

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE HASTANESİ
1.GÖZ KLİNİĞİ
Şef: Op. Dr. Gülcan KURAL

**FARKLI GLOKOM TİPLERİNDE
TRABEKÜLÜM DOKUSUNUN
ELEKTRON MİKROSKOBİK GÖRÜNÜMÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Delil ÖZCAN

ANKARA 1997

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Sayın Gülcan KURAL'a, değerli hocalarım Uzm Dr.Yıldız İnan'a, Uzm. Dr. İzzet CAN 'a, Uzm. Dr. Feyza ÖNDER'e, Uzm. Dr. Eser GÜLTEN'e, Uzm.Dr. Sedef KUTLUK'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımı destekleyen ve eğitimime büyük katkıları olan,tezimi hazırlamamda destek veren, öneri ve yardımlarını aktaran, çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım sayın Dr.Gülcan KURAL'a ve Dr.Mustafa Fevzi Sargon'a ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte uyum içinde çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşire, sekreter ve personellere teşekkür ederim.

Dr. Delil ÖZCAN
ANKARA, 1997

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER

1. Dışa Akım Sisteminin Anatomi ve Histolojisi
Yaşlanmayla Oluşan Yapısal Değişimler
2. Açı Yapılarının İnceleme Teknikleri
3. Glokom ve Açının Durumuna Göre Sınıflandırılması
4. Glokomda Açının Dışındaki Değişiklikler
5. Elektron Mikroskopisi Yaptığımız Glokom Tiplerinin Epidemiyolojileri ve Mekanizmaları
6. Dışa Akım Sisteminin Glokom Tedavisi Yönünden Önemi

GEREÇ VE YÖNTEM

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

ÖZET

KAYNAKLAR

GİRİŞ VE AMAÇ

Geri dönüşü olmayan görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olan glokom, çağımızın büyük sağlık problemlerinden birini teşkil etmektedir. Etyopatogenezinden tedavisine kadar hala pek çok konuda bilgimiz yeterli gelmemektedir. Glokom aslında bir hastalık değil, hastalıklar grubunun genel adıdır. Gözün tolere edemeyeceği yükseklikte bir göz içi basıncının optik sinir, görme alanı ve görme keskinliğinde meydana getirdiği zararı tanımlamak için kullanılır. Fakat glokomun etkileri bundan ibaret kalmamakta, trabeküler doku, Schlemm kanalı, kornea, uvea ve lens gibi ön segment elemanlarında da patolojik değişiklikler meydana gelmektedir.

Glokom yaşa, sebebe, evresine ve açının durumuna göre sınıflandırılabilir, fakat bunlardan klasik olanı ve halen en çok kullanılanı açının durumuna göre olan sınıflandırmadır. Yani glokomlar ya iridokorneal açı kapanmaksızın meydana gelirler ya da bu açıyı kapatarak oluşurlar. Açının durumunun bilinmesi glokomun tedavi planının yapılmasında büyük önem taşır.

Günlük pratiğimizde en çok karşılaştığımız açık açılı glokom tipleridir ve bu glokom tiplerinin ortaya çıkışında en çok ilgilenilen konu drenaj kanallarında direncin artmasıdır. Bu nedenle açı yapılarındaki patolojik değişikliklerin değerlendirilmesi bu hastalığın nedenlerine ve ele alınışına en gerçekçi yaklaşımı sağlayacaktır.

İridokorneal açı yapıları hayvan gözlerinde, absolu insan gözleri, enükleasyon materyalleri ve trabekülektomi materyallerinden incelenilmekte ve detaylı inceleme elektron mikroskopuyla yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda glokomlu insan gözlerinden trabekülektomi ile aldığımız doku örneklerini elektron mikroskopunda inceleyerek pigmenter glokom, primer açık açılı glokom, kapsüler glokom, akut açı kapanması glokomu ve kronik açı kapanması glokomu gibi glokom tiplerinde açıda meydana gelen değişiklikleri el aldık ve bulgularımızı değerlendirmeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

1. Dışa Akım Sisteminin Anatomi ve Histolojisi

Normal Aköz Akım Yolları: Aköz dışa akımının %90'ı trabeküler yoldan, %10'u uveoskleral yoldan (suprasilyer aralık, silyer cisim, koroidsklere venleri) olmaktadır. Aköz humör yapımındaki primer mekanizma aktif transporttur, ultrafiltrasyon ve diffüzyon ise göz içi basıncına, kan basıncına, plazma onkotik basıncına bağımlı olan diğer mekanizmalardır.

Primer aköz hümör iris, silyer cisim ve diğer dokularca reabsorbsiyon yoluyla değiştirilebileceği arka kamaraya girer. İkincil aköz hümör arka kamaradan pupilla yoluyla ön kamaraya girer. Ön kamaraya gelen aköz hümör buradan ön kamara açıklarından iki yol izler. Birincisi (direkt) Schlemm kanalı yoluyla intraskleral ve episkleral venöz pleksusa karışır. İkinci yol (indirekt) silyer cisim yoluyla çıkarılır. Aköz hümör orbitanın bağ dokusu ve sklera içindeki damarlar yoluyla suprakoroidal koroid ve silyer kasların interstisyel yüzleri boyunca akar. Buradan muhtemelen venler yoluyla genel dolaşıma girer. Bu indirekt sivi akımı uveoskleral akım olarak adlandırılır ve intraokuler basınçtan bağımsızdır, diğer organların lenfatik akımına katıldığı sanılmaktadır (1).

Ön kamara sıvısı, ön kamarayı iris damarları ya da stroma yoluyla da terk edebilir. İnsan ve maymunda iris ön yüzü özellikle de endotel tabaka tam değildir. Yapısında çeşitli tipte porlar, çukurcuklar bulunur ki bunlar ön kamara sıvısının serbestçe iris stromasına ve damar duvarlarına penetre olmasını sağlar. Bu da birçok özelliğin kazanılmasına yol açar (2). Ön kamara sıvısının direkt boşalımındaki izlediği yol trabeküler ağ yoludur, bu lamelli ağsal yapının 4 bölümü vardır.

Nonfiltran trabeküler ağ: trabeküler ağ iki parçaya ayrılabilir. En ön parça Schwalbe çizgisine bitişik olarak uzanır. Schlemm kanalıyla hiçbir bağlantısı yoktur. Bu yüzden non filtran trabeküler alan olarak adlandırılır. Bu parça trabeküler ağın 3/5'inden oluşur ve küçük trabeküler hücrelerle örtülüdür. Bu örtü oldukça sıkıdır ve düzenli sıralar veya bantlar boyunca uzanırlar. Bunlar korneanın arka yüzeyindeki keratositlerle bağlantı halindedir. Maymunlarda

yapılan çalışmalar üzerine varılan sonuçlara göre nonfiltran ağ yapının kornea keratositleri tarafından rejenere edildiği sanılmaktadır (3). Ayrıca bu yapının filtran trabekülümün üzerini örtücü etkisi kabul edilmektedir.

Bazı yazarlar nonfiltran trabeküler ağın kaynağını kornea endotelinden aldığına inanmaktadır. Bununla birlikte morfolojik ve histokimyasal olarak bu iki hücre birbirinden farklıdır. Örneğin, kornea endotel hücreleri yüksek miktarlarda karbonik anhidraz içerirken trabeküler hücreler içermezler. İnsan gözünde kornea endotelindeki karbonik anhidraz boyası Schwalbe çizgisi sınırına kadar gelmiştir. Oysa maymunlarında tüm operkulum boyanmıştır. Ayrıca doku kültürü ve deneysel çalışmalar kornea hücrelerinde dejenerasyon ve hücre kaybı olduğunu, nonfiltran trabeküler hücrelerin relatif olarak stabil kaldığını göstermiştir (4).

Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalar ışığında, Svedbergh ve Bill yetişkinde dört farklı bölge tarif etmişlerdir. Birinci bölge korneanın çoğunluğunu içerirken dördüncü bölge trabeküler ağ geçiş alanıdır. İkinci bölge 500-1000 µm eninde kornea endotel hücreleri içerirler ki bunlarda merkezi alanda 2-7 µm uzunluğundaki ortada tek bir silia içerdiği izlenmiştir. Üçüncü bölgede hücreler düzensiz ve siliasızdır. Burada sıklıkla Hassall-Henle siğilleri veya noktaları bulunur, bu noktalar düzensiz bir araya gelmiş kollajen liflerinden oluşur ve salkımlar şeklinde ön kamaraya sarkarlar. Bu kollajen bantlar homojen ve helezon şeklindedir. Posterior korneal endotel hücrelerinin fonksiyonunun önemi açık değildir.

Geçiş bölgesi küçük delikler, kanallar (genellikle içleri hücreler ve sitoplazmik maddelerle dolu) içerir. Bu kanalların sıvı transport yolu ya da rejenerasyon ve yayılım işlerinde kullanılan hücreler içeren bir alan olup olmadığı ise bilinmemektedir. Aköz drenajının düzenlenmesi ve dolayısıyla sabit bir göz içi basıncının korunması için en olası teori, açıdan geçen materyalin değişen viskozitesine dayanan hipotez gibi görünüyor. Açı drenaj yarıkları yeterince darsa, viskozitedeki bir artış, ağın yarıklarından geçen aköz akışını yavaşlatmalı veya neredeyse durdurmalıdır. Trabeküler ağdan geçen materyalin viskozitesinin, örneğin hyaluronidaz gibi enzimler tarafından, geçiş sürecinde depolimerizasyonu nedeniyle değişmesiyle aköz drenajının düzenlenmesi teorisine dair oldukça fazla kanıt bulunmaktadır (5).

Filtran Trabeküler Ağ: Schlemm kanalının iç kısmını örter. Üç farklı morfolojik yapı içerir; kribriform tabaka, kornea-skleral ağ, uveal ağ. Uveal ağın iç yüzünde Pectinate ligament kalıntılarında oluşan artık iris kökünü trabeküler ağ dokusuna bağlar.

Kribriform tabaka (juxta kanaliküler bölge): Schlemm kanalı endotel duvarının iç kısmının trabekülüm ile bitişik parçasının büyük kısmını içerir. Yapısında saf bir ağ yapı, elastik lifler ve fibroblast gibi doku tamamlayıcılar bulunur. Bu hücreler saf ekstraselüler materyal içine gömülürler. Elektron mikroskopunda boş alanlar olarak görülürler. Bu boş alanlar aköz hümörün tercih ettiği yol olarak düşünülebilir (6).

Korneo-Skleral ağ: skleral spurdan korneaya doğru skleral oluşu da doldurarak genişler. Trabeküler ağın esas parçasını yapar. Her lamellanın ortasında kollajen ve elastik lifler içeren öbekler bulunur. Normalde lameller tek katlı bir endotelle sarılı haldedirler ve endotel eskiden “glass membran” denen bir bazal membranla desteklenmiştir.

Uveal ağ dokusu: arkada silier cisim ve iris köküne kadar devam eder. Önde gittikçe incelerken korneo-skleral ağa ya da korneal stromanın iç tabakasına bağlanır. Uveal tabaka radyal olarak dizili düzensiz kenarlı tabakalardan oluşur. Bu düzensiz kenarlar birbiriyle birleşip geniş ağsı yapılar oluşur. Bu düzensiz kenarların aralarında 10-20 µm çaplı yuvarlak ya da oval delikler oluşur. Ağ kalın bazal membranlı bir endotelce örtülüdür. Uveal ağ, merkezinde kollajen ve elastik benzeri lifler içerir. Korneaskleral ağdan daha düzensizdir.

Trabeküler Ağın Hücre Sistemleri

Trabeküler ağda yer alan hücre sistemleri trabeküler hücreler, makrofajlar, kribriform hücreler, Schlemm kanalının endotel hücreleridir.

Trabeküler hücreler glikozaminoglikonlar, ekstrasellüler glikoproteinler ve fibriller materyel üretirler (7). İntertrabeküler ve trabeküler yolların tıkanmasını engelleyecek fagositik özelliğe sahiptirler (8). Eritrosit pigment granülü, bakteri gibi partikülleri fagosite ederler (9). Makrofajlar, trabeküler ağa Schlemm kanalı ya da iris yoluyla gelirler, benzer amaçlıdır (10). Trabeküler hücrelerin içerdiği melanin oranı yaşla birlikte artar. Glokomda trabeküler hücre sayısında azalma fagositozu azaltacağından açıldaki pigmentasyon artar.

Trabeküler hücreler proteoglikan formunda hyalüronan ve glikozaminoglikan sentez ederek trabeküler aralıkların tıkanmasını engeller (11). Fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler glikoproteinler üretirler. Bunlar hücrel bağlantı ve hücre matriks interaksiyonunda rol alırlar. Fibronektin Schlemm kanalının kribriform tabakasında daha fazladır.

Renee ve arkadaşları hem manuel metodları hem de bilgisayar interfaz görüntü analiz sistemini kullanarak iki göz arasında ve bir gözün değişik kadranlarında trabeküler ağ hücre durumunda ve hücre sayısında farklılıklar izlemiştir (12).

Kribriform hücreler Schlemm kanalı endotel katı altında kribriform tabaka ekstraselüler matriksinin içinde rastlantısal olarak dağılmıştır. Bir bazal membrana oturmazlar ama hücrelerin dış yüzleri kanal endoteli ile stoplazmik bağlantılar kurar. Bunlar, ekstraselüler maddelerin yapımı, kribriform tabakasının fibriller yapısı ve bunların dışa açılış kanallarının yapımından sorumlu olabilirler. Kribriform hücrelerin perisit ve adventisyel hücreleri gibi perivasküler hücrelerden köken aldığı ve dolayısıyla göze damarlar yoluyla girdiği düşünülmektedir. Diğer yandan trabeküler hücreler nöral krestten kaynak alırlar.

Schlemm kanalı endotel tabakası tamamen mezodermal bir dokudur (13). Bu hücreler bazal membran materyali sentezlerler ama muhtemelen kribriform tabakada depolanan tabaka materyalini sentezlemezler (14). Endotel iç duvarı porlar, vakuoller, aköz humor, eritrositler ve partiküllerin geçebileceği transselüler mikrokannallar yaparlar (15).

Trabeküler Ekstraselüler Matriks Düzenlenmesi: Fibroblastlar tarafından üretilen elastik lif, amorf maddesi içeren glikozaminoglikan, proteoglikan ve fibronektin hücre ve matriks ilişkisini düzenler. Matriks biyosentez ve dönüşümüyle düzenlenir.

Primer açık açılı glokom ve steroide bağlı glokomda trabeküler ağ ve Schlemm kanalında ekstraselüler matriks artarak aköz akımını engeller (16). Steroidin ekstraselüler matriks sentez ve yıkımında rolleri bulunmuştur. Organ kültüründe deksametazon trabeküler ağda ekstraselüler matrikste azalma, glikozaminoglikan içeriğinde değişiklik ve fibronektinde artışa sebep olur (17).

Aköz hüümördeki askorbik asit, trabeküler hücrelerde ekstraselüler matriks üretiminde ana medyatörlerden biridir. Glikozaminoglikan, fibronektin, laminin ve kollajen sentezinde rol alır (18). Benzer etki metalloproteinazda da gözlenir (19).

Elastin fibrilleri biçimlenirken önce çevredeki mikrofibriller görülür, sonra orta bölüme amorf materyalin yığılmaları izlenir. Mikrofibriller glikoprotein yapıdadır. Proelastin molekülleri yuvarlaktır. Mikrofibriller olgunlaştıkça amorf madde artar. Normal ve glokomatöz gözlerde Schlemmdeki elastik fibrillerdeki elastinde değişiklik izlenmemesine rağmen subendotelyal bölgenin fibrile benzer materyalindeki elastinde farklılık mevcuttur.

Kondroitin sülfat A, B ve C, hyaluronik asit, heparin ve keratosülfat tekrar eden disakkarit ünitelerinin birbirine bağlanması ile meydana gelmiş monopolisakkarit polimerleridir. Bağ dokusu ara maddesinin bir bölümünü oluşturduğunu biliyoruz. Ancak belirli bir kısmı lizozomların içinde yıkılır. Bu katabolik yolda birçok enzim gereklidir. Dermatan sülfat ve heparan sülfat birikimi daha çok mononükleer fagositoz sistemi hücrelerinde, fibroblastlarda ve damar duvarının endotel ve düz kas hücrelerinde görülür. Subendotelyal bölgede heparan sülfat gösterilmiştir, infantlarda heparan sülfat bazal laminanın iç ve dış tarafında dağılmıştır. Yaşlandıkça azalır ve bazal laminanın endotel hücrelerinin yakınında gözlenir. Heparan sülfat bazal membranda, dermatan sülfat, keratan sülfat, kondroitin sülfat ağı esas yapısında, kollajen fibrillerde bulunur. Hyaluronik asit serbest halde sadece Schlemm ve kollektör kanalda bulunduğu bildirilmiştir. Yaşlanma ve glokom nedeniyle hyaluronik asitte azalma izlenir. Proteoglikan beraberindeki kollajen de yaşla azalır.

Tip I ve Tip III kollajen striat fibril kollajenlerini oluşturur. Tip IV kollajen endotel hücre bazal membranını kalınlaştırır. Tip V ve VI striat fibrillerinin arasında ince ağı oluşturur, bazal membrana bağlar (20).

Elastik fibrilleri, santral elastin içeren ince amorf madde ve perifer mikrofibril zarfı içerir. Kollajen gibi elastinde lizil oksidaz enzimi ile katalizlenen zincirler arası enine bağların oluşumuna olanak veren lizin aminoasidi içerir. Böylece yapısal dirençten çok elastik kıvrılmaya olanak verir. Glikozaminoglikan azalması doku hidrasyonunu azaltırken ekstraselüler protein konsantrasyonunu artırır. Mikrofibriller amiloid P ve Sheath (SD) birikmesiyle değişime uğrar (21). Çoğu ekstraselüler matriks spesifik hücre yüzey reseptörleriyle, hücre adezyonunu ve böylece fonksiyonlarını devam ettirir.

Trabeküler Ağ ve Silyer Kas Sistemi Arasındaki Bağlantı: İnsan silyer kasları düz ve fibroblast bantlarla çevrili düz kas liflerinden oluşur. Bu bantlar birbirleriyle birleşip sinsityum şeklinde ağlar yaparken bu yapının dışında longitudinal fibriller, iç kısmında sirküler bantlar bulunur (22). Bu bantlar birbirlerinin üzerinden kayarak dereceli ve sürekli bir kas kontraksiyonu sağlarlar. Longitudinal kas fibrilleri önde incelerken sonlanırken 3 farklı tip tendonu bulunur ki bunlar skleral spur ve trabeküler içine penetre olmuşlardır (22). A tipi tendonları sklera ya da skleral spurun longitudinal liflerinin en dış kısmına tutunurlar. B tipi tendonları trabeküler lamellerle büyük bir bağlantı kurmadan trabeküler ağın içinden geçerler ve geniş, düz lifli kollajen materyalden yapılmışlardır. Bunlar korneal stromanın arka tabakasına sıkıca tutunmuşlardır. Elastik benzeri liflerden yapılmış C tipi tendonları kribri-form tabakanın ve korneo-skleral ağ tabakanın en dışından 90 derecelik açılar yaparak uzanırlar. Bu tendonların bir kısmı birbirlerine elastik benzeri fibrillerle bağlanarak "Kribriiform pleksusu" oluştururlar (23). Bu fibril bantları, pleksusun içinden geçerek Schlemm kanalı endoteline radyal olarak ulaşırlar ve bu sebeple de bağlantı fibrilleri adını alırlar.

Son yıllarda glokomun patogenezinde kollajenin bileşimindeki bozuklukların önemli bir role sahip oldukları ileri sürülmektedir. Bağ dokusu bütün organlarda elastik fibrillerin bulunmasına bağlı olup, dokunun şeklini sürdürmesini sağlar. Pek çok değişik kollajen vardır. Tip IV bazal membranlarda kollajenin kompozisyonunda bulunur. Kollajenin kompozisyonundaki anomaliler sonucu gözde artan basınca karşı direnç azalmakta ve optik diskte çukurlaşma, trabeküler doku gözeneklerinde daralma ve kapanmalar ve dışa akışa karşı artmış direnç gelişmektedir.

Miyotikler, trabeküler ağ çapının artmasına ve skleral spurun arkaya kaymasına neden olur ki bu da trabeküler ağ lamellerinde bariz bir yayılıma sebep olur (22). Ancak yalnızca yayılım miyotik kullanımı takiben oluşan boşalma rahatlığını açıklayamaz. Aköz dışa akımında kribriiform tabaka en çok direncin olduğu bölgedir (24).

Kollektör Kanallar ve Schlemm Kanalı: Schlemm kanalı skleral oluk içinde iyice yerleşmiş sirküler bir kanaldır, ven veya kapiller yapıdan çok lenf damarlarına benzer. Sagittal kesitte çapı 350-500 µm arasındadır. Kanal yapısı ve şekli olarak tek biçimli değildir. Sıklıkla köprüler ve septumlarla bölünmüş kolları bulunur. Ön kısmın lümeni genelde kollaps iken arka kısmı kalın ve geniş bir şekilde trabeküler ağ içinde yer alır ki bu "Sonderman"ın iç kollektör

kanalı" olarak nitelenmiştir. Sonderman kanalının endotel kısmı Schlemm kanalıyla devam eder. Bunlar trabeküler alanda açığa çıkmayıp kanal içindeki divertiküller olarak kalırlar. Bunların fonksiyonu ağır filtrasyon alanını arttırabilmektedir (25).

Koroidal damarlanma göz içi kan hacminin %85-95'ini oluşturur (26). Sistolik kardiyak nabız dalgası koroidal hacmin hızla genişlemesine neden olur. Böylece koroidal nabız atımına neden olur. Koroidal kan hacmindeki artış "aköz hümörün dışarı akışına göre bir sıvı yer değiştirme pompasının pistonu gibi davranır" (27). Gözün kapalı boşluğunda genişleyen koroidal hacim, kardiyak nabızla senkronize olan yaklaşık 3 mm Hg'lik geçici salınımlı GİB değişikliklerine neden olur (28). Benzer şekilde göz kırpma ve göz hareketleri göz yüzeyinde basınç oluşturarak geçici GİB yükselmelerine neden olur. Aközün pulsatil akışı glokomda anormal hale gelir ve pulsatil akışı normale döndüren bazı ilaçlar bunu pulsatil aköz çıkışı artırarak yapar.

Schlemm kanalı tek katlı bir endotelle örtülüdür. İç ve dış duvarının yapıları farklıdır. İç duvar endoteli normalde uzun ve 160 µm uzunluğunda uzantılar içerirler halbuki dış endotel hücrelerinin daha kısa ve daha geniş uzantıları vardır (29).

Dolayısıyla iç duvarda dıştan daha çok hücre bulunur. İç duvar hücreleri birbirlerine makula adherens, zonula okludenslerle yapışırlar (30).

Kanaldaki köprüleri, septumları ve dış duvarı yapan endotel hücrelerinde büyük vakuoller bulunur. İntrasellüler büyük vakuoller hem subendotelyal tabaka hem de kanal kümesiyle bağlantı içindedirler (31). İnsanlarda kanaldaki porların cap1 0.5-1.5 µm arasında değişir ve ağır olduğu tarafta 0.12-0.38 µm arasındadır (32). Ağır olduğu taraftaki porlar diğer taraftakilerinden daha büyüktür.

Shabo ve arkadaşları tarafından dev vakuollerin varlığı invivo olarak postmortem dönemde gösterilmiştir. Bunlar kanalda venler yoluyla yapılan perfüzyonda trabeküler ağır fiksasyonu ile görülmezler (33). Maymun gözünde peroksidaz perfüzyonunun kanal lümenindeki vakuollere geçtiği ama intersellüler alana geçmediği gözlenmiştir (34). Dev vakuollerin sıklığı ön kamara basıncıyla orantılıdır. Düşük intraoküler basınçlarda azalırken artmış intraoküler basınçlarda artmıştır. Böylece dev vakuoller transsellüler mikrokanalların

oluşmasında bir ön faktör oluşturur ki bu kanallardan aköz hümör Schlemm kanalına geçer (35).

İç duvarın tek yönlü bir kapak gibi hareket ederek, kan hücreleri ya da proteinlerin, trabeküler ağa veya ön kamaraya kanal yoluyla geri akmasını engeller. Ani bir parasentez ya da beklenmedik göziçi basınç azalmasında iç duvar endoteli fitiklaşır ve plazma proteinleri ön kamaraya geçebilirler, parasentez sadece dev vakuollerin sayısında bir azalmaya neden olur (36).

Schlemm kanalı dış duvarı normalde 3-6 tabakalı, fibroblast benzeri hücreler içerir ve bunlar doku kültüründe proliferasyona büyük eğilim gösterirler. Çoğalan hücrelerde endoplazmik retikulum, mitokondri ve ribozom bulunur. Bu çeşit hücrelerel reaksiyonlar kribriiform tabakada da görülür.

Son yıllarda plak materyali Schlemm kanalı dış duvarında da bulunmuştur. Bu plak materyali elastik benzeri liflerin kılıfından ve bunların bağlantı fibrillerinden, özellikle de dış duvar altındaki alandan gelişir. İç duvar plak materyaliyle dış duvar plak materyali miktarları arasında doğru orantı olduğundan iç ve dış duvar reaksiyonları aynı sebepten dolayı olmaktadır diyebiliriz (37).

Schlemm kanalının dış duvarından 25-35 kollektör kanal vasküler sisteme bağlanırlar. Bunların göz çevresindeki dağılımları farklıdır. İki çeşit kollektör kanal ayırt edilebilir.

I. Direkt kanallar, sklera içi duvarlarda anastomoz yapmadan episkleral venöz pleksusa açılırlar.

II. İndirekt kanallar, kanaldan kısa mesafe uzaklıkta bulunan intraskleral kapiller ağlara bağlanırlar.

Schlemm kanalının dış duvarındaki kollektör kanalları, iç duvardaki tercih edilen akım yollarına uyuyor gibi gözükmektedir. Bağ doku septaları sıklıkla obliktir. Bunlar akımın kolaylaşmasının sigortalarıdır.

Dışa Akım Sisteminde Yaşlanmayla Oluşan Yapısal Değişimler

Yaşla birlikte trabeküler ağın korneaskleral ve uvea bölgesinde devamlı hücresel azalma olur (38). Ekstraselüler materyalin band, plak ve demet oluşturacak şekilde artması ana değişikliktir (39). Erken dönemde üç değişik plak oluşur. Tip I plaklar kısmen düşük elektron dansitelidir ve iç duvar endotelinin hemen altında yer alır. Bu plaklar bazal membran materyali artıklarıdır. Normalde postnatal dönemde kaybolur (40). Tip III plaklar yüksek elektron dansitesindedir ve elastik benzeri fibrillerin çaprazlanmasıyla oluşur. Tip II plaklar bu bölgedeki en önemli yapılardır. Elastik benzeri fibrillerin hemen yakınında olabildikleri gibi kribriform pleksusa komşu izole plaksı yapılar halinde görülebilir (41). Kesitlerde bu yapıların gerçek plak olmadığı ancak elastik benzeri fibrillerin uzantısı ve kalınlaşmaları olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla bu fibrillerle bağlantıları kopmuştur ve geniş kılıf tabakalar oluşturmuşlardır. Bu plaklar sıklıkla bağlantı fibrilleri arasında yerleşirler.

Enzimatik işlemler uygulanacaksa bu plaklar kaybolur ve bağlantı fibrilleri tekrar ortaya çıkar. Kribriform tabaka içinde SD plak materyal birikimi yaşla birlikte artar, bu birikintiler sıklıkla hyaluronidaza hassas maddeler kondroitin sülfat ve bazı dermatan sülfat materyalleri içerir. Bu tipte ekstraselüler materyal birikimi schlemm kanalı dış duvarında ve silier kas demetlerinin uçlarında da görülür (42). Yaşla birlikte birikim artar. İç duvar endotelinde bulunan vakuol ve porların sayısı zamanla azalır. İç duvar endoteli altındaki amorf plak materyali azalır, SD plak materyali artar (43). Göz içi basınç artan birikimle beraber aynı oranda yükselmez. Bunun nedeni yaşla birlikte aköz yapımındaki azalma olabilir (44). Trabeküler ağın kollajen fibrilleri oldukça stabil seyredir. Yaşla birlikte skleradaki kollajen fibril çapları artar. Fakat korneaskleral ve kribriform ağdaki fibril çapları yaşla birlikte değişmez. Tıpkı korneal fibriller gibi ince kalırlar. Üveal ağ tabakası ve korneaskleral kanalların en içteki kısımlarda kollajen materyali hafif kalınlaşır. Aköz hümörün konnektif doku elemanlarını dağıttığı düşünülmektedir. Yaşla birlikte görülen trabeküler değişikliklerin çoğunun hücre kaybından dolayı olduğu görülmüştür. En sık karşılaşılan tablo hücre kaybı olmuş trabeküler kollajenin atipik kollajen fibrillerine dönüşmesi, şişmesi ve bazal membranın lameller hale gelmesi en son olarak da büyük miktarda lattis kollajen üretimidir (45).

2. Açı Yapılarını İnceleme Teknikleri

Gonioskopi: Amacı anormal açı yapılarını belirlemek ve kamara açısının genişliğini saptamak olan gonioskopi glokomda muayenenin önemli bir aşamasıdır. Sadece tanı koymak için değil periodik aralıklarla tekrarlanıp sekonder değişikliklerin saptanması, argon laser trabeküloplasti (ALT) ve gonyotomi gibi işlemler için de gereklidir.

1. Direkt Gonioskopi: 50 dioptrilik konkav Koeppelens ile veya Shwan-Jacop lensi ile yapılır. Trabeküler ağ ve çevre dokuların doğal görünümünü verir. İnceleyen kendi hareketleri ile irisin konveksliğini ve açının kapalılığını görür. Infantil glokomda gonyotomide ve gonyosineşioliziste kullanılır (46).

2. İndirekt Gonioskopi: Kontakt lense yerleştirilmiş aynalarla açı indirekt olarak gözlenir. Zeiss ve Goldmann lensleri slitlamp incelemeyi sağlar. Çoğunlukla indirekt gonyoskopi de Goldmann tercih edilir. Kapalı açı varlığında ise Zeiss kullanılır. Goldmann gonyolens ile inceleme kornea ile lens arasına yerleştirilen visköz sıvı aracılığıyla yapılır. Korneada bir emme ortaya çıkar. Bu da oftalmoloğa açığı incelemeye kolaylık sağlar. Zeiss'te bu avantaj yoktur. Bu emme, lazer trabeküloplasti esnasında spotların tam trabeküluma düşmesini sağlar (47).

Açı Yapılarının Tanınması

Schwalbe Hattı: En öndeki yapıdır. Desement membranı sonlanışı ve trabekülümün ön sınırına uygundur. Bazı gözlerde belirsizdir. Bazılarında da ön kamaraya çıkıntı şeklinde çok barizdir (Posterior embriotokson).

Ön Trabeküler Ağ: Schwalbe hattına çok yakın olan kısım beyazdır ve fonksiyonel olmadığı düşünülür.

Arka Fonksiyonel Kısım; Gri, mavi translusendir. ALT'da bu iki trabekülüm arasına atış yapılır.

Trabeküler Pigmentasyon: Puberteden önce normal gözde çok nadirdir. Alt kısımda daha belirgindir. Artan pigmentasyonun sebepleri travma, akut açı kapanması glokom atağı sonrası, üveit, psödoeksfolyasyon, diabetes mellitus, ota nevisü.

Schlem Kanalı: Bazen trabeküler pigmentsiz gözlerde alt trabekülümde koyu bir hat olarak tanımlanabilir. Episkleral venöz basınç artışında Schlem kanalındaki kan görülebilir.

Skleral Mahmuz: Silyer cismin longitudinal kasının yapışma yeridir. Trabekülümün hemen arkasında dar beyazımsı bant halinde görülür.

Silyer Cisim: Mat kahve gri bir bant halinde irisin yapışma pozisyonuna bağlı olarak bazen skleral mahmuz düzeyinde görülür. Miyoplarda geniş, hipermetroplarda ise dardır.

Açı Resesyonu: İrisin silyer cisme insersiyonuna bağlıdır.

İris prosesleri: 1/3 gözde görülür. Yaşla genişlikleri artar, düzenleri bozulur.

Kan damarları: Radyal paterndedirler, patolojik olarak neovasküler glokom, Fuch's üveit sendromu, kronik anterior üveitte izlenebilir.

Açı geniş ise basit inspeksiyonla görülebilir. Darsa indentasyon gonyoskopisi gibi ilave teknikler kullanılır.

Açı Derinliğinin Değerlendirilmesi

Shaffer Sistemi: Sistem her açı ile birlikteki anatomik tanımlama, dereceli açı genişliği ve beraberindeki klinik değerlendirmeye sıfırdan dörde kadar numerik derece verir.

Evre 0 (0): İridokorneal temasla kapanmış açıdır.

Evre 1(10): Sadece Schwalbe, biraz da trabekulumun tepesinin görüldüğü çok dar açıdır. Kapanma riski yüksektir.

Evre 2 (20): Sadece trabekulum gözlenir. Orta derecede dar açıdır. Açının kapanması mümkün fakat nadirdir.

Evre 3 (30): Skleral mahmuza kadarki elemanlar gözlenir. Açık açıdır.

Evre 4 (40): Korpus siliareye kadar tüm açı elemanları kolaylıkla görülür. Bu açının kapanma olasılığı yoktur. Yüksek miyopi ve afaki için karakteristik geniş açıdır.

Açı apozisyonel ya da sineşiyel olabilir, ayırmak için Zeiss gonyolensi ile indentasyon gonyoskopisi yapılır (48).

Schei Sistemi: Derecelendirmesi shaffer sistemindekinin tersidir. Açı Evre 4'de kapalıdır, Evre 1'de açıktır (49).

Von Herick Tekniği: Ön kamaranın slit görünüşüyle açı derinliği değerlendirilebilir. İnce slit korneaya, ön kamaraya, temporal limbuda dik olarak fokuslanır. 60 'lik açılarla optik kesit alınır. İrisin korneal endotele teması varsa açı kapalıdır.

Evre I-Periferik kornea derinliği 1/4 korneal kalınlıktan daha azdır.

Evre II-Açı derinliği 1/4 korneal kalınlık kadardır.

Evre III-Açı derinliği 1/2 korneal kalınlık kadardır.

Evre IV-Açı derinliği korneal kalınlıkta veya büyüktür.

Korneal ödem, guttata, skar olduğunda kullanışlı yöntemdir. Derin ön kamaralı gözlerde, açı resesyonu, inflamatuvar sineşi, rubeozis, anormal pigment, tümör, hayalet hücreli glokom da anlamlı değildir (50).

Spaeth sistemi: Shafferin açı derecelendirmesinin yanı sıra periferik açının şekilsel özelliklerini ve iris insersiyonunu kapsayan sınıflandırma yapmıştır. Konkav periferimsi q ile, düzenli düz irisi r ile, konveks iris s ile göstermiştir. S konfigürasyonu iris dokusunu fonksiyonel trabeküler ağa yaklaştırdığından açı kapanması riski artar.

İris insersiyonu trabeküler ağın önündeysen A, Schwalbenin hemen arkasındaysa B, skleral mahmuzdaysa C, Aoa siliyer cismin görülebilir yüzüyle D, açı aşırı derecede derinse E olarak tanımlamıştır (51).

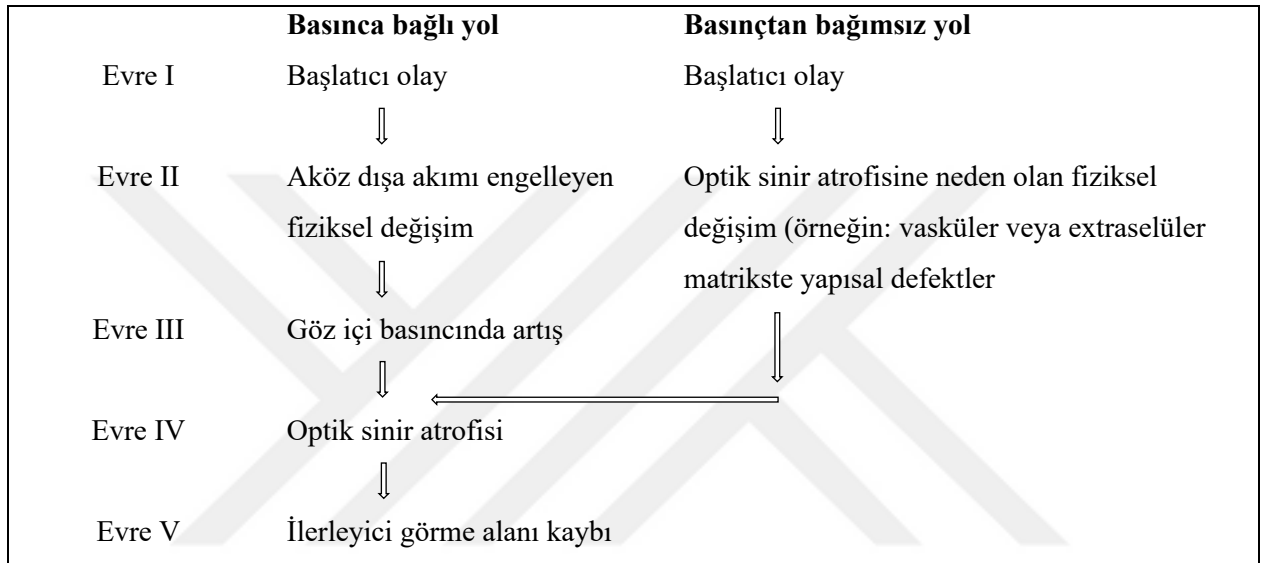
3. Glokom ve Açının Durumuna Göre Sınıflandırılması

Tarihçe: Daha önceleri glokom terimini körlük ve kör bakan gözler için kullanırlardı. Bu terim muhtemelen absölu glokomların tanımında kullanılıyordu. Glokom kataraktan ayırt edilmemiş olup, her iki hastalığın lenste olduğunu ve sonra da görmeyi bozduğunu ileri sürmüşlerdi. Celcus ve Galen kataraktla glokom arasındaki farkı nisbeten tanımlayabildiler. Bu yazarlara göre, katarakta beyazlık pupilla gerisinde olup hasta ışığı hissediyor ancak glokomda mavi-yeşil renk ön planda olup hasta ışığı hissetmiyordu.

Sams-ad-Din (1348)'de "göz migreni veya pupilla ağrısı" diye tanımlamış; gözde ağrı, yarım baş ağrısı, halsizlik ve kataraktla kendini gösteren klinik bir tablo olarak ortaya atılmıştır.

Gözdeki sertliğin körlüğe neden olduğunu ilk kez 16622 yılında Bannister bildirmiştir. Artmış göz içi basıncıyla karakterize ayrı bir hastalık olarak 1818 yılından sonra Avrupa'da kabul görmüştür. Glokom terimi ilk kez Guthrie tarafından 1823 yılında kullanılmış, oftalmoskopun kullanıma girmesiyle Jacobian (1853), Jaeger (1854) ve Von Graefe (1854) glokomdaki optik sinir başı çukurlaşmasını tarif etmişlerdir. Sinir lifi defektleri ilk kez Landesberg (1869) tarafından, daha sonra Bjerrium (1889) tarafından bildirilmiştir (52, 53).

*Tanım:*Glokom geriye dönüşsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Klasik olarak glokom;göz içi basıncının optik sinir başının normal fonksiyon görmesini engelleyecek düzeyde yüksek olması şeklinde tanımlanmasına karşın göz içi basıncı yüksek olmaksızın, tipik glokomatöz optik atrofi ve ilerleyici görme alanı kaybı olan olguların bildirilmesiyle bu tanımlama yetersiz kalmıştır. Bu nedenle glokomun çeşitli klinik formlarla karakterize, birçok evrede gerçekleşen heterojen bir hastalık grubu olduğu kabul edilmektedir (52, 54).



Tablo 1: Glokom mekanizması (52).

Basınca bağlı yolda; sistemik ya da lokal faktörler sonucu aközün dışı akım yollarında yapısal bir anomali oluşmakta ve aköz drenajı bloke olup göz içi basıncı artmaktadır. Basıncıdan bağımsız yolda ise optik sinir başındaki vasküler ya da yapısal anomalilerin optik sinirle glokomatöz değişimlere neden olduğu düşünülmektedir.

Glokomun sınıflandırılması genel olarak, evre 1'deki başlatıcı olayın niteliğine (etyolojik sınıflandırma) ve evre 2'deki aköz drenajının gerçekleştiği ön kamara açısındaki patolojik değişiklikler (mekanik sınıflandırma) göz önüne alınarak yapılmaktadır.

Etyolojik sınıflandırmada evre 1'deki başlatıcı olay saptanmışsa sekonder, saptanamıyorsa primer glokom olarak kabul edilir. Ön kamara açısındaki gelişimsel anomaliler sonucu gelişen glokomlar gelişimsel glokom olarak tanımlanır (54).

Ön kamara açısının periferik iris-kornea ilişkisi nedeniyle açık ya da kapalı olması mekanik sınıflandırmanın temelini oluşturmaktadır. Açık açılı glokomda dış akım kanallarında direnç artmakta, kapalı açılı glokomda ise trabeküler ağ periferik iris ile kapatılmaktadır.

Göz İçi Basıncı Etkileyen Faktörler

Yaş: 40 yaş üzerinde ortalama GİB artar (55).

Cins: Kadınlarda özellikle menapozda daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür.

Heredite: Ailesinde glokom olanlarda GİB yüksekliğine daha sık rastlanır (56).

Miyopi: Neden mi sonuç mu tartışması sürmektedir (57).

Günlük Değişimler: Sabah-akşam farklılıkları normalde 4 mmHg iken glokomlularda 10 mmHg'yi geçer, sabah daha fazladır.

Pozisyon: Sırtüstü yatış GİB'i yükseltir (glokomda, özellikle normal tansiyonlu glokomda ve sistemik hipertansiyonda daha belirgin). Öne eğilme GİB'i artırır.

Egzersiz: Yoğun egzersiz göziçi basıncını düşürür. Nedeni bilinmemektedir. İkinma, valsava manevrası veya elektroşok GİB'i yükseltir. Çünkü episkleral venöz basınç artar.

Kapak Hareketleri: Göz kırpması GİB'i 10 mmHg'ya artırabilir.

ACTH, Steroidler, GH, Entübasyon, PCO₂, LSD, sigara, kafein GİB'i artırır. Progesteron, östrojen HCG, relaksin, triklor etilen ve ketamin dışındaki anestezikler, alkol, eroin, marihuana GİB'i yükseltir. Süksinilkolin gibi depolarizan kas gevşeticileri ekstraoküler kas kontraksiyonu ve vazodilatasyon ile GİB'te ani bir artış yaparlar. Bu artış kas içine verilince azalır (52).

Glokomun açının durumuna göre sınıflaması Tablo 2'de özetlenmiştir.

| | |
|--|---|
| I-Açık açılı glokom mekanizması | d) Tirotrofik egzoftalmi |
| A. Pretrabeküler | e) Superior vena kava obstrüksiyonu |
| 1-Fibrovasküler membran (neovasküler glokom) | f) Mediastinal tumor |
| 2-Descemet benzeri membranla endotelial tabaka | g) Sturge-Weber sendroma |
| a) İridokorneal endotelial sendrom | h) Familial episkleral venoz basınç artması |
| b) Posterior polimorf distrofi | II-Açı kapanması glokom mekanizması |
| c) Penetran ve nonpenetran travma | A. Anterior kuvvet (çekme mekanizması) |
| 3-Epitelyal downgrowth | 1-Membran kontraktürü |
| 4-Fibröz ingrowth | a) Neovasküler glokom |
| 5-Inflamatuar membran | b) İridokorneal endotelial sendrom |
| a) Fuch's heterokromik iridosiklit | c) Posterior polimorf distrofi |
| b) Lüetik intertisyel keratit | d) Penetran ve nonpenetran travma |
| B. Trabeküler | 2-Inflamatuar presipitat kontraktürü |
| 1-İdyopatik | B. Posterior kuvvet (itme mekanizması) |
| a) Kronik açık açılı glokom | 1-Pupiller blok |
| b) Steroide bağlı glokom | a) Pupiller blok glokomu |
| 2-Trabeküler ağın tıkanması | b) Lense bağlı mekanizmalar |
| a) Kan hücreleri | 1-Entümesan lens |
| 1-Hemorajik glokom | 2-Sublükse lens |
| 2-Hayalet hücreli glokom | 3-Mobil lens sendromu |
| b) Makrofağ | c) Posterior sineşi |
| 1-Hemolitik glokom | 1-Afaklarda iris vitreus bloku |
| 2-Fakolitik glokom | 2-Psödo fak |
| 3-Melanomalitik glokom | 3-Üveit |
| c) Neoplastik hücreler | 2-Pupiller bloksuz |
| 1-Malign tümör | a) Plato iris sendromu |
| 2-Nörofibromatoz | b) Silyer blok glokomu (malign) |
| 3-Ota nevisü | c) Lense bağlı mekanizmalar |
| 4-Jüvenil ksantogranuloma | 1-Entümesan lens |
| d) Pigment partikülleri | 2-Sublukse lens |
| 1-Pigmenter glokom | 3-Mobil lens sendromu |
| 2-Eksfoliyasyon sendromu (glokom kapsülare) | d) Lens ekstraksiyonunu takiben |
| 3-Üveit | e) Skleral buckling cerrahisini takiben |
| 4-Malign melanoma | f) Panretinal fotokoagülasyonu takiben |
| e) Protein | g) Santral retinal ven oklüzyonu |
| 1-Üveit | h) Göziçi tümörler |
| 2-Lense bağlı glokom | 1-Malign melanom |
| f) Viskoelastik ajanlar | 2-Retinablastom |
| g) Alfa kimotripsine bağlı glokom | i) İris ve silyer cismin kistleri |
| h) Vitreus | j) Retrolentiküler doku kontraktürü |
| 3. Trabeküler ağdaki değişiklikler | 1-Prematür retinopatisi |
| a) Ödem | 2-Persistan hiperplastik primer vitreus |
| 1-Uveit (trabekülit) | III. Ön kamara açısının gelişimsel anomalileri |

| | |
|--|--|
| 2-Sklerit ve episklerit | A. Anteriör üveanın yüksek insersiyonu |
| 3-Alkali yanıkları | 1-Konjenital glokom |
| b) Travma (açı resesyonu) | 2-Juvenil glokom |
| c) Göz içi yabancı cisim (hemosiderozis, şalkozis) | 3-Diğer gelişimsel anomalilerle birlikte görülen glokom |
| C. Post Trabeküler | B. Trabeküler ağ ve Schlemm kanalının yetersiz gelişimi |
| 1- Schlemm kanalının obstruksiyonu | 1-Aksenfeld-Rieger sendromu |
| a) Kanal kollapsı | 2-Peters anomalisi |
| b) Kanal tıkanması | 3- Diğer gelişimsel anomalilerle birlikte görülen glokom |
| 2-Episkleral venöz basıncın artması | C. İridokorneal adezyon |
| a) Karatiko-kavernöz fistül | 1-Geniş bantlar Aksenfeld-Rieger sendromu) |
| b) Kavernöz sinüs trombozu | 2-Aniridi |
| c) Retrobulber tümör | |

Tablo 2: İridokorneal Açının Durumuna Göre Glokom Sınıflandırılması (52)

4. Glokomda Açı Dışındaki Değişiklikler

Optik Sinir Değişiklikleri

Glokomda optik sinir başının çukurlaşması en sabit bulgu olup ilk kez Müller tarafından tarif edilmiştir. Akson çapı 0.3-2 µm olan ortalama 1,2 milyon sinir lifi tarafından oluşturulan bu sinirde sinir lifleri astrositler ile sarılarak demetler halinde seyrederek (58). Bu glial hücreler nöral iletim için gerekli iyonik konsantrasyonu sağlarlar. Glokomda optik sinir başında en erken değişikliklerin lamina kribrozada başladığı gösterilmiştir.

Ön Optik Sinirin Kan ile Beslenmesi:

Glokom ve ilgili bozukluklarda optik sinirin ön kısmı zarar görür. Optik sinirin bu bölümünde meydana gelen vasküler bozuklukların glokomdaki görme alanı defektleri ve optik disk değişikliklerinin ana nedeni olabileceği kuvvetle olasıdır. En azından glokomdaki optik sinir değişimlerinin iyice anlaşılması için ön optik sinirdeki invivo kan akımı ve kan dolaşımının karmaşık yapısının anlaşılması esastır.

Optik sinir başı arkadan öne doğru retrolaminer bölge, lamina kribroza, prelaminer bölge ve yüzeysel sinir lifi tabakasından oluşur (59).

Lamina kribroza bölgesi, kısa arka silyer arterlerin sentripetal dallarından beslenir. Bazı gözlerde de Zihn-Haller arter çemberinden beslenme olur. İnsanlarda tipik Zihn-Haller halkası

çok az bulunur ve görüldüğünde genellikle tamamlanmamış bir halka biçimindedir (60). Santral retinal arter bu bölgede hiçbir dal vermez, fakat bu arterden lamina kribrozaya kapiller dallar olduğu hakkında iddialar mevcuttur. Çok küçük kan damarları fibröz septumlar arasında lamina kribrozayı damarsal bir yapı haline getiren yoğun kapiller pleksus oluştururlar.

Prelaminer bölge: Prepapiller koroidal arterlerden gelen sentripetal dalların prelaminer bölgenin kan akımının ana kaynağı olduğuna dair genel bir uzlaşma varsa da karşıt iddialar sürülmüştür. Prelaminer bölge lamina kribroza bölgesindeki damarlardan da birtakım katkılar alabilir. Bir silyoretinal arter mevcut olduğunda bu prelaminer bölgenin ona uyan bölgesine dal verir. Bazen silyoretinal arter küçük olup retinaya ulaşmadan prelaminer bölgede sonlanabilir. Böyle bir arter silyopapiller arteriol olarak adlandırılır ve optik disk temporal bölgesinin prelaminer kısmının bir bölümünü kanlandırabilir. FFA çalışmaları prelaminer bölgenin temporal kısmının bölgenin geri kalan kısmından daha vasküler olduğunu ve en fazla katkıyı yandaki peripapiller koroidden aldığını göstermektedir (61).

Yüzeysel sinir lifi tabakası: Optik sinir başındaki sinir fibrillerinin yüzey tabakası esas olarak retinal arteriol dallarından beslenmektedir (62). Bu dallar genellikle peripapiller bölgedeki ana retinal arteriollerden ya da daha az sıklıkla optik disk yüzeyindeki retinal peripapiller kapillerlerin devamı olan kapillerlerden köken alır.

Retrolaminer bölge: Retrolaminer bölgenin periferik sentripetal, aksiyel santrifügal sistemleri vardır. Birincisi bütün sinirlerde görülür ve çeşitli kaynaklardan alınan pial dallar ile oluşur. İkinci sistem santral retinal arterin intranöronal parçasının dalları tarafından oluşturulmuştur. Bu sinirlerin %75 inde var olabilir.

Sonuç olarak optik sinirin ön kısmının kan akımının ana kaynağı peripapiller koroid yolu ile arka silyer arterler veya arka kısa silyer arterleridir.

Glokomlu gözlerde basıncın oluşturduğu değişiklikler optik sinirde oluşabilir. Retina seviyesinde diffüz ganglion hücre kayıpları bu nükleer tabakanın incelmeye veya yok olmasına yol açabilir. Glial hücrelerin uzantıları akson kaybı ile oluşan boşluğun çoğunu doldururlar. Sinir fibril demeti defektleri klinik olarak az veya çok nöron kaybını gösterir. En belirgin değişimler optik sinir başında oluşur. Orta şiddette zarar görmüş gözlerde akson kaybı ön optik sinir başının doku hacminde genel bir azalma ile belli olur. Ciddi hasar ile ön sinir yapısının hemen tamamen yıkımı söz konusudur. Lamina ve geri kalan nöronlar bir astrosit tabakası ile örtülüdürler. Aksonlar erime gösterip organel birikintileri oluştururlar bu da gözde hızlı aksonal

transport mekanizmalarının akut olarak kesilmesi ile gözlerde oluşturulan deneysel glokomda görülen şekle benzer. Bu transport blokajı posterior lamina skleralis seviyesinde ve skleral ringin köşesinde daha dairesel yerleştirilmiş aksonların bölgesinde oluşur. Astrositler akson demet kolonları içindeki akson kaybı ile oluşan boşluğu doldururlar. Laminer plakaların mimarisi laminanın arkaya deplasmanı ile bozulur ve yakındaki koroidi de etkiler. Aksonlar düzensiz laminer deliklerin arasında artarak karmaşıklaşan yolları takip ederler. Transport kesilmesi konnektif doku laminası ile beraber demet dallanmaları bölgelerinde daha sık görülür. Lokal ektazi lamina skleralisin kaybı ile görülebilir ve sıklıkla alt sinir sektörünü tutar (63).

Optik sinirin laminadaki anatomisinde bölgesel farklılıklar karşılaştırılarak yükselmiş GİB'li gözlerde akson harabiyeti konusuna bir yaklaşım yapılabilir. Mesela lamina içindeki akson demet tünellerinin boyutları ve demetler arası septumlar sinir bölümleri arasında değişir. Nasal sinirde laminer porlar en küçük ve bağ dokusu ile glia sütünlari en kalındır. Üst ve alt sinir kadranslarında ara septumları en kalındır. Lamina anatomisindeki bu bölgesel farklılıklar yüksek basınçta optik sinir başının harabiyetinin özelliği konusunda rol oynayabilirler.

Laminer yapıların bölgesel kollapsı akson silindirlerini baskılar, bu da segmenter harabiyet ve gangliyon hücre kaybına neden olur. Nöronal kompresyon ile oluşan aksonal transport kesilmesi yüksek GİB'li gözlerde laminer bölgede nöron harabiyetine yol açar. Akson silindirlerinin kompresyonu diskin kenarını fibrillerin kestigi skleral rimden oluşabilir. Sinir başının bu bölgesi akut basınç artışı ile mekanik distorsiyona en çok maruz kalabilecek bölgesidir (64).

Alternatif olarak artmış GİB'li gözlerin sinir başları içinde azalmış kan akımı akson harabiyetinde önemli rol oynayabilir. Lamina kribroza ve optik sinir başı içindeki kan akımı aşırı basınç olmadıkça normal sınırlar içindedir. Normal sinirin otoregülasyon kapasitesi retinal dolaşımdakinden az da olsa koroid vaskülatörü geçer. Sinir başı içindeki otoregülasyon mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu bölgeye kan akımı ilk önce arka silier arterlerden ve sonra santral retinal arter ve pial damarlardan gelir. Posterior silier dolaşımının, sinir başında doku iskemisi ve azalmış kan akımından sorumlu olması pek söz konusu değildir. Sinir başı laminası içindeki kapiller yatak lamina akım regülasyonu için bölgesel doku şartlarına cevap verebilir. Sinir başı içerisindeki kan akımı mekanizması her ne olursa olsun yükselmiş

GİB'li gözlerdeki akut vasküler kollaps, basınçla oluşan akson harabiyetinin sebebi olarak görünmemektedir.

Prelaminer bölge astroglia kolonları ile ayrılmış myelinize olmamış sinir fibril demetlerinden oluşur. Glial kolonlar arasında ve astroglia ile tamamıyla çevrelenmiş durumda basal membrana sahip kapillerler düzenli olarak mevcuttur.

Koroidal lamina kribroza koroid seviyesinde yerleşmiş ve skleral lamina kribroza da arkada olup sklera seviyesinde yerleşmiştir. Lamina kribrozanın koroidal bölgesinde sinir demetleri myelinsizdir ve astrositler sinir gidişine dik olan uzantılar vererek tüpe benzeyen kanallar oluşturarak sinir fibril demetleri için destek sağlarlar. Lamina kribrozanın skleral parçasının arkasında retrolaminer bölge mevcuttur (65). Burada sinir lifleri myelinize olur ve optik sinir çapı dolayısı ile artar. Pial septumlar kribriiform plakları oluşturan dokular ile devam eder fakat sinir demetlerine paralel olup longitudinal olarak organizedirler.

Çalışmalar glokoma eşlik eden "cupping" olayının GİB yükselmesi ile optik sinir başı konnektif dokusunun kompresyon, çekilme ve yeniden yapılanması ile ilgili olduğunu göstermiştir. Kribriiform plakalar kapanan bir akordiyon gibi beraber çökerek çukurluğun tabanının daha derine gitmesini sağlarlar. Lamina kribroza dışa ve bruch membranının arkasına itilir. Bazı hallerde de dokunun arka ve dışa doğru eğilmesine neden olur.

Lamina kribrozanın kribriiform plakaları kollajen ve elastik fibrillerden oluşmuş ekstrasellüler matriks ve fibroblastik görünümlü hücrelerden yapılmıştır. Kribriiform plakalar astrositler ile sınırlanmıştır ve bunlar sinir fibril demetleri içine uzantılar gönderirler. Astrositler kribriiform plakalardan devamlı ve iyi belirlenmiş bir bazal membran ile ayrılır. Sklerada astrositler bir daimi bazal membran ile intertisiyel matriksten de ayrılırlar.

Lamina kribroza santral sinir sisteminin özelleşmiş bir ekstrasellüler matriksi olarak düşünülmelidir.

Skleradaki lamina kribrosanın insersiyon alanının makromoleküler organizasyonu onun özelleştirilmiş bir yapı olduğunu göstermektedir. Optik sinir başının diğer bölgeleri lamina kribrozanınkinden farklı bir ekstrasellüler matrikse sahiptir.

Lamina kribrosanın ekstrasellüler matriksinin makromoleküler komponentleri bu dokuyu skleradan fonksiyonel olarak farklılaştırır. Skleranın gerilim gücüne sahip olmayan lamina kribroza akut mekanik değişikliklere karşı hassastır. Tip IV kollajenden oluşan lameller demetler basal membranların elastik ve mekanik stabil organizasyonu gibi gevşek bir makromolekül ağ oluşturur. Bu sinir fibril demetleri kesitinde transvers olarak asılı yaprağımsı yapılar dokunun elastisite ihtiyacını karşılarlar. Elastinin mevcudiyeti oküler hareketlere bağlı distorsiyon veya basınç değişikliklerine bağlı distansiyona direnç göstermek için dokuyu adapte edebilir ve böylelikle orijinal yapıya dönme yeteneğini sağlayabilir. Tip I ve III kollajenin kribriiform plakalarda bulunması dokuya bir miktar sertlik verebilir (66). Yaş ile bu kollajenlerin fibriller formlarının miktarlarındaki artış lamina kribrozanın fleksibilite, elastisite ve uygunluğunda bir kayıp meydana getirebilir. Bu dokunun kollajen içeriğindeki yaşa bağlı artış histolojik ve biokimyasal olarak gösterilmiştir. Kribriiform plakaların düzenlenmesine sebep olan uzun dönem glokomatöz hasar ekstrasellüler matriks tarafından oluşturulabilir. Bu değişimler göz duvarında daha zayıf bir noktada meydana gelir. Yaş ile ilgilidir ve kişisel fark makromoleküllerin karakteristikleri ve dağılımları bu dokudaki glokomatöz değişiklikler için bir açıklama verebilir.

Normotansif glokomlu bireyler normal GİB altında dahi normal fonksiyon göremeyen ekstrasellüler matrikse sahiptir.

Lamina kribroza tansiyona cevap verebilen bir doku olabilir. Örneğin artan basınca cevap olarak lamina kribroza hücreleri bazı bireylerde yaptıkları kollajen miktar ve tipini değiştirirler bazı diğer bireylerde de bu biyosentetik yetenekteki değişim oluşmayabilir.

Reaktif cevaplar zararı arttırıcı yönde ya da yükselmiş basınçtan koruyucu yönde olabilirler.

Uvea Değişiklikleri

Glokomun bütün tiplerinde uveal değişiklikler görülebilir. Göziçi basıncı oftalmik arterdeki basınca yaklaştığında iriste hasar başlar. Arter kanını anterior ve uzun posterior silyer arterlerden alan iris sfinkteri iskemik hale geçer ve pupilla dilate olmaya meyyleder. Absolu gözlerde veya ilerleyen glokomda ışıktta hatta göz içi basıncı normale inse bile pupilla küçülmez. İskemik iris strommasında incelmeye ve depigmentasyona yol açar. Bu en çok irisin süperotemporal kısmında oluşur.

İleri olgularda iris incelmış ve atrofiktir. Vasküler sklerozis belirgin olup, pigment tabakasında ektropiyum dikkati çeker. Stromal melanositler zamanla kaybolur. Pigment epitel hücrelerinin parçalanması sonucu serbest kalan pigmentler iris üzerinde, kornea arkasında ve açıda birikirler. Korpus siliyarede silyer çıkıntılar retrakte olur, kas atrofisi ve fibröz doku gelişimi ile silyer cisim düzleşir. Sonuçta yaygın uveal anjiosklerozis ve atrofi gelişir (52).

Retinal Değişiklikler

Göz içi basıncı yükselmeye başlayınca ilk bulgular ganglion hücrelerinde gözlenir. Bu hücrelerde vakuoller oluşur, atrofi gelişir, pleksiform tabakalarda dejeneratif füzyonlar meydana gelir ve öncelikle makulada kistoid dejenerasyon ortaya çıkar. Bu durum daha sonra oraserrata belirir. Sinir lifleri tabakasında hem artmış göz içi basıncı hem azalmış kan akımı sonucu dejenerasyon oluşur. Pigment epiteli uzun süre değişmeden kalabilir. Sonra bu hücrelerde parçalanarak retina içine pigment migrasyonu olur. Optik disk etrafında peripapiller glokomatöz halo gelişir. Absolu glokomda ise yaygın mikroanevrizmalar oluşur (52).

Kornea, Sklera ve Lens Değişiklikleri

Glokomda korneada değişik derecelerde olan ödem en önemli bulgudur. Kötü endotel fonksiyonlu gözlerde korneal ödem göz içi basıncının hafif yükselmesinde de gelişebilir. Buna karşılık endotelin sağlam olduğu hallerde göziçi basıncı yüksek değerlere ulaşsa bile hiç ödem olmayabilir. Eğer göz içi basıncı artışı kademeli ise aradaki basınç artışlarında ödem gelişebilir.

Başlangıçta korneal ödem esas olarak epiteli kapsar, ani oluşur ve çekilir. Bu göz içi basıncındaki ani değişikliklere paraleldir. Ödem sıvısı başlangıçta bazal epitelyal hücreler arasındadır sonra poligonal hücreler arasında yerleşir. Ödem kronik bir hal alınca epitel Bowmandan ayrılır, stroma kalınlaşır ve vakuoller oluşur. Uzun süre devam eden korneal ödem sonunda glokomatöz pannus geliştirir. Ayrıca dejenere epitel ve Bowman membranı arasında bağ dokusu oluşmaya başlar. Bu epitele ilerleyerek büllerin gelişimine yol acar. Sonuçta opak homojen sahalar halinde hyalin ve amiloid dejenerasyon yerleşir.

Sklera değişiklikleri yaşla ilgili farklılıklar gösterir. İnfantlarda sklera uniform olarak genişler ve buftalmi oluşur. Gelişmesini tamamlamış gözde ise ektazik değişiklikler geç devrede ve kısmen ortaya çıkabilir. Absolu glokomda küçük, anüler stafilomlar silyer yerleşim gösterebilir. Bu lokalize skleral ektaziler iskemik dejenerasyonla ilgilidir.

Lenste kataraktöz değişiklikler izlenir. Glokomda spesifik lens opasiteleri (glokomflaken) çok yüksek basınçta kalan gözlerde oluşur. Farklı gri beyaz opasiteler olup lens epitelini ve komşu ön korteksi tutarlar. Histolojik olarak epitel hücre nekrozları ve subepitelyal korteks dejenerasyonlarıdır. Zamanla göz içi basıncı normale indiğinde bu glokom lekeleri normal korteksle sarılırlar (52).

5. Elektron Mikroskopisi Yaptığımız Glokom Tiplerinin Epidemiyolojileri ve Mekanizmaları

Açı Kapanması Glokomu

Yaşlanmayla ön kamaranın derinliği ve hacmi azalır (67). Bu özelliğin açı kapanması glokomunun mekaniğinde önemli yeri vardır. Kadınlarda 3-4 kat daha fazla görülür (68). Ön kamaraları erkeklerden daha dardır (69). Açı kapanması glokomu olan yakın akrabalarda dar ön kamara görülmüştür (70). Açı kapanması glokomu tipik olarak hipermetropiyle birlikte görülebildiği halde tüm refraksiyon kusurlarında da görülebilir (71). Lensin normalden büyük ve kalın olması poligenik kalıtımla tanımlanmıştır (72). HLA antijenleriyle bağlantısı yoktur.

Açı kapanma atağı sonbahar ve kış aylarında daha fazla olduğu hakkında çalışmalar mevcuttur (73).

Retinitis pigmentosa, Fuchs endotelyal distrofisi, Awan sendromu, insüline bağımlı olmayan diyabetle birlikteliği gözlenmiştir (74).

Açık kapanması glokomunun mekanizması aşağıda Tablo 3'te gösterilmiştir.

| I. Pupiller Blok | III. Lense bağlı açık kapanması |
|---|--|
| A. Primer açık kapanması | A. Entümesan lens |
| B. Miyotiklere bağlı açık kapanması | B. Anterior lens subluksasyonu Travma, ekfoliyasyon sendromu, herediter hastalıklar |
| C. Posterior sineşi Kristalin lens, göz içi lens, ön hyaloid yüz | C. İlaç duyarlılığı (Sulfonamid) |
| II. Plato İris | IV. Malign glokom |
| A. Gerçek plato iris | A. Fakik |
| B. Psödo plato iris (iris ve silyer cisim kisti) | B. Psödo fakik |
| | C. Afakik |
| | D. Diğer durumlarla birlikte olanlar |

Tablo 3: Açık Kapanması Glokomunun Mekanizması (52).

Panretinal fotokoagülasyon sonrası, skleral buckling prosedürleri sonrası, santral retinal ven oklüzyonu sonrası, göz içi tümör, posterior sklerit, retrolentiküler doku kontraktürü (prematüre retinopatisi, persistan hiperplastik primer vitreus), enflamasyon sonrası uveal efüzyon (posterior sklerit, AIDS) (75).

Primer açık açılı glokom: Görülme sıklığı 1/200'dür. Genellikle 40 yaşın üzerinde görülür. 60 yaş ve üzerinde yakalanma sıklığı 40 yaş ve altından 7 kez daha fazladır (76). Cinsiyet ayrımı yoktur. %12 körlük nedenidir (77). Multifaktöryel herediterdir.

6 hafta topikal betametazon kullanımından sonra yüksek cevap verenlerin de (30 mmHg'nin üstünde) primer açık açılı glokom gelişme insidansı yüksektir (55).

Yüksek miyopi, santral retinal ven oklüzyonu, regmatojen retina dekolmanı, Fuch's endotelyal distrofisi, retinitis pigmentosa oküler risk faktörleri arasındadır. Sistemik risk faktörleri ise diyabet, yaş, hipertansiyon, migren, vazospazmdir (78).

Optik disk değişiklikleri, asimetrik cupping, riskli yüksek göz içi basıncı (21 mmHg'den büyük ve 5 mmHg'dan fazla asimetri), göziçi basıncı fluktuasyonları, görme alanı değişiklikleri, gonioskopide açının açık olması hastalığı düşündürmelidir (53).

Pigmenter Glokom: 30-50 yaşları arasında gözlenir (79). Kadınlarda başlangıç yaşları erkeklerden 1 kat daha fazladır, kadınlarda ortalama 46-53 iken erkeklerde ortalama 34-46'dır. Erkeklerde 5 kat daha sık gözlenir. Miyop risk faktörüdür. Ön kamara derinliği asimetriktir (80). Megalokornealı hastalarla birlikte gözlenmekle beraber konjenital glokom olgularında artmış, pigmenter glokom riski yoktur. İrisin periferel parçasının arkaya yayılınca posterior pigmenter tabaka ve zonüller arası sürtünme ile pigment dağılımı olur. Slit muayenede krukenberg spindle gözlenir. Depozitlerin büyüklüğü ve yoğunluğu iris atrofisiyle orantılıdır, özellikle midperiferde ön kamara derindir, iris ön yüzeyi pigment granülleriyle kaplıdır, lensin hem ön hem arka yüzeylerinde pigment depozitleri gözlenir. Retina periferinde pigment birikir. Gonioskopide pigmenter açı özellikle posterior trabekülümde belirgindir. Periferel iris kökü hafif konkavite gösterir. Glokom görülme sıklığı %10'dur (53).

Psödoeksfolyasyon Sendromu: Psödoeksfolyasyon yaşlanan epitel hücrelerinin ürettiği anormal bazal membran olup fibrillogranüler materyaldir. Amiloid benzeri yapıda gri beyazdır.

Biyomikroskop muayenesinde lens üzerinde irisin sürtünme etkisiyle santral bir disk, periferik bir bant ve arada temiz bir alan şeklinde görülür. İrisde pupil kenarında psödoeksfolyasyon birikir. Sfinkter pupillada güve yeniği atrofisi görülür. Korneada hem psödoeksfolyasyon materyali hem de pigment birikip krukenberg spindle olabilir. Zonüler ve silyer proeslerde birikebilir. Zonüler zaafiyet gösterir, katarakt ameliyatları risklidir. Gonioskopisinde trabeküler hiperpigmentasyon schwalbe çizgisi önünde dalgalı pigment bandı (Sanpaole çizgisi) görülür.

Sekonder açık açılı glokoma yol açabilir. Bu sendroma ilave glokom olursa kapsüler glokom denilir. İleri yaşlarda görülür. En genç kaydedilmiş hasta 22 yaşındadır (81). Yarıdan çoğu tek taraflıdır. Takip süresi arttıkça bilateral karaktere döner. Bilateral olanların çoğu yaşlıdır (82). Eskimolarda görülmemesine karşılık Akdeniz kökenlilerde ve özellikle İskandinav ülkelerinde sıktır (83).

Taylor güneşe maruziyet atıkça hastalığın arttığını belirlemiştir (84). Bu hastalarda katarakt ve primer amiloidozun sık olduğunun bildirilmesine rağmen sebep sonuç ilişkisi kurulamamıştır.

Krause ve Tarkkomen kataraktlı hastaların %33'ünde psödoeksfolyasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (85). Pupiller dilatasyon yeteneği az olan hastalardan şüphelenilmelidir (86). Kapsüler kalınlık normal bulunmuştur (87). Eksfoliasyon sendromlu gözlerde daha yüksek komplikasyon oranı, daha ince lens kapsülleriyle açıklanamayacağı, daha çok kırılma zonüllerle açıklanabileceği belirtilmiştir (88).

Brooks ve arkadaşları psödoeksfolyasyonlu gözlerde iris indocyanin green anjiyografiyle pupil marjiniinden boya sızdırdığını, iris fluorescein anjiyografisinde normal radyal vasküler paternin azaldığını belirtmişlerdir (89). Gillies ve West psödoeksfolyasyonlu 250 hastanın 17'sinde retina ven oklüzyonu bildirmişlerdir (90).

Bartholomew erkeklerde kornea sferoidal dejenerasyonu ile beraber görülebildiğini söylemiştir (91).

Olivius ve Polland HLABW 35 birlikteliğini gösterirken Ringuold A1 kan grubuna sahip olanlarda A1 olmayanlara göre 7 kez daha fazla olduğunu yayınlamışlardır (92, 93).

Elektron Mikroskopik İnceleme

Hem transmisyon hem de tarayıcı elektron mikroskopları, elektronlarla doku parçacıklarının etkileşmesi temeline dayanır. Elektron mikroskopunun çalışması, cam lenslerdeki ışığın sapma davranışının benzeri olan, elektron huzmesinin elektromanyetik alanlarda sapma prensibine dayanır. Elektronlar, vakumda, bir metalik filamanın (katot) yüksek derecede ısıtılmasıyla elde edilir. Elektronlar salındıktan sonra, katot ile anot arasında yaklaşık 60-100 kV veya daha fazla kV potansiyel farkına sokulur. Anot, merkezinde ufak bir delik olan metalik bir plaktır. Elektronlar katottan anoda doğru ivme kazanarak, partiküllerinin bir kısmı anotun bu merkez açıklığından geçer ve sürekli bir elektron dalgası oluştururlar. Işık, tıpkı optik mikroskopta olan işlem gibi, elektromanyetik lenslerce saptırılır. Böylece kondansör, ışığın (elektron demeti) obje düzlemine merkezleştirilir ve objektif, incelenen nesnenin bir

görüntüsünü oluşturur. Elde edilen bu görüntü daha ileride 1-2 izdüşürücü lensle büyütülür ve sonuçta bir floresans ekranda görünür, istenirse fotoğraf plakları üzerine bu görüntü aktarılır.

Elektronlar kolayca dağıldığı veya örnekler tarafından absorbe edildiğinden dokuların çok ince kesitleri, genellikle 0.02-0.1 µm kalınlığında kullanılmalıdır. Elektronlar, molekül ağırlığı yüksek olan bölgelerde dağılır veya emilirken, ışık mikroskopunda ışık, boyalı yapılarca absorbe olur. Dağılan elektronlar, objektif aralığından absorbe olur. Bu aralık daha sonra görüntü oluşumuna katılmayacak olan, dağılan elektronları filtre eder. Elektronları dağıtan yapılar, floresan ekranda koyu cisimler (elektron yoğun bölgeler) olarak görünür. Elektronları dağıtma kapasitesi, moleküler ağırlığa ve verilen boya yoğunluğuna bağlıdır. Bu nedenle ağır metaller (uranyum, kurşun gibi), doku kesitlerinin kontrastını arttırmak için kullanılır.

Biz de çalışmamızda bu ileri tekniği kullanarak açılı yapılarından önemli bir birimini oluşturan trabekül dokusunu incelemeye çalıştık.

6. Dışa Akım Sisteminin Glokom Tedavisi Yönünden Önemi

Dışa akımda medikal olarak oluşturulan değişikliklerin fiziğinin anlaşılması, yeni medikal yaklaşımların geliştirilmesi dışa akımın artırılması için önemlidir. Yeni çalışmalarla filtre destekli sistemler insan trabekül hücrelerinin kültürleri farmakolojik olarak oluşturulan değişikliklerin incelenmesine zemin hazırlamaktadır. Hücre biyolojisinin ve aköz dışa akım fiziğinin anlaşılmasında yeni bir yol açabilecektir. Çalışmalarımızda ekstraselüler matrikside dikkate almamız gerekecektir.

Sempatik zincirin uyarımı ile maymun, tavşan ve kedilerde silyer cismin tüm bölümlerinde kan akımının azaldığı saptanmıştır. Bu etki antagonistlerle geri çevrilmektedir (52).

Silyer çıkıntıda yerleşmiş olan kapillerler makromoleküllerin geçişinde bir bariyer oluşturmazlar. Makromoleküller stroma ve silyer epitele kolaylıkla ulaşırlar. Ancak makromoleküllerin arka kamaraya geçişini engelleyen bariyer silyer epitelde bulunur. Bu bariyer dış tabakası pigmentli, iç tabakası pigmentsiz hücrelerden oluşur.

α_1 ve α_2 adrenerjik ilaçlar silyer cisimde perfüzyonu azaltarak sempatik etkiyi taklit edici özellikler gösterirler. Bir başka deyimle, adrenerjik nöral uyarı vazokonstrüksiyona neden olur. Trabekülüm dokusunda, otonom sinir liflerinin bulunduğu ve bu sinir liflerinin bazı nörotransmitterler aracılığıyla çalıştığı belirtilmiştir (94). Kalsiyum iyonunun (Ca^{+2}) oluşturduğu sinyaller adrenerjik ve kolinerjik ilaçların etki mekanizmasında yer alabilirler ve göz içi basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü olabilir. 20-30 mmHg basınçtan sonra hücre içi Ca^{+2} osilasyonlar izlenmiştir. Basıncın düzenlenmesinde rol alabileceği düşünülmektedir (95). Lepple ve arkadaşları sığır trabeküler ağ kültürüyle yaptıkları çalışmada endotelin ve kalsiyum kanal blokerlerinin aköz dışı akımını değiştirebileceğini belirtmişlerdir (96).

Parasempatik sinirlerin silyer kan dolaşımı üzerine olan etkisi ise daha kompleksdir.

Maymunlarda okülomotor sinir uyarılmasının iris kan akımını azalttığı fakat silyer çıkıntılarınınkini arttırdığı saptanmıştır. Buna karşın pilokarpin, neostigmin silyer kan akımını artırırken silyer çıkıntılarda bu etki gözlenmez. Bu da iris, silyer kas ve silyer çıkıntının damar yataklarındaki kan akımını bağımsız bir şekilde ayarlama yeteneğine sahip olduğunu gösterir.

Humör aköz oluşumu β_2 uyarımıyla artarken α_2 uyarımıyla azalmaktadır, drenajı ise β_1 uyarımı ve parasempatik uyarımla artıp α_1 uyarımıyla azalmaktadır.

Glukokortikoidlerin hassas insanlarda ve genç tavşanlarda göz içi basıncını (GİB) artırdığı gösterilmiştir (36). Becker ve ark. bu etkinin mekanizmasının, aköz hümörün dışı akım kolaylığındaki azalmayla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (97).

Bunun, glikozaminoglikanlar ve kollajenler gibi ekstraselüler matris bileşenlerindeki bir değişiklikten kaynaklandığı varsayılmıştır (98).

Knepper ve ark. tavşanlarda deksametazonun kronik topikal uygulanmasının, dışı akım bölgesindeki glikozaminoglikanların görece dağılımında değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir (99).

Hernandez ve ark. çalışmalarında insan trabeküler ağının prolini invitro olarak kolajenaz duyarlı materyale dahil ettiğini göstermişlerdir. Prolin, kolajenin bir öncüsü olduğundan kolajen zincirlerinin sentezini yansıtmaktadır. Dekametazonun, incelenen tüm trabeküler ağ vakalarında sentezde önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (100).

Ekstraselüler matris (ECM) bileşenlerini parçalayabilen spesifik proteinazların salgılanmasının, ECM dönüşümünü başlattığı ve düzenlediği düşünülmektedir; bozulan matris bileşenleri daha sonra alınır ve endosomal veziküllerde parçalanır (101).

MMP'ler hücre bölünmesi, göç ve ECM yeniden modellemesinin çok çeşitli modülatörleri tarafından düzenlenir. Hücreler tarafından proteinazların kontrolsüz salınımı nadiren görülür. MMP'lerin salgılanmasıyla birlikte, MMP'lerin spesifik glikoprotein doku inhibitörleri bir dizi hücre tipi tarafından düzenli olarak salgılanır (102).

Primer açık açılı glokomun, trabeküler ağ aracılığıyla aköz hümör çıkışının tıkanması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Trabeküler ECM, özellikle yüksek yüklü glikozaminoglikanlar (GAG'ler), normal aköz hümör çıkış direncinde rolü olduğundan, trabeküler ECM'nin dönüşümü normal ve glokomatöz gözlerde önemli olabilir (103).

Farklı TIMP'lerin sayısı belirsizdir. Bu inhibitörler MMP'lere sıkıca bağlanır ve bu ailenin tüm üyelerini inhibe eder. TIMP/MMP oranı, muhtemelen ECM bileşenlerinin bileşimini ve ömrünü ve dolayısıyla çeşitli hücrel davranışları kontrol etmede önemli fizyolojik öneme sahiptir (101). Alexander ve arkadaşları, TPA ile uyarımın trabeküler MMP ve TIMP salgılanmasını önemli ölçüde artırdığını ,bu tür bir yanıtın daha çok trabeküler yara iyileşmesini düşündürdüğünü, yara iyileşmesine benzeyen Lazer trabeküloplastiyeye erken bir trabeküler yanıt, durumlarında da, bu trabeküler MMP'leri kodlayan ve hareket sağlamak için yeterli ECM'yi parçalayan mRNA'ların artan seviyelerini içerdiği ve TIMP -1'in, trabeküler hücrelerin sonraki hücre bölünmesi için olgunlaşmasını ve yara alanını yeniden doldurmak için varsayılan göçlerini sağladığı belirtilmiştir (101).

Grierson ve Lee, göz içi basıncındaki artışla birlikte, trabeküler endotel ağındaki hücre dışı materyal 20 mm Hg'de 15 mmHg'deki (kontrol basıncı) sayımlarla karşılaştırıldığında,

trabekül hücrelerindeki lizozom kompleksleri, çok veziküllü cisimler ve lipid veziküllerinin sayısında önemli bir artış olduğunu göstermişlerdir (104).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1996-Nisan 1997 tarihleri arasında kliniğimiz glokom biriminde izlenen primer açık açılı glokom, pigmenter glokom, kapsüler glokom, kronik açı kapanması ve akut açı kapanması tanılarını alan hastalar çalışma kapsamına alındı. Yaşları 42-83 arasında değişmekte olan 7'si kadın olmak üzere 20 hasta ile çalıştık. Hastaların 5'i primer açık açılı glokom, 6'sı kapsüler glokom, 3'ü pigmenter glokom, 3'ü akut açı kapanması ve 3'ü kronik açı kapanmasıydı.

Biyomikroskopik muayeneleri, göz içi basıncı ölçümü, görme keskinliği, gonioskopi, görme alanı muayeneleri yapıldı. Konvansiyonel trabekülektomi cerrahi yaklaşımı sırasında skleral fleb hazırlandıktan sonra 1,5x2 mm'lik trabekülüm dokusu çıkarıldı, %2,5'lük glutaraldehit çözeltisi içinde 24 saat süreyle fikse edildi.

Dokuları muhafaza eden kimyasal maddelere fikzatifler denmektedir. Bazı fikzatifler (örn. civa klorid, pikrik asit) proteinlerin çökmesine veya kümeleşmesine neden olur. Diğerleri (örneğin: formalin, glutaraldehit) çapraz bağlanmayı yapar fakat proteinlerin çökmesini teşvik etmez. Fiksasyondaki yöntemlerin kimyası karışık olup iyi anlaşılammıştır. Formaldehit ve glutaralehditin doku proteinlerindeki amin grupları (NH₂) ile reaksiyona girdiği bilinmektedir. Glutaraldehit, bir dialdehit olup çapraz bağlama ile fiksasyonu sağlamaktadır.

Elektron mikroskopunun sağladığı yeni ufuklar, ultrastüktürel detayları korumak için fiksasyonun daha büyük bir dikkatle yapılması gereğini ortaya koydu. Sonuçta tampolanmış glutaraldehit solusyonunu takiben, ikinci fiksasyon olarak yine tamponlanmış ozmik asit (osmiyum tetroksit) solüsyonunun kullanımı, ince yapı çalışmalarında standart fiksasyon metodu olarak benimsendi. Glutaraldehit proteinlere çapraz bağlanırken, ozmik asit de lipid ve proteinleri korur.

Bu yüzden 20 dakika süreyle SPBF (Sorensens Phosphate Buffes) tampon çözeltisi ile yıkandıktan sonra %1'lik osmium tetroksit ile 2 saat süreyle dokulara postfiksasyon işlemi uygulandı. Daha sonra yine dokular 20 dk süre ile SPBF tampon çözeltisi ile yıkandı.

Yıkama işlemini takiben, dokular düşükten yükseğe doğru değişen alkol konsantrasyonlarında dehidrate edildi. Dehidratasyon işleminden sonra dokular propilen oksit ile 30 dk. süreyle yıkandı. Bunu takiben araldit, DDSA, DMP-30 ve dibütil fitalattan oluşan epoksiresin gömme materyali ile dokular gömme işlemine alıştırıldı ve daha sonra bu karışıma gömüldü.

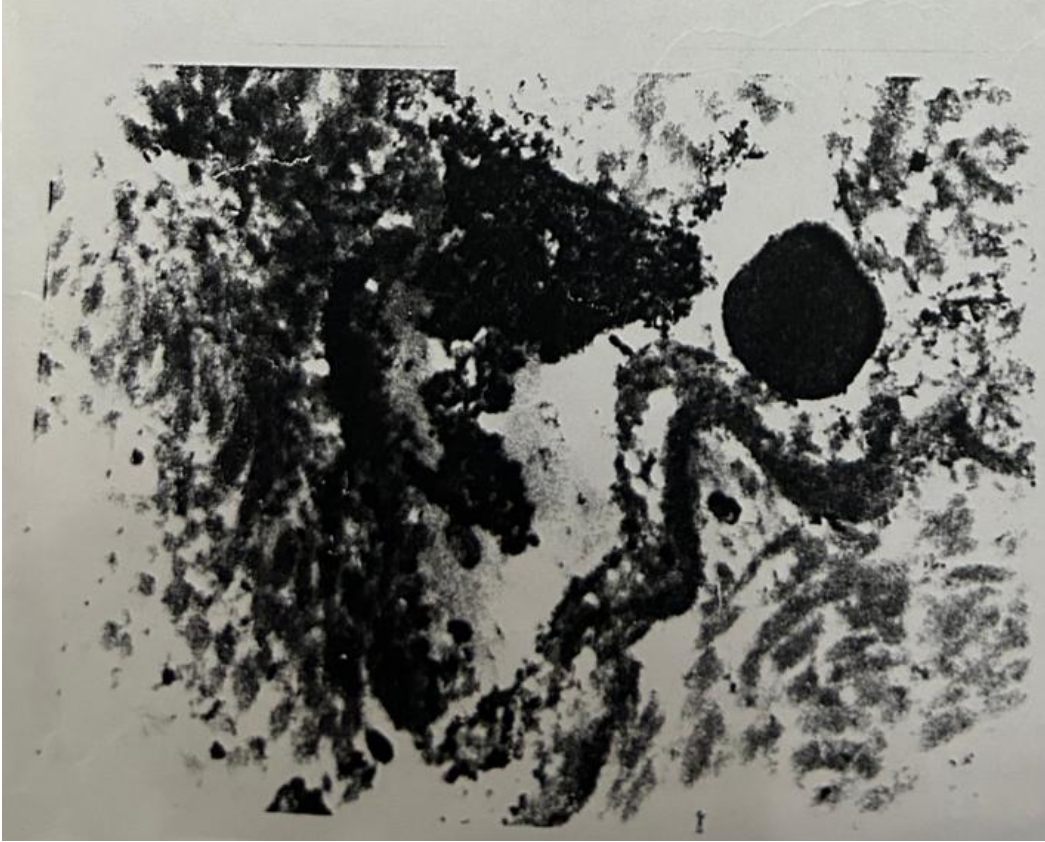
Mikrotomla ince kesitler elde edebilmek için dokular, fiksasyondan sonra dokuya sert bir kıvam veren gömme maddelerinin içine konur. Epoksi tipi rezinler elektron mikroskobu için sıklıkla kullanılır. Gömme işlemi esnasında bu çözücüler çapraz bağlanan polimerleştiriciler ve ısı vasıtasıyla sertleştirilmiş plastik solüsyonlarla (araldit, DDSA, DMP-30 ve dibütil fitalat) yer değiştirirler. Böylece fiksasyon, dehidratasyon, berraklaştırma ve gömme işlemleri tamamlanmış olur; uygun bir süre sonra doku blokları mikrotomda kesilmeye artık hazırdır.

Bu dokular etüvde 48 saat bekletildi. Etüvden çıkarılan dokuların yarı ince kesitleri cam bıçaklar kullanılarak LKB-Nova marka ultramikrotom ile alındı. Yarı ince kesitler metilen mavisi ile boyandı. Bunların yardımı ile incelenecek sahalar belirlendi ve bu sahaların ince kesitleri gridler üzerine 60 nm. olacak şekilde alındı. Mikroskopta elektronlar camı geçemediğinden, çok ince plastik kesitler, ufak metal (genelde gözenekli bakır) ağlar üzerine alınır. Alınan bu ince doku kesitleri ağır gözeneklerinde elektron mikroskobu altında incelenebilir. Yarı ince kesitler metilen mavisiyle boyandı. Bunların yardımıyla incelenecek sahalar belirlendi ve bu sahaların ince kesitleri gridler üzerine 60 nm. olacak şekilde alındı.

Alınan ince kesitler üranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı. Bunu takiben bu kesitler Jeol JEM 1200 EX marka transmisyon elektron mikroskobunda değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi. Orjinal magnifikasyonu kronik açı kapanması glokumu, primer açık açılı glokom, pigmenter glokomda X15.000, kapsüler glokom X12000, akut açı kapanması glokomunda X7500 olarak seçildi.

BULGULAR

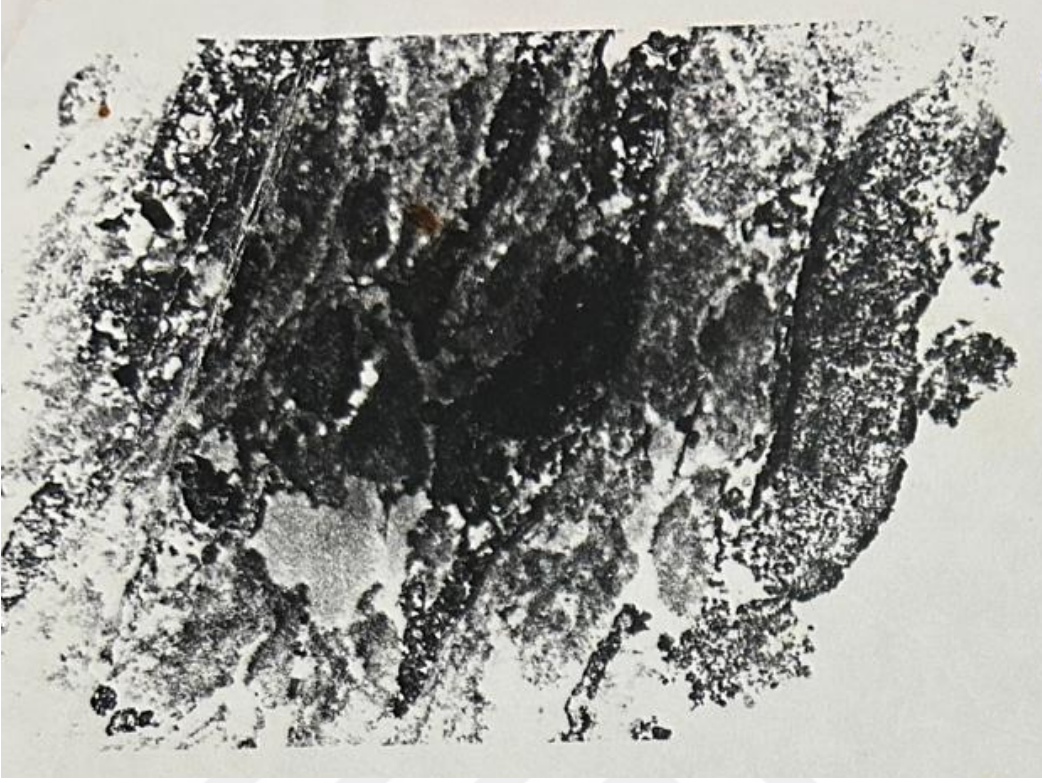
Pigmenter glokomda trabeküler hücrelerin hücre membranları, fragmantasyon göstermekteydi. Hücrelerin nükleusları nekrotikti ve sitoplazmalarında organeller gözlenemedi. Melanin granülleri genelde intraselüler olarak yerleşmişti. Trabeküler hücrelerin çevresinde kollajen lif demetleri izledik. Trabeküler hücreler nekrotik olup, trabeküler dokuda hücre kaybı belirgin olarak izleniyordu.



Şekil:1

Pigmenter glokom

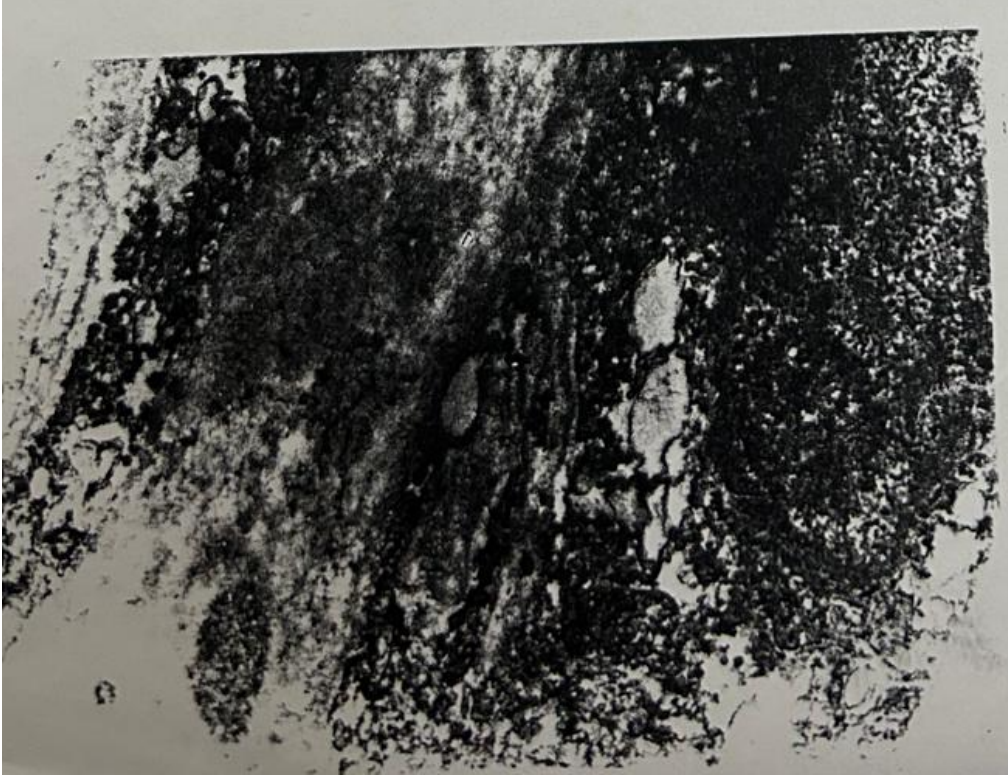
Melanin granülü, Nekrotik nükleuslar, Kollajen lif demetleri, Hücre membranları fragmantasyonu



Şekil:2
Pigmenter glokom

Hücre membranları fragmantasyonu

Primer açık açılı glokom: Endotel tabakasının altında bol miktarda Sheath Derivated(SD) plak materyali izlendi. Hücre kaybı izlenen trabeküler hücrelerde ise hücre hasarı bulguları gözlemlendi. Bununla birlikte, hücre organellerinde pigmenter glokomda olduğu gibi bir kayıp izlenmedi.



Şekil:3

Primer açık açılı glokom

Endotel, Endoplazmik retikulumda dilatasyon, Ödemli mitokondri, SD plak

Kapsüler glokom: Subendotelyal aralıkta yer yer genişlemeler izlendi. Trabeküler dokuda SD plakları mevcuttu. Trabeküler hücrelerin organellerinde bir kayıp söz konusu değildi ancak yer yer hücre hasarı bulguları mevcuttu.

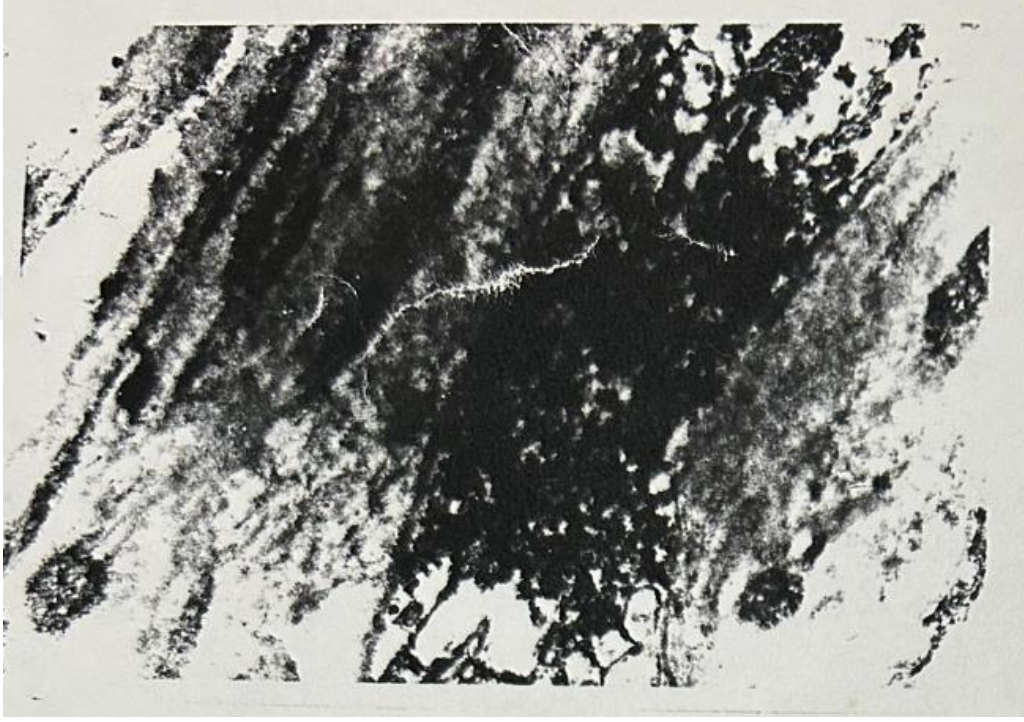


Şekil:4

Kapsüler glokom

Subendotelyal aralıkta genişleme, Ödemli mitokondri, Endoplazmik retikulum, SD plak

Akut açı kapanması glokomu: Trabeküler dokudaki hücrelerde hafif bir hücre hasarı izlendi. Fakat, bu hücrelerin organelleri genelde iyi korunmuş ve bu gruptaki trabeküler hücreler normale en yakın olarak izlendi. Ancak, yer yer hücrelerin çevresinde küçük, ödemli sahalar ve SD plakları izlendi.

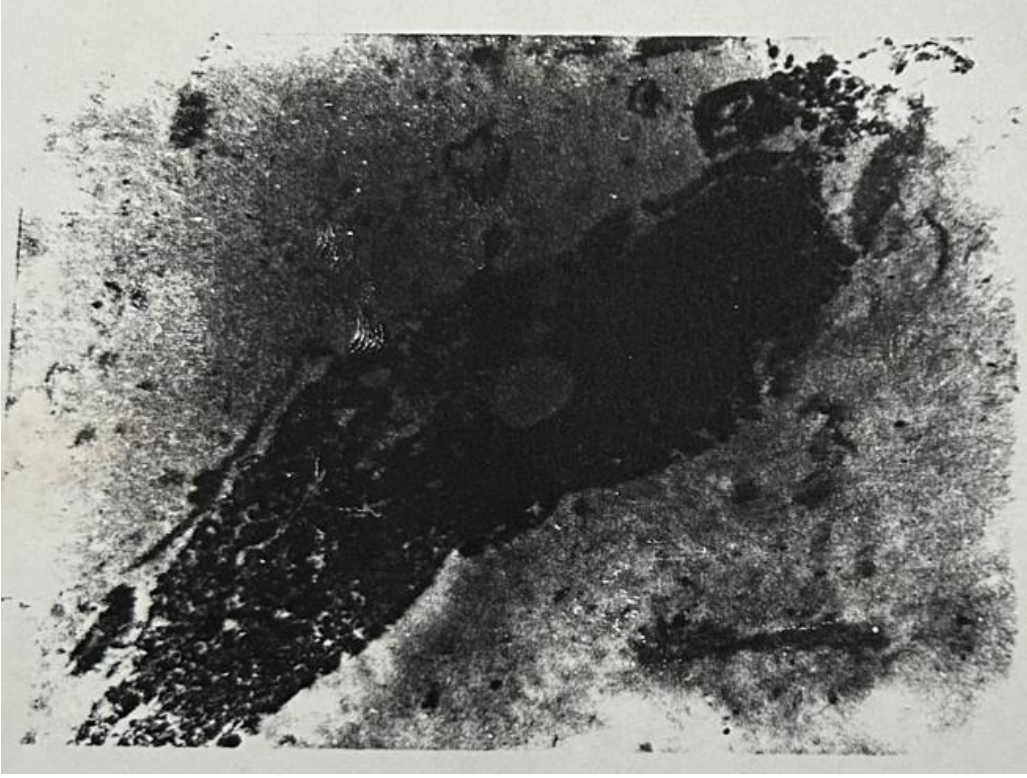


şekil:5

Akut açı kapanması glokomu

Mitokondri, Endoplazmik retikulum, ödem, SD plak

Kronik açi kapanması glokomu: Trabeküler hücrelerde hücre hasarı bulguları gözlendi. Trabeküler dokuda kollajen liflerin miktarında bir artış ve yer yer SD plakları izlendi.



Şekil: 6

Kronik açi kapanması glokomu

Mitokondri, Endoplazmik retikulum, Kollajen lif demeti, SD plak

TARTIŞMA

Primer açık açılı glokomda artan akım rezistansı üzerine birçok tartışmalar vardır. Bir görüşe göre akım rezistansının büyük bölümü schlemm kanalının gerisinde kollektör kanallarda ve aköz venlerde oluşmaktadır (105). Ancak bu Poiseuiller'in sıvının laminer akım kurallarına uymamaktadır (106). Bu yasada direnç akışı belirleyen esas unsurdur. Basınç farkları ve kanal uzunlukları önemlidir. Akış hızı kanalın kenarına yaklaştıkça düşmektedir. Tripathi, glokomlu gözlerde schlemm kanalı iç duvarındaki vakuolizasyon azalışını bir ön sebep olarak kabul etmiştir (107). Fink ve arkadaşlarıysa normal ve glokomlu gözler arasında vakuol, por ve interselüler alan farkı bulamamışlardır (108). SD plakları kribriform tabakadan köken alıp 90° açı yaparak Schlemm kanalının endoteline yöneldiği bildirilmiştir.

Nesterov, PAAG'da kanaliküler blokaj kuramını geliştirmiştir. Dışa akım rezistansının esas parçasının Schlemm kanalı dışında ya da içinde olmadığını kanalın lümeninde olduğunu düşünmüştür. Bir görüşe göre kanaldaki bir kollaps trabeküler ağ ve dışa akım kanallarında yapısal değişikliklere sebep olur (106). Maepea ve Bill maymun gözlerinde yaptığı çalışmada esas direncin jukstakanaliküler bölgede olduğunu göstermişlerdir (109).

Diğer yandan Moses ve arkadaşları PAAG'de primer defektin Schlemm kanalı iç duvarındaki rezistans artışı olduğunu sekonder defektin ise kollektör kanallardaki tıkanma ve kanaldaki kollabe bölümlerin oluşturduğunu gösterdiler (110).

Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda, Chaudhry, 10 trabekülektomili hastada PAAG'de trabeküler ağ uveal tabakasını örten sebebi bilinmeyen materyali tarif etmiştir (111). Bu materyal, dışa akım rezistansındaki düşüşten sorumlu gibi gözükmektedir. Ancak bu gözlemler tasdik olunamamıştır. Uveaskleral akım sırasında intertisyel boşlukta, silier kas fibrillerinin önünde aközle kontak halindedir. İlave ekstraselüler materyalde birikebileceğini belirtmişlerdir.

Operasyon sırasında plazma proteinlerinin trabeküler ağa ve bu yolla da schlemm kanalı iç duvarına geçerek birçok değişiklikler yapması olasılığı tartışılmaktadır.

Rohen ve Witmer, ekstraselüler materyallerin schlemm kanalı endotel altı plaklarında olduğu gibi kribriform tabakada depolandığını belirtmiştir (112). Plak materyalinin büyük

bölümü elastik liflerin kılıfından türemekte ve bu yüzden de “sheath derived” denilmektedir. Çalışmamızda endotel altında bol miktarda SD plak izledik.

Alvarado ve arkadaşları, PAAG’de iç duvar trabekül hücrelerindeki kaybın dıştan daha çok olduğunu bulmuştur. Onlar da PAAG’deki patolojik değişikliklerin schlemm kanalı çevresinden değil, en iç bölümden başladığını düşünmüşlerdir (113).

Trabekülektomilerde yapılan sitokimyasal çalışmalar elastik liflerden yapılan birçok yeni liflerin varlığını ortaya koymuştur. Bu lifler proteoglikanlara gömülü bulunurlar ve elastik lif kılıflarının bir parçası gibi görünürler. Normal gözlerde bulunmayan bu fibrillerin yapısı bilinmemektedir. Kuramsal olarak SD plaklarının bir ön maddesi olarak düşünülebilirler. Bu tabakalar schlemm kanalı iç duvarının filtrasyon alanını bloke edebilir ve glokomdaki artmış akım rezistansından sorumlu olabilirler. SD hyaluronidaza hassas kondroitin sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat gibi proteoglikanlardan oluşuyor (114).

Plak materyal schlemm kanalı dış duvarında iç duvardan daha fazla bulunmuştur. Miktarı glokomatöz gözlerde daha çoktur ama bu fazlalık iç duvarda daha azdır. Glokomda iç ve dış duvardaki plak materyalinin, normal yaşlı kişidekinden fazla bulunduğundan, başka faktörlerin de plak formasyonunu etkilediği düşünülmektedir (115). Dış duvar plakları ve kollektör kanallar arasındaki yakınlık teoride kalmıştır. Plak formasyonunun kollektör kanallarının ağzında artması, buranın daralması hatta tıkanmasına neden olur ki bu da akımı etkiler (116).

İris elastik lif içermediğinden plak materyal izlenmemiş, glokomlu hastalarda iris damar kılıflarının içinde keratan sülfat bulunmuştur. Kribriform tabakada hücrel dejenerasyonu gösteren matriks vezikülü izlenmiştir. Renal hipertansiyon, arteriosklerozlu hastalarda matriks vezikülü damar duvarında gözlenmektedir. Primer açık açılı glokomda lizozomal ve lizozomal olmayan matriks vezikülü görülür. Lizozomal olmayan matriks vezikülü büyüktür ve membranla sınırlı hücrelerin sitoplazmik kalıntılarıdır. Lizozomal matriksler aktif enzim içerirler ve diğer dokulara potansiyel zararlıdır. Atipik kollajen bu enzimlerin etkisidir (117).

Korneasklral, uveal ağda aşırı hyalinizasyon olmuştur. Endotel tabakanın azalması aközün direk subendotelle temasına yol açar. Lattis kollajeni artmış, bazal membran kanala bakmayan yüzde kalınlaşmış, trabeküler hücreler büyümüştür.

Psödoeksfolyatif glokomlu vakalarda lens ön kapsülü, silier proses ve zonüller periferik korneanın arka yüzü, iris ve trabeküler ağ kısmen pul benzeri materyalle kaplıdır. Bu madde tesadüfi düzenlenmiş fibriller içerir. 0.8-1µm boyunda 20-80 nm çapında fibrillerdir. 8-1- nm alt üniteler içerirler. Bazı yazarlar bunların bazal membran materyali olduğunu (yaşlanan epitel hücrelerinin ürettiği bazal membran), bazıları ise amiloid yapıları olduğunu ileri sürmektedirler (118).

Shigeo ve arkadaşları sekonder glokom gelişen primer familyal amiloidozlu vakalarda sekonder glokom ve kapsüller glokom arasındaki farkları tartışmışlardır (105).

Schlemm kanalı iç duvarı silyer kas uçları arasında psödoeksfolyatif materyaller çıplak trabeküler lamellerin bazal membran veya intratrabeküler ağla temastadır. Yapışkan etkisiyle trabeküler demetlerde adezyonlar oluşmuştur. Amiloid fibril depozitleri trabeküler ağda elektron mikroskopik gösterildiyse de pigment depolanmasının patogenezi açıklanamamıştır. Psödoeksfolyatif materyal konjontiva, deri, ekstraoküler kas, vorteks venleri, optik sinir kılıfları, arka kısa silyer arter de izlenmiştir (119).

Schlemm kanalının hem iç hem dış duvarındaki plak materyalin miktarı aynı yaşlardaki normal gözlerden daha fazla bulunmamıştır. Diğer yandan kribriform tabakayla birlikte iç duvar endoteli altında depolanmış fazla miktarda psödoeksfolyatif materyal saptanmıştır. Bazılarında kribriform bölgede tüm yollar boyunca psödoeksfolyatif materyal dolu olduğu görülmüştür. Psödoeksfolyatif materyal depositleri esas olarak schlemm kanalının iç duvarında ve silyer kas uçları arasındadır. Fakat nadiren schlemm kanalının dış duvarında da vardır.

Materyalin bu dağılımı trabeküler ağa veya silyer cisme aköz akımıyla geldiğini, lokal olarak trabeküler hücreler veya fibroblastlarca üretilmesinden daha fazla düşündürmektedir. (120).

Trabeküler ağın dışa akım yollarının psödoeksfolyatif materyalce tıkanması Schlemm kanalının iç duvarında veya korneasklral ağın kendisinde olmaktadır. Bazı vakalarda

psödoeksfolyatif yumakların bazal membran veya intratrabeküler ağla direkt temasta olduğu çıplak trabeküler lameller bulunmuştur (121). Tıkanma psödoeksfolyatif materyalin yapıştırıcı etkisiyle devamlılık gösteren trabeküler demetler arasındaki adezyonlara bağlı oluşur. Normal tansiyonlu gözlerde, büyük miktarlarda biriken psödoeksfolyatif fibriller trabeküler lameller arasında aköz dışı akım direncini artırmakta bu da glokom gelişimine yol açmaktadır. Psödoeksfolyatif materyalin orijini bilinmemektedir.

Streeten ve arkadaşları zonüler elastik mikrofibrillerle psödoeksfolyasyon materyalleri arasında benzerlik buldular (122). Elastin ve elastik mikrofibril protein eksfoliyasyon materyalinde gösterilmiş, elastik mikrofibrillerin anormal kompozisyonları olabileceği düşünülmüştür. Anormal bir uyarı ve düzensiz matriks sentezi söz konusu olabilir (123). Psödoeksfolyasyon materyali çapraz bağlı 30 nm çapında gevşek fibrogranüler matriks içinde 6-10 nm mikrofibrillere sahiptir (124). Kollajenaz, tripsin, pepsin, papainle çözülmez (125). Bazal membran metabolizmasındaki patolojiye bağlı olarak üretildiği söylenmiştir (126). Hamish indirek immunoperoksidaz metoduyla bazal membran proteoglikan içeren fibriller bulmuştur. Membran glikoproteini ve ekstraselüle matriksinin hücrelerinde HNK-1 epitopu karakteristiktir. Psödoeksfolyasyon materyali HNK-1 epitopuna karşı monoklonal antikolarla immun reaksiyon verir (127).

Mizuno ve arkadaşları lizozom katılımını destekler tarzda yüksek fosfataz aktivitesi bulmuşlardır (128). Baba, psödoeksfolyasyon materyalinde $\alpha 1$ lipoprotein göstermiştir (129). Ön segmentteki artmış damar geçirgenliğine bağlamıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalar SD plaklarının heparan sülfat, kondroitin sülfat, laminin, antaktin, nidojen, fibronektin, amiloid P proteininden oluştuğunu göstermiştir (130). Organ ve doku kültürlerinde psödoeksfolyasyonsuz iris pigment epitelinden, konjonktivadan, tenon kapsülü fibroblastlarından psödoeksfolyasyon materyalinin invitro üretebileceğini göstermişlerdir (131).

Alvarado ve arkadaşları glokom araştırması amacıyla yeterli trabekül hücrelerini doku kültüründen elde etmişlerdir. Farmakolojik ve biyokimyasal çalışması için ilk ekimden sonra en az üç geçiş boyunca hücrelerin üretilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (132).

Yakın tarihli postmortem örneklerinden dikkatli bir diseksiyonla alınan insan trabekül hücreleri, fibroblast büyüme faktörü, Dulbecco'nun modifiye Eagle ortamı ve %10 insan serumu içeren doku kültürüne konulmuş, bu şartlarda herhangi bir hücresel dejenerasyon meydana

gelmeden yüksek yoğunlukta birkaç seri boyunca insan trabekül hücrelerinde üreme meydana getirmiştir. Trabekül hücrelerinin bölünme hızını ve yayılma etkinliğini arttırmıştır (133).

Pigmenter Glokom patolojisindeki temel neden periferik iris eğiminden kaynaklanan iridozonüler kontakttır. SD plakların olmaması da trabekülümdeki değişikliklerin sekonder olduğunu göstermektedir.

İrisin veya silier cismin pigmente epitelinden kaynaklanan pigment granülleri göz içi basınçta artış olmaksızın özellikle diabetiklerde ve yaşlı hastaların trabeküler ağlarında görülebilir. Trabeküler ağın pigmentasyonu inferior kısımlarda daha belirgindir. Pigment granüller trabeküler demetler arasında dağılmıştır. Trabeküler veya kribriform hücrelere yapışmıştır veya fagositoz ile trabeküler hücrelerin stoplazması içerisindedir (134). Pigmenter glokomun mekanik pigmenter obstrüksiyonla mı yoksa trabeküler hücrelerin hasarıyla mı meydana geldiği bilinmemektedir. Elektron mikroskopuyla değerlendirilen trabekülektomi spesimenlerinde trabeküler hücrelerin muhtemelen fagositozla aldıkları değişik boyutlarda pigment granülleriyle doludur.

Rohen ve Van der Zypen trabeküler ağa partikül gönderildiğinde bunların hücrelerce yakalandığını ve jukstakanaliküler bölgeye ya da Schlemm kanalına gönderildiğini gösterdiler (135).

Richardson ve arkadaşları pigment granülleriyle trabeküller arası boşluğun tıkanması ve beraberinde trabeküler demetlerin adezyonu ve parçalanmasının azalmış dışa akıma yol açtığını göstermiştir. Normal fagositik cevabın aşırı şekli olarak tanımlamışlardır (136). Bununla birlikte bazı araştırmalarda Schlemm kanalı iç duvarı altında serbest pigment granül salkımları görülmemiş, ağın yapısı özellikle trabeküler demetler ve kribriform tabaka normal bulunmuştur.

Trabeküler kılıfların hyalinizasyonu, bazal membran kalınlaşması ve lattis kollajen gelişmesi normal bulunmuş ve aköz yolların ağ boyunca pigment granülleriyle tıkanmasının pigmenter glokomun tek nedeni sayılmayacağı düşünülmüştür. Dışa akım rezistansında artışın trabeküler ağ hücrelerinin biyolojik aktivitelerindeki değişimlerin sonucunda olabilir.

Yeni bir çalışma şunu göstermiştir ki ön kameraya homolog pigment infüzyonu yapılan maymunlarda dışa akım direnci artmış, fakat 1 hafta sonra normale dönmüştür. İnfüze edilen

pigment granülleri hemen polimorf nüveli lökositlerce fagosite edilmiş ve daha sonra trabeküler endotel hücreleri tarafından fagositoz edilmişlerdir (137).

Uzun dönem çalışmalardan sonra da (ortalama 80 gün) trabeküler pigmentasyondaki azalmaya rağmen trabeküler ağ hücrelerinde değişiklik saptanmamıştır. Pigment partikülleri toksik veya antijenik değildir. Tekrarlanan pigment granül infüzyonu gözlerde tanımlanan trabeküler ağdaki yapısal değişimlere yol açmamıştır. Böylece tek başına pigment birikiminin glokoma yol açan belirgin yapısal değişimlere yol açmadığı sonucuna varılmıştır.

Pigmentin kaybıyla ilgili konjenital orijini destekleyen iki teori sunulmuştur. İlki arka iris pigment katının normal gelişim göstermemesi, ikincisi iris nöroepitalyal tabakanın kas bölümünün hücresel hiperplazisidir.

Çalışmamızda akut ve kronik açı kapanması glokomlarında da trabeküler dokuda değişimler izledik. Kronik açı kapanmasında trabeküler dokuda kollajen liflerinde artış, yer yer SD plakları gözlenmiştir. Hücre hasar bulguları da mevcuttur. Akut açı kapanması glokomunda hücre organelleri genelde iyi korunmuştur. Trabeküler hücreler normale en yakın olmakla beraber hücre çevresinde küçük ödemli sahalar izlenmiştir. Bu glokom tipinde de SD plakları yer yer izlenmektedir.

SD plağı gözlenmeyen pigmenter glokomlu hastaların ilerde kronik açık açılı glokoma dönüşebildiğini biliyoruz. Ek olarak çalışmamızda, elektron mikroskopuyla akut ve kronik açı kapanmasında SD plaklarını göstermemiz, bizi bütün glokom tiplerinin erken yaşlanmayla gözlenen SD plağını oluşturan maddelerle beraber ekstraselüler matriks yapısının glokomun etyopatogenezindeki yerinin düşünülmesine yönlendirmiştir.

SONUÇ

Aköz hümör dışa akım sistematığının anlaşılması ve bu sistematikte önemli bir yere sahip olan ekstraselüler teorinin, geriye dönüşsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olan glokomun etyopatogenezindeki rolünün aydınlatılması ve buna göre tedavinin yönlendirilmesinde anlamlıdır.

Elektron mikroskopisi, moleküler biyoloji teknikleri, rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesi, insan trabekül hücre kültürlerinin araştırılması dışa akım sistematığının ve ekstraselüler yapının anlaşılmasına ışık tutar.

Artan yaşla dışa akım sistemindeki değişimler farklı glokom tiplerindeki patolojilere benzediğinden glokom erken yaşlanma olarak değerlendirilebilir. Yaşlanmayla olduğu gibi glokom nedeniyle de trabeküler ağın uzaması ve gerilmesiyle kollajen lamellerin birbirine ve Schlemm kanalına kollapsı, hyaluronik asitte, proteoglikan beraberindeki kollajende azalma, kollajenin kompozisyonunda değişim, ekstraselüler matriks spesifik hücre yüzey reseptörlerindeki defektle hücreler arasındaki sinyal iletiminde anomalilerle dışa akıma artmış direnç gelişmektedir. Akut ve kronik açı kapanmasında SD plak gözlenmesi ve SD plak gözlenmeyen pigmenter glokomun ileride sekonder açık açılı glokoma dönüşerek SD plağın izlenmesi bu görüşü destekleyebilir. Ekstraselüler komponentler hakkında daha ileri bilgi ve yaş ile nasıl değiştikleri açıdaki glokomatöz değişiklikler hakkında birçok olasılığın daha iyi değerlendirilmesini sağlayacaktır.

İmmunohistokimyasal çalışmalarla gösterilen SD plaklarını oluşturan yapıların (heparan sülfat, kondroitin sülfat, laminin vb.), aynı zamanda ekstraselüler yapıları etkileyen enzimlerin, vitaminlerin (Metalloproteinaz, askorbik asid vb.) rollerinin araştırılması gerekmektedir.

Ekstraselüler biyolojinin anlaşılması değişimlerin daha iyi değerlendirilmesine neden olacaktır. Bu çalışmalar glokom tedavisinde uygulanan farmakolojik, lazer ve cerrahi yaklaşımlarımıza yardımcı olabilir.

ÖZET

Kasım 1996-Nisan 1997 tarihleri arasında kliniğimiz glokom biriminde kapsüler glokom, primer açık açılı glokom, pigmenter glokom, kronik açı kapanması ve akut açı kapanması tanılarıyla izlenen hastalar çalışma kapsamına alındı. 7'si kadın olmak üzere 20 hasta ile çalıştık, bu hastaların 5'i primer açık açılı glokom,6'sı kapsüler glokom, 3'ü pigmenter glokom, 3'ü akut açı kapanması ve 3'ü kronik açı kapanmasıydı. Konvansiyonel trabekülektomi cerrahisi sırasında skleral flep hazırlandıktan sonra 1,5x2 mm'lik trabekülüm dokusu çıkarıldı. %2,5'luk gluteraldehit çözeltilisinde 24 saat süreyle tespit edildi. Sırasıyla gömme, boyama işlemlerinden sonra Jeol JEM 1200 Ex marka transmisyon elektron mikroskobunda değerlendirdik.

Pigmenter glokomda trabeküler hücrelerin hücre membranları fragmantasyon göstermekteydi. Nukleus,nekrotik sitoplazmada organeller gözlenemiyordu. Melanin granülleri genelde intraselüler olarak yerleşmişti. Trabeküler hücreler nekrotik olup, trabeküler dokuda hücre kaybı belirgin olup, trabeküler hücrelerin çevresinde kollajen lif demetleri izleniyordu.

Primer açık açılı glokomda ise endotel tabakasının altında bol miktarda SD plak materyali izlendi. Hücre kaybı belirgin olarak izlenen trabeküler hücrelerde ise hücre hasarı bulguları gözlemlendi. Endoplazmik retikulumda dilatasyon, mitokondrielerde ödem mevcuttu. Bununla birlikte, hücre organellerinde pigmenter glokomda olduğu gibi bir kayıp izlenmedi.

Kapsüler glokomda subendotelial aralıkta yer yer genişlemeler izlendi.Trabeküler dokuda SD plakları mevcuttu.Trabeküler hücrelerin organellerinde bir kayıp söz konusu değildi,ancak yer yer hücre hasarı bulguları mevcuttu.

Akut açı kapanması glokomunda trabeküler dokudaki hücrelerde hafif bir hücre hasarı izlendi. Fakat, bu hücrelerin organelleri genelde iyi korunmuş ve bu gruptaki trabeküler hücreler

normale en yakın olarak izlendi. Ancak, yer yer hücrelerin çevresinde küçük, ödemli sahalar ve SD plakları izlendi.

Kronik açılı kapanması glokomunda trabeküler hücrelerde hücre hasarı bulguları gözlemlendi. Trabeküler dokuda kollajen liflerin miktarında bir artış ve yer yer SD plakları izlendi.



KAYNAKLAR

1. Bill, A. (1966). *Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (Macaca irus) at normal and high intraocular pressures. Experimental Eye Research, 5(1), 45–54.*
2. Rohen JW: The histologic structure of the chamber angle in primates, *Am J Ophthalmol* 52:529,1961.
3. Lütjen-Drecoll, E., & Kaufman, P. L. (1979). Echothiophate-induced structural alterations in the anterior chamber angle of the cynomolgus monkey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 18(9), 918-929.*
4. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW: Functional morphology of the trabecular mesh-work. In Tasman W, Jaeger EA, eds: *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, Philadelphia, 1992, Lippincott.
5. Wolf, J. (1968). Inner surface of regions in the anterior chamber taking part in the regulation of the intraocular tension, including the demonstration of the covering viscous substance. *Documenta Ophthalmologica, 25, 113-149.*
6. Lütjen-Drecoll, E. (1973). Structural factors influencing outflow facility and its changeability under drugs: a study in *Macaca arctoides*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 12(4), 280-294.*
7. Floyd BB, Cleveland HP, Worthen DM: Fibronectin in human trabecular drainage channels, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 787,1985.
8. Rohen JW, Unger HH: Zur Morphologie und Pathologie der Kammerbucht des Auges, *Abhandlung der Akademie der Wissenschaften und der Literatur*, Mainz, Nr 3, Wiesbaden, 1959, Steiner Verlag.
9. Grierson I, Lee WR: Further observations on the process of haemophagocytosis in the human outflow system, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 208:49,1978.
10. Grierson, I., & Lee, W. R. (1973). Erythrocyte phagocytosis in the human trabecular meshwork. *The British Journal of Ophthalmology, 57(6), 400-415.*
11. Rohen, J. W., & Lutjen-Drecoll, E. (1982). Biology of the trabecular meshwork. *Basic aspects of glaucoma research, 1*, 141-166, Stuttgart, Schattauer Verlag.
12. Tschumper, R. C., & Johnson, D. H. (1990). Trabecular meshwork cellularity. Differences between fellow eyes. *Investigative ophthalmology & visual science, 31(7), 1327-1331.*

13. Kupfer, C., Datiles, M. B., & Kaiser-Kupfer, M. (1982). Development of the anterior chamber of the eye: embryology and clinical implications. *Basic Aspects of Glaucoma Research*, 35-38.
14. Rohen, J. W., & Lütjen-Drecoll, E. (1971). Age changes of the trabecular meshwork in human and monkey eyes. A light and electron microscopic study. *Altern und Entwicklung. Aging and development*, 1, 1-36.
15. Tripathi, R. C. (1971). Mechanism of the aqueous outflow across the trabecular wall of Schlemm's canal. *Experimental eye research*, 11(1), 116-121.
16. Hernandez, M. R., Weinstein, B. I., Dunn, M. W., Gordon, G. G., & Southren, A. L. (1985). The effect of dexamethasone on the synthesis of collagen in normal human trabecular meshwork explants. *Investigative ophthalmology & visual science*, 26(12), 1784-1788.
17. François, F., & Victoria-Troncoso, V. (1974). Mucopolysaccharides and pathogenesis of cortisone glaucoma (author's transl). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 165(1), 5-10.
18. Higginbotham EJ, Richardson T: The effects of ascorbic acid on GAG synthesis in trabecular cells, *Ivest Ophthalmol Vis Sci* 26 (suppl): 4,1985.
19. Alexander, J. P., Samples, J. R., Van Buskirk, E. M., & Acott, T. S. (1991). Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human trabecular meshwork. *Investigative ophthalmology & visual science*, 32(1), 172-180.
20. Marshall, G. E., Konstas, A. G., & Lee, W. R. (1990). Immunogold localization of type IV collagen and laminin in the aging human outflow system. *Experimental eye research*, 51(6), 691-699.
21. Streeten BW: Elastic fibers and microfibrils in the eye. In Lütjen-Drecoll E, ed: Basic aspects of glaucoma research III. New York, 1993, Schattauer.
22. Rohen JW: Das Auge und seine Hilfsorgane. In Möllendorff W, Bargmann W, eds: Haut und Sinnesorgane: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, vol II/4, Berlin, 1964, Springer-Verlag.
23. Rohen, J. W., Futa, R., & Lütjen-Drecoll, E. (1981). The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections. *Investigative ophthalmology & visual science*, 21(4), 574-585.

24. Moses, R. A., Hoover, G. S., & Oostwouder, P. H. (1979). Blood reflux in Schlemm's canal: I. normal findings. *Archives of Ophthalmology*, 97(7), 1307-1310.
25. Hogan, M. J., Alvarado, J. A., & Weddell, J. E. (1971). Histology of the human eye. Philadelphia, W. B. Saunders, 269.
26. Bill A., Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol. Rev.* 1975; 55 (3):383–417.
27. Phillips, C. I., Tsukahara, S., Hosaka, O., & Adams, W. (1992). Ocular pulsation correlates with ocular tension: the choroid as piston for an aqueous pump. *Ophthalmic research*, 24(6), 338-343.
28. Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch. Ophthalmol.* 1969;82(5):637–640.
29. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW: Über die endotheliale Auskleidung des Schlemm'schen Kanals im Silberimpragnationsbild, *Gracfes Arch Clin Exp Ophthalmol* 180:249,1970.
30. Moses, R. A., Hoover, G. S., & Oostwouder, P. H. (1979). Blood reflux in Schlemm's canal: I. normal findings. *Archives of Ophthalmology*, 97(7), 1307-1310.
31. Holmberg, A. (1959). The fine structure of the inner wall of Schlemm's canal. *AMA Archives of Ophthalmology*, 62(6), 956-958.
32. Kayes J: Pore structure of the inner wall of Schlemm's canal, *Invest Ophthalmol* 6:381,1967.
33. Shabo AL, Maxwell DS: The blood-aqueous barrier to tracer protein: a light and electron microscopic study of the primate ciliary process, *Microvasc Rs* 4:142,1972.
34. McRae D, Sears ML: Peroxidase passage through the outflow channels of human and rhesus eyes, *Exp Eye Res* 10:15,1970.
35. Grierson I, Lee WR: The fine structure of the trabecular meshwork at graded levels of intraocular pressure. I. Pressure effects within the near physiological range (8-30 mmHg), *Exp Eye Res* 20:505, 1975.

36. Grierson I: Alterations in the outflow system in chronic simple glaucoma, *Res Clin Forums* 7:205,1985.
37. Lütjen-Drecoll E et al: Quantitative analysis of "plaque material" between ciliary muscle tips in normal and glaucomatous eyes, *Exp Eye Res* 42:457,1986.
38. Grierson I, Lee WR, McMenamin P: The morphological basis of drug action on the outflow system of the eye, *Res Clin Forums* 3:1,1981.
39. Lütjen-Drecoll E: Electron microscopic studies on reactive changes of the trabecular meshwork in human eyes after microsurgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 183:267,1972.
40. Wulle KG: The development of the productive and draining system of the aqueous humor in the human eye, *Adv Ophthalmol* 26:269, 1972.
41. Rohen JW: Anatomy of the aqueous outflow channels. In Cairns JE, ed: *Glaucoma*, vol 1, London, 1986, Grune & Stratton.
42. Lütjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW: Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:563, 1981.
43. McMenamin PG, Lee WR: Age-related changes in extracellular materials in the inner wall of Schlemm's canal, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 212:159,1980.
44. Linner E, Strömberg U: The course of untreated ocular hypertension, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 42:835,1964.
45. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E: Ageing and non-ageing processes within the connective tissues of the anterior segment of the eye. In Müller WEG, Rohen JW, eds: *Biochemical and morphological aspects of ageing*, Wiesbaden, 1981, Steiner Verlag.
46. Epstein DL: *Chandler and Grant's glaucoma*, ed 3, Philadelphia, 1986, Lea & Febiger.
47. Smith R: Bubble-free gonioscopy. In Kriegelstein GK, Leydhecker W, eds: *Glaucoma update II*, New York, 1983, Springer-Verlag.
48. Kolker AE, Hetherington J Jr: *Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas*, St Louis, 1976, Mosby.

49. Scheie HG: Width and pigmentation of the angle of the anterior chamber: a system of grading by gonioscopy, *Arch Ophthalmol* 58:510, 1957.
50. van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A: Estimation of width of angle of anterior chamber: incidence and significance of the narrow angle, *Am J Ophthalmol* 68:626, 1969.
51. Spaeth GL: The normal development of the human chamber angle: a new system of descriptive grading. *Trans Ophthalmol Soc UK* 91:709, 1971.
52. Ritch R, Shields MB, Krupin T, *The Glaucomas*. 2nd ed. 1996.
53. Hayreh SS. Optic disk changes in glaucoma, *Br J Ophthalmol* 1992;56, 175.
54. Shields TB. *Textbook of Glaucoma*. 3rd ed. 1992.
55. Armaly MF et al: Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. *Arch Ophthalmol* 98:2163, 1980.
56. Armaly MF: The genetic determination of ocular pressure in the normal eye, *Arch Ophthalmol* 78:187, 1967.
57. Abdulla MJ, Hamdi M: Applanation ocular tension in myopia and emmetro-pia, *Br J Ophthalmol* 54:122, 1970.
58. Arey LB, Bickel WH: The number of nerve fibers in the human optic nerve, *Anat Rec* 61 (suppl):3, 1935.
59. Anderson DR: Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head, *Arch Ophthalmol* 82:800, 1969.
60. Levitzky M, Henkind P: Angioarchitecture of the optic nerve. II. Lamina cribrosa, *Am J Ophthalmol* 68:986, 1969.
61. Cioffi GA, Van Buskirk EM: Anatomy of the ocular microvasculature, *Surv Ophthalmol* 38 (suppl): 5107, 1994.
62. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR: Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve, *Am J Ophthalmol* 82:405, 1976.

63. Brouwer B, Zeeman WPC: Experimental anatomical investigations concerning the projection of the retina on the primary optic centers of apes, *J Neurol Psychopath* 6:1, 1925.
64. Caprioli J: Clinical evaluation of the optic nerve in glaucoma, *Trans Am Ophthalmol Soc* 92:589,1994.
65. Reier PJ et al: Development of embryonic spinal cord transplants in the rat, *Dev Brain Res* 10:201,1983.
66. Goldbaum MH et al: The extracellular matrix of the human optic nerve, *Arch Ophthalmol* 107:1225,1989.
67. Fontana SC, Brubaker RF: Volume and depth of the anterior chamber in the normal aging human eye, *Arch Ophthalmol* 98:1801,1980.
68. Alsbirk PH: Primary angle-closure glaucoma: oculometry, epidemiology, and genetics in a high risk population, *Acta Ophthalmol Suppl (Copenh)* 54:5,197
69. Kondo T, Miura M, Imamichi M: Anterior chamber volume in the normal human eye, *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 89:1099,1985.
70. Lowe RF: Primary angle-closure glaucoma: family histories and anterior chamber depths, *Br J Ophthalmol* 48:191,1964.
71. Lowe RF: Aetiology of the anatomical basis for primary angle-closure glaucoma: biometrical comparisons between normal eyes and eyes with primary angle closure glaucoma, *Br J Ophthalmol* 54:161,1970.
72. Lowe RF: Primary angle-closure glaucoma: inheritance and environment, *Br J Ophthalmol* 56:13,1972.
73. Hillman JS, Turner JDC: Association between acute glaucoma and weather and sunspot activity, *Br J Ophthalmol* 61:512,1977.
74. Humayun M: Awan's syndrome (primary orbital hypertelorism, narrow-angle glaucoma, and lean physique) in two women, *Jpn J Ophthalmol* 35:428,1991.

75. Cioffi GA, Van Buskirk EM: Anatomy of the ocular microvasculature, *Surv Ophthalmol* 38 (suppl): 5107,1994.
76. Kahn HA, Moorhead HB: Statistics on blindness in the model reporting area 1969-1970. In US Department of Health, Education and Welfare publication no. (NH) 73-427, 1973.
77. Corbett JJ et al: The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:1101, 1985.
78. Lichter PR, Shaffer RN: Diagnostic and prognostic signs in pigmentary glaucoma, *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 74:984, 1970.
79. Scheie HG, Cameron JD: Pigment dispersion syndrome: a clinical study, *Br J Ophthalmol* 65:264, 1981.
80. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, McCain L: Asymmetric pigment dispersion syndrome, *Trans Am Ophthalmol Soc* 81:310, 1983.
81. Sugar S: Pigmentary glaucoma and the glaucoma associated with the exfoliation-pseudoexfoliation syndrome: update, *Ophthalmology* 91:307, 1984.
82. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE: Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population-based survey, *Arch Ophthalmol* 100:1080, 1982.
83. Bartholomew RS: Pseudocapsular exfoliation in the Bantu of South Africa, I Early or pregranular clinical stage, *Br J Ophthalmol* 55:693, 1971.
84. Taylor HR, The environment and the lens, *Br J Ophthalmol* 64:303, 1980.
85. Krause U, Tarkkanen A: Cataract and pseudoexfoliation: a clinicopathological study, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 56:329, 1978.
86. Layden WE, Shaffer RN: Exfoliation syndrome, *Am J Ophthalmol* 78:835, 1974.
87. Ruotsalainen J, Tarkkanen A: Capsule thickness of cataractous lenses with and without exfoliation syndrome, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 65:444, 1987.
88. Ruotsalainen, J., & Tarkkanen, A. (1987). Capsule thickness of cataractous lenses with and without exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica*, 65(4), 444-449.

89. Brooks AMV, Gillies WE: Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule, *Br J Ophthalmol* 67:249,1983.
90. Gillies WE, West RH: Pseudoexfoliation of the lens capsule and glaucoma, *Aust J Ophthalmol* 5:18,1977.
91. Bartholomew RS: Spheroidal degeneration of the cornea, *Doc Ophthalmol* 43:325,1977.
92. Olivius E, Polland W: Histocompatibility (HLA) antigens in capsular glaucoma and simplex glaucoma, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 58:406,1980.
93. Ringvold A, Blika S, Elsas T: The middle-Norway eyescreening study. III. The prevalence of capsular glaucoma is influenced by blood-group antigens, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71:207,1993.
94. Morgan TR, Green K, Browman K: Effects of adrenergic agonists upon regional ocular blood flow in normal and ganglionectomized rabbits, *Exp Eye Res* 32:691,1981.
95. Tashihiko Matsuo, Nobuhiko Matsuo intracellular calcium response to hydraulic pressure in human trabecular cells. *British Journal of Ophthalmology* 80:561-566,1996.
96. Lepple-Wienhues A, Sthal F, Wunderling D *Ger J Ophthalmol* 1 (3-4):159-163,1992.
97. Becker, B., & MILLS, D. W. (1963). Corticosteroids and intraocular pressure. *Archives of ophthalmology*, 70(4), 500-507.
98. Francois, J. (1975). The importance of the mucopolysaccharides in intraocular pressure regulation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 14(3), 173-176.
99. Knepper, P. A., Breen, M., Weinstein, H. G., & Blacik, L. J. (1978). Intraocular pressure and glycosaminoglycan distribution in the rabbit eye: effect of age and dexamethasone. *Experimental eye research*, 27(5), 567-575.
100. Hernandez, M. R., Weinstein, B. I., Dunn, M. W., Gordon, G. G., & Southren, A. L. (1985). The effect of dexamethasone on the synthesis of collagen in normal human trabecular meshwork explants. *Investigative ophthalmology & visual science*, 26(12), 1784-1788.
101. Alexander, J. P., Samples, J. R., Van Buskirk, E. M., & Acott, T. S. (1991). Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human trabecular meshwork. *Investigative ophthalmology & visual science*, 32(1), 172-180.

102. Edwards, D. R., Murphy, G., Reynolds, J. J., Whitham, S. E., Docherty, A. J., Angel, P., & Heath, J. K. (1987). Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *The EMBO journal*, 6(7), 1899-1904.
103. Docherty, A., Lyons, A., Smith, B. *et al.* Sequence of human tissue inhibitor of metalloproteinases and its identity to erythroid-potentiating activity. *Nature* 318, 66-69 (1985).
104. Grierson, I., & Lee, W. R. (1975). The fine structure of the trabecular meshwork at graded levels of intraocular pressure:(1) Pressure effects within the near-physiological range (8-30 mmHg). *Experimental eye research*, 20(6), 505-521.
105. Ascher KW: The aqueous veins, Springfield, III, 1961, Charles C. Thomas.
106. Nestrav AP: Pathological physiology of primary openangle glaucoma:the aqueous circulation. In Cairns JE, ed: Glaucoma, vol I, London, 1986, Crune & Stratton.
107. Ujiiie K,Bill A: The drainage routes for aqueous humor in monkeys as revealed by scanning electron microscop of corrosion casts, Scan Electron Microsc 2:849,1984
108. Karaganov II.,Nesterov AP,Batmanov YE, Brikman VG: Electron microscop-ic studies of the inner wall of Schlemm's canal in early open-angle glaucoma, Vestn Oftalmol 2:5,1979.
109. Mäepea O,Bill A: The pressures in the episcleral veins, Schlemm's canal,and the trabecular meshwork in monkeys: effects of changes in intraocu-lar pressure,Exp Eye Res 49:645,1989.
110. Quigley HA, Addicks EM: Chronic experimental glaucoma in primates. I.Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells, Invest Ophthalmol Vis Sci 19:126,1980.
111. Chaudry HA et al: Scanning electron microscopy of trabeculectomy speci-mens in open-angle glaucoma, Am J Ophthalmol 88:78, 1979.
112. Rohen JW, Witmer R: Electron microscopic studies on the trabecular mesh-work in glaucoma simplex, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 183:251,1972.
- 113.Alvarado J et al: Age-related changes in trabecular meshwork cellularity,Invest Ophthalmol Vis Sci 21:614, 1981.

114. Lütjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW: Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:563,1981.

115. McMenamin PG, Lee WR: The normal anatomy of the pig-tailed maceque (*Macaca nemestrina*) outflow apparatus with particular reference to the presence of smooth muscle, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 219:225,1982.

116. Lütjen-Drecoll E et al: *Exp Eye Res* 42:443,1986.

117. Ringvold A: Ultrastructure of exfoliation material, *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 350:95,1970.

118. Shigeo Tsukahara and Toshihiko Matsuo, *Ophthalmologica*, Basel 175:250-262,1977.

119. Kühle M. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: Occurrence of pseudo-exfoliative material in paraciliary structures in pseudoexfoliation syndrome, *Acta Ophthalmol (Copenh)*,69:124,1991.

120. Lütjen-Drecoll E, Tamm E: Differences in the amount of "plaque material" in the outflow system of eyes with chronic simple and exfoliation glaucoma. In Krieglstein GK, ed: *Glaucoma update III*, Berlin, 1987, Springer, Verlag.

121. Harnisch JP: Exfoliation material in different sections of the eye, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 203:181,1977.

122. Streeten BW et al: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the conjunctiva: A relation to elastic fibers and elastosis, *Ophthalmology* 94:1439, 1987.

123. Li ZY, Streeten BW, Wallace RN: Association of elastin with pseudoexfoliative material: an immunoelectron microscopic study, *Curr Eye Res* 7:1163,1988.

124. Davanger M: On the molecular composition and physicochemical properties of the pseudoexfoliation material, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 208:65,1978.

125. Morrison JC, Green WR: Light microscopy of the exfoliation syndrome, *Acta Ophthalmol Suppl (Copenh)* 66:5,1988.

126. Eagle RCJ, Font RL, Fine BS: The basement membrane exfoliation syndrome, *Arch Ophthalmol* 97:510,1970.

127. Uusitalo M, Kivela T, Tarkkanen A: Immunoreactivity of exfoliation material for the cell-adhesion-related HNK-1 carbohydrate epitope, *Arch Ophthalmol* 111:1419,1993.
128. Mizuno K et al: Acid phosphatase in eyes with pseudoexfoliation, *Am J Ophthalmol* 89:482,1980.
129. Baba H: Investigation of the pathogenesis of glaucoma capsulare with special discussion of alpha₂ lipoprotein and ceruloplasmin in aqueous humor, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 218:283,1982.
130. Konstas AG, Marshall GE, Lee WR: Immunogold localisation of laminin in normal and exfoliative iris, *Br J Ophthalmol* 74:450,1990.
131. Ritch R, Hu DN, McCormick SA: Cultured Tenon's capsule fibroblasts produce exfoliation material, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 (suppl): 1853,1994.
132. Jarge A, Alvarada, Irmgard Wood, and Jon B. Palansky, Human trabecular cells II-Growth pattern and ultrastructural characteristics *Assoc. for. Res. in vis. and ophthal. inc*, 1982.
133. Jon R. Polansky, Robert N. Weinreb, John D. Baxter and Jorge Alvarado, Human trabecular cells I. Establishment in tissue culture and growth characteristics *Assoc for. Res. in vis. and ophthal, inc*.1979.
134. Perkins ES, Jay BS: Pigmentary glaucoma, *Trans Ophthalmol Soc UK* 80:153,1960.
135. Rohen JW, van der Zypen EP: The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium: an electron microscopic study of the vervet (*Cercopithecus aethiops*), *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 175:143,1968.
136. Richardson TM, Hutchinson BT, Grant M: The outflow tract in pigmentary glaucoma, *Arch Ophthalmol* 95:1015,1977.
137. Epstein DL et al: Experimental obstruction to aqueous outflow by pigment particles in living monkeys, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:387,1986.