



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLİYATİF
GLOKOM OLGULARINDA, TRABEKÜLEKTOMİ
MATERYALİNDE GALEKTİN-3 EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN ANALİZİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Onur Kılıç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLİYATİF
GLOKOM OLGULARINDA, TRABEKÜLEKTOMİ
MATERYALİNDE GALEKTİN-3 EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN ANALİZİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Onur Kılıç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadriye Ufuk Elgin

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Değerli hocam ve baŐhekimimiz **Prof. Dr. M. İlker Toker**'e,
Uzmanlık eğitimimiz boyunca ben ve tüm asistan arkadaşlarımla hem iyi birer hekim hem de başarılı birer cerrah olarak yetişmesinde büyük katkıya sahip olan; mesleki bilgi ve becerinin yanı sıra etik değerlere bağlı kalarak çalışma vizyonunu bize empoze eden; eğitimimizde şüphesiz en büyük katkıya sahip olan; dahil olduğumuz tüm akademik platformlarda bizleri sonuna kadar destekleyen değerli hocam ve eğitim sorumlumuz Sayın **Prof. Dr. K. Ufuk Elgin**'e,
Hiçbir konuda emeklerini bizlerden esirgemeyen değerli eğitim görevlisi hocalarım ve uzman hekimlerimize,
Aynı mesleği ve iş ortamını paylaşmanın yanında iyi birer arkadaş olarak hayatıma dahil olan tüm asistan arkadaşlarıma,
Bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip olan, her zorlukta yanımda olan ve emeklerini benden esirgemeyen aileme,
Teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Abdullah Onur Kılıç
ANKARA 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

ESM:	Ekstrasellüler Matriks
Gal-3:	Galektin-3
GİB:	Göz İçi Basıncı
LOXL1:	Lizil Oksidaz Benzeri 1
MKK:	Merkezi Kornea Kalınlığı
MMC:	Mitomisin C
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
NMDA:	N-metil D-aspartat
NO:	Nitrik Oksit
OKT:	Optik Koherens Tomografi
PAAG:	Primer Açık Açılı Glokom
PEG:	Psödoeksfolyatif Glokom
PEM:	Psödoeksfolyasyon Materyali
PES:	Psödoeksfolyasyon Sendromu
RSLT:	Retina Sinir Lifi Tabakası
TGFβ1:	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta 1

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında yaşın ve cinsiyetin dağılımı	21
Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EDGK) dağılımı.....	22
Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında göz içi basıncının dağılımı.....	23
Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında doku Galektin-3 düzeyinin dağılımı	24
Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre doku Galektin-3 düzeyi ile yaş, EDGK ve GİB arasındaki ilişki.....	25

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında yaşın dağılımı.....	21
Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin dağılımı.....	22
Şekil 4.3. Çalışma grupları arasında göz içi basıncının dağılımı.....	23
Şekil 4.4. Çalışma grupları arasında doku Galektin-3 düzeyinin dağılımı	24
Şekil 4.5. PEG hastasından alınan trabeküler doku örneğinin H&E ile boyamada ışık mikroskopisi görülmektedir. Ok ile işaretli kısım inflamatuvar hücre infiltrasyonunu göstermektedir. Bu durum PEG' un inflamatuvar bir süreç ile ilerlediğini göstermektedir	26
Şekil 4.6. PEG hastasından alınan aynı trabeküler doku bu kez Mason-trikrom boyası ile boyanmış, mavi renkle boyanan kollajen fibrilleri belirgin hale gelmiştir.	27
Şekil 4.7. PAAG hastasından alınan trabeküler doku örneği görülmektedir. Yoğun fibrotik yapı dikkat çekmektedir.....	28
Şekil 4.8. PAAG hastasından alınan trabeküler dokunun Mason-trikrom ile boyanması sonucunda kollajen fibriller mavi renkli olarak son derece belirgin bir boyanma göstermiştir. Bu durum PAAG'un da inflamatuvar bir süreç sonucunda meydana geldiğini desteklemektedir.	29

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLİYATİF GLOKOM OLGULARINDA, TRABEKÜLEKTOMİ MATERYALİNDE GALEKTİN-3 EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ANALİZİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Psödoeksfolyatif glokom (PEG) ve primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında, trabeküler doku spesimenlerinde ekstrasellüler matriks (ESM) galektin-3 (Gal-3) düzeylerini kıyaslamak ve Gal-3 ekspresyonu ile bu hastalıkların etyopatogenezi arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntem: İleriye dönük çalışmamıza, trabekülektomi cerrahisi geçiren 18 PEG olgusunun 18 gözü ve 18 PAAG olgusunun 18 gözü dahil edildi. Hastaların, mitomisin C'li (MMC) trabekülektomi cerrahisi sırasında elde edilen trabeküler ağ materyalleri toplandı. Tüm olgulara cerrahi öncesi tam oftalmolojik muayeneye ilaveten, Goldmann aplanasyon tonometri ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, optik koherens tomografi (OKT) (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany) ile retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi ve Humphrey otomatize görme alanı cihazı ile görme alanı ölçümleri yapıldı. Trabeküler materyaldeki Gal-3 düzeyleri İmmunfloresan yöntem ile ölçüldü. İstatistiksel analizlerde, kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's t testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular: PAAG grubundaki 8 erkek (%44,4) ve 10 kadın (%55,6) hastanın yaş ortalaması $64,4 \pm 9,9$ (54- 78 yaş) iken, PEG grubundaki 13 erkek (%72,2) ve 5 kadın (%27,8) hastanın yaş ortalaması $69,3 \pm 11,8$ (50- 87 yaş) idi ($p=0,186$, $p=0,091$ yaş ve cinsiyet sırasıyla). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) LogMAR eşeline göre PAAG grubunda $0,66 \pm 0,67$ (0-2,00) iken, PEG grubunda $0,94 \pm 0,85$ (0,05-3,00) idi ($p=0,252$). Maksimum medikal antiglokomatöz tedavi altındaki cerrahi öncesi GİB değerleri PAAG grubunda $32,3 \pm 9,9$ mmHg (20- 60 mmHg), PEG

grubunda $33,9 \pm 11,6$ mmHg (17- 58 mmHg) idi ($p=0,719$). Trabeküler ağ spesimelerindeki ESM Gal-3 düzeyleri patolojik inceleme sonucuna göre, PAAG'lu gözlerde %16,7 oranında boya tutulumu izlenmezken, %50 oranında az boya tutulumu, %33,3 oranında ise yoğun şekilde boya tutulumu izlendi. PEG'lu gözlerde ise, yine %16,7 oranında boya tutulumu izlenmezken, %55,5 oranında az ve %27,8 oranında yoğun şekilde boya tutulumu izlendi. PAAG ve PEG'lu gözlerdeki trabeküler ağ dokusu ESM Gal-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,931$).

Sonuç: PAAG ve PEG'lu gözlerin arasında, trabeküler doku ESM Gal-3 düzeyleri açısından anlamlı farka rastlanmadı. Trabeküler ağdaki ESM Gal-3 ekspresyonunun glokom patogeneğinde rolünün aydınlatılması için, daha farklı glokom tiplerinde, daha farklı immün-histokimyasal yöntemlerle yapılmış histopatolojik çalışmalara ve genetik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, psödoeksfoliatif glokom, galektin-3, trabekülektomi

**ANALYSIS AND COMPARISON OF GALECTIN-3 EXPRESSION LEVELS
IN TRABECULAR MESHWORK OF THE CASES WITH PRIMARY OPEN-
ANGLE GLAUCOMA AND PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA**

ABSTRACT

Purpose: To compare the levels of galactin-3 (Gal-3) in the extracellular matrix (ECM) of the trabecular meshwork specimens of the eyes with primary open-angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliation glaucoma (PEG) and to investigate the correlation between the Gal-3 expression and the etiopathogenesis of these diseases.

Material and Methods: Eighteen eyes of 18 cases with POAG and 18 eyes of 18 cases with PEG were included to our prospective study. Trabecular meshwork specimens were collected during the trabeculectomy surgery with mitomycin C (MMC). In addition to complete ophthalmological examination, intraocular pressure (IOP) measurements with Goldmann applanation tonometry, retinal nerve fiber analysis with optical coherence tomography (OCT) (Spectralis, Heidelberg Engineering, German) and visual field analysis with Humphrey automated perimetry were performed preoperatively. The levels of Gal-3 in the trabecular meshwork were measured by immunofluorescence method. We used Pearson chi-square test to evaluate categorical variables. The suitability of the variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Shapiro-Wilk test). Student's t test was used for the statistical significance between the two independent groups for the variables that were found to conform to normal distribution. The Mann-Whitney U test was used as a statistical method for the variables that were not found to fit the normal distribution. Relationship between variables was evaluated by Spearman Correlation test.

Results: The mean age of 8 male (44,4%) and 10 female (55,6%) cases with POAG was $64,4 \pm 9,9$ (54- 78 years) and the mean age of 13 male (72,2%) and 5 female (27,8%) cases with PEG was $69,3 \pm 11,8$ (50- 87 years) ($p=0,186$, $p=0,091$ age and sex, respectively). The mean best-corrected visual acuity (BCVA) values according to LogMAR charts were $0,66 \pm 0,67$ (0-2,00) in POAG group and $0,94 \pm 0,85$ (0,05-3,00) in PEG group ($p=0,252$). The mean preoperative IOP values

under maximal antiglaucomatous medical therapy were $32,3 \pm 9,9$ mmHg (20- 60 mmHg) in POAG group and $33,9 \pm 11,6$ mmHg (17- 58 mmHg) in PEG ($p=0,719$). According to the results of the pathological examinations of the Gal-3 levels of the ECM of the trabecular meshwork specimens; 16,7% of the eyes showed no dye-uptake, 50% of the eyes showed minimal dye-uptake and 33,3% of the eyes showed intense dye-uptake in POAG group while, 16,7% of the eyes showed no dye-uptake, 55,5% of the eyes showed minimal dye-uptake and 27,8% of the eyes showed intense dye-uptake in PEG group. No significant differences were detected between the Gal-3 expression of the ECM of the trabecular meshwork specimens of the groups ($p=0,931$).

Conclusion: No significant differences were detected between the Gal-3 expression of the ECM of the trabecular meshwork specimens of the eyes with POAG and PEG. Further studies in different kinds of glaucoma, with different methods of immunohistopathological and genetic studies in order to investigate the role of Gal-3 expression in the pathogenesis of glaucoma.

Key Words: Primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, galectin-3, trabeculectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada kataraktan sonra körlüğe yol açan en sık ikinci etken olan glokom, ilerleyici çok faktörlü bir optik nöropati olup, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı hasarları ile karakterize bir hastalıktır.¹ Primer açık açılı glokom (PAAG) bu hastalığın en sık formu olup, bilinen sistemik ve oküler bir neden olmaksızın gelişen bir klinik tablodur.² Bu hastalıkta, iridokorneal açı açık ve normal bir görünümde olmasına rağmen, humor aköz (HA) dışı akımına bir direnç söz konusudur. Siyah ırk, ileri yaş, yüksek göz içi basıncı (GİB), ailede PAAG öyküsü, miyopi ve düşük diastolik perfüzyon basıncı PAAG için risk faktörleridir.³

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), psödoeksfoliasyon materyali (PEM) denen hücre dışı gri-beyaz fibriler materyalin, çeşitli dokularda progresif birikimiyle karakterize, yaşa bağlı sistemik bir hastalıktır. PES, PAAG'a oranla daha yüksek GİB ve daha progresif seyirli olan psödoeksfoliyatif glokom (PEG) ile ilişkilidir. PEG, glokomun en sık nedenlerinden biri olup, sekonder glokomların en sık nedeni olarak kabul edilir.⁴

PEM tüm ön segment yapılarında izlenebilirken, en belirgin olarak lensin ön yüzeyinde ve irisin pupiller kenarında görülmektedir. PEG genellikle PAAG'a oranla daha hızlı ilerlerken, daha erken dönemde cerrahi tedavi gereksinimi olmaktadır.⁵

PEG ve PES patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da genetik ve çevresel faktörlerin ilişkisinin psödoeksfoliyatif materyalin oluşumunda ve ilerleyici bir şekilde hücre dışı birikiminde rol oynadığı düşünülmektedir. LOXL1 gen tek nükleotid polimorfizmi de elastik lifler ve ekstrasellüler matris (ESM) komponentlerinin anormal ekspresyonundan sorumlu tutulmaktadır.⁶

Galektin-3 (Gal-3) beta-galaktositlere spesifik afiniteye sahip bir lektin olup, hem çekirdekte, hem sitoplazmada, hem de hücre yüzeyinde bulunmaktadır. Ayrıca genel dolaşımda hücre dışında da saptanabilmektedir. Sağlıklı insanlarda dolaşımdaki Gal-3'ün fizyolojik rolü hakkında çok az şey bilinmekle birlikte, ancak artmış Gal-3 ekspresyonu ile ilgili çalışılmalar mevcuttur. Bu araştırmalar, galektinlerin çok sayıda karmaşık sinyal yoluyla çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yüksek Gal-3 seviyelerinin, çok çeşitli akut ve kronik durumlarda, inflamasyon ve fibrozisin desteklenmesinde

özellikle önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar arasında immün ve inflamatuvar yanıtlar, nörolojik dejenerasyon, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve kalp yetmezliği, diyabet, yara onarımı, enfeksiyon cevabı, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalığı ve birçok hastalıklar sayılabilmektedir. Ayrıca Gal-3 aşırı ekspresyonunun, önemli bir tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastatik progresyon promotörü olduğu gösterilmiştir.⁷

Tez çalışmamızda, nedenleri henüz tam olarak bilinmeyen PAAG ve PEG hastalıklarının etyopatogenezinde Gal-3'ün önemli bir faktör olabileceği hipotezinden yola çıkarak, PEG ve PAAG'lu hastaların, mitomisin C'li (MMC) trabeküektomi sırasında alınan trabeküler ağ materyalindeki Gal-3 düzeylerinin birbirleriyle kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM TANIMI

Glokom genellikle göz içi basıncı (GİB) artışı ile seyreden, optik sinir başında çukurlaşma ve retina ganglion hücre dejenerasyonuna bağlı görme alanı kaybı izlenen kronik bir optik nöropatidir.⁸ Dünya genelinde önlenebilir körlüğün ikinci en sık, geri dönüşsüz körlüğün en sık nedenidir.^{1,9} Olguların %74'ünü PAAG vakaları oluşturmaktadır.¹

Bugün medikal ve cerrahi tedaviler glokomun retina gangliyon hücrelerinde oluşturduğu hasarı geri döndürememektedir. Çoğu vakada tedaviye rağmen glokomatöz hasar zamanla ilerler ve PAAG hastalarının %27'sinde tek gözde, %7'sinde iki gözde körlük gelişebilmektedir.¹⁰

2.2. GLOKOM PATOGENEZİ

Glokom patogenezinin temelinde retina gangliyon hücrelerinin kaybı bulunmaktadır. Retina sinir lifi tabakası ve optik sinir başında hasarın neden olduğu arkuat sinir lifi dağılımına uyan görme alanı defektleri izlenmektedir. Ayrıca peripapiller retina sinir lifi tabakasında hemorajiler, lamina kribroza dokusunun kaybı da sekonder değişikliklerdendir. Glokomdaki optik sinir harabiyeti diğer tiplerdeki optik nöropatlere göre farklıdır. Retinal ganglion hücre aksonları dışında glial doku harabiyeti de mevcuttur.¹¹ Bu konuda çeşitli teoriler bulunmaktadır:

2.2.1. İskemik teori

Glokom hasarının her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB düşürülse dahi glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi, hastalığın patogenezinde yüksek GİB dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Yüksek GİB dışında, optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, vasküler direnç, sistemik hipotansiyon gibi faktörler rol oynayabilmektedir.¹² Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler direnç ile ters orantılıdır. Sistemik hipotansiyon da oküler kan akımının azalmasına neden olmakta, arteriyel kan basıncının düşük olması, nokturnal kan basıncındaki düşüşler perfüzyon basıncını

olumsuz etkilemektedir. Tüm bunların sonucunda oküler kan akımı bozulmakta ve glokomatöz optik nöropati ortaya çıkmaktadır.^{12,13}

2.2.2. Oksidatif Stres

Giderek önem kazanan bir hipotezdir. Oküler iskemi nedeniyle salınan oksidan maddelerin trabeküler ağ üzerinde bazı patolojik değişiklikler meydana getirdiği ve HA dışı akımına engel olduğu düşünülmektedir.^{14,15} PAAG'da HA içinde eritropoietin, çözünebilir CD44, transtiretin, transferrin düzeyleri artmıştır. Bu proteinlerin oksidatif ve mitokondriyal hasar, nörodejenerasyon ve apoptozis ile ilgili olduğu görülmüştür.^{16,17} Ayrıca gözde oksidatif strese karşı koruma amaçlı olarak bulunan askorbik asit ve glutatyon türevleri; glokom hastalarında HA ve plazmada düşük olarak bulunmuştur.^{18,19}

2.2.3. Mekanik teori

Bu teori 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılmıştır. Yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturmada ancak lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermemektedir. Superior ve inferiora, kollajen desteği daha azdır. Bu nedenle optik çukurluktaki artış ve akson kayıpları en sık superior ve inferior kadrantlarda görülmektedir.^{20,21} Ayrıca yaşla beraber lamina kribrozadaki kollajen ve elastin dokusu artmakta ve kribriform tabaka sertleşmektedir. Ayrıca, glikozaminoglikanların yapımı ve buna bağlı olarak koruyucu etkisi de azalmaktadır. Lamina kribroza bölgesi optik sinire daha kolay bası yapan bir doku haline gelmektedir.²²

2.2.4. İmmünolojik Teori

Gangliyon hücre ölümüne immün mekanizmaların da sebep olabileceği düşünülmektedir. Deneysel glokom modellerinde ve klinik araştırmalarda, retina gangliyon hücre tabakalarında immunoglobulin birikimi gösterilmiştir.²³

2.2.5. Apoptozis (Programlı hücre ölümü)

Apoptozis nekrozdan farklı olarak inflamatuvar reaksiyonun görülmediği genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. Hücre içinde oluşan endonükleazların

kendi DNA'sını yok etmesi sonucu hücre ölmekte ve komşu hücreler tarafından fagosite edilmektedir. Apoptozisin oluşumunu sağlayan nörotoksik ekzotoksinlerden biri olan glutamat, glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır.²⁴ Apoptozis kaspaz adı verilen farklı moleküller yollarla yönetilmektedir. Gangliyon hücrelerin ölümünde kaspaz yolağı ortaya çıkarılmış ve bu yola spesifik tedavi çalışmaları yapılmaya başlanmıştır.²⁵ Ayrıca, interlökin-6 (IL-6), glokomatöz gözlerde trabeküler ağda azalmış hücre sayısı ile birlikte glokomatöz hasar patogeneziyle bağlantılı bulunmuştur.²³

2.2.6. Genetik Faktörler

Glokom patogenezinde genetik faktörlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir. Konjenital glokomda en sık rastlanan genetik mutasyon olan CYP1B1 (Sitokrom p450 1B1) mutasyonu, buna örnektir.²⁶ Juvenil ve erişkin başlangıçlı PAAG'da, miyosilini kodlayan gen olan MYOC geninde mutasyonlar görülmektedir.²⁷ Ailesel normal basınçlı glokom olgularında optinörini kodlayan OPTN geninde mutasyon saptanmıştır.²⁸ PEG'da ise elastinin sağlamlığı için gerekli olan proteinleri kodlayan LOXL1 geninde mutasyonlar sık görülmektedir.²⁹

2.2.7. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), normal koşullarda vücut fonksiyonlarına faydalı ve gerekli bir moleküldür, fakat aşırı sentezlendiğinde glokomu da içeren nörolojik ve nörolojik olmayan hastalıklara yol açabilmektedir.³⁰ Hayvan modellerinde ve glokomatöz insanlarda yapılan çalışmalarda HA içinde NO düzeyi artmakta ve bu artışın retinal gangliyon hücreleri ölümünden sorumlu olduğu belirtilmektedir.^{31,32} N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat tarafından aktive edilmesi, sitozolik kalsiyum artışına bağlı olarak kalsiyum bağımlı hücre içi enzim sisteminin aktivasyonuna ve hücreler için enerji kaynağı olan mitokondrilerde NO artışıyla birlikte mitokondride serbest radikallerden süperoksit anyonu ve peroksinitrit oluşumuna ve apoptotik hücre ölümüne neden olmaktadır.²³

2.3. GLOKOM SINIFLANDIRMASI

GİB, HA salınımı ve dışa akımı arasındaki dengeyle belirlenmektedir.² HA'ün yaklaşık %90'ı gözü konvansiyonel yoldan terk etmektedir. HA siliyer cismin non-pigmente epitelinden arka kamaraya sekrete edilmekte ve lens ile iris arasından geçerek ön kamaraya ulaşmaktadır. Dışa akım yolu iris-kornea açısındaki trabeküler ağ aracılığıyla olmaktadır. Bir diğer yol ise uveoskleral yoldur. HA'ün yaklaşık %10'u gözü bu yolla terk etmektedir.³³ GİB'nın artması bu üretim-dışa atılım yollarındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Glokom sınıflandırılmasında en sık kullanılan yöntem ön kamara açısının morfolojisi ve trabeküler ağın açısı ile olan ilişkisidir. Bu ilişkiye göre glokom açık açılı glokom ve açı kapanması glokomu olmak üzere ayrılmaktadır. Açık açılı glokomda HA'ün trabeküler ağ ve Schlemm kanalından venöz sisteme drenajında bozukluk söz konusudur. Kapalı açılı glokomda ise iridotrabeküler temas vardır ve özellikle pupiller blok nedeniyle açı kapanması gelişmektedir.³⁴

Glokomlar primer ve sekonder olarak da gruplandırılabilir. Primer glokomlar, oküler ya da sistemik hastalıklarla ilişkili olmayıp, genellikle iki taraflıdır ve genetik yatkınlık söz konusudur. Sekonder glokomlarda ise GİB artışından sorumlu oküler ya da sistemik hastalıklar söz konusudur. Genellikle tek taraflı ve edinseldir.³⁴

2.4. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

PAAG, en sık görülen glokom tipidir. Erişkin yaşta başlayan, kronik, bilateral, ilerleyici ve sinsi seyirli optik nöropatidir. Yüksek GİB (>21 mmHg), glokoma özgü optik disk bulguları, retinal sinir lifi kaybı, görme alanı kaybı ve açık ön kamara açısı ile karakterizedir.³⁵ Tanı için ayrıca GİB'nı yükseltecek herhangi bir sekonder neden olmaması gerekmektedir.³⁶

2.4.1. Primer Açık Açılı Glokom Epidemiyolojisi

PAAG'un prevalansı 60 yaş ve üzerindeki hastalar arasında yaklaşık %12'dir. PAAG, 40 yaşın altında çok nadir görülmekte ve yaş ilerledikçe hastalığın prevalansı da artmaktadır.³⁷ İnsidans %0,5 ile %9 arasında değişmektedir. Hastalık asemptomatik olup, sinsi bir şekilde ilerleme göstermektedir.³⁶

2.4.2. Primer Açık Açılı Glokom Patofizyolojisi

PAAG, HA sekresyon ve drenaj dengesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. HA siliyer cismin pigmentsiz epitel hücrelerinden salgılanır, ön kamaraya geçer, trabeküler ağ ve uveoskleral yoldan ise venöz dolaşıma katılır. Bu yoldaki herhangi bir patoloji hastalığa sebep olabilmektedir.^{38,39} Glokomatöz nörodejenerasyonun patofizyolojisi henüz net anlaşılamamıştır. Deneysel glokom modellerinde, lamina kribrozadaki optik sinir aksonlarının, artmış GİB nedeniyle basıya maruz kaldığı ve ganglion hücrelerindeki aksonal protein transportunda sorunlar ortaya çıktığı hipotezi üzerinde durulmaktadır.^{40,41}

2.4.3. Primer Açık Açılı Glokom Risk faktörleri

a. Yaş

Yaşla birlikte PAAG riski de artış göstermektedir.⁴²

b. Yüksek GİB

En önemli ve modifiye edilebilen tek risk faktörüdür.⁴³

c. Aile hikayesi

Birinci derece yakınında PAAG olanlarda risk 4 kat artmaktadır.⁴⁴

d. Genetik faktörler

PAAG genetik temeli de bulunan bir hastalıktır. GLC1A lokusundaki miyosilin geninin PAAG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PAAG'lu hastalarda 43'ten fazla miyosilin mutasyonu bildirilmiştir.^{45,46}

e. Kan basıncı

Optik sinir başı ve retinal dokuda otheregülasyon mekanizmaları bulunmakta ve kan basıncında değişiklikler meydana gelse dahi retinal dokunun perfüzyon basıncı sabit tutulmaktadır. PAAG hastaların %11' inde kan basıncı düşüktür.

Sistolik kan basıncı 140 mmHg altında olanlarda yüksek olanlara göre ileri GA kaybı dört kat fazla saptanmıştır.^{47,48}

f. Miyopi

Yüksek miyopide PAAG prevalansı artmaktadır.⁴⁹

g. Endokrin nedenler

Diabetes mellitus gibi hastalıklar.²

h. Artmış kan viskozitesi

Perfüzyon bozukluğu yapabilmektedir.⁵⁰

i. Etnik köken

Afrika-Amerikan ırkta, Latin ırkta PAAG prevalansı beyaz ırka göre yüksek olarak tespit edilmiştir.^{51,52}

j. Merkezi kornea kalınlığı (MKK)

Azaldıkça risk artmaktadır.⁵³

2.5. PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMU VE PSÖDOEKSFOLİYATİF GLOKOM

Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES) ileri yaşla alakalı olup, gözün tüm dokularında ekstrasellüler fibriler veya granüler yapıda psödoeksfoliyasyon materyali (PEM) birikebilmektedir. Sistemik bir hastalık olduğu bilinmektedir. PEM özellikle lens ön kapsülü ve pupiller kenarda görülse de kornea endoteli, ön kamara açısı, zonüller ve siliyer cisimde de birikebilir.^{54,55}

Cam üfleyicilerinde görülen ekxfoliyasyon hastalığında lens kapsülünün sıcaklık etkisiyle gerçek anlamda ekxfoliyasyon (soyulması) izlenirken, PES'unda ekstrasellüler matriks (ESM) materyalinin birikimi mevcuttur. Bu görünüm ESM üretimde artma, rezorpsiyonunda azalma veya her ikisinden kaynaklanabilmektedir.^{56,57}

PES, açık açılı glokomun sık nedenlerinden biridir ve en sık sekonder glokom nedenidir. GİB yüksekliği, glokomatöz optik sinir başı değişiklikleri ve görme alanında glokomatöz değişiklikler tespit edilen vakalar psödoeksfolyatif glokom (PEG) olarak adlandırılmaktadır.⁵⁸

PES ve PEG daha çok ileri yaşlarda görülen hastalıklardır. Atmış yaş üzerinde sıklığı belirgin bir artış göstermektedir.⁵⁹ Bu hastalarda GİB, PAAG'a oranla daha yüksektir. Ayrıca diüurnal GİB dalgalanmaları daha fazla ve belirgindir.⁶⁰

PES ve PEG, LOXL1 gen mutasyonları ile ilişkilendirilmekle birlikte, bu durum multifaktöryeldir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde dış etkenlerin tetiklemesiyle patolojik sürecin başladığı düşünülmektedir.⁶¹

2.5.1. Psödoeksfolyasyon Sendromu Epidemiyoloji

PES'da coğrafi ve etnik farklılıklar bulunmaktadır. PES, özellikle İskandinavya bölgesinde 60 yaş üstü bireylerde sık olarak (İzlanda'da %25, Finlandiya'da %20) izlenmektedir. Bunun yanında PES Türkiye, Yunanistan, Tunus, Fransa, İspanya, Suudi Arabistan gibi ülkelerin bazı bölgelerinde yoğun olarak görülmektedir. Arizona'daki Hint asıllı Navajo popülasyonunda görülme oranı %38'dir.^{62,63}

Ülkemizde bu konu ile ilgili çeşitli prevalans çalışmaları mevcuttur. 50 yaş ve üzerinde yapılan bir araştırmada, PES oranları; 50-60 yaş arası %7.2, 60 yaş üzerinde de % 11.2 oranında tespit edilmiştir.⁶⁴

40 yaş üzeri popülasyon ile yapılan bir başka çalışmada ise PES oranı %12,8 olarak saptanmıştır.⁶⁵

2.5.2. Psödoeksfolyasyon materyalinin yapısı

PES'unda, PEM'in yapımı ya da yetersiz yıkımı ile karakterize ESM bozukluğu hipotezi üzerinde durulmaktadır. PEM'in düzensiz fibriler ağlar içeren bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Bu materyalin biyokimyasal yapısına bakıldığında, çok sayıda çapraz-bağlı ve glikozitlenmiş, protein ve proteoglikanlardan meydana geldiği görülmektedir.⁶⁷

PEM, ışık mikroskopunda incelendiğinde, eozinofilik, periodik asit schiff (PAS) pozitif olan homojen madde görünümündedir. PAS boyanması,

polisakkaritlerden zengin bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.⁶⁸ Lens zonüllerinin elastik mikrofibrilleri ile PEM arasında histokimyasal ve antijenik benzerlik olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

2.5.3. Psödoeksfoliyasyon Sendromu Klinik bulguları

2.5.3.1. Konjonktiva:

Biyomikroskopik muayenede konjonktiva normal görünmektedir. Ancak impresyon sitolojisi yapıldığında ve elektron mikroskopi altında konjonktivada PEM gösterilmiştir. Goblet hücreleri ve aksesuar gözyaşı bezlerini içeren konjonktivada, fibriler materyalin birikimi gözyaşı ile ilgili bozukluklara neden olabilmektedir.⁷⁰

2.5.3.2. Kornea:

Biyomikroskopik olarak görülmesi zor olsa da PEM kornea endoteli ve Descement membranında da bulunabilmektedir. Speküler mikroskopi çalışmalarında, PES'lu hastaların tutulan gözlerinde glokom gelişmemiş olsa dahi, endotel sayısında azalma ile endotel hücrelerinin şekil ve büyüklüğünde morfolojik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir.^{71,72}

PEM'in iridokorneal açıda Schwalbe çizgisi önünde meydana getirdiği pigment birikimine 'Sampaolesi çizgisi' adı verilmektedir. Ayrıca PES'da, endotelde Krukenberg iği ile karışabilen diffüz pigment birikimi de görülebilmektedir.^{73,74}

2.5.3.3. İris:

İrisin pupiller kenarında beyaz renkli PEM izlenebilmekte ve pupiller yarıklarda pigment kaybı saptanabilmektedir. İris transilluminasyonunda pupiller sfinkterde güve yeniği paterni ve bazı hastalarda orta periferde de transilluminasyon defekti gözlenmektedir.⁷⁵

Olguların çoğunda iris sfinkter kasında meydana gelen atrofi ve fibrozise bağlı pupilla dilatasyonunun zayıf olduğu görülmektedir.⁷⁶ Ayrıca pupilla kenarındaki PEM birikimi iriste rijidite gelişmesine neden olabilmekte ve nadiren posterior sineşi nedeniyle de pupilla dilatasyonunda güçlük gelişebilmektedir.⁷⁷

2.5.3.4. Lens:

Lens ön kapsülünde PEM birikimi PES için hem sık ve önemli bulgu, hem de tanı konulmasında en önemli kriterdir. PEM'in preekvatoryal lens epiteli tarafından aktif olarak üretildiği gösterilmiştir.⁷⁸ Bu üretim ve birikim 3 evrede incelenebilir:

Prekapsüler evre: Lens yüzeyinin diğer göz ile karşılaştırıldığında daha mat görüldüğü en erken evredir.

Pregranüler evre: PEM iris arkasında, ön kapsülün orta kısımlarında, zor fark edilen, radial, nongranüler strialar şeklinde izlenir.

Psödoeksfoliasyon evresi: Lens üzerindeki klasik psödoeksfoliasyon görünümünün oluştuğu evredir.⁷⁸

Çeşitli çalışmalarda PES'da artmış lens opasifikasyonu gösterilmiştir. PES hastalarında sık görülen katarakt tipi nükleer skleroz olup, bu hastalarda cerrahi sonrası sekonder katarakt ve posterior kapsüller opasite sıklığı da artmıştır.⁷⁹

2.5.3.5. Zonüller ve siliyer cisim:

PEM siliyer cismin nonpigmente epiteli ve zonüllerin lateral yüzeylerinde birikmekte ve zonüler zayıflığa neden olmaktadır. Zonüllerde oluşan bu değişiklikler PEM içinde saptanmış olan asit fosfataz, katepsin B ve metalloproteinazlar gibi lizozomal enzimler ile daha da artmaktadır. PEM'in bu bölgelerde yol açtığı dejenerasyon zonüler diyalize, fakodonezise, iris-lens diyaframının öne gelmesine, spontan lens dislokasyonuna yol açmakta ve göz içi cerrahisinde bir takım güçlüklerle yol açmaktadır.⁷⁵

2.6. GALEKTİN-3

Galektin-3 (Gal-3), yaklaşık 30 kDa sinyal proteinidir ve tüm galektinler gibi, beta-galaktositlerin spesifik bağlanmasını sağlayan yaklaşık 130 amino asitlik bir karbonhidrat bağlanma bölgesi içerir. Tıpkı integrinler gibi hücre adezyonu ve göçünde rolü olduğu gösterilmiştir.⁷

Memelilerde, 15 galektin ailesi üyesi tanımlanmış ve üç alt tipe sınıflandırılmıştır: prototip, tandem tekrar tipi ve kimera tipi galektinler. Gal-3 lektine bağlı olmayan aktiviteler gösteren uzun bir N-terminal alanına bağlı bir karbonhidrat tanıma alanı içeren, omurgalılardaki tek kimera tipi galektindir. Hem

hücre dışı hem de hücre içi alanda bulunan gal-3'e özgü yollar ve ligandları henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır. Böbrekte gal-3 nefrojenin ilerleyen aşamalarında rol oynar. Renal hücreli kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, gal-3 son zamanlarda Ailesel Akdeniz Ateşi kaynaklı proteinüri, renal amiloidoz ve lupus glomerülonefriti ile ilişkilendirilmiştir. Gal-3'ün bağışıklık sistemi, yara onarımı, fibrozis ve tümör gelişimindeki önemli rolü nedeniyle, gal-3 başta kronik böbrek hastalığı ve kronik kalp yetmezliği gibi çok çeşitli hastalıklarda hem tedavi amaçlı hedef molekül, hem de prognostik biyobelirteç olabilmektedir.⁸⁰

Gal-3 kardiyovasküler sistemdeki patolojilerde önemli role sahiptir. Lubrano ve arkadaşları kalp yetmezliğine neden olan oksidatif stres biyobelirteçlerini incelemişlerdir. Gal-3 düzeyindeki artışın kalp yetmezliği, dilate kardiyomyopati, fibrojen ve mortalite ile ilişkili olduğu görülürken, diğer durumlarda Gal-3'ün iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu olabileceği gösterilmiştir.⁸¹

Gal-3'ün kardiyak dokularda fibrozis ve yetmezlik ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir. Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kardiyak kateter ablasyonu sonrasında görülen atrial fibrilasyon (AF) nöksleri ile serum Gal-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yaptıkları bu çalışmada AF nöksünün serum Gal-3 düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁸²

Pei ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sigara içiminin endotelial progenitör hücrelerde meydana getirdiği otofaji ve disfonksiyonun Gal-3 ile ilişkisini incelemişlerdir. Endotelial progenitör hücreleri, hasar görmüş kan damarlarını onarma ve anjiyogenezi teşvik etme potansiyeline sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan sigara içimi, endotelial progenitör hücrelerinin bozulmuş fonksiyonlarıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmada Gal-3'ün fosfo-AMP kinaz ve fosfo-mTOR yolu üzerinden sigaranın endotelial progenitör hücrelere zarar veren etkilerine aracılık ettiği ve Gal-3 inhibisyonunun bu hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁸³

Yüksek plazma Gal-3 seviyeleri, özellikle hipertansiyonu olanlarda, kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁸⁴Yine bir başka çalışmada akut renal hasarın Gal-3 yolu üzerinden kalp yetmezliği ve ölüme neden olabileceği gösterilmiştir.⁸⁵Tunçez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir statin olan rosuvastatinin, akut miyokardial enfarktüs riskini Gal-3 düzeylerini düşürerek azalttığını göstermişlerdir.⁸⁶

Gal-3 glikoproteini ayrıca immün regülasyonda ve çeşitli parazit enfeksiyonlarına karşı mücadelede rol oynamaktadır. Akut ve kronik T. cruzi deneysel enfeksiyonu sırasındaki Gal-3 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Hatta Gal-3 eksikliğinin T. Cruzi enfeksiyonu sırasında parazitlerin hücre içi replikasyonunu ve sistemik parazitemiyi arttırdığı, lökosit sayısında azalma olduğu kanıtlanmıştır.⁸⁷

Gal-3 ün özellikle merkezi sinir sisteminin immün savunmasında önemli rolü olduğu da bugün bilinen bir gerçektir. Cockram ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Gal-3 ve kalretikülinin beyinde opsonizasyon fonksiyonu gördüğünü, bakteri yüzeyine (çalışmada E.Coli) bağlanıp mikrogliaları aktive ederek bakterinin fagositozunu sağladığını göstermişlerdir. En çok bilinen 3 farklı opsonin grubu; antikorlar, kompleman faktörleri ve salgılanabilir patern tanıma reseptörleridir. Ancak bu moleküllerin beyine geçişi sınırlıdır. Burada Gal-3 ve kalretikülinin opsonizasyon fonksiyonu önemli işlev görmektedir.⁸⁸

Gal-3 molekülünün birçok immünolojik ve inflamatuvar hastalıklarda rolü bulunmaktadır. Başta kolon olmak üzere intestinal epiteli etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olan ülseratif kolit hastalarında metabolik sendrom prevalansının arttığı gösterilmiştir. Ancak metabolik sendromun ülseratif kolit gidişatını etkilediğine dair herhangi bir kanıt mevcut değildir. Ülseratif kolit ile birlikte metabolik sendromu olan hastalar, sadece ülseratif kolit olan hastalarla karşılaştırıldığında serumda bir immünsüpresif sitokin olan IL-10 ve fekal Gal-3 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu iki antiteye bir arada sahip olan hastalarının intestinal mukozada lamina propriada bulunan doğal ve kazanılmış immüniteye ait hücrelerde de IL-10 ve Gal-3 düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir. IL-10 ve Gal-3'ün metabolik sendromlu ülseratif kolit hastalarının intestinal mukozasındaki lokal baskınlığı, hastalığın verdiği zararı kısıtlamaya yönelik bir savunma mekanizması olabilmektedir.⁸⁹

Psödötüberküloz basili bugün önemli bir zoonotik enfeksiyondur ve makrofajları enfekte ederek kazeöz lenfadenite neden olmaktadır. Shi J ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bakteri ile enfekte olmuş sıçanın peritoneal makrofajlarında protein analizi yapmışlardır. Kofilin-1, peroksiredoksin-1 ve Gal-3 ekspresyonu gösterilmiştir. Bu proteinler konakçı inflamatuvar yanıtında önemli rol

oyunlar ve kazeöz lenfadenit hastalarındaki aşırı inflamasyondan sorumlu olarak gösterilmişlerdir.⁹⁰

Ayrıca Gal-3 proinflamatuvar fonksiyonları nedeniyle nötrofil aktivasyonunu da teşvik etmektedir.⁹¹

Gal-3 birçok kanser tipinin patogeneğinde de kritik role sahiptir. Kalfert ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Gal-3 ve tiroid peroksidazın benign ve malign tiroid tümörlerinin ayrıcı tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Farklı tiroid tümörü tiplerindeki Gal-3 ve tiroid peroksidaz ekspresyonundaki değişikliklerin tiroid tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan kalsifikasyonuna da katkısının olacağı belirtilmiştir.⁹²

Li CH ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Forkhead box D1 (FOXD1) tümör promotör geni aracılığı ile meydana gelen akciğer kanserlerinde, FOXD1'in aşırı ekspresyonunun Gal-3 düzeyini arttırdığı, bunun da tümör hücrelerinde büyümeyi teşvik ettiği ve metastatik potansiyeli yükselttiği gösterilmiştir. Gal-3'ün azalması ise FOXD1 aracılı tümör oluşumunu zayıflatmıştır.⁹³

Ayrıca Gal-3 KRAS bağımlı akciğer ve pankreatobiliyer kanserlerde bir biyobelirteç ve tedavi için bir hedef molekül olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Mutant KRAS bağımlı tümör hücrelerinin Gal-3 inhibisyonuna karşı son derece duyarlı olduğu gösterilmiştir.⁹⁴

Meme kanseri dokularında normal komşu dokulardakine kıyasla daha yüksek lokal Gal-3 seviyesi tespit edilmiştir.⁹⁵

Gal-3 ekspresyonu birçok kanser türünde değişir ve ekspresyon artışı genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilir. Gal-3'ün kanser oluşturma mekanizmalarından biri olarak T hücresi aracılı immün yanıtların baskılanması gösterilmiştir. Hücre dışı gal-3, T hücre membranına bağlanarak organizasyonunu bozmakta ve immünolojik özelliklerini değiştirmektedir. Böylece T hücrenin, kanserli hücrelere karşı immün savunma fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir.⁹⁶

İlave olarak yüksek Gal-3 konsantrasyonları, azalmış akciğer hacimleri ve restriktif interstisyel akciğer anormallikleri ile ilişkilidir. Bu bulgular Gal-3'ün için pulmoner fibrozisin erken evrelerinde potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir.⁹⁷

Trabeküler ağda, Schlemm kanalının iç kısmını kaplayan hücrelerde ve hücreler arası boşluklarda gal-3 eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca keratositlerde

ve konjonktival epitel hücrelerinde gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Gal-3, matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) için substrat bir moleküldür. Glokom hastalarından izole edilen HA örneklerinde, MMP-2 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum gal-3'ün HA dışı akımında rolü olduğunu desteklemektedir.⁹⁸



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İleriye dönük, karşılaştırmalı, girişimsel tez çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Glokom Biriminde, Kasım 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında, maksimal medikal tedaviye rağmen glokomu kontrol altına alınamadığı için MMC’li trabekülektomi ameliyatı endikasyonu konulan, PAAG ve PEG hastaları dahil edildi. Çalışmamız için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan onay, çalışmaya katılan tüm hastalardan sözlü ve yazılı aydınlatılmış onamlar alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisini kuralları içerisinde yapıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Glokom birimimizde takipli olan, maksimal medikal tedaviye rağmen hedef GİB’na ulaşamayan ve trabekülektomi ameliyatı endikasyonu konulan 18 PEG hastasının 18 gözü ve 18 PAAG hastasının 18 gözü çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

a. Primer Açık Açılı Glokom Dahil edilme kriterleri

1. 40 yaş üzeri olgular
2. Primer açık açılı glokom nedeniyle glokom bölümümüzde takip ve tedavisi yapılan hastalar olması
3. Maksimal medikal tedavi ile GİB regülasyonu sağlanamayan ve MMC’li trabekülektomi cerrahisi planlanan hastalar olması
4. Trabekülektomi ameliyatı için hasta onamının alınmış olması
5. Çalışılan parametreleri etkileyebilecek göz hastalığı bulunmaması
6. Aktif göz içi enfeksiyon ya da inflamasyon bulgularının olmaması
7. Trabekülektomi cerrahisi geçirmesine engel olacak sistemik hastalık ve alerji gibi durumların bulunmaması
8. Shaffer açı değerlendirme sistemine göre iridokorneal açının evre 3 ve 4 olması

9. Cerrahi uygulanacak gözünde glokomatöz optik disk değişimleri (çukurlaşma, rimde çentiklenme, artmış çukurluk/disk oranı) ve retinal sinir lifi hasarının saptanması
10. Cerrahi uygulanacak gözünde, Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı incelemesinde, nazal step, arkuat skotom, Seidel skotom, genişlemiş kör nokta, santral ve temporal ada gibi glokomatöz görme alanı defekti saptanması
11. Cerrahi uygulanacak gözünde spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi ve optik disk incelemesinde, glokomatöz retinal sinir lifi ve optik disk defektinin saptanması

b. Psödoeksfolyatif Glokom Dahil edilme kriterleri

1. 40 yaş üzeri olgular
2. Psödoeksfolyatif glokom nedeniyle glokom bölümümüzde takip ve tedavisi yapılan hastalar olması
3. Maksimal medikal tedavi ile GİB regülasyonu sağlanamayan ve MMC'li trabekülektomi cerrahisi planlanan hastalar olması
4. Trabekülektomi ameliyatı için hasta onamının alınmış olması
5. Çalışılan parametreleri etkileyebilecek göz hastalığı bulunmaması
6. Aktif göz içi enfeksiyon ya da inflamasyon bulgularının olmaması
7. Trabekülektomi cerrahisi geçirmesine engel olacak sistemik hastalık ve alerji gibi durumların bulunmaması
8. Pupil dilatasyonu sonrası ön segment muayenesinde (lens ön kapsülü ve/veya iris kenarı) PEM gözlenmesi
9. Opere olacak gözünde glokomatöz optik disk değişimleri (çukurlaşma, rimde çentiklenme, artmış çukurluk/disk oranı) ve retinal sinir lifi hasarının saptanması
10. Cerrahi uygulanacak gözünde, Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı incelemesinde, nazal step, arkuat skotom, Seidel skotom, genişlemiş kör nokta, santral ve temporal ada gibi glokomatöz görme alanı defekti saptanması

11. Cerrahi uygulanacak gözünde spektral domain optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi ve optik disk incelemesinde, glokomatöz retinal sinir lifi ve optik disk defektinin saptanması

3.1.2. Dışlanma kriterleri

1. 40 yaş altındaki olgular
2. Her iki grup için de medikal tedavi ile GİB regülasyonu sağlanabilen hastalar
3. Her iki grupta trabekülektomi ameliyatı için hasta onamının alınmamış olması
4. Aktif göz içi enfeksiyon ya da enflamasyon bulgularının olması
5. Geçirilmiş travma, cerrahi veya üveit hastalığına bağlı olarak gelişen sekonder glokom nedeniyle trabekülektomi yapılan hastalar
6. Proliferatif diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıkları gibi iskemik retinal hastalıklara bağlı olarak gelişen iris neovaskülarizasyonuna bağlı neovasküler glokom nedeniyle trabekülektomi yapılan hastalar
7. Primer konjenital glokom ve juvenil glokom nedeniyle cerrahi müdahale yapılan hastalar

3.2. OKÜLER MUAYENE VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Tüm olgulara preoperatif dönemde Snellen eşeli ile belirlenen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile elde edilen GİB ölçümleri, Biyomikroskopik ön segment muayene bulguları, ultrasonik pakimetre ile ölçülen merkezi kornea kalınlığı (MKK) değerleri ve pupil dilatasyonu sonrası fundus muayene bulguları kaydedildi.

Glokom tanısı için bunlara ek olarak, spektral domain optik koherens tomografi ile (Spectralis, Heidelberg engineering, Germany) retinal sinir lifi tabakası ve optik disk analizleri ve Humphrey otomatize görme alanı ile yapılan SİTA-standart 24-2 görme alanı testleri uygulandı. Tüm muayeneler ve ölçümler aynı tecrübeli bir hekim (UE) tarafından yapıldı.

3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Hastaların trabeküler doku örnekleri ise trabekülektomi cerrahisi sırasında alındı. Cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra göz steril drape ile örtüldü. Göz yüzeyinde %5'lik povidon iyodin üç dakika bekletildikten sonra cerrahi alanı BSS ile yıkandı. Subtenon anestezi sonrasında forniks tabanlı konjonktiva ve tenon kapsül flebi hazırlandı. %0.2 dozunda MMC merosel sponge'a emdirildikten sonra, yaklaşık 3 dakika boyunca, geniş alanda sklera yüzeyinde tutuldu. Ardından bölge yaklaşık 30 saniye boyunca irigasyon kanülü ile yıkandı. Korneal limbus tabanlı, üst kadranda, 4x4 mm dikdörtgen şeklinde, skleranın yaklaşık yarı kalınlığında skleral flep kaldırıldı. Derin sklera yatağındaki trabeküler doku çıkarıldı. Skleral flep bölgesine 10-0 monoflaman sütür ile 2-4 adet sütür konuldu. Konjonktival flep ise 8-0 vikril sütür ile sıkıca kapatıldı. Cerrahi bitiminde subkonjonktival bölgeye sefuroksim ve deksametazon enjeksiyonu yapıldı.

3.4. NUMUNELERDEKİ GAL-3 DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Numuneler patoloji preparatları için kullanılan, formaldehit solüsyonu içerisinde muhafaza edilerek Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ulaştırıldı. Örnekler aynı gün materyal olarak Medaysis marka Mouse Anti-Galectin-3 Antibody (Katalog no: MC0132) ve High pH Mini Kit (Hematoksilen, Wash Buffer, Lam, 150 test. Katalog no: GV82311-2) ile boyanarak immünfloresan yöntem ile incelendi. İnceleme ZEISS AxioCam HRc marka immünfloresan mikroskopta yapılmıştır. Boyanan dokulardaki Gal-3 yoğunluğu tecrübeli patoloji uzmanı tarafından ikişer defa değerlendirildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için

iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's t testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Otuz altı hastanın 36 gözü çalışma kapsamına alındı. İncelenenlerin 18'i (%50,0) PAAG tanısını alan hastalardan oluşurken, geriye kalan 18'i (%50,0) ise PEG tanısını alan hastalardı. Çalışma grupları arasında yaşın ve cinsiyetin dağılımı Tablo 4,1'de sunulmuştur.

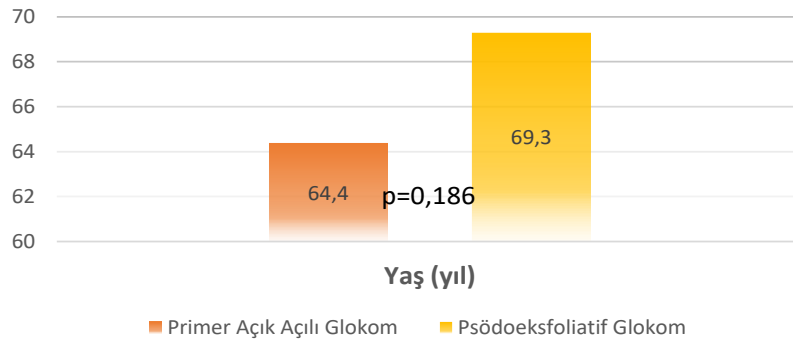
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında yaşın ve cinsiyetin dağılımı

	Primer Açık Açılı Glokom (n=18)	Psödoeksfolyatif Glokom (n=18)	p
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	64,4±9,9 (54-78)	69,3±11,8 (50-87)	0,186 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	8 (44,4)	13 (72,2)	0,091 ^b
Kadın	10 (55,6)	5 (27,8)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bPearson Ki-Kare Testi

PAAG tanılı hastaların yaş ortalaması 64,4±9,9 (54-78 yaş) iken, PEG tanılı hastaların 69,3±11,8 (50-87 yaş) idi. Çalışma grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.186) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Ayrıca PAAG tanılı 18 hastanın %44,4'ü erkek, %55,6'sı kadın iken PEG tanılı hastaların %72,2'si erkek, %27,8'i kadındı. Çalışma grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.091) (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında yaşın dağılımı

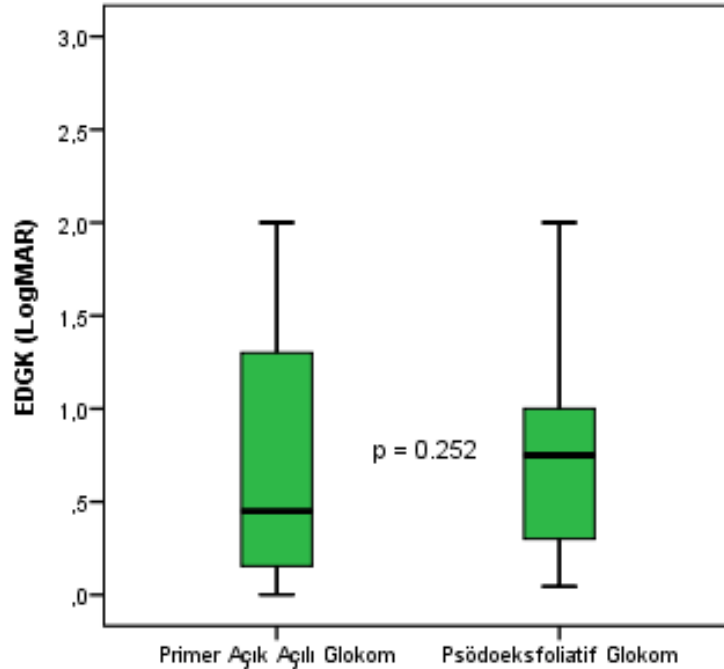
Çalışma grupları arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EDGK) dağılımı

	Primer Açık Açılı Glokom (n=18)	Psödoeksfolyatif Glokom (n=18)	p
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
EDGK (LogMAR)	0,66±0,67 (0-2,00)	0,94±0,85 (0,05-3,00)	0,252 ^a

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; ^aMann-Whitney U Testi

İncelenen hastalardan PAAG tanısı alanların EDGK değerlerinin LogMAR cinsinden ortalaması 0,66±0,67 (0-2,00) iken PEG tanılı hastaların 0,94±0,85 (0,05-3,00) idi. Çalışma grupları arasında EDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,252) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin dağılımı

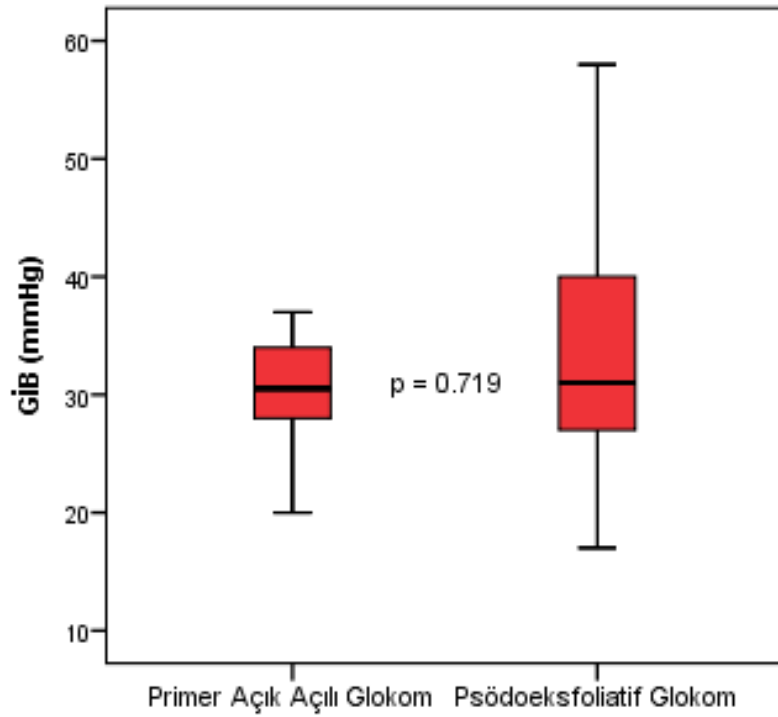
Çalışma grupları arasında GİB dağılımı Tablo 4,3’te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında göz içi basıncının dağılımı

	Primer Açık Açılı Glokom (n=18)	Psödoeksfolyatif Glokom (n=18)	p
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
GİB (mmHg)	32,3±9,9 (20-60)	33,9±11,6 (17-58)	0,719 ^a

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GİB: Göz içi basıncı; ^aMann-Whitney U Testi

PAAG tanısı alan hastaların GİB ortalaması 32,3±9,9 mmHg (20-60 mmHg) iken, PEG tanılı hastaların 33,9±11,6 mmHg (17-58 mmHg) idi. Çalışma grupları arasında GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.719) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Çalışma grupları arasında göz içi basıncının dağılımı

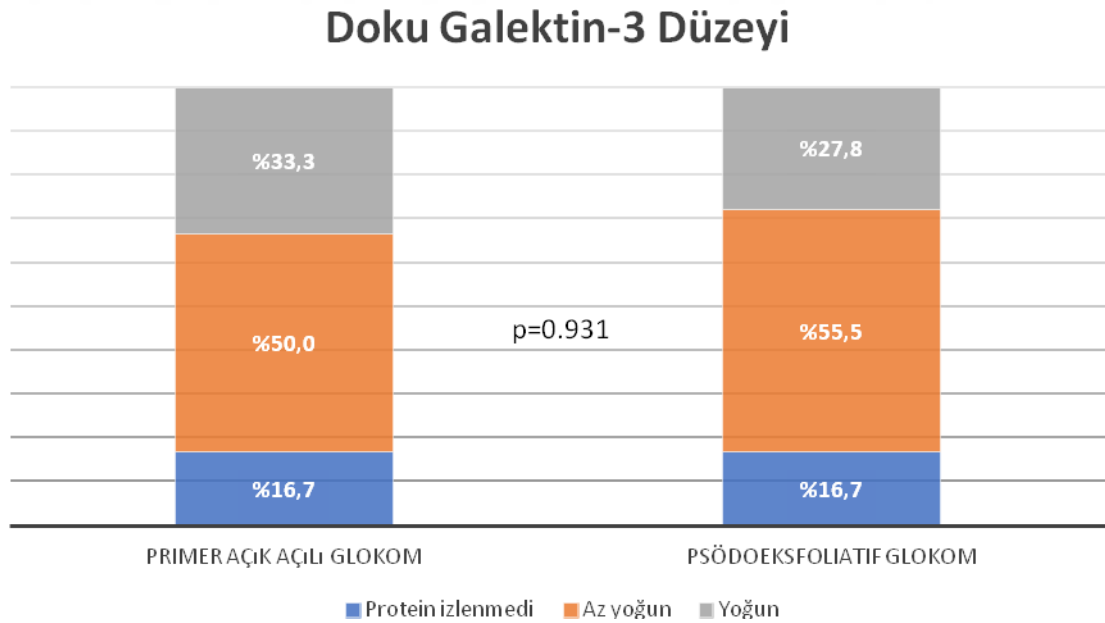
Çalışma grupları arasında doku Galektin-3 düzeyinin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında doku Galektin-3 düzeyinin dağılımı

	Primer Açık Açılı	Psödoeksfolyatif	p
	Glokom (n=18)	Glokom (n=18)	
	n (%)	n (%)	
Doku Galektin-3 Düzeyi			
Protein izlenmedi	3 (16,7)	3 (16,7)	
Az yoğun	9 (50,0)	10 (55,5)	0,931 ^a
Yoğun	6 (33,3)	5 (27,8)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi

Araştırmaya dahil edilen hastalardan PAAG tanısını alanların %16,7'sinde patolojik incelenen sonucu hiç protein izlenmezken %50,0'ında az yoğun, %33,3'ünde yoğun şekilde protein izlendi. PEG tanılı hastaların ise yine %16,7'sinde protein izlenmezken %55,5'inde az yoğun ve geriye kalan %27,8'inde yoğun şekilde protein izlendi. Çalışma grupları arasında doku Gal-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.931) (Tablo 4.4; Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Çalışma grupları arasında doku Galektin-3 düzeyinin dağılımı

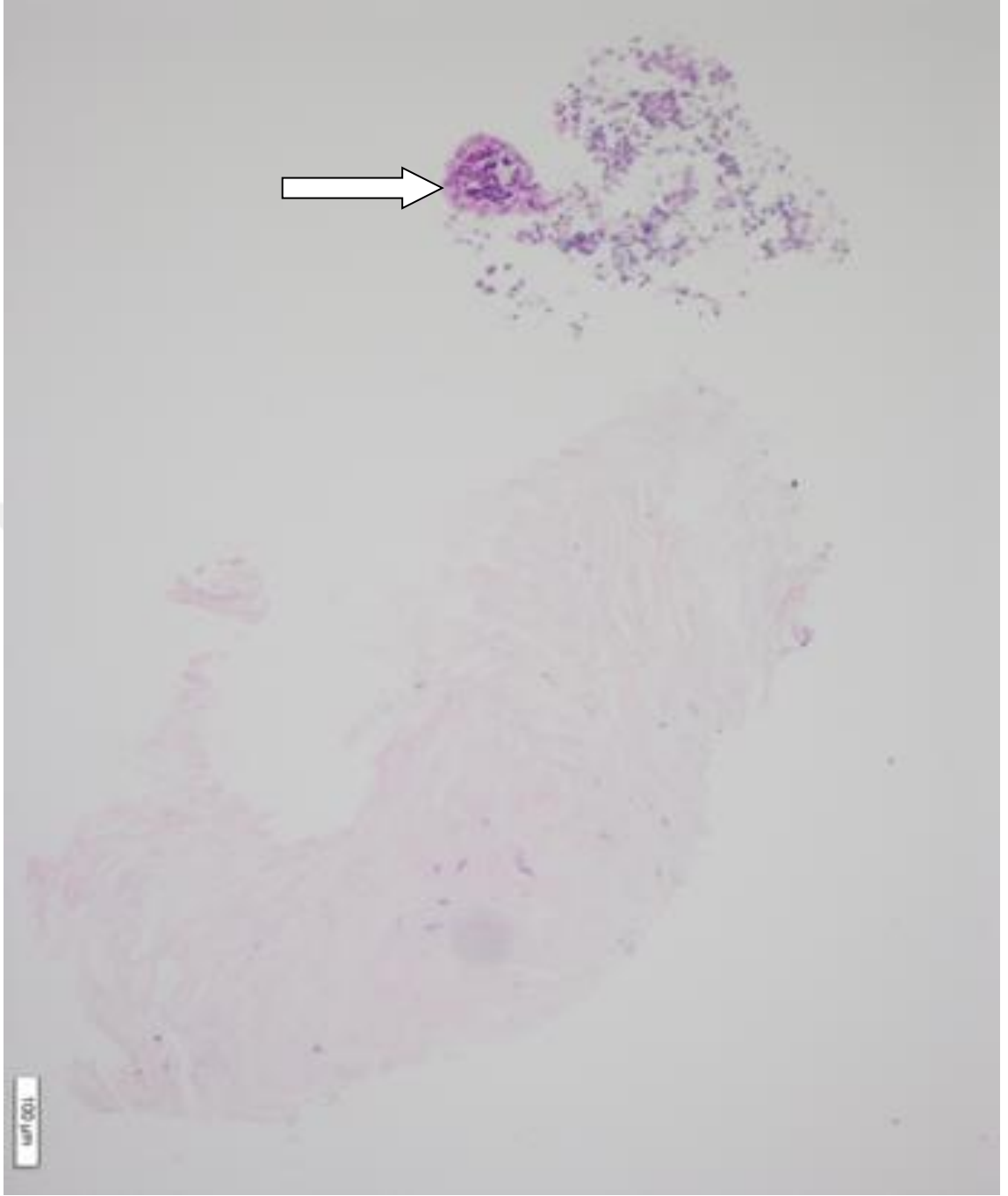
Çalışma gruplarına göre doku Gal-3 düzeyi ile yaş, EDGK ve GİB arasındaki ilişki Tablo 4,5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre doku Galektin-3 düzeyi ile yaş, EDGK ve GİB arasındaki ilişki

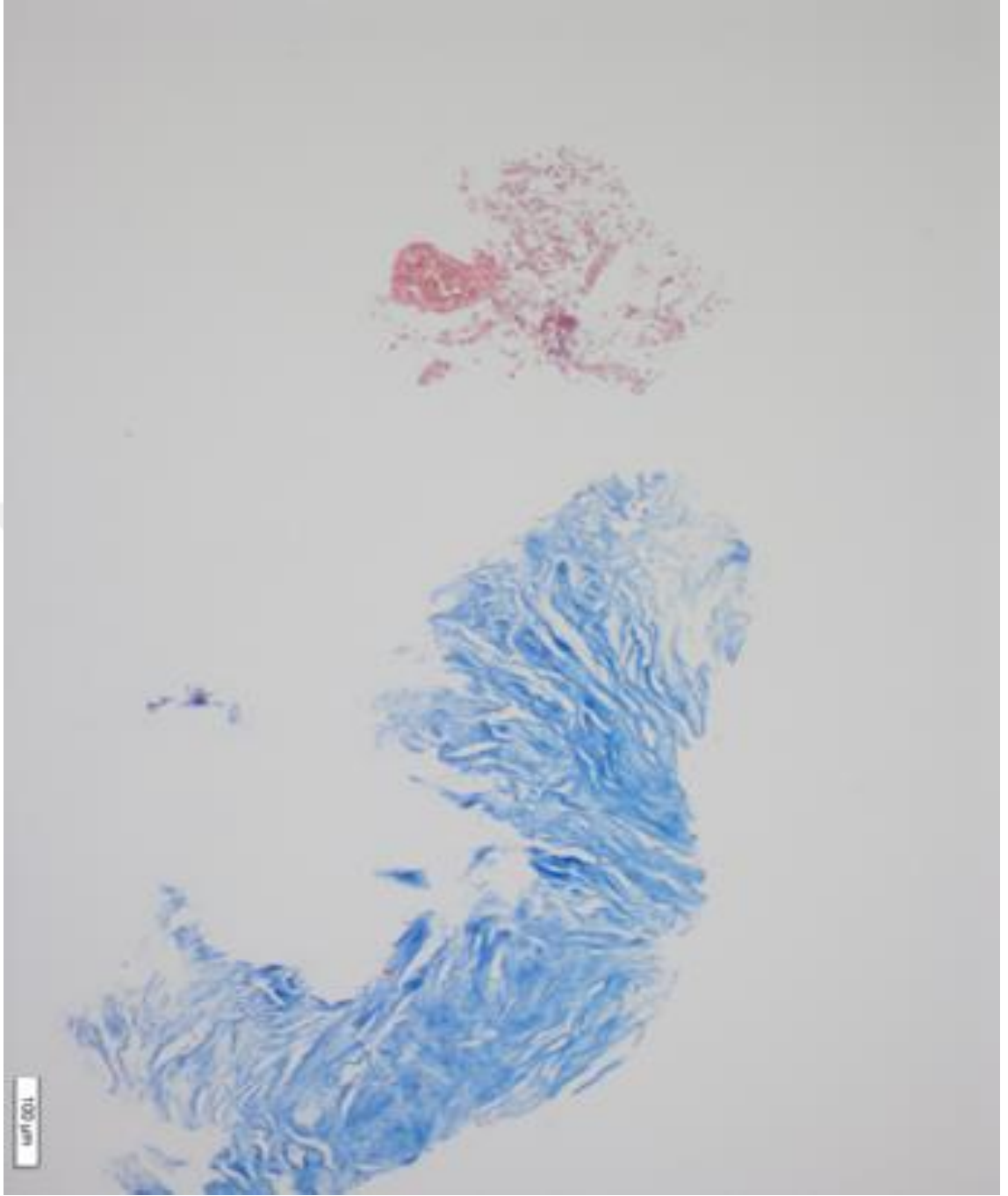
	DOKU GALEKTİN-3 DÜZEYİ			
	Primer Açık Açılı Glokom (n=18)		Psödoeksfolyatif Glokom (n=18)	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,092	0,718	0,083	0,742
EDGK (LogMAR)	-0,147	0,562	0,153	0,543
GİB (mmHg)	0,105	0,677	0,290	0,244

r: Spearman korelasyon katsayısı

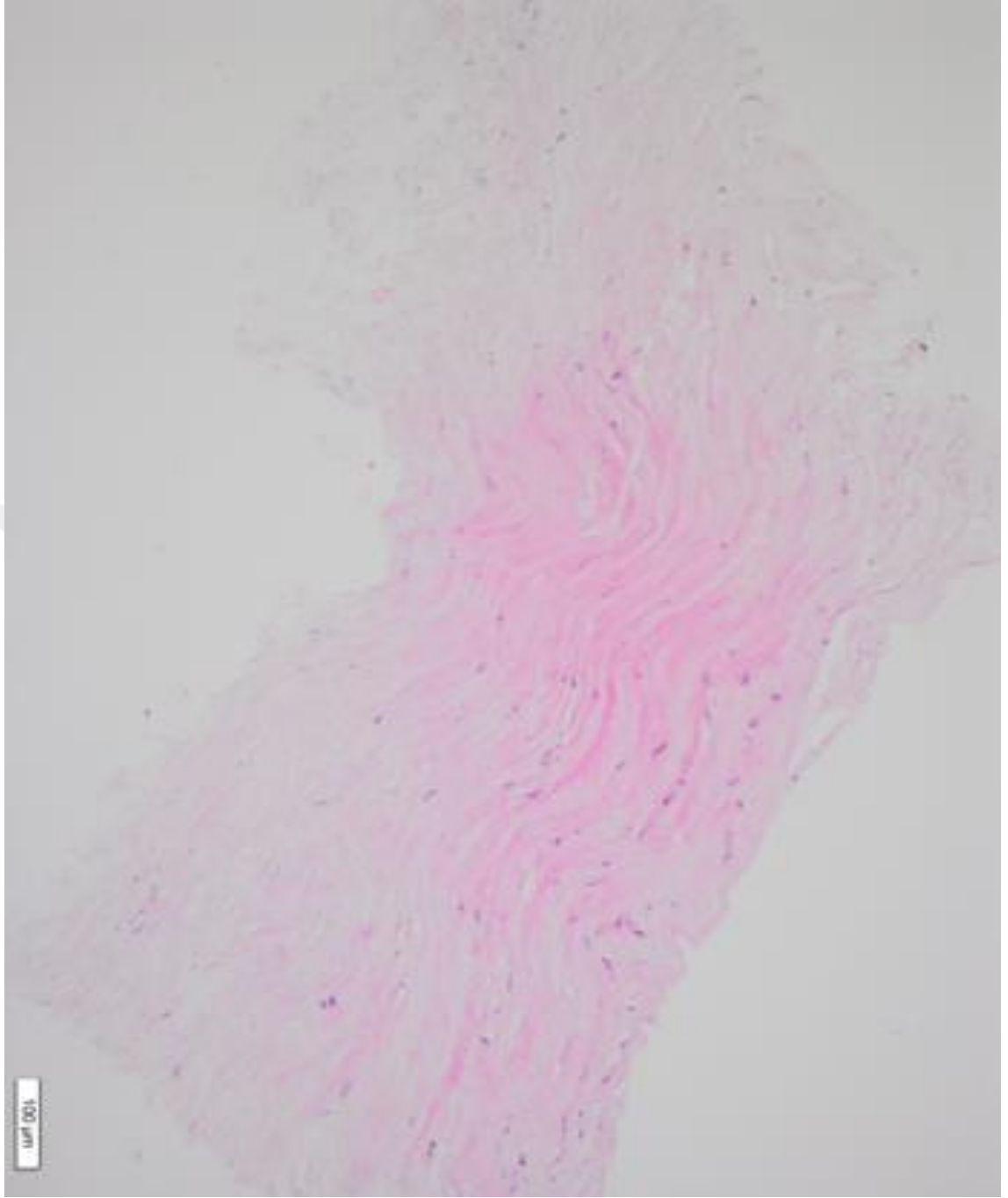
Araştırma kapsamında incelenenlerden hem PAAG tanısı alanlarda hem de PEG tanısı alanlarda doku Gal-3 düzeyi ile yaş, EDGK ve GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).



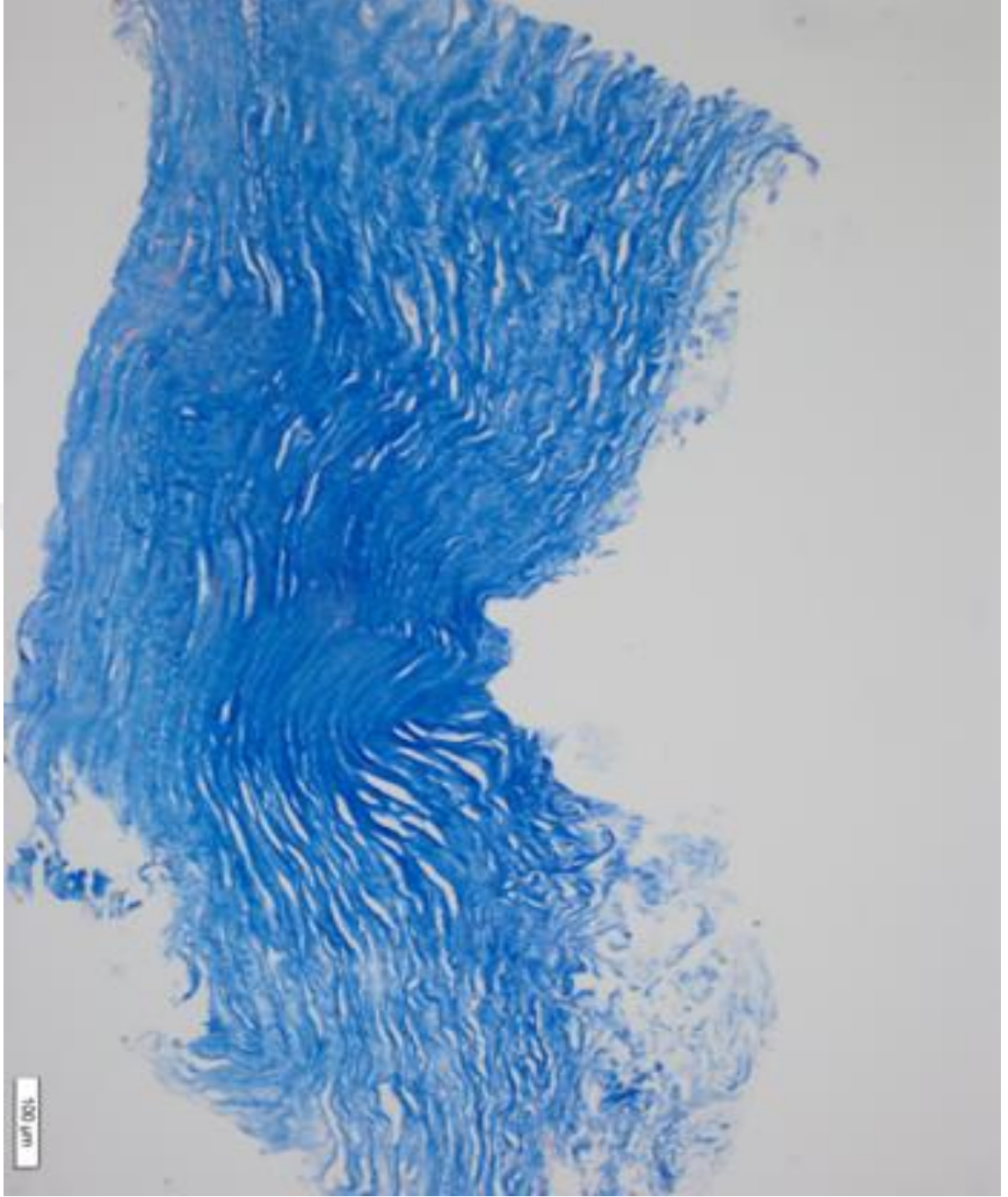
Şekil 4.5. PEG hastasından alınan trabeküler doku örneğinin H&E ile boyamada ışık mikroskopisi görülmektedir. Ok ile işaretli kısım inflamatuvar hücre infiltrasyonunu göstermektedir. Bu durum PEG' un inflamatuvar bir süreç ile ilerlediğini göstermektedir (H&E x 100)



Şekil 4.6. PEG hastasından alınan aynı trabeküler doku bu kez Mason-trikrom boyası ile boyanmış, mavi renkle boyanan kollajen fibrilleri belirgin hale gelmiştir. (Mason-trikrom x 100)



Şekil 4.7. PAAG hastasından alınan trabeküler doku örneği görülmektedir. Yoğun fibrotik yapı dikkat çekmektedir (H&E x 100)



Şekil 4.8. PAAG hastasından alınan trabeküler dokunun Mason-trikrom ile boyanması sonucunda kollajen fibriller mavi renkli olarak son derece belirgin bir boyanma göstermiştir. Bu durum PAAG'un da inflamatuvar bir süreç sonucunda meydana geldiğini desteklemektedir. (Mason-trikrom x 100)

5. TARTIŞMA

Glokom, görme keskinliği ve görme alanı kaybı ile sonuçlanabilen, multifaktöryel ilerleyici bir optik nöropatidir. Yüksek GİB hem en önemli, hem de tek değiştirilebilen risk faktörü olarak bilinmektedir.⁹⁹ Hastalık tüm dünyada geri dönüşümsüz görme kaybının en yaygın nedenleri içerisinde olup, insidansının zamanla artacağı ön görülmektedir¹⁰⁰

Bugün glokom patogenezinde mekanik, iskemik, oksidatif, apoptotik, immünolojik ve genetik birçok teorinin rol oynadığı bilinmektedir. En sık görülen tipi PAAG' dur.¹

PAAG, ön kamara açısının açık olduğu, optik sinir başı ve retina sinir lifinde karakteristik değişiklikler ile ilerleyen kronik optik nöropatidir. İlerleyici gangliyon hücre ölümü ve görme alanı kaybı bu değişiklikler ile ilişkilidir.³⁷

PAAG insidansı %0,5 ile %9 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada, PAAG'un prevalansı 60 yaş ve üzerindeki hastalar arasında yaklaşık %12 olarak bulunmuştur. Hastalık asemptomatik ve sinsiz bir şekilde ilerleme gösterebilmektedir.^{36,37}

Yüksek GİB, yaş, siyah ırk ve aile hikayesi hastalığın gelişimi için önemli risk faktörleridir.^{1,101} Ayrıca düşük korneal histerezis¹⁰² ve yüksek miyopi⁴⁹ gibi gözün yapısına ait bazı faktörlerin de PAAG patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir.

PES, oküler ve ekstraoküler dokularda hücre dışı gri-beyaz fibriler materyalin anormal birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Oküler ve diğer dokulardaki ESM bozukluğundan kaynaklanan anormal bir birikimdir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta, kadınlarda daha sık görülmektedir.¹⁰³

LOXL1 (lizil-oksidadz-benzeri 1) genindeki tek nükleotid polimorfizmleri PEG ve PES oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu gen elastik dokuların oluşumu, stabilizasyonu ve yeniden yapılanması için gereklidir. Ayrıca bu gen kollajen ve elastin moleküllerinde çapraz bağ oluşturmada ve ESM dengesinde önemli rol oynamaktadır.¹⁰⁴

PES patogenezinde elastik mikrofibrillerin aşırı üretimi, artan oksidatif stres, transforme edici büyüme faktörü beta 1'in fazla ekspresyonu (TGF-β1), matriks

metalloproteinazlar ile doku metalloproteinaz inhibitörleri arasındaki proteolitik dengesizlik, inflamasyon süreci, antioksidan enzimlerin, ubikuitin-konjuge enzimlerin, clusterinin ve DNA tamir proteinlerin down-regülasyonu gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁰⁵

Ayrıca PES'nun, vücutta başta kardiyovasküler sistem¹⁰⁶ (yüksek koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü riski), serebrovasküler sistem¹⁰⁷ (demans, bilişsel bozukluk) ve iç kulak¹⁰⁸ (sensörinöral işitme kaybı) olmak üzere birçok organ sistemini etkileyen sistemik bir hastalık olduğu gösterilmiştir.

Galektin-3 (Gal3), lektin ailesine ait olan ve β -galaktosidleri bağlayan birçok bağlayıcı yüze sahip, ortalama 29-35 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.⁹⁶ Hücre sitoplazmasında sentezlenmekte ve sitoplazma ile çekirdek arasında transport edilmektedir. Ayrıca gal-3 hücre yüzeyine ve hücreler arası boşluğa da sekrete edilebilmektedir. Yapısal olarak Gal-3'ün, prolin ve glisin bakımından zengin bir N-terminal alanı ve globüler yapıda olan, karbonhidrat bağlanma bölgesi içeren bir C-terminal alanı, yani iki farklı terminali vardır.

Gal-3, birçok oküler dokuda da eksprese edildiği gösterilmiş ve oküler bazı hastalıkların patogenezi ile de ilişkilendirilmiş bir moleküldür. 14. Kromozomun q21-q22 lokusu üzerindeki LGALS3 tarafından kodlanmaktadır. Çalışmalar Gal-3'ün çok sayıda fonksiyonunun olduğunu göstermiştir. Hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonu, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü, embriyogenez, anjiyogenez, proliferasyon, tümör oluşumu, mRNA modifikasyon işlemleri ve apoptozis gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rolü bulunmaktadır. Gal-3, insanda birçok dokuda yaygın olarak eksprese edilmekte, kanser ve kanser öncesi durumlarda Gal-3'ün hücre içinde ve hücreler arası boşlukta miktarı değişmektedir. Bir diğer durum, adenomdan karsinoma geçiş sürecinde Gal-3 molekülünde çekirdekten sitoplazmaya genel bir geçiş gözlenmiştir. Bu da Gal-3'ün tümör oluşumu, anjiyogenez ve metastaz gibi birçok olayda etkili olduğunu desteklemektedir.¹⁰⁹

Argüeso yaptığı çalışmada, Gal-3'ün oküler yüzeydeki glikokaliksin önemli bileşenleri olan transmembran müsinlerle etkileşim içinde olduğunu ve oküler yüzeyin korunmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir.¹¹⁰

Andrade ve arkadaşları keratokonus hastalarını kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmada, konjonktival epitel hücrelerinde gal-3 düzeyinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu, yine keratokonus hastalarında keratositlerde üretilen endojen Gal-3 düzeyinin arttığını ultrastrüktürel çalışmalarla göstermişlerdir. Bu çalışmada değerlendirilen Gal-1 ve Gal-3'ün keratokonusun patofizyolojisinde rolü olduğu savunulan inflamatuvar yanıtta etkili oldukları düşünülmektedir. Yapılan korneal çapraz bağlama işleminin de bu moleküller üzerinden immünsüpresif etki gösterdiği savunulmaktadır.¹¹¹

Cruzat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Gal-3 molekülünün bir matriks metalloproteinaz (MMP) indüktörü olan CD147 ile birlikte uyarıldıklarında, korneada ülserasyona neden olan jelatinolitik aktiviteyi arttırdıkları ve ayrıca Gal-3'ün hücre dışı matriks proteinlerinin bozulmasına neden olarak ülserasyon sürecine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Gal-3 bu süreçte önemli rolü olan MMP indüksiyonu için gerekli bir moleküldür.¹¹²

Chen ve arkadaşları fare modellerinde yaptıkları çalışmada, Gal-3 inhibisyonunun korneal neovaskülarizasyon ve skarlaşmayı azalttığını göstermişlerdir. 33DFTG olarak adlandırılan Gal-3 inhibitörünün fibrozisin yanı sıra patolojik korneal damarlanmayı da iyileştirdiği görülmüştür.¹¹³

AbuSamra ve ark. Gal-3'ün korneal yüzey onarımında etkili olduğunu göstermişlerdir. Gal-3'ün salgılanan interlökin-1β'nin (IL-1β) parakrin etkisini teşvik ederek korneal yeniden yapılanmayı uyardığı gösterilmiştir. Rekombinant ve endojen kaynaklı çözünebilen Gal-3 molekülünün, MMP 9 aktivesini uyarmak yoluyla fibroblastlardan IL-1β salınımını uyardığı gösterilmiştir.¹¹⁴

Andrade ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubu ve vernal keratokonjonktiviti olan hastalardan aldıkları impresyon sitoloji örneklerini immünohistokimya yöntemi ile değerlendirmiştir. Vernal keratokonjonktiviti olan hastaların konjonktivalarında, Gal-3 düzeyi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışma oküler alerjide de Gal-3'ün hem bir biyobelirteç hem de tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir. Ayrıca gal-3'ün vernal keratokonjonktivit patofizyolojisindeki inflamatuvar süreçten de sorumlu olduğu sonucuna gidilmiştir.¹¹⁵

Uchino ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kuru göz hastalarının gözyaşında tespit edilen Gal-3 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca Western Blot tekniği ile yapılan analizde, kuru göz hastalarının gözyaşlarında sağlıklı kontrollerde de izlenen normal bir Gal-3 bandının yanı sıra, dejenere olmuş ve yapısı bozulmuş bir başka Gal-3 bandı da izlenmiştir. Bu dejenere bant sağlıklı kontrol grubunda görülmemiştir. Elde edilen sonuç, Gal-3'ün gözyaşında artmasının epitel disfonksiyonuna neden olduğu ve ayrıca Gal-3 aracılı proteolitik aktivitenin oküler yüzeyi bozduğunu göstermiştir.¹¹⁶

Gal-3 molekülünün ekspresyonu trabeküler ağda, Schlemm kanalının iç kısmını kaplayan hücrelerde ve hücreler arası boşluklarda da gösterilmiştir.⁹⁸ İnflamatuar ve fibrotik fonksiyonları olan bu molekülün, bu anatomik yapılarda meydana getirdiği yapısal değişiklikler glokom patogenezinde rol oynayabilmektedir.

Gal-3'ün glokom hastalarında başlıca iki oküler dokudaki fibrotik değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Birincisi optik sinir başı, ikincisi ise trabeküler ağdır. Belmares ve ark. yaptıkları çalışmada donör gözlerden alınan optik sinir başı ve trabeküler ağ örneklerini ışık mikroskobu altında trikrom, Vernhoeff-Van Giesen ve Sirius boyaları ile inceleyerek, kollajen ve elastin miktarının glokomatöz dokularda, normal gözlerden alınan dokulara göre çok daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma kapsamında bu dokularda immünohistokimya yöntemi ile Gal-3 ve TGFβ2RII düzeyleri de karşılaştırılmış ve glokomatöz dokularda yüksek olarak tespit edilmiştir. Yani Gal-3 ve TGFβ2RII moleküllerinin bu dokularda meydana gelen fibrotik süreçten sorumlu olduğu düşünülebilir.¹¹⁷

Nguyen ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, glokomatöz gözlerde optik sinirin miyelinize olan orbital kısmındaki mikroglial hücrelerde, Gal-3'ü kodlayan MAC2(LGALS3) geninde artmış fonksiyonu göstermişlerdir. Bu durum da Gal-3 molekülünün glokom patogenezinde kritik rolü olduğunu düşündürmektedir.¹¹⁸

Bizim çalışmamızda glokomatöz gözlerde sağlıklı gözlere göre yüksek olarak tespit edilen Gal-3 düzeyinin, PAAG ve PEG tiplerinde değişip değişmediği ve bu hastalıkların patogenezinde rolü olup olmadığı araştırılmıştır. Bilindiği gibi Gal-3 önemli bir fibrotik moleküldür ve glokom hastalarında trabeküler ağda meydana gelen fibrotik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. PAAG ve PEG hastalarından alınan trabeküler doku örneklerindeki Gal-3 düzeyi immünofloresan

yöntem ile karşılaştırılmış, iki hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda PAAG ve PEG hastalarının trabekülektomi ameliyatı sırasında elde edilen trabeküler materyallerindeki Gal-3 düzeylerini analiz edilerek karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak:

1. Gal-3 molekülü bugün birçok immünolojik, inflamatuvar ve neoplastik hastalığın patogeneğinde rol alan bir moleküldür
2. Gal-3 molekülünün birçok hastalıkta olduğu gibi glokom hastalığında da önemli patofizyolojik role sahip bir molekül olduğu düşünülmektedir.
3. Bu molekülün, glokom hastalığını meydana getirmesindeki en önemli mekanizmanın trabeküler ağda meydana getirdiği inflamatuvar değişiklikler sonucu oluşan fibrozis olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir
4. Bizim çalışmamızda ise sık görülen iki glokom tipi olan PAAG ve PEG hastalarından alınan trabeküler doku örneklerindeki Gal-3 düzeyleri immünfloresan yöntem ile karşılaştırılmıştır.
5. PAAG ve PEG hastalarından izole edilen trabeküler doku örneklerinde tespit edilen Gal-3 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir.
6. Daha farklı glokom tiplerinde ve daha geniş popülasyonlarda bu molekül immünohistokimya, western blot ve genetik analiz gibi çeşitli yöntemlerle çalışılarak yarattığı patoloji hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet (London, England)*. 2004;363:1711-1720.
3. Young H, Kwon, John H, Fingert, Markus H, Kuehn, Wallace L.M, Alward. Primary Open-Angle Glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360(11):1113–1124
4. Plateroti P, Plateroti AM, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G. Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma: A Review of the Literature with Updates on Surgical Management. *J Ophthalmol*. 2015;2015:370371.
5. Nobl M, Mackert M. Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019 Sep;236(9):1139-1155
6. Schweitzer C. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Fr Ophthalmol*. 2018;41(1):78-90.
7. Eliaz I. The role of galectin-3 as a marker of cancer and inflammation in a stage IV ovarian cancer patient with underlying pro-inflammatory comorbidities. *Case Rep Oncol*. 2013;6(2):343–349.
8. Ekstroem C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp Glaucoma Survey. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996; 74(2): 107-12.
9. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844-51.
10. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Bri J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):238-42
11. Shaarawy MK, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, *Glaucoma Volume 1: Medical Diagnosis and Therapy*, Elsevier 2009.
12. Chung HJ, Hwang HB, Lee NY. The association between primary open-angle glaucoma and blood pressure: Two Aspects of Hypertension and Hypotension. *Biomed Res Int*. 2015;2015:827516.
13. Choi J, Kook MS. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:141905.
14. Izzotti, A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res*. 2006 Mar ;612(2):105-114.
15. Saccà SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2007 Mar;84(3):389-99.
16. Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Saccà SC. Proteome alterations in primary open angle glaucoma aqueous humor. *J Proteome Res*. 2010 Sep 3;9(9):4831-8
17. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(2):152-81
18. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med*. 2003 Jun 1;114(8):638-46.
19. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Mar;46(3):877-83.

20. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E, Flügel C, Meyer M, Grierson I. Ultrastructure of the trabecular meshwork in untreated cases of primary open-angle glaucoma (POAG). *Exp Eye Res.* 1993 Jun; 56(6): 683-692.
21. 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.* 1981 Oct;21(4):563-573.
22. Umihira J, Nagata S, Nohara M, Hanai T, Usuda N, Segawa K. Localization of elastin in the normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Feb; 35(2): 486-494.
23. Gramlich OW, Beck S, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Boehm N, Ziegler A, Vetter JM, Pfeiffer N, Grus FH. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. *PLoS One.* 2013;8(2):e57557.
24. Lee D, Shim MS, Kim KY, Noh YH, Kim H, Kim SY, Weinreb RN, Ju WK. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Feb 18;55(2):993-1005.
25. Kermer P, Klöcker N, Labes M, Bähr M. Inhibition of CPP32-like proteases rescues axotomized retinal ganglion cells from secondary cell death in vivo. *J Neurosci.* 1998 Jun 15;18(12):4656-4662.
26. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet.* 1997 Apr;6(4):641-647.
27. Wiggs JL, Allingham RR, Vollrath D, et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet.* 1998 Nov;63(5):1549-52.
28. Aung T, Rezaie T, Okada K, et al. Clinical Features and Course of Patients with glaucoma with the E50K mutation in the optineurin gene. *Invest Ophthalmology Vis Sci.* 2005 Aug;46(8):2816-22.
29. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007 Sep 7;317(5843):1397-400.
30. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2009 Jul-Aug;57(4):257-66.
31. Siu AW, Leung MCP, To CH, Siu FKW, Ji JZ, So KF. Total retinal nitric oxide production is increased in intraocular pressure-elevated rats. *Exp Eye Res.* 2002 Oct;75(4):401-6.
32. Tsai D-C, Hsu W-M, Chou C-K, et al. Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma. *Ophthalmologica.* 2002 Sep-Oct;216(5):346-50.
33. Fautsch MP, Johnson DH, Group SARIW. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Oct;47(10):4181-4187.
34. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV, Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas, 8th Edition. Saunders Elsevier 2009.
35. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol.* 2017 May;101(5):73-127.
36. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1993 Jan;77(1):17-21.

37. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1994 Jun;112(6):821-9.
38. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2003 Jul;22(4):465-81.
39. Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL 3rd, Mills S, Ewing B. Experimental glaucoma in primates: changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb;42(2):358-64.
40. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994 Jul-Aug ;39(1):23-42.
41. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3460-6.
42. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2001 Nov ;108(11):1966-1972.
43. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs study group. Risk factors for Incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2008 Jan ;115(1):85-93.
44. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *Ophthalmology*. 2001 Jun;108(6):1015-1022.
45. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet*. 1993 May;4(1):47-50.
46. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997 Jan ;275(5300):668-70.
47. Park KH, Tomita G, Liou SY, Kitazawa Y. Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1996 Nov; 103: 1899- 1906.
48. Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994 Jun; 78(6): 449-53.
49. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999 Oct ;106(10):2010-2015.
50. Garcia-Salinas P, Trope GE, Glynn M. Blood viscosity in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol* 1988 Dec; 23(7): 305-7.
51. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991 Jul 17;266(3):369-374.
52. Varma R, Wang D, Wu C, et al. Four-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2012 Aug;154(2):315-325.
53. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
54. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Nauman GOH, Volkholz H. Pseudoexfoliation Syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder?. *Arch Ophthalmol*. 1992 Dec ;110:1752-1756.
55. Georopoulos GT, Chalkakiadis J, Livir-Rallatos G. Combined clear cornea phacoemulsification and trabecular aspiration in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma associated with cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:816-821.

56. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. Review. *Ophthalmology*. 1998 Jun; 105:951-68.
57. Karp LC, Fazio RJ, Culbertson WW, Gren RW. True exfoliation of the lens capsule. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117:1078-80.
58. Shields MB. Textbook of glaucoma. Second edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 987; Chp14:244-259.
59. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001 Jan-Feb ;45(4):265-315.
60. Nazarali S, Damji F, Damji KF. What have we learned about exfoliation syndrome since its discovery by John Lindberg 100 years ago? *Br J Ophthalmol*. 2018 Oct;102(10):1342-1350
61. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res*. 2003 May;22(3):253-275.
62. Simon Tor JM. Glaucoma pigmentario complexus. *Arch Soc Ophthalmol Hisp Am*. 1961;21:121-154.
63. Ostenfeld-Akerblom A. Pseudoexfoliation in Eskimos (Inuit) in Greenland. *Acta Ophthalmol*. 1988 Aug;66:467-468.
64. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroğlu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol*. 1992 Apr;70(2):209-213.
65. İrkeç M. Senil psodoeksfoliyasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir inceleme. *T Oft Gaz* 1979; 9:263-268.
66. Davanger M. Studies on the pseudoexfoliation material. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1978 Nov 8;208(1-3):65-8.
67. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *J Glaucoma*. 2014 Oct-Nov;23(8):S12-S14.
68. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988; 184:5-27.
69. Garner A, Alexander RA. Pseudoexfoliative disease: Histochemical evidence of an affinity with zonular fibers. *Br J Ophthalmol* 1984 Aug;68(8):574-80.
70. Erdoğan H, Arici DS, Toker MI, Arici MK, Fariz G, Topalkara A. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;34(2):108-13.
71. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: A clinicopathologic study. *Ophthalmology*. 2000 Jun;107(6):1111-24
72. Ringvold A. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1994 Mar;112(3):297-8.
73. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:48-53.
74. Prince AM, Ritch R. Clinical Signs of the Pseudoexfoliation Syndrome. *Ophthalmology*. 1986 Jun;93(6):803-7.
75. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Apr;12(2):124-30.
76. Futa R, Furuyoshi N. Phakodonesis in capsular glaucoma: a clinical and electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33(3):311-317

77. Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. 'Masked' pseudoexfoliation syndrome in unoperated eyes with circular posterior synechiae: Clinical-electron microscopic correlation. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1500-3
78. Tutsumato K, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(3):252-7.
79. Puska P, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome as a risk factor for cataract development: five-year follow-up of lens opacities in exfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Dec;27(12):1992-8.
80. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev*. 2017 Jan;16(1):34-47
81. Lubrano V, Balzan S. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Mol Cell Biochem*. 2019 Nov 29
82. Zhang G, Wu Y. Circulating Galectin-3 and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2019 Apr 2;2019:4148129
83. Pei C, Wang X, Lin Y, Fang L, Meng S. Inhibition of Galectin-3 Alleviates Cigarette Smoke Extract-Induced Autophagy and Dysfunction in Endothelial Progenitor Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Oct 13;2019:7252943
84. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Aguilar D, McEvoy JW, Grams ME, Coresh J. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 Jan;93(1):252-259
85. Prud'homme M, Coutrot M, Michel T, Boutin L, Genest M, Poirier F, Launay JM, Kane B, Kinugasa S, Prakoura N, Vandermeersch S, Cohen-Solal A, Delcayre C, Samuel JL, Mehta R, Gayat E, Mebazaa A, Chadjichristos CE, Legrand M. Acute Kidney Injury Induces Remote Cardiac Damage and Dysfunction Through the Galectin-3 Pathway. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Oct 28;4(6):717-732
86. Tunçez A, Altunkeser BB, Öztürk B, Ateş MS, Tezcan H, Aydoğan C, Kırık EC, Yalçın U, Aygül N, Demir K, Akyürek F. Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan, chemerin, and galectin-3 in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2019 Nov;22(5):240-249
87. Da Silva AA, Teixeira TL, Teixeira SC, Machado FC, Dos Santos MA, Tomiosso TC, Tavares PCB, Brígido RTE, Martins FA, Silva NSL, Rodrigues CC, Roque-Barreira MC, Mortara RA, Lopes DS, Ávila VMR, da Silva CV. Galectin-3: A Friend but Not a Foe during *Trypanosoma cruzi* Experimental Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Nov 3;7:463
88. Cockram TOJ, Puigdellívol M, Brown GC. Calreticulin and Galectin-3 Opsonise Bacteria for Phagocytosis by Microglia. *Front Immunol*. 2019 Nov 12;10:2647.
89. Jovanovic M, Simovic Markovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Djukic A, Jovanovic I, Arsenijevic N, Lukic A, Zdravkovic N. Metabolic syndrome attenuates ulcerative colitis: Correlation with interleukin-10 and galectin-3 expression. *World J Gastroenterol*. 2019 Nov 21;25(43):6465-6482
90. Shi J, Wang Z, Wu B, Li X, Li X, Tian S, Wu J, Zhou Z. Cofilin-1, peroxiredoxin-1, and galectin-3: Major proteins released by macrophages infected with *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Vet Microbiol*. 2019 Dec;239:108461.
91. Wright RD, Souza PR, Flak MB, Thedchanamoorthy P, Norling LV, Cooper D. Galectin-3-null mice display defective neutrophil clearance during acute inflammation. *J Leukoc Biol*. 2017 Mar;101(3):717-726
92. Kalfert D, Ludvikova M, Kholova I, Ludvik J, Topolcan O, Plzak J. Combined use of galectin-3 and thyroid peroxidase improves the differential diagnosis of thyroid tumors. *Neoplasma*. 2019 Nov 18.
93. Li CH, Chang YC, Hsiao M, Liang SM. FOXD1 and Gal-3 Form a Positive Regulatory Loop to Regulate Lung Cancer Aggressiveness. *Cancers (Basel)*. 2019 Nov 28;11(12)

94. Seguin L, Camargo MF, Wettersten HI, Kato S, Desgrosellier JS, von Schalscha T, Elliott KC, Cosset E, Lesperance J, Weis SM, Cheresch DA. Galectin-3, a Druggable Vulnerability for KRAS-Addicted Cancers. *Cancer Discov.* 2017 Dec;7(12):1464-1479
95. Liu XH, Deng CX, Hu PC, Wang Y, Dong YH. Functional impact of Galectin-3 and TRAIL expression in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Aug;21(16):3626-3633
96. Gilson RC, Gunasinghe SD, Johannes L, Gaus K. Galectin-3 modulation of T-cell activation: mechanisms of membrane remodelling. *Prog Lipid Res.* 2019 Oct;76:101010
97. Ho JE, Gao W, Levy D, Santhanakrishnan R, Araki T, Rosas IO, Hatabu H, Latourelle JC, Nishino M, Dupuis J, Washko GR, O'Connor GT, Hunninghake GM. Galectin-3 Is Associated with Restrictive Lung Disease and Interstitial Lung Abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jul 1;194(1):77-83
98. Fautsch MP, Silva AO, Johnson DH. Carbohydrate binding proteins galectin-1 and galectin-3 in human trabecular meshwork. *Exp Eye Res.* 2003 Jul;77(1):11-6.
99. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ, Shields MB. *Shields textbook of glaucoma: Lippincott Williams & Wilkins; 2012; 7(2): 1-425.*
100. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90.
101. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):86-93.
102. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1533-40.
103. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1994;3(2):176-7.
104. Kasim B, Irkec M, Alikasifoglu M, Orhan M, Mocan MC, Aktas D. Association of LOXL1 gene polymorphisms with exfoliation syndrome/glaucoma and primary open angle glaucoma in a Turkish population. *Mol Vis.* 2013;19:114-20.
105. Ritch R. Systemic Associations of Exfoliation Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016 Jan-Feb;5(1):45-50.
106. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol.* 1997 Nov;124(5):685-7.
107. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjogren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Jun;79(3):283-5.
108. Paliobei VP, Psillas GK, Mikropoulos DG, Haidich AB, Constantinidis J, Konstas AG. Hearing Evaluation in Patients with Exfoliative and Primary Open-Angle Glaucoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jul;145(1):125-30.
109. Wang L, Guo XL. Molecular regulation of galectin-3 expression and therapeutic implication in cancer progression *Biomed Pharmacother.* 2016 Mar;78:165-171
110. Argüeso P. Disrupted Glycocalyx as a Source of Ocular Surface Biomarkers. *Eye Contact Lens.* 2019 Aug 28
111. Andrade FEC, Covre JL, Ramos L, Hazarbassanov RM, Santos MSD, Campos M, Gomes JÁP, Gil CD. Evaluation of galectin-1 and galectin-3 as prospective biomarkers in keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2018 May;102(5):700-707
112. Cruzat A, Gonzalez-Andrades M, Mauris J, AbuSamra DB, Chidambaram P, Kenyon KR, Chodosh J, Dohlman CH, Argüeso P. Colocalization of Galectin-3 With CD147 Is

- Associated With Increased Gelatinolytic Activity in Ulcerating Human Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jan 1;59(1):223-230
113. Chen WS, Cao Z, Leffler H, Nilsson UJ, Panjwani N. Galectin-3 Inhibition by a Small-Molecule Inhibitor Reduces Both Pathological Corneal Neovascularization and Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Jan 1;58(1):9-20
 114. AbuSamra DB, Mauris J, Argüeso P. Galectin-3 initiates epithelial-stromal paracrine signaling to shape the proteolytic microenvironment during corneal repair. *Sci Signal.* 2019 Jul 16;12(590)
 115. Andrade FEC, Corrêa MP, Gimenes AD, Dos Santos MS, Campos M, Chamma R, Gomes JÁP, Gil CD. Galectin3: role in ocular allergy and potential as a predictive biomarker. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jul;102(7):1003-1010
 116. Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, Dieckow J, Amparo F, Dana R, Mantelli F, Argüeso P. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2015 Jun;159(6):1027-1035
 117. Belmares R, Raychaudhuri U, Maansson S, Clark AF. Histological investigation of human glaucomatous eyes: Extracellular fibrotic changes and galectin 3 expression in the trabecular meshwork and optic nerve head. *Clin Anat.* 2018 Oct;31(7):1031-1049
 118. Nguyen JV, Soto I, Kim KY, Bushong EA, Oglesby E, Valiente-Soriano FJ, Yang Z, Davis CH, Bedont JL, Son JL, Wei JO, Buchman VL, Zack DJ, Vidal-Sanz M, Ellisman MH, Marsh-Armstrong N. Myelination transition zone astrocytes are constitutively phagocytic and have synuclein dependent reactivity in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 18;108(3):1176-81