

Konjenital Glokomun Fizyopatolojisi ve Epidemiyolojisi

Physiopathology and Epidemiology of Congenital Glaucoma

Ö. Melike GEDAR, Ümit AYKAN

Geliş Tarihi - Received: 28.09.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 04.10.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:77-83

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Professor, Umit AYKAN
Special Etüler Dünya Eye Hospital,
Istanbul/TURKEY

Phone: +90 532 336 18 10

E-Mail: umitaykan@yahoo.com

ÖZ

Primer konjenital glokomlar potansiyel olarak körlüğe neden olan heterojen grup hastalıklardır. Kalıtsal hastalıklar olup, farklı populasyonlarda değişken görülme sıklıkları vardır. Konjenital glokomların farklı popülasyonlarda değişken görülme sıklığı vardır ve kalıtsaldır. Akriba evliliklerinin olduğu toplumlarda daha yüksek sıklıkta izlenmektedirler. Primer konjenital glokom patogenezi için bilgilerimiz, bu olgulara ait enükle gözler yada cerrahi sırasında elde ettiğimiz örneklerin incelenmesi ile, hastalardaki mevcut anomaliler ile fetal gözlerdeki normal ön kamara açısı gelişiminin korelasyon çalışmaları sonucu ya da genotip-fenotip ilişkilerinin irdelenmesi sonucu elde edilmektedir. Moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucu pediatrik glokomlar ile ilişkili yeni genlerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Bu genlerin tanımlanması ile birlikte konjenital glokom patogenezi anlamamız daha da kolaylaşmıştır.

Bu derleme konjenital glokomun patogenezi ve genetiği ağırlıklı temel bilimlerdeki son ilerlemeleri ve terminoloji, sınıflandırma, epidemiyolojiye ait geçerli kavramları özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer konjenital glokom, epidemiyoloji, genetik, fizyopatoloji.

ABSTRACT

Primary congenital glaucomas are potentially blinding group of heterogeneous diseases. Congenital glaucoma is hereditary, with variable incidence in different populations. A greater incidence occurs in populations with higher rates of consanguinity. Our knowledge of the pathogenesis of PCG comes from enucleation or trabecular specimens from eyes with PCG, correlation studies of anterior chamber angle development in fetal eyes and interpretation of anomalies seen in PCG based on the stages of angle development, and genotype phenotype correlations. Advances in the field of molecular genetics have contributed significantly in identifying new genes associated with pediatric glaucoma. Identification of these genes has led to improvement of our understanding of the pathogenesis of congenital glaucoma.

This review summarizes current concepts regarding terminology, classification, epidemiology, and recent advances in basic science with an emphasis on the pathogenesis and genetics of congenital glaucoma.

Key Words: Primary congenital glaucoma, epidemiology, genetics, pathophysiology.

GİRİŞ

Yakın zamanlara dek primer konjenital glokom (PKG) denildiğinde aklımıza genellikle uygun tedavilere rağmen görme prognozunun oldukça kötü seyrettiği bir hastalık grubu gelmekte idi. PKG, artık, hüresel ve moleküler biyoloji düzeylerinde giderek daha iyi anlaşılmakta olan bir hastalıktır. PKG'a ait neden ya da nedenler, genetik mekanizmalar ile açıklanmakta, bu sorunların açığı oluşturan hücreleri nasıl etkiledikleri ve buna bağlı fonksiyon bozuklukları, dejeneratif değişiklikler ve hücre ölümlerinin nasıl gerçekleştiklerine ilişkin kanıtlar elde edilebilmektedir.

Tablo 1'de pediatrik glokomlara ait sınıflandırma görülmektedir. Pediatrik glokomlar sınıflamasında kullandığımız "primer" terimi ile filtrasyonun geliştiği açıda anomali (trabekülo-disjenez) sonucu gelişen glokom kastedilmektedir. Trabekülo-disjenez nedeniyle göziçi basıncı (GİB) çok yüksek seviyelere çıkmakta ve PKG'a ait klasik "buftalmi" görünümü gelişmektedir (Resim 1).



Resim 1: Buftalmi.

Konjenital glokom nedeniyle oluşmuş buftalmik göz ilk olarak Hipokrat, Celsus ve Galen tarafından farkedilmiş ancak o dönem de bu görünüm glokom ile ilişkilendirilmemiştir.

1700'lü yıllarda Berger buftalmik gözlü hastalarda GİB yüksekliğini fark etmiştir. Ailesel glokom olgularında klasik buftalmi görünümü ilk kez 1870 yılında von Muralt tarafından tanımlanmıştır.

Tablo: *Pediatrik glokomlar sınıflama.*

I. Primer, gelişimsel, konjenital glokom
• primer "yenidoğan" konjenital glokom (doğum-1 ay)
• primer "infantil" glokom (1ay-2 yıl)
• primer "geç dönem" konjenital glokom (>2yıl)
• juvenil açık açılı glokom primer açı kapanması glokomu
II. Sistemik hastalıklara eşlik eden primer glokom
III. Sekonder glokom

Ancak bu yıllarda da buftalmi ve glokom ilişkisi henüz sağlam temellere oturtulamamış ve hem von Muralt, hem de von Graefe buftalmik görünümünden "primer intraoküler inflamasyonun" sorumlu olduğunu savunmuşlardır.

1900'lu yıllara gelindiğinde, anatomik diseksiyonlar ve patolojik değerlendirmeler geliştikçe, PKG etyopatolojisinde "ön kamara açısı yapısında çeşitli malformasyonların" rol oynadığı belirginleşmeye başlamıştır.

1938 yılında Otto Barkan, konjenital glokom hastalarında, İtalyan cerrah de Vincentis tarafından geliştirilmiş açı insizyonuna yönelik ameliyatı, özel tasarım bir kontakt lens ve trabeküler dokuda yarık oluşturan bıçak kullanarak modifiye etmiş ve cerrahi tedavide başarılı sonuçlar elde etmiştir. O yıllardan bugüne dek de "gonyotomi" denilen bu operasyonda cerrahi enstrümanlar ve mikroskopik sistem gelişmeleri dışında prensip olarak değişen bir şey olmamıştır.

1949 yılına gelindiğinde, Otto Barkan, trabeküler ağ üzerini örten, geçirimsiz, persistan bir fetal membran varlığından söz etmiştir. Çünkü bu hastaların gonyoskopik muayenesinde, trabeküler ağ üzerinde parıltılı bir membran görüntüsü mevcuttur. Dahası, gonyotomi sırasında irisin, sanki bir bağlantıdan serbestleşiyormuş gibi, geriye doğru çekildiğini ve GİB'inin dramatik şekilde düştüğünü gözlemlemiştir.

İşte bu üç izlenim nedeniyle “membran teorisi” hemen dik-kati çektii, özellikle Otto Barkan, bu yıllarda Worst tarafın-dan çok desteklendi ve bu olası yapı “Barkan membranı” ola-rak adlandırıldı.

Ne var ki, bu heyecan verici etyopatogenez teorisi üzerine ger-çekleştirilen birçok patolojik çalışma sonrası, ne ışık mikros-kopisi ne de elektron mikroskopisi ile bir membran varlığına ilişkin hiçbir kanıt elde edilemedi.

EPİDEMİYOLOJİ

PKG görülme sıklıkları çeşitli toplumlarda değişkenlik gös-termektedir. Pediatrik glokom prevalansları ile ilişkili olarak Kuzey Amerika ve Avrupa’da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Olmstead County, Minnesota’da yapılan bir çalışma da ço-cukluk glokomları 2.29/100.000 olarak saptanmıştır.¹ Diğer çalışmalarda Batı ülkelerinde PKG görülme sıklığı 1/5000 ile 1/22000 arasında değişiklik göstermektedir.^{2,3}

Hastalık daha çok kan bağı olan ailelerde ve bu tür evliliklerin yaygın olduğu bazı etnik gruplarda daha sık görülmektedir. (Slovak Roman popülasyonda⁴ 1/1250, Suudi Arabistan’da⁵ 1/2500, Hindistan, Andra Pradesh’te⁶ 1/3300).

PKG’un ailesel olgular halinde görüldüğüne ilişkin ilk tespitler Cezayir Yahudi topluluklarına aittir. Daha sonra bir İsveç ailesinde 7 erkek kardeşte saptanmıştır.⁷

Çoğu ailesel olgularda kalıtım şekli otozomal resesiftir (OR). Bu kalıtım şekli özellikle yüksek insidansta PKG izlenen Ro-man, Türk ve Suudi Arap hastalarda teyit edilmiştir.

1990’lı yıllarda yürütülen genetik bağlantı çalışmaları ile PKG’un “genetik heterojenitesi” (farklı genetik mutasyonla-rın, benzer klinik fenotip oluşturması) gösterilmiştir.

PKG fenotiplerinin, genotip analizlerine ve lokusların ta-nımlanmasına ait ilk çalışmalar AÜTF’de Turaçlı ve ark.,⁸ içinde bulunduğu bir grup tarafından yürütülmüştür. 1995 yılında 17 Türk kökenli ailede (113 kişi, 79 çocuk, 40 PKG) genetik bağlantı analizleri gerçekleştirilmiştir. Bunlardan 11 ailede, hastalık fenotipi ile 2p21 kromozom böl-gesinde çeşitli polimorfik DNA markeri arasında genetik bağ-lantı saptanmış ve bu lokus “GLC3A” olarak belirlenmiştir.

PKG fenotipi ile GLC3A lokusu arası bağlantı aynı zaman-da Suudi Arabistan ve Slovak Roman orijinli geniş aile pa-nellerinde de gösterilmiştir. 6 ailede GLC3A lokusu ile ilişki saptanamamış, bu ailelerin daha sonraki bağlantı analizleri 4 ailede 1p36 kromozomunda PKG fenotipi ile bağlantı bulmuş ve bu lokusa “GLC3B” adı verilmiştir.⁹

Geriye kalan 2 aile GLC3A ve GLC3B ile bağlantılı olmadığı-na göre en azından bir lokus daha olduğu düşünülerek, başka bir OR kalıtmı, tek, multijenerasyon PKG ailesinde çalışma-lar yürütülmüş ve 3. PKG lokusu 14q24.3 nolu kromozomal bölgede saptanmış ve bu bölgeye “GLC3C” adı verilmiştir.¹⁰

Yine 14. kromozomda yer alan ancak GLC3C lokusundan fark-lı bir başka PKG fenotipi ile ilişkili lokus ve bu alana ait mu-tant bir gen saptanmış buna da “GLC3D” adı verilmiştir.^{11,12}

GLC3A ile bağlantılı ailelerde CYP1B1 sekans analizleri, etkilenen bireylerde 3 DNA dizilim değişikliğinin varlığını ortaya koymuştur. Bu mutasyonlarda 5 Türk ailesinde PKG fenotipi ile birlikte görülürken, genel populasyonda bu mu-tasyonlara hiç rastlanılmamıştır. Böylece CYP1B1 geninin GLC3A lokusundaki konjenital glokom geni olduğu anlaşılmıştır. Suudi Arabistan, Türkiye, İngiltere, Kanada ve Slo-vakya’daki çalışmalarda ailelerde CYP1B1 mutasyonlarının varlığı konfirme edilmiştir.

CYP1B1, ilaçları metabolize eden sitokrom P450 enzim ailesi-nin bir üyesidir.¹³ Aslında bu gen daha önceden ksenobiyotik-ler ve diğer prokarsinojenlere karşı aktivitesi nedeniyle bilin-mekte idi.¹⁴ Ancak Türk aileleri ile ilişkili genetik çalışmalar öncesi oküler dokularda varlığı bilinmiyordu. Bu nedenle ilaç metabolizmasında etkin olan bir enzimin konjenital glokom oluşum ve patogenezinde rolünü kestirmek gücü.

CYP1B1 genindeki kod sekansı çeşitli ülkelerde farklı et-nik kökenden hem ailesel, hemde sporadik PKG olgula-rında taranmış ve bu çalışmalar GLC3A lokusunda ge-niş düzeyde allel heterojenitesi olduğunu göstermiştir. CYP1B1 geninde çeşitli etnik gruplara mensup PKG olguları arasında 70’den fazla mutasyon saptanmıştır. CYP1B1 mutas-yonlarının heterojenitesi aynı zamanda fenotipik heterojenite-den de sorumludur.^{5,15} Bu durumda akla gelen soru: CYP1B1 trabeküler ağ defekti ve buna bağlı olarak PKG fenotipi oluşu-muna yol açacak olaylar zinciri nasıl başlamaktadır?

PKG'da CYP1B1 rolünü açıklayan hipotezlerden biri de sitokrom P450 enzim çeşitleri her ne kadar çok çeşitli substratları metabolize ediyorsa da vücutta ayrıca büyüme ve farklılaşma sürecinde yer alan bazı genleri etkileyen küçük moleküllerin oluşumunda da rol oynarlar. Böylece sitokrom P450'nin bu alt tipi ya gelişim için gerekli olan bir bileşiği oluşturacak bazı endojen substratları metabolize etmekte ya da gelişim dönemini inhibe eden bazı bileşikler ortadan kaldırmaktadır.

Sitokrom P450'nin gelişimsel önemine dair farklı türlerden bazı örnekler mevcuttur. Bu türlerde sitokrom P450 gen mutasyonları anormal fenotip oluşumuna neden olmaktadır. Örneğin fare ve tavuklarda VitA gelişimsel olarak esansiyel öneme sahiptir ve süreç içerisinde sitokrom P450'nin bazı tipleri fonksiyon görürler. VitA'nın aktif formu oksitlenmiş bir metabolit olan all-trans retinoik asittir: VitA eksikliği ya da oksidasyon ile ilişkili enzim eksiklikleri embriyonik ya da fetal anomalilere ve ölüme sebep olurlar.

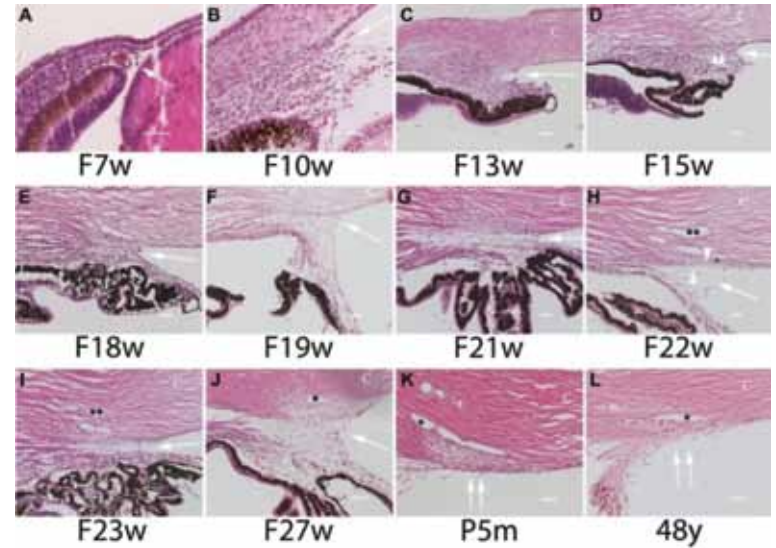
CYP1B1'in gelişimden sorumlu hangi endojen substratın aktivasyon ya da inhibisyonunda rol oynadığı araştırılmaktadır.

Hollander ve ark.,^{16,17} CYP1B1 ile ilişkili PKG olgularında korneoskleral ağ ve jukstakanaliküler ağ anormalliklerinden, Schlemm kanal agenezine dek değişken şiddette dışaakım disgenezi ile sonuçlanan çok özgün patolojik bulgular tanımlamışlardır. Bu bulgular, CYP1B1 mutasyonları sonrası açıda disgenez oluşturacak olaylar tam anlamıyla bilinmemektedir. CYP1B1 etkinliği esas olarak fetal gözlerin gelişmekte olan ağ yapısında değil siliyer epitelde izlenmektedir.

Doshi ve ark.,¹⁸ CYP1B1 geninin trabeküler ağ oluşumunda kritik öneme sahip olası bir substratı sentezleyerek bu moleküllü (enzim?) aköz humor'e salgılayabileceğini öne sürmüşlerdir. CYP1B1 gen mutasyonları enzim fonksiyonunu değiştirerek aberant bir trabeküler ağ gelişimine neden olabilir. CYP1B1 ile ilişkili glokom olgularında aközde gerçekleştirilen proteomik çalışmalar normal kontrol hastalarına kıyasla protein içeriğinde belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir. Ancak aköz humor içeriğindeki bu değişikliklerin ve bu değişikliklerin aköz dışaakım yolları gelişimindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir.

AÇI YAPILARININ NORMAL MORFOGENEZİ

Trabeküler ağ, gözün embriyolojik ve fetal gelişim dönemlerinde iridokorneal açı bölgesine göç eden mezenşimal ve nöral krista hücre topluluklarından köken almaktadır. Resim 2'de ön kamara açısının normal histolojik gelişimi özetlenmiştir.

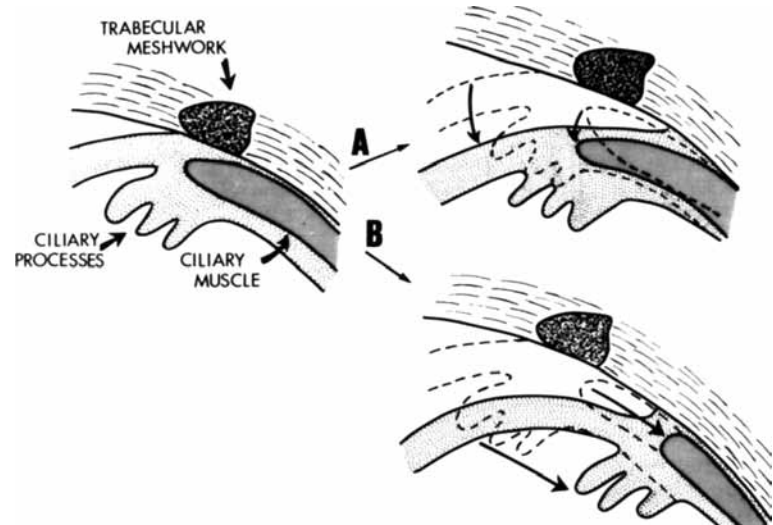


Resim 2: Ön Kamara Açısının Histolojik Gelişimi: Fetal dönemin 7. haftasında henüz açı elemanlarına ilişkin morfolojik bir bulgu yoktur. 10-15. haftalara gelindiğinde çok yoğun hücre toplulukları tarafından primitif ön kamara açısı oluşmaya başlar. Fetal 18. hafta içerisinde iridokorneal açı bölgesindeki hücrelerin sayısı ve yoğunluğu azalmaya başlar. Genel olarak fetal dönemin 15 ile 27. haftaları arasında immatür trabeküler demetler ve bunlar arasında seyrek intertrabeküler aralıklar ile trabekül demetlerini çevreleyen iç şeklinde trabeküler ağ hücreleri seçilmeye başlanır. Bu arada siliyer cisim daha önde yerleşimli olup, henüz açı ayrı bir yapı olarak tam olarak ayrışmamıştır. Fetal yaşamın 21. haftasında Schlemm kanalı ortaya çıkar. Schlemm kanalının tam matürasyonu ve iyi gelişmiş bir trabeküler ağ ise 27. Fetal haftada görülür. Doğum sonrası 5. ay ve erişkin yaşamda iyi gelişmiş trabeküler ağ izlenmektedir. Meghpara B, Li X, Nakamura H, et al. Human anterior chamber angle development without cell death or macrophage involvement. *Molecular Vision* 2008;14:2492-8.

Trabeküler dışaakım yolağının düzgün bir şekilde oluşumu için:¹⁹⁻²¹

1. Hücrelerin lamellar ve delikli bir ağ tabakaları oluşturacak şekilde farklılaşma ve yeniden organize olma sürecine girmesi gerekir.²¹ Trabeküler ağ oluşumundaki bu evre ile ilişkili bir diğer görüş ise trabeküllerarası kanal sistemi oluşumunu hücrelerin ölümü ve rezorbsiyon süreçlerine bağlar.²² Son yıllarda yapılan bir çalışma insanlarda bu süreç sırasında apoptotik hücre ölümü ya da makrofaj göçünün olmadığını göstermektedir.²³ Işık mikroskopisi ve immünohistokimyasal yöntemler gelişmekte olan ön kamara açısında hücre ölümü ya da rezorbsiyona ilişkin herhangi bir bulgu olmadığını kanıtlamıştır.
2. Trabeküler ağ gerisinde Schlemm kanalı normal olarak gelişmelidir.
3. İris kökünün ön pozisyonunu terk edip, arkaya doğru hareketlenmesi gereklidir.²⁰

Gelişimin bundan sonraki döneminde ön kamaranın periferik kenarı geriye doğru yer değiştirir ve trabeküler ağ iç yüzeyi ön kamara ile buluşur. Siliyer kas ve özellikle siliyer uzantılar başlangıçta trabeküler ağ ile üst üste gelirler (Resim 3). Daha sonra sklera mahmuzunun arkasında bir pozisyona gelirler. Ancak Anderson, histopatolojik çalışmasında gelişim sürecinin basit bir ayrılma ya da atrofiden ibaret olmadığını öne sürer. Resim 3-A'da görüldüğü gibi eğer böyle olsaydı, uveal dokular basitçe korneoskleral tabakadan ve trabeküler ağdan uzaklaşarak ayrılırlardı. Bunun sonucu olarakta siliyer kas periferik irise uzanır ve siliyer uzantılarda periferik irisin arka yüzeyinde yer alırlardı. Bunun yerine Anderson, siliyer kas ve siliyer uzantıların korneoskleral tabakaya bağlı kalmaya devam ettiklerini, ancak daha önceki pozisyonlarına kıyasla gerilediklerini öne sürmüştür (Resim 3B) Bu yeni pozisyon uveal dokuların kornea ve skleraya çeşitli doku elemanlarının farklı büyüme hızına bağlı olarak posteriora kayması ile açıklanabilir.



Resim 3: Posterior kayma mekanizması (Gelişim sırasında trabeküler ağın ön kamaraya açılma sürecine ait bir diyagram.) Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 19X 1; 79: 458-85.

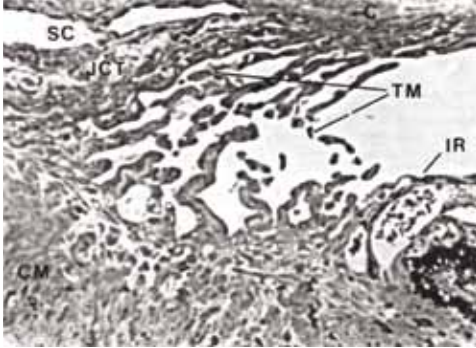
Bu süreçlerde herhangi bir bozukluk, PKG'ya da infantil glaukom olarak adlandırılan sorunlara neden olur. Bu hastalarda aközün dışa akımına ciddi bir direnç gelişir ve GİB çok yüksek değerlere yükselir.

PKG OLGULARINDA PATOLOJİK MORFOGENEZ

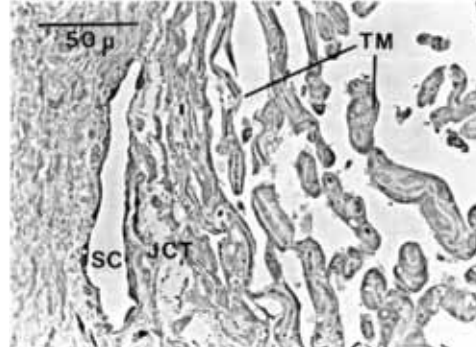
PKG'lu olgularda ön kamara açısı gelişiminin 7. ay düzeyinde durmuş olduğunu görüyoruz²⁴ (Resim 4). PKG'da açıda ki anormal doku iris kökü, sklera mahmuzunu ve trabeküler ağı kaplayarak sanki iris kök insersiyosu çok yüksekte imiş görünümlerini verebilir. Bu bulgu ön kamara açısında bir membran benzeri yapıya işaret edecek, mezodermal kalıntılara ait histolojik bulgular ile uyumlu olabilir. Bu dokunun rezorbe ya da atrofiye uğramamasının sebebi hala anlaşılamamıştır.

PKG'da bulunan diğer histolojik bulgular:²⁵

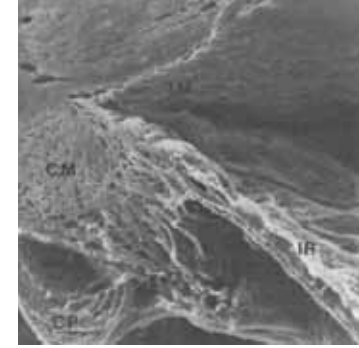
- Kalınlaşmış trabeküler ağ demetleri ve jukstakanaliküler doku endotelinde vakuolizasyon yokluğu (Resim 5),
- Trabeküler ağ ve sıkılaşmış trabeküler ağ içeriğinde kollajen içeriğinin artışı (Resim 6),



Resim 4: İnfantil glokomlu hastaya ait histopatolojik görünüm: IR, CB ve CM, TM referans alındığında ön yerleşimde (Fetal dönem 7. ay ile uyumlu görünüm) IR: iris, CB: siliyer cisim, CM: siliyer kas, TM: trabeküler ağ. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 19X1; 79: 458-85.



Resim 5: İnfantil glokomlu hastaya ait histopatolojik görünüm: TM demetleri kalınlaşmış ve Schlemm kanal endotelinde vakuolizasyon izlenmiyor. SC: schlemm kanal, JCT: juxtakanaliküler doku. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 19X1; 79: 458-85.



Resim 6: İnfantil glokomlu hastaya ait tarayıcı elektron mikroskop görünümü: Trabeküler ağ ve sıkılaşmış trabeküler ağ içeriğinde kollajen içeriğin artışı sonucu kaba ve kompakt doku, yüzeyde membran yok. IR: iris, CP: siliyer uzantılar, CM: siliyer kas, TM: trabeküler ağ. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 19X1; 79: 458-85.

– Anderson²⁰ PKG olgularında gelişimsel olarak ön kamara açısının çeşitli komponentlerinin birbirlerine görece hareketlenmesine bağlı olarak siliyer cisimde anatomik değişiklikler oluştuğunu tarif etmiştir.

Tüm PKG örneklerinde Schlemm kanalı saptanmıştır ve normal görünümündedir ancak iç duvarı döşeyen endotelde vakuoller yoktur. Schlemm kanal iç duvarına bitişik olarak juxtakanaliküler bağ doku amorf extrasellüler madde içerir. Bu doku oldukça soluk gri, granüler görünümündedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Aponte EP, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. Arch Ophthalmol 2010;128:478-2.
2. Francois J. Congenital glaucoma and its inheritance. Ophthalmologica 1980;181:61-73.
3. Gencik A, Gencikova A, Ferak V. Population genetic aspects of primary congenital glaucoma. I. Incidence, prevalence, gene frequency, and age of onset Hum Genet 1982;61:193-7.
4. Gencik A. Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia: description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. Dev Ophthalmol 1989;16:76-115.
5. Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, 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. Hum Mol Genet 2000;9:367-74.
6. Dandona L, Williams JD, Williams BC, et al. Population-based assessment of childhood blindness in southern India. Arch Ophthalmol 1998;116:545-6.
7. Sarfarazi M, Stoilov I. Molecular genetics of primary congenital glaucoma. Eye 2000;14:422-8.
8. Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, et al. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. Genomics. 1995;30:171-7.
9. Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. Hum Mol Genet. 1996;5:1199-203
10. Stoilov IR, Sarfarazi M. Third genetic locus (GLC3C) for primary congenital glaucoma (PCG) maps to chromosome 14q24.3. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:301-5.
11. Ali, M., McKibbin, M., Booth, A., et al. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. Am. J. Hum. Genet. 2009;84: 664-71.

12. Firasat, S., Riazuddin, S. A., Hejtmancik, J. F., et al. Primary congenital glaucoma localizes to chromosome 14q24.2-24.3 in two consanguineous Pakistani families. *Molec. Vis.* 2008;14:1659-65.
13. Hasler JA, Estabrook R, Murray M, et al. Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Mole Aspects Med* 1999;20:25-137.
14. Stoilov I, Jansson I, Sarfarazi M, et al. Role of cytochrome P-450 in development. *Drug Metabol Drug Interact* 2001;18:33-55.
15. Chakrabarti S, Ghanekar Y, Kaur K, et al. A polymorphism in the CYP1B1 promoter is functionally associated with primary congenital glaucoma. *Hum Mol Genet* 2010;19:4083-90.
16. Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:183-95.
17. Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:993-1004.
18. Doshi M, Marcus C, Bejjani BA, et al. Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes. *Exp Eye Res.* 2006;82:24-32.
19. Worst JGF. Congenital glaucoma. Remarks on the aspect of chamber angle: ontogenic and pathogenic background and mode of action of goniotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1968;7:127-34.
20. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 19X 1;79:458-85.
21. McMenamin PG. A morphological study of the inner surface of the anterior chamber in pre- and postnatal human eyes. *Curr Eye Res* 1989;8:727-39.
22. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology* 1984;91:564-79.
23. Meghpara B, Li X, Nakamura H. Human anterior chamber angle development without cell death or macrophage involvement. *Molecular Vision* 2008;14:2492-98.
24. Maumenee AE. The pathogenesis of congenital glaucoma: a new theory. *Am J Ophthalmol* 1959;47:827-58.
25. Maul E, Strozzi L, Munoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980;89:667-73.