

# Primer Açık Açılı Glokom Fizyopatolojisi ve Genetiği

Rabia GÜRSES ÖZDEN\*, M.Erol TURAÇLI\*\*

## Giriş

Primer açık açılı glokom, en sık görülen glokom çeşididir. Herhangi bir sistemik ve oküler patoloji olmaksızın, en az bir gözde, göziçi basıncın 21 mmHg veya üzerinde olması, normal görünümlü ve açık ön kamaraya açısı, tipik görme alanı ve/veya optik sinir başı değişikliklerinin bulunması ile karakterizedir (1,2). GIB-'nı tayin eden en önemli faktörler, aköz humor yapım hızı ve dışa akım kanallarında karşılaşılan rezistanstır (3). Aköz humor, siliyer proseslerin pigment içermeyen epitel hücreleri tarafından salgılanır. Bu işlem sırasında sekresyon, ultrafiltrasyon ve diffüzyon mekanizmaları kullanılır. Sekresyon, en önemli mekanizmadır.

Arka kamaraya salgılanan aköz humor, pupil aralığından ön kamaraya geçer ve radyal ve simetrik olarak ön kamaraya periferine doğru dağılır (4). Aköz humor, gözü iki yolla terkeder. Kanaliküler yol, aköz humor drenajının %83-96'sından sorumludur. Bu yolda aköz humor, sırasıyla trabeküler ağ, Schlemm kanalı, toplayıcı kanallar, aköz venleri geçerek episkleral ve konjonktival pleksuslara drene olur. Uveoskleral ve uveovortex yollardan oluşan ekstrakanaliküler yol ise drenajın %5-15'inden sorumludur. Aköz humor, siliyer cisim yoluyla suprakoroidal boşluğa geçer ve siliyer cisim, korold ve skleranın venöz dolaşımına veya doğrudan iris stroması ve iris damarları yoluyla vortex venlere drene olur (2,4). Trabeküler ağ, üç kısımdan oluşur:

**Uveal trabekulum:** Ön kamaraya en yakın kısım olan uveal trabekulum, iris kökü ve siliyer cisimden bantlar halinde korneaya doğru uzanır. Trabeküler bantlar, 25-75 mikron büyüklüğünde boşluklar oluşturacak şekilde düzenlenmiştir. Burada aköz humor akışına karşı hiçbir direnç olmadığı düşünülür. Her trabeküler bantta en içte bağ dokusu yeralır. Bu bağ dokusu 640 Angstronluk periodlar halinde dizilmiş tip 1 ve tip 3

kollajen fibrilleri ve elastinden oluşur. Elastik fibrüller 1000 Angstronluk periodlar içeren spiral biçimli kollajenden oluşur. Bu kısım trabeküler ağın esnekliğini sağlar. Bunu saran bazal membrandan sonra endotel tabakası gelir.

**Korneaskleral trabekulum:** Skleral spordan skleral suikusun ön duvarına doğru uzanır. Aralarında elips şeklinde boşlukların bulunduğu trabeküler tabakalardan meydana gelir. Bu boşluklar Schlemm kanalına yaklaştıkça küçülür. Ortalama 5-50 mikron çapındadırlar.

**Juxtakanaliküler doku:** Kribriiform doku veya endotelial ağ olarak da adlandırılır. Trabeküler ağın en dışında Schlemm kanalına komşu kısımda yeralır. İki yanda da endotel ile kaplı bağ dokusundan oluşur. Trabeküler yapı içermez. İç endotel tabaka, torneaskleral trabekulumun endoteli ile komşudur. Santral bağ dokusunda tip 3 kollajen vardır, tip 1 kollajen ve elastin bulunmaz. Dış endotel tabaka Schlemm kanalını iç duvarını oluşturur. Bu, aköz humorun Schlemm kanalına ulaşmadan önce geçmek zorunda olduğu son tabakadır. Yüzeyi vakuoller, uzantılar ve nukteus projeksiyonları yüzünden düzensizdir. Hücreler arası boşluklar yaklaşık 150-200 Angstron genişliğindedir. Bu boşluklarda genellikle 0.5-0.6 mikron genişliğinde porlar ve büyük vakuoller bulunduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalar, trabeküler bantlar arasındaki gözeneklerin bu porlarla Schlemm kanalına bağlandığını göstermiştir. Vakuollerin büyüklüğü ve sayısı göziçi basıncı ile değişir. Yüksek göziçi basıncında bu sayı ve büyüklük artarken düşük göziçi basıncında azalır.

Trabeküler ağ dokusu, bütün trabekulumu yayılan glikozaminoglikan ve glikoproteinlerden oluşan heterojen bir ekstrasellüler matris salgılar. Trabeküler doku da üç tür hücre bulunur. Bunlardan trabeküler hücreler, lamelleri çevreleyerek fagositoz, doku tamiri ve fibril oluşumunda rol alırlar. Kribriiform hücreler, bu bölgede ekstrasellüler matrisi yapırlar ve fibril yapımını üstlenirler. Endotelial hücreler ise Schlemm kanalının iç duvarını oluşturup, bazal membran yapımı yanısıra aköz humorun geçeceği mikrokanal, por ve vakuollerin oluşumunda görev alırlar (5).

Schlemm kanalı, 190-370 mikron çapında endotel ile kaplı bir kanaldır. Dış duvarı tek katlı endotel taba-

Geiş Tarihi: 6.5.1995

\* Araş.Gör.Dr.Ankara Univ. Tıp Fakültesi Göz Hast.ABD,

\*\* Prof.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD, ANKARA

Yazışma Adresi: Rabia GÜRSES ÖZDEN

Fethiye Sok. 5/11 G.O.P. ANKARA

kası ile çevridir. Bu endotei tabakasının yüzeyi düzdür ve por içermez» ama birçok sayıda (25-30) toplayıcı kanal yer alır. Aköz humor Schlemm kanalından intraskleral kanallara, oradan da çoğunluğu episkleral verilere, az bir kısmı da konjonktiva! damarlara drene olur (4). Yapıları çalışmalar, juxtakanaliküler bağ dokusundaki madde konsantrasyonlarının vakuollerin içindekiye her zaman aynı olmadığını göstermiştir. Bu, zaman zaman açılıp kapanan bir dinamik sistem düşündürmektedir. Aköz humorun Schlemm kanalına geçişinin aktif mi, yoksa pasif mi oluşu hala tartışmalıdır (2). Primer açık açılı glokomda, gezici başmandaki yükselmeye aköz humor drenaj kanallarındaki rezistans artışı rol oynar. Aköz humorun hipersekresyonuna bağlı birkaç olgu bildirilmiştir, ama bunun patogenezi önemli olduğu düşünülmektedir. Hem normal, hem de glokomlu gözlerde aköz humor drenajına rezistans, en çok juxtakanalikular dokuda veya Schlemm kanalının iç duvarındaki endotel tabakasındadır (3).

Primer açık açılı glokomun kesin mekanizması birçok araştırma yapılmasına rağmen halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Aköz drenajının ne şekilde engellendiğini açıklamak için açılı materyalin histopatolojik incelenmesi en çok başvurulan yoldur. Bunun için çoğunlukla trabekülektomi materyali (5) ve kadavra örnekleri kullanılır. Ancak trabekülektomi örnekleri ile çalışmanın; alınan materyalin yetersiz ve az olması, sadece bir kadrandan örnek alınabilmesi için bütün drenaj sistemindeki patolojileri yansıtmaması, cerrahi işlem sırasındaki doku travması, yaşa ve kullanılan tedavilere bağlı olarak bazı değişikliklerin oluşması gibi bazı dezavantajları vardır. Buller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, yapılacak araştırmalarda sonucun güvenilir olması için açıda en az üç kadrandan örnek alınması gerekir (6).

Glokomda ortaya çıkan değişiklikler, yaşla ilgili olan değişikliklere oldukça benzemektedir. Bu yüzyılın başında, Henderson'un, glokomu fizyolojik bir olayın patolojik fazlalığı olarak tanımlaması oldukça doğrudur (6).

Primer açık açılı glokomda görülen histopatolojik değişiklikleri şu başlıklar altında toplayabiliriz:

1. Trabeküler ağdaki değişiklikler,
2. Schlemm kanalındaki değişiklikler,
3. Toplayıcı kanatlardaki değişiklikler,
4. Aköz humor içeriğindeki değişiklikler.

### **Trabeküler Ağdaki Değişiklikler**

Trabeküler ağda, trabeküler bantların kalınlığında artma, kollajende parçalanma ve düzenlenmesinde değişiklikler, kıvrık (curiy) kollajen miktarında artış görülür. Yapılan çalışmalar, bu değişikliklerin göziçi basıncı artışından çok yaşla ilgili olduğunu ortaya koymuştur.

Trabekülumdaki endotel hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma olur. Bu yaşla görülen azalmadan daha fazladır. Hücre kaybı sonucu fagositoz ve sentez gibi önemli fonksiyonlarda azalma olur.

Trabeküler gözeneklerde görülen azalma ve daralma, bantlardaki kalınlık artışına ve endotelial hücre azalmasıyla oluşan defekti kapatmak için ortamdaki hücrelerin genişleyerek komşu trabeküler bantlarda birleşmelerine bağlıdır.

Trabeküler gözeneklerde yabancı madde birikimi (örneğin; pigment, eritrosit, amorf madde, glikozaminoglikanlar) gözlemlenmiştir. Bu da aköz humor dışı akım rezistansını artırabilir. Savvaguchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, trabeküler ağda katepsin B ve G, elastaz, asit fosfataz, asid esteraz ve alfa 1 protein esteraz inhibitörü gibi lizozomal enzimlerin trabeküler ağın bütün bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu enzimler ve inhibitör, protein ve lipidlerin düşük ağırlıklı parçacıklara ayrılmasında görev alırlar. Bu işlem, ekstraselüller matriksin yeniden şekillenmesini sağlayarak trabeküler ağın sürekli yenilenmesine olanak verir. Ayrıca bu enzimler, yabancı maddeleri parçalayıp aköz akımın engellenmesini önlerler. Bu enzim seviyeleri yaşlanma ve glokomda değişiklik göstermez. Bu nedenle, enzimlerin bazal seviyeleri glokom için primer bir faktör değildir ama, hastalığın mekanizması araştırılırken gözardı edilmemelidir (7).

Juxtakanaliküler doku ve Schlemm kanalındaki değişiklikler dikkat çekicidir. İç duvar endoteli altında amorf, osmofilik bir madde birikimi gözlemlenmiştir. Bu kondrorün sülfat benzeri bir maddedir. Glokomlu gözlerde daha yüksek bir oranda rastlanan bu maddenin akım rezistansını artırmak için tek başına yeterli olmadığına inanılmaktadır.

Elastik fibriller, gözküresinin birçok bölümünde yer alır ve primer olarak elastinden oluşur. Trabeküler ağda görülen elastik fibriller, mikrofibriller komponentteki fazlalık ve amorf madde azlığı nedeniyle elastik benzeri fibriller olarak adlandırılır. Umihara ve arkadaşları Protein A-gold tekniği kullanarak, elastinin primer açık açılı glokomlu gözlerde normal gruba göre Schlemm kanalının iç duvarında daha fazla bulunduğunu göstermişlerdir (8). Primer açık açılı glokomlu gözlerde mi elastinin arttığı, yoksa elastin fazlalığının mı primer açık açılı glokoma neden olduğu daha araştırılmalıdır.

Ekstrasellüler bir glikoprotein olan ve hücreler arası yapışmayı sağlayan fibronektin de glokomlu gözlerde yüksek miktarda bulunmuştur. Adhezyon bozukluğuna bağlı glokomatöz gelişim hipotezi öne sürülmüşse de bu konu hakkında literatürde yeterli bir araştırma yoktur.

Schlemm kanalının iç duvar endotelinin hücrelerinde mikropinositoz işlemini yürüten vakuoller bulunur. Glokomlu gözlerde bunların sayısında belirgin bir azalma mevcuttur. Schlemm kanalının kapanması, iç ve dış duvar yapışıklıkları da bildirilmiştir ama iç duvar endotelindeki artmış rezistans, göziçi basıncı için çok daha önemlidir.

Primer açık açılı glokomda, dış akım rezistansının diğer bir nedeni, toplayıcı kanallarda, komşu sklerada

bulunan glikozaminoglikanların şişmesine bağlı olarak oluşan daralmalar olabilir.

Aköz humor içeriğindeki değişiklikler dışakıma etki edebilir. Plazma kökenli proteinlerin hemen hepsi aköz humora direkt olarak iris kökünden girmektedir (9). Rüssel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, primer açık açılı glokomlu gözlerde, aköz humorde 40-200 kilodalton büyüklüğünde küçük proteinlerin varlığı gözlemlenmiştir. Trabeküler ağ, orta büyüklükteki proteinler için geçirgendir, ama daha büyük veya daha küçük proteinler trabeküler ağda tıkanmaya neden olabilir (10).

Primer açık açılı glokomda görülen bütün bu değişiklikleri başlatan olay birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Anormal immünolojik yapı, adrenajik mekanizmadaki fonksiyon bozukluğu ve kortikosteroid metabolizmasındaki değişiklikler gibi. Primer açık açılı glokomlu hastalarda, trabeküler ağda Immunglobulin ve plazma hücrelerinin artmış olduğu birkaç çalışma ile bildirilmiş olmasına rağmen, yapılan diğer çalışmalar ve oluşan bilgi birikimi immünolojik mekanizmanın karşısındadır.

Stamer ve arkadaşları, Ekim 1994'te yayınladıkları çalışmalarında, membranlarda su taşınmasında görev yapan CHIP (kanal oluşturucu integral membran proteini) proteinlere dikkat çekiyorlar. Bunlara "aquaporinler" de denir. Bu kanalların, iris, silier prosesler, trabeküler ağ, Schlemm kanalı, lens ve korneal epitelde yer aldığı gösterilmiştir. Yazarlar, glokom patofizyolojisinde bu proteinlerin de yeri olabileceği ve bu konunun araştırılması gerektiğini belirtiyorlar (11).

### Kortikosteroid Metabolizmasındaki Değişiklikler

Primer açık açılı glokomlu hastaların kortikosteroidlere karşı duyarlı olduğu ve bu duyarlılığın aköz dış akımı ile ilgili olabileceği önceden biliniyordu. Bazı yazarlar bu duyarlılığın genetik geçişli olduğunu, bazıları ise genetik olmayan faktörlerin rol oynadığını gösteren çalışmalar yapmışlardır. Bu konu hala tartışmalıdır (2).

Glukokortikosteroidler trabeküler ağda:

1. Ekstrasellüler matriks kollajen, efastin, fibroktin ve 55hD sialoglikoprotein miktarını artırır.
2. Lizozomal enzim miktarını azaltır.
3. Fagositik aktiviteyi azaltır.
4. Aktin filamanlarının değişik bir şekilde düzenlenmesine neden olurlar (12).

Glokomlu hücrelerde, aktif dihidrokortisol ara ürünlerinde artış olduğu, tavşanlarda 5β dihidrokortisolun, sitoplazmadaki glukokortikoid reseptörünün nükleusa geçişini sağlayarak, topikal glukokortikoid etkisini artırıp göziçi basıncını yükselttiği gözlemlenmiştir.

Kortikosteroid duyarlılığının göziçi basıncını nasıl etkilediğini açıklamak üzere çeşitli teoriler geliştirilmiştir:

1. Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks teorisi: Primer açık açılı glokomlu hastalarda hipotalamik-pitüiter-adrenal aksa anormal yanıt olduğu düşünülmektedir.

2. cAMP teorisi: Kortikosteroidler, göziçi basıncını, cAMP düzeyini değiştirerek etkileyebilirler.

3. Glikozaminoglikan teovisi: Glikozaminoglikanlar, polimerize olduklarında, su toplayıp şişerler ve aköz akımını engellerler. Lizozomal enzimler ise glikozaminoglikanları depolimerize ederek bunu önlerler. Kortikosteroidler, lizozomal membranı stabilize edip aköz dışakımında rezistans doğmasına yolaçabilirler.

4. Fagositoz teorisi: Trabeküler ağı saran endotel hücrelerinin fagositoz aktivitesi de kortikosteroidler tarafından engellenir. Bu şekilde, trabeküler ağ yabancı maddelerden temizlenemez ve gözeneklerin kapanmasıyla aköz akım rezistansı ortaya çıkabilir.

### Optik Sinir Değişiklikleri

Glokomlu gözlerde optik sinir başında progresif ve dejeneratif değişiklikler gözlenir. Optik sinirin üst ve alt temporaline ulaşan lifler, zedelenmeye karşı hassastır. Bu bölgelerde lamina kribroza, daha büyük delikler ve sinir liflerini destekleyecek daha az bağ dokusu içerir (2). Akson kümeleri lamina kribrozadan geçerek optik kanalı oluştururlar. Optik kanalın çapı kişiye göre farklılık gösterebildiği halde, sinir dokusunun miktarı değişmez. Optik kanalın küçük olduğu durumlarda sinir liflerinin yoğunluğu artar ve fizyolojik çukurluk küçülür. Klinik olarak bunlar göziçi basıncı yükselmelerine daha iyi dayanırlar (2).

Optik sinir başının kan dolaşımı esas olarak posterior silier arterlerle, daha az oranda ise plial arterler ve santral retinal arterle sağlanır. Göziçi basıncı yükselmesi, ortalama kan basıncında düşme, periferel vasküler direncin artması ve oto-regülasyonun bozulması papillanın kan akımını azaltır (2).

Glokomatöz optik atrofi patogenezi 19.yüzyılın ortalarından beri tartışılmaktadır. 1858 yılında, bu konuda iki teori ortaya atılmıştır:

1. Direkt mekanik teori: Müller tarafından ileri sürülen bu teoriye göre artmış göziçi basıncı sinir aksonlarına bası yaparak, aksoplazmik akımı bloke eder. Sonuç olarak, oluşan beslenme bozukluğu sinir ölümüne neden olur.

2. indirekt iskemik (vasküler) teori: von Jaeger tarafından ileri sürülen bu teoride, optik sinir başı mikrosirkülasyonunun bozulmasının sinir liflerinin ölümüne yolaçtığı savunulur. Artmış göziçi basıncı mikrosirkülasyonu bozar veya düşük kan basıncı optik sinir başına yeterli kan akımı sağlanmasına engel olur.

3. Schnabel'in kavernoöz atrofi: 1892'de Schnabel tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre, nöral elementlerin atrofi boşluklar yaratır ve bu da optik siniri arkaya doğru çeker. Bu teori pek fazla destek görmemiştir (2).

Bugüne kadar mekanik teori ve vasküler teori belirli zamanlarda daha çok ön plana çıkmıştır ama birinin diğerine üstünlüğü tam olarak gösterilememiştir.

### Primer Açık Açılı Glokomda Genetik

Glokom oluşumunda genetiğin rol oynadığı 1842 yılında Benedict tarafından iki kızkardeşte glokom varlığı gösterilmesinden beri düşünülmektedir (13). 1932 yılında Bell genetik geçişli glokomu gösteren, "hereditör" glokom diye tanımladığı birçok aile ağacı yayınlamıştır. Bell'in tanımladığı vakaların hepsi bugün juvenil glokom diye adlandırılan, çoğunlukla 30 yaşından önce bulgu veren, normal kornea, normal gonyoskopik bulgular, yüksek göziçi basıncıyla karakterize vakalardır. Bunlarda, yüksek penetranslı otozomal dominant geçiş olduğu gösterilmiştir. Johnson ve arkadaşları da 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada 40 üyeli bir ailede yüksek penetranslı otozomal geçişli juvenil primer açık açılı glokomun varlığını ortaya koymuşlardır (14). Yazarlar, yapılan genetik analizde glokoma yolaçan genin, Rieger's sendromu ile ilişkili olan 4.kromozom lokusundaki genden farklı olduğunu belirtmişlerdir. Bu genin kromozom 1'in uzun kolu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (13).

Erişkin başlangıçlı primer açık açılı glokomda ise kalıtsal geçiş çok daha kompleksdir. Aile hikayesi, vakaların %5-19'unda pozitif bulunmuştur (2,15). Birinci derece akrabalar arasında %2.8-13.5, kardeşler arasında %10.8, primer açık açılı anne veya babanın çocukları arasında %3.5 pozitif hikaye saptanmıştır. Anne tarafından akrabalarından elde edilen pozitif hikaye, baba tarafından elde edilen hikayeden 6-7 defa daha fazla bulunmuştur (16). Siyah ırkta glokomalansı daha yüksektir. Kan grubu antijenleri ve HLA antijenleri ile de primer açık açılı glokomun ilişkisi araştırılmıştır. Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, özellikle beyaz ırkta, Rh(+) kan grubuyla primer açık açılı glokomun ilişkili olduğu gösterilmiştir. ABO sisteminde, A ve O grubundan olanlarda primer açık açılı glokoma daha çok rastlanmıştır (13). Primer açık açılı glokomda HLA-B12 ve HLA B7 antijenlerinin daha sık görüldüğü ve HLA-A1 ve HLA-Bw35 antijenlerinin ise oküler hipertansiyonda glokomatöz görme alanı kaybına karşı koruyucu rol oynadığı yine bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur (16).

Bütün bu bulgular, primer açık açılı glokomda genetik bir geçiş olduğunu göstermektedir, %5-19'luk gibi bir oran, basit otozomal resesif bir geçişi açıklamaya yetmez(13). Literatürde; göziçi basıncı seviyesi, c/d oranı, aköz dışakım işlemi üzerinde genetik bir etki olduğu, mma optik sinir başındaki glokomatöz hasarın ise genetik olmayan, çevresel faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (16). Bütün bu bilgilerin ışığı altında, primer açık açılı glokomda; poligenik (birden çok genin etkili olduğu), multifaktöryel (çevre ve diğer genetik olmayan faktörlerin), otozomal resesif bir geçişin rol oynadığı söylenebilir (13). Çevresel etkiler ise şunlar olabilir

1. Diabet,
2. Tiroid disfonksiyonu,
3. Hemodinamik krizler,
4. Önceki kan transfüzyonu,

5. Alkol ve sigara kullanımı,

6. Glukokortikoid metabolizmasındaki anormallikler.

7. Kan başmandaki değişiklikler.

Öyleyse birçok gen, küçük, ama birbirine eklenen etkilerle ayrıca çevrenin de etkisiyle primer açık açılı glokomu olı^turur.

### Kaynaklar

1. Turaç ME. Primer glokom. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi 1992; 1:14-22.
2. Shields MB. Textbook of Glaucoma. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1992:172-97.
3. Kanski J.J. Clinical Ophthalmology. 2nd ed. Hong Kong: Butterworth-Heinemann International Edition, 1989:182-231.
4. Hart Jr WM. Adler's Physiology of Eye. 9th ed. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1992:228-68.
5. Eryılmaz TE. Glokomda patoloji ve etyopatogenez. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi 1992; 1:9-13.
6. Buller C, Johnson D. Segmental variability of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:3841-51.
7. Sawaguchi S, Yue BYJT et al. Lysosomal enzyme and inhibitor levels in the human trabecular meshwork. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:251-61.
8. Umihira J, Nagata S et al. Localization of elastin in the normal and glaucomatous human trabecular meshwork. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:486-94.
9. Freddo TF. The Glenn A Fry Award Lecture 1992: Aqueous humor proteins: A key for unlocking glaucoma? Optomjtry and Vision Science 1993; 70:265-70.
10. Russel P, Koretz J, Epstein DL Is primary open angle glaucoma caused by small proteins? Medical Hypothesis 1993; 41:455-8.
11. Stamer WS, Synder RW et al. Localization of aquaporin CHIP In the human eye: Implications in the pathogenesis of glaucoma and other disorders of ocular fluid balance. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:3867-72
12. Clark AF, Wilson K et al. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:281-94.
13. Lichter PR. Genetic clues to glaucoma's secrets. The L. Edward Jackson memorial lecture. Part 2. Am J Ophthalmol 1994; 117:706-27.
14. Johnson AT, Drack AV et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. Ophthalmology 1993; 100:524-9.
15. Tielsh JM, Katz J et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 1994; 112:69-73.
16. Teikari JM. Genetic Influences in open angle glaucoma. International Ophthalmol Clinics 1990; 30.