



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

ÇUKUROVA BÖLGESİNDE GÖRÜLEN PRİMER KONJENİTAL GLOKOMLU OLGULARIN MOLEKÜLER GENETİK ANAZİLİ

Dr. Ahsen Nazire AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif ERDEM**

ADANA-2022



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

ÇUKUROVA BÖLGESİNDE GÖRÜLEN PRİMER KONJENİTAL GLOKOMLU OLGULARIN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİ

Dr. Ahsen Nazire AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif ERDEM**

Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2018-10770
No'lu proje ile desteklenmiştir

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi süresinde ve asistanlık eğitim sürecimin her aşamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen tez danışmanım sayın PROF. DR. ELİF. ERDEM'e, eğitimimde büyük katkıları olan göz hastalıkları anabilim dalı öğretim üyelerine, tez sürecinde emeklerini esirgemeyen DOÇ. DR. SEVCAN TUĞ BOZDOĞAN'a

Uzmanlık eğitimi aldığım dört yıl boyunca her günü aynı şevkle çalışmama yol açan Dr. Dilek YILMAZ, Dr. Ahmet Emin DEMİRTAŞ ve diğer asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamımızda bizlere yardımcı olan birlikte çalıştığım sorumlu hemşiremiz Hürü BEYAZASLAN'a, Kadriye YILDIRIM'a Asena Şadiye DURUKAN'a, Semra AĞAOĞLU'na ve diğer hemşire arkadaşlarıma, poliklinikte beraber çalıştığım Pınar ÇAKIR'a, Ezgi SAVAŞER'e, diğer teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Beni bu günlere büyük emek ve özverilerle getiren, hayatımın en değerlileri ve ilk öğretmenleri olan, verdikleri desteklerle hep yanımda olan sağlam ve şefkatli duruşları ile hep örnek aldığım, gösterdikleri yollarla hayatımı aydınlatan anneme ve babama, her zaman en değerlilerim olan kardeşlerim Ahmet ve İbrahim'e ve Merve'ye

Tanıştığımız günden itibaren beni her zaman özel hissettiren, tanıdığım en dürüst ve duyarlı kişi olan, onunla birlikte çıktığım bu hayat yolunda kendimi çok şanslı hissettiğim, yaşadığım tüm zorlukları benimle göğüsleyen, varlığı ile bana güç ve güven veren sevgili eşim Dr. Bişar AKBAŞ' a teşekkürü bir borç biliyorum.

Dr. Ahsen Nazire Akbaş

ADANA-2021

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ	9
2.GENEL BİLGİLER	10
2.1. Çocukluk çağı glokom tanımı.....	10
2.2. Çocukluk Çağı Glokom Sınıflandırması.....	11
2.2.1. Primer Konjenital Glokom.....	11
2.2.2. Juvenil Açık Açılı Glokom	12
2.2.3. Oküler Anomalilerle Bağlantılı Glokom.....	12
2.2.4. Sistemik Hastalıklar Veya Sendromlarla Bağlantılı Glokom	12
2.2.5. Edinsel Oküler Hastalıklar ile Bağlantılı Glokom	12
2.2.6.Katarakt Cerrahisi Sonrası Glokom	12
2.3. Primer Konjenital Glokomda Tanı ve Takip	17
2.3.1. Anamnez	17
2.3.1.1. Gestasyonel hikaye.....	18
2.3.1.2. Soy geçmiş	18
2.3.1.3. Öz geçmiş.....	18
2.3.2. Muayene	18
2.3.3. Görme keskinliği, Genel görünüm	18
2.3.3.1. Göz içi basıncı.....	18
2.3.3.2. Ön Segment Muayene	19
2.3.3.3. Gonyoskopi	20
2.3.3.4. Kornea Çapı	22
2.3.3.5. Santral Kornea Kalınlığı	23

2.3.3.6. Arka Segment Muayenesi	23
2.3.3.7. Refraksiyon	24
2.3.3.8. Ultrasonografi	24
2.3.3.9. Ön segment Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Ultrasonik Biyomikroskopi (UBM).....	25
2.3.3.10. Perimetri.....	26
2.4. Genetik.....	28
2.4.1. Primer Konjenital Glokomda Genetik	29
2.5. Tedavi	30
2.5.1. Gonyotomi (Ab interno).....	33
2.5.2. Trabekülektomi (Ab externo).....	33
2.5.2.1. Viscotrabekülektomi	34
2.5.2.2. 360 Derece Trabekülotomi.....	34
2.5.2.3. Sirküferensiyel Trabekülektomi (Kanaloplasti).....	34
2.5.2.4. Trabekülektomi	35
2.5.2.5. Seton Cerrahisi	35
2.5.2.6. Siklodestrüktif İşlemler.....	36
2.5.3. Tıbbi Tedavi	37
3. MATERYEL VE METOD	38
4-BULGULAR	41
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Oküler Anomalilerle Bağlantılı Glokom.....	13
Tablo 2. Sistemik Hastalık veya Sendromlar ile Bağlantılı Glokom.....	14
Tablo 3. Edinilmiş Rahatsızlıklar ile Bağlantılı Glokom	14
Tablo 4. Primer Konjenital Glokom Ayırıcı Tanısı.....	15
Tablo 5. Çocuklarda genel anestezi altında GİB değerleri.....	19
Tablo 6. PKG’lu gözlerde ön kamara açısı görünümüleri.....	21
Tablo 7. Çocuklarda yaşa göre kornea çapı değerleri	23
Tablo 8. Çocukluk çağı glokomlarında genetik ilişki	28
Tablo 9. Hoskins’in Anatomik Sınıflaması.....	31
Tablo 10. Konjenital Glokomda Cerrahi Tedavi Akış Şeması.....	32
Tablo 11. Tekli veya kombine cerrahi uygulama kriterleri	35
Tablo 12. Siklodestrüktif işlemler ve başarı oranları	36
Tablo 13. Tıbbi tedavide kullanılan topikal ajanlar.....	37
Tablo 14. Grupların demografik verileri	41
Tablo 15. Grupların klinik verileri	42
Tablo 16. Muayene yaşı 3 yıl < - Aksiyel uzunluk dağılımı	43
Tablo 17. Grup 1 ve 2 için Tedavi-Prognoz ilişkisi	45
Tablo 18. <i>CYP1B1</i> ve <i>MYOC</i> mutasyonlarının dağılımı	46
Tablo 19. Ebeveynlerin mutasyon analizi	49
Tablo 20. Mutasyon tespit edilen hastaların fenotipik özellikleri	51
Tablo 21. Grup 1a- 1b- 1c için Tedavi-Prognoz ilişkisi.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Çocukluk çağı glokomlarında algoritma.....	16
Şekil 2.	Yaşa göre Aksiyel Uzunluk değerleri (Üst ve alt eğriler içerisindeki alan normal gözlerde ortalama aksiyel uzunluğu temsil eder. Orta eğri aksiyel uzunluğun standart sapmasını temsil eder.).....	25
Şekil 3.	Glokom veya Glokom Şüpheli Durumlara Yaklaşım Algoritması	27
Şekil 4.	<i>CYP1B1</i> geninde tespit edilen varyantların genom görüntüleyici [IGV (Integrative Genomics Viewer)] görselleri: a. c.182G>A (p.G61E), b. c. 846C>G (p.S282R), c.c.868dupC (p.R290P), d. c.947A>G (p.D316V), e. c.1169G>A (p.R390H), f. c.1200-1209dup10bp (p.T404Sfs*30), g. c.1405C>T(p.R469W).	47
Şekil 5.	<i>MYOC</i> geninde tespit edilen varyantların genom görüntüleyici [IGV (Integrative Genomics Viewer)] görselleri: a. c.634T>G (p.F212V), b. c.366C>A (p.G112G).	48
Şekil 6.	Grup 1 mutasyon dağılımı	50
Şekil 7.	<i>CYP1B1</i> gen mutasyon lokalizasyonu - kötü prognoz ilişkisi	52
Resim 1.	A. Her iki gözde buftalmusu olan konjenital glokom olgusu, B. Tek taraflı konjenital glokom olgusu.....	12
Grafik 1.	Gruplar için GİB karşılaştırması.....	44

KISALTMALAR

GİB	: Göz İçi Basınç
OKT	: Optik Koherens Tomografi
UBM	: Ultrasonik Biyomikroskopi
PKG	: Primer Konjenital Glokom
PAAG	: Primer Açık Açılı Glokom
ORT	: Ortalama
ÖKA	: Ön Kamara Açısı
SKK	: Santral Kornea Kalınlığı
AU	: Aksiyel Uzunluk

ÖZET

Çukurova Bölgesinde Görülen Primer Konjenital Glokomlu Olguların Moleküler Genetik Analizi

Amaç: Çukurova bölgesinde görülen PKG hastalığının genetik temelinin araştırılması, saptanan gen mutasyonları ile hastalığın klinik bulguları ve ciddiyeti arasındaki ilişkinin ortaya konulması.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2005 ile 2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında primer konjenital glokom tanısı ile takip edilen 26 hastanın 42 gözü dahil edildi. Genetik analiz için alınan venöz kan örnekleri etilendiamintetraasetik asit içeren tüplere alınarak Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı bünyesinde analiz edildi. Alınan kan örneklerinde *CYP1B1*, *MYOC* gen mutasyonları araştırıldı. Mutasyon tespit edilen hastaların ebeveynlerinden de kan örnekleri alınarak genetik analiz yapıldı.

Bulgular: Hastaların 12'sinde (% 46,2) (20 göz) *CYP1B1* gen mutasyon varlığı tespit edildi (Grup 1). Bu hastalardan ikisinde *CYP1B1* ve *MYOC* gen mutasyonu kombinasyonu saptandı. 14 (% 53,8) hastada (22 göz) mutasyon görülmedi (Grup 2). İki grup arasında demografik verilerde farklılık yoktu ($p > 0,05$). Mutasyonun olduğu Grup 1 olgularında yatay kornea çapı daha yüksek seyretti ($p = 0,006$). Aynı zamanda buftalmus görülme oranı da daha fazla idi ($p = 0,057$). Mutasyon olan olgularda en sık rastlanılan patojenik varyant c.1405C>T (p.R469W) (n: 5, 9 göz) mevcuttu ve diğer mutasyonlara göre prognoz kötü seyretti ($p = 0,014$). İkinci en sık görülen varyant ise c.3987G>A (p.G61E) (n:3, 4 göz) idi, tedavi ile prognozları iyiydi. Mutasyonu olan hastaların ebeveyn analizlerinde ise anne ve babada heterozigot taşıyıcı oldukları tespit edildi. Ebeveynlerde glokom görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada primer konjenital glokom olgularında sık rastlanılan genetik mutasyonların hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Genetik araştırma bu hastalarda klinik prognoz açısından yol gösterici olabilir. Bunun yanında ailelere verilecek genetik danışmanlık hizmetleri ile hastalığın görülme oranları azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: *CYP1B1*, Genetik Analiz, *MYOC*, Primer Konjenital Glokom

ABSTRACT

Molecular Genetic Analysis of Cases with Primary Congenital Glaucoma in Cukurova Region

Purpose: To investigate the genetic basis of PCG in Cukurova region, revealing the relationship between the detected gene mutations and the clinical findings and severity of the disease.

Materials and Methods: 42 eyes of 26 patients who were followed up with the diagnosis of primary congenital glaucoma in Cukurova University Department of Ophthalmology between 2005 and 2021 were included in the study. Venous blood samples taken for genetic analysis were taken into tubes containing ethylenediaminetetra acetic acid and analyzed in Cukurova University Adana Genetic Diseases Diagnosis and Treatment Center and Medical Genetics Department. CYP1B1, MYOC gene mutations were investigated in blood samples. Genetic analysis was performed by taking blood samples from the parents of the patients with mutations.

Results: The presence of CYP1B1 gene mutation was detected in 12 (46.2 %) (20 eyes) patients (Group 1). Two of these patients had a combination of CYP1B1 and MYOC gene mutations. No mutation was observed in 14 (53.8 %) patients (22 eyes) (Group 2). There was no difference in demographic data between the two groups ($p > 0,05$). Horizontal corneal diameter was higher in Group 1 cases with mutation ($p: 0,006$). At the same time, the incidence of buphtalmus was higher ($p: 0,057$). The most common pathogenic variant c.1405C>T (p.R469W) (n: 5, 9 eyes) was present in cases with mutations and the prognosis was poor compared to other mutations ($p: 0,014$). The second most common variant was c.3987G>A (p.G61E) (n:3, 4 eyes), with good prognosis with treatment.

Conclusion: In this study, it was observed that genetic mutations, which are common in primary congenital glaucoma cases, are associated with the clinical severity of the disease. Genetic research can be a guide in terms of clinical prognosis in these patients. In addition, genetic counseling services to families can reduce the incidence of the disease.

Keywords: CYP1B1, Genetic Analysis, MYOC, Primary Congenital Glaucoma

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, sıklıkla yüksek göz içi basıncının eşlik ettiği optik sinir başının progresif hasarı ile karakterize bir grup göz hastalığıdır. Genellikle otozomal resesif kalıtım paterni gösteren ve toplumumuz genelinde nadir bir hastalık olan primer konjenital glokom (PKG) çocukluk çağı glokomları içerisinde en sık görülen glokom tipidir.¹ Hastalığın prevalansı ırklara göre farklılık gösterir ve orta doğuda (2500 doğumda bir) batı toplumlarına (10.000 doğumda bir) kıyasla daha sıktır.² PKG ile ilişkili başta GLC3A, GLC3B ve GLC3C olmak üzere en az 3 lokus tanımlanmıştır.² CYP1B1 geni GLC3A lokusu içinde 2p21 kromozomu üzerinde yer alır ve PKG gelişimi ile ilişkisi en çok bilinen gendir.² Bazı PKG olgularında GLC lokusları dışında myocilin (MYOC) ve forkhead boxC1 (FOXC1) genlerinde de mutasyonlar saptanmıştır.³ Türk toplumunda PKG ile ilişkili genetik mutasyonları irdeleyen önceki çalışmalarda PKG olgularında %42-50 arasında değişen oranlarda farklı CYP1B1 mutasyonları saptanmıştır.³ Literatürde farklı toplumlardaki PKG olgularında, saptanan mutasyon özelliği ile hastalığın önemli demografik ve klinik bulguları arasında ilişki ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır. Çukurova bölgesinde PKG ilişkili genetik mutasyonlar ile bu mutasyonların hastalığın klinik ciddiyeti üzerine etkisini irdeleyen bir çalışma henüz literatürde yoktur.

Bu çalışmanın amacı, Çukurova bölgesinde görülen PKG hastalığının genetik temelini araştırılması, saptanan gen mutasyonları ile hastalığın klinik bulguları ve ciddiyeti arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıdır. Çukurova bölgesinde hastalığa neden olan gen mutasyonlarının ortaya çıkarılması, bu hastalara ve ailelerine verilecek genetik danışmanlık hizmetleri için yol gösterici olabilecek, risk taşıyan çiftlerin bilgilendirilmesi hastalığın ortaya çıkma riskini azaltabilecektir. Bu sayede toplum refahı yükselecek, hastalığın azalan insidansı ve hastaya özgü tedavi planları sayesinde azalan tanı ve tedavi giderleri ulusal ekonomiye katkı sağlayacaktır. Diğer yandan PKG'li olgulardaki sorumlu mutasyonların çeşitli klinik formlar ile ilişkilendirilmesi, bu olguların klinik takibi ve prognoz tahmini açısından yol gösterici olabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı glokomu tanımı göz içi basıncı, optik disk görünümü ve görme alanlarının yanı sıra göz içi basıncının (GİB) bebeklikteki diğer oküler yapılar üzerindeki etkisini de yansıtır.

Bebeklerde ve küçük çocuklarda, özellikle anestezi altında muayene sırasında GİB'nin doğru ölçümü pek çok faktörden etkilenebilir.

Bebeklerde ve küçük çocukların oküler muayenesinde Haab striaları, artmış optik çukurlaşma ve artmış aksiyel uzunluk ölçümü gibi diğer glokom belirtileri, tanıda GİB değerinden daha değerli olabilir.¹

Çocukluk çağı glokomu primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Sekonder çocukluk çağı glokomları ise edinsel olup olmamasına göre sınıflandırılır.²

Edinsel olmayan çocukluk çağı glokomu, bulguların esas olarak oküler mi yoksa sistemik mi olduğuna göre kategorize edilir.⁴

'Gelişimsel', 'doğuştan' veya 'çocukluk çağı' glokomu gibi terimler net bir tanımdan yoksundur ve kullanımları karmaşıktır.⁵

2.1. Çocukluk çağı glokom tanımı

Çocukluk çağı glokomu⁶

16 yaş ve altında tanı alan glokom (UK, EUROPE, UNICEF)

Glokom tanımı - 2 ve üzeri kriter

- GİB ≥ 21 mmHg
- Optik disk boyutları benzer ise artan optik çukurlaşma, $\geq 0,2$ ve üzeri asimetri, fokal rim kaybı
- Kornea bulguları; Haab stria, kornea ödemi, kornea çapı yenidoğan da ≥ 11 mm, 1 yaş altında ≥ 12 mm veya herhangi bir yaşta ≥ 13 mm
- Normal büyüme ile uyumlu olmayan oküler boyutlarda bir artışla birlikte ilerleyici miyopi veya miyopik kayma
- Glokomatöz optik nöropati ile uyumlu tekrarlayan görme alanı defekti (farklı patoloji olmaksızın)

Glokom şüphesi tanımı – en az 1 kriter

- GİB ≥ 21 mmHg
- Artmış optik çukurlaşma oranı
- Glokom için şüpheli görme alanı
- GİB normal değerlerde iken artmış kornea çapı ve aksiyal uzunluk

2.2. Çocukluk Çağı Glokom Sınıflandırması

1. Primer çocukluk çağı glokomları
 - Primer konjenital glokom(PKG)
 - Juvenil açık açılı glokom (JAAG)
2. Sekonder çocukluk çağı glokomları
 - Oküler anomalilerle bağlantılı glokom
 - Sistemik hastalık veya sendromla bağlantılı glokom
 - Edinsel oküler hastalıklar ile bağlantılı glokom
 - Çocuklukta katarakt cerrahisini takiben oluşan glokom

2.2.1. Primer Konjenital Glokom

İzole açı anomalisi ($\pm$ iris anomalisi)

Oküler yapılarda genişleme

Başlangıç yaşına göre sınıflandırma;

- Yenidoğan (0-1 ay)
- İnfantil (>1 -24 ay)
- Geç başlangıçlı(>2 yaş)

Normal GİB ve optik diski olan ancak progresif olan tipik PKG belirtileri (buftalmus ve Haab stria) PKG kabul edilebilmektedir.

Tablo 4’de primer konjenital glokom ayırıcı tanısı gösterilmiştir.



Resim 1. A. Her iki gözde buftalmusu olan konjenital glokom olgusu, B. Tek taraflı konjenital glokom olgusu.

2.2.2. Juvenil Açık Açılı Glokom

Oküler yapılarda genişleme yoktur.

Konjenital oküler anomaliler ve sendromlar eşlik etmez.

2.2.3. Oküler Anomalilerle Bağlantılı Glokom

Doğumda var olan oküler anomaliler mevcuttur. (Tablo 1)

2.2.4. Sistemik Hastalıklar Veya Sendromlarla Bağlantılı Glokom

Doğumda var olan sistemik hastalıklar mevcuttur. (Tablo 2)

2.2.5. Edinsel Oküler Hastalıklar ile Bağlantılı Glokom

Kalıtsal veya doğumda mevcut olmayan ancak doğumdan sonra gelişen oftalmik patoloji mevcuttur. (Tablo 3)

2.2.6. Katarakt Cerrahisi Sonrası Glokom

Kataraktın tipine göre 3'e ayrılır⁶

1. Konjenital idiyopatik katarakt
2. Oküler anomaliler ile ilişkili konjenital katarakt
3. Edinsel katarakt

Tablo 1. Oküler Anomalilerle Bağlantılı Glokom

Axenfield Rieger anomalisi
Peters anomali
Konjenital ektropiyon üvea
Konjenital iris hipoplazisi
Aniridi
Persistan fetal vitreus
Okülodermal melanositozis
Posterior polimorfoz distrofi
Mikroftalmus
Mikrokornea
Lens ektopisi

Tablo 2. Sistemik Hastalık veya Sendromlar ile Bağlantılı Glokom

Down sendromu (Trizomi 21)
Konnektif doku bozuklukları 1. Marfan sendromu 2. Weil Marchenasi sendromu 3. Stielker sendromu
Metabolik bozukluklar 1. Homosistinüri 2. Lowe sendromu 3. Mukopolisakkaridoz
Fakomorfoz 1. Nörofibromatozis (NF-1, NF-2) 2. Sturge-Weber sendromu 3. Klippel- Trenauay- Weber sendromu
Rubinstein- Taybi
Konjenital rubella

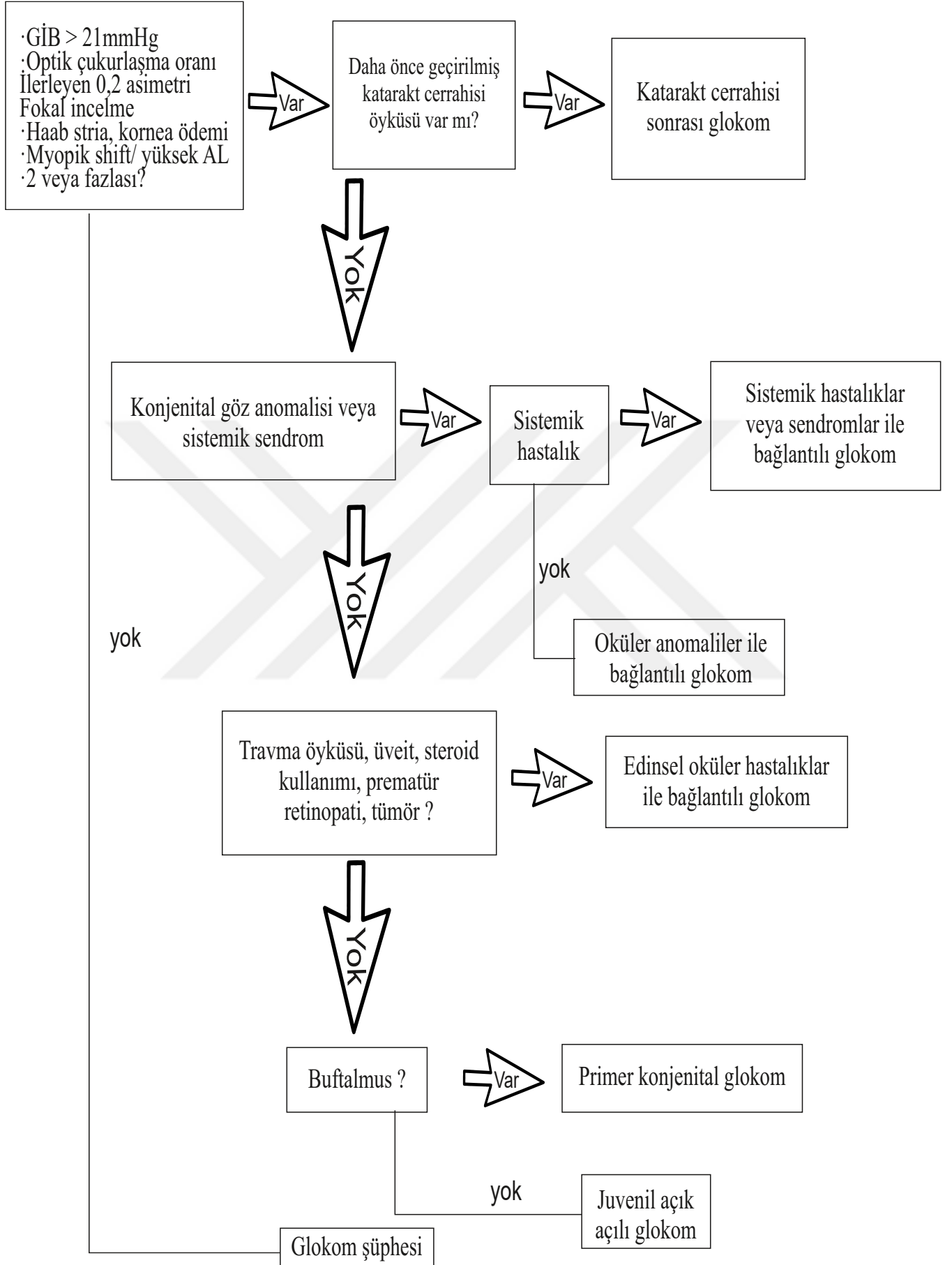
Tablo 3. Edinilmiş Rahatsızlıklar ile Bağlantılı Glokom

Üveit
Travma (hifema, açı resesyonu, lens ektopisi)
Steroid kullanımı
Tümör (benign/malign, oküler/orbital)
Prematür Retinopati (ROP)
Cerrahi sonrası

Tablo 4. Primer Konjenital Glokom Ayırıcı Tanısı

A.	Oküler Anomaliler ile ilişkili veya Sistemik Anomaliler ile ilişkili Glokom
B.	Megalokornea 1. X' e bağlı 2. Konjenital yüksek miyopi 3. Konnektif doku bozuklukları (Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta) 4. LTBP2 mutasyonu
C.	Korneal Haze 1. Travma 2. Korneal distrofi (PPMD,CHED) 3. Metabolik bozukluklar (mukopolisakkaridoz, mukolipidoz,sistinozis) 4. Enfeksiyon (konjenital rubellla) 5. Peters anomalisi/ Sklerokornea
D.	Epifora 1. Nazolakrimal kanal tıkanıklığı 2. Konjonktivit 3. Keratit
E.	Optik çukurlaşma 1. Geniş optik diskte fizyolojik optik çukurlaşma oranı 2. Optik sinir hipoplazisi 3. Optik sinir kolobomu 4. Optik pit 5. Diğer optik sinir anomalileri

Şekil 1’de çocukluk çağı glokomlarında takip edilmesi önerilen algoritma sunulmuştur.⁷



Şekil 1. Çocukluk çağı glokomlarında algoritma

2.3. Primer Konjenital Glokomda Tanı ve Takip

Çocukluk çağı glokomlarında erken tanı, hastalığın kontrolü ve tedavi etkinliği açısından oldukça önemlidir.

Şüpheli olgularda sedasyon veya genel anestezi altında muayene yapılmalıdır.

Çocukluk çağı glokomları yüksek GİB, yüksek optik çukurlaşma oranı, buftalmus ve megalokornea ile karakterizedir.⁷

Bebeklik ve erken çocukluk döneminde GİB ölçümü birçok faktörden etkilenebilir, bu nedenle tanı ve yönetimde güvenilir bir parametre değildir.

Anestezi ajanlarında çoğu, GİB’da ani düşüşlere neden olabilir. Ketamin, midazolam ve kloral hidrat GİB’ da düşüşe neden olmaz.⁸

Kornea çaplarındaki artış tüm erken çocukluk çağı glokomlarında görülen bir bulgudur. Genellikle 3 yaşından önce ortaya çıkar. Takiplerde yapılan ölçümler progresyon takibi açısından önemlidir.

Gonyoskopi doğru tanı ve tedaviyi planlamada çok önemlidir. Optik disk muayenesi teşhis ve progresyon takibinde önemli bir diğer parametredir.

Pupil genişletilerek detaylı optik sinir muayenesi yapmak ve optik çukurlaşma oranı, rim kaybı, sinir lifi tabakasındaki kusurlar kaydedilmelidir.

Kırma kusuru ve aksiyel uzunluktaki hızlı değişiklikler teşhis ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde yardımcıdır. Çocuk sklerasının yüksek GİB’e karşı direnci azdır, bu aksiyel uzamaya yol açar.⁸ Görme alanı yardımcı olabilir, fakat çocuklarda değerlendirmek zordur.

2.3.1. Anamnez

Yenidoğanda epifora, blefarospazm, fotofobi, kornea bulanıklığı gibi semptomlar mutlaka ileri araştırma gerektirir. Glokom kırmızı göz yapan nedenler arasındadır, özellikle konjonktivit dışlanması gerekir. Konjonktivit ise konjonktival hiperemi ve akıntı ile karakterizedir. Nazolakrimal kanal tıkanıklığında da epifora mevcuttur, fakat fotofobi şikayeti yoktur. Kornea irritasyonu olan durumlarda fotofobi ve epifora mevcuttur fakat kornea çapları ve optik sinir muayenesi normaldir.

2.3.1.1. Gestasyonel hikaye

Hamilelik sürecinde anne enfeksiyonu (rubella), zor doğum (forceps kullanımı) sorgulanmalıdır.

2.3.1.2. Soy geçmiş

Ailede çocukluk çağı glokomu sorgulanmalıdır.

2.3.1.3. Öz geçmiş

Çocuklar nörolojik gelişim, kardiyak ve genitoüriner anormallikleri veya dismorfik görünüm, katarakt öyküsü, atopik hastalıklar yönünden sorgulanmalıdır.

2.3.2. Muayene

2.3.3. Görme keskinliği, Genel görünüm

Glokomdan şüphelenen bir çocukta muayeneye nistagmus ve şaşılık da dahil olmak üzere genel görünüm ve görsel davranışları değerlendirerek başlanmalıdır. Yaşa uygun olarak görme keskinliği muayenesi ambliyopi takibi açısından önemlidir. Hasta odaya ilk girdiğinde gözlem yapmak önemlidir. Blefarospazm, lakrimasyon, fotofobi, kornea ödemi, buftalmus göreceli olarak değerlendirilebilmektedir.

2.3.3.1. Göz içi basıncı

Yenidoğan GİB ortalaması yetişkin GİB ortalamasına göre yaklaşık 5 mmHg daha düşük olup, ilerleyen yaşlarda yükselmesi beklenmektedir.⁽⁸⁾ Bu nedenle genel anestezi altında 15 mmHg ve üzeri GİB şüpheli, 20 mmHg ve üzeri ‘tanısal değer’ olarak kabul edilebilir. Tonometre tipi, göz hareketleri, anestezi, entübasyon, spekulum kullanımı ve kornea kalınlığı gibi birçok faktörden etkilendiği için çocuklarda GİB ölçmek zor olabilir. Bu nedenle çocukluk çağı glokomlarında sadece GİB değerine göre tanı konulmamalıdır. GİB için standart tonometreler Goldman ve Perkins aplanasyon tonometreleridir.^{9,10} Poliklinik şartlarında GİB ölçümünün topikal anestezi altında yapılması Tono-pen® kullanımının dezavantajıdır. Rebound (iCare®) tonometre yakın zamanda kullanıma giren ve topikal anestezik damla gerektirmeden GİB basınç ölçümü

yapabilen bir cihazdır. Aplanasyon tonometresine benzer güvenilirliğe sahiptir.^{11,12} Ölçüm tekniği ne olursa olsun dikkat edilmesi gereken prensipler aynıdır. Gözler primer pozisyonda ve hareketsiz şekilde ölçüm alınmalıdır. Blefarosto kullanımında, çocuk ağlarken veya gözlerini sıkarken alınan ölçümler yüksek çıkmaktadır. Tablo 5'te genel anestezi altında yaşa göre GİB değerleri verilmektedir.¹³

Tablo 5. Çocuklarda genel anestezi altında GİB değerleri

Yaş	Minimum GİB(mmHg)	Maksimum GİB (mmHg)
1 yaş altı	8,4	9,4
1-2 yaş	9,4	10,2
2-3 yaş	10,4	11,1
3-4 yaş	10,9	12,0
4-5 yaş	11,6	13,1
5-6 yaş	12,2	14,2

2.3.3.2. Ön Segment Muayene

Ön segment muayenesi sadece glokom tanısı için değil, glokom tipinin belirlenmesi açısından da çok önemlidir. Örneğin kalıcı kornea ödemi kontrolsüz glokomun habercisi olabilir. Slit lamba ile yapılan muayenelerde korneanın tüm özelliklerini incelemek mümkün olabilmektedir. Ön segment özellikle posterior embriyotokson, kornea ödemi ve opasiteleri, Descement membran bütünlüğü açısından incelenmelidir. Descement membranda yarıklar (Haab stria) ve genişlemiş kornea çapları yenidoğan döneminde yüksek GİB göstergesidir. Descement membranı yüksek GİB olduğunda esner ve çok yüksek GİB da yırtılarak Haab stria oluşumuna neden olur. Haab stria genellikle limbus kenarına kadar uzanan görsel eksene paralel, astigmatizma oluşturabilen opasifikasyondur. Nadiren doğumda forceps kullanımına bağlı olarak doğum travması nedeni ile Descement membranda yarıklar ve kornea ödemi gelişebilmektedir. Ancak genellikle merkezi, görsel eksene dik, tek taraflıdır ve kornea çapı normal sınırlardadır¹³. Posterior polimorfoz distrofi (PPDM) gibi nadir görülen kornea distrofileri kornea bulanıklığına neden olabilmektedir, yenidoğan glokomlarında ayıcı tanıda önemlidir. PPDM genellikle asemptomatiktir, otozomal dominant kalıtım göstermektedir¹⁴. Aile bireylerini incelemek gerekir. Descement membran düzeyinde,

asimetrik, veziküler, bant benzeri lezyon olarak görülür. Haab striadan farklı olarak PPDMD de bantlar lokalize alrı Descement membran oluşumu nedeni ile düzensiz, tarak şeklinde görünüme sahiptir. Genellikle fotofobi ve epifora görülmez. Konjenital herediter endotelyal distrofi (CHED) otozomal dominant veya resesif kalıtılan, tipik olarak doğumda veya yaşamın ilk birkaç yılında ortaya çıkan belirgin stromal kalınlaşma ile birlikte bilateral, yaygın kornea ödemi ile karakterizedir.¹⁵⁻¹⁷ Kornea distrofilerinde GİB yanlış olarak yüksek ölçülebilir ve hatalı glokom tanısı konulabilir. Normal kornea çapı ve optik sinir olması kornea distrofisi tanısını güçlendirir. Mukopolisakkaridoz ve sistinozis gibi metabolik hastalıklar da kornea bulanıklığı nedeni ile glokom ile karışabilir. Bu hastalarda kornea bulanıklığı genellikle bilateral görülür ve geç intantil dönemde ortaya çıkar. Klasik dismorfik özelliklerin de olması mukopolisakkaridoz tanısı için yardımcıdır. MPS' de ön segmentte glikozaminoglikan birikimi sekonder glokoma neden olabilir. Bu birikimler santral kornea kalınlığını artırıp yanlış yüksek göz içi basıncı ölçümlerine de neden olabilir. Kızamıkçık virüsü intrauterin enfeksiyonu ile kalıcı veya geçici kornea bulanıklığı meydana gelebilmektedir, fakat hastanın diğer sistemik belirtileri ayırıcı tanı için kolaylık sağlar. Derin ön kamara genişlemiş kornea çapı ile beraber ise glokomdan şüphelenilmelidir. Glokom tipini belirleme açısından iris ve pupil muayenesi çok önemlidir. Periferik kornea yapışıklıkları, posterior embriyotokson, iris anomalileri Axenfeld- Rieger anomalisi varlığına işaret eder. Primer konjenital glokomda iris normal olabilmekle beraber, iris stromasında hipopilazi, iris kriptlerinde kayıp, belirgin iris damarları olabilmektedir. Konjenital katarakt ile beraber glokom varlığı Lowe sendromu, konjenital rubella sendromunu akla getirmelidir.

2.3.3.3. Gonyoskopi

Primer konjenital glokomda (PKG) uveanın embriyolojik migrasyonunu tamamlayamaması silyer cismin anterior pozisyonuna ve trabeküler ağ ile yapışıklığına, dolayısı ile olgunlaşmamış bir iridokorneal açının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.¹⁸ Gonyoskopideki immatür açı görünümü PKG'ü düşündürür fakat tanı her zaman kesin değildir. Normal yenidoğanda periferik iris ve silyer cisim skleral mahmuzun arkasında yer alır. Trabeküler ağ zayıf pigmentedir tanınması zor olabilir ancak skleral mahmuz beyaz bant olarak görülür. Yenidoğan gözlerinde periferde iris açığı düz yapışmaktadır.

Primer konjenital glokomda ise irisin açığa yapışması daha diktir.¹⁹ Periferik iris trabeküler ağa yapışır ve skleral mahmuz görünmez. Açıdaki anomaliler genellikle bilateralidir. Tek taraflı glokomu olan hastalarda bile diğer gözün kornea çapı büyür fakat optik disk normal kalmaktadır. Bu gözlerde doğum sonrası açı maturasyonunun tamamlanması ile GİB düşmekte ve optik disk normal görünmektedir. PKG'lu gözlerde ön kamara açısında temel görünüm 'iris trabekülum içine doğru önde yerleşik' olmasıdır. Trabekülum normalden geniş ve saydam görünümlüdür. Gonyoskopik olarak 2 tip açıdan söz edilebilir. Tip 1 açı görünümünde iris trabekülum önünde düz olarak yapışıktır, iris ile schwalbe hattı arasında ince, düzensiz uzantılara benzer mezodermal katlantılar vardır. Tip 2 açı görünümünde ise açıda iris Schwalbe hattı dahil tüm açı elemanlarını örtecek şekilde yüksek yapışık, iris planı daha aşağıda olabilir (atkı iris). Her iki tipte de iris trabeküler ağ örgüsünün önüne yapışıktır. PKG'lu gözlerde ön kamara açısı tipine ve gözün ön-arka aksiyel uzunluğuna göre uygulanacak cerrahi yöntemler belirlenebilir. Tablo 6'da PKG'da ön kamara açısı görünümleri verilmektedir.²⁰

Tablo 6. PKG'lu gözlerde ön kamara açısı görünümleri

Tip 1 Ön Kamara Açısı	Tip 2 Ön Kamara Açısı
Patolojik mezodermal katlantı var	Bariz yüksek iris yapışıklığı var
AU < 23 mm	AU > 23 mm
Kornea çapı < 13 mm	Kornea çapı > 13 mm
Trabekülotomi/gonyotomi (Trabekülektomi+trabekülotomi)	Kombine cerrahi

Afaki de periferik anterior sineşi nedeni ile açı kapalı olabilir. Gonyoskopinin amacı primer ve sekonder glokomu ayırt etmektir. Doğru tanı, tedavi ve prognoz takibi için oldukça önemlidir. Örneğin, gonyoskopide açı ile ilgili minimal değişiklikler PKG yerine Axenfield Rieger anomalisine sahip olduğunu gösterebilir ve cerrahi tedaviye yanıtı değiştirebilir. Posterior embriyotoksondaki periferik iris yapışıklıkları her zaman slit lamba muayenesinde görülmeyebilir. PKG tedavisi cerrahidir, bazı sekonder glokomlar medikal tedaviye yanıt verebilmektedir. Örneğin, üveitik glokomda

gonyoskopide saptanan periferik ön sineşiler cerrahi tedaviyi engellemektedir. Bu yüzden tanı için mümkün ise en az bir kere gonyoskopi yapılmalıdır. Direkt veya indirekt olarak gonyoskopi yapılabilir. Aynı zamanda açılı görünümü RETCAM geniş açılı lens kullanılarak fotografik olarak belgelenebilir. Ultrasonik biyomikroskopi (UBM) özellikle korneanın bulanık olduğu durumlarda ön segment muayenesinde kullanılabilir.²¹

2.3.3.4. Kornea Çapı

Yenidoğanda horizontal kornea çapı 10 mm kadar olup, hayatın ilk yılında yaklaşık 1 mm kadar büyür. Yenidoğanda 11 mm üzeri ve bir yaşından küçük bebeklerde 12 mm den büyük olan kornea çapı yüksek GİB düşündürür. Tablo 7’de yaşa göre kornea çapı değerleri belirtilmiştir. Habb stria varlığı tanı koydurucudur. Herhangi bir yaşta 13 mm den büyük kornea çapı anormaldir. Anestezi altında cetvel yardımı ile 0,25mm hata payı ile limbustan limbusa olacak şekilde kornea çapı ölçümü yapılır. Bazı hekimler yalnız horizontal çapı dikkate alırken bazıları hem horizontal hem vertikal çapı dikkate almaktadır. Ameliyat sonrası pannus oluşumu ve yara izleri vertikal çap ölçümünü bozabilir. Sık ölçümlerle karşılaştırma yapmak faydalıdır. Yüksek göz içi basıncına bağlı kornea çapı genişlemesi genelde 3 yaşından önce ortaya çıkar, bu nedenler kornea çapı tanı koymada ve progresyon izlenmesinde yardımcı olan önemli bir belirteçtir. Artan horizontal kornea çapı yetersiz GİB kontrolünü gösterir. Kornea genişlemesinde önemli bir fark yüksek GİB olmaksızın ön segmentin normalden büyük olduğu gelişimsel anomali olan megalokorneadır.²⁰ Nadir görülen, konjenital, bilateral, X resefif kalıtılan bir durumdur.²² Primer megalokornea klinik olarak, 13-18 mm boyutlarında kornea çapı, ince kornea kalınlığı, normal endotel hücre sayısı ve Haab stria olmaması ile tanınır. Ön kamara derin, aksiyel uzunluk kısadır.²¹⁻²³ Göz içi basıncı ve optik diskler normaldir. Glokomun aksine kornea çapları simetrik ve korneal büyüme ilerleyici değildir. Glokom ekarte edildikten sonra genetik testler yapılabilir. Bu hasta grubuna tedavi gerekmemekle birlikte ortaya çıkabilecek refraktif ambliyopi ve glokom açısından takip edilmelidir. Megalokornea diğer nedenleri arasında; bağ doku hastalıkları, sekonder glokomlar ile ilişkili LTBP2 mutasyonları yer alır. Tablo 7’de yaşa göre kornea çapı değerleri verilmektedir.¹⁴

Tablo 7. Çocuklarda yaşa göre kornea çapı değerleri

Yaş	Normal	Şüpheli
Doğum- ilk 6 ay	9,5-11,5 mm	> 12 m
1-2 yıl	10-12 mm	> 12,5 mm
2 yaş üzeri	< 12 mm	> 13 mm

2.3.3.5. Santral Kornea Kalınlığı

Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışmasında (OHTS) daha ince santral kornea kalınlığının oküler hipertansiyonu olan bireylerde glokom gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur.²⁴ İnce SKK gerçek GİB değerinin olduğundan daha az ölçülmesine neden olurken, daha kalın SKK gerçek değerlere kıyasla GİB yüksek ölçülmesine neden olma eğilimindedir. SKK, stromal ödem, kornea kalınlaşması veya skar nedeni ile yükselebilir. SKK'nı araştıran bir çalışmada, SKK'nın 1 ile 11 yaş arasında arttığı gösterilmiştir. Bebeklerin yaklaşık %50 sinde SKK 553 µm iken, % 5 kadarında SKK 493-614 µm olarak ölçülmüştür.²⁵ Primer konjenital glokom ve Juvenil açık açılı glokomu olan çocuklardaki santral kornea kalınlığı normale göre daha ince olma eğilimindedir.²⁶ Bununla beraber konjenital aniridisi²⁷ olan çocuklar ve konjenital katarakt nedeni ile cerrahi geçiren çocuklarda SKK daha kalın olma eğilimindedir.^{28,29} Yapılan çalışmalarda PKG'lu gözlerde kornea histerezisi ve biyomekaniğinde yetersizlikler olduğu gösterilmiştir.⁶ Aile öyküsü olmayan, GİB 20 mmhg civarında olan fakat SSK'sı 600 µm olan çocuklarda oküler hipertansiyon olabilir. Bu durumda pakimetri ve takip hastaları gereksiz tedaviden korur. Çocukluk çağı glokomu değerlendirilmesinde pakimetrisinin rolü belirsizdir. SKK tek başına hedef GİB belirlemek için kullanılmamalı, genel muayene bütünlüğüne ve özellikle optik disk muayenesine önem verilmelidir.

2.3.3.6. Arka Segment Muayenesi

Optik disk görünümü anesteziyen ve muayene yöntemlerinden etkilenmediği için glokom teşhis ve prognozunda en hassas parametredir. Optik diskin boyutu, optik çukurluk/ disk (C/D) oranı, rim kaybı, sinir lifi tabaka incilmesi dikkatlice muayene edilmelidir. Her iki optik disk asimetrik bulgular açısından da dikkatli muayene

edilmelidir. Richardson, 468 normal yenidoğan gözünde yalnızca % 3 ünde C/D > 0.3 bulurken,^{30,31} Shaffer konjenital glokomu olan 85 gözün 61 inde C/D > 0.3 bildirmiştir.³² Glokom şüphesi olan hastalar için ebeveynler ve diğer kardeşlerin optik sinilerini incelemek gereklidir. Özellikle GİB normal değerlerde iken ve başka oküler patoloji yokken veya görme alanı ile optik disk görünümü uyumsuz ise glokom dışı optik disk anomalileri akılda tutulmalıdır. Özellikle optik diskte solukluk, renkli görmede azalma mevcut ise olası nörolojik nedenler açısından ayrıntılı araştırma yapılmalıdır. Optik disk kolobomu, morning glory anomalisi glokomatöz olmayan optik disk anomalilerinden bilinen birkaçıdır. Periventriküler lökomalazi intrauterin hipoksik iskemik hasar sonucu meydana gelir ve optik disk boyutu normal kalırken, çukurluğun arttığı optik sinir hipoplazisine neden olmaktadır.³³ Optik disk değerlendirilmesinin yanında çocuklarda dilate fundus muayenesi Sturge Weber’de görülen koroid hemanjiomu veya konjenital rubella sendromunda primer retinopatinin görülmesi için önemlidir.

2.3.3.7. Refraksiyon

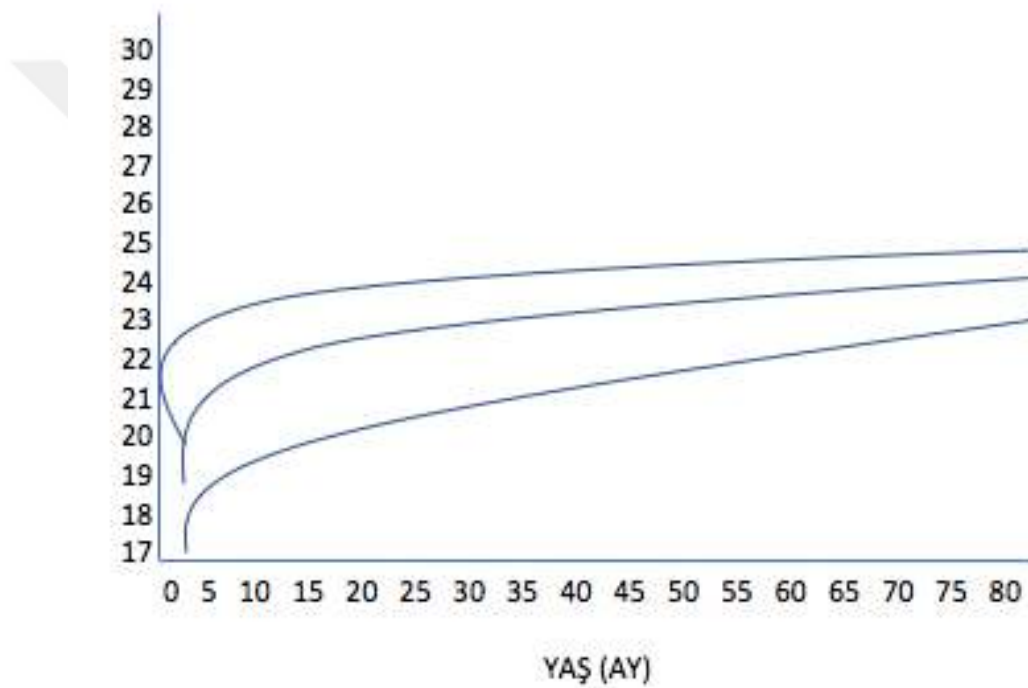
Yenidoğanda hipermetropinin önemli ölçüde azalması veya myopi varlığı glokom için şüphe edicidir. Haab stria varlığında astigmatizma meydana gerebilir. GİB kontrolünü takiben, gözlük veya kontakt lens kullanımı sağlayarak ametropiyi sağlamak önemlidir. GİB’nin başarılı kontrolüne rağmen kötü görsel sonuçlar genellikle ambliyopiye bağlıdır.

2.3.3.8. Ultrasonografi

Aksiyel olarak oküler genişleme en fazla doğum sonrası ilk 1 yıl içerisinde olurken 6-7 yaşlarına kadar büyüme devam etmektedir.³⁴ Çocukluk çağı glokomlarında artan GİB globda gerilmeye ve sonuç olarak aksiyel uzunluğunda (AU) artışa neden olur. Glokom tanısını koymada, progresyonu veya tedavi yanıtını değerlendirmede seri ölçümler faydalıdır. Yedi yaşından büyük çocuklar için AU ölçümü klinik olarak değerli olmamakla beraber; glokom şüphesi olan çocuklarda ölçüm almak daha sonra gelişebilecek patolojiler açısından faydalı olabilir. Glokomlu olgularda AU ölçümü normal gözlere göre asimetrik olma eğilimindedir.³⁵ Seri AU ölçünleri 3-4 aylık periodlarda yapılmalıdır. AU’nun normalden fazla olması, seri ölçümlerde artışı ve

diğer göze göre asimetrik artışları GİB kötü kontrol göstergesidir.^{36,37} İyi bir GİB kontrolü sağlandığında AU'nun azalmasına rağmen normal aralığın üzerinde olması muhtemeldir. Kiskis ve Sampaolesi pediatrik popülasyonda yaş ve AU ilişkisini inceledi.³⁸ Sampaolesi normal AU'nun 5 ve 95 persantilde sırası ile 17.25 mm ve 20.25 mm olduğunu buldu. Bu ölçümler AU'nun yaşa uygun olup olmadığını ve patolojik değişiklik tespitinde rehberlik eder. Şekil 2'de çocuklarda yaşa göre aksiyel uzunluk (mm) değerleri verilmektedir.³⁵

AKSİYEL UZUNLUK (MM)



Şekil 2. Yaşa göre Aksiyel Uzunluk değerleri (Üst ve alt eğriler içerisindeki alan normal gözlerde ortalama aksiyel uzunluğu temsil eder. Orta eği aksiyel uzunluğun standart sapmasını temsil eder.)

2.3.3.9. Ön segment Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Ultrasonik Biyomikroskopi (UBM)

OKT ve UBM; kornea ödemi, Peters anomalisi gibi yoğun kornea opasifikasyonlarında veya yoğun katarakt nedeni ile muayenenin tam olarak yapılamadığı durumlarda yararlıdır. Özellikle ciddi kornea skarının olduğu durumlarda ön segment, iridokorneal açı, iris konfigürasyonu ve yerleşimi, iris tümörü ve kistleri

gibi değerlendirmelerde faydalıdır. UBM yüksek frekansta ultrason enerjisi kullanır (50-100 Hz).^{21,39}

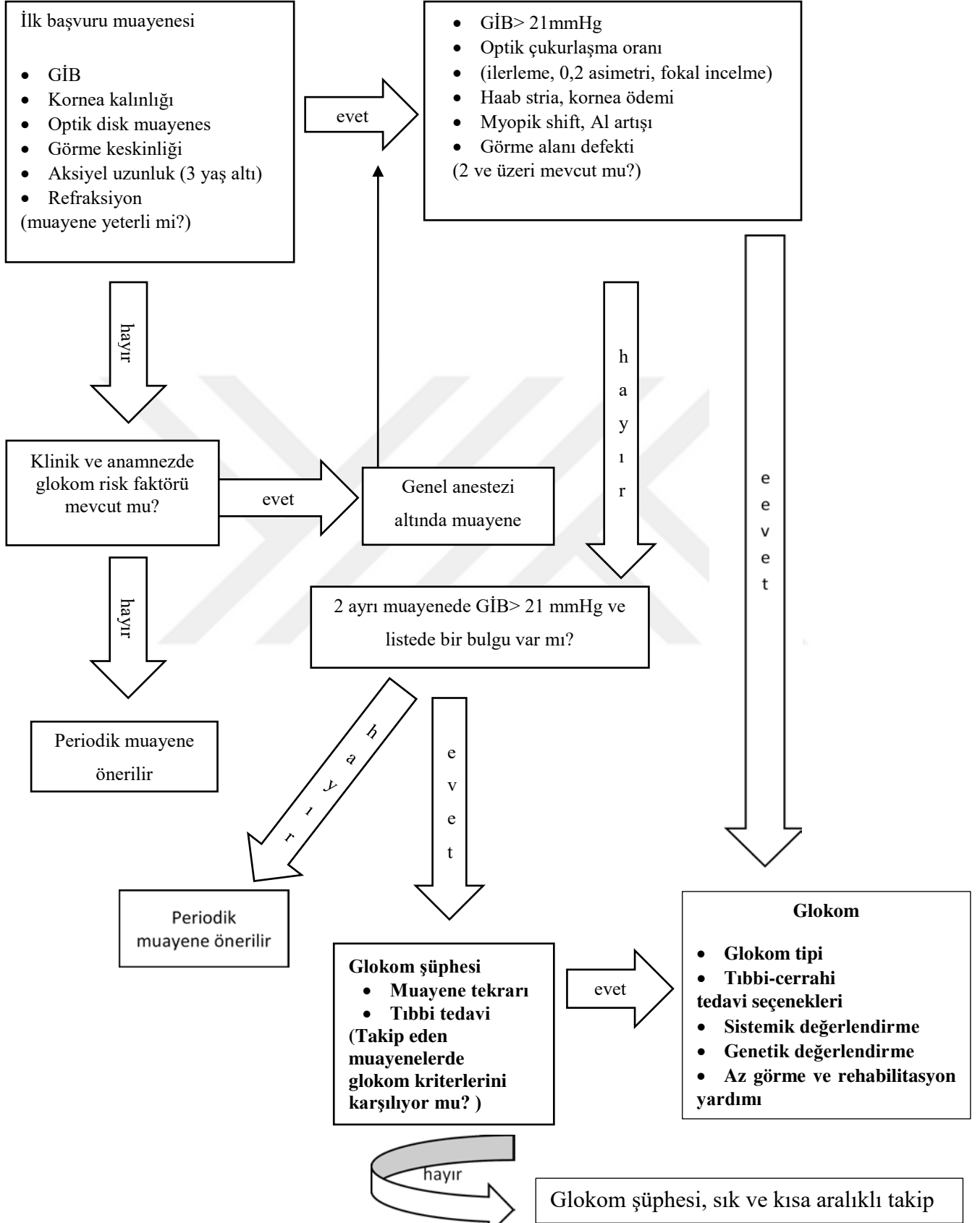
2.3.3.10. Perimetri

Görme alanı testinin yapılması çocukların koordinasyon gelişimi, görme keskinliği gibi etkenlere bağlı olarak yapılabilir. Çocuklarda görme alanı kaybı ve progresyonu glokomlu erişkinlere benzerdir.³⁹

1. Kinetik Perimetri
 - a) Manuel kinetik perimetri: Goldmann perimetrisi genellikle 10 yaşı ve üzeri çocuklarda uygulanabilir.
 - b) Otomatik kinetik perimetri: Daha küçük çocuklarda uygulanabilir.
2. Statik Perimetri
 - a) Humphrey SITA 24-2 (40)
 - b) TOPS (Eęilimli perimetri)
3. İki katına çıkarılmış frekans teknolojili (FDT) Perimetri

Statik perimetri genellikle 7-8 yaşlarından itibaren kullanılabilir. Erişkinlerde olduğu gibi test tekrarlandıkça öğrenme eğrisine bağlı olarak daha doğru sonuçlar alınabilir. Çocuklarda görme keskinliğini değerlendirmek açısından faydalı olabilir. Erişkinlerde olduğu gibi tekrarlanabilir bir görme alanı defekti glokom nedeni ile optik diskte etkilenen alana uymalı ve başka nedenlerle görme kaybı olacak faktörler olmamalıdır.⁴⁰

Şekil 3’de glokomlu ve şüpheli glokomu olan hastalara önerilen yaklaşım verilmektedir.⁴¹



Şekil 3. Glokom veya Glokom Şüpheli Durumlara Yaklaşım Algoritması

2.4. Genetik

Çocukluk çağı glokomunun genetik olarak değerlendirilmesi güçlü kalıtım paterni gösteren mutasyonların tespiti, ailelere danışmanlık verilmesi, mutasyonların hastalığın klinik şiddeti ile ilişkisinin ortaya konulması ve prognoz tayini için önem taşımaktadır. Primer konjenital glokom ile *CYP1B1* gen mutasyonu ilişkisi bilinmektedir. Otozomal dominant (OD) kalıtmıli juvenil açık açılı glokomda *MYOC* gen mutasyonu tespit edilmiştir. Mutasyon olan hastalarda birinci ve ikinci derece akrabalarda genetik tarama yapmak gerekir. Axelfield Rieger anomalisinde *PITX2* ve *FOXC1* mutasyonları görülmüştür. *PITX2* mutasyonu sistemik bulgular ile, *FOXC1* duplikasyonu ve *PITX2* mutasyonu glokom riski ile ilişkilidir.

Anridi sıklıkla OD geçişlidir ve *PAX6* gen mutasyonu ile ilişkilidir. Sporadik aniridisi olan bir çocuk olası Wilms tümörü yönünden mutlaka renal ultrasonografi ile takip edilmelidir. *LTBP2* mutasyonu ektopik lens, megalokornea, mikrosferofaki ve sekonder glokom ile ilişkilendirilmiştir. Genel pediatrik değerlendirme, glokomlu çocukların yönetiminin önemli bir parçasıdır, eşlik eden sistemik hastalıkların belirlenmesi ve tedavinin erken başlatılmasını sağlar. Tablo 8’de çocukluk çağı glokomları ile en sık ilişkilendirilen genler verilmiştir.⁴²

Tablo 8. Çocukluk çağı glokomlarında genetik ilişki

Primer konjenital glokom	<i>CYP1B1, MYOC</i>
Juvenil açık açılı glokom	<i>MYOC</i>
Aniridi	<i>PAX6</i>
Axenfield- Rieger	<i>PITX2, FOXC1</i>
Peters anomalisi	<i>PAX6, CYP1B1, PITX2, FOXC1</i>

Genetik inceleme, sendromik tanıların doğrulanması veya tanımlanması, nöks risklerinin değerlendirilmesi, genetik teşhisler, moleküler verilerin yorumlanması ve uygun genetik danışmanlığın ardından aile bireylerinin talebi doğrultusunda üreme danışmanlığı da dahil olmak üzere bir dizi önemli rol oynar.

Çocukluk çağı glokomunun genetik değerlendirilmesi, gentotip-fenotip ilişkisinin var olduğu bilinen glokom türlerinde özellikle önemlidir. Şu an için tanımlanmış genlerin mutasyonları ile glokomun ciddiyeti arasında tanımlanmış kesin

bir ilişki yoktur. Tüm çocukluk çağı glokomlarında ve çocukluk çağı glokomlarının sendromik formlarında genetik testlerin maliyet/ fayda oranları da iyi belirlenememiştir. Bunun nedeni, çoğu popülasyonda vakaların tanımlanmış bir genetik mutasyona sahip olmaması ve mutasyonun olduğu vakaların küçük bir kitleyi oluşturmasıdır. Çocukluk çağı glokomlu hastaları değerlendirirken diğer aile üyelerini değerlendirmek de önemlidir. Genetik testler glokom gelişme riskinin yüksek olduğu çocukları öngörebilir.

2.4.1. Primer Konjenital Glokomda Genetik

CYP1B1 geni en yaygın olarak primer konjenital glokom patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen 3 ekzon içerir ve 2p22-p21 lokusunda yer alır.^{40,43} Daha önceki çalışmalarda *CYP1B1*'in göz gelişime katılan, biyolojik olarak aktif rolü bilinmeyen bir molekülün metabolizmasına katıldığı tahmin edilmekteydi. Schwarzman ve arkadaşları kornea şeffaflığını ve aköz hümör sekresyonunu düzenlemede rolü olan, kornea epitelinde NA/K ATPaz enzimini inhibe eden sitokrom p 450 bağlı araşidonat metabolitini buldu.⁴⁴ Bu sonuç, primer konjenital glokom için ana tanı kriteri olan korneada bulanıklaşma ve artan göz içi basıncı ile ilişkilendirilebilir. Primer konjenital glokomlu hastalarda ek olarak mitokondriyal DNA varyasyonlarının ön segment gelişimi ve farklılaşmasına ne kadar etki edebileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır.⁴⁵ *CYP1B1* mutasyonuna bağlı olarak primer konjenital glokomu olan hasta oranları çeşitli popülasyonlarda % 20 ila % 100 arasında değişmektedir.⁴⁶ Ailesel vakalarda mutasyon sporadik olanlara göre daha sık görülebilmektedir. *CYP1B1* mutasyonlarının çeşitli gentotip-fenotip ilişkisinin olduğu bilinmektedir.^{47,48} Yenidoğanda ortaya çıkan primer konjenital glokomun *CYP1B1* mutasyonuna sahip olma olasılığı daha yüksek iken, kliniği daha hafif olgularda veya glokomu olmayan olgularda da aynı mutasyona sahip çocuklar olabilir.⁴⁹ *CYP1B1* mutasyonu otozomal resesif olarak kalıtılır ve akraba evliliği olan toplumlarda prevalans daha yüksektir. Heterozigot *CYP1B1* mutasyonunda belirgin bir fenotipik değişiklik görülmez.⁴⁹ Hollander ve arkadaşlarının çalışmalarında farklı *CYP1B1* mutasyonlarında sahip primer konjenital glokom hastaları arasında değişen şiddette gonyodisgenesis göstermiştir.¹⁵ Primer konjenital glokomun % 40 otozomal resesif kalıtıldığı göz önüne alındığında, genetik tarama yapılmadan etkilenmiş bir çocuğu olan ebeveynlerin bir sonraki gebeliklerinde aynı mutasyona sahip başka bir çocuğa sahip olma olasılıkları % 10'dur.⁵⁰ İlk çocuk *CYP1B1*

mutasyonu için taranır ve mutasyon tespit edilmezse, bir sonraki çocukta etkilenme olasılığı %2 olacaktır. Ancak mutasyon bulunursa bir sonraki çocuk için risk % 25'e çıkar.⁵¹ Risk altındaki akrabalar için taşıyıcılık testi yapılması ve yüksek risk altındaki gebeler için doğum öncesi tanı, etkilenen bir aile üyesinde hastalığa neden olan allellerin tanımlanmasını sağlar.

Kubota ve arkadaşları myosilin genini keşfetti ve genin 3 kodlama ekzonu içerdiğini belirledi.⁵² 1997 yılında Stone ve arkadaşları otozomal dominant primer açık açılı glokomu olanlarda *myosilin* (*MYOC*) geninde mutasyon olduğunu gösterdiler.⁵³ Bu gen ile ilişkili kusurlu glukokortikoid yanıtı belirlediler. *Myosilin* proteininin mutant formlarının proteinlerde yanlış katlanmaya ve trabeküler ağ hücrelerinin endoplasmik retikulumunda birikmesine neden olarak fonksiyon değişikliğine yol açar.⁵⁴ *MYOC* gen mutasyonu belirli fenotipik özellikler ile ilişkilendirilmiştir. *Myosilin* varyantlarının ve bunlarla ilişkili fenotiplerin kataloğu www.myocilin.com adresinde mevcuttur. *MYOC* mutasyonlarında fenotip hafif bir oküler hipertansiyondan körlüğe kadar değişebilir.^{55,56} Primer konjenital glokomu olup *CYP1B1* geninde mutasyon tespit edilen hastaların ailelerinde juvenil ve erişkin başlangıçlı glokom vakaları görülmüştür, bu durum paylaşılan veya örtüşen mekanizmaların her iki glokom tipine yatkın olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁷ Vincent ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada juvenil açık açılı glokom genetiğinde *MYOC* ve *CYP1B1* gen mutasyonlarının birlikte yer aldığı gösterilmiştir.⁵⁸

2.5. Tedavi

Primer konjenital glokomda temel tedavi cerrahi iken diğer glokom alt tiplerinde tıbbi tedavi önceliği alır. Primer konjenital glokomda tıbbi tedavi sadece cerrahiye hazırlık aşamasında kornea ödemi azaltmak ve çocuğun genel anestezi alabileceği zamana kadar vakit kazanmak için uygulanır. GİB artışının nedeni, aköz dış akımının trabeküler ağın gelişim defektine bağlı olduğu için tedavide hedef trabeküler ağdır. Başlangıçta doğru cerrahi teknik seçimi oldukça önemlidir; çünkü ilk operasyon en yüksek başarı oranına sahiptir.^{59,60}

1984 yılında Hoskins ve ark. tarafından yapılan anatomik sınıflama cerrahi tedavinin planlanması açısından en yararlı olanıdır. Bu sınıflamada anatomik bozukluk tanımlanarak trabekülogenezise iris ve korneanın katılıp katılmadığına bağlı; izole

trabekülo-disgenezis, iridotrabekülo-disgenezis ve korneotrabekülo-disgenezis şeklinde isimlendirilmiştir.⁵ Bu gelişimsel anomaliler farklı kombinasyonlarla farklı klinikler oluşturabilirler (Tablo 9).

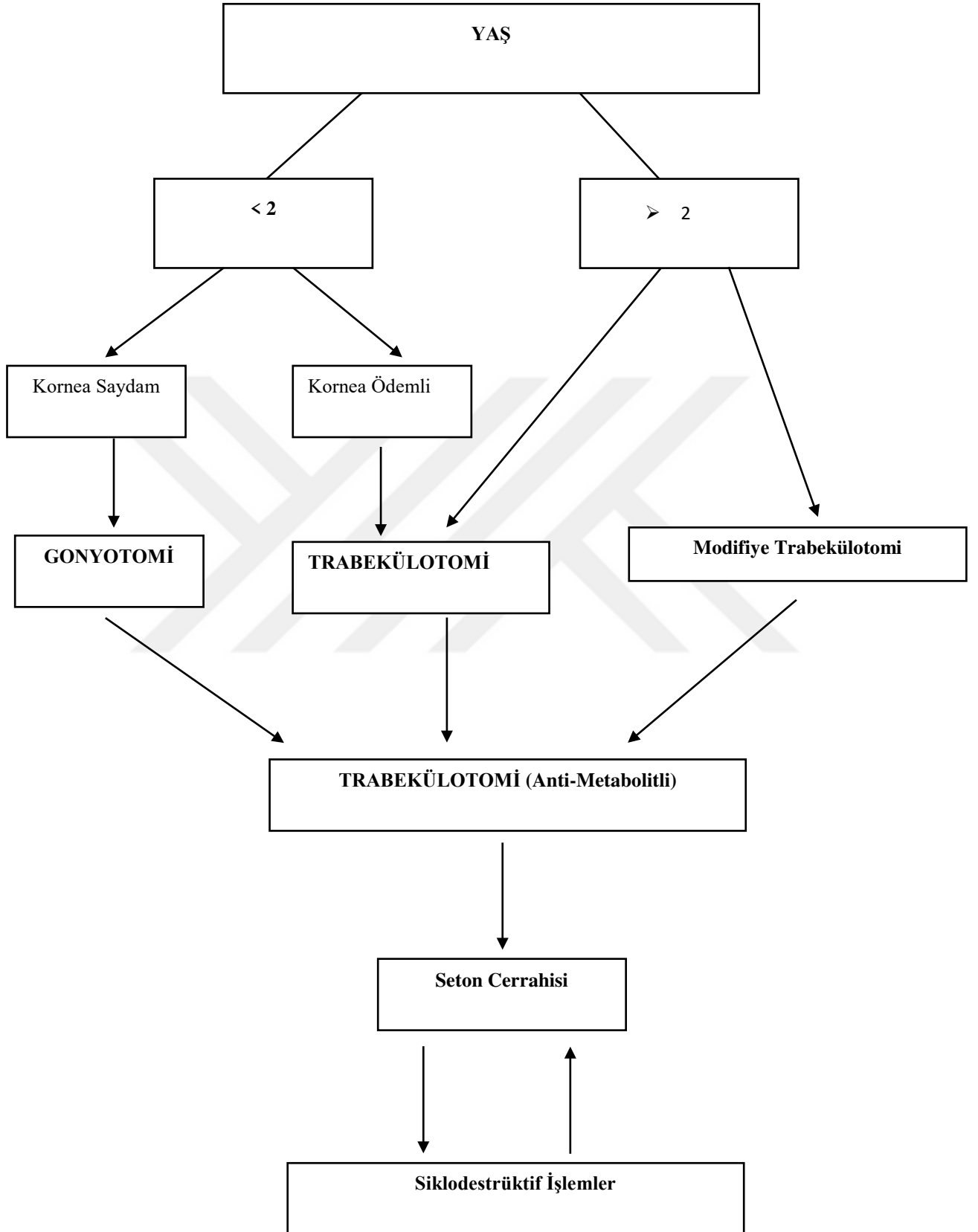
Tablo 9. Hoskins'in Anatomik Sınıflaması

İzole Trabekülo-disgenezis	İridotrabekülo-disgenezis	Korneotrabekülo-disgenezis
Düz iris insersiyonu • Anterior insersiyon • Posterior insersiyon • Karışık insersiyon • Konkav iris insersiyonu • Sınıflanamayan	Ön stromal bozukluk • Hipoplazi • Hiperplazi Anormal iris damarları* • Kalıcı tunika vasküloza lentis • Anormal yüzeyel damarlar Yapısal bozukluklar • Delikler • Kolobom • Aniridi	Periferik Midperiferal Santral Mikrokornea Makrokornea

***Kötü prognoz**

Uygulanacak cerrahi yöntemin belirlenmesinde yaş önemli bir parametredir. İki yaşın üzerinde trabekülotomi/modifiye trabekülotomi teknikleri tercih edilirken, 2 yaşın altında korneanın durumu göz önüne alınır. Kornea bulanıklığı yok, açılı elemanları izlenebiliyor ise gonyotomi, kornea bulanıklığı var ise trabekülotomi yapılır. İlk cerrahilerin başarısız olması durumunda; antimetabolitli trabekülektomi, daha önce antimetabolitli trabekülektomi yapılmasına rağmen tedaviye dirençli olgularda seton implant cerrahisi (antimetabolitli veya antimetabolitsiz) ve tüm bu işlemlerin başarısız olması durumunda siklo-destrüktif işlemler uygulanır (Tablo 10).^{59,61}

Tablo 10. Konjenital Glokomda Cerrahi Tedavi Akış Şeması



Konjenital glokomda optik sinir hasar oranının artmaması için erken cerrahi gereklidir. Dickens ve Hoskins,⁶² tanı doğumda konmuşsa yaşamın 2-3. gününde ameliyat önermektedirler. Çoğu zaman anne ve baba oldukça endişeli olduklarından ailenin iyi bilinçlendirilmesi önemlidir. Korneal ödemin açılması, cerrahi sırasında görüntünün iyileştirilmesi ve hasarı kontrol etmeye yardımcıdır. Buftalmik gözler perforasyona yatkındır olduğundan cerrahi yaparken azami dikkat gösterilmelidir. Çocuk gözünün küçük yetişkin gözü olmadığı unutulmamalıdır.⁵⁹

2.5.1. Gonyotomi (Ab interno)

1930'lu yıllarda Otto Barkan gonyotomiyi tanımlayarak konjenital glokom tedavisinde adeta devrim yaratmıştır. Literatürde % 78-93 arasında başarı oranları bildirilmektedir.^{62,63} Gonyotominin emniyetle ve etkili bir şekilde yapılabilmesi için iyi bir ön kamara görüntüsü gerekir. Bir gonyotomi lensinin yardımıyla açılı görüntülenirken Barkan gonyotomi bıçağı ile temporalden limbusun 1 mm önünden ön kamaraya girilir. Nazal iridokorneal alana trabeküler bandın orta kısmına, iris insersiyonun hemen önünden 120 derecelik insizyon yapılır. İnsizyon yapıldıkça iris geriye hareket eder ve beyaz bir hat oluşarak açılı genişler. Bu hastalara temporal ve inferotemporal kadrantlara ikinci bir gonyotomi işlemi yapılabilir. Ab interno uygulanan bir teknik olduğundan konjonktivayı sağlam bırakır, daha sonra gerektiği durumda filtran cerrahi başarısını azaltmaması yöntemin avantajlarındandır. Yaşı 1-24 ay arasında olan olgularda cerrahi başarı daha yüksek iken, yenidoğanda ve 2 yaş üzerinde, kornea ve/veya iris disgenezisinin eşlik ettiği buftalmik gözlerde cerrahi başarı oranı daha düşüktür. Bu yöntemin komplikasyonları arasında hemoraji, iridodializ, siklodializ ve sıg ön kamara yer almaktadır.⁶² Tamçelik ve ark.⁶⁴ gonyotominin viskoelastik madde kombine edildiğinde daha düşük komplikasyon oranı, daha yüksek başarı (gonyotomi %68.4; viskogonyotomi %88.6) bildirmişlerdir.

2.5.2. Trabekülektomi (Ab externo)

Trabekülotomi, korneal ödemin açılı görünümüne izin verdiği olgularda eksternal yaklaşımla uygulanan cerrahi yöntemdir. Üçte bir kalınlıkta skleral flebin kaldırılmasının ardından skleral mahmuzun hemen önünden yapılan radyal insizyon ile Schlemm kanalına ulaşılır. Trabekülotomlar her iki taraftan kanal içerisinde ilerletilir ve

ön kamaraya rotasyon yaptırılarak 120-180 derece Schlemm kanalının iç duvarı ve mezodermal doku

rüptüre edilir.⁶² Literatürde bu yöntem ile % 89-94 oranında başarı bildirilmiştir.^{65,66} Komplikasyonlar arasında hifema, ön kamara sığılığı, travmatik iridodializ ve descement membranı yırtıkları yer alır. Viskotrabekülotomi, 360 derece trabekülotomi ve sirkumferensiyel trabekülotomi gibi modifiye trabekülotomi teknikleri bildirilmiştir.⁶⁵

2.5.2.1. Viscotrabekülektomi

Tamçelik ve ark.⁶⁷ schlemm kanalının içinden trabekülotomları ilerletmeden önce kanal ağzından yüksek vizkoziteli viskoelastik madde vererek gerçekleştirdikleri yöntemlerinde, klasik trabekülotomiye göre daha yüksek başarı ve daha az komplikasyon oranı bildirmişlerdir.

2.5.2.2. 360 Derece Trabekülotomi

Bu teknikte Schlemm kanalının içinden 6.0 prolene suture geçirilerek sıkılır ve tek seansta 360 derece kanal ve mezodermal doku rüptüre edilir. Bu yöntem ile % 87 oranında cerrahi başarı bildirilmiş olmakla beraber suture'nin subretinal veya suprakoroidal alana yönelmesi gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.⁶⁸

2.5.2.3. Sirkumferensiyel Trabekülektomi (Kanaloplasti)

Son yıllarda, kanal boyunca görünürlüğü arttırmak ve yanlış pasaj oluşumunu engellemek için ucunda neon ışığı olan mikrokater yardımıyla 360 derece Schlemm kanal açıklığını mümkün kılan sirkumferensiyel trabekülotomi kanaloplasti tekniği geliştirilmiş ve bu yöntem ile % 91 oranında başarı tanımlanmıştır.⁶⁹

Gonyotomi veya trabekülotomi her ne kadar tedavide ilk seçenek olsalar da, ilk seansta kombine cerrahinin tercih edildiği durumlar mevcuttur (Tablo 11).⁷⁰

Tablo 11. Tekli veya kombine cerrahi uygulama kriterleri

Trabekülotomi veya Gonyotomi	Kombine Trabekülektomi ve Trabekülektomi
Aksiyel uzunluk < 23mm	Aksiyel uzunluk> 23mm
Kornea çapı < 13 mm	Kornea çapı > 12mm
İzole trabekülo-disgenesis	Anormal iris damarları (İridotrabekülo-disgenesis) Korneotrabekülo-disgenesis

2.5.2.4. Trabekülektomi

Açı cerrahisinin başarısız olduğu durumlarda ikinci seçenek olarak kullanılma nedeni çocuklarda başarının erişkinlere göre daha düşük olmasıdır. Çocuklarda yara iyileşmesinin hızlı, fibrotik aktivitenin daha fazla olması başarıyı % 35-50'lere indirmektedir.^{59,61,62} Mitomicin-C ve 5-FU gibi antifibrotik ajanların kullanımı ile başarının % 48-95 seviyelerine çıkarılabileceği bilinse de, bu ajanların neden olduğu avasküler, sızdıran blebler ile ömür boyu artarak devam eden bleb ile ilişkili endoftalmi riski kullanımlarını sınırlamaktadır.⁷⁰ Bu yöntem ile cerrahi başarı oranının bu denli geniş aralıkta bildirilmesinin nedeni takip süresi, hastanın yaşı, glokomun tipi ve birçok faktörden kaynaklanmaktadır. Örneğin 1 yaşın altında ve afak glokomda cerrahi başarının oranı daha düşük iken 1 yaş üzerindeki fakik çocuklarda başarı daha yüksektir.⁷⁰

2.5.2.5. Seton Cerrahisi

Başarısız antimetabolitli trabekülektomi veya konjonktival skar nedeniyle filtran cerrahi düşünülmeyen dirençli infantil glokom olgularında seton cerrahisi iyi bir seçenektir. Bu cerrahide ön kamaraya yerleştiren bir tüp yardımı ile hümeör aköz post ekvatoriyel bölgedeki episkleral plak yüzeyine taşınır. Valvli (Krupin, Ahmed valv) ve valsiz (Molteno, Baerveld) olmak üzere iki implant çeşidi vardır. Valvsiz implantlarda ön kamaradan episkleral bölgeye kadar tüpün içindeki sıvı akımını engelleyecek bir sistem yoktur. Valvli implantlar ise tüpün içindeki sıvı geçişini belli basınç değerleri içinde sağlayacak çeşitli sistemler içerirler. Örneğin Ahmed valvde 8-12 mmHg arasındaki güç valv etkisi yaratır ve sıvı valv içindeki rezarvuara akar. Aksiyel

uzunluğun 21mm'nin altında olduğu olgularda pediatrik boyları implante edilmelidir. Drenaj implantlarının komplikasyonları arasında hipotoni, sıg ön kamara, koroid dekolmanı, tüp erozyonu, bleb enkapsülasyonu, tüp-korneaya teması, tüp migrasyonu, endoftalmi yer almaktadır. Valvli implantlar ile erken postoperatif hipotoni riski azaltılmıştır.^{59,61}

Her iki implant tipi ile değişik takip süreli, farklı hasta populasyonu ve serilere bağlı geniş aralıkta, birbirine benzer başarılar tanımlanmıştır (valvsiz implantlar ile % 68-86, valvli implantlar ile % 40-90).^{70,71}

2.5.2.6. Siklodestrüktif İşlemler

Tüm bu cerrahilere yanıtız olgularda siklodestrüktif işlemler uygulanmaktadır. Salgılayıcı siliyer epitelin tahrip edilmesi yoluyla, hümör aköz sekresyonunu azaltmak ve sonuçta GİB'i düşürmek amaçlanır. Tablo 12'de çocukluk çağı glokomlarında siklodestrüktif işlemler ve başarı oranları verilmektedir.⁷²

Tablo 12. Siklodestrüktif işlemler ve başarı oranları

Siklodestrüktif İşlem	Başarı	Tekrar ihtiyacı
Transkleral lazer siklodestüksiyon (Nd:YAG, Diod)	% 50	% 70
Endoskopik diod lazer siklofotokoagülasyon	% 28-79	% 25
Kriyosiklodestrüksiyon	%18-44	Yüksek

Sonuçlarının ön görülemez olması ve komplikasyon oranının sıklığı nedeniyle dirençli glokom olgularında genellikle son seçenek olarak düşünülürler. Benson ve ark. 10 yılın üzerindeki takip süresinde kriyosiklodestrüksiyon ile % 12 oranında fitizis bulbi bildirmişlerdir.⁷³ Bu prosedürler sonrası görülen diğer komplikasyonlar inflamasyon, üveitik reaksiyona veya suprakoroidal hemorajiye bağlı GİB yüksekliği, göz içi kanama, retina dekolmanı, hipotoni (aşırı doku destruksiyonu, silyer ve koroid dekolmanı), ön segment iskemisi, skleral stafilom ve sempatik oftalmidir.⁷³

2.5.3. Tıbbi Tedavi

Primer konjenital glokomda medikal tedavi sadece cerrahiye hazırlık aşamasında kullanılırken, diğer çocukluk çağı glokomlarında primer olarak tercih edilen tedavidir ^{59,60,62} Tablo 13’de çocukluk çağı glokomlarının tedavisinde kullanılan ajanlar özetlenmiştir. ⁷⁴

Tablo 13. Tıbbi tedavide kullanılan topikal ajanlar

Timolol maleat
En sık kullanılan ajandır. Bronkospazm ve bradikardiye dikkat edilmelidir.
Topikal Karbonik anhidraz inhibitörleri
İkinci seçenektir. Brinzolamid dorzolamide göre daha az tahriş yapar. %25 GİB düşüşü sağlar.
Prostaglandin analogları
Erişkinlerdeki kadar etki yoktur. 5 yaş altında etki düşüktür. Ek ilaç olarak başlandığında 0.8 mmHg ilave düşüş sağlamaktadır.
Alfa-mimetikler (Brimonidin)
Erişkinlerdeki kadar etki yoktur. Santral sinir sistemine ait yan etkiler görülebilir, bu yüzden 6 yaşından küçüklere önerilmez. GİB düşüşü %6.7’dir.

Sekonder dar açılı glokoma neden olan nanofthalmus, mikrosferofaki, lens subluksasyonu gibi durumlarda tıbbi tedavi ve laser iritotomiden sonra tedavi yaklaşımı ön segmenti rahatlatmak amacıyla katarakt cerrahisine öncelik vermek şeklinde olmalıdır.

3. MATERYEL VE METOD

Çalışmaya 2005 ile 2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında primer konjenital glokom tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların klinik bulguları retrospektif olarak tıbbi kayıtlardan elde edildi. Genetik araştırma yapmak için hastalara telefon ile ulaşıldı. Aile ile görüşmede hastalık için detaylı aile öyküsü sorgulandı ve çalışmanın amacı anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Genetik analiz için alınan venöz kan örnekleri etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınarak Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) ve ÇÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı bünyesinde analiz edildi. Alınan kan örneklerinde *CYP11B1*, *MYOC* gen mutasyonları araştırıldı. Genetik analiz, *CYP11B1* ve *MYOC*'un tüm eksonlarını kapsayan primerler kullanılarak elde edilen numunelerin dizi analizi yoluyla gerçekleştirildi. Mutasyon tespit edilen hastaların ebeveynlerinden de kan örneği alınarak genetik analiz yapıldı.

Çukurova Üniversitesi AGENTEM bünyesinde seçilen hastalardan alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu, otomatize sistem (QiaCube, Qiagen, Almanya) aracılı olarak ilgili kitler kullanılarak yapıldı. Çalışmada hem duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak, hem de maliyeti azaltmak üzere yeni nesil dizi analizi yöntemi kullanıldı. Bu çalışmada MiSeq (Illumina, ABD) sistemi kullanıldı ve hastalık ilişkili gen paneli ile hasta örnekleri dizilendi. Hasta örneklerinin dizilenmesinde dizaynları yapılan primerler kullanıldı. İlgili bölgeler çoğaltılıp ardından da barkodlanarak dizilendi.

MiSeq sistemi aracılı yapılan iş akışında:

- Birinci basamak yığınların oluşturulması (cluster generation) olup bu süreçte her bir hastaya ait DNA örnekler FlowCell'e bağlanarak her bir DNA molekülünün çok sayıda kopyası oluşturulmaktadır.
- İkinci aşamada yeni nesil dizileme işlemi gerçekleştirilmiş olup, ilgili gen bölgelerinin nükleotid dizilimleri ortaya çıkarılmaktadır.

- Üçüncü basamak ise analizden oluşmaktadır. Hasta örneklerine ait elde edilen diziler, okumaya yönelik kalite kontrollerden geçirildikten sonra referans dizilerle karşılaştırılmaktadır.

Bunun için en az iki ayrı yazılım kullanılarak uluslararası standartların da üzerinde bir kalitede analiz yapıldı (CLCBio ve SophiaGenetics). Sonrasında her bir hasta için elde edilecek dizi farklılıkları ortaya konarak listelendi. Tıbbi Genetik alanında uzman bir hekim tarafından hastalık etyolojisinde öneme sahip olan varyantların klinik raporlaması yapıldı.

Hastalarda yapılan yeni nesil dizi analizi çalışmalarında tespit edilecek değişikliklerin her biri önce Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, VARSOME ve PubMed veri kaynakları kullanılarak bilinen ve daha önce hastalıkla ilişkilendirilen varyantlar açısından değerlendirildi. Bu kaynaklarda yer almayan değişikliklerde en az üç ayrı in-siliko analiz yöntemi (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster, Spliceport, Human Splicing Finder vb) kullanılarak varyantın olası etkisi (patojenikten benigne kadar geniş bir spektrumda) ortaya konuldu. Çalışma öncesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde etik kurul onayı (15.05.2020 tarihli, 99 sayılı) alındı. Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu.

Hastalar

Klinik tanı, aşağıdaki klinik özelliklerden en az ikisini içeriyordu:

- Genel anestezi altında GİB>21mmHg
- Haab stria
- Kornea ödemi
- Optik çukurluk/ disk çapı oranında 0,3 veya 0,2'lik asimetri
- Kornea çapı >12mm

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- PKG tanısı olan hastalar,
- Kesin DNA dizisi değişiklikleri rapor edilenler,
- PKG başlangıç yaşı bilinen hastalar.

Dışlama kriterleri;

- Pediatrik glokom ile ilişkisi bilinen sistemik veya oküler sendromu olan hastalar,
- Kliniğe geç sevk edilen ve başlangıç yaşı bilinmeyen hastalar,
- PKG tanısı ile uyumlu olmayan biyomikroskopik veya gonyoskopik değişiklikleri olan hastalar.

Tüm hastalara ilk başvuruda

- Ön ve arka segment muayenesi,
- GİB ölçümü,
- Aksiyel uzunluk,
- Kornea çapı,
- Kornea kalınlığı,
- Refraksiyon ölçümleri dahil olmak üzere tam oftalmolojik muayene yapıldı.

Göz içi basıncı, anestezinin başlangıcında (genellikle halotan anestezisi altında) Tono-pen® kullanılarak ölçüldü. Yarıklı lamba ile muayeneye uyum gösterenlerde ise Goldman aplanasyon tonometrisi kullanılarak değerlendirildi. Kornea çapları Castroviejo kaliper yardımı ile ölçüldü.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi.

Birey bazında değerlendirme yapıldığında; kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği, sayısal ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde yapılan ölçümlerde gözler arasındaki korelasyon dikkate alındığında GEE (Generalized Estimating Equation) analizi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Grupların sayısal verileri T testi ile karşılaştırıldı. Testlerin değerlendirilmesinde 'p' değerinin 0,05'den küçük olması ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı, 'p' değerinin 0,0001'den küçük olması ($p < 0,001$) istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışmaya alınan 26 hastanın 42 gözü dahil edildi, hastaların 14'ü (%53,8) kız, 12'si (%46,2) erkek idi. Hastaların 16'sında bilateral, 10'unda unilateral konjenital glokom mevcuttu. Hastaların 12'sinde (%46,2) *CYP1B1* gen mutasyon varlığı tespit edildi (Grup 1). Bu hastalardan ikisinde *CYP1B1* ve *MYOC* gen mutasyonu kombinasyonu saptandı. 14 (%53,8) hastada *CYP1B1/MYOC* gen mutasyonu görülmedi (Grup 2).

Grup'1 de 12 hastanın (n:20 göz), 8'si kız, 4'i erkekti. Yaşları 4 ile 20 arasında değişen grubun ortalaması 9,2 yıl idi. Grup 2 de 14 hastanın (n: 22 göz) 6'sı kız 8'i erkekti. Yaşları 2 ila 11 arasında değişip yaş ortalaması $7,6 \pm 6,0$ yıl (2-20 yıl) idi. Akraba evliliği, var ise aile öyküsü, var ise kardeşle PKG öyküsü, tanı yaşı, ilk muayene yaşı kaydedildi.

Tablo 14'te Grup 1, Grup 2 için demografik verileri sunulmuştur.

Tablo 14. Grupların demografik verileri

	Grup 1: 12 (n:20)	Grup 2: 14 (n: 22)	Toplam: 26 (n: 42)	p
Kız/ Erkek	8 (% 66,7) / 4 (% 33,3)	6 (% 42,9) / 8 (% 57,1)	14 (% 53,8) / 12 (% 46,2)	0,22
Yaş- yıl (ort $\pm$ sd min-max)	9,2 $\pm$ 5,6 (4- 20)	6,2 $\pm$ 3,1 (2- 12)	7,6 $\pm$ 6,0 (2-20)	0,16
Akraba evliliği	5 (% 41,7)	8 (% 57,1)	13 (% 50)	0,43
Aile öyküsü	2 (% 16,7)	4 (% 28,6)	6 (% 23,1)	0,65
Kardeşte PKG	4 (% 33,4)	2 (% 14,3)	6 (% 23,1)	0,36
Tanı yaşı-hafta (ort $\pm$ sd min-max)	19,0 $\pm$ 43,4 (0-112)	19,0 $\pm$ 26,0 (0-84)	19,0 $\pm$ 0,0 (0-112)	0,37
İlk muayene yaşı- hafta (ort $\pm$ sd min-max)	138,3 $\pm$ 232,2 (2- 672)	114,6 $\pm$ 169,2 (2- 560)	125,5 $\pm$ 196,9 (2-672)	0,89

Çalışmaya aldığımız hastaların kliniğimize başvuruındaki ilk oftalmolojik muayene bulguları kaydedildi. Görme keskinlikleri ölçülebilen hastalar için (7 hastanın 11 gözü) ondalık eşel ölçümlerinin Logmar eşdeğerleri $0,7 \pm 0,9$ (0-3,1) olup; grup 1 ve 2 de sırası ile $0,8 \pm 1,1$ (0-3,1), $0,5 \pm 0,5$ (0- 1,1) idi. Grup 1’de (n:20) ortalama yatay kornea çapı grup 2 ye göre daha yüksek olup, sırası ile $13,25 \pm 1,98$ mm (11-16 mm), $11,38 \pm 1,69$ mm (6-13 mm) olarak ölçüldü ($p=0,006$). Aynı zamanda klinik olarak buftalmus varlığı grup 1’de daha yüksek oranda görüldü ($p=0,057$). Tablo 15’de gruplar için klinik veriler gösterilmiştir.

Tablo 15. Grupların klinik verileri

	Grup 1: 12 (n: 20)	Grup 2: 14 (n: 22)	Toplam: 26 (n: 42)	P
Bilateral göz tutulumu	8 (% 66,7)	8 (% 57,1)	16 (% 61,5)	0,42
GİB mmHg (ort $\pm$ sd, min-max)	$30,65 \pm 10,29$ (17-48)	$29,27 \pm 13,03$ (10-62)	$29,92 \pm 11,68$ (10-62)	0,70
Kornea Çapı (mm, ort $\pm$ sd, min-max)	$13,25 \pm 1,98$ (11-16)	$11,38 \pm 1,69$ (6-13)	$12,26 \pm 2,03$ (6,-16)	0,006
Aksiyel Uzunluk (mm, ort $\pm$ sd, min-max)	$22,75 \pm 3,27$ (17,49 - 28,24)	$21,23 \pm 2,98$ (17,36-25,91)	$21,84 \pm 3,13$ (17,36-28,24)	0,20
Kornea Ödemi	10 (% 50)	12 (%54,5)	22 (%52,4)	0,45
Kornea Kalınlığı (μ m)	$614,6 \pm 72,2$ (462-773)	$600,2 \pm 83,6$ (489-757)	$607,7 \pm 76,6$ (462-773)	0,64
Buftalmus	11 (% 55)	6 (%35,3)	17 (%40,5)	0,057
Optik Çukurlaşma Oranı	$0,49 \pm 0,47$ (0-1)	$0,48 \pm 0,42$ (0-1)	$0,48 \pm 0,43$ (0-1)	0,97
Görme Keskinliği-Logmar	$0,8 \pm 1,1$ (0-3,1)	$0,5 \pm 0,5$ (0- 1,1)	$0,7 \pm 0,9$ (0-3,1)	0,83
Topikal Tedavi	16 (% 80)	17 (% 77,3)	33 (%78,6)	0,22
Cerrahi Tedavi	15 (%75)	20 (90,9)	35 (%83,3)	0,63

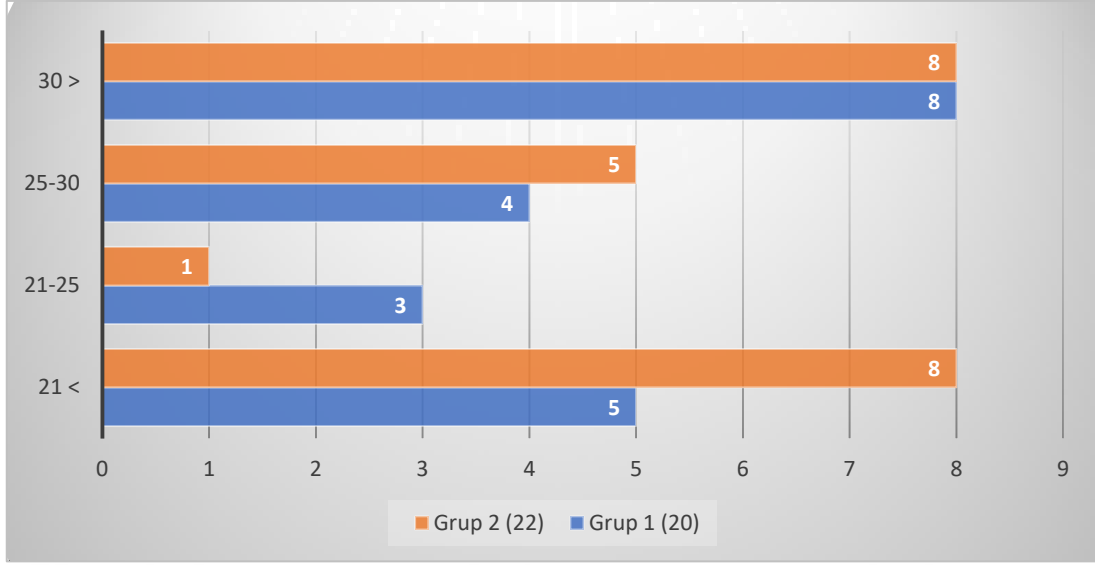
Progresyon takibi için önemli olan aksiyel uzunluk parametresi ilk muayene yaşları 3 yıl ve altında olan 30 hasta için alt grup analizi ile incelendi. Aksiyel uzunluk Grup1’de ağırlıklı olarak 20mm<, Grup2’de ise 20mm< ve 24mm> dengeli olarak dağılmakta idi. Tablo 16’da ilk muayene yaşı 3 ve altı olan hatalar için AU dağılımı gösterildi (p=0,58).

Tablo 16. Muayene yaşı 3 yıl < - Aksiyel uzunluk dağılımı

Aksiyel uzunluk (mm)	Grup 1 (n: 12)	Grup 2 (n: 18)
20 <	3 (% 25)	8 (% 44,4)
20-22	2 (% 16,7)	2 (% 11,1)
22-24	2 (% 16,7)	4 (% 22,2)
24 >	5 (% 41,7)	4 (% 44,4)
	12 (% 100)	18 (% 100)

Kornea çapı değerleri muayene yaşına göre alt grup analizi yapılarak incelendi. Olguların 7’sinin (12 göz) kornea çapı 12mm üzerinde idi (grup 1’de 4 (8 göz), grup 2’de 3 (4 göz)). 3 olguda (5 göz) kornea çapı 13mm üzerinde idi (grup 1). Kornea çapı 12mm ve üzerinde olanların ilk muayene yaşı ortalaması 21,85 ay idi (grup 1’de 3 yaş, grup 2’de 3 ay). Kornea çapı 13mm ve üzerinde olanların ilk muayene yaşı ortalaması 14,66 ay idi.

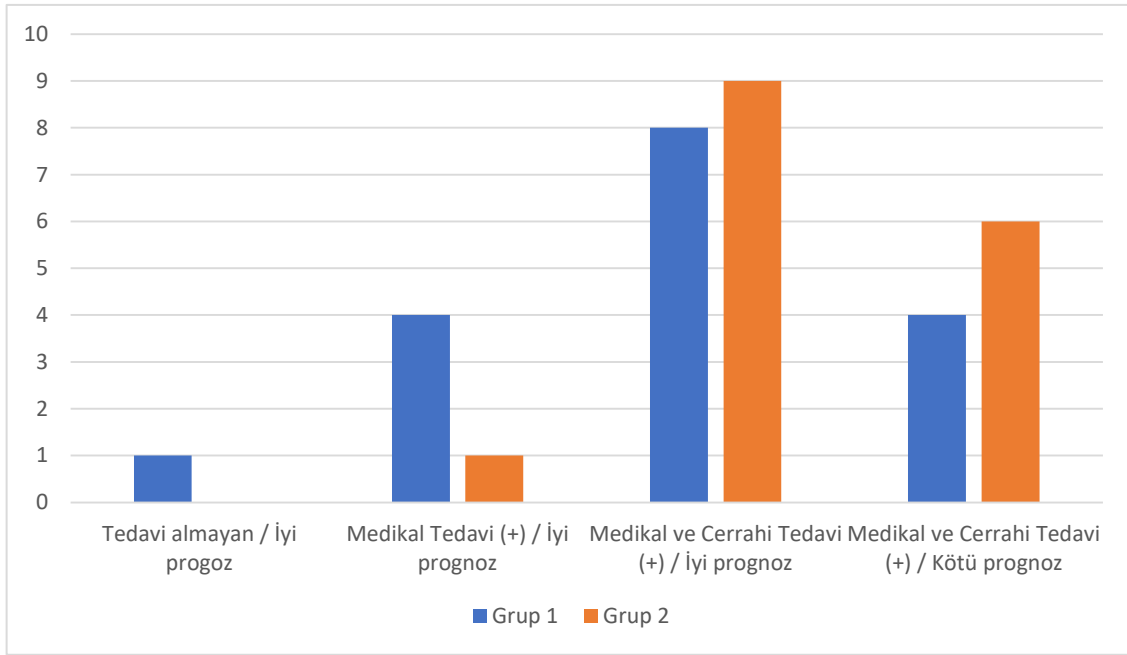
Göz içi basıncı (GİB) değerleri, < 21 mmHg, 21-25 mmHg, 25-30 mmHg ve >30 mmHg olarak 3 kategoride incelendi. GİB başlangıç değeri <21 mmHg olan hastaların grup 2 de daha fazla olduğu görülse de istatistik analizde tüm basınç kategorilerinde gruplar arası fark anlamlı bulunmadı (Grafik 1) (p=0,62).



Grafik 1. Gruplar için GİB karşılaştırması

Her iki grup için tedavi- prognoz ilişkisi araştırıldı. Kötü prognoz kriterlerimiz; tedaviye rağmen yüksek seyreden GİB değerleri, cerrahi tedavi sonrası ek cerrahi tedavi ihtiyacı (revizyon cerrahiler, seton cerrahi, keratoplasti, lensektomi, vitrektomi), artan optik çukurlaşma oranı, tedaviye rağmen devam eden kornea ödemi ve kornea skarı, ayrıca bir hastamızın her iki gözünde gelişen fitizis bulbi'dir. Ek medikal ve cerrahi tedaviye ihtiyaç duymayan ve iyi prognoz gösteren 1 hasta grup 1 e aitti. Medikal tedavi ile şifa bulan 5 gözden 4'ü grup1, 1'i grup 2, medikal ve cerrahi tedavi sonrası iyileşen 17 gözden 8'i grup 1, 9'u grup 2, medikal ve cerrahi tedaviye rağmen kötü prognoz gösteren 10 gözden 4'ü grup1, 6'sı grup 2'ye ait olup her iki grup oranları benzer olarak bulundu (Tablo 17) ($p=0,30$).

Tablo 17. Grup 1 ve 2 için Tedavi-Prognoz ilişkisi



CYP11B1 gen mutasyonuna sahip 12 hastadan oluşan Grup 1’de mutasyon bölgesi iki eksondur (ikinci ve üçüncü ekson). Bu mutasyonların 7’si ikinci ekson, 8’i üçüncü ekson mutasyonları idi. İki hastada ise her iki eksonda da mutasyon mevcuttu.

İkinci ekson mutasyonu olan hastaların 3’ünde patojen varyant c.182G>A (p.G61E) idi. Bunlardan ikisi heterozigot (% 66,6) biri homozigottu (% 33,3), diğer 3 hastadan 2 si çift yumurta ikizi olan kardeşlerdi bu iki kardeşteki patolojik varyant c.868dupC (p.R290P) homozigot, diğer hastada patolojik varyant ise c.947A>T (p.D316V) heterozigot idi.

Üçüncü ekson mutasyonu olan hastaların 5’in de c.1405C>T(p.R469W) homozigot patolojik varyantı bulundu. Bunlardan 4’ü homozigot (% 75), 1’i heterozigottu (% 25). Bir hastada üçüncü eksonda hem c.1169G>A (p.R390H) hemde c.1405C>T (p.R469W) patolojik varyantı heterozigotite birlikteliği görüldü. Bir hastada ikinci eksonda c. 846C>G (p.S282R) homozigot, üçüncü eksonda c.1405C>T (p.469W) homozigot mutasyonu birlikteliği vardı. Hastalardan birisinde c.947A>G (p.D316V) heterozigotluğu görülürken diğer hastada ise patolojik varyant olarak c.1200-1209dup10bp (p.T404Sfs*30) heterozigotluğu görüldü.

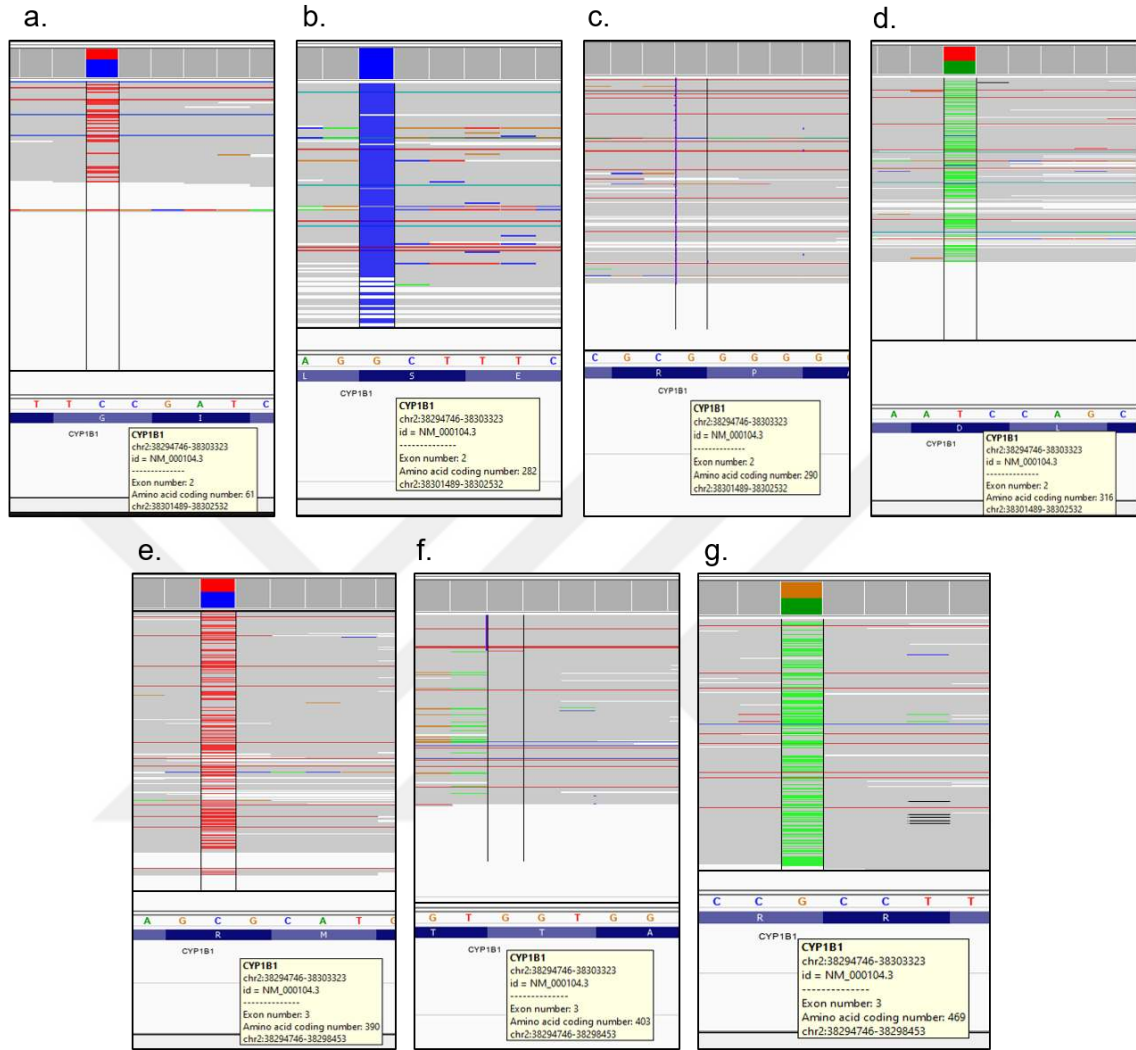
MYOC gen mutasyonu kombinasyonuna sahip 2 hasta için mutasyon bölgesi tek eksondur (ikinci ekson). Bu mutasyonların 2’si de ikinci eksonda görüldü. İkinci ekson

c.182G>A (p.G61E) heterozigot patolojik varyantı olan *CYP1B1* mutasyonlu hastalardan birinde, ikinci ekson c.366C>A (p.G112G) heterozigot varyantı olan *MYOC* gen mutasyonu kombinasyonu görüldü. Üçüncü ekson c.1405C>T (p.R469W) homozigot patolojik varyantı olan *CYP1B1* mutasyonlu hastalardan birinde, ikinci ekson c.634T>G (p.F212V) heterozigot patolojik varyantı olan *MYOC* gen mutasyonu kombinasyonu görüldü (Tablo 18).

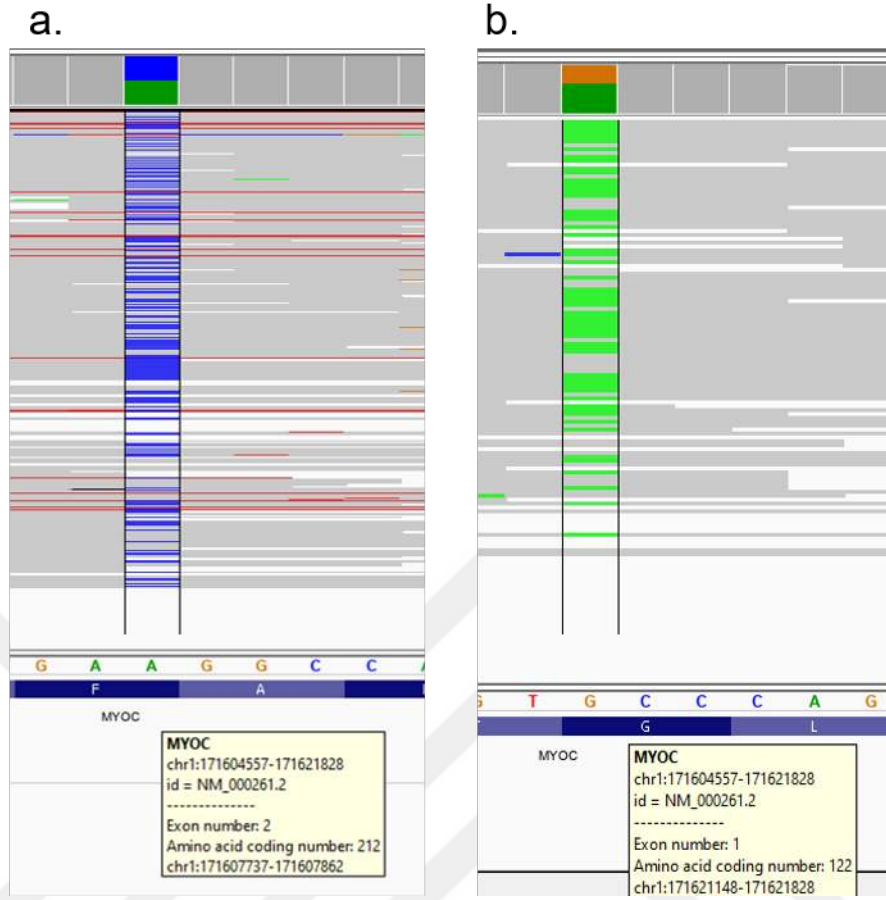
Tablo 18. *CYP1B1* ve *MYOC* mutasyonlarının dağılımı

Gen (n)	Lokasyon (n)	NÜKLEOTİD DEĞİŞİKLİĞİ VE dbSNP (tek nükleotid polimorfizm)	Patojenik varyant	Homozigot (n)	Heterozigot (n)
<i>CYP1B1</i> (12)	Ekson 2 (3)	c.182G>A	p.G61E	2	1
	Ekson 2 (2)	c.868dupC	p.R290P	2	0
	Ekson 2 (1)	c.947A>T	p.D316V	0	1
	Ekson 2 (1)	c.846C>G	p.S282R	4	1
	Ekson 3 (5)	c.1405C>T	p.R469W	0	1
	Ekson 3 (1)	c.1169G>A	p.R390H	0	1
	Ekson 3 (1)	c.1200- 1209dup10bp	p.T404Sfs*30	0	1
	Ekson 3 (1)	c.846C>G	p.S282R		
<i>MYOC</i> (2)	Ekson 2 (1)	c.366C>A	p.G112G	0	1
	Ekson 2 (1)	c.634T>G	p.F212V	0	1

Şekil 4 ve 5'te yeni nesil dizileme yöntemi ile hastalarda görülen mutasyon çeşitleri verilmektedir.



Şekil 4. *CYP1B1* geninde tespit edilen varyantların genom görüntüleyici [IGV (Integrative Genomics Viewer)] görselleri: a. c.182G>A (p.G61E), b. c. 846C>G (p.S282R), c. c.868dupC (p.R290P), d. c.947A>G (p.D316V), e. c.1169G>A (p.R390H), f. c.1200-1209dup10bp (p.T404Sfs*30), g. c.1405C>T(p.R469W).



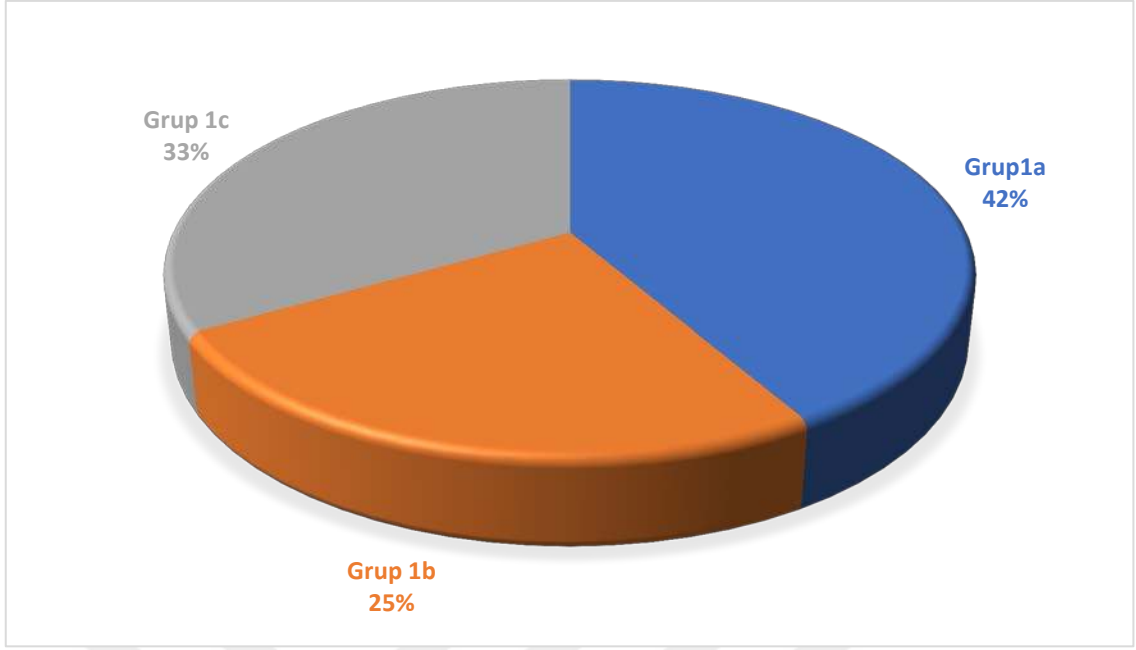
Şekil 5. *MYOC* geninde tespit edilen varyantların genom görüntüleyici [IGV (Integrative Genomics Viewer)] görselleri: a. c.634T>G (p.F212V), b. c.366C>A (p.G112G).

Genetik mutasyonu olan hastalarda bir sonraki aşamada anne ve baba kan örneklerinin genetik analizi yapıldı. İki kardeş hastanın annesi bu işleme onay vermediği için ebeveyn analizi yapılamadı. Geriye kalan mutasyonu olan 10 hastanın (2'si kardeş) ebeveynlerinden alınan örnekler ile analiz gerçekleştirildi. Tablo 19' da mutasyonu olan hastaların ebeveynlerindeki kalıtım paterni görülmektedir. Mutasyonu olan hastalardan birisi hariç ebeveynlerin tümünde anne ve/veya babada heterozigot olarak mutasyon tespit edildi. Tek hastada anne ve babadan yapılan analizler normaldi.

Tablo 19. Ebeveynlerin mutasyon analizi

ÇOCUK	ANNE	BABA
<i>CYP11B1</i> c.182G>A (p.G61E) heterozigot	Normal	<i>CYP11B1</i> c.182G>A (p.G61E) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.1405C>T (p.R469W) heterozigot <i>CYP11B1</i> c.1169G>A (p.R390H) heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.1169G>A (p.R390H) heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.1405C>T (p.R469W) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.947A>T (p.D316V) heterozigot	Normal	Normal
<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) homozigot	<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) homozigot	<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) homozigot <i>MYOC</i> c.634T>G (p.F212V) heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) heterozigot <i>MYOC</i> normal	<i>CYP11B1</i> c.1405 C>T (p.R469W) heterozigot <i>MYOC</i> c.634T>G (p.F212V) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.182G>A (p.G61E) homozigot	<i>CYP11B1</i> c.182G>A (p.G61E) heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.182G>A (p.G61E) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.947A>T (p.D316V) heterozigot	Normal	<i>CYP11B1</i> c.947A>T (p.D316V) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.1200_1209dup10bp (p.T404Sfs*30), <i>CYP11B1</i> c.182G>A (p.G61E) heterozigot	Normal	<i>CYP11B1</i> c.1200_1209dup10bp (p.T404Sfs*30) heterozigot
<i>CYP11B1</i> c.846C>G (p.S282R)/ c.1405C>T (p.R469W) birleşik homozigot	<i>CYP11B1</i> c.846C>G (p.S282R)/ c.1405C>T (p.R469W) birleşik heterozigot	<i>CYP11B1</i> c.846C>G (p.S282R)/ c.1405C>T (p.R469W) birleşik heterozigot

Grup 1 deki hastalardan *CYP11B1* c.1405 C>T (p.R469W) mutasyonu olan 5 hasta (2'si kardeş) (% 41,7) grup 1a, *CYP11B1* c.182G>A (p.G61E) mutasyonu olan 3 hasta (% 25) grup 1b ve diğer mutasyonlara (*CYP11B1* c.947A>T (p.D316V), *CYP11B1* c.1200_1209dup10bp (p.T404Sfs*30), *CYP11B1* c.868dupC (p.R290P)) sahip olan 4 hasta (2'si kardeş) (% 23,3) grup 1c olarak alt gruplara ayrıldı, bu alt gruplar klinik özellikler ve prognoz açısından analiz edildi. Şekil 6'da Grup 1'in alt gruplarında mutasyonların dağılımı görülmektedir.



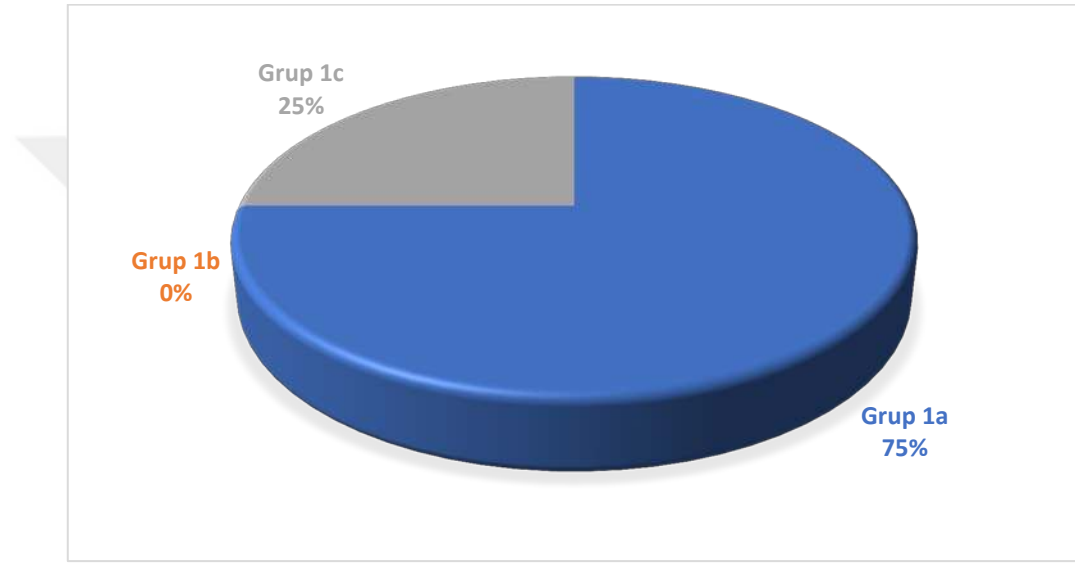
Şekil 6. Grup 1 mutasyon dağılımı

Grup 1a ve grup 1b için akraba evliliği, aile öyküsü, buftalmus varlığı, kornea ödemi, kardeşte PKG varlığı benzer bulundu. Ortalama GİB mmHg değerleri grup 1a ve 1b de sırası ile $27 \pm 8,1$ mmHg (17-42 mmHg), $33,6 \pm 11,2$ mmHg (19-48 mmHg) ($p=0,15$), optik çukurlaşma oranları grup1a ve 1b de sırası ile $0,45 \pm 0,49$ (0-1), $0,54 \pm 0,49$ (0-1) olup her iki grup için benzerdi ($p=0,79$). Kornea kalınlıkları, kornea çapları ve görme keskinliği LogMar eşdeğeri her iki subgroup için benzerdi ($p=0,94$). Tablo 20’de mutasyonu olan gözlerdeki fenotipik özellikler gösterilmektedir.

Tablo 20. Mutasyon tespit edilen hastaların fenotipik özellikleri

Hasta	Lokasyon	Nükleotid değişikliği dbSNP (tek nükleotid polimorfizmi)/ patojenik varyant	Mutasyon tipi	Muayene yaşı (hafta)	Etkilenen göz	GİB mmHg (ortalama)	Kornea çapı Sağ/sol	Optik çukurluk oranı Sağ/sol	Klinik görünüm
1.	Ekson 2,3	c.1405 C>T (p.R469W)	Heterozigot	14	Bilateral	42/30		Aydınlanmıyor	Bilateral buftalmus Kornea ödemli
2.	Ekson 3	c.1405 C>T (p.R469W)	Homozigot	560	Bilateral	28/34	15/15	0,8/1	
3.	Ekson 3	c.1405 C>T (p.R469W)	Homozigot	164	Bilateral	32/34	12/12	0,8/0,7	
4.	Ekson 3	c.1405 C>T (p.R469W) c.634T>G (p.F212V) heterozigot	Homozigot	164	Bilateral	17/17	14/13	0/0	Bilateral buftalmus
5.	Ekson 2,3	c.1405 C>T (p.R469W)	Homozigot	672	Sol	29		0,9	Buftalmus
6.	Ekson 2-	c.182G>A (p.G61E)	Heterozigot	8	Sağ	28	11	0	
7.	Ekson 2	c.947A>T (p.D316V)	Heterozigot	28	Sağ	20	12	0,8	Buftalmus
8.	Ekson 2	c.182G>A (p.G61E)	Homozigot	3	Sağ	34	11	0	
9.	Ekson 3	c.947A>T (p.D316V)	Heterozigot	2	Bilateral	48/48	12/11	Aydınlanmıyor	Tedavi sonrası kornea ödemi geriledi
10.	Ekson 2,3	c.1200_1209 dup10bp (p.T404Sfs*30) c.182G>A (p.G61E)	Heterozigot	5	Bilateral	24/25	11/12	Aydınlanmıyor	Sol Buftalmus
11.	Ekson 2	c.868dupC (p.arg290pro)	Homozigot	16	Bilateral	47/39	16/16	1/0,9	Bilateral buftalmus
12.	Ekson 2	c.868dupC (p.arg290pro)	Homozigot	16	Bilateral	19/34	15/16	Aydınlanmıyor	Bilateral buftalmus

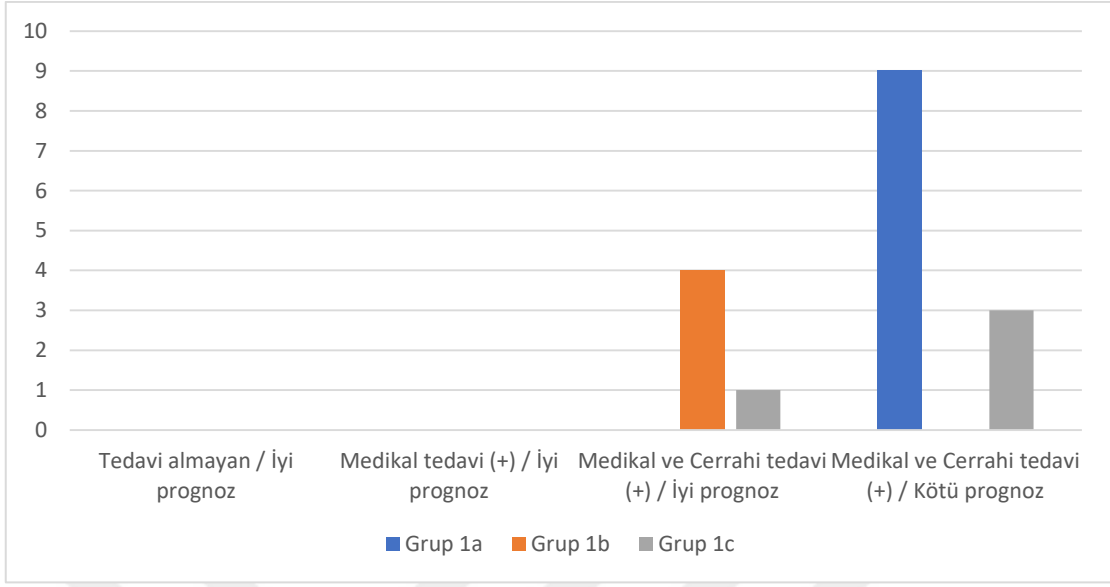
Grup 1a' da hastaların hepsi (5 hasta, 9 göz) antiglokomatöz tedavi alırken, grup1b'de 2 hastanın 3 gözü, grup 1c'de ise 3 hastanın 4 gözü antiglokomatöz tedavi almış olup, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,094$). Prognoz anaziline baktığımızda ise; grup 1a'daki 5 hastanın 9 gözünde de prognoz kötü seyrederken görülürken grup1b de hastaların hepsi iyi prognoz gösterdi, grup 1c'de ise 2 hastanın 3 gözü kötü prognozlu idi ($p= 0,014$). Şekil 7'de *CYP1B1* gen mutasyonlarında lokalizasyonun kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmektedir.



Şekil 7. *CYP1B1* gen mutasyon lokalizasyonu - kötü prognoz ilişkisi

Alt grupların hiçbirinde tedavi almadan veya sadece medikal tedavi ile takip edilen hasta mevcut değildi. Medikal ve cerrahi tedavi sonrası prognozu iyi olan 3 hastanın 4 gözü Grup1b'ye, 1 hastanın 1 gözü ise grup 1c'ye aitti. Medikal ve cerrahi tedavi sonrası prognozu kötü seyreden hastalardan 5'i (9 göz) grup1a, 2'si (3 göz) grup1c'ye ait hastalardan oluşuyordu. Tablo 21'de alt gruplar için tedavi prognoz ilişkisi incelendi.

Tablo 21. Grup 1a- 1b- 1c için Tedavi-Prognoz ilişkisi



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda primer konjenital glokomlu 26 hastanın 12'sinde *CYP11B1* ve *MYOC* mutasyonu mevcut olup en yaygın patojenik varyant c.1405 C>T (p.R469W) (üçüncü ekson) olup ikinci sırada c.182G>A (p.G61E) (ikinci ekson) olarak tespit edildi. Çalışmamızda; yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde PKG'a neden olan genlerden *CYP11B1*'in otozomal resesif, *MYOC*'un otozomal dominant olduğu saptanmıştır.^{51,75,76} Çalışmamızdaki PKG'lı hastalardan ikisinin genetik analizinde *CYP11B1* ve *MYOC* genlerinde mutasyon birlikteliğinin olduğu gösterildi. Yapılan bazı çalışmalarda^{77,78} PKG'un erkek cinsiyette daha fazla olduğunu göstermiş olsa da bizim çalışmamızda her iki cinsiyette benzer oranlar görülmüştür (14'ü (% 53,8) kız, 12 'si (% 46,2) erkek). PKG çoğunluğu sporadik olmakla beraber % 10-40'ı aileseldir. Kalıtsal geçiş otozomal resesiftir.⁴⁹ Akraba evliliği olan toplumlarda görülme olasılığı yüksektir.^{79,80} Bizim çalışmamızda mutasyonu olan ve olmayan PKG'lı hastaların ailelerinde akraba evliliği oranları benzer bulundu (grup 1 de 5 hasta (% 41,7), grup 2 de 8 hasta (% 57,1)). *CYP11B1* geni 2p21 kromozomunda lokalizedir ve üç eksona sahiptir.³ *CYP11B1* geni, 543 aminoasit içeren sitokromp4501b1 proteinini üretir. Sitokrom p450 enziminin bir alt üyesidir. Bu enzim endoplazmik retikulumda lokalize olup polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve 17b-estradiol gibi prokarsinojenleri metabolize eder.⁸¹ Bu enzim ayrıca göz gelişimini destekleyen bir steroidi metabolize eder. *CYP11B1* geni ayrıca böbrek, akciğer, kolon ve ekstrahepatik dokularda bulunur. Trabeküler ağın gelişimi için *CYP11B1* geninin gerekli olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^{3,82} Bu gendeki mutasyonun trabeküler ağ ve diğer oküler dokuların gelişimine etkisi bugüne kadar tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bu mutasyonların enzimin katalitik aktivitesini, stabilitesini ve miktarını azalttığına inanılmaktadır. PKG'nın en yaygın nedeni *CYP11B1* gen mutasyonudur ve dünya çapında 150'ye yakın patolojik varyant tanımlanmıştır.⁸³ Orta Doğu ülkeleri, Suudi Arabistan ve Slovakya gibi ülkelerde, PKG vakalarının % 70-100'ünün *CYP11B1* gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu oran Brezilya ve Fransa'da % 50, Japonya'da % 20, Çin'de % 17 , Meksika'da % 10 olduğu bildirilmektedir.^{84,85} Türkiye'de Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada bu oran % 41,⁸⁶ Urfa bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada ise % 80 olarak bulunmuştur.⁸⁷ Bizim çalışmamızda ise Çukurova bölgesindeki oran %

46,2 olup Ankara bölgesinde yapılan çalışma ile daha uyumlu bulunmuştur. *CYP1B1* gen mutasyonunda en sık mutasyon bölgesi ikinci ve üçüncü ekzonlarda bulunmuştur.⁸⁴ Çalışmamızda ikinci eksonda %46,7, üçüncü eksonda ise % 53,3 oranında mutasyon bulunmuştur. Bu oran ikinci eksonda % 45 mutasyon bildiren çalışma ile uyumludur.⁸⁸

Yapılan kapsamlı bir metaanaliz çalışmasında *CYP1B1* geninde 542 hastada 147 farklı mutasyon gözlenmiştir. Bu mutasyonlar arasında en sık c.3987G>A (p.G61E) mutasyonu bulunmuş (% 18,85) bu mutasyona sahip hastaların % 88'inin Orta Doğu ülkelerinden olduğu belirtilmiştir. İkinci en yaygın mutasyon c.7940G>A/T (p.R368H/L) olup esas olarak Kafkasyalılarda bulunmuş (% 68,54). Üçüncü yaygın mutasyon c.8006G>A (p.R390H) esas olarak Orta Doğulularda (% 47,30) bulunmuş. Dördüncü yaygın mutasyon c.7996G>A (p.E387K) esas olarak Slovak çingenelerinde ve Kafkasyalılarda (% 66,15,% 33,85) bulunmuş. Beşinci olarak c.8242C>T (p.469W) esas olarak Orta Doğulularda bulunmuş.⁸⁸ Bu mutasyon Asyalılarda görülmemiştir.⁸⁸ Türkiyede yapılan çalışmalar c.182G>A (p.G61E) mutasyon oranının %23 olduğunu bildirmektedir.⁸⁶ Bizim çalışmamızda bu oran diğer çalışmalardan farklı olarak % 11,53 olarak bulundu. Aynı zamanda diğer çalışmalardan farklı olarak en sık c.1405 C>T (p.R469W) mutasyonu %19,23 olarak görüldü.

MYOC, 1q25'te kromozom 1'in üzerinde yer alır. Myosilin trabeküler ağdaki glukokortikoid proteinini kodlar. Trabeküler ağ, sklera, silyer cisim ve retina dahil olmak üzere birçok göz dokusunda bulunur. Bir çalışmada, *MYOC* gen mutasyonu olan bireylerde PKG'un %5.5 oranında meydana geldiği bildirilmiştir.⁸⁹ Bizim çalışmamızda ise 2 hastada (% 7.7) *MYOC* mutasyonu *CYP1B1* mutasyonuna kombine olarak görüldü. Tek başına *MYOC* mutasyonu olan hasta görülmedi.

Diğer çalışmalarda glokom fenotipinin şiddeti ile *CYP1B1* gen mutasyonu arasında korelasyon gösterilememiştir.^{49,90} Benzer şekilde bizim çalışmamızda da başlangıç yaşı, bilateral göz tutulumu, aksiyel uzunluk, kornea kalınlığı, optik çukurlaşma oranı, görme keskinliği açısından mutasyon olan ve olmayan gruplar arasında farklılık görülmedi, fakat diğer çalışmalardan farklı olarak mutasyon görülen hastalarda buftalmusun daha sık, yatay kornea çapının daha büyük olduğu görüldü.

Kornea ödeminin şiddeti ile görsel kayıp arasında pozitif ilişki vardır. PKG'lı hastalarda kornea ödemeine bir çok faktör katkıda bulunur. Aynı zamanda *CYP1B1* genetik mutasyonunun kendisi merkezi kornea ödemi ile ilişkilidir.^{91,92} Çalışmamızda

kornea ödemi % 52,4 oranında görülmüş olup mutasyon varlığı ile ilişkilendirilemedi.

Diğer çalışmalarda *CYP1B1* mutasyonu olan olgularda ortalama GİB değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁹³ Çalışmamızda mutasyonu olan hastaların çoğunluğunun GİB değeri >21mmHg olsa da mutasyonun olmadığı olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Sonuçlarımız yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Mutasyona sahip olan hastalardan biri hariç diğerlerinde ebeveynlerinin analizinde anne ve babadan heterozigot kalıtım olduğu ve ebeveynlerde herhangi fenotipik bir özellik olmadığı gözlemlendi. *MYOC* c.634T>G (p.F212V) ile birleşik heterozigot mutasyonu olan bir hastanın babasında aynı mutasyonun olduğu belirlendi. Baba da herhangi fenotipik özellik mevcut değildi. *CYP1B1* için diğer çalışmalarda ebeveyn analizi yapılmış olsa da otozomal dominant kalıtım gösteren *MYOC* mutasyonları için daha önce yapılmış ebeveyn analizine rastlanmadı.

Çalışmamızda da tedavi prognoz ilişkisi de incelenmiştir. Mutasyonun olmadığı, medikal ve cerrahi tedavi sonrasında olguların çoğunluğunda prognozun iyi seyrettiği görüldü, mutasyon tespit edilen olgularda ise medikal ve cerrahi tedaviye rağmen daha kötü prognoz olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Farklı bir çalışmada 12 olguda *CYP1B1* geninde 4340DelG mutasyonu görülmüş ve mutasyonun olmadığı olgulara göre daha erken başlangıç, agresif seyir ve cerrahi tedaviye yanıtın daha az olduğu gösterilmiş, bu tek tip şiddetli fenotip, hızlı ve uygun maliyetli bir tarama testi geliştirme sorusunu gündeme getirmiştir.⁷⁶

Çalışmamızda mutasyonu olan hastaların mutasyonun lokalizasyonlarına göre yapılan alt grup analizlerinde 5 hastanın 9 gözünde c.1405 C>T (p.R469W) mutasyonu olanlarda prognozun tedaviye rağmen çok daha kötü seyrettiği görüldü. Aksine c.182G>A (p.G61E) mutasyonuna sahip olup tedavi alan tüm olgularda iyi prognoz görüldü. Yapılmış olan bu genetik analizlerin hastalığın prognozu, erken teşhisi hakkında çok önemli veriler sunduğunu görmekteyiz.

R469W sitokrom p450 enziminin ‘hem bağlayıcı’ bölgesindedir. Buradaki mutasyon hemproteinin normal fonksiyonunu bozmaktadır. Hemprotein kompleksinin stabilitesi G61E ile azalırken R469W ile artmaktadır.⁹⁴ 17 alfa estradiolün hidroksilasyonundaki azalmanın c.182G>A (p.G61E) mutasyonlarında c.1405 C>T (p.R469W) mutasyonlarına göre daha fazla olduğu görülmüştür.⁹⁴ Fakat R469W

mutasyonunun da steroid metabolizmasını büyük ölçüde bozduğu görülmüştür. Bu veriler, PKG ile ilişkili *CYP1B1* mutasyonlarının sitokrom P450 molekülünün yapısını ve işlevini farklı şekillerde etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle, bu tür mutasyonları olan olgular *CYP1B1*'in fenotipik heterojenliğini açıklayabilen karmaşık biyokimyasal fenotipler sergileyebilir.⁷³

Ayrıca *CYP1B1* mutasyonları otozomal resesif kalıtılmaktadır ve hastada klinik belirti göstermesi için homozigot allel olması beklenmektedir. Çalışmamızda c.1405 C>T (p.R469W) mutasyonuna sahip olan 5 hastanın 4'ün homozigot, 1 hastada ise heterozigot mutasyon mevcuttu. Heterozigot mutasyonu olan olgunun aynı eksonda c.1169G>A (p.R390H) heterozigot mutasyonu da mevcuttu, her iki lokasyondaki çekinik mutasyonların birbirini stimüle ederek fenotipik özellikler oluşturduğu düşünüldü.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Klinik veriler retrospektif olup, sayı sınırlı olgu dahil edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda bildirilen *FOXC1* ve *PITX2* çalışmamızda değerlendirilmeyen diğer mutasyonlardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Çukurova Bölgesinde PKG'a neden olan en sık mutasyonun *CYP1B1* gen mutasyonu olduğu, mutasyonu olan olgularda buftalmusun daha sık ve yatay kornea çapının daha büyük olduğu gözlemlendi. Diğer oftalmik fenotipik özellikler açısından mutasyon olan ve olmayan olgularda farklılık olmadığı görüldü. En sık patojen varyantın c.1405 C>T (p.R469W) (% 42) olduğu, ikinci sırada c.182G>A (p.G61E) (% 25) mutasyonu olduğu tespit edildi. Aynı zamanda c.1405 C>T (p.R469W) mutasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu, c.182G>A (p.G61E) mutasyonunun ise tedavi ile iyi prognoz gösterdiği tespit edildi. Bölgemizde *CYP1B1* gen mutasyonu ile *MYOC* mutasyonunun birleşik heterozigot olduğu görüldü. Hastalığa neden olan gen mutasyonlarının ortaya çıkarılması, bu hastalara ve ailelerine verilecek genetik danışmanlık hizmetleri için yol gösterici olabilecek, risk taşıyan çiftlerin bilgilendirilmesi hastalığın ortaya çıkma riskini azaltabilecektir. Diğer yandan PKG'li olgulardaki sorumlu mutasyonların çeşitli klinik formlar ile ilişkilendirilmesi, bu olguların klinik takibi ve prognoz tahmini açısından yol gösterici olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Sarfarazi M, Akarsu NA, Hossain A, Turacli EM, Aktan GS, Barsoum-Homsy M, et al.** Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. **1995**;30(2):171-7.
2. **Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS, et al.** A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Human molecular genetics*. **1996**;5(8):1199-203.
3. **Bagiyeva S, Marfany G, Gonzalez-Angulo O, Gonzalez-Duarte R.** Mutational screening of CYP1B1 in Turkish PCG families and functional analyses of newly detected mutations. *Mol Vis*. **2007**;13(13):1458-68.
4. **Beck AD, Freedman SF, Lynn MJ, Bothun E, Neely DE, Lambert SR, et al.** Glaucoma-related adverse events in the Infant Aphakia Treatment Study: 1-year results. *Archives of ophthalmology*. **2012**;130(3):300-5.
5. **Hoskins HD, Shaffer RN, Hetherington J.** Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Archives of Ophthalmology*. **1984**;102(9):1331-6.
6. **Chen TC, Walton DS, Bhatia LS.** Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Archives of ophthalmology*. **2004**;122(12):1819-25.
7. **Robert N. Weinberg ALG, Maria Papadopoulos, John Grigg and Sharon Freedman.** *Childhood Glaucoma*. 9th Ed. Amsterdam, **2013**: 3-10
8. **Sihota R, Tuli D, Dada T, Gupta V, Sachdeva MM.** Distribution and determinants of intraocular pressure in a normal pediatric population. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. **2006**;43(1):14.
9. **Levy J, Lifshitz T, Rosen S, Tessler Z, Biedner B-Z.** Is the tono-pen accurate for measuring intraocular pressure in young children with congenital glaucoma? *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. **2005**;9(4):321-5.
10. **Bradfield YS, Kaminski BM, Repka MX, Melia M, Group PEDI.** Comparison of Tono-Pen and Goldmann applanation tonometers for measurement of intraocular pressure in healthy children. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. **2012**;16(3):242-8.
11. **Kageyama M, Hirooka K, Baba T, Shiraga F.** Comparison of ICare rebound tonometer with noncontact tonometer in healthy children. *Journal of glaucoma*. **2011**;20(1):63-6.

12. **Lundvall A, Svedberg H, Chen E.** Application of the ICare rebound tonometer in healthy infants. *Journal of glaucoma*. **2011**;20(1):7-9.
13. **Honig MA, Barraquer J, Perry HD, Riquelme JL, Green W.** Forceps and vacuum injuries to the cornea: histopathologic features of twelve cases and review of the literature. *Cornea*. **1996**;15(5):463-72.
14. **Cibis GW, Tripathi RC.** The differential diagnosis of Descemet's tears (Haab's striae) and posterior polymorphous dystrophy bands: a clinicopathologic study. *Ophthalmology*. **1982**;89(6):614-20.
15. **Khan AO.** Genetics of primary glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*. **2011**;22(5):347-55.
16. **Ramamurthy B, Sachdeva V, Mandal AK, Vemuganti GK, Garg P, Sangwan VS.** Coexistent congenital hereditary endothelial dystrophy and congenital glaucoma. *Cornea*. **2007**;26(6):647-9.
17. **Khan AO.** Conditions that can be mistaken as early childhood glaucoma. *Ophthalmic genetics*. **2011**;32(3):129-37.
18. **Anderson DR.** The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. **1981**;79:458.
19. **Anderson DR.** Pathology of the glaucomas. *The British journal of ophthalmology*. **1972**;56(3):146.
20. **Ho CL, Walton DS.** Primary megalocornea: clinical features for differentiation from infantile glaucoma. *Slack Incorporated Thorofare, NJ*; **2004**.
21. **Gupta V, Jha R, Srinivasan G, Dada T, Sihota R.** Ultrasound biomicroscopic characteristics of the anterior segment in primary congenital glaucoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. **2007**;11(6):546-50.
22. **Webb TR, Matarin M, Gardner JC, Kelberman D, Hassan H, Ang W, et al.** X-linked megalocornea caused by mutations in *CHRD1* identifies an essential role for ventroptin in anterior segment development. *The American Journal of Human Genetics*. **2012**;90(2):247-59.
23. **Meire FM, Delleman JW.** Biometry in X linked megalocornea: pathognomonic findings. *British journal of ophthalmology*. **1994**;78(10):781-5.
24. **Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO, Group OHTS.** Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology*. **2001**;108(10):1779-88.

25. **Group PEDI.** Central corneal thickness in children. *Archives of Ophthalmology*. **2011**;129(9):1132-8.
26. **Wyganski-Jaffe T, Barequet IS.** Central corneal thickness in congenital glaucoma. *Cornea*. **2006**;25(8):923-5.
27. **Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL.** Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *American journal of ophthalmology*. **2004**;137(2):348-50.
28. **Muir KW, Duncan L, Enyedi LB, Wallace DK, Freedman SF.** Central corneal thickness: congenital cataracts and aphakia. *American journal of ophthalmology*. **2007**;144(4):502-6. e2.
29. **Lupinacci AP, da Silva Jordão M, Massa G, Arieta CE, Costa VP.** Central corneal thickness in children with congenital cataract and children with surgical aphakia: a case-control study. *British journal of ophthalmology*. **2009**;93(3):337-41.
30. **Richardson KT.** Optic cup symmetry in normal newborn infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. **1968**;7(2):137-40.
31. **Richardson KT, Shaffer RN.** Optic-nerve cupping in congenital glaucoma. *American journal of ophthalmology*. **1966**;62(3):507-9.
32. **Shaffer R.** New concepts in infantile glaucoma. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. **1967**;87:581-90.
33. **Jacobson L, Hellström A, Flodmark O.** Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Archives of Ophthalmology*. **1997**;115(10):1263-9.
34. **Sampaolesi R, Caruso R.** Ocular echometry in the diagnosis of congenital glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. **1982**;100(4):574-7.
35. **Sampaolesi R.** Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. **1988**;23(1):42-4.
36. **Law SK, Bui D, Caprioli J.** Serial axial length measurements in congenital glaucoma. *American journal of ophthalmology*. **2001**;132(6):926-8.
37. **De Carvalho C, Betinjane A.** Ultrasonographic echometry in the control of congenital glaucoma. *Glaucoma Update II: Springer*; **1983**. p. 169-74.
38. **Kiskis A, Markowitz S, Morin J.** Corneal diameter and axial length in congenital glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. **1985**;20(3):93-7.

39. **Robin AL, Quigley HA, Pollack IP, Maumenee AE, Maumenee IH.** An analysis of visual acuity, visual fields, and disk cupping in childhood glaucoma. *American journal of ophthalmology*. **1979**;88(5):847-58.
40. **Johnson CA.** Recent developments in automated perimetry in glaucoma diagnosis and management. *Current opinion in ophthalmology*. **2002**;13(2):77-84.
41. **Robert N. Weinberg ALG, Maria Papadopoulos, John Grigg and Sharon Freedman.** *Childhood Glaucoma*. 9th Ed. Amsterdam, **2013**:15-38
42. **Robert N. Weinberg ALG, Maria Papadopoulos, John Grigg and Sharon Freedman.** *Childhood Glaucoma*. 9th Ed. Amsterdam, **2013**:40-48
43. **Sutter TR, Tang YM, Hayes CL, Wo Y-Y, Jabs EW, Li X, et al.** Complete cDNA sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. *Journal of Biological Chemistry*. **1994**;269(18):13092-9.
44. **Tang YM, Wo Y-YP, Stewart J, Hawkins AL, Griffin CA, Sutter TR, et al.** Isolation and characterization of the human cytochrome P450 CYP1B1 gene. *Journal of Biological Chemistry*. **1996**;271(45):28324-30.
45. **Schwartzman M, Abraham N, Masferrer J, Dunn M, McGiff J.** Cytochrome P450-dependent arachidonate metabolism in corneal epithelium: formation of biologically active compounds. *Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research*. **1987**;17:78-83.
46. **Kumar M, Tanwar M, Faiq MA, Pani J, Shamsi MB, Dada T, et al.** Mitochondrial DNA nucleotide changes in primary congenital glaucoma patients. *Molecular vision*. **2013**;19:220.
47. **Sarfarazi M, Stoilov I, Schenkman JB.** Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmology clinics of North America*. **2003**;16(4):543-54, vi.
48. **Suri F, Yazdani S, Narooie-Nejhad M, Zargar SJ, Paylakhi SH, Zeinali S, et al.** Variable expressivity and high penetrance of CYP1B1 mutations associated with primary congenital glaucoma. *Ophthalmology*. **2009**;116(11):2101-9.
49. **Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, Tomey KF, Dueker DK, Jabak M, et al.** Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Human molecular genetics*. **2000**;9(3):367-74.
50. **Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, Wood IS, Fredrick DR, Alvarado JA.** Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics. *American journal of ophthalmology*. **2006**;142(6):993-1004. e2.

51. **Sarfarazi M, Stoilov I.** Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye*. **2000**;14(3):422-8.
52. **Kubota R, Noda S, Wang Y, Minoshima S, Asakawa S, Kudoh J, et al.** A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics*. **1997**;41(3):360-9.
53. **Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al.** Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. **1997**;275(5300):668-70.
54. **Shepard AR, Jacobson N, Millar JC, Pang I-H, Steely HT, Searby CC, et al.** Glaucoma-causing myocilin mutants require the Peroxisomal targeting signal-1 receptor (PTS1R) to elevate intraocular pressure. *Human molecular genetics*. **2007**;16(6):609-17.
55. **Walton DS, Katsavounidou G.** Newborn primary congenital glaucoma: 2005 update. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. **2005**;42(6):333-41.
56. **Gupta V, Gupta S, Dhawan M, Sharma A, Kapoor KS, Sihota R.** Extent of asymmetry and unilaterality among juvenile onset primary open angle glaucoma patients. *Clinical & experimental ophthalmology*. **2011**;39(7):633-8.
57. **Melki R, Colomb E, Lefort N, Brezin A, Garchon H.** CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *Journal of medical genetics*. **2004**;41(9):647-51.
58. **Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, Levin AV, Priston M, Trope G, et al.** Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *The American Journal of Human Genetics*. **2002**;70(2):448-60.
59. **Mandal AK, Chakrabarti D.** Update on congenital glaucoma. *Indian journal of ophthalmology*. **2011**;59(Suppl1):S148.
60. **Biglan AW.** Glaucoma in children: are we making progress? *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. **2006**;10(1):7-21.
61. **Tamcelik N.** Konjenital Glokomun Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Ophtalmol*. **2004**;13(1):114-7.
62. **Morgan KS, Black B, Ellis FD, Helveston EM.** Treatment of congenital glaucoma. *American journal of ophthalmology*. **1981**;92(6):799-803.
63. **Russell-Eggitt I, Rice N, Jay B, Wyse R.** Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye*. **1992**;6(2):197-200.

64. **Tamcelik N, Özkırış A.** Konjenital glokomlu olgularda viskogoniotomi ile klasik goniotominin uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. **2008**;38(5):375-80.
65. **Akimoto M, Tanihara H, Negi A, Nagata M.** Surgical results of trabeculotomy ab externo for developmental glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. **1994**;112(12):1540-4.
66. **Ikeda H, Ishigooka H, Muto T, Tanihara H, Nagata M.** Long-Term outcome of trabeculotomy for the treatment of Developmental Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. **2004**;122(8):1122-8.
67. **Tamcelik N, Özkırış A.** Long-term results of viscotrabeculotomy in congenital glaucoma: comparison to classical trabeculotomy. *British journal of ophthalmology*. **2008**;92(1):36-9.
68. **Beck AD, Lynch MG.** 360 trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. **1995**;113(9):1200-2.
69. **Girkin CA, Marchase N, Cogen MS.** Circumferential trabeculotomy with an illuminated microcatheter in congenital glaucomas. *Journal of glaucoma*. **2012**;21(3):160-3.
70. **Ou Y, Yu F, Law SK, Coleman AL, Caprioli J.** Outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in children with primary congenital glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. **2009**;127(11):1436-41.
71. **Karr DJ, Weinberger E, Mills RP.** An unusual case of cellulitis associated with a Molteno implant in a 1-year-old child. *Slack Incorporated Thorofare, NJ*; **1990**.
72. **European Glaucoma Society.** Congenital Glaucoma. 3thEd. Terminology and Guidelines for Glaucoma. **2013**:175.
73. **Benson M, Nelson M.** Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *British journal of ophthalmology*. **1990**;74(2):103-5.
74. **Robert N. Weinberg ALG, Maria Papadopoulos, John Grigg and Sharon Freedman.** Childhood Glaucoma. 9thEd. Amsterdam, **2013**:54-58
75. **Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, Anderson KL, Dueker DK, Jabak M, et al.** Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *The American Journal of Human Genetics*. **1998**;62(2):325-33.
76. **Plášilová M, Stoilov I, Sarfarazi M, Kádasi L, Feráková E, Ferák V.** Identification of a single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak Gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *Journal of medical genetics*. **1999**;36(4):290-4.

77. **Chang TC, Cavuoto KM.** Surgical management in primary congenital glaucoma: four debates. *Journal of ophthalmology.* **2013**;2013.
78. **de Silva DJ, Khaw PT, Brookes JL.** Long-term outcome of primary congenital glaucoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* **2011**;15(2):148-52.
79. **Alanazi FF, Song JC, Mousa A, Morales J, Al Shahwan S, Alodhayb S, et al.** Primary and secondary congenital glaucoma: baseline features from a registry at King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *American journal of ophthalmology.* **2013**;155(5):882-9. e1.
80. **Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT, Investigators BES.** The British infantile and childhood glaucoma (BIG) eye study. *Investigative ophthalmology & visual science.* **2007**;48(9):4100-6.
81. **Do T, Shei W, Chau PTM, Le Trang D, Yong VH, Ng XY, et al.** CYP1B1 and MYOC mutations in vietnamese primary congenital glaucoma patients. *Journal of glaucoma.* **2016**;25(5):e491-e8.
82. **Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, Melo MB, Betinjane AJ, Carani JC, et al.** Molecular genetics of primary congenital glaucoma in Brazil. *Investigative ophthalmology & visual science.* **2002**;43(6):1820-7.
83. **Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, Stone EM, Alward WL, Fingert JH.** Primary congenital and developmental glaucomas. *Human molecular genetics.* **2017**;26(R1):R28-R36.
84. **Zhao Y, Sorenson CM, Sheibani N.** Cytochrome P450 1B1 and primary congenital glaucoma. *Journal of ophthalmic & vision research.* **2015**;10(1):60.
85. **Yang M, Guo X, Liu X, Shen H, Jia X, Xiao X, et al.** Investigation of CYP1B1 mutations in Chinese patients with primary congenital glaucoma. *Molecular vision.* **2009**;15:432.
86. **Ogus A, Bagiyeva S, Saricaoglu S.** Pattern of CYP1B1 sequence variants in Turkish primary congenital glaucoma patients. *Am J Ophthalmol (supplement).* **2005**;139:48.
87. **Ava S, Demirtaş AA, Karahan M, Erdem S, Oral D, Keklikçi U.** Genetic analysis of patients with primary congenital glaucoma. *International Ophthalmology.* **2021**:1-10.
88. **Li N, Zhou Y, Du L, Wei M, Chen X.** Overview of Cytochrome P450 1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *Experimental eye research.* **2011**;93(5):572-9.

89. **Ng PC, Henikoff S.** SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic acids research*. **2003**;31(13):3812-4.
90. **Weisschuh N, Wolf C, Wissinger B, Gramer E.** A clinical and molecular genetic study of German patients with primary congenital glaucoma. *American journal of ophthalmology*. **2009**;147(4):744-53.
91. **Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Caliebe A, Kautza M, Mardin C, Rautenstrauss B.** Novel CYP1B1 and known PAX6 mutations in anterior segment dysgenesis (ASD). *Journal of glaucoma*. **2006**;15(6):499-504.
92. **Kelberman D, Islam L, Jacques TS, Russell-Eggitt I, Bitner-Glindzicz M, Khaw PT, et al.** CYP1B1-Related Anterior Segment Developmental Anomalies: Novel Mutations for Infantile Glaucoma and Von Hippel's Ulcer Revisited. *Ophthalmology*. **2011**;118(9):1865-73.
93. **Campos-Mollo E, López-Garrido M-P, Blanco-Marchite C, Garcia-Feijoo J, Peralta J, Belmonte-Martínez J, et al.** CYP1B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Molecular vision*. **2009**;15:417.
94. **Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, Schenkman JB.** Effect of two mutations of human CYP1B1, G61E and R469W, on stability and endogenous steroid substrate metabolism. *Pharmacogenetics and Genomics*. **2001**;11(9):793-801.