

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRABEKÜLEKTOMİYE GİDEN GLOKOM HASTALARINDA  
HÜMÖR AKÖZ TGF- $\beta$ 2 SEVİYESİNİN CERRAHİ BAŞARI ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mustafa ÇAKIR**

**TRABZON - 2018**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRABEKÜLEKTOMİYE GİDEN GLOKOM HASTALARINDA  
HÜMÖR AKÖZ TGF- $\beta$ 2 SEVİYESİNİN CERRAHİ BAŞARI ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mustafa ÇAKIR**

**Tez Danışmanları  
Prof. Dr. Nurettin AKYOL  
Doç. Dr. Adem TÜRK**

**TRABZON - 2018**

## ÖNSÖZ

Tezimi hazırlarken beni yönlendiren, her ihtiyacım olduğunda yardımını esirgemeyen Sayın danışman hocalarım Prof. Dr. Nurettin AKYOL'a ve Doç. Dr. Adem TÜRK'e;

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, eğitimime büyük katkıları olan Sayın hocalarım Prof.Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU, Prof. Dr. Hidayet ERDÖL, Doç. Dr. Mehmet KOLA ve Dr. Öğr. Üyesi Dilek UZLU'ya;

Tezi hazırlamamda değerli katkıları olan Tıbbi Biyokimya A.B.D Başkanı Sayın hocam Prof.Dr. Süleyman Caner KARAHAN'a;

Tezimi hazırlarken bana yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma;

Glokom biriminin dosyalarını yıllardır düzenli bir şekilde saklanmasını sağlayan glokom polikliniği sorumlu sekreteri Sayın Hatice KURT'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personele;

Tezi hazırlamamda maddi desteğini esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimine;

Son olarak bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan aileme;

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr. Mustafa ÇAKIR

Trabzon, 2018

## ÖZET

### TRABEKÜLEKTOMİYE GİDEN GLOKOM HASTALARINDA HÜMÖR AKÖZ TGF-β2 SEVİYESİNİN CERRAHİ BAŞARI ÜZERİNE ETKİSİ

**AMAÇ:** Trabekülektomiye giden glokom hastalarında hüümör aköz TGF-β2 seviyesinin cerrahi başarı üzerine etkisini değerlendirmek.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya trabekülektomi uygulanmış 18 hastanın 19 gözü dahil edildi. Göz içi basıncının, ilaçsız 16 mmHg veya altında olması tam başarı, ilaçla 16 mmHg veya altında olması nitelikli başarı, bunun dışındaki göz içi basıncı değerleri başarısız olarak kabul edildi. Başarının değerlendirilmesi için Mann-Whitney testi uygulandı. İstatistiksel olarak "p" değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** 6 ay takip edilen hastaların 11'i (% 61,11) erkek, 7'si(% 38,88) kadın olup; yaş ortalamaları 69,79±13,185 idi. Preoperatif dönemde 29,00 mmHg(aralık 15-45 mm Hg) olan ilaçlı ortalama göz içi basıncının, postoperatif 6.ayda ortalama 15,18 mmHg'ya(aralık 11-18 mm Hg) düştüğü görüldü. Takip süresi sonunda çalışmaya alınan 19 olgunun 11'inde (% 57,9) başarı sağlanamadı. Başarı sağlanan 8 olgunun (% 42,1) 5' inde (% 26,3) tam başarı, 3'ünde (% 15,8) nitelikli başarı sağlanmıştır. Tam başarı elde edilen grupta ortalama TGF-β2 seviyesi, başarı sağlanamayan gruba ve nitelikli başarı elde edilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Nitelikli başarı elde edilen grup ile başarı sağlanamayan grup arasında ise anlamlı fark yoktu. Ayrıca trabekülektomi sonrası 6. ayda ortalama göz içi basıncı değerleri, tam başarı elde edilen grupta başarısız gruba göre daha düşüktü, dolayısıyla bleb sağ kalımı daha iyiydi.

**SONUÇ:** TGF-β2 seviyesi yüksek olan gözlerde trabekülektomi cerrahi başarı oranı daha düşüktü. Aksine TGF-β2 seviyesi düşük olan gözlerde GİB değerleri istenilen seviyeye indirilebilmişti. Bu, TGF-β2 seviyesi düşük olan gözlerde yara yerinde skar formasyonunun oluşmamasına bağlanabilir. Böylece bleb sağ kalımı artmakta, dolayısıyla GİB değerleri istenilen daha düşük seviyelerde tutulabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, Trabekülektomi, TGF-β2, Cerrahi Başarı.

## SUMMARY

### THE EFFECT ON SURGICAL SUCCESS OF AQUEOUS HUMOR TGF- $\beta$ 2 LEVEL ON GLAUCOMA PATIENTS WHO UNDERWENT TRABECULECTOMY

**Objective:** To evaluate the effect on surgical success of aqueous humor TGF- $\beta$ 2 level on glaucoma patients who underwent trabeculectomy.

**Material and Method:** The study was performed prospectively between January 2016 and April 2017 at the Karadeniz Technical University Medical Faculty Ophthalmology Clinic. Nineteen eyes of 18 patients who underwent trabeculectomy were included in the study. The intraocular pressure of 16 mmHg or less without medication was accepted as a complete success, the intraocular pressure of 16 mmHg or less with medication was accepted as a qualified success, other intraocular pressure values were accepted as a unsuccessful. The Mann-Whitney test was used to evaluate success. Statistically, it is accepted meaningful that the value of "p" is  $<0.05$ .

**Results:** 11 (61.11%) were male and 7 (38.88%) were female of the patients were followed for 6 months and their age average was  $69,79 \pm 13,185$ . In the preoperative period, mean intraocular pressure of 29.00 mmHg (range 15-45 mmHg) decreased to 15,18 mmHg(range 11-18 mm Hg) in the postoperative sixth month. At the end of the follow-up period, 11 of 19 cases (57.9%) were not achieved success. It was achieved a success with remaining 8 patients(42.1%); a complete success with 5 of them(26.3%) and a qualified success with 3 of them(15.8%). TGF- $\beta$ 2 level in the complete successful group was statistically significantly lower than that of the failed group and the qualified group. There was no significant difference between the qualified and unsuccessful group. In addition, mean intraocular pressure values in sixth months after trabeculectomy were lower in the group with complete success than the unsuccessful groups, so bleb survival was better.

**Conclusion:** Surgical success rate of trabeculectomy is lower in eyes with high TGF- $\beta$ 2 levels. On the contrary, IOP levels in eyes with low TGF- $\beta$ 2 levels could be lowered to the desired level. This can be connected the conclusion of the absence of scar formation in the eyes with low levels of TGF- $\beta$ 2. Thus, the bleb survival increases, so the IOP values can be kept at the desired lower levels.

**Key Words:** Glaucoma, Trabeculectomy, TGF- $\beta$ 2, Surgical Success.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLOLAR DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epidemiyoloji ve Prevalans .....	3
2.2. Fizyoloji .....	3
2.2.1. Hümör Aközün Yapımı .....	4
2.2.2. Hümör Aközün Dışa Akım Yolları:.....	4
2.2.3. Episkleral Venöz Basınç .....	5
2.2.4. Göz İçi Basıncı.....	5
2.3. Glokomatöz Hasarın Patogenezi:.....	6
2.4. Glokomun Oluşum Mekanizması .....	8
2.5. Glokomun Sınıflandırılması .....	9
2.5.1. Primer Glokom .....	9
2.5.2. Sekonder Glokom .....	9
2.5.3. Doğumsal (Konjenital) Glokom .....	9
2.6. Glokomda Tanı Yöntemleri .....	10
2.7. Tedavi .....	11
2.7.1. Medikal Tedavi .....	12
2.7.2. Lazer Tedavisi.....	14
2.7.3. Cerrahi Tedavi .....	14
2.8. Trabekülektomi .....	15
2.8.1. Cerrahi Teknik .....	16
2.8.2. Trabekülektomi Ameliyatının Komplikasyonları .....	18
2.8.3. Trabekülektomi Başarısına Etkili Faktörler.....	18
2.8.4. Trabekülektomide Yara İyileşmesi.....	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. Biyokimyasal Tahlil.....	24
3.1.1. Human Transforming Growth Factor $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) Aktivasyon Prosedürü .....	24
3.1.2. Human Transforming Growth Factor $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	25
3.2. Trabekülektomi Cerrahisinin Tatbiki ve Ameliyat Sonrası Müşahade.....	26
3.3. Ameliyat Sonrası Tedavi Usulü.....	28
3.4. Cerrahi Başarı Ölçütleri .....	28
3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik Özellikler .....	29
4.2. Perioperatif ve Postoperatif Komplikasyonlar.....	29
4.3. Trabekülektomi Sonrası Başarının Değerlendirilmesi.....	29
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇ .....	37
7. KAYNAKLAR .....	38

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>FGC</b>	: Filtran glokom cerrahisi
<b>5-FU</b>	: 5-fluouracil
<b>MMC</b>	: Mitomycin C
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör $\beta$
<b>TGF-<math>\beta</math>2</b>	: Transforming growth faktör $\beta$ 2
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Transforming growth faktör $\beta$ 1
<b>TGF-<math>\beta</math>3</b>	: Transforming growth faktör $\beta$ 3
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler matriks
<b>PAAG</b>	: Primer açık açılı glokom
<b>PAKG</b>	: Primer açılı kapanması glokomu
<b>GİB</b>	: Göz içi basıncı
<b>AAG</b>	: Açık açılı glokom
<b>SKK</b>	: Santral kornea kalınlığı
<b>AKG</b>	: Açılı kapanması glokomu
<b>GAT</b>	: Goldmann Aplanasyon Tonometrisi
<b>OCT</b>	: Optik koherens tomografi
<b>ALT</b>	: Argon lazer trabeküloplasti
<b>SLT</b>	: Selektif lazer trabeküloplasti
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b><math>\mu</math>L</b>	: Mikrolitre
<b>CAT-152</b>	: Cambridge Antibody Technology



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilen Glokomlu Gözlerde Ameliyat Sonrası Görülen Komplikasyonlar .....	29
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Glokomlu Gözlere Ait Yaş, TGF- $\beta$ 2 ve Göz İçi Basıncı Değerlerinin Çalışma Boyunca Seyri .....	31



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Konjonktival Yaralanmada İyileşme Süreci ve Etki Eden İlaçlar.....	19
Şekil 2. TGF-β2 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği .....	26



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, genellikle yüksek göz içi basıncının primer risk faktörü olduğu, retina gangliyon hücresi akson kaybı sonucu oluşan karakteristik optik sinir başı çukurlaşması ve görme alanı defektlerinin görüldüğü, progresif, yavaş ilerleyen multifaktöryel bir optik nöropatidir (1,2). Gelişmiş toplumlarda körlüğün en sık nedenlerinden biridir. Tedavi edilmediği takdirde görmeyi ciddi şekilde tehdit eder.

Glokom tedavisinde temel amaç, göz içi basıncını optik sinir korunması için güvenli bir aralıkta tutmaktır. Bu güvenli aralık hedef göz içi basıncı olarak tanımlanmaktadır. Hedef göz içi basıncını sağlamak için ilaç, lazer veya cerrahi gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Cerrahi olarak hedef göz içi basıncının sağlanması ve görsel fonksiyonların korunması açısından en önemli stratejilerden biri trabekülektomidir (1,2). Bu yöntemin etki mekanizması, trabekülünden bir parça çıkarılarak oluşturulan fistül aracılığıyla aköz hümörün skleral flep altından konjonktiva altı alana boşalmasına dayanır. Trabekülektomi sonrasında, başarıyı belirleyen bir çok faktör vardır, fakat en önemlisi yara yerinin iyileşme cevabıdır. Bleb yerinde konjonktiva, tenon ve episklara ara yüzeyinde skar dokusunun erken ve/veya aşırı oluşması cerrahi başarısızlık nedenidir. 5-fluouracil (5-FU) ve Mitomycin C(MMC) gibi antifibrotik ajanların filtran glokom cerrahisinde (FGC) kullanılması ile başarı arttırılmış olsa da, bu ajanların hipotoni, korneal toksisite, yara yeri sızıntısı ve endoftalmi gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanılması kısıtlıdır.

Trabekülektomi sonrası bleb alanında skar gelişiminde transforming growth faktör  $\beta$ (TGF- $\beta$ )'nın rolü bulunmaktadır. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TGF- $\beta$ , fibroblastları uyarak kollajen üretimini arttırır. Tripathi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glokomlu hastaların aköz hümör sıvısındaki TGF- $\beta$ 2 seviyesinin normal popülasyona göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla,  $2700\pm 760$  pg/ml,  $1480\pm 680$  pg/ml) (3). TGF- $\beta$  hümör aközün bir bileşenidir, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3 olmak üzere üç izoformda bulunur. 25 kilodalton (kDa)'luk bir polipeptid olan TGF- $\beta$ 2 hem en güçlü hem de hümör aközde en yüksek konsantrasyonda bulunan izoform olarak kabul edilir. TGF- $\beta$ , hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve latent TGFb-bağlayan proteinler (LTBP) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF- $\beta$  formunda salgılanır. Pro-

peptidin N-terminalinde "latency associated protein" (LAP) olarak adlandırılan bir bölge bulunur. Latent TGF- $\beta$ ' nin yapısından LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığıyla ile uzaklaştırılması sonucu aktif TGF- $\beta$  oluşur. Hücre göçü, hücre proliferasyonu, hücre ölümü ve protein sentezi gibi çeşitli hücreyel aktivitelere rol alan çok işlevli bir büyüme faktörüdür. Ekstrasellüler matriks (ECM) üretimini teşvik eder ve hücre proliferasyonunu baskılar. TGF- $\beta$  bu etkileri Smad, p38MAPK ve phosphoinositide 3-kinase (PI3K/Akt) sinyal iletim yollarından biri yoluyla gerçekleştirir. Smad yolunda, TGF- $\beta$  başlangıçta hücre yüzeyi tip I ve II reseptörlerine bağlanır. Tip 1 reseptörlerde bulunan aktinin reseptör benzeri kinazlar (ALK), hücre içi sinyal iletim proteinleri olan Smad 2 ve 3'ü fosforile eder. Smad 4 ile Smad 2/3 kompleksi daha sonra, gen transkripsiyonunu düzenlemek üzere çekirdek içine yer değiştirirler ve burada farklı hücreyel yapılarla etkileşime girerler, DNA'ya bağlanırlar, çeşitli aşağı akış yanıt genlerinin transkripsiyonunu ve diğer sinyal yollarını düzenlerler (4).

Bu çalışmada, trabekülektomi cerrahisi uygulanan glokomlu vakalarda hümeör aköz TGF- $\beta$ 2 seviyesinin cerrahi başarı üzerine olan etkisi incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yakın tarihe kadar glokom göz içi basıncının 21 mmHg'nın üzerinde olması olarak tanımlanmaktaydı. İlerleyen yıllar içinde normotansif glokom ve oküler hipertansiyon kavramlarının ortaya çıkmasıyla, yüksek göz içi basıncı hastalığın temel niteliklerinden biri olarak görülmeğe çıkmış ve majör bir risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır (1,2).

Günümüzde artık glokom; yüksek göz içi basıncının genellikle primer risk faktörü olduğu, retina gangliyon hücresi akson kaybı sonucu oluşan karakteristik optik sinir başı çukurlaşması ve görme alanı defektlerinin görüldüğü, progresif, yavaş ilerleyen multifaktöryel bir optik nöropati olarak kabul edilmektedir (1,2).

### 2.1. Epidemiyoloji ve Prevalans

Dünya genelinde 40-80 yaş arası glokomlu insan sayısı 2013 yılı verilerine göre 64.3 milyon olarak tahmin edilmektedir. 2020 yılında 76.0 milyona ve 2040 yılında 111.8 milyona yükseleceği öngörülmektedir. Dünya genelinde glokom prevalansı 40-80 yaş arası nüfusta % 3.54'tür. Primer açık açılı glokom (PAAG) prevalansı Afrika'da % 4.20 ile en yüksekken; primer açı kapanması glokomu (PAKG) prevalansı Asya'da % 1.09 ile en yüksektir (5). Tüm dünyada glokom hastalarına bakıldığında yaklaşık %53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), %36'sı primer açı kapanması glokomu (PAKG) ve geri kalan %11'i sekonder glokomdur (6).

### 2.2. Fizyoloji

Normal şartlar altında aköz yapımı ile aköz çıkışı arasında bir denge vardır. Bu denge "Goldmann eşitliği" ile sağlanır (7). Buna göre;

$$F = (P_o - P_v)C + U \text{ veya } P_o = (F - U)/C + P_v$$

F: Aköz yapım hızı (µl/dakika), P<sub>o</sub>: Göz içi basıncı (mmHg), P<sub>v</sub>: Episkleral venöz basınç (mmHg), C: Trabeküler dışa akım kolaylığı (µl/dakika/mmHg), U: Uveoskleral akım hızı (µl/dakika)

Bu formüle göre; göz içi basıncı aköz yapımı ve episkleral venöz basınç ile doğru, dışa akım kolaylığı ve uveoskleral akım hızı ile ters orantılıdır.

### 2.2.1. Hümör Aközün Yapımı

GİB, göze giren aköz hümör oranı ile (içe akım), gözden çıkan aköz oranı (dışa akım) ile belirlenir. İçe akım ile dışa akım arasında normal şartlar altında bir oran vardır ve neticede basınç sabit kalır. İçe akım, aköz üretimine bağlıyken, dışa akım aköz akımına karşı direnç ve episkleral venin basıncına bağlıdır (7). Aköz hümör, siliyer proseslerin kapiller ağı içindeki plazmadan üretilir. Arka kamaraya ulaşmak için, siliyer proseslerdeki kapiller duvar, stroma ve epitel tabakalarından geçmesi gerekir. Bu geçişte 3 mekanizma söz konusudur:

1) *Difüzyon*: Lipitte çözünen maddelerin, siliyer epitel membranlarının lipit kısımlarından konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak enerjiden bağımsız geçmesidir.

2) *Ultrafiltrasyon*: Su ve suda eriyen maddelerin, arka kamara ile siliyer çıkıntılarının kan damarları arasındaki hidrostatik basınç farkına veya osmotik gradiyente bağlı olarak siliyer epitelinden geçmesidir (7).

3) *Aktif sekresyon*: Suda çözünen büyük maddeler veya elektriksel yükü yüksek olan maddeler hücre zarından aktif olarak taşınır. Bu mekanizma hücre zarındaki globüler proteinlerle sağlanır ve enerji gerektirir. Başta Na<sup>+</sup> iyonlarının arka kamaraya sekresyonunu sağlayan Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPaz pompası olmak üzere bir dizi enzimatik sisteme bağlıdır (7).

Hümör aközün yaklaşık %80-90'ı aktif sekresyonla, geri kalan %10-20'lik kısmı ise ultrafiltrasyon ve difüzyonla salınır. Hümör aközün ortalama olarak yapım hızı gece 1.2 µl/dakika, gündüz 3 µl/dakika olup ortalama 2 µl/dakikadır (7).

### 2.2.2. Hümör Aközün Dışa Akım Yolları:

Siliyer cisim pigmentsiz epitelinden üretilen hümör aköz arka kamaradan pupilla yoluyla ön kamaraya geçer. Aközün %80-90 kadarı trabeküler ağ, geri kalan

%10-20'lik bölümü ise uveoskleral yol ile gözü terkeder. Bir miktar aköz iris tarafından drene edilir (7).

1) *Trabeküler Ağ Yolu*: Hümör aközün büyük çoğunluğu gözü trabeküler ağ üzerinden terkeder. Sırasıyla uveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler ağdan geçerek schlemm kanalına ulaşan hümör aköz, intraskleral venler yoluyla episkleral ve konjonktival venlere drene olur. Episkleral venler ön siliyer ve superior oftalmik ven yolu ile kavernöz sinüse açılır. Bu akım yüksek hacimli ve basınca hassas bir yol olup, göz içi basıncının artmasıyla akım artar. Hümör aközün dışa akımına karşı en yüksek direnç jukstakanaliküler ağda görülür. Dışa akım kolaylığı tonografi ile ölçülür. Normal değeri  $0.28 \pm 0.5 \mu\text{l/dakika/mmHg}$  dır (7).

2) *Uveoskleral Yol*: Hümör aközün siliyer cismin yüzeyinden suprakoroidal boşluğa aktığı ve siliyer cisim, koroid ve skleradaki venöz dolaşıma katıldığı % 10-20' lik akımı kapsar (7).

### **2.2.3. Episkleral Venöz Basıncı**

Ortalama değeri  $9 \pm 1,6 \text{ mmHg}$  olup, episkleral venöz basınçtaki  $1 \text{ mmHg}$ 'lik artış göz içi basıncının da  $1 \text{ mmHg}$  yükselmesine neden olur. Bu nedenle episkleral venöz basıncın yükseldiği çeşitli durumlarda göz içi basıncı da artar (7).

### **2.2.4. Göz İçi Basıncı**

Ön ve arka kamarayı dolduran hümör aközün kornea ve skleraya karşı oluşturduğu gerilimdir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortalama  $16 \pm 3 \text{ mmHg}$  olarak saptanmıştır. Genellikle  $10-21 \text{ mmHg}$  arasındaki göz içi basıncı normal olarak kabul edilse de, günümüzde oküler hipertansiyon ve normotansif glokom kavramlarının tanımlanmasıyla beraber bu değer kişiye göre değişebileceği anlaşılmıştır. Bundan dolayı artık normal göz içi basıncı yerine, optik sinir başında hasar oluşturmayan hedef göz içi basıncı kavramı glokom tedavisinin temeli haline gelmiştir (7).

Göz içi basıncı sabit bir değer olmayıp gün içerisinde değişkenlik gösterir. Normalde  $3-6 \text{ mmHg}$  arasında değişim gösteren diurnal fluktuasyon glokomda  $10$

mmHg'ye kadar çıkabilir. Genellikle sabah erken saatlerde daha yüksek olma eğilimindedir. Sağ ve sol göz arasında 4 mmHg veya daha fazla GİB farkı olması patolojiktir (7).

### **2.3. Glokomatöz Hasarın Patogenezi:**

Glokomda görülen sinir harabiyetinin diğer optik nöropatilerden farkı, retina gangliyon hücre aksonları ile beraber glial doku kaybı da olmasıdır. En erken değişiklikler lamina kribroza seviyesinde başlar. Lamina kribroza, optik sinir liflerinin içinden geçerek gözü terkettiği 10 kadar paralel laminadan oluşur. Sinir liflerinin geçebilmesi için üzerinde yaklaşık 500-600 tane delik vardır. Bu deliklerin çapları üst ve alt kutupta daha büyüktür ve daha az miktarda bağ dokusu içerir. Bu nedenle glokomda artan basınca karşı direnç üst ve alt bölgede daha zayıftır ve sinir harabiyeti önce bu bölgelerde başlar. Sonuçta glokom için tipik olan kum saati şeklinde sinir harabiyeti ortaya çıkar (7,8).

Optik sinir başındaki hasarın mekanizması konusunda pek çok teori öne sürülmüştür.

1) *Mekanik Teori:* İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoride, yüksek göz içi basıncına bağlı olarak skleral duvarda oluşan gerilim, bağ dokusu desteğinin daha az olduğu lamina kribrozanın üst ve alt kadranslarda distorsiyona ve arkaya doğru çukurlaşmaya neden olur. Lamina kribrozada oluşan distorsiyon lateral genikülat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar. Bu da primer olarak nörotrofinlerin salınımına engel olur ve optik atrofiye yol açar (7).

2) *İskemik Teori:* Glokomatöz hasarın her zaman yüksek göz içi basınçlarında ortaya çıkmaması ve göz içi basıncının düşürülmesine rağmen optik nöropatinin devam etmesi, yüksek göz içi basıncı dışında başka faktörlerin de glokomun patolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Etkili olabileceği düşünülen mekanizmalar; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, sistemik hipotansiyon, anormal vasküler direnç ve apoptozistir (7).

Optik sinir başını besleyen damarlardaki perfüzyon basıncının (arterler ve venler arasındaki basınç farkı) düşüklüğü doku beslenmesini etkiler. Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan



bağımsızdır. Bu işlem otoregülasyon denilen lokal (nitrik oksit, prostoglandinler, endotelin ve renin-anjiotensin sistemi) ve metabolik faktörler ile kontrol edilir. Sağlıklı bir gözde göz içi basıncının 30-35 mmHg değerlerine kadar otoregülasyon normal bir şekilde sürer.

$$PP = OAB - GİB$$

(PP: Perfüzyon Basıncı, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç GİB: Göz İçi Basıncı)

Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler direnç ile ters orantılıdır.

$$\text{Kan akımı} = PP/R = (OAB - GİB)/R$$

Sistemik hipotansiyon, oküler kan akımını düşüren önemli bir risk faktörüdür. Özellikle yaşlı hastalarda gece ortaya çıkan nokturnal hipotansiyon optik disk perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkiler ve gangliyon hücre ölümüne neden olur.

Sistemik kan basıncındaki aşırı düşüşler ve vasküler direnç bozuklukları oküler kan akımını bozarak glokomatöz optik nöropatiye neden olabilmektedir. Endotelin-1 çok kuvvetli bir vazokonstriktör madde olup anormal vasküler direnç oluşmasında önemli rol oynar. Buna örnek olarak Raynaud fenomeni ve migren atakları ile normal tansiyonlu glokomun birlikteliği gösterilebilir.

3) *Apoptozis Teorisi:* Apoptozis; nekrozdan farklı olarak inflamasyonun olmadığı, genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozisin oluşumunu sağlayan nörotoksik eksitotoksinlerden birisi olan glutamat, glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır. Glutamat, N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerine bağlanarak hücre içine yoğun Ca<sup>++</sup> girişini başlatır. Ca<sup>++</sup> girişi ile serbest radikal oluşumu ve enzimatik yıkım başlar. Böylece apoptozis başlamış olur. Yine yapılan çalışmalarda glokomlu olguların gangliyon hücrelerinde immunoglobulin birikimlerine rastlanmıştır. Bu bulgular retina gangliyon hücrelerinin, apoptozis tipi hücre ölümüne uğradığı fikrini desteklemektedir (7). Apoptozis ile gangliyon hücre kaybı % 0,4 iken glokomda bu oran % 1-4'e çıkmaktadır.

## 2.4. Glokomun Oluşum Mekanizması

Glokomda göz içi basıncının artması teorik olarak iki mekanizma ile olabilir. Bunlardan ilki hümör aköz yapımının artmasıdır ki; bunun pratikte bir karşılığı yoktur. Esas mekanizma ikinci teori olan, hümör aközün dışa akımının engellenmesidir. Bu durum dışa akım yolunun farklı bölgelerinde farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilse de temelde görülen iki mekanizma vardır (7,8,9):

*Açık Açılı Glokom (AAG):* Gonyoskopik muayenede açının açık olduğunun görülmesine rağmen, trabeküler sistemin içinde meydana gelen histolojik düzeydeki değişimlere bağlı olarak göz içi basıncı yükselir. Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda jukstakanaliküler ağ ve Schlemm kanalı iç duvarında “plak” adı verilen ekstrasellüler bir madde birikimi saptanmıştır. Plak oluşumunun, glokomlu gözlerde belirgin şekilde daha fazla olduğu gözlemlenmiş ve bu materyalin direnç artışından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca trabekülumun pigment, psödoeksfolyasyon materyali ve lens materyali gibi değişik maddeler ile tıkanması da dışa akımı engelleyebilir (10,11).

### Risk faktörleri (9)

1. Yaş: Her yıl başına AAG gelişme riskini % 4-6 arttırır.
2. Irk: Kafkas ırkına kıyasla Afrika-Amerikalılarda ve Afrika-Karayiblilerde AAG gelişme riski çok yüksektir.
3. Göz içi basıncı: Her 1 mmHg GİB artışı, Kafkas ırkında % 11-12, Afrikalılarda % 10, Latinlerde % 18 AAG gelişme riski ile sonuçlanır.
4. Aile hikayesi: 1.derece akrabalarında glokom olanlarda risk olmayanlara göre 4-9.2 kat daha fazladır.
5. Psödoeksfolyasyon: AAG gelişme riskini 11.2 kat arttırır.
6. Santral kornea kalınlığı: SKK’ da her 40 µm incelme AAG gelişme riskini % 30-41 arttırır.
7. Miyopi: -4 D’ den yüksek değerlerde risk 2.3 kat artar.
8. Oküler perfüzyon basıncı: Düşük oküler perfüzyon basıncı AAG riskini arttırır.
9. Diyabet, sistemik HT, migren, raynaud sendromu, obstrüktif uyku apnesi gibi diğer nedenler

*Açı Kapanması Glokomu (AKG):* Gonyoskopik muayenede açının periferik iris tarafından kapatılmış olduğu görülür. Bu da primer ya da sekonder bir nedene bağlı olabilir (10,11).

## **2.5. Glokomun Sınıflandırılması**

Glokomun, değişik yazarlar tarafından etyolojiye veya göz içi basıncının yükselme mekanizmasına göre yapılmış farklı sınıflandırmaları mevcuttur (7).

### **2.5.1. Primer Glokom**

1) *Açık Açılı Glokom:* Primer açık açılı glokom, normal tansiyonlu glokom, oküler hipertansiyon, primer açık açılı glokom şüphesi, primer juvenil glokom,

2) *Açı Kapanması Glokomu:* Latent açı kapanması glokomu, intermittant (subakut) açı kapanması glokomu, akut açı kapanması glokomu, kronik açı kapanması glokomu.

### **2.5.2. Sekonder Glokom**

1) *Açık Açılı Glokom:* Eksfoliyatif glokom, pigmenter glokom, lense bağlı sekonder açık açılı glokom, intraoküler kanama ile ilişkili glokom, üveitik glokom, göziçi tümöre bağlı glokom, retina dekolmanı ile ilişkili glokom, oküler travma ile ilişkili glokom, iatrojenik (kortikosteroid kullanımına bağlı, cerrahi ya da lazer uygulamasına bağlı), episkleral venöz basınç artışına bağlı glokom,

2) *Açı Kapanması Glokomu:* Pupiller blok ile pupiller blok olmaksızın ön çekme ile pupiller blok olmaksızın arkadan itme ile.

### **2.5.3. Doğumsal (Konjenital) Glokom**

1) *Birincil Doğumsal Glokom:* İzole trabekülo-disgenesis, iridotrabekülo-disgenesis (iris stromasının hipoplazisi, anormal iris damarları, yapısal iris defektleri), korneatrabekülo-disgenesis, plato iris sendromu,

2) *Doğumsal Anomaliler ile Birlikte Glokom:* Aniridi, Sturge-Weber sendromu, Axenfeld-Rieger sendromu, Peter's anomalisi, Mikrosferofaki, Weil-Marchesani sendromu, Homosistinüri, Lowe sendromu.

## 2.6. Glokomda Tanı Yöntemleri

*Anamnez:* Genetik yatkınlığın açığa kavuşturulması açısından aile öyküsü sorgulanmalı ve glokom tanısı almış akraba üyeleri belirlenmelidir. Hastanın hipertansiyon, diyabet, kardiyak hastalık ve nefes darlığına neden olan akciğer hastalığı gibi sistemik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Göz travması, geçirilmiş oküler cerrahi veya lazer girişimleri anamnez alınırken dikkat edilmesi gerekmektedir.

*Görme Keskinliği:* Genellikle glokomda santral görme keskinliği erken dönemde etkilenmemektedir. Glokom muayenesinin bir parçası olarak görme keskinliği ölçülmelidir.

*Göz İçi Basıncının Ölçülmesi:* Glokom muayenesinde her hastaya altın standart GİB ölçüm metodu olarak kabul gören Goldmann Aplanasyon Tonometrisi (GAT) ile GİB ölçümü yapılmalıdır.

*Yarıklı Lamba Biyomikroskopisi:* Glokom şüphesi olan olgularda dikkatli bir ön segment muayenesi ile konjonktivada hiperemi, siliyer enjeksiyon, dilate konjonktival damarlar, kornea ödemi, kruckenberg çizgisi, ön kamarada hücre, keratik presipitatlar, sığ ön kamara, rubeozis iridis, pseudoeksfoliasyon, iridodonezis, fakodonezis, translüminasyon defekti ve iris atrofisi gözlenebilir.

*Refraksiyon Muayenesi:* Miyopide AAG, hipermetropide AKG' na yatkınlık yaratacağından mutlaka refraksiyon muayenesi yapılmalıdır.

*Santral Kornea Kalınlık Ölçümü (Pakimetri):* Santral kornea kalınlığının GAT ölçümlerini etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle 520-550 mikrondan farklı santral kornea kalınlığına sahip glokomlu hastalarda doğru GİB ölçmek için kornea kalınlığı değerlendirilmelidir.

*Fundus Muayenesi:* Glokomun en belirgin bulgusu retina ganglion hücre aksonlarının atrofisi sonucu papillada fizyolojik çukurluğun artması, derinleşmesi ve

atrofi oluşmasıdır. Papilla çevresinde kanamalar mum alevi şeklinde, papillanın temporal alt veya üst kadranlarında ortaya çıkar.

Alfa zonu, hilal şeklinde hemen hemen sağlıklı bireylerin tümünde görülebilir. Beta zonu, optik disk etrafını 360 derece çevreler haledir. Populasyonun % 15-20 sinde görülebilir. Her iki zonun birlikte olması glokom tanısını destekler. Bu bölgelerin genişlemeleri takipte önemlidir.

*Görme Alanı Muayenesi:* Görme alanı testinin temel prensibi; sabit aydınlatılmış arka plan üzerinde uyarının görülebilmesi için gerekli olan en düşük ışık şiddetinin saptanmasıdır. Retinal duyarlılık ise; ayırtedici ışık şiddetinin tersidir. Glokomlu hastalarda retina gangliyon hücre aksonlarının hasarına bağlı olarak spesifik görme alanı kayıpları görülür.

*Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi:* Glokom riski altındaki hastalar normal görme alanı ve optik sinir başına rağmen başlangıç glokom hasarının bir göstergesi olan retina sinir lifi tabakası defekti gösterebilirler. Bu nedenle glokom şüphesi olan olgularda sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi gerek erken tanıda gerekse glokom hasarındaki ilerlemenin saptanmasında önem taşımaktadır. Glokomda sinir lifi tabakasının değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden en sık kullanılan ikisi optik koherens tomografi (OCT) ve tarayıcı laser polarimetridir.

## 2.7. Tedavi

Glokomun mümkün olan tedavi şekilleri arasında göz içi basıncı düşüşü, oküler kan akımının iyileştirilmesi ve doğrudan nöron korunması bulunmaktadır. Hali hazırda görme fonksiyonunu koruma konusunda etkisi kanıtlanmış tek yaklaşım göz içi basıncının düşürülmesidir (12). Ancak her hasta için güvenli olacak tek bir göz içi basıncı değerinin olmaması “hedef göz içi basıncı” kavramını gündeme getirmiştir. Hedef göz içi basıncı; uygulanan tedavilerle glokomun daha ileri olumsuz etkilerine engel olacak ortalama göz içi basıncının tahmini olarak tanımlanır.

Göz içi basıncını düşürmeye yönelik tedavi yöntemlerini medikal tedavi, lazer tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç grupta toplamak mümkündür. Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan primer açık açılı glokom olgularında

genellikle ilk tedavi seçeneği medikal tedavidir. Medikal tedavinin başarısız olması halindeyse, lazer tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır (13).

Günümüzde cerrahi tedavi yöntemlerinin gelişerek daha güvenli hale gelmesi ve cerrahi başarıyı etkileyen faktörlerin anlaşılması sonucunda bu geleneksel tedavi sıralaması artık tartışılır hale gelmiştir. Yapılan çalışmalar ilk tedavi olarak cerrahi tedavinin seçildiği olgularda görme alanı kayıplarının, medikal tedavinin başarısız olması halinde cerrahi tedavi uygulanan olgulara göre daha az olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yazarların bir kısmı yeni tanı konulan olgularda medikal tedaviyle vakit kaybedilmeden cerrahi uygulanmasının gerektiği fikrini savunmaktadır. Ayrıca çoklu medikal tedavide uzun süreli topikal ilaç kullanımına bağlı konjonktivada görülen histopatolojik değişikliklerin cerrahi başarıyı olumsuz etkilemesi de bu görüşü desteklemektedir (14,15).

### **2.7.1. Medikal Tedavi**

Glokomda en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Etki mekanizmaları hümör aközün yapımını azaltmak veya dışa akımına karşı olan direnci zayıflatmak şeklindedir. Etki mekanizmalarına göre şu şekilde sınıflandırmak mümkündür (16);

*1) Parasempatomimetikler:* Kolinergik agonistler ya da miyotikler olarak da bilinirler.

Direkt etkililer: Pilocarpin, karbakol, asetilkolin gibi ilaçlar muskarinik reseptörleri direkt olarak uyarır.

İndirekt etkililer: Fizostigmin ve ekotiofat gibi ilaçlar kolinesteraz inhibisyonu yaparak asetilkolin yıkımını engellerler.

Muskarinik reseptörlerin etkisi şunlardır:

1. Pupiller sfinkter kası kasarak miyozise neden olur. Böylece periferal iris trabekülünden uzaklaşır ve açı genişler.
2. Siliyer kasın uyarılmasıyla miyopi oluşur.
3. Siliyer cismin longitudinal kasını, bu sayede skleral mahmuzu gerdirerek trabeküler ağdan aköz geçişini artırır.
4. Siliyer kasın kasılmasıyla kas demetleri arasındaki boşluk silinir, aközün üvea-skleral yolu böylece tıkanmış olur. Bu yüzden muskarinik ilaçların

prostoglandin analogları ile birlikte kullanımında additif etkinlik düşük olmaktadır.

5. Lakrimal sekresyon artar.

2) *Sempatomimetikler*: Alfa agonist etkileri ile hümör aközün hem trabeküler, hem de uveaskleral yoldan dışa akımını arttırırlar. Alfa 1 ve alfa 2 reseptörler vardır.

Klonidin, onun deriveleri olan apraklonidin ve brimonidin kısmi selektif alfa 2 agonistlerdir. Apraklonidin hidroklorid, sinir uçlarından norepinefrin salınmasını engelleyerek hümör aköz yapımını azaltır. Ayrıca episkleral venöz basıncı düşürerek trabeküler dışa akımını arttırır. Brimonidin de benzer şekilde GİB nı aköz yapımını azaltıp üveaskleral akımı arttırarak düşürür.

3) *Prostoglandin Analogları (Hipotansif Yağlar)*: Prostoglandinlerin etki mekanizması siliyer kasların ekstrasellüler ağlarının aralarının açılması sağlayarak üveoskleral direnci azaltır, böylece uveoskleral dışa akımın arttırılmasıyla GİB düşer. Günümüzde prostoglandin F2 $\alpha$  türevi olan bimatoprost, latanoprost, travoprost ve unoprostone isopropil kullanılmaktadır.

4) *Sempatolitikler (Beta Blokerler)*: Günümüzde glokom tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Tek başlarına etkileri çok iyi olmakla birlikte, diğer ilaçlarla kombinasyonları mevcuttur. Tüm  $\beta$  blokerler direkt etki ile siliyer cisimden hümör aköz yapımını cAMP' nin katekolaminlere bağlı sentezinin inhibisyonuyla azaltırlar.

5) *Karbonik Anhidraz İnhibitörleri*: Sulfonamid derivesi olan karbonik anhidraz inhibitörleri direkt olarak siliyer cisimdeki karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek ve daha az oranda etkili olmakla beraber metabolik asidoz yaratarak hümör aköz salgısını azaltırlar. Asetazolamide, diklorfenamide, metazolamide sistemik; dorzolamide ve brinzolamide topikal etkili karbonik anhidraz inhibitörleridir. Tek ilaç olarak kullanılabildikleri gibi  $\beta$  blokerlerle kombine kullanımları da yaygındır.

### 2.7.2. Lazer Tedavisi

*Lazer İridotomi:* Pupiller bloklu glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer endikasyonlar akut atak geçirmiş hastaların profilaktik olarak diğer gözüne, plato iris, pupiller blok, malign glokom, fakomorfik glokom gibi durumlar sayılabilir (9).

*Lazer Trabeküloplasti:* Sadece açık açılı glokom tiplerinde GİB'i düşürmek için kullanılan bir yöntemdir (7). Özellikle ilaç tedavisinin uygulanmadığı veya cevap alınmadığı olgularda, ayrıca hasta cerrahi tedavi için uygun bir aday değilse uygulanabilir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Lazer yanıklarının yarattığı kontraksiyonun trabeküler ağ aralarını açtığı ve/veya lazerin trabeküler ağ hücrelerini aktive ettiği, böylece trabeküler dış akım direncini azalttığı düşünülmektedir (7).

*Selektif Lazer Trabeküloplasti(SLT):* Lazer trabeküloplasti gibi sadece açık açılı glokomda uygulanabilir. Trabeküler ağ hücrelerinde fagositozu aktive ettiği düşünülmektedir. SLT'nin temel avantajı spesifik olarak pigmentli hücreleri hedeflemesi ve ALT'de sık görülen termal veya koagülatif trabeküler ağ hasarının önlenmesidir. Böylece yarattığı minimal hücre hasarı nedeniyle SLT daha tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntemdir.

*Lazer İridoplasti:* Gonyoskopide açının dar ya da kapanabilir olduğu durumlarda açığı genişletmek amacıyla yapılır.

*Siklofotokoagülasyon:* Filtrasyon cerrahisi başarısız olmuşsa veya hasta cerrahi tedavi için uygun değilse tercih edilebilir. Etki mekanizması siliyer cismin tahrip edilerek hümör aköz salgısının azaltılmasına dayanır. Trans-skleral, endoskopik ve trans-pupiller olmak üzere üç yolla yapılabilir.

### 2.7.3. Cerrahi Tedavi

1) *Penetran Cerrahi Yöntemler:* İridektomi, iridenklezis, scheie ameliyatı, elliot trepenasyonu, trabekülektomi, trabekülotomi,

2) *Nonpenetran Cerrahi Yöntemler:* Viskokanalostomi, derin sklerektomi, kanaloplasti,

3) *Siklodestriktif Yöntemler:* Siklodiatermi, siklokrioterapi, siklofotokoagülasyon, sikloanemizasyon,



#### 4) *Seton Cerrahisi*

a) Nonrestriktif (valfsiz) olanlar: Ön kamara tüpünden, episkleral bölgeye serbest aköz akımına izin verirler. Molteno implantı, Schocket implantı, Baerveldt implantı

b) Restriktif (valfli) olanlar: T p içindeki sıvı geçişini belli basınç değerleri içinde sağlayacak çeşitli sistemleri (Valf, membran, rezistans matriks) içerirler. Krupin valfi, Joseph valfi, White valfi, Optimed valfi, Ahmed valfi,

#### 5) *Minimal invaziv Glokom Cerrahisi*

a) Artan trabeküler  ıkış: Trabektom, iStent, hydrus stent, gonyoskopi destekli transluminal trabekülotomi (GATT), excimer lazer trabekülotomi

b) Suprakoroidal şantlar: Cypass mikro-stent

c) Aköz h m r n azaltılması: Endosiklofotokoag lasyon

d) Subkonjonktival filtrasyon: XEN jel stent.

### 2.8. Trabekülektomi

Günümüzde glokom tedavisinde en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Trabekülektomide temel amaç trabeküler ağa uğramadan hümör aközün subkonjonktival alana geçişini sağlamak ve hedef G B' na ulaşmaktır.

Endikasyonlar (17);

1. Diğer tedavi şekillerinin (ilaç ya da lazer) başarısız olduğu durumlar,
2. Diğer tedavi şekillerinin uygun olmadığı durumlar (uyum ya da yan etkiler nedeniyle) ya da uygun tıbbi tedavinin mevcut olmadığı durumlar,
3. Göz damlalarıyla ve/veya lazerle ulaşılamayan klinik olarak progresyonun engellenmesi için hedef göz içi basıncının gerekli olduğu durumlar,
4. Diğer tedavi şekillerinin başarılı olma ihtimali olmayacak kadar ileri glokom ve yüksek göz içi basıncı durumları,

Absolu bir gözde FGC yerine siliyer cisim ablasyonu d ş n lmelidir. Aktif iris vaskülarizasyonu ve aktif iris inflamasyonu başarısızlığa zemin hazırladığı için göreceli olarak kondrendikasyon oluşturur. Retina dekolmanı cerrahisi, kimyasal yaralanma, nekrotizan sklerit gibi öyküsü olan hastalarda başarı sağlama olanağı

düşüktür. Ayrıca siyah ırk, genç hasta, afaki ve psödofaki gibi durumlarda başarı oranı düşüktür.

### 2.8.1. Cerrahi Teknik

*Preoperatif Hazırlık:* Sempatomimetik antiglokomatöz ilaçlar operasyondan 1 ay önce, parasempatomimetikler ve prostoglandin analogları 1-2 hafta önce kesilmelidir. Antikoagülan ilaçlar 1 hafta önce kesilmelidir. İnflamasyon bulguları varsa lokal yada sistemik steroidler cerrahiden önce başlanmalıdır.

Preoperatif dönemde GİB 30 mmHg'nin üzerinde ise 1 gr/kg mannitol intravenöz yolla cerrahiden 1 saat önce 40 dk sürede verilmelidir. Böylece GİB ani düşmesine bağlı gelişebilecek suprakoroidal hemoraji, koroid efüzyonu veya vitreus kaybı gibi komplikasyonlar önlenmiş olur.

Cerrahi teknikte önemli noktalar şunlardır (2,7):

1. Yer seçimi: Süperior temporal ya da süperior nazal kadran tercih edilmelidir.
2. Anestezi: Topikal anestezi ya da subtenon anestezi tercih edilmelidir. Retrobulber, peribulber ya da genel anestezi önerilmemektedir.
3. Glob pozisyonu: Traksiyon sütürü kullanılacaksa üst rektus kası yerine korneadan sütür geçirilmelidir.
4. Konjonktival flep: Wescott veya Vannas makasları ve dişli penset kullanılarak, limbus veya forniks tabanlı olmak üzere iki şekilde hazırlanabilir. Başarı oranları benzerdir.

*Limbus tabanlı flep* için, limbustan 8-10 mm uzaktan, limbusa paralel üç saat dilimi kadar konjonktival kesi yapılır. Bu kesinin 2 mm önünden tenon kapsülü açılır, konjonktiva ve tenon birlikte disseke edilerek limbusa kadar ilerletilir ve hazırlanan flep kornea üzerine yatırılır. Skleral flep kaldırılacak alanda episklere da temizlenir.

*Forniks tabanlı flep* içinse, limbustan 3-4 saat dilimi uzunluğunda konjonktiva ve tenon kapsülü açılır. Hazırlanan flep geriye doğru yatırılır ve saha temizlenir.

5. Koterizasyon: Postoperatif fibrozis nedeniyle mümkün olduğu kadar az yapılmalıdır.
6. Skleral flep: Üçgen, kare ya da dikdörtgen şeklinde yapılabilir. Kare şeklinde kaldırılacaksa genellikle 4x4 mm, dikdörtgen şeklinde kaldırılacaksa 4x2 mm tercih edilir. Flep şeklinin ameliyat sonuçlarına etkisi olmadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

Skleral flebin kalınlığı başarıyı etkileyen faktörler içerisinde önemli bir yere sahiptir. İdeal olarak skleral flep ½ kalınlıkta kaldırılmalıdır. Skleral flep sınırları, ucu keskin açılı bıçaklar (45 derece) ile belirlenir. Flep kaldırıldıktan sonra ucu açılı künt bıçak ile disseke edilmelidir. Skleral flep diseksiyonu sırasında glob duvarına paralel bir yol izlenmesi, flep kalınlığının daha uniform olmasını sağlayacaktır. Skleral yatak renginin fazla gri olması flebin çok kalın kaldırıldığının göstergesidir. Skleral flebin öne doğru diseksiyonu sırasında beyaz çizginin görülmesi, skleral mahmuz düzeyinde olduğumuza işaret eder. Beyaz çizginin önündeki mavi-grimsi zon trabeküler ağa gelindiğinin işaretidir. Bu zonun 1 mm ilerisinde daha şeffaf hal alır. Bu bileşkede Schwalbe hattı yer alır. Saydam kornea görüldüğünde diseksiyon sonlandırılmalıdır.

7. Parasentez: Ani dekompresyona bağlı koroid dekolmanı ve ekspulsif hemoraji riski nedeniyle çok yüksek GİB da parasentezden kaçınılmalıdır. Göz içine girilmeden önce 25-gauge iğne veya 15° bıçak ile üst temporal kadranda limbus hizasından parasentez girişi açılır.
8. İnternal blok çıkarılması: Her iki yandan 0.5 mm'lik bir alan bırakarak saydam korneadan Schwalbe hattına kadar yaklaşık 1x3 mm'lik bir tam kat doku kalıbı çıkarılır. İnternal bloğu çıkarmak için yapılan kesinin ön kenarı descement membran boyunca, arka kenarı skleral mahmuzun önünden geçmelidir.
9. Periferik iridektomi: Oluşan boşluğun bir iris tarafından kapanmasını önlemek için sklerektomi alanından daha geniş "V" şeklinde bir periferik iridektomi yapılmalıdır.
10. Skleral flep kapatılması: 10/0 monoflaman naylon ile tek tek veya gevşetilebilir sütün tekniği ile kapatılabilir.

11. Konjonktival flep kapatılması: Forniks tabanlı fleplerde posoperatif sızıntıyı önlemek için konjonktivanın düzgün kapatılması önemlidir. İnsizyonun yapıldığı her iki kenara birer sütür konularak konjonktiva limbus boyunca gerilmelidir. Limbus tabanlı flepler water-tight olarak kapatılmalıdır.
12. Ön kamaranın oluşturulması ve bleb formasyonu: Cerrahinin sonunda ön kamaraya BSS verilerek ön kamara derinleştirilir ve blebin oluşması sağlanır.
13. Antibiyotik/Steroid/Kapama: Bazı cerrahlar ameliyat sonunda subkonjonktival antibiyotik ve steroid yapsalar da bu ilaçların topikal kombinasyonu aynı etkiyi sağlamaktadır.

### **2.8.2. Trabekülektomi Ameliyatının Komplikasyonları**

İntraoperatif ve postoperatif olarak ayrılabilir (18). Bunlar;

#### **1) İntraoperatif Komplikasyonlar**

Konjonktival flepte yırtılma veya delik oluşması, skleral flep kopması, hemoraji, ekspulsif hemoraji, koroidal efüzyonu, vitreus kaybı, lens hasarı, desme membranı dekolmanı.

#### **2) Postoperatif Komplikasyonlar**

Hipotoni ve ön kamara kaybı, koroid dekolmanı, dekompresyon retinopatisi, hipoton makülopatisi, malign glokom (aköz yanlış yönelme, siliyer blok), enkapsüle bleb (tenon kapsül kisti), blebit/endoftalmi, katarakt, sklerostominin kapanması, üveit ve hifema, korneal dellen gelişimi, santral görmenin kaybolması.

### **2.8.3. Trabekülektomi Başarısına Etkili Faktörler**

Trabekülektomi cerrahisinin başarısını belirleyen başlıca faktör, cerrahi travmaya karşı doğal bir yanıt olan yara iyileşmesi ve skar oluşumu sonucunda, açılmış olan cerrahi fistülün kapanmasıdır (19,20). Daha önce oküler cerrahi geçirmiş olmak, sekonder glokom, siyah ırk, uzun süreli ve çoklu antiglokomatöz

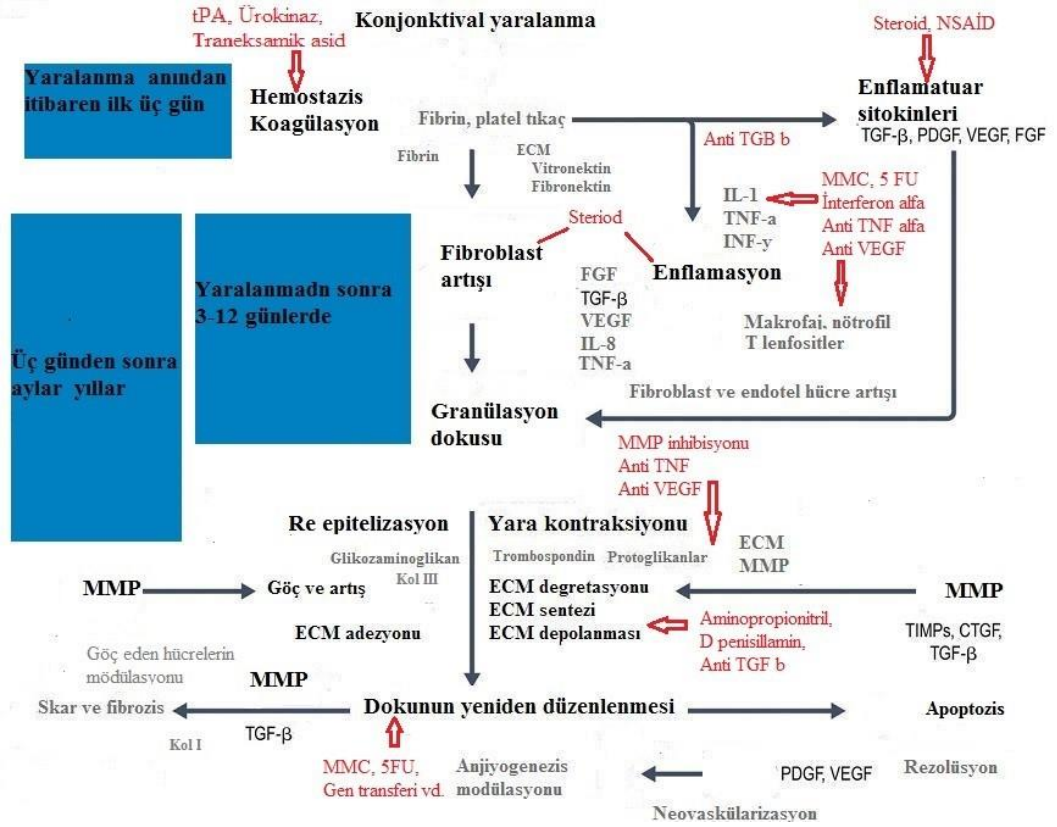
ilaç kullanımı ve genç yaş trabekülektomi cerrahisinin başarısını olumsuz yönde etkileyen başlıca faktörlerdir (7).

#### 2.8.4. Trabekülektomide Yara İyileşmesi

Trabekülektomide ilk cerrahi travmadan hemen sonra ardışık ve örtüşen bir olaylar kaskadı başlar(20).

Yara iyileşmesinin evreleri:

1. Hemostaz (0-15 dakika)
2. İnflamasyon fazı (0-5 gün )
3. Proliferasyon fazı (5-21 gün)
4. Yeniden şekillenme fazı (Remodeling) (21 gün-...).



Şekil 1. Konjonktival Yaralanmada İyileşme Süreci ve Etki Eden İlaçlar

1)Hemostaz: Trabekülektomi sırasında, kornea, konjonktiva, episklara, sklara, iris ve trabeküler ağ dahil olmak üzere ön segment yapılar cerrahi travmaya

uğrar. Damar insizyonuyla birlikte kan hücresi, trombositler, fibrin, fibronektin ve plazminojen gibi plazma proteinleri damar dışına sızar. Histamin, serotonin, prostaglandinler ve lökotrienler gibi lokal hormonlar da yeni oluşturulan filtrasyon alanının başında salınmaktadır. Bu faktörler vasküler geçirgenliği değiştirebilir, aynı zamanda inflamatuvar yanıtı arttırıp düzenleyebilir. Endotel tabakası hasar gördükten sonra, subendotelyal kollajen ve von Willebrand faktörü dolaşımdaki trombosit ve pıhtılaşma faktörlerine maruz kalır. Trombositler, glikoprotein Ia / IIa reseptörleri vasıtasıyla hemen yaralanma bölgesinde toplanmaya başlar. Aktive edildiğinde, trombositler kimyasal ve büyüme faktörlerinin salınması ile yara iyileşmesindeki diğer basamaklarda önemli bir rol oynamaktadır. Bunlara serotonin, tromboksan A2, trombin ve platelet aktive edici faktör dahildir, bunların hepsi toplu olarak pıhtılaşma sürecini devam ettirmek için kullanılır. İleriki aşamalarda kollajen depolanmasında ve anjiyogenezide önemli rol oynayan trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1) dahil olmak üzere çok sayıda büyüme faktörü aktif trombositlerden salınır. Kemokinler ve sitokinler de güçlü inflamatuvar kemoatraktanlar olarak kullanılmak üzere salınır. Bunlar arasında transforme edici büyüme faktörü (TGF-  $\beta$ 1 ve  $\beta$ 2), interlökin-1 (IL-1), IL-8, makrofaj inflamatuvar protein (MIP-1a ve 2) ve diğerleri bulunur. Eşzamanlı olarak, pıhtılaşma faktörleri aktive olur ve fibrinojenin fibrin'e trombin aracılı dönüşümü ile sonuçlanan karmaşık bir kaskad yoluyla ilerlenir. Oluşan fibrin, aşamalı olarak dengeli bir pıhtı ile hemostazı sağlamak için trombosit tıkacındaki çapraz bağlantılar vasıtasıyla daha da stabilize hale gelir.

2. *İnflamasyon Fazı*: Bu faz, nötrofillerin ve monositlerin gelişimiyle başlar. Bu erken yanıtta rol oynayan hücreler birçok sitokinlerin desteğiyle hasarlı dokunun yanına göç ederler. Yaralanmadan hemen sonra dakikalar içerisinde nötrofiller belirir ve 48. saatte pik yaparlar. Bakteri ve hücre dışı artıkları fagositize etmek için kollajenaz ve elastaz gibi proteolitik enzimleri salgılayarak doku boyunca ilerler. TGF- $\beta$ , dolaşımdaki ve lokal monositleri doku içerisinde makrofajlara dönüştürür. Aktif makrofajlar, doku debridmanına ve fagositoza katkıda bulunur, iyileşme sürecinin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu, diğer lenfosit ve fibroblastlarla etkileşimlere ek olarak çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerinin

salınmasıyla yürütülür. Doku makrofajlarından gelen büyüme faktörleri PDGF, TGF- $\beta$ , epidermal büyüme faktörü (EGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)' dir. Makrofajlar, yeterli fibroblast aktivasyonu ve bakımı için de gereklidir. Makrofajların tükendiği yaralarda, atık dokularda kalıcılık, büyüme faktörlerinde azalma ve granülasyon dokusunun üretimi ve olgunlaşmasında gecikme vardır. Bir başka önemli inflamatuvar bileşen olan T-lenfositler, 5. günde ortaya çıkar. Erken inflamasyon döneminde, fibroblastları, makrofajları ve endotel hücre fonksiyonunu uyarırken, geç dönemde bu hücrel aktiviteyi negatif yönde düzenler. T-lenfositlerden salınan sitokinler PDGF, TGF- $\beta$ , IL4 ve interferon gama (IFN $\gamma$ )' dir.

*3. Proliferasyon Fazı:* Forniks tabanlı veya limbus tabanlı flepte epitel hücre proliferasyonu hasarlı dokunun yara yeri kenarında saatler içerisinde başlar. Konjonktiva epitel hücreleri, hemidesmozomal bağların kaybı, integrin ekspresyonundaki değişiklikler ve intrasellüler düz kas aktin filamanlarının daha fazla hareketlilik kazanması gibi modifikasyonlara uğrar. 24-48 saat sonra, yara kenarı yeniden yaklaştıkça epitel hücresi çoğalması başlar. Epitelin altında granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Bu yeni doku matrisi, anjiyojenez ve fibroplazinin bir kombinasyonudur. Bu süreçte rol oynayan önemli hücre tipi, yaranın yerine 24 saat gibi kısa bir sürede ulaşan fibroblasttır. Fibroblastlar, gevşek bağ dokusundan oluşan ekstrasellüler matriks (ECM) oluşturmak için kollajen, elastin, glikozaminoglikanlar ve fibronektin sentezler. Fibroblastların toplanmasından ve aktivasyonundan sorumlu iki önemli profibrojenik sitokin PDGF ve TGF- $\beta$ 'dir. Makrofajlar ve trombositler tarafından baskın olarak üretilen PDGF, fibroblastları ve iltihap hücrelerini uyararak TGF- $\beta$ 'yi serbest bırakır. TGF- $\beta$ 'nin otokrin etkisi, daha sonra, diğer fibroblastları kollajen üretimini arttırmak için uyarır. Ayrıca fibroblastları miyofibroblastlar olarak adlandırılan daha kontraktıl bir fenotipe dönüştürür. Miyofibroblastlar yaranın kontraksiyonunu, kapanmasını kolaylaştırır ve aynı zamanda ECM üretimine katkıda bulunur. Hazırlanan ilk olgunlaşmamış yara dokusu, hem fibroblastlar hem de makrofajlardan matriks metaloproteinazların (MMP'ler) serbest bırakılmasıyla yeniden şekillenir. Bu enzim ailesi, fibroblastların fibrin pıhtısı ve yeni oluşturulan granülasyon dokusuna migrasyonu için bir yol oluşturan ECM' i bozmaya yardımcı olur. ECM'nin kendisi,

yeni oluşturulan dokuya fibroblast migrasyonu sırasında fibroblastların fonksiyonunu da düzenler.

Yara oluşumunun hemen ardından anjiyogenez başlar. VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi proanjiyojenik faktörler, bu işlemi başlatmak için makrofajlardan ve trombositlerden salgılanır. VEGF ve bFGF'nin bloke edilmesi, yara anjiyogenezisinin hemen hemen tamamen sonlanmasına neden olur. Düşük oksijen basıncı ve yara alanındaki laktik asit oluşumu da yeni damar oluşumunu uyarır. Vasküler endotel hücreleri, olgunlaşmamış kılcal damarları oluşturmak üzere çoğalırlar. Yeni oluşan bağ dokusu ve kan damarlarının birleşimi erken granülasyon dokusunu oluşturur. Vasküler endotel hücreler, ileride matur kapiller ağ oluşturacak olan immatür kapiller tomurcuklara dönüşmek üzere çoğalırlar.

*4. Yeniden Şekillenme Fazı:* Son aşamada, bu olgunlaşmamış fibrovasküler doku yenilenir ve olgun bir yara (skar) haline dönüşür. Plazminojen aktivatörleri ve MMP'ler, hiyalüronan ve fibronektini uzaklaştırılarak ECM bozulmasına aracılık eder. Yirmi farklı MMP tespit edilmiştir. Fibroblast, nötrofil ve makrofaj gibi hücreler yara alanında MMP'leri sentezleyebilir. Proteoglikanlar çöker ve fibroblast sayısı yavaş yavaş azaltıldığından tip III kollajen, tip I kolajene dönüşür. Haftalar ve ayları takiben, daha yüksek gerilme kuvvetinin sağlanması için kollajende çapraz bağlar kurulur ve dehidratasyon görülür. Böylece, ECM yoğun hücrel granülasyon dokusundan kalın hiposellüler skara dönüşmüş olur. Bu evrede önemli bir olay, apoptoz ile fibroblastların hücre ölümüdür. Apoptozu tetikleyen neden tam olarak anlaşılamamıştır, ancak doku üzerinde mekanik stresde bir azalma ileri sürülmüştür. Zamanlama kilit rol oynar, çünkü prematüre apoptoz yetersiz yara kapanmasına; gecikmiş apoptoz aşırı skarlaşma ve fibrozise neden olabilir. Çoğu normal yara izi, yaranın oluşumundan bir yıl sonra minimal fibroblast aktivitesi gösterir. Ayrı bir adım olarak sınıflandırılmasına rağmen, remodeling faz yaralanmaların olduğu günlerde başlayıp birkaç hafta sürebileceği için diğer fazlarla çakışır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Glokom Biriminde Ocak 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Fakülte Etik Kurul onayı alındı ve katılımcılardan çalışmayla ilişkili onam elde edildi. Trabekülektomi uygulanacak tüm hastalardan cerrahiye başlarken ön kamaradan ponksiyon yöntemiyle alınan 100-150 mikrolitrelik hümör aköz numuneleri -80 °C' de muhafaza edildi. Ardından toplu bir şekilde numunelerde ELİSA yöntemiyle TGF-β2 seviyeleri ölçüldü. Bunların içinden 6 ay boyunca düzenli olarak takibe gelmiş ve çalışma kriterlerine uyan 18 hastanın 19 gözü çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. Glokom tanısı olan 18 yaşından büyük olgular
2. Tıbbi tedaviye dirençli ve trabekülektomi cerrahisi gereken olgular
3. Daha önce intraokuler cerrahi geçirmeyen olgular
4. TGF-B2 düzeyini etkileyen sistemik ek hastalık bulunmayan olgular
5. Glokoma eşlik edebilecek üveit gibi oküler enflamasyonu olmayan olgular

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaşından küçük hastalar
2. Tek gözü olanlar
3. Medikal tedavi ile GİB'ı kontrol altına alınabilen olgular
4. Glokoma eşlik edebilecek üveit gibi oküler enflamasyonu olan olgular
5. Çalışma için gönülsüz olanlar
6. TGF-β2 düzeyini etkileyen sistemik ek hastalığı olanlar
7. Daha önce intraokuler cerrahi geçiren olgular
8. Travma öyküsü olanlar

Hastalar ameliyat öncesi glokom polikliniğinde değişik sürelerle takip edildikten sonra tıbbi tedaviye rağmen hedef göz içi basıncına ulaşamaması veya glokomatöz optik sinir başı değişikliklerinin ve görme alanı kaybının ilerlemesi durumunda ameliyat kararı verildi. İlk muayene sırasında hastaların glokom polikliniğine ilk refere edildiklerindeki yaşları, cinsiyetleri, özgeçmişleri,

soygeçmişleri, kullandıkları ilaçlar, sistemik rahatsızlıkları, görme keskinlikleri, biyomikroskopik muayene bulguları, göz içi basıncı değerleri, goniyoskopi, optik sinir başı çukurluğu oranları, görme alanı testleri, trabeküektomi yapılma zamanı ve şekli, karşılaşılan komplikasyonlar ve ameliyat sonrasında aynı yöntemlerle yapılmış olan muayene bulguları elde edildi.

Tüm göz içi basıncı ölçümleri Goldmann applanasyon tonometrisiyle yapıldı. İridokorneal açı muayenesi hastaların glokom polikliniğindeki ilk vizitlerinde Goldmann'ın 3 aynalı lensiyle, rutin fundus muayenesi ise 90 D'lik lenslerle biyomikroskopta yapıldı. Görme alanı muayenesi için Humphrey statik perimetrisi kullanıldı.

### **3.1. Biyokimyasal Tahlil**

#### **3.1.1. Human Transforming Growth Factor $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) Aktivasyon Prosedürü**

-80°C'de dondurularak muhafaza edilen hümör aköz numuneleri oda sıcaklığına getirilerek çözümleri sağlandı ve vortekslenerek homojen hale getirildi. ELISA işleminden önce her bir örnekteki TGF- $\beta$ 2'nin immünoaktif hale gelmesi için aşağıdaki sıraya göre aktiveleştirme işlemi yapıldı.

1. 25  $\mu$ L örneğin üzerine 5  $\mu$ L 1N HCl ilave edilip iyice karıştırıldı ve çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
2. Sonrasında 5  $\mu$ L 1.2N NaOH/0.5M HEPES ilave edildi ve örnekler iyice karıştırıldı. Üzerlerine 800  $\mu$ L Calibrator Diluent RD5I çözeltisinden ilave edilip, çalkalayıcıda 120 dakika inkübasyona bırakıldı.

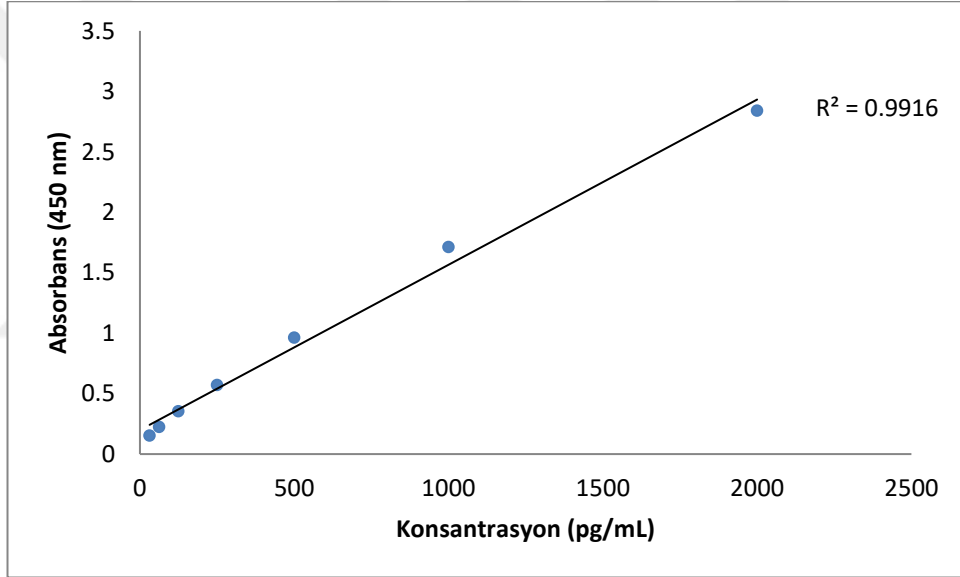
Aktifleştirme işlemi tamamlandıktan sonra hümör aköz numunelerindeki TGF- $\beta$ 2 seviyeleri ELISA usulü ile ölçüldü.

### 3.1.2. Human Transforming Growth Factor $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) Seviyelerinin Belirlenmesi

Hümör aköz örneklerindeki TGF- $\beta$ 2 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (R&D systems, Cat No: DB250, Minneapolis, USA) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

1. TGF- $\beta$ 2 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı, öncelikle ELISA pleytinin her bir kuyucuğuna 100'er  $\mu$ L Assay Dilüent RD1-17 çözeltisinden ilave edildi. Daha sonra hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er  $\mu$ L olacak şekilde ilaveler yapıldı.
2. Sonrasında mikrokuyucuk (mikropleyt), folyo ile kapatılarak oda sıcaklığında çalkalayıcıda 120 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. İnkübasyon sonrasında pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
4. Her bir kuyucuğa 200'er  $\mu$ L Human TGF- $\beta$ 2 Konjugat çözeltisinden ilave edildi.
5. Sonrasında mikropleyt, folyo ile kapatılarak oda sıcaklığında çalkalayıcıda 120 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Süre sonunda mikropleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
7. Her bir kuyucuğa 200'er  $\mu$ L Substrat çözeltisi ilave edildi. Substratın eklendikten sonra mikropleytlerdeki örneklerin ve standartların mavi renk oluşumu izlendi.
8. Mikropleyt, tekrar folyo ile kapatılarak oda sıcaklığında çalkalayıcıda 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
9. Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer  $\mu$ L reaksiyonu durdurma çözeltisi eklendi ve örneklerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.

10. Reaksiyon durdurulduktan sonra örnek ve standart absorbanları mikroplyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
11. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 1). Örneklerdeki TGF- $\beta$ 2 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi. Bu yöntemin tayin içi tekrarlanabilirliği %3.5 (%CV) olarak bulundu. Bu %CV sonucumuz, üretici firmanın üç farklı örnek için yaptıkları tayin içi %CV sonuçları ile uyumludur (sırasıyla %7.1, %5.3, %2.7).



Şekil 2. TGF- $\beta$ 2 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

### 3.2. Trabekülektomi Cerrahisinin Tatbiki ve Ameliyat Sonrası Müşahade

Trabekülektomi cerrahisi, lokal ya da genel anestezi altında ameliyat mikroskobu kullanılarak ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Rutin trabekülektomi prosedürü şu şekilde uygulandı:

Eğer lokal anestezi altında yapılacaksa subkonjonktival lidokain hidroklorür ve epinefrin kombinasyonu (Jetokain, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler San. ve Tic.

A.Ş. Türkiye) ile % 2 prilokain hidroklorür (Priloc, Vem İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti, Türkiye) yapılarak lokal anestezi sağlandı. Genel anestezi altında yapılacaksa hastanın sistemik durumuna göre anestetik ilaç verildikten sonra entübasyon yapılmıştır. Hastanın lokal veya genel anestezisi sağlandıktan sonra % 10 Povidon iyodin çözelti (Poviodexs, Tıp Kim San, Türkiye) ile cerrahi saha temizlenip, steril örtü ile örtüldü. Tel blefarosta takıldıktan sonra, önce korneaya 6/0 ipek (Doğsan, Türkiye) ile dizgin suture yerleştirildi. Ardından konjonktiva limbusta 8 mm mesafeden, limbusta paralel olarak Westcott makası ile kesilerek limbus tabanlı konjonktiva flebi kaldırıldı ve kornea üzerine yatırıldı. Sonra tenon küt diseksiyonla episkleradan ayrılıp, bir kısmı eksize edildi. Açığa çıkan episkleral damarların ıslak koterizasyonunu takiben, ucu 45° açılı keskin bıçak kullanılarak tabanı limbusta olacak şekilde skleranın 1/2 kalınlığında, 3x4 mm boyutlarında flep kaldırıldı. Üst temporal kadrandan ucu 15° açılı keskin bıçakla yan giriş açılıp, parasentez yapıldı. Skleral flep altında kalan trabeküler alanda yine ucu 15° açılı keskin bıçakla önce 2 adet radyal insizyon yapıldı, ardından trabeküler bloğun arka sınırı bıçakla kesildi. İki radyal keskinin ön sınırları Westcott makası yardımıyla kesilerek birleştirildi ve trabeküler blok eksizyonu (1x3 mm.) tamamlandı. Trabekülektomi açıklığına spontan olarak prolabe olan iris Westcott makasıyla kesilerek periferik iridektomi yapıldı. Sonrasında skleral flep 10/0 naylon suturelerle (10/0 Nylon, Shanxian Shidai Medical Instruments Co., Ltd. Çin) iki köşesinden skleral yatağa tespit edildi. Açılmış olan parasentez girişinden ön kamaraya sıvı verilerek, trabekülektomi açıklığından sıvı pasajı değerlendirildi. İhtiyaca göre sutureler gevşetildi ya da ek sutureasyon yapıldı. Konjonktiva 8/0 vikril suture (8/0 Vicryl, Shanghai SUCE Medical Technology Development Co., Ltd. Çin) ile kontinü olarak kapatıldı. Alt nazal bölgeye subkonjonktival 0,1 cc gentamisin sülfat (Genta ampul, İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş., Türkiye) ve 0,3 cc deksametazon 21-fosfat (Dekort ampul, Deva Holding A.Ş., Türkiye) karışımı enjekte edildikten sonra göz kapatıldı.

### **3.3. Ameliyat Sonrası Tedavi Usulü**

Standart olarak 4 hafta topikal ofloksasin (Exocin, Allergan, İrlanda), % 1 siklopentolat hidroklorür (Sikloplejin, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, Türkiye) ve topikal deksametazon 21-fosfat (Dekort damla, Deva Holding A.Ş, Türkiye) kullanan hastaların kontrollerdeki muayene bulgularına göre topikal damlaları ameliyat sonrası 1. haftadan itibaren tedricen azaltılmaya başlandı.

Hastaların takipleri ameliyat sonrası 1. gün, 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda yapıldı. Her muayenede tashihli ve tashihsiz görme keskinliği, biyomikroskop muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometreyle göz içi basıncı ölçümü ve 90 D merceklerle göz dibi muayenesi yapıldı.

### **3.4. Cerrahi Başarı Ölçütleri**

Glokom biriminin tedavi protokolündeki göz içi basıncı hedefine uygun olarak, postoperatif 6.ayda GİB değerleri herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanmaksızın 16 mmHg altındaysa tam başarı, herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanarak 16 mmHg altındaysa nitelikli başarı olarak değerlendirildi. Bunların dışındaki GİB'na sahip olan olgular başarısız olarak kabul edildi.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Katılımcılardan elde edilen tüm veriler SPSS 13.0.1 (SPSS, Chicago, IL; lisans no:9069728, KTU Trabzon) bilgisayar paket programında değerlendirildi. Elde edilen ölçümsel veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak belirtildi. Katılımcıların rutin takiplerinde 6.ayda elde edilen GİB değerleri üzerine hümör aközde ölçülen TGF- $\beta$ 2 seviyelerinin etkisi istatistiksel olarak incelendi. Bu amaçla elde edilen sayısal verilerin normal dağılıma uyması halinde Pearson, uymaması halinde Spearman korelasyon analizi testleri kullanıldı.

Son muayenede elde edilen GİB değeri üzerine hümör aközde ölçülen TGF- $\beta$ 2 seviyelerinin etkisi ayrıca lojistik regresyon analizi kullanılarak da incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Bu çalışmada 11'i (% 61,11) erkek, 7'si (% 38,88) kadın olmak üzere toplam 18 hastanın 19 gözü incelendi. Bir erkek hastanın her iki gözü incelendi. Bunların 13'ü (%68,4) sağ göz, 6'sı (%31,6) sol gözdü. Hastaların yaşları 46 ile 87 arasında olup, ortalama  $69,79 \pm 13,19$  idi. Toplam 19 gözün 11'inde (% 57,89) aynı zamanda katarakt da mevcuttu.

11 gözde psödoeksfolyasyon glokomu, 4 gözde PAAG, 3 gözde DAG, 1 gözde Fuchs heterokromik iridosiklit mevcuttu. Çalışma grubuna ait ortalama TGF- $\beta 2$  düzeyleri  $2053,48 \pm 1449,70$  pg/mL idi (914,70 - 2053,48).

### 4.2. Perioperatif ve Postoperatif Komplikasyonlar

Hiçbir olguda ameliyat sırasında komplikasyon görülmedi. Opere edilen toplam 19 vakanın 5 (% 26,3)'sında postoperatif komplikasyon görülmedi, 14 (% 73,7)'ünde çeşitli komplikasyonlar görüldü. Bunlar;

**Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilen Glokomlu Gözlerde Ameliyat Sonrası Görülen Komplikasyonlar**

Komplikasyon	Olgu Sayısı
Hipotoni ( $\leq 6$ mmHg)	2 (% 10,5)
Yara Yerinden Hümör Aköz Kaçağı	7 (% 36,8)
Koroid Efüzyonu	7 (% 36,8)
Hifema	8 (% 42,1)
Retina Yırtığı	1 (% 5,3)

### 4.3. Trabekülektomi Sonrası Başarının Değerlendirilmesi

Trabekülektomi sonrası cerrahi başarının değerlendirilmesinde postoperatif 6.aydaki göz içi basınçları değerlendirilmiştir. Buna göre göz içi basıncının ilaçsız 16 mmHg altında olduğu olgular "tam başarılı", ilaçla 16 mmHg altında olan olgular "nitelikli başarılı" , bunun haricindeki GİB değerleri başarısız olarak kaydedilmiştir.

Bu tanımlamaya göre 19 olgunun 11'inde (% 57,9) başarı sağlanamadı. Kalan 8 olgunun (% 42,1) 5' inde (% 26,3) tam başarı, 3'ünde (% 15,8) nitelikli başarı sağlanmıştır.

Tüm olgularda preoperatif  $29,00 \pm 9,86$  mmHg (15-45 mm Hg) olan ilaçlı ortalama göz içi basıncının, postoperatif 6. ayda ortalama  $15,18 \pm 2,75$  mmHg'ya (11-18 mm Hg) düştüğü görüldü.

Kruskal-Wallis testi yapılarak tüm gruplar arasında TGF- $\beta$ 2 seviyesi ve yaş açısından anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi. Test sonucunda TGF- $\beta$ 2 seviyesi açısından anlamlı farkın görülmesi üzerine Mann-Whitney testi yapılarak her grup diğer gruplarla karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaya göre;

- a. Başarısız grupta ortalama TGF- $\beta$ 2 seviyeleri, tam başarı sağlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Mann-Whitney Test, p:0,002).
- b. Başarısız grupta ortalama TGF- $\beta$ 2 seviyeleri, nitelikli başarı sağlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Mann-Whitney Test, p:0,659).
- c. Tam başarı sağlanan grupta ortalama TGF- $\beta$ 2 seviyeleri, nitelikli başarı sağlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Mann-Whitney Test, p:0,036).



**Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Glokomlu Gözlere Ait Yaş, TGF-β2 ve Göz İçi Basıncı Değerlerinin Çalışma Boyunca Seyri**

	Yaş	TGF-β2(pg/ml)	Preoperatif GİB	Postoperatif 1. gün GİB	Postoperatif 1. hafta GİB	Postoperatif 2. hafta GİB	Postoperatif 1. ay GİB	Postoperatif 3. ay GİB	Postoperatif 6. ay GİB
Tüm olgular	69,79 ± 13,19 (46-87)	2053,48 ± 1449,7 (914,7 – 6141,2)	29,00+/-9,86 (15-45)	10,84+/-6,26 (5-27)	12,84+/-7,58 (4-28)	22,67+/-9,8 (11-40)	22,76+/-8,4 (9-40)	14,25+/-4,04 (9-21)	15,18+/-2,75 (11-18)
Başarısız grup	70+/-13,87 (46-87)	2647,96+/-1672,68 (1181,16-6141,2)	32,36+/-9,86 (16-45)	10,55+/-6,26 (5-24)	16,36+/-7,58 (7-28)	27,36+/-9,8 (11-40)	25,50+/-8,4 (14-40)	16,50+/-4,04 (9-21)	17,60+/-2,75 (17-18)
Tam başarı grubu	74,8+/-8,13 (61-82)	1054,35+/-179,74 (914,70-1322,39)	20+/-2,73 (17-24)	11,6+/-8,64 (7-27)	6,2+/-2,16 (4-9)	16+/-5,71 (11-24)	16,5+/-10,53 (9-32)	11,25+/-2,21 (9-14)	14+/-2,64 (11-16)
Nitelikli başarı grubu	60,67+/-16,8 (46-79)	1538,93+/-156,04 (1358,8-1632,99)	31,67+/-14,97 (15-44)	10,67+/-4,72 (7-16)	11+/-2,64 (8-13)	14,33+/-4,93 (11-20)	22+/-6,55 (15-28)	13,5+/-0,7 (13-14)	12,33+/-1,15 (11-13)

## 5. TARTIŞMA

Filtran glokom cerrahisinin uzun dönem başarısında temel belirleyici faktör, tenon dokusu fibroblastlarının proliferasyonu ve kollajen ile diğer ekstrasellüler materyallerin sentezlenmesiyle subkonjonktival ve episkleral dokular seviyesinde fibrozis gelişmesi sonucu blebin fonksiyonunu yitirmesi durumudur. FGC sonrası subkonjonktival alandaki skar oluşumunu en alt seviyede tutmak bleb sağ kalımı için hayati öneme sahiptir. Günümüzde en sık uygulanan filtran glokom cerrahi tekniği trabekülektomidir ve blebin skarlaşmasını önlemek için trabekülektomi ile birlikte çeşitli yöntemler ve ilaçlar kullanılmıştır.

Hümör aköz içinde bulunan sitokinler ve büyüme faktörleri gibi bir çok molekül yara iyileşmesinde rol alırlar. Bunlardan TGF- $\beta$ 'nin enflamasyon ve skar oluşumunda etkin rol oynadığı ortaya konmuştur (21,22,23,24,25,26,27).

TGF- $\beta$ , sadece gözün değil aynı zamanda tüm vücudun skar oluşum sürecinin bir katalizörüdür ve insan tenon fibroblastlarının güçlü bir uyarıcısıdır. Roberts ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalışmalar, yenidoğan farelerinde uyguladıkları ekzojen TGF- $\beta$  enjeksiyonunun, fibroblast çoğalması, kollajen birikimi ve anjiyogenez yaparak granülasyon dokusu oluşumu ile sonuçlandığını göstererek büyüme faktörünün proliferatif etkilerini göstermişlerdir (21). Cordeiro ve arkadaşları da, immün boyama teknikleri kullanarak iyileşme süreci boyunca konjonktivadaki üç TGF- $\beta$  izoformunun önemli ölçüde yükseldiğini buldular. Buna ek olarak, ekzojen TGF izoformlarının uygulanması, insan tenon fibroblast aracılı kollajen kontraksiyonunun, çoğalmasının ve migrasyonun uyarılmasına neden olduğunu *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir (22). Cunliffe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2'nin 1000 ve 100 pg/ml konsantrasyonlarında doku kültüründeki insan tenon kapsülü fibroblastlarının proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir. Bu bulguların trabekülektomi sonrası yara iyileşmesi açısından önemli olduğu ve bazı gözlerin diğerlerine göre neden başarısızlık riski altında olduğunun tartışılabilceği vurgulanmıştır (23).

TFG- $\beta$ 'nin fibroblastlar üzerindeki güçlü etkileri, ameliyat sonrası fibrozis oluşumundaki anahtar rolü göz önüne alındığında, TFG- $\beta$  ile etkileşime girerek veya fonksiyonunu inhibe ederek bleb sağ kalımı iyileştirilebilir. Bu amaçla, Cordeiro ve

arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanan yeni bir monoklonal antikor (rhAnti-TGF- $\beta$ 2 mAb), in vitro olarak TGF- $\beta$ 2 aktivitesini etkili bir şekilde inhibe ederek tavşanlarda filtran glokom cerrahisi sonuçlarını iyileştirdi. İlk hafta altı subkonjonktival enjeksiyon sonrasında trabekülektomi sonuçlarına bakıldığında; 30. günün sonunda antikor ile tedavi edilen gözlerin sadece % 33'ünde trabekülektomi başarısız iken kontrol grubundaki gözlerde bu oran % 83'idi (24). Mead ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki çalışmalar, benzer bir tavşan modelinde yeni bir anti-TGF- $\beta$ 2 antikorunun (CAT-152, lerdelimumab) kullanımını değerlendirmiştir. Bu çalışmada, 48 tavşana trabekülektomi yapılmış ve postoperatif dönemde adjuvan 5-FU enjeksiyonu (50 mg/mL), CAT-152 enjeksiyonu (100  $\mu$ g/100  $\mu$ l, postoperatif 2, 3, 4, 7, 9, 11 ve 14.günde), ya da tedavisiz olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. CAT-152 grubunda, 5-FU ve kontrol grubuna göre cerrahi sonuçlar belirgin olarak daha başarılı ve bleb sağ kalım süresi daha uzundu (23.5 gün, 20 gün,16 gün, sırasıyla). CAT-152 grubundaki bleb morfolojisi daha üstünlü ve histolojik analizde subkonjonktival kollagen depolanmasında azalma olduğu gösterilmiştir (25).

Hayvan modeliyle gelen ilk başarı daha sonra insan denemeleri ile devam etti. Dilani Siriwardena ve arkadaşlarının yaptığı Faz I çalışmasında trabekülektomi yapılmış toplam 24 hasta, CAT-152 (100  $\mu$ g/100  $\mu$ l, n=16) ve placebo (n=8) olmak üzere iki gruba ayrıldı. CAT-152 grubunda ameliyat öncesi ve sonrası, ameliyat sonrası 1. gün ve 1. hafta olmak üzere 4 kez subkonjonktival enjeksiyon yapıldı. CAT-152 grubunda 3. ve 6. aylarda daha fazla göz içi basıncında azalma görüldü (P <0.05) ve 1.yılın sonunda göz içi basıncı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (26). Bu umut verici sonuçların ardından CAT-152 Trabekülektomi Çalışma Grubu oluşturuldu. Şaşırtıcı olsa da, adjuvan tedavinin ilk başarısı, faz III çalışmalarında tekrar edilmemiştir. Çalışma, PAAG veya kronik açılı kapanması glokomu hastalarında ilk kez yapılan trabekülektomi sonrasında CAT-152 subkonjonktival enjeksiyon yapılan çok merkezli, randomize, çift-maskeli, plasebo kontrollü bir çalışma olarak tasarlandı. Toplam 388 hasta kaydedildi ve her biri, Faz I çalışmasında olduğu gibi dört CAT-152 veya plasebo enjeksiyonu rejimi uygulandı. Tüm hastaların ameliyat öncesi maksimum tolere edilen ilaçlarla GİB > 21 mm Hg idi. İlaçsız GİB 6-16 mmHg ile tanımlanan tedavi başarısı, 12. ayda tedavi (% 60) ve

plasebo (% 68) grupları arasında farklılık göstermedi. Tedavi grubunda plaseboya kıyasla herhangi bir ilave yan etki tespit edilmedi. Araştırmacılar, hayvan çalışmalarına dayanan doz rejimlerinin insanlar için optimize edilemeyeceğini ve faz III denemelerin cerrahi başarısızlık için daha düşük riskli bir hasta grubunu içerdiğini varsaymaktadır. Bu faktörlere uyum sağlayacak gelecek çalışmalar, bu ilacın insanlarda etkinliği konusunda farklı sonuçlar çıkarabileceği vurgulanmıştır (27).

Guan Fook ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada maksimum medikal tedaviye rağmen hedef basıncın sağlanamaması nedeniyle mitomisin C(MMC)'li trabekülektomi yapılmış 18 hasta (17 hasta primer açık açılı glokomu, 7 hasta primer açı kapanması glokomu) benzer yaş ile eşleştirilmiş 18 kontrol grubu ( $\leq$ grade 2 katarakt) ile konjonktival TGF- $\beta$  seviyesi bakımından karşılaştırılmıştır. Konjonktivanın impresyon sitolojisi glokom hastalarından iki kez (primer trabekülektomiden 1 hafta önce ve ameliyattan 3 ay sonra), kontrol grubunda bir kez yapıldı. Konjonktival hücreler bir anti-TGF- $\beta$  antikoru ile etiketlendi ve flow sitometrisi ile analiz edildi. Konjonktival TGF- $\beta$  düzeyleri glokom (% 35.21) ve kontrol grubu (% 14.96) arasında anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.001$ ). Trabekülektomi sonrası konjonktival TGF- $\beta$  düzeylerinde anlamlı bir azalma vardı (% 23.0) ( $p<0.001$ ). Konjonktival TGF- $\beta$  düzeylerinde anlamlı derecede daha büyük bir azalma (% 61.6), trabekülektomi sonrası 3.ayda tam başarı (%83.3) ile ilişkilidi ( $p=0,029$ ). Burada tam başarı GİB'nin ilaçsız 21 mmHg ve altında olması olarak tanımlandı. Yazarlar, güçlendirilmiş trabekülektomi ameliyatı sonrası konjonktival TGF- $\beta$  azalmasının, kısa süreli trabekülektomi başarısının potansiyel öngörü göstergesi olabileceğini vurgulamıştır (28). Bu çalışmada tam başarı sağlanan grupta ortalama TGF- $\beta$  seviyesi, başarı sağlanamayan ve nitelikli başarı sağlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu gözlemledik.

Picht ve arkadaşlarının trabekülektomi yapılmış 52 glokom hastası (29 PAAG, 17 psödoeksfolyatif glokom, 6 juvenil glokom) ve kontrol grubu olarak katarakt cerrahisi uygulanmış 29 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PAAG ve juvenil glokom olgularında hümoz aköz TGF- $\beta$ 2 seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, psödoeksfolyasyon glokomlu olgularda ise kontrol grubuna göre belirgin fark olmadığı bulundu. Yaş, cinsiyet, GİB, önceki tedavi veya cerrahi tipi arasında TGF- $\beta$ 2 düzeyleri açısından herhangi bir korelasyon bulunmadı. Ayrıca

primer açık açılı glokom olgularındaki TGF- $\beta$ 2 düzeylerinin başarılı bleb gelişimi görülenlerde daha düşük olduğunu tespit ettiler ve TGF- $\beta$ 2 düzeyinin yüksek olmasının bleb skarlaşmasının bir nedeni olabileceğini düşündüler (29). Bu çalışmada TGF- $\beta$ 2 seviyesi yüksek olan gözlerde erken yara iyileşmesinin olduğunu ve blebin erken kapanarak trabekülektomi cerrahisinin başarısız olduğunu gözlemledik. Ayrıca başarı sağlanamayan olgular ile nitelikli başarı sağlanan olgular arasında TGF- $\beta$ 2 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması da, TGF- $\beta$ 2'nin bleb başarısızlığında rol oynadığını göstermektedir.

Geçmişte trabekülektominin kısa ve uzun dönem sonuçlarına dair yapılmış bir çok çalışma vardır (30,31,32,33); ancak bunların değerlendirilmesinde karşılaşılan temel sorun kullanılan başarı kriterlerinin birbirinden farklı olmasıdır. Mevcut çalışmaların çoğunda başarı sınırını belirleyen göz içi basıncı 21 mmHg olarak kabul edilmiştir. "İleri Glokom Müdahale Çalışması" (AGIS) görme alanı ve optik sinirin korunabilmesi için göz içi basıncının 18 mmHg'nin altına düşürülmesini başlangıç hedefi olarak önermektedir (34). "Avrupa Glokom Derneği" başlangıç hedef göz içi basıncını erken glokomda <21 mmHg, orta dereceli glokomda <18mmHg olarak önermektedir. İleri glokomda, glokom için diğer risk faktörlerinin varlığında ve beklenen yaşam süresi uzun olan hastalarda hedef göz içi basıncını daha da düşük seviyede tutulmasını önermektedir (17). Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir çoğunluğu ileri evre glokom hastası olduğu ve birden çok risk faktörü taşıdıkları için, ayrıca trabekülektomi cerrahisinin başarısıyla ilgili son dönemlerde yapılmış çalışmalarda tam başarı kriteri olarak 16 mmHg ve altı kabul edildiği için bu çalışmada hedef göz içi basıncı 16 mmHg olarak belirlenmiştir (26,35,36).

Trabekülektomi başarısızlığının en önemli sebebi ameliyat sonrası aşırı yara iyileşmesi sonucunda cerrahi olarak oluşturulan fistülün kapanmasıdır. Başarısızlığa yol açan faktörlerin anlaşılması ve trabekülektomi tekniğinin bunlara göre modifiye edilmesi başarı oranlarını arttırmışsa da; bu konudaki çelişkili bulgular nedeniyle tartışma halen güncelliğini korumaktadır. Buradan yola çıkarak; yaptığımız çalışmada trabekülektomi uygulanıp ortalama 6 ay takip edilmiş 18 hastanın 19 gözünü inceledik. Başarısız grup ve nitelikli başarı sağlanan grupta hümör aköz TGF- $\beta$ 2 seviyesi tam başarı sağlanan gruba kıyasla daha yüksek olduğu teyit edildi.

Bu konuda ileride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar TGF- $\beta$ 2'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini daha belirgin olarak ortaya koyacağı şüphesizdir.



## 6. SONUÇ

Trabekülektomi cerrahisi uygulanan glokomlu vakalardaki hümör aköz TGF- $\beta$ 2 seviyesi ELİSA metoduyla ölçülerek trabekülektomi cerrahisi başarısı üzerine etkisi değerlendirildi. Takip süresi sonunda çalışmaya alınan 19 olgunun 11'inde (% 57,9) başarı sağlanamadı. Başarı sağlanan 8 olgunun (% 42,1) 5' inde (% 26,3) tam başarı, 3'ünde (% 15,8) nitelikli başarı sağlanmıştır.

Bu çalışmada tam başarılı grupta ortalama TGF- $\beta$  seviyesi, başarısız gruba ve nitelikli başarılı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Nitelikli başarılı grup ile başarısız grup arasında ise anlamlı fark yoktu. Ayrıca trabekülektomi sonrası 6. ayda GİB değerleri, tam başarılı grupta başarısız gruba göre daha düşüktü, dolayısıyla bleb sağ kalımı daha iyiydi.

TGF- $\beta$ 2 seviyesi yüksek olan gözlerde aşırı yara iyileşmesi sonucu trabekülektomi cerrahi başarı oranını düşük bulduk. Aksine TGF- $\beta$ 2 seviyesi düşük olan gözlerde bleb sağ kalımı ile GİB değerleri istenilen seviyeye indirilebilmiştir. Bu, TGF- $\beta$ 2 seviyesi düşük olan gözlerde yara yerinde skar oluşmamasına bağlanabilir. TGF- $\beta$ 2 seviyesi düşük olan gözlerde bleb yerinde skar oluşumu daha az olmaktadır. Bu da bleb sağ kalımı arttırmaktadır. Dolayısıyla GİB değerleri istenilen daha düşük seviyelerde tutulabilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Douglas J. Rhee, Wills Göz Hastanesi Özet Klinik Oftalmoloji Atlası, Kısım 1, Edited by Christopher J. Rapuano, Ankara, Veri Medikal Yayıncılık, 2011
2. Gregory A.Cioffi, F.Jane Durcan, Christopher A.Girkin, Ronald L.Gross, Peter A. Netland, John R.Samples, Thomas W.Samuelson, Sara S.O'connell, Keith Barton, American Academy Of Ophthalmology, Cilt 10 Glokom, Bölüm 1, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2008- 2009.
3. Ramesh C. Tripathi, Junping Li, WaiFong A. Chan, Brenda J. Tripathi, Aqueous Humor in Glaucomatous Eyes Contains an Increased Level of TGF- $\beta$ 2, Experimental Eye Research, Volume 59, Issue 6, 1994, Pages 723-728
4. Mark Zada, BMedSci (Hons I), MBBS, Ushasree Pattamatta, PhD, Andrew White, PhD, FRANZCO, Modulation of Fibroblasts in Conjunctival Wound Healing, American Journal Ophthalmology Volume 125, Number 2, February 2018
5. Yih-Chung Tham, BSc Hons, Xiang Li, BSc, Tien Y. Wong, FRCS, PhD, Harry A. Quigley, MD, Tin Aung, FRCS (Ed), PhD, Ching-Yu Cheng, MD, PhD, Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040, A Systematic Review and Meta-Analysis, American Academy of Ophthalmology, 2014; 121: 2081-2090
6. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992 Oct;99(10):1499-504.
7. Pınar Aydın O'Dwyer, Yonca Aydın Akova, Temel Göz Hastalıkları 3.baskı, Glokom, Bölüm 47 ve 48, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2015
8. Turaçlı ME, Primer glokom, Oftalmoloji, 1992, 14-22.
9. Hoskins HD, Hetherington J, The developmental glaucomas, Chapter 51, Vol 3, Clinical Ophthalmology, Duane TD, Jaeger EA, eds, Philedelphia, Harper and Row Publishers, 1986, 1-18.
10. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW, Morphology of aqueous outhflow pathways in normal and glaucomatous eyes, Chapter 5, Anatomy and Physiology, Part 1, Basic Sciences, Volume 1, The Glaucomas, 2nd Edition, Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1996, 89-123.
11. Eryılmaz T, Glokomda patoloji ve etyopatogenez, Oftalmoloji, 1992, 1, 9-13.



12. Grehn F, Hollo G, Lachtar Y, Migdal C, Thygesen J, Glokom Tedavisinin Temel İlkeleri, Tedavi İlkeleri ve Seçenekleri, Bölüm 3, Glokom İçin Terminoloji ve Rehber, Traverso Ce, Eds, 2. Basım, Savona, İtalya, Editrice Dogma®S.R.L., Avrupa Glokom Cemiyeti, 2004, 3, 3-4.
13. Sherwood Mb, Migdal Cs, Hitchings, Sharir M, Zimmerman Tj, Schultz Js, Initial Treatment Of Glaucoma: Surgery Or Medications, Surv Ophthalmol, 1993, 37 (4), 293- 305.
14. Jay Jl, Allan D, The Benefit Of Early Trabeculectomy Versus Conventional Management İn Primary Open Angle Glaucoma Relative To Severity Of Disease, Eye, 1989, 3, 528-535.
15. Jay Jl, Murray Sb, Early Trabeculectomy Versus Conventional Management İn Primary Open Angle Glaucoma, Br J Ophthalmol, 1988, 72, 881-889.
16. Grehn F, Hollo G, Lachtar Y, Migdal C, Thygesen J, Antiglokomatöz İlaçlar, Tedavi İlkeleri Ve Seçenekleri, Bölüm 3, Glokom İçin Terminoloji Ve Rehber, Traverso Ce, Eds, 2. Basım, Savona, İtalya, Editrice Dogma®S.R.L., Avrupa Glokom Cemiyeti, 2004, 3, 7-26.
17. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma 4th edition, Italy, 2014
18. Liebmann Jm, Ritch R, Complications Of Glaucoma Filtering Surgery, Chapter 84, Glaucoma Surgery, Part 7, Glaucoma Therapy, Volume 3, The Glaucomas, 2 nd Edition, Ritch R, Shields Mb, Krupin T, Eds, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1996, 1703-1736.
19. Parrish Ii Rk, Folberg R, Wound Healing İn Glaucoma Surgery, Chapter 81, Glaucoma Surgery, Part7, Glaucoma Therapy, Volume 3, The Glaucomas, 2 nd Edition, Ritch R, Shields Mb, Krupin T, Eds, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1996, 1633-1651.
20. Leonard K. Seibold, Md,1 Mark B. Sherwood, Md,2 And Malik Y. Kahook, Md, Wound Modulation After Filtration Surgery, Survey Of Ophthalmology Volume 57, Number 6, November–December 2012.
21. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al. Transforming growth factor type  $\beta$ : rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1986; 83: 4167-71
22. Cordeiro MF. Role of transforming growth factor  $\beta$  in conjunctival scarring. Clin Sci (Lond). 2003;104:181-7

23. Cunliffe IA<sup>1</sup>, 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 Feb;74(1):31-5.
24. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human antitransforming growth factor- $\beta$ 2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 2225—34
25. Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF, et al. Evaluation of anti-TGF- $\beta$ 2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 3394-3401
26. Dilani Siriwardena(FRCOphth), PhD Peng T Khaw, Anthony J King(FRCOphth), Mark L Donaldson(FRACO), Barry M Overton, MA, PhD, Clive Migdal, MD (FRCOphth), M.Francesca Cordeiro, PhD (FRCOphth), Human antitransforming growth factor  $\beta$ 2 monoclonal antibody—a new modulator of wound healing in trabeculectomy, *American Academy of Ophthalmology*, March 2002 Volume 109, Issue 3, Pages 427–431
27. CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group<sup>1</sup>, Khaw P, Grehn F, Holló G, Overton B, Wilson R, Vogel R, Smith Z, A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor  $\beta$ (2) monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy, *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1822-30.
28. Guan Fook Ng, Ishak Siti Raihan, Yaakub Azhany, Che Hussin Che Maraina, K. Gurusamy Banumathi and Ahmad Tajudin Liza-Sharmini, *Conjunctival TGF-B Level in Primary Augmented Trabeculectomy*, *The Open Ophthalmology Journal*, 2015, Volume 9, 136-144
29. Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lütjen-Drecoll E, Transforming growth factor- $\beta$ 2 levels in aqueous humour in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239, 199-207.
30. Watson Pg, Grierson I, *The Place Of Trabeculectomy In The Treatment Of Glaucoma*, *Ophthalmology*, 1981, 88, 175-196.
31. Jerdnal T, Lundström M, 330 Trabeculectomies: A Follow Up Study Through 1/2 And 3 Years, *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1977, 55, 52-67.
32. Vesti E, *Filtering Blebs: Follow Up Of Trabeculectomy*, *Ophthalmic Surg*, 1993, 24, 249-255.
33. Mietz H, Jacobi Pc, Welsandt G, Krieglstein Gk, *Trabeculectomies In Fellow Eyes Have An Increased Risk Of Tenon's Capsule Cysts*, *Ophthalmology*, 2002, 109, 992-997.

34. The AGIS Investigators, The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 7. The Relationship Between Control Of Intraocular Pressure And Visual Field Deterioration, Am J Ophthalmol 2000, 130, 429-440.
35. CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group, Khaw P, Grehn F, Holló G, Overton B, Wilson R, Vogel R, Smith Z, Factors Affecting the Outcome of Trabeculectomy: An Analysis Based on Combined Data from Two Phase III Studies of an Antibody to Transforming Growth Factor  $\beta_2$ , CAT-152, Ophthalmology, Volume 115, Issue 11, November 2008, Pages 1922
36. James F. Kirwan, MA, FRCOphth, Alastair J. Lockwood, MRCOphth, Peter Shah, FRCOphth, FRCPEdin, Alex Macleod, FRCOphth, David C. Broadway, MD, FRCOphth, Anthony J. King, MD, FRCOphth, Andrew I. McNaught, MD, FRCOphth, Pavi Agrawal, FRCOphth for the Trabeculectomy Outcomes Group Audit Study Group, Trabeculectomy in the 21st Century, A Multicenter Analysis, American Academy of Ophthalmology, December 2013; 120: 2532-2539