



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RHO PROTEİNLERİ GEN POLİMORFİZMLERİ İLE PRİMER
AÇIK AÇILI GLOKOM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ahmet SARACALOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

GAZİANTEP
2014

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**RHO PROTEİNLERİ GEN POLİMORFİZMLERİ İLE PRİMER
AÇIK AÇILI GLOKOM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ahmet SARACALOĞLU

Tez Savunma Tarihi: 10.07.2014

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. A. Şükrü AYNACIOĞLU

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10/07/2014

İmza

Ahmet SARACALOĞLU

TEŞEKKÜRLER

Lisansüstü eğitim boyunca yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan, sabrına, mütevazılığına, yüksek bilgi birikimine ve iş titizliğine hayran olduğum tez danışmanım, değerli bilim insanı Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek'e ve sevgili eşi Doç. Dr. Şeniz Demiryürek'e şükranlarımı sunarım.

Desteklerini, yapıcı eleştirilerini, gülyüzlerini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji öğretim üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. A. Şükrü Aynacıoğlu'ya, Prof. Dr. Belgin Alaşehirli'ye, Prof. Dr. Mehtap Özkur'a ve Prof. Dr. Muradiye Nacak'a teşekkürü borç bilirim.

Kan örneklerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Seydi Okumuş'a ve diğer Göz Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına özverisi için içtenlikle teşekkür ederim.

Deneysel aşamalarda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Serdar Öztuzcu'ya, Arş. Gör. İbrahim Bozgeyik'e ve diğer Tıbbi Genetik laboratuvar çalışanlarına gösterdikleri sabır için sonsuz teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca her zaman bana destek veren ve yanımda olan aileme karşı her daim minnet duyacağım, iyi ki varlar.

Ahmet SARACALOĞLU

İÇİNDEKİLER

SİMGE ve KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1 GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Göz.....	4
2.1.1 İntraoküler basınç (İOB).....	5
2.1.2 Aköz humör.....	5
2.1.2.1 Aköz humör dışı akışı	6
2.2 Glokom	7
2.2.1 Glokom tanımı ve tarihçesi	7
2.2.2 Glokom epidemiyolojisi.....	7
2.2.2.1 Risk faktörleri	8
2.2.3 Glokom etyopatogenezi	9
2.2.3.1 Apoptozla nöronal kayıp.....	10
2.2.3.1.1 Apoptozun moleküler mekanizması	10
2.2.3.2 İntraoküler basınç yükselmesi.....	12
2.2.3.3 Vasküler yetersizlik	13
2.2.3.4 Glutamatın rolü	14
2.2.3.5 Nitrik oksidin rolü.....	15
2.2.3.6 Oksidatif stresin rolü.....	16
2.2.4 Glokomun sınıflandırılması	16
2.2.5 Primer açık açılı glokom (PAAG)	18
2.2.5.1 PAAG tanı yöntemleri	19

2.2.5.2 PAAG tedavisi	19
2.2.5.2.1 Kullanılan ilaçlar	19
2.2.5.2.2 Kombine ilaç tedavisi.....	21
2.3 Rho/Rho kinaz sinyal ileti yolağı.....	22
2.3.1 Rho proteinleri	22
2.3.2 Rho/ROCK yolağı.....	25
2.3.3 ROCK inhibitörleri	27
2.3.4 Rho/ROCK yolağının fizyopatolojik olaylardaki rolü.....	27
2.3.5 Rho/ROCK yolağının glokomla ilişkisi.....	29
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1 Hasta ve kontrol grubu.....	32
3.2 Periferik kandan DNA izolasyonu	32
3.3 Real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışması	33
3.4 Real-time PCR	34
3.5 İstatistiksel analiz.....	35
4 BULGULAR.....	36
5 TARTIşMA ve SONUÇ.....	41
6 KAYNAKLAR	44

SİMGE ve KISALTMALAR

AAG	Açık açılı glokom
AH	Aköz humör
c/d	cup to disc
CI	Güvenlik aralığı
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESM	Ekstrasellüler matriks
GDP	Guanozin difosfat
GEFs	Guanin nükleotid değişim faktörü
GTP	Guanozin trifosfat
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İOB	İntraoküler basınç
LPS	Lipopolisakkarid
MLC	Miyozin hafif zincir
MLCK	Miyozin hafif zincir kinaz
MLCP	Miyozin hafif zincir fosfataz
MMP	Matriks metalloproteinaz
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik oksit
NTG	Normal tansiyon glokom
OR	Odds oranı
PAAG	Primer açık açılı glokom
PCR	Polimeraz zincir reaksiyon
RGH	Retinal gangliyon hücre
ROCK	Rho-kinaz (<i>Rho-associated coiled coil-forming kinase</i>)
ROS	Reaktif oksijen türleri
SNP	Tek nükleotid polimorfizm
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma popülasyonun klinik özellikleri	32
Tablo 2. PCR tepkime koşulları	35
Tablo 3. <i>RhoA</i> geni rs6784820 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.....	36
Tablo 4. <i>RhoA</i> geni rs974495 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.....	37
Tablo 5. <i>RhoB</i> geni rs62121967 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.....	37
Tablo 6. <i>RhoB</i> geni rs11541350 (Val38Phe) polimorfizminin genotip ve allel dağılımı	38
Tablo 7. <i>RhoC</i> geni rs11102522 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı	38
Tablo 8. <i>RhoD</i> geni rs61891303 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı	39
Tablo 9. <i>RhoD</i> geni rs2282502 (Asp88Glu) polimorfizminin genotip ve allel dağılımı	39
Tablo 10. <i>RND3 (RhoE)</i> geni rs112924194 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı	40
Tablo 11. PAAG hastalar ve kontrollerde <i>RhoA</i> gen polimorfizminin haplotip dağılımı	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Göz küresi anatomisi	5
Şekil 2. Gözde ön kamara ve çevre yapıları	6
Şekil 3. Aköz humör dışı akış yolları	6
Şekil 4. Optik disk çukurlaşması (c/d) ve glokomda c/d progresyonu	9
Şekil 5. Apoptozun moleküler mekanizması	12
Şekil 6. Vasküler disregülasyon	14
Şekil 7. Glutamat eksitotoksitesisi	15
Şekil 8. Açık açılı ve kapalı açılı glokom	16
Şekil 9. Rho ailesi GTPazlar'ın ve diğer Ras-süperfamilya GTPaz'ların genetik ağacı	23
Şekil 10. Rho/ROCK yolağı mekanizması	27

ÖZET

RHO PROTEİNLERİ GEN POLİMORFİZMLERİ İLE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Ahmet SARACALOĞLU

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

Temmuz 2014, 69 sayfa

Primer açık açılı glokom (PAAG), irreversibl körlüğe neden olan multifaktöryel bir hastalıktır. Bu çalışmada, PAAG gelişiminde Rho proteinleri gen polimorfizmlerinin rolü olabileceği hipotezi test edilmiştir. Bu araştırmanın amacı, Türk toplumunda Rho proteinleri gen polimorfizmleri ile PAAG arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Çalışmaya 179 PAAG hastası ile benzer yaş ve cinsiyetteki 182 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Periferik lökositlerden genomik DNA izole edilmiş ve *RhoA* (rs6784820, rs974495), *RhoB* (rs62121967, rs11541350), *RhoC* (rs11102522), *RhoD* (rs61891303, rs2282502) ve *RND3 (RhoE)* (rs112924194) genlerinin polimorfizmleri BioMark HD dinamik array sistemi kullanılarak real-time PCR ile belirlenmiştir. Genotip ve allel frekansları ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirilmiş, SHEsis programı ile haplotip analizi yapılmıştır. Glukom grubunda ortalama intraoküler basınç anlamlı olarak yüksekti (28.7±6.6'ya karşı 13.5±3.4 mmHg, P<0.0001). Glukomlu hastalarda *RhoA* geni rs974495 polimorfizminin genotip dağılımı CC: %53.9, CT: %34.8 ve TT: %11.2 olarak bulundu. Bu dağılımlar kontrol grubuyla (CC: %52.2, CT: %45.6 ve TT: %2.2) karşılaştırıldığında TT genotipi ile ilgili anlamlı bir ilişki saptanmış olup (P=0.0021) glukom riskini 4.9 kat arttırmaktadır. Allel frekansları, haplotip analizi ve çalışılan diğer polimorfizmlerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Türk toplumunda PAAG ile *RhoA* geni rs974495 polimorfizmi arasında anlamlı ilişkinin bulunduğunu ilk defa ortaya koyan sonuçlarımız TT genotipine sahip olmanın PAAG için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Haplotip analizi, Polimorfizm, Primer açık açılı glukom, RhoA, Rho proteinleri

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA AND RHO PROTEINS GENE POLYMORPHISMS

Ahmet SARACALOĞLU

Master of Science Thesis, Department of Medical Pharmacology

Supervisor: Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

July 2014, 69 pages

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a multifactorial disease that causes irreversible blindness. The hypothesis that Rho protein polymorphisms may play a role in POAG development is examined in this study. The aim of this research is to investigate the association of Rho proteins gene polymorphisms and POAG in Turkish population. A total of 179 POAG patients and 182 healthy subjects (control group) with similar age and gender were enrolled in this study. Genomic DNA was isolated from peripheral leukocyte and *RhoA* (rs6784820, rs974495), *RhoB* (rs62121967, rs11541350), *RhoC* (rs11102522), *RhoD* (rs61891303, rs2282502), and *RND3 (RhoE)* (rs112924194) gene polymorphisms were identified by using BioMark HD dynamic array system with real-time PCR. Genotype and allele frequencies were evaluated with chi-square or Fisher's exact tests, and haplotypes were analysed with SHEsis programme. There was a significant increase in mean intraocular pressure in glaucoma group (28.7 ± 6.6 vs. 13.5 ± 3.4 mmHg, $P < 0.0001$). Genotype distributions for *RhoA* gene rs974495 polymorphism were found to be 53.9%, 34.8%, and 11.2% for CC, CT, and TT, respectively. When compared these distributions to the control group (CC: 52.2%, CT: 45.6%, and TT: 2.2%), significant association was detected for TT genotype ($P = 0.0021$) with increasing the risk of glaucoma for 4.9 times. Allele frequencies, haplotype analysis, and the other polymorphisms studied showed no significant associations. Our results is the first to demonstrate that there is significant association between POAG and *RhoA* gene rs974495 polymorphism in Turkish population and showing that the presence of TT genotype can be a risk factor for POAG.

Key Words: Haplotype analysis, Polymorphism, Primary open-angle glaucoma, RhoA, Rho proteins

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik bir optik nöropati olan glokom, görme alanı defektleri ile karakterize bir hastalıktır. Glokom kaynaklı görme kaybı, irreversibldir. Dünyada 60 milyondan fazla insanı etkileyen glokom, önemli bir halk sağlığı problemini temsil etmektedir ve bu sayı giderek artmaktadır. Bunların yarısından fazlasını açık açılı glokom (AAG) hastaları oluşturmaktadır (1).

Glokom, kataraktan sonra dünyada körlüğün ikinci en sık nedenidir ve irreversibl körlüğün ana nedenidir (1, 2). Glokom için risk faktörü yükselmiş intraoküler basınç (İOB), aile öyküsü, yaş, ırk, ince kornea ve düşük oküler perfüzyon basıncı sayılabilir (3, 4). Artmış İOB, halen glokom için bilinen, tek modifiye edilebilen risk faktörüdür. İOB'nin düşürülmesinin görme alan kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir ve İOB düşürülmesi glokomun hem progresyonu hem de gelişimine karşı koruyucu etkilidir (5-7). Güncel glokom tedavisi ilaçlar, lazer tedavisi ve/veya insizyonel cerrahi ile İOB'nin düşürülmesine odaklanmıştır.

Rho, küçük GTP-bağlayıcı proteinlerin bir ailesidir. Sitoplazmik kalsiyum artışı ile Rho proteinleri, Rho-kinaz (ROCK) enzimini aktive ederek miyozin hafif zincirin (*myosine light chain*; MLC) fosforilasyonunu sağlar (MLC-P). Rho/ROCK yolu, miyozin fosfataz (*myosine light chain phosphatase*; MLCP) enzimini inhibe ederek MLC'nin fosforilasyon düzeyini belirler (8). *In vivo* ve *in vitro* modellerde ROCK, MLCP enzimlerinin inhibe edilmesi ile ön kamara sıvı akışının arttığı kanıtlanmıştır (9, 10). RhoA protein ekspresyonunun glokomlu hastaların optik sinir ucunda anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (11) fakat glokomda Rho proteinlerinin (*RhoA*, *RhoB*, *RhoC*, *RhoD*, *RhoE*) gen polimorfizmlerinin rolü ile ilişkili araştırma bulunmamaktadır.

Primer açık açılı glokom gelişimine katkıda bulunan birçok mekanizma tam olarak bilinmemektedir. PAAG gelişimine birçok duyarlı gen katkıda bulunmaktadır. Glokoma neden olan genler arasında miyosilin (MYOC) ve optinörin (OPTN) iyice anlaşılmıştır (12). Bu çalışmada, PAAG gelişiminde Rho proteinleri gen polimorfizmlerinin rolü olabileceği hipotezi test edilmiştir. Bu çalışmada Türk toplumunda Rho proteinleri gen polimorfizmleri ile PAAG arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Göz

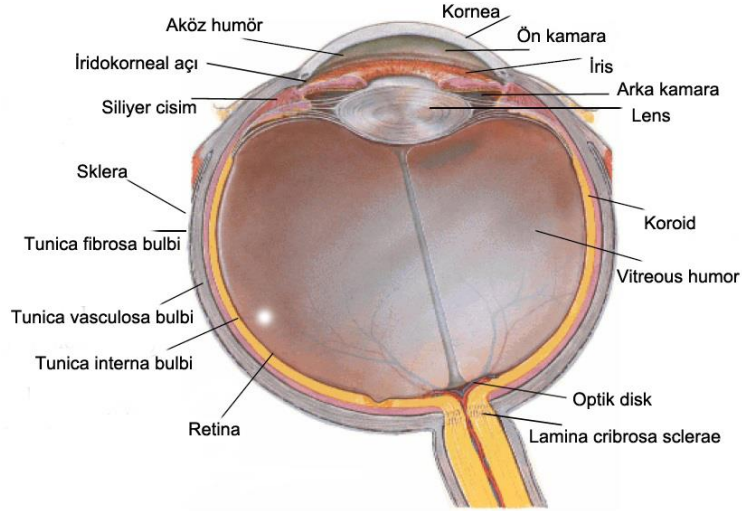
Görmenin periferik organlarıdır. Orbital yağ dokusuna gömülü olarak orbitalarda bulunur. Orbital yağ dokusundan Tenon kapsülü denilen ince bir fasiyal kılıf ile ayrılır. Ağırlığı yaklaşık olarak 10 g, çapı 2.5 cm'dir. Miyop (2.9 cm) ve hipermetrop (2 cm) durumlarında çapı değişmektedir. Kadınlarda çap biraz daha küçüktür. Tunica fibrosa bulbi, tunica vasculosa bulbi (tractus uvealis) ve tunica interna bulbi olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır (13) (Şekil 1).

1-Tunica fibrosa bulbi: Bu tabakanın 1/6 ön bölümüne kornea, 5/6 arka bölümüne de sklera adı verilir. Kornea ile skleranın birleşme yerine limbus cornea denir. Kornea, ışığı en fazla kıran yapıdır. Işığı kıran diğer yapılar: corpus vitreum, lens ve aköz humördür (AH). Sklera, göze şeklini veren fibröz bir yapıdır. Elastik yapısı İOB'nin düzenlenmesinde önemli bir faktördür. Skleranın iç bölümüne yakın olarak bulunan endotelial kanala Schlemm kanalı adı verilir. Kanalın iç duvarı ön kamaraya komşu olan trabeküler dokudan oluşur. Skleranın en kalın yeri Nervus opticus'un sklerayı terk ettiği yer olan lamina cribrosa sclerae'dır (13) (Şekil 1).

2-Tunica vasculosa bulbi: Damar ve pigment bakımından zengin olan bu tabaka, arkadan öne doğru; choroidea, corpus ciliare ve iris olmak üzere üç bölümdür (13) (Şekil 1).

3-Tunica interna bulbi: Retina olarak da bilinir. Gözün nöral tabakasıdır. Retinanın en kalın yeri, discus nervi optici (optik disk) yakınındadır. Koni ve basil hücreleri retinanın koroidal yüzeyine yerleşmiştir. Koni hücreleri, renkli ve keskin görme ile ilgili olup kuvvetli ışık uyarısı ile uyarılırlar; basil hücreleri, renksiz görme ile ilgili olup şiddeti düşük ışık ile uyarılırlar (13) (Şekil 1).

Optik disk: Optik siniri oluşturan gangliyon hücrelerinin uzantılarının biraraya geldiği yerdir. Lamina cribrosa sclerae üzerinde yer alır. Horizontal çapı 1.76 ± 0.3 mm ve vertikal çapı 1.92 ± 0.3 mm'dir. Optik diskte fotoreseptör yoktur. Bu nedenle ışığa duyarsızdır ve kör nokta olarak bilinir. Optik disk ve çevresine fundus adı verilir (13) (Şekil 1).



Şekil 1. Göz küresi anatomisi (14)

2.1.1 İntraoküler basınç (İOB)

Gözün şeklini ve optik özelliklerini muhafaza edebilmesi için yeterli ve devamlı bir basınca sahip olması gereklidir. Gözün içi gergin kalması için yeterli basıncı sağlayan göz içi sıvısı ile doludur. Göz içi sıvısı hareket özelliğine göre iki kısma ayrılarak incelenir. Mercek ile retina arasında yer alan ve durgun bir sıvı olan “vitroz humör” ve merceğin önünde yer alan serbestçe hareket edebilen “aköz humör”dür. İOB göz içine olan AH üretim hızı ile gözü terk eden AH hızı arasındaki denge ile oluşur. AH siliyer cisimden salınıp ön kamara içini doldurur. Devamlı olarak salgılanıp yenilenmektedir. İOB, aköz sekresyon hızı, aköz akımına olan rezistans ve episkleral venöz basınç gibi 3 faktör tarafından sağlanan kompleks bir olaydır. Ortalama olarak normal İOB değeri 15 mmHg’dir ve bu 12-20 mmHg arasında değişkenlik gösterebilir (15).

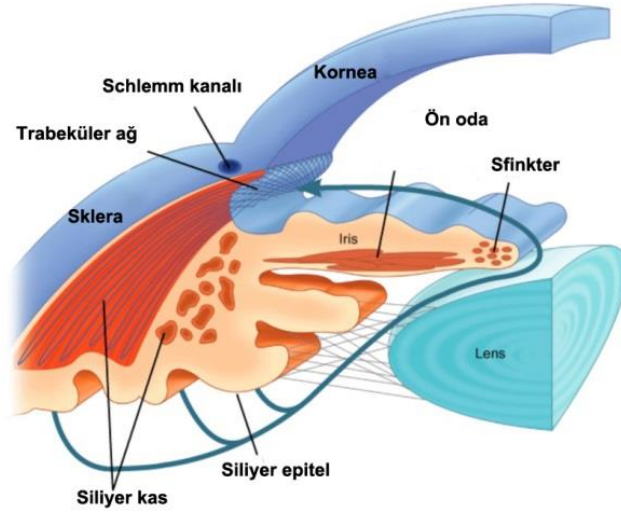
2.1.2 Aköz humör

Lens, vitreus, trabeküler ağ doku ve kornea gibi damarsız ön segment yapılarının metabolik gereksinimlerini taşıyan AH; glukoz, oksijen ve aminoasit gibi maddeleri bu dokulara sağlarken laktik asit, piruvik asit ve karbondioksit gibi metabolik artıkları da dışarı atar. İçerdiği askorbat aracılığıyla antioksidan görevi üstlenen AH inflamasyon ve infeksiyonlarda hücresel ve humoral immün yanıt sağlar. AH gözde dakikada 2-3 µl bir hızla üretilmekte ve drene olmaktadır. AH, siliyer cisim tarafından salgılanır. Günün değişik saatlerinde farklı miktarda salgılanmaktadır. Oluşumu ve dışı akımı yaşla azalır. Travma, inflamasyon, genel anestezi ve sistemik antihipertansif ilaçlar, karotid arter tıkanması, endokrin faktörler AH üretimini ve/veya dışı akımını etkiler. AH’nin sıvı ve

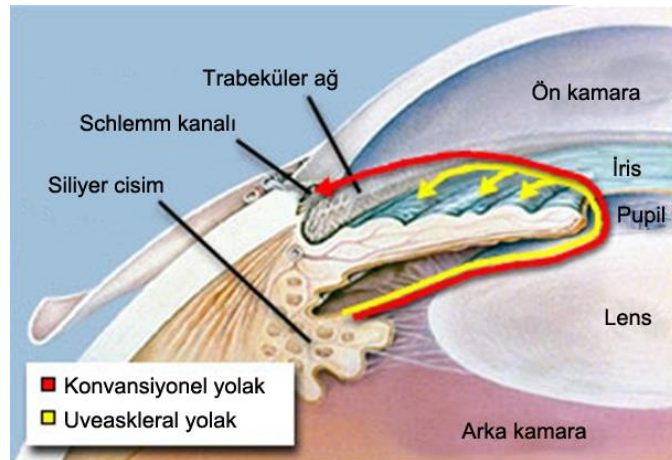
elektrolit içeriği plazmaya benzer fakat proteinsiz (plazmadaki proteinin 1/200 ile 1/500) olduğundan optik açıdan saydamdır (16) (Şekil 2).

2.1.2.1 Aköz humör dışı akışı

Dışa akımın yaklaşık %80 ile %90'ı trabeküler yol olarak adlandırılan trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve venöz sistem kanallarından oluşan yolla (konvansiyonel yol) olmaktadır. Bu sistem, ön kamara açısına yerleşmiştir. Trabeküler ağ doku; uveal ağ doku, korneaskleral ağ doku ve jukstakanaliküler ağ doku olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Dışa akımın geriye kalan %10 ile %20'lik kısmı ise uveaskleral yol ile gerçekleştirilir. Bu yolda AH, korus siliare yoluyla suprasilier boşluğa, siliyer cisime, koroid ve skleral venlere drene olmaktadır (16) (Şekil 3).



Şekil 2. Gözde ön kamara ve çevre yapıları (17)



Şekil 3. Aköz humör dışı akış yolları (18)

2.2 Glokom

2.2.1 Glokom tanımı ve tarihçesi

Glokom, optik sinir başının çanaklaşması ile birlikte retinal gangliyon hücrelerinin ve aksonlarının ilerleyici kaybı ile karakterize edilen majör kör edici bir hastalıktır. Bu hastalığın en yaygın formu primer açık açılı glokom (PAAG)'dur. Primer açık açılı glokom, birçok duyarlı gen ve çevresel faktörler nedeniyle oldukça heterojendir (19, 20).

Hastalık ilk kez antik çağlarda tanımlanmıştır. Glokom, Hipokrat tarafından yaşlı insanlarda görülen göz bebeğindeki açık mavi renk değişimi olarak tarif edilmiştir. Bundan dolayı glokomun önceleri katarakt ile aynı patoloji olduğu düşünülmüştür. Glokom üzerine ilk tatmin edici tanımlar ancak 18. yüzyılda yapılabilmektedir. Bu dönemden itibaren yüksek İOB kavramı hastalığın tarifinde yer almaya başlamıştır (21). Avrupa literatüründe ilk defa "Glokom" terimi Guthrie tarafından kullanılmıştır (22).

2.2.2 Glokom epidemiyolojisi

Glokom, Asyalıları orantısız olarak etkileyen, dünya çapında körlüğün ikinci önde gelen nedenidir (1).

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalar 40 yaş ve üzeri nüfusta PAAG'ı prevalansının beyaz ırkta %0.4 ile %3.3, siyah ırkta ise %4.7 ile %8.8 arasında değiştiğini göstermektedir (23-25). Her yaş aralığına bakıldığında siyahlarda glokom görülme riski beyazlardan yaklaşık olarak 3-4 kat daha fazladır (26).

Beyaz ve siyah popülasyonlarda AAG tüm glokomların %85-90'ını oluşturmaktadır. Moğolistan gibi bazı Asya popülasyonlarında kapalı açılı glokom daha yaygındır ve tüm glokom vakalarının %64'ünü temsil etmektedir. Kapalı açılı glokom tüm dünyada ise glokom vakalarının yarısını oluşturmaktadır. Kapalı açılı glokom, diğer Asya popülasyonlarında PAAG'dan daha az yaygındır. Çin popülasyonu Singapur'da PAAG %42 iken kapalı açılı glokom %32'dir. Hindistan popülasyonu Tamil Nadu'da PAAG %65 iken kapalı açılı glokom %19'dur. Sekonder glokom ise araştırma yapılan toplumlarda %5-20 arasında değişmektedir (26).

Açık açılı ve kapalı açılı glokom hastalarının 2020 yılında 79.6 milyona çıkacağı ve bu sayının %74'ünü AAG oluşturacağı belirtilmektedir. Açık açılı glokom hastasının 4.5 milyonunun, kapalı açılı glokom hastasının 3.9 milyonunun 2010 yılında bilateral kör olduğu ve 2020 yılında 5.9 milyon açık açılı ve 5.3 milyon kapalı açılı glokom hastasının bilateral kör olacağı tahmin edilmektedir (1).

AAG hastalarıyla ilgili yaşam kalitesinin düştüğü ve sürüş dahil günlük fonksiyon zorlukları olduğu rapor edilmiştir (27, 28). Glokomlu hastalar için düşme ve motorlu araç çarpışması daha yüksek olasılıktadır (29). Ama yapılan bir meta analizde AAG ile tüm mortalite nedenleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (30).

Amerika'da glokom maliyeti; kazanç, kaybedilen vergi gelirleri ve sağlık harcamaları dahil olmak üzere yılda yaklaşık olarak 1.5 milyar dolara ulaşmaktadır (31).

2.2.2.1 Risk faktörleri

Açık açılı glokom gelişimi için başlıca risk faktörleri yaş, ırk, aile öyküsü ve yüksek İOB sayılabilir (32).

Yaş: Özellikle beyaz ırk ve Afrika soyu için AAG insidansı yaş ile artmaktadır (33-35). Elli beş yaş altındaki bireylerde açık açılı glokom prevalansı %1'in altındadır, 65 yaşındaki bireylerde %2'ye yaklaşmaktadır ve 80 yaşındaki bireylerde yaklaşık olarak %4'tür (36).

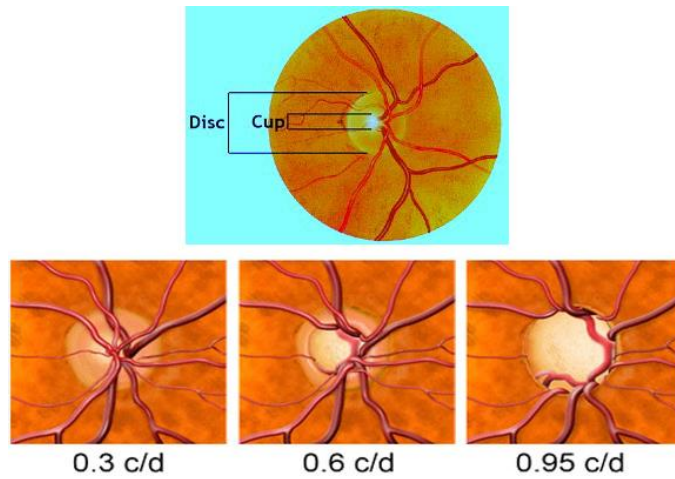
İrk: AAG'nin gelişimi ve progresyonunda en önemli risk faktörüdür. AAG prevalansı beyaz ırkla karşılaştırıldığında siyah ırkta yaklaşık olarak 3 kat daha yüksektir (36). Siyah ırkta merkezi kornea kalınlığı beyaz ırktan 20 µm daha ince olduğu tespit edilmiştir. Kornea kalınlığındaki bu farklılıklar, glokom progresyonunu ve insidansının fazla olmasını açıklayabilir (37). Ayrıca siyah ırkta körlük 10 yaş daha önce başlamaktadır (38). Latinlerin AAG insidansı, İspanyol olmayan beyazlardan daha yüksektir (39). İspanyol olmayan beyaz kadınlar, 2011 yılında Amerika'da AAG'li en büyük grubu oluşturmaktadır. İspanyol/Latinler Amerika'da en hızlı büyüyen azınlık olduğundan, göçmenlerin çoğunu oluşturduğundan ve diğer ırklara göre daha uzun yaşadıklarından önümüzdeki birkaç on yıl içerisinde en büyük grubun İspanyol erkeklere kayacağı bildirilmektedir (40).

Aile öyküsü: Birçok popülasyonda AAG için önemli bir risk faktörüdür (41-44). Baltimore göz çalışma grubu AAG'nin relatif riskinin kardeşlerde varsa 3.7 kat arttığını, ebeveynlerde varsa 2.2 kat arttığını bulmuştur (41). Birkaç erken başlangıçlı glokom sendromlarının Mendel dominant veya resesif özellikleri olarak kalıtımı sağlanır; ancak AAG'nin birden fazla gen ve çevresel faktörler ile etkileşim gösteren karmaşık bir kalıtım modeli vardır (42).

İOB: PAAG'da optik sinir hasarının tek nedeni değil ama modifiye edilebilen tek risk faktörüdür. Baltimore göz çalışma grubunda çeşitli İOB değerlerinin glokom ile ilişkisi incelendiğinde 22 mmHg üstündeki İOB değerlerinde glokom oluşma riskinin 8.5 kat arttığı saptanmıştır (45). Bununla birlikte glokom olgularının yaklaşık %15'inde İOB'nin 21 mmHg ve daha düşük olduğu savunulmuştur. Ayrıca İOB'nin 21 mmHg'nin üzerinde olan olguların büyük bir kısmında da glokom yoktur (46, 47).

2.2.3 Glokom etyopatogenezi

Glokom, retinal gangliyon hücreleri (RGH) ve aksonlarının kaybının yıllar boyunca sürmesiyle oluşmaktadır. Glokomatöz optik nöropati, optik disk ve görme alan defektleri ile karakterizedir (48, 49). Optik diskteki morfolojik değişiklik çukurlaşma şeklindedir (50) (Şekil 4). Glokomda görme alanı defektleri genellikle aksonların %40 kaybindan sonra tespit edilebilir (51). Glokomatöz optik nöropati patofizyolojisi günümüzde tam olarak anlaşılammıştır ve multifaktoriyel patogeneze sahiptir (52).



Şekil 4. Optik disk çukurlaşması (c/d) ve glokomda c/d progresyonu (53, 54)

2.2.3.1 Apoptozla nöronal kayıp

Apoptoz, DNA fragmantasyonu, kromozom kümelenmesi, hücre büzülmesi ve membran kabarcıkları ile karakterize edilen, inflamasyon yokluğunda gerçekleşen programlı hücre ölümüdür (55). Glokomda optik sinir başının karakteristik değişimi, gangliyon hücre aksonlarının yitirildiği yerde optik diskin çukurlaşmasıdır (Şekil 4). Aksonların ölümü, retinadaki gangliyon hücrelerin ve dorsal lateral genikulat bölgedeki gangliyon hücre akson terminallerin kaybı ile ilişkilidir. RGH'lerin ölümü, glokomatöz insan gözlerinde ve glokomun deneysel hayvan modellerinde apoptozla gerçekleşmektedir (56, 57). Ayrıca apoptoz, görsel yolağın normal gelişimi süresince RGH'lerin %50'sini elimine eden prosestir (58). Glokomda gangliyon hücre ölümünün primer ve erken mekanizması olarak apoptozu gösteren kanıtlar olmasına rağmen optik sinir transeksiyonuna maruz sıçanlarda nekroz da geç fazda katkıda bulunan bir mekanizma olarak gösterilmiştir (59).

Kaspazlar sistein aspartat spesifik proteinaz ailesinden olup, apoptozun merkezi regülatörleridir (60). Kaspazların aktivitesinden bir ekstrinsik ve intrinsik yol sorumludur. Ekstrinsik yol, proapoptik hücre yüzeyi reseptörleri ile TNF- α gibi spesifik ligandların etkileşimiyle gerçekleşmektedir. İntrinsik yol ise mitokondrilerden salınan proapoptik moleküller ile sağlanmaktadır (61). Aksotomi yapılan sıçanlarda çeşitli kaspaz inhibitörlerin intraoküler uygulanmasından sonra RGH'lerin %34 oranında kurtarıldığı rapor edilmiştir (62).

2.2.3.1.1 Apoptozun moleküler mekanizması

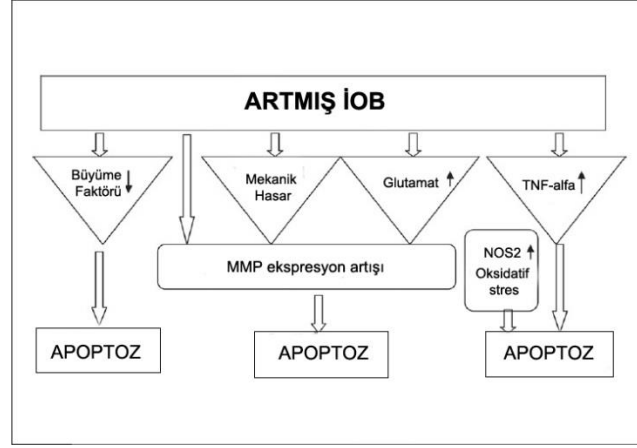
RGH apoptozun olası mekanizması, artmış İOB'ya cevap olarak glokomatöz gözlerin retinasındaki ekstrasellüler matriks komponentlerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu gözükmemektedir. Kollajen I ve IV, transforme edici büyüme faktörü- β 2 (TGF- β 2) ve matriks metalloproteinaz (MMP)-1 içeren ESM'nin aşırı remodellemesi glokomatöz gözlerde saptanmıştır (63-65). ESM, hücre fonksiyonları ve hücre yaşamını kontrol ederek adherans sinyallerin sağlanmasından sorumludur (66). Bu nedenle spesifik ESM komponentlerin değişiklikleri, hücre-hücre ve hücre-ESM etkileşimlerini engelleyerek apoptoz ile hücre ölümüne neden olmaktadır (52).

MMP'ler majör matriks degradasyon enzimleridir. Yüksek İOB maruziyetine tepki olarak apoptotik RGH'lerde artmış MMP-9 aktivitesi saptanmıştır. Bunun sonucunda

retinal bölge ESM'sinde degradasyon artışı olup laminin birikmesi azaltmaktadır (67). Laminin, hücresel integrinler ile etkileşerek hücre yapışmasını ve yaşamını kolaylaştıran önemli bir ESM komponentidir. MMP-9 gibi proteazların artışı, laminin kaybı ve disintegrasyonu ile sonuçlanarak yetersiz hücre-ESM haberleşmesine neden olur ve bunun sonucunda apoptozla hücre kaybı gerçekleşmektedir (68). Bu sonuçlar doğrultusunda artmış İOB'ye maruziyet RGH'lerden MMP-9 salıverilmesini artırmaktadır ve laminin degradasyonunun artmasına ve apoptoza neden olmaktadır. Başka bir teoriye göre artmış İOB, retinal gangliyon hücre gövdesinin dejenere olduğu optik sinir başındaki RGH aksonlarını mekanik olarak hasar vermektedir. RGH gövde hasarı da ESM değişiklikleri ve apoptoz ile sonuçlanan MMP'lerin sekresyon artmasına neden olmaktadır. Başka bir alternatif teori, yüksek İOB maruziyeti sonucu olarak artan MMP ekspresyonuna eksitator nörotransmitter glutamatın dolaylı olarak aracılık ettiğini ileri sürmektedir. Glutamat reseptörlerin retinal hücrelerdeki upregülasyonunun, artmış MMP-9 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (69).

Büyüme faktörleri ve onların reseptörlerinin oküler dokuda fonksiyonları, sitoskeletal (hücre iskeletinin) organizasyonu ve ESM komponentleri regüle ettiği bilinmektedir. Trabeküler ağ, optik sinir astrositleri ve lamina kribroza hücreleri; nörotrofik ve TGF- β 2 gibi çeşitli büyüme faktörlerini eksprese ederler. Bu büyüme faktörleri, retinanın yanı sıra trabeküler ağdaki hücresel fonksiyonları ve normal gelişimi etkileyerek önemli bir rol oynamaktadır (70). Nöronlar yaşamlarını sürdürebilmek için retrograd aksoplazmik akım ile elde ettikleri nörotrofik büyüme faktörlerine gereksinim duymaktadır. Bu faktörler nöral hücrenin yaşam sinyallerini arttırırken, apoptozu inhibe etmektedir (71). Glokomatöz gözlerde yüksek İOB'ya tepki olarak aktive olan astrositlerin TGF- β 2'nin salıverilmesini arttırdığı saptanmıştır (64).

Sitokin tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'nın da mikroglial astrositleri aktive ettiği ve optik sinir oligodendrositlerin ve RGH'lerin kaybına neden olduğu farelerde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (72). Bundan dolayı anti-TNF- α blokörlerin glokom tedavisine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (72). Astrositlerde TNF- α 'nın upregülasyonu insan glokomatöz optik sinir başında da saptanmıştır ve bu ekspresyon, nörodejenerasyon progresyonuna paralel bulunmuştur. TNF- α stimülasyonun astrositlerde hem RGH'lerin aksonlarına direkt etki ederek hem de nitrik oksit sentetaz (NOS)-2'yi indükleyerek nöronal hasara katkı yaptığı düşünülmektedir (73) (Şekil 5).



Şekil 5. Apoptozun moleküler mekanizması (52)

2.2.3.2 İntraoküler basınç yükselmesi

İOB azalmasının glokomdaki dejeneratif değişikliklerin yavaşlamasına yardımcı olduğu daha önceki çalışmalarda saptanmıştır. Yakın geçmişe kadar İOB artışının RGH apoptozunda majör rol oynadığına inanılmaktaydı. Ancak glokom hastalarının sadece 1/6'sının başlangıç döneminde İOB'nin artmakta olduğu bildirilmiştir (48, 74, 75). Ortalama olarak glomatöz hastalarının %30-40'ında görme alanı defektlerine, normal tansiyon glokom (NTG) tanısı konulur (76). Bu nedenle artmış İOB, optik sinir hasarı için önemlidir ama artık günümüzde tek faktör sorumlusu olarak düşünülmemektedir (52).

Trabeküler ağdaki sitoskeletal ve ekstrasellüler matriks (ESM)'teki değişiklikler AH dinamiğini bozmaktadır. Bunun sonucunda aköz drenajı bozulup, İOB artışı gerçekleşmektedir (77-79). Sıçanlarda İOB artışı ve RGH akson kaybının seviyesi ve süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (80-82). Deneysel glokomda RGH ölümünün apoptoz tarafından gerçekleştiği gösterilmiştir ve İOB artışının direkt olarak RGH ölümünü apoptozla indüklediği rapor edilmiştir (57, 83, 84). Yüksek İOB'ye maruziyetten sonra RGH ölümünün iki fazdan meydana geldiği öne sürülmektedir. Birinci faz, yaklaşık olarak haftada %12 RGH kaybı ile üç hafta sürmektedir. Bunu nöronal kaybın ikinci yavaş fazı takip eder (84). Nöronal kaybın başlangıç fazında primer mekanizma apoptozdur (85). Ayrıca ikinci fazdaki nöronal kayıp, artmış İOB'ye maruziyete ek olarak primer dejeneratif nöronların toksik etkilerinden kaynaklanmaktadır (82).

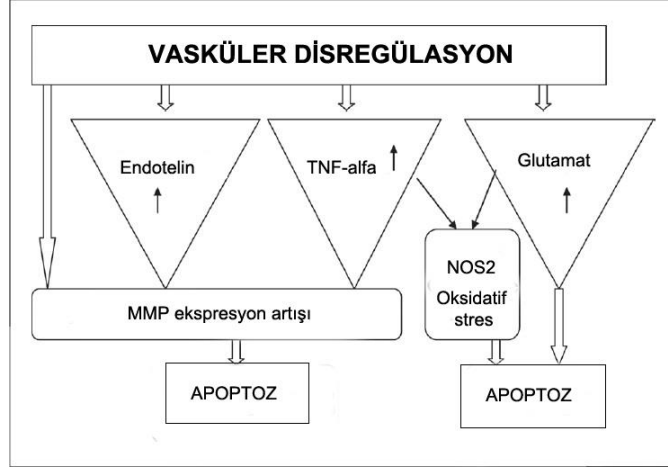
2.2.3.3 Vasküler yetersizlik

Yüksek İOB, glokomatöz gözlerdeki RGH hasarında büyük bir rol oynar ama birçok hastada İOB'nin terapötik kontrolü görme fonksiyonlarını iyileştirmek ve hastalık progresyonunu durdurmak için yeterli değildir (86, 87). Bazı kanıtlar, vasküler yetersizlik ve glokom arasında ilişki olduğunu işaret etmektedir. Glokomun migren ve periferal vasküler anomaliler ile pozitif ilişkisi gözlenmiştir (88-91). Endotelin-1 aracılı vazokonstriksiyona artan duyarlılık bu vasküler anomalilerle ilişkilidir. Glokom hastalarının AH'sinde ve plazmasında endotelin-1'in arttığı tespit edilmiştir ve bu vazokonstriksiyon etkinin glokom patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (92-95).

Yaş da glokom için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Oküler ve serebral perfüzyon azalmasının yaşla arttığı gözlenmiştir (96). Bu gözlemlerden yola çıkarak glokomdaki nöronal hasarın, kronik anterior iskemik optik nöropatiyi temsil ettiği hipotezi öne sürülmektedir (52).

Gözün önemli kısımları olan retina ve optik sinir başının yüksek metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için sağlıklı bir gözde kan akışı sürekli olmalıdır. Daimi bir kan akışı elde etmek için hem sistemik kan basıncına hem de İOB'ye bağlı olarak arterlerde, arteriyollerde ve kapillerde oküler perfüzyon basıncının gün içinde dalgalanmalar gösterdiği etkili bir otheregülatör mekanizması çalışmaktadır (97). Otheregülatör mekanizma yaşlı bireylerde gençler kadar güçlü değildir. Genç sıçanlarda deneysel olarak indüklenen oküler hipertansiyona cevap olarak güçlü koroidal hiperperfüzyon gösterdiği gözlenmiştir (98). Bundan dolayı yetersiz otheregülatör mekanizma, yaşla glokomatöz nöronal hasarın gelişimine katkı yaparak iskemiye neden olmaktadır. Primer açık açılı glokom ve NTG hastalar da optik sinir başı ve retina kan akışının kronik azalması gösterilmiştir (99, 100). Buna özellikle düşük sistemik kan basıncı azalmış oküler perfüzyonuna neden olmaktadır (101). Azalmış diastolik perfüzyon basıncı, günümüzde PAAG için önemli risk faktörü olarak bilinmektedir (102).

Vasküler yetersizlik direkt olarak RGH apoptozuna neden olabilir. Lökositlerde MMP-9 ekspresyonunun upregülasyonu vazospastik NTG'li hastalarda gözlenmiştir (103). MMP'nin upregülasyonu iskemik hasar cevabı olabilir ya da endotelin ve TNF- α 'nın artmış seviyelerine sekonder cevap olabilir (104) (Şekil 6).



Şekil 6. Vasküler disregülasyon (52)

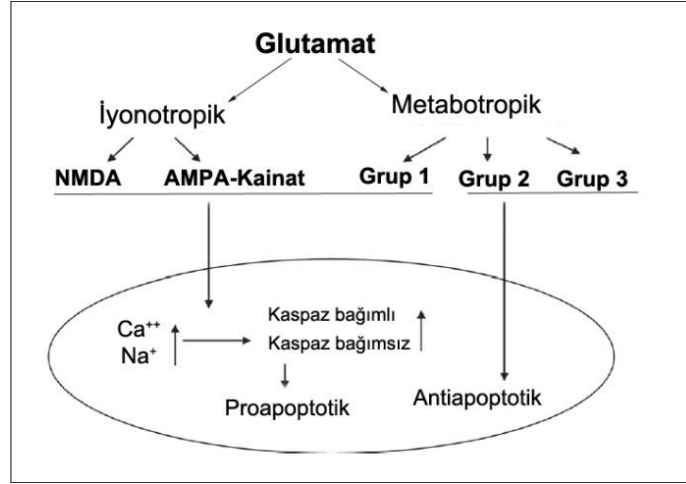
2.2.3.4 Glutamatın rolü

Amino asit glutamat, santral sinir sistemi (SSS) ve retina için esansiyel nörotransmitterdir. Hipoksik koşullar altında retinal hücrelerin glutamat salınımı yapıldığı bilinmektedir (105). Yüksek glutamat konsantrasyonu, nöronlara toksik etki yapmaktadır. Genç farelerde glutamat injeksiyonu sonrası RGH yıkımı olduğu gösterilmiştir (106). Küçük, ama kronik glutamat artışının gangliyonlar için toksik olduğu bulunmuştur (107).

Glutamat aracılı nörotransmisyon, iyonotropik ve metabotropik reseptörleri üzerinden gerçekleştirilir (Şekil 7). İyonotropik reseptörler: N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleridir (108, 109). Metabotropik reseptörler (mGluR) ise G-proteini ile kenetli reseptörlerdir ve üç gruba ayrılmaktadır: Grup I (mGluR₁ ve mGluR₅), Grup II (mGluR₂ ve mGluR₃) ve Grup III (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ ve mGluR₈) (110). Glutamatın indüklediği eksitotoksisite, öncelikle iyonotropik (NMDA) alt tip reseptörleri tarafından aracılık edilir (108, 109). NMDA antagonistlerinin glutamatın indüklediği eksitotoksisiteyi engellediği gösterilmiştir (111). Grup I mGluR'lerin aktivasyonunun nöronal eksitasyonu artırdığı, group II ve III mGluR'lerin sinaptik transmisyonu azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle grup I mGluR antagonistlerinin ve grup II ve III mGluR agonistlerinin nöroprotektif etki sağlayacağı düşünülmektedir (112).

Optik sinir iskemisinin *in vivo* sıçan modellerin vitreusunda glutamatın artmış seviyeleri saptanmıştır (113). Glokomatöz maymun gözlerinde yapılan çalışmada ise vitreal glutamat seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (114).

Tartışmalı olmasına rağmen glutamat eksitotoksitesinin glokom nörodejeneratif değişikliklerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Glutamat eksitotoksitesinin artmış basınç ve iskemi için bir başlangıç tepkisi mi yoksa ölen gangliyon hücrelerinden salınan sekonder bir cevap olup olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir (52).



Şekil 7. Glutamat eksitotoksitesisi (52)

2.2.3.5 Nitrik oksidin rolü

Nitrik oksit (NO), fizyolojik miktarlarda salgılandığında vücut fonksiyonu için önemli ve yararlı bir rol oynar. L-arjininin oksidayonu ile NO oluşumuna yol açan NOS enziminin üç izoformu saptanmıştır: NOS-1 (nNOS), NOS-2 (iNOS) ve NOS-3 (eNOS). Aşırı miktardaki NO'nun üretimi glokom dahil nörolojik ve nörolojik olmayan durumlarla ilişkilendirilmiştir (115).

Glokom hastalarının aköz humöründe artmış NO gözlenmiştir (116). Glokomatöz doku içindeki lamina kribroza hücrelerinde, vitreal yüzeyde NOS-1 pozitifliği gösterilmiştir. Glokomatöz gözlerde vazodilastasyona neden olan ve kan akımını artıran NOS-3 indüksiyonu, nöroprotektif etkiler sağlayabilmektedir. Glokomatöz optik sinir başındaki NOS-3'ün rolü tam olarak bilinmemektedir (117).

İndüklenebilir form NOS-2, glokom hastalarının optik sinir başında astrositler ve mikroglialarda anlamlı miktarda saptanmıştır (118, 119). Hayvan deneylerinde RGH ölümü ile artmış NO ilişkisi gösterilmiştir (120). Trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve siliyer cisimdeki NO içeren hücrelerin anomalileri, PAAG hastalarında tespit edilmiştir. Yine de bu anomalilerin glokomun belirtileri ya da hastalığın gelişiminde öncü olup

olmadığı bilinmemektedir (121). Optik sinir başındaki RGH'lerde NO'nun nörotoksik etkileri, spesifik NOS-2 inhibitörü aminoguanidinin sıçanlarda nöroprotektif etkisiyle kanıtlanmıştır (122).

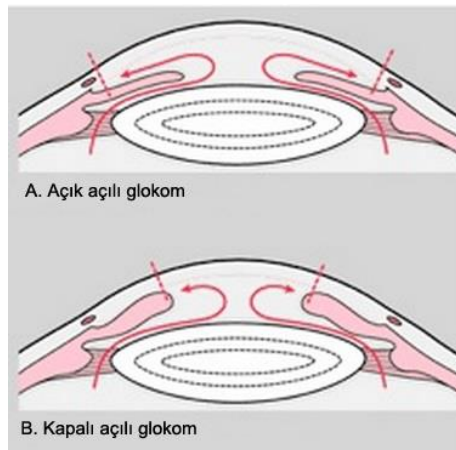
2.2.3.6 Oksidatif stresin rolü

Glokomlu hastaların AH'sinde antioksidan potansiyelin önemli derecede tükendiği, serumlarında glutatyon-S-transferaza karşı antikor artışı olduğu, plazma glutatyon seviyelerinin düştüğü ve plazmada lipid peroksidaz ürünlerini arttığı gösterilmiştir (123-126).

Hayvan deneylerinde glokomatöz optik nöropatide antioksidanların olası yararları öne sürülmektedir. Deneysel glokomda nörotrofik faktörlerin ve antioksidanların beraber kullanımının artmış İOB'li gözlerde RGH yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (127).

2.2.4 Glokomun sınıflandırılması

Glokomun, etyolojiye veya İOB'nin yükselme mekanizmasına göre yapılmış farklı sınıflandırılmaları mevcuttur. İridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı; İOB'nin yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre primer veya sekonder; glokomun başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu olarak sınıflandırılabilir (Şekil 8). Avrupa Glokom Derneği'nin 2008 yılında yayınlamış olduğu kılavuzda glokom aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (128).



Şekil 8. Açık açılı ve kapalı açılı glokom (129)

A) Primer Konjenital Glokomlar

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

B) Primer Açık Açılı Glokomlar

1. Primer juvenil glokom
2. Primer açık açılı glokom (Yüksek basınçlı)
3. Primer açık açılı glokom (Normal basınçlı)
4. Primer açık açılı glokom şüphesi
5. Oküler hipertansiyon

C) Sekonder Açık Açılı Glokomlar

1. Oftalmolojik sebepler
 - a. Eksfoliyatif glokom
 - b. Pigmenter glokom
 - c. Lens indüklenmesi ile oluşan glokom
 - d. İntraoküler hemoraji ile ilişkili glokom
 - e. Üveitik glokom
 - f. İntraoküler tümöre bağlı glokom
 - g. Retina dekolmanı ile birlikte görülen glokom
 - h. Oküler travmaya bağlı açık açılı glokom
2. İyatrojenik sebepler
 - a. Kortikosteroid kullanımına bağlı glokom
 - b. Oküler cerrahi ve lazere bağlı glokom
3. Göz dışı sebepler
 - a. Artmış episkleral venöz basınca yol açan durumlara bağlı glokom

D) Primer Kapalı Açılı Glokomlar

1. Primer kapalı açılı glokom
2. Açı kapanması riski

E) Sekonder Kapalı Açılı Glokomlar

1. Pupil bloklı sekonder kapalı açılı glokom
2. Pupil bloksuz öne çekme mekanizması ile oluşan sekonder kapalı açılı glokom
3. Pupil bloksuz arkadan itme mekanizması ile oluşan sekonder kapalı açılı glokom

2.2.5 Primer açık açılı glokom (PAAG)

Primer açık açılı glokom, kronik açık açılı glokom ve kronik basit glokom olarak da isimlendirilmektedir (130). Primer açık açılı glokom, sinsiz ilerleyen ve geç faza kadar belirti vermeyen bir hastalıktır. Genellikle bilateraldir ama asimmetrik de olabilir. Primer açık açılı glokom, tüm glokomların %75'ini temsil etmektedir. Dünyada 2000 yılı itibarıyla 67 milyon insan PAAG'dan etkilenmiştir. Bu hastaların 6.7 milyonu bilateral kördür. Glokom, Amerika'da tüm körlük vakalarının %11'ini glokom oluşturmaktadır ve makula dejenerasyondan sonra gelen ikinci nedendir. Primer açık açılı glokom, Afrikalı Amerikanlar arasında ise körlüğün birinci nedenidir. Primer açık açılı glokom, Asya toplumlarında daha az yaygındır. Yapılan çoğu çalışmaya göre PAAG'nin cinsiyet ile bir ilişkisi bulunmamıştır (131).

Glokom, artmış İOB ile ilişkili optik sinir çukurlaşması ve görme kaybı ile sonuçlanan bir optik nöropatidir. Ama PAAG tanısı için artmış İOB gerekli değildir. Primer açık açılı glokom gelişimi birçok risk faktörleriyle ilişkilidir, ama en önemli ve modifiye edilebilen risk faktörü İOB'dir. Ailesel hikaye, yaş, yüksek İOB, c/d artışı, merkezi kornea kalınlığının incilmesi, optik disk hemorajileri ve antihipertansif ilaç kullanımı PAAG gelişimi için belirleyici faktörlerdir. (131). Glokomsuz gözde kornea kalınlığı 530-545 µm arasındadır, merkezi kornea kalınlığının incilmesi glokom şüphesi doğurur (132). Yapılan bir çalışmada merkezi kornea kalınlık ölçümü glokomsuz gözlerde, NTG'li gözlerde, PAAG'li gözlerde ve oküler hipertansiyon gözlerde sırasıyla 527.65±21.90 µm, 503.9±11.31 µm, 525.25±23.59 µm ve 572.25±22.71 µm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu ile PAAG arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (133). İOB'nin 22 mmHg'den yüksek olması glokom için tanı kriterlerinden biridir. (132). Avrupa Glokom Önleme Derneği (EGPS), 5 yıllık periyodun her yılında 1 mmHg İOB artışı AAG riskini %9 artırdığını bildirmiştir (134).

Kronik hipertansiyon, optik sinir başındaki otoregülasyonu bozar. Diastolik kan basıncı düştüğü zaman optik sinir perfüzyonu bozulur ve optik sinir başı hasarı oluşur. Diastolik kan basıncı 30-40 mmHg'nin altında olan hastalarda glokom oluşma olasılığı 6 kat daha fazladır. Hiperkolesterolemi-hiperlipidemi damarsal etkileri nedeni ile göreceli risk faktörleridir. Migren ve tiroid oftalmopati de İOB artışına neden olup, glokom için diğer sistemik nedenlerdir (135).

Kortikosteroid kullanımının yan etki olarak İOB'yi artırdığı ve kolesterol düşürücü ilaçların ise glokoma karşı protektif olabileceği gösterilmiştir (136). Statinlerin AAG riskini azalttığı rapor edilmiştir (137).

2.2.5.1 PAAG tanı yöntemleri

PAAG tanısı için 5 yöntem başvurulmaktadır (16):

1. Göz tansiyonu ölçümü (tonometri)
2. Optik sinir muayenesi (oftalmoskopi)
3. Ön kamara açısının muayenesi (gonyoskopi)
4. Kornea kalınlığı ölçülmesi (pakimetri)
5. Görme alanı muayenesi (perimetri)

2.2.5.2 PAAG tedavisi

PAAG'nin sinsi bir başlangıcı olması ve ilk dönemde semptomsuz olması nedeniyle erken teşhisi zordur. Tedavide İOB'nin düşürülmesi veya dengede tutulması, oküler kan akımı bozukluklarının düzeltilmesi ve nöroproteksiyon hedeflenmektedir. Günümüzde modifiye edilebilen tek etmen İOB'dir (16). İOB'yi düşürmek için AH yapımını azaltmak, episkleral venöz basıncı düşürmek, trabeküler ağ ve Schlemm kanalından dışa akışı kolaylaştırmak veya uveaskleral akımı arttırmak hedeflenir (138, 139).

PAAG'ın tedavisinde duruma göre ilaç tedavisi ve cerrahi yöntemler (trabeküloplasti, trabekülotomi gibi) uygulanabilir (16).

2.2.5.2.1 Kullanılan ilaçlar

Günümüzde kullanılan oküler hipotansif ajanlar; beta blokörler, adrenerjik agonistler, kolinomimetikler, karbonik anhidraz inhibitörleri, prostaglandin analogları ve hiperosmolar ajanlar olmak üzere altı temel grupta toplanmaktadır (140). Alfa 2 selektif agonist brimonidinin ve beta blokör betaksololun nöroprotektif etkisi de olduğu bildirilmiştir (141).

1. Beta blokörler

Siliyer cisim epitelinde bulunan beta reseptörlerini bloke ederek AH oluşumunu %50'ye yakın azaltmaktadırlar. Nonselektif beta blokörler: timolol (%0.1–0.5), levobunolol (%0.1–0.5), karteolol (%0.5–2), metipranolol (%0.1–3); selektif beta-1

blokör betaksolol (%0.25–0.5) glokom tedavisinde lokal olarak kullanılmaktadır. Astım, obstrüktif akciğer hastalığı, sinüs bradikardisi, kalp bloğu ve kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Nonselektifler; bradikardi, aritmi, kalp yetmezliği, senkop, ödem, bronkospazm, hipotansiyon, depresyon ve diyabetlilerde hipoglisemi maskeleyesi gibi sistemik yan etkiler yapabilirler. Oküler yan etki olarak da epitelyal keratopati ve kornea duyu azalması meydana gelebilir. Betaksolol, nonselektif blokörlerden daha az İOB'yi düşürmesine rağmen daha iyi tolere edilir. Günde 1 ya da 2 kez kullanılırlar (140).

2. Adrenerjik agonistler

Selektif alfa-2 adrenerjik agonistler AH üretimini azaltırlar, brimonidin uveaskleral yoldan dışa akışı artırarak da etki gösterir. Brimonidin, %0.15'lik günde 3 kez ya da %0.2'lik günde 2 kez; aproklonidin %0.5, %1 olarak günde 2-3 kez glokom tedavisinde lokal olarak kullanılmaktadır. Bebeklerde, 2 yaş altı çocuklarda ve monoamin oksidaz inhibitörü ilaç kullananlarda kontrendikedir. Ağız kuruluğu, göz kapağı yükselmesi, lokal kontakt dermatit, sistemik kan basıncı düşmesi yapabilirler (140).

3. Kolinomimetikler

Siliyer kastaki muskarinik reseptörler üzerinden miyozis oluşturarak AH'nin dışa akışını artırır. Direkt etkili olarak pilokarpin %0.5-4 günde 3-4 defa glokom tedavisinde lokal olarak kullanılabilir. Katarakt, üveit ve neovasküler glokom hastalarında kontrendikedir. Oküler yan etki olarak miyozis, siliyer spazm, görme kaybı, katarakt meydana gelebilir. İntestinal kramp ve bronkospazm olası sistemik yan etkileridir (140).

4. Karbonik anhidraz inhibitörleri

AH yapımını azaltarak etki gösteren ve İOB düşüren güçlü ajanlardır. Topikal olarak brinzolamid %1 ve dorzolamid %2 olarak günde 2 kez lokal olarak kullanılır. Yanma, korneal ödem, geçici miyopi yapabilirler. Sistemik olarak ise asetozolamid (1000 mg/gün), metazolamid (50-100 mg/gün) glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Böbrek, karaciğer rahatsızlıklarında ve hiperkloremik asidozda kontrendikedir. Tinnitus, iştah kaybı, depresyon, böbrek taşı oluşumu, metabolik asidoz, ağızda metalik tat gibi yan etkiler oluşturabilirler (140).

5. Prostaglandin analogları

Uveaskleral yoldan AH'nin dışa akımını artırarak İOB'yi düşürürler. Bimatoprost, trabeküler yoldan da dışa akımı artırarak İOB'yi düşürür. Bimatoprost (%0.01 veya %0.03), latanoprost (%0.005), travoprost (%0.004) ve tafluprost (%0.0015) glokom tedavisinde lokal olarak kullanılmaktadır. Maküler ödem ve herpetik keratit hikayesi olanlarda kontrendikedir. Konjonktival hiperemi, reversible perioküler deri pigmentasyonu, kirpik değişimi ve irreversible artmış iris pigmentasyonu yan etki olarak görülebilir (140).

6. Hiperosmolar ajanlar

Hiperosmotikler, yükselmiş İOB'yi akut olarak kontrol etmeyi sağlayan çok güçlü ajanlardır. Hiperosmotikler kan hacmini artırdığı için hasta, kalp ve böbrek hastalıkları bakımından değerlendirilmelidir. Diyabet hastalarında da kan glukoz seviyesine dikkat edilmelidir. Oral yolla gliserol (1-1.5 g/kg) ve i.v. yolla mannitol (1-1.5 g/kg) hiperosmotik ajan olarak glokom tedavisinde kullanılmaktadır (140).

2.2.5.2.2 Kombine ilaç tedavisi

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların değişik etki mekanizmaları mevcuttur. Bu mekanizmaların iyi bilinmesi ve ilaç kombinasyonlarında birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip grupların seçilmesi ile maksimum İOB düşüşü sağlanabilmektedir (142).

Taşiflaksi geliştiği şüphe edilen durumlarda ilaç kombinasyonuna değil başka bir monoterapiye geçilmelidir. Kombine ilaç tedavisi ancak tekli ilaç tedavisinde kullanılan ilaçların hiçbirisi ile hedef İOB'ye ulaşamazsa tercih edilmelidir. İdeal bir ilaç kombinasyonunda, yeni ilaç eklendiği zaman en az %15'lik ilave bir düşüş hedeflenmektedir (142).

Kombine tedavide farklı reseptörler üzerinden etki gösteren ya da farklı etki mekanizması olan ilaçlar tercih edilmelidir. Uygun özellikteki ilaçlar kombine edildiğinde de, hiçbir zaman tam bir additif etki elde edilemeyeceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca ilaçların yan etkilerinin de monoterapiden daha fazla olabileceği de bilinmelidir.

İki ilaç kombinasyonu ile hedef İOB'ye ulaşılamayan hastalarda, bu kombinasyondaki ilaçlar teker teker değiştirilmeli ve ilaç sayısının arttırılmasından kaçınılmalıdır. Kombine tedavi, hasta uyumu açısından en fazla 3 ilaç içermeli ve varsa fiks kombine preparatlar tercih edilmelidir (142).

Glokom tedavisindeki fiks kombinasyonlar (140):

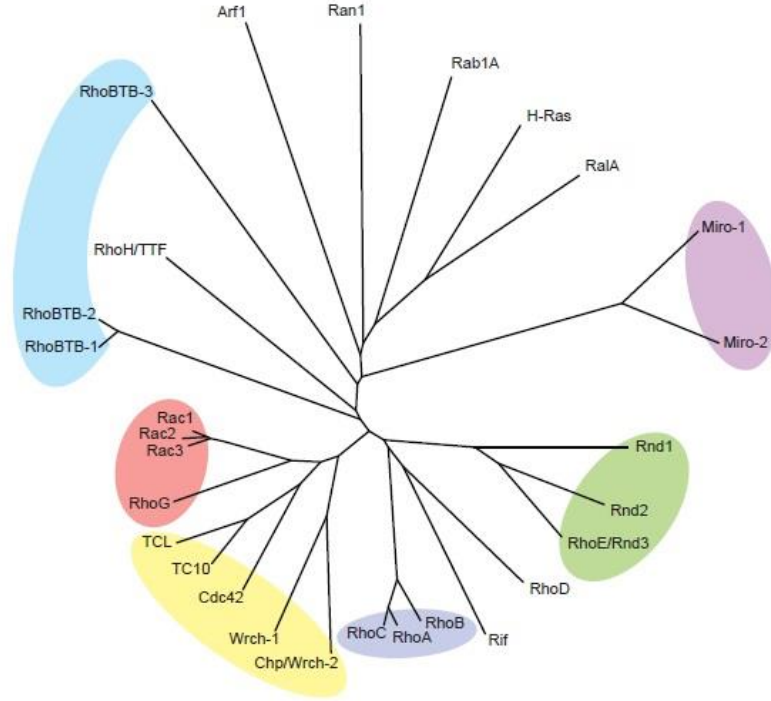
- Bimatoprost (%0.03)–Timolol (%0.5)
- Brimonidin (%0.2)–Timolol (%0.5)
- Brinzolamid (%1)–Timolol (%0.5)
- Dorzolamid (%2)–Timolol (%0.5)
- Latanoprost (%0.005)–Timolol (%0.5)
- Pilokarpin (%2)–Timolol (%0.5)
- Pilokarpin (%2)–Metipranolol (%0.1)
- Pilokarpin (%2)–Karteolol (%2)
- Travoprost (%0.004)–Timolol (%0.5)

2.3 Rho/Rho kinaz sinyal ileti yolağı

2.3.1 Rho proteinleri

Biyolojik fonksiyonları, yapısal özellikleri ve pimer amino asit diziliş benzerliği temel olarak alındığında Rho GTPaz'lar 8 alt familyaya ayrılır (143) (Şekil 9).

1. RhoA-ilişkili proteinler (*RhoA, RhoB, RhoC*)
2. Rac1 ilişkili
3. Cdc42 ilişkili
4. Rnd ilişkili
5. RhoBTB
6. Rif (RhoD içerir)
7. RhoH
8. RhoU



Şekil 9. Rho ailesi GTPazlar'ın ve diğer Ras-süperfamilya GTPaz'ların genetik ağacı (144)

Rho proteinleri, monomerik GTP'azların Ras süperfamilyasının Rho altfamilyası üyeleridir. Rho geni ilk olarak 1985'de bir deniz salyangozu olan *Aplysia*'dan bir Ras homoloğu olarak klonlanmıştır (145). RhoA, RhoB ve RhoC benzer amino asit dizilişi gösterirler ve bu Rho proteinleri aynı hüresel fonksiyonlara sahiptirler (146, 147). RhoC'nin Rho proteinleri majör efektörü ROCK'a RhoA'dan daha etkili bir şekilde bağladığı bildirilmiştir (148). Rho'nun açıklanan birçok fonksiyonu RhoA ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. RhoA, vücutta en fazla bulunan ve en çok çalışılan bir Rho proteini alt tipidir (149).

RhoA, RhoB, RhoC proteinlerin, post translasyonunda korunan C-terminal sistein kısmı prenilasyon ile modifiye edilir (150). Bu modifikasyon, hücre büyümesi, transformasyonu ve sitoskeleton organizasyonu için gereklidir (151). Rho poteinleri arasında prenil grupları arasında farklılık vardır. Bu farklılık onların lokalizasyonunu yansıtmaktadır. RhoB temel olarak geç endozom ve lizozomlarda; RhoA, RhoC ise çoğunlukla sitoplazmada veya plazma membranında bulunur (152).

RhoA, aktin sitoskeleton yapının stres lifleri aktivitesinden sorumludur (147). RhoA, regülatör miyozin hafif zincirin fosforilasyonu ile aktomiyozin kontraktiletiyi stimüle

eder (153). RhoA, Dia proteinleri olarak bilinen '*diaphanous-related*' formin proteinlerinin aktivasyonu yoluyla aktin polimerizasyonunu direkt olarak stimüle eder. Dia proteinleri, Rho ile indüklenen stres lifleri formasyonuna aracılık için ROCK enzimleriyle beraber hareket eder (154). G_{12/13} proteininin aktivasyonunun Rho/ROCK sinyal yolağını aktive ettiği de bilinmektedir (155, 156).

RhoB proteini stabil olmayan moleküldür ve hücre siklusunun G1 ve S fazında büyüme faktörleri tarafından upregüle edilir ve bu da RhoB'nin hücre proliferasyonunda rol oynadığını göstermektedir (157, 158). RhoA ve RhoC'nin aksine RhoB, büyüme inhibitörü etki gösterir (159, 160). RhoB ekspresyonunun tümörlerde down regüle olduğu rapor edilmiştir (161).

RhoA'ya %85 oranında yapı olarak benzeyen RhoB, oksidatif strese cevap veren hücrelerde ve yüksek oranda akciğerlerde eksprese edilir (162). RhoB, hipoksik ve genotoksik stres ile aktive edilir (163-165). RhoB, hipoksiyle indüklenen faktör-1 α ve nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonunda rol oynar (163, 166).

RhoB, EGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri ve DNA hasarı veren ilaçlar, UV ve reaktif oksijen türleri (ROS) ile ekspresyonu indüklenen Rho GTPaz'dır (157, 164, 167). RhoB, sitokin reseptörlerinin ve büyüme faktörlerinin degradasyonunu regüle eder (168-173).

RhoB, stres ile indüklenen apoptoz ve antineoplastik aktivitede kritik bir role sahiptir. RhoB delesyonu, stresle stimüle edilen embriyonik fibroblastların cevabını tehlikeye sokar. RhoB'nin stres cevabı prenilasyon durumuna bağlıdır (174). Bu, RhoB'nin hücre yaşamında negatif bir moderatör olarak davranabileceğini düşündürmektedir (175). RhoB'nin genetik delesyonu farelerde gelişimi etkilememiştir; fakat geç başlayan retinal vaskülarizasyona yol açtığı bildirilmiştir (176).

Rho GTPaz'lar pro-inflamatuvar sitokinler tarafından ortaya çıkarılan inflamatuvar yanıtı kontrol eden önemli bir sinyal bileşenleridir (177). Pro-inflamatuvar mediyatörleri TNF- α , IL-1 β ve bakteriyel lipopolisakkarid (LPS) RhoA ekspresyonunu değiştirmezken; insan endotel hücrelerinde RhoB ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (178).

RhoC kanser gelişimi ile ilişkilidir (179). RhoC, malign pankreatik duktal karsinomalarda, inflamatuvar meme kanseri tümörlerinde ve metastatik melanomalarda up-regüle olur (180-182). Ayrıca RhoC, insan epitel hücrelerindeki anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu indükler ve bu da tümör vaskülarizasyonunu kolaylaştırır (183).

RhoD, hücre membranında lokalize olmaktadır. Ayrıca RhoD, sitoplazma boyunca vezikül benzeri yapılara da lokalize olur. RhoD'nin vezikül yapıların fonksiyonu ve formasyonunda rolü vardır ve hücre migrasyonunda negatif etkiye sahip olduğunu birçok gözlem desteklemektedir. RhoD, iki farklı aktin ilişkili hücresel işlemin regülasyonundan sorumludur. Birincisi, erken endozomların aktin bağımlı transportunu regüle etmesidir (184). İkincisi, aktin stres liflerinin ayrılmasını ve fokal adhezyonunun bozulmasını sağlayıp hücre motilitesini inhibe etmesidir (185, 186).

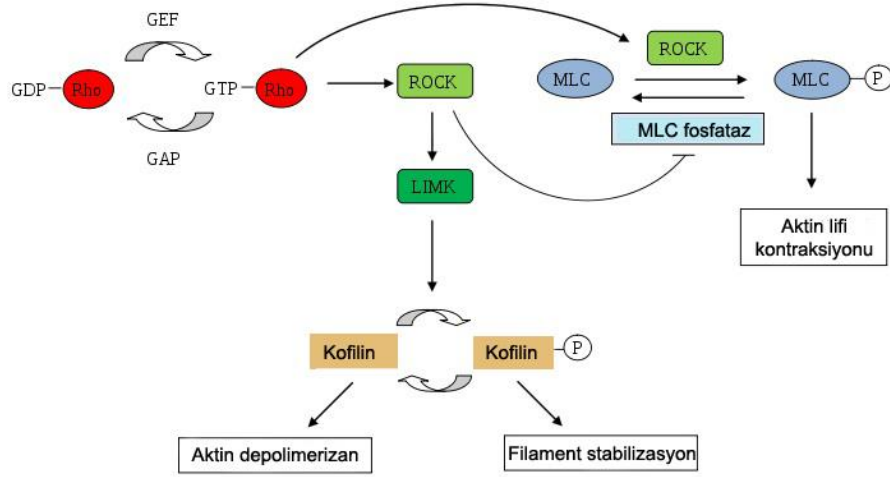
RhoE'nin endotel hücrelerinde RhoB ekspresyonunu indüklediği, RhoA'ya zıt yönde etki gösterdiği, ROCK1'e bağlanarak fosforilasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (187-189). UV radyasyon, RhoE mRNA ve protein düzeylerini artırmaktadır (190). Mide, kalın bağırsak, akciğer ve meme karsinomalarında RhoE ekspresyonun azaldığı, RhoE'nin aday bir tümör baskılayıcı protein olabileceği ve kanser gen terapisinde yeni bir hedef olabileceği bildirilmiştir (191).

2.3.2 Rho/ROCK yolağı

Rho, küçük GTPaz süper familyasının Ras ile ilişkili Rho alt familyasının bir üyesidir. (192). ROCK, bir serin/treonin kinazdır ve Rho GTPaz'ın major alt yolağı efektörlerinden biridir (147). ROCK'ın iki izomer tipi vardır: ROCK1 ve ROCK2. ROCK1 ve ROCK2'nin yapıları amino asit dizilimine göre %64 benzerdir. Bu kinazlara ait domain kısımları %83 olarak korunmuştur ve onların benzer substrat özelliğine sahip olduğu düşünülmektedir (193, 194). Her iki ROCK proteinleri birçok dokuda her zaman eksprese edilir. ROCK1; karaciğer, akciğer ve testis dahil olmak üzere nöronal olmayan dokularda yüksek seviyede bulunurken ROCK2, beyin ve kaslarda yüksek seviyelerde bulunur (193, 195). Küçük G proteinleri, GDP-bağlı inaktif ve GTP-bağlı aktif olmak üzere birbirine dönüşebilen iki forma sahiptir (149). Rho GTPaz'lar aktif GTP-bağlı ve inaktif GDP-bağlı formu arasındaki döngü ile moleküler anahtar olarak hareket ederler. GTP bağlı formunda Rho-GTPaz; spesifik alt yolak efektör proteinleri olan ROCK,

aktin polimerizasyon regülatörleri ve adaptör proteinleri ile etkileşim gösterir (147). Rho/ROCK yolağı aktin stres lifleri ve fokal adhezyonun oluşumunda ve aktomyozin sitoskeletal organizasyonun regülasyonunda, hücre adhezyonunda, hücre morfolojisinde, hücre motilitesinde, düz kas kontraksiyonunda, nöronal yapı ve sitokinezde önemli fonksiyonlara sahiptir (146, 196-207).

Rho/ROCK yolağı spesifik substratlarını fosforile ederek çeşitli hücrel fonksiyonlarda yer almaktadır. Rho/ROCK yolağının ana substratları MLC, LIM kinaz 1 (LIMK1), LIMK2 ve miyozin fosfataz hedef alt ünitesi 1 (MYPT1)'dir (208-210). MLC fosforilasyonu sadece miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) tarafından kontrol edilmez, miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) tarafından da kontrol edilir. MLC, Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı MLCK tarafından fosforile edilir ve Ca^{+2} bağımsız MLCP tarafından defosforile edilir. Bu iki enzimin aktiviteleri arasındaki denge MLC fosforilasyonunda kritik belirteçtir (211, 212). MLC'nin fosforlanması miyozin-aktin etkileşmesi ile sonuçlanır. Artan ve azalan MLC fosforilasyonu hücrenin kasılma ve gevşeme tepkilerini indükler ve aktin stres liflerin ve düz kas kasılması oluşumunu etkiler (213) (Şekil 10). ROCK inhibisyonu, MLCP aktivitesinin ve MLC defosforilasyonunun artmasıyla sonuçlanır. Bundan dolayı Rho/ROCK yolağı aktin sitoskeleton ve hücre kontraktilesinin en önemli regülatörüdür (147, 204, 214, 215). Büyüme faktörleri, sitokinez ve ekstrasellüler matriks Rho GTPaz'ı guanin nükleotid değişim faktörü (GEFs) yoluyla aktive edebilir. Daha sonra ROCK aktive olur, MLC fosforilasyonu gerçekleşir ve aktomyozin kontraktile artar. Dolayısıyla kasılma, sitoskeleton organizasyonu, adhezif etkileşimler, değiş-tokuş ve permeabilite dahil hücre proseslerini regüle etmektedir (204, 214, 216-220).



Şekil 10. Rho/ROCK yolağı mekanizması (221)

2.3.3 ROCK inhibitörleri

Günümüzde var olan selektif ROCK inhibitörleri (fasudil, Y-27632, Y-39983, Wf-536, H-1152P, AR-12286, K-115, SNJ-1656, vd.) ROCK1 ve ROCK2 izoformlarının her ikisini de inhibe ederler (222). ROCK2 selektif inhibitör KD025 (SLx-2119), serebral iskemik fare modellerinde etkili bulunmuştur (223, 224). Fasudilin metaboliti hidroksifasudil de aktiftir ve ROCK üzerinde fasudilden daha selektif inhibitör etki gösterir (222). Bu inhibitörler arasında fasudil insanlarda kullanım için onaylanan tek ROCK inhibitörüdür. ROCK inhibitörlerinden fasudil Japonya’da serebral vazospazm ve sonrasındaki iskemik hasarı önlemek için subaraknoid kanama cerrahisi geçiren hastalarda 1995 yılından bugüne yaygın olarak kullanılmaktadır (225, 226). Klinik olarak belirgin bir yan etki oluşturmadığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir (226).

2.3.4 Rho/ROCK yolağının fizyopatolojik olaylardaki rolü

ROCK enziminin damar fizyolojisi ve kardiyovasküler bozukluklar üzerinde önemli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. ROCK enzimi hücre kasılmasının majör düzenleyicisi olarak bilinmesine rağmen hücre adhezyon, migrasyon, proliferasyon, apoptoz, gen transkripsiyonu ve diferensiyasyonun kontrolünü de sağladığı gösterilmiştir. Bundan dolayı ROCK aktivasyonu, endotelial geçirgenlik ve migrasyonun artırılması aracılığı ile anjiyojenik sürecin başlatılmasında anahtar bir rolü bulunmaktadır (194, 207, 227).

Endotel kaynaklı gevşetici faktörler ve endotel kaynaklı büzücü faktörler arasında bir dengesizlik olarak tanımlanan vasküler endotel disfonksiyon, vasküler hastalıklara yol

açan ROS, anjiyotensin II, trombin, TNF- α , lizofosfatidik asit gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bu faktörler Rho/ROCK yolağı aktivasyonu ile vasküler kontraksiyonu değiştirerek, diyabet ve diğer vasküler hastalıklarda endotel hücreler ve düz kas hücrelerinde anormal fonksiyonların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta endotel bariyer disfonksiyonuna, ödem ve düz kas hücresi kontraktilite artışına ve hipertansiyona neden olurlar. Buna ek olarak, RhoA/ROCK yolağının aktivasyonu arjinazın aktivite ve ekspresyonunda artışa yol açarak endotelial NO sentaz (eNOS) fonksiyonu için gerekli bir substrat olan L-arjinini sınırlar (228). ROCK birçok mekanizma aracılığı ile endotelial hücreler tarafından üretilen NO'yu negatif yönde düzenler. RhoA/ROCK aktivasyonu eNOS ekspresyonunu azaltır (229, 230). Sonuç olarak, ROCK inhibitörleri eNOS ekspresyonunu kontrol ederler (231). RhoA/ROCK yolağı aynı zamanda trombusun şekillenmesi ve vasküler inflamasyon mekanizması ile de ilişkilidir (228). Pulmoner vaskülerde RhoA/ROCK aktivasyonunun, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda, hipoksiyle indüklenen pulmoner hipertansiyonda ve diğer pulmoner hipertansiyonlarda vasküler remodellemeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (232, 233).

Rho/ROCK sinyal yolağının kanser hücre motilitesinin düzenlenmesi ve anjiyogenik etkiye katıldığı bilinmektedir (234-236). ROCK yolağının aktivasyonu tümör hücre proliferasyonunu artırabilir, invazyonuna neden olabilir. Selektif ROCK inhibitörü Y-27632'nin kanser hücrelerinin, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (237-239).

Rho/ROCK yolağını inhibe eden fasudil, insan ve sıçan tümör modellerinde tümörün ilerlemesini azaltmaktadır (240). Bundan dolayı Rho/ROCK inhibitörlerinin yeni antikanser tedavi rejimlerine girebileceği kaydedilmektedir (241, 242).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenik ve mitojenik bir faktördür ve VEGF ekspresyonunun vasküler endotelial hücrelerde Rho/ROCK aracılığıyla düzenlendiği bilinmektedir (243). Ayrıca, VEGF'nin endotel hiperpermeabilitesi oluşturmaya Rho/ROCK sinyal yolağı aracılık eder (244).

ROS'un direkt olarak Rho/ROCK sinyal yolağı üzerinden etki ettiği de gösterilmiştir (245). Arterlerde Rho/ROCK yolağı ROS tarafından aktive edilir (246). ROCK'un

vasküler inflamasyon, yeniden yapılanmasına (remodeling) ve endotel disfonksiyonuna katıldığı bilinmektedir (228). Rho/ROCK yolağı, sıkı ve yapışma (adherens) bağlantıları etkileyerek endotel hücre permeabilitesine aracılık edebilir (247). ROCK inhibitörünün özofagial hasarı azaltarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (248).

2.3.5 Rho/ROCK yolağının glokomla ilişkisi

In vitro ve *in vivo* çalışmalar Rho ve ROCK'ın AH akış yolundaki hücrelerde eksprese edildiğini göstermiştir (9, 10, 206, 249, 250). İmmunoblot analizler ile RhoA ve ROCK'ların insan trabeküler ağ hücrelerinde, Schlemm kanalı hücrelerinde ve sıgır siliyer kasında mevcut olduğu gösterilmiştir (9, 249, 250). Goldhagen ve arkadaşları immunohistokimyasal analiz yaparak AH akış yolağında RhoA, ROCK1 ve ROCK2'yi tespit etmişlerdir ve glokomatöz gözlerin optik sinir başında RhoA'nın anlamlı bir şekilde yükseldiğini gözlemlemişlerdir (11).

Rho/ROCK yolağının aktivasyonu trabeküler ağın kasılması ile sonuçlanır. Bu yolağın inhibe edilmesi trabeküler ağın gevşemesine neden olur ve AH akışını artırır (9, 250). ROCK inhibitörleri olan fasudilin, Y-27632, Y-39983, H-1152'in hayvanlarda AH'nin dışa akışını kolaylaştırıp İOB'yi düşürdüğü gösterilmiştir (9, 251-254). Yeni ROCK inhibitörü AMA0076'nin tavşanlarda minimal hiperemi ile oküler hipotansif etkisi de gösterilmiştir (255). Ayrıca AR-12286 ve K-115 ROCK inhibitörlerinin glokom hastalarındaki Faz 2 çalışmaları tamamlanmıştır (256, 257).

Rho/ROCK yolağı, trabeküler yolaktaki ESM komponentlerin sentez modülasyonunda önemli bir role sahiptir. İnsan trabeküler hücrelerinde temel olarak eksprese edilen RhoA (RhoAV14)'nin aktive edilmesiyle fibronektin, laminin, tenaskin ve alfa-düz kas aktin komponentlerinin arttığı kanıtlanmıştır (258). Fizyolojik agonist lizofosfatidik asit ve TGF- β 2 ile indüklenen Rho/ROCK yolağı ve miyozin hafif zincir kinaz fosforilasyonu sonucunda ESM komponentlerin sentezi artmıştır. Bunun sonucunda AH'nin dışa akışında direncin arttığı rapor edilmiştir (259-261).

Schlemm kanalı endotel hücreleri permeabilitesi AH akış regülasyonunda önemli bir role sahiptir (262, 263). ROCK inhibitörü Y-27632, Rho/ROCK bağımlı filament aktin reorganizasyonuna ve sıkı kavşak ilişkili proteinlerin yıkımına neden olup, Schlemm

kanalı endotel hücrelerinde permeabilite artışı ile AH dışı akışını sağlamaktadır (250, 263).

Rho/ROCK yolağı İOB modülasyonunda önemli bir role sahiptir. Domuz gözlerinin organ kültürlü anterior segmentlerinde RhoAV14 ekspresyonunun AH akışını azalttığı gösterilmiştir (264). Y-39983 ROCK inhibitörünün oftalmik solüsyonu SNJ-1656 ile yapılan faz 1 klinik çalışmasında SNJ-1656'nın intraoküler basıncı düşürdüğü ve güvenli olduğu gözlenmiştir (251). Y-39983'ün tavşanlarda yapılan çalışmada optik sinir başında kan akımını anlamlı bir şekilde artırdığı da bildirilmiştir (265).

ROCK inhibitörleri, yara iyileşmesi ve skar formasyonunda rolü olan hücre migrasyonu, invazyonu ve sitokinezi inhibe edebilir (266, 267). Bu nedenle Rho/ROCK yolu filtrasyon kanalı yara iyileşmesinde kritik fonksiyonlara sahiptir. ROCK inhibitörlerinin (fasudil, Y-27632, HA-1152) potent anti-skar ajan olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (268). Bu nedenle ROCK inhibitörlerinin trabekülektomi gibi glokom filtrasyon cerrahisi sonrası anti-skar ajan olabilecek potansiyelleri vardır (269).

Normal insan optik sinir başında RhoA, ROCK1 ve ROCK2 eksprese edilmektedir (10). Kültür glokomatöz optik sinir başı astrositlerinde Rho GTPaz'ların ve ESM proteinlerin ekspresyonunun upregüle edildiği gösterilmiştir (270). RhoA ekspresyonunun insan glokom gözlerinin optik sinir başında anlamlı bir şekilde arttığı ve glokomdaki optik sinir hasarının patofizyolojisinde Rho/ROCK yolağının sorumlu olabileceği bildirilmiştir (11).

In vitro olarak ROCK inhibitörlerin (Y-27632, Y-39983) izole tavşan siliyer arterlerinde gevşeme sağladığı bildirilmiştir (271). *In vivo* çalışmada ise ROCK inhibitörlerin (Y-27632, Y-39983 ve fasudil) topikal uygulamasında optik sinir başı kan akımının arttığı kanıtlanmıştır (271-273). ROCK inhibitörleri, optik sinir başı kan akış hızını artırabilir ve Rho/ROCK yolağının glokom optik nöropati tedavisi için umut verici bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (269).

Yetişkin retina tabakasındaki RhoA/ROCK inhibisyonunun koruyucu etkilerini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. *In vivo* glokom sıçan modelinde, ROCK inhibitörü

fasudilin intraperitoneal enjeksiyonunun nöronal kayıba karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (274). Rho/ROCK yolağının inaktivasyonu da retinal iskemi/reperfüzyon hasarı olan nöronal hücrelerin korunmasına katkıda bulunur. Retinal iskemi/reperfüzyon hasarı, iç retina tabakaları nöronal hücrelerin kaybına yol açmaktadır (275, 276). ROCK inhibitörleri, kaspaz-3 ve iNOS ekspresyonunu azaltarak, retinal hücrelerinin iskemi/reperfüzyon kaynaklı apoptozunu zayıflatır (277). ROCK inhibitörü H-1152P'in özellikle RGH'lerde nöroprotektif etkisi bulunmuştur (278).

Rho ve ROCK inhibisyonun RGH akson rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir (279, 280). ROCK inhibitörü Y-39983'ün rejenerasyon etkisinin Y-27632 ve fasudil'den daha güçlü olduğu bildirilmiştir (280, 281). Yapılan bir çalışmada, eritropoetin'in *in vivo* optik sinir hasarı sonrası aksonal rejenerasyonu RhoA/ROCK yolağını inhibe ederek artırdığı bulunmuştur (282).

PAAG'da ailesel geçiş söz konusudur (41). PAAG gelişimine birçok duyarlı gen katkıda bulunmaktadır ve bu genler arasında miyosilin (MYOC) ve optinörin (OPTN) en bilinenleridir (12). Genetik bir yatkınlık olduğundan ve AH akışında Rho/ROCK yolağının etkisi gösterildiğinden Rho proteinleri gen polimorfizm çalışması yapılmıştır.

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta ve kontrol grubu

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, PAAG tanısı konmuş olan 179 hasta ve PAAG olmayan 182 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından benzerdir. Kontrol ve hasta grubunun İOB ortalaması sırasıyla 13.5 ± 3.4 mmHg ve 28.7 ± 6.6 mmHg olarak ölçülmüştür. İlaçsız her bir gözde İOB'nin 22 mmHg'dan fazla olması, cup-to-disc (c/d) oranının her bir göz için 0.7'den büyük olması, görme alanı defektinin olması, açık ön kamara açısı olması glokom kriterleri olarak alınmıştır. Kontrol grubu kriterleri ise gözde İOB'nin 22 mmHg'dan düşük olması, normal optik diske sahip olması, cup-to-disc (c/d) oranının her bir göz için 0.3'ten az olması, ailesinde glokom hikayesi olmaması olarak belirlenmiştir. Çalışılan popülasyonun klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2013/259 no'lu kararı ile Etik kurul onayı alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan imzalanmış bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri

	Kontrol (n=182)	Hasta (PAAG) (n=179)	P değeri
Yaş ^a	51.5±11.3	51.8±8.4	0.7751
Cinsiyet			
Erkek (n, %)	87 (47.8)	90 (50.3)	
Kadın (n, %)	95 (52.2)	89 (49.7)	0.7148
İOB (mmHg) ^a	13.5±3.4	28.7 ± 6.6	<0.0001

^averiler ortalama±standart sapma; PAAG, primer açık açılı glokom; İOB, intraoküler basınç.

3.2 Periferik kandan DNA izolasyonu

İlk günde EDTA'lı tüpe alınmış olan kanlar oda sıcaklığına getirildikten sonra hacimleri kadar distile su eklendi. İyice altüst edildikten sonra 4000 rpm'de 20 dk santrifüj edildi

ve süpernatant kısım atıldı. Bu işlem üç 3 kez tekrar edildi. Üçüncü santrifüjden sonra atılan sıvı kısmın yerine her bir tüpe 3 ml üreli parçalama çözültisi eklendi ve pelletin iyice çözünmesi sağlandı. Ardından 400 µL %20'lik SDS ve 100 µl 10 mg/ml proteinaz K eklenerek 37°C'de 1 gece için inkübasyona bırakıldı (283).

İkinci günde inkübasyondan çıkarılan örneklere 2 ml 5M NaCl eklendi ve 10-15 dakika altüst edildi. Ardından, üzerlerine 8 ml CHCl₃ (kloroform) konularak 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda oluşan 3 kısımdan süpernatant kısım temiz bir tüpe alınarak üzerine hacmi kadar soğuk %96'lık etil alkol eklendi. Alkol ilavesi ile çöken DNA'lar pipet ucu ile 1,5 ml'lik santrifüj tüpüne alınarak üzerlerine 1 ml %70'lik etil alkol eklendi. Tüpler 13000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek DNA'ların çökmesi sağlandı. Bu işlem 3 kez tekrar edildi. Son santrifüj işleminden sonra, alkol dikkatli bir şekilde döküldü. Tüplerin dibine yapışması sağlanan DNA'lar vakumlu kurutucuda yarım saat bekletildi ve üzerlerine gerekli miktarda deiyonize steril su eklendi. Bir gün +4°C'de bekletilerek çözünen DNA'lar -20°C'de saklanmak üzere derin dondurucuya kaldırıldı (283).

3.3 Real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışması

Nano teknoloji temelli yüksek kapasiteli Real-time PCR ile mutasyon analizi BioMark™ HD Sistem (Fluidigm, South San Francisco, CA, Amerika) ile yapıldı. tek nükleotid polimorfizmi (*single nucleotide polymorphism*, SNP) analizi için izole edilen DNA'lar pre-amplifiye edildi.

RhoA, *RhoB*, *RhoC*, *RhoD*, *RhoE* genleri ilişkili polimorfizmler için PreAmp primerleri kullanılarak gerekli PCR koşulları uygulandı.

Pre-amplifiye karışım:

Qiagen multiplex PCR karışım	5 µl
Primer pool	1 µl
DNaz RNaz içermeyen su	1.5 µl

Pre-amplifikasyon karışımı hazırlandı, plağa pipetlendi üzerlerine DNA eklenerek uygun PCR koşulları AB Applied Biosystems 96 kuyucuklu Thermal Cycler cihazı kullanılarak uygulandı.

PreAmp termal program

15 dk	95°C	
15 sn	95°C	} 14 döngü
4 dk	60°C	
∞	4°C	

3.4 Real-time PCR

Örnek ve primerler için iki farklı karışım hazırlandı.

Örnek ve PCR Karışımı:

KASP 2X reagent karışım	496.80 µl
GT sample loading reagent	49.68 µl
DNaz RNaz içermeyen su	31.92 µl

Hazırlanan karışıma 1:100 oranında dilüe edilmiş pre-amplifiye DNA'lar eklendi ve çipe pipetle yüklendi.

Primer karışımı:

2X assay loading reagent	575.00 µl
MgCl ₂ (50 mM)	92.00 µl
DNaz RNaz içermeyen su	322.00 µl

Hazırlanan karışım yeni bir plağa pipetle eklendi ve Rho geni mutasyon primer plağından primerler alınarak karışıma ilave edildikten sonra çipe yüklendi. Primer ve örneklerin çipte bulunan kuyucuklara giderek karışması ve RT-PCR'a hazır hale getirilmesi için çip, Fluidigm IFC Controller HX cihazına yerleştirildi. IFC Controller HX cihazında işlem bittikten sonra çip BioMark™ HD Sistemi'ne yerleştirildi ve uygun PCR koşulları uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. PCR tepkime koşulları

Basamak	Sıcaklık	Süre
İlk denatürasyon	70°C	30 dk
	25°C	10 dk
Denatürasyon	94 C	15 dk
20 döngü	94°C	10 sn
	57°C	10 sn
	94°C	10 sn
18 döngü	94°C	10 sn
	57°C	20 sn
	72 °C	40 sn

3.5 İstatistiksel analiz

Hasta-kontrol grubunun istatistiksel analizleri için *GraphPad Instat* (sürüm 3.05, 2000, GraphPad Software Inc. San Diego, CA, ABD) yazılımı kullanılmış, veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Genotip ve allel frekansları ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirilmiş, SHEsis programı kullanılarak haplotip analizi yapılmıştır (284). Odds oranı (Odds ratio; OR), %95 güvenlik aralığı (confidence interval; CI) ve P değeri hesaplanmıştır. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

RhoA geni rs6784820 polimorfizmi çalışmasında AA genotip frekansı glokom hastalarında %40.8, kontrol grubunda %34.1; AG genotip frekansı glokom hastalarında %41.9, kontrol grubunda %51.1; GG genotip frekansı glokom hastalarında %17.3, kontrol grubunda ise %14.8 olarak bulunmuştur. rs6784820 polimorfizmi için genotip ve allel frekansları bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. *RhoA* geni rs6784820 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=179) n (%)	P	OR (95% CI)
AA	62 (34.1)	73 (40.8)		
AG	93 (51.1)	75 (41.9)	0.1293	0.685 (0.435-1.080)
GG	27 (14.8)	31 (17.3)	0.9363	0.975 (0.526-1.808)
A	217 (59.6)	221 (61.7)		
G	147 (40.4)	137 (38.3)	0.6129	0.915 (0.679-1.234)

OR: Odds oranı, CI: güvenlik aralığı

RhoA geni rs974495 polimorfizmi çalışmasında CC genotip frekansı glokom hastalarında %53.9, kontrol grubunda %52.2; CT genotip frekansı glokom hastalarında %34.8, kontrol grubunda %45.6 (P=0.2097); TT genotip frekansı glokom hastalarında %11.2, kontrol grubunda %2.2 olarak bulunmuştur. TT genotipi ile PAAG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (P=0.0021) (Tablo 4). rs974495 polimorfizmi için allel frekansları bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. *RhoA* geni rs974495 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=178) n (%)	P	OR (95% CI)
CC	95 (52.2)	96 (53.9)		
CT	83 (45.6)	62 (34.8)	0.2097	0.739 (0.479-1.141)
TT	4 (2.2)	20 (11.2)	0.0021	4.948 (1.630-15.023)
C	273 (75.0)	254 (71.3)		
T	91 (25.0)	102 (28.7)	0.3069	1.205 (0.866-1.676)

RhoB geni rs62121967 polimorfizmi çalışmasında CC genotip frekansı glokom hastalarında %98.2, kontrol grubunda %99.4; CT genotip frekansı glokom hastalarında %1.8 ve kontrol grubunda %0.6 olarak bulunmuştur. TT genotipine rastlanmamıştır. Bu polimorfizm için genotip ve allel frekansları bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. *RhoB* geni rs62121967 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=178) n (%)	Glokom (n=171) n (%)	P	OR (95% CI)
CC	177 (99.4)	168 (98.2)		
CT	1 (0.6)	3 (1.8)	0.3630	3.161 (0.325-30.703)
TT	0 (0.0)	0 (0.0)		
C	355 (99.7)	339 (99.1)		
T	1 (0.3)	3 (0.9)	0.3642	3.142 (0.325-30.367)

RhoB geni rs11541350 (Val38Phe) polimorfizm çalışmasında CC genotip frekansı glokom hastalarında %99.4, kontrol grubunda %100 olarak bulunmuştur. CA genotipi sadece 1 hastada görülmüştür ve AA genotipi tespit edilememiştir. Bu polimorfizm için istatistiksel analiz yapılamamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. *RhoB* geni rs11541350 (Val38Phe) polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=179) n (%)	<i>P</i>	OR (95% CI)
CC	182 (100.0)	178 (99.4)		
CA	0 (0.0)	1 (0.6)		
AA	0 (0.0)	0 (0.0)		
C	364 (100.0)	357 (99.7)		
A	0 (0.0)	1 (0.3)		

RhoC geni rs11102522 polimorfizmi çalışmasında AA genotipinin frekansı glokom hastalarında %63.5, kontrol grubunda %65.4; AG genotipi frekansı glokom hastalarında %30.9, kontrol grubunda %31.3; GG genotip frekansı glokom hastalarında %5.6, kontrol grubunda %3.3 olarak bulunmuştur. Bu polimorfizm için genotip ve allel frekansları bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. *RhoC* geni rs11102522 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=178) n (%)	<i>P</i>	OR (95% CI)
AA	119 (65.4)	113 (63.5)		
AG	57 (31.3)	55 (30.9)	0.9445	1.016 (0.647-1.596)
GG	6 (3.3)	10 (5.6)	0.3131	1.755 (0.618-4.989)
A	295 (81.0)	281 (78.9)		
G	69 (19.0)	75 (21.1)	0.5386	1.141 (0.792-1.645)

RhoD geni rs61891303 polimorfizmi çalışmasında GG genotip frekansı glokom hastalarında %95, kontrol grubunda %97.8; GA genotip frekansı glokom hastalarında %5, kontrol grubunda %2.2 olarak bulunmuştur. AA genotipine rastlanmamıştır. Bu polimorfizm için genotip ve allel frekansları bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. *RhoD* geni rs61891303 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=179) n (%)	P	OR (95% CI)
GG	178 (97.8)	170 (95.0)		
GA	4 (2.2)	9 (5.0)	0.1687	2.356 (0.712-7.796)
AA	0 (0.0)	0 (0.0)		
G	360 (98.9)	349 (97.5)		
A	4 (1.1)	9 (2.5)	0.1724	2.321 (0.708-7.608)

RhoD geni rs2282502 (Asp88Glu) polimorfizm çalışmasında GG genotip frekansı glokom hastalarında %42.1, kontrol grubunda %38.5; GA genotip frekansı glokom ve kontrol grubunda %46.1; AA genotip frekansı glokom hastalarında %11.8, kontrol grubunda %15.4 olarak saptandı. Bu polimorfizm için genotip ve allel frekansları bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. *RhoD* geni rs2282502 (Asp88Glu) polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=178) n (%)	P	OR (95% CI)
GG	70 (38.5)	75 (42.1)		
GA	84 (46.1)	82 (46.1)	0.7675	0.911 (0.583-1.423)
AA	28 (15.4)	21 (11.8)	0.3639	0.700 (0.364-1.345)
G	224 (61.5)	232 (65.2)		
A	140 (38.5)	124 (34.8)	0.3507	0.855 (0.631-1.159)

RND3 (RhoE) geni rs112924194 polimorfizmi çalışmasında AA genotip frekansı glokom hastalarında %99.4, kontrol grubunda %100 olarak bulunmuştur. AG genotipi sadece 1 hastada rastlanmıştır. GG genotipi bulunmamıştır. Bu polimorfizm için istatistiksel analiz yapılamamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. *RND3 (RhoE)* geni rs112924194 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı

Genotipler/ Alleller	Kontrol (n=182) n (%)	Glokom (n=179) n (%)	P	OR (95% CI)
AA	182 (100.0)	178 (99.4)		
AG	0 (0.0)	1 (0.6)		
GG	0 (0.0)	0 (0.0)		
A	364 (100.0)	357 (99.7)		
G	0 (0.0)	1 (0.3)		

RhoA geni rs6784820 ve rs974495 polimorfizmlerine dayalı 3 haplotip (AC, AT ve GC) için analiz yapıldı. AC, AT ve GC haplotip frekansları ile PAAG arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ve P değerleri sırasıyla 0.9004, 0.3468, 0.4657 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. PAAG hastalar ve kontrollerde *RhoA* gen polimorfizminin haplotip dağılımı

Haplotipler		Kontrol	Hasta	P	OR (%CI)
rs6784820	rs974495	n (%)	n (%)		
A	C	126 (34.6)	121 (33.9)	0.9004	0.981 [0.720~1.334]
A	T	91 (25.0)	99 (27.9)	0.3468	1.173 [0.841~1.634]
G	C	147 (40.4)	133 (37.4)	0.4657	0.894 [0.662~1.207]

5 TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu araştırma, Rho proteinleri (*RhoA*, *RhoB*, *RhoC*, *RhoD* ve *RhoE*) gen poliformizmleri ile PAAG gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bu olgu-kontrol çalışmasında *RhoA* geni rs974495 polimorfizminin PAAG ile anlamlı ilişkili olduğu ve PAAG gelişiminde bir risk faktörü olabileceği gösterildi. *RhoA* geni rs974495 polimorfizmi TT genotipinin PAAG gelişim riskini artırabileceği ortaya konuldu. Fakat *RhoA* geni için yapılan haplotip analizinde anlamlılık bulunamadı.

Rho proteinlerinin glokomdaki rolünü araştıran araştırma sayısı çok kısıtlıdır. Postmortem gözlerde yapılan kontrollü çalışmada RhoA protein ekspresyonunun glokomlu hastaların optik sinir ucunda anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir ve glokom kaynaklı optik sinir hasarı patofizyolojisinde *RhoA*'nın sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (11). Optik sinir hasarından sonra RGH'lerde Rho aktivitesinin arttığı bilinmektedir (285). Sıçanlarda optik sinir aksotomi sonrası RhoA antagonisti C3'ün intraoküler enjeksiyonun aksonal rejenerasyon sağladığı ve RGH yaşam süresinin uzadığı rapor edilmiştir (286, 287). Domuz gözlerinin organ kültürü anterior segmentlerinde RhoAV14 (*RhoA*) ekspresyonunun AH akışını azalttığı gösterilmiştir (264). Bu bulgulara dayanılarak RhoA antagonistlerinin glokom tedavisinde İOB'yi düşüren ajan olarak gelecekte kullanılabilir.

Glokomun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır ve multifaktöriyel hastalık olarak düşünülmektedir. İOB artışı; büyüme faktörü yoksunluğu, glutamat reseptör upregülasyonu, glutamat salınımı, NOS-2 aktivasyonu, TNF- α upregülasyonu ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmektedir (52). *In vivo* insan ve hayvan glokom çalışmalarında, serum ve intraoküler düzeyde TNF- α seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (288, 289). TNF- α salınımı ve üretimi, artmış İOB ve iskemi sonrası kısa zamanda gerçekleşmektedir (290). Sıçanlarda intravitreal TNF- α enjeksiyonunun, aksonal dejenerasyonu indüklediği ve RGH kaybı oluşturduğu bildirilmiştir (291). TNF- α 'nın RhoA'yı aktive ettiği ve ROCK bağımlı miyozin fosforilasyonu indüklediği de bilinmektedir (292). Kültürü yapılan retinal dokularda, glutamat ile RhoA aktivitesinin, ROCK1 ve ROCK2 ekspresyonun artışı da gösterilmiştir (293). ROS'ların direkt olarak Rho/ROCK sinyal yolağını aktive ettiği bilinmektedir (245). Antioksidanlar (vitamin E, vitamin C, *Ginkgo biloba* ekstası vb.) ROS'u nötralize eder; fakat bunların glokomdaki

etkinliği henüz prospektif, randomize, uzun dönemli çalışmalarla değerlendirilmemiştir (294). Fakat *Ginkgo biloba* ekstresinin, iskemik hayvanlarda ve motor nöron kültüründe glutamat nörotoksisitesini azalttığı rapor edilmiştir (295). Bu çalışmamızda gösterilen RhoA polimorfizmi ve daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda RhoA'nın glokom patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda *RhoA* geni rs974495 polimorfizmi ile glokom arasında anlamlı ilişki saptamamıza karşın, son yapılan bir çalışmada Türk toplumunda PAAG ile ROCK1 ve ROCK2 gen polimorfizimleri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı ortaya konulmuştur (296).

ROCK; aktin sitoskeletal organizasyonu, hücre adhezif etkileşimleri ve kontraktileteyi ve ESM komponent sentezini regüle eder. Trabeküler ağ ve Schlemm kanalı hücrelerindeki bu değişiklerin AH akışına etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (297, 298). ROCK inhibitörleri, trabeküler ağ yoluyla AH akışını artırarak İOB'yi düşürmektedirler (297, 298). Ayrıca oküler kan akımını, RGH yaşam süresini ve aksonal rejenerasyonu artırdığı da gösterilmiştir (279, 299).

Günümüzde glokom hastalarında modifiye edilebilen tek değişken İOB'dir (5). Rho/ROCK yolağı inhibe edilerek AH'nin konvansiyonel yoldan dışa akışını artıran oküler hipotansif ajanların klinik faz çalışmaları devam etmektedir. Y-39983 ROCK inhibitörünün oftalmik solüsyonu SNJ-1656 ile yapılan faz 1 klinik çalışmasında SNJ-1656'nın İOB'yi düşürdüğü ve güvenli olduğu gözlenmiştir (251). AR-12286'nın %0.05, %0.1 ve %0.25 ile yapılan faz 2 çalışmalarında %0.25'lik solüsyonun İOB'yi 6.8 mmHg düşürdüğü gözlenmiştir ve K-115 ROCK inhibitörün %0.1, %0.2 ve %0.4 solüsyonlarını ile yapılan faz 2 çalışmasında %0.4'ün optimal doz olduğu ve İOB'yi iki saatin sonunda 4.5 mmHg düşürdüğü bildirilmiştir (256, 257). Son 10 yıl içerisinde ROCK inhibitörlerinin çoğunda yetersiz efikasiteden ve hiperemi gibi beklenmeyen yan etkilerinden dolayı klinik denemeleri başarısız olmuştur. Günümüzde 4 tane ROCK inhibitörünün klinik faz çalışmaları devam etmektedir (K-115, AR-13324, PG324, AMA0076) (300).

Sonuç olarak, bu çalışma glokomda Rho proteinleri gen polimorfizminin ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Sonuçlarımız Türk toplumunda PAAG ile *RhoA* geni rs974495

polimorfizmi arasında anlamlı ilişkinin bulunduğunu ortaya koymaktadır. TT genotipi ile ilgili anlamlı bir ilişki saptanmıştır. TT genotipinin bulunması glokom riskini 4.9 kat arttırdığı bulunmuştur. Bu risk genotipinin belirlenmesi PAAG patogenezi tam olarak açıklayamamakla beraber, genetik tarama testleriyle riskli genotipe sahip bireyler belirlenebilirse, bu bireylere PAAG gelişimi için risk tayini yapılabilir. Bunun sonucunda hastalar daha sık takip edilerek (İOB, iridokorneal açı ve merkezi kornea kalınlığı ölçümü) irreversibl körlüğün önüne geçilebilir. Dolayısıyla rs974495 polimorfizminin prognostik değeri olabilir.

Farklı etnik toplumlarda ve daha büyük popülasyonlarda yapılacak olan Rho proteinleri gen polimorfizmleri çalışmaları, PAAG patogenezi anlamaya yardımcı olabilir.

6 KAYNAKLAR

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262–267.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82:844–851.
3. Drance S, Anderson DR, Schulzer M; for the Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:699–708.
4. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:714–720.
5. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429–440.
6. Heijl A, Leske C, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268–1279.
7. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701–713.
8. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganisation of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:32-39.
9. Honjo M, Tanihara H, Inatani M, Kido N, Sawamura T, Yue BY, Narumiya S, Honda Y. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:137-144.

10. Rao PV, Deng P, Sasaki Y, Epstein DL. Regulation of myosin light chain phosphorylation in the trabecular meshwork: role in aqueous humor outflow facility. *Exp Eye Res.* 2005;80:197-206.
11. Goldhagen B, Proia AD, Epstein DL, Rao PV. Elevated levels of RhoA in the optic nerve head of human eyes with glaucoma. *J Glaucoma.* 2012;21:530-538.
12. Gemenetzi M, Yang Y, Lotery AJ. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. *Eye (Lond)* 2012;26:355-369.
13. Ozan H. *Ozan Anatomi*, 3. baskı. Ankara: Klinisyen Tıp Kitapevleri, 2014: s.612-618.
14. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010: p.62-63.
15. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2010: p.1138-1141.
16. Özçetin H. *Glokom Tanısı Tipleri ve Tedavisi*, 2. Baskı. Bursa: Nobel Tıp Kitabevi, 2009: s. 10-560.
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th Ed. McGraw-Hill Medical, 2012: p.95.
18. Anatomy of the eyes, <http://www.pristinevisionlaser.com/lasik-at-prestine-anatomy-and-physiology.php>, Erişim Tarihi: 14.05.2014.
19. Allingham RR, Liu Y, Rhee D. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res.* 2009;88:837–844.
20. Fan BJ, Wang DY, Lam DS, Pang CP. Gene mapping for primary open angle glaucoma. *Clin Biochem.* 2006;39:249–258.
21. Blodi FC, Denny M, Taylor F. Historical introduction: Development of our concept of glaucoma, *Basic and Clinical Science Course, Section 10 Glaucoma.* San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1999-2000: p.5-6.
22. Ritch R, Shields MB, Krupin T. St Louis (Eds.). *The Glaucoma.* St Louis: Mosby Comp; 1989: p.798-794.
23. Bourne RR, Sukudom P, Foster PJ, Tantisevi V, Jitapunkul S, Lee PS, Johnson GJ, Rojanapongpun P. Prevalence of glaucoma in Thailand: a population based survey in Rom Klao District, Bangkok. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1069-1074.
24. Quigley HA, Vitae S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:83-91.

25. Yoshida M, Okada E, Mizuki N, Kokaze A, Sekine Y, Onari K, Uchida Y, Harada N, Takashima Y. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:1151-1158.
26. Allingham RR, Karim FD, Sharon FF, Sayoko EM, Douglas JR. *Shields Textbook of Glaucoma*, 6th Ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011: p.151-153.
27. Ang GS, Eke T. Lifetime visual prognosis for patients with primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007;21:604-648.
28. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, Dugar J, Mayer JR, Wizov SS, Spaeth GL. Relationships in glaucoma patients between standard vision tests, quality of life, and ability to perform daily activities. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17:144-151.
29. Haymes SA, Leblanc RP, Nicolela MT, Chiasson LA, Chauhan BC. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1149-1155.
30. Akbari M, Akbari S, Pasquale LR. The association of primary open-angle glaucoma with mortality: a meta-analysis of observational studies. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:204-210.
31. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360:1113-1124.
32. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, De Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2010;117:1705-1712.
33. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2002;109:1047-1051.
34. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114:1965-1972.
35. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Trope GE; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1030-1036.
36. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research

- Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:532-538.
37. Samples JR, Schacknow PN (Eds). *Clinical Glaucoma Care: The Essentials*. New York: Springer; 2014: p.32-33.
 38. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, Martone JF, Royall RM, Witt KA, Ezrine S. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med.* 1991;325:1412-1417.
 39. Varma R, Wang D, Wu C, Francis BA, Nguyen BB, Chopra V, Memarzadeh F, Torres M, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:315-325.
 40. Vajaranant TS, Wu S, Torres M, Varma R. The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States: demographic and geographic changes from 2011 to 2050. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:303-314.
 41. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:69-73.
 42. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:30-37.
 43. Zegers RH, Reinders EF, de Smet MD. Primary open-angle glaucoma: the importance of family history and role of intraocular pressure. *Med J Aust.* 2008;188:312-313.
 44. Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:316-321.
 45. Sommer A, Tielsch JM, Katz J. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among the white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-1095.
 46. Harasymowycz P, Kamdeu Fansi A, Papamatheakis D. Screening for primary open-angle glaucoma in the developed world: are we there yet? *Can J Ophthalmol.* 2005;40:477-486.
 47. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, Evans SJ, Doyle JJ. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:24-30.
 48. Gupta N, Weinreb RN. New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8:38-41.

49. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:39–57.
50. Airaksinen PJ, Alanko HI. Effect of retinal nerve fibre loss on the optic nerve head configuration in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;220:193–196.
51. Quigley HA, Dunkelbarger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:453–464.
52. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57:257-266.
53. Cup to Disc Ratio, http://waverleyeyecare.typepad.com/waverley_eye_care/2012/02/cup-to-disc-ratio.html, Erişim Tarihi: 12.05.2014.
54. Glaucoma, http://www.huntereyesurgeons.com.au/glaucoma_monitoring_treatment.php, Erişim Tarihi: 12.05.2014.
55. Farkas RH, Grosskreutz CL. Apoptosis, neuroprotection and retinal ganglion cell death: An overview. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41:111–130.
56. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:774–786.
57. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:764–774.
58. Levin LA. Mechanisms of optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;78:9–15.
59. Bien A, Seidenbecher CI, Bockers TM, Sabel BA, Kreutz MR. Apoptotic versus necrotic characteristics of retinal ganglion cell death after partial optic nerve injury. *J Neurotrauma.* 1999;16:153–163.
60. Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases: Structure, activation, substrates and functions during apoptosis. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:383–424.
61. Marc BG, Declan PM, Colm JO, Thomas GC. Retinal ganglion cells: Dying to survive. *Int J Dev Biol.* 2006;50:665–674.
62. Kermer P, Klöcker N, Labes M, Bähr M. Inhibition of CPP32-like proteases rescues axotomized retinal ganglion cells from secondary cell death *in vivo*. *J Neurosci.* 1998;18:4656–4662.

63. Johnson EC, Morrison JC, Farrell S, Deppmeier L, Moore CG, McGinty MR. The effect of chronically elevated intraocular pressure on the rat optic nerve head extracellular matrix. *Exp Eye Res.* 1996;62:663–674.
64. Pena JD, Taylor AW, Ricard CS, Vidal I, Hernandez MR. Transforming growth factor beta isoforms in human optic nerve heads. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:209–218.
65. Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and wound healing. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:75–89.
66. Werb Z. ECM and cell surface proteolysis: Regulating cellular ecology. *Cell.* 1997;91:439–442.
67. Li G, Moss SE, Alexander RA, Ali RR, Fitzke FW, Cordeiro MF. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:175–182.
68. Grossmann J. Molecular mechanisms of “detachment-induced apoptosis-anoikis” Apoptosis. 2002;7:247–260.
69. Zhang X, Cheng M, Chintala SK. Kainic acid-mediated upregulation of matrix metalloproteinase-9 promotes retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2374–2383.
70. Nickells W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: The how, the witty and the maybe. *J Glaucoma.* 1996;5:345–356.
71. Elgin U. Glokomda nöron korucu tedavi. *Glo-Kat.* 2011; 6: Özel Sayı: 90-96.
72. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, Noda K, Hisatomi T, She H, Michaud N, Hafezi-Moghadam A, Miller JW, Benowitz LI. Tumor necrosis factor- α mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci.* 2006;26:12633–12641.
73. Yuan L, Neufeld AH. Tumor necrosis factor-alpha: A potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000;32:42–50.
74. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99:1499–1504.

75. Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Sommer A. A population-based evaluation of glaucoma screening: The Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol.* 1991;134:1102–1110.
76. Hendrickx KH, van den Enden A, Rasker MT, Hoyng PF. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology.* 1994;101:1165–1172.
77. Clark AF, Miggans ST, Wilson K, Browder S, McCartney MD. Cytoskeletal changes in cultured human glaucoma trabecular meshwork cells. *J Glaucoma.* 1995;4:183–188.
78. Lutjen-Drecoll E, Shimizu T, Rohrbach M, Rohen JW. Quantitative analysis of 'plaque material' in the inner- and outer wall of Schlemm's canal in normal- and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res.* 1986;42:443–455.
79. Knepper PA, Goossens W, Hvizd M, Palmberg PF. Glycosaminoglycans of the human trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;37:1360–1367.
80. Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM, Gold BG, Meshul CK, Johnson EC. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res.* 1997;64:85–96.
81. Chauhan BC, Pan J, Archibald ML, LeVatte TL, Kelly ME, Tremblay F. Effect of intraocular pressure on optic disc topography, electroretinography, and axonal loss in a chronic pressure-induced rat model of optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2969–2976.
82. Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KR, Valenta D, Baumrind LA, Pease ME. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:402–410.
83. Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 1995;61:33–44.
84. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2849–2855.
85. Agar A, Yip SS, Hill MA, Coroneo MT. Pressure related apoptosis in neuronal cell lines. *J Neurosci Res.* 2000;60:495–503.

86. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V, Liberati A. Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma: Are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol*. 1993;111:96–103.
87. Barton K, Hitchings RA. *Medical Management of Glaucoma*. Budenz DL (Ed). London: Springer Healthcare; 2013: p.79.
88. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings of the Blue Mountains Study. *Ophthalmol*. 1997;104:1714–1719.
89. Curseifen C, Wisse M, Curseifen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:102–104.
90. Gass A, Flammer J, Linder L, Romerio SC, Gasser P, Haefeli WE. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235:634–638.
91. O'Brien C, Butt Z. Blood flow velocity in the peripheral circulation of glaucoma patients. *Ophthalmologica*. 1999;213:150–153.
92. Cellini M, Possati GL, Profazio V, Sbrocca M, Caramazza N, Caramazza R. Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;224:11–13.
93. Noske W, Hensen J, Wiederholt M. Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235:551–552.
94. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Becker B, Wax MB. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1997;6:83–89.
95. Hollo G, Lakatos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. *J Glaucoma*. 1998;7:105–110.
96. Nomura H, Shimokata H, Ando F, Miyake Y, Kuzuya F. Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: A cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology*. 1999;106:2016–2022.
97. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*. 1990;4:319–325.

98. Matsuura K, Kawai Y. Effects of hypothermia and aging on postischemic reperfusion in rat eyes. *Jpn J Physiol.* 1998;48:9–15.
99. Michelson G, Langhans M J, Harazny J, Dichtl A. Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:80–85.
100. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:466–469.
101. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG. Optic nerve blood flow in glaucoma: Effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:516–522.
102. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000;107:1287–1293.
103. Golubnitschaja-Labudova O, Liu R, Decker C, Zhu P, Haeflinger IO, Flammer J. Altered gene expression in lymphocytes of patients with normal-tension glaucoma. *Curr Eye Res.* 2000;21:867–876.
104. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Liu R, Mönkemann H, Leppert D, Schild H, Haeflinger IO, Flammer J. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2004;13:66–72.
105. Neal MJ, Cunningham JR, Hutson PH, Hogg J. Effects of ischaemia on neurotransmitter release from the isolated retina. *J Neurochem.* 1994;62:1025-1033.
106. Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Am Med Assoc Arch Ophthalmol.* 1957;58:193–201.
107. Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, Hyman BT, Sabel BA, Dreyer EB. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells: Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:1618–1624.
108. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci.* 1987;7:369–379.
109. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry RC. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* 1988;451:205–212.

110. Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:131-44.
111. Li Guo, Salt TE, Maass A, Luong VY, Moss SE, Fred WF, Cordeiro MF. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:626–633.
112. Nicoletti F, Bruno V, Copani A, Casabona G, Knopfel T. Metabotropic glutamate receptors: A new target for the therapy of neurodegenerative disorders? *Trends Neurosci.* 1996;19:267–271.
113. Kim TW, Kang KB, Choung HK, Park KH, Kim DM. Elevated glutamate levels in the vitreous body of an *in vivo* model of optic nerve ischemia. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:533–536.
114. Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, Ton H, Ruiz G, Chun T, Wheeler L. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2625–2639.
115. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329:2002–2012.
116. Tsai DC, Hsu WM, Chou CK, Chen SJ, Peng CH, Chi CW, Ho LL, Liu JH, Chiou SH. Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma. *Ophthalmologica.* 2003;216:346–350.
117. Neufeld AH. Nitric oxide a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:S129–135.
118. Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000;30:178–186.
119. Yuan L, Neufeld AH. Activated microglia in the human glaucomatous optic nerve head. *J Neurosci Res.* 2001;64:523–532.
120. Siu AW, Leung MC, Ho TC, Siu FK, Ji JZ, Fai SK. Total retinal nitric oxide production is increased in intraocular pressure-elevated rats. *Exp Eye Res.* 2002;75:401–406.
121. Nathanson JA, Mckee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1774–1784.

122. Neufeld AH. Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma. *Brain Res Bull.* 2004;62:455–459.
123. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:62–69.
124. Yang J, Tezel G, Patil RV, Romno C, Wax MB. Serum autoantibody against glutathione-S-transferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1273–1276.
125. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:877–883.
126. Yildirim O, Ates NA, Ercan B, Muslu N, Unlu A, Tamer L, Atik U, Kanik A. Role of oxidative stress enzymes in open angle glaucoma. *Eye.* 2005;19:580–583.
127. Ko ML, Hu DN, Ritch R, Sharma SC. The combined effect of brain-derived neurotrophic factor and a free radical scavenger in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2967–2971.
128. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma, 3th Ed. Dogma; Savona: 2008:93-111.
129. Types of Glaucoma, <http://www.eyeconsultants.net/site/types-of-glaucoma.htm>, Erişim tarihi: 12.05.2014.
130. Allingham RR, Karim FD, Sharon FF, Sayoko EM, Douglas JR. Shields Textbook of Glaucoma, 6th Ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011: p.133.
131. Samples JR, Schacknow PN (Eds). *Clinical Glaucoma Care: The Essentials.* New York: Springer; 2014: p.215-230.
132. American Academy of Ophthalmology, *Glaucoma: Basic and Clinical Science*, Section 10, 2011: p.85-86.
133. Shetgar AC, Mulimani MB. The central corneal thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:1063-1067.
134. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open angle glaucoma in the European Glaucoma Prevention Study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:266–275.
135. Fcoph LS. Co-factorial glaucomas and risk factors. *Glaucoma.* 1990;12:9-15.

136. McGwin G Jr, McNeal S, Owsley C, Girkin C, Epstein D, Lee PP. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:822–826.
137. Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119:2074–2081.
138. Fogagnolo P, Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:947-959.
139. Lee DA. Ocular hypotensive medications for the treatment of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18:529-538.
140. Barton K, Hitchings RA. Medical Management of Glaucoma. Budenz DL (Ed). London: Springer Healthcare; 2013: p.85-96.
141. Pfeiffer N, Lamparter J, Gericke A, Grus FH, Hoffmann EM, Wahl J. Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. *Cell Tissue Res*. 2013;353:245-251.
142. Kurtulmuşoğlu Öztürk M, Önel M. Glokom tedavisinde fiks kombinasyonlar. *Glo-Kat*. 2007;2:149-156.
143. Heasman SJ, Ridley AJ. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from *in vivo* studies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:690–701.
144. Wennerberg K, Der CJ. Rho-family GTPases: it's not only Rac and Rho (and I like it). *J Cell Sci*. 2004;117:1301-1312.
145. Madaule P, Axel R. A novel ras-related gene family. *Cell*. 1985;41:31-40.
146. Nobes C, Hall A. Regulation and function of the Rho subfamily of small GTPases, *Curr Opin Genet Dev*. 1994;4:77–81.
147. Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in Cell Biology. *Nature*. 2002;420:629-635.
148. Sahai E, Marshall CJ. ROCK and Dia have opposing effects on adherens junctions downstream of Rho. *Nat Cell Biol*. 2002;4:408-415.
149. Fukata M, Kaibuchi K. Rho-family GTPases in cadherin-mediated cell-cell adhesion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:887-897.
150. Shao F, Dixon JE. YopT is a cysteine protease cleaving Rho family GTPases. *Adv Exp Med Biol*. 2003;529:79–84.
151. Allal C, Favre G, Couderc B, Salicio S, Sixou S, Hamilton AD, Sebti SM, Lajoie-Mazenc I, Pradines A. RhoA prenylation is required for promotion of cell growth

- and transformation and cytoskeleton organization but not for induction of serum response element transcription. *J Biol Chem.* 2000;275:31001–31008.
152. Adamson P, Paterson HF, Hallm A. Intracellular localization of the P21 rho proteins. *J Cell Biol.* 1992;119:617-627.
 153. Chrzanowska-Wodnicka M, Burridge K. Rho-stimulated contractility drives the formation of stress fibers and focal adhesions. *J Cell Biol.* 1996;133:1403-1415.
 154. Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, Firtel RA, Ginsberg MH, Borisy G, Parsons JT, Horwitz AR. Cell migration: integrating signals from front to back. *Science.* 2003;302:1704–1709.
 155. Bian D, Mahanivong C, Yu J, Frisch SM, Pan ZK, Ye RD, Huang S. The G(12/13)-RhoA signaling pathway contributes to efficient lysophosphatidic acid-stimulated cell migration. *Oncogene.* 2006;25:2234-2244.
 156. Worzfeld T, Wettschureck N, Offermanns S. G(12)/G(13)-mediated signalling in mammalian physiology and disease. *Trends Pharmac Sci.* 2008;29:582-589.
 157. Jahner D, Hunter T. The ras-related gene rhoB is an immediate-early gene inducible by v-Fps, epidermal growth factor, and platelet-derived growth factor in rat fibroblasts. *Mol Cell Biol.* 1991;11:3682–3690.
 158. Zalcman G, Closson V, Linares-Cruz G, Lerebours F, Honore N, Tavitian A, Olofsson B. Regulation of Ras-related RhoB protein expression during the cell cycle. *Oncogene.* 1995;10:1935-1945.
 159. Chen Z, Sun J, Pradines A, Favre G, Adnane J, Sebti S. M. Both farnesylated and geranylgeranylated RhoB inhibit malignant transformation and suppress human tumor growth in nude mice. *J Biol Chem.* 2000;275:17974-17978.
 160. Du W, Prendergast GC. Geranylgeranylated RhoB mediates suppression of human tumor cell growth by farnesyltransferase inhibitors. *Cancer Res.* 1999;59:5492-5496.
 161. Adnane J, Muro-Cacho C, Mathews L, Sebti SM, Munoz-Antonia T. Suppression of Rho B expression in invasive carcinoma from head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2225-2232.
 162. Guilluy C, Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, Guerin P, Sagan C, Pacaud P, Loirand G. Inhibition of RhoA/Rho kinase pathway is involved in the beneficial effect of sildenafil on pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol.* 2005;146:1010–1018.

163. Skuli N, Monferran S, Delmas C, Lajoie-Mazenc I, Favre G, Toulas C, Cohen-Jonathan-Moyal E. Activation of RhoB by hypoxia controls hypoxia-inducible factor-1 alpha stabilization through glycogen synthasekinase-3 in U87 glioblastoma cells. *Cancer Res.* 2006;66:482–489.
164. Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R, Nakanishi T, Rebeyka I, Thébaud B, Michelakis ED, Archer SL. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation.* 2007;115:1777–1788.
165. Tillement V, Lajoie-Mazenc I, Casanova A, Froment C, Penary M, Tovar D, Marquez R, Monsarrat B, Favre G, Pradines A. Phosphorylation of RhoB by CK1 impedes actin stress fiber organization and epidermal growth factor receptor stabilization. *Exp Cell Res.* 2008;314:2811-2821.
166. Rodriguez PL, Sahay S, Olabisi OO, Whitehead IP. ROCK I-mediated activation of NF-kappaB by RhoB. *Cell Signal.* 2007;19:2361–2369.
167. Fritz G, Kaina B, Aktories K. The ras-related small GTP-binding protein RhoB is immediate-early inducible by DNA damaging treatments. *J Biol Chem.* 1995;270:25172–25177.
168. Gampel A, Parker PJ, Mellor H. Regulation of epidermal growth factor receptor traffic by the small GTPase RhoB. *Curr Biol.* 1999;9:955–958.
169. Huang M, Duhadaway JB, Prendergast GC, Laury-Kleintop LD. RhoB regulates PDGFR-beta trafficking and signaling in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2597–2605.
170. Lajoie-Mazenc I, Tovar D, Penary M, Lortal B, Allart S, Favard C, Brihoum M, Pradines A, Favre G. MAP1A light chain-2 interacts with GTP-RhoB to control epidermal growth factor (EGF)-dependent EGF receptor signaling. *J Biol Chem.* 2008;283:4155–4164.
171. Neel NF, Lapierre LA, Goldenring JR, Richmond A. RhoB plays an essential role in CXCR2 sorting decisions. *J Cell Sci.* 2007;120:1559–1571.
172. Rondanino C, Rojas R, Ruiz WG, Wang E, Hughey RP, Dunn KW, Apodaca G. RhoB dependent modulation of postendocytic traffic in polarized Madin-Darby canine kidney cells. *Traffic.* 2007;8:932–949.

173. Sandilands E, Akbarzadeh S, Vecchione A, McEwan DG, Frame MC, Heath JK. Src kinase modulates the activation, transport and signalling dynamics of fibroblast growth factor receptors. *EMBO Rep.* 2007;8:1162–1169.
174. Allal C, Pradines A, Hamilton AD, Sebti SM, Favre G. Farnesylated RhoB prevents cell cycle arrest and actin cytoskeleton disruption caused by the geranylgeranyltransferase I inhibitor GGTI-298. *Cell Cycle.* 2002;1:430–437.
175. Prendergast GC. Farnesyltransferase inhibitors: antineoplastic mechanism and clinical prospects. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12:166-173.
176. Liu AX, Rane N, Liu JP, Prendergast GC. RhoB is dispensable for mouse development, but it modifies susceptibility to tumor formation as well as cell adhesion and growth factor signaling in transformed cells. *Mol Cell Biol.* 2001;21:6906–6912.
177. Rolfe BE, Worth NF, World CJ, Campbell JH, Campbell GR. Rho and vascular disease. *Atherosclerosis.* 2005;183:1–16.
178. Kroon J, Tol S, van Amstel S, Elias JA, Fernandez-Borja M. The Small GTPase RhoB regulates TNF α signaling in endothelial cells. *Plos One.* 2013;8:e75031.
179. Chardin P, Madaule P, Tavitian A. Coding sequence of human rho cDNAs clone 6 and clone 9. *Nucleic Acids Res.* 1988;16:2717.
180. Suwa H, Ohshio G, Imamura T, Watanabe G, Arie S, Imamura M, Narumiya S, Hiai H, Fukumoto M. Overexpression of the RhoC gene correlates with progression of ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Cancer.* 1998;77:147-152.
181. van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, Bao LW, Merajver SD. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype. *Cancer Res.* 2000;60:5832-5838.
182. Clark EA, Golub TR, Lander ES, Hynes, RO. Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC. *Nature.* 2000;406:532-535.
183. van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, Bao L, Merajver SD. RhoC GTPase overexpression modulates induction of angiogenic factors in breast cells. *Neoplasia.* 2000;2:418-425.
184. Murphy C, Saffrich R, Grummt M, Gournier H, Rybin V, Rubino M, Auvinens P, Lutcke A, Parton RG, Zerial M. Endosome dynamics regulated by a Rho protein. *Nature.* 1996;384:427-432.

185. Murphy C, Saffrich R, Olivo-Marin JC, Giner A, Ansorge W, Fotsis T, Zerial M. Dual function of RhoD in vesicular movement and cell motility, *Eur J Cell Biol.* 2001;80:391-398.
186. Tsubakimoto K, Matsumoto K, Abe H, Ishii J, Amano M, Kaibuchi K, Endo T. Small GTPase RhoD suppresses cell migration and cytokinesis. *Oncogene* 1999;18:2431-2440.
187. Gottesbühren U, Garg R, Riou P, McColl B, Brayson D, Ridley AJ. Rnd3 induces stress fibres in endothelial cells through RhoB. *Biol Open.* 2013;2:210-216.
188. Riento K, Villalonga P, Garg R, Ridley A. Function and regulation of RhoE. *Biochem Soc Trans.* 2005;33:649-651.
189. Riento K, Guasch RM, Garg R, Jin B, Ridley AJ. RhoE binds to ROCK I and inhibits downstream signaling. *Mol Cell Biol.* 2003;23:4219-4229.
190. Boswell SA, Ongusaha PP, Nghiem P, Lee SW. The protective role of a small GTPase RhoE against UVB-induced DNA damage in keratinocytes. *J Biol Chem.* 2007;282:4850-4858.
191. Zhu Y, Zhou J, Xia H, Chen X, Qiu M, Huang J, Liu S, Tang Q, Lang N, Liu Z, Liu M, Zheng Y, Bi F. The Rho GTPase RhoE is a p53-regulated candidate tumor suppressor in cancer cells. *Int J Oncol.* 2014;44:896-904.
192. Erschbamer MK, Hofstetter CP, Olson L. RhoA, RhoB, RhoC, Rac1, Cdc42, and Tc10 mRNA levels in spinal cord, sensory ganglia, and corticospinal tract neurons and long-lasting specific changes following spinal cord injury. *J Comp Neurol.* 2005;484:224–233.
193. Nakagawa O, Fujisawa K, Ishizaki T, Saito Y, Nakao K, Narumiya S. ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice. *FEBS Lett.* 1996;392:189–193.
194. Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:446–456.
195. Leung T, Chen XQ, Manser E, Lim L. The p160 RhoA-binding kinase ROK alpha is a member of a kinase family and is involved in the reorganization of the cytoskeleton. *Mol Cell Biol.* 1996;16:5313–5327.
196. Ridley AJ, Paterson HF, Johnston CL, Diekmann D, Hall A. The small GTP-binding protein rho regulates growth factor-induced membrane ruffling. *Cell.* 1992;70:401–410.

197. Ridley AJ, Hall A. Signal transduction pathways regulating Rho-mediated stress fibre formation: requirement for a tyrosine kinase. *Embo J*. 1994;13:2600–2610.
198. Takai Y, Sasaki T, Tanaka K, Nakanishi H. Rho as a regulator of the cytoskeleton. *Trends Biochem Sci*. 1995;20:227–231.
199. Paterson HF, Self AJ, Garrett MD, Just I, Aktories K, Hall A. Microinjection of recombinant p21rho induces rapid changes in cell morphology. *J Cell Biol*. 1990;111:1001–1007.
200. Hirata K, Kikuchi A, Sasaki T, Kuroda S, Kaibuchi K, Matsuura Y, Seki H, Saida K, Takai Y. Involvement of rho p21 in the GTP-enhanced calcium ion sensitivity of smooth muscle contraction. *J Biol Chem*. 1992;267:8719–8722.
201. Narumiya S. The small GTPase Rho: cellular functions and signal transduction. *J Biochem (Tokyo)*. 1996;120:215–228.
202. Kaibuchi K, Kuroda S, Amano M. Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. *Annu Rev Biochem*. 1999;68:459–486.
203. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol*. 2000;522:177–185.
204. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:32-39.
205. Nakayama M, Amano M, Katsumi A, Kaneko T, Kawabata S, Takefuji M, Kaibuchi K. Rho-kinase and myosin II activities are required for cell type and environment specific migration. *Genes Cells*. 2005;10:107–117.
206. Nakajima E, Nakajima T, Minagawa Y, Shearer TR, Azuma M. Contribution of ROCK in contraction of trabecular meshwork: proposed mechanism for regulating aqueous outflow in monkey and human eyes. *J Pharm Sci*. 2005;94:701–708.
207. Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity, *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2010;67:545–554.
208. Asano T, Ikegaki I, Satoh S, Suzuki Y, Shibuya M, Takayasu M, Hidaka H. Mechanism of action of a novel antivasospasm drug, HA1077. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241:1033–1040.

209. Asano T, Suzuki T, Tsuchiya M, Satoh S, Ikegaki I, Shibuya M, Suzuki Y, Hidaka H. Vasodilator actions of HA1077 *in vitro* and *in vivo* putatively mediated by the inhibition of protein kinase. *Br J Pharmacol.* 1989;98:1091–1100.
210. Honjo M, Inatani M, Kido N, Sawamura T, Yue BY, Honda Y, Tanihara HA. Myosin light chain kinase inhibitor, ML-9, lowers the intraocular pressure in rabbit eyes. *Exp Eye Res.* 2002;75:135–142.
211. Hartshorne DJ. Myosin phosphatase: subunits and interactions. *Acta Physiol Scand.* 1998;164:483–493.
212. Harnett KM, Biancani P. Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles. *Am J Med.* 2003;115(Suppl 3A):24S–30S.
213. Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Regulation of myosin phosphatase by rho and rho-associated kinase (rho-kinase). *Science.* 1996;273:245–248.
214. Wettschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. *J Mol Med.* 2002;80:629–638.
215. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev.* 2003;83:1325–1358.
216. Narumiya S, Ishizaki T, Watanabe N. Rho effectors and reorganization of actin cytoskeleton. *FEBS Lett.* 1997;410:68–72.
217. Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton, *Science.* 1998;279:509–514.
218. Ridley AJ. Rho GTPases and cell migration. *J Cell Sci.* 2001;114:2713–2722.
219. Jaffe AB, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005;21:247–269.
220. Spindler V, Schlegel N, Waschke J. Role of GTPases in control of microvascular permeability. *Cardiovasc Res.* 2010;87:243–253.
221. Rho-associated protein kinase, http://en.wikipedia.org/wiki/Rho-associated_protein_kinase, Erişim Tarihi: 06.05. 2014.
222. Liao JK, Seto M, Noma K. Rho kinase (ROCK) inhibitors (Review). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:17-24.
223. Boerma M, Fu Q, Wang J, Loose DS, Bartolozzi A, Ellis JL, McGonigle S, Paradise E, Sweetnam P, Fink LM, Vozenin-Brotons MC, Hauer-Jensen M. Comparative gene expression profiling in three primary human cell lines after

- treatment with a novel inhibitor of Rho kinase or atorvastatin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:709-718.
224. Lee JH, Zheng Y, von Bornstadt D, Wei Y, Balcioglu A, Daneshmand A, Yalcin N, Yu E, Herisson F, Atalay YB, Kim MH, Ahn YJ, Balkaya M, Sweetnam P, Schueller O, Poyurovsky MV, Kim HH, Lo EH, Furie KL, Ayata C. Selective ROCK2 Inhibition In Focal Cerebral Ischemia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1:2-14.
225. Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, Sugimoto Y, Takakura K. A postmarketing surveillance study of fasudil treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2007;68:126-131.
226. Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, Sugiyama H, Seto M, Takakura K. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008;48:241-247.
227. Shi J, Wei L. Rho kinase in the regulation of cell death and survival. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007;55:61-75.
228. Yao L, Romero MJ, Toque HA, Yang G, Caldwell RB, Caldwell RW. The role of RhoA/Rho kinase pathway in endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010;1:165-170.
229. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*. 1998;273:24266-24271.
230. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S, Yang Z. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol*. 2002;22:8467-8477.
231. Eto M, Barandiér C, Rathgeb L, Kozai T, Joch H, Yang Z, Lüscher TF. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase. *Circ Res*. 2001;89:583-590.
232. McMurtry IF, Bauer NR, Fagan KA, Nagaoka T, Gebb SA, Oka M. Hypoxia and Rho/Rho-kinase signaling. Lung development versus hypoxic pulmonary hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2003;543:127-137.
233. Connolly MJ, Aaronson PI. Key role of the RhoA/Rho kinase system in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:1-14.

234. Zhong WB, Liang YC, Wang CY, Chang TC, Lee WS. Lovastatin suppresses invasiveness of anaplastic thyroid cancer cells by inhibiting Rho geranylgeranylation and RhoA/ROCK signaling. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:615-629.
235. Liu S, Goldstein RH, Scepansky EM, Rosenblatt M. Inhibition of rho-associated kinase signaling prevents breast cancer metastasis to human bone. *Cancer Res*. 2009;69:8742-8751.
236. Bryan BA, Dennstedt E, Mitchell DC, Walshe TE, Noma K, Loureiro R, Saint-Geniez M, Campaigniac JP, Liao JK, D'Amore PA. RhoA/ROCK signaling is essential for multiple aspects of VEGF-mediated angiogenesis. *FASEB J*. 2010;24:3186-3195.
237. Deng L, Li G, Li R, Liu Q, He Q, Zhang J. Rho-kinase inhibitor, fasudil, suppresses glioblastoma cell line progression *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Biol Ther*. 2010;9:875-884.
238. Harvey KA, Welch Z, Sliva D, Siddiqui RA. Role of Rho kinase in sphingosine 1-phosphate-mediated endothelial and smooth muscle cell migration and differentiation. *Mol Cell Biochem*. 2010;342:7-19.
239. Isler D, Ozaslan M, Karagoz ID, Kilic IH, Karakok M, Taysi S, Guler I, Cakmak A, Demiryurek AT. Antitumoral effect of a selective Rho-kinase inhibitor Y-27632 against Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Pharmacol Rep*. 2014;66:114-120.
240. Ying H, Biroc SL, Li WW, Alicke B, Xuan JA, Pagila R, Ohashi Y, Okada T, Kamata Y, Dinter H. The Rho kinase inhibitor fasudil inhibits tumor progression in human and rat tumor models. *Mol Cancer Ther*. 2006;5:2158-2164.
241. Mardilovich K, Olson MF, Baugh M. Targeting Rho GTPase signaling for cancer therapy. *Future Oncol*. 2012;8:165-177.
242. Rath N, Olson MF. Rho-associated kinases in tumorigenesis: re-considering ROCK inhibition for cancer therapy. *EMBO Rep*. 2012;13:900-908.
243. van Nieuw Amerongen GP, Koolwijk P, Versteilen A, van Hinsbergh VW. Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in VEGF-induced endothelial cell migration and angiogenesis *in vitro*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:211-217.

244. Sun H, Breslin JW, Zhu J, Yuan SY, Wu MH. Rho and ROCK signaling in VEGF-induced microvascular endothelial hyperpermeability. *Microcirculation*. 2006;13:237-247.
245. Jin L, Ying Z, Webb RC. Activation of Rho/Rho kinase signaling pathway by reactive oxygen species in rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H1495-500.
246. Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H243-50.
247. Wojciak-Stothard B, Ridley AJ. Rho GTPases and the regulation of endothelial permeability. *Vascul Pharmacol*. 2002;39:187-199.
248. Ceylan H, Yapici S, Tutar E, Ceylan NO, Tarakçioğlu M, Demiryurek AT. Protective effects of dexpanthenol and Y-27632 on stricture formation in a rat model of caustic esophageal injury. *J Surg Res*. 2011;171:517-523.
249. Thieme H, Nuskovski M, Nass JU, Pleyer U, Strauss O, Wiederholt M. Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase c and rho-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:4240–4246.
250. Rao PV, Deng PF, Kumar J, Epstein DL. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1029–1037.
251. Tanihara H, Inatani M, Honjo M, Tokushige H, Azuma J, Araie M. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:309-315.
252. Honjo M, Inatani M, Kido N, Sawamura T, Yue BY, Honda Y, Tanihara H. Effects of protein kinase inhibitor, HA1077, on intraocular pressure and outflow facility in rabbit eyes. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1171–1178.
253. Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, Sakaki H, Katayama K, Uehata M, Tanihara H. Effects of topical administration of Y-39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3216–3222.
254. Fukunaga T, Ikesugi K, Nishio M, Sugimoto M, Sasoh M, Hidaka H, Uji Y. The effect of the Rho-associated protein kinase inhibitor, HA-1077, in the rabbit

- ocular hypertension model induced by water loading. *Curr Eye Res.* 2009;34:42–47.
255. Van de Velde S, Van Bergen T, Sijnave D, Hollanders K, Castermans K, Defert O, Leysen D, Vandewalle E, Moons L, Stalmans I. AMA0076, a novel, locally acting Rho kinase inhibitor, potently lowers intraocular pressure in New Zealand white rabbits with minimal hyperemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1006-1016.
256. Williams RD, Novack GD, van Haarlem T, Kopczynski C. AR-12286 Phase 2A Study Group. Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:834-841.
257. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M. K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:731-736.
258. Pattabiraman PP, Rao PV. Mechanistic basis of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;298:C749–763.
259. Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in glaucomatous eyes and the role of TGF β 2 for the pathogenesis of the disease. *Exp Eye Res.* 2005;81:1–4.
260. Tamm ER, Fuchshofer R. What increases outflow resistance in primary open-angle glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007;52(Suppl 2):S101–S104.
261. Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang IH, Clark AF. TGF β 2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:226–234.
262. Tan JC, Peters DM, Kaufman PL. Recent developments in understanding the pathophysiology of elevated intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:168–174.
263. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:3092–3103.

264. Zhang M, Maddala R, Rao PV. Novel molecular insights into RhoA GTPase-induced resistance to aqueous humor outflow through the trabecular meshwork. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:C1057–C1070.
265. Tokushige H, Waki M, Takayama Y, Tanihara H. Effects of Y-39983, a selective Rho-associated protein kinase inhibitor, on blood flow in optic nerve head in rabbits and axonal regeneration of retinal ganglion cells in rats. *Curr Eye Res*. 2011;36:964-970.
266. Itoh K, Yoshioka K, Akedo H, Uehata M, Ishizaki T, Narumiya S. An essential part for Rho-associated kinase in the transcellular invasion of tumor cells. *Nat Med*. 1999;5:221–225.
267. Harvey SA, Anderson SC, SundarRaj N. Downstream effects of ROCK signaling in cultured human corneal stromal cells: microarray analysis of gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2168–2176.
268. Honjo M, Tanihara H, Kameda T, Kawaji T, Yoshimura N, Araie M. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5549–5557.
269. Wang J, Liu X, Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review). *Int J Oncol*. 2013;43:1357-1367.
270. Lukas TJ, Miao H, Chen L, Riordan SM, Li W, Crabb AM, Wise A, Du P, Lin SM, Hernandez MR. Susceptibility to glaucoma: differential comparison of the astrocyte transcriptome from glaucomatous African American and Caucasian American donors. *Genome Biol*. 2008;9:R111.
271. Watabe H, Abe S, Yoshitomi T. Effects of Rho-associated protein kinase inhibitors Y-27632 and Y-39983 on isolated rabbit ciliary arteries. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:411–417.
272. Tokushige H. ROCK inhibitor and glaucoma. *Bio Clinica*. 2002;17:1191–1194.
273. Sugiyama T, Shibata M, Kajiura S, Okuno T, Tonari M, Oku H, Ikeda T. Effects of fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, on optic nerve head blood flow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:64–69.
274. Sheikh AM, Nagai A, Ryu JK, McLarnon JG, Kim SU, Masuda J. Lysophosphatidylcholine induces glial cell activation: role of rho kinase. *Glia*. 2009;57:898–907.

275. Buchi ER. Cell death in the rat retina after a pressure-induced ischaemia-reperfusion insult: an electron microscopic study. I Ganglion cell layer and inner nuclear layer. *Exp Eye Res.* 1992;55:605–613.
276. Rosenbaum DM, Rosenbaum PS, Gupta A, Michaelson MD, Hall DH, Kessler JA. Retinal ischemia leads to apoptosis which is ameliorated by aurintricarboxylic acid. *Vision Res.* 1997;37:3445–3451.
277. Song H, Gao D. Fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, attenuates retinal ischemia and reperfusion injury in rats. *Int J Mol Med.* 2011;28:193–198.
278. Tura A, Schuettauf F, Monnier PP, Bartz-Schmidt KU, Henke-Fahle S. Efficacy of Rho-kinase inhibition in promoting cell survival and reducing reactive gliosis in the rodent retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:452–461.
279. Bertrand J, Winton MJ, Rodriguez-Hernandez N, Campenot RB, McKerracher L. Application of Rho antagonist to neuronal cell bodies promotes neurite growth in compartmented cultures and regeneration of retinal ganglion cell axons in the optic nerve of adult rats. *J Neurosci.* 2005;25:1113–1121.
280. Sagawa H, Terasaki H, Nakamura M, Ichikawa M, Yata T, Tokita Y, Watanabe M. A novel ROCK inhibitor, Y-39983, promotes regeneration of crushed axons of retinal ganglion cells into the optic nerve of adult cats. *Exp Neurol.* 2007;205:230–240.
281. Lingor P, Teusch N, Schwarz K, Mueller R, Mack H, Bahr M, Mueller BK. Inhibition of Rho kinase (ROCK) increases neurite outgrowth on chondroitin sulphate proteoglycan *in vitro* and axonal regeneration in the adult optic nerve *in vivo*. *J Neurochem.* 2007;103:181–189.
282. Tan H, Zhong Y, Shen X, Cheng Y, Jiao Q, Deng L. Erythropoietin promotes axonal regeneration after optic nerve crush *in vivo* by inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway. *Neuropharmacology.* 2012;63:1182–1190.
283. Cantürk M. Böbrek taşı hastalıklarında bikunin gen çok yapılılığı ve mutasyon taraması. 2005, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, 70 sayfa, (Prof. Dr. Ahmet Arslan).
284. Li Z, Zhang Z, He Z, Tang W, Li T, Zeng Z, He L, Shi Y. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>). *Cell Res.* 2009;19:519–23.

285. Ahmed Z, Suggate EL, Brown ER, Dent RG, Armstrong SJ, Barrett LB, Berry M, Logan A. Schwann cell-derived factor-induced modulation of the NgR/p75NTR/EGFR axis disinhibits axon growth through CNS myelin in vivo and in vitro. *Brain*. 2006;129:1517-1533.
286. Bertrand J, Di Polo A, McKerracher L. Enhanced survival and regeneration of axotomized retinal neurons by repeated delivery of cell-permeable C3-like Rho antagonists. *Neurobiol Dis*. 2007;25:65-72.
287. Hu Y, Cui Q, Harvey AR. Interactive effects of C3, cyclic AMP and ciliary neurotrophic factor on adult retinal ganglion cell survival and axonal regeneration. *Mol Cell Neurosci*. 2007;34:88–98.
288. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor necrosis factor alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:903-906.
289. Huang P, Qi Y, Xu YS, Liu J, Liao D, Zhang SS, Zhang C. Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19:324-330.
290. Tezel G, Wax MB. Increased production of tumor necrosis factor- α by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induced apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci*. 2000;20:8693–8700.
291. Kitaoka Y, Kitaoka Y, Kwong JM, Ross-Cisneros FN, Wang J, Tsai RK, Sadun AA, Lam TT. TNF- α -induced optic nerve degeneration and nuclear factor- κ B p65. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2006;47:1448-1457.
292. Kakiashvili E, Speight P, Waheed F, Seth R, Lodyga M, Tanimura S, Kohno M, Rotstein OD, Kapus A, Szaszi K. GEF-H1 mediates tumor necrosis factor- α -induced Rho activation and myosin phosphorylation: role in the regulation of tubular paracellular permeability. *J Biol Chem*. 2009;284:11454–11466.
293. Huang P, Wang J, Shen X, Jiao Q, Cheng Y, Xie B, Zhong Y. The effects of erythropoietin on RhoA/Rho-associated kinase expression in rat retinal explants cultured with glutamate. *Mol Med Rep*. 2012;6:662-666.
294. Wierzbowska J, Robaszkiewicz J, Figurska M, Stankiewicz A. Future possibilities in glaucoma therapy. *Med Sci Monit*. 2010;16:RA252-259.
295. Mdzinarishvili A, Sumbria R, Lang D, Klein J. Ginkgo extract EGb761 confers neuroprotection by reduction of glutamate release in ischemic brain. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15:94-102.

296. Demiryürek S, Okumus S, Bozgeyik I, Oztuzcu S, Coskun E, Mat E, Durucu E, Tatar MG, Erbagci I, Gürler B, Demiryürek AT. Investigation of the Rho-kinase gene polymorphism in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2014 (in press).
297. Rao VP, Epstein DL. Rho GTPase/Rho kinase inhibition as a novel target for the treatment of glaucoma. *BioDrugs.* 2007;21:167–177.
298. Tian B, Gabelt BT, Geiger B, Kaufman PL. The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow. *Exp Eye Res.* 2009;88:713–717.
299. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:79–83.
300. Wang SK, Chang RT. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:883-890.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rho Proteinleri Gen Polimorfizmleri İle Primer Açık-Açılı Glukom Arasındaki İlişkinin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	259			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmakoloji A.D			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

(Handwritten signatures and initials in blue ink)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 20.06 .2013 /259	Tarih:20.06.2013
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir	
Sağlık Bakanlığına Bildirilecek	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır X <input type="checkbox"/>
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	KARDİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Ercan SİVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr Mesut ÖZKAYA	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Beyhan CENGİZ	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Cahide ELİF ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil Üye)	GASKİ	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Elden teslim alın.

Prof. Dr. A. Turay Demirel

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Manisa, Kula ilçesinde doğdum. İlkokulu Manisa, Kula Kenan Evren İlköğretim Okulu'nda; ortaöğretim ve liseyi Manisa, Salihli Sekine Evren Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP, 2012 Aralık) ile Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.