

Glokomdaki Trabeküler Ağ ve Optik Sinir Başı Değişimlerinin Patofizyolojisi

Dr Yiğit Çay, Prof Dr Halil Ateş

Ege Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D.

İçindekiler

A.Ön Kamara, Açı, İris, Silyer Cisim ve Episkleral Venöz Pleksus Embriyolojisi.....	4
B. Aköz Hümör Dinamiği Fizyolojisi ve Trabeküler Ağ Histopatolojisi.....	5
<i>I. Aköz Hümör Üretimi.....</i>	<i>5</i>
<i>II.Trabeküler Dışa Akım.....</i>	<i>8</i>
<i>Aköz Dışa Akımı Etkileyen, Trabeküler Ağdaki Hücresel Mekanizmalar.....</i>	<i>9</i>
<i>a.Trabeküler Ağ ve Schlemm Kanalı Hücre Yapısı.....</i>	<i>9</i>
<i>b. Ekstraselüler Matriks (ESM) içeriği, döngüsü ve modülasyonu.....</i>	<i>11</i>
<i>c. Hücre Adezyonları.....</i>	<i>17</i>
<i>d. Sitoskeletal Organizasyon, Kontraktilite, Hacim Regülasyonu.....</i>	<i>18</i>
<i>e. Hücre İçi Sinyal İletimi.....</i>	<i>19</i>
<i>f. Aköz Hümör Komponentleri ve Glukokortikoidler.....</i>	<i>20</i>
<i>g. Yaşlanma, oksidatif stres ve diğer hasarlar.....</i>	<i>21</i>
<i>III. Episkleral venöz basınç.....</i>	<i>22</i>
<i>IV. Üveoskleral dışa akım.....</i>	<i>23</i>
C. Optik Sinir Embriyolojisi.....	24
D. Optik Sinir Başı Anatomisi.....	25
E. Glokomatöz Optik Nöropati Patofizyolojisi.....	31

I. Optik Sinirin Biyomekanik Bir Yapı Olarak Değerlendirilmesi.....	31
Optik Sinir Başı ve Peripapiller Skleranın Mekanik Durumu.....	33
a. Basit Teknik Kavramlar.....	33
b. Optik sinir ve peripapiller skleranın mekanik özelliklerine genel bakış.....	37
c. İOB'ta oluşan akut yükselmeler sonucu oluşan optik sinir başındaki mekanik değişimler.....	39
d. Skleranın, optik sinir başı biyomekaniğine etkisi.....	40
e. İOB'taki akut yükselişte, optik sinir başında görülen diğer değişimler.....	40
f. Yaşla birlikte optik sinir başında görülen değişimler.....	41
g. Erken glokomda optik sinir başındaki değişimler.....	41
h. Geç glokomda optik sinir başındaki değişimler.....	43
i. Mekanik faktörlerin optik sinir başındaki akson organizasyonuna etkisi.....	45
j. Stres ve gerinim sonucunda oluşan bağ doku-akson etkileşimleri.....	45
k. Stres ve gerinim sonucunda oluşan astrosit cevabı.....	46
l. Akson Kaybının Tetiklediği Retinal Gangliyon Hücre Kaybı.....	46
m. Retinal Gangliyon Hücre Ölümünde Rol Alan Retinal Faktörler.....	47
II. Glokom Patogenezinde Oküler Kan Akımının Rolü.....	49
Oküler Kan Akımı Bulguları.....	49
Azalmış Kan Akımının Olası Mekanizmaları.....	51
Bozulmuş Optik Sinir Başı, Koroidal ve Retinal Kan Dolaşımının Gösterilmesi.....	52
Akut İOB Yükselmelerinde Oküler Kan Akımı Değişimleri.....	52
Nöroretinal Rim Kan Akımı ve Çanak/Disk Oranındaki Büyüklük Arasındaki İlişki.....	53
Optik Sinir Başı Kan Akımındaki Bozulmuş Ototregülasyon.....	53
Karbondioksit İnhalasyonunun Retrobulbar Kan Akımındaki Rolü.....	54
Vazospazmın Glokom Gelişimi ve Progresyonundaki Rolü.....	54
III. Glokom Patogenezinde Translamina Kriboza Basıncının Rolü.....	55
IV. Glokom Patogenezinde İmmünolojik Faktörlerin Rolü.....	57
V. Nörodejeneratif Bir Hastalık Olarak Glokom.....	58
TANIMLAR.....	62
KAYNAKÇA.....	63

A.Ön Kamara, Açı, İris, Silyer Cisim ve Episkleral Venöz Pleksus Embriyolojisi

Mezenşim, embriyonel bağ dokusu demektir. Orbita ve bulbusun mezenşimi, nöral krest ve mezoderm kaynaklıdır.

Gestasyonel gelişimin 4-5. haftalarında, lens vezikülünün önündeki mezenşimal dokunun içinde vakuolizasyonlar meydana gelir. Bu vakuoller birleşerek ön kamara boşluğunun temelini oluştururlar. 7. haftada ön kamara açısı, nöral krest kaynaklı mezenşimal hücrelerin gevşekçe bir araya gelmesiyle oluşur. Bu hücrelerden trabeküler ağ meydana gelir. Ön kamaranın arkasında bulunan mezenşimal hücreler ise iridopupiller membran denilen bir yapıyı meydana getirirler.

Ön kamaranın önündeki hücreler, primordiyal korneal endoteli oluşturacak şekilde tabaka formunda uzanarak açı girintisi yaparlar. Nöroektodermin dış tabakası ile temas sonucunda bu bölgedeki mezenşim irise farklılaşır. Ön kamaranın açısının ayrılması 15. haftada olur. Derinleşme ise 3. ayda başlar ve doğumdan sonra da 4 yaşına kadar devam eder.

İlk başta mezenşimal hücreler arasında bir sınır bulunmaz. Daha sonra bu hücreler trabeküler ağa şekillenir ve bunlardan da silyer kasların gelişimi uyarılır. 15. haftadan itibaren trabeküler ağdan ekstraselüler matriks (ESM) üretilir ve değişici trabeküler hücrelerde depolanır. Bu süreç 8. Aya kadar tamamlanır. 12-14. Hafta kadar erken dönemlerde bile trabeküler ağdaki hücresel tabakada 2-8 µm çapında perforasyonlar meydana gelmeye başlar. Gelişim devam ettikçe bu boşluklar birleşir ve büyürler. Nihayetinde trabeküler ağ ve ön kamaranın direkt ilişkisi girdiği bir açıklık halini alırlar.

3. ayın sonunda Schlemm kanalı, venöz pleksüsün küçük bir kanalikülünden gelişmeye başlar. Trabeküler ağın aksine mezodermal mezenşimden köken alır. Diğer mezenşimal hücreler 4. ay boyunca kanalın etrafını çevirirler. Bu hücreler ve salgıladıkları materyal, jukstakanaliküler dokuya dönüşür. Karakteristik vakuoler görünüm, 5. aydan itibaren Schlemm kanalı endotelyal hücre tabakasında görülmeye başlar. Yine aynı dönemde aköz hümör dolaşımı başlar. Başlangıçta bu kanalın işlevi, aköz bir sinüsten ziyade kan damarı gibidir.

3. ayda oküler nöroektodermin dış tabakasından silyer epitelin longitudinal dış pigmenter tabakası oluşmaya başlar. 3-4. aylarda iç pigmentsiz tabaka oluşmaya başlar. Dış tabaka ile bitişik ve katlantılı bir hale gelir. Başlangıçta 75 adet olan bu radyal katlantılar silyer uzantıların başlangıcıdır.

10. haftada öncü silyer kas hücreleri, primitif silyer epitele bitişik mezenşim hücrelerinin birikmesi şeklinde görülür. Kasların meridyonel parçası 5. ay boyunca organize olmaya başlar. Sirküler ve radyal bölümlere ayrılır. Sirküler kas gelişimi doğumdan sonraki 1. yıl sonuna kadar devam eder.

İris gelişimi, yukarıda da bahsedildiği gibi tunica vasculosa lentisin pars anterioru ile ilişkilidir. 6. Haftada vasküler kanallar kör bir şekilde, optik çukur kenarını halka şeklinde çevreler. Gelişen damarlar ön lens yüzeyinin tamamında mezenşimal hücrelerin içine doğru ilerler ve nihayetinde iris stromasını oluşturacak doku ile birleşir. Tunica vasculosa lentisin önündeki bölüm iridopupiller membranı oluşturur. 3. ayın sonunda silyer uzantılar şekillenmeye başladıktan sonra, optik çukurun tüm duvarları iridopupiller membran ve mezenşimal dokuların altına doğru büyür. İrisin mezenşimal dokusu, nöroektodermal dokulardan daha erken gelişmeye başlar.

Ektodermal kökenli sfinkter pupilla kasının gelişimi 3. ayda başlar. Ancak myofibriller beşinci aya kadar üretilmezler ve 8. aya kadar stroma içinde serbest halde bulunmazlar. Yine nöroektodermal kökenli dilatatör kaslar 6. ayda gelişmeye başlarlar. Olgunlaşma doğum sonrasına kadar devam eder. İris arka epitelinin pigmentasyonu pupillaların kenarından başlar ve periferde doğru silyer epitelin pigmentsiz tabakası ve nöral retina ile devam eder. İris arka epiteli de silyer epitel gibi nöroektoderm kökenlidir.

İridopupiller membran 6. ayda rezorbe olur. İris doğumda hala olgunlaşmamıştır. Hücre dışı matriksin çoğu hala stromadadır. Yenidoğanda iris kollateral damarları, erişkin gözüne göre pupile daha yakındır.

İç karotis arterden çıkan vasküler kanallar, 4. haftanın sonuna doğru optik vezikül çevresindeki paraksiyal mezenşim içerisinde gelişir. Primitif dorsal ve ventral oftalmik arterler karotisten içe doğru tomurcuklanır ve optik vezikül etrafındaki kapillerin gevşek retikulumuna katılır. Bu sistem pleksuslar yoluyla gelecekte kavernoöz pleksus olacak yapıya drene olur. (1, 2, 3)

Trabeküler ağ hücreleri nöral krest hücreleri kökenli mezenşimden gelişir. Schlemm kanalı endoteli, silyer kas, episkleral venöz pleksus ise paraksiyel mezoderm kökenli mezenşimden gelişirler.

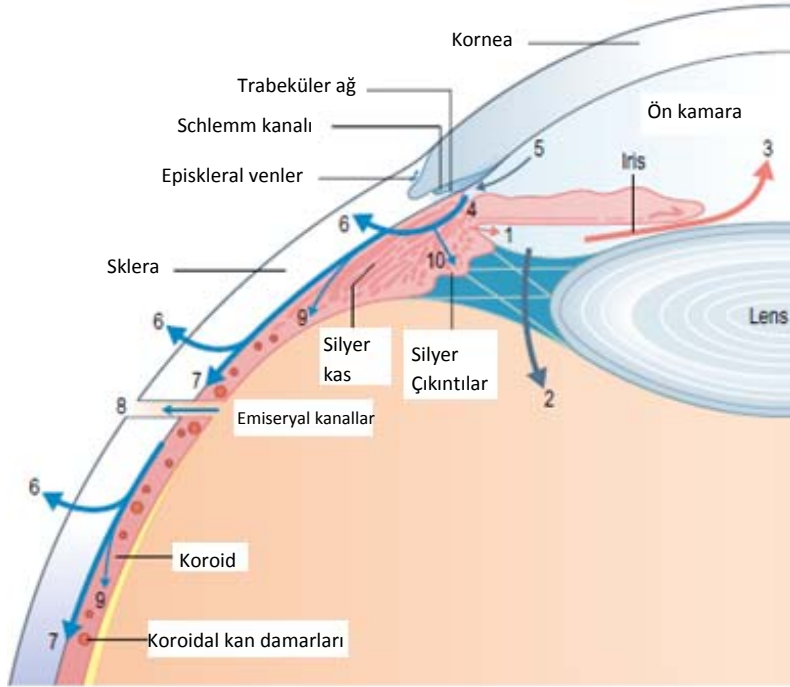
B. Aköz Hümör Dinamiği Fizyolojisi ve Trabeküler Ağ Histopatolojisi

Avasküler oküler dokulara yeterli besin desteğin sağlanması ve oküler şeklin korunabilmesi için intraoküler basıncın (İOB) belirli bir seviyede tutulması şarttır. Bu da aköz hümörün (AH) arka kamaradan üretimi, dolaşımı ve dışa akımı arasındaki belirli bir denge ile sağlanır. **AH dinamiğini oluşturan parametreler: AH üretim hızı, trabeküler dışa akım kabiliyeti, üveoskleral dışa akım kabiliyeti, episkleral venöz basınçtır.** Bu parametrelerden bir veya daha fazlası etkilendiğinde, İOB'ı etkileyen patolojik olaylar meydana gelir. İOB yüksekliği, genellikle artmış dışa akım direnci sonucunda oluşur.

I) Aköz Hümör Üretimi

Lens, kornea ve anterior kamaranın avasküler dokularının beslenme ihtiyaçları ve atıklarının giderilebilmesi için silyer çıkıntılardan aköz hümör aralıksız üretilir. Ayrıca; nörotransmitter iletimi, oküler mimarinin stabilizasyonu ve oküler homeostazis de bu yolla sağlanır. AH dolaşımı sayesinde, belirli patolojik hallerde, inflamatuvar hücrelerin ve medyatörlerinin uzaklaştırılması, ilaçların farklı oküler dokulara ulaşması da sağlanmış olur.

AH çeşitli basamaklar sonucunda üretilir. Başlangıçta hatırı sayılır miktarda kan silyer çıkıntıların merkezinden geçer. Plasma; hidrostatik basınca bağlı olarak, su ve suda çözünen maddelerin kapiller endotelden geçtiği bir süreç ile silyer çıkıntı stroması içerisindeki dokular arası boşluğa geçer. Daha sonra anyon, katyon ve diğer maddeler pigmente olmayan silyer

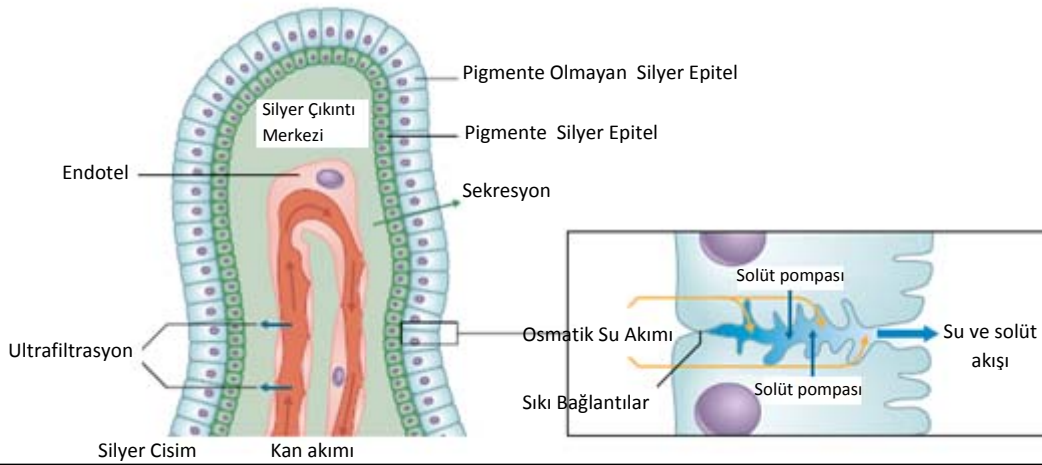


Aküz hümör silyer çıkıntılardan salınır(1) sonrasında vitre önünde dolaşımına devam ederek (2) pupilden ön kamaraya geçer (3). Ön kamarada dolaşımının sonunda iridokorneal açıya gelir(4). AH esas olarak iki ana yolak ile drene olur a- Trabeküler yolak(5) b-üveoskleral yolak.

İkinci yolakda akım silyer kasta başlar. Buradan çeşitli yönlerde akım olabilir; sklera üzerinden (6), süprasilyer ve süprakoroidal boşluk içerisinde (7), emiseryal kanallarla (8), uveal damarlar içerisinde (9), vortex venleri ile, tekrar silyer kas içerisinde olabilir(10).

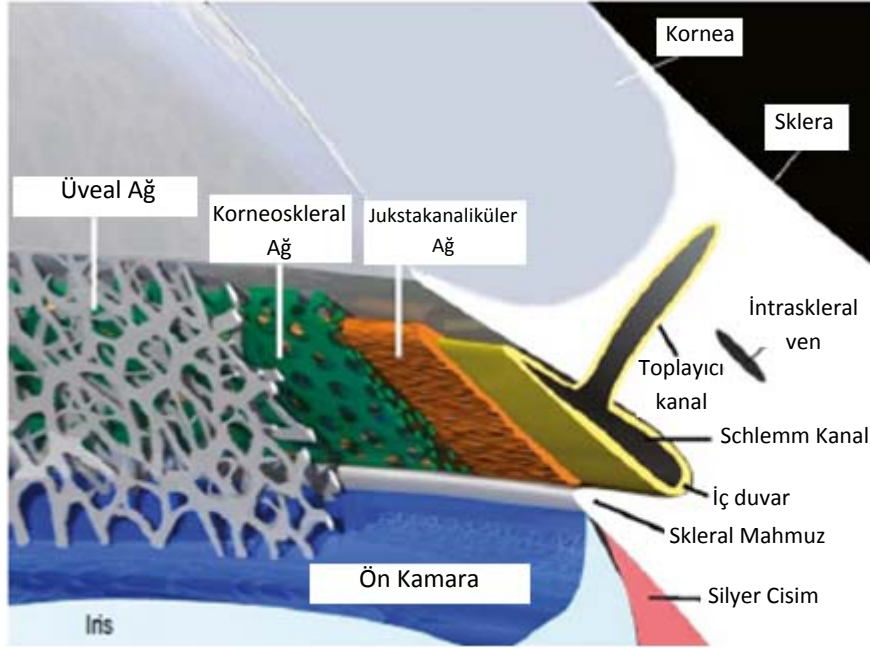
epitel hücreleri üzerinden aktif taşıma ile taşınır hücreler arası yarıklarda depolanırlar. İyonlar hiperosmotik bir çevre oluşturur. Su da bu sayede difüzyon ile taşınır. Epitel hücreler arası boşluklar apikalde sıkı bağlantılar (zonula okludens) ile kapanır ancak bazalde arka kamaraya komşu yüzleri açıktadır. Bu tasarım sıvı ve içeriklerinin arka kamaraya boşalmasına olanak tanır. Avasküler dokular için gerekli besinler, bu sıvının ön kamaraya doğru ilerleyişi sırasında sıvının içeriğine difüzyon yolu ile eklenir.

Silyer Çıkıntı (proses)

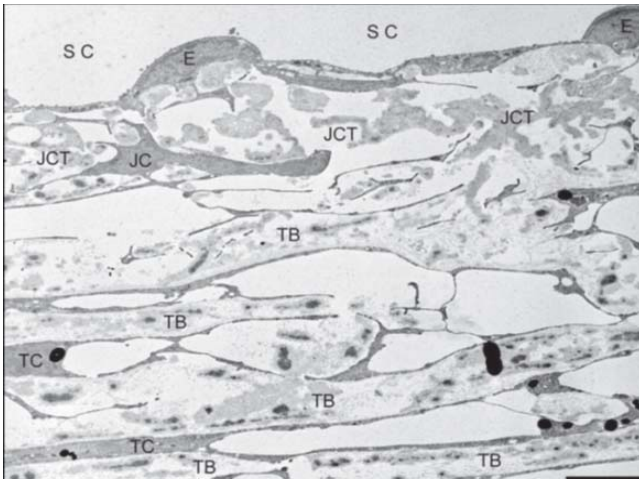


Kan ultrafiltratı, geçirgenliği yüksek kapiller endotelden geçerek, silyer cisim merkezindeki interstisyel boşluğa dökülür (ultrafiltrasyon). Merkezdeki sıvı ve içeriğindeki çeşitli maddeler, aktif taşıma vasıtası ile pigmente olmayan epitel hücreleri arasındaki boşluğa geçerler (sekresyon). Osmotik gradient, suyun hücreler arası boşluğa difüzyonuna sebep olur. Sonuçta epitel hücreler arası boşluktaki içerik, bazal bölüm ile arka kamaraya arasında herhangi bir sıkı bağlantı olmaması dolayısıyla engelsiz şekilde arka kamaraya geçer

II) Trabeküler Dışa Akım



Trabeküler ağ; üveal ağ, korneoskleral ağ ve jukstakanaliküler ağ olmak üzere üç ana bölümden oluşur. Üveal ağ, dallanan ve birçok düzlemde birbirini ile bağ kuran, üst üste binen yassılaştırmış tabakalar ve deliklerden oluşan, silyer cismin ileri uzantısıdır. Orta bölüm olan korneoskleral ağ, delikli katmanlar barındıran bağ dokusundan oluşmuş, skleral mahmuz ile Schwalbe hattı arasında uzanan bir yapıdır. Bu tabakadaki delikler daha küçüktür ve üveal ağdaki gibi aynı hizaya denk gelmezler. İçerdiği tabakalar birbirine doku iplikçikleri ve endotelial hücreler ile bağlanmıştır. Üveal ve korneoskleral ağ, etrafında trabeküler hücreler bulunan, bağ dokusundan veya ekstraselüler matriksten yapılmış lamellalar içeren tabakalar halindedir. Schlemm kanalı komşuluğunda bulunan jukstakanaliküler (JCA) ağ ise kollajen, elastin, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler, fibroblastlar ve endotel benzeri hücrelerden oluşmuştur. Elastik lifler ayrıca, Schlemm kanalının iç duvarı için destek vazifesi görürler. JCA düzensiz ve ufak açıklıklar barındırır. Aslında ismine uyacak biçimde gerçek bir ağ yapısından ziyade amorf bir düzendedir. Hücreler gelişigüzel dizilmişlerdir.



Trabeküler ağ (TB) ve Schlemm kanalının (SC) enine kesiti

Üveoskleral ve korneoskleral ağ, birbiriyle bağlantı kuran trabeküler uzantılardan oluşmuştur. Trabeküler hücreler bu trabeküllerin yüzeyini kaplar. Jukstakanaliküler ağda (JCT) ise hücreler gelişigüzel olarak, bağ dokusuna gömülmüşlerdir.

Deneyisel çalışmalar ve teorik varsayımlar, AH dışa akım direncinin JCA ve daha çok Schlemm kanalının iç duvarı tarafından oluşturulduğunu göstermektedir. Bu bölge, Schlemm kanalının endotelial katmanı, basal membranı ve komşu juktakanaliküler bağ dokudan (kribriform, subendotelial) oluşur. Mikron boyutunda porlar barındıran endotelial doku, bize Schlemm kanalının hidrolik akımın, yalnızca fenestralı kapiller ile kıyaslanabilen en yüksek seviyede olduğunu gösterir. Bu endotel, 200-500 nm boyutundaki mikropartiküllerin geçişine izin verir. Direncin bir kısmı, AH'ün bu endotelial porlardan geçerken oluşan 'hunileme' etkisiyle oluşur. ***Juktakanaliküler bağ dokunun içerisindeki, önemli bir kısmını ekstraselüler matriksin işgal ettiği boşluklar da trabeküler dışa akım direncini oluşturan diğer unsurdur. Yaşlandıkça, JCA içerisindeki ekstraselüler matriks miktarı artar.*** Bu da yaşlandıkça AH dışa akım hızının neden düştüğü konusunda bir fikir vermektedir. ***AH dışa akım direncini oluşturan diğer etmenler, silyer kas tonusu ve trabeküler hücre işlevidir. Silyer kas, JCA ve Schlemm kanalı iç duvar endoteline bağlanır. Bu kas kasıldığında, trabeküler ağ yapısındaki boşlukları açarak ve Schlemm kanalını genişleterek dışa akım direncini düşürür. Trabeküler hücreler aktif olarak şekil değiştirir ve trabeküler ağdaki boşlukların geometrisini önemli ölçüde değiştirebilir. Ayrıca juktakanaliküler ağdaki boşlukların yapısında bulunan ekstraselüler matriks miktarını artırıp azaltabilirler.***

Sağlıklı bir insanda dışa akım kabiliyeti 0.1-0.4 $\mu\text{L}/\text{dk}/\text{mmHg}$ arasında değişmektedir. Dışa akım miktarı da, AH üretim hızı gibi yaş ile birlikte azalır. (4,7,10,11)

Dışa akım kabiliyeti, birim zamanda birim miktarda İOB düşüşüne yol açan aköz hümör dışa akımı demektir. Bu kabiliyeti etkileyen faktörler daha önce de bahsedildiği gibi trabeküler ve uveoskleral dışa akımdır. Ölçüm metodlarındaki teknik detaylardan kaynaklanan psödo-kabiliyet denilen faktör de birtakım hesaplamalarla göz ardı edilebilmektedir.

Aköz Dışa Akımı Etkileyen, Trabeküler Ağdaki Hücresel Mekanizmalar

a.Trabeküler Ağ ve Schlemm Kanalı Hücre Yapısı

Trabeküler ağ hücrelerinin eşsiz özellikleri vardır. Trabeküler ağ hücrelerinin çeşitli işlevleri:

- Fagositoz
- Göç
- Metabolik-lizozomal matriks yıkıcı enzimler bulundurma,
- Ekstraselüler matriks (ESM) elemanlarını üretmedir. (10)

Ayrıca ***endotelial morfolojik özellikler gösterirler.*** Kültür kabına ekildiğine bazal ve apikal olmak üzere polarite gösterirler. Endotel hücreleri gibi asetile edilmiş LDL içerirler. Ancak vasküler endotelial hücrelerin karakteristik marker'ı olan Faktör VIII içermezler, endotel kadar sıkı dizilim göstermezler. Diğer tek tabakalı endotel yüzeylerinden daha çok por

içerirler. **Endotel hücrelerinden daha hızlı fagositoz yaparlar. Makrofaj benzeri özellikler de gösterirler. Bazıları MHC sınıf II tipinde insan lökosit antijeni ve makrofaj-dendritik yüzey markerları taşırlar.** (12)

Trabeküler ağdaki hücreler tür yönünden heterojenite gösterirler. Makaklarda Schwalbe hattı hücreleri isminde trabeküler hücreler tanımlanmıştır. Düz kas miyozinine immünoreaksiyon gösterirler. Sığır trabeküler hücreleri arasında sitoskelatal proteinler olan vimentin ve α -düz kas aktin içeren hücreler, ön kamara açısında farklı bölgelere dağılmıştır. **İnsan trabeküler hücre kültürlerinde kontraktıl hücrelere benzer elektrofizyolojik özellikler izlenmiştir. Nöral krest kökenli trabeküler ağ hücreleri gösterilmiştir.** (13)

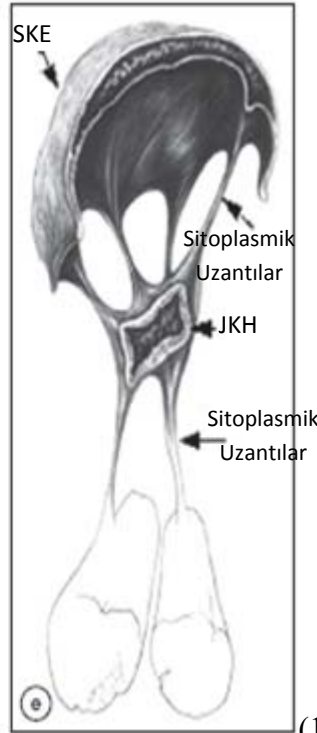
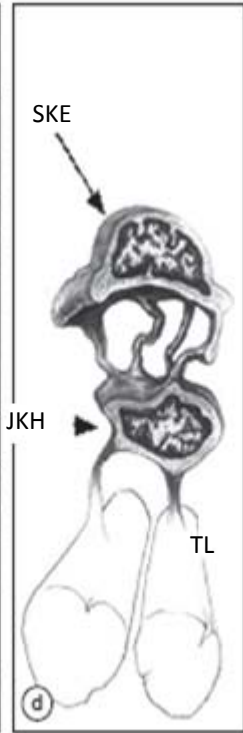
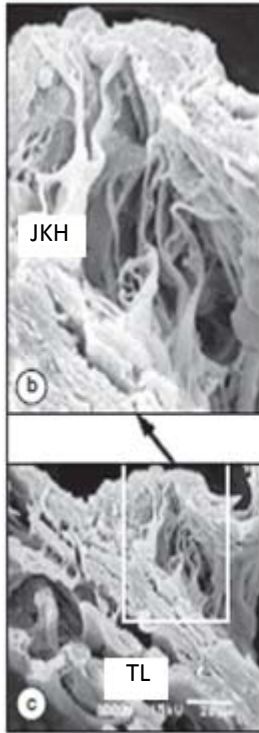
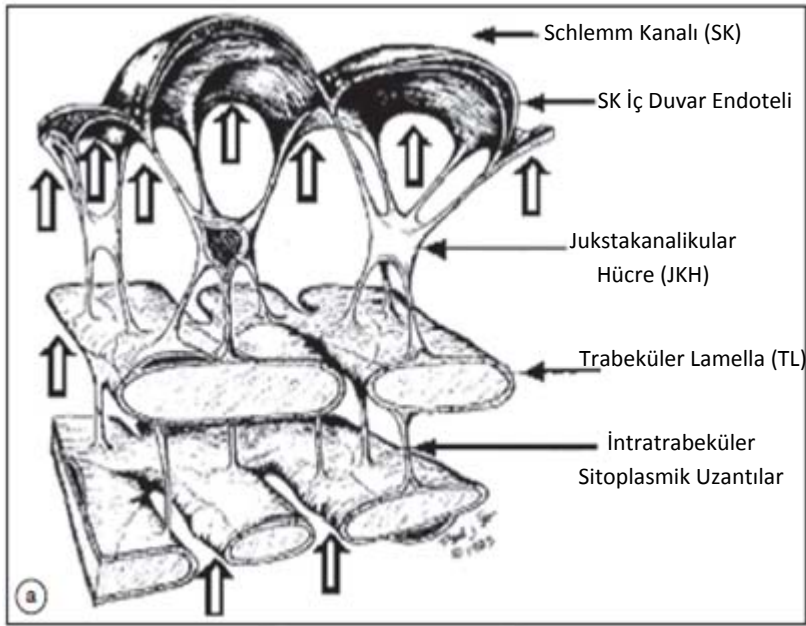
Sayılan farklı özelliklere rağmen, farklı trabeküler hücre tiplerinin mi olduğu, yoksa trabeküler hücrelerin farklı hallerde farklı adaptasyonlar mı gösterdiği anlaşılamamıştır. Örneğin; TGF- β 1 ile uyarılmış insan trabeküler ağ hücrelerinin α -düz kas aktini ürettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca korneal endotelyal hücreler, retinal pigment epitel ve vasküler düz kas hücreleri gibi farklı tipte hücreler, altlarında bulunan ESM'in içeriğinde göre değişik adaptasyonlar geliştirmektedir.

Trabeküler ağ hücreleri, aköz hümör dışı akımının sağlıklı olarak idamesi için çok önemlidir. Vitalite ve fonksiyonların birtakım genetik, yaşa bağlı ve çevresel zaafiyeti, İOB'ı yükseltip glokomatöz optik disk hasarına yol açabilen (her zaman değil) , aköz hümör dışı akım obstrüksiyonlarına yol açar. Trabeküler ağ hücreleri sınırlı bir proliferasyon kabiliyetine sahiptir. Morfometrik çalışmalar, erişkin yaşlarda, kesintisiz olarak trabeküler ağ hücre sayısında azalma olduğunu göstermektedir. PAAG ve pigmenter glokomda trabeküler ağ hücre tabakalarında nitel ve nicel hasar ileri boyutlardadır. Yüzey hücrelerinden mahrum kalmış trabeküler uzantıların olduğu hasarlı bölgeler, azalmış dışı akımla ilişkilidir. Laser trabeküloplastinin, trabeküler hücreleri uyatarak proliferasyonu ve fagositoz ile dışı akımı artırdığı düşünülmektedir.

Schlemm kanalı hücreleri modifiye olmuş, vasküler kökenli hücrelerdir. Trabeküler ağ hücreleri ile belli bölgelerde jukstakanaliküler hücreler vasıtası ile hücreler arası uzantılarla bağ kurarlar. Schlemm kanalı hücresi/trabeküler ağ hücresi şeklinde bağ oluşturan bu yapı basınç değişimlerine karşı hassastır. Trabeküler ağ hücreleri birtakım sitokinler salgılayarak Schlemm kanalı hücresi geçirgenliğini artırır.

Trabeküler ağ hücreleri endotelyal, makrofaj benzeri ve kontraktıl özellikler gösteren çok fonksiyonlu hücrelerdir. Trabeküler ağ hücreleri tür olarak heterojenite gösterirler. Glokomda trabeküler ağ hücre sayısı azalır.

Schlemm kanalı hücreleri modifiye olmuş vasküler endotel hücreleridir. Trabeküler hücreler uzantıları ve salgıladıkları medyatörlerle Schlemm kanalı hücrelerinin geçirgenliğini değiştirirler.



a. JK hücreler sitoplasmik uzantılarla, SK hücrelerine ve trabeküler lamellalara bağlanırlar. Kollajenden ziyade bu hücreler arası bağlantılar, hücre organizasyonunun bozulmasını ve hücrelerin birbirinden uzaklaşmasını engeller. İçi boş oklar, İOB nedeniyle oluşan baskının yönünü göstermektedir.

b. JK hücrenin tarayıcı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü

c. Yoğun bir hücresel uzantı ağı ile JK hücre, trabeküler ağ hücrelerine ve SK endotel hücrelerine bağlantı kurar

d. İOB düşük olduğundaki hücrelerarası durumun görünümü.

e. İOB yükseldiğinde hücreler arası bağlantılar gerilir. Bu bağlantıların oluşturduğu gerilim sonucunda hücre konfigürasyonlarında birtakım değişiklikler olur ve bu değişimler, İOB'a karşı oluşan direktten sorumludurlar. JK hücreler genişler, bağlantılar uzar ve gerilir. SK endotel hücrelerinin paralel diziliminin dik hale gelmesi engellenir. SK endotel ve JK hücre sitoplazmaları ve nükleusları, İOB hasarını gösteren çeşitli değişimler geçirirler. SK nükleusları uzar ve seyreler. JK hücre çekirdekleri elipsoid hale gelirler. Trabeküler lameller hücreler, SK endotel hücrelerinin Schlemm kanalına doğru bükülmesini engellemeye çalışarak, kanal lümenini açık tutarlar.

(13)

b. Ekstraselüler Matriks (ESM) içeriği, döngüsü ve modülasyonu

Trabeküler ağdaki ESM elemanları da aköz hümör dışı akımının devamı için önemlidir. **Karmaşık bağlantılar oluşturan çeşitli makromoleküllerin karışımıdır. Bunlar; myosilin, kollajen, elastin, hücre bağlayıcı glikoproteinler, proteoglikanlardır.** Kovalent ve non-kovalent bağlantılarla stabil komposit bir materyal oluştururlar. Durağan bir ara yüz olmaktan öte, hücrelerin yapıları ve işlevlerini etkileyen dinamik bir yapıdır. Juxtacanaliküler ağı Schlemm kanalına komşu olan kısmı amorf bir bazal membran yapısındadır. Trabeküler lamellalara komşu olan kısmı, bantlı bir bağ dokuyu saran kılıfsı özellikler gösteren elastin benzeri liflerden oluşmuştur. Kornoskleral ve üveal ağ ise lamellalı bir yapıdadır. Trabeküler hücrelerin altındaki bazal membran devamlılık göstermez. Trabeküler uzantıların merkezi,

kollajen bantlar ve elastin benzeri liflerden oluşan bir materyelden oluşur. Trabeküler merkezdeki kollajen lifleri 100-120 nm sıklığında çizgilerden oluşurlar. Bu bantlanmayı tip I ve V kollajen sağlar. Bunlara uzun ve aralıklı kollajen lifler denir. Trabeküler uzantıları saran bazal membran ve jukstakanaliküler amorf materyal içinde tip IV kollajen ağırlıktadır. Trabeküler kılıf kökenli (tabakalaşmış plaklar: PAAG'da görülür) plaklar içerisinde tip III kollajen bulunur. Tip VI kollajenler elastin benzeri lifler arası bağlantıları sağlar. Tip VIII kollajen ise trabeküler ağın altıgen şeklinde dantelimsi yapısını sağlar. Desme membranında da benzer oluşum vardır. Tip XIII kollajen ise yeni bulunan lif şeklinde olmayan kollajendir.(11)

Tip I ve tip V kollajen: trabeküler lamella merkezindeki, uzun ve aralıklı kollajenler

Tip III kollajen: Kılıf kökenli plakların içinde bulunur

Tip IV kollajen: Bazal membran ve jukstakanaliküler bağ dokusunun esas kollajeni

Tip VI kollajen: elastin benzeri lifleri birbirine bağlar

Tip VIII kollajen: trabeküler lamellaları sararak altıgen şekil oluşturmalarını sağlar

Tip XIII kollajen: Lif şeklinde olmayan kollajen

Myosilin: PAAG'de GLC1A geniyle ilişkili olarak artış gösteren, glukokortikoide cevap veren (TIGR) , trabeküler ağda hem intrasellüler hem de ekstrasellüler bulunan bir proteindir. Bu genin mutasyonu tüm toplumda %3-4 civarında bulunmasına rağmen glokom mekanizmalarında çok önemli bir yer tutmaktadır.

İnsan trabeküler ağ hücre kültürlerinin deksametazon gibi glukokortikoidler ile uyarımı sonucunda myosilin miktarı artar. 55-57 kDa kütesindedir. Trabeküler ağ dışında, retina, kornea, optik sinir başı, silyer cisim, iris, iskelet kası ve kalpte de bulunur. Ancak myosilin üretimi ve dağılımının trabeküler ağa has özellikleri vardır. Ör: deksametazon trabeküler ağda myosilin üretimini artırırken, korneal fibroblastlarda artırmaz. Trabeküler ağın mekanik gerinimi, TGF- β , H₂O₂ ile trabeküler ağ hücresindeki myosilin üretimini artırır. **Myosilin bir stres cevabı proteindir.**

Myosilin, asparagin amino asitinden glikolize edilmiştir. Disülfid bağları ve lösün fermuar bölgeleri sayesinde homomultimerler oluşturabilir. Lösün fermuar bölgeleri sayesinde diğer proteinler ile de etkileşime girebilir.

Hücre içinde endoplazmik retikulum, golgi aygıtı, mitokondri ile ilişkili şekilde perinükleer lokalizasyondadır. Ekstrasellüler kısmı ise, PAAG ve yaşlı gözlerde, jukstakanaliküler ağ ve korneoskleral ağda, kılıf kökenli plaklar ve uzun, aralıklı kollajenler ile ilişki halindedir. Fibronektin ve fibrillin-1 ile de etkileşimi olmasına rağmen, elastin ve tenaskin ile etkileşimi yoktur.

Myosilin, aköz hümörde de bulunur. Ön kamaraya myosilin infüzyonu, aköz hümör dışı akım direncini artırır.

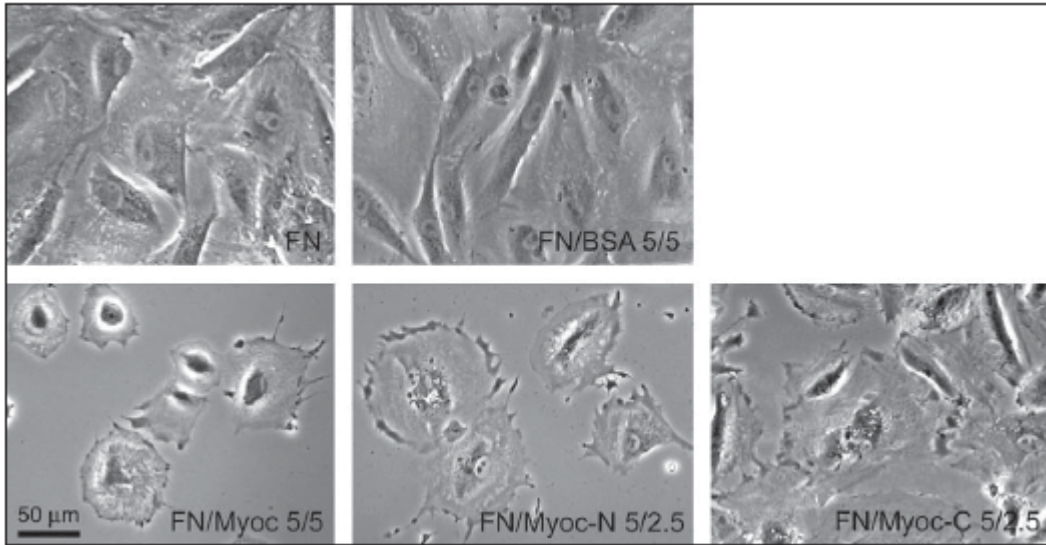
Myosilinin ekstraselüler etkileri: trabeküler hücrenin fibronektine ve kolajene bağlanmasını engelleyerek stres lifleri ve fokal adezyonları azaltır. (de-adeziv etki). Bunun sonucunda hücre yıldızmsı bir şekil alarak dikensi çıkıntılar edinir.

Myosilinin intraselüler etkileri: Fokal adezyonları azaltır, MLC kinaz aktivitesini azaltır. Bu etkileri ile de hücrenin ESM elemanlarına bağlanması etkilenir. (de-adeziv etki)

Oluşan de-adeziv etkiler sebebiyle, uzun vadede trabeküler ağ hücresinin incinebilirliği artar. Ayrıca apoptoza gitme eğilimi artar. (16,17)

Myosilin geninin 3 domaini bulunur: N-terminalinde bulunan kas myosini olmayan domaini, C-terminalinde bulunan olfactomedin domaini ve ikisinin arasında bulunan henüz tam olarak tanımlanamayan domain. Toplumda 70 adet mutasyonu tespit edilmiştir. Glokom ilişkili olan mutasyonlar, ezici çoğunlukla 3. ekzondadır (olfaktomedin). Fonksiyon kaybı mutasyonlarından ziyade, fonksiyon kazanımı şeklinde olan mutasyonlar glokoma yol açar. Bunun sonucunda myosilin, endoplazmik retikulumda birikerek hücre toksisitesine ve ölümüne yol açar. Ölen hücrelerden açığa çıkan yanlış katlanmış myosilinler ekstraselüler bağlantıları da etkileyerek diğer hücrelerin de incinebilirliğini artırır. Bunun sonucunda da uzun vadede trabeküler hücre sayısı azalır. Bu tip proteinin yanlış katlanması olayı, α_1 -antitripsin eksikliği ve Alzheimer hastalığında görülen eksiklikler ile benzerdir.

1. ekzonda oluşan mutasyonlarda ise myosilin hücre dışına salınabilir. Ancak yine ekstraselüler matriks bağlantılarını bozarak dışa akım direncini artırır.



Üst 1: Fibronektin üzerine kültüre edilmiş insan trabeküler ağ hücreleri

Üst 2: Fibronektin/BSA üzerine kültüre edilmiş insan trabeküler ağ hücreleri

Alt 1: Fibronektin/tam uzunlukta myosilin ile kültüre edilmiş insan trabeküler ağ hücreleri

Alt 2: Fibronektin/1-270 aa myosilin fragmanı ile kültüre edilmiş insan trabeküler ağ hücreleri

Alt 3: Fibronektin/271-504 aa myosilin fragmanı ile kültüre edilmiş insan trabeküler ağ hücreleri

Korneoskleral Ağdaki Trabeküler Lamellalarda Bulunan ESM Komponentleri ve Myosilin

	Bazal Membran	Kollajen Lifler ve Zemin Yapısı	Elastin Benzeri Liflerin Merkezi	Elastin Benzeri Liflerin Kılıf Materyali	Uzun ve aralıklı kollajen lifler
Fibronektin	++	+	+	++	+++
Vitronektin	±	+	++	+	+
Laminin	+++	±	±	+	±
Tenaskin	±	+	++	+	+
Elastin	±	±	+++	+	±
Fibrilin – 1	±	+	+++	+	±
MAGP - 1	±	+	++	+	++
Versikan	±	±	++	+	+
Dekörin	±	+	+++	++	+++
Hyalüronik Asit	±	+	++	+	±
Kollajen Tip I	±	+++	±	±	±
Kollajen Tip III	±	+	+	++	+
Kollajen Tip IV	+++	±	±	±	±
Kollajen Tip V	±	++	±	±	±
Kollajen Tip VI	±	±	+++	+	++
Myosilin	±	+	+	+++	+++

Jukstakanaliküler Ağda Bulunan ESM Komponentleri ve Myosilin

	Amorf Bazal Membran Benzeri Materyal	Kılıf kökenli Plakların Merkezi	Kılıf kökenli Plakların Yüzeyi	Periferde Bulunan Çizgili Materyal
Fibronektin	++	+	++	+++
Vitronektin	±	++	++	+
Laminin	+++	±	+	+
Tenaskin	±	++	++	+
Elastin	±	+++	±	±
Fibrilin – 1	±	±	+	++
MAGP - 1	±	±	+	++
Versikan	±	++	+	+
Dekörin	±	+++	++	+++
Hyalüronik Asit	±	++	++	+
Kollajen Tip I	±	±	±	±
Kollajen Tip III	±	±	++	+
Kollajen Tip IV	+++	±	±	±
Kollajen Tip V	±	±	±	±
Kollajen Tip VI	±	+++	+	++
Myosilin	±	±	++	+++

Proteoglikanlar: merkezi proteinden oluşan, yan zincirlerine glikozaminoglikanların kovalent olarak bağlandığı makromoleküllerdir. İlk kez testis hyalüronidazının ön kamaraya verilerek dışa akım direncinin önemli miktarda azaldığı gösterilerek trabeküler ağda bulunduğu

ispatlanmıştır. Kondoitin sülfat ön kamaraya verildiğinde İOB'ı artırır. Diğer glikozaminoglikan yıkan enzimler de dışa akım direncini düşürürler.

Trabeküler ağ dokusunda, proteoglikanlar jel benzeri ağ yapıları oluşturarak, adeta bir jel filtrasyon sistemi oluştururlar. Tanımlanan başlıca proteoglikanlar: kondroitin sülfat, dermatan sülfat ve heparan sülfattır. Bu makromoleküller ayrıca dekorin, biglikan, versikan, perlekan, sindekan gibi daha ufak proteoglikan molekülleri de içerebilirler. Birçok versikan alt tipi trabeküler ağda gösterilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı V1, epitellerdekine benzer adheren bağlantıların ekspresyonunu uyarır. Proteoglikanlar arası sıklık sırasıyla: kondroitin sülfat, heparan sülfat ve keratan sülfattır. Bunların arasında serbest glikozaminoglikan olarak hyalüronik asit %10-20 oranında bulunur. Trabeküler ağ hücreleri bu makromoleküllerin üretiminden sorumludur. Hem kondroitin sülfat hem de hyalüronik asit dışa akım direnci ve hızına etki etmektedir.

Yaşlanmayla birlikte hem normal hem de glokomatöz gözlerde, kollajenle ilişkili kondroitin-dermatan sülfat miktarı azalır. PAAG'da hyalüronik asit azalır, kondroitin sülfat ve sindirilememiş diğer glikozaminoglikan türlerinin kümeleri dokuda birikir. İlginç bir biçimde hyalüronik asit asid CD44 reseptörünün (sCD44 rec) ektojen fragmanı aköz hüümörde artar. sCD44 rec, trabeküler ağ hücreleri için toksiktir. Ancak bu toksijenite hyalüronik asit ile bloke olur. PAAG'de azalan hyalüronik asit, bu molekülün koruyucu etkisinin azalmasına ve trabeküler hücre yıkımına sebep olur.

Glikoproteinler: Fibronektin, laminin ve vitronektin, birçok bağlantı yeri olan ve birçok farklı bölgesi olan glikoproteinlerdir. Bu moleküller de trabeküler hücreler tarafından üretilir. Bu moleküller; yara iyileşmesi, hücre bağlanması, göçü, farklılaşması için elzemdirler. Fibronektinin fazla üretimi trabeküler ağ geçirgenliğini azaltır. Heparin II isminde fibronektin fragmanının, insan ön segment perfüzyon kültürlerinde dışa akım kabiliyetini artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, fibronektinin aköz hüümör dinamikleri için aktif rol oynadığını ispatlamaktadır. Matriselüler proteinler olan tenaskin, SPARC, trombospondin-1 de trabeküler ağ içerisinde bulunur. Trombospondin-1, TGF- β 1 ekspresyonunu uyarır ve böylece dışa akım direncini artırır. ***PAAG'da SPARC, tenaskin ve trombospondin-1 miktarı artar.***

Elastin ve diğer mikrofibriller: Elastin trabeküler ağdaki kılıf kökenli plakların ve elastin benzeri liflerin merkezinde yer alır. Mikrofibrillerin bir komponenti olan fibrillin-1, elastin benzeri liflerin hem merkezi hem de çevresinde yer alır. Mikrofibriller çatı içerisinde tanımlanan diğer moleküller: fibronektin, dekorin, kollajen tip VI ve versikandır. Hemodinamik dalgalanmalar yüzünden oluşan geri dönüşümlü deformasyona karşı koruyucu olan yaylanma ve gerilme kuvvetinin trabeküler dokuda oluşmasını, işte bu moleküller sağlar. Fibrillin-1 ve tip I kollajen barındıran mikrofibriller aynı zamanda da uzun ve aralıklı kollajenlerin yapısında bulunurlar. ***PAAG'da ve yaşla birlikte; jukstakanaliküler ağda ve trabeküler lamellalarda, uzun ve aralıklı kollajenlerle, kılıf kökenli plakların biriktiği gösterilmiştir.***

ESM remodelizasyonu: ESM, etrafını çevreleyen hücrelerin salgıladığı enzimler ve proteaz inhibitörleri ile sürekli olarak modifiye edilen dinamik bir yapıdır. Bu enzimler plazminojen aktivatörü, plazmin ve matriksmetalloproteinaz (MMP) ailesidir. Tüm bu enzimler ve

inhibitörleri olan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-I) ve doku matriksmetalloproteinaz inhibitörü (TIMP) trabeküler ağda bulunur. ESM döngüsü sırasında MMP'lar aköz hümör dışı akımı homeostazının devamı için gereklidir. Örneğin MMP-2 ve MMP-14 İOB homeostazı başlangıcı için önemli medyatörler olabilir. MMP-3 ve MMP-9, laser trabeküloplasti etkinliği için gerekli olan enzimlerdir. İnsan ön segment organ kültürlerinde, MMP-3 enjeksiyonu, aköz dışı akım kabiliyetini artırır.

Glukokortikoidler ve oksidatif stres gibi faktörler ESM remodelizasyonunda etkilidirler. Mekanik gerim, MMP-1 ve MMP-3 aktivitesini artırır, proteoglikan ve matriselüler proteinlerinin aktivitelerini etkilerler. Fizyolojik nedenli fagositoz sonucunda dokuda fibronektin-laminin komplekslerinin oluşturduğu ağlar azalır. Askorbik asit tedavisinden sonra trabeküler ağdaki fibronektin, laminin ve tip I kollajen miktarı artar.

ESM çeşitli sitokinler tarafından modüle edilir. En çok çalışılan sitokin aynı zamanda aköz hümör komponenti olan *TGFβ'dır. PAAG'da aköz hümörde TGFβ2 konsantrasyonu artmıştır. TGFβ2'nin verildiği insan trabeküler hücrelerinde ESM ilişkili genlerin aktivitesi, fibronektin ve PAI-1 salgılanması artar.* TGFβ2 verilen insan ön segment perfüzyon kültürlerinde fibriller ekstraselüler materyal birikimleri gözlenmiştir. TGFβ2 infüzyonu, aköz dışı akım kabiliyetini azaltır ve İOB'ı artırır. Bu sonuçlar, *aköz hümördeki artmış TGFβ konsantrasyonlarının glokomla ilişkili olabileceğini göstermektedir.* IL1α ve TNFα da MMP ve TIMP ekspresyonlarını etkileyerek ESM modülasyonunda görev alırlar.

Son proteomik analizler normal gözde olmamasına karşın, glokomatöz gözlerde, trabeküler ağda cochlin bulunduğunu göstermektedir. Cochlin, iç kulakta bulunan majör nonkollajenöz ESM proteindir. *Glokomatöz gözlerdeki cochlin birikimi yaşla artar ve proteoglikanlar ile ilişkilidir. Bu birikimin PAAG'da aköz hümör dışı akım direncini artırdığı öne sürülmüştür.* (18,19)

Myosilin bir stres cevabı proteindir. Trabeküler ağ hücrelerinde ve ekstraselüler olarak bulunur. Glokomda aköz hümördeki miktarı artar. Myosilin artışı de-adeziv etkiler ile trabeküler hücre morfolojisinin bozulmasına neden olur. Bir diğer bir etki de trabeküler hücre apoptozunu uyarmasıdır.

Yaşlanma ve glokomda ESM 'daki hyalüronik asit ve kondroitin sülfat miktarı azalır. Hücre içi birikimi artar. Bu da hücrelerin sCD44 gibi toksik maddelere karşı incinebilirliğini artırır ve hidrolik geçirgenliği azaltır.

Glokomda TGFβ izoformları AH'de artar. Bunlar da dokuda fibronektin, dekorin, tenaskin gibi matriselüler proteinlerinin miktarını artırarak aköz dışı akım direncini artırır.

Glokomda cochlin miktarı artmıştır. Bu artış nedeniyle dışı akım direnci artar.

c. Hücre Adezyonları

Hücre-hücre ve hücre-ESM bağlantıları, dokunun üç boyutlu yapısının sağlanabilmesi için önemlidir. İntegrinler, kaderinler, immünoglobulinler ve selektinler gibi hücre bağlantı molekül aileleri trans-membran glikoproteinleridir ve hücre-hücre ile hücre-ESM bağlantılarının spesifik olmalarını sağlarlar. AH dışı akımı ve İOB dalgalanmalarına karşı, trabeküler uzantıların üzerini kaplayan hücreler gerinim ve gerilime maruz kalırlar. Bu stres faktörlerine karşı, bu hücre tabakasının bütünlüğü işte bu adezyon molekülleri ile sağlanır. Adezyonların bozulması sonucunda yüzey hücrelerinin dökülmeleri, hücre kaybı, dolayısıyla birçok patolojik süreç gelişir.

İntegrinler ESM proteinlerini, aktin sitoskeletal proteinleri olan vinkülin, talin, α -aktinin, tensine bağlarlar. Sadece yapısal bağlantı değil, hücreler arası haberleşme, hücre göçü, olgunlaşması gibi görevleri de vardır. Aktin ve myozin II içeren stress fibrillerinin ucunda bulunan fokal adezyonlar, küçük noktasal fokal kompleksler ve tensin pozitif fibriller kompleksler, trabeküler ağdaki majör hücre-ESM bağlantı oluşumlarıdır. İnsan trabeküler hücrelerinde $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 5\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 3$ tipinde integrinler bulunur. Bu integrinler, trabeküler ağ hücresinin fibronektin, vitronektin ve laminine bağlanmasını sağlar. (18)

Schlemm kanalı iç duvarı hücrelerinin uzantıları jukstakanaliküler ağ ile; jukstakanaliküler hücre uzantıları da trabekül lamellaları ile bağlantı kurarlar. Bu uzantıların ayrılmalarına karşı oluşan stres dezmozomlar ile karşılanır. Schlemm kanalı hücrelerinde ayrıca sıkı bağlantılar, gap bağlantılar, aderen bağlantılar da bulunur. İOB arttıkça bu bağlantılardaki kompleks yapı özellikleri azalır.

Trabeküler ağ hücrelerindeki aderen bağlantılarda; ICAM-1, N-CAM, N-kaderin bulunmaktadır. Schlemm kanalı hücrelerinde ise; VCAM-1, PECAM-1, vasküler endotelyal kaderin, ICAM-2, ICAM-3 bulunur. Bu bağlantılar heterofilik hücre etkileşimleri için önemlidir.

Sistein residüleri içeren E-selektin, L-selektin, P-selektin; kompleman bağlayıcı hücrelerde olduğu gibi trabeküler ağ hücrelerinde de kalsiyum bağımlı lesitin benzeri bölgeleri (domain) aracılığıyla kompleks karbonhidrat molekülleri ve tandem tekrarlayıcı nükleik asit dizileri ile etkileşime girmeyi sağlarlar. ***PAAG'da E ve P-selektin ekspresyonu artmıştır.*** (22)

Gap bağlantı proteini olan connexin-43 trabeküler ağ hücrelerinde bulunur.

Sıkı bağlantılar (zonula okludens), trabeküler hücrelerin lateral kenarında bulunur ve mekanik bariyer oluşturur. Dinamik bağlantılardır. Geçirgenlikleri, oluşumları, ayrışmaları birtakım hücresel ve metabolik faktörlerle düzenlenir. Trabeküler ağ ve Schlemm kanalı hücrelerinde ZO-1 tipi bulunur. ***Deksametazon ile ZO-1 ekspresyonu artar. Bu durum dışı akım direncini artırır.*** (19)

Birtakım çalışmalar yukarıda bahsedilen bağlantıların nitel ve nicel özelliklerinin değiştirilerek AH dinamiklerinin değiştirilebildiğini göstermişlerdir. Ör: ekstraselüler kalsiyum miktarındaki düşme ZO vb hücreler arası bağlantıları gevşeterek dışı akım direncini düşürür. Caldesmon ekspresyonundaki artış veya fibronektinun Hep II domaininin oküler perfüzyonu,

aktin filamentlerin yıkımı, fokal bağlantıların yıkımı, aderen bağlantıların gevşemesi ile dışa akım basıncını düşürürler. (20,21)

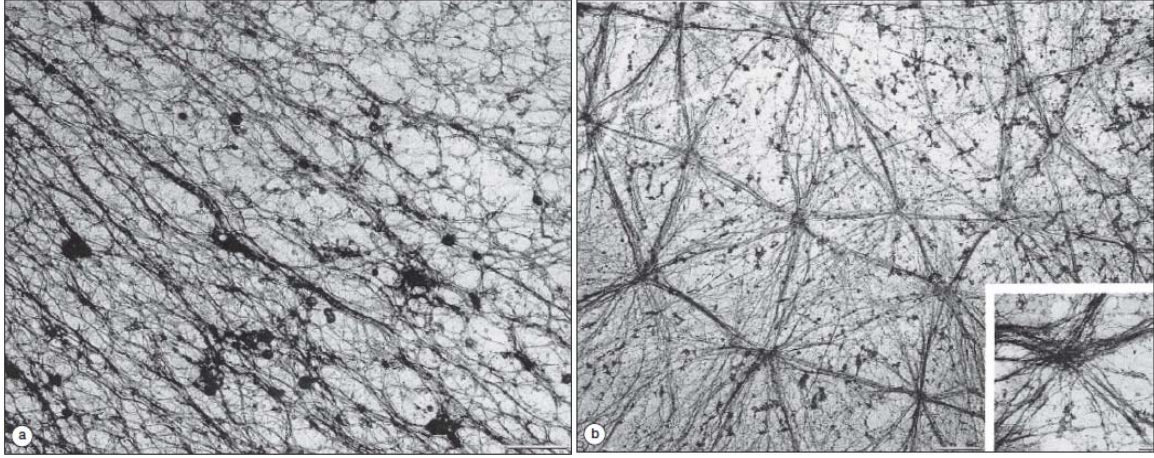
d. Sitoskeletal Organizasyon, Kontraktilite, Hacim Regülasyonu

Hücre içinde bulunan sitoskeletal proteinler, hücre yüzeyinde bulunan hücre-hücre ve hücre ESM ilişkisini sağlayan bağlantı komplekslerine bağlanırlar. Hücre şekli bu proteinler ile sağlanır. Sitoskeletonun fizyolojik rolü, trabeküler ağın dışa akım kabiliyetinin belirlenmesinde rol alır. Trabeküler ağ hücresinde 3 tip sitoskeletal protein vardır: aktin flamanlar, mikrotübüller, ara flaman olan desmin ve vimentin. Bağlayıcı ajanlar ve sitoskeleton aktif ilaçlar olan latrakülin A, latrakülin B ve sitokolazin B gibi ilaçlar aktin flamanları etkileyerek aköz dışa akım miktarını kısa sürelerle sınırlı da olsa artırır. (in vivo hayvan çalışmaları). Bu artış, trabeküler ağ hücreleri arası bağlantıların azalması ve Schlemm kanalı hücrelerinin parçalanması gibi morfolojik mekanizmalarla olur. İyodoacetamid, N-etilmaleimid, etakrinik asit gibi sülfhidril reaktan bileşikler de dışa akımı artırıcı etkilere sahiptir. (in-vivo ve enükleasyon yapılmış insan gözlerinde). Bu etki de hücre şeklini ve adezyonlarını etkileyerek gerçekleşir. Deksametazon gibi glukokortikoidler, F-aktini etkileyerek, çapraz bağlı aktin ağının (CLAN) oluşmasına neden olurlar (insan). Oluşan bu **CLAN'lar, glokomatöz gözlerde hastalık oluşması için önemli bir etkidir.** İn-vitro çalışmalarda glokomatöz ve normal gözler arasında, Schlemm kanalı ve jukstakanaliküler ağ hücrelerindeki F-aktin yapılarında farklılıklar gözlemlenmiştir. **Jukstakanaliküler ağ hücreleri Schlemm kanalı hücrelerine göre, glokomatöz gözlerde daha düzensiz bir dizilim göstermektedir.**

Sitoskeletal aktin yapısının, hücre şişmesi ve büzüşmesine sebep olan kontraksiyon ve relaksasyonla da bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Trabeküler hücreler, kontraktiliteyi düzenleyen majör proteinleri üreterek, düz kas benzeri özellikler gösterirler. Düz kas kontraksiyon ve relaksasyonu, bilindiği üzere, myozin hafif zincir kinaz (MLC kinaz) ve fosfataz ile düzenlenen myozin hafif zincir fosforilasyonu ile sağlanır. MLC fosforilasyonu kontraksiyona, defosforilasyonu ise relaksasyona neden olur. H7 gibi MLC kinaz inhibitörleri, aktomyozin aracılı kasılma mekanizmasına etki ederek, trabeküler ağ hücre relaksasyonu, trabeküler ağ ve Schlemm kanalında genişleme gibi doku geometrisini, hücre içi bağlantıları bozmadan etkileyerek, dışa akım direncini düşürürler. BDM(3-bütandion 2-monoksim), blebbistatin de adenozintrifosfatazı (ATPaz) inhibe ederek, aktomyozin mekanizması üzerinden dışa akım direncini düşürür.

Hücre hacmini düzenleyici mekanizmaların da dışa akım dinamiğinde etkili olduğu gösterilmiştir. İyon kanalları ve taşıyıcılarının koordineli ekspresyonu, iyon ve su akımını ayarlayarak, istirahat hali hücre şeklinin belirlenmesini sağlar. Trabeküler ağ hücreleri su kanalı olan aquaporin-1 içerir. Aquaporin-1, birtakım iyon kanalı/taşıyıcıları ile beraber çalışarak hacmi etkiler. Na-K-Cl ko-transportu trabeküler ağ hücre hacmini belirleyen taşıyıcılardan biridir. Bu kotransport aktivitesinin inhibisyonu, hücre hacminin azalmasına ve geçirgenliğinde artışa sebep olur. K ve Cl kanallarının inhibisyonu da, şişmiş hücreden sıvı çıkışını engelleyerek aköz hümör dışa akım miktarını azaltır. Hücre hacim teorisine göre epinefrin, izoproterenol vb hormonlar hücre büzüşmesine ve dışa akım direncinin azalmasına

neden olur. Bu ajanlar hücre içi cAMP miktarını artırarak, hücre kanallarının geçirgenliğini artırır. (24,25)



a. Trabeküler ağ hücresinin sitoskeletal yapısının transmisyon elektron mikroskobu ile görüntüsü. Yapılar doğrusal olarak dizilim gösteriyor.

b. 14 günlük deksametazon tedavisi sonrası görünüm. Yukarıdakinin aksine, sitoskeletal lifler, yoğunluğu yüksek bir merkezden dışarıya radyal olarak 90-120 nm demetler halinde uzanmakta.

e. Hücre İçi Sinyal İletimi

Dışa akımda, Rho ailesinden küçük guanozin trifosfataz (GTPaz) proteinlerinin hayati önem taşıdığı gösterilmiştir. Ras protein ailesindeki gibi Rho GTPaz döngüsü de GTP bağlı aktif molekül ile GDP bağlı inaktif molekül arasında geçer. Bu proteinler eylemsizken çoğunlukla GDP bağlı haldedirler. Bu durum GDP-disosiyasyon inhibitörü (GDI) ile sağlanır. Büyüme faktörleri, integrin bağlanması gibi uyarılarda, küçük GTPazlar belirli bölgelerden, faaliyet gösteren proteine bağlanarak, proteini aktive ederler. İnhibisyon ve aktivasyon da birtakım değiştirici faktörler ile (GTP exchange factor-GEF) kolaylaştırılır. GTPaz'ların, faaliyet gösteren proteine bağlı bulunan GTP'lerin GDP ve Pi'ye hidrolizini, GTPaz aktivasyon proteinleri (GAP) kolaylaştırırlar. GTP bağlı aktif durumda, Rho ilişkili protein kinaz, metabolik yolağın ileri basamaklarında faaliyet gösteren Rho GTPaz ile etkileşime girer. Bu sayede aktin lifleri farklı morfolojik bölgelerden birleşirler. Ör: RhoA, hücre adezyonu, göçü ve morfolojik değişimlerini modüle etmek için birtakım stres liflerinin ve fokal adezyonların oluşumunu düzenler. Aktin ve myozin komplekslerini aktive ederek hücre kontraksiyonuna yol açar. ESM üretimini uyarır. Y27632, H1152, AR12286 gibi Rho ilişkili protein kinaz inhibitörleri (ROCK inhibitörleri), dominant negatif RhoA geni transferi, ADP ribozilasyonu ile Rho inhibisyonu yapan egzotransferaz C3 enzim transferi ile trabeküler ağ hücrelerindeki stres lifleri ve fokal adezyonlar azaltılabilir. Bahsedilen bu moleküller MLC fosforilasyonunu azaltarak, dışa akımı artırır. Lizofosfatidik asit ve sfingozin-1 fosfat gibi lizofosfolipit büyüme faktörleri, G proteini ilişkili reseptörler üzerinden Rho/Rho kinaz sinyal yolağını aktive ederek MLC fosforilasyonuna sebep olur. Bunun sonucunda aköz hümör dışa akımı azalır.

Endotelin-1, angiotensin II gibi G protein ilişkili reseptör agonistleri Rho GTPaz sinyalini aktive ederek, MLC fosforilasyonunu tetikler ve İOB'ı etkiler.

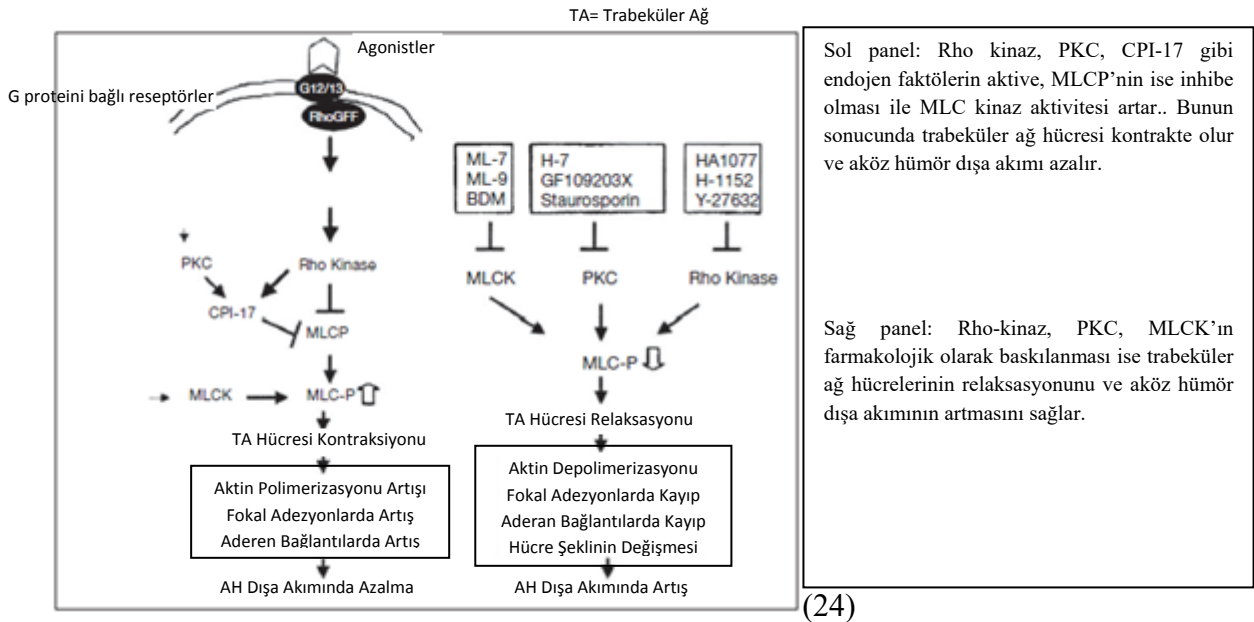
Azalmış MLC fosforilasyonu, aktin stres lifleri ve fokal adezyonlar gibi doku relaksasyonu emareleri, GF109203X gibi protein kinaz C inhibitörleri (PKC) kullanıldığında da gözlenmiştir. Forbol 12-miristat 13 asetat gibi farmakolojik PKC aktivatörleri de tam tersine etki gösterirler. Bu deneyler bize PKC'nin dışı akım yolağında etkili olduğunu gösterir.

Laser trabeküloplasti sonrası üretilen IL-1 β ve TNF- α aracılığıyla artan MMP-3 ve MMP-9 de PKC ile ilişkilidir.

Ekstraselüler sinyal ile regüle edilen kinaz (ERK), mitojen aktive olan protein kinaz (MAPK) ve c-Jun terminal N-kinaz (JNK) da trabeküler yolaklarda etkilidirler. PDGF ile aktive olan ERK, MMP-2 üretimine yol açar. Trabeküler ağ hücrelerinin IL-1 β ile uyarılması sonucunda PKC, MAPK, p38 sinyalizasyonu aktive olur. Bunun sonucunda AP-1 transkripsiyonu artarak MMP-3 seviyesi yükselir.

Tıpkı deksametazon verildikten sonra CLAN izlenmesine benzer şekilde, trabeküler ağ hücrelerinin mekanik gerinimi sonucunda hücreler uzar ve aktin ağında yaygın ayrışmalar oluşarak hücrelerde radikal jeodezik değişimler meydana gelir.

Tüm bu veriler ışığında İOB dalgalanmaları sonucunda oluşan mekanik değişimler ile trabeküler ağ hücresi morfolojisi ve aktivitesi değişime uğrar ve glokomda görülen homeostatik değişimler izlenir.



f. Aköz Hümör Komponentleri ve Glukokortikoidler

Silyer cisim tarafından üretilen aköz hümörün majör komponenti albümindir. Diğer komponentler: askorbik asit, H₂O₂, büyüme faktörleri, MMP'lar, proteinaz inhibitörleri, sCD44, fibronektin, myosilin ve hyalüronik asittir. **PAAG'da aköz hümörde artan moleküller: askorbik asit, TGF- β 2, sCD44, endotelin-1, angiotensin-II, myosilin. Azalan**

moleküller: hyalüronik asit. Trabeküler ağ hücreleri, aköz hümör ile direkt kontakt halinde bulunduğu için, bu molekül seviyelerindeki oynamalar sebebiyle, trabeküler ağ hücrelerinde birtakım yapısal ve işlevsel değişimlerin görülmesi sürpriz değildir. Beylik örnekler olan TGF- β ve askorbik asite maruz kalan trabeküler hücrelerin ESM üretiminde ve ESM içeriğinde değişimler meydana gelir. **PAAG'da artan sCD44, yüksek sitotoksositeye sahiptir. Bu yükselmenin sebebi ise düşen hyalüronik asit bağlanma afinitesidir.** Normal bir aköz hümör, trabeküler hücre proliferasyonu, göçünde muhtemelen fibronektin aracılığıyla rol alır. (27)

Glukokortikoid ile sistemik veya topikal tedavi edilen popülasyonun bir kısmında oküler hipertansiyon gelişir. **Glukokortikoidler ile oluşan histolojik değişiklikler, PAAG'daki ile benzerlik gösterir. Glukokortikoidler, trabeküler ağ hücrelerinin kollajen, GAG, elastin ve fibronektin üretimlerinde değişikliklere yol açarak ESM içeriğini değiştirir. Fagositozu inhibe eder, sekretuar aktiviteyi artırır, hyaluronik geçirgenliği azaltır, myosilin ekspresyonunu artırır, CLAN kümeleşmesine neden olur.** (23)

Trabeküler ağ hücreleri glukokortikoid reseptörlerinin α ve β izoformlarına sahiptir (GF α , GF β). Glokomatöz gözlerde glukokortikoid sensivitelerinde değişimler olur. Normal popülasyonlara göre, glokomatöz gözlerde GF β ekspresyonunda artış vardır. GF β , trabeküler ağ hücrelerinin myosilin ve fibronektin üretimi ile ilgili glukokortikoidlere cevap sensitivitesinde azalmaya yol açar. Oküler hipertansiyonda, glukokortikoidlere cevap ile ilgili olarak GF β hipotezi öne sürülmüştür. (28,29,30)

g. Yaşlanma, oksidatif stres ve diğer hasarlar

Trabeküler ağ hücre içeriği yaşlanma ile azalır. Trabeküler ağ bazal membran kalınlığı artar, trabeküler ağda kılıf kökenli plak ve uzun, aralıklı kollajen birikimleri olur. Proteozom aktivitesi azalır, hücrelerin proliferatif kapasiteleri düşer, hücreler şişer. Hücre içeriğinde azalma ve ESM birikimleri yukarda anlatıldığı gibi PAAG'de de olur. Dokuda yaşlanmayla ilişkili β -galaktosidaz boylarıyla boyanan hücre sayısı da PAAG'da artar. Yaşlanma ile benzerlik taşıyan bu özellikler, PAAG'un yaş ile ilişki bir hastalık olduğu kanısını güçlendirmektedir.

Yaşlanma ve PAAG'da görülen, aköz dışı akımda görülen birtakım morfolojik ve fonksiyonel görülen değişimler, oksidatif hasar ile de ilişkilidir. Proteozom aktivitesinde azalma, proteozomların oksidatif hasarı ve çapraz bağlı protein agregatların artışı sonucunda olur. Aköz hümörde bulunan 20-30 μ M H₂O₂ kronik oksidatif strese yol açar. Işık kökenli reaksiyonlar, metabolik aktiviteler, fagositik ve inflammatuar süreçler aköz hümöre ek H₂O₂ ve reaktif oksijen radikalleri yüklemesi yapar. (31)

Trabeküler ağda, antioksidan enzimler olan katalaz, süperoksit dismutaz, glutathion redüktaz ve glutathion peroksidaz enzimleri de çalışılmıştır. Yaşlanma ile katalaz aktivitesinde değişim olmazken, süperoksit dismutaz aktivitesi azalır. Trabeküler ağ hücrelerinde, şaperon proteinlerinden olan α β -kristalline üretimi yaşla birlikte ve PAAG'de artar. (32)

PAAG'da oksidatif hasar markerlarında artış ve kan glutation miktarlarında azalma görülmüştür. Bu durum, yaşlanmayla birlikte olağan olan bir takım oksidatif stres faktörlerinin, bu faktörlere normal popülasyondan çeşitli sebeplerle daha fazla hassasiyet gösteren kişilerde PAAG'a sebep olduğunu düşündürmektedir.

PAAG'da oksidatif stres haricinde, başka stres faktörlerinde de artış vardır. Glokomatöz trabeküler ağlarda ELAM-1 geni ekspresyonu artmıştır. Bu genin pozitif regülasyonu, IL-1 α geri besleme mekanizmalarının sürdürülmesine, dolayısıyla NF- κ B transkripsiyon faktörünün üretilmesine neden olur. (11)

Trabeküler ağ hücreleri, İOB'taki değişimler sonucu oluşan mekanik gerinim nedeniyle aktin sitoskeletal yapıyı reorganize ederler, TGF- β ve MMP ailesini içeren birtakım gen ekspresyonlarını artırır. Bu da artmış trabeküler ağ gerginliğine sebep olur.

III. Episklral venöz basınç

AH, Schlemm kanalından sonra kollektör kanallara, ardından episklral venlere geçer. Episklral venöz basınç 7-14 mmHg arasındadır. Bu basıncın yaş ile ilgisi yoktur. Oturur pozisyonundan sırtüstü pozisyona geçildiğinde, episklral venöz basınçta 1-9 mmHg arasında bir artış olur. Bu da İOB'yi yükseltir. Episklral venöz basınçta oluşan 0.8 mm lik artış, İOB'de 1 mmHg artışa neden olur. İOB'de oluşan sirkadyen değişimler, episklral venöz basınçta oluşan sirkadyen değişimlerle paralellik gösterir. Postür dışında episklral basıncı etkileyen faktörler: *O₂ inhalasyonu, soğuk hava maruziyeti, vazoaaktif ilaçlardır.* (33,34)



Episklral venöz basınç, genellikle, Goldmann aplanasyon tonometrisine benzeyen, yarıklı lambaya eklenen bir alet ile ölçülür (Eyeteck, Morton Grove, IL). Manometrenin ucundaki membran, limbus kenarındaki konjonktivaya temas ettirilir. Subkonjonktivadaki episklral venler, biyomikroskopi yardımıyla daha öncesinde ayırt edilir. Damarlar sönümleninceye kadar, manometrenin kolu çevrilir. Bu yöntem, hasta uyumu ve berrak bir konjonktiva altından izlenebilen potent bir episklral ven gerektirir.

IV. Üveoskleral dışa akım

Trabeküler ağın aksine, kanal ve vasküler yapılar izlenmez. AH, silyer kasın anterior yüzüne, üvea içi ve etrafındaki diğer dokulara sızar. Aköz hümördeki büyük maddeler, yığın akımı halinde silyer kas içinden geçer ve sklera vasıtasıyla ekstraoküler lenfatik dolaşıma ulaşır. Ancak AH'ün çoğu içeriği sklerayı kat etmez. Suprakoroidal boşluğa ve koroide emilir.

Üveoskleral dışa akım, konvansiyonel olmayan dışa akım olarak da adlandırılır. Çünkü akım, kanallar yerine dokulardan sızarak gerçekleşir ve İOB'tan bağımsızdır. Ön kamara ile suprakoroidal boşluk arasında çok küçük bir basınç gradiyenti mevcuttur. Bu sebeple İOB'taki çok büyük artışlar uveoskleral akımda küçük artışlara sebep olur. Ancak İOB 4 mmHg'dan düşük ise akım basınç bağımlıdır.

Üveoskleral dışa akım, total dışa akımın %27-54'ü oranında değişim gösterir. Bir çalışmada 20-30 yaş aralığında üveoskleral dışa akım, total dışa akımın %54'ü iken, 60 yaş üzerinde bu oranın %45'e düştüğü gösterilmiştir.

Tüm aköz hümör dinamikleri içinde uveoskleral dışa akım en zor belirlenen parametredir. Direkt ölçüm yerine Goldman denklemi kullanılır:

$$F_u = F_a - C(\text{İOB} - P_{ev})$$

F_u : Uveoskleral dışa akım F_a : Aköz dışa akım

C : Dışa akım kabiliyeti P_{ev} : Episkleral venöz basınç (33)

C. Optik Sinir Embriyolojisi

Nöroektodermal kökenli gangliyon hücreleri retinanın farklılaşan ilk hücreleridir. Aksonal uzantıları ve dendritik uzantıları gestasyonun 6. haftası civarında gelişmeye başlar. Arka kutba en yakın gangliyon hücrelerinin aksonları optik sinir oluşumunu başlatmak üzere optik sapa giren ilk hücrelerdir. Gestasyonun 15 ve 17. haftalarında gangliyon hücrelerinin sayısı hızla artar. 18-30. haftalarda apoptoz nedeni ile azalır. Gangliyon hücre gövdeleri ilerleyen gestasyonel yaşla büyür.

Optik sinir, ön beyinle optik vezikül arasındaki orijinal bağlantı olan optik saptan gelişir. Başlangıçta sap, farklılaşmamış nöral tomurcuk hücrelerinden oluşmuş daha gevşek bir tabaka ile sarılı, sık yerleşimli nöroektodermal hücrelerden oluşmuş iç zondan meydana gelmektedir. Gestasyonun 6. haftasında iç bölgenin bazı hücreleri balonlaşır, dejenere olur ve gangliyon hücrelerinin sinir lifleri oluşan boşluklardan göç ederler. İç zonun diğer hücreleri glial hücreler olarak farklılaşır. 7. haftayla birlikte, optik disk 7. ayda kaybolacak olan glial hücre mantosunun altında aksonlarla sarılı hyaloid arteri içerir. 8. gestasyon haftası boyunca lamina kribrozanın glial elemanları oluşur. 7. haftada nöral tomurcuk hücrelerinin, optik sinirin pia, araknoid, dura zarlarına farklılaşması başlarken, zarların olgunlaşması 4. ayda gerçekleşir.

Aksonların sayısı hızla artar. 10-12. gestasyon haftasında optik sinirde 1.9 milyon akson varken, 16. haftada 3.7 milyona çıkar. Daha sonra aksonların azalması ile lif sayısı yaklaşık 1.1 milyona gerileyerek 33. haftada erişkin düzeyine gelir. Aksonların kaybı, fetal retinada gangliyon hücrelerinin dejenerasyonuna paraleldir. Bu durum akson uçlarının, dorsal lateral genikulat cisimde ayrı laminalara ayrılması ile bağlantılı olabilir.

Aksonlar lateral genikulat cisme doğru büyüdükçe, optik kiyazmada kısmi çaprazlaşmalar olur. Kiyazmanın orta hattındaki hücreler (muhtemelen radyal glial hücreler) özellikle ipsilateral uzanan aksonlar üzerinde etkili inhibitör moleküller salgılar.

Miyelinizasyon, gestasyonun 7. ayında kiyazmada başlar. Göze doğru ilerler ve doğumdan sonra 1. ayda lamina kribrozada biter. Bazen retinada miyelinli lifler gelişebilir. Oftalmoskopik muayenede retina iç yüzeyinde yassı, tırtıklı beyaz yama olarak görünür. Miyelinizasyon laminada kesintiye uğrar. Fakat bazen de laminayı aşarak sinirden retinaya kadar uzanabilir.

Bazı fetusların gestasyonun 8. haftası gibi erken dönemlerde ışığa yanıt vermesi, en azından bazı santral sinir sistemi yollarının oluştuğunu göstermektedir. 5. ayda optik sinir ve diskin %50'si gelişmiştir. Bu oran 7. ayda %75'e, doğum sonrası 1. yılda %95'e çıkar. (1,3)

D. Optik Sinir Başı Anatomisi

Optik sinir, retinadaki gangliyon hücrelerinden kaynaklanan yaklaşık 1.2-1.5 milyon aksondan oluşur ve oksipital kortekse uzanır. 4 bölümü vardır:

- Göz içi bölüm (optik sinir başı)
- Orbita içi bölüm (kas dokusu içine yerleşmiştir)
- Kanal içi bölüm (optik kanal içine yerleşmiştir)
- Kafa içi bölüm (optik kiyazmada sonlanır)

Optik sinir başının ön yüzü optik diskdir. Oftalmoskopik olarak yatay 1.5 mm ve dikey 1.75 mm olarak ölçülen oval bir şekli vardır. Çanak şeklinde bir çukur (fizyolojik çukur) optik sinirin geometrik merkezinin hafifçe temporaline yerleşmiştir. Yatay optik çukurluğun yatay optik disk çapına oranı 0.39, dikey optik çukurluğun dikey optik disk çapına oranı 0.34'tür. Santral retinal arterin ana dalları ve ven bu çukurun ortasından geçer.

Optik sinir başı 4 kısımdan oluşur:

- Yüzeyel sinir lifi tabakası
- Prelaminar bölge
- Laminar bölge
- Retrolaminar bölge

Yüzeyel sinir lifi tabakası: Myelinsiz gangliyon hücre aksonları sinir başına girerken, retinanın üst kısmından gelen lifler üstte ve alttan gelen lifler altta seyrederek retinotopik düzenlerini korurlar. Optik sinir içinde, temporal retinadan gelen lifler lateralde, nazal kısımdan gelen lifler medialdedir. Sinirin üçte birini oluşturan maküler lifler lateral yerleşimlidirler. Sinir başında foveal lifler perifer yerleşimli iken, peripapiller lifler merkezi yerleşimlidirler.

Prelaminar bölge: Optik sinir başına giren gangliyon hücre aksonları, bir astrositik/gliyal hücreler sepeti tarafından desteklenirler ve demetlere veya fasiküllere ayrılarak lamina kribrozadan geçerler. Bu astrositler, optik siniri sarar ve bütün bölgelerde bağ doku elemanlarını onlardan ayıran, göz içi ve orbita içi seyirleri boyunca sinir lifi gruplarını içine alan devamlı dairesel tüneller oluştururlar. Sinir başında Müller hücresi yoktur. Ama astrositler sinir başının yüzeyini örten bir iç limitan membran (İLM) oluştururlar ve bu membran retinada devam eder. Astrositler sinir başı hacminin %10'unu oluştururlar.

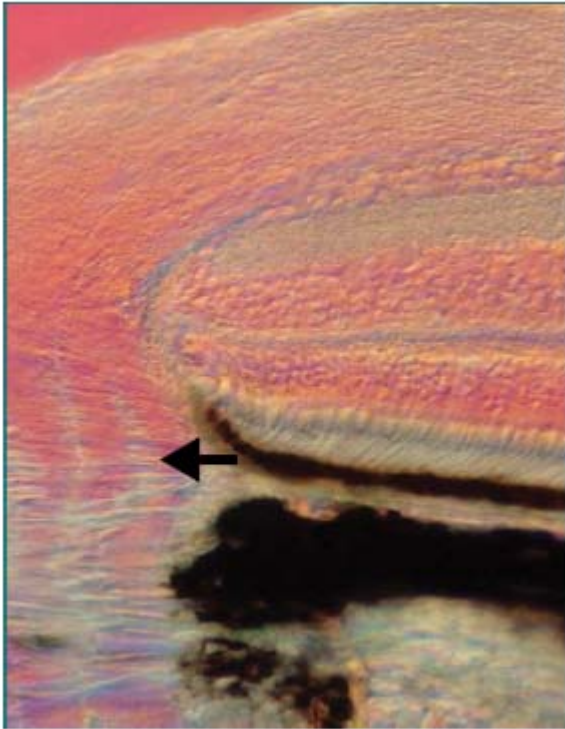
Retinal tabakalar optik sinirin kenarına yaklaşırken sonlanırlar. İLM'ı yapan Müller hücrelerinin yerini astrositler alır. Pigment epitel optik sinirin temporal kenarında dar pigmente bir halka oluşturacak şekilde açığa çıkabilir. Pigment epitel ve koroid temporal kenarı diske ulaşamazsa, pigmentasyon yokluğu ve kısmi halkalar görülebilir.

Koroidin optik sinirin prelaminar bölümüyle ilişkisi, fundus floresan anjiyografinin geç fazında normalde izlenen disk boyanmasını kısmen açıklar. Disk damarları sızdırmaz, fakat koryokapillaris floreseine geçirgen olduğundan dolayı prelaminaya yayılabilir.

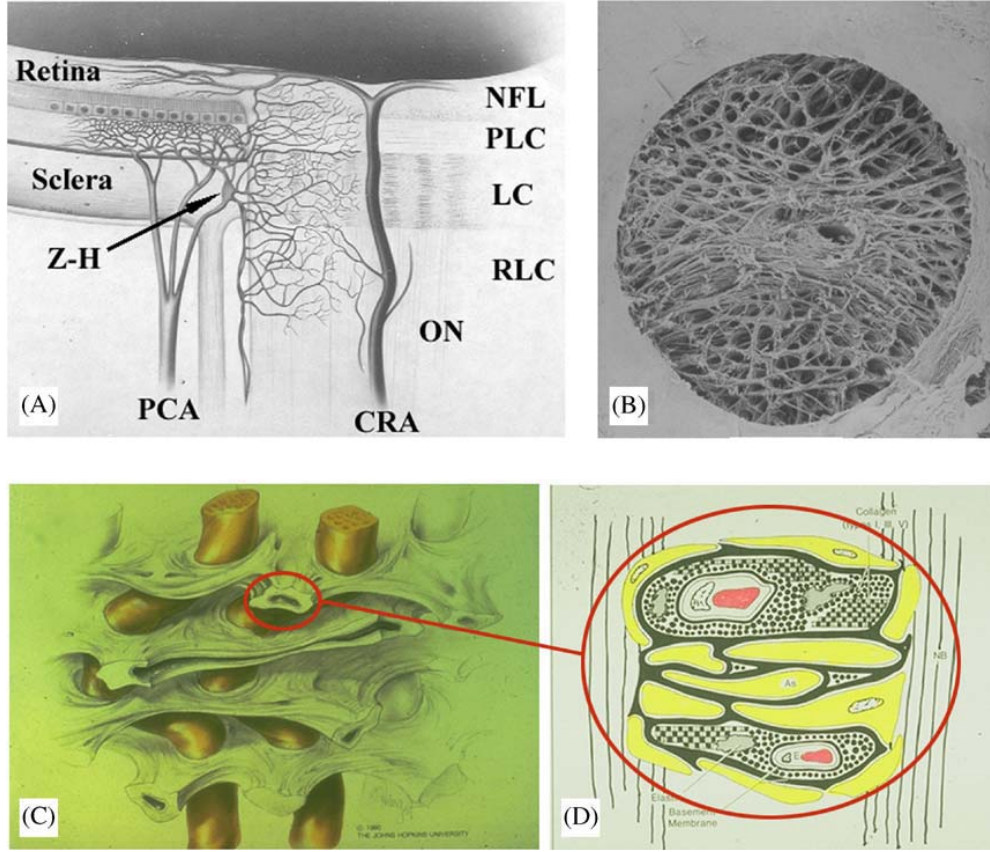
Laminal bölge: Aksonlar gözü terk ederken 90 derece dönerler, lamina kribroza uzantıları arasına dağılır ve daha sonra optik sinir içindeki uygun topografik organizasyonlarını oluşturacak şekilde tekrar bir araya gelirler. Retinal gangliyon hücreleri retinada aksiyon potansiyellerini üretebilen tek hücre türüdür. Aksiyon potansiyeli üretimi ve iletimi yüksek enerji maliyeti olan bir olaydır. Mitokondriler, retinal gangliyon hücreleri boyunca variköz alanlarda yoğun bir şekilde bulunurlar. Mitokondriyal hastalıklarda retinal gangliyon hücrelerinin de önemli derecede etkilenmesi bu yüzden sürpriz değildir. Elektron taşıma zincirinde rol alan sitokrom C oksidaz enzimi optik sinir başında yoğun olarak bulunmaktadır.

Aksonlar, lamina kribrozadaki porlarda, glial hücrelerin karmaşık bir şekilde organize olduğu bir doku tarafından desteklenirler. Glial hücrelerin uzantıları, retinal sinir lifi tabakasına kadar uzanır. Lamina kribroza, 10 katmanlı kollajenöz kribrozal plaklardan oluşmaktadır. Her plak, aksonların 100 µm kalınlıkta olacak şekilde geçişine izin vermek için perfore olmuştur. Lamina kribrozanın hücresel elemanları enzimlerle sindirildiğinde, plakların birbiriyle ilişki halinde olduğu ve içinden aksonlar geçecek şekilde porlar barındıran üç boyutlu bir yapı oluşturduğu görülür. Bu açıklıkların anteriorda posteriora göre daha geniş olması glokomdaki mekanik basınç etkilerinden daha az korunmayı beraberinde getirebilir. Çapraz kesit ile bakıldığında bu tabakalar bölünmüş ve ayrı ayrıdır. Lamina, tip I ve III kollajenler, bol miktarda elastin, laminin ve fibronektin içerir. Bu yüzden lamina kribroza, herhangi bir yerinden kuvvet uygulandığında üç boyutlu şekli bozulabilen ağ şeklinde bir yapıdır.

Lamina kribrozanın fonksiyonları şunlardır: optik sinir aksonları için bir platform oluşturmak, santral retinal arteri ve veni için fiksasyon noktası oluşturmak, globun arka segmentini desteklemek.



Okla gösterilen yer: skleral lamina kribroza ile anteriorda bulunan prelaminar glial hücre tabakasının sınırındır.



A. Optik sinir başı vaskülarizasyonu ve optik sinir başı tabakaları. Z-H: Zinn-Haller vasküler halkası. PCA: posterior silyer arter. CRA: santral retinal arter. Peripapiller sklera tabakaları: NFL: sinir lifi tabakası PLC: prelamina kribrosa LC: lamina kribrosa RLC: Retro lamina kribrosa. Optik sinir başı, kısa posterior silyer arter ve Z-H halkasından çıkan dallar ile beslenir. .B. Optik sinir başının tripsin ile sindirimi sonrası bağ dokunun lameller uzantılarının SEM ile görüntüsü. C. Laminer uzantıların aksonlar ile ilişkisi. D. Her laminer uzantı astrositlerle çevrelenmiştir. Astrositler, aksonlara yapısal ve metabolizmal destek sağlarlar. Lamine içinde aksonlara direkt kan akımı desteği yoktur. Besinlerin diffüzyonu: laminer kapillerlerden (kırmızı), endotelial ve perisital bazal membranlardan (kalın siyah), laminer ESM içerisinden (noktalı), astrosit bazal membranlarından (gri), astrosit hücre gövdesinden (sarı) ve uzantılarından geçerek gerçekleşir ve aksonlara (dikey siyah çizgiler) ulaşır.(35)

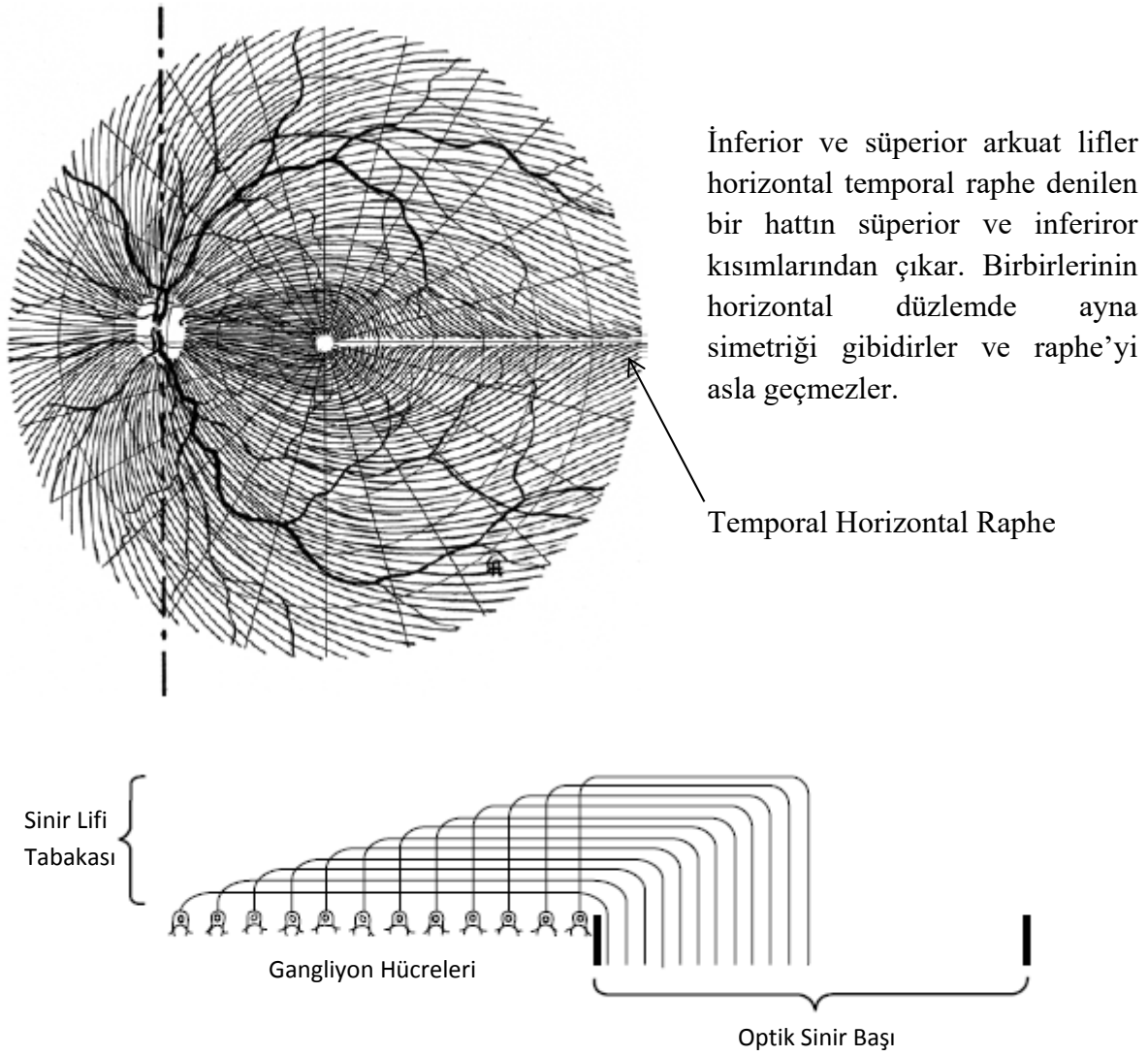
Retrolaminar bölge: Lamina kribrozanın gerisinde, sinir liflerinin miyelinlenmesi, oligodendroglial hücrelerin varlığı ve meningeal (pia, araknoid, dura) kılıflar tarafından kuşatılması sebebiyle optik sinirin çapı 3 mm'ye çıkar. Retrolaminar bölge, optik sinirin orbital parçasını oluşturmak üzere orbita apeksine uzanır. Nöronların aksoplazmaları nörofilamentler, mikrotübüller, mitokondri ve düz endoplazmik retikulum içerirler. (1,2)

Retina Sinir Lifi Tabakasının Optik Sinirdeki Topografik Dağılımı

Retinal gangliyon hücrelerinden çıkan aksonlar 3 ana kol halinde optik diske ulaşırlar:

- Papillomaküler Demet
- Radyal Lifler
 - a) Süperior radyal lifler
 - b) İnferior radyal lifler
- Arkuat Lifler
 - a) Süperior arkuat lifler
 - b) İnferior arkuat lifler

Maküladan çıkan aksonlar papillomaküler demeti, optik disk nazalinden çıkan aksonlar radyal lifleri, süperior-inferior-temporal periferden çıkan lifler arkuat lifleri oluştururlar.

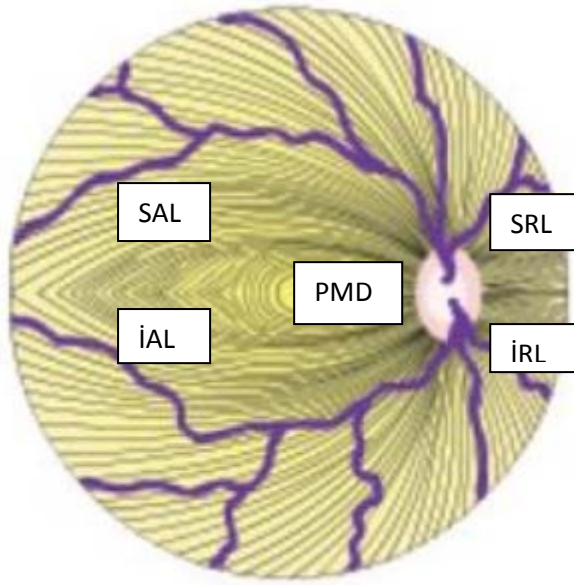


Retinanın daha periferinden çıkan aksonlar sinir lifi tabakasının daha inferiorunda seyrederek, optik sinir başına ulaştığı an ilk dönüşü yapıp optik sinirde daha periferden devam ederler. Santrale daha yakın lifler ise yüzeyel seyredip daha geç dönüş yaparak optik sinir santrale daha yakın devam ederler.

Arkuat sinir lifleri etkilendiğinde oluşan görme alanı defektleri: parasantral skotom, nazal basamak, seidel skotom, nazal tam yarı alan defektleridir.

Radyal sinir lifleri etkilendiğinde oluşan görme alanı defektleri: temporal kama skotomlarıdır.

Papillomaküler demet en son etkilenen sinir lifleridir. Geniş görme alanı defektinde kalan küçük santral adacık, sağ kalan papillomaküler demete denk gelir.



SAL: Süperior arkuat lifler

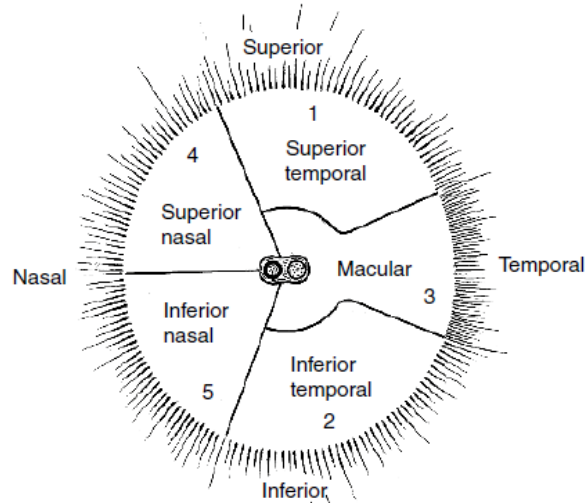
İAL: İnferior arkuat lifler

PMD: Papillomaküler demet

SRL: Süperior radyal lifler

İRL: İnferior radyal lifler

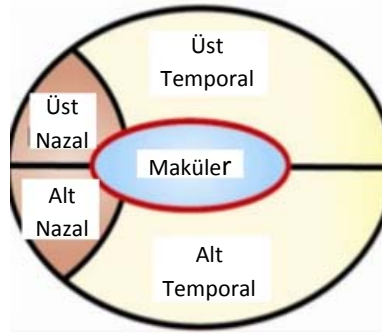
Retinal sinir lifi tabakası optik diskin inferonazali ile süperonazalinde en kalındır ve yaklaşık 20-30 μ 'dur. Ora serrataya doğru inceler ve yaklaşık 8-10 μ 'dur. Optik disk etrafındaki retinal sinir lifi tabakasının en ince yeri papillomaküler bölgedir. Aşağıda biyomekanik teoride anlatılacağı üzere en yüksek açıyla dönen periferdeki liflerin, göz içi basıncı nedeni strese karşı en hassas lifler olacağı açıktır. Radyal ve arkuat lifler periferdedir ancak optik disk etrafındaki en kalın sinir lifi tabakaları radyal liflerin geçtiği bölgelerde olduğu için en hassas lifler arkuat lifler olacaktır. Papillomaküler lifler, optik disk komşuluğunda en ince bölgeyi oluşturmalarına rağmen retina santralinden geldikleri için optik sinire en geç dönüş yapan liflerdir. Böylelikle göz içi basıncından doğan strese daha az maruz kalırlar.



Optik Sinir Başındaki Retinotopik Dağılım

Optik sinir içinde bu üç ana akson demeti spesifik topografik organizasyonuna devam eder. Optik sinir başına yakın alanda radyal liflerden gelen aksonlar nazalde, arkuat liflerden gelen aksonlar süpero ve infero temporalde, papillomaküler demetten gelen aksonlar

temporalde seyreder. Optik sinir seyrine devam ettikçe maküler kökenli aksonlar santrale doğru yer değiştirirler (36)



Kiyazmadaki Retinotopik Dağılım

Optik Sinir Başının Kanlanması

Oftalmik arter karotis internanın intrakraniyel kısmının ilk dalıdır. Optik sinirin altına uzanır. Santral retinal arter ve genellikle iki uzun arka silyer arter, oftalmik arterin peribulbar kas dokusuna Zinn halkasına girişinden hemen sonra ayrılır. Uzun arka silyer arterler, kısa arka silyer arter dallarını verir.

Optik sinirin kanlanması sinirin bir segmentinden öteki segmentine göre değişir. Her ne kadar kanlanma büyük ölçüde farklılık gösterebilirse de, birçok çalışma ile temel düzen açıklığa kavuşturulmuştur.

Retrolaminar bölgenin kanlanması başlıca pial damarlardan ve kısa silyer arterlerden, santral retinal arter ve kısmen septal arterlerden ve rekurren koroidal arterlerden sağlanır.

Laminar bölgenin kanlanması da kısa arka silyer arterlerin Zinn-Haller halkasından (Zinn halkasıyla karıştırmayalım) çıkan arterler ile sağlanır. Bu halka kısa silyer arterlerin paraoptik dallarından çıkar ve genellikle sinir başında skleraya gömülürler. Sıklıkta eksiktirler (inkomplet), üst ve alt olarak iki parçaya bölünmüş olabilirler. Bu bölgede santral retinal arterden kanlanma yoktur. Laminanın kanlanmasından, *glokomun patogenezinde oküler kan akımının rolü* kısmında detaylı olarak bahsedilecektir.

Prelaminar bölge, kısa silyer arterlerden (eğer varsa silyoretinal arter) ve her ne kadar katkısı tartışmalı ise de rekürren koroidal arterden kanlanır.

Sinir lifi tabakası santral retinal arterden kanlanır.

Arka silyer arterler uç arterlerdir ve her bir arterin karşıladığı kapiller yatak sahası ‘watershed zone’ (sulama bölgesi sınırı) olarak adlandırılır. Oküler perfüzyon basıncı (*glokom patogenezinde oküler kan akımının rolü* kısmında formüle edilecektir) düştüğünde iskemiyeye en hassas doku bu bölgedir. Akut iskemik optik nöropatide alınan floresan anjiyografide gösterildiği gibi, tüm optik sinir başı ya da bir kısmı *watershed zone* içine uzanırsa bu önem kazanabilir. Bunun özellikle normotansif glokomda (NTG) da önemi büyüktür.

E. Glokomatöz Optik Nöropati Patofizyolojisi

Glokomdaki esas patoloji retinal gangliyon hücre hasarı ve/veya kaybıdır. Görme alanı defektleri, retinal sinir lifi ve optik sinir başındaki kayıpların anatomik lokalizasyonuna uygun olarak akuat biçimde olur. Retinal gangliyon hücre kaybını başlatan olaylar optik sinir başında olur. Peripapillar retinal sinir liflerinde hemorajiler, lamina kribrozanın posteriora deviasyonu, lamina kribrozadaki doku kayıpları nedeniyle oluşan optik çukurlaşma görme kaybını daha da artıran patolojilerdir.

Glokomun risk faktörleri, hastalık süresince optik sinir başında olan olaylar hakkında bize ipuçları verir. Yaş değiştirilemeyen esas risk faktörü olarak kalmaya devam etmektedir. Değiştirilebilen risk faktörlerinin başında İOB gelmektedir. Diğer önemli faktörler: refraktif hata, optik disk genişliği, oküler kan akımıdır (daha da artırılabilir). Bunlar izole şekilde etki etmek yerine bir bütün olarak rol oynarlar.

Geçmişte akson kaybıyla sonuçlanan patofizyolojik süreçler mekanik ve vasküler şeklinde ikiye ayrılarak ele alınırdı. Güncel yaklaşımlarımızda artık anladık ki aralarında keskin bir ayırım yoktur.

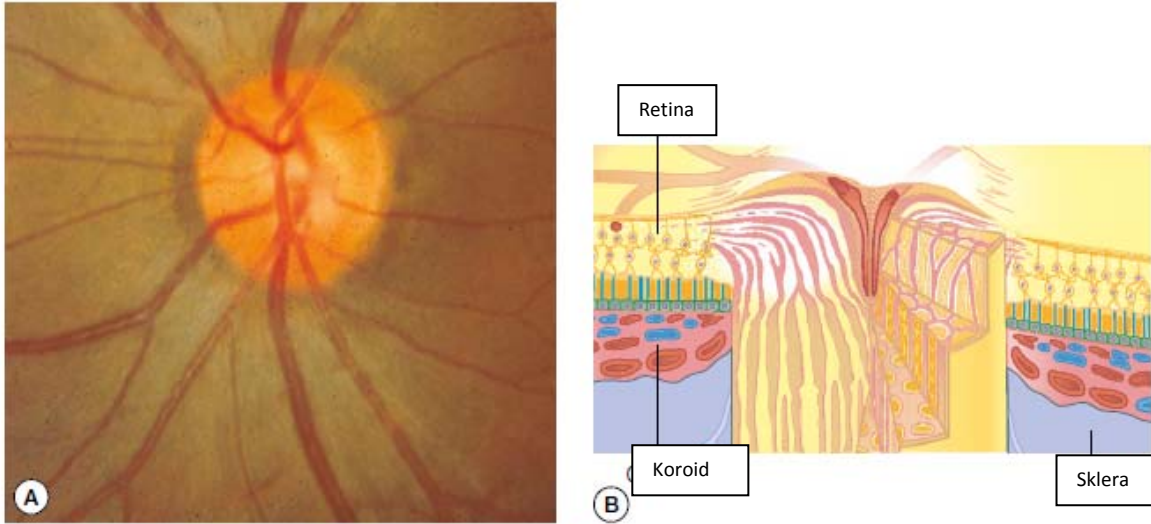
Patofizyolojik süreçleri özetleyecek olursak: biyomekanik yapıdaki bozukluklar, vasküler ve hemodinamik değişimler, translaminar basınç problemleri, immünolojik faktörlerdir.

I. Optik Sinirin Biyomekanik Bir Yapı Olarak Değerlendirilmesi

Gözün korneoskleral iskeleti içerisinde optik sinir başının girdiği yer en zayıf bölgedir. Bu sebeple optik sinirin biyomekanik bir yapı olarak değerlendirilmesi önemlidir. Glokomda, lateral genikulat nükleus, görsel korteks, retinal nörosensöryel hücrelerde de hasar görülmesine rağmen, esas hasar, retinal gangliyon hücrelerinin aksonlarının lamina kribrozadan geçen kısmında olur.

Retinal gangliyon hücrelerinin aksonları, göreceli olarak yüksek basınçlı göz içinden alçak basınçlı retrobulbar ortama geçerken lamina kribroza tarafından desteklenir. Bu bölgede retinal gangliyon hücrelerinin aksonlarının korunması için, kollajen liflerinin oluşturduğu üç boyutlu organize olmuş ağlardan oluşan karmaşık bir yapı gelişmiştir. Optik sinir başının beslenmesi, kısa posterior silyer arterlerin peripapiller skleraya verdiği kapiller dalları ile olur. Gerek lamina kribrozaya komşu sklerada, gerekse laminer uzantıların içinde yük taşıyan bağ dokusu içinde sarılı halde bulunan intraskleral ve intralaminer vasküler yapı eşsizdir. Biyomekanik prensipler sadece optik sinir başının mekanik mikroçevresini belirlemekle kalmaz, İOB bağımlı olarak kan dolaşımının azalmasına ve hücresel yanıtlara da neden olur.

Geleneksel olarak optik sinir hasarının açıklanmasında mekanik teori ve vasküler teori olmak üzere iki ayrı ana sebep öne sürülmüştür. Ancak optik sinir başı biyomekanik olarak incelendiğinde, bu iki ana sebebin birbiri ile ayrıştırılamayacak kadar iç içe geçtiği anlaşılmıştır.



Optik sinir başı çeşitli boyutlarda birbiri ile etkileşim gösteren karmaşık yapıların oluşturduğu biyomekanik bir yapıdır. a. Klinisyenler şekilde görüldüğü gibi bir optik sinir başı yüzeyi görüntüsüne aşina olmakla birlikte b. optik sinir başı üç boyutlu dinamik bir yapıdır. Retinal gangliyon hücre aksonları (beyaz), glial hücre kolonları (kırmızı) ile çevrilidir. Lamina kribrozada bulunan bağ dokusu (açık mavi) içerisinden geçerler. (35)

Optik sinirin yapısal hasarından önce, kapillerin içinde bulunduğu bağ dokusunun İOB'a bağlı olarak deformasyonu sonucu kan akımı etkilenir. Ayrıca İOB'a bağlı olarak laminar uzantılar arasındaki bağ dokusunda bulunan ESM remodelizasyonu, optik sinir başındaki retinal gangliyon hücre aksonlarına besin difüzyonunu kısıtlar. Tüm bunlardan bağımsız olarak, kan akımının primer eksikliği de birtakım hücre etkileşimleri aracılığıyla bağ dokusu desteğini bozarak, optik sinir başının İOB'a olan hassasiyetini artırır. Bu sebeple normal popülasyondaki İOB'ın güvenlik aralığından daha düşük İOB seviyelerinde de glokomatöz hasar gelişir.

Yukarıda bahsedilen tüm unsurlar tek bir kavramsal çatı altında optik sinir biyomekaniği olarak toplanmıştır.

Biyomekanik paradigmaya göre, optik sinir başı dokularının ve kan dolaşımının değişim patofizyolojilerinin merkezinde İOB kaynaklı stres (kuvvet/ çapraz kesit alanı) ve gerinim (dokuların lokal deformasyonu-strain) yer alır. Bu değişimler sadece peripapiller sklera ve lamina kribroza bağ dokusu ile sınırlı değildir. Ayrıca optik sinir başındaki astrositlerde ve diğer glial hücrelerde, endotelial hücrelerde, perisitlerde, bunların membranlarında, retinal gangliyon hücre aksonlarında da değişimler olur. Fizyolojik stres ve gerinime yaşam boyunca maruz kalınır. Ancak stres ve gerinime akut veya kronik olarak patolojik miktarlarda maruziyet glokomatöz optik disk hasarına neden olur.

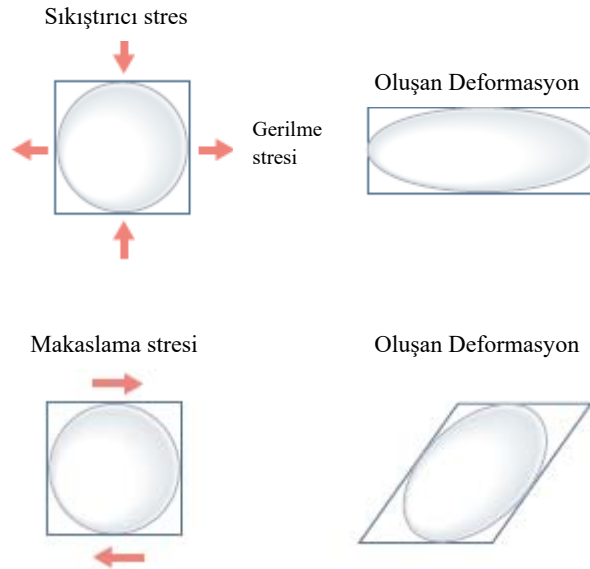
Klinik olarak, İOB'ın düşürülmesi, glokomatöz optik sinir başı hasarının yavaşlatılması ve hatta durdurulabilmesi için kanıtlanmış tek yöntemdir. Ancak İOB'ın optik sinir başında glokomatöz hasarı nasıl oluşturduğu hala muammadır. Bu paradigma, normal kabul edilebilecek İOB düzeyindeki önemli sayıda hastada glokomatöz hasar meydana gelirken diğerlerinde neden gelişmediği sorusundan yola çıkılarak araştırılmıştır. İOB nedenli glokomatöz görme kaybının kişiden kişiye farklı olmasını, İOB'ın biyomekanik etkilerinin,

tüm İOB seviyelerinde glokomatöz hasar geliştirebilme potansiyeli açıklayabilir. Optik sinir başı dokularının, mekanik, iskemik, hücrel etkilere karşı oluşturduğu biyomekanik cevap, bir hastanın İOB basınca gösterdiği duyarlılık seviyesini belirler. Doku geometrisi ve sertliği nedeniyle, bir grup hasta normal kabul edilen İOB değerlerinde hasara yatkınken, bir grup hasta ise yüksek İOB değerlerinde hasara dirençlidir.

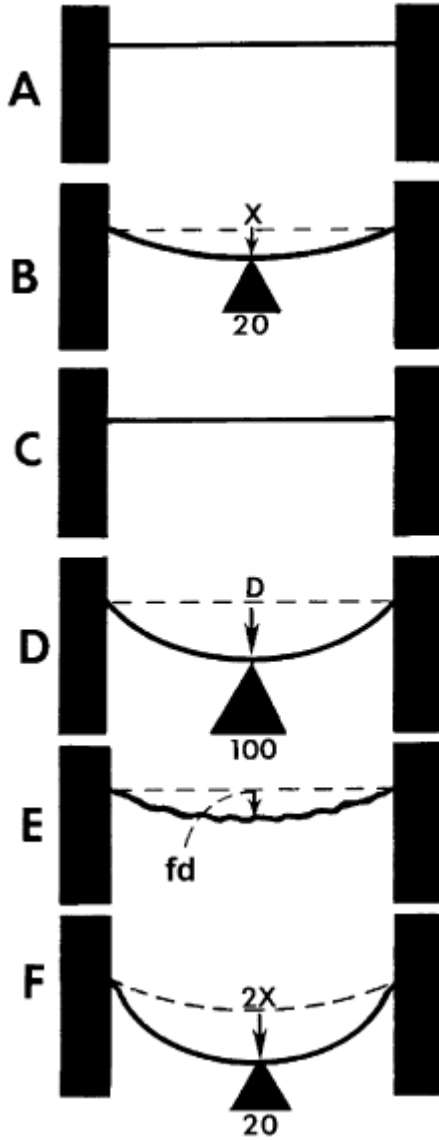
Optik Sinir Başı ve Peripapiller Skleranın Mekanik Durumu

a. Basit Teknik Kavramlar

Stres, doku tarafından taşınan veya iletilen yükün ölçüsüdür. Doku üzerine uygulanan kuvvetin, uygulanan bölgenin çapraz kesit alanına bölünmesiyle hesaplanır. (Basınç bir stres ölçütüdür. $\text{pound/in}^2 \rightarrow \text{psi}$ veya N/m^2 olarak ifade edilebilir). Stres, dik ve tanjansiyel olarak bileşenlerine ayrılabilir. Dik bileşene *normal* stres adı verilir. Sıkıştırıcı stres veya gerilme stresi şeklinde dokuyu uzatır veya kısaltır. Tanjansiyel bileşene ise *makaslama* (*shear*) stresi adı verilir. Dokunun üç boyutlu şeklini distorsiyona uğrattır.



Dokuların şekillerinde uzaysal varyasyonlar ve çapraz kesit alanlarında farklılıklar görülebilir. Bu sebeple farklı yerlere uygulanan yük aynı etkiyi yaratmaz. Biyolojik yapılar içinde stres oranları bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Uygulanan bölgeye veya geometrik yapıya bağlı olarak, aynı kuvvetle karşılaşmasına rağmen bazı bölgeler ufak bir strese maruz kalırken, bazı bölgeler yüksek strese maruz kalır. Stres, matematiksel bir ifadedir. Ölçülemez, hissedilemez veya gözlenemez. Yalnızca hesaplanabilir. Fizyolojide ve biyokimyadaki stres (iskemik stres, oksidatif stres) ile mühendislikte kullanılan stres kavramı farklıdır. Mekanik yükün matematiksel bir hesabıdır.



(A) İki taraftan desteklenmiş çelik bir kablounun çapraz kesitini düşünelim. Kablo üzerinde oluşan güç, sadece asılan yükün büyüklüğü ile belirlenir. Ancak kablo içinde oluşan stres (güç/çapraz kesit alanı) dikey asılan yükün oluşturduğu deformasyon ile dolaylı olarak belirlenir.

(B) Örneğin 20 kg lık bir yükün oluşturduğu deformasyonu X ile belirtelim. 20 kg'lık yük, eğer kablounun materyalinin elastik limitleri içerisinde ise yük alındığında (C) yükleme öncesi orijinal biçimine geri döner. (D) Ancak 100 kg'lık bir yük (E) kalıcı deformasyona ve (F) hiperkompliyansa yol açar. Çünkü bu sefer 20 kg'lık bir yük asıldığında deformasyon 2X'tir.

Bir nesnenin güce dayanabilirlik sınırını bozan gerinim sonucunda hasar oluşuyorsa mekanik yetmezlik oluşur.

Kalıcı deformasyon ve hiperkompliyans, mekanik yetmezlik sonucu dokularda oluşan makroskobik davranışlardır. (35)

Uygulanan kuvvetin, bir dokunun uzunluğunda veya orijinal geometrisinde yaptığı değişikliğin yüzdesel olarak ifade edilen lokal deformasyon ölçüsüne gerinim (strain-stretch) adı verilir. Örneğin: 10 metrelik bir kabloda 1 mm uzamaya yol açan kuvvet %10 gerinim yapar. Gerinim de aynen streste olduğu gibi normal (sıkıştırma veya gerilme) ve makaslama (distorsiyon) olmak üzere bileşenlerine ayrılabilir. Stresin aksine gerinim hem ölçülebilir hem de gözlemlenebilir. Bir dokunun yapısının distorsiyonu ile onu oluşturan bileşenlerinin gerinimini ayırt etmek önemlidir. Uygulanan kuvvete cevaben, bir yapının tümü deformasyona uğrarken, doku tarafından tecrübe edilen mikrodeformasyonu (gerinim, sıkışma, makaslanma) ifade edebilmek için, lokal alanların yer değiştirmesi şeklinde ölçülen gerinim bize yol gösterir. İOB'ta artış, lamina kribrozanın posteriora yer değiştirmesine yol açar. Ancak içerisinde bulunan laminar uzantılarda gerinime neden olur. Gerinim kavramı, tüm seviyelerdeki biyomekaniklerde önemli sonuçlara yol açar. Çünkü stresin aksine gerinim, dokularda harabiyete yol açar. Hücrelerin mekanik algıları, doku gerinimi sonucu oluşan lokal deformasyonlara bağlıdır. Bu da doku remodelizasyonunda rol oynar.

Stres ve gerinime neden olan kuvvetlere karşı oluşan deformasyon direncini, materyal özellikleri belirler. Belirli bir dokunun materyal özellikleri, sertlik ve kompiyans ölçüleriyle ifade edilir. Sklera sert bir dokudur. İçerisinde yüksek stres oluşmasına rağmen az gerinim meydana gelir. Hâlbuki aynı hacme sahip olan bir retina parçası aynı stres maruziyetinde daha fazla gerinir. Bir dokunun materyal özellikleri, gerilim, sıkıştırma ve makaslama için yapılan titiz testler sonucunda belirlenir.

Materyel özelliklerin içeriği genellikle;

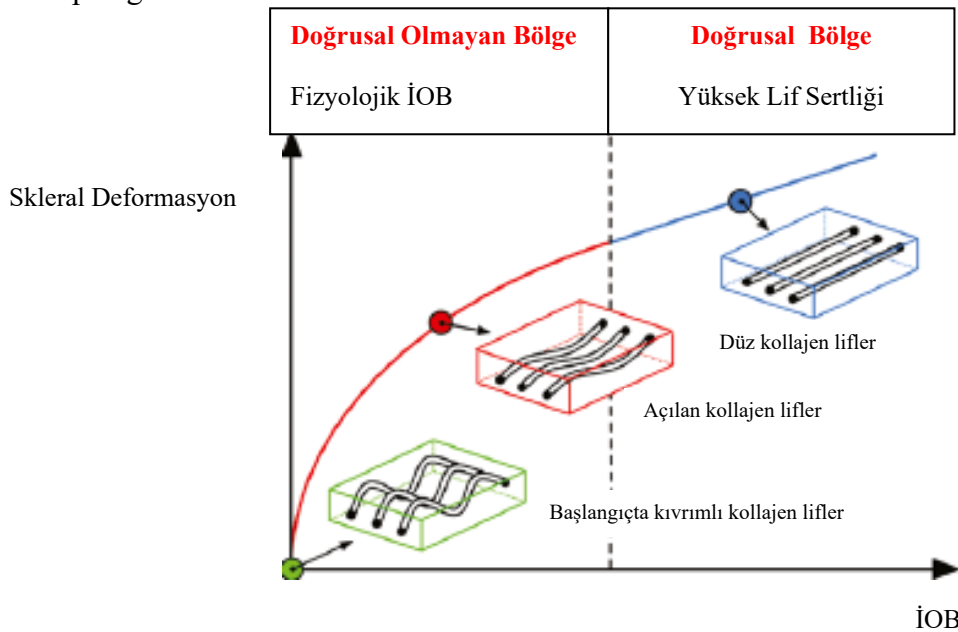
I) Materyal simetrisi (izotropik, anizotropik)

II) Yük ve deformasyon arasındaki ilişki (doğrusal, doğrusal olmayan)

III) Uygulanan yüke verilen cevabın zamansal değişimi (elastik, viskoelastik)

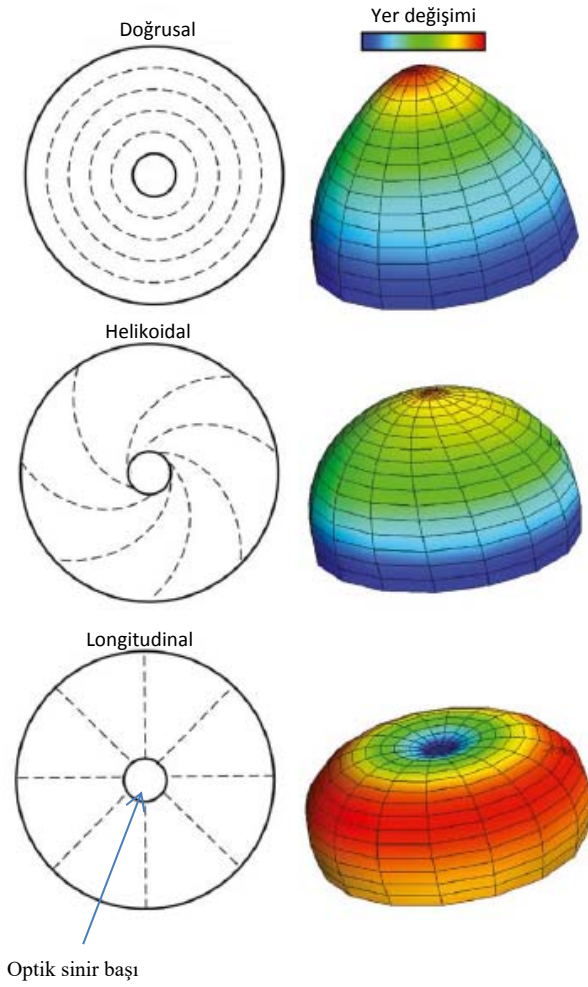
kavramlarıyla tariflenir. (37,38)

İzotropik materyaller, uygulanan yüke her bölgesinde eşit direnç gösterir. Anizotropik olanlar ise, farklı bölgelerinde uygulanan eşit büyüklükteki kuvvetlere karşı farklı direnç gösterir. Örneğin beton kendi başına izotropiktir. Ancak inşaat demiri eklendiğinde, inşaat demirinin uzun aksı doğrultusunda daha çok direnç gösterecek şekilde, beton anizotropi kazanır. Yük-deformasyon, stres-gerinim ilişkisi doğrusal veya doğrusal olmayan (non-linear) şeklinde de tarif edilebilir. Doğrusal materyallerde, stres ile gerinim birbiri ile orantılıdır. Young katsayısı şeklinde sabit bir oran olarak ifade edilir. Ancak doğrusal olmayan materyallerde stres ve gerinim arasında oransal bir ilişki yoktur. Haliyle Young katsayısına sahip değildirler.



Peripapiller sklera materyali anizotropiktir. Kalınlıktan bağımsız olarak, sklera davranışı materyel özellikleri ile de belirlenir. Bunu da doğrusal olmayan ve anizotropik olan kollajen lifleri sağlar. Doğrusal olmamak, dokular ve yapıların yükten etkilenebilirlik yönü için kullanılan teknik bir tabirdir. Bu grafik, skleranın, tek yönlü kuvvet uygulandığında sertleştiğini ifade etmektedir. Yük arttıkça, ESM içine gömülü kollajen lifleri, kıvrımlı ve buruşuk bir formdan düz bir forma geçerler. İOB arttıkça başlangıçta kompiyansı daha yüksek olan kollajen liflerin cevabı doğrusal değilken, kollajen lifler zamanla sertleşerek kompiyansları azalır ve doğrusallaşır. (38)

Anizotropi: Lif Oryantasyonunun Etkisi



Doğrusal olmamaktan bağımsız olarak, sklera içindeki kollajen lif oryantasyonu (anizotropi), skleranın mekanik davranışını etkiler. Lif oryantasyonu tamamen rastgele (izotropik; şekilde gösterilmemiştir) veya esas olarak bir yönde olabilir (anizotropik; 3 şekil halinde burada gösterilmiştir). Arka kutbun ölçülebilir ögeli modellemeleriyle idealize edilmiş 3 esas yönde oryantasyon gösteren kollajen lifleri, yandaki şekiller ile gösterilmiştir. İOB arttıkça, sklera deformasyonu, kollajen liflerinin dizilimine göre oluşur. Kollajen liflerin dizilimleri kesikli çizgilerle gösterilmiştir. (33, 35, 38)

Bazı materyallerde yük-deformasyon cevabı zaman bağımlıdır. Viskoelastik materyaller, yük daha hızlı uygulandığında, yavaş uygulamaya göre daha yüksek direnç gösterirler (Ör: hidrolik şok emiciler). Viskoelastik materyeller, sünme ve stres relaksasyonu denilen 2 adet özellik barındırırlar. Sünme, materyalin zaman içinde sabit bir kuvvet altında gösterdiği deformasyona eğilim artışıdır. Stres relaksasyonu ise, materyalin sabit bir yer değişimi sonrası oluşan mekanik stresin zamanla azalmasıdır. Viskoelastik materyal cevabı, mekanik bir tükenme veya yetersizlik göstergesi olmak zorunda değildir. Zaman bağımlı davranış göstermeyen materyaller ise elastik olarak adlandırılır.

Materyal özelliklerinin örnek tanımlamaları:

Çelik: İzotropik, doğrusal, elastiktir.

Biyolojik yumuşak dokular (tenon, sklera): Genellikle non-lineer (doğrusal değil), anizotropik, viskoelastiktir. Yani, yük miktarı arttıkça direnci artan, belli doğrultularda uygulanan yüke karşı daha sert ve zaman bağımlı cevabı olan materyallerdir. (38)

Yumuşak dokuların materyal özelliklerini belirlemek, yoğun deneysel uğraş gerektiren, zorlu girişimlerdir. Belirlendiği zaman, doku geometrisini tanımlamak, stres ve gerinim cevabını modelleyebilmek için kullanılabilir.

Bir başka kullanışlı kavram da yapısal sertliktir. Bu kavram, yük taşıyan karmaşık yapıların hem materyal özelliklerinin hem de doku geometrisinin, yapının deformasyona karşı gösterdiği direncin bileşik ölçümüne dâhil etmiştir. Kornea için hem kornea kalınlığı (geometrisi) hem de materyal özellikleri yapısal sertliği sağlar. Bu da deformasyona bağlı olarak İOB ölçümünün doğruluğunu etkiler. Arka kutupta, sklera ve lamina kribrozanın geometrisi ve materyal özelliklerinin belirlediği yapısal sertlik, optik sinir başı ile peripapiller skleranın, İOB'a maruziyetinden doğan gerinime karşı koymasını sağlar. Böylelikle kişisel optik sinir başı biyomekaniği, lamina kribroza ile skleranın geometrisi (skleral kanalın şekli ve büyüklüğü, skleral kalınlık, bölgesel laminar yoğunluk ve uzantı oryantasyonu) ve materyal özellikleri ile belirlenir. Sonuç olarak, aynı İOB seviyesine maruz bırakılan iki farklı göz, yapısal sertliklerindeki farklılıklarından dolayı farklı gerinim gösterirler.

Mekanik yetmezlik, materyalin elastik özelliklerinin ötesinde gerinime uğradığında meydana gelir (yukardaki metal tel örneğinde anlatıldı). Böylece yapı, deforme olmadan önceki orijinal şekline geri dönemeyiz. Bir materyal yüksek gerinime uğradığında kalıcı olarak hasar görür ve daha büyük yüklemelere daha az direnç gösterir (hiperkompliyans). Mekanik tükenme ise daha da yüksek gerinimler sonucunda yırtılma ve kopma gibi katastrofik sonuçlardır. Mekanik yetmezliğin ileri halidir. İOB için belli kişisel sınırlar aşıldığında, optik sinir başında yaygın mekanik yetmezlik başlar. Daha da yüksek İOB seviyelerinde bazı laminalarda mekanik tükenme olurken, daha önceden hasar görmemiş laminalarda ise mekanik yetmezlik oluşmaya başlar. Mekanik yetmezlik ve tükenme, optik sinir başının gelecekteki yük taşıma kapasitesini etkileyecek uzun dönem hücresel remodelizasyon cevabını tetikleyen, kısa dönem mekanik süreçlerdir.

b. Optik sinir ve peripapiller skleranın mekanik özelliklerine genel bakış

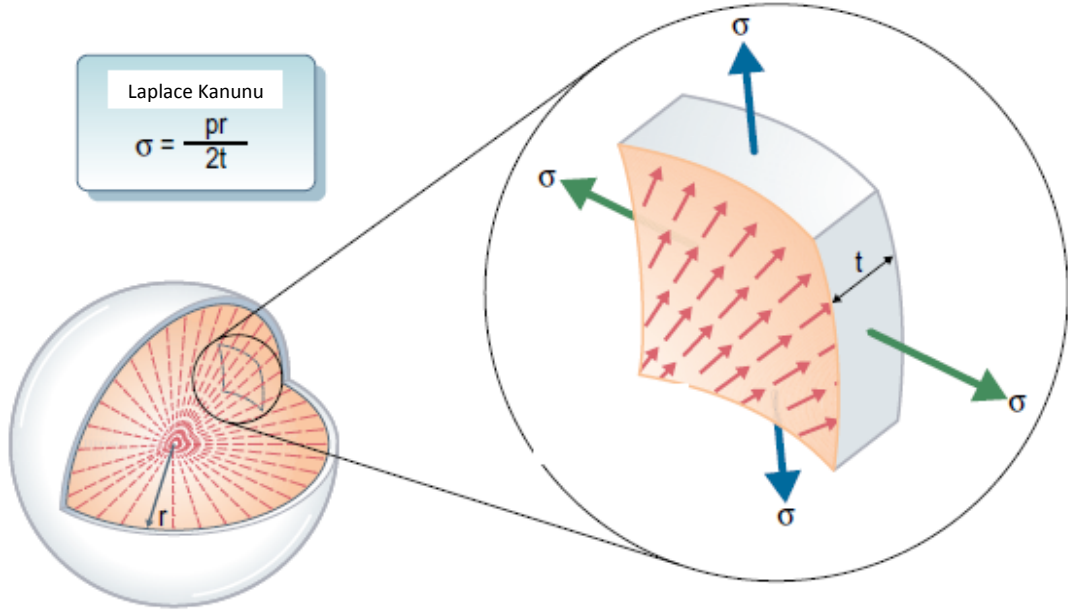
Göz, kabaca düşünersek, içe ve dışa akımı İOB'ı etkileyecek şekilde çeşitli mekanizmalarla düzenlenen asferik bir kaptır. İOB, oküler iç duvarında bir stres oluşturur. Buna dairesel stres denir. Bu stres esas olarak kollajen ağırlıkta bir yapıda olan sklera tarafından karşılanır. Daha fazla kompliyansı bulunan retina ve sinirsel dokular bu stresin oluşmasında minimal katkıda bulunurlar. Onlar, bundan ziyade sıkıştırıcı strese maruz kalırlar. İOB, skleral kanal açıklığından geçen, peripapiller bölgede halkasal dizilen kollajen ve elastin lifleri tarafından gerilen fenestralı lamina kribrozada hatırı sayılır miktarda stres oluşturur. Duvar kalınlığı sabit olan küresel yapıların duvarlarında oluşan stres, Laplace kanunu ile doğru şekilde hesaplanabilir. Ancak duvarları aynı kalınlıkta olmayan göz küresi için durum daha karmaşıktır. Bu durumu güçleştiren birkaç oküler duvar özelliği vardır.

Birincisi: göz küresinin üç boyutlu bağ doku geometrisinin karmaşık ve hesaplanmasının güç olmasıdır. Sklera kalınlığı ekvatorundan peripapiller skleraya kadar dört kez değişir. Göz ideal bir küre değildir. Asferiktir. Özellikle lamina kribroza kalınlığı lokal olarak diğer tüm sklera duvarından çok daha değişikdir.

İkincisi: sklera, kornea ve lamina kribrozanın bir hayli karmaşık, anizotropik kollajen ve elastin oryantasyonuna sahip, üç boyutlu ESM yapısıdır. Deneysel veya teorik/matematiksel olarak tespit edilmesi oldukça güçtür.

Üçüncüsü: bağ dokusunu oluşturan hücreler biyolojik açıdan sürekli aktiftir. Sklera ve lamina kribrozanın geometrik ve materyal yapısının fizyolojik (yaş) ve patolojik (İOB) etkenleri sürekli değişir.

Dördüncüsü: Göz duvarı değişken bir basınca maruz kalır. İOB, göz kırpmadan, sirkadyen ritme kadar uzanan, akut, kısa dönem ve uzun dönem değişiklikleri gösterir. (39)



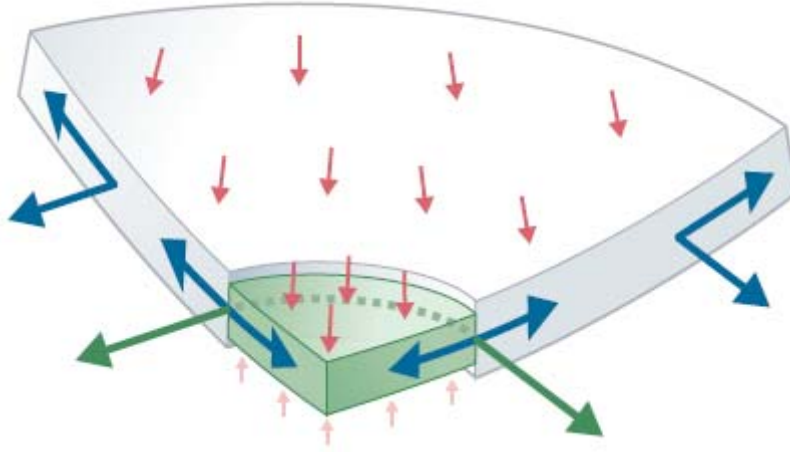
σ : dairesel stres p : basınç r : küre yarı çapı t : duvar kalınlığı

İOB, optik sinir başı ve sklerada gerinim oluşturur. Bu gerinim, sadece sklera ve optik sinirin materyal ve geometrik özelliklerinden etkilenmez. Karmaşık yükleme (İOB) mekanizmalarından da etkilenir.

Oküler biyomekaniği etkileyen faktörler:

- 1)Dokularda bulunan kollajen ve elastin liflerin uzanımı ve yoğunluğu (anizotropi ve sertlik)
- 2)İOB değişim hızı (doku viskoelastisitesi vasıtasıyla etkiler)
- 3)İOB etkisiyle oluşan gerinim seviyesi (dokunun doğrusal olmayan cevabı vasıtasıyla etkiler)

Optik sinir başı dokusu gerinim nedeniyle ve/veya İOB ani olarak artırıldığında sertleşir. Tam tersini düşünersek, daha düşük gerinim düzeylerinde ve/veya daha yavaş İOB artışlarında, optik sinir başı dokusunun kompliyansı daha yüksek olur.

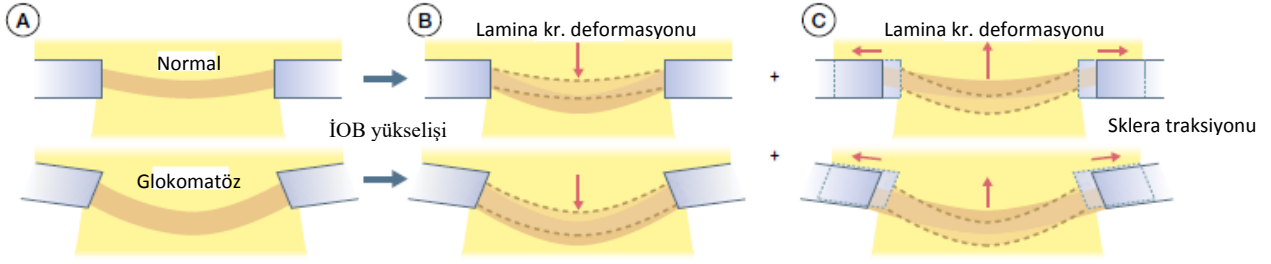


İOB nedeniyle, küresel bir kılıf ve bu kılıf içerisinde kompliyansı daha yüksek olan lamina kribroza ile sarılmış skleral kanal üzerinde oluşan stresin diagramı görülmekte. İOB yüklemesi (kırmızı oklar) nedeniyle peripapiller sklera duvarında oluşan stres(mavi) ve lamina kribrozada oluşan stres (yeşil). İOB nedeniyle oluşan stres, dairesel stres olarak sklera duvarı ve lamina kribrozaya aktarılmakta. Bu stres ise çembersel olarak skleral kanal çevresinde daha da yoğunlaşmaktadır. İOB (kırmızı) ve serebrospinal sıvı basıncı (saydam kırmızı) arasındaki basınç translaminar basıncı oluşturmaktadır. Translaminar basınç nedeniyle lamina kribroza üzerinde posterioara doğru net bir kuvvet ile prelaminar, laminar bölgedeki nöral ve bağ doku hücrelerinde hidrostatik basınç oluşmaktadır. Skleradan lamina kribrozaya aktarılan dairesel stres, translaminar basınç nedeniyle oluşan stresten çok daha yüksektir.

c. İOB'ta oluşan akut yükselmeler sonucu oluşan optik sinir başındaki mekanik değişimler

Optik sinir başı, yapısal bir sistem olarak İOB yükselmelerine mekanik cevap verir. Bu yüzden lamina kribrozanın akut İOB yükselmelerine karşı oluşan cevabı, peripapillar sklera, prelaminar nöral dokular ve retrolaminar optik sinir ile karışır. Lamina kribrosa, prelaminar sinir dokusunun altına gömülü olmasına rağmen bu iki dokunun yapısal cevapları farklıdır. Laminar deformasyon, optik sinir başının topografisine bakılarak direkt ölçülemez. Bir başka karıştırıcı etki de translaminar basınçtır. Bu basınç İOB ile serebrospinal basınç arasındaki farktır. Lamina kribrozayı posterioara doğru iter.

İOB'taki akut artış, lamina kribrozada posterioara doğru deformasyon yapar. Bir çalışmada İOB 5'ten 50 mmHg'ya 24 saat boyunca yükseltildiğinde, santral laminada ortalama posterior deformasyonun 79 μm olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada, İOB'taki 10-25 mmHg artışların da 12 μm posterior deformasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak başka bir çalışmada İOB 10 mmHg'dan 30 mmHg'ya artırıldığında lamina kribroza posterioara doğru deforme olmamıştır. Bunun yerine skleral kanal genişlemiş ve lamina kribrozaya skleral düzlemde bir stres uygulamıştır. Bunun sonucunda santral laminar derinlik azalmış ve optik çukur skleral düzleme yaklaşmıştır. Yine de bu durum, lamina kribrozada gerinim olmadığı anlamına gelmez. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



Normal ve glokomatöz gözlerde, akut İOB yükselmeleri sonucu oluşan optik sinir başı deformasyonunun iki şekli vardır. A: Normal ve glokomatöz gözlerde optik sinir başının sagittal diagramı. Peripapiller sklera (mavi), lamina kribroza (kahverengi). Glukomatöz gözlerde birtakım kalıcı değişimler olduğuna dikkat ediniz. Lamina kribroza daha kalın, lamina kribroza ve peripapiller sklera posteriora doğru kaymış, skleral kanal genişlemiştir. Akut İOB yükselmelerinde iki senaryo gerçekleşebilir. B. Lamina kribroza posteriora yer değiştirebilir. C. Skleral traksiyon nedeniyle skleral kanal genişler ve lamina kribroza anteriora yer değiştirir. Her iki senaryoda da lamina kribrozada gerinim olmaktadır. (40)

d. Skleranın, optik sinir başı biyomekaniğine etkisi

Peripapiller sklera, optik sinir başı komşuluğunun mekaniğini belirler. Peripapiller sklera aracılığıyla yük ve deformasyon optik sinir başına iletilir. Bu yüzden peripapiller skleranın yapısal sertliği, lamina kribrozanın nasıl deforme olacağını belirler. Kompliyansı düşük bir sklera, yukarıdaki C senaryosunda olduğu gibi, skleral kanalın genişlemesine izin verir, lamina kribrozayı gerer ve posteriora doğru deformasyona karşı direnç göstermesini sağlar. Ancak kompliyansı yüksek bir sklera B senaryosunda olduğu gibi, kanalın genişlemesine neredeyse hiç izin vermez ve lamina kribrozayı, artan İOB'a bağlı oluşan strese tek başına cevap vermeye mecbur bırakır. Sonucunda lamina kribroza posteriora doğru yer değiştirir. Skleranın yapısal sertliğinin (geometri ve materyal özellikleri) belirlenmesi, İOB'a optik sinir başı cevabının anlaşılabilmesi için gereklidir.

Skleral geometrinin belirlenmesi: Skleral kalınlık yüksek değişkenlik gösterir. Ekvatorda 300 µm'ye kadar incelirken, peripapiller sklera 1000 µm'dir. Peripapiller skleradaki değişkenlikler, miyopi gibi patolojik değişikliklerde glokomatöz hasara yatkınlığın değerlendirilmesinde önemlidir.

Skleranın materyal özelliklerinin belirlenmesi: Yapılan üç boyutlu rekonstrüksiyon çalışmalarında, posterior skleranın ileri seviyede non-lineer (doğrusal olmayan), anizotropik ve hiperleistik bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak daha güncel çalışmalarda viskoelastik materyal gösterilen skleralar da vardır.

e. İOB'taki akut yükselişte, optik sinir başında görülen diğer değişimler

Optik sinir başı, retinal ve koroidal kan akımları farklı şekillerde etkilenirler. Oküler perfüzyon basıncı 30 mmHg altına düştüğünde, prelaminar ve anterior laminar kapiller kan akımı belirgin olarak düşer (sistemik arteriyel basınç + sistolik ve diastolik arter basıncı farkının 1/3'ü - İOB = oküler perfüzyon basıncı).

Mekanik gerinim ile direkt ilişki henüz gösterilememiş olsa da, fizyolojik İOB seviyelerinde aksonal taşınmanın lamina kribroza seviyesinde sekteye uğradığı tespit edilmiştir. Optik sinir biyomekaniği üzerinden çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. İlki, lamina kribrozadaki porların, mekanik gerinime uğraması nedeniyle aksonların pordan geçen kısımlarının hasar görmesidir. İkincisi, porlardaki gerinim nedeniyle bozulan kan akımı nedeniyle aksonal taşınma destek veren mitokondriyal metabolizmanın engellenmesidir. Sonuncusu da aksonal taşınmanın translaminar basınca karşı hassas olmasıdır. İOB arttıkça artan translaminar basınç nedeniyle oluşan basınç eşiğinin üstesinden gelemeyen retrograd aksonal taşınım durur.

Özetle, bozulan bağ dokusu biyomekaniği direkt veya dolaylı olarak astrosit ve glial metabolizmayı bozarak, aksonal taşınmayı engelleyerek optik sinir başının glokomatöz hasarına yol açar. Bu hasar her zaman İOB nedenli mekanik gerinimin en yüksek olduğu yerlerde görülmek zorunda değildir. Aksonların, astrosit ve glial hücrelerin, kan akımının en çok etkilendiği translaminer basınç gradientinin en yüksek olduğu yerlerde de olabilir. Bu bağlantıların hangi noktalarda olduğunu açığa çıkarmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

f. Yaşla birlikte optik sinir başında görülen değişimler

Optik sinir başı bağ dokusu, normal İOB değerlerinde de mekanik stres ve gerinime maruz kalır. Yaşam boyunca, İOB nedenli oluşan fizyolojik mekanik stres ve gerinim nedeniyle, bağ doku ve vasküler yapıda yaygın değişimler olur. Bu yüzden, glokomatöz hasar, altta yatan bu fizyolojik değişimler de göz önünde bulundurularak tarif edilmelidir. Yani öncelikle bu değişimleri bileceğiz ki, glokomdaki hangi değişimlerin patolojik hangilerinin fizyolojik olduğunu anlayabilelim.

Yaşa bağlı ESM değişimleri şunlardır: kollajen kümelerinin depolanması, astrosit bazal membranının kalınlaşması, laminanın ve skleranın rijiditesinin artması. Bu yüzden yaş ile birlikte bağ doku sertliği artar. Yaşa bağlı ESM değişimleri yalnızca bağ doku sertliğini artırmakla kalmaz. Kapiller endotel, laminar ESM, astrosit bazal membranı, astrosit gövdesi ve uzantılarından geçen besin difüzyonu da azalır. Bunlara ek olarak, yaşla birlikte, laminar kapiler lümenin daralması ile içinden geçen kan hacmi de azalır. Tüm bunların sonucunda, aksonal beslenme yaşla birlikte azalır.

g. Erken glokomda optik sinir başındaki değişimler

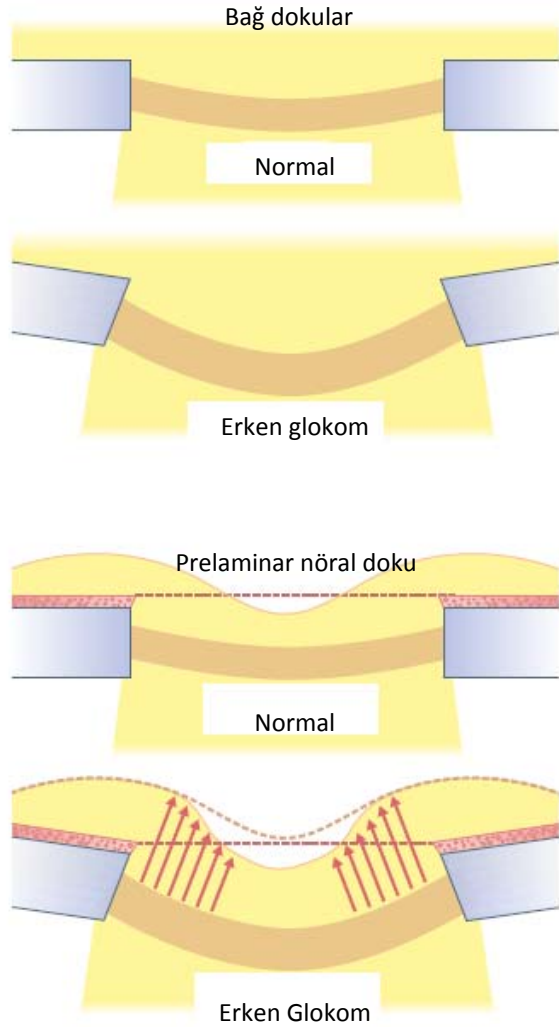
Hücre metabolizması ve dokunun mikromimari yapısı, yaş ile ilgili değişimlere ek patolojik değişimlere uğrar. Bu değişimler iki mekanizma üzerinden yürür:

- Optik sinir başı bağ dokusunun mekanik yetmezliğe/tükenmeye uğraması
- Akson hasarı

Erken hasar, insan kadavraları üzerinde çalışılamamıştır. Çünkü kadavralarda, hasarın erken dönemlerini yakalamak zordur. Maymun gözlerinde oluşturulan İOB değişimleri sonucunda peripapillar sklera ve lamina kribrozanın değişen yapısı konfokal tarayıcı laser oftalmoskopi ile çalışılmıştır. Bu değişimler:

1. Nöral kanalın genişleyip uzaması
2. Lamina kribrozanın kalınlaşıp posteriora doğru peripapillar sklera ile beraber deforme olması.
3. Lamina kribrozanın hiperkompliyansı
4. Peripapiller viskoelastik materyal özelliklerinde görülen değişiklikler.

Bu değişimlere prelaminar sinir dokusunun kalınlaşması da eşlik eder.



Erken dönem glokomatöz değişimlerin modellemelerinin sagittal kesitlerini görmekteyiz. Üstte lamina kribroza ve peripapiller skleranın değişimi tarif edilmekte. Lamina kribroza kalınlaşır. Peripapillar sklera ve lamina kribroza posteriora doğru deforme olur. Skleral kanal posteriora doğru uzar.

Altta prelaminar sinir dokusu değişimleri tarif edilmekte. Kesikli doğrusal hat Bruch membranı hizasını göstermekte. Optik sinir başı çanağı arkaya doğru uzarken prelaminar sinir dokusu kalınlaşır (sarı renk sinir dokuyu göstermekte, oklar kalınlığı ifade etmekte).

Lamina kribroza kalınlaşması, aksonal şişme, doku ödemi, gliosis, bağ doku remodelizasyonu, yeni bağ dokusu sentezi nedeniyle olur. Üç boyutlu modellemeler bağ dokusundaki hacim artışının %50-100 arasında olduğunu göstermiştir. Bu veriler, erken glokomda yeni bağ dokusu sentezi ve remodelizasyonu olduğunu şiddetle desteklemektedir.

Hücrel aktivite, aksoplazmik taşınma ve kan dolaşımının erken glokomdaki değişimleri henüz ileri boyutta çalışılmamıştır. Son dönemde yapılan maymun ve rat genetik çalışmalarına göre erken dönemde bağ doku hücre proliferasyonu artar. Fibrillin 2, tenaskin C, TIMP-1 ekspresyonu artar. Hasar arttıkça TGF- β 1 orantılı olarak artmasına rağmen, fokal zararın en yüksek olduğu bölgelerde TGF- β 2 miktarı azalır. Bu durum bize, TGF izoformlarının erken dönemde diferansiyel ekspresyonu olduğunu göstermektedir. TGF- β 'ya benzer şekilde, aquaporin ekspresyonları da değişime uğrar. Hasarın büyük olduğu bölgelerde

aquaporin-4 ekspresyonu azalır. Protein sentezlerindeki artma ve azalmaların, erken dönemde aksonal hasardan ziyade İOB değişimleri ile alakalı olduğu bulunmuştur. (41)

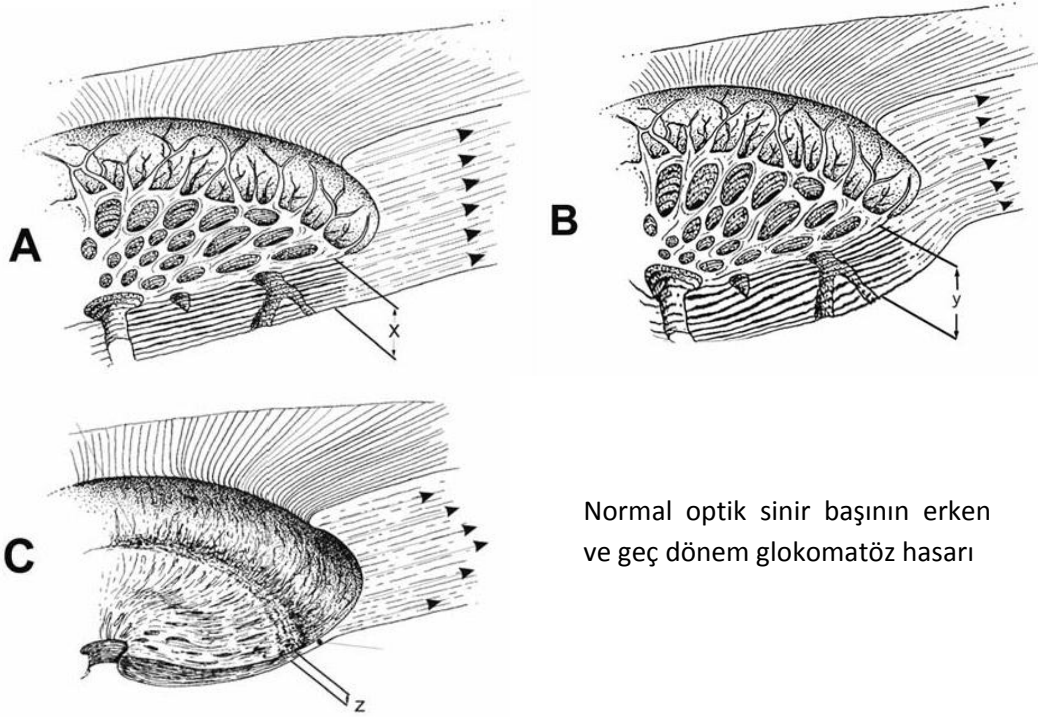
h. Geç glokomda optik sinir başındaki değişimler

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda ortaya çıkan klasik tarif şu şekildedir: laminar deformasyona bağlı skleral kanalın optik disk sınırından arkaya doğru ekskavasyona uğraması, sıkışması, laminanın rijiditesinin artmasıdır. Bu çalışmalar İOB yüksekliğinin süresi ve derecesinden bağımsız olarak uzun dönem etkileri geniş bir spektrumda anlattığı için ortak bir tanım geliştirilememiştir. Ancak, astrosit membran kalınlığının artışı ve hasarı, elastin liflerin hasarı, ESM remodelizasyonu, bu çalışmalardan ortaya çıkan ortak sonuçlardır. İOB'a bağlı hücresel sentezdeki oynamalar, bu değişimin sebebidir.

Fokal hasara göre, ileri derecede hasarlarda, hücre proliferasyon mekanizmaları daha fazla aktive olur. Mikroglia, immün hücre, ribozom, lizozom aktivitesinde artışa yol açan proteinlerin ekspresyonunda artış olur. Erken dönem glokoma oranla, fibrilin 2, tenaskin C, TIMP-1 ekspresyonu daha da artar. Bunlara ek, periostin, kollajen IV ve VI ekspresyonu da artar. TGF- β nın diferansiyel ekspresyonu da yukarıda anlatıldığı gibidir.

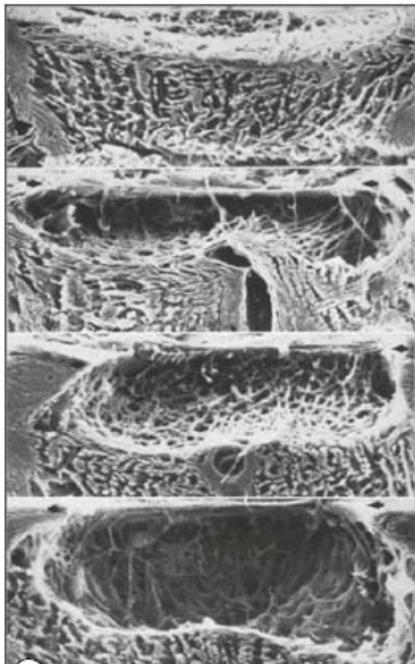
Aksonal transport, optik sinir başı, retinal ve koroidal kan akımı ileri glokomda etkilenir. Ancak optik sinir başı kapiler dolaşımının peripapiller sklera ve lamina kribroza seviyesinde incelenmesini olanaklı kılan bir yöntem henüz bulunamamıştır. Bu yüzden İOB bağımlı veya bağımsız optik sinir başı kan akımı ile glial hücre aktivitesi retinal gangliyon hücre aktivitesi arasındaki primer ilişki henüz ortaya konulamamıştır.

İntegrinler, mekanik iletim ve bağlantı proteinleridir. Laminar astrosit ve kapiller endotel hücre membranlarını kat ederek ESM ligandlarına bağlanarak sitoskeletal yapıları hücreler arası yapılara bağlar. Yapılan bir çalışmada, integrin hasarının da glokomatöz defekt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (33, 35)



Normal optik sinir başının erken ve geç dönem glokomatöz hasarı

A. Lamina kribrozanın kalınlığı (x), İOB sonucu oluşan dairesel stresin peripapillar sklerada oluşturduğu traksiyon (oklar) B. Glokomun erken döneminde laminar uzantıların katastrofik yetmezliği yerine, kalınlaşması (y) ve posteriora doğru kalıcı deformasyonu olur. Posterior skleral kanal genişler. Bu durum glokomun erken döneminde fiziksel parçalanma ve belirgin ekskavasyondan ziyade mekanik yetmezlik ve bağ dokusu remodelizasyonu olduğunu gösterir C. Hastalık ilerledikçe anterior laminar uzantılar mekanik tükenmeye, sıkışmaya (z) ve skarlaşmaya başlar. Lamina kribrozanın skleraya insersiyonu posteriora kayar. Skleral kanal genişler ve derinleşir, tipik çanaklaşma ve ekskavatif görünümüne ulaşır. Erken dönemden geç döneme geçişte biyomekanik, hücresel cevap ve doku remodelizasyonu hakkında pek az şey bilmekteyiz. Ancak bu değişimlerin, İOB nedenli stres ve gerininin, laminar uzantılardaki bağ dokusuna direkt veya doku içerisindeki kapiller dolaşım ve astrositler aracılığıyla bağ dokusuna dolaylı etkileri sonucunda olduğunu bilmekteyiz. (35)



Glokomatöz hasarın erken dönem tarayıcı elektron mikroskopik görüntüsü

Laminar incelmanin ve ekskavasyonun terminal dönemdeki tarayıcı elektron mikroskopik görüntüsü

i. Mekanik faktörlerin optik sinir başındaki akson organizasyonuna etkisi

İOB-akson kaybı arasındaki ilişki karmaşıktır. İOB'taki en ufak bir oynama bile glokom düzeyini artırabilir. İOB'taki dalgalanmaların uzun dönemde yüksek oluşu progresif görme hasarını hızlandırır. Bu sonuçlar, İOB'a bağlı laminar stres ve gerininin hücrel faktörler üzerinden akson kaybını artırdığını desteklemektedir.

Yukarda bahsedilen biyomekanik çalışmalara göre İOB nedenli stres, optik diskten uzaktaki skleral duvarda İOB'ın 10-17 katı, peripapiller sklerada 30 katı, skleral kanal duvarında 30-100 katı, laminar uzantılarda ise 50-180 katıdır.

Lamina kribroza seviyesindeki akson organizasyonu halen tam olarak bilinmemektedir. Kabaca, periferik retinadan gelen aksonlar, optik sinirin periferinde dairesel şekilde toplanır. Kribrozal plaklar analiz edildiğinde, plakların skleral açıklığın kenarlarını (Elschnig rimi) menteşe olarak kullanacak şekilde döndüğü anlaşılmıştır. Bu da periferik alandaki aksonlarda sıkıştırıcı stresin en yüksek seviyede olmasına yol açar. Bu durum, glokomdaki periferik görme alanı kayıplarının neden karakteristik olduğunu açıklamaktadır. Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar, kribrozal açıklıkların şekli distorsiyona uğradığında aksonların zarar gördüğünü göstermektedir. Her bir aksonun detaylı analizleri yapıldığında lamina kribrozanın en ufak yer değişiminin aksonal fonksiyonu etkilediği görülmüştür. Bazı aksonlar plakların içinden geçerken bazıları plakların arasından geçmeye başlar. Bu durum optik sinir başının, basınç karşısındaki hassasiyetini göstermektedir.

Lamina kribrozanın akson organizasyonu anterior posterior yönünde de farklılık gösterir. Anteriorda myelinsiz aksonlar yer alırken, posteriorda myelinli ve myelinsiz aksonlar beraber bulunur. Bunun sonucunda posteriora gidildikçe lamina kribrozadaki por sayısı artar. Anteriordaki porların çapı daha büyüktür.

j. Stres ve gerinim sonucunda oluşan bağ doku-akson etkileşimleri

Erken glokomda aksonal sıkışma olacak şekilde kribrozal plaklarda belirgin distorsiyon olmaz. Glokomun erken dönemleri için akson hasarının mekanik modeli yeterli değildir. Lamina kribroza seviyesinde mitokondri birikimi ve aksonal şişme, aksonal metabolik ihtiyaçlarında olan artmanın, aksonal sıkışma ve deformasyondan önce olduğunu göstermektedir. Optik sinir başının üç boyutlu görüntüleme çalışmalarında, lamina kribrozadaki en ufak bir distorsiyonun bile zarar verici olabildiği görülmüştür. Bu kadar erken aşamada bile akson kaybı olur. Glokomun ileri aşamalarında porların çapları azalır. Aksonlar sıkışmaya başlar. (42)

Optik sinir başına etki eden kuvvetler, santral retinal arterdeki pulsasyon ve buna uyan İOB değişimleri dolayısıyla dinamiktir. Lamina kribroza distorsiyonu yaşla birlikte değişir. Daha genç yaşlarda daha elastik olan lamina kribroza üzerine uygulanan kuvvet kalktığında, lamina kribroza eski şekline tekrar döner.

Yukarıda bahsedildiği gibi kısa dönem İOB yükselmelerinde, aksonal şişme, laminar bağ dokusunun kollajen depolayarak remodelizasyonu nedeniyle lamina kribroza kalınlaşır.

k. Stres ve gerinim sonucunda oluşan astrosit cevabı

Astrositler, optik sinir başında sayıca baskın glial hücrelerdir. Laminar uzantıları sararlar ve aralıklı (gap) bağlantıları aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurarak aksonlar için elverişli bir ortam oluştururlar. Astrosit popülasyonu NCAM (nöral hücre adezyon molekülü) ekspresyonuna göre kategorize edilebilir. Bazı astrositler NCAM ile sarılı tüpler oluşturarak aksonlara rehberlik ederler. Diğer astrositler daha yaygın dağılım gösterirler. NCAM bulunan astrositler akson ile lamina uzantıları arasında bulunurlar. Böylelikle lamina kribrozaya ait uzantılarda oluşan değişimlerin aksonlara aktarılmasında öncelikli rol oynarlar. Aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için, akson çevresindeki ekstraselüler ortamın iyon konsantrasyonunun ideal olması gerekir. Astrositler ayrıca uygun lamina yapısının idamesi için kollajen ve elastin salgılarlar.

Eğer astrosit desteği sekteye uğrarsa, aksonlara binen stres ve akson kaybı artar. Ör: astrositler NOS-2 enzimi ile aksonlarda metabolik hasara sebep olabilecek NO salgılarlar. Bazı çalışmalarda NO üretiminin baskılanmasının glokom progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. (43)

Lamina kribrozada astrosit dışında glial hücreler de vardır. Bunlar astrositler gibi GFAP taşımazlar. Yıldız şeklindedirler ve laminar plakların içindedirler. Laminar plakların bütünlüğü için önemlidirler. Retinal gangliyon hücre hasarında nasıl rol oynadıkları henüz anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda glokomda artan TGF- β 2 kaynağının bu hücreler olduğu ortaya atılmıştır.

Sonuç olarak stres ve gerinim hem direkt olarak hem de astrosit/glial hücreler üzerinden glokom hasarını artırır.

l. Akson Kaybının Tetiklediği Retinal Gangliyon Hücre Kaybı

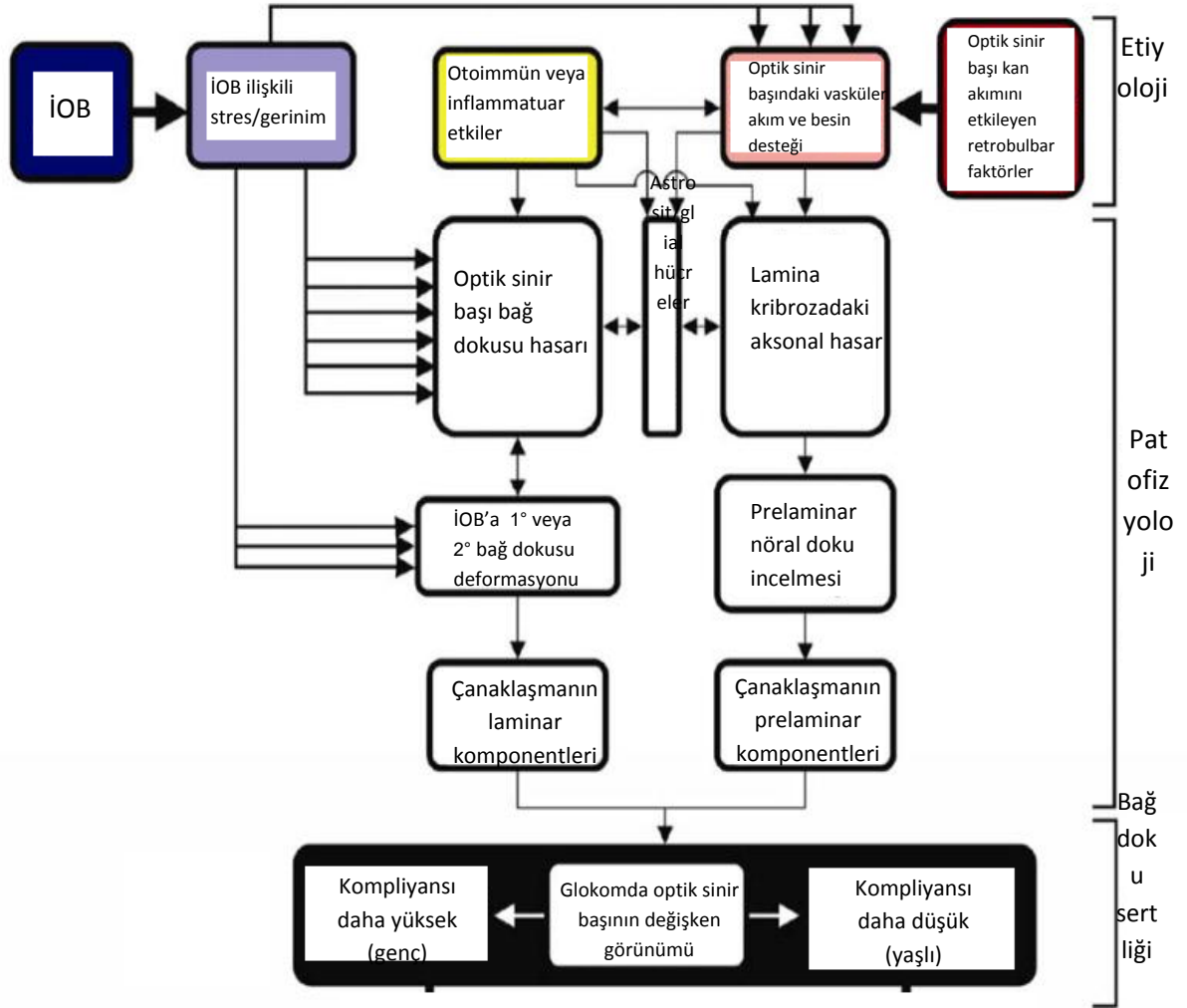
Yukarıda bahsedildiği gibi en ufak bir laminar geometrik değişim aksonların organizasyonunu bozar.

İlk olarak aksonal taşınma etkilenir. Anterograd taşıma kinezin ile yapılırken, retrograd taşıma dynein ile yapılır. Bir çalışmada, retrograd taşımaya göre daha az enerji kullanılmasına rağmen anterograd taşımanın daha önce etkilendiği görülmüştür (36). Anterograd taşıma bozuldukça iletim için gerekli enerjiyi üreten mitokondriler ve çeşitli sitokinler akson periferine taşınamaz ve akson hasar görmeye başlar. Retrograd taşıma bozulunca da retinal gangliyon hücrelerin canlılığı için gerekli olan büyüme faktörleri merkezi sinir sisteminden (lateral genikulat nükleustan) hücre gövdesine taşınamaz ve apoptoza eğilim olur. Optik sinir başında tirozin kinaz B receptörü (TRKB-R), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) miktarındaki artış bu senaryoyu desteklemektedir. Böylelikle retinal gangliyon hücre kayıpları

gözlenir. Optik sinir başı ve retinadaki diğer hücrelerin retinal gangliyon hücre kaybını lokal büyüme faktörleri sentezleyerek nasıl engellediği hala çalışılmaktadır. (36)

m. Retinal Gangliyon Hücre Ölümünde Rol Alan Retinal Faktörler

Ölen gangliyon hücreleri yaşayan diğer hücreleri de etkiler. Ölen hücrelerden salınan glutamat diğer hücreler için toksiktir. Glokom hastalarında vitre içindeki glutamat konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak glutamatın retinal hücre ölümünde esas faktörlerden biri olup olmadığı halen tartışmalıdır. Müller hücrelerinin iç retina tabakalarında bulunan uzantılarındaki glutamat seviyesini algılayan glutamat geri taşıyıcıları bu etkinin retinal gangliyon hücrelerine ulaşmasını bir miktar engeller. Glokomda glutamat geri alım mekanizmalarının ise ne kadar etkilendiği hala bilinmemektedir. Ancak optik sinir başı transeksiyonunun, kemirgenlerde geri kalan retinal gangliyon hücrelerinde de bir miktar kayba yol açması bu savı desteklemektedir.



Optik sinir başı bağ ve sinir dokusunun hasarı multifaktöryeldir. Glokomatöz optik nöropatide, optik sinir başının görünümü bağ doku sertliğine bağlıdır. (35)

II. Glokom Patogenezinde Oküler Kan Akımının Rolü

Optik sinir başının kan akımı ilginç bir şekilde santral retinal arterden ziyade kısa posterior silyer arterlerden gelir. Skleral lamina hizasında, optik sinir başı etrafında eksik (inkomplet) anastomoz yaparlar. Bu eksik anastomoz halkasına Zinn-Haller halkası adı verilir. Bu halkadan çıkan kısa arterler optik sinir başını beslerler. İşte bu terminal arterlerdeki kan akımı sistemik hipotansiyona karşı çok hassastır.

Optik sinir başının glokomatöz hasarı multifaktöryeldir. Bu hasar için esas risk faktörü İOB artışı olmakla birlikte birtakım başka faktörler de tanımlanmıştır. Vasküler risk faktörleri diğer ileri seviye çalışmalarda araştırılan faktörlerdir. Bunlar:

- Sistemik kan basıncındaki oynamalar
- Diyabet
- Azalmış oküler kan akımı
- Vazospazmdir. (44)

Geleneksel olarak tanımlanmış olan mekanik ve vasküler teori artık yerini başka yaklaşımlara bırakmaktadır. Aksoplazmik taşımanın glokomatöz hasarın patogenezindeki rolü bunlardan biridir. Retrograt aksonal taşıma, retinal gangliyon hücresinin yaşamının devamı için gereklidir. Bu taşımanın engellenmesi, apoptoz ile sonuçlanan bir takım yolakları uyarır. Aksoplazmik taşımanın lamina kribroza seviyesinde engellenmesi biyomekanik teoride ortaya atılmıştır. Ama bu aksoplazmik taşımanın, kan akımının hangi İOB düzeyinde hangi miktarda azalmasıyla engellendiği araştırılmaktadır. İOB'a bağlı glokomatöz hasar hassasiyetinde rol alan başka faktörlerin de olduğu, normotansif glokom ve oküler hipertansiyon kavramları nedeniyle aşıkârdır.

Vasküler teoriler arasında ateroskleroz, vazospazm ve sistemik kan basıncı oynamaları bulunmaktadır.

Diğer teoriler ise yukarıda bahsedildiği gibi anormal sklera ve lamina kribroza yapısı, anormal serebrospinal sıvı basıncı ve immünojenik mekanizmalardır.

Glokomda Oküler Kan Akımı Bulguları

Çeşitli çalışmalar, glokomlu gözlerde normal gözlere göre yavaş oküler kan akımı olduğunu göstermiştir. Bu azalma: retina, optik sinir başı, koroid, retrobulbar damarlardadır. Periferik dolaşımda da azalmalar olduğu görülmüştür. PAAG'ya göre normotansif glokomlu gözlerde azalmış kan akımı ilişkisi daha kuvvetlidir. Kan akımındaki azalma glokomatöz hasardan önce izlenmiştir. Bu azalma gözün haricinde vücudun diğer kısımlarında da olur. Bu durum hemodinamik değişimlerin glokomda primer faktör olarak da rol oynayabileceğini göstermektedir.

Glokom hastalarında, normal hastalara göre oküler vaskülarite değişimleri ile beraber sistemik vasküler değişimlere de daha sık rastlanmaktadır.

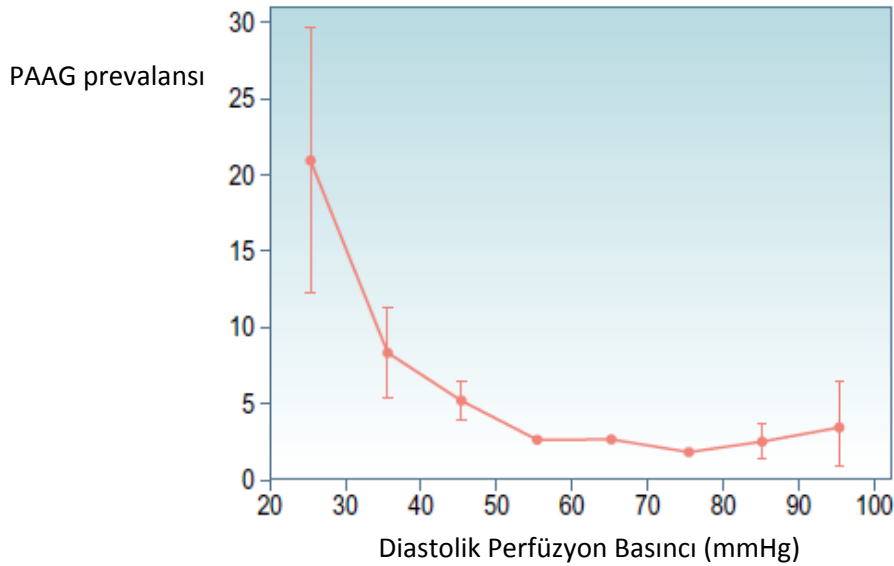
Glokomda görülen oküler vasküler bulgular:

- Optik sinir başı kan akımında azalma
- Peripapiller retinal arterlerdeki kan akımında azalma
- Optik disk hemorajileri
- Oküler damarlarda yapısal değişimler: Konjonktiva kapillerinde dallanma artışları ve perilimbal anevrizmalar, peripapiller retinal arterde darlamalar, optik disk kanamaları, retinal damarlar etrafında nöral doku yoğunluğunun daha yüksek olması (perifere doğru kan akımı gücü azaldığı için).

Glokom hastalarında peripapiller RPE’de ve koroidde hilal şeklinde atrofik değişimler olması da iskemik hasar yönünden ipuçlarıdır.

Glokomda görülen sistemik vasküler bulgular:

Epidemiyolojik çalışmalar oküler perfüzyon basıncı ile glokomatöz hasar arasında bir bağ olduğunu göstermektedir. Baltimore Göz Çalışması’nda azalmış oküler perfüzyon basıncının glokom riskini 6 kat artırdığı bulunmuştur. Kollaboratif Normotansif Glokom çalışmasında migren ile glokomatöz hasarın ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca noktürnal kan basıncı düşüşleri ile PAAG ve NTG (normotansif glokom) arasında ilişki bulunmuştur. (45)



Oküler perfüzyon basıncı ile PAAG arasında ilişki bulunmaktadır.

Glokom Hastalarında Azalmış Kan Akımının Olası Mekanizmaları

Teorik olarak üç sebep öne sürülmüştür:

I. Lokal kan akımına karşı artmış lokal direnç

II. Oküler perfüzyon basıncında azalma

III. Kan viskozitesinde artış

Lokal kan akımına karşı artmış lokal direnç: Direncin artması, vasküler çapın azalması ile olur. Bu azalma anatomik varyasyonlarla, vaskülitte, lümenin mekanik obstrüksiyonuyla (tromboz veya ateroskleroz), anormal otoregülasyon gibi fonksiyonel değişimlerle, damar duvarındaki düz kas hücrelerinin geri dönüşümlü kontraksiyonuyla olabilir.

Oküler perfüzyon basıncı (OPB):

$$OPB = OAB - \dot{IOB} \quad OAB = DAB + 1/3 (SAB - DAB)$$

OAB: ortalama arter basıncı

DAB: diyastolik arter basıncı

SAB: sistolik arter basıncı

Azalmış OPP, artmış İOB'a veya azalmış OAB'a bağlı olabilir. Bu iki değişim de glokomatöz hasarda rol almaktadır.

Bir çalışmada glokom ile hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bunun sebebi ise bu hastalıklarda, internal karotis, oftalmik arter ve posterior serebral arterlerde oluşan aterosklerotik plaklardan salınan serotoninin optik sinir başında geçici vazospazmlar yaratarak, özellikle normotansif glokomda glokomatöz hasara yol açmasıdır. Ancak başka bir çalışmada aterosklerozun lokal direnci artırmada daha önemsiz bir faktör olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre lokal direnin artmasında anormal otoregülasyon daha çok rol almaktadır. (46)

Otoregülasyon: bir organın fonksiyonel veya metabolik ihtiyaçlarına göre kendi kan akımını ayarlayabilmesidir. Sağlam bir otoregülasyonda, dokuya sabit bir oksijen ve besin desteği için belirli bir vasküler direnç oluşturmak amacıyla, terminal arteriyoller uygun bir biçimde kasılıp gevşeyebilirler. Bozulmuş bir otoregülasyonda ise aşırı bir arteriyel konstriksiyon (vazospazm) veya yetersiz vazodilatasyon olur. NTG'da vazospazm prevalansında artış görülmüştür.

Optik sinir kan akımı yukarıda belirtildiği gibi sistemik kan basıncından da etkilenir.

NTG hastalarında sistemik hipotansiyon prevalansı da normal popülasyona göre artmıştır. Nokturnal kan basıncı düşüşleri de daha sıktır. (47)

Artmış sistemik arteriyel basınç ise otoregülasyon platosunu normalin yukarısına çıkarır. Bu da hipertansiyona toleransı artırır. Ancak böyle kişilerin ani hipotansiyona karşı daha az

toleransları olur. Bu sebeple iskemiye daha meyilli olurlar. Sonuç olarak kronik hipertansiyon koroner ve serebrovasküler iskemi için nasıl risk oluşturuyorsa, azalmış OPP sebebiyle glokomatöz hasar için de risk oluşturur. Hipertansiyon genç kişilerde glokom için koruyucu iken, yaşlı kişilerde ateroskleroz ve bozuk otoregülasyon sebebiyle risklidir.

Kan viskozitesindeki artış: Hiperkoagülabilité durumları glokom için risk faktörüdür. Koagülasyon yolağının aktivasyonu ve fibrinolitik bozukluklar bu duruma yol açarlar. Ayrıca azalmış kan akımı hücre agregasyonunu artırarak da glokoma yol açabilir.

Glokomda Bozulmuş Optik Sinir Başı, Koroidal ve Retinal Kan Dolaşımının Gösterilmesi

Glokom hastalarında, FFA (fundus floresan anjiyografi) ile gecikmiş ve azalmış retinal, koroidal ve peripapiller kan akımı gösterilmiştir. Bu azalma miktarı glokomun derecesi ilerledikçe artar. Bu azalma miktarı görme alanı kayıpları ve retinal sinir lif kalınlığı analizleri ile orantılıdır.

Renkli doppler USG’de ise retrobulber kan akımı pulsasyonunda ve koroidal kan akımı kitlesinde azalma gösterilmiştir.

Tarayıcı laser akım-metresi ile PAAG’da hem nöroretinal rimde hem de peripapiller bölgede azalmış kan akımı gösterilmiştir. Nöroretinal akımda %71, peripapiller bölgede ise %49 azalma vardır. Başka bir çalışmada bu azalma disk çanağında %46, nöroretinal rimde ise %18 dir.

Tarayıcı laser akım-metresi ile oküler hipertansif ve PAAG’lu hastalar da karşılaştırılmıştır. Oküler hipertansiflere göre PAAG’lu hastalarda temporal nöroretinal rimde ve lamina kribrozada kan akımı daha düşüktür. (33)

Akut İOB Yükselmelerinde Oküler Kan Akımı Değişimleri

Hem oküler hipertansif, hem de glokomatöz gözlerde deneysel olarak yapılan akut İOB yükselmelerinde, retrobulbar, retinal ve koroidal kan akımı azalır. Bu yükseliş tersine çevrildiğinde ise kan akımı eski haline geri dönmektedir.

Akut İOB yükselişleri ile santral retinal ve kısa silyer arter hemodinamikleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Akut İOB artışlarında santral retinal ve kısa silyer arter kan akım hızlarında progresif bir düşüş olur. Bu durum oküler hemodinamikler ile optik sinir başı mekaniği arasında bağlantı olduğu kanısını güçlendirmektedir.

Tüm bunların aksine oftalmik arter ile İOB yükselişleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Nöroretinal Rim Kan Akımı ve Çanak/Disk Oranındaki Büyüklük Arasındaki İlişki

Çanak/disk oranı ile nöroretinal rim kan akımı arasında ters orantı vardır. Bu durum optik sinir başı kan dolaşımındaki azalmanın glokomatöz hasara yol açabileceğini göstermektedir. Bu ters orantı ilişkisi PAAG ve OHT hastalarında gösterilmiştir. (48)

Nöroretinal rim kan akımı ile görme alanındaki değişimler arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Oküler hipertansif hastalarda çanak/disk oranı arttıkça rim kan akımı düşmektedir. Bu durum bize, glokom patogenezinin erken dönemlerinde de kan akımının rolü olduğunu göstermektedir. (49)

Glokomda Optik Sinir Başı Kan Akımındaki Bozulmuş Otoregülasyon

Yukarıda bahsedildiği gibi, OPB'daki (oküler perfüzyon basıncı) değişimlere rağmen optik sinir başındaki kan akımının değişmemesi otheregülasyon ile olur. Otheregülasyon bozukluğunda ise İOB ve OPB arasında ters orantı olur. Bu yüzden İOB azaltılırsa OPB'ı artar.

Gün içinde, stres ve egzersiz gibi etmenler sistemik arteryel basıncı yükselterek, noktürnal değişimler ise sistemik arteryel basıncı azaltarak, sirkadyen değişimler de İOB'ı etkileyerek OPB'ında değişimlere neden olur. Eğer otheregülasyon sağlam ise terminal arteriollerde oluşan vasokonstriksiyon veya dilatasyon sayesinde lokal vasküler direnç artırılıp azaltılarak dokulara ulaşan kan akımı sabit bir aralıkta tutulabilir. (50)

Optik sinir başındaki otheregülasyon çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada gösterilmiştir. OPB belli kritik seviyeler arasında ise otheregülasyon sağlanabilir. Otheregülasyonun sabit tutulabilmesi için OPB'daki azami seviye kimi çalışmalarda 25-30 kimi çalışmalarda 30-35 mmHg olarak bulunmuştur. Bu seviye sistemik hastalıklar ve yaşlanmadan etkilenebilir.

Fundus 15 Hz monokromatik yeşil ışık flicker'ı ile uyarılarak retinal hücrelerin metabolik ihtiyaçları artırılabilir. Bunun sonucunda salınan nitrik oksit sonucunda vazodilatasyon oluşarak lokal kan akımı artar. Yapılan bir çalışmada, bu uyarı sonucunda normal gözlerde optik sinir başı kan akımı %39, oküler hipertansiflerde %17.5, glokomatöz gözlerde ise %10 artmıştır. Bu durum bize bozulmuş otheregülasyonu işaret etmektedir. Yapılan başka çalışmalarda da NTG ve PAAG'da optik sinir başı otheregülasyonunda bozulmalar görülmüştür. (51)

Bazı çalışmalarda sistemik endotelin-1 düzeyi yüksek olan primatlarda glokomatöz hasar gelişebildiği gösterilmiştir. Kronik endotelin-1 salınımının kısa posterior silyer arterlerde vazokonstriksiyona yol açarak glokomatöz hasara yol açtığı düşünülmüştür. (52)

Son zamanlara kadar koroidin otheregülasyonu olmadığı düşünülüyordu. Ancak yapılan bir çalışma OPB'daki değişimlere karşı az da olsa koroid otheregülasyonu varlığını ortaya koymaktadır. Glokomda koroid otheregülasyonu bozulurken, OHT'de azalabilir, artabilir veya değişmeyebilir.

Karbondiyoksit İnhalasyonunun Retrobulbar Kan Akımındaki Rolü

Hiperoksi, retinal damarların çapını azaltırken hipoksi artırır. 5 dakikalık oksijen solunumunda akım hızı %53, miktarı %60, damar çapı %12 azalır. Mavi entoptik stimülasyonda ise hiperoksi durumunda perimaküler lökosit akımının azaldığı gösterilmiştir.

Glokomatöz gözlerde, retrobulbar geridönüşümlü vasokonstriksiyon varlığı çeşitli gazlar verilerek araştırılmıştır. Normal kişilere göre NTG hastalarında diastol sonu oftalmik arter kan akım hızları düşüktür. CO₂ verildiğinde ise normal gözlerde bu akım artmaz iken, NTG hastalarında diastol sonu oftalmik arter kan akım hızları artmıştır. Bu durum bize glokom hastalarında retrobulbar damarların vazokonstrükte halde beklediğini göstermektedir. Bunun sebebi vazospazm olabilir. Bu da CO₂ ile düzeltilebilir. (53)

Vazospazmın Glokom Gelişimi ve Progresyonundaki Rolü

Glokom hastalarında vazospastisite prevalansı yüksektir. Vazospazm, oküler kan akımındaki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada NTG hastalarının %47 sinde migren tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada skotomları bulunan, anormal oküler vazospazmı olan hastalarda, soğuk havaya karşı tırnak yatağında anormal kapiller yanıt izlenmiştir (Raynaud Fenomeni). Skotom miktarı eller soğuk su ile muamele edildiğinde daha da artmıştır. Başka bir çalışmada görme alanındaki değişimler ile tırnak yatağı kapillooskopik testler arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Glokomatöz olmayan kişiler arasında yapılan bir çalışmada, migreni olmayanların soğuk testi ile tırnak yatağı kan akımı %26 azalırken, migreni olanlarda %64 bulunmuştur. Bu oran NTG’u olanlarda %65’tir. (50)

Bu sonuçlar Normotansif Glokom İşbirliği Çalışması’nda (collaborative normal tension glaucoma study) gösterilmiştir. Migreni olanlarda NTG gelişme riski 2.58 kat artmıştır.

Vazospazmik hastalıklar ve NTG’da vazodilatatörlerin de rolü vardır. 6 ay boyunca nifedipin (Ca kanal blokörü) ile tedavi edilen NTG hastalarında progresyon yavaşlamıştır. NTG hastalarında CO₂ inhalasyonu sırasında görme alanı defektleri azalır. Vazospazmik glokom hastalarındaki optik sinir kan akımı, aterosklerotik glokomu olanlara göre İOB değişimlerine karşı daha hassastır. (50)

III. Glokom Patogenezinde Translamina Kribroza Basıncının Rolü

İOB aslında transkorneal basınçtır. Yani gerçek göz içi basıncı değildir. Atmosfer basıncı ile göz içi basıncı arasındaki farktır. Glokom, kornea patolojisi olmadığı için daha farklı bir parametreye ihtiyaç vardır. Translamina kribroza basıncı (TLKB), İOB ile serebrospinal sıvı (CSF: cerebrospinal fluid-santral sinir sisteminin kısaltması ile karışmasını diye İngilizce kısaltmayı kullanacağım) basıncı arasındaki farktır. Bu basınç, glokom patogenezinde esas bakılması gereken basınçtır.

İOB ile Kan Basıncı Arasındaki İlişki

Normal koşullarda ve vücut pozisyonunda CSF basıncı İOB'tan daha düşük olduğu için TLKB pozitifdir. Çok basit bir çıkarımla, yüksek İOB ve normal CSF basıncı olduğu zaman ile normal İOB ve düşük CSF basıncı olduğu zamanki TLKB düzeyi aynıdır. İntraoküler ve retrobulber kompartmanlar arası mesafe TLKB gradiyentine sebep olur. Lamina kribroza kalınlığı, ESM içeriğinin rijiditesi, peripapiller skleradaki gerilim, kısacası optik sinir başı bağ ve astroglial dokusu bu gradiyentte etkilidir (biyomekaniği). TLKB farkı ve gradiyenti, basınç ile ilişkili optik sinir başı hastalıklarında önemli yer tutar. Kronik glokomatöz süreçler nedeniyle azalmış lamina kalınlığı bulunan hastalarda da, miyopik dejenerasyon nedeniyle azalmış lamina kribroza kalınlığı bulunan hastalarda da aynı İOB değerlerine karşı benzer glokomatöz hasar geliştirme olasılıkları olduğu bulunmuştur.

Hem İOB hem de CSF basıncı episklral venöz basınç ile ilişkilidir. Episklral ven süperior oftalmik ven aracılığı ile intrakranyal sinüslere (venlere) boşaldığı için episklral venöz basınç CSF basıncına bağlıdır. İOB da aköz dışı akım üzerinden episklral venöz basınca bağlıdır. Bu sebeple CSF basıncında akut bir yükselme olduğu zaman İOB da buna paralel olarak yükselecektir. Bir çalışmada dorsomedial/preforikal hipotalamusun elektiksel uyarımı sonucunda kalp atım hızı, kan basıncı, İOB, CSF basıncı ve ilginç olarak TLKB'ı da yükselmiştir (33). Muhtemelen iki kompartman arasındaki basınç yükselmelerinin aynı seviyede olmaması kan basıncı ve kalp atımının her iki kompartmana eşit yansımamasından kaynaklanmaktadır.

Birtakım dinamik etkenler de incelenmiştir. Kalp atımı sırasında oluşan sistolik dalga CSF'a göz içinden daha hızlı ulaşır. Dolayısıyla nabız siklusunun başlarında CSFB yükselirken İOB derece daha az yükselir ve TLKB daha düşüktür. Siklusun sonlarında CSFB düşerken İOB yükselir ve TLKB yükselmiş olur. TLKB'nın periyodik değişimi muhtemelen retrograd aksonal taşınım için gereklidir.

Bir başka dinamik etken de vücut pozisyonudur. CSF birçok intrakraniyal ve intraspinal kompartmana dağıldığından vücut uzandığında CSFB'ı İOB'ya göre daha hızlı yükselir. Yatıldığında CSFB yükselişinden sonra İOB yükselişi 1-2 dk daha geç olmaktadır. Hidrostatik değişimlere karşı CSF homeostazı, intraoküler homeostaza göre daha zayıftır.

İlginç bir şekilde aköz hümör üretimi de CSF üretimi de karbonik anhidraz enzimine bağlı ortak süreçler ile olur. Karbonik anhidraz inhibitörü sistemik antiglokomatöz ilaçlar her iki

kompartman basıncını da düşürdüğünden TLKB'nı, topikal CAİ ve diğer antiglokomatöz ilaçlara göre daha az düşüreceğinden glokomdaki etkisinin daha az olacağı savunulabilir.

Uzun süren valsalva hareketlerinde intratorasik basınç artışı ile beraber CSF daha çok olmakla beraber İOB da artar. (ör: üfleli çalgılar). Uzun dönemde TLKB artar. (54,55,56)

Astronotlarda özellikle 6 aydan uzun süren uzay seyahatlerinde yerçekimi etkisinin yok olması nedeniyle CSFB artar ve TLKB düşer. Bunun sonucunda optik disk ödemi ve retinal sinir lifi tabakası kaybı görülebilir. (59)

TLKB'nın Klinikteki Yansımaları

Yapılan birçok çalışmada artmış SSS basıncı veya azalmış İOB'a bağlı TLKB yükselişleri sonucunda gelişen optik disk ödeminin varlığı, azalmış TLKB ile de glokomatöz dejenerasyonun varlığı gösterilmiştir.

Retrospektif bir analizde glokomlu hastalarda düşük lumbar CSF basınçları izlenmiştir. Oküler hipertansiyonu bulunan kişilerde normal ve glokomatöz kişilere göre daha yüksek CSF basınçları ölçülmüştür. Buna göre normotansif glokomlar düşük CSFB ile, oküler hipertansiyon ise yüksek CSFB ile ilişkilendirilmiştir (61). Progresif bir başka çalışmada NTG, PAAG ve normal olguların CSFB'ları ölçülmüştür. NTG olgularında diğer iki gruba göre düşük CSFB'ları ölçülmüştür. Hem PAAG hem de NTG olgularında TLKB yüksektir. Ayrıca glokomatöz sinir lifi kaybı, çanaklaşma ve görme alanı defektlerinin derecesi ile CSFB düşüklüğü ve TLKB yüksekliğinin derecesi orantılı bulunmuştur. Bu çalışmada diğer çalışmaya ek olarak oküler hipertansif hastalarda da TLKB yüksek bulunmuştur. Bu durum preglokomatöz dönemi açıklamaktadır.

Çapraz kesit başka bir çalışmada NTG olgularında PAAG ve normal olgulara göre orbital CSF genişliği düşük ölçülmüştür. Ayrıca CSFB ile orbital CSF genişliği orantılı olarak izlenmiştir. (58)

Yaş, vücut-kitle endeksi, arteriyel kan basıncı formüllerine göre CSFB hesaplandığı 2 farklı popülasyon temelli çalışmada, glokomatöz optik sinir hasarını göstermede TLKB'nın İOB'a göre daha güçlü korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak bu durum kapalı açılı glokom olgularında tam tersidir. Bu çalışmada da oküler hipertansif kişilerde normal popülasyona göre daha yüksek CSFB değerleri saptanmıştır. Düşük CSFB glokomatöz hasar ile ilişkilidir. Nöroretinal rim kalınlığı düşük vücut kitle endeksi olan kişilerde CSFB'da olduğu gibi daha düşüktür. (60)

Vücut kitle endeksinin yüksek oluşunun glokomatöz hasarı engellediğini bu delillere göre düşünürsek eksik olur. Yüksek vücut kitle endeksi ile birlikte sıklığı artan diyabet, hipertansiyon, obezite gibi hastalıkların görülme sıklığı artar. Sonuç olarak vücut kitle endeksinin düşük olması glokomatöz hasar için bir risk faktörü olabilirken, vücut kitle endeksinin yüksek olması konusunda aynı netlikte olamayız. (58,60)

Yavaş büyüme gösteren ve optik kanalın girişini kapatan tümör bulunan olgularda, orbita içine nüfus eden CSFB azalır. Böyle hastalarda glokomatöz hasarın arttığı tespit edilmiştir. Kronik intrakranyal hipotansiyonu bulunan kişilerde de glokom sıklığı artmıştır.

Deneysel Çalışmalar

Yapılan birçok hayvan çalışmasında kısa dönem İOB yükselişleri veya kısa dönem CSFB düşüşleri sonucunda RGH aksonlarının hem anterograd hem de retrograd taşınimleri azalmıştır. Bu durum TLKB'ındaki artışın aksonal taşınımı bozarak glokomatöz hasara yol açtığını göstermektedir.

Diğer Oküler Parametreler

Yapılan başka bir çalışmada, optik sinire baskı yapmadan, koyun optik sinir kılıfına, optik kanal hizasında silikon bir bant konulmuş ve 4 gün içerisinde optik sinir lifi sayısında belirgin düşüş tespit edilmiştir. Bu durum CSFB düşüklüğünün mikrosirkülasyon veya aksonal taşınmayı etkilemenin yanında, orbital kaviteye CSF akımını da bozarak, birtakım trofik faktörlerin etkisini engelleyerek de glokomatöz hasara yol açabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir.

Ayrıca yüksek CSFB düzeylerinde episkleral venöz basınç artışı dolayısıyla retinal venöz basınç yükselir, koroidal kalınlık artar, retinal ven oklüzyonu insidansı artar ve diyabetik retinopatinin insidansı, prevalansı ve evre düzeyi artar. (54,55,58)

IV. Glokom Patogenezinde İmmünolojik Faktörlerin Rolü

Glokomatöz optik sinir hasarında hem hümmoral hem de hüccresel bağışıklığın rol aldığı gözlemlenmiştir. Glokom hastalarında monoklonal gamopati prevalansı normal popölasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Glokom hastalarında retinal immünoglobulin depolanması, optik sinir başı glikozaminoglikanlarına, retinal ısı şok proteinleri, gama enolaz, glutathion-S-transferaz, rodopsine karşı oluşan serum antikor titrelerinde yükselme izlenmiştir (61). Daha güncel çalışmalarda da diğer retinal proteinler olan alfa-fodrin, retinal nörofilament proteini ve spesifik olmayan hücre membranı fofatidilesterine karşı oluşan antikor titreleri de glokom hastalarında yüksek bulunmuştur. (62) Bu antikor çalışmalarının çoğu normotansif glokom hastalarında yapılmıştır. Oküler hipertansif veya PAAG hastalarında bu antikor titreleri kimi zaman yüksek kimi zaman da düşük olarak gösterilmiştir. Yukarıdaki antikor yükselmelerinin primer patoloji mi retinal gangliyon hücre kaybına sekonder mi olduğu bir soru işaretidir. Ancak immün sistemin uyarıldığı çalışmalarda retinal gangliyon hücre kaybının arttığı görülmüştür. Bu durum immün disregölasyonun glokom patogenezinde primer rol oynayabileceği kanısını kuvvetlendirmektedir. (63,64)

Antikor direkt olarak hasara yol açabileceği gibi sensitize edici aracı bir antijen ile antikor duyarlılığı artışına sekonder olarak da hasara yol açabilir (biyomekanik-vasküler-translaminer sebepli akson ve RGH hasarına sekonder). Bu bulguların yorumlanmasındaki esas kısıtlayıcı

durum antikor seviyelerindeki yükselmelerin patojenik öneminin mi olduğu yoksa hastalık süreci ile beraber görülen cevaplar dolayısıyla mı artmıştır.

Hücresel immüneyi gösteren çalışmalara bakacak olursak, glokomatöz optik sinir başında astrositlerin HLA-DR ekspresyonu uyarılmış ve antijen sunabilme özelliği geliştirdiği gözlemlenmiştir. Serum CD8 T lenfosit miktarı ve buna sekonder olarak IL-2 miktarı artmıştır.

Merkezi sinir sistemindeki T lenfositlerin immünosüpresör etkilerinin uyarıldığı çalışmalarda glokomatöz modelleme yapılmış ratlarda retinal gangliyon hücre kaybının azaldığı görülmüştür.

İnsan optik sinir başı histolojik çalışmalarında, optik sinir başındaki kalıcı olan ya da sistemik dolaşımdan optik sinir başına katılan HLA-DR+ mikrogial hücrelerin retinal gangliyon hücre kaybını başlatmada etkili olabildiği gösterilmiştir. Mikrogial hücreler, merkezi sinir sisteminde koruyucu veya yıkıcı etkileri olabilen hücrelerdir. Bu rolleri üveit ve fotoreseptör dejenerasyonunda da gösterilmiştir. Bu hücreler genelde ölü hücre artıklarını temizleyen çöpçü hücrelerdir. Ancak TNF- α gibi sitokinler salgılayarak diğer hücrelere de zarar verebilirler. Deneysel modellerde İOB yükselişlerinde optik sinir başı mikrogial hücre yoğunluğunda artış görülmüştür. Minosiklin bu hücrelerin aktivitesini azaltır. Böylelikle retinal gangliyon hücre kaybını azaltabilir. (65,66)

Deneysel olarak İOB artışı oluşturulmuş kemirgen gözlerinde, retinal gangliyon hücre tabakasında C1q, C3 ve membran atak kompleksi (MAC) depolanmasında artış görülmüştür. (65)

Ayrıca glokomatöz insan kadvralarında MAC boyama yapıldığında retinal gangliyon hücre tabakasında depolanma artışı olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda gösterilen kanıtlara rağmen SSS hasarına sekonder gelişen otoimmün aktivitenin her zaman hasar yapıcı olmadığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. Hasarlı optik sinire sekonder gelişen immun cevabın, self-antijenlerin aktif veya pasif uyarımı sonucunda gelişen sekonder hasara karşı koruyucu olduğu savunulmuştur. Koruyucu otoimmün cevap ile ekzeje olmuştur hasar verici otoimmün cevap arasındaki dengenin bozulması muhtemelen glokomatöz optik sinir hasarının primer sebebi olmasa da hızlandırıcı bir etkenidir. (67)

V. Nörodejeneratif Bir Hastalık Olarak Glokom

Retinal gangliyon hücreleri (RGH) ve aksonları, gelişimsel ve anatomik olarak santral sinir sisteminin (SSS) bir uzantısıdır. Optik siniri saran meninks yapılar SSS ile aynıdır. Aynı kan-beyin bariyerine sahiptir. SSS beyaz cevheri ile aynı glial hücreleri (oligodendrosit, astrositler) içerirler. Periferik sinir sisteminde (PSS) bulunan Schwann hücreleri yoktur.

RGH'nin aksonlarının %85-90 kadarı lateral genikulat nükleus (LGN)'ta sinaps yaparlar. Geri kalan sinaps yapıları pretektal nükleus, süperior kollikulus, süprakiazmatik nükleustur.

Bu sebeple SSS'i etkileyen patolojiler optik siniri etkiler veya optik sinir patolojileri SSS'i etkiler.

Glokomda Beyinde İzlenen Değişimler

Yukarıda da bahsedildiği gibi glokomda esas hasar RGH aksonlarından başlar. Bu başlangıç optik sinir başındadır. Aksonda oluşan hasar retrograt olarak hücre gövdesine, anterograt olarak da (Wallerian Dejenerasyonu) ilerleyerek distalde sinaps yapılan bölgelere ulaşır. Transsinaptik olarak retrograt veya anterograt yapılar da etkilenebilir. SSS'nin diğer hastalıklarında olduğu gibi optik sinirin herhangi bir yerinde oluşan hasar tüm yolak boyunca iletilerek, uzakta da olsa bağlantı kurulan diğer yapılarda, belli bir süre sonra hasar oluşturur.

Glokomda da aksonal hasar sonucu yukarıda anlatılan transsinaptik hasar meydana gelir. Bu hasar retinadan başlayarak görsel kortekse kadar yayılabilir.

LGN'ta retinotopik organizasyona uyacak şekilde 6 hücre tabakası vardır. Retina'daki 3 tip gangliyon hücresine uyacak şekilde, LGN'da 3 tip hücre bulunur. Magnoselüler hücreler 1 ve 2. katmanlarda, parvoselüler hücreler 3-6. katmanlarda, koniyoselüler hücreler ise katmanlar arasına dağılmış vaziyettedir. Glokomda, kadavra çalışmalarında ve primat çalışmalarında LGN laminalarında atrofi, dentritik patolojiler, metabolik aktivitelerinde azalma, görsel korteks kalınlığında azalma görülmüştür. Diffüzyon ağırlıklı MRG çalışmalarında beyaz cevherdeki optik yollardaki değişimler ile (optik radyasyon ve optik traktus) optik sinir değişimlerinin birbirleri ile orantılı olduğu görülmüştür. LGN'deki atrofi ile glokom evresi de birbiriyle orantılıdır. Gri maddede de hacim kaybı vardır. Bilateral lingual gyrus, calcarine gyrus, postsantral gyrus; sağ cuneus, inferior occipital gyrus, supramarjinal gyrus; sol parasantral lobül hacmi azalmıştır.

Oküler hipertansiyonda RGH akson hasarından önce de LGN'da atrofi ve dendritik dejenerasyon tespit edilmiştir. Özellikle bu bulgu, GİB nedenli stresin aksoplazmik taşımayı etkileyerek LGN'a ulaşan nörotrofik faktörleri azalttığı görüşünü desteklemektedir. Oküler hipertansiyonda aynı zamanda optik sinir başı hizasında mitokondri sayısında artış, aksonal şişme ve Ca^{++} birikimi de bu teoriyi desteklemektedir.

PAAG'da SSS kan akımında da birtakım anormallikler tespit edilmiştir. Bunlar hiperoksiye aşırı vazoaktif cevap, diffüz derin beyaz cevher lezyonları, laküner enfarktlar, non-spesifik rejyonel anormal kan akımlarıdır. Yaygın SSS kan akımı değişimleri, glokomda serebrovasküler yetersizlik oluştuğunu işaret etmektedir. (Tabi bunların SSS'nin yaşa ve diğer patolojilere bağlı değişimleri mi yoksa glokom ile ilişkili değişimleri mi olduğu muammadır- şahsi fikrim-) (68,69,70,71,72,73)

Optik Sinir Hasarına Sekonder Görülen Değişimler

Yukarıda sayılan anatomik ve fonksiyonel değişimlerin çoğu glokomatöz optik sinir hasarının retinotopik organizasyonu ile paralellik göstermektedir. Ancak birtakım sekonder değişimler glokoma mahsus değildir. Örneğin bir çalışmada glokom ve YBMD hastalarının skotomları, retinal lezyonları ve SSS patolojileri; yaşlarına uyan popülasyona göre

kıyaslanmıştır. Her iki hasta grubunda da retinal lezyonlar ile SSS lezyonları benzer retinotopik organizasyon göstermiştir.

Hücresel Hasar Mekanizmaları

Nöronlar post-mitotik, yenilenemeyen hücrelerdir. Nöronal doku eser miktarda kök hücre barındırdığı için, yenilenme kapasitesi çok sınırlıdır. Bu özellik optik nöropatiler için geçerlidir. Birkaç hücre ölüm yolu vardır ve neredeyse hepsi apoptoz ile sonuçlanır.

Nöroinflamasyon: Birçok nörodejeneratif hastalıkta bu durum tanımlanmıştır. Dokunun fonksiyonelliğini devam ettirmesi, homeostazisinin sağlanması için bir miktar olması gereken bir adaptasyondur. Ancak nöroinflamasyonun uzaması kronik strese ve nihayetinde doku kaybına sebep olur. Orijinalinde hücre ölümü sonucunda ortaya çıkan çeşitli proteinler sebebiyle olduğu ortaya atılmıştır. Ancak son çalışmalarda görülmüştür ki nöroinflamasyon hücre ölümü öncesinde olur. Glokomdaki başlangıç patolojisi olan optik sinir başındaki RGH aksonlarının hasarının mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen, bu etki sonucunda astrositler, oligodendrositler ve birtakım kan kökenli hücrelerin aktivasyonu ile bir nöroinflamasyon cevabı oluşur. Astrositler hem retinada hem de optik sinir başında aktive olur. Hem glokomda hem de Alzheimer hastalığında sinir dokuda kompleman proteinleri, TNF α , serum amiloid A (bir akut faz reaktanı) gibi birçok inflamasyon proteini üretimi artar. Bu mekanizma primer olarak gerçekleşebileceği gibi, optik sinir başının biyomekanik hasarı sonucunda da gelişebilir. (74,75,76)

Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres: Mitokondriler, apoptozun önemli düzenleyicileridir. Leigh sendromu, Kearns Sayre sendromu, kronik progresif eksternal oftalmopleji vb birçok mitokondri kökenli nörodejeneratif hastalık tanımlanmıştır. Mitokondri hasarında ortamda bulunan reaktif oksijen ürünleri artar. Bu ürünler hücrenin endojen antioksidan kapasitesini aşarsa oksidatif stres oluşur. Antioksidan-oksidan dengesi bozulursa hücre apoptoz yolağına döner. Alzheimer hastalığında amiloid β birikimi apoptoza yol açar. Benzer bir durum Parkinson hastalığında da tanımlanmıştır. Glokomda da son dönemde mitokondriyal disfonksiyon bulguları görülmüştür. Bunların tam olarak nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. En öne çıkan teori aksonal taşınımın bozunması ile hücre gövdesinden anterograd olarak taşınamayan mitokondrilerin optik sinir başında birikmesi sonucunda daha distalde bulunan akson yapılarında reaktif oksijen ürünleri artmaya başlar. Hasar distale doğru yayılır. Mitokondri taşınımının daha sonra retrograd olarak da etkilenmesi ile tüm aksonal taşınım sekteye uğrar ve RGH için gerekli olan nörotrofik faktörler gövdeye ulaşamaz. Aynı zamanda hücre içi Ca^{++} birikimi olur. Bu sebeple hücre apoptoza eğilim gösterir. (77,78)

Ca bağımlı süreçlerin disregülasyonu: Birçok nörolojik hastalıkta tanımlanmıştır. Ekstraselüler Ca^{++} 'un hücre içine göçü ile artan intraselüler Ca^{++} konsantrasyonu ile homeostazis bozulur ve kaspaz bağımlı sitoplazmik yolaklar aktive olur. Hücre içindeki Ca^{++} artışının nedeni nörodejeneratif hastalıklarda farklılık gösterir. İOB'ın artmasıyla hücre içindeki kalsinörin proteinlerinde yarıklanma olduğu gösterilmiştir. Kalsinörin Ca bağımlı bir protein fosfatazdır ve optik sinirdeki akson kaybını önleyici etkisi vardır. (79)

Glokomun Diğer Nörodejeneratif Hastalıklardan Farkları

Nöronal Spesifite: Nörodejeneratif hastalıklarda belli nöron popülasyonlarında kayıplar gözlenir. Alzheimer hastalığında hippokampal ve kortikal nöronlar, Parkinson hastalığında substantia nigradaki dopaminerjik nöronlar, Huntington köresinde korteksteki motor nöronlarda kayıplar gözlenir. Ancak bu durum glokom için geçerli değildir. Glokomda esas hasar RGH'lerinde başlamasında rağmen olay RGH'ne has bir durum değildir. Optik sinir başında bulunan tek nöron RGH'si olduğu için hasar bu nörona başlar. Yoksa optik sinir başındaki diğer hücreler de hasar görür. Optik nöropati yapan glokom dışındaki başka sebepler de RGH hasarına neden olur. Bu durum RGH'e özgü bir spesifite değildir, sebep lokalizasyondur. Transsinaptik dejenerasyon nedeniyle glokomda nörosensoryel retinanın, LGN, optik radyasyon ve görsel korteksin de etkilendiği gösterilmiştir.

Protein yanlış katlanması: Nörodejeneratif süreçlerde en az 3 farklı tür proteinin intra ve ekstraselüler birikimi gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında nöritik plaklarda amiloid β , nörofibriler yumaklarda ve frontoteporal demansta Pick cisimcikleri içinde hiperfosforile tau proteinleri, Parkinson hastalığındaki Lewy cisimciklerinde alfa-sinüklein proteinleri birikir.

Kemirgen glokom modellerinde amiloid prekursor proteinlerinin optik sinir başında birikimi gösterilmiştir. Ayrıca astrositler içinde proteaza direçli sinüklein proteinleri ve aksonal yapıların birikimi gözlenmiştir.

Ancak bu birikimlerin primer bir patoloji mi yoksa glokomatöz akson hasarı sonucunda oluşan bir birikim mi olduğu halen tartışmalıdır.

İOB: Glokomatöz nöropatiye özgü bir risk faktörüdür ve düşürülmesi hasarın progresyonunu yavaşlatır hatta durdurabilir. Ancak İOB ile diğer SSS ve/veya optik nöropatilerin bir ilişkisi gösterilememiştir.

Tanımlar

Stres: Doku tarafından taşınan veya iletilen yükün ölçüsüdür. Doku üzerine uygulanan kuvvetin, uygulanan bölgenin çapraz kesit alanına bölünmesiyle hesaplanır. (Basınç bir stres ölçütüdür. $\text{pound/in}^2 \rightarrow \text{psi}$ veya N/m^2 olarak ifade edilebilir).

Gerinim (strain-stretch): Uygulanan kuvvetin, bir dokunun uzunluğunda veya orijinal geometrisinde yaptığı değişikliğin yüzdesel olarak ifade edilen lokal deformasyon ölçüsüne gerinim (strain-stretch) adı verilir.

İzotropik materyal: Uygulanan yüke her bölgesinde eşit direnç gösteren materyaldir.

Vikoelastik materyal: Yük daha hızlı uygulandığında, yavaş uygulamaya göre daha yüksek direnç gösteren materyaldir.

Elastik materyal: Zaman bağımlı davranış göstermeyen materyaldir.

Yapısal sertlik: Yük taşıyan karmaşık yapıların hem materyal özelliklerinin hem de doku geometrisinin, yapının deformasyona karşı gösterdiği dirence etkisinin nihai ölçütüdür.

Mekanik yetmezlik: Materyalin elastik özelliklerinin ötesinde gerinime uğradığında meydana gelen kalıcı deformasyondur.

Mekanik tükenme: Mekanik yetmezliğin ileri halidir. Daha da yüksek gerinimler sonucunda yırtılma ve kopma gibi katastrofik sonuçlardır.

Laplace kanunu: İçi homojen materyal ile dolu dairesel cisimlerin, yarıçapı ve duvar kalınlığına göre birim yüzeyinde oluşan strestir.

Kaynakça

1. Liesegang TJ, *Eye Anatomy, Trabecular Meshwork, Optic Nerve; Basic & Clinical Science Course Fundamentals and Principles of Ophthalmology*, 2008-2009 San Francisco, AAO; I-2:54-9, 93-108
2. Recep ÖA, *Optik Sinir ve Görme Yolları, Yıldırım A, Göz Anatomisi, 1. Basım, Ankara, Dünya Tıp Kitabevi, 2016; 19:171-87*
- 3 Sadler TW, *System Based Embryology: Eye, Langman Medical Embryology, 12th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012; S:2 C:20:329-39*
4. Civan MM, Macknight ADC. *The ins and outs of aqueous humour secretion. Exp Eye Res* 2004; 78:625–631.
- 5 Bill A. *Blood circulation and fluid dynamics in the eye. Physiol Rev* 1999; 55:383–417.
- 6 Bito LZ, Wallenstein MC. *Transport of prostaglandins across the blood–brain and blood aqueous barriers and the physiological significance of these absorptive transport processes. Exp Eye Res* 1997; 25:229–243.6 Toris CB, Yablonski ME, Wang Y-L, et al. *Aqueous humor dynamics in the aging human eye. Am J Ophthalmol* 1999; 127:407–12.
- 8 Gabelt BT, Kaufman PL. *Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. Prog Retin Eye Res* 2005; 24:612–37.
- 9 Zhou L, Fukuchi T, Kawa JE, et al: *Loss of cell–matrix cohesiveness after phagocytosis by trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 36:787-92
- 10 Hogg P, Calthorpe M, Batterbury M, Grierson I: *Aqueous humor stimulates the migration of human trabecular meshwork cells in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1091-6
- 11 Beatrice Y. J. T. Yue, *Cellular Mechanisms in the Trabecular Meshwork Affecting the Aqueous Humor Outflow Pathway, Albert DM, Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology, 3rd Edition, Philadelphia, Saunders Elsevier 2008; S:11 C:192; 2410-7*
- 12 Stegemann JP, Hong H, Nerem RM: *Mechanical, biochemical and extracellular matrix effects on vascular smooth muscle cell type. J Appl Physiol* 2005; 98:2321-3
- 13 Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, et al: *A new insight into the cellular regulation of aqueous humor: high trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. Br J Ophthalmol* 2005; 14:37-46

- 14 Johnson DH: Trabecular meshwork and uveoscleral outflow models. *J Glaucoma* 2005; 14:308-319.
- 15 W. Daniel Stamer and Ted S. Acott Current understanding of conventional outflow dysfunction in glaucoma *Curr Opin Ophthalmol* 2012, 23:135–143
- 16 Fautsch MP, Vrabel AM, Johnson DH: The identification of myocilin-associated proteins in the human trabecular meshwork. *Exp Eye Res* 2006; 82:1046-9
- 17 Wentz-Hunter K, Ueda J, Yue BYJT: Protein interactions with myocilin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:176-81
- 18 Ueda J, Yue BYJT: Distribution of myocilin and extracellular matrix components in the corneoscleral meshwork of human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 32: 28-33
- 19 Ueda J, Wentz-Hunter K, Yue BYJT: Distribution of myocilin and extracellular matrix components in the juxtacanalicular tissue of the eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1068-80
- 20 Grosheva I, Vittitow JL, Goichberg P, et al: Caldesmon effects on the actin cytoskeleton and cell adhesion in cultured HTM cells. *Exp Eye Res* 2006; 82:945-52
- 21 Arnaout MA, Mahalingam B, Xiong JP: Integrin structure, allostery and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21:381-86
- 22 Panjwani NA, Diskin S, Mattoc C: Selectin mediated recognition systems in primary open angle glaucoma. *ARVO* 2006; 47: 68-71
- 23 Clark AF, Brotchie D, Read AT, et al: Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network in human trabecular meshwork tissue. *Cell Motil Cytoskeleton* 2005; 60:83-93.
- 24 Tian B, Geiger B, Epstein DL, Kaufman PL: Cytoskeletal involvement in the regulation of aqueous humor outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:619-26
- 25 Read AT, Chan DWH, Ethier CR: Actin structure in the outflow tract of normal and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res* 2006; 82:974-81
- 26 Rao PV, Deng P, Sasaki Y, Epstein DL: Regulation of myosin light chain phosphorylation in the TM: role in aqueous humor outflow facility. *Exp Eye Res* 2005; 80:197–206
- 27 Knepper PA, Miller AM, Wertz CJ, et al: Hypophosphorylation of aqueous humor sCD44 and primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2829-36
- 28 McCartney MD, Cantu-Crouch D, Clark AF: Freeze-fracture examination of cultured human trabecular meshwork cells: effect of dexamethasone. *Exp Eye Res* 2006; 82:994-1002
- 29 Snyder RW, Stamer WD, Kramer TR, Seftor REB: Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants. *Exp Eye Res* 2003; 57:461-70

- 30 Zhang X, Clark AF, Yorio T: Regulation of glucocorticoid responsiveness in glaucomatous trabecular meshwork cells by glucocorticoid receptor- β . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4607-18
- 31 Caballero M, Liton PB, Challa P, et al: Effects of donor age on proteasome activity and senescence in trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 2004; 323:1048-53
- 32 Caballero M, Liton PB, Epstein DL, et al: Proteasome inhibition by chronic oxidative stress in human trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308-326
- 33 Burgoyne CF, Downs JC, Mechanical Strain and Restructuring of the Optic Nerve Head, Shaarawy TM, *Glaucoma Medical Diagnosis & Therap Vol:1*, China, 2009; 7: 83-105
- 34 Max M, Civan MM, *Mechanisms of Glaucoma*, Yanoff & Duker *Ophthalmology*, 4th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2014; 10.3; 1012-9
- 35 Burgoyne, C.F., Downs, J.C., Bellezza, A.J., Suh, J.K., Hart, R.T., 2005. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog. Retin. Eye Res.* 24, 39-73
- 36 D.J. Calkins, Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma, *Progress in Retinal and Eye Research* 31 (2012) 702-19
- 37 Zeimer, R., 1995. Biomechanical properties of the optic nerve head. In: Drance, S.M., Anderson, D.R. (Eds.), *Optic Nerve in Glaucoma*. Kugler Publications, Amsterdam, New York, pp. 107–21
- 38 Ethier CR, Simmons CA. *Introductory biomechanics: from cells to organisms*. 1st edn. New York: Cambridge University Press; 2007: 4; 234-58
- 39 Roberts MD, Hart RT, Liang Y, et al. Continuum-level finite element modeling of the optic nerve head using a fabric tensor based description of the lamina cribrosa. *ASME Summer Bioengineering Conference*. Keystone, CO: American Society of Mechanical Engineers; 2007; 6: 341-67
- 40 Yang H, Downs JC, Bellezza AJ, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: prelaminar neural tissues and cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5068–84
- 41 Yang H, Downs JC, Girkin C, et al. 3D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4597–607
- 42 Morrison JC. Integrins in the optic nerve head: potential roles in glaucomatous optic neuropathy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006; 104:453–77

- 43 Hernandez MR. *The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling.* *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:297–321.
- 44 Findl O, Rainer G, Dallinger S, et al. *Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma.* *Am J Ophthalmol* 2000; 130:589–96.
- 45 Anderson, Douglas R. MD *Current Opinion in Ophthalmology: April 2003 - Volume 14 – 2:86-90*
- 46 Hayreh SS. *Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin.* *Prog Retin Eye Res* 1999; 18:191–221
- 47 Graham SL, Drance SM. *Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression.* *Surv Ophthalmol* 1999; 43:10–16
- 48 Piltz-Seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, et al. *Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects.* *Am J Ophthalmol* 2001; 58:23-32
- 49 Hafez AS, Bizzarro RLG, Lesk MR. *Optic nerve head blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives and normal subjects measured by scanning laser Doppler flowmetry.* *Am J Ophthalmol* 2003; 136:1022–31
- 50 Hafez AS, Bizzarro R, Descovich D, et al. *Correlation between finger blood flow and changes in ocular blood flow following therapeutic intraocular pressure reduction.* *J Glaucoma* 2005; 14:448–54.
- 51 Riva CE, Salgarello T, Logean E, et al. *Flicker-evoked response measured at the optic disc rim is reduced in ocular hypertension and early glaucoma.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3662–8
- 52 Li S, Zhang A, Cao W, Sun X. *J Ophthalmol.* 2016;2016:2678017. 2016; 11:28-32
- 53 Hosking SL, Harris A, Chung HS, et al. *Ocular haemodynamic responses to induced hypercapnia and hyperoxia in glaucoma.* *Br J Ophthalmol* 2004; 88:406–11
- 54 Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. *The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc.* *J Glaucoma.* 2008;17:408–13
- 55 Mitchell P, Lee AJ, Wang JJ, et al. *Intraocular pressure over the clinical range of blood pressure: Blue Mountains Eye Study findings.* *Am J Ophthalmol.* 2005;140:131–32
- 56 Xu L, Wang H, Wang Y, et al. *Intraocular pressure correlated with arterial blood pressure: the Beijing Eye Study.* *Am J Ophthalmol.* 2007;144: 461–62
- 57 Zhang Z, Wang X, Jonas JB, et al. *Valsalva manoeuvre, intra-ocular pressure, cerebrospinal fluid pressure, optic disc topography: Beijing Intracranial and Intra-ocular Pressure Study.* *Acta Ophthalmol.* 2014;92: 475–80

- 58 Jonas JB, Wang N, Yang D, et al. Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 2015;46:67–83
- 59 Mader TH, Gibson CR, Pass AF, et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology.* 2011;118:2058–2069
- 60 Jonas JB, Wang N, Wang YX, et al. Body height, estimated cerebrospinal fluid pressure and open-angle glaucoma. *The Beijing Eye Study 2011. PLoS One.* 2014;9: 78-86
- 61 Max M, Civan MM, *Mechanisms of Glaucom*, Yanoff & Duker Ophthalmology, 4th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2014; 10.3; 1012-19
- 62 Grus FH, Joachim SC, Bruns K, et al. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:968–76
- 63 Maruyama I, Ohguro H, Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1657–65
- 64 Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:817–23
- 65 Yang J, Yang P, Tezel G, et al. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:365–71
- 66 Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med* 1999;5:49–55
- 67 Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1407–11
- 68 Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yucel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:674–8
- 69 Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinalganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain.* 2007;132:628–634
- 70 Crish SD, Sappington RM, Inman DM, Horner PJ, Calkins DJ. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:5196–5201
- 71 Chen Z, Lin F, Wang J, Li Z, Dai H, Muk GeJ, Zhang H. Diffusion tensor magnetic resonance imaging reveals visual pathway damage that correlates with clinical severity in glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41:43–9

72 Dai H, Mu KT, Qi JP, Wang CY, Zhu WZ, Xia LM, Chen ZQ, Zhang H, Ai F, Morelli JN. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1347–1353

73 Yucel YH, Greenberg G, de Tilly LN, Gray B, Polemidiotis M. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:56–60

74 Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SW. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:153–179

75 Hernandez MR, Miao H, Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Prog Brain Res*. 2008;173:353–373

76 Nikolskaya T, Nikolsky Y, Serebryiskaya T, Zvereva S, Sviordov E, Dezso Z, Rahkmatulin E, Brennan RJ, Yankovsky N, Bhattacharya K, Agapova O, Hernandez MA, Shestopalov VI. Network analysis of human glaucomatous optic nerve head astrocytes. *BMC Med Genomics*. 2009;2:24-34

77 Chrysostomou V, Rezaei F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:12–18

78 Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25:490–513

79 Crish SD, Calkins DJ. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience*. 2011;176:1–11