



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TRP KANALI GEN EKSPRESYONLARI VE
PTERJİUM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yusuf TÜYLÜ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ**

MAYIS-2016

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRP KANALI GEN EKSPRESYONLARI VE
PTERJİUM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf TÜYLÜ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ

MAYIS-2016

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.15.19
proje numarası ile desteklenmiştir**

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRP KANALI GEN EKSPRESYONLARI İLE PTERJİUM
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yusuf TÜYLÜ

07/06/2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)
Prof.Dr. Levent DİBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza)
Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR (İmza)
2. Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ (İmza)
3. Yar. Doç. Dr. M. Fatih ADIBELLİ (İmza)
4. Doç. Dr. Oğuzhan SAYGILI (İmza)
5. Yar. Doç. Dr. Necip KARA (İmza)

I. ÖNSÖZ

Oftalmoloji eğitimim boyunca edindiğim bilgi ve deneyimlerin kısa bir özeti olan uzmanlık tezimde değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiren başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ'a, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR nezinde uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan sayın hocalarıma, birlikte çalışmaktan her zaman zevk duyduğum tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezin her aşamasında bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK ve genetik çalışmaların yapılmasında gerekli kolaylığı gösteren Doç. Dr. Serdar ÖZTUZCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezin çalışılması ve yürütülmesinde gösterdikleri destekten dolayı Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, sabırla tezimin bitmesini destekleyen sevgili eşim ve aileme sevgi ve saygıyla.

Dr. Yusuf TÜYLÜ 2016

Gaziantep-2016

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. SİMGE ve KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
VIII. RESİM LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Konjonktiva.....	4
2.2. Limbus.....	8
2.3. Kornea	9
2.4. Pterjium	14
2.4.1. Tarihçe ve Tanım	14
2.4.2. Epidemiyoloji	15
2.4.3. Etyopatogenez	16
2.4.4. Histopatoloji	19
2.4.5. Klinik Sınıflama	24
2.4.6. Belirti ve Bulgular	23
2.4.7. Tedavi.....	24
2.5. Transient Reseptör Potansiyeli (TRP) Kanalları.....	35
2.5.1. TRPC Kanalları.....	38
2.5.2. TRPV Kanalları.....	44
2.5.2. TRPM Kanalları	48
2.5.1. TRPML Kanalları.....	56
2.5.2. TRPP Kanalları.....	57
2.5.2. TRPA Kanalları.....	58
2.6. Pterjiumda Neden TRPM?	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. Örneklerden mRNA eldesi	60
3.2. cDNA sentezi	60
3.3. Real time PCR ile gen ekspresyonunun tespiti	61

3.4. İstatistiksel Analiz.....	61
4.BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR.....	76



III. ÖZET

TRP KANALI GEN EKSPRESYONLARI İLE PTERJİUM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf TÜYLÜ

Uzmanlık Tezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ

Mayıs 2016, 91 sayfa

Pterjium fibrovasküler bağ dokusunun bulber konjonktivadan korneaya ilerlemesiyle karakterize konjonktivanın hyalen dejeneratif hastalığıdır. Pterjium oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Transient reseptör potansiyeli (TRP) kanalları birbirinden farklı özellikleriyle iyon kanallarının bir grubudur. Bu çalışmada *TRP* kanalları gen ekspresyonlarının pterjium gelişiminde rolü olabileceği hipotezi incelendi. Bu araştırmanın amacı, pterjiumda TRP kanalları gen ekspresyonlarının rolünü incelemektir. Benzer yaş ve cinsiyette 30 primer pterjium 15 nüks pterjium olmak üzere toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubunu aynı hastanın sağlıklı konjonktiva dokusu oluşturdu. Dokudan RNA izolasyonu High Pure fresh tissue mRNA izolasyon kiti kullanılarak yapıldı, daha sonra total RNA'dan reverse transkriptaz-PCR (RT-PCR) yöntemi kullanılarak cDNA eldesi yapıldı. cDNA örnekleri real-time PCR yöntemi ile BioMark HD cihazında amplifiye edildi ve daha sonra aynı cihazda analizleri yapıldı. Çalışmada istatistiksel analizler için GraphPad InStat programları kullanıldı. Primer pterjiumlu hastalarda başlıca *TRPM8*, *TRPA1* ve *TRPC2* olmak üzere 21 genin ekspresyonunda, nüks pterjium dokusunda *TRPM8*, *TRPC5*, *TRPM2*, *TRPM4*, *TRPM6*, *TRPV1* ve *TRPV4* gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar bulundu. Bizim sonuçlarımız *TRPM8* başta olmak üzere *TRP* kanalları gen ekspresyonları ile pterjium arasında anlamlı ilişki olduğunu ilk kez gösterdi. Bizim verilerimiz *TRP* kanalları gen ekspresyonlarının pterjium gelişiminde rolü olabileceğini fikrini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: mRNA, Ekspresyon, İyon kanalı, Pterjium, Transient reseptör potansiyeli kanalları

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TRP CHANNEL GENE EXPRESSIONS AND PTERYGIUM

Dr. Yusuf TÜYLÜ

Residency Thesis, Department of Ophthalmology

Supervisor: Associate Prof. Seydi OKUMUŞ

May 2016, 91 pages

Pterygium is a hyaline degenerative disease of conjunctiva that characterized with the invasion of fibrovascular connective tissue in bulbar conjunctiva onto the cornea. The mechanism of pterygium formation is not exactly understood. Transient receptor potential (TRP) channel is a group of ion channel with different characteristics. In the present study, the hypothesis that *TRP* channel gene expressions may play a role in pterygium formation was tested. The aim of this study is to investigate the role of TRP channels in pterygium. A total of 45 cases, 30 patients with primer pterygium and 15 patients with recurrent pterygium, were included to the study. Healthy conjunctiva tissues of same case are considered as control group. RNA isolations were performed by High Pure fresh tissue mRNA isolation kit, then cDNA was synthesized from total RNA by reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) method. cDNA samples were amplified by real-time PCR and analyzed in BioMark HD. For statistical analyses, GraphPad Instat program was used. Mainly *TRPM8*, *TRPA1* and *TRPC2* genes and totally 21 gene expressions in patients with primer pterygium, and *TRPM8*, *TRPC5*, *TRPM2*, *TRPM4*, *TRPM6*, *TRPV1* and *TRPV4* gene expressions in tissue with recurrent pterygium were significantly increased. Our findings are first to indicate a significant relationship between the gene expressions of TRP channels, mainly *TRPM8*, and pterygium. Our results suggest that TRP channels may have a role in pterygium development.

Keywords: mRNA, Expression, Ion channel, Pterygium, Transient receptor potential channels

V. SİMGE ve KISALTMALAR

ADPR	Adenozin difosfat-riboz
AMP	Adenozin monofosfat
AMT	Amniyotik Membran Transplantasyonu
Ang II	Anjiotensin II
Anti-VEGF	Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü
BUT	Gözyaşı kırılma zamanı
Cav-1	Kaveolin-1
Ca ⁺²	Kalsiyum iyonu
COOH	Karboksil
D	Dioptri
DAG	Di-açilgliserol
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GPCRs	G-Protein reseptörleri
GSTM1	Glutasyon S-transferaz M1
HCC	Hepatoselüler karsinoma
HMGCoA	Hidroksimetilglutaril koenzim A
HOGG1	Human-8-oksoguanin glikosilaz 1
HPV	Human papilloma virüs
HSV	Herpes simplex virüs
ICAM	İnterselüler adhezyon molekülü
LDL-R	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
mm	Milimetre
mmHg	Milimetre civa
MMPs	Matriks metalloproteinazlar
MÖ	Milattan önce
mV	Milivolt
N.	Nervus
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz	Sodyum/potasyum adenozin trifosfataz

NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
nm	Nanometre
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF	Trombosit türevli büyüme faktörü
PIP ₂	Fosfatidil inositol difosfat
PLC	Fosfolipaz C
ROCE	Reseptörle çalışan kalsium girişi
RTKs	Reseptör tirozin kinazlar
SOCC	Depo çalışam kalsium kanalları
SOCE	Depo çalışan kalsium girişi
siRNA	Küçük müdahale edici RNA
SNP	Tek nukleotid polimorfizm
SP	Substance P
TGF- β	Transforming büyüme faktörü- β
TIMPs	Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
TRP	Transient reseptör potansiyeli
TRPC	Transient reseptör potansiyeli kanonikal
TRPM	Transient reseptör potansiyeli melastatin
TRPV	Transient reseptör potansiyeli vaniloid
TSP-1	Tromspondin-1
UV	Ultraviyole
UV-B	Ultraviyole B
VCAM	Vasküler hücre adhezyon molekülü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VSMC	Vasküler düz kas hücreleri
XRCC1	X-ray onarım çapraz tamamlayıcı-1

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Pterjiumun dünyadaki görülme sıklığı.....	15
Tablo 2. İnsan TPRC kanallarının kromozomal yerleşimleri ve fonksiyonları.....	43
Tablo 3. İnsanda bulunan TRPV kanallarının ifadesi ve işlevleri.....	47-48
Tablo 4. Primer ve nüks pterjium gruplarının demografik özellikleri.....	59
Tablo 5. Kontrol ve primer pterjium doku gen ekspresyonları ve kat değişimleri (fold change)	63
Tablo 6. Kontrol ve nüks pterjium doku gen ekspresyonları ve kat değişimleri (fold change)	64

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Konjonktiva ve bezlerinin anatomisi.....	7
Şekil 2. Kornea ve katları.....	10
Şekil 3. Açık skleral teknik.....	26
Şekil 4. Basit konjonktival kapama tekniği.....	27
Şekil 5. Konjonktival flep kaydırma tekniği.....	28
Şekil 6. Konjonktival otogreft tekniği.....	29
Şekil 7. Lamellar korneal transplant tekniği.....	31
Şekil 8. TRP kanallarının doku dağılımlarının ve hastalıklardaki olası rolleri	37
Şekil 9. Memelilerdeki <i>TRP</i> gen süperailesinin filogenetik ağacı.....	37
Şekil 10. TRPC kanal proteini yapısı.....	38
Şekil 11. Vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen TRPM alttipleri ve bunların vasküler sistemde belirlenmiş (koyu) ve hipotetik fizyolojik rolleri.....	49
Şekil 12. TRPM7'nin önerilen hücresel fonksiyonları	54
Şekil 13. Primer ve nüks pterjium dokusundaki <i>TRPA1</i> , <i>TRPC1</i> , <i>TRPC2</i> , <i>TRPC3</i> , <i>TRPC4</i> , <i>TRPC5</i> gen ekspresyonları.....	65
Şekil 14. Primer ve nüks pterjium dokusundaki <i>TRPC6</i> , <i>TRPC7</i> , <i>TRPM1</i> , <i>TRPM2</i> , <i>TRPM4</i> , <i>TRPM5</i> gen ekspresyonları.....	66
Şekil 15. Primer ve nüks pterjium dokusundaki <i>TRPM6</i> , <i>TRPM7</i> , <i>TRPM8</i> , <i>TRPV1</i> , <i>TRPV2</i> , <i>TRPV3</i> gen ekspresyonları.....	67
Şekil 16. Primer ve nüks pterjium dokusundaki <i>TRPV4</i> , <i>TRPML1</i> , <i>TRPML2</i> , <i>TRPML3</i> , <i>TRPP2</i> gen ekspresyonları.....	68
Şekil 17. Primer ve nüks pterjiumda çalışılan <i>TRP</i> gen ekspresyonlarının kat olarak değişimi (fold change).....	69
Şekil 18. Standardize edilmiş gen ekspresyonları karşılaştırılması.....	70

VIII. RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1. Tip 1 Fibröz pterjium.....	20
Resim 2. Tip 1 Pinguekular pterjium.....	21
Resim 3. Tip 1 Klasik pterjium.....	21
Resim 4. Tip 2 Pterjium.....	22
Resim 5. Tip 3 Rekürren pterjium.....	22
Resim 6. Tip 3 Rekürren pterjium.....	23
Resim 7. Tip 3 Semblefaronlu pterjium.....	23

1. GİRİŞ

Pterjium fibrovasküler bağ dokusunun bulber konjonktivadan korneaya doğru ilerlemesiyle karakterize konjonktivanın hyalen dejeneratif hastalığıdır (1). Ekvator gibi tropikal ve subtropikal bölgelerde, kuru iklimlerde ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar (2, 3). Dünyada görülme oranı %2.8 ile %30.8 arasında değişmektedir (2, 4).

Pterjium, histolojik olarak üstte epitel ve altta stromadan oluşur. *Substantia propria*'daki aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan yeni sentezlenen elastik fibril prekürsörlerinin anormal maturasyonunu (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonunu (elastodistrofi) pterjiumun patolojik temelini oluşturduğu düşünülmektedir (5). Ayrıca komşu kornea epitelinin invazyonu bazal epitelyal hücre proliferasyonu, ve vaskülarizasyon gibi değişiklikler ile karakterizedir (6-9). Korneal Bowman zarı, iltihap hücreleri ve fibrovasküler doku tarafından tahrip edilmiştir (10).

Pterjium genellikle asemptomatik olmaktadır ve rutin muayene esnasında fark edilebilmektedir. İlerleyerek semptomatik hale gelebilir, kozmetik problemler, yabancı cisim hissi, kızarıklık, lakrimasyon, tekrarlayan inflamasyon, yanma, görmede bulanıklık ve azalma, fotofobi, kronik irritasyon gibi çeşitli şikayetlere yol açabilir (10). Görme keskinliği azalması, görme eksenine doğru kanıtlanmış progresif büyüme, belirgin kozmetik deformite, sekonder oküler motilite sınırlılığı, medikal tedaviyle azalmayan rahatsızlık hissi veya irritasyon söz konusu ise cerrahi tedavi gerekir. Primer eksizyon için doğru endikasyonlar bulunmalıdır çünkü; pterjium sık nüks eder ve nüks pterjium agresiftir (11).

Pterjium etyopatogenezinde kişisel ve çevresel birçok etken söz konusudur. UV ışınlarına maruziyet pterjium patogenezinde kanıtlanmıştır ve patogeneizde en çok suçlanır (12). Pterjiumun patogenezi hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüştür: ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, büyüme faktörleri, viral enfeksiyonlar, immunolojik mekanizmalar, sitokinler, antiapoptotik mekanizmalar, çeşitli anjiogenik faktörler, infrared radyasyon, elastodisplazi, elastodistrofi, kök hücre aplazisi, kronik oküler yüzey enflamasyonu ve bening neoplastik transformasyon (13-15).

DNA tamir proteinlerinden *X-ray repair cross-complementing-1* (XRCC1) polimorfizmlerinin ve glutatyon S-transferaz M1 (GSTM1) pterjium oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17). Ku70 promoter T-991C genetik polimorfizmi olan hastalarda pterjium riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Nükleotid eksizyon onarım bozukluğu olan Xeroderma pigmentosa hastalarında bilateral pterjium insidansı yüksektir (19). Bu çalışmalar genetik faktörlerin pterjiumda rolü olduğunu göstermektedir.

Transient reseptör potansiyeli (TRP) kanal üst ailesi memelilerde bulunan, voltaj bağımlı olmayan, kalsiyum, sodyum ve potasyuma geçirgen, katyon kanallarıdır (20).

Amino asid benzerliklerine göre insanlarda TRP süperailesi 6 alt gruba ayrılmaktadır:

- TRPC (klasik ya da kanonik) (TRPC1-7)
- TRPV (vanilloid) (TRPV1-6)
- TRPM (melastatin) (TRPM1-8)
- TRPA (ankyrin) (TRPA1)
- TRPP (polisistin)
- TRPML (mukolipin) (21).

TRP kanallarının çevresel uyarılardaki değişiklikleri ayrımsal olarak belirleyen evrensel biyolojik sensörler oldukları düşünülmektedir. TRP kanalları sıcak/soğuk, doğal kimyasal bileşikler (mentol, kafur, acı biber), mekanik uyarı, lipid tabakanın içeriğindeki değişiklikler gibi birçok uyarı ile açılmaktadır. TRP kanalları kan basıncı ve düz kas tonusunun düzenlenmesi, renal Ca^{+2} - Mg^{+2} kontrolü, keskin tad ve kokulu bileşiklerin (hardal, sarımsak gibi), mekanik değişikliklerin, ağrının, ısının, tadın, kokunun, sesin, feromonların, ışığın algılanması gibi önemli birçok süreçte işlev görmektedir (21).

UV radyasyonun TRPM1 ekspresyonunu azalttığı (22) TRPM2 kanalını ise aktive ettiği bildirilmiştir (23). Pterjium dokusunda oksidatif stresin ve DNA hasarının arttığı (24, 25) ve lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit düzeylerinin yükseldiği (26, 27), antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) düzeylerinin düştüğü bilinmektedir (27, 28). Oksidatif stresin TRP kanallarını aktive ettiği de bilinmektedir (28, 29). Özellikle TRPV1, TRPM2, TRPM4 ve TRPM7'nin aktiviteleri oksidatif stresle etkilenmektedir (29, 30). Pterjium dokusundaki fibroblastların fonksiyonel olarak aktif

epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerini eksprese ettikleri (31), EGF'nin de TRPM6 aktivasyonuna (13) ve TRPM7 ekspresyonunun artmasına yol açtığı bilinmektedir (32). TRPM4'de vasküler endotel ve düz kasda eksprese edilmektedir (33).

TRPC7 kalp, göz ve akciğerde eksprese olurken daha düşük düzeylerde beyin, testis ve dalakta eksprese olmaktadır (34).

Bütün bu çalışmalar, pterjium oluşumunun patogeneğinde transient reseptör potansiyeli (TRP) kanalları gen ekspresyonlarının rol alabileceği fikrini vermektedir. Pterjium gelişiminin birçok gen ile ilişkisi gösterilmesine karşın TRP kanalları ile ilişkili genlerin rolü ve ilişkisi henüz araştırılmamıştır (16, 17, 35, 36).

Bu çalışma, pterjium tanısı konmuş ve opere edilen hastaların pterjium dokusunda TRP kanalları gen ekspresyonlarının varlığı, klinik bulgularıyla karşılaştırılması ve olası ilişkinin saptanmasını kapsamaktadır.

Bu proje sonuçları hastalığın mekanizmasının aydınlatılmasında iyon kanalları olan TRP kanallarının gen ekspresyonları açısından yeni bilgiler sağlayacaktır. Bu sonuçlar pterjium hastalığının tanısında, tedavisinde veya nüksünün önleminde katkı sağlayabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjonktiva

Konjonktiva göz kapaklarının iç yüzeyini ile göz küresinin kornea hariç dış yüzeyini saran ince ve saydam muköz membrandır. Göz kapaklarının ve göz küresinin birbirinden bağımsız hareket etmelerini sağlar, immünolojik koruma için lenfoid doku içerir, kayganlaştırma için mukus salgılar (37).

Konjonktiva limbusu örttüğü 3 mm'lik kısımda tenon kapsülüne sıkıca yapışıktır; sklerayı örttüğü bulber kısımda ise çok ince olup, altındaki tenon kapsülü ile gevşek bağlantılar kurar (37, 38).

Optik vezikülün üzerini kaplayan ektodermal ve subektodermal dokular göz kapaklarının, konjonktivanın ve korneanın epitel ve subepitel yapılarını oluşturur. Fetal hayatın 10. haftasında konjonktival epitel, göz kapağı derisinden ve korneadan farklılaşır. Fetal hayatın 8. haftasında üst temporal forniks epitelinin invajinasyonu lakrimal bezi meydana getirir. Fetal 12. haftada fornikal ve palpebral konjonktivanın daha sonraki invajinasyonları aksesuar salgı bezlerin oluşumunu başlatır. Alt kanalikul göz kapağından ayrılır. Karunkula alt göz kapağı katlantısının iç kısmından meydana gelir. Karunkula geliştikçe içinde non-keratinize çok katlı epitel ile kaplanır. Karunkulanın dışında bulbar konjonktivanın katlantısı olarak plica semilunaris (semilunar katlantı) oluşur (39).

Histolojik olarak konjonktiva; palpebral, forniks, bulbar konjonktiva, plica semilunaris ve karünkül (Caruncula Lacrimalis) olarak beş kısımda incelenir (40).

1) Palpebral Konjonktiva: Marjinal, tarsal ve orbital parçalardan oluşur. Göz kapaklarının iç yüzeyini örter.

I. Marjinal (Kenar) Konjonktiva: Kapak serbest kenarında meibomius bezlerinin ağızlarının hemen arkasından başlar, tars konjonktivası ile devam eder. Deri gibi çok katlı yassı epitel yapıda, fakat keratinsizdir.

II. Tarsal Konjonktiva: Altındaki tarsi çok sıkı yapışıktır. Epitel burada silindirik. Bu bölgede meibomius bezleri rahatça fark edilir ve çok damarlıdır.

III. Orbital Konjonktiva: Altında göz kapağının müller ve levator palpebra kasları vardır. Silindirik yapı burada da devam eder. Yüzeyinde papiller oluşumlar vardır (40).

2) Forniks Konjonktivası: Göz kapakları ile orbita arasındaki konjonktival bir ceptir. Göz küresinin hareketlerinin serbestçe yapılabilmesine olanak sağlar. Forniks; alt, üst, iç ve dış bölümlerden oluşmuştur. İç forniks, karünkül ve plica semilunaris ile devam eder. Üst forniks, üst rektus ve levator palpebra kılıflarıyla devam eder. Alt forniks de alt rektus kılıflarıyla bağlantılı olduğundan yukarı bakışta üst forniks, aşağı bakışta alt forniks göz küresiyle beraber yer değiştirir (40).

3) Bulber Konjonktiva: Skleral ve limbal bölümleri vardır.

I. Skleral Konjonktiva: Göz küresinin sklera'sını örter. Çok ince olduğu için skleradaki damarlar rahatlıkla seçilir. Altındaki Tenon kapsülü ile yapışıklığı olmadığından cerrahi girişimlerde kolaylıkla disseke edilebilir.

II. Limbal Konjonktiva: Kornea çevresinde 3 mm genişliğinde ve altındaki Tenon kapsülüne sıkıca yapışık kısımdır. Limbusta kornea ve konjonktiva epitelleri birbirleriyle devam ederler ve aralarındaki sınır düzenli değildir. Kornea konjonktiva içine parmak uçları gibi girintiler yapar (Vogt ve Busacca palisadları).

4) Karünkül: Alt ve üst kapakların medialde birleştiği yerde, küçük, kırmızı, üstü hafif kıllı ve pürtüklü bir kabarıklıktır. Çok katlı yassı epitel yapısındadır. Sebum ve yardımcı gözyaşı bezleri (Krause) ve kıl köklerini içerir.

5) Plica Semilunaris: Karünkülün dış tarafında yarım ay şeklideki konjonktiva kıvrımıdır. Bu kıvrım sayesinde göz dışı rahat dönebilir. Daha alt filogenetik hayvanlarda bulunan 3. göz kapağının eş değeri olan bir kalıntıdır (41).

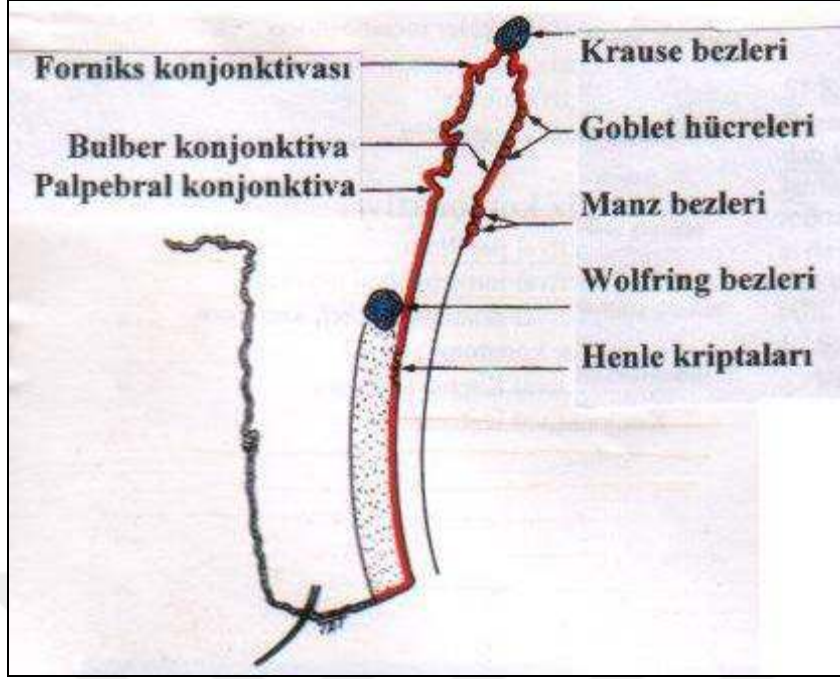
Konjonktiva epitel ve daha altta yer alan lamina propria olmak üzere iki kattan oluşur.

2.1.1. Epitel

Bulber konjonktivada epitel hücreleri bazalde silindir şeklinde yüzeyde ise keratinleşmemiş çok katlı yassı epitel hücreleridir Kapak konjonktivasında ve limbusun 2-3 mm çevresinde ise keratinleşmemiş silindirik epitel yer alır. Bulber konjonktivada epitel hücreleri beş kat iken kapak konjonktivasında iki katdır. Tüm konjonktivada yaygın olarak Langerhans hücreleri ve lenfositler, bazal epitel hücreler arasında da melanositler bulunur. Tüm konjonktiva yüzeyinde özellikle fornikte, karunkul ve plica semilunariste yoğun olmak üzere epitel hücreleri arasında mukus salgılayan goblet hücreleri de vardır. Müsinin goblet hücrelerinin yanı sıra konjonktiva ve kornea epiteli tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Müsin tabakası konjonktiva epitelinin yüzeyinde bulunan mikrovilli ve mikropili adı verilen çıkıntı şeklinde yapıların örtmektedir. Bu oluşumlar gözyaşının konjonktiva üzerine tutunmasını kolaylaştırmaktadır (42).

2.1.2. Lamina propria

Lamina propria altta fibrovasküler tabaka üstte lenfoid tabaka olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Altta fibrovasküler tabakada damarlar, lenf yolları ve sinirler görülür. Yardımcı gözyaşı bezleri de fibrovasküler tabakada yer almaktadır. Lenfoid tabaka doğumdan sonra 6. ile 12. hafta arasında oluşmaya başlar ve burada yaygın olarak lenfositler yer alır. Gözün immün sisteminde önemli rol oynayan bu tabakada lenfositlerin yanı sıra mast hücreleri ve makrofajlar da bulunmaktadır (42). Konjonktiva ve bezlerinin anatomisi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Konjonktiva ve bezlerinin anatomisi (42).

2.1.3. Damarsal Yapılar ve Lenfatik Drenaj

Oftalmik ve fasiyal arterin dalları konjonktivayı besler. Bu arterlerin dalları kapak kenarındaki damar arkını oluşturur ve bu arkta ayrılan dallar ise limbus çevresindeki 3-4 mm'lik alan dışında kalan tüm konjonktivaya yayılır. Limbus çevresindeki bölgede ise tenon kapsülü içine dağılmış olan ön silier arterlerin tarafından beslenir ve bu dallar arka konjonktival arter ile anastomoz yaparlar. Böylece limbus çevresindeki damarlar iki farklı arter sisteminden kaynağını alırlar (42).

Bulber konjonktivanın venleri episkleral venöz pleksusa, kapak konjonktivasının venleri ise orbita venlerine, vena fasialis anterior ve pterigoid pleksusa dökülür (42).

Konjonktiva lenf damarları açısından zengindir ve konjonktivanın dış yarısındaki lenf damarları kulak önündeki lenf bezlerine, iç yarısındaki lenf damarları ise çene altı bezlerine boşalır (42).

2.1.4. İnnervasyon

Konjonktivanın duyu sinirleri 5. kafa çiftinin (*N. trigeminus*) oftalmik bölümünden ayrılan *N. lacrimalis*, *N. nasalis* ve limbus çevresindeki konjonktivayı innerve eden *N. nasociliaris*'in arka uzun silier dalıdır (42). Algılanan tek sensöriyel modalite ağrıdır. Sadece marjinal tarsal konjonktivada ve karunkulda biraz basınç hissi de vardır. Otonomik lifler de mevcuttur ve kan damarları ile ilişkilidir (37).

2.2. Limbus

Sklera ile kornea arasında, damarlı, yarı şeffaf 1-2 mm genişliğindeki geçiş bölgesidir. Konjonktiva, tenon, episklera, korneoskleral stroma ve hümör aközün dışı akım elemanlarını içerir. Limbusda korneanın çok katlı skuamöz epiteli düzensizleşir ve kalınlaşarak konjonktiva epiteline dönüşür. Korneadan konjonktiva içine doğru parmak şeklindeki girintilere Vogt Palizad'ları denir. Stromal lamellalar düzenlerini kaybederek kalınlaşır ve sklerada olduğu gibi düzensiz bir yapı ortaya çıkarılırlar. Korneada bulunmayan kan damarları, sinirler ve mast hücreleri skleranın diğer bölgelerine oranla daha yoğun olarak gözlenir (43-46).

Bowman katı ve descemet zarı limbusta sonlanır. Bowman membranının yerini düzenli kollajen lifler ve amorf bir madde alır. Descemet membranı ise membranöz özelliğini kaybeder ve dar bantlara ayrılarak trabekülum katlarını çevreler. Endotel ise düzenliliğini kaybeder ve trabeküler ağın iç örtüsünü oluşturur. Limbus epitelinin altında, dış yüzü kornea merkezine dönük arklar şeklinde, ön silyer damarların episkleral dallarından gelen yüzeyel marjinal pleksus vardır. Bol damarlı olduğu için immünolojik hücreler yönünden zengin, rejenerasyon yeteneği yüksek bir bölgedir. Lenfatik sistem epitel altında bulunur ve temporaldekiler preauriküler lenf nodlarına, nazaldekiler ise submandibuler lenf nodlarına dökülür (44).

Limbus içinde iki önemli anatomik yapı bulunur. Bunlar Schlemm kanalı ve trabeküler ağdır. Bu iki yapı ön kamaradaki hümör aközün dışı akım sistemini oluştururlar. Limbusun iç yüzeyinde çepeçevre 3600 bir çöküntü vardır. Bu çöküntüye skleral oluk denir. Bu oluğun ön kısmı hafif bir eğim yaparak periferik korneaya uzanır. Oluğun arka kısmında ise skleral

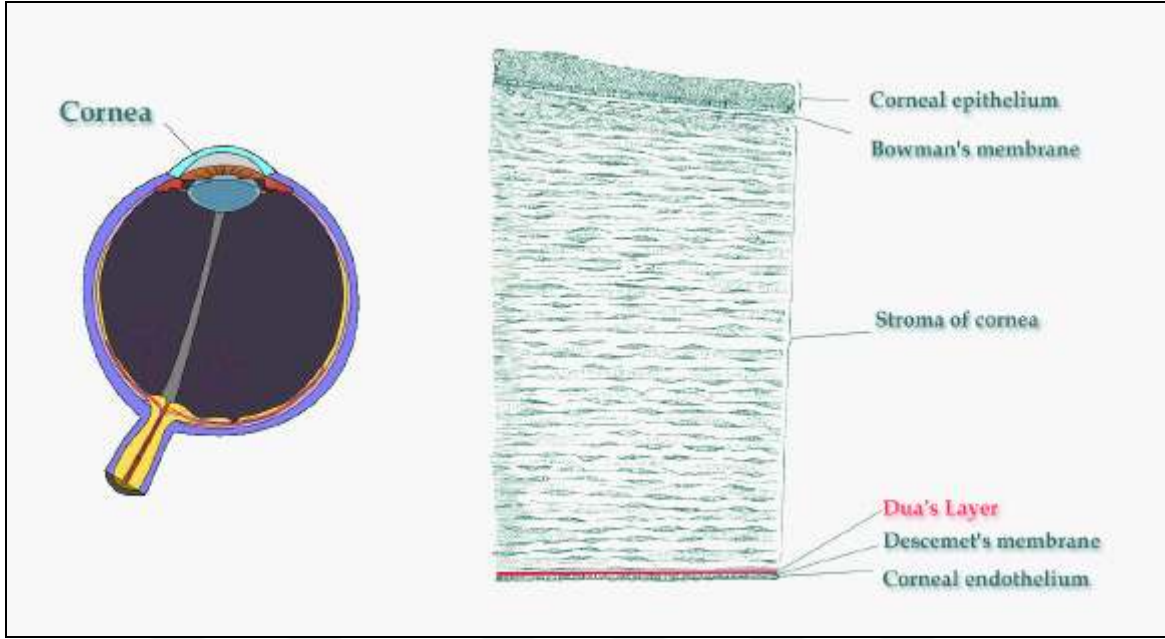
mahmuz da denen bir bağ dokusu çıkıntısı yer alır. Bu mahmuz önde aközün dışı akımı ile arkada aközün salınımını sağlayan oluşumlar arasında bir sınır olarak kabul edilebilir (46, 47).

2.3. Kornea

Kornea, göz küresinin ön 1/6 kısmını oluşturan saydam ve damarsız bir yapıdır. Arkada sklera ile devam eder ve aradaki sınır limbus olarak adlandırılır. Yarıçapı skleranın yarıçapından küçük olduğu için kornea konveks görünümündedir ve sklera ile limbusta eliptik bir sınır oluşturur. Kornea kalınlığı merkezde ortalama 520 μm , periferde 650 μm 'dur. Erişkinde yatay çapı 12.6 mm, dikey çapı 11.7 mm, ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm, arka eğrilik yarıçapı 6.8 mmdir. Kornea'nın kırma gücü ön yüzeyde +48 dioptri, arka yüzeyde -5 dioptri olmak üzere toplam +43 dioptridir. Gözün toplam kırıcılığının %74'ünü sağlayan kornea, 400-700 nm dalga boyundaki ışınlar %100 geçirgen saydam bir dokudur (44, 48).

Kornea avaskülerdir ve lenfatik sistemi yoktur. Limbusta epitel altında arklar şeklinde ön silyer damarların episkleral dallarından gelen damarlar, yüzeyel marjinal pleksusu oluştururlar. Limbus epiteli altında lenfatik ağ mevcuttur. Kornea damarsız bir yapı olduğu için, metabolik ihtiyaçlarını limbal damarlardan, gözyaşından ve endotel aracılığı ile hüme aköz'den karşılamaktadır. Glukoz ihtiyacı ön kamara sıvısından sağlanırken, oksijen ihtiyacı ise kapaklar kapalı iken konjonktival damarlardan, kapaklar açıkken gözyaşı yoluyla atmosferden sağlanır (45, 47).

Kornea insan vücudunda innervasyonu en yoğun olan dokulardan bir tanesidir. *N. trigeminus* oftalmik dalından kaynaklanan uzun siliyer sinirler tarafından çok yoğun şekilde innerve edilir. Bunlar duyuusal sinirlerdir. Sinirler skleral, episkleral ve konjonktival seviyelerden korneaya penetre olur ve sonra dallanırlar. Lifler korneaya ulaştıklarında miyelin kılıflarını kaybederler. Midstromal, subepitelial-Bowman ve epitel tabakaları seviyesinde üç tane ağ oluştururlar. Her bir duyuusal sinir geniş bir alana yayılarak sonlanır. Bu nedenle kornea ağrıya çok duyarlıdır. Embriyolojik olarak nöroektoderm ve mezenşim olmak üzere iki farklı dokudan köken alır. Kornea katlarından epitel ektoderm kökenli, diğer katlar mezenşim kökenlidir (45). Kornea 5 tabakadan oluşur; epitel, Bowman tabakası, stroma, Desme membranı ve endotel tabakası (49). Dua ve arkadaşları (50) tarafından, 2013 yılında 6. kornea tabakası tanımlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Kornea ve katları (49-51).

2.3.1. Epitel

Yaklaşık olarak 50 μm kalınlığında olup, 5-6 hücre tabakasından oluşur. Non keratinize, çok katlı, skuamöz yapıdadır ve konjonktiva epitelinin devamıdır. Histolojik olarak 3 tabakadan oluşur (52).

A. Yüzeyel Tabaka: En dışta bulunan ve yaşlı hücrelerden oluşan bu tabaka, 2-3 sıra yassı hücrelerden oluşur. Dış yüzeyinde gözyaşının müsin tabakasının bağlanmasını arttıracak şekilde mikrovillus ve mikropililer bulunmaktadır. Yüzey hücreleri, aralarındaki zonula okludensler ile birbirlerine çok sıkı bağlıdırlar. Böylece biyolojik ve kimyasal yapıların kornea içine invazyonuna karşı güçlü bir bariyer oluştururlar. Kornea epitel hücreleri yaşlanınca apoptozis ve dökülme ile gözyaşı tarafından uzaklaştırılırlar. Hücre zarlarının dış yüzeyindeki glikokaliks gözyaşının musin tabakası ile etkileşime girerek gözyaşının stabilitesine ve düzgün bir optik yüzey oluşumuna yardım eder (41, 45).

B. Poligonal (Ara – Kanat) Tabaka: Bazal tabaka ile yüzeyel tabaka arasında yer alan 2-3 katlı poligonal yapıda hücrelerden oluşur. Bu hücreler keratin yapılı tonoflamanlar açısından zengindir ve birbirine desmozom ve makula okludensler ile bağlıdırlar.

C. Bazal Tabaka: Bazal membran üzerine oturmuş tek sıra silindirik hücrelerden oluşur. Mitotik olarak çoğalabilen tek tabaka bazal kattır ve kaynağı limbus epitelidir. Limbusta bazal epitele yerleşmiş olan kök hücreler, bazal hücrelerin sürekli çoğalmasını sağlar. Asimetrik hücre bölünmesi sonucu ortaya çıkan iki hücreden biri kök hücre olarak kalırken diğeri bazal korneal epitel hücresi olarak farklılaşır. Çoğalarak önce merkeze, sonra yüzeye göç ederek diğerkatları oluştururlar. Yüzeyel hücreler olgunlaştıkça mikrovillusar ile kaplanır. Böylece epitel her 7-14 günde bir yenilenir. Eski yüzey hücreleri ise gözyaşına dökülerek temizlenirler. Çok güçlü rejenerasyon yeteneklerinden dolayı epitel hasarında skar oluşmaz. Bazal tabaka alttaki bazal membrana hemidesmozomlar ile çevrelerindeki hücrelere ise desmozomlarla bağlıdır. Bazal hücreler tarafından salgılanan güçlü tip 7 kollajen fibrilleri (Anchoring fibers) bazal membranı aşarak stromaya ulaşır ve stromanın ana elamanı olan tip 1 kollajenle birleşir. Böylece epitelin bazal katını, bazal membrana ve stromaya sıkıca bağlar (41, 44, 53).

D. Bazal Membran: Konjonktiva bazal membranın devamıdır ve epitele oturacağı düzgün bir yüzey oluşturur. Ana komponentleri olan tip 4 kollajen ve laminin, epitelin bazal hücreleri tarafından salgılanır. Hücre migrasyonunda ve epitel farklılaşmasında rol oynar ve bu nedenle yara iyileşmesi açısından önemli bir tabakadır. Bazal membran ile bazal hücreler arasında hemidesmozom yapıda bağlantılar vardır (41).

2.3.2. Bowman tabakası

Kornea stroması ile epitel arasında bulunan 8-10 mikron kalınlığında kısa kollajen fibrillerden oluşan asellüler, homojen ve şeffaf bir zardır. Embriyonel yaşamda stromanın ön yüzeyindeki keratositler tarafından salgılanır. Epitelin bazal membrana ve stromaya sıkıca yapışıktır. Tip 1 ve tip 3 kollajen fibrillerinden oluştuğu için travmalara karşı dirençlidir. Korneanın şeklini muhafaza eder ve epiteldeki olayların stromaya geçişini engeller. Ancak çoğalma yeteneği olmadığından dolayı hasarı halinde skar gelişimi görülür (44, 47).

2.3.3. Stroma

Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur ve ortalama kalınlığı 500 μm 'dir. Kuru ağırlığının %80'i kollajen fibrillerden, %15'i ara maddeden ve %5'i hücrelerden oluşur. Birbirlerine lifler aracılığı ile tutunmuş 2 μm kalınlığında, 200-250 adet yüzeye paralel ve düzenli yerleşmiş tip I ve V kollajen lamellalarından oluşur. Bu lifler korneanın bir ucundan diğerine uzanıp skleral lifler ile devam ederler. Stromanın su oranı %78'dir ve bu oran saydamlık açısından önemlidir. Bu oranın artışı yapısal dizilimini etkileyerek saydamlığı bozar. Epitel tabakasının sağlam yapısı ve endotelin pompa fonksiyonu korneal hidrasyonun kontrolünden sorumludur. Yapı olarak skleraya benzese de daha çok ara madde, daha az su içerdiği için ve fibril dizilimi sklera'ya göre çok daha düzenli olduğu için kornea saydamdır. Korneanın yapısındaki birimlerin boyutu, görülür ışığın dalga boyundan küçüktür, bu durum korneanın saydamlığını sağlar. Stromanın ara maddesi glikozaminoglikan olan, keratan sülfat ve kondriotin sülfat açısından zengindir, ayrıca tip I, V, VI kollajen, dekorin ve lumikan adlı proteoglikanları da içerir. Glikozaminoglikanlar kollajen fibrilleri ile hücrel yapıların arasını doldurarak osmotik etki ile su tutarlar ve negatif yükleri sayesinde birbirlerini iterek germe basıncına neden olurlar. Stromanın hücrel kısmı ise kollajen lifleri arasına sıkışmış, az sayıda ve ileri derecede yassı keratositlerden oluşur. Keratositler, kollajen ve mukoprotein sentez ederler ve yaralanmalardan sonra fibrositlere dönüşebilirler. Ayrıca stromada Schwann hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve lökositler de bulunur (41, 44).

2.3.4. Dua'nın katmanı

Stroma ve Desme membranı arasındaki bu tabaka 15 mikron kalınlığındadır. Dua ve arkadaşları, çok ince olan bu katmanı kornea katlarını birbirinden ayırmak için küçük hava kesecikleri enjekte ettikten sonra elektron mikroskopuyla gözlemleyerek tespit etmiştir (50).

2.3.5. Descemet Membranı

Stroma ile endotel hücreleri arasında bulunur. Endotelin bazal membranı olup, 10 μm kalınlığındadır. İki kısımdan oluşmuştur. Stromaya komşu öndeki kısım embriyoner yaşamda kollajen lifler ve glikoproteinden sentez edilirken; arkadaki endotele komşu olan kısım, doğumdan sonra endotel hücreleri tarafından salgılanır. Tip IV kollajen, fibronektin ve laminin içerir. Ülserasyon ve yanıklarda korneal perforasyona karşı en dirençli kornea katmanıdır. Elastik ve oldukça güçlü olan descemet zarının arka kısmı, yaralanmalardan sonra

endotel tarafından salgılanarak tekrar rejenere olabilir. Descemet zarı periferde ön kamara açısına 2 mm mesafede, ön kamara açısının ön sınırı olan Schwalbe çizgisini oluşturarak sonlanır (41, 45-47, 52).

2.3.6. Endotel

Hümör aköz ile direkt temasta olan en içteki ve tek sıra halinde dizilmiş altıgen şekilli hücrelerden oluşur. Doğumda 3000-4000 hücre/mm² olan hücre sayısı, yaşla beraber azalarak erişkinde 2500-3000 hücre/mm² ye kadar düşer. Endotel tabakası doğumda kübik yapıda ve 10 mikron kalınlığındadır. Yaşlanma ile daha yassılaşır ve erişkinde kalınlığı 5 mikrona kadar düşer. Endotel hücreleri, iri nükleusları, bol mitokondrileri ve endoplazmik retikulumları ile metabolik açıdan aktif hücrelerdir. Endotel hücrelerinin arka yüzünde, mikrovilluslar ve bazı hücrelerde oligosilialar bulunur. Bu yüzde hümör aköz ve stroma arasında aktif transport ve sekresyon gerçekleşir ve korneanın saydam yapısı korunur (41, 52).

Endotelin descemet membranının arka kısmını sentez etmek dışında asıl önemli bir görevi kornea saydamlığını devam ettirmek için stromal hidrasyonu normal değerlerde tutmaktır. Stromadan endotel ile aköz hümöre 6-8 ml/saat su taşındığı gösterilmiştir. Bunun için hücresel bariyer ve metabolik pompa kullanır. Endotel hücreleri aralarındaki kuvvetli bağlar ve Na⁺/K⁺ ATPaz pompası sayesinde aközün kornea katları içine girmesini engellenir ve korneanın saydamlığı korunur Na⁺/K⁺ ATPaz sistemi en iyi bilinen endotelial iyon transport sistemidir. Na⁺/K⁺ pompası endotelial hücre membranının alt ve yan kısmında lokalizedir ve yaklaşık olarak her hücrede 1,5 milyona yakın sayıdadır. Endotelial hücrelerin bazolateral membranında ameliorite duyarlı Na⁺/H⁺ pompası da bulunmuştur. Bu pompa sodyumu hücre içine alıp, hidrojeni hücre dışına atmaktadır. Karbonik anhidraz enzim sistemi de korneal hidrasyonun önlenmesinde önemli rol oynar. Karbonik anhidraz enziminin blokajı korneal ödeme neden olur. Endotel hücreleri; zonula okludens, makula okludens ve makula adherens yapılarıyla birbirine sıkı olarak bağlanarak güçlü bir bariyer oluşturmuşlardır. Buna rağmen endotelden stromaya fizyolojik sınırlarda bir sıvı geçişine izin verilmektedir. Çünkü bu sızıntı sayesinde avasküler olan korneanın glukoz ve aminoasit gibi beslenme ihtiyaçları karşılanmaktadır (41, 44, 45, 53).

Yaş, inflamasyon, akut glokom veya cerrahi gibi endotel fonksiyonlarının baskılandığı veya normal hegzagonal hücre oranının %70-80'den daha az olduğu ve daha önemlisi endotel hücre sayısının 500-600 hücre/mm² den daha az olduğu durumlarda kornea katlarında su miktarı giderek artar (ödem) ve kornea saydamlığını kaybeder (45, 47, 52).

Endotel hücreleri nöral krest kaynaklıdır ve rejenerasyon yetenekleri yoktur. Endotel hücre katındaki gelişen hasara migrasyon ve hipertrofi ile yanıt verirler. Küçük travmalarda endotel hücreleri sadece kendi hacmini artırır yani hipertrofiye uğrar ve defektler, komşu hücrelerin uzaması ve genişlemesi ile kapatılır. Hücredeki bu değişikliklerin hücre içi mikroflamanlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Hasarlı alan kapatıldıktan sonra, hücreler tekrar şekillenip eski hegzagonal yapılarına kavuşur ve hücreler arası bağlantılar tekrar kurulur (47, 53).

2.4. Pterjium

2.4.1. Tarihçe ve Tanım

Pterjium Yunancada (*Pterygion*) kanat anlamına gelmektedir. Hippocrates, Galen, Celsus ve Şerefeddin Sabuncuoğlu tarafından da tanımlanmış bir klinik tablodur (10). Fibrovasküler bağ dokusunun bulber konjonktivadan korneaya ilerlemesiyle karakterize konjonktivanın hyalen dejeneratif hastalığıdır (1). %90 nazal yerleşimlidir. İnterpalpebral aralıkta uzanma eğilimindedir, bazen hem nazal hem temporal bölgede izlenebilirken bazen de yalnız temporalde görülebilir. Fibrovasküler granülasyon dokusu korneayı invaze ederek, stromanın yüzeyel tabakalarını ve Bowman zarını destrükte eder (10, 42).

Pterjiumun yapısal bölümleri;

Gövde : Semilunar katlantıya uzanan trapezoid şekilli vaskülarize kısım.

Yaka : Lezyonun limbal kısmı

Baş : Korneayı invaze eden kısım

Başlık : Lezyonun başı etrafında, kornea epitelinde görülen, gri, avasküler, hilâl şeklindeki kısım (42).

Pterjium ilk kez 1876'da Winter tarafından gerçek ve pseudo-pterjium olmak üzere iki formda tanımlanmıştır. Gerçek pterjium, konjonktivanın korneayı invaze ettiği dejeneratif ve hiperplastik bir dokudur. Gerçek pterjium da doku limbus ve korneaya tamamen yapışıktır ve gerçek pterjium palpebral aralığın medial veya lateralinde yer alır. Pseudo-pterjium da ise, inflamatuvar bir süreç sonucu inflame konjonktivanın kornea kenarındaki ülsera uzanıp yapıştığı ve pasif olarak korneaya doğru çekildiği bir doku olarak tanımlanmıştır. Pseudo-pterjiumda limbusu atlayıp sadece korneaya tutunur ve böylece doku altından bir prob rahatlıkla geçirilebilir. Pseudo-pterjium kornea çevresinde herhangi bir lokalizasyonda yerleşebilir (42).

2.4.2. Epidemiyoloji

A-) Demografik özellikler: Dünyada görülme oranı %2.8 ile %30.8 arasında değişmektedir (2, 4). Pterjium tüm dünyada görülmekle birlikte ekvator gibi tropikal ve subtropikal bölgelerde, kuru iklimlerde daha yüksek prevalansa sahiptir. Ekvatorun 30° güney ve kuzeyinde diğer bölgelere göre daha sık görülür. Kırsal alanlarda, kuvvetli rüzgarlı, tozlu ve kuru bölgelerde yaşayanlarda sıktır (3) (Tablo 1).

Tablo 1. Pterjiumun dünyadaki görülme sıklığı (3)

Enlem (paralel)	Prevalans
40° üzeri	%0 - %1.9
35° - 40°	%2 - %4.9
30° - 35°	%5 - %10
30° - ekvator	> %10

B-) Heredite: Pterjium olgularının çoğu sporadiktir. Otozomal dominant geçişli konjenital, genç erişkin ve erişkin pterjiumu gibi tipleri tanımlanmıştır (54).

C-) Cinsiyet: Erkeklerde kadınlara göre iki kat sık görülen pterjium erkeklerin daha çok dış ortamlarda, kadınların ise kapalı ortamlarda bulunmasına bağlanmıştır. Kapalı ortamda çalışan kadın ve erkekler arasında pterjium prevalansı eşit bulunduğu çalışmalar mevcuttur (4).

D-) Irk: Afrika'da 4709 hasta üzerinde yapılan Barbados göz çalışmasında, pterjium insidansı siyah ırkda %23.4, melezlerde %23.7 ve beyaz ırkda %10.2 bulunmuştur. Bu çalışma ırklar arasında bir genetik yatkınlık farkı olduğunu düşündürmektedir (55).

E-) Yaş: En yüksek prevalansı 40 yaşından büyüklerde izlenmekle birlikte, 20-40 yaş arası insidansın en fazla olduğu dönemdir. Daha küçük yaşlarda nadir olarak görülür (38).

F-) Meslek: Kaynakçılar, balıkçılar, inşaat işçileri, çiftçiler ve marangoz gibi meslek gruplarında, pterjium etyopatogenezinde rol alabilecek faktörlere maruziyetin miktarı ve süresi ile ilgili olarak diğer meslek gruplarından daha sık pterjium görüldüğü bildirilmiştir (4).

2.4.3. Etyopatogeneze

Etyopatogeneze kişisel ve çevresel birçok etken söz konusudur. Pterjiuma neden olan sebepler ve lezyonun oluş mekanizması, pterjiumun uzun süredir çok iyi bilinmesi, tedavi edilmesi ve ortaya konan çalışmalara rağmen henüz tam olarak anlaşılamamıştır (4).

Pterjiumun patogenezi hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüştür: ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, büyüme faktörleri, viral enfeksiyonlar, immunolojik mekanizmalar, sitokinler, antiapoptotik mekanizmalar, çeşitli anjiogenik faktörler, infrared radyasyon, elastodisplazi, elastodistrofi, kök hücre aplazisi, kronik oküler yüzey enflamasyonu ve bening neoplastik transformasyon (56-58).

A-) Kuru göz: Pterjium etyolojisinde göz yaşı fonksiyonlarında bozulma suçlanmaktadır. Ishioka ve arkadaşları gözyaşı kırılma zamanında anlamlı kısalma, Schirmer ve Fern testlerinde istatistiksel anlamı olmayan azalma bildirilmiştir (14).

B-) Hipersensivite: Aynı ortamda yaşayan bazı insanlarda pterjium gelişip, bazısında gelişmemesi pterjium oluşumunda aşırı duyarlılığın rol alabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Özellikle pterjiumlularda doku örneklerinde mast hücre yoğunluğunun artmış olarak saptanması, yine pterjium stromasının plazma hücreleri ve T-hücreleriyle infiltre olması ve IgE ile IgG'nin anormal depolandığının gösterilmiş olması etyolojide allerjinin ve hipersensitivitenin yer aldığına işaret edebilir (15).

C-) Virüsler: Pterjium oluşumunda human papilloma virüsü (HPV) gibi onkojenik virüsler de suçlanmaktadır. Bir çalışmada pterjiumlu olgularda human papilloma virüsü (HPV) ile enfeksiyon oranı %24 ile %54 arasında olduğu gösterilmiştir (59). Başka bir çalışmada %22 oranında herpes simplex virüs (HSV) tespit edilmiş ve bunların %6'sında ise hem HSV hem de HPV saptanmıştır (54).

D-) Kronik inflamasyon: Episklerit, konjonktivit gibi kronik inflamasyonun pterjium oluşumunu tetiklediğinden şüphelenilmiş; ancak pterjium dokusunda inflamatuvar hücrelerin çok nadir görülmesi bu teori konusunda şüpheye neden olmuştur. Subepitelial fibroblastların displazisi de patogeneze suçlanmış ancak diğer çalışmalarda displazi aksine hiperplazinin görülmesi bu teoriden de uzaklaştırmıştır (60).

E-) UV: UV ışınlarına maruziyet pterjium patogenezinde kanıtlanmıştır ve patogeneze en çok suçlanır (12). UV ışınların pterjium oluşumunda özellikle, insan gözü tarafından algılanamayan, 320-290 nm dalga boyuna sahip olan UV-B'ye kronik maruziyetin sorumlu olduğu düşünülmektedir. UV ışınları, konjonktiva ve kornea tarafından absorbe edilerek matriks metaloproteinaz (MMP-1) aktivitesinde artışa böylece hücrel zedelenmeye yol açarak proliferasyonu başlatır, medial limbusta Langerhans hücrelerini sayıca azaltarak konjonktival hücrelerin, korneo-konjonktival birleşme yerini tanıyamamasına ve kornea üzerine doğru ilerlemesine neden olduğu öne sürülmüştür (61). UV reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açar ayrıca direkt fototoksiktir (56). Güneş ışığının pterjiumlu bölgede oluşturduğu hasar, UV floresan fotoğrafı ile saptanmıştır ve pterjium oluşumu nazal limbus üzerine gelen ışığın konsantrasyonu ile öngörülebilir (62, 63). Palpebral aralıktaki oküler dokulara uzamış UV ışına maruziyetin, proinflamatuvar sitokin oluşumunu indükleyerek doku invazyonu, kan damar formasyonu, hücrel proliferasyon ve inflamasyonu başlatarak pterjium gelişiminde anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (62). Ultraviyole ışınlarına maruziyet her iki gözde beklenirken, pterjiumun sıklıkla tek taraflı görülmesi bir çelişki oluşturmaktadır (60).

F-) Mutasyon ve polimorfizmler: Pterjium epitelinde p53 geni mutasyonu gösterilmiş, fakat p53 protein seviyesi ile ilişkilendirilememiştir. P53 gen mutasyonu hücre apoptozunun bozulmasına kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olabilir (64, 65).

DNA tamir proteinlerinden *X-ray repair cross-complementing-1* (XRCC1) polimorfizmlerinin ve glutatyon S-transferaz M1 (GSTM1) pterjium oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17). Ku70 promoter T-991C genetik polimorfizmi olan hastalarda pterjium riski yüksekken Ku70 promoter C-57G polimorfizmi olanlarda pterjium arasında ilişki ise gösterilememiştir (18). Nükleotid eksizyon onarım bozukluğu olan Xeroderma pigmentosa hastalarında bilateral pterjium insidansı yüksektir (19). HOGG1 (*Human-8-oxoguanine glycosylase 1*) Ser326Cys polimorfizmi pterjium gelişiminde rol oynayabilir (66).

G-) Reseptör ve enzimler: Pterjiumda Substance P'nin (SP) reseptör düzeyinin artması ile SP'nin pterjium fibroblast ve vasküler endotel hücreleri için kemoatraktan bir ajan olduğunun gösterilmesi SP'nin pterjium hücrelerinin migrasyonu üzerinde etkili olduğunu düşündürür (67). Kültürde hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz ve düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDL-R) seviyeleri pterjiumda ve pinguekula fibroblastlarında artmış olarak izlenmiştir (59).

H-) Oksidatif stres: Pterjium dokusunda superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin düştüğü (27) DNA hasarının ve oksidatif stresin arttığı (24, 25) ve lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (26, 27).

I-) Anjiogeneze: *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), anjiogenezin en güçlü uyarıcısıdır. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), *transforming growth factor-β* (TGF-β) ve *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) gibi büyüme faktörleri de anjiogenezi stimüle eder. VEGF ve diğer büyüme faktörleri mevcudiyetinde endotelial hücreler proliferasyon olarak çevre alana göç eder ve sonuçta kapillerlere benzeyen yapılar oluşur. Pterjium oluşumu sırasında anjiogeneze ve büyüme faktörleri pterjium hücrelerinde gösterilmiştir (10, 15).

Pterjium dokusunda immunohistokimyasal olarak VEGF'nin ve mikrodamar yoğunluğunun belirteci olan CD31 ekspresyonunun arttığını, aynı zamanda anjiogeneze inhibitörü olan trombospondin-1 (TSP-1)'in yokluğu da gösterilmiştir (68).

Pterjiumun karakteristik özelliği olan inflamasyon, doku yeniden yapılanması (*remodelling*) ve anjiogenezisten, pterjiumun korneaya invazyonu ve Bowman tabakasının destrüksiyonundan MMPs ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMPs) sorumlu olabilir (69).

2.4.4. Histopatoloji

Pterjium, histolojik olarak üstte epitel ve altta stromadan oluşur. *Substantia propria*'daki aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan yeni sentezlenen elastik fibril prekürsörlerinin anormal maturasyonunu (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonunu (elastodistrofi) pterjiumun patolojik temelini oluşturduğu düşünülüyor (5). Pterjium başında fibroblastlar bulunmaktadır. Bu bölgeye damarlar ve bağ dokusu, Bowman membranını hasara uğratarak girmektedir (10).

Pterjiuma ait histolojik örneklerde, konjonktivaya ait segmentte geniş elastotik dejenerasyon gözlenmektedir (70). Sıklıkla konjonktival segmentte görülen elastotik amorf dan oluşan dejeneratif materyal, fotona maruz kalmış ve yaşlanmış derilerde de tespit edilmiştir (71). Değişiklikler epidermel proliferasyon inflamatuvar infiltratlar aktif fibroblastlar, elastin birikimi gibi ekstrasellüler metriks değişiklikleri, glikozaminoglikanlar ve değişmiş kollajenleri içerir (72, 73).

Kornea stromasının içinde küçük kist şeklinde konjonktiva adacıklarına 'Fuchs adacıkları' denmektedir. Bu adacıklar kornea epitelinin altında gri opasiteler şeklinde görülebilirler. Kronik vakalarda 'Stocker çizgisi' olarak adlandırılan pterjiumun ön kısmında Bowman membranı hizasında ince sarı-yeşil yarım ay şeklinde demir birikintisi oluşabilmektedir (10). Pterjium epitel hücrelerinde %73.2 oranında skuamöz metaplazi görülmektedir (74).

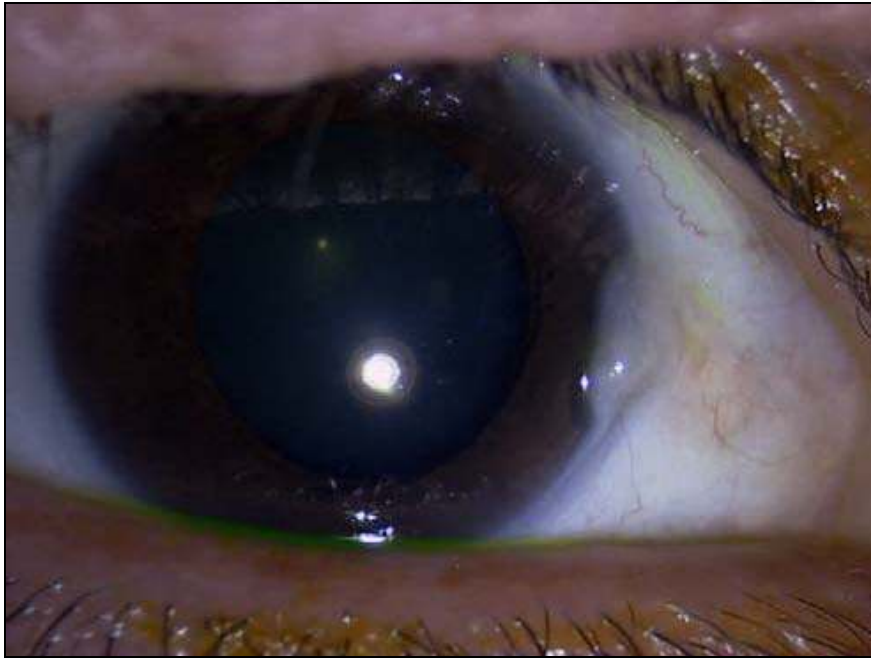
2.4.5. Klinik Sınıflama

Pterjiumun boyutu, kornea yüzeyine ilerleyişi, vaskülarizasyon, optik zon tutulumu ve komplikasyonlar, klinik sınıflamada göz önünde tutulan klinik özelliklerdir (10).

Tip 1: Küçük Primer Pterjium

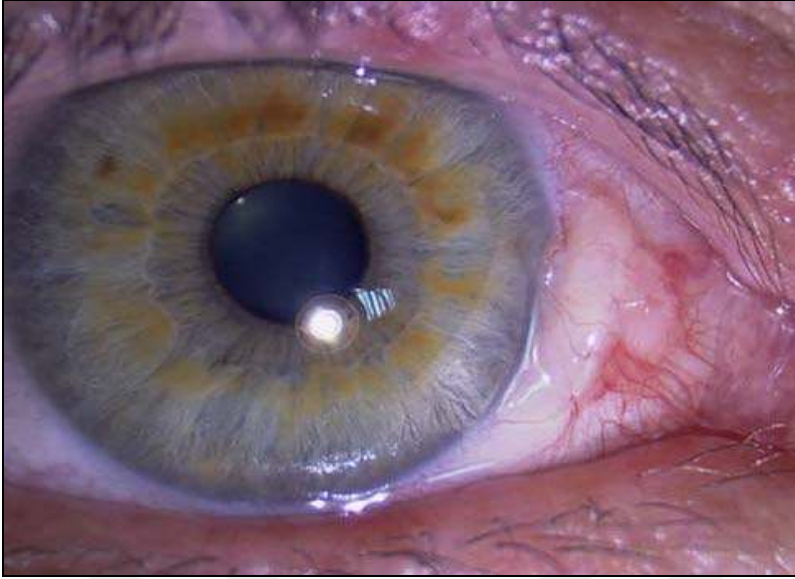
Primer pterjium limbusta sınırlı olan ya da korneayı minimal invaze eden, başlangıç düzeyindeki tipdir. Genelde asemptomatiktir ve progresyonları yavaştır. Morfolojik açıdan üç farklı şekilde izlenir:

1-Fibröz: Limbusta paralel, çok az vaskülarize, küçük, beyaz renkli, fibröz bir halka şeklindedir. Gövde kısmı, sağlıklı konjonktiva tarafından çevrelendiğinden açık olarak izlenemez (Resim 1) (75).



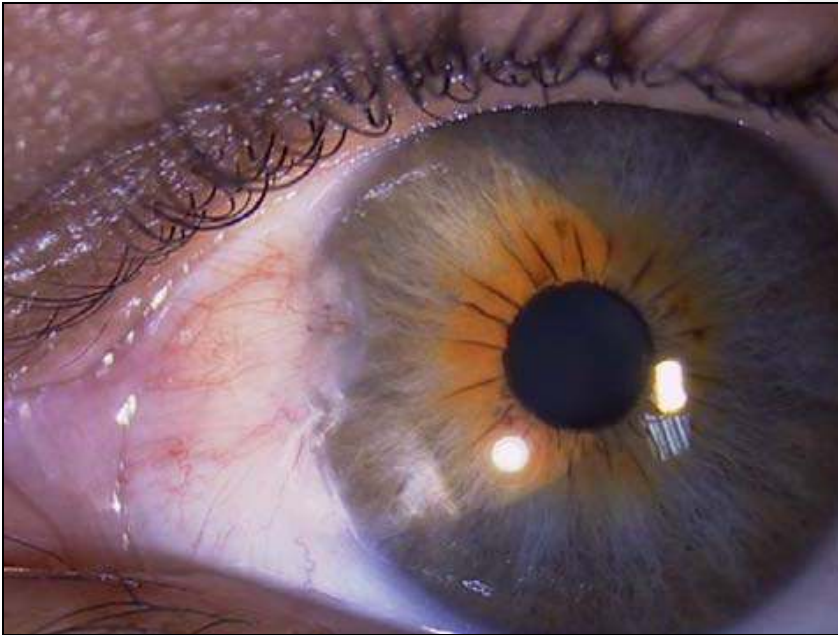
Resim 1. Tip 1 Fibröz pterjium (75)

2-Pinguekular: Pterjium limbusdadır ve baş kısmı korneaya invazyon göstermez. Gövde kısmında iç kantüsten horizontal uzanım gösteren vaskülarizasyon mevcuttur. Genelde çevredeki sağlıklı konjonktivadan ayırd etmek mümkün olmaz (Resim 2) (75).



Resim 2. Tip 1 Pinguekular pterjium (75).

3-Klasik: Pterjiumun tüm kısımları izlenir ve apeksi korneayı 1-2 mm invaze etmiştir (Resim 3) (75).



Resim 3. Tip 1 Klasik pterjium (68).

Tip 2: Optik zon tutulumu olmayan ileri primer veya nüks pterjium

Pterjiumun tüm kısımları izlenir. Gövde kısmında dilate kapillerler vaskülarize bir band oluştururlar. Baş kısmı yükselmiş ve limbustan yaklaşık 2-4 mm ilerlemiştir, optik zon açıktır. İrritasyon ve görmede azalma şikayetleri belirgindir (Resim 4) (75).



Resim 4. Tip 2 pterjium (68)

Tip 3: Optik zonü kapatan ileri primer veya nüks pterjium

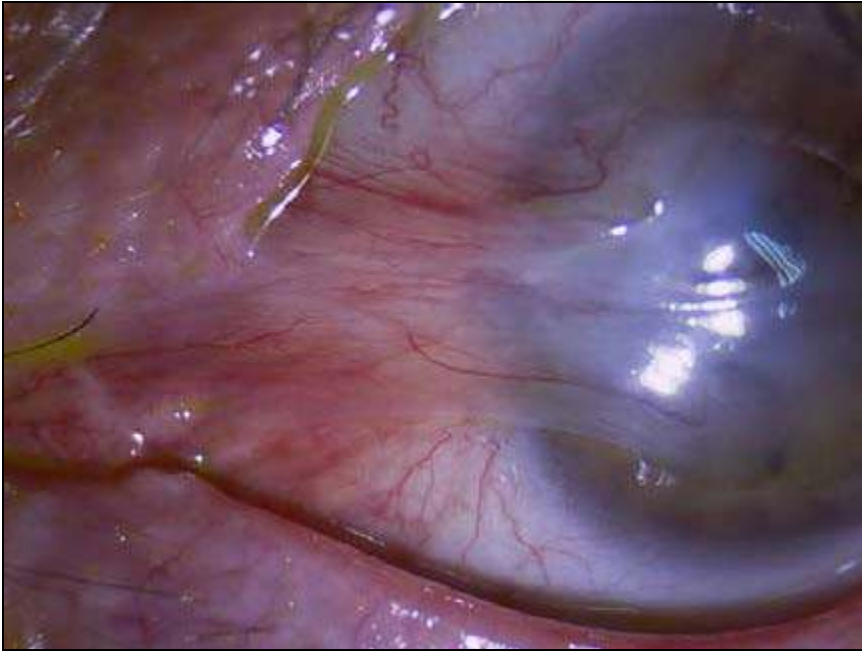
Apeksi korneada 4 mm'den fazla ilerleyerek optik zonü kapatır ve pterjiumun en ileri formudur. Kornea kalınlığının %30'undan fazlasını invaze ederek yüksek astigmatizma ve görme kaybına yol açar. Subkonjonktival fibröz doku fornikslere ulaşarak semblefara, medial rektus kası tendonunu çevreleyen kapsüle yapışıklık göstererek abdüksiyon kısıtlılığına neden olabilir (Resim 5-7) (75).



Resim 5. Tip 3 Rekürren pterjium (68)



Resim 6. Tip 3 Rekürren pterjium (68)



Resim 7. Tip 3 Sembelfaronlu pterjium (68)

2.4.6. Belirti ve Bulgular

Pterjium genellikle asemptomatik olmaktadır ve rutin muayene esnasında fark edilebilmektedir. İlerleyerek semptomatik hale gelebilir, kozmetik problemler, yabancı cisim

hissi, kızarıklık, lakrimasyon, tekrarlayan inflamasyon, yanma, görmede bulanıklık ve azalma, fotofobi, kronik irritasyon gibi çeşitli şikayetlere yol açabilir (10).

Pterjium, korneanın horizontal ekseninde düzleşme ve buna bağlı olarak kurala uygun astigmatizma oluşturmaktadır (5). Pterjiumlu hastaların nerdeyse yarıya yakınında 0.5 diyoptriden büyük, %13 ünde 4.0 diyoptri yada daha büyük kurala uygun astigmatizma olduğu gösterilmiştir (10). Göz yaşı tabakasının bozulmasına ikincil olarak, kurala uygun ve düzensiz astigmatizmanın uyarılmasıyla ya da görme aksının invazyonuyla görme keskinliği azalabilmektedir (10).

Pterjiumlar görmede azalma yapmadan önce kontrast duyarlılığı azalmasından kaynaklanan parlama yapabilmektedirler (76).

Rekürren pterjiumlarda, subkonjonktival fibrovasküler doku fornikslerdeki bağ dokusu ve iç rektus kasının kapsülü ile kuvvetli adhezyon yaparak semblefaron, estetik problemler ve göz hareketlerini kısıtlayarak dışa bakışta diplopiye neden olabilmektedir (76).

2.4.7. Tedavi

2.4.7.1. Tarihçe

Çinliler bazı bitkilerin pterjium damar dokularının gelişimini önlediğini bildirmiştir. Dioscorides deniz kabuğuyla dokuyu kaldırıp akasya sakızı, sweetwood bitkisi, sirke, aloe ekstreleri ve tuz gibi medikasyonlarla tedaviyi tanımlamıştır. Kara mürekkepbalığı kabuğu pterjiyumu mekanik olarak kazımak için kullanılmıştır, sodyum klorür ise pterjiyumu eritmek için zamanında kullanılmış yöntemlerdendir. Celsus pterjiyumu bir kanca yardımıyla kaldırıp, altına bir iğne itip korneadan bir bıçak yardımıyla disseksiyonu tanımlamıştır (77).

Arap literatüründen Zarrin-Dast ve Ali İbni İsa pterjium cerrahisinden ve epifora gibi cerrahi komplikasyonlarından, yanmış bakır ve tuzla ilaç tedavisinden bahsetmiş, Paullus at tüyü ile pterjiumun kaldırılıp bıçakla disseksiyonunu bildirmiştir (77).

Yunanlılar pterjiyumun ilaçlarla temizlenip yokedilebildiği ama büyüdüğünde ve sertleştiğinde cerrahi yapılmasının gerektiğini bildirmişlerdir. Bir doktor ve yardımcısı bu

cerrahiye birlikte gerçekleştirir, biri kancayla pterijiumu kaldırır ve diğeri ise iple bağlar, eksizyonu bıçakla gerçekleştirir. Bu teknikle rezidü ve inflame olabilen pterjium dokusu ve karunkül gelişimi gibi komplikasyonlar da bildirmişlerdir (77).

George Bartisch Von Dresden 1800'lü yıllarda pterjiumu tanımlamış ve çiftçilerin bakır suyu kullanarak pterjiumu yakmaya çalıştıklarını göstermiş ayrıca hastayı bir sandalyeye bağlamış ve pterjiyum cerrahisini gerçekleştirmiştir (77).

Pterjium cerrahisindeki en büyük gelişmeler, yirminci yüzyılda ortaya çıkmıştır. D'Ombrian 1948'de çıplak sklera tekniğini, Haik 1957'de Stronsiyum 90 (Sr 90) ile topikal beta terapiyi, Meacham 1962'de antimitotik ajan kullanımını, Panzardi 1964'de amniyon membranı kullanımını ve Kenyon 1985'de otolog konjonktiva kullanımını önererek bugünkü tekniklerin temellerini oluşturmuşlardır (75).

2.4.7.2 Tedavi Endikasyonları

Görme keskinliği azalması, görme eksenine doğru kanıtlanmış progresif büyüme, belirgin kozmetik deformite, sekonder oküler motilite sınırlılığı, medikal tedaviyle azalmayan rahatsızlık hissi veya irritasyon söz konusu ise cerrahi tedavi gerekir. Primer eksizyon için sağlam endikasyonlar bulunmalıdır çünkü; pterjium sık nüks eder ve nüks pterjium agresiftir (11).

2.4.7.3. Medikal Tedavi

Güneşli ve irritatif çevre koşullarında yaşayanların gözlük, şapka kullanımı ile pterjium gelişiminin önlenmesi ve diğer koruyucu önlemler asıl tedavidir (77). Pterjium medikal tedavisi tam anlamıyla geliştirilememiştir. Medikal tedavide; topikal nemlendiriciler, hafif topikal steroidler veya nonsteroidler, topikal antihistaminik/vazokonstriktör, vasküler enjeksiyon ve irritasyon semptomlarının tedavisinde kullanılabilir (1).

Pterjium rekürrensini önlemek için en yaygın olarak kullanılan medikal tedavi intraoperatif ve postoperatif mitomisin C'dir. Mitomisin C'ye alternatif 5-florurasil ve daunorubisin gibi birkaç diğer ilaç tedavide denenmiştir (11).

Postoperatif mitomisin C içeren göz damlalarının etkili olduğu gösterilmiştir. Kullanılan konsantrasyonlar %0.005 ile %0.04 arasında değişir. En yaygın kullanılan konsantrasyon, %0.02'dir. Günde 4 kere ortalama 10 gün kullanılması önerilir (78).

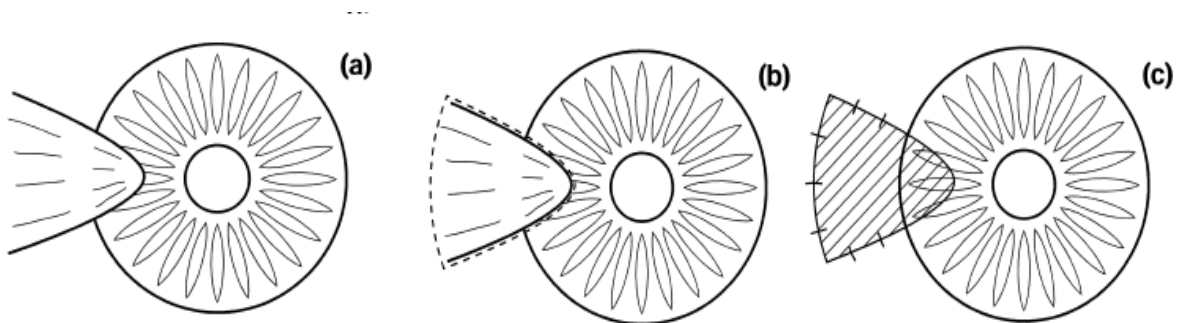
2.4.7.4. Cerrahi Tedavi

Pterjium cerrahisinde amaç; pterjium dokusunu almak, görme keskinliğini arttırmak ve nüksü önlemektir (79, 80).

Nüks gelişmesi pterjium cerrahisinden sonra görülen en önemli problemdir. Pterjiumda farklı yöntemlerle nüks oranları %0-88 arasında değişmektedir. Farklı cerrahi yöntemler ve adjuvan tedaviler nüksün önlemesi için geliştirilmiştir. Genelde ilk 6-8 hafta olmak üzere nüksler sıklıkla ilk yılda gelişir (77).

2.4.7.4.A. Çıplak Sklera Tekniği

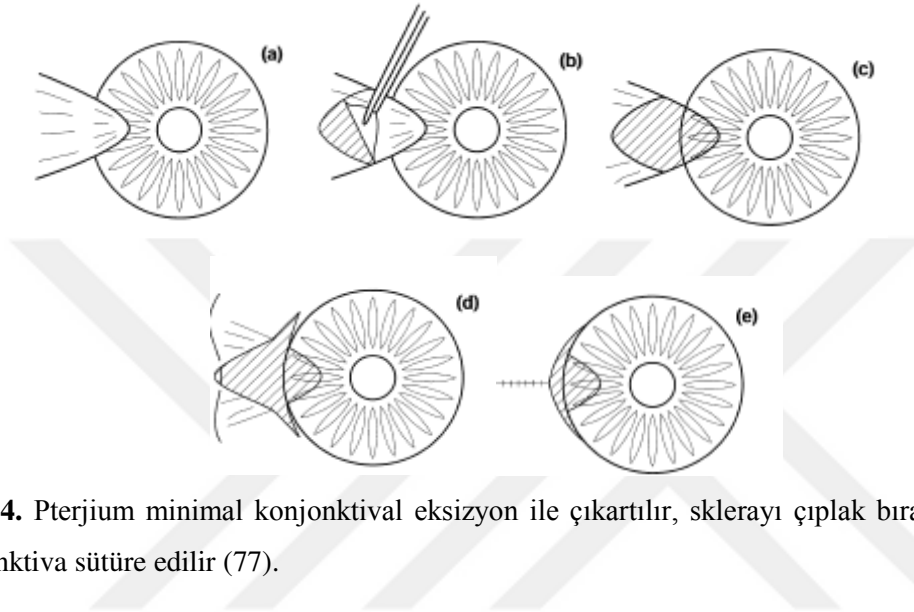
D'Ombrian tarafından tanımlanmış teorik olarak en basit tekniktir (81). Bulbar konjonktivaya kısmi eksizyon yapılır, sklera açıkta kalır, kendiliğinden iyileşmeye bırakılır ya da konjonktiva skleraya da suture edilebilir (Şekil 3). %24 ile %89 oranları arasında değişen en yüksek nüks oranları bu teknikte bildirilmiştir (3).



Şekil 3. Açık skleral teknik, şematik görünüm. Bulbar konjonktivaya kısmi eksizyon yapılır, sklera açıkta kalır, kendiliğinden iyileşmeye bırakılır ya da konjonktiva skleraya da suture edilebilir (81).

2.4.7.4.B. Basit Konjonktival Kapama

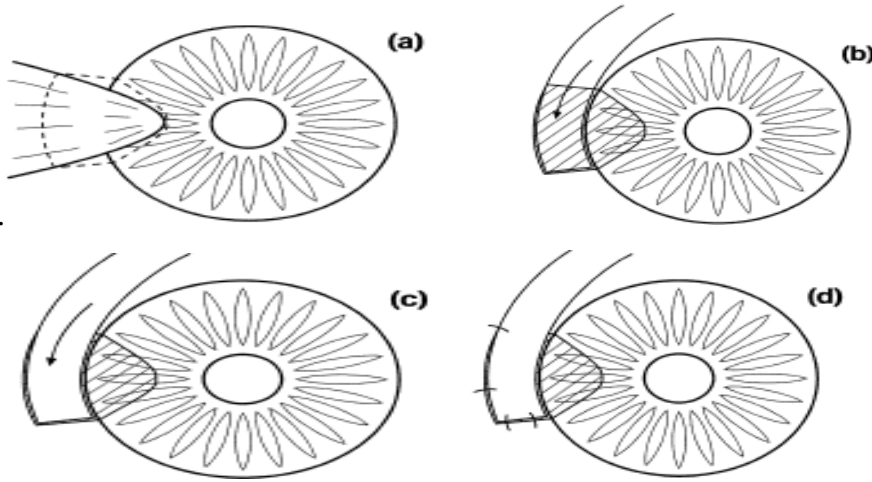
Pterjium minimal konjonktival eksizyon ile çıkartılır, sklerayı çıplak bırakmayacak çekilde konjonktiva suture edilir (Şekil 4). Rekürrens oranları %45-70 arasında olup yüksektir. Sık kullanılmayan bir yöntemdir (77).



Şekil 4. Pterjium minimal konjonktival eksizyon ile çıkartılır, sklerayı çıplak bırakmayacak şekilde konjonktiva suture edilir (77).

2.4.7.4.C. Konjonktival Flep Kaydırma

Üst veya alt konjonktivadan hazırlanan konjonktival flebin pterjium çıkarıldıktan sonra eksizyon bölgesine kaydırılmasıyla kapatılır (Şekil 5). Bu yöntemde skleral boşluk kapatılırken limbusa 1-2 mm'lik alan açıkta bırakılmalıdır. Rekürrens oranları %1 ile %5 arasında bildirilmiştir. Güvenli ve nüks oranının düşük olduğu bu teknikde flep retraksiyonu ve kist oluşumu haricinde komplikasyon görülmemiştir (82).



Şekil 5. Konjonktival flep kaydırma tekniği, şematik görünüm. Pterjium eksize edildikten sonra üstteki konjonktival fleb eksizyon bölgesine doğru kaydırılır, ardından etraftaki konjoktivaya sütüre edilir (77).

2.4.7.4.D. Konjonktival Otogreft

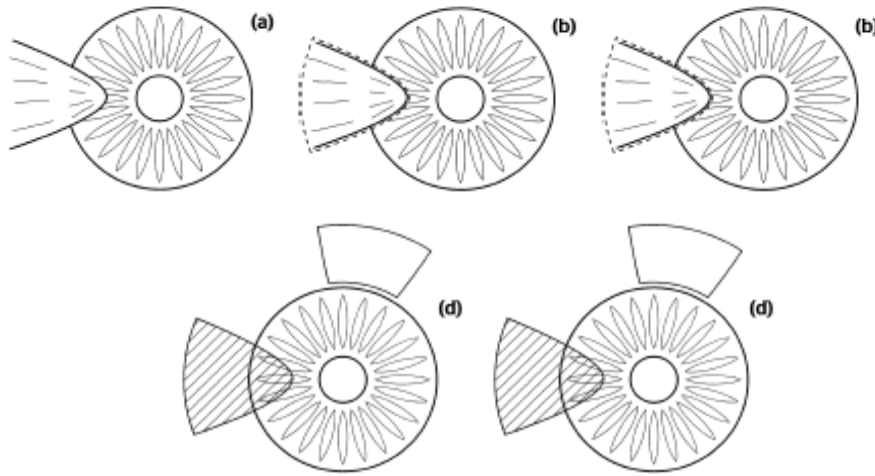
Pterjium eksizyonu sonrası, üst temporal bölgeden tenon içermeyecek şekilde konjonktiva disseke edilerek greft hazırlanır. Hazırlanan konjonktival greft pterjium eksizyonu yapılan alana getirilir, limbus bölümü limbusa gelecek şekilde yerleştirilir, 8/0 vicryl veya 10/0 monofilaman ile devamlı veya tek tek sütürasyon yapılır (Şekil 6).

Son yıllarda konjonktival greftin sütürasyonu yerine biyolojik yapıştırıcıların (fibrin yapıştırıcı) kullanımı gündeme gelmiştir. Fibrin yapıştırıcı olarak Tisseel Duo Quick® (Baxter, Vienna, Austria), Beriplast P® (Aventis, Behring, King of Prussia, PA) ve Kan Bankasında insan plasmasından hazırlanan fibrin yapıştırıcılar kullanılabilir. Ticari olarak hazır fibrin yapıştırıcılarda 2 komponent vardır. Birincisi fibrinojen, faktör 13, aprotinin diğeri trombin ve Ca^{+2} dur. Aprotinin sığırdan diğerkomponentler insan kanından elde edilir. Aprotinin hızlı fibrinolizisi engeller. Fibrinojen trombinin etkisiyle doku yüzeyinde fibrine dönüşür. Fibrin ise faktör 13 etkisiyle çapraz bağlanarak ağ oluşturur. İki şırıngadan oluşan aplikatörle uygulama yapılır. Kan bankalarında hazırlanan fibrin yapıştırıcılar Thermogenesis Cryoseal FS System® kullanılarak hazırlanabilir. Taze donmuş plazmanın yüksek konsantrasyonda fibrinojen içeren bölümü (kriopresipitat) elde edilerek eşit hacimde trombin eklenip fibrin yapıştırıcı hazırlanır. Bu ürün $-25^{\circ}C$ 'nin altında derin dondurucuda 12 ay

saklanabilir. Uygulanması iki şırıngadan olan aplikatörlerdir. Hazır fibrin yapıştırıcılarda en büyük dezavantaj virüs (HPV B19) ve sığır komponentlerine bağlı prion geçiş riskidir (83).

Operasyon süresini kısaltması, postoperatif ağrı, yanma, batma, sulanma, yabancı cisim hissi gibi semptomlarda azalmanın belirgin olması ve kullanım kolaylığı fibrin yapıştırıcıların avantajlarıdır. Sütür materyaline göre göreceli olarak daha pahalı olan fibrin yapıştırıcının inkübatörde hazırlandıktan sonra karıştırılmadan bekletilerek, birden çok hastada kullanılabilmesi (4-6 saat) cerrahi maliyetini düşürmektedir (84).

Bu tekniğin nüks oranlarını azalttığı, komplikasyonları en aza indirdiği savunulmakta fakat diğer tekniklere göre uzun zaman aldığı düşünülmektedir. Rekürrens oranları %5-82 arasında bildirilmektedir. Bu teknikle greft kaybı haricinde komplikasyon bildirilmemiştir ve normale yakın limbus anatomisi ile daha iyi kozmetik görünüm elde edilir (85).



Şekil 6. Konjonktival otogreft tekniği, şematik görünüm. Pterijiumun, bir miktar konjonktiva ile eksize edilir, çıplak sklera üstten alınan konjonktival otogreft ile kapatılıp suture edilir (77).

2.4.7.4.E. Limbal Konjonktival Otogreft

Üst temporal bölgeden disseke edilen istenilen büyüklükte konjonktiva, limbal bölüm 2 saat kadranı uzunluğunda ve limbusu 0.5 mm geçecek şekilde diseke edilerek eksizyon yapılır. Serbest greftin limbal bölümü pterijium alanının limbal bölümüne getirilerek suture

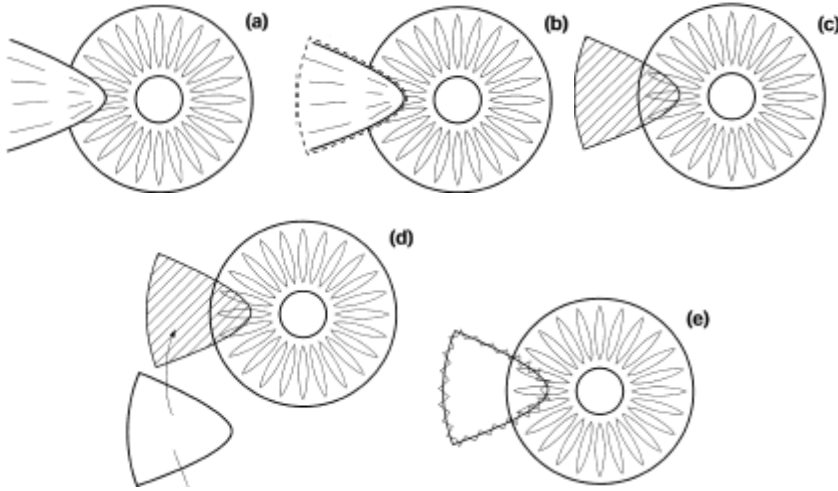
edilir veya yapıştırılır. Rekürrens oranları %0-40 arasında bildirilmiştir, etkili ve güvenli bir yöntemdir (86).

2.4.7.4.F. Amniyotik Membran Transplantasyonu (AMT)

Pterjium alındıktan sonra açık da kalan skleral alanın amniyon zarıyla kapatıldığı tekniktir. Amniyotik inflamasyon, neovaskülarizasyon ve fibrozisi azaltır; membran antiadhezif içeriği sayesinde epitelizasyonu hızlandırır (87). Amniyotik membranın epitelyal büyümeyi arttırması, bazal epitelyal hücrelerin yapışmasını sağlaması ve proliferasyonu arttırması gibi özelliklerden yararlanılmaktadır cerrahide. Rekürrens oranları %3.8 ile %64 arasında bildirilmiştir ve immünojitesini düşük bir tekniktir (88, 89).

2.4.7.4.G. Lameller ve Penetran Keratoplasti

İleri pterjium olan olgularda lameller keratoplasti, cerrahide düşünülmektedir. En sık kullanılan periferik yarım ay ve sirküler greftlerdir. Trepanasyonun ardından keratektomi yapılır ve keratektomi bölgesinden hafif büyük greft ipek ya da naylon suturele fikse edilir ve konjonktiva kapatılır. Bu teknikte amaç doku replasmanı yapılmakta ve bariyer oluşturulmaktadır (Şekil 7) (10). Penetran keratoplasti görmeyi bozacak skar dokusu ve incelmanın fazla olduğu ya da perfore olan olgularda endikedir (77).



Şekil 7. Lamellar korneal transplant tekniği, şematik görünüm. Pterjium eksize edilir (baş kısmı korneadan lamellar şekilde ayrılır). Donor korneaskleral greft eksizyon bölgesine sütüre edilir (77).

2.4.7.4.H. Kombine Tedavi

Rekürrensi azaltmaya yönelik, yukarıda sayılan cerrahi yöntemler kombine olarak tek seansta da uygulanabilir. İleri dönemde filtran cerrahi gerektirebilecek olgular, geniş pterjium lezyonu bulunan veya daha önce otogreft uygulanmış rekürren olgularda, konjonktival ya da limbal konjonktival greft uygulamasıyla amniyon membran transplantasyonu bir arada yapılabilir, hatta bu kombinasyonlara mitomisin C de eklenebilir. Yapılan çalışmalara bakıldığında amniyon membran transplantasyonu ile kombine konjonktival limbal otogreftli metodun mitomisin C’li AMT’den daha etkili olduğu görülmüştür (90, 91). Başka bir çalışmada mitomisin C’li AMT’nun tek başına AMT’na bir üstünlüğü gösterilememiştir (92).

2.4.7.5 Lazer Tedavisi

Lazer tedavi yöntemi pterjium tedavisinde yeni denenmiş olup tam olarak klinik pratiğe girmemiştir. Argon lazerle yapılan teknikte; oluşturulan ısı ile baş ve gövdedeki damarların fotokoagülasyonu ve obliterasyonu ile lezyonun regresyonu amaçlanmaktadır. Küçük pterjiumlarda, kontakt lens intoleransında yada hasta cerrahi istemediğinde alternatif olarak uygulanabilmektedir. Başarı oranı primer pterjiumda %92.8, rekürren pterjiumlarda %64.2 olarak bildirilmiştir (79, 93). YAG lazer fotokoagülasyon henüz pratikte kabul görmüş

değildir. YAG lazer ile pterjium dokusunun ablasyona uğratmasından yola çıkılarak bu sistemin pterjium cerrahisinde bir lazer bıçağı şeklinde kullanılabileceğini bildirilmiştir (94, 95).

Pterjium dokusunda fibroblastlarında LDL reseptör sayısında artış tespit edilmesi üzerine fotodinamik tedavinin uygulanabilirliğinden söz edilmiştir. Fotodinamik tedavi verteporfin infüzyonu sonrası 689 nm dalga boylu lazer uygulanarak pterjium dokusundaki vasküler yapılarda fototromboz meydana getirerek etkisini gösterir. Küçük ve orta boylu pterjiumlarda birkaç seansta başarı sağlanabildiği bildirilmiştir (59, 96).

Excimer lazer fotoablasyon pterjiumun başı eksize edildikten sonra fotokeratektomi yapmak suretiyle düz, pürüzsüz ve şeffaf bir kornea elde etmek için cerrahi tedaviye adjuvan olarak uygulanan bir yöntemdir. Bu teknikle ilgili olarak farklı serilerde %4,5 ile %91 arasında değişen nüks oranları bildirilmektedir (97).

2.4.7.6 Ek Tedavi

Radyoterapi: Radyoaktif madde kullanımında amaç arteriolar proliferasyon ve fibroblast proliferasyonun blokajı ile nüksün azaltılmasıdır. Ruthenium 106, strontium-90 ve radium D+E kullanılan radyoaktif maddelerdir. Açık sklera üzerine radyoaktif plak yerleştirilir ve istenen doza ulaşınca kadar bekletilir. Rekürrens oranları %0 ve %6.5 arasındadır ve farklı doz uygulamalarını içeren tedavi protokolleri vardır (98, 99). Lokal irritatif semptomlar olabileceği gibi epitelyal kist, telenjektazi, semblefaron, korneal incelme ve ülser, skleral atrofi, glokom, sklerit, iritis, katarakt, endoftalmi gibi daha ağır komplikasyonlar görülebilir (75).

Mitomisin C: Pterjium cerrahisinde, subkonjonktival doku proliferasyonu ve fibrosise neden olan fibroblastik aktiviteyi durdurmak amacıyla kullanılan *Streptomyces caespitosus* adlı bakteriden elde edilmiş bir antibiyotiktir. Mitomisin C hücrede DNA sentezini inhibe ederek mitozu ve hücre bölünmesini engeller.

Mitomisin C operasyon sonrası %0.01-%0.02-%0.04 konsantrasyonda dilüe edilerek damla formuna getirilerek postoperatuvar uygulanabilir, farklı tedavi protokollerine göre günde 2 ya da 4 kez, 5 ile 14 gün arasında göze damlatılır. Pterjium alındıktan sonra intraoperatif olarak

açıkta kalan sklera üzerinde, %0.02- %0.04 arasındaki dilüsyonda mitomisin C emdirilmiş sünger parçaları 3-5 dakika arasında bekletildikten sonra alınır ve bu bölge en az 5 dakika salin çözeltisiyle yıkanarak uygulanabilir (75).

İntraoperatif ya da postoperatif %0.02'lik mitomisin C uygulamanının pterjium rekürrens oranını anlamlı oranda değiştirmedikini bildiren yayınlar mevcut (100). Başka bir çalışmada Mitomisin C topikal olarak kullanıldığında hiç nüks görülmediği rapor edilmiştir (101). Çıplak sklera tekniği ile intraoperatif uygulandığında nüks oranları %8-%40 arasında değişmektedir (102).

Mitomisin C uygulamasına bağlı en sık görülen problemler gecikmiş korneal iyileşme, dellene oluşumu ve episkleral granülomdir. İleri vakalarda anterior üveit, katarakt, sekonder glokom korneal ve skleral incelme, ülserasyon ve perforasyon, gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir (3).

Anti-VEGF Tedavi: Pterjiumun geriletilmesi, progresyonunun durdurulması, cerrahi sonrası nüksün önlenmesi amacıyla son yıllarda anti-VEGF/antiangiyojenik tedavi üzerinde durulmuştur. VEGF'in pterjium dokusundan salındığı bildirilmiştir (68, 103).

Subkonjonktival formun, primer pterjiumda, peroperatif veya postoperatif olgularda, 1.25 mg/0.05 ml ile 2.5 mg/0.1 ml arasında değişen konsantrasyonlarda, bir kez pterjium yatağına enjekte edildiği bildirilmiştir (104, 105). Topikal form ise 25 mg/ml konsantrasyonda günde 2 ile 8 kez, 3 ile 24 hafta süreyle kullanıldığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (106, 107).

Subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu ile primer ve rekürren pterjiumda gözlenen kornea vaskülarizasyonunun gerilemesi amaçlanan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir (104, 105). Nüks eğilimi gösteren pterjiümlerde, orta izlem süreli topikal bevasizumab (25 mg/ml) kullanımı sonrasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (106, 107). Cerrahi sonrasında rezidüel pterjium dokusunun baskılanması için subkonjonktival 0.1 ml bevasizumab ve ranibizumab uygulanan 3 hastada konjonktival damarlarda regresyon olduğu bildirilmiştir (108).

Thiotepa: Hızlı bölünen dokularda mitozu durdurup ve hücre çoğalmasını bozan nitrojen mustard analoğu alkilleyici bir ajandır. Pterjium dokusunun cerrahi olarak çıkarılmasından

sonra %0,05'lik konsantrasyondaki damla formundan günde 4 kez, 6-8 hafta kullanılır. %28'lere varan nüks oranı rapor edilmiştir (109).

Erken ve geç başlangıçlı poliozis, siyah pigmentin konjonktivada depolanması, periorbital deride pigmentasyon kaybı, uzamış konjonktival enjeksiyon, irritasyon, allerjik reaksiyon ve skleral perforasyon gibi yan etkileri vardır. Topikal thiotepa tedavisinin hiçbir sistemik yan etkisi raporlanmamıştır. Komplikasyonları nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (3).

Daunorubisin: *Topoizomeraaz II* enzim inhibisyonu yoluyla DNA ve RNA sentezini inhibe eden, antrasiklin türevi bir antibiyotik olup esas olarak lösemi tedavisinde kullanılır. Pterjium eksize edildikten sonra intraoperatif olarak %0.02'lik konsantrasyonda daunorubisin 3 dakika boyunca uygulanır. Literatürde %7-%10 arasında nüks bildirilmiştir. Daunorubisine bağlı lokal irritatif yan etkiler görülebilir (110, 111).

5- Fluorourasil: Fibroblast proliferasyonunu engelleyen timidilat sentetazı inhibe eden pirimidin analogu antimetabolittir. Pterjium dokusu alındıktan sonra 25 mg/ml'lik dilüsyonda, sünger parçalarına emdirilir ve 3-5 dakika çıplak sklera üzerinde bekletilir. %11 ile %25 arası nüks oranları bildirilmiştir. 5- Fluorourasil'e bağlı yüzeysel punktat keratit, ağrı, kızarıklık gibi lokal irritatif yan etkiler bildirilmiştir (112, 113).

2.4.7.7. Pterjium Cerrahisi Komplikasyonları

Peroperatif komplikasyonlar; İç rektusun yaralanması, aşırı koterizasyon, pterjium başının diseksiyonu sırasında çok derin keratektomi yapılırsa kornea ve skleral incelme, konjonktival otogreftin epitelyal yüzünün altta kalacak şekilde ters dönmesidir (77).

Postoperatif dönemde; Nüks en önemli komplikasyondur. Optik aksa kadar uzanan skar dokusunun kalması, astigmatizma, konjonktival greftin retraksiyonu ve nekrozu, greftde delik greftde ödem, dellene, epitelyal inklüzyon kisti, tenon granülomu, greft altında hemoraji görülebilir (77).

2.5. Transient Reseptör Potansiyeli (TRP) Kanalları

Transient reseptör potansiyeli (TRP) kanal üst ailesi memelilerde bulunan, voltaj bağımlı olmayan, kalsiyum, sodyum ve potasyuma geçirgen, katyon kanallarıdır. TRP proteini ilk defa *Drosophila melanogaster* türü sirke sineği fotoreseptörleri üzerine yapılan araştırmalar sırasında keşfedilmiştir (114-116). Normal TRP proteinine sahip sirke sineklerinin elektroretinogramlarında (ERG) sürekli aydınlatmaya karşı hücrelerden alınan cevapların da sürekli olduğu ortaya konmuştur (117). Fakat TRP proteinini kodlayan genlerde meydana gelen spontanöz bir mutasyon sonucu; ışığa karşı sürekli voltaj cevabı yerine ‘transient’ yani geçici bir voltaj cevabı ve buna bağlı olarak görsel defekt olduğu saptanmıştır (20).

TRP geni ilk defa 1992 yılında klonlanmıştır. Böylece *TRP* mutant genindeki eksik proteinin, Ca^{+2} iyonunun hücreye başlıca giriş yollarından biri olabileceği sonucuna varılmıştır (118, 119).

TRP iyon kanal proteinlerinin memeli homologlarının bulunması yeni bir kalsiyum homeostaz mekanizmasını gündeme getirmiştir. Başlangıçta sadece uyarılamayan hücrelerin kalsiyum homeostazında işlevsel olduğu düşünülen bazı TRP kanal proteinlerinin aracılık ettiği depo-kontrollü Ca^{+2} girişi “store-operated calcium entry”nin uyarılabilen hücreler için de kritik olduğu bulunmuştur. SOCE’de (Store-operated Ca^{+2} entry) işlev gören TRP’ler hücre içi Ca^{+2} depolarının boşalması ile uyarılmaktadır (120, 121).

TRP kanallarının çevresel uyarılardaki değişiklikleri ayrımsal olarak belirleyen evrensel biyolojik sensörler oldukları düşünülmektedir. TRP kanalları sıcak/soğuk, doğal kimyasal bileşikler (mentol, kafur, acı biber), mekanik uyarı, lipid tabakanın içeriğindeki değişiklikler gibi birçok uyarı ile açılmaktadır. TRP kanalları kan basıncı ve düz kas tonusunun düzenlenmesi, renal Ca^{+2} / Mg^{+2} kontrolü, keskin tad ve kokulu bileşiklerin (hardal, sarımsak gibi), mekanik değişikliklerin, ağrının, ısının, tadın, kokunun, sesin, feromonların, ışığın algılanması gibi önemli birçok süreçte işlev görmektedir (21).

TRP kanalları, fiziksel (sıcaklık, voltaj, mekanik faktörler), kimyasal (pH, iyonlar), humoral (bradikinin, Ang II, aldosteron) ve sinyal molekülleri (fosfolipaz C, protein kinaz C)

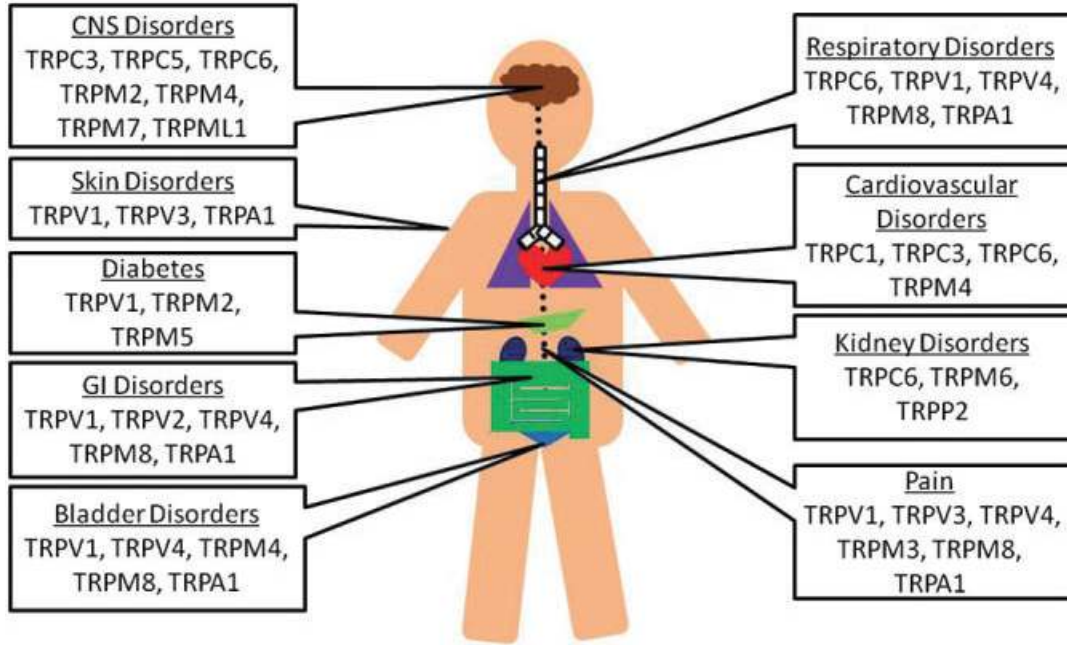
gibi stimulanlarla aktive edilebilmektedir. Çoğunlukla monovalent ve divalent katyonlara karşı geçirgendirler (122-125). En az altı transmembran etki alanı ve homo ve heterotetramerlerinden geçen voltaj kapılı iyon kanalları ile topolojik açıdan benzerliklere sahiptir (115). TRP kanalları ya direkt olarak plazma zarlarındaki Ca^{+2} giriş kanalları gibi davranmakta ya da Ca^{+2} giriş kanallarının modülasyonu için itici güç olan zar potansiyelini değiştiren sitozolik serbest Ca^{+2} kanallarında değişime yardımcı olmaktadır (126).

TRP kanallarının vasküler bariyer, oksidatif stres aktivasyonu, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon, vasküler proliferasyon, vasküler yeniden modelleme “vascular remodelling” ve anjiyogenez gibi birçok süreçte işlevsel oldukları bilinmektedir (127). TRP kanalları fizyolojik önemlerinin yanında kanser (akciğer, prostat, meme kanseri gibi), nörodejeneratif (Alzheimer, epilepsi) ve kardiyovasküler hastalıklar (pulmoner hipertansiyon, kardiyak hipertrofi) gibi birçok patolojik durumla da ilişkilendirilmiştir (Şekil 8) (128).

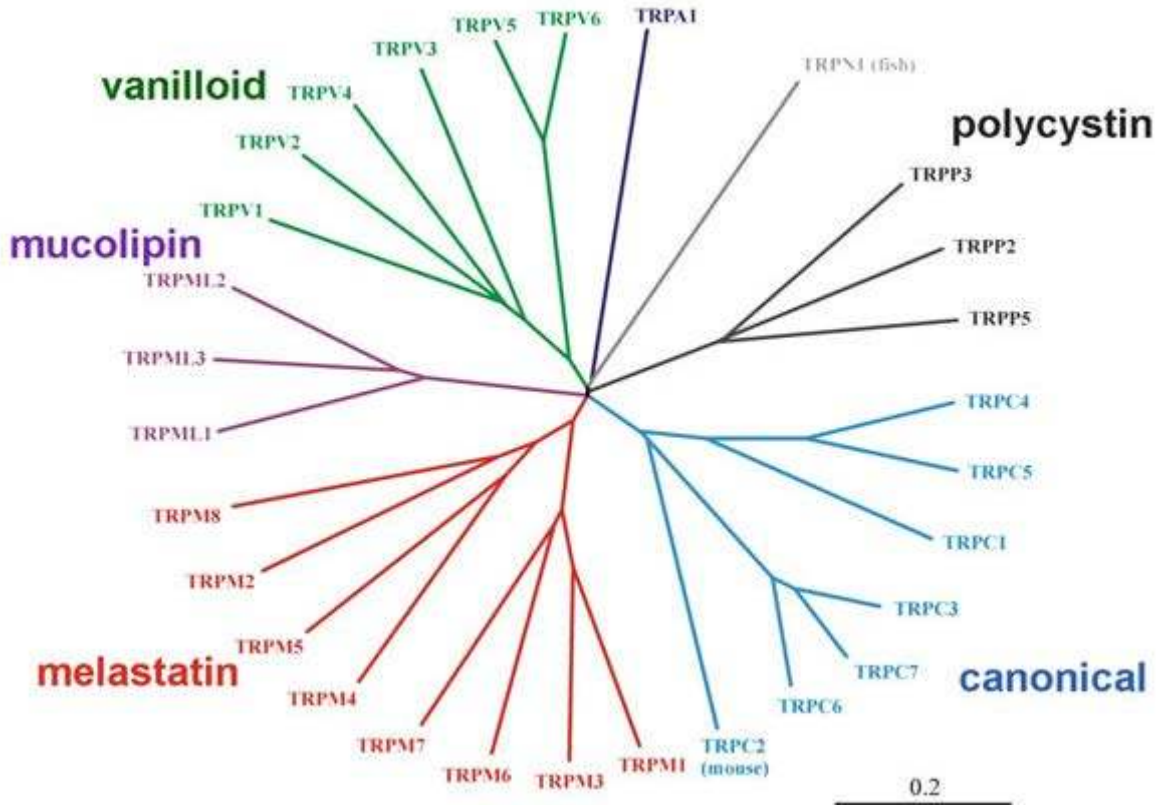
Amino asit benzerliklerine göre TRP süperailisi 7 alt gruba ayrılmaktadır:

- TRPC (klasik ya da kanonik) (TRPC1-7)
- TRPV (vanilloid) (TRPV1-6),
- TRPM (melastatin) (TRPM1-8)
- TRPA (ankyrin) (TRPA1)
- TRPP (polisistin) (TRPP2, TRPP3, TRPP5)
- TRPML (mukolipin) (TRPML1-3)
- TRPN (NOMPC) (Şekil 9) (21). TRPN sadece balık ve omurgasızlarda bulunur (129).

TRP kanallarının temel yapısını, bazı TRPP’ler hariç, membranı 6 kez geçen bölgelerin (transmembran, TM1-6) oluşturduğu önerilmektedir. TM5 ve 6 segmentleri arasındaki hidrofobik halkanın iyon kanalı oluşturan por olduğu ve $-NH^2$ ve $-COOH$ uçlarının sitoplazmada bulunduğu düşünülmektedir. TRP alttipleri homo- ya da heterotetramerik yapılar oluşturarak fonksiyon göstermektedirler (20, 130, 131). İn vivo olarak, fonksiyonel TRP kanal komplekslerinin bir araya gelişi homo/heteromultimerleşme ve yapısal proteinler ile kompleks oluşumlar tarafından yönetilmektedir (132). Farklı dokularda önerilen fizyolojik işlevler ile heterolog ekspresyon sistemlerinde gözlenen TRP kanallarının işlevsel özellikleri arasındaki farklılıklar bu oluşumlar ile açıklanabilir.



Şekil 8. TRP kanalları doku dağılımlarının ve hastalıklardaki olası rollerinin şematik görünümü (128).

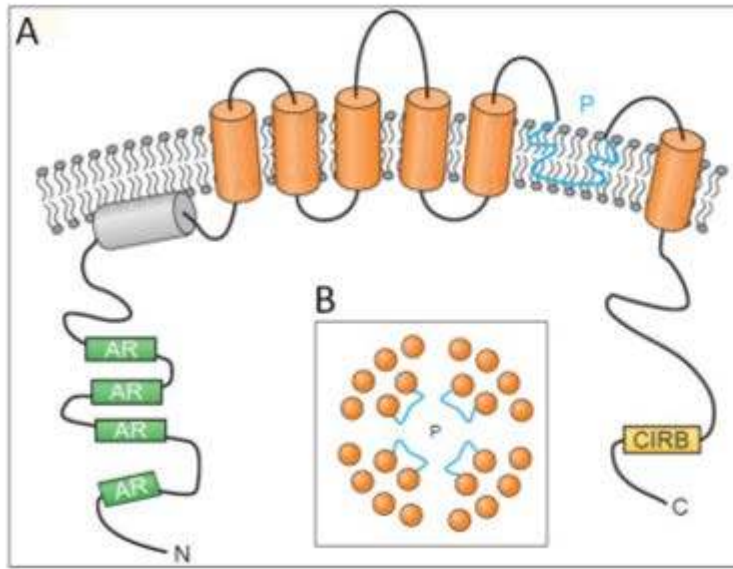


Şekil 9. Memelilerdeki TRP gen süperailisinin filogenetik ağacı (133).

2.5.1. TRPC Kanalları

Bu kanallar seçici olmayan Ca^{+2} kanalları olarak fonksiyon gösterirler ve özgül biçimde uyarılırlar (134). Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde TRPC kanallarının diğer alt ailelere göre daha fazla ön plana çıkmaları nedeniyle bu kanalların damar tonusunun düzenlenmesindeki işlevlerine yönelik kanıtlar giderek artmaktadır (135).

TRPC ailesi TRPC1-7 alt tiplerinden oluşmaktadır. TRPC ailesinin genel yapısal özellikleri membranı 6 kez geçen (6TM) bölgelere sahip olması, N-ucunda 4 adet ankyrin tekrarının ve TM5 ile TM6 arasında varsayımsal bir por bölgesinin bulunmasıdır. TRPC kanalları işlevsel homo- ve hetero-tetramerler (TRPC1/4/5 ve TRPC3/6/7) oluştururlar (Şekil 10). TRPC2 insanlarda psödogen olduğu için işlevsel değildir (130, 136).



Şekil 10. TRPC kanal proteini yapısı.

Monomerik kanal yapısı (A), ve işlevsel tetramerik kanal yapısı (B). Membranı geçen 6 bölge turuncu renkte, hidrofobik por bölgesi (P) ise mavi renkte görülmektedir. Amino (N) ucunda 4 adet ankyrin benzeri tekrar bölgesi (AR), karboksi (C) ucunda kalmodulin ve IP3R bağlanma bölgesi (CIRB) bulunur. Putney ve ark., 2004'den modifiye edilmiştir (137).

TRPC ailesi dizi ve işlevsel benzerliklerine göre 3 alt gruba ayrılmaktadır: TRPC1/4/5, TRPC3/6/7 ve TRPC2 (21, 138). Bazı araştırmacılar ise TRPC kanallarını 4 alt gruba ayırmaktadır: TRPC1, TRPC2, TRPC3/6/7 ve TRPC4/5. C1, C4, C5 kanalları Depo tükenmesi (store-depletion) ile aktive edilen grubu oluşturmaktadır. C3, C6, C7 kanalları reseptör uyarımı ile aktive edilen grubu oluşturmaktadır (123, 132, 139).

TRP kanalları PLC aracılı uyarı yolu ile aktive edilebilirler ve GPCR (G protein coupled receptors) veya RTK (receptor tyrosine kinases) ile uyarılabilirler (140). Bu da ROCE (receptor-operated calcium entry) kanalları olarak davranabildiklerini göstermektedir (140). Reseptör tirozin kinazlar fosfolipaz C uyarımına tirozin fosforilasyonu ile aracılık ederken GPCR'ler PLC- β 'nın uyarımına G proteinlerinin $G\alpha$ ve $G\beta\gamma$ altünitelerinin guanin nükleotid değişimi aktivasyonu ile bağlatırlar (141). Ayrıca, fosfolipaz C enzimlerinin G proteinleri ve reseptör tirozin kinazlar ile uyarımı, inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP2)'ın hidrolizinden gelen diaçilgliserol (DAGs) üretimine sebep olur (142, 143). Diğer taraftan, TRPC kanalları store operated şekilde uyarıldıkları öne sürülmüştür (142, 143). Hücre içi kalsiyum seviyesindeki düşüş, hücre dışındaki kalsiyumun plazma zarında bulunan kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre içine girmesine sebep olmaktadır (142, 143). Bu mekanizma SOCE (Store-operated Ca^{+2} entry) olarak adlandırılmaktadır (142, 143). Thapsigargin ile sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz inhibisyonu bu ortaya koymak için sıklıkla kullanılmaktadır (144). CRAC (calcium release-activated calcium), birçok store-operated kalsiyum kanalları içerisinde en iyi bilinenlerdendir ve mast hücrelerinde ve lenfositlerinde saptanmıştır (145, 146). STIM (stromal interaction molecule) ve Orai, SOCE'ye aracılık eden yolağın iki ana bileşeni olarak tanımlanmıştır (147, 148).

TRPC ailesi üyelerinin aktin hücre iskeleti ve mikrotübüller ile ilişkili olduğunu göstermiştir (149, 150). TRPC1 ve TRPC6 alt tiplerinin damar düz kasının tonusunun düzenlenmesinin yanı sıra vasküler düz kas hücre proliferasyonunda da işlevsel olduğu gösterilmiştir (151-153). TRPC1 α -adrenerjik reseptör aracılı sinyal yolağının bir bileşeni olduğu düşünülen TRPC6'nın Ca^{+2} artışına bağlı olarak aktif T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) aktivasyonu ile insan prostat kanseri epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (154). TRPC6 siRNA uygulamasının idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu ve pulmoner düz kas proliferasyonu azalttığı bildirilmiştir (155). TRPC1 ve TRPC6 aşırı ekspresyonunun hipoksi ile bağlantılı pulmoner hipertansiyonda işlev gördüğü bildirilmiştir (156).

2.5.1.1. TRPC1

TRPC1 yaygın doku dağılımı gösteren bir proteindir (157) ve bu kanal için birçok aktivasyon mekanizması ve fizyolojik rol önerilmiştir. TRPC1 yüksek miktarlarda düz kas, beyin, kalp, testis, over, endotel hücreleri ve salgı bezlerinde eksprese olmaktadır (158). TRPC1 proteininin SOCC'leri vazgeçilmez bir bileşeni ve/veya düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (159). TRPC1 kanalının sadece diğer TRPC izoformları ile heterotetramer yapılar oluşturduğu zaman kanal fonksiyonu gösterdiğine dair kanıtlar artmaktadır (160). Çünkü TRPC1 kanalının temel lokalizasyon bölgesi hücre içi kompartmanlardır ve TRPC1'in hücre membranına translokasyonu için diğer TRPC kanalları ile etkileşmesi gerekmektedir (130).

TRPC1, HCC motilitesi ve invazyonunu uyarak kanser gelişiminde rol oynadığı bildirilen kaveolin-1 (Cav-1) (161) ile birlikte yerleşim gösterir. Ayrıca Cav1, hücre motilitesi ve polaritesi ile ilişkili olduğu bildirilen (162) TRPC1'in lokalizasyonunu ve SOCE'yi düzenler (163).

2.5.1.2. TRPC2

TRPC2 insanlarda daha önceden belirtildiği gibi psödogen olarak kabul edilmektedir (164). TRPC2 geninin silindiği farelerde sosyal ve cinsel davranışlarında bir takım bozukluklar (örneğin cinsiyet ayıramama, erkek fareler arasında saldırganlık) gözlenmiştir (165). TRPC2'nin SOCC girişinde görev aldığı önerilse de henüz bu netlik kazanmamıştır (157).

2.5.1.3. TRPC3

TRPC3 esas olarak beyin, düz kas ve kalp kası hücrelerinde eksprese olmaktadır. TRPC3 insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK293) de aşırı eksprese olmaktadır ve reseptör-aracılı olduğu kadar tapsigarjin ile de aktive olma özelliği taşıdığı önerilmiştir (166). TRPC3 DAG ile aktive olan reseptör-kontrollü kanallar (*receptor operated channel*, ROC) olan TRPC3/6/7 alt ailesine dahildir (167). ROC kanalları agonistin kanal proteininden farklı yerde bulunan PLC-kenetli membran reseptörüne bağlanması ile aktive olmaktadır. Kanal DAG ile uyarılabilir de TRPC3 TRPC6'nın aksine yüksek bir yapısal aktiviteye sahiptir (132).

TRPC3 ve TRPC6 yüksek aa benzerliği taşısa da bu iki proteinin glikozilasyon bölgelerinde farklılık bulunmaktadır. TRPC3 bir tek glikozilasyon bölgesi taşıırken (168) TRPC6'da iki bölge bulunmaktadır (169). TRPC3 aktivitesi aynı zamanda Src-aracılı tirozin kinaz fosforilasyonuna da ihtiyaç duymaktadır (170) ve kanal proteininde fosforile tirozin kalıntısı (Y226) bulunduğu bildirilmiştir (171).

2.5.1.4. TRPC4

TRPC4 en çok endotelyum ve düz kasta eksprese olurken, barsak pacemaker hücreleri, beyin, böbrek ve adrenal bezde de eksprese edilmektedir (157, 172, 173). TRPC4 farelerle yapılan çalışmalar TRPC proteininin damar düz kasının endotelyum-bağımlı damar gevşemesi ve endotelial geçirgenliğin düzenlenmesi için gerekli olduğunu göstermiştir (172, 174, 175). siRNA aracılığı ile TRPC4 proteininin susturulması pulmoner arter hücrelerinde SOC girişini baskımlarken hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ve Ca^{+2} salıveren sinyallerde herhangi bir etki göstermemiştir (176). Mesangial hücrelerde (böbrek kan damarları etrafındaki hücreler) yapılan bir antisense çalışması da TRPC4 kanalının SOC kanalı olarak işlev gösterdiği bulgusunu desteklemektedir (177). Fakat TRPC4 ve TRPC5'in heterolog olarak eksprese ettirildiği hücrelerde muskarinik ACh reseptörlerinin aktivasyonununun (ROCC) neden olduğu yanıtlara benzer yanıtlar gözlenmiştir (178, 179). TRPC4 ise pulmoner arter endotel hücre proliferasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (180, 181).

2.5.1.5. TRPC5

TRPC5 proteini esas olarak beyinde eksprese olmakla birlikte pulmoner arterlerin düz kas hücrelerinde TRPC5 mRNA ekspresyonuna dair tartışmalı bulgular bildirilmiştir (51, 177, 182-184). Bununla beraber TRPC5 antikorları ile düz kasta TRPC5 proteininin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca TRPC5 proteinin antikorla inhibe edilmesi sonucunda arteriyollerde SOC girişinin inhibe edildiği bildirilmiştir (185). TRPC5 kanallarının membranın altındaki havuzda depolandığı ve büyüme faktörleri ile stimulusya yanıt olarak hızla membrana hareket ettiği önerilmiştir (186). TRPC5 homomerlerinin oluşturduğu kanallar ile TRPC1-TRPC5 heteromultimer kanalların akımları birbirinden farklı olması TRPC1 kanallarının TRPC4 ve TRPC5'in düz kastaki selektif olmayan katyon kanalı işlevlerinde yardımcı bir rol oynadıklarını düşündürmektedir (160).

2.5.1.6. TRPC6

TRPC6 mRNA ilk olarak fare beyninden izole edilmiş (187) ve insan plasentasından klonlanmıştır (167). Northern blot analizleri TRPC6'nın en çok akciğerde eksprese edildiğini göstermektedir (187). Sıçan akciğerinden amino ucu daha kısa olan 3 splice varyantı klonlanmıştır (188). TRPC6 DAG-duyarlı reseptör aracılı depo-bağımsız bir katyon kanalıdır (167). TRPC6 kanalları hücre membranının altındaki veziküllerde tutulur ve reseptör aktivasyonuna yanıt olarak hızla hücre membranına taşınır (189).

TRPC6 kanalının damar ve pulmoner düz kas hücrelerinde önemli rolü olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Antisense oligonükleotidler kullanılarak düz kasta TRPC6 geninin susturulduğu bir çalışmada TRPC6 kanalının vasküler α 1-adrenerjik reseptörlerin aktive ettiği Ca^{+2} kanallarının önemli bir komponenti olduğu gösterilmiştir (190). Çoğu düz kas hücresinde TRPC3 ve TRPC6 proteinlerinin ekspresyon paternlerinin çakışıyor olması (16) düz kasa reseptör-aracılı Ca^{+2} girişinde TRPC3/TRPC6 heterotetramerik kanal kompleksinin rol oynadığını düşündürmektedir (191).

2.5.1.7. TRPC7

TRPC7 ilk defa fare beyninden klonlanmış ve HEK293 hücrelerinde heterolog olarak eksprese ettirilmesinden sonra fonksiyonu araştırılmıştır (34). TRPC7 reseptör uyarılması sonrası DAG ile aktive olan selektif olmayan bir kanaldır. Buna karşılık endojen olarak eksprese olmadığı HEK293 hücrelerindeki TRPC7 aşırı ekspresyonu SOC aktivitesine neden olmuştur (192). TRPC7 kalp, göz ve akciğerde eksprese olurken daha düşük düzeylerde beyin, testis ve dalakta eksprese olmaktadır (34). Henüz fizyolojik fonksiyonuna yönelik bir veri ve TRPC7-yoksun fare modeli bulunmamaktadır (132).

TPRC kanallarının kromozomal yerleşimleri ve fonksiyonları tablo 2'de gösterilmiştir (134).

Tablo 2. İnsan TPRC kanallarının kromozomal yerleşimleri ve fonksiyonları (134).

TRPC alt ailesi	Kromozomal yerleşim	Fonksiyon
TRPC1	3q23	Reseptör ile aktive seçici olmayan, kalsiyum geçirgen katyon kanalı. Reseptör tirozin kinazlar veya G-proteinleri ile ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler.
TRPC2	11p15.4-p15.3 (Psödogen)	-
TRPC3	4q27	Reseptör ile aktive seçici olmayan, kalsiyum geçirgen katyon kanalı. Diaçilgliserol (DAG) ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler.
TRPC4	13q13.3	Reseptör ile aktive seçici olmayan, kalsiyum geçirgen katyon kanalı. Reseptör tirozin kinazlar veya G-proteinleri ile ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler. Ayrıca, hücre katyon girişine aracılık ederler.
TRPC5	Xq23	Reseptör ile aktive seçici olmayan, kalsiyum geçirgen katyon kanalı. Reseptör tirozin kinazlar veya G-proteinleri ile ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler. Kalsiyum seçici.
TRPC6	11q22.1	Reseptör ile aktive seçici olmayan, kalsiyum geçirgen katyon kanalı. Reseptör tirozin kinazlar veya G-proteinleri ile ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler. Diaçilgliserol (DAG) ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler.
TRPC7	5q31.1	Reseptör ile aktive seçici olmayan, kalsiyum geçirgen katyon kanalı. Reseptör tirozin kinazlar veya G-proteinleri ile ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler. Diaçilgliserol (DAG) ve hücre içi kalsiyum stokların azalması ile aktive edilirler.

2.5.2. TRPV Kanalları

Vanilloidler yapısal olarak kapsaisin ile ilgili bir bileşik grubudur ve vanilloid reseptörleri yoluyla faaliyetler gösterdiği düşünülmektedir. İlk defa 1997 yılında memelilerde tespit edilmiştir (193). TRPV Vanilloid reseptör ailesi TRP iyon kanallarının bir üyesidir ve şimdiye kadar altı alt üyeden (TRPV1-6) oluştuğu tespit edilmiştir. TRPV üyeleri yapıları ve fonksiyonları esas alınarak TRPV1/2, TRPV3, TRPV4 ve TRPV5/6 dört gruba ayrılmıştır (194). TRPV1-4 kanalları ısıya duyarlı, tetramerik yapıda, Ca^{+2} geçirgen, seçici olmayan katyon kanallardır. Bunlar ısı, proton, lipidler ve osmolarite veya basınç değişiklikleri dahil olmak üzere bir dizi uyarıcılarla aktif hale gelir. TRPV5-6 kanallarının ise düşük sıcaklıklara duyarlı yüksek Ca^{+2} seçici katyon kanalları olduğu tespit edilmiştir (194). TRPV1, TRPM1 ve TRPM3 kanalları da H^{+} iyonlarına daha çok geçirgendirler (195).

2.5.2.1. TRPV1

TRPV1 geni tarafından sentezlenen bir proteindir. TRPV kanal ailesinin ilk izole edilen üyesidir (196, 197).

TRPV1 kimyasal ve fiziksel uyarıcılarla geniş bir yelpazede aktif olabilen seçici olmayan bir katyon kanalıdır. TRPV1'in en iyi bilinen aktivatörleri 43°C'den fazla ısı, kapsaisin, çili acı biberleri içindeki keskin bir bileşik, hardal ve wasabi'dir (198). TRPV1 reseptörleri ağırlıklı olarak çevresel sinir sisteminin noseptif sinir hücrelerinde bulunur, fakat bunların aynı zamanda merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere, pek çok diğer dokularda varlığı saptanmıştır (199, 200). TRPV1 çeşitli ağırlı uyarılarının iletilmesi ve farklı tip ağrı uyarıcılarının tanınmasına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (199, 200).

TRPV1 ve TRPM2 kanallarının da oksidatif stres aracılığıyla aktive olduğu bildirilmiştir (30). TRPV1'in ağırlı vakaların tedavisi için ilaç olarak kullanıldığı hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda TRPV1'in yan etkisi olarak hiperteminin ortaya çıktığı saptanmıştır (201) .

2.5.2.2. TRPV2

TRPV2 geni tarafından sentezlenen bir proteindir (202). *TRPV2* birbirinden bağımsız iki araştırma grubu tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır. İlk tespit ısıya duyarlı iyon kanalı olan *TRPV1*'in yakın bir homoloğu olarak David Julius'un laboratuvarında tespit edilmiştir (202). Gunma Üniversitesi Itaru Kojima'nin grubunda insülin büyüme faktörü (IGF-1) 'e yanıt olacak hücrelere kalsiyum girişinden sorumlu olan bir protein arıyordu. Hücrelerin IGF-1 ile uyarılması üzerine, *TRPV2*'nin hücre zarına doğru hareket ettiği, hücre zarı içine entegre olduğu ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı saptanmıştır (203).

Fonksiyonu: Bu gen 52° C üzerinde yüksek sıcaklıkta aktive edilen bir iyon kanalını sentezler. *TRPV2* iyon kanalları kanabinoid, kannabidiol, ve probenesid gibi kimyasal maddelerle daha düşük sıcaklıklarda aktif hale getirilebilir (204-206). *TRPV2* iyon kanalı aktivitesinin rutenyum kırmızısı ve lanthanum gibi kimyasal maddeler tarafından engellendiği saptanmıştır (203). Son zamanlarda *TRPV2*'nin makrofajlarda gerçekleşen fagositoz olayında rol oynadıkları gösterilmiştir (207).

2.5.2.3. TRPV3

TRPV3 geni tarafından sentezlenen bir proteindir. *TRPV3* ısıya duyarlı ve deride duyuşal nöronların altkumesi olarak ifade edilir ve farklı fizyolojik sıcaklıklarda (22 - 40°C) aktif hale gelir (208). Ayrıca *TRPV3* kanalları karvakrol, timol ve eugenol gibi çeşitli doğal bileşikler ile aktive edilir (208, 209).

TRPV3 kanalları insan vücudunda en yaygın deride, keratinositlerde ve beyinde bulunur. Bu kanallar zararsız ılık sıcaklıklar için bir moleküler sensör olarak çalışır (210). Farelerin bu proteine sahip olmadıkları için yüksek sıcaklıkları (> 33°C) hissedemedikleri ama soğuk ve zararlı ısıları (> 45°C) hissedebildikleri saptanmıştır (211). Isı duyarlılığına ek olarak *TRPV3* kanallarının saç büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir, çünkü farelerde *TRPV3* genindeki mutasyonların saç dökülmesine neden olduğu tespit edilmiştir (212).

Ca^{+2} hücre içi ve hücre dışından *TRPV3* kanallarını inhibe eder. Bu inhibisyonun tekrar eden uyarıcılara karşı hassasiyet gösterilerek ard arda azaldığı saptanmıştır (213).

2.5.2.4. *TRPV4*

İnsanlarda *TRPV4* geni tarafından sentezlenen Ca^{+2} geçirgen bir proteindir (214). *TRPV4* sistemik ve ozmotik basıncının düzenlenmesinde etkisi olduğu düşünülen seçici olmayan katyon kanalıdır (215). *TRPV4*'ün hücre içi Ca^{+2} dengesini düzenleyerek insanda özafagus epitel hücrelerinde hücrelerin çoğalması, hücrelerin yaşaması, ATP sentezi ve IL-8 üretimini kontrol ettiği tespit edilmiştir (216).

Osteoblast ve osteoklastlarda tespit edilen *TRPV4*'ün kemik oluşumunda ve yenilenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (209, 217).

2.5.2.5. *TRPV5*

TRPV5 geni tarafından sentezlenen bir proteindir (218). *TRPV5* esas olarak Ca^{+2} emiliminde önemli bir rol oynar ve böbrek epitel hücrelerinde görüldüğü rapor edilmiştir (219). Farelerde *TRPV5* geni mutasyonunun idrarda Ca^{+2} kaybı, hiperparatiroidizm ve kemik kaybına yol açtığı saptanmıştır (220).

TRPV5 ve *TRPV6* kanallarının TRP gen ailesi üyeleri arasında en fazla Ca^{+2} seçici kanallar olduğu gözlemlenmiştir (221). *TRPV5* ve *TRPV6* kanallarının gözenek çapı $\sim 5.4 \text{ \AA}$ dir (222) ve bu gözenek büyüklüğünün diğer yüksek seçici voltaj endeksli Ca^{+2} kanallarıyla uyumlu olduğu rapor edilmiştir (223).

2.5.2.6. *TRPV6*

TRPV6 bağırsakta kalsiyum emiliminden sorumlu olan bir zar kalsiyum kanalıdır. İlk olarak CAT1 ya da ECaC2 olarak adlandırılmıştır (224) ve insanlar da dahil olmak üzere, çeşitli organizmaların bağırsaklarında tespit edilmiştir (225). *TRPV6* kanalları Ca^{+2} taşıyıcı olarak insanda en fazla bağırsaklarda, plasentada, pankreasta, prostat bezinde ve böbreklerde bulunurlar ve Ca^{+2} geri emiliminde rol oynadıkları saptanmıştır (226). *TRPV6* kanal aktivitesi büyük ölçüde vitamin D reseptörüne bağlı olduğu saptanmıştır (129). *TRPV5* ve *TRPV6* kanallarının serbestçe Ca^{+2} iyonlarını hücre dışından geçirdiği saptanmıştır (220, 224, 226). *TRPV* kanallarının ifadesi ve işlevleri tablo 3'de gösterilmiştir (129).

Tablo 3. İnsanda bulunan TRPV kanallarının ifadesi ve işlevleri (129).

Kanal	Kromozom	Hücresel ifade	İşlevi
TRPV ailesi			
TRPV1	İnsan: 17p13.3; Fare: 11 B3	Dorsal kök ve trigeminal ganglion, spinal ve periferik sinir terminalleri, beyin, deri (deri duyu sinir lifleri, mast hücreleri, epidermal keratinositler, dermal kan damarları, iç kök sac ve saç köklerinin infundibulumu, farklı sebositler ve ter bezi kanalları), pankreas, mesane (ürotelyum, düz kas, kan damarları ve nöronlar)	Termo-duyu (ısı), otonom ısı regülasyonu, nosisepsiyon, ağrı yönetimi, Beyinde sinaptik plastisite (uzun süreli depresyon); Beyinde endokannabinoid sinyali, gıda alımının düzenlenmesi; Beyinde büyüme konisi rehberliği,
TRPV2	İnsan: 17p11.2; Fare: 11 B2	Dorsal gangliyon kökleri ve merkezi sinir sistemi nöronları, gastrointestinal sistem, dalak, mast hücreleri, düz, kalp ve iskelet kası hücreleri	Thermo-duyu (sağlığa zararlı ısı); nosisepsiyon, spinal motor nöronlardaki akson uzantısıdır; makrofajlarda fagositoz için önemlidir
TRPV3	İnsan: 17p13.3; Fare: 11 B4	Dorsal kök ve trigeminal ganglion nöronları, beyin, keratinositler, saç folikülleri, dil ve testis	Termo-duyu (orta ısı); nosisepsiyon, deri bütünlüğünde, yara iyileşmesi, saç büyüme ve sebosit fonksiyonu

Kanal	Kromozom	Hücresel ifade	İşlevi
TRPV4	İnsan: 12q24.1; Fare: 5 F	Merkezi sinir sistemi (büyük nöronlar), trigeminal ganglion, kalp, karaciğer, böbrek, cilt (keratinositler), osteoblast, kan damarları (endotel), mesane (ürotelyum) ve testis, salyangoz , böbrek (epitel hücrelerin tübülleri ve glomerül)	Termo-duyusu (orta ısı), mekanik-duyu; osmo-duyu, nosisepsiyon, hücre göçü düzenlenmesi, olası stres gerilmesi sensörü, ürotelyum içinde mekanik-reseptör (idrar çıkışının kontrolü); osteogenesis ve osteoklast fonksiyonu , insan kemik ve nörodejeneratif hastalıklarda önemlidir, derideki adherens kavşaklarını kontrol etmek.
TRPV5	İnsan: 7q35; Fare: 6 B2	Böbrekte yüksektir, gastrointestinal sistemde, pankreas, testis, prostat, plasenta, beyin ve tükürük bezide düşüktür.	Böbrek ve bağırsaklarda Ca^{2+} geri emilimi kanalı.
TRPV6	İnsan: 7q33-q34; Fare: 6 B2	Mide-bağırsak sisteminde yüksek, böbrek, pankreas, testis, prostat, plasenta, beyin ve tükürük bezi daha düşüktür	Ca^{2+} bağırsaklarda ve böbrekte geri emilimi, Deride keratinosit gelişiminde önemli bir oyuncudur.

2.5.3. TRPM Kanalları

Melastatinle ilişkili TRP alt ailesi, ilk olarak keşfedilen üyesi melanomadan tanımlanmış olan gen, melastatin 1 (TRPM1) temel alınarak isimlendirilmiştir (227). TRPM familyasının TRPM1-TRPM8 şeklinde tanımlanmak üzere toplam 8 alt üyesi bildirilmiştir (228). TRPM'nin alt üyeleri 4 grup altında sınıflandırılmıştır: TRPM1/3, TRPM2/8, TRPM4/5 ve TRPM6/7 (126).

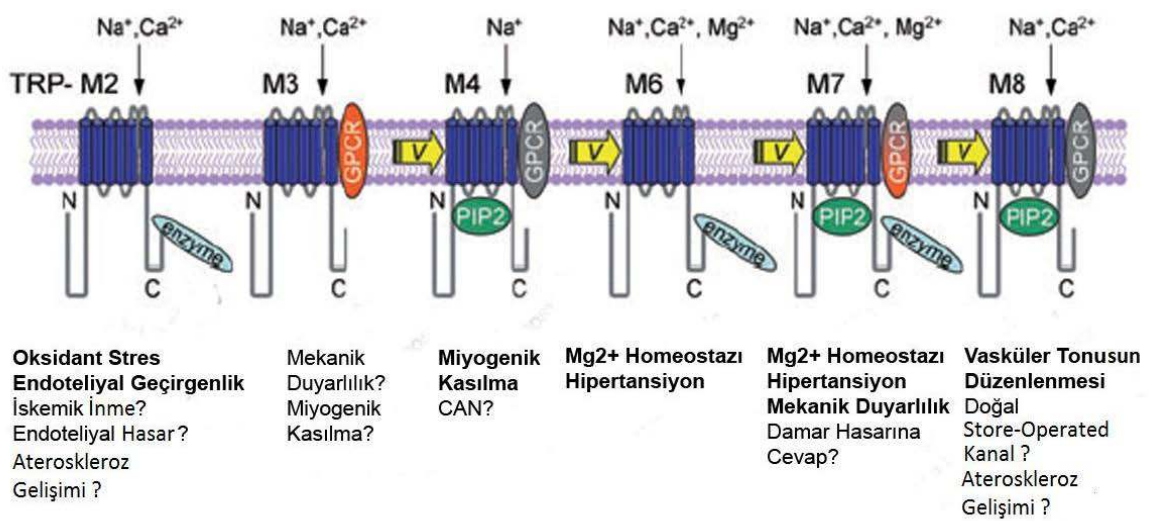
TRPM kanalları, yüksek Ca^{+2} ve Mg^{+2} geçirgenliklerinden (TRPM 6/7) Ca^{+2} impermeabilitesine kadar değişen yüksek oranda katyon geçirgenliği değişkenliğine

sahiptirler. TRPM1 bir tümör baskılayıcı proteindir ve melanositlerdeki ifadesi, melanomanın agresifliği ve metastazın gerçekleşmesi ile ters kolerasyonlu olarak ifade edilmiştir (20).

TRPM2 kanalları beyinde bulunur ve başlıca Na^+ , Ca^{+2} , K^+ ve Cs^+ katyonlara karşı nonselektif ve permeabl katyon kanalıdır. Genellikle *ADP-riboz pirofosforataz* aktivitesine sahiptirler ve *COOH* ucunda *ADP-riboz hidrolaz* homologudurlar. TRPM2, H_2O_2 ile aktive olur ve hücrel redoks aşamasının bir sensörü gibi görev görür. Yine oksidatif stres/reaktif oksijen türlerinde ve $\text{TNF-}\alpha$ aracılı Ca^{+2} alınımı ve hücre ölümünde rol oynarlar (229-231).

TRPM3 böbrek ve beyinde bulunur. Divalent katyonlara karşı özellikle de Ca^{+2} ve Mn^{+2} e karşı geçirgen katyon kanalıdır (232). TRPM4 kalpte, pankreasta ve plasentada yüksek miktarlarda bulunur. TRPM5; dil, akciğer, beyin ve gastrointestinal kanalda bulunur (233). TRPM4 ve TRPM5 monovalent katyonlara karşı geçirgen ancak Ca^{+2} ye geçirgen değildir (234).

TRPM8, sinir sistemi sensörlerinde ve prostatta bulunur ve intrasölüler Ca^{+2} u serbest bırakan bir kanal olarak, plasmalemmal Ca^{+2} kanalı gibi davranır. Mentol gibi “soğukluk” hissi oluşturan farmakolojik ajanlarla, androjenlerle ve düşük sıcaklıklarla aktive olurlar (235). Vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen TRPM alttipleri ve bunların vasküler sistemde ortaya konmuş ve hipotetik fizyolojik etkileri Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen TRPM alttipleri ve bunların vasküler sistemde belirlenmiş (koyu) ve hipotetik fizyolojik rolleri (236).

2.5.3.1. *TRPM1 ve TRPM3*

TRPM1 kanalının aktivasyon özellikleri ve fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir. Dokularda oluşumları diğer TRPM'lere kıyasen sınırlı olarak gözlenmiştir. Ekspresyonları melanoma metastaz potansiyeli ile ters korelasyon gösterir (20). TRPM1'in normal melanosit pigmentasyonunda hücre içi transferinde rolünün kritik olabileceği öne sürülmektedir (237). TRPM1 retinal bipolar hücrelerde nonselektif katyon iletiminde rol oynadığı ve TRPM1 mutasyonlarının insanda konjenital durağan gece körlüğü ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (238-240).

TRPM3 aktivitesi hipotonik çözeltilerle artabilir (241). Bunun için insan böbreklerinde ekspresyonları ve renal Ca^{+2} 'un hemostazisinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Hücre şişkinliğinin TRPM3 kanal aktivasyonuna sebep olduğuna dair raporlar mevcuttur. Dolayısıyla TRPM3 kanalının bir hacim ve mekanosensör olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (242).

2.5.3.2. *TRPM2 ve TRPM8*

TRPM2, oksidatif/nitrozatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS, H_2O_2 gibi), ADP riboz (ADPR), NAD^+ ve intraselüler Ca^{+2} ile aktive olur (243-245). TRPM2, beyin, nötrofil gibi periferik kan hücreleri, kemik iliği, dalak, kalp, karaciğer ve akciğerler gibi memeli dokularında yaygın olarak ekspresyon gösteren seçici olmayan bir katyon kanalıdır (246). Özellikle oksidatif stres ürünüyle aktive olması, iskemik çalışmalarda bu kanalın önemini arttırmış ve yapılan çalışmalar TRPM üzerinde yoğunlaştırılmıştır. 2000'li yılların başında yapılan çoğu çalışma, oksidatif stresin mitokondri üzerinden ADPR üretimini arttırdığını göstermiştir (247).

TRPM2 plazma zar kanalı olduğu için, TRPM2 açıldığında Ca^{+2} ve Na^+ iyonları hücre içine yer değiştirecektir. ADPR, TRPM2'nin en güçlü aktivatörüdür ve daha az güçlü aktivatörleri de mevcuttur (246, 248, 249).

TRPM8 soğuk reseptörleri ile aktive olup ilginç bir şekilde kanserle ilişkisi olduğu da bildirilmiştir (250-252). Glioblastoma multiformeli hastalarda yapılan bir çalışmada özellikle

TRPM8 olmak üzere *TRPC1*, *TRPC6*, *TRPM2*, *TRPC3*, *TRPM7*, *TRPV1* ve *TRPV2* kanalları gen ekspresyonlarının anlamlı şekilde arttığı ayrıca, TRP genlerin tanımlanması ve hastaların sağkalım arasında anlamlı ilişkili gösterilmiştir (253). Pankreas adenokarsinomlarında *TRPM8* gen ekspresyonu normal pankreatik duktal epitel ile karşılaştırıldığında artış gösterilmiştir (254). Prostat kanseri ile mücadelede *TRPM8* kanallarını hedef alan yeni yöntemlerin iyi bir strateji olabileceği gösterilmiştir (255). Yine bir çalışmada prostat kanserli hastalarda *TRPM8*'e özgü antagonist N-(4-tertiarybutylphenyl)-4-(3-chloropyridin-2-yl)tetrahydropyrazine-1(2H)-carbox-amide (BCTC) prostat kanser hücrelerine mükemmel bir anti-tümör aktivitesi göstermiştir, ve bu nedenle prostat kanserine karşı hedeflenen bir tedavi stratejisi olma potansiyeline sahiptir (256). Son zamanlarda yapılan çalışmalar *TRPM8* kanalının, prostat tümörü, melanom, göğüs adenokarsinomu, mesane kanseri, kolorektal kanseri gibi durumlarda tümörün başlaması ve ilerlemesi için gerekli olduğunu gösterilmiştir, böylece *TRPM8* kanalı kanserin hem tanısında önemli olduğu gibi hem de tedavisinde yeni moleküler potansiyel hedef olarak yararlı olacağı düşünülmektedir (257).

2.5.3.3. *TRPM4* ve *TRPM5*

Bu kanalların Ca^{+2} 'a geçirgen olmadığı bildirilmiştir. *TRPM4* vasküler endotel ve düz kasda eksprese edilmektedir (33). Membran potansiyeli Ca^{+2} 'a bağlı olaylarda kanal aktivitesini değiştirirler ve *TRPM4* hücre membran depolarizasyonuna aracılık eder (258). Membran potansiyelinin tek başına *TRPM4*'ün açılmasında yetersiz kalması, diğer Ca^{+2} ile aktive olan kanallarla önemli bir fark oluşturur (259). *TRPM4* geni bakımından noksan fareler üzerine yapılan çalışmalar, mast hücre göçünde hücre iskeletin yeniden düzenlenmesinde olduğu gibi Ca^{+2} bağlı hücre fonksiyonlarında bu kanalın önemli rolleri olduğunu açığa çıkarmıştır (260). Farelerde *TRPM4* geni eksikliği kan basıncının artmasına yol açar (261).

TRPM5, tat iletiminde önemli bir role sahiptir. Dilin tat alma tomurcuklarında yüksek miktarda eksprese olduğu *TRPM5 knockout* farelerde ortaya konmuştur (262, 263). *TRPM5*, intraselüler Ca^{+2} değişimlerinden etkilenir (264). 15-35°C aralığında artan sıcaklık *TRPM5*'in Ca^{+2} ve voltaj duyarlılığını düzenler (265).

2.5.3.4. TRPM6 ve TRPM7

TRP kanallarından TRPM6 ve TRPM7, bir iyon kanalını içermeleri, magnezyum geçirgen bir poru olması ve COOH⁻ ucuna bağlı bir kinazı içermelerinden dolayı yapısal olarak benzersizdir ve bu nedenlerden ötürü “kanzim (*chanzyme*)” olarak (kanala ilave enzim) adlandırılmışlardır (233, 266). TRPM2 de bir kanzimdir fakat bir de ADP-riboz hidrolaz homologuna sahiptir. TRPM6 başlıca böbrekte (distal tübülde) ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde eksprese edilirken, TRPM7 bütün hücrelerde eksprese edilir. Vasküler TRPM7 vazoaaktif ajanlar, basınç, gerim ve osmotik değişimlerle düzenlenir ve yeni bir mekanotransduser (*mechanotransducer*) olabilir. TRPM6 ve TRPM7 magnezyum homeostazının önemli regülatörü olarak kabul görmüştür. Fizyolojik şartlar altında TRPM7, tercihen magnezyumu ve daha az oranda da kalsiyum ve diğer divalent katyonları taşır. TRPM6’nın ekspresyonu böbreklerde (distal tübül) ve intestinal organlarda yüksektir (159, 222, 267, 268). İmmünohistokimyasal analizler TRPM6’nın intraselüler magnezyum tamponundaki sitozolik proteinler olan parvalbümin ve kalbindin D28K olarak bilinen Na⁺/Cl⁻ ko-transporter ile birlikte lokalize olduğunu ortaya koymuştur (159, 222). TRPM7’nin hücre dizilerinde kanal geninin hedeflenmiş hasarı hücre için ölümcüldür (*lethal*), bu da bu proteinin hücre fizyolojisinde kritik rolü olduğunu göstermektedir (269). İmmünohistokimyasal çalışmalar TRPM6’nın Na/Cl kotransporter ile kolokelize olduğunu göstermiştir. TRPM6 ve TRPM7 %50 dizi homolojisi benzerliği gösterir ve yapısal olarak (*constitutively*) aktiftir (270).

TRPM6 ve TRPM7 kanalları muhtemelen hücrel ve biyofiziksel özelliklerindeki farklılıklarından dolayı hem magnezyum homeostazında temel rol oynarlar hem de fonksiyonel olarak birbirlerine bağımlıdır (271). Üç kanal TRPM6, TRPM7 ve kompleks TRPM6/7, farklı divalent katyon geçirgenliği ve pH duyarlılığı ile birbirinden farklı kanallardır. 2-aminoetoksidifenol boratın mikromolar seviyeleri maksimal olarak TRPM6 aktivitesini arttırmasına rağmen, TRPM7 kanallarının aktivitesini önemli ölçüde inhibe eder (270). TRPM6, TRPM7 ve TRPM6/7, magnezyum homeostazisinde yer alırlar ve transmembran Mg⁺² transportunun düzenlenmesinde birbirinden farklı görevler üstlendikleri öne sürülmektedir. Fonksiyonel açıdan, TRPM6 ve TRPM7 gereksiz değildirler ve her birinin aktivitesi diğerinin yerini tutmaz (272). TRPM7’nin hücrel fonksiyonların düzenlenmesinde

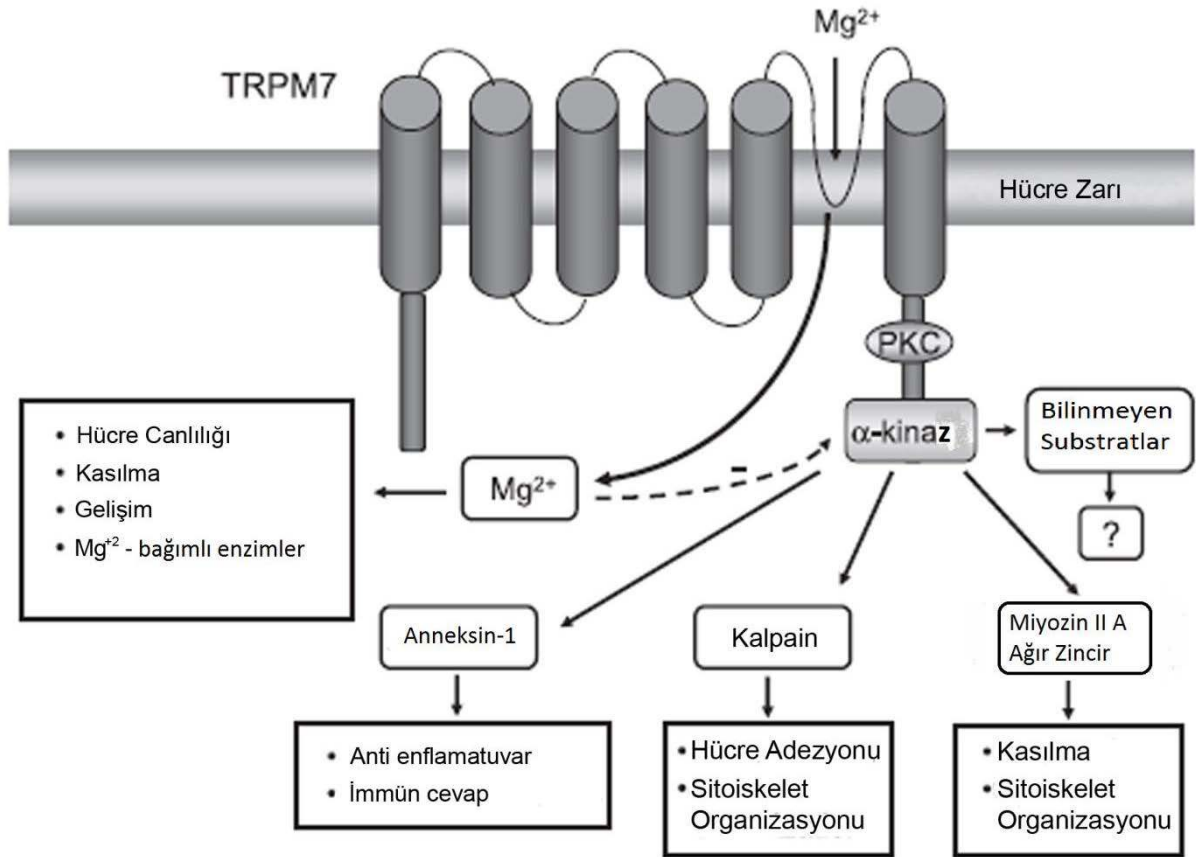
önemli rolü olduğu, TRPM7 *knockout* farelerin embriyonik olarak ölümcül olması ve TRPM7^{-/-} hücrelerin ölmesi ile desteklenmektedir.

TRPM7'nin hücresel fonksiyonları:

- TRPM7 hücre ölümünde rol oynar ve hücre siklusu düzenlenmesinde önemlidir.
- TRPM7 sinaptik veziküllerde bulunur ve asetilkolin salıverilmesine katılabilir.
- TRPM7 immün hücrelerde bulunur ve diğer TRPM ailesi üyeleriyle immün yanıtı düzenler.
- Miyozin IIA ağır zinciri ve kalpain üzerindeki etkilerinden dolayı TRPM7, vasküler hücre adezyonu, migrasyonu ve kasılmasını düzenleyebilir (235).

2.5.3.4.A. TRPM6 ve TRPM7 Kinazlar

İntraselüler Mg^{+2} konsantrasyonundaki değişimler direkt olarak TRPM7 kinazın enzimatik aktivitesini etkiler (273). TRPM6 ve TRPM7 otofosforilasyona uğrayabilir. TRPM7 kinaz kendiliğinden fosforilasyona uğrayan iki serin kalıntısını (Ser1551 ve Ser1567) içermektedir (266, 271). Günümüzde, bilinen üç TRPM7 kinaz substratı tanımlanmıştır: anneksin-1 (274), miyozin IIA ağır zinciri (Şekil 12) (275) ve kalpain (276). Anneksin-1, bir Ca^{+2} ve fosfolipid-bağlayıcı proteindir ve inflamasyonun endojen modülatörüdür. TRPM7, Ser5 üzerinden anneksin-1'i fosforile eder ancak bunun biyolojik önemi açıklanamamıştır (274). Miyozin IIA ağır zinciri, hücre göçünde, hücre gelişiminde, apoptoz ve hücre iskeletinin organizasyonunda yer alır. Kalpain hücre adezyonunun kontrolünde yer almaktadır (277). Bu substratlar üzerindeki araştırmalar hücre hattında çalışıldığından, TRPM7'yi düzenleyen anneksin-1, miyozin IIA ağır zinciri ve kalpainin biyolojik önemi hala bilinmemektedir.



Şekil 12. TRPM7'nin önerilen hücresel fonksiyonları. TRPM7'nin aktivasyonu, kanal ve alfa-kinaz üzerinden anneksin-1, kalpain ve miyozin IIA ağır zincirinin aktivasyonu ile transmembran Mg²⁺ transportunun artmasına yol açar. TRPM7 aktivasyonunun çoğu substratları ve fonksiyonel cevapları hala açıklanmayı beklemektedir. İntraselüler Mg²⁺ un kendisi TRPM7 aktivitesini negatif olarak düzenler (235).

2.5.3.4.B. TRPM6 ve TRPM7'nin Düzenlenmesi

TRPM6 ve TRPM7'nin ekspresyonunu etkileyen faktörler ve aktivitesi hala araştırılmaktadır. Clapham ve ark. (114, 115) fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatın (PIP₂) TRPM7 kanallarını inhibe ettiğini göstermişlerdir ve yine Mubagwa ve ark. (278) ATP ve PIP₂'nin kardiyak hücrelerde temel olarak TRPM7'in ekspresyonunu düzenlediğini öne sürmüşlerdir. Bradikinin, anjiyotensin 2 (Ang II), aldosteron ve östrojen yanında gerim (*stretch*) stresi gibi mekanik faktörler TRPM6 ve TRPM7'yi etkilerler (279, 280). VSMC'lerde, Ang II ve

aldosteron, TRPM6 ve TRPM7'nin ekspresyonunu düzenler ve TRPM7'ye bağlı Mg^{+2} taşınımını etkiler. Osmotik gradient de TRPM7 regülasyonunda rol oynamaktadır (281).

2.5.3.4.C. TRPM6 ve TRPM7'nin düzenlenmesinde Magnezyum

TRPM6 ve TRPM7, sitozolik Mg^{+2} ve Mg-ATP ile inhibe edilir. İntraselüler Mg-GTP de TRPM7'yi inhibe eder. TRPM6, TRPM7'yi fosforile edebilir ve kanal aktivitesini potansiyelize eder, fakat bunun tersi geçerli değildir. Mg^{+2} / Mg^{+2} -ATP'ler tarafından TRPM7 kanalının inhibisyonu voltajdan bağımsızdır (282). Bu da, TRPM7'nin hem hücrel magnezyum düzeyinin hem de temel hücrel fonksiyonların hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde yer aldığını göstermektedir (283). Hücre yeterli Mg^{+2} içerdiğinde daha fazla Mg^{+2} uptake'ini önlemek için negatif sinyal olarak intraselüler Mg^{+2} tarafından TRPM7 inhibe edilir. Düşük Mg^{+2} durumu bu kanalları açabilir. Böbreklerde ve gastrointestinal sistemlerdeki dağılımından dolayı TRPM6, öncelikli olarak toplam vücut Mg^{+2} seviyelerinin düzenlenmesinde görev alıyor olarak görünmesine rağmen, TRPM7, hücreye özgü bir tarzda Mg^{+2} ve intraselüler Mg^{+2} homeostazının düzenlenmesinde oldukça önemli olabilir (234, 284).

2.5.3.4.D. TRPM6 ve TRPM7'nin Vasküler sistemdeki yeri

Vasküler hücrelerde TRPM'ler hakkında çok az şey bilinmektedir. Fare, kobay ve insanda direnç arterlerindeki vasküler düz kas hücrelerin (VSMC) TRPM6 ve TRPM7 kanallarına sahip olduğunu ve TRPM7'nin magnezyum alımının düzenlenmesinde kritik olarak görev aldığı gösterilmiştir (222, 279, 280). TRPM7 yine aorta ve pulmoner arterlerdeki vasküler hücrelerde de tanımlanmıştır (285). Ang II ve aldosteronun vasküler TRPM7'yi düzenledikleri gösterilmiştir (279, 280). Yine osteoblast ve kanser hücreleri üzerindeki çalışmalar, iyon homeostazı ve hücre proliferasyonunda TRPM7'nin önemini desteklemektedir (269). Oancea ve ark. (237) VSMC'lerde sıvı akışının TRPM7'nin sitozolden membrana doğru yerleşimini uyardığını göstererek TRPM7'nin mekanik transdüser gibi hareket ettiğini ortaya koymuşlardır. Bu işlemde yer alan sinyal ileti molekülleri bilinmemekle birlikte sitolojik iskelet elemanları (kalpain ve miyosin IIA ağır zincirleri) önemli olabilir.

2.5.3.4.E. Hipertansiyonda TRPM6 ve TRPM7

Spontan hipertansif sıçanların VSMC'lerinde magnezyum girişindeki değişimler vasküler TRPM7'nin düzenlenmesindeki bozulma ile ilişkili olmasına rağmen TRPM6 ile ilişkili değildir (279). Bu temel mekanizma; 1) Ang II ve kan basıncı düzenlenmesinde önemli diğer vasküler olarak aktif ajanlarla TRPM7'nin modülasyonu, 2) TRPM7 gen/protein ekspresyonundaki değişimler ve 3) intraselüler Mg^{+2} homeostazının düzenlenmesinin bozulması ile ilişkilidir. Aldosteron verilen farelerde, fibrozis, inflamasyon, kardiyovasküler ve renal yeniden şekillenmelerin (*remodelling*) ortaya çıktığını ve bunların renal TRPM7'nin düzenlenmesinin bozulması ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (286).

Sonuç olarak, elde edilen kanıtlar düşük magnezyumun hipertansiyonun gelişiminde patofizyolojik rol oynayabileceğini göstermektedir. Vasküler düzeyde, azalan Mg^{+2} , endotelial disfonksiyon, artan reaktivite, artan kontraktilite, vasküler yeniden yapılanma (*remodelling*) ve inflamasyon ile artan kan basıncı ile ilişkilidir. Na^+/Mg^{+2} değiştirici aktivitesinin ve TRPM7 ekspresyonu/aktivitesinin deneysel hipertansiyon modellerinde değiştiği görülmektedir. TRPM7 kinaz temel hücre fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir sinyal ileti molekülüdür. TRPM kanalları ile ilgili hala bilgilerimiz yetersizdir ve kardiyovasküler sistemde Mg^{+2} regülasyonunun gerçek mekanizmalarının ve hipertansiyon patogenezinde anormal transmembran Mg^{+2} transportunun etkilerini aydınlatmaya yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.4. TRPML Kanalları

TRPLM (mukolipin) ailesi 3 üyeden oluşmaktadır: TRPML1-3. TRPML proteinleri nispeten daha küçük (600 kalıntıdan daha az) proteinlerdir ve diğer TRP ailelerine daha az dizi benzerliği göstermektedir (123, 139). TRPML1 ya da mukolipin geninin mutant ürünlerinin lizozomal depo hastalığı mukolipidozis tip IV'den sorumlu olduğu belirlenmiştir (287, 288).

Lizozomal Ca^{+2} düzeylerinin TRPML1 aracılığı ile kontrolü lizozomun oluşumu ve döngüsünde önemli rol oynamaktadır (289). TRPML1 düşük pH'da inhibe olurken, mukolipidozisin neden olduğu mutasyonlar akımın pH aracılığı ile inhibisyonunu önler (289).

TRPML2 ve TRPML3 kanalları tam olarak karakterize edilememişlerdir. TRPML3 saç hücresinin olgunlaşması ve hücre içi vezikül transportu için önemlidir (290). TRPML3 mutasyonları varitint-waddler (Va) fare fenotipinden sorumludur ve erken dönemde başlayan işitme kaybı, vestibüler defekt, pigmentasyon anomalileri, perinatal ölümlerle ilişkilidir (290). TRPML3'ün hangi mekanizma ile işitme ve pigmentasyon düzenlenmesini etkilediği bilinmemektedir. TRPML3'e benzer şekilde TRPML2 de Va allelinden sorumludur, ayrıca kalıtsal ve sporadik nörosensoryal hastalıklar için aday bir gen olarak önerilmektedir (290).

2.5.5. TRPP Kanalları

TRPP (polisistin) ailesi yapısal olarak 2 gruba ayrılmaktadır, 1) polikistik böbrek hastalığı (polycystic kidney disease 1, PKD1, TRPP1)-benzeri proteinler, PKD1/TRPP1, PKDREJ, PKD1L1, PKD1L2 ve PKD1L3, 2) polikistik böbrek hastalığı 2 (PKD2, TRPP2)-benzeri proteinler, PKD/TRPP2, PKD2L1/TRPP3 ve PKD2L2/TRPP5 (291, 292). TRPP2 otozomal polikistik böbrek hastalığında (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) mutasyona uğramış gen ürünü olarak keşfedildi (293).

TRPP2 TRPP1 kanalı ile işlevsel polisistin kompleksi oluşturmasını sağlayan coiled-coil motifi taşımaktadır (291). TRPP2 motile ve primer siliada bulunmaktadır (291). Nodal siliar (ciliary) hareketi gelişim süresince doğru organ lokalizasyonu için çok önemlidir. TRPP2 yoksun fareler sağ/sol asimetri bozuklukları göstermektedir (294). TRPP1 ve TRPP2 genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant böbrek hastalığına neden olmaktadır. TRPP2'deki mutasyonların hangi mekanizma ile ADPKD ile sonuçlandığı henüz tam anlaşılamamış olsa da, bu mutasyon olasılıkla böbrekteki akışa duyarlılığın bozulması ile ilişkilidir (291). TRPP2 böbrek, kalp ve iskelet kasının gelişimine de katkıda bulunur. Ayrıca bir hücre içi kanalı olarak etki gösterir ve fertilizasyonda rol oynar (265). TRPP5 testislerde eksprese olur ve burada Ca^{+2} geçirgen kanal olarak fertilizasyonda rol oynadığı önerilmiştir (295).

2.5.6. TRPA Kanalları

TRPA ailesinin tek memeli üyesi TRPA1 proteindir. TRPA1 proteini saç hücrelerinde, DRG ve TG nöronlarında eksprese olmaktadır (296). TRPA1 kanalı terminalinde 14 ankyrin tekrarı taşımaktadır. TRPA1 ağrı, ısı ve mekanik uyarıların algılanmasında rol oynamaktadır (297, 298).

2.6. Pterjiumda Neden TRP Kanalları?

UV ışınlarına maruziyet pterjium patogenezinde kanıtlanmıştır ve patogeneze en çok suçlanır (12). UV radyasyonun TRPM1 ekspresyonunu azalttığı (22), TRPM2 kanalını ise aktive ettiği bildirilmiştir (23).

Pterjiumda korneanın konjonktival damarlarla invazyonu söz konusudur (56, 299). Pterjium dokusundaki fibroblastların fonksiyonel olarak aktif epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerini eksprese ettikleri (31), EGF'nin de TRPM6 aktivasyonuna (13) ve TRPM7 ekspresyonunun artmasına yol açtığı bilinmektedir (32). TRPM4 de vasküler endotel ve düz kasda eksprese edilmektedir (33).

Pterjium oluşumunda artmış serbest radikal üretimi olduğu da tespit edilmiştir. UV radyasyonu reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açmaktadır (56). Pterjium dokusunda oksidatif stresin ve DNA hasarının arttığı (24, 25) ve lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit düzeylerinin yükseldiği (26, 27), antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) düzeylerinin düştüğü bilinmektedir (27). Oksidatif stresin TRPM kanallarını aktive ettiği de bilinmektedir (28, 29). Özellikle TRPM2, TRPM4 ve TRPM7'nin aktiviteleri oksidatif stresle etkilenmektedir.

Bütün bu çalışmalar, pterjium oluşumunun patogenezinde TRP kanallarının rol alabileceği fikrini vermektedir. Pterjium gelişiminin birçok gen ile ilişkisi gösterilmesine karşın TRP ile ilişkili genlerin rolü ve ilişkisi henüz araştırılmamıştır (16, 17, 35, 36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, klinik olarak pterjium tanısı konmuş ve operasyona karar verilen 30 primer pterjium 15 nüks pterjium olmak üzere toplam 45 pterjiumlu hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonun klinik özellikleri Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. Primer ve nüks pterjium gruplarının demografik özellikleri

	Primer pterjium (n=30)	Nüks pterjium (n=15)	P
Yaş (yıl)	54.33±19.98	63.27±9.54	0.0103
Cinsiyet			
Erkek (n, %)	14 (46.7)	7(46.7)	1.0000
Kadın (n, %)	16 (53.3)	8 (53.3)	
Görme			
Sağ	0.74±0.31	0.54±0.34	0.0794
Sol	0.73±0.33	0.44±0.32	0.0122
Oküler tansiyon			
Sağ	15.10±2.59	15.13±3.76	0.9723
Sol	15.00±3.18	15.47±4.03	0.6739
Refraksiyon			
Sağ			
Sferik	0.44±2.41	1.57±3.66	0.2210
Silendirik	-0.40±2.85	-1.13±3.91	0.4801
Sol			
Sferik	1.85±2.48	1.90±3.00	0.9513
Silendirik	-1.42±3.56	-2.69±2.91	0.2413
Keratometri			
Sağ			
KAV	43.54±2.17	43.47±1.37	0.9175
K1	42.62±2.45	42.29±2.30	0.6816
K2	44.46±2.75	44.72±2.35	0.7658
Sol			
KAV	41.83±2.45	43.79±2.40	0.2500
K1	41.86±3.18	42.59±2.68	0.4684
K2	43.81±2.05	44.90±2.76	0.1563
Ön segment			
Sağ	0.90±0.48	0.67±0.49	0.1340
Sol	0.73±0.45	0.80±0.41	0.6331
Fundus			
Sağ	0.07±0.25	0.27±0.46	0.0651
Sol	0.10±0.31	0.33±0.49	0.0553

Pterjium apeksinin korneaya 1 mm'den daha fazla invazyon gösteren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların pterjium dokusu alındı ve aynı göz üst temporal kadrandan limbal köklü konjonktival otogreft nakli uygulaması yapıldı. Ameliyata alınan pterjium dokusu ile kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı konjonktiva dokusunda gen ekspresyon analizleri yapıldı. Bütün hastalarda biomikroskopik muayene yapıldı. Mitomisin C, 5-florourasil, siklosporin A, daunorubisin, bevacizumab gibi adjuvan ilaç tedavisi uygulananlar bu çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.02.2015 tarih 2015/49 sayılı kararı ile Etik kurul onayı almıştır. Hastalardan imzalanmış bilgilendirilmiş olur formu alındı.

3.1. Örneklerden mRNA eldesi

Alınan dokulardaki gen ekspresyonlarının analizi üniversitemiz Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı'nda yapıldı. Doku örnekleri fosfat tamponunda Qiagen Tissue Lyser LT kullanılarak homojenize edildi. Dokudan RNA izolasyonu High Pure fresh tissue mRNA izolasyon kiti kullanılarak yapıldı. mRNA hiç bekletilmeden -80°C derin dondurucuya alınıp çalışma yapılincaya kadar saklandı.

3.2. cDNA sentezi

Elde edilen RNA'nın UV spektrofotometrede ölçümleri yapıldı ve daha sonra total RNA'dan reverse transkriptaz-PCR (RT-PCR) yöntemi kullanılarak (Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit cDNA, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) cDNA eldesi yapıldı. PCR koşulları ve PCR karışımı, kullanılan kitle belirtildiği şekilde yapıldı.

PCR karışımı:

miScript RT Buffer, 5x	4 µl
miScript Reverse Transcriptase Karışım	1 µl

RNaz/DNaz içermeyen su	5.0 µl
mRNA örneği	10.0 µl
Toplam hacim	20 µl

cDNA sentezi, 37°C'de 60 dk, 95°C'de 5 dk olacak şekilde PCR cihazı ayarlanarak gerçekleştirildi.

3.3. Real time PCR ile gen ekspresyonunun tespiti

CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1, CYP21A2, CYP24A1, CYP1B1, CYP11B2, CYP2B6, CYP27B1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP4F2 ve *CYP2J2* genlerin ekspresyon düzeylerinin tayini için real-time PCR kullanıldı. cDNA örnekleri real-time PCR yöntemi ile BioMark HD (Fluidigm, South San Francisco, CA, ABD) cihazında amplifiye edildi ve daha sonra aynı cihazda analizleri yapıldı. Standardizasyonu sağlamak için housekeeping gen olarak GAPDH ve ACTB (β-aktin) genleri kullanıldı. Her örnek için hedef gen Ct (threshold cycle) ile β-aktin ve GAPDH gen Ct değerleri tespit edildi ΔCt oranları hesaplandı. ΔCt (örnek) = Ct (hedef gen) – Ct (housekeeping gen). Kopya sayısı = $2^{-\Delta\Delta C_t}$ formülü ile hesaplanmıştır.

3.4. İstatistiksel analiz

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) veya yüzde olarak ifade edildi. Çalışmada istatistiksel analizler için GraphPad InStat (sürüm 3.05, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD) programları kullanıldı. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında eşleşmemiş Student t-testi, yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Gen ekspresyonu analizleri QIAGEN online web portalı olan GeneGlobe (<http://www.qiagen.com/geneglobe>) kullanılarak yapıldı. Gen ekspresyonları delta delta Ct yöntemi ile hesaplandı. QIAGEN GeneGlobe analiz sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Tüm istatistik testlerde P değeri iki yönlüydü ve 0.05'den az olan P değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmada nüks pterjiumlu hastalar primer pterjiumlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yaşlı popülosyondaydı ve yine nüks pterjiumlu hastalarda primer pterjiumlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda sol gözde görme daha az düzeydeydi (Tablo 4).

Bu çalışmada *TRPA1*, *TRPC1-7*, *TRPV1-6*, *TRPM1-8*, *TRPP2*, *TRPML1-3* gen ekspresyonları olmak üzere 26 gen ekspresyonu ile pterjium arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. *TRPM3*, *TRPV5* ve *TRPV6* gen ekspresyonları çalışılmış fakat bu genlerin ortalama ifadeleri ya hiç tanımlanamamıştır (çok düşük) ya da belirlenen üst değerden yüksek bulunmuştur, bu yüzden değerlendirilmeye alınamamıştır.

Primer pterjiumlu hastalarda çalışılan 23 gen ekspresyonunda *TRPML1* gen ekspresyonu dışında 22 gen ekspresyonunda en az 2 kat artma mevcuttur (Şekil 18). *TRPML1* ve *TRPML3* gen ekspresyonları hariç diğer 21 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Primer pterjium dokusundan elde edilen gen ekspresyonları ve kaç kat değiştiği bilgisi Tablo 5’de gösterilmiştir.

Nüks pterjiumlu hastalarda çalışılan 23 gen ekspresyonunda *TRPM1*, *TRPML1* ve *TRPML3* gen ekspresyonları dışında 20 gen ekspresyonunda en az 2 kat artma mevcuttur. Bu artış gösteren 20 gen ekspresyonundan *TRPM8*, *TRPC5*, *TRPM2*, *TRPM4*, *TRPM6*, *TRPV1* ve *TRPV4* için istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Nüks pterjium dokusundaki gen ekspresyonları ve kat değişiklikleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Şekil 13-16’da değerlendirmeye alınan TRP kanallarının primer ve nüks pterjium dokularındaki gen ekspresyonu ile kontrol grubu gen ekspresyonu karşılaştırmalı olarak grafik ile gösterilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı hastanın sağlıklı konjonktiva dokusundan alınan greft materyal kullanılmıştır.

Şekil 17’de primer ve nüks pterjium *TRP* gen ekspresyonları kat değişiklikleri ayrı olarak grafikte gösterilmiştir. Primer pterjiumda en fazla artış olan 3 gen sırayla *TRPM8* (22.9 kat), *TRPA1* (14.5 kat) ve *TRPC2* (11.9 kat) olmuştur. Nüks pterjiumda en fazla artış olan 3 gen sırayla *TRPM8* (11.4 kat), *TRPC2* (8.8 kat) ve *TRPM5* (8.3 kat) olmuştur.

Şekil 18’de dağılmış noktalar her bir genin iki grup arasındaki standardize edilmiş gen ekspresyonlarını karşılaştırmaktadır. Kesikli çizgiler seçilen düzenleme eşiğidir. Kesikli iki

çizgi arasındaki içi siyah yuvarlak şekiller değişmeyen gen ifadesini göstermektedir. Üst solda kesikli çizginin dışındaki içi sarı yuvarlak şekiller artmış (up-regüle) gen ekspresyonunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda azalmış (down-regüle) TRP gen ekspresyonu saptanmadığından kesikli çizginin altında gen ekspresyonu ifade eden yuvarlak şekiller görülmemektedir.

Tablo 5. Kontrol ve primer pterjium doku gen ekspresyonları ve kat değişiklikleri (fold change)

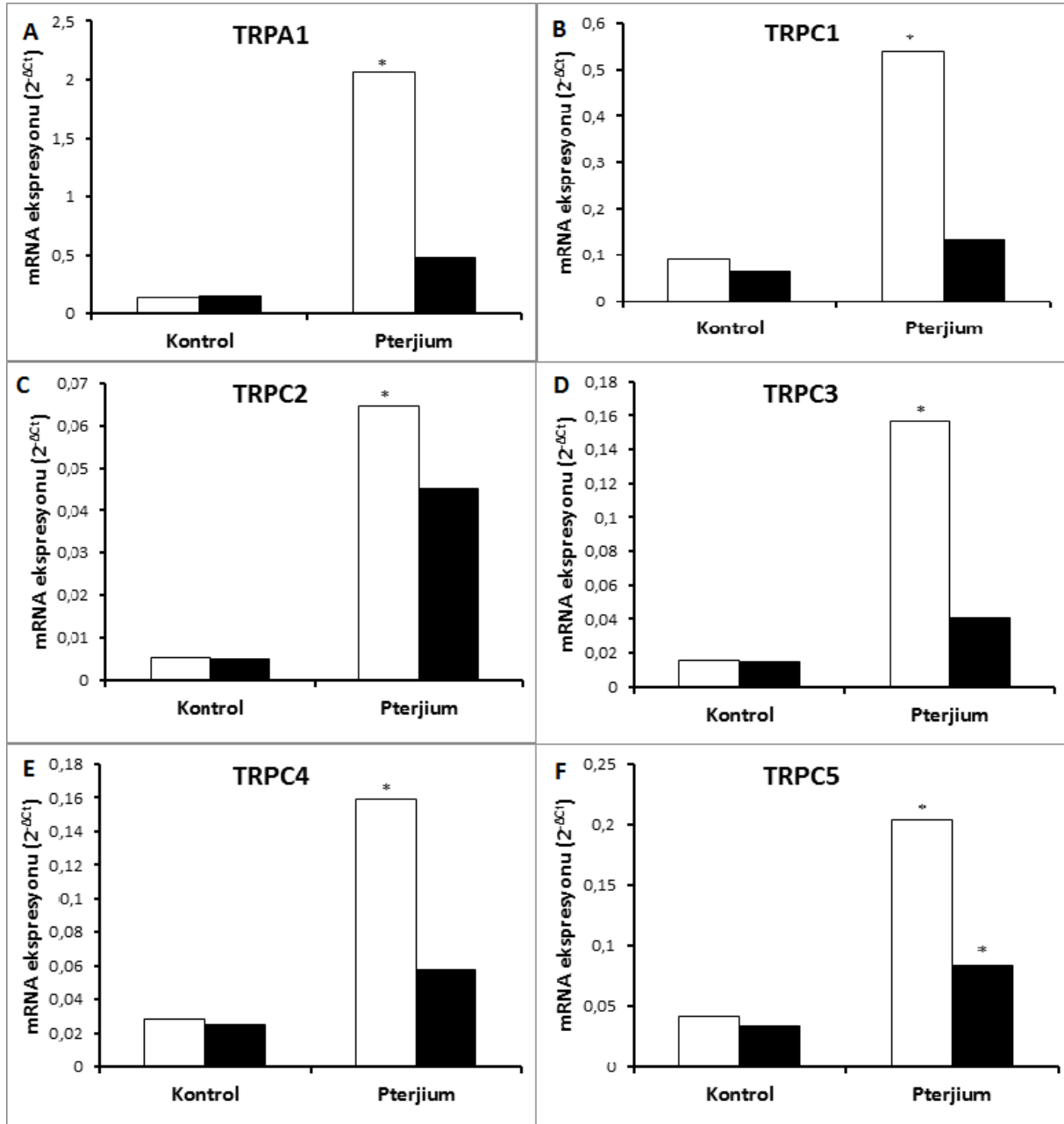
		$2^{-\Delta\Delta Ct}$		P	Fold Change
		Kontrol	Primer pterjium		
1	TRPA1	0,142775	2,064384	0,021301	14,459
2	TRPC1	0,09023	0,540132	0,007361	5,9861
3	TRPC2	0,00543	0,064693	0,001302	11,913
4	TRPC3	0,015922	0,156411	0,047677	9,8234
5	TRPC4	0,028479	0,158898	0,026419	5,5794
6	TRPC5	0,042077	0,203571	0,00913	4,838
7	TRPC6	0,003013	0,012524	0,013611	4,1565
8	TRPC7	0,000928	0,008123	0,018523	8,7515
9	TRPM1	0,009774	0,040388	0,045418	4,1323
10	TRPM2	0,024516	0,272966	0,002194	11,1342
11	TRPM3	0	0		
12	TRPM4	0,101098	0,333099	0,001243	3,2948
13	TRPM5	0,012938	0,146441	0,000572	11,3185
14	TRPM6	0,001781	0,009043	0,021068	5,0774
15	TRPM7	0,004525	0,015006	0,013005	3,3166
16	TRPM8	0,027536	0,629211	0,003403	22,8508
17	TRPV1	0,055292	0,297428	0,001575	5,3792
18	TRPV2	0,006565	0,029883	0,003529	4,5517
19	TRPV3	0,001777	0,007905	0,002149	4,4476
20	TRPV4	0,085869	0,487976	0,003272	5,6828
21	TRPV5	0	0		
22	TRPV6	0	0		
23	MCOLN1 (TRPML1)	0,980358	0,671986	0,836971	0,6854
24	MCOLN2 (TRPML2)	0,028942	0,087303	0,009936	3,0165
25	MCOLN3 (TRPML3)	0,002305	0,006325	0,314961	2,7438
26	PKD1 (TRPP1)	0,095315	0,509263	0,046787	5,343
27	PKD2 (TRPP2)	0,195569	0,613466	0,005449	3,1368

NOT: TRPM3, TRPV5 ve TRPV6 sonuçları; Bu genlerin ortalama ifadeleri ya hiç tanımlanmadı ya da önceden belirlenen üst değerden (35) daha yüksek bulundu, her iki durum da gen ifadesinin okunmadığını göstermektedir. Bu sonuç katlı-değişim (fold-change) sonuçlarını yanlış ve yorumlanamaz yapmaktadır. İçi boş (beyaz) bar primer pterjiumu, içi dolu (siyah) bar nüks pterjium sonuçlarını göstermektedir. *P<0.05 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

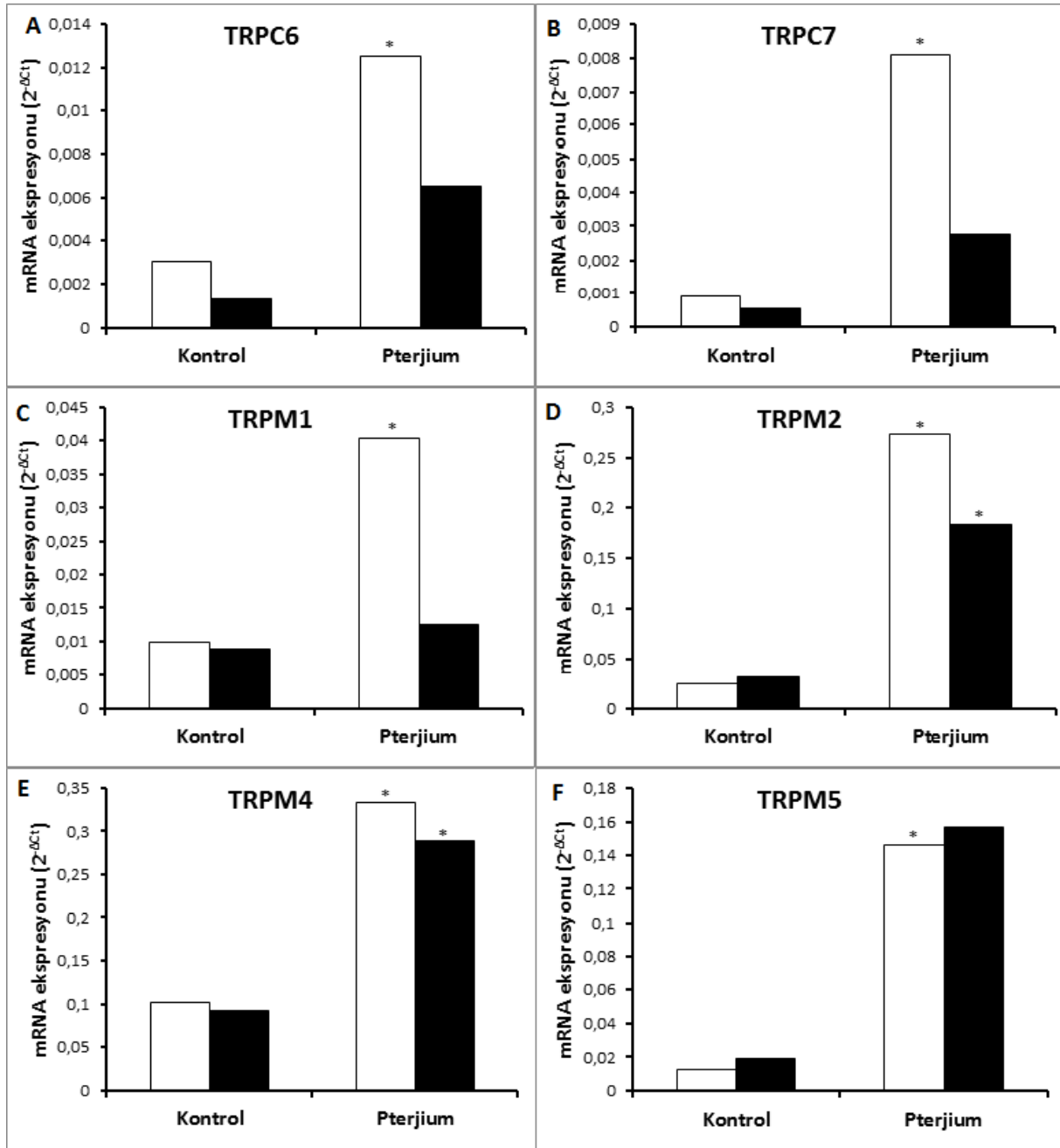
Tablo 6. Kontrol ve nüks pterjium doku gen ekspresyonları ve kat değışikleri (fold change)

		$2^{-\Delta\Delta Ct}$		P	Fold Change
		Kontrol	Nüks pterjium		
1	TRPA1	0,149148	0,476309	0,128157	3,1935
2	TRPC1	0,065464	0,134399	0,071619	2,053
3	TRPC2	0,00515	0,045188	0,116267	8,775
4	TRPC3	0,01442	0,040321	0,13392	2,7963
5	TRPC4	0,024972	0,058117	0,143025	2,3273
6	TRPC5	0,033359	0,083724	0,049597	2,5098
7	TRPC6	0,001342	0,006503	0,371556	4,8461
8	TRPC7	0,000541	0,002733	0,434966	5,0519
9	TRPM1	0,008929	0,012564	0,099269	1,4071
10	TRPM2	0,031275	0,18255	0,028893	5,837
11	TRPM3	0	0		
12	TRPM4	0,091914	0,288162	0,030392	3,1351
13	TRPM5	0,018921	0,156898	0,200176	8,2924
14	TRPM6	0,001855	0,007874	0,044534	4,2451
15	TRPM7	0,004911	0,013254	0,060857	2,6987
16	TRPM8	0,037815	0,430795	0,038405	11,3921
17	TRPV1	0,04787	0,142477	0,010017	2,9763
18	TRPV2	0,009134	0,025139	0,353316	2,7521
19	TRPV3	0,001296	0,006325	0,080363	4,8804
20	TRPV4	0,104497	0,448809	0,025382	4,2949
21	TRPV5	0	0		
22	TRPV6	0	0		
23	MCOLN1 (TRPML1)	1,164011	1,132021	0,589113	0,9725
24	MCOLN2 (TRPML2)	0,030763	0,078709	0,145275	2,5586
25	MCOLN3 (TRPML3)	0,003744	0,00695	0,344723	1,8565
26	PKD1 (TRPP1)	0,135784	0,421471	0,312125	3,104
27	PKD2 (TRPP2)	0,166121	0,481953	0,07943	2,9012

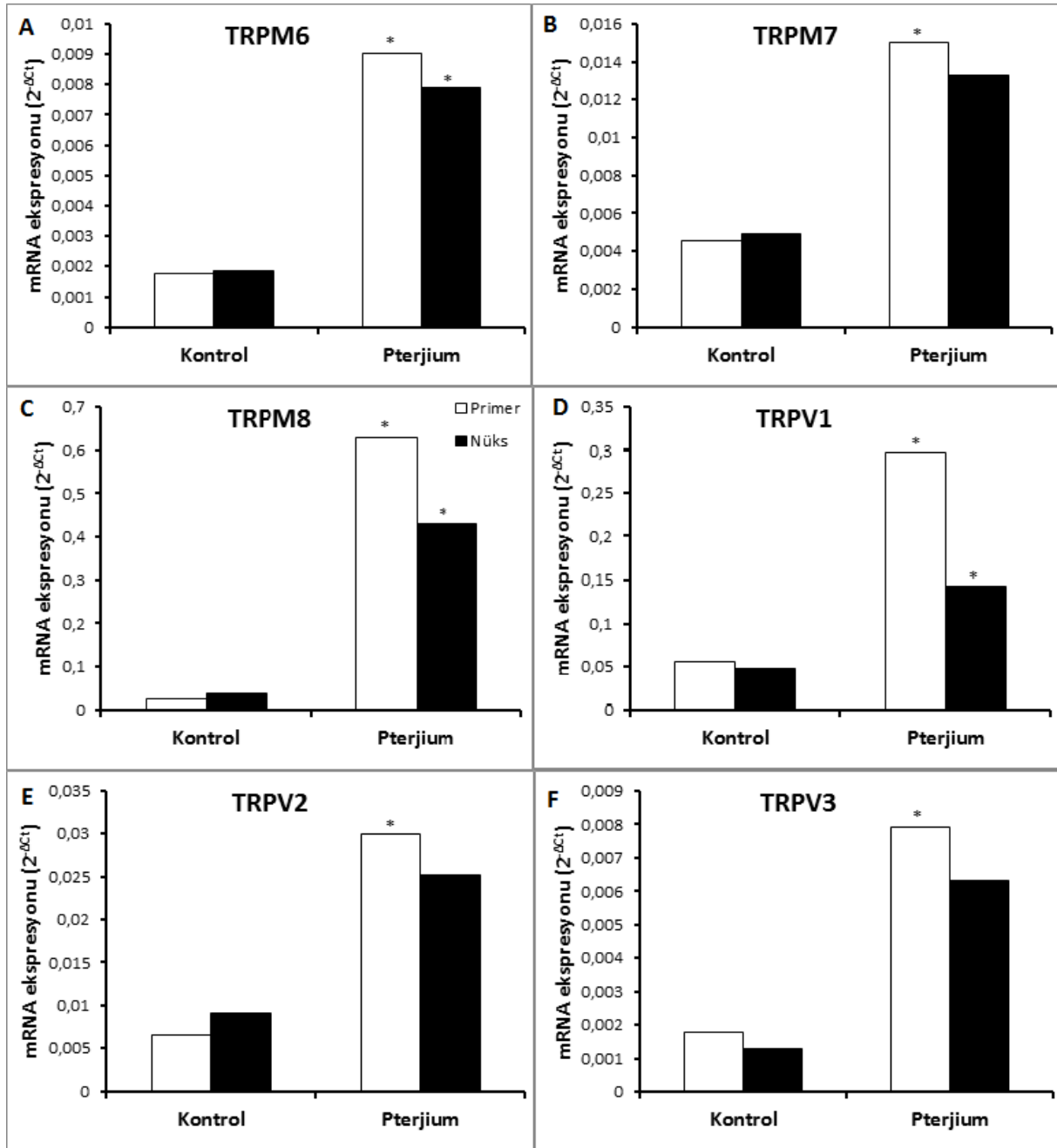
NOT: TRPM3, TRPV5 ve TRPV6 sonuçları; Bu genlerin ortalama ifadeleri ya hiç tanımlanmadı ya da önceden belirlenen üst değerdan (35) daha yüksek bulundu, her iki durum da gen ifadesinin okunmadığını göstermektedir. Bu sonuç katlı-değişim (fold-change) sonuçlarını yanlış ve yorumlanamaz yapmaktadır. *P<0.05 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.



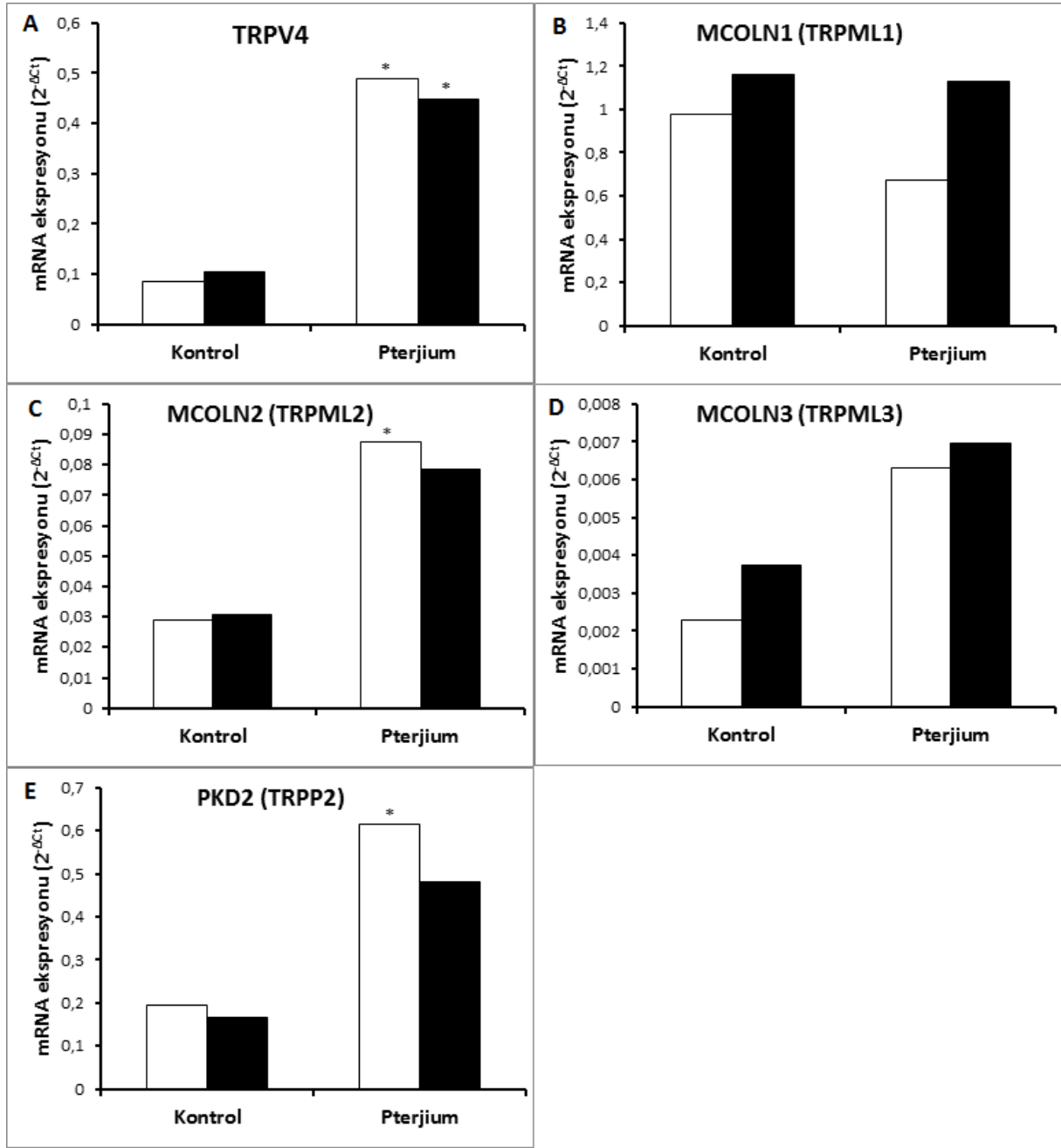
Şekil 13. Primer (n=30) ve nüks (n=15) pterjium dokusundaki *TRPA1*, *TRPC1*, *TRPC2*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5* gen ekspresyonları. Kontrol grubu olarak aynı hastanın sağlıklı konjonktiva dokusundan alınan greft materyali kullanılmıştır. İçi boş (beyaz) bar primer pterjimu, içi dolu (siyah) bar nüks pterjium sonuçlarını göstermektedir. * $P < 0.05$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.



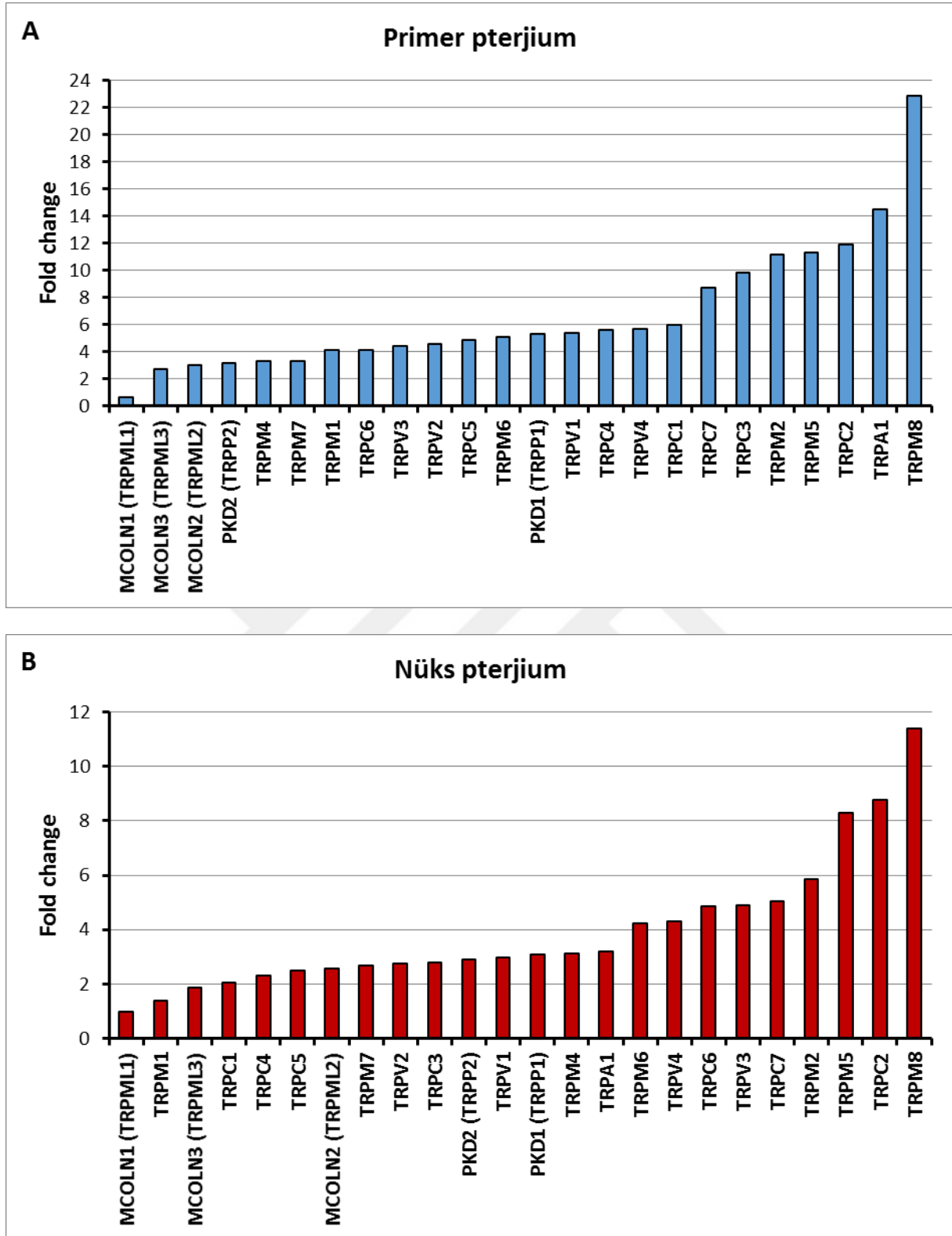
Şekil 14. Primer (n=30) ve nüks (n=15) pterjium dokusundaki *TRPC6*, *TRPC7*, *TRPM1*, *TRPM2*, *TRPM4*, *TRPM5* gen ekspresyonları. Kontrol grubu olarak aynı hastanın sağlıklı konjonktiva dokusundan alınan greft materyali kullanılmıştır. İçi boş (beyaz) bar primer pterjimu, içi dolu (siyah) bar nüks pterjium sonuçlarını göstermektedir. * $P<0.05$ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.



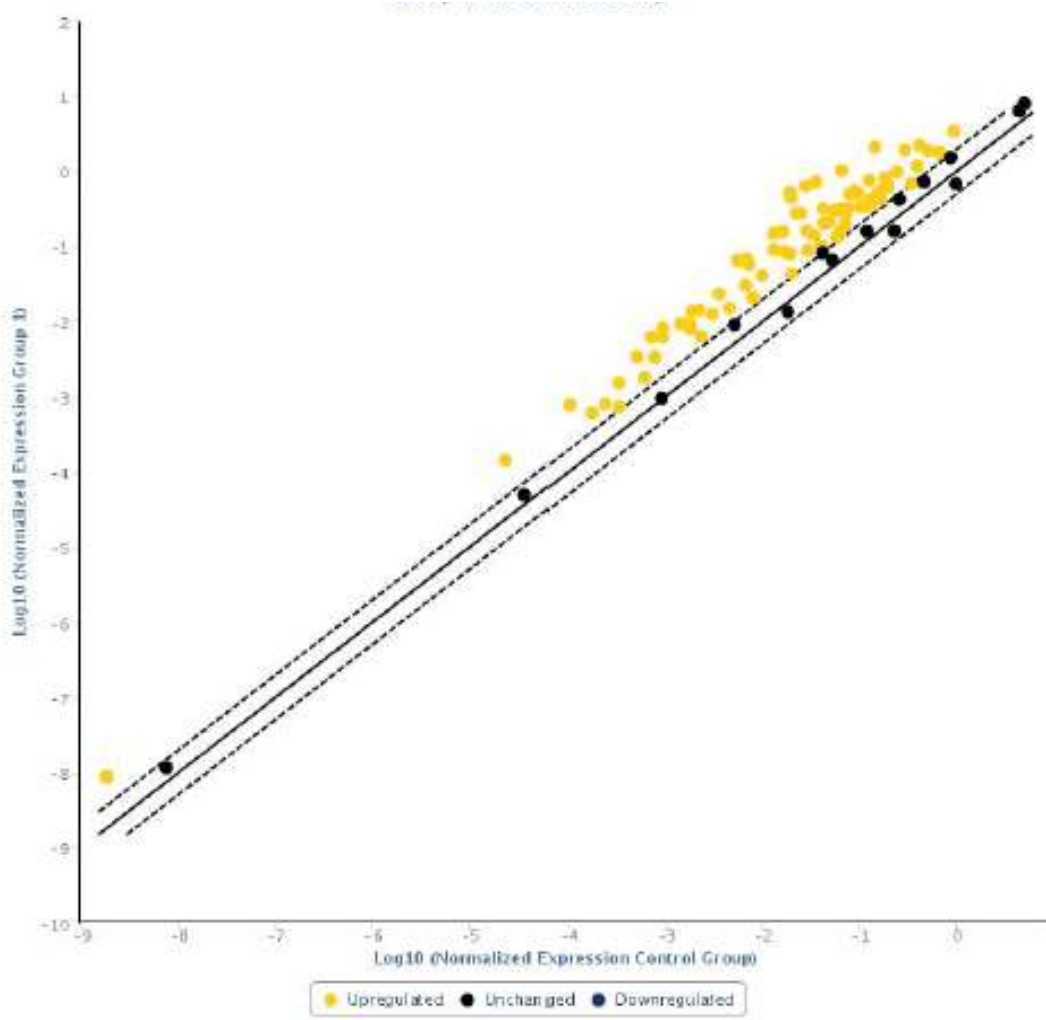
Şekil 15. Primer (n=30) ve nüks (n=15) pterjium dokusundaki TRPM6, TRPM7, TRPM8, TRPV1, TRPV2, TRPV3 gen ekspresyonları. Kontrol grubu olarak aynı hastanın sağlıklı konjonktiva dokusundan alınan greft materyali kullanılmıştır. İçi boş (beyaz) bar primer pterjimu, içi dolu (siyah) bar nüks pterjium sonuçlarını göstermektedir. *P<0.05 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.



Şekil 16. Primer (n=30) ve nüks (n=15) pterjium dokusundaki *TRPV4*, *TRPML1*, *TRPML2*, *TRPML3*, *TRPP2* gen ekspresyonları. Kontrol grubu olarak aynı hastanın sağlıklı konjonktiva dokusundan alınan greft materyali kullanılmıştır. İçi boş (beyaz) bar primer pterjimu, içi dolu (siyah) bar nüks pterjium sonuçlarını göstermektedir. *P<0.05 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.



Şekil 17. Primer (A) ve nüks (B) pterjiumda çalışılan TRP gen ekspresyonlarının kat olarak değişimi (fold change).



Şekil 18. Standardize edilmiş gen ekspresyonları karşılaştırılması

Dağılmış noktalar her bir genin iki grup arasındaki standardize edilmiş gen ekspresyonlarını karşılaştırmaktadır. Ortadaki çizgi değişmeyen gen ifadesini göstermektedir. Kesikli çizgiler seçilen düzenleme eşiğidir. Üst sol ve alt sağ'da bulunan kesikli çizginin dışındaki veriler seçilen düzenleme eşiğini aşanlardır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, *TRP* kanalı gen ekspresyonları ile pterjium gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmada primer pterjiumlu hastalarda *TRP* kanalı gen ekspresyonlarından özellikle *TRPM8*, *TRPA1* ve *TRPC2* olmak üzere toplam 21 *TRP* kanalı gen ekspresyonunda, nüks pterjiumlu hastalarda *TRP* kanalı gen ekspresyonlarından *TRPM8*, *TRPC5*, *TRPM2*, *TRPM4*, *TRPM6*, *TRPV1* ve *TRPV4*'de istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur.

Pterjium etyopatogenezinde kişisel ve çevresel birçok etken suçlanır ancak; UV ışınlarına maruziyet pterjium patogenezinde kanıtlanmıştır ve patogeneze en çok suçlanır (12). UV radyasyonun *TRPM1* ekspresyonunu azalttığı (22) *TRPM2* kanalını ise aktive ettiği bildirilmiştir (23). Pterjium dokusundaki fibroblastların fonksiyonel olarak aktif epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerini eksprese ettikleri (31), EGF'nin de *TRPM6* aktivasyonuna (13) ve *TRPM7* ekspresyonunun artmasına yol açtığı bilinmektedir (32). Pterjium dokusunda oksidatif stresin ve DNA hasarının arttığı (24, 25) ve lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit düzeylerinin yükseldiği (26, 27), antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) düzeylerinin düştüğü bilinmektedir (27, 28). Oksidatif stresin *TRP* kanallarını aktive ettiği de bilinmektedir (28, 29). Özellikle *TRPV1*, *TRPM2*, *TRPM4* ve *TRPM7*'nin aktiviteleri oksidatif stresle etkilenmektedir (29, 30). *TRPV1* ve *TRPM2* kanallarının da oksidatif stres aracılığıyla aktive olduğu bildirilmiştir (30). DNA tamir proteinlerinden *X-ray repair cross-complementing-1* (*XRCC1*) polimorfizmlerinin ve Glutatyon S-transferaz M1 (*GSTM1*) pterjium oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 17). Ku70 promoter T-991C genetik polimorfizmi olan hastalarda pterjium riski yüksek bildirilmiştir (18). Nükleotid eksizyon onarım bozukluğu olan Xeroderma pigmentosa hastalarında bilateral pterjium insidansı yüksektir (19). Bu çalışmalar genetik faktörlerin pterjiumda rolü olduğunu göstermektedir.

TRP kanalları fizyolojik önemlerinin yanında kanser (akciğer, prostat, meme kanseri gibi), nörodejeneratif (Alzheimer, epilepsi) ve kardiyovasküler hastalıklar (pulmoner hipertansiyon, kardiyak hipertrofi) gibi birçok patolojik durumla da ilişkilendirilmiştir (128). *TRPM8*, sinir sistemi sensörlerinde ve prostatta bulunur ve intraselüler Ca^{+2} u serbest bırakan

bir kanal olarak, plasmalemmal Ca^{+2} kanalı gibi davranır (235). TRPM8 soğuk reseptörleri ile aktive olup ilginç bir şekilde kanserle ilişkisi olduğu da bildirilmiştir (250-252). Glioblastoma multiformeli hastalarda yapılan bir çalışmada özellikle *TRPM8* olmak üzere *TRPC1*, *TRPC6*, *TRPM2*, *TRPC3*, *TRPM7*, *TRPV1* ve *TRPV2* kanalları gen ekspresyonlarının anlamlı şekilde arttığı ayrıca, TRP genlerin tanımlanması ve hastaların sağkalım arasında anlamlı ilişkili gösterilmiştir (253). Pankreas adenokarsinomlarında *TRPM8* gen ekspresyonu normal pankreatik duktal epitel ile karşılaştırıldığında artış gösterilmiştir (254). Prostat kanseri ile mücadelede TRPM8 kanallarını hedef alan yeni yöntemlerin iyi bir strateji olabileceği gösterilmiştir (255). Yine bir çalışmada prostat kanserli hastalarda TRPM8'e özgü antagonist N-(4-tertiarybutylphenyl)-4-(3-chloropyridin-2-yl)tetrahydropyrazine-1(2H)-carbox-amide (BCTC) prostat kanser hücrelerine mükemmel bir anti-tümör aktivitesi göstermiştir, ve bu nedenle prostat kanserine karşı hedeflenen bir tedavi stratejisi olma potansiyeline sahiptir (256). Son zamanlarda yapılan çalışmalar TRPM8 kanalının, prostat tümörü, melanom, göğüs adenokarsinomu, mesane kanseri, kolorektal kanseri gibi durumlarda tümörün başlaması ve ilerlemesi için gerekli olduğunu gösterilmiştir, böylece TRPM8 kanalı kanserin hem tanısında önemli olduğu gibi hem de tedavisinde yeni moleküler potansiyel hedef olarak yararlı olacağı düşünülmektedir (257).

Bir çalışmada opere edilen 437 primer pterjiumlu hastanın 46'sında (%10.5) 96 nöks pterjiumlu hastanın 6'sında (%6.3) oküler yüzey skuamöz neoplaziye dair kanıtlar bulundu ve tedavi edilmeyen hastalarda invaziv karsinoma ilerleme olabileceği gösterildi (300). Bu 52 hastanın 33'ünde (%63.5) hafif displazi, 10'unda (%19.2) orta displazi, 5'inde şiddetli displazi (%9.6) ve 1'inde (%1.9) invazif skuamöz hücreli karsinom bulundu. Güneş ışığına maruziyet (UV) ortak nedensel ilişki olarak gösterilmiş, p53 overekspresyonu ve papilloma virusun da etken olabileceği düşünülmüştür (300). Yine bir çalışmada pterjiumlu 32 hastanın 13'ünde (%40) oküler yüzey skuamöz neoplaziye dair kanıtlar bulundu (301). Başka bir çalışmada deri kanseri olan hastaların pterjiumla ilişkisi araştırılmış malign melanomlu hastalarla bir ilişki bulunamazken malign melanomlu olmayan deri kanserlerinde pterjiumla yüksek komorbidite bulunmuştur (302).

TRPM5 intraselüler Ca^{+2} ile aktive edilen bir katyon kanalıdır ve sindirim kanalı, solunum sistemi, olfaktor sistemi ile pankreatik adacık beta-hücrelerinde de lokalize olduğunu göstermiştir (303). TRPM5'in santral sinir sisteminde eksprese edildiğine dair yayınların

olmasına karşın (304) oküler dokularda ekspresyonu ile ilgili bir bilgi henüz bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada *TRPM5* geni rs34551253 (Ala456Thr) polimorfizminin primer açık açılı glokomla ilişkili olduğu belirlenmiştir (305). TRPM7 hem tek değerli hem de iki değerli katyonlara karşı geçirgen olan, hücrelerde Ca^{+2} ve Mg^{+2} permeabilitesini kontrol eden iyon kanalıdır (102). TRPM7 hücre gelişimi, proliferasyonu, farklılaşması (*differentiation*) ve migrasyonunda rolü olabilir ve normal TRPM7 fonksiyonundaki bozukluklar kanser gelişimiyle ilişkili olabilir (273).

TRPC1 α -adrenerjik reseptör aracılı sinyal yolağının bir bileşeni olduğu düşünülen TRPC6'nın Ca^{+2} artışına bağlı olarak aktif T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) aktivasyonu ile insan prostat kanseri epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (154). TRPC1, HCC motilitesi ve invazyonunu uyararak kanser gelişiminde rol oynadığı bildirilen kaveolin-1 (Cav-1) (161) ile birlikte yerleşim gösterir. Ayrıca Cav1, hücre motilitesi ve polaritesi ile ilişkili olduğu bildirilen (162) TRPC1'in lokalizasyonunu ve SOCE'yi düzenler (163). TRPV4'ün hücre içi Ca^{+2} dengesini düzenleyerek insanda özafagus epitel hücrelerinde hücrelerin çoğalması, hücrelerin yaşaması, ATP sentezi ve IL-8 üretimini kontrol ettiği tespit edilmiştir (216). Osteoblast ve osteoklastlarda tespit edilen TRPV4'ün kemik oluşumunda ve yenilenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (209, 217). TRPM1 bir tümör baskılayıcı proteindir ve melanositlerdeki ifadesi, melanomanın agresifliği ve metastazın gerçekleşmesi ile ters korelasyonlu olarak ifade edilmiştir (20). TRPM2 özellikle oksidatif stres ürünüyle aktive olması, iskemik çalışmalarda bu kanalın önemini arttırmış ve yapılan çalışmalar TRPM üzerinde yoğunlaştırılmıştır. 2000'li yılların başında yapılan çoğu çalışma, oksidatif stresin mitokondri üzerinden ADPR üretimini arttırdığını göstermiştir (247). TRPM2, H_2O_2 ile aktive olur ve hücrelerel redoks aşamasının bir sensörü gibi görev görür. Yine oksidatif stres/reaktif oksijen türlerinde ve TNF- α aracılı Ca^{+2} alımını ve hücre ölümünde rol oynarlar (229-231). TRPM1'in normal melanosit pigmentasyonunda hücre içi transferinde rolünün kritik olabileceği öne sürülmektedir (237). TRPM1 retinal bipolar hücrelerde nonselektif katyon iletiminde rol oynadığı ve TRPM1 mutasyonlarının insanda konjenital durağan gece körlüğü ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (238-240).

Daha önce kliniğimizde yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında *TRPM5* geni rs2301699 ve rs886277 (Asn235Ser) polimorfizleri ile *TRPM7* geni rs8042919 (Thr1482Ile) polimorfizminin pterjium ile anlamlı ilişkili olduğu ve pterjium gelişiminde bir risk faktörü olabileceği gösterildi (306).

Bu çalışmanın başlıca kısıtlaması nüks hasta sayısının düşük olmasıdır. Bu durum çalışma istatistiklerini etkilemiş olabilir. Daha fazla hastada yapılacak olan çalışmalarla daha da anlamlı sonuçlar elde edilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma *TRP* gen ekspresyonları ile pterjium ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu proje sonuçları pterjiumun oluşum mekanizmasının aydınlatılmasında iyon kanalları açısından yeni bilgiler sağlamıştır. Sonuçlarımız opere edilen primer pterjiumlu hastaların çalışılan dokularında en fazla artış *TRPM8* (22.9 kat), *TRPA1* (14.5 kat) ve *TRPC2* (11.9 kat) olmak üzere 21 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış, nüks pterjiumlu hastaların çalışılan dokularında *TRPM8* (11.4 kat), *TRPC2* (8.8 kat) ve *TRPM5* (8.3 kat), *TRPM4*, *TRPM6*, *TRPV1* ve *TRPV4* gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Bu çalışma pterjium doku örnekleriyle yapılmış olup farklı etnik toplumlarda ve daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan *TRP* gen ekspresyonları çalışmaları pterjiumun patogenezi anlamaya, tedavisinin düzenlenmesine ve nükslerini önlemeye yardımcı olabilecek bilgiler sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Skolnick C, Grimmer M. Management of Pterygium. In: Krachmer J, Mannis J, Holland E, eds. *Surgery of the cornea and conjunctiva*. 2. ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2005:1750-1759.
2. Shiroma H, Higa A, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, Araie M. Prevalence and risk factors of pterygium in a southwestern island of Japan: the Kumejima Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):766-771 e761.
3. Akova Y. Pterijum. In: Önel M, ed. *Kornea ve Kontakt Lens*. Ankara: TOD Ankara şubesi; 2007:333-341.
4. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):289-292.
5. Wang LJ, Hu FR, Chen PJ, Lin CT. Mechanism of abnormal elastin gene expression in the pinguecular part of pterygia. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1269-1276.
6. Hu Q, Qiao Y, Nie X, Cheng X, Ma Y. Bevacizumab in the treatment of pterygium: a meta-analysis. *Cornea*. 2014;33(2):154-160.
7. Kase S, Osaki M, Jin XH, Ohgami K, Yoshida K, Saito W, Takahashi S, Nakanishi K, Ito H, Ohno S. Increased expression of erythropoietin receptor in human pterygial tissues. *Int J Mol Med*. 2007;20(5):699-702.
8. Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, Lee H, Cheng YW. Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3462-3467.
9. Liang K, Jiang Z, Ding BQ, Cheng P, Huang DK, Tao LM. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Mol Vis*. 2011;17:1687-1693.
10. Coroneo M, Chui J. Pterygium. In: Holland E, Mannis M, Lee W, eds. *Ocular surface disease: Cornea, conjunctiva and tear film*. USA: Elsevier Saunders; 2013:128-148.
11. Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(4):308-313.
12. Sherwin JC, Hewitt AW, Kearns LS, Griffiths LR, Mackey DA, Coroneo MT. The association between pterygium and conjunctival ultraviolet autofluorescence: the Norfolk Island Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):363-370.
13. Thebault S, Alexander RT, Tiel Groenestege WM, Hoenderop JG, Bindels RJ. EGF increases TRPM6 activity and surface expression. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):78-85.
14. Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K. Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica*. 2001;215(3):209-211.
15. Cardenas-Cantu E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-Garcia JE. Molecular Basis of Pterygium Development. *Semin Ophthalmol*. 2014:1-17.
16. Tsai YY, Lee H, Tseng SH, Cheng YW, Tsai CH, Wu YH, Tsai FJ. Null type of glutathione S-transferase M1 polymorphism is associated with early onset pterygium. *Mol Vis*. 2004;10:458-461.
17. Chen PL, Yeh KT, Tsai YY, Koeh H, Liu YL, Lee H, Cheng YW. XRCC1, but not APE1 and hOGG1 gene polymorphisms is a risk factor for pterygium. *Mol Vis*. 2010;16:991-996.
18. Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, Tsai FJ. Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. *Mol Vis*. 2007;13:1436-1440.
19. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(4):295-297.
20. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*. 2003;426(6966):517-524.
21. Minke B. TRP channels and Ca⁺² signaling. *Cell Calcium*. 2006;40(3):261-275.

22. Devi S, Kedlaya R, Maddodi N, Bhat KM, Weber CS, Valdivia H, Setaluri V. Calcium homeostasis in human melanocytes: role of transient receptor potential melastatin 1 (TRPM1) and its regulation by ultraviolet light. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(3):C679-687.
23. Masumoto K, Tsukimoto M, Kojima S. Role of TRPM2 and TRPV1 cation channels in cellular responses to radiation-induced DNA damage. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(6):3382-3390.
24. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Lin CL, Chang KC. Oxidative DNA damage in pterygium. *Mol Vis*. 2005;11:71-75.
25. Kau HC, Tsai CC, Lee CF, Kao SC, Hsu WM, Liu JH, Wei YH. Increased oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxy- guanosine, in human pterygium. *Eye (Lond)*. 2006;20(7):826-831.
26. Shen A, Ye Y, Wang X, Chen C, Zhang H, Hu J. Raman scattering properties of human pterygium tissue. *J Biomed Opt*. 2005;10(2):024036.
27. Balci M, Sahin S, Mutlu FM, Yagci R, Karanci P, Yildiz M. Investigation of oxidative stress in pterygium tissue. *Mol Vis*. 2011;17:443-447.
28. Chen SJ, Zhang W, Tong Q, Conrad K, Hirschler-Laszkiewicz I, Bayerl M, Kim JK, Cheung JY, Miller BA. Role of TRPM2 in cell proliferation and susceptibility to oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(6):C548-560.
29. Simon F, Varela D, Cabello-Verrugio C. Oxidative stress-modulated TRPM ion channels in cell dysfunction and pathological conditions in humans. *Cell Signal*. 2013;25(7):1614-1624.
30. Naziroglu M, Dikici DM, Dursun S. Role of oxidative stress and Ca^{+2} signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels. *Neurochem Res*. 2012;37(10):2065-2075.
31. Maini R, Collison DJ, Maidment JM, Davies PD, Wormstone IM. Pterygial derived fibroblasts express functionally active histamine and epidermal growth factor receptors. *Exp Eye Res*. 2002;74(2):237-244.
32. Gao H, Chen X, Du X, Guan B, Liu Y, Zhang H. EGF enhances the migration of cancer cells by up-regulation of TRPM7. *Cell Calcium*. 2011;50(6):559-568.
33. Vennekens R. Emerging concepts for the role of TRP channels in the cardiovascular system. *J Physiol*. 2011;589(Pt 7):1527-1534.
34. Okada T, Inoue R, Yamazaki K, Maeda A, Kurosaki T, Yamakuni T, Tanaka I, Shimizu S, Ikenaka K, Imoto K, Mori Y. Molecular and functional characterization of a novel mouse transient receptor potential protein homologue TRP7. Ca^{+2} -permeable cation channel that is constitutively activated and enhanced by stimulation of G protein-coupled receptor. *J Biol Chem*. 1999;274(39):27359-27370.
35. Tsai YY, Chiang CC, Bau DT, Cheng YW, Lee H, Tseng SH, Tsai FJ. Vascular endothelial growth factor gene 460 polymorphism is associated with pterygium formation in female patients. *Cornea*. 2008;27(4):476-479.
36. Tong L, Chew J, Yang H, Ang LP, Tan DT, Beuerman RW. Distinct gene subsets in pterygia formation and recurrence: dissecting complex biological phenomenon using genome wide expression data. *BMC Med Genomics*. 2009;2:14.
37. Harvey T, Fernandez A, Patel R, Goldman D, Ciralsky J. Conjunctival anatomy and physiology. In: Holland E, Mannis M, Lee W, eds. *Ocular surface disease: Cornea, conjunctiva and tear film*. USA: Elsevier Saunders; 2013:23-27.
38. Kanski J, Bowling B. Conjunctiva. In: Nischal K, Perason A, eds. *Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach*. 7th ed. United Kingdom: Elsevier Limited; 2011:131-165.
39. American Academy of Ophthalmology. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. *Embryogenesis*. San Francisco; 2011-2012:111-145.
40. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Palme yayıncılık; 1998:25-55.

41. Nishida TK, HJ. Mannis, JM. Holland JE. Basic Science: Cornea, sklera and ocular adnexia anatomy, biochemistry, physiology and biomechanics. *Cornea Second Edition*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:3-43.
42. Alpaslan N, Bilgin L, Şengör T. Konjonktiva Hastalıkları. In: O'dwyer P, Akova Y, eds. *Temel Göz Hastalıkları*. 2. Baskı ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011:169-202.
43. Tripathi CR CK, Cibis GW, Kadron HR. *Fundamentals And Principles Of Ophthalmology*. San Francisco: American Academy Of Ophthalmology; 1999 – 2000;47-92
44. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Palme yayıncılık; 1998:50-78.
45. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003:39-120.
46. Tripathi CC, KV. Cibis, GW. Kadron, HR. *Fundamentals And Principles Of Ophthalmology. American Academy Of Ophthalmology*. San Francisco: Taylor Francis; 1999:47-92.
47. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001:122-187.
48. Keklikci U, Soker SI, Sakalar YB, Unlu K, Ozekinci S, Tunik S. Efficacy of topical cyclosporin A 0.05% in conjunctival impression cytology specimens and clinical findings of severe vernal keratoconjunctivitis in children. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(5):357-362.
49. Yaycioğlu R. Kornea Hastalıkları. In: O'dwyer P, Akova Y, eds. *Temel Göz Hastalıkları*. Güncellenmiş 2. baskı ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011:205-230.
50. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-1785.
51. Walker RL, Hume JR, Horowitz B. Differential expression and alternative splicing of TRP channel genes in smooth muscles. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(5):C1184-1192.
52. Tripathi CC, KV. Cibis, GW. Kadron, HR. Biochemistry and metabolism Principles Of Ophthalmology. *American Academy Of Ophthalmology*. San Francisco: Taylor Francis; 1999:310-315.
53. Pepose JU, JL. Cornea and Sclera. *Adler's Physiology of the Eye*. 10 ed: Mosby; 2003:59-92.
54. Anguria P, Kitinya J, Ntuli S, Carmichael T. The role of heredity in pterygium development. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(3):563-573.
55. Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, Xie SH, Leske MC, Barbados Eye Studies G. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1827-1832.
56. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf*. 2008;6(1):24-43.
57. Garg P. Pathogenesis of pterygium: role of Eph receptors and ligand ephrins. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(2):138-140.
58. Detorakis ET, Zaravinos A, Spandidos DA. Growth factor expression in ophthalmic pterygia and normal conjunctiva. *Int J Mol Med*. 2010;25(4):513-516.
59. Peiretti E, Dessi S, Putzolu M, Fossarello M. Hyperexpression of low-density lipoprotein receptors and hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase in human pinguecula and primary pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):3982-3985.
60. Anduze AL. Pterygium surgery with mitomycin-C: ten-year results. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001;32(4):341-345.
61. John-Aryankalayil M, Dushku N, Jaworski CJ, Cox CA, Schultz G, Smith JA, Ramsey KE, Stephan DA, Freedman KA, Reid TW, Carper DA. Microarray and protein analysis of human pterygium. *Mol Vis*. 2006;12:55-64.
62. Ooi JL, Sharma NS, Sharma S, Papalkar D, Oakey M, Dawes P, Coroneo MT. Ultraviolet fluorescence photography: patterns in established pterygia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):97-101.
63. Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(11):734-739.
64. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Chang KC. P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis*. 2005;11:50-55.

65. Piras F, Moore PS, Ugalde J, Perra MT, Scarpa A, Sirigu P. Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):864-866.
66. Kau HC, Tsai CC, Hsu WM, Liu JH, Wei YH. Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Chinese. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):635-639.
67. Chui J, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. The role of substance P in the pathogenesis of pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4482-4489.
68. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrilas A, Stefanidou M, Malamou-Mitsi V. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 2007;21(8):1095-1101.
69. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(2):195-228.
70. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology*. 1983;90(1):96-109.
71. Fligiel SE, Varani J, Datta SC, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):842-848.
72. Koshiishi I, Horikoshi E, Mitani H, Imanari T. Quantitative alterations of hyaluronan and dermatan sulfate in the hairless mouse dorsal skin exposed to chronic UV irradiation. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1428(2-3):327-333.
73. Lee JH, An HT, Chung JH, Kim KH, Eun HC, Cho KH. Acute effects of UVB radiation on the proliferation and differentiation of keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(5):253-261.
74. Chan CM, Liu YP, Tan DT. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea*. 2002;21(1):38-42.
75. Köybaşı G. *Pterijyum cerrahisinde lokal bevasizumabın klinik etkisi*. Eskişehir: Göz hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
76. Julio G, Lluch S, Pujol P, Merindano D. Ocular discomfort in pterygium patients. *Optom Vis Sci*. 2013;90(3):269-274.
77. Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(2):145-180.
78. Raiskup F, Solomon A, Landau D, Ilisar M, Frucht-Pery J. Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1425-1428.
79. Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia--laser therapy: a preliminary report. *Indian J Ophthalmol*. 1993;41(1):17-19.
80. Ghanavati SZ, Shousha MA, Betancurt C, Perez VL. Combined conjunctival autograft and overlay amniotic membrane transplantation; a novel surgical treatment for pterygium. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(3):399-403.
81. D'Ombra A. The Surgical Treatment of Pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1948;32(2):65-71.
82. Kaya M, Tunc M. Vertical conjunctival bridge flaps in pterygium surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003;34(4):279-283.
83. Hino M, Ishiko O, Honda KI, Yamane T, Ohta K, Takubo T, Tatsumi N. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol*. 2000;108(1):194-195.
84. Kim HH, Mun HJ, Park YJ, Lee KW, Shin JP. Conjunctivolimbal autograft using a fibrin adhesive in pterygium surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22(3):147-154.
85. Ti SE, Chee SP, Dear KB, Tan DT. Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(4):385-389.
86. Ahiskalı İ. *Pterijyum tedavisinde cerrahi yöntemlerin karşılaştırılması*. Erzurum: Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
87. Ozer A, Yildirim N, Erol N, Yurdakul S. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica*. 2009;223(4):269-273.

88. Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea*. 2004;23(5):458-463.
89. Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O, Chuck RS. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1476-1480.
90. Fallah MR, Golabdar MR, Amozadeh J, Zare MA, Moghimi S, Fakhraee G. Transplantation of conjunctival limbal autograft and amniotic membrane vs mitomycin C and amniotic membrane in treatment of recurrent pterygium. *Eye (Lond)*. 2008;22(3):420-424.
91. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 2003;110(1):119-124.
92. Ma DH, See LC, Hwang YS, Wang SF. Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. *Cornea*. 2005;24(2):141-150.
93. Apaydin K, Duranoğlu Y, Saka O, Demirbaş N. Argon laser treatment of pterygium. *Ann Ophthalmologica*. 2002;34:26-29.
94. Nakamura K, Bissen-Miyajima H, Shimmura S, Tsubota K. Clinical application of Er:YAG laser for the treatment of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(1):8-12.
95. Tsubota K. Application of erbium: YAG laser in ocular ablation. *Ophthalmologica*. 1990;200(3):117-122.
96. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Perra MT, Serra A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. *Cornea*. 2004;23(4):330-338.
97. Talu H, Tasindi E, Ciftci F, Yildiz TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(10):1326-1332.
98. Simsek T, Gunalp I, Atilla H. Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11(2):126-132.
99. Cursiefen C, Kruse F. New aspects of angiogenesis in the cornea. In: T. Reinhard FL, ed. *Cornea and external eye disease*. Germany: Mosby Year Book; 2006:83-96.
100. Rahman A, Yahya K, Ul Hasan KS. Recurrence rate of pterygium following surgical excision with intraoperative versus postoperative mitomycin-C. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(8):489-492.
101. Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(7):433-435.
102. Lam DS, Wong AK, Fan DS, Chew S, Kwok PS, Tso MO. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology*. 1998;105(5):901-904.
103. Lee DH, Cho HJ, Kim JT, Choi JS, Joo CK. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea*. 2001;20(7):738-742.
104. Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea*. 2009;28(4):468-470.
105. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2008;33(1):23-28.
106. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea*. 2009;28(1):103-104.
107. Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, Beheshtnezhad AH, Rajabi MT, Gohari M. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2010;35(1):17-22.
108. Mansour AM. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(7):864-865.
109. Ngoy D, Kayembe L. [A comparative study of thio-tepa and mitomycin C in the treatment of pterygium. Preliminary results]. *J Fr Ophthalmol*. 1998;21(2):96-102.

110. Dadeya S, Kamlesh, Khurana C, Fatima S. Intraoperative daunorubicin versus conjunctival autograft in primary pterygium surgery. *Cornea*. 2002;21(8):766-769.
111. Sodhi PK, Verma L, Pandey RM, Ratan S. Comparison between the role of intraoperative mitomycin C and doxorubicin in preventing the recurrence of primary pterygium. *Ophthalmic Res*. 2005;37(1):1-6.
112. Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract*. 2004;58(10):920-923.
113. Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea*. 2003;22(6):522-526.
114. Clapham DE, Montell C, Schultz G, Julius D, International Union of P. International Union of Pharmacology. XLIII. Compendium of voltage-gated ion channels: transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev*. 2003;55(4):591-596.
115. Clapham DE. Sorting out MIC, TRP, and CRAC ion channels. *J Gen Physiol*. 2002;120(2):217-220.
116. Kaske S, Krasteva G, Konig P, Kummer W, Hofmann T, Gudermann T, Chubanov V. TRPM5, a taste-signaling transient receptor potential ion-channel, is a ubiquitous signaling component in chemosensory cells. *BMC Neurosci*. 2007;8:49.
117. Minke B. The history of the Drosophila TRP channel: the birth of a new channel superfamily. *J Neurogenet*. 2010;24(4):216-233.
118. Hardie RC, Minke B. Novel Ca^{+2} channels underlying transduction in Drosophila photoreceptors: implications for phosphoinositide-mediated Ca^{+2} mobilization. *Trends Neurosci*. 1993;16(9):371-376.
119. Hardie RC. Photosensitive TRPs. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;223:795-826.
120. Putney JW, Jr. A model for receptor-regulated calcium entry. *Cell Calcium*. 1986;7(1):1-12.
121. Putney JW, Jr., Broad LM, Braun FJ, Lievreumont JP, Bird GS. Mechanisms of capacitative calcium entry. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 12):2223-2229.
122. Kim D, Baraniuk JN. Sensing the air around us: the voltage-gated-like ion channel family. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):85-92.
123. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium*. 2005;38(3-4):233-252.
124. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{+2} and Mg^{+2} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):15-26.
125. Hsu YJ, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRP channels in kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(8):928-936.
126. Inoue R, Jensen LJ, Shi J, Morita H, Nishida M, Honda A, Ito Y. Transient receptor potential channels in cardiovascular function and disease. *Circ Res*. 2006;99(2):119-131.
127. Malik DA, Kimel AV, Kirilyuk A, Rasing T, van der Zande WJ. Coherent control of angular momentum transfer in resonant two-photon light-matter interaction. *Phys Rev Lett*. 2010;104(13):133001.
128. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *Br J Pharmacol*. 2014;171(10):2474-2507.
129. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol*. 2011;12(3):218.
130. Hofmann T, Schaefer M, Schultz G, Gudermann T. Subunit composition of mammalian transient receptor potential channels in living cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(11):7461-7466.
131. Vannier B, Zhu X, Brown D, Birnbaumer L. The membrane topology of human transient receptor potential 3 as inferred from glycosylation-scanning mutagenesis and epitope immunocytochemistry. *J Biol Chem*. 1998;273(15):8675-8679.

132. Dietrich A, Chubanov V, Kalwa H, Rost BR, Gudermann T. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells. *Pharmacol Ther.* 2006;112(3):744-760.
133. Nilius B, Flockerzi V. What do we really know and what do we need to know: some controversies, perspectives, and surprises. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;223:1239-1280.
134. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:387-417.
135. Dietrich A, Kalwa H, Gudermann T. TRPC channels in vascular cell function. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):262-270.
136. Goel M, Sinkins WG, Schilling WP. Selective association of TRPC channel subunits in rat brain synaptosomes. *J Biol Chem.* 2002;277(50):48303-48310.
137. Putney JW, Jr. The enigmatic TRPCs: multifunctional cation channels. *Trends Cell Biol.* 2004;14(6):282-286.
138. Clapham DE, Garbers DL. International Union of Pharmacology. L. Nomenclature and structure-function relationships of CatSper and two-pore channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):451-454.
139. Montell C. The TRP superfamily of cation channels. *Sci STKE.* 2005;2005(272):re3.
140. Bollimuntha S, Selvaraj S, Singh BB. Emerging roles of canonical TRP channels in neuronal function. *Adv Exp Med Biol.* 2011;704:573-593.
141. Ritter SL, Hall RA. Fine-tuning of GPCR activity by receptor-interacting proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(12):819-830.
142. Birnbaumer L. The TRPC class of ion channels: a critical review of their roles in slow, sustained increases in intracellular Ca^{+2} concentrations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:395-426.
143. Beech DJ. Integration of transient receptor potential canonical channels with lipids. *Acta Physiol (Oxf).* 2012;204(2):227-237.
144. Yu PC, Du JL. Transient receptor potential canonical channels in angiogenesis and axon guidance. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(23):3815-3821.
145. Hoth M, Penner R. Depletion of intracellular calcium stores activates a calcium current in mast cells. *Nature.* 1992;355(6358):353-356.
146. Parekh AB, Putney JW, Jr. Store-operated calcium channels. *Physiol Rev.* 2005;85(2):757-810.
147. Feske S, Gwack Y, Prakriya M, Srikanth S, Puppel SH, Tanasa B, Hogan PG, Lewis RS, Daly M, Rao A. A mutation in *Orai1* causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature.* 2006;441(7090):179-185.
148. Roos J, DiGregorio PJ, Yeromin AV, Ohlsen K, Lioudyno M, Zhang S, Safrina O, Kozak JA, Wagner SL, Cahalan MD, Velicelebi G, Stauderman KA. STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca^{+2} channel function. *J Cell Biol.* 2005;169(3):435-445.
149. Ong JJ, Therimadasamy AK, Wilder-Smith EP. Teaching NeuroImages: Ulnar neuropathy related to a contraceptive subdermal implant. *Neurology.* 2014;83(15):e147-148.
150. Smani T, Dionisio N, Lopez JJ, Berna-Erro A, Rosado JA. Cytoskeletal and scaffolding proteins as structural and functional determinants of TRP channels. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838(2):658-664.
151. Albert AP, Saleh SN, Large WA. Identification of canonical transient receptor potential (TRPC) channel proteins in native vascular smooth muscle cells. *Curr Med Chem.* 2009;16(9):1158-1165.
152. Jung S, Muhle A, Schaefer M, Strotmann R, Schultz G, Plant TD. Lanthanides potentiate TRPC5 currents by an action at extracellular sites close to the pore mouth. *J Biol Chem.* 2003;278(6):3562-3571.
153. Kumar B, Dreja K, Shah SS, Cheong A, Xu SZ, Sukumar P, Naylor J, Forte A, Cipollaro M, McHugh D, Kingston PA, Heagerty AM, Munsch CM, Bergdahl A, Hultgardh-Nilsson A, Gomez MF, Porter KE, Hellstrand P, Beech DJ. Upregulated TRPC1 channel in vascular injury in vivo and its role in human neointimal hyperplasia. *Circ Res.* 2006;98(4):557-563.

154. Thebault S, Flourakis M, Vanoverberghe K, Vandermoere F, Roudbaraki M, Lehen'kyi V, Slomianny C, Beck B, Mariot P, Bonnal JL, Mauroy B, Shuba Y, Capiod T, Skryma R, Prevarskaya N. Differential role of transient receptor potential channels in Ca^{+2} entry and proliferation of prostate cancer epithelial cells. *Cancer Res.* 2006;66(4):2038-2047.
155. Yu Y, Fantozzi I, Remillard CV, Landsberg JW, Kunichika N, Platoshyn O, Tigno DD, Thistlethwaite PA, Rubin LJ, Yuan JX. Enhanced expression of transient receptor potential channels in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(38):13861-13866.
156. Lin MJ, Leung GP, Zhang WM, Yang XR, Yip KP, Tse CM, Sham JS. Chronic hypoxia-induced upregulation of store-operated and receptor-operated Ca^{+2} channels in pulmonary arterial smooth muscle cells: a novel mechanism of hypoxic pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2004;95(5):496-505.
157. Hofmann T, Schaefer M, Schultz G, Gudermann T. Transient receptor potential channels as molecular substrates of receptor-mediated cation entry. *J Mol Med (Berl).* 2000;78(1):14-25.
158. Minke B, Cook B. TRP channel proteins and signal transduction. *Physiol Rev.* 2002;82(2):429-472.
159. Voets T, Nilius B. Modulation of TRPs by PIPs. *J Physiol.* 2007;582(Pt 3):939-944.
160. Strubing C, Krapivinsky G, Krapivinsky L, Clapham DE. TRPC1 and TRPC5 form a novel cation channel in mammalian brain. *Neuron.* 2001;29(3):645-655.
161. Cokakli M, Erdal E, Nart D, Yilmaz F, Sagol O, Kilic M, Karademir S, Atabey N. Differential expression of Caveolin-1 in hepatocellular carcinoma: correlation with differentiation state, motility and invasion. *BMC Cancer.* 2009;9:65.
162. Fabian A, Fortmann T, Dieterich P, Riethmuller C, Schon P, Mally S, Nilius B, Schwab A. TRPC1 channels regulate directionality of migrating cells. *Pflugers Arch.* 2008;457(2):475-484.
163. Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:395-433.
164. Wes PD, Chevesich J, Jeromin A, Rosenberg C, Stetten G, Montell C. TRPC1, a human homolog of a *Drosophila* store-operated channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(21):9652-9656.
165. Stowers L, Holy TE, Meister M, Dulac C, Koentges G. Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science.* 2002;295(5559):1493-1500.
166. Zhu X, Jiang M, Peyton M, Boulay G, Hurst R, Stefani E, Birnbaumer L. *trp*, a novel mammalian gene family essential for agonist-activated capacitative Ca^{+2} entry. *Cell.* 1996;85(5):661-671.
167. Hofmann T, Obukhov AG, Schaefer M, Harteneck C, Gudermann T, Schultz G. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature.* 1999;397(6716):259-263.
168. Vannier B, Peyton M, Boulay G, Brown D, Qin N, Jiang M, Zhu X, Birnbaumer L. Mouse *trp2*, the homologue of the human *trpc2* pseudogene, encodes mTrp2, a store depletion-activated capacitative Ca^{2+} entry channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(5):2060-2064.
169. Dietrich A, Mederos y Schnitzler M, Emmel J, Kalwa H, Hofmann T, Gudermann T. N-linked protein glycosylation is a major determinant for basal TRPC3 and TRPC6 channel activity. *J Biol Chem.* 2003;278(48):47842-47852.
170. Vazquez G, Wedel BJ, Kawasaki BT, Bird GS, Putney JW, Jr. Obligatory role of Src kinase in the signaling mechanism for TRPC3 cation channels. *J Biol Chem.* 2004;279(39):40521-40528.
171. Kawasaki BT, Liao Y, Birnbaumer L. Role of Src in C3 transient receptor potential channel function and evidence for a heterogeneous makeup of receptor- and store-operated Ca^{+2} entry channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(2):335-340.
172. Tiruppathi C, Freichel M, Vogel SM, Paria BC, Mehta D, Flockerzi V, Malik AB. Impairment of store-operated Ca^{+2} entry in TRPC4(-/-) mice interferes with increase in lung microvascular permeability. *Circ Res.* 2002;91(1):70-76.

173. Torihashi S, Fujimoto T, Trost C, Nakayama S. Calcium oscillation linked to pacemaking of interstitial cells of Cajal: requirement of calcium influx and localization of TRPC4 in caveolae. *J Biol Chem*. 2002;277(21):19191-19197.
174. Putney JW, Jr. Store-operated calcium channels: how do we measure them, and why do we care? *Sci STKE*. 2004;2004(243):pe37.
175. Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, Schweig U, Trost C, Weissgerber P, Biel M, Philipp S, Freise D, Droogmans G, Hofmann F, Flockerzi V, Nilius B. Lack of an endothelial store-operated Ca^{+2} current impairs agonist-dependent vasorelaxation in TRP4-/- mice. *Nat Cell Biol*. 2001;3(2):121-127.
176. Zhang S, Remillard CV, Fantozzi I, Yuan JX. ATP-induced mitogenesis is mediated by cyclic AMP response element-binding protein-enhanced TRPC4 expression and activity in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(5):C1192-1201.
177. Wang J, Shimoda LA, Sylvester JT. Capacitative calcium entry and TRPC channel proteins are expressed in rat distal pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(4):L848-858.
178. Inoue R, Kitamura K, Kuriyama H. Acetylcholine activates single sodium channels in smooth muscle cells. *Pflugers Arch*. 1987;410(1-2):69-74.
179. Strubing C, Krapivinsky G, Krapivinsky L, Clapham DE. Formation of novel TRPC channels by complex subunit interactions in embryonic brain. *J Biol Chem*. 2003;278(40):39014-39019.
180. Guibert C, Ducret T, Savineau JP. Expression and physiological roles of TRP channels in smooth muscle cells. *Adv Exp Med Biol*. 2011;704:687-706.
181. Fantozzi I, Zhang S, Platoshyn O, Remillard CV, Cowling RT, Yuan JX. Hypoxia increases AP-1 binding activity by enhancing capacitative Ca^{+2} entry in human pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(6):L1233-1245.
182. McDaniel SS, Platoshyn O, Wang J, Yu Y, Sweeney M, Krick S, Rubin LJ, Yuan JX. Capacitative Ca^{+2} entry in agonist-induced pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280(5):L870-880.
183. Yu Y, Sweeney M, Zhang S, Platoshyn O, Landsberg J, Rothman A, Yuan JX. PDGF stimulates pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating TRPC6 expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284(2):C316-330.
184. Ng LC, Gurney AM. Store-operated channels mediate Ca^{+2} influx and contraction in rat pulmonary artery. *Circ Res*. 2001;89(10):923-929.
185. Xu SZ, Zeng F, Lei M, Li J, Gao B, Xiong C, Sivaprasadarao A, Beech DJ. Generation of functional ion-channel tools by E3 targeting. *Nat Biotechnol*. 2005;23(10):1289-1293.
186. Bezzerides VJ, Ramsey IS, Kotecha S, Greka A, Clapham DE. Rapid vesicular translocation and insertion of TRP channels. *Nat Cell Biol*. 2004;6(8):709-720.
187. Boulay G, Zhu X, Peyton M, Jiang M, Hurst R, Stefani E, Birnbaumer L. Cloning and expression of a novel mammalian homolog of Drosophila transient receptor potential (Trp) involved in calcium entry secondary to activation of receptors coupled by the Gq class of G protein. *J Biol Chem*. 1997;272(47):29672-29680.
188. Zhang L, Saffen D. Muscarinic acetylcholine receptor regulation of TRP6 Ca^{+2} channel isoforms. Molecular structures and functional characterization. *J Biol Chem*. 2001;276(16):13331-13339.
189. Cayouette S, Lussier MP, Mathieu EL, Bousquet SM, Boulay G. Exocytotic insertion of TRPC6 channel into the plasma membrane upon Gq protein-coupled receptor activation. *J Biol Chem*. 2004;279(8):7241-7246.
190. Inoue R, Okada T, Onoue H, Hara Y, Shimizu S, Naitoh S, Ito Y, Mori Y. The transient receptor potential protein homologue TRPC6 is the essential component of vascular α -adrenoceptor-activated Ca^{+2} -permeable cation channel. *Circ Res*. 2001;88(3):325-332.
191. Gudermann T, Mederos y Schnitzler M, Dietrich A. Receptor-operated cation entry--more than esoteric terminology? *Sci STKE*. 2004;2004(243):pe35.

192. Riccio A, Mattei C, Kelsell RE, Medhurst AD, Calver AR, Randall AD, Davis JB, Benham CD, Pangalos MN. Cloning and functional expression of human short TRP7, a candidate protein for store-operated Ca^{+2} influx. *J Biol Chem*. 2002;277(14):12302-12309.
193. Liedtke WB. TRPV Channels' Function in Osmo- and Mechanotransduction. In: Liedtke WB, Heller S, eds. *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*. Boca Raton (FL); 2007.
194. Vennekens R, Owsianik G, Nilius B. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr Pharm Des*. 2008;14(1):18-31.
195. Nilius B. Transient receptor potential (TRP) cation channels: rewarding unique proteins. *Bull Mem Acad R Med Belg*. 2007;162(3-4):244-253.
196. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-824.
197. Xue Q, Yu Y, Trilk SL, Jong BE, Schumacher MA. The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: evidence for multiple splice variants. *Genomics*. 2001;76(1-3):14-20.
198. Everaerts W, Gees M, Alpizar YA, Farre R, Leten C, Apetrei A, Dewachter I, van Leuven F, Vennekens R, De Ridder D, Nilius B, Voets T, Talavera K. The capsaicin receptor TRPV1 is a crucial mediator of the noxious effects of mustard oil. *Curr Biol*. 2011;21(4):316-321.
199. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, Chandran P, Gomtsyan A, Brown B, Bayburt EK, Marsh K, Bianchi B, McDonald H, Niforatos W, Neelands TR, Moreland RB, Decker MW, Lee CH, Sullivan JP, Faltynek CR. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. *J Neurosci*. 2006;26(37):9385-9393.
200. Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, Al-Hayani A, De Petrocellis L, Fezza F, Tognetto M, Petros TJ, Krey JF, Chu CJ, Miller JD, Davies SN, Geppetti P, Walker JM, Di Marzo V. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8400-8405.
201. Gavva NR, Treanor JJ, Garami A, Fang L, Surapaneni S, Akrami A, Alvarez F, Bak A, Darling M, Gore A, Jang GR, Kesslak JP, Ni L, Norman MH, Palluconi G, Rose MJ, Salfi M, Tan E, Romanovsky AA, Banfield C, Davar G. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*. 2008;136(1-2):202-210.
202. Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*. 1999;398(6726):436-441.
203. Kanzaki M, Zhang YQ, Mashima H, Li L, Shibata H, Kojima I. Translocation of a calcium-permeable cation channel induced by insulin-like growth factor-I. *Nat Cell Biol*. 1999;1(3):165-170.
204. Hu HZ, Gu Q, Wang C, Colton CK, Tang J, Kinoshita-Kawada M, Lee LY, Wood JD, Zhu MX. 2-aminoethoxydiphenyl borate is a common activator of TRPV1, TRPV2, and TRPV3. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35741-35748.
205. Qin N, Neeper MP, Liu Y, Hutchinson TL, Lubin ML, Flores CM. TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*. 2008;28(24):6231-6238.
206. Bang S, Kim KY, Yoo S, Lee SH, Hwang SW. Transient receptor potential V2 expressed in sensory neurons is activated by probenecid. *Neurosci Lett*. 2007;425(2):120-125.
207. Link TM, Park U, Vonakis BM, Raben DM, Soloski MJ, Caterina MJ. TRPV2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis. *Nat Immunol*. 2010;11(3):232-239.
208. Xu H, Delling M, Jun JC, Clapham DE. Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci*. 2006;9(5):628-635.
209. Gees M, Colsoul B, Nilius B. The role of transient receptor potential cation channels in Ca^{+2} signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(10):a003962.

210. Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TJ, Hergarden AC, Story GM, Colley S, Hogenesch JB, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*. 2002;296(5575):2046-2049.
211. Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KS, Andahazy M, Story GM, Patapoutian A. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science*. 2005;307(5714):1468-1472.
212. Imura K, Yoshioka T, Hikita I, Tsukahara K, Hirasawa T, Higashino K, Gahara Y, Arimura A, Sakata T. Influence of TRPV3 mutation on hair growth cycle in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;363(3):479-483.
213. Xiao R, Tang J, Wang C, Colton CK, Tian J, Zhu MX. Calcium plays a central role in the sensitization of TRPV3 channel to repetitive stimulations. *J Biol Chem*. 2008;283(10):6162-6174.
214. Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, Bell AM, Denis CS, Sali A, Hudspeth AJ, Friedman JM, Heller S. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell*. 2000;103(3):525-535.
215. Harteneck C, Reiter B. TRP channels activated by extracellular hypo-osmoticity in epithelia. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 1):91-95.
216. Ueda T, Shikano M, Kamiya T, Joh T, Ugawa S. The TRPV4 channel is a novel regulator of intracellular Ca^{+2} in human esophageal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(1):G138-147.
217. Masuyama R, Vriens J, Voets T, Karashima Y, Owsianik G, Vennekens R, Lieben L, Torrekens S, Moermans K, Vanden Bosch A, Bouillon R, Nilius B, Carmeliet G. TRPV4-mediated calcium influx regulates terminal differentiation of osteoclasts. *Cell Metab*. 2008;8(3):257-265.
218. Muller D, Hoenderop JG, Merckx GF, van Os CH, Bindels RJ. Gene structure and chromosomal mapping of human epithelial calcium channel. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(1):47-52.
219. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Molecular mechanism of active Ca^{+2} reabsorption in the distal nephron. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:529-549.
220. Hoenderop JG, van Leeuwen JP, van der Eerden BC, Kersten FF, van der Kemp AW, Merillat AM, Waarsing JH, Rossier BC, Vallon V, Hummler E, Bindels RJ. Renal Ca^{+2} wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1906-1914.
221. Vennekens R, Hoenderop JG, Prenen J, Stuiver M, Willems PH, Droogmans G, Nilius B, Bindels RJ. Permeation and gating properties of the novel epithelial Ca^{+2} channel. *J Biol Chem*. 2000;275(6):3963-3969.
222. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, Hoenderop JG. TRPM6 forms the Mg^{+2} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{+2} absorption. *J Biol Chem*. 2004;279(1):19-25.
223. Cataldi M, Perez-Reyes E, Tsien RW. Differences in apparent pore sizes of low and high voltage-activated Ca^{+2} channels. *J Biol Chem*. 2002;277(48):45969-45976.
224. Peng JB, Chen XZ, Berger UV, Vassilev PM, Tsukaguchi H, Brown EM, Hediger MA. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J Biol Chem*. 1999;274(32):22739-22746.
225. Barley NF, Howard A, O'Callaghan D, Legon S, Walters JR. Epithelial calcium transporter expression in human duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(2):G285-290.
226. Dimke H, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular basis of epithelial Ca^{+2} and Mg^{+2} transport: insights from the TRP channel family. *J Physiol*. 2011;589(Pt 7):1535-1542.
227. Shoichi I, Furukawa T. TRPM1. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Vol Volume I. Berlin: Springer; 2014:388-404.

228. Zhang W, Chu X, Tong Q, Cheung JY, Conrad K, Masker K, Miller BA. A novel TRPM2 isoform inhibits calcium influx and susceptibility to cell death. *J Biol Chem.* 2003;278(18):16222-16229.
229. Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T, Yamada H, Shimizu S, Mori E, Kudoh J, Shimizu N, Kurose H, Okada Y, Imoto K, Mori Y. LTRPC2 Ca^{+2} -permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol Cell.* 2002;9(1):163-173.
230. Schmitz C, Perraud AL, Johnson CO, Inabe K, Smith MK, Penner R, Kurosaki T, Fleig A, Scharenberg AM. Regulation of vertebrate cellular Mg^{+2} homeostasis by TRPM7. *Cell.* 2003;114(2):191-200.
231. Perraud AL, Knowles HM, Schmitz C. Novel aspects of signaling and ion-homeostasis regulation in immunocytes. The TRPM ion channels and their potential role in modulating the immune response. *Mol Immunol.* 2004;41(6-7):657-673.
232. Oberwinkler J, Philipp SE. TRPM3. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Vol Volume I. Berlin: Springer; 2014:428-462.
233. Fonfria E, Murdock PR, Cusdin FS, Benham CD, Kelsell RE, McNulty S. Tissue distribution profiles of the human TRPM cation channel family. *J Recept Signal Transduct Res.* 2006;26(3):159-178.
234. Earley S, Waldron BJ, Brayden JE. Critical role for transient receptor potential channel TRPM4 in myogenic constriction of cerebral arteries. *Circ Res.* 2004;95(9):922-929.
235. Touyz RM. Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(3):H1103-1118.
236. Zholos A. Pharmacology of transient receptor potential melastatin channels in the vasculature. *Br J Pharmacol.* 2010;159(8):1559-1571.
237. Oancea E, Vriens J, Brauchi S, Jun J, Splawski I, Clapham DE. TRPM1 forms ion channels associated with melanin content in melanocytes. *Sci Signal.* 2009;2(70):ra21.
238. van Genderen MM, Bijveld MM, Claassen YB, Florijn RJ, Pearing JN, Meire FM, McCall MA, Riemsdijk FC, Gregg RG, Bergen AA, Kamermans M. Mutations in TRPM1 are a common cause of complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):730-736.
239. Li Z, Sergouniotis PI, Michaelides M, Mackay DS, Wright GA, Devery S, Moore AT, Holder GE, Robson AG, Webster AR. Recessive mutations of the gene TRPM1 abrogate ON bipolar cell function and cause complete congenital stationary night blindness in humans. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):711-719.
240. Audo I, Kohl S, Leroy BP, Munier FL, Guillonneau X, Mohand-Said S, Bujakowska K, Nandrot EF, Lorenz B, Preising M, Kellner U, Renner AB, Bernd A, Antonio A, Moskova-Doumanova V, Lancelot ME, Poloschek CM, Drumare I, Defoort-Dhellemmes S, Wissinger B, Leveillard T, Hamel CP, Schorderet DF, De Baere E, Berger W, Jacobson SG, Zrenner E, Sahel JA, Bhattacharya SS, Zeitz C. TRPM1 is mutated in patients with autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):720-729.
241. Grimm C, Kraft R, Sauerbruch S, Schultz G, Harteneck C. Molecular and functional characterization of the melastatin-related cation channel TRPM3. *J Biol Chem.* 2003;278(24):21493-21501.
242. Grimm C, Kraft R, Schultz G, Harteneck C. Activation of the melastatin-related cation channel TRPM3 by D-erythro-sphingosine [corrected]. *Mol Pharmacol.* 2005;67(3):798-805.
243. Kraft R, Harteneck C. The mammalian melastatin-related transient receptor potential cation channels: an overview. *Pflugers Arch.* 2005;451(1):204-211.
244. Kaneko S, Kawakami S, Hara Y, Wakamori M, Itoh E, Minami T, Takada Y, Kume T, Katsuki H, Mori Y, Akaike A. A critical role of TRPM2 in neuronal cell death by hydrogen peroxide. *J Pharmacol Sci.* 2006;101(1):66-76.

245. Zhang W, Hirschler-Laszkiewicz I, Tong Q, Conrad K, Sun SC, Penn L, Barber DL, Stahl R, Carey DJ, Cheung JY, Miller BA. TRPM2 is an ion channel that modulates hematopoietic cell death through activation of caspases and PARP cleavage. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C1146-1159.
246. Faouzi M, Penner R. TRPM2. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Vol Volume I. Berlin: Springer; 2014:404-428.
247. Faouzi M, Penner R. Trpm2. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;222:403-426.
248. Togashi K, Hara Y, Tominaga T, Higashi T, Konishi Y, Mori Y, Tominaga M. TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion. *EMBO J*. 2006;25(9):1804-1815.
249. Heiner I, Eisfeld J, Warnstedt M, Radukina N, Jungling E, Luckhoff A. Endogenous ADP-ribose enables calcium-regulated cation currents through TRPM2 channels in neutrophil granulocytes. *Biochem J*. 2006;398(2):225-232.
250. Almaraz L, Manenschijn JA, De la Pena E, Viana F. TRPM8. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Vol Volume I. Berlin: Springer; 2014:548-584.
251. Valero M, Morenilla-Palao C, Belmonte C, Viana F. Pharmacological and functional properties of TRPM8 channels in prostate tumor cells. *Pflugers Arch*. 2011;461(1):99-114.
252. Bidaux G, Roudbaraki M, Merle C, Crepin A, Delcourt P, Slomianny C, Thebault S, Bonnal JL, Benahmed M, Cabon F, Mauroy B, Prevarskaya N. Evidence for specific TRPM8 expression in human prostate secretory epithelial cells: functional androgen receptor requirement. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):367-382.
253. Alptekin M, Eroglu S, Tutar E, Sencan S, Geyik MA, Ulasli M, Demiryurek AT, Camci C. Gene expressions of TRP channels in glioblastoma multiforme and relation with survival. *Tumour Biol*. 2015;36(12):9209-9213.
254. Yee NS. TRPM8 Ion Channels as Potential Cancer Biomarker and Target in Pancreatic Cancer. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016;104:127-155.
255. Bidaux G, Borowiec AS, Dubois C, Delcourt P, Schulz C, Abeele FV, Lepage G, Desruelles E, Bokhobza A, Dewailly E, Slomianny C, Roudbaraki M, Heliot L, Bonnal JL, Mauroy B, Mariot P, Lemonnier L, Prevarskaya N. Targeting of short TRPM8 isoforms induces 4TM-TRPM8-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Oncotarget*. 2016.
256. Liu T, Fang Z, Wang G, Shi M, Wang X, Jiang K, Yang Z, Cao R, Tao H, Wang X, Zhou J. Anti-tumor activity of the TRPM8 inhibitor BCTC in prostate cancer DU145 cells. *Oncol Lett*. 2016;11(1):182-188.
257. Liu Z, Wu H, Wei Z, Wang X, Shen P, Wang S, Wang A, Chen W, Lu Y. TRPM8: a potential target for cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016.
258. Mathar I, Jacobs G, Kecskes M, Menigoz A, Philippaert K, Vennekens R. TRPM4. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Vol Volume I. Berlin: Springer; 2014:462-490.
259. Nilius B, Prenen J, Droogmans G, Voets T, Vennekens R, Freichel M, Wissenbach U, Flockerzi V. Voltage dependence of the Ca^{+2} activated cation channel TRPM4. *J Biol Chem*. 2003;278(33):30813-30820.
260. Shimizu T, Owsianik G, Freichel M, Flockerzi V, Nilius B, Vennekens R. TRPM4 regulates migration of mast cells in mice. *Cell Calcium*. 2009;45(3):226-232.
261. Mathar I, Vennekens R, Meissner M, Kees F, Van der Mieren G, Camacho Londono JE, Uhl S, Voets T, Hummel B, van den Bergh A, Herijgers P, Nilius B, Flockerzi V, Schweda F, Freichel M. Increased catecholamine secretion contributes to hypertension in TRPM4-deficient mice. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3267-3279.
262. Liman ER. TRPM5 and taste transduction. *Handb Exp Pharmacol*. 2007(179):287-298.
263. Zhang Z, Zhao Z, Margolskee R, Liman E. The transduction channel TRPM5 is gated by intracellular calcium in taste cells. *J Neurosci*. 2007;27(21):5777-5786.

264. Prawitt D, Monteilh-Zoller MK, Brixel L, Spangenberg C, Zabel B, Fleig A, Penner R. TRPM5 is a transient Ca^{2+} -activated cation channel responding to rapid changes in Ca^{+2} . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15166-15171.
265. Nilius B, Talavera K, Owsianik G, Prenen J, Droogmans G, Voets T. Gating of TRP channels: a voltage connection? *J Physiol*. 2005;567(Pt 1):35-44.
266. Schmitz C, Perraud AL, Fleig A, Scharenberg AM. Dual-function ion channel/protein kinases: novel components of vertebrate magnesium regulatory mechanisms. *Pediatr Res*. 2004;55(5):734-737.
267. Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflugers Arch*. 2005;451(1):228-234.
268. Chubanov V, Schlingmann KP, Waring J, Heinzinger J, Kaske S, Waldegger S, Mederos y Schnitzler M, Gudermann T. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia due to a missense mutation in the putative pore-forming region of TRPM6. *J Biol Chem*. 2007;282(10):7656-7667.
269. Abed E, Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and cations (magnesium, calcium) in human osteoblast-like cell proliferation. *Cell Prolif*. 2007;40(6):849-865.
270. Li M, Jiang J, Yue L. Functional characterization of homo- and heteromeric channel kinases TRPM6 and TRPM7. *J Gen Physiol*. 2006;127(5):525-537.
271. Schmitz C, Deason F, Perraud AL. Molecular components of vertebrate Mg^{+2} -homeostasis regulation. *Magnes Res*. 2007;20(1):6-18.
272. Nilius B, Mahieu F, Karashima Y, Voets T. Regulation of TRP channels: a voltage-lipid connection. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 1):105-108.
273. Fleig A, Chubanov V. TRPM7. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Vol Volume I. Berlin: Springer; 2014:522-548.
274. Dorovkov MV, Ryazanov AG. Phosphorylation of annexin I by TRPM7 channel-kinase. *J Biol Chem*. 2004;279(49):50643-50646.
275. Clark K, Langeslag M, van Leeuwen B, Ran L, Ryazanov AG, Figdor CG, Moolenaar WH, Jalink K, van Leeuwen FN. TRPM7, a novel regulator of actomyosin contractility and cell adhesion. *EMBO J*. 2006;25(2):290-301.
276. Su LT, Agapito MA, Li M, Simonson WT, Huttenlocher A, Habas R, Yue L, Runnels LW. TRPM7 regulates cell adhesion by controlling the calcium-dependent protease calpain. *J Biol Chem*. 2006;281(16):11260-11270.
277. Tonami K, Kurihara Y, Aburatani H, Uchijima Y, Asano T, Kurihara H. Calpain 6 is involved in microtubule stabilization and cytoskeletal organization. *Mol Cell Biol*. 2007;27(7):2548-2561.
278. Mubagwa K, Gwanyanya A, Zakharov S, Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):73-89.
279. Touyz RM, He Y, Montezano AC, Yao G, Chubanov V, Gudermann T, Callera GE. Differential regulation of transient receptor potential melastatin 6 and 7 cation channels by ANG II in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(1):R73-78.
280. He Y, Yao G, Savoia C, Touyz RM. Transient receptor potential melastatin 7 ion channels regulate magnesium homeostasis in vascular smooth muscle cells: role of angiotensin II. *Circ Res*. 2005;96(2):207-215.
281. Bessac BF, Fleig A. TRPM7 channel is sensitive to osmotic gradients in human kidney cells. *J Physiol*. 2007;582(Pt 3):1073-1086.
282. Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, Calderon FR, Ryazanov AG, Haymer DS, Garruto RM. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the

- pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(32):11510-11515.
283. Penner R, Fleig A. The Mg^{+2} and Mg^{+2} -nucleotide-regulated channel-kinase TRPM7. *Handb Exp Pharmacol*. 2007(179):313-328.
 284. Wolf FI, Trapani V. Cell (patho)physiology of magnesium. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(1):27-35.
 285. Yang XR, Lin MJ, McIntosh LS, Sham JS. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(6):L1267-1276.
 286. Sontia B, Montezano AC, Paravicini T, Tabet F, Touyz RM. Downregulation of renal TRPM7 and increased inflammation and fibrosis in aldosterone-infused mice: effects of magnesium. *Hypertension*. 2008;51(4):915-921.
 287. Bach G. Mucopolidosis type IV. *Mol Genet Metab*. 2001;73(3):197-203.
 288. Sun M, Goldin E, Stahl S, Falardeau JL, Kennedy JC, Acierno JS, Jr., Bove C, Kaneski CR, Nagle J, Bromley MC, Colman M, Schiffmann R, Slaugenhaupt SA. Mucopolidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet*. 2000;9(17):2471-2478.
 289. Piper RC, Luzio JP. CUPpling calcium to lysosomal biogenesis. *Trends Cell Biol*. 2004;14(9):471-473.
 290. Di Palma F, Belyantseva IA, Kim HJ, Vogt TF, Kachar B, Noben-Trauth K. Mutations in *Mcoln3* associated with deafness and pigmentation defects in varintint-waddler (Va) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(23):14994-14999.
 291. Delmas P. Polycystins: from mechanosensation to gene regulation. *Cell*. 2004;118(2):145-148.
 292. Moran MM, Xu H, Clapham DE. TRP ion channels in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14(3):362-369.
 293. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, Reynolds DM, Cai Y, Gabow PA, Pierides A, Kimberling WJ, Breuning MH, Deltas CC, Peters DJ, Somlo S. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996;272(5266):1339-1342.
 294. Pennekamp P, Karcher C, Fischer A, Schweickert A, Skryabin B, Horst J, Blum M, Dworniczak B. The ion channel polycystin-2 is required for left-right axis determination in mice. *Curr Biol*. 2002;12(11):938-943.
 295. Guo L, Schreiber TH, Weremowicz S, Morton CC, Lee C, Zhou J. Identification and characterization of a novel polycystin family member, polycystin-L2, in mouse and human: sequence, expression, alternative splicing, and chromosomal localization. *Genomics*. 2000;64(3):241-251.
 296. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*. 2003;112(6):819-829.
 297. McKemy DD. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain*. 2005;1:16.
 298. Voets T, Talavera K, Owsianik G, Nilius B. Sensing with TRP channels. *Nat Chem Biol*. 2005;1(2):85-92.
 299. Liang K, Jiang Z, Zhao B, Shen J, Huang D, Tao L. The expression of vascular endothelial growth factor in mast cells promotes the neovascularisation of human pterygia. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1246-1251.
 300. Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(1):31-32.

301. Barros JD, Lowen MS, Moraes-Filho MN, Martins MC. Use of impression cytology for the detection of unsuspected ocular surface squamous neoplasia cells in pterygia. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(5):305-309.
302. Yu HC, Lin CL, Chen ZT, Hu FR, Sung FC, Wang IJ. Risk of skin cancer in patients with pterygium: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Ocul Surf.* 2014;12(1):69-76.
303. Liman E. TRPM5. In: Nilius B, Flockerzi V, eds. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels, Handbook of Experimental Pharmacology 222*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014:489-502.
304. Dehkordi O, Rose JE, Fatemi M, Allard JS, Balan KV, Young JK, Fatima S, Millis RM, Jayam-Trouth A. Neuronal expression of bitter taste receptors and downstream signaling molecules in the rat brainstem. *Brain Res.* 2012;1475:1-10.
305. Okumus S, Demiryurek S, Gurler B, Coskun E, Bozgeyik I, Oztuzcu S, Kaydu E, Celik O, Erbagci I, Demiryurek AT. Association transient receptor potential melastatin channel gene polymorphism with primary open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2013;19:1852-1858.
306. Aksoy Ü: TRPM kanalı gen polimorfizmi ve pterjium arasındaki ilişkinin araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Gaziantep 2015 (yayınlanmamış), s.75-76.

