T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLYATİF GLOKOMDA TRABEKÜLER AĞDA SILENT INFORMATION REGULATOR T 1 (*SIRT 1*), FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 1 (*FOXO 1*) ve FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 3a (*FOXO 3a*) GEN EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Derya YAMAN

Ankara, 2018

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLYATİF GLOKOMDA TRABEKÜLER AĞDA SILENT INFORMATION REGULATOR T 1 (*SIRT 1*), FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 1 (*FOXO 1*) ve FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 3a (*FOXO 3a*) GEN EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Derya YAMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tamer TAKMAZ

Ankara, 2018

ÖNSÖZ

Bu çalışmamın gerçekleşmesinde kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Tamer Takmaz'a, uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, klinik şefim sayın Prof. Dr. Nurullah Çağıl'a, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan sayın Doç. Dr. Nilay Yüksel'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Bu çalışmanın gerçekleşmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, bana kıymetli zamanını ayıran ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Feride İffet Şahin'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ayrıca kıymetli zamanını tez çalışmama ayırıp, çalışmamı değerlendirmemde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr Yunus Kasım Terzi'ye, değerli arkadaşlarım Selin Akad'a ve Aslı Belen Sağlam'a teşekkürü borç bilirim. Çalışmamın istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Gözde Özer'e de teşekkürlerimi sunarım. Bana yardımcı olan hocalarıma ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım klinik hemşire ve çalışanlarına, eğitim hayatım boyunca büyük desteklerini aldığım aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Derya YAMAN

Ankara, 2018

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLYATİF GLOKOMDA TRABEKÜLER AĞDA SILENT INFORMATION REGULATOR T 1 (*SIRT 1*), FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 1 (*FOXO 1*) ve FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 3a (*FOXO 3a*) GEN EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Derya Yaman

ÖZET

Glokom genellikle göz içi basıncı artışı ile seyreden, retina ganglion hücre dejenerasyonuna bağlı görme alanı kaybı izlenen önlenebilir bir optik nöropatidir. Glokomda gangliyon hücre kaybına neden olabilecek mekanik, iskemik ve oksidatif stres olmak üzere birçok mekanizma etkilidir. Bu çalışmada primer açık açılı glokom ve psödoeksfolyatif glokom tanılı olguların, trabeküler ağ dokusundaki oksidatif stres mekanizmalarında etkili olduğu gösterilmiş *SIRT 1* ve *FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyonlarının incelenmesi ve farklı etyopatogeneze sahip iki glokom türünde karşılaştırılması amaçlanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde parametrik ve nonparametrik testlerden yararlanılmıştır ve istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Değişkenler arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Çalışmamızın istatistiksel analizi sonucunda iki grupta da trabeküler ağda oksidatif streste etkili olduğu bilinen *SIRT 1, FOXO 1* ve *FOXO 3a* gen ekspresyonu kontrol genine göre düşük düzeylerde olmakla birlikte, *SIRT 1* ve *FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ayrıca retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile primer açık açılı glokomda *SIRT 1* gen ekspresyonu, psödoeksfolyatif glokomda ise *FOXO 3a* gen ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar trabeküler ağ hücrelerindeki oksidatif strese bağlı patolojik değişimlerin aydınlatılmasının glokomatöz hasarın önlenmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *FOXO* , Glokom, *SIRT 1*.

EVALUATION OF SILENT INFORMATION REGULATOR T 1 (*SIRT 1*), FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR 1 (*FOXO 1*) and FORKHEAD BOX TRANSCRIPTION FACTOR (*FOXO 3a*) GENE EXPRESSION IN TRABECULAR MESHWORK IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA AND PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA

(Specialty Thesis)

Dr. Derya Yaman

ABSTRACT

Glaucoma is a preventable optic neuropathy, usually accompanied by intraocular pressure increase, loss of visual field due to retinal ganglion cell degeneration. Several mechanisms are involved, including mechanical, ischemic, and oxidative stress that can cause ganglion cell loss in the glaucoma. In this study, we aimed to investigate the expression of *SIRT 1* and *FOXO 1, FOXO 3a* genes, which are shown to be effective in oxidative stress mechanisms in trabecular meshwork, and to compare these two types of glaucoma with different etiopathogenesis in patients with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. Parametric and nonparametric tests were used in statistical analysis of the data and statistical significance was accepted as $p < 0.05$.Correlation analysis between variables is evaluated. Statistical analysis of our study revealed statistically significant differences between *SIRT 1* and *FOXO 3a* gene expression levels although, *SIRT 1, FOXO 1* and *FOXO 3a* gene expressionwhich are known to be effective in oxidative stress in trabecular meshwork were detected at lower levels than the control genein both groups. In addition, there was a negative correlation between retinal nerve fiber layer thickness and *SIRT 1* gene expression in primary open-angle glaucoma and *FOXO 3a* gene expression in pseudoexfoliative glaucoma. These results indicate that clarification of pathological changes due to oxidative stress in trabecular meshwork cells has an important role in preventing glaucomatous damage.

Key words: *FOXO* , Glaucoma, *SIRT 1*.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER iv
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
ÇİZELGE DİZİNİ vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Glokom 3
2.1.1. Glokom ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Glokomatöz Optik Nöropati Etyopatogenezi 3
2.1.3. Glokom Risk Faktörleri 5
2.2. Aköz Humör Dinamiği- Göz İçi Basıncı 6
2.3. Ön Kamara Açısının Gonyoskopik İncelemesi 12
2.4. Optik Sinir Anatomisi 13
2.5. Aköz Humör Dışa Akım Direnç Parametreleri 15
2.5.1. Trabeküler Ağdaki Direnç 16
2.5.2. Uveoskleral Yoldaki Direnç 17
2.5.3. Episkleral Venöz Basınç (EVB) 17
2.6. Günlük Göz İçi Basıncı Değişimi 17
2.7. Glokoma Bağlı Anatomik Değişiklikler 18
2.7.1. Optik Disk Değişiklikleri 18
2.7.2. Retina Sinir Lifi Tabakası Değişiklikleri 19
2.7.3. Peripapiller Değişiklikler 20
2.7.4. Peripapiller Vasküler Bulgular 20
2.7.5. Trabeküler Ağ Değişiklikleri 21
2.8. Glokom Klinik Belirti ve Bulgular 22
2.9. Glokomun Sınıflandırılması 22
2.10. Glokomda Tedavi 24

2.11. Primer Açık Açılı Glokom 26
2.11.1. Epidemiyoloji Klinik 26
2.12. Psödoeksfolyasyon Sendromu 27
2.12.1. Tanım ve Tarihçe 27
2.12.2. Epidemiyoloji 28
2.12.3. Psödoeksfolyasyon Materyalinin Yapısı, Biyokimyasal Özellikler ve Patogenetik Faktörler 28
2.12.4. Klinik ve Histopatolojik Özellikler 29
2.13. Psödoeksfolyatif Sendrom ve Glokom Birlikteliği 31
2.14. Psödoeksfolyasyon Sendromu ve Sistemik Birliktelik 32
2.15. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres 32
2.16. Antioksidan Sistemler 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. Moleküler Analiz 40
3.2. İstatistiksel Analiz 41
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 51
KAYNAKLAR 52
EKLER 67
ÖZGEÇMİŞ 68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ön kamara açısının kesitsel ve gonyoskopik görüntüsü 7
Şekil 2.2. İnferior nöroretinal rim incelmesi 19
Şekil 2.3. C/D artışı 19
Şekil 2.4. Retina sinir lifi tabakası hasarı 20
Şekil 2.5. Optik disk splinter hemorajisi 21

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 2.1. Shaffer –etienne gonyoskopik açı sınıflaması 13
Çizelge 3.1. *SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* primer dizileri 41
Çizelge 4.1. Grupların demografik verileri ile eşlik eden sistemik hastalıkların karşılaştırılması 43
Çizelge 4.2. Grupların klinik bulguları 44
Çizelge 4.3. Primer açık açılı glokom ile psödoeksfolyatif glokomda MD ve RNFL düzeyleri arasındaki ilişki 44
Çizelge 4.4. Grupların trabeküler ağ dokusunda *SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri 45
Çizelge 4.5. *SIRT 1* geni ile *FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyonlarının karşılaştırması 45
Çizelge 4.6. *SIRT 1* gen ekspresyonu ile MD, RNFL düzeyleri arasındaki korelasyon 46
Çizelge 4.7. *FOXO 3a* gen ekspresyonu ile MD, RNFL düzeyleri arasındaki korelasyon 46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

IL-6	İnterleukin-6
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitrik Oksit
O^{2-}	Süperoksit anyonu
HO^{2}	Perhidroksi Radikali
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
OH^{-}	Hidroksil Radikali
RO^{-}	Alkoksil Radikali
ROO^{-}	Peroksil Radikali
$ROOH^{-}$	Organik Hidroperoksit
$HOCl^{-}$	Hipoklorid
MDA	Malondialdehit

KISALTMALAR

SIRT 1	Silent Information Regulator T 1
FOXO 1	Forkhead Box Transcription Factor 1
FOXO 3a	Forkhead Box Transcription Factor 3a
RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
OKT	Optik Koherens Tomografi
HRT	Heidelberg Retina Tomografi
GİB	Göz İçi Basıncı
C/D	Cup/disk
RPE	Retina Pigment Epiteli
LC	Lamina kribroza
PAAG	Primer Açık Açılı Glokom
HSP	Heat Shock Protein
PES	Psödoeksfolyasyon Sendromu
PEM	Psödoeksfolyatif Materyal

PAS	Periyodik Asit-Schiff
MAGP-1	Mikrofibril İlişkili Glikoprotein-1
LTBP-1 ve LTBP-2	TGF-β Bağlayıcı Protein
TGF-β1	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta 1
PEG	Psödoeksfolyatif Glokom”
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
Ca	Kalsiyum
JNK	*c-Jun N-terminal kinaz*
MAP	Mitojen Aktive Edici Protein
NF- κβ	Nükleer Faktör-κβ
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
Apaf-1	Apoptotik Proteaz Aktive Edici Faktör-1
LOXL1	Lysyl Oxidase like 1
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
MMP	Matrix Metalloproteinase
SOD	Süperoksid Dismutaz
GPX	Glutatyon peroksidaz
GST	Glutatyon S-Transferazlar
CAT	Katalaz
NAD+	Nikotinamid adenin dinükleotid
PGC-1α	*Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Edilen Rreseptör Gama Koaktivatörü l- alfa*
MnSOD	Mn Süperoksit Dismutaz
p53	Tümör Protein 53
GAPDH	Gliseraldehit-3-Fosfat Dehidrojenaz
Real-Time PCR	Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Tepkimesi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
8-OH-dG	8-Hidroksi-20-Deoksiguanozin
bFGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü

CTGF	Konnektif Doku Büyüme Faktörü
ERCC1	Eksizyon Onarım Çapraz Tamamlama
hMLH1	Human Mut L Homolog 1
GADD153	Growth Arrest- and DNA Damage-Inducible Protein 153

1. GİRİŞ

Nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilen glokom, retinal gangliyon hücrelerinin hasarına bağlı görme alanı kaybıyla karakterize progresif bir optik nöropatidir (1). Dünyada önlenebilir körlüğün ikinci nedeni olan glokomun 2020'de tüm dünyada yaklaşık 80 milyon insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir (2).

Glokomdafonksiyonel (görme alanı defektleri) ve anatomik (optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakası değişiklikleri) geri dönüşümsüz hasar oluşmaktadır. Optik sinir başı çukurluk artışı, peripapiller atrofi, nöroretinal rim hasarı, damarlarda nazalizasyon ve sinir lifi tabakasındaki hemoraji klinik muayene ile tespit edilebilmekle birlikte, glokom tanı ve takibinde optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının (RSLT) değerlendirilmesini sağlayan optik koherens tomografi (OKT), Heidelberg retina tomografi (HRT) ve tarayıcı lazer polarimetre gibi spesifik görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Ancak, mevcut tanı ile medikal ve cerahi tedaviler glokomun retina gangliyon hücrelerinde oluşturduğu irreversibl hasardaki progresyonu değerlendirmekte olup, oluşan hasarı geri döndürememektedir. Hatta birçok olguda tedaviye rağmen glokomatöz hasar zamanla kötüleşebilmekte olup, primer açık açılı glokom hastalarının %27'sinde tek gözde, %7'sinde iki gözde körlük gelişebilmektedir(1).

Bu nedenle, genetik ve moleküler yaklaşımlarla glokom patogenezini daha iyi aydınlatan kalıcı hasarın önüne geçilmesini hedefleyen etkin, güvenilir tanı ve tedavi modalitelerine halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan çalısmalarda oküler faktörler yanında yaş, cins, ırk, coğrafik özellikler, genetik ve vasküler faktörlerin glokom etyopatogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (3-5). Günümüzde glokom gelişimi ve progresyonunda aköz humör ve trabeküler ağ dokusunda oksidatif stres belirteçlerinin artışını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (6-9).

Sirtuin adı verilen proteinler (*SIRT1-7*) , son yıllarda popular olan ve inflamasyon, hücre yaşlanması, oksidatif stres, hücre metabolizmasında (anti-apoptotik, DNA onarımı) düzenleyici role sahip olduğu gösterilen moleküllerdir (10,11). Histon deasetilaz ailesinden olan sirtuinler, oksidatif strese karşı koruyucu etkilerini histon (DNA stabilizasyonunu sağlayan proteinler) ve non histon moleküllerin (DNA onarım

enzimleri, protein kinazlar, transkripsiyon faktörleri) stabilizasyonunu sağlayarak göstermektedir (12).

Sirtuin ailesinden olan *SIRT 1* proteini, oküler kök hücrelerinin kendini yenileme ve yaşlanma sürecinde önemli bir role sahiptir (13).

SIRT 1 proteininin aksonal hasar, Alzheimer hastalığı, serebral iskemi, Parkinson, Multipl Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (14,15). Bugüne kadar *SIRT 1* proteininin katarakt (16,17), retina dejenerasyonu (18,19), optik nörit (20) ve üveitle (21) ilişkisini içeren oküler rolü de değerlendirilmiştir.

Güncel çalışmalarda Forkhead box O (*FOXO*)'nun, bir transkripsiyon faktörü ailesi üyesi, oksidatif stresdirenci ve hücre farklılaşması, hücre bölünmesi, kök hücre homeostazı, apoptoz gibi çeşitli hücresel metabolik olaylarda etkisi gösterilmiştir (22,23). Dört izoformu olan *FOXO* transkripsiyon ailesinde *FOXO 1* ve *FOXO 3a* yapısal ve fonksiyonel homoloji göstermekte olup oksidatif stres kontrolünde etkilidir (22).

SIRT 1'in *FOXO* fonksiyonu üzerindeki etkileri komplekstir ve *FOXO* hedef genlerine göre farklılık göstermektedir (24). *SIRT 1* hücresel strese karşı direnci artıran hedef genlerinin transkripsiyonunu artırırken, apoptoz ile ilgili genlerin transkripsiyonunu azaltmaktadır. Bu nedenle, *SIRT 1*'in, *FOXO* bağımlı hücre apoptoz yanıtının oksidatif stres direncine dönüştürülmesinde rol oynadığı belirtilmiştir (24,25).

Çalışmamızda primer açık açılı glokom ve psödoeksfolyatif glokom tanılı medikal tedavi ile progresyonu önlenemeyen ve trabekülektomi cerrahisi uygulanan olguların, trabeküler ağ dokusundaki oksidatif stres mekanizmalarında etkili olduğu gösterilmiş *SIRT 1* ve *FOXO 1*, *FOXO 3a* gen ekspresyonlarının incelenmesi ve farklı etyopatogeneze sahip iki glokom türünde karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glokom

2.1.1. Glokom ve Epidemiyoloji

Glokom genellikle göz içi basıncı (GİB) artışı ile seyreden, optik sinir başında çukurlaşma ve retina ganglion hücre dejenerasyonuna bağlı görme alanı kaybı izlenen kronik bir optik nöropatidir (26). Glokom dünya çapında önlenebilir irreversibl körlüğün en önde gelen nedenidir (26). Glokomun görülme insidansı çeşitli yazarlara göre % 0.47 ile % 8 arasında değişmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakla olup, 40-49 yaş arasında % 0,5 olan insidans, 80 yaş ve üzerinde % 11 olarak bildirilmiştir (26, 27).

Glokom türlerinin dağılımına ilişkin ülkemizde yapılan bir çalışmada, primer açık açılı glokom % 46.61, psödoeksfolyatif glokom % 15.6, normotansif glokom % 10.14, oküler hipertansiyon % 6.26, primer açı kapanması glokomu ise % 6.0 oranında bulunmuştur (28).

2.1.2. Glokomatöz Optik Nöropati Etyopatogenezi

Glokomdaki optik sinir harabiyeti diğer türdeki optik nöropatilerden farklı olup, retinaganglion hücre aksonları dışında glial doku harabiyeti ile de karakterizedir. Bu konuda çesitli teoriler ortaya atılmıştır:

Mekanik teori

İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoride yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Superior ve inferior kadranlarda, kollajen doku desteği daha zayıf olduğundan optik çukurlukta artış ve akson kaybı en sık superior, inferior kadranlarda görülür. Lamina kribrozanın distorsiyonu ve arkaya doğru çukurlaşması lateral

genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur (29,30).

Yaşlanmayla birlikte lamina kribrozada toplam kollajen ve elastin miktarı artar, kribriform tabakalar sertleşir. Ekstrasellüler matriksi oluşturan glikozaminoglikanların yapımının azalmasına bağlı olarak koruyucu etki azalır. Böylece lamina kribroza bölgesi optik sinire daha kolay bası yapabilen bir doku haline gelir (31).

İskemik teori

Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'nin düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. GİB'ye bağlı olmayan başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, vasküler direnç, sistemik hipotansiyon gibi faktörlerdir (32). Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler rezistans ile ters orantılıdır. Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem "otoregülasyon" denilen kapiller endotelinden salgılanan lokal (nitrik oksit, prostaglandinler, endotelin ve renin-anjiyotensin sistemi) ve metabolik faktörler, otakoidler ve hormonlar ile idare edilir. Sağlıklı bir gözde 30-35 mmHglık GİB değerlerine kadar otoregülasyon normal bir şekilde sürer.

Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir diğer faktördür. Ortalama arteriyel basıncın çok düşmesi, noktürnal diyastolik kan basıncındaki ciddi düşüşler perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkileyerek oküler kan akımını bozar ve glokomatöz optik nöropatiye yol açar (32,33).

Oksidatif Stres - Apoptoz (Programlı hücre ölümü)

Günümüzde bu hipotez ağırlık kazanmaktadır. Oküler iskemi sonucunda oksidan maddelerin salındığı, bunların trabeküler ağ hücrelerinde patolojik değişikliklere yol açtığı ve dışa akım zorluğuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Geliştirilen antioksidan ilaçlar ile bu bozuklukların artışının önlenmesi amaçlanmaktadır (34-35).

Glokomatöz gözlerde, aköz humör üretimi oranı temelde aynı kalmaktadır (36-38). Bununla birlikte, PAAG'da aköz humör protein konsantrasyonunda kontrollerle karşılaştırıldığında genel bir artış olduğu belirtilmiştir (37,38). PAAG'da aköz

humördeartmış eritropoietin, çözünebilir CD44, transtiretin, transferin düzeyleri gösterilmiştir. Fonksiyonel olarak bu proteinlerin oksidatif ve mitokondriyal hasar, nörodejenerasyon ve apoptoz ile ilgili olduğu görülmüştür(37,38).

Almasieh ve ark (38) , apoptozun ekstrinsik ve intrinsik aktivasyonunun retina gangliyon hücrelerinin glokomatöz hasarıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Ayrıca, interleukin-6 (IL-6), glokomatöz gözlerde trabeküler ağda azalmış hücre sayısı yanı sıra glokomatöz hasar patogeneziyle bağlantılıdır (39).

Apoptoz nekrozdan farklı olarak inflamatuar reaksiyonun görülmediği genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. Hücre içinde oluşan endonükleazların kendi DNA'sını yok etmesi sonucu hücre ölür ve komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Apoptozun oluşumunu sağlayan nörotoksik ekzotoksinlerden biri olan glutamat, glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır (40). NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktive edilmesi, sitozolik kalsiyum artışına bağlı olarak kalsiyum bağımlı hücre içi enzim sisteminin aktivasyonuna ve hücreler için enerji kaynağı olan mitokondrilerde nitrik oksit (NO) artışıyla birlikte mitokondride serbest radikallerden süperoksit anyonu ve peroksinitrit oluşumuna ve apoptotik hücre ölümüne neden olur. Apoptoz normal ortamda planlanmış hücre ölümü iken glokomda erken aktive edilmiş olur.

Yaş ve glokomla ilişkili trabeküler ağ hücrelerinin kaybı, bunu takiben extraselüler matrikste değişikliklerin aköz dışa akım direncini arttırdığı ve glokom hastalarında bulunan GİB'teki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (31).

Sonuç olarak glokomda sinir lifi harabiyeti ve gangliyon hücre ölümü tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar çok faktörün rol aldığı bir dizi karmaşık olaylardan ibarettir.

2.1.3. Glokom Risk Faktörleri

Yüksek göz içi basıncı: Tedavi edilen tek risk faktörüdür. 40 yaş üstü normal toplumda göz içi basıncının %5-10 oranında 22 mm Hg'nın üzerinde seyretmesine karşın göz içi basıncı yükseldikçe optik sinir hasarının artması, bunun hastalığa neden olabilecek en etkin faktör olduğunu düşündürmektedir (41-43).

Glokomatöz hasar yönünden göz içi basıncında kronik iniş ve çıkışlar ortalama basınçtan daha önemlidir. GİB'deki dalgalanmalar ve tekrarlanan basınç yükselmeleri

yaşayan optik sinir hasarında ilerlemeye neden olmaktadır. Tedavinin hedefi sadece göz içi basıncını düşürmek değil, aynı zamanda göz içi basıncı dalgalanmalarından da korumaktır (41-43).

Yaş: Genelde glokom görülme sıklığı 52-64 yaş arası %0.7, 65-74 yaş arası %1-6, 75-85 yaş arası %4.2 olarak bildirilmektedir (41-43).

Cinsiyet: Bazı çalışmalarda kadınlarda, bazılarında ise erkeklerde daha yüksek olduğu; bazı çalışmalarda ise her iki cinste eşit olduğu belirtilmektedir (41).

Irk: Siyah ırkta daha sıktır (41-43).

Genetik: Primer açık açılı glokom %20 oranında herediter kaynaklı olup multifaktöryel geçiş gösterir. Primer açık açılı ailelerin çocuklarında glokom gelişme oranı normal topluma oranla 10 kat daha fazladır (41-43).

Sosyo-ekonomik Faktörler: Sosyoekonomik durumu düşük bireylerde primer açık açılı glokom görülme olasılığı yüksektir (41-43).

Sistemik hastalıklar: Primer açık açılı glokom çeşitli endokrin (diabet, tiroit hastalığı) ve vasküler (hipertansiyon, migren) hastalıklarla ilişkilidir (41-45).

Oküler sebepler: Yüksek miyoplarda geniş optik disk ve fizyolojik çukurluğun geniş olması yüzünden primer açık açılı glokom tanısı güç olmakla birlikte sıklığı daha fazladır. İnce kornea kalınlığı GİB'nın hatalı düşük ölçülmesine neden olabilmektedir. Retinal ven tıkanıklığı, retina dekolmanı primer açık açılı glokom ile birlikte daha sık görülür (41-45).

2.2. Aköz Humör Dinamiği- Göz İçi Basıncı

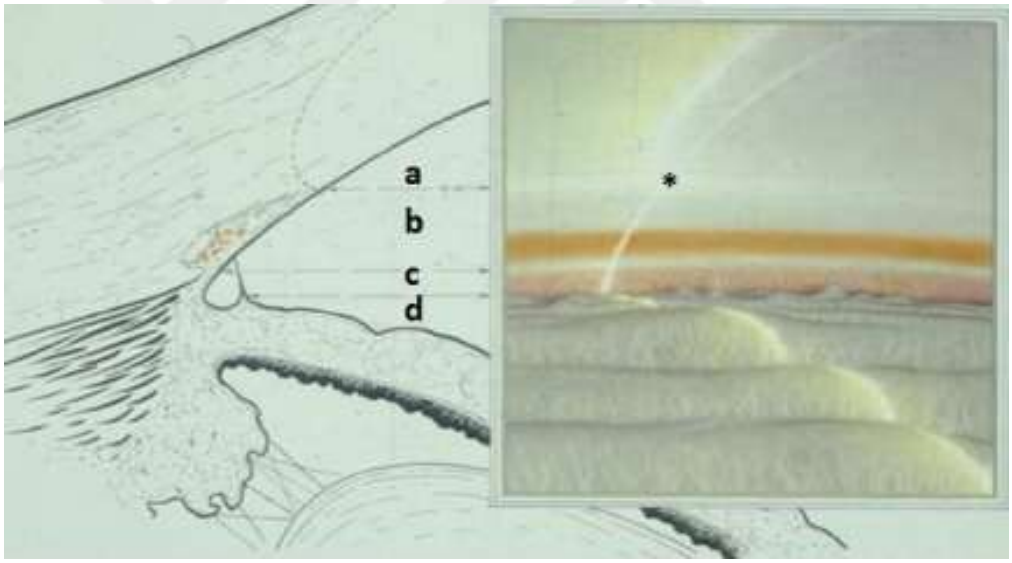
Gözün şeklini ve optik özelliklerini koruyabilmesi için yeterli ve devamlı bir iç basınca sahip olması gerekmektedir. Bu iç basıncı arka kamarada fenestrasyon içeren kapiller ve çift katlı epitelyum tabakası içeren siliyer proseslerden salgılanarak ön kamara geçen aköz humör olarak adlandırılan sıvı sağlamaktadır. Aköz humör devamlı olarak salgılanıp yenilenmekte ve aköz üretimi ve dışa akım arasındaki denge ile göz içi basıncı düzenlenmektedir (46-48).

Aköz humör saydam yapısı ile kusursuz görmeye katkısının yanında en önemli işlevi lens ve kornea gibi avasküler yapıların beslenmesini sağlamak, ortamdan metabolitlerive toksik maddeleri uzaklaştırmak, oluşturduğu basınç ile gözün doku bütünlüğünü devam ettirmektir.

Aköz humör, plazmadan yaklaşık 20 kat daha az protein içerir, bu da oküler şeffaflığın korunması için çok önemlidir. Öte yandan, aköz humörde askorbat konsantrasyonu, olasılıkla ışıkla indüklenen oksidatif strese karşı koruma için, plazmaya göre 20 kat daha fazladır. Aköz humörde bulunan diğer bileşikler, glukoz (47), büyüme faktörleri (48), nöroendokrin sinyal faktörleri, albumin, transferrin, laktat, antitripsin, antioksidanlar, immünoglobülinler ve anti-anjiojenik proteinlerdir (47,48).

Normal aköz humör üretim miktarı yaklaşık olarak 2-3 µl/dak ‘dır. Aköz humör sirkülasyonu, arka kamara, pupil yoluyla ön kamara ve trabeküler ağ aracılığıyla Schlemm kanalı ile toplayıcı kanallar arasında sürekli bir dinamiğe sahiptir.

Ön kamara; önde kornea, arkada iris ve pupilla alanında sınırlıdır. Normal derinliği 3 mm’dir. Ön kamara açısı; kornea ve irisin birleşme yeri olup aköz humörün başlıca drenajını sağlar. Bu birleşme yeri eksternal olarak kornea ve skleranın birleşme yeri olup "limbus" olarak adlandırılır.



Şekil 2.1. Ön kamara açısının kesitsel ve gonyoskopik görüntüsü, (a) Schwalbe hattı, (b) trabeküler ağ, (c) sklera mahmuzu, (d) silyer band, (*) kornea kama (49)

Korneaskleral birleşim bölgesi olarak da bilinen limbus, opak sklera ile saydam korneanın geçiş bölgesi olup önde dışta korneadaki Bowman membranının sonlandığı bölge ve içte Schwalbe çizgisinden başlayıp 1,5- 2 mm arkaya doğru gider. Öndeki 1 mm'lik kısım mavi limbus olup ortada trabeküler bölgede sonlanır. Arkadaki opak kısım ise skleral mahmuza ulaşır. Dış yüzünde eksternal skleral sulkus adı altında hafif bir

çukurluk bulunur. İç yüzdeki internal skleral sulkusta trabeküler ağ ve Schlemm kanalı yer alır. İnternal sulkusun arka kısmı sklera mahmuzunu meydana getirir.

Siliyer cisim; iris ve koroid arasında yer alan bir üveal gri veya koyu kahverengi bir bant şeklinde görülen bir dokudur. Uzunluğu 6-7 mm ve üçgen şeklinde olup; tabanında iris, tavanında ise ora serrata ile bağlantılıdır. Pars plana ve pars plikata olmak üzere iki kısımdan oluşur. Pars plana 4 mm'lik arka kısımdır. Pars plikata70-80 arasında siliyer çıkıntılar içeren öndeki damarsal dokudur. Siliyer cisim; epitel, silyer kas ve stromadan oluşur.

İki katlı epitel, siliyer cismin arka kamaraya bakan kısmını kaplar. Pigmentli epitel, dışta stromal tarafta yer alır. Bir bazal lamina üzerine oturmuş kübik hücrelerdir. Sitoplazmasında çok sayıda melanin granülleri vardır. Pigmentsiz epitel, içte arka kamara ile pigmentli epitel arasında yer alır. Pigmentli ve pigmentsiz epitel hücrelerinin apikal yüzeyleri ile pigmentsiz epitel hücrelerinin birbiri arasındaki zonula okludens denilen sıkı bağlantılar kan-aköz bariyerini oluşturur. Hücre içinde geniş bir nükleus, çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikülum ve Golgi kompleksi aköz humör üretiminde önemli rol oynar.

Silyer kas üç tabakadan oluşur. Longitudinal lifler en dış kısımda olup siliyer cismin skleraya tek bağlantı noktası olan skleral mahmuza yapışır. Kasıldığında intertrabeküler alan ve Schlemm kanalını açarak aköz humörün çıkışını kolaylaştırır. Radiyal lifler orta tabakada yer alır. Stromada siliyer çıkıntılar arkasında sonlanır. Dairesel lifler en altta yer alır. Stroma, başlıca kollajen fibriller, fibroblastlar ve kapiller ağdan oluşur. Siliyer cismin damarsal yapılarını ön siliyer ve arka uzun siliyer arterler oluşturur. Limbus hizasında ön siliyer arterler sklerayı delerek siliyer kasa doğru ilerlerler. Nazal ve temporalden gelen arka uzun siliyer arterler ile ön kamara açısının arkasında anastomoz yaparak "irisin majör arteriyel halkasını" oluştururlar. Buradan çıkan arterioller siliyer çıkıntıları beslerler. Her bir çıkıntı, endoteli pencereli olan kapiller ağdan oluşur. İleri derecede geçirgen olmaları nedeni ile aköz humörün oluşumunda önemli rol oynarlar. Venöz drenajın çoğunluğu vorteks venlerine doğrudur (50,51).

Skleral Mahmuz: Trabeküler ağın hemen altında yer alan beyaz banttır. Skleranın ön kamaraya ulaşan en uç uzantısıdır. Önde korneoskleral trabeküler ağ, arkada siliyer cisme yapışır.

Trabeküler ağ: Schwalbe çizgisinin hemen altındadır. Skleral sulkusun içine yerleşmiş Schlemm kanalının hemen önünü kaplayan ince ağ şeklinde tabakalardan oluşur. Trabeküler ağ, fagositik özelliği olan trabekülosit denilen endotel hücreleri ile örtülü süngerimsi sirküler bir kollajenöz bağ dokusudur. Trabekülositler, kontraktil özellikte olup dışa akım direnci üzerine etkilidirler. Trabeküler ağ kesiti kabaca üçgen şeklindedir. Bu üçgenin apeksini Schwalbe hattı, tabanını ise skleral mahmuz ve siliyer cisim oluşturmaktadır. Trabeküler dokunun bir kısmı mahmuzun arkasına kadar uzanır. Trabeküler ağ üç bölüme ayrılmıştır:

-İç üveal kısım

-Dış korneaskleral ağ

-Perikanaliküler (jukstakanaliküler) doku (Schlemm kanalı ile komşudur.)

Üveal Trabeküler Ağ

Üveal ağ korneaskleral ağa göre daha az sayıda elastik lif içeren ipliksi trabeküllerden oluşmuştur. Burada bulunan trabekülositler genellikle pigment granülleri içerir. Trabeküler açıklıklar, korneaskleral ağdakine göre daha büyük ve daha az sirküler yapıdadır.

Korneaskleral Ağ

Korneaskleral ağ, laminar bir paternde düzenlenmiş ince, yatay ve delikli bağ dokusu tabakalarından oluşmuştur. Her bir trabeküler tabaka, çok sayıda pinositotik vezikül içeren tek katlı trabeküler hücreler ile kaplıdır. Bu hücrelerin bazal laminaları, trabeküler tabakaların dış korteksini oluştururken, içteki kısım kollajen ve elastik liflerden oluşmuştur. Uveal ağda elastin merkezde bulunurken, korneaskleral ağda merkezin etrafında yer almaktadır. Ağdaki elastik doku, siliyer kas kontraksiyonu gibi ağı deformasyona uğratan durumlarda ağın yapısını korumayı sağlar.

Perikanaliküler (jukstakanaliküler) Doku

Bu endotelyal ağ, korneaskleral bağ dokunun en dış tabakası ile Schlemm kanalı endotelyal örtüsünün trabeküluma bakan yüzü arasında bulunur. Perikanaliküler bağ dokusu, çok katlı hücre topluluklarından oluşmuş gevşek bir ağ yapısındadır. Bu hücreler arasında aköz hümorün süzülerek Schlemm kanalının endotelyal örtüsüne

ulaşmasını sağlayan, en büyüğü 10 μm genişliğinde olan boşluklar bulunur. Bu bölge, drenaj sistemindeki dışa akım direncinin büyük bir bölümünden sorumludur. Buradaki direnç, kısmen kanalların dar ve kıvrımlı yapısına ve kısmen de ekstraselüler proteoglikan ve glikoproteinlerin varlığına bağlıdır.

Schwalbe hattı: Korneadaki Descemet membranının sonlandığı 50–150 μm kalınlığındaki kabarık gri-beyaz çıkıntıdır. Kornea ve trabeküler endotel hücreleri arasında geçiş zonudur.

Schlemm kanalı: Trabeküler dokunun arkasında skleral sulkusa yerleşmiş lenfatik bir kanal görünümünde sirküler bir tüptür. İç duvarını oluşturan endotelyal hücrelerde transendotelyal delikler mevcuttur. Çapı 350 μm'dir. Schlemm kanalının endotel hücrelerindeki dev vakuollar ve hücre içi gözenekler aköz humörün dışa akımını kolaylaştırır. Dev vakuoller, sayıları ve boyutlarını arttırarak ve hücre içi gözenekler oluşturarak GİB değişikliklerine hızla tepki verirler. Buradan aköz humör episkleral damarlara girer (50,51).

Toplayıcı kanallar (Episkleral aköz venleri): Schlemm kanalını episkleral ve konjonktiva damarlarına bağlayan damar sistemidir. Yaklaşık olarak 25-30 adet toplayıcı kanal, Schlemm kanalından çıkarak episkleral, derin ve midskleral venöz pleksusa drene olur. Bu kanallardan yaklaşık 8 kadarı direkt olarak episkleral venöz pleksusa dökülür.

Aköz humör yapımı değişik başamaklardan oluşan kompleks bir olaydır. Üç mekanizma rol oynamaktadır (50,51).

- Aktif taşıma
- Ultrafiltrasyon
- Diffüzyon

Diffüzyon; konsantrasyon farklılığına bağlı olarak membranlardan madde geçişi olupaköz humör ile iris, lens, vitreus ve siliyer cisim arasında oksijen, glukoz, karbondioksit, aminoasit, piruvat ve potasyum değişimini sağlamaktadır. Bu olay humör aköz içeriğini etkiler ancak yapımına doğrudan etkisi bulunmamaktadır (50,51).

Temel olarak humör aköz yapımı; siliyer proseslerde yer alan kapillerden stromayapasif ultrafiltrasyon ile plazma geçişi ve bunu takiben siliyer epitel hücrelerinden arka kamaraya enerji bağımlı aktif sekresyonudur. İnce kapiller duvarlardan stromaya doğru olan ultrafiltrasyon ile birlikte plazma proteinlerinin

yaklaşık %50-60 'ı stromal yatağa ulaşır. Pigmentsiz epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar nedeni ile bu zengin protein içerik humör aköze geçememektedir. Na-K ATP ase pompa sistemi ile sodyum pigmentsiz siliyer epitel hücreleri arasındaki açıklıklardan arka kamaraya aktif olarak taşınır. Negatif elektrik yüklü iyonlar da sodyumu takip ederek arka kamaraya geçerler. Bu iyonlar, karbonik anhidraz enzimi ile ortaya çıkan bikarbonat ve sodyumu takip eden klorür'dür. Bu şekilde pigmentsiz epitel hücreleri arasındaki boşluklarda ozmotik basınç yükselir ve hücreden arka kamaraya doğru sıvı taşınmasına yol açar (52). Aköz yapımında kadın ve erkek arasında fark yoktur. İleri yaşlarda aköz yapımı yaklaşık %30 azalmaktadır. Aköz humör üretim hızı gün içinde de değişmektedir. Gece 1.2 µl /dakika iken sabah saatlerinde 3 µl /dakika olabilmektedir (52).

Aköz humör, ön kamarayı %80-90 trabeküler sistemden (konvansiyonel drenaj) terk ederken,%10-20 oranında uveoskleral ve uveovorteks sistemden terk etmektedir.

Konvansiyonel drenajda aköz humör, trabeküler ağ, schlemm kanalı ve kollektör kanallar yolu ile episkleral venlere ve oradan sistemik dolaşıma geçmektedir. Bu sistem göz içi basıncının belli sınırlarda tutulmasını sağlamaktadır. Bunun sağlanabilmesi de, konvansiyonel drenaj yollarının dışa akıma karşı belli bir direncinin olması ile mümkündür. Trabeküler ağ ile schlemm kanalının birleşim bölgesi juxtakanaliküler doku olarak isimlendirilir ve trabeküler endotel hücreleri, ara bağ dokusu ve schlemm kanalı iç duvar endotel hücrelerinden oluşur. Aköz dışa akımına karşı en önemli direnç bu bölgeden kaynaklanmaktadır (53)

Uveoskleral ve uveovorteks dışa akım oldukça sınırlı miktardadır ve iris damarları, siliyer kas, ön koroidal damarlardan veziküler taşıma ile suprasiliyer ve suprakoroidal boşluğa (uveal damarlara) ulaşır (53).

GİB değerlerini belirleyen üç faktör mevcuttur:

-Siliyer cisim tarafından üretilen aköz hümor miktarı

-Trabeküler ağ-Schlemm kanalı boyunca oluşan aköz hümor dışa akım direnci

-Episkleral venöz basıncın miktarı

Goldmann eşitliği, yapısı bozulmamış bir gözde bu faktörlerin GİB ile ilişkisiniözetlemektedir.

P0 = (F/C) + Pv

P0 milimetre civa (mm Hg) cinsinden GİB'i, F değeri mikrolitre olarak her bir dakikada (µl/dak) üretilen aköz hümor oranını, C değeri her milimetre civa (mm Hg) başına her bir dakikada (dk) mikrolitre (µl) cinsinden dışa akım kolaylığını (µl/ dak/ mm Hg) ve Pv ise milimetre civa (mm Hg) olarak episkleral venöz basıncı simgelemektedir. Dışa akım direnci (R) dışa akım kolaylığı (C) ile ters orantılı olup Goldmann eşitliğinde (C) ile yer değiştirir.

2.3. Ön Kamara Açısının Gonyoskopik İncelemesi

Gonyoskopi muayene yöntemi ile, ön kamera açısındaki yapıların topografik incelemesi yapılabilmektedir. Gonyoskopi ile, irisin yapışma seviyesi (gerçek veya görülen), periferik iris profili, ön kamera açı genişliği, trabeküler pigmentasyonun düzeyi ve iridotrabeküler ilişkiler, örneğin sineşiler incelenebilmektedir. Ayrıca glokomun sınıflanması, uygun tedavinin seçilmesi ve prognoz için gonyoskopiye gereksinim duyulmaktadır.

Gonyoskopi ile açının değerlendirilmesi çok faydalı bir yöntemdir. Açı elemanlarının sistematik olarak incelenmesi, bunların kaydedilmesi sayesinde, aynı hastanın, farklı zamanlardaki değişikliklerinin saptanması mümkün olabilmektedir. Bu konuda birçok farklı derecelendirme yöntemi olmasına karşın Shaffer –Etienne yöntemi günümüzde sık kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde açı ile ilgili tüm parametreleri değerlendirmek mümkün olmaktadır.

Gonyoskopi aynasından, açıdaki elemanların görünümlerine göre yapılan, Shaffer-Etienne sınıflaması, basit ve açının kapanma olasılıklarını gösteren bir düzenlemedir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Shaffer –etienne gonyoskopik açı sınıflaması (56)

0- Hiçbir oluşum görülemiyor	Açı kapalı
1- Schwalbe çizgisi görülebiliyor	Kapanma olasılığı yüksek
2- Schwalbe çizgisi, trabeküler sistem görülüyor. Sklera mahmuzu görülemiyor.	Kapanma olasılığı çok az
3- Sklera mahmuzu dahil hepsi görülüyor.	Kapanma olanaksız
4- Siliyer band dahil tüm açı oluşumları görülüyor.	Kapanma olanaksız

2.4. Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir başı boyutları ırk ve cinsiyet açısından farklılıklar göstermekle birlikte (Siyah ırkta beyaz ırka göre, erkeklerde ise kadınlara göre daha büyüktür) normal bir optik diskin vertikal çapı ortalama 1.85-1.95 mm, horizontal çapı 1.70-1.80 mm, alanı ise 2.1-2.7 mm^2 arasında değişmektedir. Optik sinir başı aynı zamanda santral retinal arter ve venin giriş-çıkış yaptığı yerdir. Ortasında fötal hayatta optik disk santral kısmından çıkan vasküler elemanların atrofisi sonucu oluşan, soluk görünümlü merkezi bir fizyolojik çukurluk bulunur (54,55). Lamina kribrozanın görünür hale geldiği bu bölgede akson yer almamaktadır.

Optik çukurluk (cup) ve disk sınırları arasında kalan alan nöroretinal rim olarak adlandırılır ve bu alanda ilişkili kapillerler nedeniyle rengi portakal rengi-kırmızıdır (54,55). Cup/disk (C/D) oranı, optik sinir başında mevcut olan nöroretinal doku miktarının indirekt ölçümüdür. Normal bir optik sinir başının nöroretinal rimi tipik olarak alt kısımda en geniştir. Bunu superior, nazal ve temporal bölge takip eder (ISNT kuralı) (54,55). Bu oran, büyük optik sinirbaşı olan olgularda yeterli akson olmasına rağmen, geniş çukurluk oranı ve ince nöroretinal rim alanı nedeni ile yanıltıcı olabilmektedir. Optik disk büyükse rim de büyüktür. Peripapiller pigmentasyonlar ve optik sinir başının oblik giriş şekli rimin ince olarak değerlendirilmesine yol açabilir (56).

Normal C/D oranı 0.0 ile 0.8 arasında değişir. Normal gözlerin çoğunda vertikal C/D oranı 0.3'den az, % 2'sinde ise 0.7'den yüksektir. Fizyolojik çukurluk büyüklüğü, skleral kanalın boyutu ile içinden geçen sinir lifleri arasındaki orantısızlığa bağlıdır. Bu nedenle 0.7 değerinden yüksek C/D durumlarında glokom açısından dikkatli

olunmalıdır. İki göz arasındaki C/D oranı farkı insanların % 99'unda 0.2'den, % 92'sinde 0.1'den azdır (57,58).

Optik sinir, retina gangliyon hücrelerinden kaynaklanan yaklasık 1.2 milyon akson taşır. Yaklasık 50 mm uzunluğundadır ve gözden optik kiyazmaya kadar uzanır. İntraoküler, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakraniyal kısım olmak üzere dört bölümde incelenir.

Optik sinir başı, optik sinirin retina muayenesi sırasında görülen kısmıdır. Retina gangliyon hücre aksonlarının optik sinir kanalında toplanmasıyla oluşur. Optik diskin kollajen desteği olan lamina kribrozayı delerek 200-300 adet değişik boydaki trabeküllerden (deliklerden) geçer.

Optik sinir başı önden arkaya doğru 4 bölümde incelenir:

1) Retina Sinir Lifi Tabakası: Retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre aksonları, astrositler ve Müller hücre çıkıntılarından oluşmaktadır (59,60). Üst ve alt temporal yarıdan gelen sinir lifleri maküla çevresinden dolaşarak optik diske ulaşır. Bu lifler yatay meridyende birleşmez ve basamak oluşturur. Nazalden gelen lifler ise radyal olarak optik sinire girer. Maküladan gelen lifler yatay olarak makülopapiller demeti oluşturur. Nazal ve temporal sinir lifleri foveadan temporal periferik retinaya uzanan 'raphe'hattında birbirleriyle temas halindedir. RSLT, optik diskin vertikal kutuplarında en kalın, nazal ve temporalde ise en incedir. Dolayısıyla, RSLT alt ve üst parapapiller bölgede daha belirgin olarak görülmektedir. RSLT oftalmoskopi, kırmızıdan yoksun fotoğraflama, OKT ve tarayıcı lazer polarimetre gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir. Kırmızıdan yoksun geniş açılı fundus fotoğrafında, retinal refle içerisinde parlak çizgilenmeler olarak görülür(59,60).

2) Prelaminer Bölge: Lamina kribrozanın ön bölümü olup, miyelinsiz optik sinir lifleri, astrositler ve glial uzantılardan olusur. İç kısımları % 94 nöron, % 6 oranında astrosit içerirken, daha derinlerde glial doku oranı artmaktadır (61).

3) Lamina Kribroza Bölgesi: Akson demetlerini destekleyen glial doku yoğunluğunun maksimuma çıktığı yerdir. Skleranın uzantısı olan bu bölüm retinal damarların geçişini sağlayan iki büyük, sinir lifi demetlerinin geçişini sağlayan çok sayıda küçük trabekül (deliklere) sahiptir. Normal insan lamina kribrozasında 500-600 kadar laminer trabekül vardır. Siyah ırkta daha fazla sayıda ve daha geniş trabeküller olduğu gösterilmiştir. Normal birinsanda laminer delik boyutu 500 μm^2 ile 22.500 μm^2

arasında değişmekle birlikte, glokomun doğal seyrinde üst ve alt kadran sinir liflerinin hasarlanma riski daha fazladır. Laminar bölgede kollajen, elastin, laminin ve fibronektin bulunmaktadır. Elastinin optik sinir başının intraoküler basınca karşı direncinde rol oynadığı, matrikste meydana gelen anormalliklerin ise glokomatöz hasar patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir (62).

4) Retrolaminer Bölge: Bu bölgede astrosit sayısı azalırken, oligodendrisit miktarı artar. Oligodendrositler, optik sinirin etrafını miyelin kılıfı ile çevreleyerek ve optik sinirin çapını 3-4 mm'ye çıkararak, iletim hızını arttırır (62).

Optik diskin yüzeyel katları retinal arteriollerden beslenir. Lamina kribroza önünde kalan kısmın beslenmesi, peripapiller koroidal damarlardan gelen dallarla sağlanır. Lamina kribrozada ana kaynak, kısa posteriyor silyer arterlerdir. Kısa posteriyor silyer arterlerin sklerayı delerken verdikleri dallar Zinn-Haller anastomoz halkasını oluşturur. Koroid damarları, dört veya beş adet kısa posteriyor silyer arterler ve pia arter ağından gelen damarlar, Zinn-Haller anastomoz halkasının 3 ana kaynağını oluşturur. Optik sinirin retrolaminer kısmı kısa posteriyor silyer arter dallarından, pial arterlerden ve santral retinal arterden gelen dalcıklarla beslenir. Optik diskin venöz drenajı ise santral retinal ven ve sonrasında superior oftalmik ven ile sağlanır (61,62).

Peripapiller Koriyoretinal Atrofi

Retinadaki peripapiller atrofiler, santral beta zon ve periferik alfa zon olarak iki gruba ayrılır. Periferik alfa zonu, peripapiller artmış pigmentasyona verilen isimdir. Embriyonik olarak retina pigment epitelinin (RPE) düzensizliğine bağlı gelişebileceği gibi, normal durumlarda da görülebilir (62,63). Beta zonu (koryoskleral kresent) ise RPE ve koryokapillarisin belirgin atrofiye uğraması, koroidal damarlar ve skleranın belirginleşmesi sonucu meydana gelir. Daha düzensiz ve tamamlanmamış depigmentasyon alanlarından oluşur. Santral beta zonu, periferik alfa zonu ve peripapiller skleral halka ile komşudur (62,63).

2.5. Aköz Humör Dışa Akım Direnç Parametreleri

Normal erişkin bir gözde bildirilen ortalama GİB değeri 15 mm Hg ve episkleral venöz basınç 9 mm Hg'dir. Aköz humör ön kamarayı konvansiyonel yol ile yaklaşık

olarak 2,4 µl/dak oranında terk ederken, uveoskleral yol ile bu oran çok daha düşüktür. Normal bir gözde ortalama basınç ve akım değerlerine göre konvansiyonel yoldaki ortalama direnç (trabeküler ağ ve toplayıcı kanal direnci) yaklaşık 2,5 mm Hg/(µl/dak) iken dışa akım kolaylığı 0,4 µl/dak/mm Hg olarak hesaplanır (64).

2.5.1. Trabeküler Ağdaki Direnç

Konvansiyonel dışa akım yolundaki direncin büyük bir bölümünün, iç endotelyal duvar tabakası ile komşu olan jukstakanaliküler bölgeden kaynaklandığı düşünülmektedir (64-66).

Glikozaminoglikanlar: Trabeküler ağ dokusunda yapılan insan ve hayvan çalışmaları, buradaki hücrelerin hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat ve heparan sülfat içeren heterojen yapıda glikozaminoglikan (asit mukopolisakkarit) sentezlediğini göstermiştir (67). Fibronektin, laminin, kollajen tip III, IV ve V insan trabeküler ağında yer alan diğer ekstraselüler matriks bileşenleridir (67). Proteinler ile kovalent bağ kurup polimerize kompleksler oluşturan polisakkarit zincirler, osmotik kuvvetler yardımıyla trabeküler ağın hidrasyonunu sağlar. Dışa akım kanalları içindeki trabeküler hücreler, yüzeylerindeki ekstraselüler matriksin iyonik mikroçevresini değiştirerek akımı kontrolederler (68).

Glikozaminoglikanların trabeküler yol ile aköz hümor akımının düzenlenmesi ve direncine etkisinin kesin mekanizması açık değildir. Trabeküler ağ lizozomlarından salgılanan hiyalüronidaz gibi katabolik enzimlerin azalması ile dışa akım direnci artar. Benzer etkiler kondroitinaz için de geçerlidir (68).

Kontraktil Mikrofilamanlar: Trabeküllerin ve Schlemm kanalının iç duvar endotelinde yer alırlar (65,69,70). Sitokalazin gibi mikrofilamanların yapısını bozan maddeler maymun gözüne perfüze edildiğinde aköz hümor dışa akım direncinde anlamlı ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir. Yapılan histolojik incelemede, primer olarak trabeküler ağ ve Schlemm kanalı iç duvarının etkilendiği görülmüştür (69-73).

Yaşa bağlı değişiklikler*:* Normal insan trabeküler ağı yaşla birlikte birçok değişikliğe maruz kalır. Trabeküler ağın konfigürasyonu yaşla birlikte uzun kama şeklinden daha kısa baklava şekline dönüşür (72). Skleral mahmuz daha belirgin hale gelirken, uveal ağ daha sertolur. Schlemm kanalı içinde lokalize kapalı alanlar daha sık görülür. Endotelyal hücreler yıllık ortalama %0.58 oranında azalarak trabekülleri

erozyona uğratır (73). Ayrıca, trabeküler katmanlar yaşla birlikte kalınlaşır. Schlemm kanalının boyutlarının yaşla birlikte küçülmesiyle birlikte Schlemm kanalı içindeki hücre sayıları ve dev vakuoller azalır (72,74). Artanyaşla birlikte trabeküller arası boşluklarda daralma ve jukstakanaliküler doku etrafında elektron-yoğun plakların arttığı görülür (72,75).

2.5.2. Uveoskleral Yoldaki Direnç

Yaşla birlikte uveoskleral dışa akım azalır. Bu durum siliyer kaslardaki elastik liflerin kalınlaşmasıyla açıklanabilir (72,73).

2.5.3. Episkleral Venöz Basınç (EVB)

GİB'i etkileyen faktörlerden olan episkleral venöz basınçtaki her 1 mm Hg lik artış, GİB'de daha yüksek oranda artışa sebep olur (76,77). Normal episkleral venöz basınç değerlerinin 8-11 mm Hg arasında olduğu rapor edilse de, bu değerler ölçüm tekniğine bağlı olarak anlamlı düzeyde değişiklikler gösterebilir (77,78).

EVB artışının sebepleri üç kategoride incelenebilir:

1. Venöz akımdaki tıkanıklık
2. Arteriyovenöz fistüller
3. İdiyopatik EVB artışı.

2.6. Günlük Göz İçi Basıncı Değişimi

Göz içi basıncı her insanda aynı düzeyde değildir. Normal popülasyonda GİB dağılımı bir çan eğrisi oluşturmaktadır ve sınırları 10-21 mm Hg'lık değerler çizmektedir. Bu sınırların dışındaki göz içi basıncı değerlerinin normal olma olasılığı düşüktür. Bir insanın iki gözü arasındaki basınç değerleri normalde birbirine yakındır. Her iki göz arasındaki 4mm Hg'lık göz içi basıncı farkı % 4 oranında görülmektedir (78). Gözle ilgili faktörler (miyopi, inflamasyon, cerrahi ve travma, sıkı göz kapama), sistemik faktörler (diabet, kortikosteroidler, hipertansiyon) ve kişisel-çevresel faktörler (egzersiz, obezite, heredite ve ırksal özellikler, yaş, cinsiyet) göz içi basıncını etkilemektedir (78). Yaş ile birlikte ortalama göz içi basıncı da yükselmektedir.

Göz içi basıncı gün içerisinde farklı zamanlarda, kardiyak ve solunum aktivitelerine göre değişebilmektedir. Günlük göz içi basıncı değişimi ortalama 3-5 mm Hg arasındadır. Göz içi basıncı genellikle sabahları daha yüksek ölçülmektedir. Bu dalgalanmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Plazma kortizol düzeyinin bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Günlük göz içi basıncı değişiminin 10 mm Hg'nın üzerinde olduğu kişilerde glokom oluşma olasılığı yüksek bulunmuştur (78).

Glokom tedavisinde, hedef GİB belirlenmesi önemlidir. Hedef GİB, ganglion hücre kayıp hızının yaşa bağlı kayıp hızından yüksek olmadığı GİB değeri olarak tanımlanmıştır. Hedef GİB dinamik bir kavramdır. Bireysel olarak değiştiği gibi, hastalığın süresi, yaşam kalitesi ve hastalığın ilerlemesine ait risk faktörleriyle yakından ilişkilidir (78,79).

2.7. Glokoma Bağlı Anatomik Değişiklikler

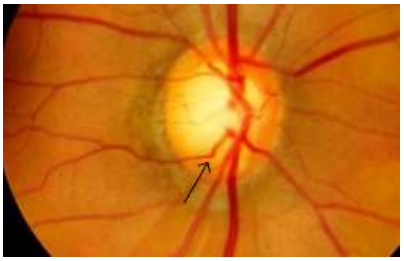
Glokomatöz optik atrofi, optik disk değişiklikleri, glokomatöz optik atrofiye eşlik eden vasküler bulgular, peripapiller değişiklikler olarak 3 grupta incelenebilir.

2.7.1. Optik Disk Değişiklikleri

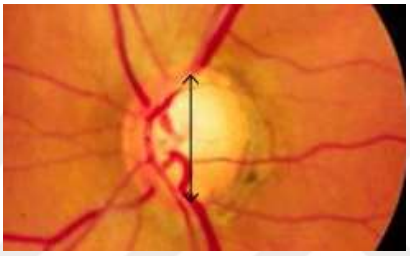
Fokal atrofi (fokal çentiklenme), genellikle inferotemporal kadranda görülen, nöroretinal rimde lokalize atrofi olup, glokom lehine bir bulgudur (Şekil 2.2). Glokom ilerledikçe vertikal alanların incelmesini temporal bölge izler, en son olarak da nazal alan tutulur. Zamanla fokal atrofiler ilerleyerek optik çukurluğun diffüz, konsantrik genişlemesine yol açar (Şekil 2.3). Optik çukurlukta büyüme ve derinleşme önemli bir bulgudur, ancak küçük ve büyük disklerde yanıltıcı olabilir. Ayrıca çukurluk arttıkça, altta yatan lamina kribroza delikleri daha görünür hale gelir. Bu bulgu 'laminer nokta belirtisi'olarak adlandırılır. Glokomlu gözlerde optik diskte solukluk ve çukurlaşma beraber ilerler. Glokomlu hastalarda sağ ve sol göz arasında C/D oranında asimetri saptanması, tanıda yardımcı olan bir diğer optik disk değişikliğidir (79). C/D oranının 0.3'ten fazla ve iki göz arasındaki farkın 0.1'den fazla olması glokom şüphesini doğurur.

Yaşa bağlı kollajen veya elastin fibril değişiklikleri veya astrositlerin yeniden aktivasyonu lamina kribrozada (LC) yapısal değişikliklere neden olabilir. LC'nin bu

biyomekanik değişiklikleri, glokomda ganglion hücre ölümü için aksonlar üzerindeki strese katkıda bulunabilir (80,81).



Şekil 2.2. İnferior nöroretinal rim incelmesi (189)



Şekil 2.3. C/D artışı (189)

2.7.2. Retina Sinir Lifi Tabakası Değişiklikleri

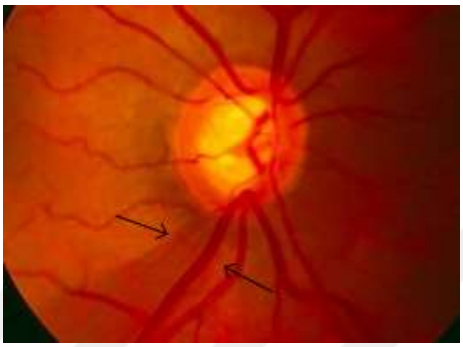
Glokomatöz optik sinir atrofide, fokal ya da diffüz olarak sinir lifi kaybı ve RSLT görünürlülüğünün azalması söz konusudur. RSLT defektleri, peripapiller alandaki normal retinal katlantılarına paralel seyreden karanlık çizgiler halinde, kama şeklinde defekt olarak görülmektedir (82,83).

Lokalize veya yaygın kayıplar glokomun ilk belirtisi olabilmekte ve en iyi kırmızıdan yoksun ışıkta görülebilmektedir. Lokalize sinir lifi defektleri horizontal temporal fundusta, tabanı dışa doğru, ucu diske uzayan yapıdadır. En sık alt temporalde ve takiben üst temporal fundusta görülür (Şekil 2.4). Bu defektlere genellikle yerleşimiyle uyumlu olarak görme alanı hasarı eşlik eder (83). Normotansif glokomda bu hasarların görünümü daha geniş ve foveaya yakınken, PAAG'da daha küçük ve foveadan uzak olma eğilimindedir (83).

Retina gangliyon hücrelerinin canlılığı için belli aksonal büyüme faktörleri gereklidir. Lamina kribroza düzeyinde oluşacak bir aksonal kompresyon, lateral

genikulat nükleus ve beyinden gelen retrograd aksoplazmik akım blokajına ve büyüme faktörleri kaybına yol açarak glokomatöz optik nöropatiye neden olabilmektedir (83).

Retinal gangliyon hücre hasarı, mitokondriyal disfonksiyona bağlı oksidatif stres, ekstrinsik ve intrensek apoptotik yolakların aktivasyonu, lamina kribroza deformasyonu, vasküler disfonksiyon ve iskemi, eksitotoksisite, glial aktivasyon ve otoimmünite yolakları gibi bir dizi tamamlayıcı mekanizma ile ortaya çıkabilir (82,83).



Şekil 2.4. Retina sinir lifi tabakası hasarı (189).

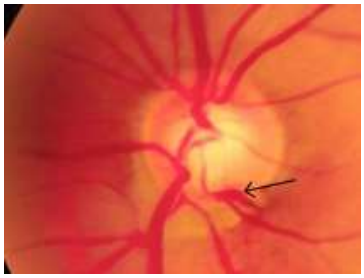
2.7.3. Peripapiller Değişiklikler

Optik sinir hasarını gösteren diğer bulgularla birlikte, santral beta zon ve periferik alfa zon genişlemiştir. Görme alanı testinde beta zon absolü alan defektine yol açarken, alfa zon rölatif defekte neden olur (83). Beta zon, glokom hariç yaşlılığa bağlı değişikliklerde, anterior iskemik optik nöropatide tilted disk ve miyopik hastalarda da tespit edilebilir (83). Beta zonun genişlemesiyle glokom progresyonu arasında iliski vardır (83).

2.7.4. Peripapiller Vasküler Bulgular

Glokomatöz hasarın önemli göstergelerinden birisi de, optik sinir başına komşu alanlarda tespit edilen, iğ veya kıymık şeklinde olan splinter hemorajilerdir. Sıklıkla görme alanı kaybıyla birliktedir. Her kadranda gelişebilir, en sık inferotemporal bölgede, ikinci olarak ise superotemporal bölgede görülür. Primer açık açılı glokom hastalarında disk hemorajisi varlığı, retina sinir lifi kaybı sıklığını arttırmakta ve yüksek progresyon riskini göstermektedir (84,85).

Ayrıca optik sinir hasar ciddiyetine bağlı olarak arter çaplarında da genel daralmalar tespit edilebilir (84,85).



Şekil 2.5. Optik disk splinter hemorajisi (189).

2.7.5. Trabeküler Ağ Değişiklikleri

Primer açık açılı glokomda (PAAG), GİB artışının en önemli nedeni aköz dışa akımının azalmasıdır. Aköz akımına karşı olan direnç en fazla trabeküler ağ ile Schlemm kanalı endoteli arasında, yani jukstakanaliküler bölgededir. Bu grupta yer alan olgularda ön kamara açısı gonyoskopik olarak normal görünse de aslında disfonksiyoneldir. Trabeküler ağda kollajen fragmantasyonu, endotel hücre sayısında azalma, bazal membran kalınlaşması, aktin filamanlarında azalma, ekstrasellüler madde depolanması (glikozaminoglikan birikimi), trabeküller arası alanlarda daralma ve Schlemm kanalı kollapsı histopatolojik çalışmalarda saptanan bulgular arasındadır (86,87).

PAAG'da trabeküler ağ hücrelerinin sayısındaki azalma, değişen extraselüler matriks bileşenleri, artmış hiyalinizasyona, fibronektine bağlı trabeküler kalınlaşma, elastik fibril kontraktilitesinin azalması da dahil olmak üzere trabeküler ağda histolojik ve fonksiyonel değişiklikler gözlenmiştir. PAAG ile etkilenen trabeküler ağ hücrelerinde, oksidatif strese bağlı iNOS'un artmış ekspresyonu, ısı-şok proteini (HSP 71,73) artışı, mitokondriyal defektlerin ve apoptozun etkileri bilinmektedir (86-91). PAAG'da trabeküler ağda, inflamasyon ve akut faz yanıtı kodlayan genlerin ekspresyonu, sağlıklı kontrole göre yüksek bulunmuştur (86-89).

2.8. Glokom Klinik Belirti ve Bulgular

Glokom, sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Çoğu zaman asemptomatiktir. Duyarlı kişilerde baş ağrısı ile kendini gösterebilir. Hafif kornea ödemine bağlı ışıktan rahatsız olma, ışık etrafında renkli halkaların görülmesi ve geçici bulanık görüşe neden olabilir. Bazı olgular da görme alanı kaybı ile başvururlar.

En sık görülen glokom tipi olan primer açık açılı glokom genellikle bilateral ancak asimetrik başlangıçlıdır. Geniş ön kamara açısı, yüksek GİB ve kronik optik sinir lifi kaybıyla karakterizedir. Santral görme ileri evreye kadar korunduğundan ve GİB uzun sürede yavaş olarak yükseldiğinden hastalar uzun süre asemptomatik kalabilmektedir.

Optik disk çukurluğunda artış hastalık için karakteristiktir. C/D oranının 0.5'in üzerinde olması glokom için özellikli kabul edilir. Nöroretinal rimde incelme, optik disk damarlarında nazale doğru kayma, bu damarların disk üzerinde seyrederken kıvrılmaları ve dirseklenmeleri, optik disk kenarında mum alevi tarzı kanamaları, lokalize sinir lifi tabakası defektleri, iki göz arasında C/D ve nöroretinal rim asimetrisi ile görme alanında glokomatöz defektler diğer bulgulardır.

2.9. Glokomun Sınıflandırılması

A. PRİMER KONJENİTAL TİPLER

1. Primer konjenital glokom
2. Konjenital anomalilerle birlikte görülen glokom

- Aniridi
- Sturge-Weber sendromu
- Nörofibromatozis
- Marfan sendromu
- Pierre Robin sendromu
- Homosistinüri
- Gonyodisgenezi (Axonfeld-Rieger sendromu, Peters
- anomalisi)
- Rubella

- Kromozomal Anomaliler
- Persistan Primer Hiperplastik Vitreus
- Lowe Sendromu
- Mikrosferofaki
- Mikrokornea

B. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLAR

- Primer juvenil glokom
- Primer açık açılı glokom (yüksek basınçlı glokom)
- Primer açık açılı glokom(normal basınçlı glokom)
- Normal basınçlı glokom şüphesi
- Oküler hipertansiyon

C. SEKONDER AÇIK AÇILI GLOKOMLAR

1. Oftalmolojik sebeplere bağlı
    - Psödoeksfolyatif Glokom
    - Pigmenter Glokom
    - Lense bağlı
        - Fakolitik glokom
        - Lens partiküllerine bağlı glokom
        - Fakoanaflaktik glokom
    - Göz içi kanamaya bağlı glokom
    - Üveitik glokom
    - Göz içi tümörlere bağlı glokom
    - Retina dekolmanı ile birlikte görülen glokom
    - Oküler travmaya bağlı açık açılı glokom

2. İatrojenik sekonder açık açılı glokomlar

    - Kortikosteroid kullanımına bağlı glokom
    - Oküler cerrahi ve lazere bağlı glokom

3. Göz dışı sebeplere bağlı sekonder açık açılı glokomlar

- Artmış episkleral venöz basınca bağlı glokom

D. PRİMER KAPALI AÇILI GLOKOMLAR

1. Primer kapalı açılı glokom
    - Akut açı kapanması glokomu
    - İntermittan açı kapanması glokomu
    - Kronik açı kapanması glokomu
    - Akut açı kapanması atağından sonraki dönem
2. Açı kapanması riski

E.SEKONDER KAPALI AÇILI GLOKOMLAR

- Pupil bloğu ile birlikte sekonder kapalı açılı glokom
- Pupil bloğu olmaksızın öne doğru çekme mekanizması ile oluşan sekonder kapalı açılı glokom
- Pupil bloğu olmaksızın arkadan itme mekanızması ile oluşan sekonder kapalı açılı glokom silier blok glokomu (Malign Glokom)
- İris ve silier cisim kistleri ve göz içi tümörleri
- Vitre kavitesine silikon yağı ve gaz implantasyonu
- Uveal efüzyon
- Prematüre retinopatisi
- Konjenital anomalilerle beraber olabilen sekonder glokom

2.10. Glokomda Tedavi

Genel olarak glokom tedavisinin amacı, görme fonksiyonunun korunmasıdır. Ancak hastanın tahmin edilen yaşam süresi boyunca, normal faaliyetlerini engellemeden, makul bir maliyetle, minimum yan etkiyle ya da hiç yan etki olmadan bireyin ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde görme fonksiyonunun korunması glokom tedavisinin asıl amacı şeklinde özetlenebilir (92,93). Ganglion hücre kaybı ve buna

bağlı olarak fonksiyonel bozulma oranı herkeste farklıdır. Bu nedenle hastalığın progresyon hızını saptamak, tedavinin önemli bir parçasıdır (93). Glokomun mümkün olan tedavi şekilleri arasında göz içi basıncı düşüşü, oküler kan akımının iyileştirilmesi ve doğrudan nöron korunması (nöroprotektifajan kullanımı) bulunmaktadır. GİB düşürülmesi, günümüzde halen görme fonksiyonunu koruma konusunda etkisi kanıtlanmış tek yaklaşımdır (93). Ancak her hasta için güvenli olacak tek bir GİB değerinin olmaması "hedef göz içi basıncı" kavramını gündeme getirmiştir. Uygulanan tedavilerle glokomun daha ileri olumsuz etkilerine engel olacak ortalama GİB tahmini hedef göz içi basıncıdır. Tedaviden önceki GİB düzeyine, teşhis sırasındaki görme alanı hasarının düzeyine, hastanın yaşına, göz içi basıncının gösterdiği dalgalanmalara, glokomatöz hasarın progresyon hızına, hastanın beklenilen ortalama yaşam süresine ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak tanı anındaki göz içi basıncının %20, %30 veya %40 oranında düşürülmesi ile hedef göz içi basıncı belirlenir. Buna ulaşmak için gerekli olan tedavi yöntemleri seçilir (93). Göz içi basıncını düşürmeye yönelik tedavi yöntemlerini; medikal tedavi, lazer tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç grupta toplamak mümkündür. Ülkemiz gibi birçok ülkede, hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan primer açık açılı glokomda genellikle ilk tedavi seçeneği medikal tedavi olmaktadır. Medikal tedavinin başarısız olması halindeyse, lazer tedavisi ve/veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır (93).

Glokomda Tedavi

1) Tıbbi tedavi

2) Laser tedavisi

3) Cerrahi tedavi

Tıbbi Tedavi

Topikal veya sistemik ilaçlar tek başına, sabit veya sabit olmayan kombinasyonlar halinde kullanılabilir (parasempatomimetikler, alfa agonist, beta bloker, prostaglandin türevleri, karbonik anhidraz inhibitörleri, hiperozmotik ajanlar). Tedavinin başarısını hastanın tedaviye uyumu, ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve birlikte olan sistemik hastalıklar belirler. Bunların içerisinde yetersiz tedavi uyumu glokomun cerrahi olmayan tedavisini sınırlayan en önemli etkendir.

Laser tedavisi

A- Laser Trabeküloplasti

B- Laser İridotomi

C- Laser Periferik İridoplasti

D- Laser Siklofotokoagülasyon

E- Laser Sklerostomi

Cerrahi tedavi

A- Penetran cerrahi yöntemler

Trabekülektomi

Trabekülotomi

B- Nonpenetran cerrahi yöntemler

Viskokanalostomi

Derin sklerektomi

C- Siklodestrüktif yöntemler

Siklodiatermi

Siklokrioterapi

Siklofotokoagülasyon

Sikloanemizasyon

D- Seton cerrahisi

2.11. Primer Açık Açılı Glokom

2.11.1. Epidemiyoloji Klinik

Primer açık açılı glokom, en sık görülen glokom tipidir. Yüksek GİB, geniş ön kamara açısı ve kronik optik sinir lifi kaybıyla karakterizedir. Hastalık kronik ve sinsi seyirli olduğundan, optik sinir lifi kaybının devamlı olması halinde ciddi görme kaybına neden olabilmektedir (186).

Genel olarak PAAG'ler en yaygın görülen tür olup olguların %55'ni oluşturur.

En sık rastlanan glokom türü olup (%60-70), batı ülkelerinde 40 yaş üzerinde görülme sıklığı %0.5-6.6 arasındadır. PAAG görülme sıklığı yaşla artmaktadır (28, 187).

Primer açık açılı glokom genellikle bilateral, ancak asimetrik başlangıçlıdır. Santral görme ileri evreye kadar korunduğundan ve GİB uzun sürede yavaş olarak yükseldiğinden hastalar uzun süre asemptomatik kalabilmektedir. GİB 21 mmHg'nın üzerindedir ve gün içinde diurnal değişkenlik gösterebilir. GİB ölçümleriyle beraber optik sinir başı muayenesi tanı ve takipte önemlidir. Optik disk çukurluğunun artması, artışın özellikle üst ve alt kadranda daha fazla olması, optik disk hemorajileri, lokalize sinir lifi tabakası defektleri, iki göz arasında C/D ve nöroretinal rim asimetrisi, optik diskten çıkan damarlarda daralma glokom yönünden uyarıcı olmalıdır (188).

2.12. Psödoeksfolyasyon Sendromu

2.12.1. Tanım ve Tarihçe

Psödoeksfolyasyon sendromu (PES), göz içi ve göz dışı dokularda, anormal fibriler materyalin yapımı ve ilerleyici birikiminin görüldüğü hücre dışı bir matriks hastalığıdır (94,95). İlk defa 1917 yılında Finlandiyalı oftalmolog Lindberg tarafından, lens ön kapsülünde disk veya zar oluşumuna da neden olabilen, pupilla kenarında mavi-gri birikintiler olarak tanımlanmıştır (95). Lindberg, bu birikimlerin görülme sıklığının yaş ile beraber arttığını ve glokom hastalarının yaklaşık yarısında görüldüğünü saptamıştır. 1925'te Vogt, bu birikintilerin damardan dışarı sızma nedeniyle olduğunu öne sürmüş ve bu durumu *"exfoliatio superficialis capsulae anterioris"* olarak adlandırmıştır (96). Vogt, 1926 yılında, eksfolyasyon materyalinin açı bölgesini tıkayarak glokoma neden olduğunu öne sürmüş ve bunu *"glaucoma capsulare"* veya *"glaucoma cuticulo-capsulare"* olarak isimlendirmiştir (96). 1927'de Busacca, lens yüzeyinde biriken bu materyalin, aköz humörde normalde de bulunan maddeler olduğunu; 1929 yılında Trantas bu kapsüler değişikliğin senil oküler dejeneratif sürecin bir parçası olduğunu düşünmüştür (96). 1954'te Dvorak-Theobald, birikimlerin lens kapsülünün gerçek eksfolyasyonundan farklı olduğunu saptamış ve *"psödoeksfolyasyon"* terimini öne sürmüştür (96).

2.12.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülmekle beraber, psödoeksfolyasyon insidansı ve prevelansı ile yapılan çalışmalar birbirinden oldukça farklı sonuçlar vermektedir. En yüksek sıklık İskandinavya'da 60 yaş üzeri bireylerde bildirilirken (İzlanda %25, Finlandiya %20), Norveç ve İsveç'te bu oran oldukça düşüktür (96,97). Altmış yaş üzerinde yapılan, farklı toplumların değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise %0 (Eskimolar) ile %21 (İzlanda) arasında değişen görülme sıklıkları saptanmıştır (96,97).

Türkiye'de bölgelere göre yapılan çalışmalara bakıldığında, sıklığın %11.0 ila %16.5 arasında olduğu görülmektedir (96-99).

Bugüne kadar yapılan bütün çalışmalarda, psödoeksfolyasyon sıklığının yaş ile arttığı gösterilmiştir (100). Yapılan bir çalışmada, 50 yaş üzerinde her on yılda ortaya çıkma sıklığının iki kat arttığı bulunmuştur (101). Aynı çalışmada, Finlandiya'da psödoeksfolyasyon sıklığı 60-69 yaş arası %10, 70-79 yaş arası %21 ve 80-89 yaş arası %33 olarak saptanmıştır (99,100).

Psödoeksfolyasyon sendromunun cinsiyet dağılımına bakıldığında, bazı çalışmalarda kadınlarda, bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık olduğu görülürken, iki cinsiyet arasında fark görülmeyen yayınlar da mevcuttur (98-104).

2.12.3. Psödoeksfolyasyon Materyalinin Yapısı, Biyokimyasal Özellikler ve Patogenetik Faktörler

Psödoeksfolyatif materyal (PEM), ışık mikroskopisinde Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyası ile pozitif boyanan, eozinofilik, tüysü ya da nodüler birikimler olarak görülür (105,106). Eksfolyasyon fibrilleri, elektron mikroskopi ile preekvatoryal lens epitelinde, pigmentsiz siliyer epitelde, iris pigment epitelinde, kornea endotelinde, trabeküler endotelde ve iris stromasının hemen hemen tüm hücrelerinde (fibrositler, melanositler, vasküler endotelyal hücreler, perisitler ve düz kas hücreleri) gösterilmiştir (106). Bu bulgulara göre, psödoeksfolyatif materyalinçeşitli hücrelerde bölgesel olarak üretildiği ve lens ön kapsülünde, zonüllerde ve ön hyaloid yüzeyindeki pasif birikimden de aköz humörün sorumlu olduğu öne sürülmektedir (105,106). Ayrıca elektron mikroskop çalışmalarında PEM'i oluşturan iki tip fibril tanımlanmıştır. Tip-A fibriller 18-25 nm çapında, 1 μm'ye uzunluğa ulaşabilen, 25 nm'de bir yaklaşık 50 nm'lik

periyodik bant patterni oluşturur. Tip-B fibriller ise daha kısa ve kalın olup yaklaşık 0.3-0.5 μm uzunluğunda, 30-40 nm çapındadır. Bu karakteristik fibriller 10-12 nm ara ile 3-7 nm veya 8-10 nm çapında tübüler yapıda mikrofibrillerle birliktedir (106,107).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, PEM'in glikoprotein ve proteoglikan yapısında, üzerinde bazal membran ve elastik lif sistemine ait epitoplara sahip olduğu görülmüştür. PEM'i oluşturan fibriller elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin gibi elastik lifler ve fibrillin-1, mikrofibril ilişkili glikoprotein-1 (MAGP-1), latent TGF-β bağlayıcı protein (LTBP-1 ve LTBP-2) gibi elastik mikrofibril epitoplar içeren, çeşitli glikokonjugatlardan oluşan, amorf bir matriksle çevrili mikrofibril alt birimlerinden oluşur (108-111).

Bununla birlikte, PES patogenezi ve eksfolyasyon materyalinin kesin kimyasal yapısı halen tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar, psödoeksfolyasyon sendromunun aslında bir fibrillinopati (anormal fibriler matriks materyalinin kronik birikimi ile karakterize) olduğunu göstermektedir. Bu anormal protein birikiminden, ubikitin-proteazom sistemi ve normalde yanlış katlanmış protein birikiminini engelleyen *clusterin*in eksikliği sorumlu tutulabilir. Bu fibrotik süreçte; büyüme faktörleri, özellikle TGF-β1, artmış hücresel ve oksidatif stres, hücresel korunma mekanizmalarının bozulması ve yanlış katlanmış stres proteinlerinin sürekli birikiminin rol oynadığı düşünülmektedir (108-111).

2.12.4. Klinik ve Histopatolojik Özellikler

Lens

Lens yüzeyinde PEM birikimi, PES'de en sık karşılaşılan ve PES'in en önemli tanı koydurucu durumudur (112). Klasik olarak, pupilla dilatasyonu sonrası görülen üç bölgeden oluşur. Bunlar; pupil çapından hafifçe küçük, homojen bir merkezi disk (%20-60 görülmeyebilir), granüler periferal bölge (her zaman mevcut) ve pupil hareketleri sırasında, iris sürtünmesi sonucu oluşan ve periferal bölge ve merkezi diski ayıran saydam bölgedir (112-114).

İris

PES'de iris değişiklikleri, erken dönemde görülür ve pupil kenarında en belirgindir (115). Olguların %32-94'ünde iris sfinkteri ya da pupil kenarında PEM görülebilir. Pupil hareketleriyle beraber, iris ve lens ön yüzeyi arasındaki sürtünme, pupil kenarı ve iris sfinkter bölgesinde pigment epitel kaybına ve sonuçta pigment dispersiyonu ve pupiller kenar defektlerine neden olur. Bu da tipik "güve yeniği" manzarasından sorumludur (115).

Kornea

PES hastalarında kornea endotelinde PEM, dağınık parçacıklar halinde gözlenebilir (116-118). Işık mikroskopisi ile, bu retrokorneal birikimlerin endotele gevşek bir şekilde bağlı olduğu ya da Descement membranına katıldığı görülmektedir (116-118). Etkilenmiş bu bölgelerde endotel tabaka, PEM'nin üretildiği dejenere endotel hücreleri nedeniyle düzensiz görülmektedir. Aynı zamanda endotel hücrelerinde incelme, sitoplazmik vakuolizasyon, fokal dejenerasyon ve proliferasyon gibi nonspesifik değişiklikler de görülmektedir (116-118). Konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmalarda, PES olgularında subbazal epitel tabakası ve ön stromada PEM olduğudüşünülen hiperreflektif madde görülmüş ve bu olgularda endotelyal hücre sayısının azaldığı, endotel hücrelerinde pleomorfizm ve polimegatizm, stromal hücre yoğunluğunun ve subbazal sinir sayısının azaldığı, sinirlerin daha kıvrımlı ve ince olduğu gösterilmiştir (116-118). Bunlar sonucunda oluşan korneal endotelyopatinin de bu olgularda, erken korneal endotelyal dekompanzasyona neden olduğu düşünülmektedir (116-118).

Zonüller ve Siliyer Cisim

PEM, en erken siliyer çıkıntılar ve zonüllerde tespit edilebilir (115). Lens epiteli ve pigmentsiz siliyer epitel tarafından üretilen ve zonülleri kaplayan ya da yerine geçen PEM kaynaklı zonül bağlantılarında ayrışma ve zonül rüptürü görülebilmektedir (115). Bu nedenle, bu hastalarda fakodonezis sıktır ve spontan lens subluksasyonu ya da dislokasyonu görülebilir.

Ön Kamara Açısı

Trabeküler ağdaki pigmentasyondan sorumlu en önemli nedenlerden biri de psödoeksfolyasyon sendromudur (119). PES'de pigment, tipik olarak Schwalbe hattında veya bazen önünde yerleşmekte ve "Sampaolesi hattı" adını almaktadır (119). Klinik olarak bu pigmentasyon derecesi, GİB yüksekliği ile doğru orantılıdır (119). Trabeküler ağ hücreleri ve Schlemm kanalı hücrelerinde üretilen PEM, Schlemm kanalında ve jukstakanaliküler dokularda dejeneratif değişikliklere neden olmaktadır (119).

Optik Disk

PES olgularının lamina kribrozalarında belirgin elastozise bağlı (120,121) normal elastik fibrillerin yıkımı ve elastotik madde birikiminin, glokomatöz optik sinir hasarına duyarlılığı artırmakta olduğu düşünülmektedir.

2.13. Psödoeksfolyatif Sendrom ve Glokom Birlikteliği

PES ile glokom birlikteliği uzun süredir bilinen bir patolojidir. 1923 yılında Voght, kapsül kaynaklı bu glokomu "glokoma capsülare" olarak adlandırmıştır. Ancak günümüzde "eksfolyatif glokom" veya "psödoeksfolyatif glokom" (PEG) terimi literatürde daha sık olarak kullanılmaktadır (120,122).

Literatür glokomlere göre, PEG sıklığına bakıldığında Türkiye'de %46.9, Yunanistan'da %25.8, İzlanda'da %46-57, Finlandiya'da %28-47, Norveç'te %33-60, İsveç'te %66 ve Danimarka'da %26'dır (123).

PEG, tüm tanımlanabilen glokomların yaklaşık %25-70'ini oluşturmaktadır (123). Yaş ve cins ile ilgili düzeltmelerden sonra, PES'li olmayan gözlerde görülen glokom oranı (%1.7) ile karşılaştırıldığında PES'li gözlerde glokom oranı (%14.2) yaklaşık 8 kat daha sık olarak bulunmuştur. Yalaz ve ark. nın yaptıkları çalışmada PES olan hastalarda glokom sıklığı % 34.3, glokom hastalarında PES sıklığı ise %46.9 saptanmıştır (100).

PEG, ciddi ve ilerleyici bir sekonder açık açılı glokomdur ve artmış aköz dışa akım direnci söz konusudur (123). Bu olgularda göz içi basınç artışı dışa akım kanallarının PEM ile tıkanıp, trabeküler ağda dışa akım direncinin artmasına bağlıdır. Bu birikim daha çok aköz dışa akıma karşı direncin en fazla olduğu, Schlemm kanalının

iç duvarını da oluşturan jukstakanaliküler ağdadır. Jukstakanaliküler ağda biriken PEM miktarı göz içi basınç yüksekliği ile paraleldir. Birikim miktarı arttıkça göz içi basıncı ve optik sinir hasarı da artmaktadır (123). İlerleyen dönemlerde biriken PEM'e bağlı jukstakanaliküler ağ ve Schlemm kanalı yapısı bozulmakta, progresif bir dejenerasyon, daralma ve yer yer obstrüksiyon meydana gelmektedir.

Psödoeksfolyatif glokomlu hastalar PAAG ile karşılaştırıldığında, daha yüksek ortalama GİB ve diürnal dalgalanmaya, daha büyük optik sinir başı çukurlaşması ve görme alanı defektlerine, daha hızlı progresyona sahiptirler (122,123). Bu glokomatöz hasar farkının psödoeksfolyasyonlu hastalarda daha yüksek seyreden GİB'e ve lamina kribrozadaki elastinde gözlenen anormalliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür (122,123). Gonyoskopik muayenede eksfolyatif glokomda, PAAG'den farklı olarak açıda hiperpigmentasyon da mevcuttur (122,123). PEG'de psödoeksfolyasyona bağlı açı kapanması glokomun prevelansı da artış göstermektedir (122,123).

2.14. Psödoeksfolyasyon Sendromu ve Sistemik Birliktelik

Elektron mikroskopi ile, PEM pek çok perioküler dokuda (konjonktiva, orbital dokular, ekstraoküler kaslar, optik sinir kılıfı ve silyer arterler) ve vücudun diğer bölgelerinde (akciğer, deri, kalp kası, damar duvarı, karaciğer, mesane ve serebral meninksler) gösterilmiştir (122). Sonuç olarak PES, oküler tutulumun yanında tüm sistemi etkilemekte, özellikle de mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Bu nedenle göz muayenesi sırasında psödoeksfolyasyon saptanan hastalar herhangi bir şikayeti olmasa dahi bu hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir.

2.15. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulundurabilen, kısa ömürlü ve güçlü oksidan maddelerdir. Mitokondride moleküler oksijenin indirgenmesini içeren elektron transport zinciri, inflamasyonda aktif nötrofil ve makrofajlarda gerçekleşen reaksiyonlar, ısı artışı, UV, radyasyon gibi sebepler serbest radikal kaynaklarıdır (124-126). Süperoksit anyonu (O^{2-}), perhidroksi radikali (HO^{2-}), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^-), alkoksil radikali (RO^-),

peroksil radikali (ROO^-), organik hidroperoksit ($ROOH^-$), hipoklorid ($HOCl^-$) serbest oksijen radikalleri arasında sayılabilir.

Normal metabolizma veya patolojik olaylar sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin yaptığı etkiye oksidatif stres denir. Serbest oksijen radikalleri, vücudun savunma mekanizması olan antioksidan kapasite aşıldığı zaman hasar oluşturur (124-126).

Serbest oksijen radikalleri, hücre yapısında bulunan lipit, protein, aminoasit, lipoprotein ve karbonhidratların yapısını bozar, nükleik asitlerle reaksiyona girerek DNA hasarına yol açar (126).

Lipitler, biyomoleküller arasında oksidatif strese karşı en duyarlı olan gruptur. Hücre membranında ve endoplazmik retikulum, mitokondri gibi hücre içi organellerin membranında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest oksijen radikalleri ile kolaylıkla reaksiyona girer ve lipit peroksidasyonu meydana gelir. Lipit perokisidasyonu lipit hidroperoksitlerin karbonil bileşikleri ve aldehitlere (malondialdehit) dönüşümü ile sonlanır. Malondialdehit (MDA) lipit peroksidasyon derecesi ile korelasyon gösterir ve lipit peroksidasyonunun değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır. MDA hücre membranındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve hücre membranının yapısını değiştirir. Sonuç olarak hücre membranında iyon transportu bozulur, enzim aktiviteleri değişir, deformasyon ve hücre yüzey bileşenlerinde agregasyon meydana gelir. Aynı zamanda MDA, DNA'ın nitrojen bazları ile de reaksiyona girerek mutajenik ve karsinojenik etki gösterebilir. Ayrıca lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA oksijen miktarında da azalmaya neden olarak süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumuna yol açar ve hücre hasarı üzerindeki etkisini arttırır (126,127).

Serbest radikaller proteinlerin sülfidril ve amino gruplarıyla etkileşerek proteinin yapısını değiştirir. Sonuçta aminoasitlerin oksidasyonu, peptit bağlarının hidrolizi, çapraz bağlanmalar ve disülfit bağlarının oluşumu ile proteinin temel yapısında değişiklik ve fonksiyonunda bozulma meydana gelir (126).

Karbonhidratlar üzerinde serbest radikallerin etkisi otooksidasyon ile meydana gelir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile peroksit, hidrojen peroksit ve oksoaldehit oluşur. Oksoaldehit DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak çapraz bağlar oluşturarak etki gösterir.

Nükleik asitler ve DNA serbest radikal hasarına duyarlı yapılardır. Antioksidan sistemlerde yetersizlik ve DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oluşabilecek hasarı daha da arttırır. Oksidatif stres sonucu DNA'da kırıklar, baz diziliminde hatalar, baz modifikasyonları meydana gelebilir, mutasyon ve hücre ölümü gelişebilir. Oksidatif stres ile ayrıca hücre içi kalsiyum (Ca) iyon konsantrasyonunda da bir artış meydana gelir ve Ca bağımlı endonükleazların aktive olması ile DNA fragmantasyonu ve hücre ölümü gerçekleşir (125,126,128).

Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri apopitozisin önemli düzenleyicileri arasındadır. Nitratif ve oksidatif stres *c-Jun N-terminal kinaz (JNK*) ve *p38* mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz üzerinden kaspaz-3 aktivasyonu ile apopitotik hücre ölümüne yol açar. NO direkt olarak mitokondriyal sitokrom-c salınımını arttırır. NO'in yüksek konsantrasyonları DNA hasarına ve *p-53* üzerinden apopitozise yol açar (129,130).

Oksidatif stres ayrıca, nükleer faktör-κβ (*NF- κβ*) aktivasyonu yoluyla inflamasyona yol açmaktadır. Ayrıca, hücresel stres endoplazmik retikulumda artmış sitokin ekspresyonu ve *NF-κB'*ye neden olur (129,130).

Oksidatif stresin indüklediği apoptoz ekstrinsik ve intrinsik yol olmak üzere iki yolak üzerinden gerçekleşir. Ekstrinsik yolakta TNF-α ve Fas ligand birleşmesi ile kaspaz-8 aktive olur. İntrinsik yolak da ise mitokondriyal sitokrom-c, apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1) ve prokaspaz-9 kompleksinin birleşmesi ile kaspaz-9 aktive olur. Her iki yolak kaspaz-3'ün aktivasyonunu sağlar ve hücresel ve nükleer değişikliklere sebep olur (131).

Oksidatif stresin inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, diabet, kanser ve yaşlanma gibi pek çok doğal ve patolojik sürecin patogenezinde rol oynadığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (132,133). Göz hastalıkları alanında da oksidatif stresin etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. In vitro çalışmalarda hipoksi ve oksidatif stres ile IL-6,IL-8, TGF-β1, LOXL1, TIMP ve elastik lif proteinleri gibi pek çok anahtar molekülün indüklenebildiği gösterilmiştir (134-137). Hücresel stres durumunda *NF- κβ*, MMP, TGF-β gibi moleküllerin ekspresyonu artmakta ve hücre hasarı meydana gelmektedir. Oluşan inflamatuar süreç yaşa bağlı dejeneratif hastalıklarda ve fibrozis sürecinde etkilidir. Ancak tüm bu tabloların ortaya çıkmasında serbest oksijen radikallerinin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu konusu tartışmalıdır.

2.16. Antioksidan Sistemler

Biyomoleküllerin oksidasyonunu önlemek amacı ile serbest radikal oluşumunu önleyen, oluşan serbest radikalleri metabolize eden ya da metabolize olmasını arttıran maddelere antioksidan denir. Antioksidanlar endojen ve ekzojen olmak üzere ikiye ayrılır.

Endojen antioksidanlar; süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon S-transferazlar (GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidazlardan oluşurken, enzim olmayan endojen antioksidanlar ise; melatonin, serüloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümini içerir (134).

Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) bağımlı sınıf III histon deasetilaz ailesinden olan sirtuinler, epigenetik ve epigenetik olmayan mekanizmalarla birçok hücresel metabolizmada etkilidirler (138).İnsan genomu, ortak bir katalitik çekirdek alan paylaşan fakat farklı N ve C terminal uzantılarına sahip olan ve her biri benzersiz bir subselüler lokalizasyona ve farklı fonksiyonlara sahip olan yedi farklı sirtuin (*SIRT1-7*) kodlamaktadır (139-141). Yedi memeli sirtuin proteininden *SIRT 1* en yaygın şekilde analiz edilmiştir. *SIRT 1* proteini, kornea, lens, iris, siliyer cisim ve retina da dahil olmak üzere tüm normal oküler yapıları oluşturan hücrelerde lokalizedir (140,141).

Sirtuin 1 (*SIRT1*), transkripsiyon faktörleri ve histonlarının deasetilasyonu yoluyla iltihaplanma, mitokondriyal biyogenez, hücresel stres direnci, hücresel yaşlanma, endotel fonksiyonları, apoptoz / otofaji ve sirkadiyen ritimleri düzenler (139-141).

SIRT1'in bu fizyolojik işlevlerine esas olarak *p53,* fork head box O (*FOXO*), *NF-Kb, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gama koaktivatörü l- alfa (PGC-1α)* gibi histonların, transkripsiyon faktörlerinin veya koaktivatörlerinin deasetilasyonu aracılık edilmektedir (142-147).

SIRT1'in başlıca işlevlerinden biri olan anti-inflamatuar etki, immün cevabın kilit düzenleyicisi olan *NF-kB*'nin inhibisyonu aracılığı ile gerçekleşmektedir (144,145). Furukawa ve ark. ayrıca, *SIRT 1* eksikliğinin *p53* asetilasyonunun birikmesine neden olduğunu ve böylece oksidatif stresin yol açtığı hücresel yaşlanmayı arttırdığını bildirmiştir (148). Ayrıca, *SIRT 1* aktivasyonu, hücresel yaşlanmada etkili olduğu

bilinen matriks metalloproteinaz (MMP1, MMP3, MMP9) aktivitesini inhibe etmektedir (147). Ayrıca, *SIRT 1*, oksidatif strese karşı hücresel direnci arttıran SOD2 ve katalaz gibi antioksidanları sentezlemek için *FOXO*'ları deasetilleştirir ve aktive eder (147).

Günümüzde katarakt (149), retinal dejenerasyon (150,151), optik nörit (20) ve üveit (21) ile olan ilişkisi de dahil olmak üzere *SIRT 1*'in oküler rolünü değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Peng ve ark. sıçanlarda ve yaşlı gözlerde azalma gösteren *SIRT 1'*in ekspresyonunun, retina kök hücrelerinin kendi kendini yenileme kapasitesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (151). Bu veriler *SIRT 1*'in oküler kök hücrelerin kendini yenileme ve yaşlanma sürecinde rol oynayabileceğini göstermektedir (151).

Kromozom 6q2'de lokalize transkripsiyon faktörlerinin forkhead box ailesi *(FOXO*) , hem anterior segment disgenezi hem de konjenital glokoma fenotipleri içerisinde yer alan gözün anterior segmentinin gelişiminde rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür (152-155). Memelilerde, evrimsel olarak korunmuş dört *FOXO* familyası üyesi bulunur (*FOXO 1, FOXO 3a, FOXO 4* ve *FOXO6*) (156-158). Bu dört gen hücre proliferasyonu (*FOXO 1, FOXO 3a* ve *FOXO4*),oksidatif stres direnci (*FOXO 1* ve *FOXO3a*), metabolizma (*FOXO 1* ve *FOXO3a*), hücresel farklılaşma (*FOXO3a),* inflamasyon (*FOXO 1, FOXO3a, FOXO4*), hücresel yaşlanma (*FOXO 1, FOXO3a* ve *FOXO4*) ve apoptoz (*FOXO 1, FOXO3a* ve *FOXO4*) olmak üzere birçok hücresel yolakda yer alır (156-158). Bunlardan *FOXO 1* ve *FOXO 3a* yaygın olarak eksprese edilmektedir (156-158). Bununla birlikte, *FOXO 1* ve *FOXO 3a* geniş bir homoloji ve fonksiyon paylaşmakta ve aynı zamanda oksidatif stresin kontrolünde rol oynamaktadır (155).

Oksidatif stres uyaranları *FOXO'*nunsitoplazmadan çekirdeğe translokasyonunu indüklemektedir (155).

FOXO transkripsiyon faktörleri, stres uyaranlara karşı hücresel yanıtta kritik rolleri olan bir dizi hedef geni aktive eder. Hasarlı DNA'nın onarımını (GADD45), serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonunu (Mn süperoksit dismutaz (MnSOD) ve katalaz), hücre döngüsün duraklatılmasını (*p27KIP1*) ve hücre ölümünü (Fas Ligand ve BIM) kontrol eden genler *FOXO* için hedeftir (158).

FOXO, programlanmış hücre ölüm yollarından olan otofaji ve apoptozu denetlemektedir. *FOXO'*ların oksidatif stresi azalttığı ve otofajinin indüksiyonu yoluyla nöronları koruduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, *FOXO*'lar apoptotik hücresel ölüme

de katkıda bulunur (159). Otofajinin aktifleştirilmesi hücresel stres ortamında ATP'yi korur ve sağkalımı arttırır. Hücresel streste *FOXO 1*'in deasetilasyonu sonucunda otofajinin aktivasyonu gereklidir (159). Son yıllardaki araştırmalar, otofajik yolda bozulmaya bağlı glokom hastalarında trabeküler ağ hücrelerinde oksidatif streste otofajik yanıtın azaltıldığını göstermiştir (173,174). Trabeküler ağdaki oksidatif DNA hasarı yaşla anlamlı şekilde ilişkilidir ve DNA oksidatif hasar ve otofaji aktivasyonu arasında belirgin bir ilişki vardır (159). Ökaryotik hücrelerin homeostazını korumak için hücresel materyalin bozunumu ve geri dönüşümü olan otofaji esastır. Otofajinin koruyucu etkisi temelde reaktif oksijen molekülleri üreten permeabilize mitokondrinin ve anormal şekilde katlanan proteinlerin ortadan kaldırılması ile ilgilidir. Otofaji, trabeküler ağ hücre homeostazının sürdürülmesinde önemli bir rol oynar: aşırı otofaji hücre kaynaklarını tüketerek ölümüne yol açarken, eksikliği hücrelerin yaşlanmasını hızlandırır.

SIRT1'in stres uyaranlarında *FOXO 3a* ile indüklenen apoptozu da azalttığı göz önüne alındığında, *FOXO 3a* ve *p53*'ün *SIRT 1*'in etkilerine aracılık etmek için birlikte işlev gördüğünü söylemek mümkündür. Buna bağlı olarak, *FOXO 3a* ve *p53*'ün, özellikle oksidatif stres koşulları altında birbirleriyle etkileşimde bulunduklarını görülmektedir (158-160). Benzer şekilde birçok çalışma, *FOXO 1*, *FOXO*3a'nın *SIRT 1* ile ilişkili olduğunu göstermiştir (161-162). Bu çalışmalar, *SIRT 1* tarafından *FOXO*'ların deasetillendiğini ve transkripsiyonel aktivitelerinin modüle edildiğini belirtmektedir (161). *SIRT 1*, GADD45 ekspresyonunda ve MnSOD ekspresyonunda artışa (158), proapoptotik gen ekspresyonunda ise azalmaya neden (Fas ligand, BİM) olmaktadır(158). Sonuç olarak, *SIRT 1*'in *FOXO* hedef gen ekspresyonunda aktivasyondan inhibisyona kadar değişen etkisi, oksidatif strese hücre direnci ve apoptoz yanıtı arasındaki dengeyi modüle ettiğini göstermektedir (158-162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde takip edilen 20 PAAG ve 20 PEG grubu olarak 40 hasta dahil edildi. Çalışma güncel Helsinki Bildirgesine uyularak gerçekleştirildi. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurul onayı (12.7.2017, 417 sayılı karar) alınmış olup maliyet ile ilgili problem nedeniyle çalışma revize edilerek etik kararı yenilenmiştir.

Çalışmaya katılan glokom hastalarına görme keskinliği, pupilla dilatasyonu sonrası biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresiyle göz içi basıncı ölçümü ve merkezi kornea kalınlığı ölçümü, gonyoskopik açı değerlendirmesini (dört kadranda ayrı ayrı Schaffer sınıflamasına göre 0- 4 arasında değerlendirildi) içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene; Humphrey Perimetri ile 24-2 SITA-Standart test programı kullanarak görme alanı testi ile yaş, cinsiyet, sistemik hastalık öyküsü ve tedavileri, diğer göz hastalıkları öyküsü ve tedavisi, geçirilmiş göz cerrahileri ve aile öyküsünü içeren detaylı anamnez ve ölçümler uygulandı. Heidelberg OCT ile retina sinir lifi kalınlığı ölçümü yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların tümünde ameliyat öncesi kullanılmakta olan üçlü maksimum medikal tedavi (topikal ve oral glokom ilaçları) ameliyata kadar devam edildi.

Araştırmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri:

1. Primer açık açılı glokom grubu dahil edilme kriterleri:

a. 40 -80 yaş aralığında pupilla dilatasyonu sonrası, her iki gözün ön segmentinde (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunmaması

b. Bir ya da iki gözde GİB ≥22 mm Hg ve medikal maksimum tedaviyle kontrol altında olmayan cerrahi gerektiren glokomatöz optik nöropati bulunması (glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması, tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması, retina sinir lifi tabakası ölçümlerinde ilerleyici azalma görülmesi).

c. Medikal tedaviye uyumsuzluk olması

d. Ön kamara açısının gonyoskopik muayenesinde açık (siliyer bandın görülmesi) olarak saptanması ve hiçbir periferik ön sineşi olmaması şartları arandı.

e. Kanser, romatolojik hastalık, üveit, geçirilmiş retinal cerrahi öyküsü gibi eşlik eden sistemik ve oküler hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

2. Psödoeksfolyatif glokom grubuna dahil edilme ve dışlanma kriterleri:

a. 40- 80 yaş aralığında pupilla dilatasyon sonrası, bir ya da iki gözün ön segmentinde (lens ön kapsülü, iris kenarı) eksfoliasyon materyalinin bulunması.

b. Bir ya da iki gözde GİB ≥22 mm Hg ve medikal maksimum tedaviyle kontrol altında olmayan cerrahi gerektiren glokomatöz optik nöropati bulunması (glokomatöz optik disk çukurlaşmasının olması, tipik glokomatöz görme alanı defektinin bulunması, retina sinir lifi tabakası ölçümlerinde ilerleyici azalma görülmesi).

c. Medikal tedaviye uyumsuzluk olması

d. Ön kamara açısının gonyoskopik muayenesinde açık (siliyer bandın görülmesi) olarak saptanması ve hiçbir periferik ön sineşi olmaması şartları arandı.

e. Kanser, romatolojik hastalık, üveit, geçirilmiş retinal cerrahi öyküsü gibi eşlik eden sistemik ve oküler hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Trabekülektomi Cerrahisi- Trabeküler ağ doku eksizyonu

Steril şartlarda cerrahi saha temizliği sonrası lokal anestezi altında genellikle süperonazal kadrandan forniks tabanlı künt diseksiyonla konjonktival flep, tenon kapsül adezyonlarından ayrılarak hazırlandı. Hemostaz kontrolü için koter kullanıldı. Dikdörtgen veya üçgen şeklinde boyutları 3-4 mm tabanlı ve 3-4 mm posterior uzanımlı lamellar diseksiyonla skleral flep oluşturuldu. Filtrasyon alanına komşu kadrandan parasentez yapıldı. Skleral flep altından ön kamaraya girilerek 2 mm giriş yeri genişletildi. 1x2-3mm uzunluğunda trabeküler ağ dokusu sklerektomi sonrası çıkarılarak, periferik iridektomi yapıldı. Skleral flep köşelerinden suture edildi. Konjonktival flep repozisyonu sonrası suturasyon ile cerrahi tamamlandı. Tüm cerrahiler aynı hekim (Doç. Dr. Tamer Takmaz) tarafından gerçekleştirildi.

3.1. Moleküler Analiz

1. Trabeküler Ağ Doku Transferi

Trabekülektomi cerrahisi planlanan hastaların trabeküler ağ dokusu cerrahi sırasında alınarak RPMI 1640, 100 U/100 mg Penicillin/Streptomycin *içeren*transfer ortamı içerisinde Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına ulaştırıldı.

2. RNA izolasyonu

Örneklerden RNA izolasyonu PureZOL^{TM} (BIORAD) kullanılarak kit üreticisi firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (163). Bu kapsamda gerçekleştirilen izolasyon işlemleri aşağıda verilmiştir.

1. 200 µl kloroform eklendi ve 15 saniye vortekslendi.

2. 2 dakika buzda bekletildi.

3. Vortekslenen örneklere 15 dakika +4 derecede 15000 rpm'desantrifüj yapıldı.

4. Santrifüj sonrası üst kısımdaki şeffaf faz alınarak buz üzerinde başka bir tüpe aktarıldı.

5. Oda sıcaklığında izopropanolden 500 µl eklenerek hafif karıştırıldıktan sonra -20 derecede 16 saat bekletildi.

6. 15 dakika +4 derecede 15000 rpm de santrifüj sonrası pelet zedelenmeden üst kısımdaki faz olan tüm süpernatant atıldı.

7. Pelet kalan tüpe oda sıcaklığında bulunan Diethyl Pyrocarbonate (DEPC) içeren su ile hazırlanan %70'lik etanolden 1 µl eklendi.

8. Yıkama sonrası buz üzerinde 3 dakika bekletildi.

9. 7500 rpm'de +4 derecede 3 dakika santrifüj sonrası supernatant atıldı.

10. Ependorf tüpteki etanolün dağılması için 30 dakika bekletildi.

11. Pelet üzerine 15 µl nükleaz içermeyen distile su (dH_2O) eklendi.

12. Buz içinde 1-2 saat bekletilerek çözünmesi sağlandı.

13.NanoDrop 2000 cihazı ile (Thermo Scientific NanoDrop 2000 spectrophotometer) spektroforometrik olarak RNA konsantrasyonu ve kalite ölçümü yapıldı.

3. cDNA Sentezi- Semikantitatif Real- Time PCR (RT-PCR) ile Gen İfadelenme Çalışması

1 µg RNA'dan cDNA sentezi gerçekleştirildi. Bunun için iScript^{TM} cDNA Synthesis Kiti kullanıldı. RT-PCR'da uygulanan 4 basamaklı reaksiyon protokolü aşağıda özetlenmiştir:

1. 25ºC'de 5 dakika (dk) priming
2. 46ºC'de 20 dk reverse transkripsiyon
3. 95ºC'de 1 dk RT inaktivasyon sonrası
4. 4ºC'de cDNA'nın bekletilmesi

cDNA sentezi sonrası semikantitatif Real-Time PCR ile *SIRT 1*, *FOXO 1*, *FOX3a* gen ekspresyonu düzeyleri trabeküler ağ dokusunda incelendi. Normal trabeküler ağ dokusu alınamadığı için gen ekspresyonu düzeylerini karşılaştırmak için housekeeping gen kullanılarak rölatif kantitasyon yapılmıştır. *Housekeeping* genler bir hücrenin normal yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirebilmek için sürekli olarak ekspresyonu gereken ve ekspresyonu değişmeyen referans genlerdir. Oksidatif stres mekanizmalarında etkili olduğu gösterilmiş olan bu genlerin (*SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a*) ekspresyon düzeyleri, *housekeeping* gen olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (*GAPDH*)'ın gen ekspresyon düzeyine oranlanarak değerlendirilmiştir. *SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* primer dizileri aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1.*SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* primer dizileri

Primerler	**Forward (5»3)**	**Reverse (5»3)**
SIRT 1	TCGCAACTATACCCAGAACATAGACA	CTGTTGCAAAGGAACCATGACA
FOXO 1	AAGAGCGTGCCCTACTTCAA	CTGTTGTTGTCCATGGATGC
FOXO 3a	GCAAGCACAGAGTTGGATGA	CAGGTCGTCCATGAGGTTTT

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlere ilişkin uygun tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Normallik kontrolü

Shapiro-Wilk testi ile sağlandı. Gerekli varsayımların sağlandığı durumda gruplar arasındaki fark için parametrik dağılım gösteren değişkenlerde Independent Sample t Testi, non parametrik dağılım gösteren değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Gen ekspresyon düzeylerindeki ikili karşılaştırmalarda Independent Sample t Testi kullanıldı. Gen ekspresyonları ile diğer değişkenler arasında korelasyon analizi (Pearson ve Spearman rho) yapıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyine göre tespit edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20 PAAG, 20 PEG olgusu dahil edildi. Bu olguların ortalama yaşları PAAG grubunda 58.08±11.63 yıl, PEG grubunda 63.0±8.95 yıl idi (p=0.123). PAAG grubunda olguların 13/20'si erkek, PEG olgularında ise 15/20'si erkek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p= 0.250). Eşlik eden sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı), PAAG (n= 17) ve PEG (n=16) gruplarında birbirlerine benzer idi (p=0.685). (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Grupların demografik verileri ile eşlik eden sistemik hastalıkların karşılaştırılması

	PAAG (n=20)	**PEG (n=20)**	**p**
Ortalama yaş ± SD (yıl)	**58.08±11.63**	**63.0±8.95**	**0.123**
Cinsiyet	**13 E/7 K**	**15 E/5 K**	**0.250**
Eşlik eden sistemik hastalıklar (n) (HT, DM,KAH)	**17/20**	**16/20**	**0.685**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom

Görme keskinlikleri ve ortalama GİB değerlerinde, PAAG (0.38±0.37; 26.71±6.70 mm Hg) ve PEG (0.33±0.29; 28.67±6.22 mm Hg) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.603; p= 0.201 sırasıyla). Merkezi kornea kalınlığı (MKK), PAAG grubunda 536.04±40.90 μm, PEG grubunda 522.90±28.77 μm idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.226) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Grupların klinik bulguları

	PAAG (n=20)	PEG (n=20)	p
Görme keskinliği (ortalama±SD)	**0.38±0.37**	**0.33±0.29**	**0.603**
GİB (mm Hg) (ortalama±SD)	**26.71±6.70**	**28.67±6.22**	**0.201**
MKK (µm) (ortalama±SD)	**536.04±40.90**	**522.90±28.77**	**0.226**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom, GİB: Göz içi basıncı, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, SD: Standart Sapma

PAAG grubunda MD değerleri -12.307±9.817 Db iken, PEG grubunda -12.784±9.397 dB idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.889). Ayrıca, PAAG grubunda RNFL düzeyleri 71.125±16.920 µm olup, PEG grubunda 67.904±16.573 µm idi. Bu değerler PEG grubunda PAAG grubuna göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.524).

Çizelge 4.3. Primer açık açılı glokom ile psödoeksfolyatif glokomda MD ve RNFL düzeyleri arasındaki ilişki

	PAAG (n=20)	PEG (n=20)	p
MD (dB)	**-12.307±9.817**	**-12.784±9.397**	**0.889**
RNFL (µm)	**71.125±16.920**	**67.904±16.573**	**0.524**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom, MD: Mean Deviasyon, RNFL: Retina sinir lifi tabakası

PAAG grubunda trabeküler ağ dokusunda kontrol genine (housekeeping gen-GAPDH) göre *SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri sırasıyla 0.01±0.04; 0.02±0.06; 0.25±0.26; PEG grubunda ise 0.05±0.22; 0.05±0.22; 0.19±0.15 idi. Kontrol genine göre iki grupta da *SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyonları düşük tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.403; 0.557; 0.347 sırasıyla) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Grupların trabeküler ağ dokusunda *SIRT 1, FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri

Gen Ekspresyonu	PAAG (n=20)	PEG (n=20)	p
SIRT1/GAPDH	**0.01±0.04**	**0.05±0.22**	**0.403**
FOXO 1/GAPDH	**0.02±0.06**	**0.05±0.22**	**0.557**
FOXO 3a/GAPDH	**0.25±0.26**	**0.19±0.15**	**0.347**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom

Trabeküler ağ dokusunda *SIRT 1* geni ile *FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri arasında ikili karşılaştırmalarda her iki grupta da sadece *SIRT 1* ve *FOXO 3a* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (PAAG grubunda p=0.000; PEG grubunda p=0,020) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. *SIRT 1* geni ile *FOXO 1, FOXO 3a* gen ekspresyonlarının karşılaştırması

		n	p
PAAG	***SIRT 1-FOXO 1***	**20**	**0.454**
	SIRT 1-FOXO 3a	**20**	**0.000**
PEG	***SIRT 1-FOXO 1***	**20**	**0.989**
	SIRT 1-FOXO 3a	**20**	**0.020**
GENEL	***SIRT 1-FOXO 1***	**40**	**0.989**
	SIRT 1- FOXO 3a	**40**	**0.000**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom

PAAG VE PEG'de *SIRT 1* gen ekspresyonunun MD ve RNFL değerleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Yalnızca, PAAG'de *SIRT 1* ekspresyonu ile RNFL arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r= -0.505; p=0.012) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6.*SIRT 1* gen ekspresyonu ile MD, RNFL düzeyleri arasındakikorelasyon

		r	p
PAAG (n=20)	***SIRT 1*- RNFL**	**-0.505**	**0.012**
	***SIRT 1*- MD**	**-0.038**	**0.860**
PEG (n=20)	***SIRT 1*- RNFL**	**0.088**	**0.705**
	***SIRT 1*- MD**	**0.133**	**0.565**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom

PAAG VE PEG'de *FOXO 3a* gen ekspresyonunun MD ve RNFL değerleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Yalnızca, PEG'de *FOXO 3a* ekspresyonu ile RNFL arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r= -0.440; p=0.046) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7.*FOXO 3a* gen ekspresyonu ile MD, RNFL düzeyleri arasındaki korelasyon

		r	p
PAAG (n=20)	***FOXO 3a- RNFL***	**0.132**	**0.539**
	FOXO 3a- MD	**0.257**	**0.225**
PEG (n=20)	***FOXO 3a- RNFL***	**-0.440**	**0.046**
	FOXO 3a- MD	**0.027**	**0.909**

PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoeksfolyatif glokom

5. TARTIŞMA

Serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) insan trabeküler ağ hücrelerinde ve endotel hücresi bileşenlerinde dejenerasyonu tetiklediği ve dolayısıyla GİB'de ve glokomda artışa neden olduğu bildirilmektedir (167,168). ROT'ların, glokomatöz gözlerde trabeküler ağda oksidatif stresi artırarak süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivite (169,170), değişikliğinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar vardır (169,171). Trabeküler ağ hücrelerinin DNA'sına karşı oksidatif hasarın en yaygın belirteçlerinden olan 8-hidroksi-20-deoksiguanozinin (8-OH-dG) düzeyleri primer açık açılı glokom hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (169). PAAG'da oksidatif hasarın önemi, aköz humörde total antioksidan potansiyeli ve plazma glutatyon düzeylerinde azalma ile plazma lipit peroksidasyon ürünlerinde artış ile uyumludur (170). Bu bulgular, glokom patogenezinde oksidatif stresin önemini belirtmektedir (167-171).

Trabeküler ağ hücrelerinde oksidatif stres yaratmak, extraselüler matrix birikimi, hücre ölümü, hücre iskeletinde bozulma, hücre yaşlanması ve inflamatuar belirteçlerin salınması gibi tipik PAAG değişikliklerine neden olur (169). Bununla birlikte, trabeküler ağ hücrelerine antioksidanlar, prostaglandin analogları, beta blokerler veya lokal karbonik anhidraz inhibitörleri uygulandığında bu etkiler belirgin şekilde azalmıştır (169).

Ayrıca, trabeküler ağda yaşla birlikte artan oksidatif stres yüküne ve mitokondriyel hasara paralel otofaji mekanizmalarında fizyolojik olarak artış gösterilmiştir (172). Artan otofaji hücreyi apoptozdan korumaktadır (172).

Oksidatif stresin glokom patogenezindeki rolünü araştıran çok sayıda çalışmada aköz humörde artmış büyüme faktör düzeyleri (bFGF, HGF, CTGF, TGF-β1), matriks metalloproteinaz (MMP) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) dengesinde bozulma, oksidatif stres belirteçlerinde artış (8-isoprostoglandin-F2α), antioksidan koruyucu faktörlerde azalma (askorbik asit gibi, katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz gibi) olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda primer açık açılı glokom hastalarının trabeküler ağ hücrelerindeki DNA hasarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve hem GİB artışının hem de görme alanı

defektinin oksidatif DNA hasarının yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (170-173).

Hayvan modellerinde artmış GİB'nın retinal hücrelerde apoptozu arttırdığı, nNOS ekspresyonunu indüklediği ve sonuçta protein nitrasyonuna yol açtığı görülmüştür. Oluşan nitratif stres de hastalığın progresyonu ve oküler dejenerasyonu arttırmaktadır (165). Benzer şekilde, domuz trabeküler ağ hücrelerinde H_2O_2 maruziyetine bağlı inflamatuar mediatörlerden IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış olduğunu tespit etmiştir (174). Ek olarak, oksidatif strese bağlı insan trabeküler ağ hücrelerinde artış gösteren IL-6 ve IL-8 mRNA düzeyleri gösterilmiştir (175).

Episkleral venlerin koterizasyonu ile oluşturulan deneysel glokom modellerinde serbest oksijen radikallerinde, nitrit düzeylerinde ve lipit peroksidasyonunda artış olduğu görülmüştür. Yine episkleral venlere hipertonik salinenjeksiyonu yapılarak oluşturulan glokom modellerinde de retina ganglion hücrelerini içeren iç retina tabakalarında protein oksidasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (166).

Mitokondriler, hücresel reaktif oksijen molekülleri ve adenosin trifosfatın (ATP) ana kaynağıdır ve hücre sağ kalımını ve ölümünü kontrol eden mekanizmaların kilit düzenleyicileridir (173). Bu nedenle, mitokondrinin normal faaliyeti yaşlanma sürecinde önemlidir. Khaled ve arkadaşları PAAG'lı hastalarda bir dizi mitokondriyal anormallik (mitokondrial DNA delesyonu gibi) bildirmiştir (173). Mitokondriyal disfonksiyon ile yaşlanmayla ilişkili birçok dejeneratif anormallik arasında nedensel bir ilişki önermişlerdir (173,177). Buna göre ATP üretiminin bozulması, dokunun antioksidatif kapasitesini sınırlamakta ve apoptoz ile nekroza karşı hücreleri hassaslaştırmaktadır (177). Benzer şekilde PAAG'de trabeküler ağ hücrelerinde mitokondriyal solunum yolu zinciri kompleksi I ile ATP sentezinde azalma, sitokrom c'nin sitozole translokasyonunda artışa bağlı olarak yüksek mitokondriyal ROT seviyeleri hücrelerin apoptoza duyarlılığını arttırmaktadır (177).

Birçok çalışma artmış oksidatif stresin neden olduğu doku hasarının ve ekstraselüler matriksteki değişikliklerin psödoeksfolyasyon sendromu ve PEG patofizyolojisinde de rol oynadığını göstermiştir (178-180). Simavli ve ark yaptıkları çalışmada psödoeksfolyasyonu olan katarakt hastalarında serum ve aközde antioksidatif etkisi olan ksantin oksidaz düzeyleri ile lens kapsülünde ksantin oksidaz gen ekspresyonu değerlendirilmiştir (181). Bu çalışmaya göre psödoeksfolyasyon

sendromlu olgularda aközde ksantin oksidaz düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte psödoeksfolyasyon sendromunda lens epitel hücrelerinde gen ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Çalışmaya göre oküler kompartmanlar arasında olası farklı gen ifademe düzeyleri ile birlikte yüksek aköz ksantin oksidaz düzeylerine bağlı inhibitör etkinin bu sonuca neden olabileceği belirtilmiştir (181).

Psödoeksfolyatif sendrom ve glokomda ekstrasellüler matriks metabolizması ve hücresel stres ile ilgili 20'den fazla gen ekspresyonunda anomali belirtilmiştir (176,184). Antioksidan savunma enzimleri olan glutaredoksin, mGST-1, ubiquitin-proteozom yolu elemanları, çeşitli DNA onarım proteinleri (ERCC1, hMLH1, GADD153), transkripsiyon faktörü Id-3 ve clusterin düzeyleri azalmıştır (5). Genetik çalışmalar ile elde edilen bu sonuçlar psödoeksfolyatif glokomda elastik mikrofibril aşırı üretimi, enzimatik çapraz bağlanmada bozulma, TGF-β1 aşırı üretimi, MMP ve TIMP'ler arasındaki dengenin bozulması, düşük düzeyli bir inflamatuar süreç, artmış hücresel oksidatif stres ve hücresel strese karşı azalmış cevap ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Antioksidan enzimlerde, clusterin ve DNA onarım proteinlerindeki azalma da bu durumun bir yansıması olarak kabul edilmektedir (178-180). Benzer şekilde, Dursun ve ark. PEG hastalarında kontrol grubuna göre serum ve aköz humörde artmış toplam oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite tespit etmiştir (182).

Oksidatif stresin, psödoeksfolyasyon sendromu üzerindeki etkisini göstermeye yönelik yapılan çalışmalardan biri de Zenkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (183). Bu çalışmada fibrogenezde anahtar mediatör olan TGF-β1 ekspresyonunun oksidatif stres, IL-6 ve UV ışın ile arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma TGF- β1 ve oksidatif stresin psödoeksfolyatif fibrillerinin oluşumu ve bu fibrillerin çapraz bağlanmasında etkili olduğunu desteklemektedir (179-183).

SIRT1'in *FOXO 3a* ile indüklenen hücre apoptozuna etkisi, serebellar nöronların hücre kültürlerinde araştırılmıştır (146,164). *FOXO 3a* gen ekspresyonunda artışa bağlı indüklenen apoptoz, *SIRT 1* varlığında azalmıştır (146,164). Bu sonuçlar, *SIRT 1*'in oksidatif strese cevap olarak *FOXO'*nun indüklediği apoptozu, hücresel hayatta kalma yönüne kaydırdığını göstermektedir (146,164).

*SIRT1'*in glokomatöz trabeküler ağ hücrelerini oksidatif stresin indüklediği DNA çift zincir kırığı ve hücre apoptozuna karşı koruyucu olabileceği Ren ve ark yaptığı çalışmada belirtilmiştir (185).

Bu çalışma, farklı etyopatogenezlerin etkili olabildiği primer açık açılı glokom ve psödoeksfolyatif glokomda, trabeküler ağda oksidatif strese hücre cevabında önemli fonksiyonları olan *SIRT 1, FOXO 1* ve *FOXO 3a* genlerinin ekspresyonunu inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda *SIRT 1, FOXO 1* ve *FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri iki grupta da kontrol genine göre azalma göstermekle birlikte, *FOXO 3a* gen ekspresyonu düzeylerinin *SIRT 1* genine göre anlamlı yüksek tespit edilmesi bu iki gen arasında Brunet ve ark. yaptığı çalışmaya benzer bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir (146). Bu çalışmaya göre *SIRT 1, FOXO* ile indüklenen hücre apoptozunu azaltmaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda düşük *SIRT 1* gen ekspresyonuna göre anlamlı yüksek *FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyi, trabeküler ağ hücrelerinde oksidatif strese maruziyet sonucu artmış *FOXO 3a* nükleer translokasyonununa bağlı olabilir. Psödoeksfolyatif glokomda *FOXO 3a* gen ekspresyonu ile RNFL düzeyleri arasındaki negatif korelasyon oksidatif strese bağlı apoptoz artışı ile uyumlu olabilir. Primer açık açılı glokomda *SIRT 1* gen ekspresyonu ile RNFL arasındaki negatif korelasyon da oksidatif strese karşı azalmış hücre direncini yansıtıyor olabilir. Ayrıca iki glokom türünde de oksidatif strese karşı etkileri olabildiği literatürlerde belirtilmiş olan bu genlerin ekspresyonunda azalma trabeküler ağ hücrelerinin oksidatif strese karşı olan direncine azalma ile uyumlu olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki az hasta sayısıdır. İkinci olarak, cerrahi sırasında elde edilen trabeküler ağ doku örneklerinin çok küçük olması nedeniyle, gen ekspresyonu incelenen proteinlerin doku düzeyleri immüno-histokimyasal ve biyokimyasal olarak incelenememiştir. Son olarak, sağlıklı bireylerden trabeküler ağ elde edilmesi mümkün olmadığı için hasta gruplarındaki gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanması mümkün olmamıştır. Bunun yerine rölatif kantitasyon yapılmıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, farklı etyopatogenezlerin etkili olabildiği primer açık açılı glokom ve psödoeksfolyatif glokomda, trabeküler ağda oksidatif strese hücre cevabında önemli fonksiyonları olan *SIRT 1, FOXO 1* ve *FOXO 3a* genlerinin ekspresyonunu inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda *SIRT 1, FOXO 1* ve *FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri iki grupta da kontrol genine göre azalma göstermekle birlikte, *FOXO 3a* gen ekspresyon düzeyleri *SIRT 1* genine göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, trabeküler ağ hücrelerinde oksidatif strese yanıt olarak artmış *FOXO 3a* nükleer translokasyonunu gösterebilir. Psödoeksfolyatif glokomda *FOXO 3a* gen ekspresyonu ile RNFL düzeyleri arasındaki negatif korelasyon oksidatif strese bağlı apoptoz artışı ile uyumlu olabilir. Primer açık açılı glokomda *SIRT 1* gen ekspresyonu ile RNFL arasındaki negatif korelasyon da oksidatif strese karşı azalmış hücre direncini yansıtıyor olabilir. Ayrıca iki glokom türünde de oksidatif strese karşı etkileri olabildiği literatürlerde belirtilmiş olan bu genlerin ekspresyonunda azalma trabeküler ağ hücrelerinin oksidatif strese karşı olan direncine azalma ile uyumlu olabilir.

Sonuç olarak trabeküler ağ dokusunun fonksiyonunun daha iyi anlaşılması, glokomlu olgularda trabeküler ağda meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin tanımlanması, glokom hastalığının önlenmesine ve potansiyel tedavisine büyük oranda katkı sağlayacaktır. *SIRT 1, FOXO* transkripsiyon faktörleri ve *p53* arasındaki regülasyon ağının detaylarının tanımlanması, glokomun karışık patofizyolojisine ışık tutabilir. Yapılacak daha ileri çalışmalar ile, bu moleküllerin rollerinin tanımlanması, trabeküler ağdaki patolojik değişimleri aydınlatacak ve trabeküler ağ hücrelerinin korunmasının sağlanması ile glokom için yeni bir sayfa açabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. British Journal of Ophthalmology. 2002;86(2): 238-242.

2. Alvarado J, Murphy C, Polansky J, Juster R. Age-related changes in trabecular meshwork cellularity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981; 21(5): 714-727.

3. Lütjen-Drecoll E, Rittig M, Rauterberg J, Jander R, Mollenhauer J. Immunomicroscopical study of type VI collagen in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes. Experimental eye research. 1989;48(1):139-147.

4. Janssen SF, Gorgels TG, Ramdas WD, Klaver CC, van Duijn CM, Jansonius NM, Bergen AA. The vast complexity of primary open angle glaucoma: disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. 2013;37: 31-67.

5. Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome. Curr Opin Ophthalmol.2009; 20(2): 88-91.

6. Saccà SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2005; 123(4): 458-463.

7. Zhou, L, Li Y, Yue BY. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: The trabecular meshwork. Journal of Cellular Physiology.1999;180(2): 182-189.

8. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. American Journal of Ophthalmology, 2004;137(1): 62-69.

9. Kahn, MG, Giblin FJ, Epstein DL. Glutathione in calf trabecular meshwork and its relation to aqueous humor outflow facility. Invest Ophthalmol Vis Sci.1983; 24(9):1283-1287.

10. Michishita E, Park JY, Burneskis JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. Mol Biol Cell. 2005; 16(10): 4623-4635.

11. Mimura T, Kaji Y, Noma H, Funatsu H, Okamoto S. The role of *SIRT 1* in ocular aging. Exp Eye Res. 2013;116:17-26.

12. Morris, BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. Free Radical Biology and Medicine. 2013;56:133-171.

13. Finkel, T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. Nature. 2009; 60(7255): 587-591.

14. Bonda DJ, Lee HG, Camins A, Pallàs M, Casadesus G, Smith MA, Zhu X. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: mechanistic and therapeutic considerations. The Lancet Neurology. 2011;10(3): 275-279.

15. Chen D, Steele AD, Hutter G, Bruno J, Govindarajan A, Easlon E, Lin SJ, Aguzzi A, Lindquist S, Guarente L. The role of calorie restriction and *SIRT 1* in prion-mediated neurodegeneration. Experimental gerontology. 2008;43(12): 1086-1093.

16. Zheng, T, Lu Y. Changes in *SIRT 1* expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans. Current eye research. 2011;36(5):449-455.

17. Lin TJ, Peng CH, Chiou SH, Liu JH, Lin-Chung-Woung, Tsai CY, Chuang JH, Chen SJ. Severity of lens opacity, age, and correlation of the level of silent information regulator T1 expression in age-related cataract. Journal of Cataract & Refractive Surgery.2011; 37(7):1270-1274.

18. Jaliffa C, Ameqrane I, Dansault A, Leemput J, Vieira V, Lacassagne E, Provost A, Bigot K, Masson C, Menasche M, Abitbol M. *SIRT 1* involvement in rd10 mouse retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50(8):3562-3572.

19. Ozawa Y, Kubota S, Narimatsu T, Yuki K, Koto T, Sasaki M, Tsubota K. Retinal aging and sirtuins. Ophthalmic Res..2010;44(3): 199-203.

20. Shindler KS, Ventura E, Rex TS, Elliott P, Rostami A. *SIRT 1* activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. Invest Ophthalmol Vis Sci.2007;48(8):3602-3609.

21. Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, Satofuka S, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K. Prevention of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis with resveratrol by inhibiting oxidative damage and Nuclear factor–κB activation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(7): 3512-3519.

22. Carlsson, P, Mahlapuu M, Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. Developmental Biology. 2002;250(1):1-23.

23. Erickson R, Forkhead genes and human disease. Journal of Applied Genetics. 2001; 42(2): 211-221.

24. Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, Bultsma Y, McBurney M, Guarente L. Mammalian *SIRT 1* represses forkhead transcription factors. Cell. 2004;116(4):551-563.

25. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, Anderson MJ, Arden KC, Blenis J, Greenberg ME. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. Cell.1999;96(6):857-868.

26. Ekstroem C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp Glaucoma Survey. Acta Ophthalmol Scand .1996; 74: 107-12.

27. Quigley HA. Number of people with glaucoma worlwide. Br J Ophthalmol 1996; 80: 389-393.

28. Turaçlı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Glokom Özel Sayısı (Editör: Andaç K) Mart 2004; 13: 1-5

29. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E, Flügel C, Meyer M, Grierson I. Ultrastructure of the Trabecular Meshwork in Untreated Cases of Primary Open-Angle Glaucoma (POAG). Exp Eye Res.1993; 56(6): 683-692.

30. Lütjen-Drecoll E, Futa R, Rohen J. Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21(4):563-573.

31. Umihira J, Nagata S, Nohara M, Hanai T, Usuda N, Segawa K. Localization of elastin in the normal and glaucomatous human trabecular meshwork. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994. 35(2): 486-494.

32. Chung HJ, Hwang HB, Lee NY. The Association between Primary Open-Angle Glaucoma and Blood Pressure: Two Aspects of Hypertension and Hypotension.Biomed Res Int. 2015;2015:827516.

33. Choi J, Kook MS. Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma.Biomed Res Int. 2015;2015:141905.

34. Izzotti, A, Bagnis A, Saccà SC, The role of oxidative stress in glaucoma. Mutat Res. 2006 ;612(2):105-114.

35. Saccà SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. Exp Eye Res. 2007;84(3):389-99.

36. Duan X, Xue P, Wang N, Dong Z, Lu Q, Yang F. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma. Molecular Vision, 2010;16:2839.

37. Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Saccà SC. Proteome alterations in primary open angle glaucoma aqueous humor. Journal of proteome research. 2010;9(9): 4831-4838.

38. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2012;31(2):152-81

39. Wang CY, Liang CY, Feng SC, Lin KH, Lee HN, Shen YC, Wei LC, Chang CJ, Hsu MY, Yang YY, Chiu CH, Wang CY.. Analysis of the Interleukin-6 (-174) Locus Polymorphism and Serum IL-6 Levels with the Severity of Normal Tension Glaucoma. Ophthalmic Res. 2017;57(4):224-229

40. Lee D, Shim MS, Kim KY, Noh YH, Kim H, Kim SY, Weinreb RN, Ju WK. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated

mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(2):993-1005.

41. Gugleta K, Polunina A, Kochkorov A, Waldmann N, Portmann N, Katamay R, Flammer J, Orgul S. Association between risk factors and glaucomatous damage in untreated primary open-angle glaucoma.J Glaucoma. 2013;22(6):501-5.

42. Yuki K, Asaoka R, Tsubota K. Investigating the Influence of Visual Function and Systemic Risk Factors on Falls and Injurious Falls in Glaucoma Using the Structural Equation Modeling.PLoS One. 2015;10(6):e0129316.

43. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Crowston J, Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review.Clin Exp Ophthalmol. 2011;39(3):252-8.

44. Hsu CH, Chen RI, Lin SC. Myopia and glaucoma: sorting out the difference.Curr Opin Ophthalmol. 2015;26(2):90-5.

45. Coca-Prados, M, Escribano J. New perspectives in aqueous humor secretion and in glaucoma: the ciliary body as a multifunctional neuroendocrine gland. Prog Retin Eye Res. 2007;26(3): 239-262.

46. Richardson MR, Price MO, Price FW, Pardo JC, Grandin JC, You J, Wang M, Yoder MC. Proteomic analysis of human aqueous humor using multidimensional protein identification technology. Molecular Vision. 2009;15:2740.

47. Sharma, RK, Rogojina AT, Chalam K, Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. Molecular Vision. 2009; 15:60.

48. Pizzirani S, Gong H. Functional Anatomy of the Outflow Facilities.Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015;45(6):1101-26.

49. Gonioscopy.org Website University of Iowa [homepage on the Internet]. E. Lee Allen Artwork [cited 2009 June 14]. Available from: http://gonioscopy.org/leeAllenPaintings.html)

50. Krupin T, Wax M, Moolchandani J. Aqueous production.Trans Ophthalmol Soc U K. 1986;105(2):156-61.

51. Bairati A Jr, Orzalesi N. The ultrastructure of the epithelium of the ciliary body. A study of the junctional complexes and of the changes associated with the production of plasmoid aqueous humour.Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1966;69:635-58.

52. Tamm ER. Functional morphology of the outflow pathways of aqueous humor and their changes in open angle glaucoma.Ophthalmologe. 2013;110(11):1026-35.

53. Johnstone MA. The aqueous outflow system as a mechanical pump: evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates.J Glaucoma. 2004;13(5):421-38.

54. Jonas JB, Gusec GC, Nauman GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size configuration and correlations in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988; 29(7): 1151-8.

55. Jonas JB, Gusec GC, Nauman GO. Optic disc morphometry in high myopia. Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol 1988; 256:587-590.

56. Kansky JJ: Clinical ophthalmology. Butterworth-Heinemann Ltd. 2003; 204.

57. San Laureano J. When is glaucama really glaucoma? Clin Exp Optom. 2007; 90(5): 376-385.

58. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. The Glaucomas. 1989;1: 89-132.

59. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. Arch Ophthalmol. 1982; 100: 807-814.

60. Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. Am J Ophthalmol. 1976; 82: 179- 187.

61. Varma R, Minckler DS. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. The Glaucomas. 1996;1:139-249.

62. Fantes FE, Anderson DR. Clinical histologic correlation of human peripapillary anatomy. Ophthalmology 1989; 96: 20-25.

63. Uhm KB, Lee DY, Kim JT, Hong C. Peripapillary atrophy in normal and primary open-angle glaucoma. Korean J Ophthalmol 1998; 12(1): 37-50.

64. Li Y, Yi Y. Histochemical and electron microscopic studies of the trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. Eye Sci 1985; 1: 17-22.

65. Tripathi RC, Tripathi BJ. Contractile protein alteration in trabecular endothelium in primary open-angle glaucoma. Exp Eye Res 1980; 31(6): 721-724.

66. Orhan M. Primer açık açılı glokomların etyolojisi ve fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Glokom Özel Sayısı (editör: Andaç K.). Mart 2004,Cilt:13, sayı:1.s:6-12.

67. Knepper PA, Farbman AI, Telser AG. Exogenous hyaluronidases and degradation of hyaluronic acid in the rabbit eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25(3):286.

68. Kaufman PL, Erickson KA. Cytochalasin B and D dose-outflow facility response relationships in the cynomolgus monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1982;23(5):646.

69. Bill A, Lutjen-Drecoll E, Svedbergh B. Effects of intracameral Na_2EDTA and EGTA on aqueous outflow routes in the monkey eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1980;19(5):492.

70. Sabanay I, Gabelt BT, Tian B, Kaufman PL, Geiger B. H-7 effects on the structure and fluid conductance of monkey trabecular meshwork. Arch Ophthalmol. 2000;118(7):955.

71. McMenamin PG, Lee WR, Aitken DA. Age-related changes in the human outflow apparatus. Ophthalmology. 1986;93(2): 194.

72. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold ultrastructural localization of collagens in the aged human outflow system. Ophthalmology. 1991;98(5):692.

73. Flugel C, Tamm E, Lutjen-Drecoll E, et al. Age-related loss of smooth muscle actin in normal and glaucomatous human trabecular meshwork of different age groups. J Glaucoma. 1992;1:165.

74. Kaufman PL. Prostaglandins and cholinomimetics (Review). Arch Ophthalmol. 1997;115(7):911.

75. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB .Aqueous humor dynamics in the aging human eye. Am J Ophthalmol. 1999;127(4):407.

76. Brubaker RF. Determination of episcleral venous pressure in the eye: a comparison of three methods. Arch Ophthalmol. 1967;77(1):110.

77. Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, Noth JM, Mori MM, Odunukwe EE. A practical venomanometer: measurement of episcleral venous pressure and assessment of the normal range. Arch Ophthalmol. 1983; 101(9):1447.

78. Leidl MC, Choi CJ, Syed ZA, Melki SA. Intraocular pressure fluctuation and glaucoma progression: what do we know?Br J Ophthalmol. 2014 Oct;98(10):1315-9.

79. Spaeth GL, Lopes JF, Junk A.K, Grigorian P, Henderer J. Systems for staging the amounth of optic nerve damage in glaucoma: a critical review and new material. Surv Ophthalmol. 2006; 51: 293-315.

80. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. Ophthalmology 1993: 100; 63-68.

81. Quigley HA, Addicks EM. Regionel differences in the structure of the lamina cribrosa and their reaction to glaucomatous nerve damage. Arch Ophthalmol. 1981; 99(1): 137-143.

82. Rath EZ, Rehany U, Linn S, Rumelt S. Correlation between optic disc atrophy and aetiology: anterior ischaemic optic neuropathy vs optic neuritis. Eye 2003; 17: 1019- 1024.

83. Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields. Do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? Ophthalmology 1993; 100: 587-597.

84. Furlanetto RL, De Moraes CG, Teng CC, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T. Low-Pressure Glaucoma Treatment Study Group. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study.Am J Ophthalmol. 2014;157(5):945-52.

85. Kim YK, Park KH, Yoo BW, Kim HC. Topographic characteristics of optic disc hemorrhage in primary open-angle glaucoma.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(1):169-76.

86. Potau, J., et al., Ultrastructural characteristics of glaucomatous trabecular meshwork. Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia, 2000;75(1):21-28.

87. Babizhayev, MA, Brodskaya MW. Fibronectin detection in drainage outflow system of human eyes in ageing and progression of open-angle glaucoma. Mechanisms of ageing and development. 1989;47(2):145-157.

88. Lütjen-Drecoll E, May CA, Polansky JR, Johnson DH, Bloemendal H, Nguyen TD. Localization of the stress proteins alpha B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(3):517-525.

89. Fernández-Durango R, Fernández-Martínez A, García-Feijoo J, Castillo A, de la Casa JM, García-Bueno B, Pérez-Nievas BG, Fernández-Cruz A, Leza JC. Expression of nitrotyrosine and oxidative consequences in the trabecular meshwork of patients with primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(6):2506-2511.

90. Rokicki W, Żaba M, Wyględowska-Promieńska D, Kabiesz A, Reichman-Warmusz E, Brzozowa M, Majewski W, Wojnicz R. Inducible and endothelial nitric synthetase expression and nitrotyrosine accumulation in iris vasculature of patients with primary open-angle glaucoma: a pilot study.Med Sci Monit. 2015;21:76-81.

91. Grabska-Liberek I, Skonieczna K, Olesińska M, Terelak-Borys B, Kocięcki J, Sikora M, Jamrozy-Witkowska A, Tesla P, Czarnocka B. Levels of antibodies against human heat shock protein (HSP) 60 in patients with glaucoma in Poland.Med Sci Monit. 2015;21:828-32.

92. Cohen LP, Pasquale LR. Clinical characteristics and current treatment of glaucoma.Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(6):a017236.

93. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review.Eye (Lond). 2014 M;28(3):249-58.

94. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. Surv Ophthalmol. 2001;45:265-315.

95. Tarkkanen A, Kivela T. John G. Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand. 2002;80:151-154.

96. İrkeç M. Senil psödoeksfoliasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir klinik, immünolojik ve histokimyasal bir inceleme: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara; 1978.

97. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. Acta Ophthalmol Suppl. 1988;184:71-85.

98. Aström S, Stenlund H, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. Acta Ophthalmol Scand. 2007;85:832-837.

99. Çumurcu T, Kılıç R, Yoloğlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. Eur J Ophthalmol. 2010;20:1007-1011.

100. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Çıkıntaş Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. Acta Ophthalmol (Copenh) 1992;70:209-213.

101. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. Ophthalmology 2012;119:27-35.

102. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. BMC Ophthalmol 2011;11:18.

103. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnes eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2010;17:118-124.

104. Arnarsson A, Jonasson F, Damji KF, Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Sasaki H.Exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study: risk factors for baseline prevalence and 5-year incidence. Br J Ophthalmol. 2010;94:831-835.

105. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: Morphology of exfoliation syndrome. Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. 2. basım. Savona-Italy: European Glaucoma Society. 2012; 35-42.

106. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Suppl. 1988;184:5-27.

107. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? Prog Retin Eye Res 2003;22:253-275.

108. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Assouti M, Mela EK, Exarchou A, Giannelou I, Gotsis SS, Ziouti N, Vynios DH, Tripathi BJ, Tripathi RC. Changes in HNK-1 epitope and collagen type IX in the aqueous humour of patients with pseudoexfoliation syndrome. Curr Eye Res. 2004;28:5-10.

109. Lamari F, Katsimpris J, Gartaganis S, Karamanos NK. Profiling of the eye aqueous humor in exfoliation syndrome by high-performance liquid chromatographic analysis of hyaluronan and galactosaminoglycans. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1998;709:173-178.

110. Schlotzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GO. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:970-984.

111. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res. 2001;73:765-780.

112. Thygesen J: Ocular clinical findinds in exfoliation syndrome. In Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. 2. basım. Savona-Italy: European Glaucoma Society 2012; 107-114.

113. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed, II. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2009;35:1101-1120.

114. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology 1986;93:803-807.

115. Brooks AM, Gillies WE. Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. Br J Ophthalmol 1983;67:249-254.

116. Naumann GO, Shlötzer-Schrehardt U: Exfoliation keratopathy: corneal endothelial decompensation in exfoliation synrome. In Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 75-79.

117. Schlotzer-Schrehardt UM, Dorfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol. 1993;111:666-674.

118. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. Ophthalmology 2000;107:1111-1124.

119. Schlötzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma--new insights from LOXL1 gene associations. Exp Eye Res. 2009;88:776-785.

120. Puska P: Development of exfoliative glaucoma. In Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 99-102.

121. Tezel G, Tezel TH. The comparative analysis of optic disc damage in exfoliative glaucoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993;71:744-750.

122. Holló G, Konstas AG: Exfoliation syndrome: a systemic disease. In Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 89-95.

123. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? Arch Ophthalmol. 1992;110:1752-1756.

124. Kroemer, G., B. Dallaporta, and M. Resche-Rigon, The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. Annu Rev Physiol. 1998;60:619-42.

125. Carreras MC, Franco MC, Peralta JG, Poderoso JJ. Nitric oxide, complex I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease. Mol Aspects Med. 2004;25(1-2):125-39.

126. Duchen, MR. Contributions of mitochondria to animal physiology: from homeostatic sensor to calcium signalling and cell death. The Journal of physiology, 1999;516(1):1-17.

127. Nucci C, Di Pierro D, Varesi C, Ciuffoletti E, Russo R, Gentile R, Cedrone C, Pinazo Duran MD, Coletta M, Mancino R. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma.Mol Vis. 2013;19:1841-6.

128. Padgaonkar V, Giblin FJ, Leverenz V, Lin LR, Reddy VN. Studies of H_2O_2-induced effects on cultured bovine trabecular meshwork cells. J Glaucoma 1994;3:123.

129. Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms. Genes Dev. 1999;13(19):2570-80.

130. Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, Manis JP, Gu Y, Patel P, Bronson R, Appella E, Alt FW, Chua KF. .Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (*SIRT1*) deficient mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003;100(19):10794-10799.

131. Brooks, CL,Gu W. Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for p53 regulation. Curr Opin Cell Biol. 2003;15(2):164-71.

132. Lamb R, Goldstein B. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. Int J Clin Pract. 2008 Jul;62(7):1087-95.

133. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. World J Diabetes. 2014;5(5):697-710.

134. Sacca, SC, Centofanti M, Izzotti A, New proteins as vascular biomarkers in primary open angle glaucomatous aqueous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(7):4242-4253.

135. Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Hollo G, Katsimbris IE, Georgiadis N, Ritch R. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br J Ophthalmol. 2003;87(3):353-6

136. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou AM, Mela EK, Lamari F, Karamanos NK. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79(6):572-5.

137. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-β1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res. 2001;73(6):765-80.

138. Yang X. Up-regulation of sirtuins in the glaucomatous human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(13):2398-2398.

139. Viña J, Sastre J, Pallardó FV, Gambini J, Borrás C. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders. Protective effect of estrogens. Free Radic Res. 2006;40(12):1359-65.

140. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. Annu Rev Biochem. 2006;75:435-65.

141. Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. Nature. 2000;403(6771):795-800.

142. Anekonda, TS, Adamus G. Resveratrol prevents antibody-induced apoptotic death of retinal cells through upregulation of *SIRT 1* and Ku70. BMC Res Notes. 2008,;1:122.

143. Cao L, Liu C, Wang F, Wang H. *SIRT 1* negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF-κB pathway. Braz J Med Biol Res. 2013;46(8):659-69.

144. Chen Lf, Fischle W, Verdin E, Greene WC. Duration of nuclear NF-κB action regulated by reversible acetylation. Science. 2001;293(5535):1653-7.

145. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW. Modulation of NF-κB-dependent transcription and cell survival by the *SIRT 1* deacetylase. EMBO J. 2004;23(12):2369-80.

146. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME. Stress-dependent regulation of *FOXO* transcription factors by the *SIRT 1* deacetylase. Science. 2004;303(5666):2011-5.

147. Giannakou ME, Partridge L. The interaction between *FOXO* and *SIRT 1*: tipping the balance towards survival. Trends Cell Biol. 2004 Aug;14(8):408-12.

148. Furukawa A, Tada-Oikawa S, Kawanishi S, Oikawa S. H_2O_2 accelerates cellular senescence by accumulation of acetylated p53 via decrease in the function of *SIRT 1* by NAD+ depletion. Cell Physiol Biochem. 2007;20(1-4):45-54.

149. Lin TJ, Peng CH, Chiou SH, Liu JH, Lin-Chung-Woung, Tsai CY, Chuang JH, Chen SJ. Severity of lens opacity, age, and correlation of the level of silent information regulator T1 expression in age-related cataract. J Cataract Refract Surg. 2011 ;37(7):1270-4.

150. Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, Kubota M, Yuki K, Sasaki M, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. Am J Pathol. 2010 Oct;177(4):1725-31.

151. Peng CH, Chang YL, Kao CL, Tseng LM, Wu CC, Chen YC, Tsai CY, Woung LC, Liu JH, Chiou SH, Chen SJ. *SIRT 1*—a sensor for monitoring self-renewal and aging process in retinal stem cells. Sensors (Basel). 2010;10(6):6172-94.

152. Lehmann OJ, Sowden JC, Carlsson P, Jordan T, Bhattacharya SS. Fox's in development and disease. Trends Genet. 2003;19(6):339-44.

153. Nakamura N, Ramaswamy S, Vazquez F, Signoretti S, Loda M, Sellers WR. Forkhead transcription factors are critical effectors of cell death and cell cycle arrest downstream of PTEN. Mol Cell Biol. 2000;20(23):8969-82.

154. Tang TT, Dowbenko D, Jackson A, Toney L, Lewin DA, Dent AL, Lasky LA. The forkhead transcription factor AFX activates apoptosis by induction of the BCL-6 transcriptional repressor. J Biol Chem. 2002;277(16):14255-65.

155. Dijkers PF, Medema RH, Pals C, Banerji L, Thomas NS, Lam EW, Burgering BM, Raaijmakers JA, Lammers JW, Koenderman L, Coffer PJ. Forkhead transcription factor FKHR-L1 modulates cytokine-dependent transcriptional regulation of p27KIP1. Mol Cell Biol. 2000;20(24):9138-48.

156. Birkenkamp, KU, Coffer PJ. Regulation of cell survival and proliferation by the *FOXO* (forkhead box, class O) subfamily of forkhead transcription factors. Biochem. Soc. Trans. 2003;31:292–297.

157. Van Der Heide LP, Hoekman MF, Smidt MP. The ins and outs of *FOXO* shuttling: mechanisms of *FOXO* translocation and transcriptional regulation. Biochem J. 2004;380(2):297-309.

158. Kenneth Maiese. Forkhead Transcription Factors: Formulating a *FOXO* Target for Cognitive Loss. Curr Neurovasc Res. 2017 ; 14(4): 415–420.

159. Porter K, Hirt J, Stamer WD, Liton PB. Autophagic dysregulation in glaucomatous trabecular meshwork cells. Biochim. Biophys. Acta. 2015;1852: 379-385.

160. Pulliero A, Seydel A, Camoirano A, Saccà SC, Sandri M, Izzotti A. Oxidative damage and autophagy in the human trabecular meshwork as related withageing. PLoS One. 2014;9(6):e98106.

161. Nirmala H, Yasuhiro M, Jun N, Jihye P, Ronald AP, Junichi S. Deacetylation of *FOXO* by *SIRT 1* plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes. Circ Res. 2010 December 10; 107(12): 1470–1482.

162. Van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smits LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM. *FOXO 4* is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2SIRT1. J Biol Chem. 2004;279(28):28873-9.

163. Chomczynski P, Sacchi N. Single Step Method of RNA Isolation by Acid Guanidinium Thiocyanate-Phenol-Chloroform Extraction. Anal. Biochem. 1987;162:156-159.

164. Kim YS, Choi MY, Lee DH, Jeon BT, Roh GS, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. Decreased interaction between *FOXO 3a* and Akt correlates with seizure-induced neuronal death.Epilepsy Res. 2014 Mar;108(3):367-78.

165. Park SH, Kim JH, Kim YH, Park CK. Expression of neuronal nitric oxide synthase in the retina of a rat model of chronic glaucoma.Vision Res. 2007;(21):2732-40.

166. Danias J, Shen F, Kavalarakis M, Chen B, Goldblum D, Lee K, Zamora MF, Su Y, Brodie SE, Podos SM, Mittag T. Characterization of retinal damage in the episcleral vein cauterization rat glaucoma model.Exp Eye Res. 2006;82(2):219-28.

167. Zhao J, Wang S, Zhong W, Yang B, Sun L, Zheng Y. Oxidative stress in the trabecular meshwork (Review).Int J Mol Med. 2016;38(4):995-1002.

168. De La Paz MA, Epstein DL. Effect of age on superoxide dismutase activity of human trabecular meshwork.Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996 Aug;37(9):1849-53.

169. Yu AL, Fuchshofer R, Kampik A, Welge-Lüssen U. Effects of oxidative stress in trabecular meshwork cells are reduced by prostaglandin analogues. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Nov;49(11):4872-80. doi: 10.1167/iovs.07-0984.

170. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(12):e0166915.

171. Esther L. Ashworth B, Tze'Yo Toh, Rajaraman E, Alex WH, Anthony LC. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients. Mol Vis. 2015; 21: 1162–1172.

172. Alessandra P, Anke S, Anna C, Sergio CS, Marco S, Alberto I.Oxidative Damage and Autophagy in the Human Trabecular Meshwork as Related with Ageing. PLoS One. 2014; 9(6): e98106.

173. Khaled KA, Ana MG, Essam AO, José ML, Vicente MC, Saleh AA. Mitochondrial DNA lineages of African origin confer susceptibility to primary open-angle glaucoma in Saudi patients. Mol Vis. 2011; 17: 1468–1472.

174. Li G, Luna C, Liton PB, Navarro I, Epstein DL, Gonzalez P. Sustained stress response after oxidative stress in trabecular meshwork cells. Mol Vis. 2007;13:2282–2288.

175. Hideki M,Christopher JM, James DB, Yoshiaki K,Paul R. Altered Stability of mRNAs Associated with Glaucoma Progression in Human Trabecular Meshwork Cells Following Oxidative Stress. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53(4): 1734–1741.

176. Aboobakar IF, Allingham RR.Genetics of Exfoliation Syndrome and Glaucoma. Int Ophthalmol Clin. 2014 Fall;54(4):43-56.

177. He Y, Leung KW, Zhang YH, Duan S, Zhong XF, Jiang RZ, Peng Z, Tombran-Tink J, Ge J. Mitochondrial complex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients: protection by antioxidants. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(4):1447-58.

178. Zenkel M, Kruse FE, Junemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:1982-1990.

179. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory Cytokines Are Involved in the Initiation of the Abnormal Matrix Process in Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma. Am J Pathol. 2010 Jun;176(6):2868-79.

180. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(12):2435-46.

181. Simavli H, Tosun M, Bucak YY, Erdurmus M, Ocak Z, Onder HI, Acar M. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Serum and aqueous xanthine oxidase levels,

and mRNA expression in anterior lens epithelial cells in pseudoexfoliation. 2015 Jul;253(7):1161-7. doi: 10.1007/s00417-015-3043-x. Epub 2015 May 10.

182. Dursun F, Vural Ozec A, Aydin H, Topalkara A, Dursun A, Toker MI, Erdogan H, Arici MK. Total oxidative stress, paraoxonase and arylesterase levels at patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma.Int J Ophthalmol. 2015;8(5):985-90.

183. Zenkel M, Krysta A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(11):8488-95.

184. Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Oct;46(10):3742-52.

185. Ren PL, Fan XJ, Yang XL, Liu MJ, Liu J, Huang JJ. *SIRT 1* promote GTM cell DSBs repair and resist cellular senescence. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014;45(4):572-7.

186. Martus P, Stroux A, Budde WM, Mardin CY, Korth M, Jonas JB. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2005; 139: 999-1009.

187. Tielsch JM, Sommer A, Katz, et al. Racial variation in the prevalence of primary open angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. JAMA 1991; 266: 369–74.

188. Yalvaç I. Primer açık açılı glokom tanısı. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Glokom özel Sayısı (editör: Andaç K), cilt 13, sayı 1. s: 16-28, Mart 2004.

189. International Council of Ophthalmology | Glokom Tanı ve Tedavi Rehberi 2016, Sayfa 8.