



## Glokom İle İlişkili Genler

### Genes Related to Glaucoma

Merih Akkapulu<sup>1</sup>, Ali Erdiç Yalın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

#### ABSTRACT

This article focuses on the disease of glaucoma and addresses different subtypes of glaucoma, their genetic foundations, and the molecular mechanisms of the disease. Glaucoma is a disease characterized by the degeneration of the optic nerve and is the most common cause of irreversible blindness worldwide. Elevated intraocular pressure is a significant risk factor for most types of glaucoma. Primary open-angle glaucoma is the most common subtype of glaucoma globally. While elevated IOP is a significant risk factor for Primary open-angle glaucoma, there are also cases like the normal tension glaucoma subgroup where the elevated intraocular pressure remains within normal limits. Genetically, simple causes such as mutations in genes like myocilin, optineurin and TANK-binding kinase 1, as well as complex genetic factors, can increase the risk of glaucoma development, but they do not solely lead to the disease. Primary Open Angle Glaucoma has been related with ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2, TXNRD2 genes. Primary angle-closure glaucoma is a type of glaucoma that is particularly common in Asian populations. In this type, elevated IOP leads to peripheral iris and trabecular meshwork apposition, preventing the outflow of fluid. Genetically, genes such EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2, DPM102 have been shown to be associated with this type. However, besides genetic factors, environmental risk factors may also play a role. Exfoliation syndrome is characterized by the accumulation of fibrillar material in the anterior segment of the eye. These deposits can lead to optic nerve degeneration and glaucoma. Genes like LOXL1 and CACNA1A have been identified for Exfoliation syndrome. LOXL1, by affecting elastogenesis and collagen cross-linking, may play a role in the pathogenesis of the disease. In conclusion, genetic and genomic studies are aiding in the understanding of glaucoma and identifying potential targets for treatment. These studies have the potential to contribute to the development of gene-based therapies and enhance early diagnosis and access to treatment for patients. However, more research is needed to fully comprehend the complete genetic makeup of glaucoma.

**Keywords:** Glaucoma, genome-wide association studies, primary open-angle glaucoma, primary angle-closure glaucoma, exfoliation syndrome

#### ÖZET

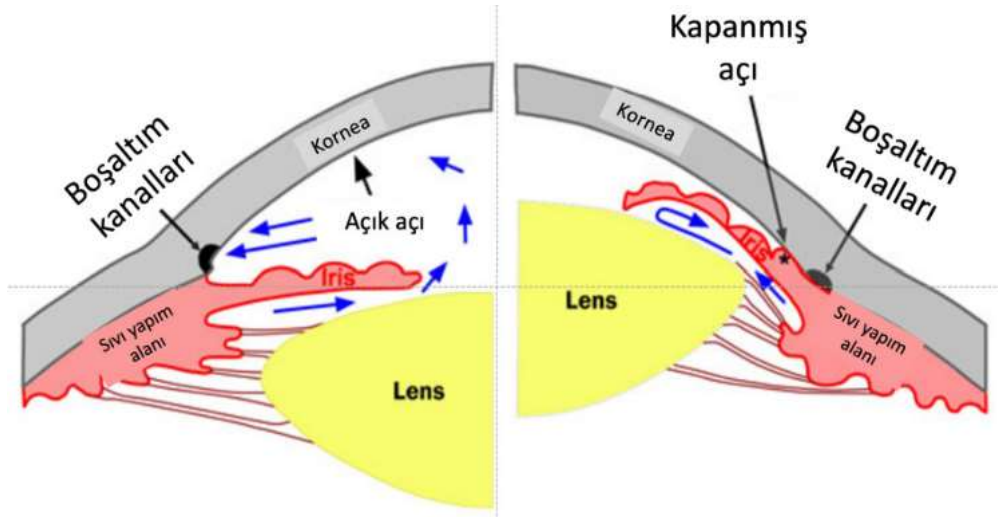
Bu makale glokom hastalığına odaklanmış olup glokomun farklı alt türlerini, genetik temellerini ve hastalığın moleküler mekanizmalarını ele almaktadır. Glokom, optik sinirin dejenerasyonu ile karakterize edilen bir hastalıktır ve dünya çapında geri döndürülemez körlüğün en yaygın nedenidir. Yüksek göz içi basıncı, çoğu glokom türü için önemli bir risk faktörüdür. Primer Açık Açılı Glokom, Primer Açık Kapanması Glokomu ve Eksfoliyasyon Sendromu olmak üzere üç yaygın yetişkin başlangıçlı glokom tipi bulunmaktadır. Primer Açık Açılı Glokom, dünya genelinde en yaygın görülen glokom türüdür. Yüksek göz içi basıncı yükselmesi Primer Açık Açılı Glokom için önemli bir risk faktörü olsa da, normal tansiyonlu glokom alt grubu gibi durumlar da bulunmaktadır. Genetik olarak, miyosilin, optineurin ve TANK bağlayıcı kinaz 1 genlerindeki mutasyonlar gibi basit nedenler ve karmaşık genetik faktörler, glokom gelişim riskini artırabilir, ancak tek başına hastalığa yol açmaz. Primer Açık Açılı Glokom ile ilişkili genler ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2, TXNRD2 dir. Primer Açık Kapanması Glokomu, özellikle Asya popülasyonlarında yaygın olan bir türdür. Bu türde, yüksek GİB periferik iris ve trabeküler ağ örgüsünün apozisyonuna yol açar, bu da sıvının gözden dışarı akmasını engeller. Genetik olarak, EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2, DPM2-FAM102 gibi genlerin bu türle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eksfoliyasyon Sendromu, ön oküler segmentte fibriler materyalin birikmesiyle karakterize edilen bir durumdur. Bu birikintiler optik sinir dejenerasyonuna ve glokoma yol açabilir. Eksfoliyasyon Sendromu için LOXL1 ve CACNA1A gibi genler tanımlanmıştır. LOXL1, elastogenez ve kollajen çapraz bağlanmasını etkileyerek hastalığın patogenezinde rol oynayabilir. Sonuç olarak, genetik ve genomik çalışmalar glokom hastalığının anlaşılmasına ve tedavisi için potansiyel hedeflerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu alandaki çalışmalar, gen temelli tedavilerin geliştirilmesine ve hastaların erken teşhis ve tedaviye erişimine katkı sağlayabilir. Ancak, glokomun tam genetik yapısını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



**Anahtar kelimeler:** Glokom, genom çapında ilişki çalışmaları, primer açık açılı glokom, primer açı kapanması glokom, eksfoliyasyon sendromu

## Giriş

Glokom, optik sinirin dejenerasyonu ile karakterize karmaşık bir hastalıktır ve dünya çapında geri döndürülemez körlüğün en yaygın nedenidir<sup>1</sup>. Yüksek göz içi basıncı (GİB), çoğu glokom türü için önemli bir risk faktörüdür. Siliyer cisim tarafından oluşturulan sıvı (sulu hüümör) trabeküler ağ ve kornea ile irisin birleşim yerinde oluşan oküler 'açı'da yer alan Schlemm kanalı tarafından uzaklaştırılır (Şekil 1). GİB seviyesi, GİB'in yükseldiği tüm glokom tiplerinde azalan sıvının uzaklaştırılma hızına bağlıdır. Glokom alt grupları, oküler lensin ve irisin trabeküler ağa göre konumuna bağlı olarak 'açık açılı' veya 'kapalı açılı' olarak tanımlanır (Şekil 1). Açık açılı glokom ayrıca, onları karakterize eden oküler özellikler tarafından tanımlanan alt gruplara ayrılır. Eksfoliyasyon sendromu (XFS) ve ilgili glokom (XFG), oküler lens ve trabeküler ağ üzerinde karakteristik bir fibriler materyalin birikmesi ile tanımlanır (Şekil 2). Primer açık açılı glokom (POAG), XFS gibi herhangi bir ikincil glokom nedeninin yokluğunda anatomik olarak normal yapılar tarafından tanımlanan bir glokom türü, ayrıca anormal derecede yüksek GİB yokluğunda glokomatöz optik nöropati geliştiren normal tansiyon glokomu (NTG) alt grubu hastalarını da içerir<sup>2</sup>.



Şekil 1. Açık açılı ve kapalı açılı glokomda oküler ön segmentin şematik diyagramı. Normal koşullar altında (açık açılı) siliyer cisim tarafından oluşturulan sulu hüümör, lens ve iris (mavi oklar) etrafında akar ve trabeküler ağdan, Schlemm kanalından gözden çıkar ve sulu damarlara ve episkleral venöz sisteme boşalır. Kapalı açıda, iris ve lens, trabeküler ağ boyunca aköz akışın tıkanmasına neden olacak şekilde öne yerleştirilmiştir<sup>2</sup>.



Şekil 2. Eksfoliyasyon sendromu (XFS) olan bir gözün görüntüsü. Eksfoliyasyon materyali, lens ve gözbebeği kenarında beyaz fibriler materyal olarak belirginleşmiştir<sup>2</sup>.

Glokom, Mendel kalıtımı gösteren erken başlangıçlı hastalık (40 yaşından önce) ve karmaşık özellikler olarak kalıtılan yetişkin başlangıçlı formlar (40 yaşından sonra gelişen) ile her yaşta ortaya çıkabilir<sup>3</sup>. Toplumda 40 yaş üzerinde %2, 60 yaş üzerinde %10 oranında görülmektedir. 40 yaş üzerinde olan glokom hastalarını, ailede glokom tanısı olan, şeker hastalığı, hipertansiyon, yüksek miyopisi ve damar hastalığı bulunan bireyler oluşturmaktadır<sup>4</sup>.

Glokom, basit veya karmaşık genetik temelli vakalara ayrılabilir. Bazı glokom vakalarına öncelikle tek bir gendeki bir kusur neden olmaktadır. Bu glokom vakaları basit bir genetik temele sahiptir ve Mendel modellerinde kalıtılır (otozomal dominant özellik olarak). Üç gen, miyosilin (MYOC), optineurin (OPTN) ve TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1), diğer genlerden veya çevresel faktörlerden çok az etki ile açık açılı glokoma neden olabilir. Diğer karmaşık genetik glokom vakaları, birçok genetik ve çevresel risk faktörünün birleşik etkisinden kaynaklanır. Bu tür genetik faktörler, glokom gelişme riskini artırır, ancak her biri tek başına hastalığa neden olmaz. Primer açık açılı glokom ve primer kapalı açılı glokom (PACG) için 20'den fazla genetik risk faktörü keşfedilmiştir ve daha birçoğunun tanımlanması gerekmektedir<sup>5</sup>. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), POAG (Tablo 1), NTG, XFS ve PACG (primer açı kapanması glokomu) için genomik lokuslar tanımlamıştır<sup>2</sup>.

### Primer Açık Açılı Glokom

Primer açık açılı glokom, dünya çapında çoğu popülasyonda en sık görülen glokom türüdür<sup>6</sup>. POAG'li hastalarda, açık açılar dahil olmak üzere anatomik olarak normal oküler yapılarla rağmen glokom bulunmaktadır. Diğer glokom formları gibi, GİB yükselmesi de POAG için önemli bir risk faktörüdür, ancak optik sinir dejenerasyonu olan POAG hastalarının üçte birine kadar GİB'si normal aralıkta olup, normal tansiyon glokomu (NTG) POAG alt grubunu tanımlamaktadır<sup>7</sup>. NTG'li hastalar, genel olarak POAG ile karşılaştırıldığında optik sinir dejenerasyonuna karşı artan duyarlılığa sahip olabilirler<sup>8</sup>.

Avrupa Kafkas ve Asya popülasyonlarında POAG ve NTG için tamamlanan GWAS; ABCA1, AFAP1, GMDS, PMM2, TGFBR3, FNDC3B, ARHGEF12, GAS7, FOXC1, ATXN2 ve TXNRD2 gibi toplam 16 genin hastalık ile anlamlı olarak ilişkili gen/lokus sayısı tanımlanmıştır (Tablo 1). Afrikalı-Amerikalı veya diğer Afrikalı popülasyonlarda GWAS henüz yapılmamıştır, bu popülasyonlardaki yüksek hastalık prevalansı göz önüne alındığında gelecekteki önemli bir araştırma alanını oluşturacaktır<sup>6</sup>.

**Tablo 1. GWAS tarafından keşfedilen POAG lokusları<sup>2</sup>**

Populasyon	Vaka / kontrol (N)		Lokus
	Keşif	Replikasyon	
İzlanda	1263/34,877	2175/2064 (Avrupa) 299/1607 (Çin)	CAV1/CAV2
Avustralya (ANZRAG)	615/3956	892/4582 (Avustralya)	CDKN2BAS, TMCO1
ABD Avrupa kökenli	2170/2347	976/1140 (GLAUGEN)	SIX6, 8q22 (NTG)
Japonya	1394/6599	1802/7212	CDKN2BAS, SIX6
Avustralya (ANZRAG)	1,155/1992	3548/9496 (Avustralya ve ABD Avrupa)	ABCA1, AFAP1, GMDS
Çin	1007/1009	1899/4965 (Çin ve Singapurlu Çin)	ABCA1, PMM2
Çok etnik gruptan oluşan (Illumina exome dizisi)	3504/9746	9173/26,780 (çok etnik)	TGFBR3, FNDC3B
Avrupa (Rotterdam)	8105 (populasyon*)	7471 populasyon 1225 )*POAG vaka ve 4117 Kontrol	ARHGEF12
ABD Avrupa kökenli	3,853/33,480	3164/9242(Avustralya, Avrupa, Singapurlu, Çin)	TXNRD2, ATXN2, FOXC1, GAS7

\* Bu çalışma için keşif analizi, GİB için popülasyona dayalı bir çalışmadır (N=8105). 7471 bireyin ikinci bir popülasyona dayalı analizinde replikasyon yapıldı. Çoğaltma sonrası en yüksek SNP'ler, 1225 vaka ve 4117 kontrolde POAG ile ilişki açısından değerlendirildi.

POAG ile ilişkili mevcut SNP'ler yaygındır (minör alel frekansları>0.3) ve 1.4 (CDKN2BAS, rs7866783; SIX6, rs33912345) ile 1.17 (FOXC1, rs2745572 ve TXNRD2, rs35934224) arasında bulunma olasılığı oranlarına (ORs) sahiptir. İlginç bir şekilde, bazı hastalıkla ilişkili SNP'ler, hastalığın genetik ve fenotipik heterojenliğini destekleyen spesifik fenotipik alt gruplarda ilişki için daha güçlü kanıtlara sahiptir. Örneğin, CDKN2BAS SNP'lerinin ilişkisi, genel olarak POAG'a kıyasla NTG için daha güçlüdür (POAG için 1.4'e,

NTG için OR=1.6'dır) ve CAV1/CAV2 SNP'lerinin ilişkisi, parasantral görme alanı kaybı olan POAG alt grubu için daha güçlüdür (Genel olarak POAG için 1.26 ile karşılaştırıldığında OR= 1.57)<sup>9,10</sup>.

POAG ile ilişkili lokuslar, sitokin sinyalizasyonu (CDKN2BAS, TGFBR2, FNDC3B), lipid metabolizması (ABCA1, CAV1 / CAV2, ARHGEF12), membran biyolojisi (CAV1 / CAV2), hücre dışı matris (AFAP1), fukoz ve mannoz metabolizması (GMD5, PMM2), hücre bölünmesi (CDKN2BAS, TMCO1, GAS7) ve oküler gelişim (SIX6, FOXC1) dahil çeşitli biyolojik süreçleri etkilemektedir<sup>11</sup>. Yolakların bazıları ilginçlik göstermektedir. ABCA1, CAV1/CAV2 ve ARHGEF12 arasındaki etkileşimler lipid ve kolesterol metabolizmasını etkileyebilmekte ve son çalışmalar hiperkolesterolemi için statin tedavisinin glokom için koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Bu lokuslarla ilişkili risk varyantları olan bireylerde statin kullanımını araştıran ileri çalışmalar, klinik olarak anlamlı farmakogenetik ilişkileri ortaya çıkarabilir. Son çalışmalar, mitokondrinin glokom patogenezinin önemli katkılarına da belirlemektedir. GWAS'ta önemli ölçüde POAG ile ilişkili olan TXNRD2, oksidatif fosforilasyon ve diğer mitokondriyal fonksiyonlar tarafından üretilen zararlı reaktif oksijen türlerini azaltmak için gerekli bir mitokondriyal protein olan tioredoksin redüktaz 2'yi kodlamaktadır. Glokomda hasar gören mitokondriden zengin retina ganglion hücrelerinin oksidatif strese duyarlı olduğu bilinmektedir, bu da reaktif oksijen türlerindeki azalmanın nöroprotektif olabileceğini düşündürmektedir<sup>9</sup>.

POAG ile ilgili bilgiler aşağıda özetlenmiştir:

- Açık açılı glokomun basit genetik nedenleri arasında MYOC, OPTN ve TBK1'deki mutasyonlar bulunur ve diğer risk faktörlerinden çok az veya hiç etkilenmeden otozomal dominant özellikler olarak kalıtılır.
- Karmaşık genetik glokom vakaları, kendi başlarına hastalığa neden olamayan birçok genetik ve çevresel risk faktörünün birleşik etkisinden kaynaklanır.
- Son zamanlardaki büyük GWAS sonuçları, POAG'de görüş alanı ilerlemesi ile ilişkili lokus dahil olmak üzere çeşitli glokom formları için yeni duyarlılık lokuslarını ortaya çıkarmıştır.

Açık açılı glokom için genetik testler şu anda yalnızca MYOC ve OPTN mutasyonları için belirli vakalarda önerilmektedir. Bu testler, iyileştirebilen ve potansiyel olarak görme kaybını önlemeye yardımcı olan güçlü bir teşhis ve prognostik araçtır<sup>5</sup>.

## Primer Açık Kapanması Glokomu

PACG, özellikle Asya'da geri döndürülemez körlüğün başlıca nedenidir. Semptomlardan bağımsız olarak, PACG hastaları, periferik iris ve trabeküler ağ örgüsünün apozisyonuna sekonder olarak yüksek GİB geliştirir ve bu da sıvının gözden dışarı akmasına engel olur (Şekil 1). PACG, optik sinir dejenerasyonuna neden olan çok yüksek GİB ile sonuçlanabilir<sup>12</sup>.

Çeşitli çalışmalar, PACG'nin genetik bir bileşeni olduğunu, ancak çevresel risk faktörlerinin tanımlanmadığını göstermektedir. Kişilerde, erken başlangıçlı açık kapanması glokomunun ailesel agregasyonu fenotipik olarak nanofthalmi spektrumu içindedir, küçük hipermetrop gözdeki lensin yaşa bağlı genişlemesi nedeniyle açılarda kapanmasına neden olabilen aşırı bir hipermetropi şeklindedir. Nanofthalmi, otozomal baskın veya çekinik bir özellik olarak kalıtsal olabilir ve MFRP ve TMEM98'deki mutasyonlar, hastalığın sırasıyla çekinik ve baskın formlarında tanımlanmıştır. Ek olarak, genellikle açık kapanması glokomunun eşlik ettiği ve BEST1'deki mutasyonlar tarafından üretilen, bestrofinopati olarak adlandırılan retinal dejenerasyonun otozomal resesif bir formu bulunmaktadır<sup>2</sup>.

GWAS sonucunda yetişkin başlangıçlı PACG formu için 8 gen/lokus tanımlanmıştır: PLEKHA7, COL11A1, PCMTD1-ST18, EPDR1, CHAT, GLIS3, FERMT2 ve DPM2-FAM102<sup>13,14</sup>. Bu lokuslar çoğunlukla Asya'dan gelen vaka/kontrol örneklerinde tanımlanmıştır. Bu varyantlar için etki boyutları 1.2-1.4 arasındadır ve PACG'deki genetik varyansın sadece <math>\leq 2\%</math>'sini açıklamaktadır. Bu PACG lokuslarının hiçbirisi, 986 vaka ve 3916 kontrolden oluşan Singapurlu Çin örneğindeki POAG ile ilişkili bulunmazken, sadece 2 POAG lokusu (rs2226035, ARHGEF12 ve rs12150284, GAS7) PACG ile ilişkilendirilmiştir. Bu, iki ana glokom formu arasında çok az etiyoloji söz konusudur. Kalıtsal nanofthalmi biçimlerine neden olan genlerdeki yaygın varyantlar, karmaşık kalıtsal PACG'nin yaygın biçimleri için aday genler olarak dışlanmıştır.

PACG'nin göz boyutuyla doğrudan ilişkili olduğu kavramı, genom çapında kantitatif bağlantılı özellik (QLT) analizinde aksel uzunluk (AxL) için tanımlanan varyantlar PACG ile ilişkili olmadığından, genomik veriler tarafından tam olarak desteklenmemektedir<sup>14</sup>.

Açı kapanması glokomu olan gözlerin normal gözlerden daha kalın bir retinal koroidi vardır ve AxL için ayar yapıldıktan sonra bile PAAG'den etkilenen gözler, vasküler uveal yoldaki hücre-hücre yapışmasının PACG'nin önemli bir özelliğini temsil ettiğini düşündürür. Birkaç PACG genetik lokusu (EPDR1, FERMT2 ve PLEKHA7) hücre yapışmasında rol oynar. İlginç bir şekilde, antikolinerjiklerin akut PACG ataklarını hızlandırdığı bilinmektedir ve bir PACG duyarlılık lokusu (CHAT), asetilkolin oluşumunda yer alan ve PACG patogenezinde asetilkolin metabolizmasını içeren ve yüksek riskli popülasyonlarda terapötik önleme için potansiyel bir hedef öneren bir enzimi kodlamaktadır<sup>2</sup>.

## Eksfoliyasyon Sendromu ve Glokom

Eksfoliyasyon sendromu, ön oküler segmentte, en belirgin şekilde pupiller kenarda ve lens yüzeyinde fibriler materyalin birikimi ile oluşur (Şekil 2). Bu birikimler trabeküler ağa yerleşir ve artmış GİB, optik sinir dejenerasyonu ve glokomuna neden olur. Oküler olmayan dokularda klinik açıdan önemi belirsiz benzer birikimler tespit edilmiştir<sup>15</sup>. Genel olarak, XFS, aynı zamanda erken katarakt oluşumu, katarakt cerrahisi komplikasyonları ve retinal venöz tıkaçıcı hastalık ile ilişkili olan zararlı bir oküler yaşlanma şekli gibi görünmektedir<sup>16</sup>. Hastalıkla ilişkili hücre dışı birikimlerin oluşumunun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir, ancak durumun hem genetik hem de çevresel bileşenlere sahip olduğu görülmektedir<sup>17,18</sup>.

XFS için önemli genetik risk faktörleri tanımlayan ailesel agregasyon veya aday gen çalışmaları bulunmamaktadır. İzlanda'da yapılan bir çalışmada, 75 vaka ve 14.470 popülasyona dayalı kontrolden oluşan genom çapında ilişkilendirme çalışması, XFS ile önemli ölçüde ilişkili LOXL1 (lisil oksidaz benzeri 1) SNP'leri (rs3825942; rs1048661 ve rs2165241) tanımlamıştır<sup>19</sup>. En yüksek SNP etki büyüklüğü, GWAS katalogda rs3825942 (yaklaşık 20 kat) bu hastalık için gözlemlenen en yüksek değerler arasındadır ve LOXL1'in XFS patogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. LOXL1, hücre dışı matris stabilitesini modüle ederek XFS gelişimini etkileyebilecek elastogenez ve kollajen çapraz bağlanmasına katılmaktadır. Sistemik ve oküler vaskülopatilerin XFS ile birlikte ortaya çıkması ve pelvik organ prolapsusu ile XFS arasındaki bir ilişki, toplu olarak, LOXL1'in elastin ve kollajen bakımının XFS'de değiştiğini göstermektedir<sup>20-23</sup>. Avrupa Kafkasyalıları ve dünyadaki çoğu popülasyonda, hastalıkla ilişkili varyantlar (rs3825942; rs1048661 ve rs2165241), vakaların %99'una kadar ve kontrollerin %80'ine kadar görülen yaygın alellerdir<sup>24</sup>. Bununla birlikte, bazı Asya ve Afrika popülasyonlarında, hastalıkla ilişkili ortak varyantlar Avrupa Kafkasyalılarına kıyasla tersine çevrilmektedir. Toplu olarak, bu gözlemler LOXL1'in hastalık gelişimi için gerekli olduğunu ancak yeterli olmadığını ve diğer genetik varyantların ve ayrıca çevresel faktörlerin hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir<sup>25</sup>.

Farklı etnik gruplardan oluşan popülasyonların meta-analizlerini kullanan ikinci bir GWAS, CACNA1A'yı XFS için ek bir gen olarak tanımladı. CACNA1A, P/Q voltajına bağlı bir kalsiyum kanalı için kodlanmaktadır. Dünya çapındaki popülasyonlarda XFS hastalık yükünün LOXL1 risk varyantı sıklıkları ile korelasyon göstermemesiyle çevresel risk faktörlerinin araştırılmasına yol açmıştır. Çok değişkenli analizler, ekvator dışı bölgelerde XFS hastalık yükünün arttığını ve bu eğilimi açıklayabilecek çevresel risk faktörlerinin arandığını göstermektedir. Daha yüksek kahve tüketimi ve daha düşük diyet folat alımı bu eğilimleri göstermekte ve XFS riskinin artmasıyla ilişkili olduğu belirlenmektedir. Genetik ve çevresel çalışmalar XFS'ye ışık tutsa da, hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma ve ek genetik lokusların ve çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir<sup>2</sup>.

## Sonuç

Genetik ve genomik çalışmalar glokom için önemli genlerin bulunmasına katkı sağlamaktadır. Glokomla ilişkili genler, yeni gen temelli tedaviler için hedef olabilecek ilgili biyolojik yolları ve süreçleri tanımlamaya yardımcı olacaktır. Yeni genlerin ilişkilendirilmesi ile, geri dönüşümü olmayan körlük meydana gelmeden önce risk altındaki bireyleri tanımlayabilen gen temelli testlerin geliştirilmesini de olanak sağlamaktadır. Glokomun genetik mimarisini tam olarak tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Thygefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ.* 1995;73:115–21.
2. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R21–R27.
3. Allen KF, Gaier ED, Wiggs JL. Genetics of primary inherited disorders of the optic nerve: clinical applications. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017277.
4. Vikipedi. Available from: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Glokom>. Accessed: 24 September 2022.
5. Miller MA, Fingert JH, Bettis DI. Genetics and genetic testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28:133–38.
6. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol.* 2014;121:2081–90.
7. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmol.* 2001;108:247–53.
8. Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, Kang JH, Allingham RR, Olson LM et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002654.
9. Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH, Allingham RR, Gharahkhani P, Khor CC et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2016;48:189–94.
10. Loomis SJ, Kang JH, Weinreb RN, Yaspan B, Cooke Bailey JN, Gaasterland T et al. Association of CAV1/CAV2 genomic variants with primary open-angle glaucoma overall and by gender and pattern of visual field loss. *Ophthalmol.* 2014;121:508–16.
11. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262–67.
12. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:238–42.
13. Vithana EN, Khor CC, Qiao C, Nongpiur ME, George R, Chen LJ, Do T et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet.* 2012;44:1142–46.
14. Khor CC, Do T, Jia H, Nakano M, George R, Abu-Amero K et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet.* 2016;48:556–62.
15. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1757–62.
16. Pasquale LR, Borrás T, Fingert JH, Wiggs JL, Ritch R. Exfoliation syndrome: assembling the puzzle pieces. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:e505–e512.
17. Damji KF, Bains HS, Amjadi K, Dohadwala AA, Valberg JD, Chevrier R et al. Familial occurrence of pseudoexfoliation in Canada. *Can J Ophthalmol.* 1999;34:257–65.
18. Taylor HR. Pseudoexfoliation, an environmental disease? *Trans Ophthalmol Soc U K (1962).* 1979;99:302–7.
19. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007;317:1397–1400.
20. Cousins CC, Kang JH, Bovee C, Wang J, Greenstein SH, Turalba A et al. Nailfold capillary morphology in exfoliation syndrome. *Eye (Lond).* 2017;31:698–707.
21. Praveen MR, Shah SK, Vasavada AR, Diwan RP, Shah SM, Zumkhawala BR et al. Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye (Lond).* 2011;25:174–79.
22. Brooks AM, Gillies WE. The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmol.* 1987;94:1090–97.
23. Wirostko BM, Curtin K, Ritch R, Thomas S, Allen-Brady K, Smith KR et al. Risk for exfoliation syndrome in women with pelvic organ prolapse: A Utah project on exfoliation syndrome (UPEXS) study. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:1255–62.
24. Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, Li T, Haines JL, Wiggs JL. LOXL1 promoter haplotypes are associated with exfoliation syndrome in a U.S. Caucasian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2372–78.
25. Founti P, Haidich AB, Chatzikiriakidou A, Salonikiou A, Anastasopoulos E, Pappas T et al. Ethnicity-based differences in the association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation/pseudoexfoliative glaucoma: a meta-analysis. *Ann Hum Genet.* 2015;79(6):431–50.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Merih Akkapulu  
Mersin Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Mersin, Turkey  
e-mail: mrhakkapulu@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 03.02.2023

**Kabul tarihi/ Accepted:** 01.09.2023