildiği birçok faktör ve sitokin vardır. Takrolimus bu faktörleri inhibe ederek etki göstermektedir. Bu çalışmada temel olarak takrolimusun, yara yeri iyileşmesinde başlıca büyüme faktörleri olan FGF ve TGF seviyelerine olan etkilerine ayrıca fibroblast ve mononükleer hücre sayılarına olan etkilerine bakılarak GFC'de sık olarak kullanılan MMC ve oktreotid ile etkinliği karşılaştırıldı.

Enflamasyon mikrobik enfeksiyon, kimyasal hasar veya travma sonrası ortaya çıkabilen fizyolojik bir cevaptır. Enflamasyon hücre kemotaksisi, migrasyonu ve proliferasyonunu düzenleyen proenflamatuar ve anti enflamatuar moleküller ile kontrollü bir şekilde ilerlemektedir (151). Enflamasyonun ilk basamaklarında üretilen NO damar dilatasyonu ve geçirgenliğini arttırarak immün hücrelerin damar dışına geçişini sağlar. İmmün hücrelerce üretilen mediatörler, fibroblastları ve damar endotel hücrelerini hedef alarak fibrojenik faktörleri salgılatır. Aynı zamanda enflamatuar hücrelerin kendileri de bFGF, HGF, PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, TNF- $\alpha$  gibi anjiogenik faktörler salgılar. Hipoksi hem enflamasyon hem de fibrojenez için

önemli bir uyarandır ve HİF üretimine neden olur. Nükleer faktör kappa B (NF-κB) enflamasyondaki mediatörler için önemli bir transkripsiyon faktörüdür (152). Birçok çalışma bu faktörün enflamasyon ve fibrogenezle ilişkili olduğunu bildirmektedir (153, 154). Nükleer faktör kappa B aktivitesinin takrolimus ile düzenlenmesi ilacın immünespesif etkisine katkıda bulunuyor olabilir (155). Takrolimus İL-2,-3,-4,-5, İnterferon-γ, TNF-α, GMCSF, İL-2 ve İL-7 gibi T hücresi kaynaklı stokinlerin üretimini tamamen durmasına neden olur ve enflamasyonu kuvvetli biçimde baskılar (120). Yaptığımız çalışmada takrolimusla tedavi edilen grupta enflamasyon bölgesindeki mononükleer hücre ve fibroblast sayısı histopatolojik olarak sham grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak tespit edildi. Ayrıca takrolimus ile tedavi edilen grupta fibroblast proliferasyonunun histopatolojik olarak MMC ile tedavi edilen gruba göre anlamlı ölçüde daha az olduğu saptandı. Oktreotid grubuna göre ise anlamlı bir fark yoktu. MNH infiltrasyonu açısından her üç ilaç grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuç bize takrolimusun enflamasyonu baskılayarak yara yeri iyileşmesinde en az MMC kadar etkili olabildiğini göstermektedir.

Takrolimusun fibrosisde rol oynayan birçok faktörü de azalttığı bildirilmiştir. FGF bunlar içerisinde en önemli faktör olup fibrojenezdeki tüm basamakları uyarıcı etkiye sahiptir (156). Takrolimusun sinovial fibroblastlarda TGF-β üretimini mRNA seviyesinde inhibe ettiği saptanmıştır (157). Takrolimus bleomisinindüklediği akciğer fibrosisinde kullanılmış ve fibrosisi etkili bir şekilde engellediği bildirilmiştir (55). Fibröz doku ve skar oluşumunun belirgin olduğu lokalize pemfigus'ta topikal olarak kullanılmış ve etkili olduğu görülmüştür (118). Kronik rejeksiyonda artan FGF'nin takrolimus tarafından baskılandığı bildirilmiştir (158). Fibroblastlar ve düz kas hücreleri için potent mitojen ve kematotaktik bir faktör olan EGF fibrojenezde görev alan önemli büyüme faktörü olup otokrin mekanizmalarla FGF üretimini arttırmaktadır (159, 160). EGF reseptör sinyal iletiminin takrolimus tarafından bloke edildiği rapor edilmiştir (161). Yaptığımız çalışmada takrolimus uygulanan grupta immunohistokimyasal olarak TGF-β ve FGF-β yoğunlukları sham grubuna göre anlamlı derecede azalmış tespit edildi. İlaç grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu. Takrolimusun immun sistemi baskılayıcı etkisi de fibrosisi engelleyici etkisine katkıda bulunmaktadır.

Sonuç olarak takrolimus hem enflamasyonu engelleyici ve immun supresyon yapıcı etkisiyle hem de fibroblast aktivasyonunu engelleyerek yara yeri iyileşmesini geciktirebilir. Takrolimusun etkinliği histopatolojik olarak oktreotidden daha zayıf ancak MMC verilen gruptan daha etkili bulunmuştur. Yara yeri iyileşmesinde immunohistokimyasal olarak her üç ilacın da benzer etkileri olduğu saptandı. Glokom filtrasyon cerrahisinde günümüzde kullanılmakta olan anti-metabolitlerin ciddi yan etkileri göz önüne alındığında takrolimus daha güvenli ve etkili alternatif bir ilaç olabilir. Ancak tavşan ve insan gözleri arasındaki mevcut farklılıklardan dolayı ilaç uygulamaları arasında farklı sonuçlar elde edilebileceği ve bu yöntemleri karşılaştıran geniş klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle takrolimusun klinikte glokom cerrahisinde rutin olarak kullanılması henüz mümkün değildir. Bunun için daha kapsamlı in vivo ve in vitro çalışmalar gerekmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Shields MB. Teextbook of Glaucoma 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1998;108-136.
2. Tielsch JM, Katz J, Sommer A. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. 1991; 266: 369-374
3. Fellman RL. Trabeculectomy. "Ophthalmology" M Yanoff ve J S Duker (Editörler). Mosby, Barcelona.2004. Sayfa 1-10
4. Reder JE, Parrish RK. Update of adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. Ophthalmol Clin of North America.1991; 4: 861-888.
5. Turaçlı ME. Kombine glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörlerinin kullanımı. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 1997; 6: 280-290.
6. Khaw PT, Occleston NL, Schutz G. Activation and suppression of fibroblast function. Eye. 1994; 8: 188-195.
7. Palmberg P. Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin. Ophthalmol Clin of North America. 1995; 8: 365-381.
8. Danesi R, Agen C, Benelli U, Di Paulo A, Nardini D. Inhibition of experimental angiogenesis by somatostatin analogue octreotide acetate (SMS 201-995). C Cancer Res. 1997; 3: 265-272.
9. Thompson JS, Nguyen B, Hartly R F. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. Arch Surg. 1993; 128: 285-289.
10. Parmar H, Bogden A, Mollard M, de Rouge B, Phillips RH, Lightman SL. Somatostatin and somatostatin analogues in oncology. Cancer Treat Rev. 1989; 16: 95-115.
11. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta 2 antibody: a new glaucoma antiscarring agent. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40: 2225-2234.

12. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80: 389-393
13. Klein B E, Klein R, Sponsel W E, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992; 99: 1499-1504
14. Turaçlı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji.* 2004; 13; 1-5
15. Mukesh BN, Mc Carty CA, Raitj L, Taylor HR. Five year incidence of open angle glaucoma, the visual impairment project glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109:1047-1051.
16. Van Buskirk ME, Cioffi A G. Predicted outcome from hypotensive therapy for glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.*1993; 116: 636-640.
17. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann H G. Der intraokulare Druck gesunder menschlicher augen. *Klinik Monatsbl Augenheilkd* 1958; 133: 662-670
18. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statical features and the effect of age, sex and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1965; 73: 11-18
19. Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol.* 1966; 55: 570-586
20. Armaly MF, monstavicius BF, Sayegh R E. O cular pressure and aqueous outflow facility in siblings. *Arch Ophthalmol.* 1968; 80: 354-360.
21. Tielsch JM, Sommer A, Quigley HA, et al. Family history and risk of open angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 69-73.
22. Stone EM, Fingert JH, Alward WML, et al. Identification of a gene that causes primery open angle glaucoma. *Science.* 1997; 275: 668-670
23. Perkins ES, Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low tension glaucoma, and refraction. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 1464-1467

24. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The ocular hypertensive treatment study: baseline factor that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 714-720
25. Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, et al. Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol.* 1990; 74: 196-200
26. Migdal C. Which therapy to use in glaucoma. "Ophthalmology" M Yanoff ve JS Duker (Editörler). Mosby, Barcelona.2004. Sayfa 1-4
27. Katz LJ. Argon laser trabeculoplasty. *Annu Ophthalmic Laser Surg.* 1992; 1: 103-110
28. Parsley DE, Bradley JM, Samples JR, Van Buskirk EM, Acott TS. Early changes in matrix metalloproteinases and inhibitors after in vitro laser treatment to the trabecular meshwork. *Curr Eye Res.* 1995; 14: 537-544
29. Spaeth GL, Baez KA. Argon laser trabeculoplasty controls one third of progressive, uncontrolled, open angle glaucoma for five years *Arch Ophthalmol.*1992; 110: 491-494
30. Sugar HS. Experimental trabeculectomy in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1961; 51: 623-627
31. Jay JL. Rational choice of therapy in primary open-angle glaucoma. *Eye.* 1992; 6: 243-247.
32. Jay JL, Murray SB. Early trabeculectomy versus conventional management in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1988; 72: 881-889.
33. Lavin MJ, Wormald RPL, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108: 1543-1548.
34. Watson PG, Grierson I. The place of trabeculectomy in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology.* 1981; 88: 175-196

35. Prata JA, Minckler DS, Koda R T. Effects of external irrigation on mitomycin C concentration in rabbit aqueous and vitreous humor. *J Glaucoma*. 1995; 4: 32-35
36. Doyle JW, Smith MF. Complications of glaucoma surgery and their management. "Ophthalmology" M Yanoff ve J S Duker (Editörler). Mosby, Barcelona. 2004; Sayfa 1-6
37. Riley SF, Lima FL, Smith TJ, Simmons RJ. Using donor sclera to create a flap in glaucoma filtering procedures. *Ophthalmic Surg*. 1994; 25: 117-118.
38. Bellows AR, Chylack LT, Epstein DL, et al. Intraoperative choroidal effusion during glaucoma surgery in patients with elevated episcleral venous pressure. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 493-497.
39. Lundy DC, Sidoti P, Winarko T, et al. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery: indications, effectiveness and complications. *Ophthalmology*. 1996; 103: 269-273.
40. Smith MF, Doyle JW. Use of oversized bandage soft contact lenses in the management of early hypotony following filtration surgery. *Ophthalmic Surg Las*. 1996; 27: 417-421.
41. Osher RH, Cionni RJ, Cohen JS. Re-forming the flat anterior chamber with Healon. *J Cataract Refractive Surg*. 1996; 22: 411-415
42. Asrani SG, Wilensky JT. Management of bleb leaks after glaucoma filtering surgery. Use of autologous fibrin tissue glue as an alternative. *Ophthalmology*. 1996; 103: 294-298.
43. Beckman RL, Solinski SJ, Greff LJ, Oates DC, Smith TJ, Simmons RJ. Bandage contact lens augmentation of 5-fluorouracil treatment in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmic Surg*. 1991; 22: 563-564.
44. Lynch MG, Roesch M, Brown RH. Remodeling filtering blebs with the neodymium: YAG laser. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1700-1705.

45. Wise JB. Treatment of chronic postfiltration hypotony by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 827-830
46. Duker JS, Schuman JS. Successful surgical treatment of hypotony maculopathy following trabeculectomy with topical mitomycin C. *Ophthalmic Surg.* 1994; 25: 463-465
47. Sherwood MB, Grierson I, Milar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's Capsule in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 1989; 96: 327-335.
48. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 1446-1454
49. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK. II. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology.* 1984; 91: 1242.
50. Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1990; 109: 168-173.
51. Herschler J, Litinsky SM, Shaffer RN, et al. Surgical treatment of glaucoma in the aphakic patient. "Current Concepts in Cataract Surgery" J M Emery (Editor). Selected Proceedings of the Fifth Biennial Cataract Surgical Congress. CV Mosby, St. Louis. 1978; 426
52. Herschler J. The inhibitory factor in aqueous humor. *Vision Res.* 1981; 21: 163
53. Kolker AE, Hetherington J Jr. Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the Glaucomas, ed 5. CV Mosby, St. Louis. 1983;509.
54. Boucek RJ. Factors affecting wound healing. *Otolaryngol Clin North Am.* 1984; 17: 243.
55. Paul J. Lama, Robert DF. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48: 314-345
56. Clark RAF, Colvin RB. Wound Repair. "Plasma Fibronectin: Structure and function" J McDonagh (Editor). Marcel Dekker, New York. 1985



57. Turaçlı ME. Glokom cerrahisinde fibroblast inhibitörleri. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 1994; 3: 142-147.
58. Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA, Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg.* 1993; 24: 152-170.
59. Jones, SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-5567.
60. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, MaCauley S, Van Setten G, Chegini N. Growth factors and ocular wound healing. *Eye* 1994; 8: 184-187
61. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284: 31-53.
62. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y, Mano T, Watanabe H, Kinoshita S, et al. Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1879-1882
63. Singh G, Foster CS. Epidermal growth factor in alkali-burned corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 802-807.
64. Dinbergs ID, Brown L, Edelman ER. Cellular response to transforming growth factor-beta1 and basic fibroblast growth factor depends on release kinetics and extracellular matrix interactions. *J Biol Chem* 1996; 271: 29822-29829.
65. Wilson SE, Schultz GS, Chegini N, Weng J, He YG. Epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, transforming growth factor beta, acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, and interleukin-1 proteins in the cornea. *Exp Eye Res* 1994; 59: 63-72.
66. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 113-129.

67. Honma Y, Nishida K, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of transforming growth factor-beta1 and -beta2 on in vitro rabbit corneal epithelial cell proliferation promoted by epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, or hepatocyte growth factor. *Exp Eye Res* 1997; 65: 391-396
68. Song QH, Klepeis VE, Nugent MA, Trinkaus-Randall. TGF-beta1 regulates TGF-beta1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing. *Mol Pathol* 2002; 55: 164-176.
69. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio RJr, Hong JW, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 625-637.
70. Grierson I, Heathcote L, Hiscott P, Hogg P, Briggs M, Hagan S. Hepatocyte growth factor/scatter factor in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 779-802.
71. Li D, Tseng SC. Differential regulation of keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor/scatter factor by different cytokines in human corneal and limbal fibroblasts. *J Cell Physiol* 1997; 172: 361-372.
72. Jester JV, Huang J, Petroll WM, Cavanagh HD. TGF beta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGF beta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res* 2002; 75: 645-657.
73. Henderson B C. 5-fluorouracil: ophthalmic use. *Ophthalmol Clin of North Am.*1989; 2: 131-139.
74. Giangiacomo J, Dueker DK, Adelstein EH. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triancinolone. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104: 838.
75. Weinreb RN. Adjusting the dose of 5-Fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmology.* 1987; 94: 564-570

76. Wolner B, Liebmann J M, Sassani JW, et al. Late bleb-related andophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-Fluorouracil. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1053-1060
77. Caronia RM, Liebmann JM, Friedman R, et al. Trabeculectomy at the inferior limbus. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114:387-391
78. Jampel HD. Antifibrosis drugs in filtration surgery. "Glaucoma: Decision Making in Therapy" M G Bucci (Editor). Springer-Verlag, Milano. 1996; 233-237.
79. Suner IJ, Griensfield DS, Miller MP, et al. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology discussion* 214-5 1997; 104: 207-214
80. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by lokal application of mitomycin-C. *Trans Asia-Pacif Acad Ophthalmol*. 1983; 9: 172.
81. Tahery MM, Lee DA. Review: Pharmacologic control of wound healing in glaucoma filtration surgery. *J Ocular Pharmacol*. 1989; 5: 155.
82. Yamamoto T, Varani J, Soong H. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology*. 1990; 97: 1204.
83. Pasquale LR, Thibault D, Dorman-Pease ME, Quigley HA, Jampel HD. Effect of topical mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmology*. 1992; 99: 14-18.
84. Ando H, Ido T, Kawai Y, Yamamoto T, Kitaxawa Y. Inhibition of corneal epithelial wound healing. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1809-1814.
85. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1991; 98: 317-321.

86. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1992; 99: 438-445.
87. Turacı ME, Gündüz K, Aktan G, Sencer H. Trabeculectomy with mitomycin C: An electron microscopic and clinical study. *Int Ophthalmol*. 1996; 19: 337-346
88. Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114: 943-949.
89. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, et al. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996; 103: 650-656.
90. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 338-342
91. Mallet B, Vialettes B, Haroche S, Escoffier P, Gastaut P. Stabilization of severe proliferative diabetic retinopathy by long-term treatment with SMS 201-995. *Diabet & Metabolism*. 1992; 18: 438-444.
92. Pavlovic M, Saiag P, Lotz JP, Clerici T, Izrael V. Regression of sclerodermatous skin lesions in a patient with carcinoide syndrome treated by octreotide. *Arch Dermatol*. 1995; 131: 1207-1208.
93. Seydel SA, Miller JH, Saraç TP, Charlotte KR, Cjey WY. Octreotide diminishes luminal transport activity, which is reversed by epidermal growth factor. *Am J Surg*. 1996; 172: 265-271.
94. Chen F, O'Dorisio MS, Herman G, Hayes J, Malarkey WB, O'Dorisio TM. Mechanism of action of long-acting analogs of somatostatin. *Regulatory Peptides*. 1993; 44: 285-295.
95. Pless J. From somatostatin to Sandostatin: History and chemistry. *Digestion*. 1993; 54(suppl-1) : 7-8.

96. Cool DE, Andreassen PR, Tonks NK, Krebs EG, Fischer EH, Morgolis RL. Cytokinetic failure and asynchronous nuclear division in BHK cells overexpressing a truncated protein-tyrosine-phosphates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 5422-5426.
97. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero BS, Mansour M, Pepine CJ. Localization of insulin-like growth factor-I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. *Circulation*. 1994; 89: 1511-1517.
98. Tripathi B, Kwait P, Tripathi R. Corneal growth factors a new generations of ophthalmic pharmaceuticals. *Cornea*. 1989; 9: 2-9.
99. Klijn JGM, Setyonotlan B, Bakker GH, Woinderburg MEL, Bontenbal M. Growth factors receptor pathway interfering treatment by somatostatin analogues and suramin: preclinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 1990; 37: 1089-1095.
100. Günel İA, Işık A, Çeliker H, Eren O, Çelebi H. Short term reduction of ventricular mass in primary hypertrophic cardiomyopathy by octreotide injections. *Heart*. 1996; 76: 418-421.
101. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *The N Engl J Med*. 1996; 334: 246-253.
102. Ezzat S, Ren SG, Braunstein D, Melmed S. Octreotide stimulates insulin-like growth factor-binding protein-1: A potential pituitary independent mechanism for drug action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 1459-1463.
103. Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res*. 1994; 59: 723-727.
104. Akyol N, Demir T, Kükner A, Çolakoğlu N. Effects of systemic octreotide, local mytomycine-c and local corticosteroids on wound healing reaction after glaucoma surgery. VI. Congress of European Glaucoma Society. Final Programme and Abstracts. 2000; June 25-29. London. Sayfa 129.

105. Plöckinger U, Liehr RM, Quabbe HJ. Octreotide long term treatment of acromegaly: effect of drug withdrawal on serum growth hormone/insulin like growth factor-1 concentrations and serum gastrin/24-hour intragastric pH values. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 157-162.
106. Penn DR, Judith AP, Krain J. Octreotide: a new non-opiate analgesic for intrathecal infusion. *Pain.* 1992; 49: 13-19.
107. Saltz L, Bonnie T, Bucley M, Hefferman B, Niedzwiecki D. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1993; 72: 244-248.
108. Gonzales-Martin JA, Donnay S, Morillas J, Gomez-Aparicio C, Garcia-Cano J, et al. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 2434-2435.
109. Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, Abu-Elmaqd K, Furakawa H, Imventerza O. Pharmacokinetics of FK 506 following oral administration: a comparison of FK 506 and cyclosporine. *Transplant Proc.* 1991; 23: 931-933.
110. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, Tzakis AG, Venkataramanan R, Abu Elmaqd K, et al. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc.* 1991; 23: 2763-2773.
111. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29: 404-430.
112. Alak AM, Moy S. Biological activity of tacrolimus (FK506) and its metabolites from whole blood of kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 1997; 29: 2487-2490.
113. Miyata S, Ohkuba Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res.* 2005; 54: 1-9.
114. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 813-851.

115. Cho ML, Cho CS, Min SY, Kim SH, Lee SS, Kim WU, et al. Cyclosporine inhibition of vascular endothelial growth factor production in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1202-1209.
116. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1366-1380.
117. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc.* 1998; 30: 1216-1218.
118. Nagano J, Iyoga K, Kawamura K, et al. Use of tacrolimus, a potent antifibrotic agent, in bleomycin-induced lung fibrosis. *Eur J Resp.* 2006; 27: 460-469
119. Takamatsu H, Tsukada H, Noda A, Kakiuchi T, Nishiyama S, Nishimura S, Umemura K. FK506 attenuates early ischemic neuronal death in a monkey model of stroke. *J Nucl Med* 2001; 42: 1833-1840
120. Miyata S, Ohkubo Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.
121. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 165-170.
122. Termeer CC, Technau K, Augustin M. Topical Tacrolimus for the treatment of a localized pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol and Venereol JEADV* 2004; 18: 637-8
123. Van Herendael BJ, Oberti C, Brosens I. Microanatomy of the human amniotic membrane: a light microscopic, transmission and scanning microscopic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 131: 872-880.
124. Boudreau N, Simpson CJ, Werb Z, Bissel MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science.* 1995; 267: 891-893

125. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol.*1998; 82: 235-240.
126. Tseng SCG, Li DQ, Ma X. Down-regulation of TGF- $\beta$  1,  $\beta$  2,  $\beta$  3, and TGG- $\beta$  receptor II expression in human corneal fibroblasts by amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 428.
127. Talmi YP, Sigler L, Inge E. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta.* 1991; 12: 285-288.
128. Budenz DL, Barton K, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 580-588.
129. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol.*1999; 83: 748-752
130. Adds PJ, Hunt C, Hartley S. Bacterial contamination of amniotic membrane. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 228-230.
131. Hikita N, Lopez JS, Chan CC, Mochizuki M, Nussenblatt RB, de Smet MD. Use of topical FK506 in a corneal graft rejection model in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 901-909.
132. Kundendu AB, Raghu R, Kapaettu S. The role of basic fibroblast growth factor in oral submucous fibrosis pathogenesis. *J. Oral Pathol. Med.* 2008; 37: 402-411
133. Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol.* 1987; 32: 149-170.
134. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. Probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105: 2099-2104.



135. Migdal C, Hitchings R. The role of early surgery for open angle glaucoma. In: Caprioli J, ed. Contemporary issues in glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 1991; 4: 853-859.
136. Lee DA, Lee TC, Cortes AE, Kitada S. Effects of mithramycin, mitomycin, daunorubicin and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 99: 666-671.
137. Cristofanilli M, Pescosolido N, Risuleo G, Scarsella G. A murine cell culture model for post-trabeculectomy antifibrotic treatment: Induction of apoptosis by cyclosporin. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2001; 79: 309-312
138. Turacı ME, Gündüz K, Aktan G, Sencer H. Trabeculectomy with mitomycin-c and cyclosporin A as antimetabolites: A controlled prospective clinical and electron microscopic study. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 1996; 8: 25-31.
139. Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, Han DP. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology.* 1990; 97: 184-189.
140. Lesser GR, Osher RH, Whipple D, et al. Treatment of anterior chamber fibrin following cataract surgery with tissue plasminogen activator. *J Cataract Refract Surg.* 1993; 19: 301-305.
141. Nguyen KD, Hoang AT, Lee DA. Transcriptional control of human Tenon's capsule fibroblast collagen synthesis in vitro by gamma-interferon. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35: 3064-3070.
142. Hilgers JHC. Strontium 90 beta-irradiation, cataractogenicity, and pterygium recurrence, results of a postirradiational survey five to six years after treatment. *Arch Ophthalmol.* 1966; 76: 329-333.
143. Cameron ME. Beta irradiation as an adjunct to surgery in refractory glaucoma. *Trans Aust Coll Ophthalmol.* 1970; 2: 53-60.
144. Miller M H, Grierson I, Unger W G, Hitchings R A. Lack of beneficial effect of intensive topical steroids and beta irradiation of eyes undergoing repeat trabeculectomy. *Ophthalmic Surg.* 1987; 18: 508-512.

145. Mietz H, Chevez-Barrios P, Feldman R M, Lieberman M W. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82: 816-820.
146. Farnaz M, Rohit V, Le TL, Jignesh GP, Laurie D, Ana A, Dean E. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Investigative Ophthalmology and Visoal Science.* 2009; 50: 3233-3237
147. Santamaria J. Steroidal agents: their systemic and ocular complications. *Ocul Inflamm Ther.* 1983; 1: 19-26.
148. Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology.* 1995; 102: 84-90.
149. Yodaiken RE, Bennett D. Osha work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1986; 43: 1193-1204.
150. Cunliffe IA, Rees RC, Rennie, IG. The effect of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74: 31-35.
151. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 433-439.
152. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis* 2007; 10: 149-166.
153. Pacifico F, Leonardi A. NF-kappaB in solid tumors. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1142-1152.
154. Nam NH. Naturally occurring NF-kappaB inhibitors. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 945-951.

155. Mattila PS, Ullman KS, Fiering S, Emmel EA, McCutcheon M, Crabtree GR, Herzenberg LA. The actions of cyclosporin A and FK506 suggest a novel step in the activation of T lymphocytes. *EMBO J* 1990; 9: 4425-4433.
156. Gospodarowicz D. Humoral control of cell proliferation: the role of fibroblast growth factor in regeneration, angiogenesis, wound healing, and neoplastic growth. *Prog Clin Biol Res.* 1976; 9: 1-19.
157. Robert L, Legeais JM, Robert AM, Regard G. Corneal collogens. *Pathol Biol.* 2001; 49: 353-363.
158. Walgenbach KJ, Kalff JC, Sonmez Alpan E, Hirner A, Bauer AJ. Upregulation of basic fibroblast growth factor during chronic rejection of rat intestinal allografts and its downregulation by FK 506. *Transplant Proc.* 1998; 30: 2587.
159. Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ, Klagsbrun M. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: differential production and release by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 2890-2894.
160. Ongusaha PP, Kwak JC, Zwible AJ, Macip S, Higashiyama S, Taniguchi N, et al. HB-EGF is a potent inducer of tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64: 5283-5290.
161. Lopez-Illasaca M, Schiene C, Küllertz G, Tradler T, Fischer G, Wetzker R. Effects of FK506-binding protein 12 and FK506 on autophosphorylation of epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 9430-9434.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002 yılında 1 yıl süreyle Tunceli ili Hozat ilçesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2004 yılı eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD'da ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.