



Primer Konjenital Glokom Genetiği ve Cerrahi Seçeneklerinde Güncel Bilgiler

Update in Genetics and Surgical Management of Primary Congenital Glaucoma

© Mehmet C. Mocan, © Amy A. Mehta, © Ahmad A. Aref

Chicago Illinois Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji ve Görme Bilimleri Anabilim Dalı, Chicago, ABD

Öz

Primer konjenital glokom (PKG), güncel tüm tıbbi ve cerrahi tedavi seçeneklerin varlığına rağmen, çocukluk döneminde görme kaybına yol açan önemli göz hastalıkları arasında bulunmaktadır. Uzun ömür beklentisi olan çocuk hasta popülasyonunun bir hastalığı olan PKG'nin ilerleyici ve körlükle sonlanabilecek seyirinin olması, bu durumun patofizyolojisinin anlaşılmasını ve uzun süreli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu derlemenin ilk kısmında PKG'nin genetik özellikleri, bugüne kadar tanımlanmış olan genetik lokusları (GLC3A, GLC3B, GLC3C ve GLC3D) ve trabeküler ağ ile Schlemm kanalı gelişimi için önemli olan protein yapıları tartışılmaktadır. Hastalık patogenezinde rol aldığı düşünülen CYP1B1, LTBP2 ve TEK/Tie 2 proteinlerinin etki mekanizmaları ve trabeküler disgenez ile olan ilişkileri ayrıntılarıyla değerlendirilmektedir. Tarif edilen lokuslar ve hastalıkları ilişkilendirilmiş protein bozuklukların, PKG gelişimindeki muhtemel rolleri ile tarif edilmeye çalışılarak, okuyuculara hastalığın moleküler biyolojisi ile güncel bilgiler aktarılması hedeflenmektedir. Derlemenin ikinci kısmında ise PKG'nin tedavisinde yeri olan geleneksel cerrahi tedaviler ile bu girişimlerin güncel uygulanma şekilleri ve bu müdahaleler ile ilgili yapılan gelişmeler ve değişiklikler aktarılmaya çalışılmaktadır. İrdelenen cerrahi yöntemler arasında gonyotomi, trabekülotomi ab externo, trabekülektomi, seton cerrahisi ve siiliyer cisim ablasyonu bulunmaktadır. PKG, 21. yüzyılda, patofizyolojisi açısından hala anlaşılmamış birçok özelliği olan ve tedavi yöntemleri açısından gelişime açık ön segment disgenezlerinden birini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer konjenital glokom, genetik, aç cerrahisi, seton cerrahisi

Abstract

Primary congenital glaucoma (PCG) continues to be an important cause of visual impairment in children despite advances in medical and surgical treatment options. The progressive and blinding nature of the disease, together with the long lifespan of the affected population, necessitates a thorough understanding of the pathophysiology of PCG and the development of long-lasting treatment options.

The first part of this review discusses the genetic features and makeup of this disorder, including all currently identified genetic loci (GLC3A, GLC3B, GLC3C and GLC3D) and relevant protein targets important for trabecular and Schlemm canal dysgenesis. These target molecules primarily include CYP1B1, LTBP2, and TEK/Tie2 proteins. Their potential roles in PCG pathogenesis are discussed with the purpose of bringing the readers up to date on the molecular genetics aspect of this disorder. Special emphasis is placed on functional implications of reported genetic mutations in the setting of PCG. The second part of the review focuses on various modifications and refinements to the traditional surgical approaches performed to treat PCG, including advances in goniotomy and trabeculotomy ab externo techniques, glaucoma drainage implant surgery and cyclodiode photocoagulation techniques that ultimately provide safer surgical approaches and more effective intraocular pressure control in the 21st century.

Keywords: Primary congenital glaucoma, genetics, angle surgery, glaucoma drainage implants

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof Dr. Mehmet C. Mocan, Chicago Illinois Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji ve Görme Bilimleri Anabilim Dalı, Chicago, ABD Tel.: +90 532 685 63 12 E-posta: mocancem@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3419-9105

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.06.2019

Cite this article as: Mocan MC, Mehta AA, Aref AA. Update in Genetics and Surgical Management of Primary Congenital Glaucoma. Türk J Ophthalmol. 2019;49:347-355

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Primer konjenital glokom (PKG) (OMIM 231300), ön kamara açısının gelişimsel bir anomalisine sekonder olarak körlüğe neden olabilen ve yüksek göz içi basıncı (GİB) ile buna bağlı yıkıcı sonuçları olan bir oküler hastalıktır.^{1,2} Pediyatrik görme bozukluğunun önemli bir global nedenidir ve tedavi edilse dahi yasal körlüğe yol açmaktadır.^{3,4,5} PKG'nin altında yatan mekanizma, değişen düzeylerde ilişkili iridodisgenezinin eşlik ettiği veya etmediği trabeküler disgenezidir. Periferik iris dokusunun kesintiye uğramış posterior migrasyonu ve Schlemm kanalı (SK) disgenezisi olan veya olmayan tam gelişmemiş trabeküler açığı ile birlikte olabilir.¹ Mevcut veriler, trabeküler disgenezinin normal trabeküler ağ gelişimini bozan mutasyonlar nedeniyle ortaya çıktığını göstermektedir.^{6,7,8} Ancak, bu genlerin ne şekilde trabeküler disgeneziyi tetiklediği dair mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır.

PKG'de mevcut tedavi stratejileri, anormal trabeküler açıyı hedef alan cerrahi yöntemlere odaklıdır.⁹ Bu seçenekler arasında PKG hastalarında primer girişim olarak yapılan gonyotomi, trabekülotomi ab eksterno ve bu girişimlerin çeşitli varyasyonları yer almaktadır.^{9,10,11,12} Birçok hastada birden çok ameliyat yapılması gerekir ve bazı olgularda, eğer bu açıya yönelik girişimler GİB'yi glokomatöz optik nöropati gelişmesini engelleyecek güvenli düzeylere düşürmezse drenaj girişimleri yapılması gerekmektedir.^{9,13,14} Ayrıca PKG'li hastalara sıklıkla postoperatif dönemde ek topikal hipotansif ilaçlar başlanması gerekmektedir.^{2,4}

Bu derlemenin amacı, PKG'nin genetik temeli hakkındaki bilgilerimizi güncellemek ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan güncel cerrahi seçenekleri özetlemektir.

Primer Konjenital Glokomun Genetiği

PKG, sporadik veya ailesel kalıtım paterni olan genetik bir hastalıktır.¹⁵ Olguların yaklaşık %10-40'ı ailesel geçişlidir ve değişen düzeylerde penetrasyon ile otozomal resesif olarak aktarılır.^{15,16} PKG nadir görülen bir hastalıktır ve prevalansı çalışılan popülasyona bağlı olarak (örn. Suudi Arabistan, Ortadoğu ülkeleri) 1:2.500 ila 1:10.000 arasında değişmektedir. Akraba evliliğinin sık rastlandığı popülasyonlarda çok daha sık görülür.^{8,15}

Günümüze kadar, 2p21 kromozomal bölgesinde GLC3A, 1p36'da GLC3B, 14q24'te GLC 3C ve 14q24'te GLC3D olmak

üzere dört farklı genetik lokus PKG ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 1).^{6,7,17,18} GLC3A, 17 Türk ailenin dahil edildiği bir çalışmada PKG ile ilişkili olduğu saptanan ilk lokustur.⁶ GLC3A lokusunun, kromozom 2p21 bölgesine lokalize olduğu bulundu ve daha sonra bu bölgenin *CYP1B1* genini barındırdığı gösterildi.^{6,19} Daha sonra, 1996 yılında, 8 aileden (7'si Türk ve 1'i Kanadalı) 17'si PKG'li 37 kişinin dahil edildiği bir çalışmada 1p36 kromozomunda başka bir lokus tanımlandı.⁷ Bu kohorttaki hastaların hiçbirinde GLC3A lokusu ile genetik bağ yoktu. Ek olarak, 14q24 kromozomunda (GLC3C ve GLC3D) iki başka lokusun PKG ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{17,18} GLC3D lokusunun *LTBP2* (latent dönüştürücü büyüme faktörü-beta bağlayıcı protein 2) geni ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.²⁰ 1p36,2 kromozomunda yer alan GLC3B lokusu bir gen ile ilişkilendirilmemiş olsa da, 1p36,22 lokusunda bulunan *CDT6/ANGPTL7* geni muhtemel adaydır. Bu genin protein ürünü anjiyopoietin benzeri moleküldür (angiopoietin benzeri faktör 7) ve insan trabeküler ağında önemli miktarda ifade edilmektedir.²¹

Yakın zamanda, anjiyopoietin reseptörü TEK'teki (Tie2) mutasyonların, PKG'li 189 ailenin 10'u ile ilişkili olduğu bulunmuştur. *CYP1B1*'den farklı olarak, PKG'ye neden olan TEK mutasyonlarının değişken ifade düzeyleri ile otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir.²²

Miyosilin gen mutasyonlarının juvenil ve erişkin başlangıçlı açık açılı glokom ile ilişkili olduğu bulunmasına rağmen, PKG hastalarında heterozigot *CYP1B1* mutasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla miyosilin geni mutasyonları ile PKG arasından potansiyel bir digenik tutulum olabilir.^{23,24} Bununla birlikte, diğer çalışmalarda PKG'de miyosilin mutasyonlarına rastlanmamıştır ve miyosilin mutasyonlarının PKG gelişiminden doğrudan sorumlu olmadığı anlaşılmaktadır.^{25,26}

Sonuç olarak, dünya genelinde farklı coğrafi bölgelerde beş farklı lokus PKG ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bu mutasyonlar için ilgili genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen, bu lokuslarla ilişkili üç protein, yani *CYP1B1*, *LTBP2* ve Tie2, ön segment gelişimini düzenliyor gibi görünmektedir ve PKG gelişmesi için aday genler olabilirler (Tablo 1).

Sitokrom P450 1B1

Sitokrom P450 1B1 proteini, endoplazmik retikulumda lokalize olan CYP450 süper ailesinin hem bağlayıcı monoksijenazlarından biridir.^{27,28} Dioksin ile uyarılabilen bir

Tablo 1. Primer konjenital glokomun patogenezinde rol alan veya ilişkili genetik lokuslar

Lokus (tanımlandığı yıl)	Kromozomal bölge	Gen ürünü	Fonksiyon
GLC3A (1995)	2p21	CYP1B1	Endojen steroid metabolizması
GLC3B (1996)	1p36	CDT6/ANGPTL7*	Ekstrasellüler matriks organizasyonu ve oluşumu
GLC3C (2002)	14q24	Bilinmiyor	Bilinmiyor
GLC3D (2008)	14q24	LTBP2	Ekstrasellüler matriks organizasyonu
Yerleşimi bilinmiyor (2016)	9p21	TEK/Tie2	Schlemm kanalının oluşumu ve homeostazi

*PKG patogenezinde rol aldığı ileri sürülmüştür

oksidoredüktazdır ve steroid içeren moleküllerin yanı sıra retinollerde görev alır ve hücre sinyallesinde rol oynar.²⁷ 2p22,2 lokusunda bulunan *CYP1B1* geni tarafından kodlanır ve PKG ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁸ *CYP1B1*'in 100'den fazla mutasyonunun PKG ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bu genin mutasyonlarının tek başına Suudi Arabistan gibi belirli coğrafi bölgelerdeki PKG vakalarının çoğundan sorumlu olduğu görülmüştür.²⁹ Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri (%14,9), Brezilya (%23,5) ve Çin (%17,2) gibi dünyanın diğer bölgelerindeki PKG vakalarının sadece az bir bölümünden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{24,25,30} *CYP1B1*, ön segmentte pigmente olmayan siliyer epitel, kornea epiteli ve retinada ifade edilir ve temel endojen steroid substratların metabolizması yoluyla dışa akış yollarının uygun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.³¹ İnsan trabeküler ağında da *CYP1B1* ekspresyonu gösterilmiştir.^{19,21} *CYP1B1* çift knockout farelerde (*Cyp1b1*^{-/-}) düzensiz kollajen yapısına ek olarak trabeküler ağda oksidatif stres belirteçlerinde artış izlenmektedir. Bu durum *CYP1B1*'in fetal dönemde trabeküler ağ gelişiminde görev aldığına işaret etmektedir.³²

Latent Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF) Beta Bağlayıcı Protein 2 (LTBP2)

Kromozomal 14q24 lokusunda yer alan *LTBP2* geninin homozigot mutasyonlarının PKG tanısı alan ailelerin üyelerinde mevcut olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir.^{20,33,34} *CYP1B1* mutasyonlarına benzer şekilde, *LTBP2* mutasyonları bu hastalarda otozomal resesif şekilde ifade edilir ve akraba evliliği olan ailelerde daha sık görülür.⁸

LTBP2 gen ürünü, fizyolojik koşullarda fibrillin-1 ile etkileşime girer ve elastik liflerin yapılması da dahil olmak üzere hücre dışı matriks organizasyonunun çeşitli bölümlerinde görev alır ve mikrofibrillerin yapısal bir bileşenidir.^{35,36} Bu nedenle, *LTBP2* genindeki null mutasyonların, PKG ile sonuçlanan trabeküler ağın elastik ve yapısal mekaniğinde değişmeye neden olabileceği tahmin edilmektedir.²⁰ *LTBP2* ayrıca siliyer zonül oluşumu ve ön kamara farklılaşmasında rol oynar ve lensin yapısındaki anormallerin yanı sıra lens dislokasyonu olgularında da mutasyonları bulunmuştur.^{37,38} Roma/Roman popülasyonunda p.R299X mutasyonunun homozigot mutasyonlarının, daha

şiddetli PKG fenotipine neden olduğu ve prognozun daha kötü izlediği bildirilmiştir.³⁴ Bu nedenle, mutasyonları PKG ile ilişkili bulunan LTBP2'nin ön segment farklılaşmasında ve fonksiyonunda rol oynayan bir protein olduğu düşünülmektedir.

Anjiyopietin Reseptörü Tirozin Endotelial Hücre Kinazı (TEK)

Tunica interna endotelial hücre kinazı olarak da bilinen anjiyopietin reseptörü TEK, insanda ve diğer memelilerde homeostazis ve normal vasküler gelişimde görev alır ve etkilerini iki ligandı olan anjiyopietin-1 ve anjiyopietin-2 aracılığı ile gösterir.^{39,40} Yakın zamanda, 9p21,2'de lokalize olduğu bulunan anjiyopietin reseptörü *TEK* geni (*Tie2*) mutasyonlarının, *CYP1B1*, *LTBP2*, miyosilin veya *FOXC1* geninde mutasyona sahip olmayan PKG hastalarında bulunması, bu reseptör tirozin kinazın mutasyonunun PKG'de patogeneze rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir.²² *Tie2*, insan SK endotelinde ifade edilir ve *Tie2*-angiopietin yolağı, SK oluşumu ve homeostaziste önemli bir rol oynar.⁴¹ Ek olarak, *Tie2* geninin deneysel hayvan modellerinde indüklenen mutasyonlarının SK malformasyonuna bağlı oküler hipertansiyon ve retina ganglion hücreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴² Ligand metabolizması yoluyla dolaylı olarak trabeküler ağ gelişimini etkilediği düşünülen *CYP1B1* geninin aksine, *Tie2* geni SK'de daha doğrudan bir etkiye sahiptir ve bu tirozin kinazın aktivitesinde sadece %50 azalma bile SK bozukluklarına ve aköz dışa akımında bozulmaya neden olur.²²

PKG'nin Güncel Cerrahi Tedavileri

Konjenital glokomun yönetimi hem tanı hem de tedavi açısından zordur. PKG'nin kesin tedavisi cerrahidir ve tıbbi tedavi bir köprü görevi görür.¹³ Pediatrik popülasyonda bu girişimlerin etkinliğini ve güvenliğini arttırmak için son 30 yılda geleneksel açı ve açıya dayalı olmayan cerrahi yöntemlerde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır (Tablo 2). Pediatrik popülasyonda yaşam beklentisi daha uzun olduğundan, tedavi seçiminin uzun dönem etkili olması çok önemlidir. Güncel yaklaşım ile ilgili literatürde gonyotomi veya trabekülotomi, trabekülektomi, glokom drenaj implantları (GDİ'ler) ve/veya lazer siklofotokoagülasyon (SFK) yer almaktadır.^{9,10,11,12,13}

Tablo 2. Primer konjenital glokom cerrahilerinin modifikasyonları	
Standart girişim	Modifikasyonlar
Gonyotomi	(1) İki bölgeden gonyotomi ⁵¹ (2) Viskogonyotomi ⁵² (3) Özel bıçak destekli gonyotomi ⁵³ (4) Endoskopik gonyotomi ⁵⁰
Trabekülotomi	(1) 360 derecelik sütür trabekülotomi ¹¹ (2) Işıklı mikrokater destekli dairesel trabekülotomi (IMCT) ⁶⁵ (3) Viskotrabekülotomi ⁶⁰
Trabekülektomi	(1) Kombine trabekülotomi-trabekülektomi ⁶⁸ (2) Mitomisin-C ile birlikte trabekülektomi ^{14,73}
Glokom drenaj implantı	(1) Küçük implant plakası tasarımlarını düşünebilir (2) Hastanın ömrü boyunca tüpün yeniden konumlandırılması veya uzatılması gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır ⁸⁵
Siklofotokoagülasyon	Endoskopik siklofotokoagülasyon ⁸⁷

Açı Cerrahisi

Açı cerrahisi, altta yatan dışa akış anormalliklerini doğrudan düzeltmeyi amaçladığından ve aköz humörün ön kamaradan SK'ye fizyolojik akışını yeniden sağladığından, genellikle PKG'deki primer girişimdir.^{3,5,9} Halen kullanılan açı cerrahisi gonyotomi ve trabekülotomi ab eksterno'dur. Bu yöntemlerin başarı oranları benzer bulunmuştur.^{1,3,5,9,10,11,12,13} Ek olarak, bu açı cerrahileri, yaşları 1-24 ay arasında değişen PKG hastalarında daha iyi sonuçlara sahiptir ve yenidoğan başlangıçlı veya geç başlangıçlı PKG hastalarında prognoza daha kötüdür.^{10,43,44}

Gonyotomi

PKG tedavisinde kullanılan modern açı cerrahisi 1938'de bu işlem için gonyotomi terimini ortaya atan Otto Barkan⁴⁵ tarafından geliştirilmiş ve popüler hale getirilmiştir. Bu işlem, aköz humörün SK'ye ve kollektör kanallara ulaşmasını sağlamak amacıyla doğrudan gonyoskopi altında trabeküler ağda bir kesi yapılmasıdır ve oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁴⁴ Her ne kadar işlem başlangıçta trabeküler ağ örtün embriyolojik anormal dokuyu uzaklaştırmak için geliştirilse de, PKG'de GİB'si nasıl düşürdüğü ile ilgili kesin mekanizma netlik kazanmamıştır ve PKG olmayan çocukluk çağı glokomlarında da GİB'yi etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir.^{10,45,46} Gonyotomide, açı yapılarının uygun şekilde görülebilmesi için korneanın berrak olması gerekir ve klinik uygulamada en sık yapılan şekli ile tek bir insizyondan bir kadranda gerçekleştirildiğinde açının yaklaşık 120 derecesini hedef alır.⁴⁷ Avantajları arasında cerrahi süresinin kısa olması, konjonktivanın korunması, başka bir kadrandan tekrarlanabilir olması ve tecrübeli bir uzman tarafından yapıldığında nispeten düşük komplikasyon oranı sayılabilir. Bir veya daha fazla gonyotomiyle %60-90 arasında başarı elde edildiği bildirilmiştir.^{4,48,49,50} Yaşamın ilk ayında başvuran yenidoğanlar ve ilk etapta başlangıçta birden fazla gonyotomi yapılmasını gerektiren bebeklerde relaps riski yüksektir ve daha ileri cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyma riski bulunmaktadır.⁵⁰

Gonyotominin önemli bir kısıtlılığı, kornea opasifikasyonu olan bebeklerde yapılamamasıdır. Potansiyel olarak korneanın berrak olmadığı durumlarda kullanılabilecek olan endoskopik gonyotomi yöntemi tanımlanmıştır ve ilk sonuçlar cesaret vericidir.⁵¹ Her ne kadar bu modifikasyon karmaşık bir takım gereçler gerektirse de, iki ayrı insizyon kullanılarak bu yaklaşım ile geniş açılı bir gonyotomi elde edilebilir. Böylece GİB'de daha etkili azalma sağlanabilir.

Daha geniş açılı tedaviye olanak sağlayan eşzamanlı çift insizyonlu yöntem bildirilmiştir.⁵¹ Ancak, bu modifiye işlemin 1 yıllık sonuçlarının, tek insizyonlu gonyotomiye göre anlamlı düzeyde daha iyi olduğu gösterilememiştir.⁵²

Halen, gonyotomi temelde yetmiş yıl önce Barkan⁴⁵ tarafından geliştirilen aynı teknikte küçük modifikasyonlar ve iyileştirmelerle uygulanmaya devam etmektedir. Bu modifikasyonlar arasında daha gelişmiş gonyolensler, ön kamara koruyucuları ve viskoleasti maddelerin kullanılmasını bulunmaktadır ve PKG'li gözlerde ameliyatların daha güvenli olmasını sağlamaktadır.^{10,53}

Eksikliklerine rağmen, gonyotomi, PKG tedavisi için kabul edilebilir risk ile GİB'nin düşürülmesini sağladığı ve konjonktivaya zarar verilmediği için mükemmel bir cerrahi seçenektir. Bu teknikte yapılacak daha ileri gelişmeler, olasılıkla trabekülün daha geniş açısını tek bir insizyonla tedavi etmeye ve daha hassas dokunsal geri bildirime olanak sağlayacak insizyon araçlarının geliştirilmesine odaklanacaktır. Kısa süre önce piyasaya sürülen Kahook çift bıçak bu tür bir alet olup, bir ab interno yaklaşımda trabeküler ağın kontrollü eksizyonuna olanak sağlar ve özellikle trabeküler insizyon derinliğinin daha kontrollü olmasını sağlamak ve daha keskin olan MVR bıçakları ile rastlanan altta yatan siliyer cisim hasarı oranını azaltmak için özel olarak tasarlanmıştır.^{54,55}

Trabekülotomi Ab Eksterno

Trabekülotomi ab eksterno, bir skleral kesi aracılığı ile SK'nin kanüle edildiği ve trabeküler ağın kontrollü bir şekilde yırtılarak ön odaya doğru açıldığı, PKG tedavisinde kullanılan bir girişimdir.^{9,56,57} Bu prosedür, 1960'larda, Smith⁵⁶ tarafından naylon sütür kullanılarak ve ve Burian⁵⁷ tarafından metal bir prob kullanarak SL'nin kanüle edilmesi olarak tanımlanmıştır. Tek bir skleral kesiden, açının yaklaşık üçte birine erişilebilmekte ve ön kamara ile fistülize edilebilmektedir. Bu sayede humör aközün gelişmemiş ön kamara açısından dışa akışı sağlanır. Trabekülotomi çok etkili bir yöntemdir. Bir veya daha fazla girişim ile %70-100 arasında başarı sağlandığı bildirilmiştir, ancak bu tür açı ameliyatlarında da zamanla GİB kontrolünde kayıp ortaya çıkmaktadır.^{58,59,60} Viskoelastik cihazların kullanımı postoperatif hifema insidansını azaltmakta ve trabekülotomide genel başarı oranlarını yükseltmektedir.⁶¹

Geleneksel trabekülotomi yaklaşımıyla tedavi edilen anormal açının derecesini arttırmak için 360 derece dairesel trabekülotomi prosedürü Beck ve Lynch¹¹ tarafından tanımlanmıştır. Bu modifikasyonda, sert metal bir prob yerine SK'ye ulaşmak için için 6-0 polipropilen sütür kullanılır ve sütür limbusun etrafından geçirilerek parsiyel kalınlıkta bir sklera flebinin altından tüm açı tek bir kesiden açılır. Bu yaklaşımın avantajı, tek bir seansta, anormal açının tamamı bypass edilebilir ve ikinci bir açı cerrahisine gerek kalmaz. 360 derecelik trabekülotominin, hem standart trabekülotomiden (1 yıllık izlemde %85,7'e karşın %58,4) ve geleneksel gonyotomiden (6 yıllık izlemde %92,0'a karşın %60) daha yüksek bir başarı oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{62,63} Başka bir çalışmada, 7-8 yıllık izlemde dairesel trabekülotomi, trabekülotomi veya gondiotomi şeklinde yapılan konvansiyonel açı cerrahilerine kıyasla çok daha yüksek başarı oranıyla (%81 ve %31) ilişkili bulunmuştur.⁶⁴ Suprakoroidal alana hatalı pasaj oluşması sonucu fovea veya siliyer cisimde hasar, hifema ve iris prolapsusu bu cerrahi yöntemin potansiyel komplikasyonlarıdır.^{11,65}

360 derece trabekülotomi sırasında probun izlediği yolu daha iyi görüntülemek için, ışık kaynağına bağlı bir mikrokater (iTRACK 250A; iScience Interventional, Menlo Park, CA, ABD) SK'yi kanüle etmek için kullanılmıştır.⁶⁶ Işıklı mikrokater destekli dairesel trabekülotominin gerekçesi, kanülasyon sırasında probu görünür kılmak ve probun

süprakoroidal alana hatalı yönlendirilmesine engel olmaktadır. Daha sonra yapılan bir çalışmada, ışıklı mikrokateret kullanılan 360 derece trabekülotomide, 12 aylık sonuçlar göz önüne alındığında standart gonyotomiye kıyasla başarı oranlarının daha yüksek (%83,3 karşın %53,8) olduğu gösterilmiştir.¹² Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, daha önce cerrahi girişim yapılmamış 20 PKG'li gözde bu işlemin %80 tam başarı (ilaçsız GİB≤18 mmHg) ve %100 nitelikli başarı (ilaç ile GİB≤18 mmHg) sağladığı gösterilmiştir.⁶⁷ Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada İMCT ile geleneksel trabekülotomiden daha iyi sonuçlar elde edildiği ve 12 aylık izlemde başarı elde edilen hastaların yüzdesinin eski teknikten daha yüksek (%90'a karşı %70) olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Bu çalışmada, işlem uygulanan olguların %20'sinde tam kanülasyon sağlanamamıştır.⁶⁸

Daha şiddetli ve erken başlangıçlı (örneğin yenidoğan) PKG hastalarında uzun süreli GİB kontrolü sağlamak için ilk girişim olarak trabekülotomi ile trabekülektominin birleştirilmesi bazı cerrahlar tarafından savunulmaktadır.^{69,70} Bu modifikasyonun 1 yıldaki başarı oranının %90'ının üzerinde olması ve 6 yıllık izlemde %60'a düşmesi cesaret vericidir.⁶⁹

Glokom Drenaj İmplantları ve Trabekülektomi

Literatürde, açıcı cerrahisi ve trabekülektomi, konjenital veya gelişimsel glokomlar için güvenli ve etkili girişimler olarak kabul edilmektedir.^{71,72} Ancak, trabekülektomi ve açıcı cerrahisinin hipotoni, kaçak, skarlaşma, blep ile ilişkili enfeksiyon gibi komplikasyonlarının sıklığı ve sık izlem gereksinimi nedeniyle bu ameliyatlara pediatrik popülasyonda daha zor yönetilebilir tedavi seçenekleridir. Ek olarak, pediatrik hastaları ayaktan hasta ortamında değerlendirmek zor olabilir ve bu komplikasyonların postoperatif değerlendirilme zorluğunu artırır.^{13,73} Jayaram ve ark.⁷⁴ ilk başta trabekülotomi yapılan ve başarı elde edilemeyen çoğunlukla PKG hastalarından oluşan bir pediatrik hasta grubunda mitomisin-C destekli trabekülektomi ile 1. yılda %78 ve 5. yılda %67 başarı elde edildiğini bildirmişlerdir. Her ne kadar glokom drenaj implantları (GDİ) ve SFK daha önce medikal ve cerrahi tedavi ile başarı sağlanamayan refrakter glokom vakaları için kullanılsa da, genel postoperatif güvenlik profili daha iyi olduğu için GDİ'ler başarısız açıcı cerrahilerini takiben daha sık kullanılmaktadır.¹⁴

Pediatrik popülasyonda GDİ'ler, geleneksel mitomisin-C (MMC) ile trabekülektomi ile karşılaştırıldığında, GDİ'lerin daha iyi GİB kontrolü sağladığı (1. yılda %87'ye karşın %36; 6. yılda %53'e karşın %19 başarı) bildirilmiştir.¹⁴ Pediatrik popülasyonda skleranın elastik ve ince yapısının yanı sıra yüksek iyileşme kapasitesi, olasılıkla fonksiyonel trabekülektominin daha hızlı skarlaşmasına neden olmaktadır ve bu da GDİ'ler ile karşılaştırıldığında trabekülektomi başarısızlıkların kaynağıdır. Ahmed implantasyonunun MMC ile trabekülektomi ile karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada (Ahmed grubunda %67 ve MMC trabekülektomi grubunda %40 başarı, trabekülektomi grubunda %40 ve Ahmed grubunda %40 komplikasyon) bu gösterilmiştir.⁷⁴ Bununla birlikte, GDİ'leri MMC ile trabekülektomi ile karşılaştıran önceki çalışmada cerrahi tekrarı

oranı GDİ grubunda (%45,7) trabekülektomiye (%12,5) kıyasla daha yüksektir.¹⁴

Pediatrik glokom popülasyonunda tarihsel olarak Molteno, Krupin, Shocket, Baerveldt ve Ahmed implantları kullanılmıştır.⁷⁵ Günümüzde Baerveldt ve Ahmed implantları, GDİ'lerin endike olduğu olgulardan en yaygın kullanılan implantlardır.^{75,76} Pediatrik popülasyondaki farklı drenaj cihazlarını bire bir karşılaştıracak çalışmalar olmadan, erişkinlerde Ahmed implantları ile Baerveldt implantlarını (AVB, ABC çalışmaları) karşılaştıran araştırmalar, hangi implantın daha başarılı sonuç verdiği, uzun ömürlü olduğu, ilaç kullanımını azalttığı ve daha düşük komplikasyon riskini taşıdığını belirlemek için kanıt olarak kullanılmıştır.^{77,78} Primer ve sekonder konjenital glokomda drenaj implantlarını (hem Baerveldt hem Ahmed) değerlendiren çalışmalar, 1. yılda (~%80-90,6) yüksek başarı oranları bildirmiş, ancak hem komplikasyonlar hem başarısızlık oranı nedeniyle başarı 2. yılda %58,3 ve 5. yılda yaklaşık %20'ye doğru büyük bir düşüş göstermiştir.^{13,79} GDİ'lerin (Ahmed ve Baerveldt) başarısını değerlendiren 70 gözün (konjenital glokom ve afakik glokom) dahil edildiği geniş çaplı bir çalışmada, Ahmed valfinin konjenital glokomda ve Baerveldt implantlarının afakik glokomda tercih edildiği; bu implantlar ile sırasıyla 1. yılda %92 ve %90, ve 10. yılda %42 ve %55 başarı sağlanabildiği bildirilmiştir.⁷⁶ Kapağın iç mekanizması göz önüne alındığında, Ahmed implantları 8 mmHg eşik kapak açılma basıncı nedeniyle hipotoni gelişmesine engel olabilir (hipotoni trabekülektomi ve Baerveldt implantlarında sık rastlanan bir komplikasyondur) ve konjenital glokom popülasyonunda daha öngörülebilir bir yanıt elde edilmesini sağlar.⁷⁶

Pediatrik glokomda cerrahi tedavinin sonuçları toplu olarak karşılaştırıldığında yüksek değişkenlik ile karşılaşılar. Örneğin, Ahmed implantlarının başarı oranını değerlendiren bir çalışmadan bu oran %31 bulunurken, bir başka çalışmada %86 olarak bildirilmiştir.^{80,81} Bu değişkenliğe katkıda bulunabilecek faktörler, glokomun etiyolojisi, primer konjenital veya sekonder glokom olması, hastaların yaşı, diğer komorbiditeler, önceki müdahalelerin sayısı ve/veya implant plakasının büyüklüğü olabilir. Bu özellikleri başarısızlık için potansiyel riskler olarak değerlendiren çalışmalarda da değişen sonuçlara varılmıştır. Bazılarında konjenital glokom hastalarında başarısızlık oranlarının sekonder pediatrik glokomdan daha yüksek olduğu bulunurken, diğerlerinde ise başarısızlık oranları arasında fark olmadığı bildirilmiştir.^{82,83} Bazı araştırmalar hastaların yaşını incelemiş ve GDİ ameliyatının başarısını yaşla ilişkilendirmeye çalışmıştır. Bu çalışmalarda hastanın yaşının başarı oranı ile açık bir korelasyonu olmadığını, ancak komplikasyonların yetişkinlerde olduğundan daha fazla görüldüğünü saptanmıştır.⁷⁵ Bu komplikasyonlar pediatrik glokomatöz gözün anatomik yapısının (daha ince sklera, daha büyük buptalmik orbita, ön segment agenezisi, afaki bir sonucu olabilir. Dikkate alınması gereken başka bir risk faktörü, geçirilmiş cerrahilerdir ve bu daha sonra yapılan cerrahilerin başarı olasılığını değiştirir. Ahmed implantlarını değerlendiren bazı çalışmalarda başarısızlık oranları ile geçirilmiş glokom cerrahisi arasında bir ilişki bulunmazken, diğerlerinde glokom

cerrahisi geçiren gözlerde sonuçların belirgin şekilde daha kötü olduğu bildirilmiştir.^{81,83,84,85} Büyüyen bir pediatrik gözde aköz şant tüpü retraksiyonunun bir sonucu olarak da cerrahi başarısızlık görülebilir. İntravenöz anjiyokateteri “köprü” olarak kullanarak ve ticari olarak satılan bir Uzatma Tüpü (New World Medical, Inc.) kullanarak bu komplikasyon tedavi edilmiştir. Chiang ve ark.⁸⁶ yakın zamanda mevcut tüpün lümenine yeni bir tüp yerleştirilmesini içeren yenilikçi bir “tüp içinde tüp” tekniğini tanımlamıştır. Üç hastadan oluşan olgu serisinde cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir.

İmplantın büyüklüğü de glokom cerrahisinin önemli bir özelliğidir, çünkü GİB'deki azalmanın miktarının doğrudan son plaka boyutuyla orantılı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.⁸⁷ Şu anda Ahmed valfinin iki tipi mevcuttur: Bunlar 96 mm² olan FP8 ve 184 mm² olan FP7'dir. Her ne kadar FP8 daha küçük bir implant olsa da, güncel yaklaşım nanoftalmik olmadıkça, pediatrik göze sığabileceğinden daha büyük olan FP7 kullanılmaktadır. Benzer şekilde, Baerveldt implantının da 250 mm² ve 350 mm² olmak üzere iki boyutu bulunmaktadır ve benzer şekilde hem erişkinlerde hem çocuklarda da daha geniş olan plaka tercih edilmektedir.

Refrakter glokom olgularında siklodestrüktif girişimler, transkleral siklofotokoagülasyon diyet (TSSFK) ve endosiklofotokoagülasyon (ESF) kullanılmaktadır.⁸⁸ Bu prosedürlerin amacı, humör aköz yapımını azaltarak içe akış mekanizması aracılığıyla GİB'sini düşürmektir. GİB'yi düşürmede etkili olmasına rağmen, bu girişimler hipotoni, tedaviye yanıt vermeyen enflamasyon, retina dekolmanı gibi prognozu kötü olan komplikasyonlar nedeniyle ciddi refrakter olgulara sebep olabilir ve fitizis bulbi gelişebilir.^{88,89,90}

Mevcut literatür, refrakter pediatrik glokom olgularında TSSFK'nin %50 başarı oranına sahip olduğunu ve TSSFK ile tekrar tedavi edilen hastalarda bu oranın daha da yükseldiğini (~%72) bildirmektedir.^{89,90,91} Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ilk kez yapılan trabekülektomi ile ilk kez yapılan TSSFK'nin güvenliği ve etkinliği karşılaştırılmıştır. TSSFK'nin güvenli ve etkili olmasına rağmen tekniğin tekrar edilebilirliğinin düşük olduğu ve girişim sonrası komplikasyonlara neden olabildiği sonucuna varılmıştır. Finhoff (kas) ışığı veya fiber optik transillüminatör kullanarak transillüminasyon, skleranın altında siliyer cismi doğru şekilde belirlemenin bir yolu olarak önerilmiştir.⁸⁸ TSSFK grubunda 17 gözün 6'sında (%35) daha ileri müdahale gerekli olurken trabekülektomi grubundaki 19 gözden 4'ü (%21) tekrar opere edilmiştir.⁷³

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları şunlardır: Siliyer cismin tanımlanması ve kesin olarak hedeflenmesi ve lazer enerjisinin, özellikle değişken ön segment anatomisine uyumlu şekilde, uygun doz sağlamak için ayarlanması. Pediatrik bir hastada, geri dönüşümsüz hipotoni ve fitizise yol açan enflamasyon ve aşırı tedavi gibi işlem sonrası komplikasyonların yönetimi de zordur.^{89,92}

Çoğu göz hekimi, özellikle retina dekolmanı (~%10) ve geri dönüşümsüz hipotoni gibi yan etkiler göz önüne alındığında

TSSFK'yi görme potansiyeli sınırlı olan hastalarda tercih edecektir.⁸⁸ Ayrıca, bu yöntemi cerrahiye refrakter glokomlu hastalar, görmeyen gözde yüksek basınç ve ağrı olan olgular veya cerrahi/insizyon yapmanın çok riskli ise hastalarda kullanmayı seçeceklerdir. TSSFK'de ortaya çıkabilecek nadir komplikasyonlar arasında, özellikle çok fazla lazer sesi duyulduğunda, skleral incelleme bulunmaktadır. Seans başına ablasyon alanını en fazla 180 dereceyle sınırlandırmak TSSFK'ye güvenlik kazandırır gibi görünmektedir, ancak hedeflenen GİB değerlerine ulaşmak için işlemin tekrarlanması gerekebilir.⁹³

Pediatrik popülasyonda daha yakın bir zamanda kullanılmaya başlanan bir diğer intraoküler girişim ESF'dir.⁹⁴ Siliyer cisim uzantıları 19-23 G boyutunda bir alet kullanarak endoskopik olarak görülebilir ve fotokoagülasyon doğrudan uzantılara uygulanabilir.⁹⁴

ESF'nin değerlendirildiği çalışmalarda sonuçların umut verici olduğu ve ciddi hipotoni, inatçı ağrı ya da tedaviye yanıt vermeyen enflamasyon gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonlar izlenmemiştir.⁹⁴ Üç yıllık takipte hastaların %50'sinde kümülatif başarı oranının %43 olduğu bulunmuştur.⁹⁴ ESF ile ilgili akılda bulundurulması gerekenler, hastanın fakik veya afakik olup olmadığı, potansiyel enfeksiyona, suprakoroid kanamalara veya göz içi basıncında ani yükselmelere neden olma riskidir.

Pediatrik popülasyonda glokom cerrahi girişimlerin zaman içinde başarısız olma eğilimi göz önüne alındığında, bu hastalarda sekonder ve tersiyer cerrahi girişimler yapılması gerekebilir. Pediatrik hastalarda, daha uzun süre fonksiyonel kalacak yöntemler önem arz etmektedir. TSSFK'yi tekrarlamak veya farklı bir tüp cerrahisi yapmak arasında hangisinin tercih edilmesi gerektiği sonuçlara bakıldığında kesinlik kazanmamıştır ancak bu çalışmalarda dahil edilen hasta sayılarının yeterli olmadığı hatırlanmalıdır.⁹⁵

Sonuç

PKG, 21. yüzyılda zorlu bir hastalık olmaya devam etmektedir. Şöyle ki uzun süreli GİB kontrolü sağlamak hala güçtür ve ileri tedavi paradigmalarına rağmen görme prognozu iyi değildir.^{3,5} Elli yıl boyunca, GİB sonuçlarını iyileştirmek, güvenliği artırmak ve PKG'de toplam cerrahi sayısını azaltmak için standart aç cerrahisine çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Postoperatif hipotoni sıklığını azaltmak ve uzun süreli GİB kontrolü sağlamak amacıyla trabekülektomiden uzaklaşarak GDI'ye doğru bir kayma olmuştur. Günümüzde, PKG'de GİB'yi düşürmek için aköz drenaj cihazları ve lazer siklofotokoagülasyon çoğunlukla sekonder girişim olarak başarıyla kullanılmaktadır ancak seçilmiş hastalarda primer girişim yöntemi olarak da uygulanmaktadır. Bu girişimler pediatrik hastalarda uzun süreli stabil GİB sağlanmasını ve böylece görme fonksiyonun daha uzun süre korunmasını sağlayabilir. Mevcut çalışmaların güvenlik ve etkinliğin değerlendirilmesindeki kısıtlılıkları, hasta sayısı ve takip süresinin yetersiz olmasıdır. Etkinlik, sonuç ve yaşam kalitesi açısından çeşitli cerrahilerin bire bir karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmaya devam edilmelidir.

Hastaları PKG ve sekonder konjenital glokom olarak sınıflandırmak ve daha sonra sekonder konjenital glokomu olan hastaları travma ile ilişkili, afakik glokom, ön segment disgenezi ile ilişkili glokom vb. alt gruplara ayırmak, çeşitli girişimler ile elde edilen sonuçları daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Ek olarak, pediyatrik hasta popülasyonu, ebeveynler, ekonomik, eğitim, seyahat mesafesi gibi diğer sosyal risk faktörlerine bağlıdır. Tanı, ameliyat ve ameliyat sonrası bakımı için geçen süre bu faktörlerden etkilenebilir. Bu literatür taramasının sonuçlarından klinik olarak yararlanılmak istendiğinde, bu sosyal risk faktörleri hastaya özel olarak analiz edildikten sonra tedavi planı oluşturulmalıdır. Gelecekte PKG'nin bir hastalık olarak daha iyi anlaşılması, tanı yeteneğinin artması ve cerrahi yöntemlerde gelişmeler ile PKG'de beklenen sonuçlar daha iyi olmaya devam edecektir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mehmet C Mocan, Ahmad A Aref, Amy A Mehta, Konsept: Mehmet C Mocan, Ahmad A Aref, Dizayn: Mehmet C Mocan, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet C Mocan, Ahmad A Aref, Amy A Mehta, Analiz veya Yorumlama: Mehmet C Mocan, Ahmad A Aref, Literatür Arama: Mehmet C Mocan, Ahmad A Aref, Amy A Mehta, Yazan: Mehmet C Mocan, Ahmad A Aref, Amy A Mehta

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:458-485.
- Chang T, Brookes J, Cuvuto K, Bitrian E, Grajewski A. Primary congenital glaucoma and juvenile openangle glaucoma. In: Weinreb R, Grajewski A, Papadopoulos M, Grigg J, Freedman S, eds. *Childhood Glaucoma. The 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association.* Amsterdam: Kugler; 2013:137-153.
- Alsheikheh A, Klink J, Klink T, Steffen H, Grehn F. Long-term results of surgery in childhood glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:195-203.
- Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. *J AAPOS.* 1999;3:308-315.
- Zagora SL, Funnell CL, Martin FJ, Smith JE, Hing S, Billson FA, Veillard AS, Jamieson RV, Grigg JR. Primary congenital glaucoma outcomes: lessons from 23 years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:788-796.
- Sarfazı M, Akarsu AN, Hossain A, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics.* 1995;30:171-177.
- Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS, Sarfazı M. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1199-1203.
- Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, Stone EM, Alward WLM, Fingert JH. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017;26:R28-R36.
- Chen TC, Chen PP, Francis BA, Junk AK, Smith SD, Singh K, Lin SC. Pediatric glaucoma surgery: a report by the American Academy Of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2014;121:2107-2115.
- Papadopoulos M, Edmunds B, Fenerty C, Khaw PT. Childhood glaucoma surgery in the 21st century. *Eye (Lond).* 2014;28:931-943.
- Beck AD, Lynch MG. 360 degrees trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Archives of Ophthalmology.* 1995;113:1200-1202.
- Girkin CA, Marchase N, Cogen MS. Circumferential trabeculotomy with an illuminated microcatheter in congenital glaucomas. *J Glaucoma.* 2012;21:160-163.
- Morales J, Al Shahwan S, Al Odhayb S, Al Jadaan I, Edward DP. Current surgical options for the management of pediatric glaucoma. *Journal of Ophthalmology.* 2013;1-16.
- Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with Mitomycin-C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:994-1000.
- Sarfazı M, Stoilov I, Schenkman JB. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003;16:543-554.
- Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004;41:271-288.
- Stoilov I, R. and Sarfazı, M. The third genetic locus (GLC3C) for primary congenital glaucoma (PCG) maps to chromosome 14q24.3. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:3015.
- Firasat S, Riazuddin SA, Hejtmancik JF, Riazuddin S. Primary congenital glaucoma localizes to chromosome 14q24.2-24.3 in two consanguineous Pakistani families. *Mol Vis.* 2008;14:1659-1665.
- Stoilov I, Akarsu AN, Sarfazı M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet.* 1997;6:641-647.
- Ali M, McKibbin M, Booth A, Parry DA, Jain P, Riazuddin SA, Hejtmancik JF, Khan SN, Firasat S, Shires M, Gilmour DE, Towns K, Murphy AL, Azmanov D, Tournev I, Cherninkova S, Jafri H, Raashid Y, Toomes C, Craig J, Mackey DA, Kalaydjieva L, Riazuddin S, Inglehearn CF. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. *Am J Hum Genet.* 2009;84:664-671.
- Tomarev S, Wistow G, Raymond V, Dubois S, Malyukova I. Gene expression profile of the human trabecular meshwork: NEIBank sequence tag analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2588-2596.
- Souma T, Tompson SW, Thomson BR, Siggs OM, Kizhatil K, Yamaguchi S, Feng L, Limvipuvadh V, Whisenhunt KN, Maurer-Stroh S, Yanovitch TL, Kalaydjieva L, Azmanov DN, Finzi S, Mauri L, Javadiyan S, Souzeau E, Zhou T, Hewitt AW, Kloss B, Burdon KP, Mackey DA, Allen KE, Ruddie JB, Lim SH, Rozen S, Tran-Viet KN, Liu X, John S, Wiggs JL, Pasutto F, Craig JE, Jin J, Quaggin SE, Young TL. Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *J Clin Invest.* 2016;126:2575-2587.
- Kaur K, Reddy ABM, Mukhopadhyay A, Mandal AK, Hasnain SE, Ray K, Thomas R, Balasubramanian D, Chakrabarti S. Myocilin gene implicated in primary congenital glaucoma. *Clin Genet.* 2005;67:335-340.
- Chen Y, Jiang D, Yu L, Katz B, Zhang K, Wan B, Sun X. CYP1B1 and MYOC mutations in 116 Chinese patients with primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1443-1447.
- Lim SH, Tran-Viet KN, Yanovitch TL, Freedman SE, Klemm T, Call W, Powell C, Ravichandran A, Metlapally R, Nading EB, Rozen S, Young TL. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:508-517.
- Do T, Shei W, Chau PT, Trang DL, Yong VH, Ng XY, Chen YM, Aung T, Vithana EN. CYP1B1 and MYOC Mutations in Vietnamese Primary Congenital Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2016;25:e491-e498.
- Faiq MA, Dada R, Sharma R, Saluja D, Dada T. CYP1B1: a unique gene with unique characteristics. *Curr Drug Metab.* 2014;15:893-914.

28. Zhao Y, Sorenson CM, Sheibani N. Cytochrome P450 1B1 and Primary Congenital Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10:60-67.
29. Bejjani BA, Lewis RA, Torney KE, Anderson KL, Dueker DK, Jabak M, Astle WF, Otterud B, Leppert M, Lupski JR. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet.* 1998;62:325-333.
30. Coêlho REA, Sena DR, Santa Cruz F, Moura BCFS, Han CC, Andrade FN, Lira RPC. CYP1B1 Gene and Phenotypic Correlation in Patients From Northeastern Brazil With Primary Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019;28:161-164.
31. Doshi M, Marcus C, Bejjani BA, Edward DP. Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes. *Exp Eye Res.* 2006;82:24-32.
32. Zhao Y, Wang S, Sorenson CM, Teixeira L, Dubielzig RR, Peters DM, Conway SJ, Jefcoate CR, Sheibani N. Cyp1b1 mediates periostin regulation of trabecular meshwork development by suppression of oxidative stress. *Mol Cell Biol.* 2013;33:4225-4240.
33. Narooie-Nejad M, Paylakhi SH, Shojae S, Fazlali Z, Rezaei Kanavi M, Nilforushan N, Yazdani S, Babrzadeh F, Suri F, Ronaghi M, Elahi E, Paisán-Ruiz C. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2, LTBP2, cause primary congenital glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2009;18:3969-3977.
34. Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, Cherninkova S, Draganov D, Morar B, Saat R, Juan M, Arostegui JJ, Ganguly S, Soodyall H, Chakrabarti S, Padh H, López-Nevot MA, Chernodrinska V, Anguelov B, Majumder P, Angelova L, Kaneva R, Mackey DA, Tournev I, Kalaydjieva L. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:326-333.
35. Hirai M, Horiguchi M, Ohbayashi T, Kita T, Chien KR, Nakamura T. Latent TGF-beta-binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly. *EMBO J.* 2007;26:3283-3295.
36. Fujikawa Y, Yoshida H, Inoue T, Ohbayashi T, Noda K, von Melchner H, Iwasaka T, Shiojima I, Akama TO, Nakamura T. Latent TGF-β binding protein 2 and 4 have essential overlapping functions in microfibril development. *Sci Rep.* 2017;7:43714.
37. Haji-Seyed-Javadi R, Jelodari-Mamaghani S, Paylakhi SH, Yazdani S, Nilforushan N, Fan JB, Klotzle B, Mahmoudi MJ, Ebrahimi MJ, Chelich N, Taghiabadi E, Kamyab K, Boileau C, Paisan-Ruiz C, Ronaghi M, Elahi E. LTBP2 mutations cause Weill-Marchesani and Weill-Marchesani-like syndrome and affect disruptions in the extracellular matrix. *Hum Mutat.* 2012;33:1182-1187.
38. Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Congenital megalocornea with zonular weakness and childhood lens-related secondary glaucoma - a distinct phenotype caused by recessive LTBP2 mutations. *Mol Vis.* 2011;17:2570-2579.
39. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10:165-177.
40. Thurston G, Daly C. The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin-tie signaling pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a006550.
41. Kizhatil K, Ryan M, Marchant JK, Henrich S, John SW. Schlemm's canal is a unique vessel with a combination of blood vascular and lymphatic phenotypes that forms by a novel developmental process. *PLoS Biol.* 2014;12:e1001912.
42. Thomson BR, Heinen S, Jeansson M, Ghosh AK, Fatima A, Sung HK, Onay T, Chen H, Yamaguchi S, Economides AN, Flenniken A, Gale NW, Hong YK, Fawzi A, Liu X, Kume T, Quaggin SE. A lymphatic defect causes ocular hypertension and glaucoma in mice. *J Clin Invest.* 2014;124:4320-4324.
43. Anderson DR. Trabeculotomy compared to goniotomy for glaucoma in children. *Ophthalmology.* 1983;90:805-806.
44. Hassanein DH, Awadein A, Elhilali H. Factors associated with early and late failure after goniotomy for primary pediatric glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Oct 10:1120672118805872.
45. Barkan O. Technique of goniotomy. *Arch Ophthalmol.* 1938;19:217-221
46. Medical and surgical treatments for childhood glaucomas. In: Allingham RR, Shields MB, eds. *Shields Textbook of Glaucoma* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011:542-564.
47. Shaffer RN. Goniotomy technique in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1959;47:90-97.
48. Shaffer RN. Prognosis of goniotomy in primary infantile glaucoma (trabeculodysgenesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1982;80:321-325.
49. Gramer E, Tausch M, Kraemer C. Time of diagnosis, reoperations and long-term results of goniotomy in the treatment of primary congenital glaucoma: a clinical study. *Int Ophthalmol.* 1996-1997;20:117-123.
50. Russell-Eggitt IM, Rice NS, Jay B, Wyse RK. Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye (Lond).* 1992;6:197-200.
51. Kulkarni SV, Damji KE, Fournier AV, Pan I, Hodge WG. Endoscopic goniotomy: early clinical experience in congenital glaucoma. *J Glaucoma.* 2010;19:264-269.
52. Catalano RA, King RA, Calhoun JH, Sargent RA. One versus two simultaneous goniotomies as the initial surgical procedure for primary infantile glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1989;26:9-13.
53. Tamçelik N, Ozkiris A. A comparison of viscogoniotomy with classical goniotomy in Turkish patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48:404-407.
54. Khouri AS, Wong SH. Ab Interno Trabeculectomy With a Dual Blade: Surgical Technique for Childhood Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26:749-751.
55. Harvey MM, Schmitz JW. Use of ab interno Kahook Dual Blade trabeculectomy for treatment of primary congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2018;14:1120672118805873.
56. Smith R. A new technique for opening the canal of Schlemm. Preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1960;44:370-373.
57. Burian HM. A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma. With description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculectomy ab externo). *Am J Ophthalmol.* 1960;50:1187-1192.
58. de Luise VP, Anderson DR. Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). *Surv Ophthalmol.* 1983;28:1-19.
59. Luntz MH. Congenital, infantile, and juvenile glaucoma. *Ophthalmology.* 1979;86:793-802.
60. Yalvac IS, Satana B, Suveren A, Eksioğlu U, Duman S. Success of trabeculectomy in patients with congenital glaucoma operated on within 3 months of birth. *Eye (Lond).* 2007;21:459-464.
61. Tamçelik N, Ozkiris A. Long-term results of viscotrabeculectomy in congenital glaucoma: comparison to classical trabeculectomy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:36-39.
62. Lim ME, Neely DE, Wang J, Haider KM, Smith HA, Plager DA. Comparison of 360-degree versus traditional trabeculectomy in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2015;19:145-149.
63. Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, Beck AD, Harbin T, Pollard Z, Vela MA, Lynn MJ. Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma: 360 degrees trabeculectomy versus goniotomy. *Journal of AAPOS.* 2000;4:205-210.
64. Neustein RF, Beck AD. Circumferential Trabeculectomy Versus Conventional Angle Surgery: Comparing Long-term Surgical Success and Clinical Outcomes in Children With Primary Congenital Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:17-24.
65. Neely DE. False passage: a complication of 360 degrees suture trabeculectomy. *J AAPOS.* 2005;9:396-397.
66. Sarkisian SR Jr. An illuminated microcatheter for 360-degree trabeculectomy in congenital glaucoma: a retrospective case series. *J AAPOS.* 2010;14:412-416.
67. Toshev AP, Much MM, Klink T, Pfeiffer N, Hoffmann EM, Grehn F. Catheter-assisted 360-Degree Trabeculectomy for Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2018;27:572-577.
68. Shakrawal J, Bali S, Sidhu T, Verma S, Sihota R, Dada T. Randomized Trial on Illuminated-Microcatheter Circumferential Trabeculectomy Versus Conventional Trabeculectomy in Congenital Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:158-164.
69. Mandal AK, Bhatia PG, Bhaskar A, Nutheti R. Long-term surgical and visual outcomes in Indian children with developmental glaucoma operated on within 6 months of birth. *Ophthalmology.* 2004;111:283-290.

70. Jalil A, Au L, Khan I, Ashworth J, Lloyd IC, Biswas S. Combined trabeculotomy trabeculectomy augmented with 5-fluorouracil in paediatric glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39:207-214.
71. Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology*. 2000;104:422-429.
72. Giampani J Jr, Borges-Giampani AS, Carani JC, Oltrogge EW, Susanna R Jr. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long-term follow-up. *Clinics*. 2008;63:421-426.
73. Fieß A, Shah P, Sii F, Godfrey F, Abbott J, Bowman R, Bauer J, Dithmar S, Philippin H. Trabeculectomy or Transscleral Cyclophotocoagulation as Initial Treatment of Secondary Childhood Glaucoma in Northern Tanzania. *J Glaucoma*. 2017;26:657-660.
74. Jayaram H, Scawn R, Pooley F, Chiang M, Bunce C, Strouthidis NG, Khaw PT, Papadopoulos M. Long-Term Outcomes of Trabeculectomy Augmented with Mitomycin C Undertaken within the First 2 Years of Life. *Ophthalmology*. 2015;122:2216-2222.
75. Nassiri N, Kourou NM, Coleman AL. Ahmed glaucoma valve in children: a review. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25:317-327.
76. Budenz DL, Gedde SJ, Brandt JD, Kira D, Feuer W, Larson E. Baerveldt glaucoma implant in the management of refractory childhood glaucomas. *Ophthalmology*. 2004;111:2204-2210.
77. O'Malley Schotthoefer E, Yanovitch TL, Freedman SE. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucomas: I. Long-term outcomes. *J AAPOS*. 2008;12:33-39.
78. Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, Mura JJ, Cantor LB, Ahmed II. The Ahmed Versus Baerveldt Study: Five-Year Treatment Outcomes. *Ophthalmology*. 2016;123:2093-2102.
79. Christakis PG, Zhang D, Budenz DL, Barton K, Tsai JC, Ahmed IIK; ABC-AVB Study Groups. Five Year Pooled Data Analysis of Ahmed Baerveldt Comparison Study and the Ahmed Versus Baerveldt Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:118-126.
80. Englert J, Freedman S, Cox T. The Ahmed Valve in Refractory Pediatric Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:34-42.
81. Al-Mobarak F, Khan AO. Two-year survival of Ahmed valve implantation in the first 2 years of life with and without intraoperative mitomycin-C. *Ophthalmology*. 2009;116:1862-1865.
82. Morad Y, Donaldson CE, Kim YM, Abdolell M, Levin AV. The Ahmed drainage implant in the treatment of pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:821-829.
83. Coleman AL, Smyth RJ, Wilson MR, Tam M. Initial clinical experience with the Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:186-191.
84. Djodeyre MR, Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. Clinical evaluation and risk factors of time to failure of Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Ophthalmology*. 2001;108:614-620.
85. Souza C, Tran DH, Loman J, Law SK, Coleman AL, Caprioli J. Long-term outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:893-900.
86. Chiang MY, Camuglia JE, Khaw PT. A Novel Method of Extending Glaucoma Drainage Tube: "Tube-in-Tube" Technique. *J Glaucoma*. 2017;26:93-95.
87. Britt MT, LaBree LD, Lloyd MA, Minckler DS, Heuer DK, Baerveldt G, Varma R. Randomized clinical trial of the 350-mm² versus the 500-mm² Baerveldt implant: longer term results: is bigger better? *Ophthalmology*. 1999;106:2312-2318.
88. Bock CJ, Freedman SE, Buckley EG, Shields MB. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for refractory pediatric glaucomas. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34:235-239.
89. Schlote T, Grub M, Kynigopoulos M. Long-term results after transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory posttraumatic glaucoma and glaucoma in aphakia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:405-410.
90. Wagle NS, Freedman SE, Buckley EG, Davis JS, Biglan AW. Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:1921-1927.
91. Kirwan JE, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmology*. 2002;109:316-323.
92. Hamard P, May F, Quesnot S, Hamard H. Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation of the treatment of refractory pediatric glaucoma. *J Fr Ophthalmol*. 2000;23:773-780.
93. Bezci Aygün F, Mocan MC, Kocabeyoğlu S, İrkeç M. Efficacy of 180° Cyclo diode Transscleral Photocoagulation for Refractory Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48:299-303.
94. Neely DE, Plager DA. Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas. *J AAPOS*. 2001;5:221-229.
95. Sood S, Beck A. Cyclophotocoagulation versus sequential tube shunt as a secondary intervention following primary tube shunt failure in pediatric glaucoma. *J AAPOS*. 2009;13:379-383.