



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKOMODATİF VE İNFANTİL EZOTROPYA OLGULARINDA
KALITIM SIKLIĞI VE KALITIM ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ
VE MYOZİN 13 AĞIR ZİNCİR GENİ DİZİ ANALİZİNİN YAPILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA ÇORAK EROĞLU



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKOMODATİF VE İNFANTİL EZOTROPYA OLGULARINDA
KALITIM SIKLIĞI VE KALITIM ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ
VE MYOZİN 13 AĞIR ZİNCİR GENİ DİZİ ANALİZİNİN YAPILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA ÇORAK EROĞLU

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

PROF. DR. SİBEL OTO

ANKARA – 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeği geçen tez danışmanım Prof Dr. Sibel Oto başta olmak üzere, bu süreçte bilgi, düşünce ve deneyimleri ile yetişmemde emeği bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yonca A. Akova, öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Gürsel Yılmaz, Sayın Prof. Dr. Ahmet Akman, Sayın Doç. Dr. Dilek Dursun Altınörs, Sayın Doç. Dr. İmren Akkoyun, Sayın Doç. Dr. Cem Küçükerdönmez, Sayın Dr. Sezin Akça Bayar ve Dr. Altuğ Çetinkaya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin genetik analizlerini yapılmasında büyük emek harcayan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Feride İffet Şahin, öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Zerrin Yılmaz Çelik, araştırma görevlisi Sayın Dr. Özge Özer ve tüm genetik ekibine; istatistik analizlerini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. A. Canan Yazıcı ve Dr. Agâh Tekindal'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini eksik etmeyen anneme, babama ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Fatma Çorak Eroğlu

Aralık 2010, Ankara

ÖZET

Bu çalışma, infantil ET, parsiyel akomodatif ET ve akomodatif ET olgularının ailelerindeki şaşılık sıklığını ve olası kalıtım paternini araştırmak ve farklı kuşaklarda çok sayıda etkilenmiş bireyin bulunduğu ailelerde MYH 13 genindeki olası bir mutasyonun, çeşitli şaşılık tiplerinin patogeneze olabilecek katkısını araştırmak amacıyla gerçekleştirildi.

Bu amaçla takipli olan veya yeni tanı konulmuş olan 139 akomodatif ET, 55 parsiyel akomodatif ET ve 21 konjenital ET hastasının aile bireyleri çalışmaya dahil edildi. Ailelerin tümüne yapılan detaylı aile sorgulaması sonucunda aile ağaçları oluşturuldu ve Cyrilic 3 pedigri programı ile yapılan analize göre olası kalıtım paterni belirlendi. Ailelerin 168'inde toplam 518 kişiye tam bir oftalmolojik muayene yapılarak tropya, forya ya da mikrotropya saptanan ve ≥ 3 PD hipermetropi olan aile bireyleri kaydedildi.

Yapılan pedigri analizine göre akomodatif ET, parsiyel akomodatif ET ve infantil ET gruplarının tümünde, olguların büyük bölümünün sporadik (%53,2; %63,6; %57,1); kalıtım paterninin belirlenebildiği ailelerin ise sıklıkla poligenik ya da multifaktöryel kalıtım paterni (%20,1; %21,8; %19,1) gösterdiği saptanmıştır. Olgulardaki şaşılık alt tipleri ile kalıtım paternleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p=0.682$) saptandı.

Probandın ebeveynleri arasındaki akraba evliliği sıklığı akomodatif ET grubunda %18,1, parsiyel akomodatif ET grubunda %22,6 ve infantil ET grubunda %14,3 olarak belirlendi. Şaşılık alt tipleri ile akraba evliliğinin sıklığı ($p=0.457$) ve akraba evliliği varlığı ile kalıtım paterninin tipi ($p=0.652$) arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Aile ağacı analizi sonucunda probandın herhangi bir akrabasında şaşılık görülme prevalansının akomodatif ET grubunda %59; parsiyel akomodatif ET grubunda %45,5, konjenital ET grubunda %38,1 olduğu ve ezotropya alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ($p=0.077$) saptandı.

Aile öyküsüne göre birinci derece akrabalarındaki şaşılık prevalansının akomodatif ET grubunda %58,9; parsiyel akomodatif ET grubunda %45,5, konjenital ET grubunda %42,8 olarak bulundu. Ezotropya alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0.07$)

Aile öyküsüne göre probandın ebeveynlerindeki şaşılık prevalansının akomodatif ET grubunda %35,3; parsiyel akomodatif ET grubunda %20, konjenital ET grubunda %28,6 olduğu; ezotropya alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p=0.113$) saptandı.

Muayene edilen olgularda probandın annesindeki şaşılık prevalansının akomodatif ET grubunda %25; parsiyel akomodatif ET grubunda %15,4, konjenital ET grubunda %23,1 olduğu belirlendi. Ezotropya alt tipleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.462$).

Muayene edilen olgularda probandin babasındaki şaşılık prevelansının akomodatif ET grubunda %26,7; parsiyel akomodatif ET grubunda %12,8 olduğu; konjenital ET grubunda ise olguların hiçbirinin babasında şaşılık bulunmadığı saptandı. Akomodatif ET grubundaki oran anlamlı yüksek bulundu ($p=0.027$).

Muayene edilen olgularda kardeşlerde şaşılık görülme prevelansı akomodatif ET, parsiyel akomodatif ET ve konjenital ET grupları için sırasıyla %23,3 (n:27); %15,4 (n: 6) ve %15. 4 (n:2) olarak saptandı. Ezotrophia alt tipleri arasında fark anlamlı bulunmadı ($p=0.101$).

Olguların muayene edilmiş olan birinci derece yakınlarındaki ≥ 3 PD hipermetropi sıklığının akomodatif ET grubunda %18,1 (n:21), parsiyel akomodatif ET grubunda %5,2 (n: 2), konjenital ET grubunda ise %7,7 (n:1) olduğu ve ezotrophia alt tipleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p=0.113$) belirlendi.

Aile ağacı çizimlerine göre; olguların akrabaları arasında %20,5'inde (n: 44) tek, %14.9'unda (n: 32) iki, %10.2'sinde (n: 22) üç, %8.3'ünde (n:18) ≥ 4 bireyin etkilenmiş olduğu; ezotrophia alt tipleri ile şaşılık saptanan aile bireylerinin sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p=0.569$) saptandı.

Pedigri analizinde, her kuşakta farklı bireylerde şaşılık bulunduğu tespit edilen iki aileden seçilen bireylerden DNA izole edilerek MYH 13 geninde 3., 25., 27, 29. ve 30. ekzon lokalizasyonlarında saptanan rs34042358, rs2074877, rs12103825, rs61745304, rs61745305, rs20774873 rs17690195, rs61745306, rs rs62060459, rs117809599 ve rs4791401 referans numaralı mutasyon bölgelerindeki tek nükleotid değişiklikleri araştırıldı.

Birinci ailedeki 9 bireyin 8'inde MYH13 geninin 25. ekzonunun (rs2074877) yanlış anlamlı mutasyonuna neden olan tek nükleotid değişikliği sonucunda oluşan G/A mutasyonu saptanırken, 1 bireyin bu bölgede mutasyon göstermediği (A/A genotipi), diğer ekzon bölgelerinde ise bireylerin hiçbirinde anlam değişikliğine neden olan bir mutasyon bulunmadığı saptandı.

İkinci ailede ise 4 bireyde 25. ekzonda (rs2074877) yanlış anlamlı mutasyonuna neden olan tek nükleotid değişikliği sonucunda oluşan G/A mutasyonu saptanırken, 2 bireyin bu bölgede mutasyon göstermediği (A/A genotipi) belirlendi. Ailede sağlıklı olduğu bilinen 2 bireyde ise 29. ekzonda (rs17690195) yanlış anlamlı mutasyonuna neden olan tek nükleotid değişikliği sonucunda oluşan G/A mutasyonu saptanmış, diğer bireylerin ise bu bölgede mutasyon göstermediği (G/G genotipi); diğer ekzon bölgelerinde ise bireylerin hiçbirinde anlam değişikliğine neden olan bir mutasyon bulunmadığı saptandı.

MYH13 geninin 25. ekzonunun (rs2074877) yanlış anlamlı mutasyonuna neden olan tek nükleotid değişikliği sonucunda oluşan G/A mutasyonunun, akomodatif ezotrophia için özgül

olmasa da, ileride yapılacak olan daha geniş popölasyon çalıřmaları için referans oluřturabileceėi dűřünűlműřtür.

Anahtar kelimeler: Akomodatif ezotrophia, miyozin 13 aėır zincir protein geni (MYH13), ekstraokűler kas, řařılık genetiėi.

ABSTRACT

This study aims to investigate the frequency of strabismus in the families of infantile ET, partial accommodative ET and accommodative ET cases and the possible genetic pattern and the role of a probable mutation in MYH 13 gene over the pathogenesis of various strabismus types in families with a high number of affected individuals in different generations.

For this purpose, the family members of monitored or newly-diagnosed 139 accommodative ET, 55 partial accommodative ET and 21 congenital ET patients were included in the study. As a result of a comprehensive family survey carried out in all families, family trees were formed and the possible genetics pattern was determined on the basis of Cyrillic 3 pedigree program. A complete ophthalmologic examination was conducted over 518 people in 168 families and those family members who had tropia, phoria or microtropia and ≥ 3 PD hypermetropia were recorded.

According to the pedigree analysis, it was determined that the majority of the cases were sporadic (53.2%; 63.6%; 57.1%) in all of the accommodative ET, partial accommodative ET and infantile ET groups while polygenic and multifactorial genetic pattern (20.1%; 21.8%; 19.1%) was mostly demonstrated in families in which a genetic pattern could be identified. No significant difference was found between strabismus subtypes and genetic patterns ($p = 0.682$). The frequency of consanguineous marriages among parents of proband parents was 18.1% in the accommodative ET group, 22.6% in the partial accommodative ET group and 14.3% in the infantile ET group. No significant differences were observed between strabismus subtypes and frequency of consanguineous marriages and between the presence of consanguineous marriages and genetic pattern type ($p=0.652$).

As a result of the family tree analysis, the prevalence of strabismus in any relative of the proband was found to be 59% in the accommodative ET group; 45.5% in the partial accommodative ET group, 38.1% in the congenital ET group and no meaningful difference was found among esotropia subtypes ($p = 0.077$).

The prevalence of strabismus in primary relatives was found to be 58.9% in the accommodative ET group, 45.5% in the partial accommodative ET group and 42.8% in the congenital ET group. No statistically significant difference was found among esotropia subtypes ($p=0.07$).

It was also found out that the prevalence of strabismus in proband's relatives on the basis of family history was %35,3 in the accommodative ET group; 20% in the partial accommodative ET

group, 28.6% in the congenital ET group and no significant difference was found among esotropia subtypes ($p=0.113$).

The prevalence of strabismus in proband's mother was found to be 25% in the accommodative ET group, 15.4% in the partial accommodative group and 23.1% in the congenital ET group in the examined cases. No statistical difference was found among esotropia subtypes ($p=0.462$). In the examined cases, the prevalence of strabismus in proband's father was found to be 26.7% in the accommodative ET group, 12.8% in the partial accommodative group whereas strabismus was not identified in any of the cases' fathers in the congenital ET group. The rate in the accommodative ET group was found to be significantly high ($p=0.027$).

The prevalence of strabismus in brothers of the examined cases for accommodative ET, partial ET and congenital ET groups were found to be 23.3% ($n=27$), 15.4% ($n=6$) and 15.4% ($n=2$) respectively. No significant differences were observed among the esotropia subtypes ($p=0.101$). ≥ 3 PD hypermetropia frequency in the examined cases' first-degree relatives was found to be 18.1% ($n=21$) in the accommodative ET group, 5.2% ($n=2$) in the partial accommodative ET group and 7.7% ($n=1$) in the congenital ET group while no meaningful difference was found among esotropia subtypes ($p=0.113$).

According to family tree drawings, one individual in 20.5% of the cases' relatives ($n=44$), two individuals in 14.9% ($n=32$), three individuals in 10.2% ($n=22$) and ≥ 4 individuals in 8.3% of the cases' relatives were affected; no significant difference was found between esotropia subtypes and the number of family members diagnosed with strabismus ($p=0.569$).

In the pedigree analysis, DNA was isolated from individuals selected from two families found to have strabismus in different individuals in each generation, and single nucleotide differences were investigated in the mutation regions with reference numbers rs34042358, rs2074877, rs12103825, rs61745304, rs61745305, rs20774873, rs17690195, rs61745306, rs62060459, rs117809599 and rs4791401 identified in 3rd, 25th, 27th, 29th and 30th exon localizations of the MYH 13 gene.

G/A mutation stemming from single nucleotide difference causing missense mutation of MYH13 gene's 25th exon was identified in 8 out of 9 individuals in the first family while one individual did not demonstrate mutation in this region (A/A genotype), as for the other exon regions no mutation which resulted in a change of meaning was found in any of the individuals.

In the second family, G/A mutation due to single nucleotide change causing missense mutation was found in the 25th exon (rs2074877) in four individuals whereas two individuals did not demonstrate mutation in this region (A/A genotype). G/A mutation as a result of single nucleotide difference causing missense mutation in the 29th exon (rs17690195) was

identified in 2 individuals while other individuals did not demonstrate mutation in this region (G/G genotype); as for the other exon regions, no mutation which resulted in a change of meaning was found in any of the individuals.

It is thought that G/A mutation resulting from single nucleotide change causing missense mutation in MYH13 gene's 25th exon (rs2074877) may serve as a reference for larger population studies to be conducted in the future, though not specific to accommodative esotropia.

Key words: Accomodative esotropia, MYH13 gene, extraocular muscle, inheritance of strabismus.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	vii
İçindekiler.....	x
Kısaltmalar ve simgeler.....	xi
Tablolar dizini.....	xiv
Şekiller dizini.....	xvi
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	52
Bulgular.....	65
Tartışma.....	99
Sonuç ve Öneriler.....	113
Kaynaklar.....	116

KISALTMALAR VE SİMGELER

MYH 13: Myozin 13 Ağır Zincir Geni
DNA: Deoksiribonükleik asit
ET: Ezotropeya
XT: Ekzotropeya
AK: Akomodatif konverjans
A: Akomodasyon
AK/A oranı: Akomodatif konverjans/akomodasyon oranı
DVD: Disosiyasyon vertikal kayma
PD: Prizm dioptri
D: Dioptri
Cm: Santimetre
ARK: Anormal retinal korrespondans
OR: Otozomal resesif
OD: Otozomal dominant
F: İnbreeding katsayısı
MÖ: Milattan önce
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man
CPEO: Kronik progresif eksternal oftalmopleji
MtDNA: Mitokondriyal deoksiribonükleik asit
CFEOM: Konjenital ekstraoküler kas fibrozisi
PEO: Progresif Eksternal Oftalmopleji
POLG: Polymerase gamma
KSS: Kearns-Sayre Sendromu
NPL: Non-parametrik analiz
LOD-skor analizi: Logarithm of Odds Ratio
mm: Milimetre
 μ : Mikron
ms: Milisaniye
aa: Aminoasit
ATP: Adenozin trifosfat
ATPaz: Adenozin trifosfataz
kDa: Kilodalton

LC-2: Hafif zincir
LC-1: Hafif zincir
Ca⁺²: Kalsiyum
g-aktin:Gobüler aktin
f-aktin: Fibriler aktin
TN-T: Tropomiyozin bağlayan troponin
TN-I: Miyozin-aktin etkileşimini inhibe eden troponin
mol/L:
MHC (MyHC): Miyozin ağır zinciri
MyHC-EOM (MYH13) :Ekstraoküler
RNA: Ribonükleik asit
mRNA: Mitokondriyal ribonükleik asit
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RT-PZR:Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
kb: Kilobaz
MSM: Miyozin depolama miyopatisi
Mg:Miligram
Ml: Mililitre
Bç: Baz çifti
µl: Mikrolitre
C^O: Santigrad derece
g: Gram
Dk: Dakika
H₂O: Su
Sn: Saniye
T: Timin
A: Adenin
C: Sitozin
G: Guanin
F: Forward
R: Reverse
Asp: Aspartik asit
Glu: Glutamik asit
Met:Metiyonin
Val:Valin

Ser: Serin
Ala: Alanin
Thr: Treonin
Ile: İzolösin
Arg: Arginin
Gln: Glutamin
Asn: Asparagin

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Ezodeviasyonların Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. Aile ağacı çiziminde kullanılan evrensel semboller	19
Tablo 3. Bazı insan toplulukları için Inbreeding katsayısı (F) örnekleri.....	23
Tablo 4. Akrabalıkların eşleşmeleri ve ortak genlerin oranı.....	23
Tablo 5. OMIM tarafından listelenmiş olan ve çeşitli şaşılık tiplerinin prevalansının ve sorumlu kromozom bölgelerinin gösterilmesi.....	28
Tablo 6. Ekstraoküler kaslardaki tonik kas lifleri ile hızlı kas liflerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 7. Ekstraoküler kas liflerinin tipleri.....	40
Tablo 8. MYH genlerinin ekzon uzunlukları	49
Tablo 9. MYH13 geni üzerinde değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin lokalizasyonları ve kullanılan primer dizileri.....	63
Tablo 10. Değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin referans numaraları, gen üzerindeki lokalizasyonu, mutasyonun tipi, yabancıl tip allelleri, nükleotid değişimi ve aminoasit değişimi.....	64
Tablo 11. Ezotrophia alt tiplerine göre, ailelerde saptanan kalıtım paternlerinin dağılımı.....	66
Tablo 12. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların ebeveynleri arasında görülen akraba evliliğinin dağılımı	67
Tablo 13. Akraba evliliğinin ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı ve ailelerde belirlenen kalıtım paternleri.....	69
Tablo 14. Aile ağacı analizi sonucunda etkilenmiş olduğu belirlenen akrabaların ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı.....	70
Tablo 15. Aile öyküsüne göre ezotrophia alt gruplarında, olguların birinci derece akrabalarda şaşılık görülme prevalansı	71

Tablo 16. Ezotrophia alt tiplerine göre ebeveynlerde şaşılık görülen olguların dağılımı.....	73
Tablo 17. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan anne ve babalarında şaşılık görülme sıklığı	74
Tablo18. Ezotrophia alt tiplerine göre probandin olguların muayene edilmiş olan annelerinde görülen şaşılık tiplerinin dağılımı	76
Tablo 19. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan babalarında görülen şaşılık tipleri.....	77
Tablo 20. Aile öyküsüne göre saptanmış olan kardeş sayılarının ezotrophia alt gruplarına göre dağılımı	79
Tablo 21. Aile öyküsü sonucunda probandin kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt gruplarına göre dağılımı	80
Tablo 22. Muayene edilen olgularda probandin etkilenmiş olan kardeş sayılarının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı	82
Tablo 23. Muayene edilen ailelerde probandin etkilenen tek kardeşlerinde saptanan şaşılık tiplerinin ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı	83
Tablo 24. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan birinci derece yakınlarında saptana $\geq +3.00$ dioptri hipermetropi sıklığı	85
Tablo 25. Aile öyküsüne göre ezotrophia alt gruplarında birinci derece akrabalarda şaşılık görülme prevalansı.....	86
Tablo 26. Çalışma kapsamındaki ailelerde üçüncü derece yakınarda saptanan şaşılık prevalansının dağılımı	87
Tablo 27. Aile öyküsüne göre etkilenmiş olduğu belirlenen akraba sayılarının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı	89
Tablo 28. Birinci ailede belirlenen ekzonların mutasyon bölgelerinde meydana gelen tek nükleotid değişiklikleri	93
Tablo 29. İkinci ailede belirlenen ekzonların mutasyon bölgelerinde meydana gelen tek nükleotid değişiklikleri.....	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Otozomal resesif kalıtımı gösteren tipik aile ağacı	14
Şekil 2. Otozomal dominant kalıtımı gösteren tipik bir aile ağacı	15
Şekil 3. Ok ile gösterilmiş olan konsültandın (genetik danışmaya neden olan kişinin) annesindeki eksik penetransı gösteren aile ağacı	15
Şekil 4. Etkilenmiş bir erkekten dişi taşıyıcılarla etkilenmiş torun ve torun çocuklarına aktarılan X'e bağlı resesif kalıtımı gösteren aile ağacı	16
Şekil 5. Kırmızı, yeşil renk körlüğü için X' e bağlı resesif bir aile ağacında homozigot etkilenmiş bir dişiye neden olan akrabalık	17
Şekil 6. X'e bağlı dominant kalıtımı gösteren aile ağacı	18
Şekil 7. Erkekler için prenatal dönemde ölümcül olan X'e bağlı dominant bir hastalığı gösteren aile ağacı	18
Şekil 8. Otozomal resesif kalıtımı düşündüren anne-baba akrabalığını gösteren aile ağacı ...	22
Şekil 9. 17. Kromozom bölgesinde lokalize olmuş olan miyozin ağır zincir genleri.....	48
Şekil 10. Ezotrophia alt tiplerin e göre, ailelerde saptanan kalıtım paternlerinin dağılımı.....	66
Şekil 11. Aile öyküsüne göre ezotrophia alt gruplarında birinci derece akrabalarda şaşılık görülme prevalansı	71
Şekil 12. Ezotrophia alt tiplerine göre ebeveynlerde şaşılık görülen olguların dağılımı	73
Şekil 13. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan anne ve babalarında saptanan şaşılık sıklığı	75
Şekil 14. Ezotrophia alt tiplerine göre probandın olguların muayene edilmiş olan annelerinde görülen şaşılık tiplerinin dağılımı	76
Şekil 15. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan babalarında görülen şaşılık tipleri	78
Şekil 16. Aile öyküsü sonucunda probandın kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt gruplarına göre dağılımı	80

Şekil 16. Muayene edilen olgularda probandın etkilenmiş olan kardeş sayılarının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı	82
Şekil 17. Şaşılık bulunduğu saptanan toplam kardeş sayısının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı	84
Şekil 18. Aile öyküsüne göre etkilenmiş olduğu belirlenen akraba sayılarının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımları	89
Şekil 19. Birinci aileye ait aile ağacı	92
Şekil 20. İkinci aileye ait aile ağacı	95

Akomodatif ve İnfantil Ezotropya Olgularında Kalıtım Sıklığı ve Kalıtım Özelliklerinin Belirlenmesi ve Myozin 13 Ağır Zincir Geni Dizi Analizinin Yapılması

GİRİŞ

Pediyatrik popülasyonda sık olarak karşımıza çıkan göz kayması neden olduğu ambliyopi nedeniyle çocuklarda ve genç erişkinlerde önemli derecede görsel bozukluklara neden olabilmektedir.¹ Komitan kaymalarda genetik etyolojinin varlığı aile çalışmalarında gösterilmiştir². İnfantil ezotropyalı olgularda akomodatif kaymalara göre kalıtım yapısı ile ilgili daha fazla bilgi bulunmaktadır³. Konjenital ezotropyası olan 173 olgunun dahil edildiği bir çalışmada tüm hastaların aile ağaçları çizilmiş, 1589 kişinin muayenesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada pedigr analizi otozomal resesif kalıtım paterni göstermiş; ancak komputere pedigr analiz programı kodominant genlerin varlığı ile uyumlu bulunmuştur⁴. Akomodatif ezotropya olgularının %30'unda diğer aile bireylerinde de hastalık saptanmış, bunlarda akomodatif ezotropya dışındaki kayma tipleri ile mikrotropya, stereopsis düzeyinde azalma gibi başka patolojilerin de bulunduğu gösterilmiştir⁵⁻⁷. Ailevi özellik gösteren akomodatif ezotropyalı olgularda kalıtım tipini kesin belirleyen bir çalışma yoktur, ancak Seeley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pedigrilerin %80'inde otozomal resesif kalıtım saptanmıştır⁸.

Şaşılıktan hangi gen ya da kromozomun sorumlu olduğu henüz netlik kazanmamıştır³. Linkage analizi ve aday genlerin mutasyon taraması ile şaşılığa yatkınlık geni yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bugüne kadar 7p22.1, 7q31.2 ve 4q28.3 lokusları anlamlı linkage analizi göstermiştir ve ortak kanı, çok sayıda yatkınlık geninin varlığı ve irksal özellik gösterebileceğidir⁹.

Çalışmamızın amacı, infantil ET, parsiyel akomodatif ET ve akomodatif ET olgularındaki aile öyküsünü sıklığını araştırmak için mümkün olduğu kadar çok aileye ulaşarak her aile için geniş bir aile ağacı çıkarmak ve kalıtım ile ilgili paterni belirlemeye çalışmak ve farklı kuşaklarda çok sayıda etkilenmiş bireyin bulunduğu ailelerden genomik

DNA (deoksiribonükleik asit) izole edilerek, ekstraoküler kaslarda ifadelenen Myozin 13 ağır zincir genindeki (MYH13) olası bir mutasyonun, çeşitli şaşılık tiplerinin patogenezeine olabilecek katkısını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1.1. Şaşılık Epidemiyolojisi

Göz kayması toplumda %1-4 oranında görülmektedir¹. Pediatrik popülasyonda görülen şaşılıkların %50'den fazlasını ezodeviasyonlar oluşturmaktadır¹⁰. Ezotropya görülme sıklığının ekzotropya görülme sıklığından 3 kat fazla olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir¹². Şaşılık görülmesi sıklığında cinsiyetler arasında fark bulunmazken⁹, ırklar arasında bazı farklılıkların bulunduğu bildirilmiştir¹³. Şaşılık prevalansının Afrika kökenlilerde %0,5, Afroamerikanlarda % 0,6; Amerikalılarda ve Avrupalılarda %2,5 olduğu¹³ ve ayrıca Asya, Afrika ve Karayiplerde ekzotropya, Kafkasyalılarda ise ezotropyanın daha sık görüldüğü bildirilmiştir^{12,14-15}.

1.2. Ezotropya etyopatolojisi

Şaşılığın meydana geliş şekli sebepleri üzerindeki tartışmalar halen devam etmekte olup, kaymanın ortaya çıkışı üzerine göztün kırma kusurları, sensöryel bozukluklar, motor bozukluklar (kas yapışma yerindeki anomaliler, periferik sinir bozuklukları gibi), fizik veya psişik travmalar gibi innervasyonel ya da mekanik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir¹⁶.

Konkomitan şaşılıkların patogenezi hakkında, inkomitan şaşılıklardan daha az bilgi bulunsa da, genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu multifaktöriyel ve poligenetik bir hastalık olduğunda görüş birliği vardır^{14,17-18}. Olası risk faktörleri arasında aile öyküsü, hipermetropik refraksiyon bozukluğu, ırk, düşük doğum ağırlığı ve prematürite, gebelikte sigara içilmesi bulunmaktadır¹⁹⁻²¹.

Chew ve arkadaşları tarafından 1994 yılında yapılan bir çalışmada, sigara kullanan annelerin çocuklarında ezotropya (ET) ve ekzotropya (XT) sıklığının polpülasyondan daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁴.

Ayrıca Trizomi 21, serebral palsi, hidrosefali gibi nörolojik ve gelişimsel hastalıkların bulunduğu çocuklarda şaşılık daha sık görülmektedir²¹⁻²². Buna karşın,

şaşılıklarda etkili olan genetik faktörlerin neler olduğu konusundaki bilgiler halen oldukça kısıtlıdır.

1.3. Ezodeviasyonların Sınıflandırılması

Ezodeviasyonların sınıflandırılması tam olarak mümkün olmamıştır ve klinik tablo birbirinin içine girmiştir.

Ezodeviasyonların sınıflandırılması tablo 1’ de gösterilmiştir ¹¹.

Tablo 1. Ezodeviasyonların Sınıflandırılması

1. İnfantil ezotrophia
 - a) Klasik konjenital (infantil) ezotrophia
 - b) Nistagmus ve ezotrophia
 - i. Ciancia sendromu
 - ii. Manifest latent nistagmus
 - iii. Nistagmus blokaj sendromu
2. Akomodatif ezotrophia
 - a) Refraktif akomodatif ezotrophia
 - b) Refraktif olmayan akomodatif ezotrophia
 - c) Kısmi akomodatif ezotrophia
3. Akomodatif olmayan edinsel ezotrophia
 - a) Basit ezotrophia
 - b) Akut edinsel ezotrophia
 - c) Siklik ezotrophia
 - d) Duyusal deprivasyon
 - e) Diverjans yetmezliği ve diverjans felci
 - f) Yakın sinkinetik refleks felci
 - g) Cerrahi (konsektif) ezotrophia
4. İnkomitan ezodeviasyonlar
 - a) Altıncı kraniyal sinir (abduşens) felci
 - b) Medial rektus kasının restriksiyonu
 - i. Tiroid oftalmopati
 - ii. Medial orbital duvar kırığı

c) Duane sendromu ve Möbius sendromu

1.4. İnfantil (konjenital) Ezodeviasyon

1.4.a. Tanım

İnfantil ezotrophia terimi, doğum ile doğum sonrası ilk 6 ay içinde meydana gelen manifest ezotrophiayı kapsar ¹¹. Hugoniers'e göre bu durumun karışık etyolojisini vurgulamak ve bu dönemde ortaya çıkan diğer ezotrophiyalardan ayırımını yapmak için esansiyel (infantil) ezotrophia terimi daha uygun olacaktır ²³. Günümüzde konjenital ezotrophia yerine esansiyel (infantil) ezotrophia terimi de kullanılmaktadır ¹. Altı aydan sonra ortaya çıkan ezotrophia ise erken kazanılmış ezotrophia olarak kabul edilmektedir ¹¹.

1.4.b. Etiyoloji

Esansiyel infantil ezotrophiyanın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir ve farklı teoriler üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birine göre, şaşılığa neden olan bazı faktörler, sensoryel olarak normal; fakat gelişmemiş ve fonksiyonel olarak yetersiz olan vizuel sistemi etkiler. Normal fonksiyon gören verjans mekanizmaları bu kuvvetlerin üstesinden gelirken, gelişimi gecikmiş veya eksik olan verjans sistemi bunun önüne geçemez ve ezotrophia ortaya çıkar ²⁴.

1.4.c. Epidemiyoloji

Konjenital ezotrophia, şaşılığın yaygın görülen formlarından biridir. Daha önce yapılan çalışmalarda popülasyonda %1 prevalans gösterdiği tahmin edilmekteydi ²⁵⁻²⁶. Helveston ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı çalışmanın sonucunda bu oranın %0,1'e daha yakın olduğu yayınlanmıştır ²⁷. Cinsiyetlere göre dağılımının ise eşit olduğu belirtilmektedir ⁹.

1.4.d. Esansiyel infantil ezotrophiyanın klinik özellikleri

Doğumda veya ilk 6 ay içinde ortaya çıkan infantil ezotrophiada genellikle 30 PD ve üzerinde geniş açılı bir kayma söz konusudur ²⁸⁻³⁰. Kayma açısı nadiren 30 PD' den daha az olarak saptanır. Kayma açısı genellikle stabildir, ancak bazen değişkenlik gösterebilir. Yakın ve uzak fiksasyonda kayma açısında önemli bir fark gözlenmez. Bu durum, AK/A oranının

normal olduğuna işaret etmektedir. Zaten yaygın olarak kabul edilen görüş, infantil ezotropyada akomodasyonun rolü olmadığı yönündedir. İnfantil ezotropyalı hastalarda santral sinir sistemi gelişimi normaldir. Ezotropa ile birlikte asimetric optokinetik nistagmus, abdüksiyonda kısıtlılık ve addüksiyonda artış görülebilir. Alt oblik kas aşırı fonksiyonu başlangıçta mevcut olabilir ya da sonradan kendini gösterebilir. Alt oblik kas aşırı fonksiyonu en yaygın olarak 2 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Alt oblik aşırı fonksiyonu başlangıçta tek taraflı olabilse de, altı ay zarfında sıklıkla iki taraflı hale gelmektedir ¹¹.

Disosiyasyon vertikal kayma (DVD), başlangıç cerrahisinden bir kaç yıl sonra ortaya çıkabilir. DVD, binoküler durumdayken dikkatin dağıldığı anlarda ya da kapama altındaki gözde eksiklodeviyasyon ile birlikte gözlenen yukarı kayma hareketidir. Kapama açıldığında ise, diğer gözde buna karşılık gelen bir aşağı hareket oluşmadan etkilenmiş olan göz aşağı normal pozisyonuna doğru hareket edecektir. Genellikle bilateraldir; ancak asimetric olarak da bulunabilir. Kozmetik yönden kabul edilemez halde ise cerrahi girişim endikasyonu doğar. Alt oblik kasın aşırı fonksiyonu sıklıkla DVD ile birlikte dir. Bu durumda her ikisi de alt oblik kasın anteriorizasyonu ile etkin biçimde tedavi edilebilir ¹¹.

Esansiyel infantil ezotropyada latent veya manifest/latent nistagmus bulunabilir. Nistagmusun yönü genellikle horizontaldir.

Refraksiyon kusuru, genellikle çocuğun yaşı için normal olarak bulunur.

Fiksasyon çoğu bebekte primer bakış pozisyonunda alternan; yan bakışta ise çapraz fiksasyon özelliğindedir. Böylece hasta sola bakışta sağ göztünü, sağa bakışta ise sol göztünü kullanır. Bu çapraz fiksasyon paterni yanlışlıkla bilateral 6. sinir felci eşliğinde görülen abdüksiyon kısıtlılığı izlenimi verebilir. Bu iki klinik durumun birbirinden ayrılması için taş bebek manevrası yapılır. Gözün abdüksiyon hareketi, taş bebek manevrası veya çocuğa rotasyon yaptırılması ile gösterilebilir. Eğer abdüksiyon bu şekilde gösterilemiyor ise gözlerden birine birkaç saat süreyle kapama uygulanır ve diğer gözün abdüksiyon yapma yeteneği ortaya çıkarılır ¹¹.

Yaygın görülen bir durum olan infantil ezotropyada tedavi hayatın erken döneminde yapılmazsa, normal binoküler fonksiyonun geri dönüşü mümkün olamaz ^{11,31}.

1.5. Akomodatif Ezodeviyasyon

Tümü akkiz olan akomodatif ezotropyaların başlangıç yaşı 6 ay ile 7 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 2,5 yaştır ¹¹. Ambliyopi ile sıklıkla ilişkilidir ¹⁰⁻¹¹.

Akomodatif ezodeviyasyonlardan bahsetmeden önce akomodatif konverjans / akomodasyon (AK/ A) oranından bahsetmek gerekmektedir.

1.5.a. AK/ A oranı

Belli bir miktarda akomodasyon yapıldığında buna belli miktarda konverjans eşlik eder. Bir birim akomodasyon ile oluşan akomodatif konverjans miktarı, akomodatif konverjans (PD) / akomodasyon (D) (AK/A) oranı olarak ifade edilir. Bu değerin 3 ile 5 arasında olması normal olarak kabul edilir ¹⁰. AK /A oranı iki şekilde hesaplanabilir ³².

15.a.i. Heteroforya yöntemi

$$AK/A = \frac{\text{İnterpupiller mesafe (cm)} + \text{Yakındaki kayma} - \text{Uzaktaki kayma}}{\text{Akomodasyon dioptrisi}}$$

15.a.ii. Gradyent yöntemi

$$AK/A = \frac{\text{Kayma miktarı} - \text{Lens ile olan kayma miktarı}}{\text{Lensin dioptrisi}}$$

Gradyent yöntemi proksimal konverjansı elimine ettiğinden daha güvenli olarak kabul edilmektedir.

1.5.b. Refraktif Akomodatif Ezotrophia

1.5.b.1. Tanı

Refraktif akomodatif ezotrophia, normal AK/A oranı ile birlikte bulunmaktadır. İki temel sebebi, düzeltilmemiş hipermetropi ile füzyonel diverjans yetmezliğidir. Genellikle +4.00 PD ile +7.00 PD arasında yer alan ve hastanın füzyonel diverjans amplitüdünün ötesine düşen aşırı hipermetropiye karşı gelişen cevap sonucunda oluşmaktadır. Tam akomodatif ezotrophia olarak da isimlendirilir ^{10,11}.

1.5.b.2. Klinik

Tipik hikaye genellikle 3 yaş civarında (6 ay-7 yaş) başlar. Bu hastalarda belli oranda düzeltilmemiş hipermetropi mevcuttur. Hastalar düzeltilmemiş olan hipermetropilerini akomodasyonla telafi etmeye çalışırlar ve retinadaki bulanık hayali netleştirirler. Her birim akomodasyon, gözün konverjansı anlamına geleceği için gözde konverjans veya içe kayma ortaya çıkar.

Kayma, dikkatli fiksasyon yapıldığında ve yakında genellikle daha fazladır. Bu tip hastalarda hipermetropi tam olarak düzeltildiğinde yakın ve uzakta tüm bakış pozisyonlarında

ortoforya elde edilmesi mümkündür. Eğer hastaların füzyonel diverjans kapasitesi iyi ise gözlerde manifest kayma ortaya çıkmaz ve ezoforya meydana gelir, aksi takdirde manifest kayma görülür¹⁰⁻¹¹.

1.5.b.3. Tedavi

Tedavi sikloplejik refraksiyon kusurunun tümüyle düzeltilmesi ile yapılır. Tam refraktif düzeltmeyi tolere edemeyen hastalarda akomodasyonu gevşetmek için atropinizasyon uygulanabilir. Erken tedavi edilen hastalarda binoküler fonksiyon çok iyi gelişir. Bu hastalar asla ameliyat edilmemelidirler. Ambliyopi, olguların yarısında görüldüğü için bu olgularda tam düzeltilmiş gözlükle birlikte kapama tedavisi de başlanmalıdır¹⁰⁻¹¹.

1.5.c. Refraktif Olmayan Akomodatif Ezotrophia

1.5.c.1 Tanı

Akomodasyon ile akomodatif konverjans arasındaki anormal ilişkiden kaynaklanmaktadır. Birim akomodasyona cevap olarak oluşan aşırı konverjans tonusu ve eksik füzyonel diverjans kapasitesi nedeni ile gelişmektedir. Bu tip hastalarda refraksiyon kusuruna bağlı olmaksızın ortaya çıkan aşırı bir akomodatif konverjans vardır. AK/A oranı yüksektir. Yakın fiksasyonda daha fazla akomodasyon gerektiği için, yakında uzağa göre daha geniş açılı bir ezotrophia söz konusudur¹⁰⁻¹¹.

1.5.c.2. Klinik

Yakındaki kayma ölçümünün akomodatif hedef gösterilerek yapılması tanıda önemlidir, aksi takdirde bu tip kaymalar gözden kaçabilir.

Genellikle uzağa bakarken binoküler tek görme kolaylıkla sağlandığı için ambliyopinin gelişmesi nadirdir. Eğer anizometropik bir kırma kusuru varsa bu takdirde ambliyopi ortaya çıkabilir¹⁰⁻¹¹.

1.5.c.3.Tedavi

Tedavide en sık bifokal camlar kullanılmaktadır. Uzun süreli kolinesteraz inhibitörleri (miyotik tedavi) kullanılabilir; ancak sistemik yan etkileri nedeni ile çok sık kullanılmamaktadır. Cerrahi tedavi, bifokal camların kullanılmasına rağmen rezidüel ezotrophia bulunan olgularda, kaymanın akomodatif olmayan komponentini düzeltmek için uygulanmaktadır. Tam akomodatif ezotrophia için cerrahi düzeltme önerilmemelidir¹⁰⁻¹¹.

1.5.d. Kısmi Akomodatif Ezotrophia

Kısmi akomodatif ezotrophia da belli oranda akomodatif komponent vardır ve hipermetropi ile birlikte dir. Refraksiyon kusuru tam olarak düzeltilince kayma azalır ancak kaybolmaz. Bu hastalarda refraktif düzeltmenin tam olduğundan emin olunmalıdır. Tedavi, hasta hipermetropik gözlüklerini takarken ölçülen manifest kayma miktarının azaltılmasına yöneliktir. Kaymanın refraktif kısmı için asla cerrahi uygulanmamalıdır¹⁰⁻¹¹.

1.6. Mikrotrophia

1.6.a. Tanı ve klinik

Monofiksasyon sendromu olarak da adlandırılmaktadır. İnfan til ezotrophia için yapılan cerrahi sonrasında bakiye kayma olarak ya da anizometropiye eşlik eden formda görülebilmektedir. Mikrotrophia da 10 PD'nin altında olan küçük açılı bir kayma söz konusudur. Monofiksasyon sendromu; ambliyopi, anormal retinal korrespondans (ARK), parafoveal fiksasyon (ezotrophia da foveanın üst nazalinde, ekzodeviasyonda foveanın üst temporalinde), foveada rölatif skotom, normale yakın periferel füzyon ve stereopsiste bozulma ile birlikte bulunur. Kayan gözde oluşan santral supresyon skotomu diplopiye engel olmaktadır¹⁰⁻¹¹.

1.6.b.Tedavi

Tedavi, anizometropinin gözlükle düzeltilmesi ve ambliyopi için kapama tedavisi yapılmasından oluşmaktadır. Bifoveal fiksasyonun yeniden sağlanması nadiren başarılı olmaktadır¹⁰⁻¹¹.

2.1 Klinik Genetikte Terminoloji

Klinik genetik: Genetik bilgisinin hasta tanısı ve tedavisinde kullanılmasıdır. Genetik danışma, toplum taramaları ve prenatal tanı klinik genetiğin kapsamındadır³³.

Genetik hastalık: Kromozomlardaki sayısal ve yapısal anomaliler, Mendelian ya da tek gen hastalıkları, multifaktöriyel hastalıklar ve mitokondriyal olarak kalıtılan hastalıkları içeren, genetik bir mekanizmanın neden olduğu hastalıklar için kullanılan genel bir terimdir³³.

Hereditör hastalık: Genetik olarak anne ve babadan çocuğa geçen hastalıklardır³³.

Konjenital hastalık: Doğuşta bulunan hastalıklardır. Genetik bir nedenin bulunması şart değildir ³³.

Mutasyon: Bir nükleotid dizisi ya da DNA düzenlenmesinde oluşan kalıcı değişikliktir ³³.

2.2. Kalıtımın Kromozomal Temeli

İnsan genomu, gelişim, büyüme, metabolizma ve üremenin bütün yönlerini, temel olarak insanın fonksiyonel bir organizma olmasını belirlemek için gerekli olan genetik bilgiyi yapısında bulunduran büyük miktarda deoksiribonükleik asitten (DNA) oluşur. Bugünkü tahminlerle, insan genomu genetik bilgi birikimi diyebileceğimiz yaklaşık 50000 gen içermektedir. Genler, her hücrenin çekirdeğinde kromozom adı verilen organelleri oluşturan DNA'da kodlanmaktadır. Genlerin ve genetiğin sağlık ve hastalık durumuna olan etkisi çok yaygındır ve temeli, insan genomunda bulunan DNA'da kodlanan bilgiye dayanmaktadır ³³.

Her hücrede genom, genomik DNA'nın çeşitli gruplara ait kromozomal proteinlerle birleşmesinden oluşan kromatin halinde paketlenir. Kromatinde bulunan proteinlerin bazıları yapısal rol oynarken diğer bir kısmı gen ekspresyonunu düzenler ³³.

Her tür kendisine özgü sayı ve morfolojiye sahip karakteristik kromozom yapısına (karyotip) sahiptir. Genler, kromozom üzerinde kesin pozisyonu veya lokusu olacak şekilde doğrusal biçimde sıralanmıştır. Gen haritası genlerin kromozomal yerleşimlerinin haritası olup, benzer şekilde her tür için, hatta tür içindeki her birey için karakteristiktir ³¹.

2.3. Genetik Hastalıkların Sınıflandırılması ³³⁻³⁴

1. Kromozom hastalıkları
2. Mendeliyen olmayan kalıtım
 - a. Multifaktöriyel hastalıklar
 - b. Somatik hücrelerle ilgili genetik hastalıklar
 - c. Mitokondriyal hastalıklar
3. Tek gen hastalıkları (Mendeliyen bozukluklar)

2.4. Kromozom hastalıkları

Normal kromozom sayısı ve yapısındaki sapmalar, kromozom anomalilerine neden olmaktadır. Problem bir gende olmayıp, fazla veya eksik sayıda kromozom ya da kromozom

parçası bulunmasından kaynaklanmaktadır. Kromozom hastalıkları sık görülen hastalıklar olup, canlı doğumların binde yedisinden, ilk trimester düşüklerinin yarısından sorumludur ³³.

2.4.a. Yapısal kromozomal modifikasyonlar

2.4.a.1. Translokasyon

İki veya daha fazla sayıda kromozomun kırılıp parçalarının yer değiştirmesi ile oluşur. Beş yüz canlı doğumda bir görülmektedir. Kromozomlar arası resiprokal replikasyonlarda kromozomal parçalar korunursa dengeli translokasyon; materyal kaybı olursa dengesiz translokasyon adı verilir. Her iki tipi de kalıtsal olabilir ya da yeni oluşabilir ³⁴.

2.4.a.2. Delesyon

Kromozomun kırılan parçasının kaybı nedeni ile oluşur. Doğal duruma geri mutasyon hiçbir zaman oluşmaz ³⁴.

2.4.a.3. İnversiyonlar (Ters dönme)

Bir kromozoma iki darbenin gelmesi ve bunun sonucunda kopan parçanın kaybolmadan, yani delesyona uğramadan kendi eksenini çevresinde 180 derece dönerek yine eski yerine yapışmasıdır. Gen regülasyonu bozulabilir; çünkü kromozom üzerindeki genetik materyalin sırası bozulmuştur³⁴.

2.4.a.4. İzokromozom

Metafaz sırasında sentromerden boylamasına bölünecek olan kromozomun transvers olarak bölünmesi sonucunda birinde kromozomun iki kısa kolu, diğerinde iki uzun kolu bulunan metasentrik yavru kromozomların oluşmasıdır. Çoğunlukla ölümle sonuçlanır ³².

2.4.a.5. Halka kromozom (Ring kromozom)

Bir kromozomun kısa ve uzun uçlarında iki ayrı kırık olup, yapışkan uçların birbirleri ile yapışması sonucunda halka şeklinde bir kromozom ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan anomaliler, kırılma sonucu kopan parçaların büyüklüğüne göre değişmektedir ³⁴.

2.4.b. Anormal sayıda kromozom varlığı ile ilgili sendromlar

Anormal kromozom sayısı ve yapısı olan döllenmelerin %99,4'ünde spontan abortus olmaktadır. Otozomal anormal kromozom sayısı bulunan tüm olgularda intrauterin gelişme geriliği ve mental retardasyon bulunmaktadır. Kardeş kromatidlerin mitoz veya mayoz II evresinde ayrılmaması veya homolog kromozomların mayoz I sırasında ayrılmamasına bağlı olarak gelişmektedir ³⁴.

2.4.b.1. Otozomal kromozomlar ile ilgili anomaliler

Trizomilere neden olmaktadır ³⁴.

2.4.b.2. Seks kromozomları ile ilgili anomaliler ³⁴

Turner sendromu (XO)

Multiple X sendromu (47XXX)

XX, Klinefelter sendromu

XYY Sendromu

2.5. Mendeliyen olmayan kalıtım şekilleri

2.5.1. Multifaktöriyel hastalıklar

Genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Birden fazla genin kalıtımı ile oluşan poligenik kalıtım ile karıştırılmaması gerekir. Genellikle tek bir organ tutulmuştur ve gen ekspresyonu için çevresel bir faktör tetik çekici olmaktadır. Bu gibi hastalıkların tekrarlama riski 1/20'den azdır; ancak ailede birden çok hasta birey bulunuyorsa tekrarlama riski 1/10'dan daha fazla olabilmektedir ³³.

Oftalmik örnekler arasında şaşılık bulunmaktadır. Şaşılıkta olduğu gibi, konjenital glokom ve primer açık açılı glokomda da aileleri belirli bir kalıtım kalıbı ile açıklamak mümkün değildir. Bu nedenle her aile pedigree analizi ile kendi içinde değerlendirilmedikçe kalıtım kalıbı hakkında bir yargıya varmak yanılgılara yol açacaktır ³³⁻³⁴.

2.5.2. Somatik hücrelere ilişkin genetik hastalıklar

Bir mutasyon, fertilize ovumda oluşacak olursa bu mutasyon yavru hücrelerin tümüne aktarılacaktır. Ancak mutasyon birinci hücre bölünmesinden sonra ortaya çıkacak olursa bu mutasyon hücrelerin bir bölümüne aktarılacak ve kişi mozaizm gösterecektir. Kanserin büyük çoğunluğunun somatik hücresel genetik hastalıklar olduğu bilinmektedir ³⁴.

2.5.3. Mitokondriyal (Stoplazmik) kalıtım

Tüm mitokondriler maternal ovum tarafından sağlanmaktadır. Mitokondriyal genomdaki nokta ya da uzunluk mutasyonları hastalıklara neden olabilir. Fenotip mutasyonun tipine, mutasyonun dokudaki tüm mitokondrileri tutup tutmamasına göre değişmektedir. Etkilenmiş olan erkekler hastalığı hiçbir zaman kalıtmazlar. Çünkü sitoplazmik oluşumlar ovumda bulunurken spermiumda yoktur. Kız kardeşler hastalığı eşit olarak geçirirler ve kendileri de değişken olarak etkilenmişlerdir. Leber'in hereditör optik nöropatisi bu tip kalıtımın en önemli örneğidir. Diğer bir mitokondriyal hastalık olan Kearns-Sayre sendromu mitokondriyal delesyon gelişmesine bağlı olduğu için çoğunlukla sporadiktir ve genetik heterojenite gösterir^{33,34}.

2.6. Tek gen kalıtım şekilleri ve hastalıkları

Tek gen özellikleri Mendelyen kalıtım olarak da adlandırılmaktadır. Bir tek genin mutasyona uğraması sonucunda ortaya çıkarlar. Mutasyon, kromozom çiftlerinden sadece biri üzerindeki gende olabilir (homolog kromozomdaki allel normaldir) veya her iki kromozom üzerindeki gen mutasyona uğramıştır. Çok az vakada mutasyon mitokondridedir. Hepsinde de tek bir gen tarafından taşınan genetik bilgide önemli bir hata olmuştur. Tek gen hastalıkları genellikle belirgin ve karakteristik bir aile ağacına sahiptir. Her ne kadar tek tek nadir olsalar da bir grup olarak hastalık ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludurlar³³.

Gregor Mendel tarafından incelenen bahçe bezelyelerinin özellikleri gibi spesifik tiplerde eşleşmelerin türünleri arasında sabit oranlarda görülürler. Genomdaki kalıtılabilen varyasyonlar, insan genetiğinin ve tıbbi genetiğin temel taşlarıdır. Belirli bölgedeki genetik bilginin alternatif varyantları allel olarak adlandırılır. Genlerin çoğu için, bireylerin çoğunda bulunan ve 'wild-tip' ya da normal allel adı verilen tek bir versiyon bulunur. Genin diğer versiyonları, wild-tip allelden bir nükleotid dizisi veya DNA düzenlenmesinde kalıcı değişiklik anlamına gelen mutasyon ile ayrılan mutant allellerdir. Eğer toplumda bu lokus için en az iki adet sık görülen allel varsa, lokusun polimorfizm gösterdiği söylenir. Normal allel veya sık görülen polimorfik allellere ek olarak lokuslarda bir veya daha fazla sayıda nadir görülen varyant alleller de bulunabilir³³.

Genotip kişilerin genetik kimlikleri olup, hücre nükleusları ve mitokondride bulunan DNA tarafından taşınmaktadır. Fenotip ise, bir genotipin morfolojik, klinik, biyokimyasal veya moleküler özellik olarak gözlenebilen ekspresyonudur³³.

Tek gen hastalığı, tek bir lokustaki alleller tarafından belirlenen bozukluklardır. Yakın veya uzak geçmişteki mutasyonla ortaya çıkan ve genellikle nispeten nadir görülen bir varyant allel, kromozomlardan biri üzerinde wild-tip allelin yerini alır. Birbirinin aynısı bir çift alleli bulunan kişilere homozigot, alleller birbirinden farklı ise heterozigot veya taşıyıcı denir. Bileşik heterozigot (compound heterozygote) terimi, bir normal bir farklı allelden çok, bir genin iki farklı mutant allelilinin bulunduğu bir genotipi anlatmak için kullanılır. Mutasyon terimi tıbbi genetikte iki farklı anlamda kullanılmaktadır³³.

2.6.1. Tek gen hastalıkların kalıtım şekilleri

Tek gen hastalıklarının soyağacında oluşturdukları şekiller asıl olarak iki faktöre bağlıdır:

1. Gen lokusunun otozomal (bir otozom üzerinde) veya X'e bağlı (X kromozomu üzerinde) olmak üzere kromozomal lokalizasyonu.

2. Fenotipin dominant (bir kromozom çiftindeki kromozomlardan birinde normal allel olduğu halde, diğerinde mutant allel bulunduğu ortaya çıkan fenotip, baskın) veya resesif (bir kromozom çiftinde her iki kromozomda mutant bir allel taşındığında ortaya çıkan fenotip, çekinik) oluşu.

Dolayısıyla tek gen kalıtımının dört temel şekli bulunmaktadır. Bunlar otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant ve X'e bağlı resesif kalıtım şekilleridir³³.

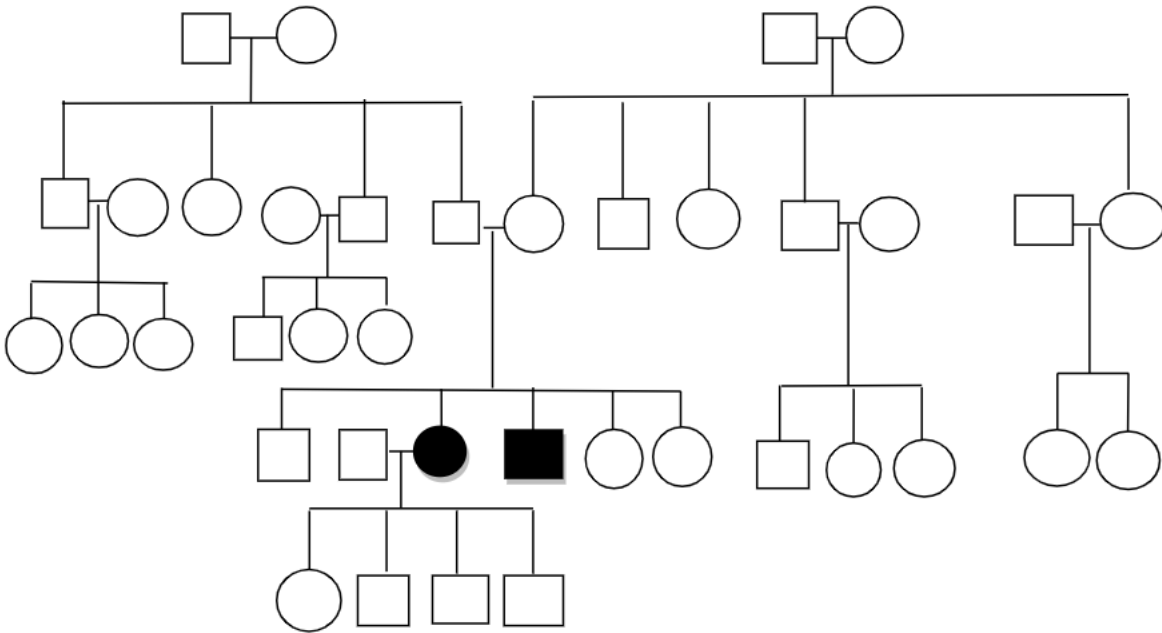
2.6.1.a Otozomal resesif kalıtımın özellikleri

Otozomal resesif hastalıklar sadece iki mutant alleli bulunan ve hiç normal alleli bulunmayan homozigotlarda bulunur. Homozigotlar anne, babanın her birinden bir mutant allel almış olmalıdırlar. Taşıyıcılar klinik olarak tanımlanabilir olmasalar da homozigot olarak etkilenmiş kişilerden çok daha sık bulunmaktadır. Mutant alleler ailelerde birçok nesil boyunca homozigot şekilde görülmeden aktarılabilir, böylece gizli resesif genlerin varlığı, taşıyıcı aynı lokusta mutant allel taşıyan biriyle eşleşene kadar ve her iki zararlı allel çocuklardan birine kalıtılana kadar ortaya çıkamaz.

Bir otozomal resesif fenotip, bir soyda birden çok bireyde görülürse tipik olarak sadece probandin kardeşlerinde görülür, annesinde, babasında, çocuklarında ve diğer akrabalarında görülmez. Erkekler ve dişiler çoğunda eşit olarak etkilenir. Etkilenmiş bir çocuğun anne ve babası, mutant allelin asemptomatik taşıyıcısıdır. Etkilenmiş bireyin anne ve babası bazı durumlarda akraba olabilir. Bu özellikle, sorumlu gen toplumda nadir

görüldüğünde olur. Probandın her kardeşi için tekrarlama riski %25'tir. Şekil 1'de otozomal resesif tipte kalıtımı gösteren tipik bir aile ağacı gösterilmektedir ³³.

Şekil 1. Otozomal resesif kalıtımı gösteren tipik aile ağacı

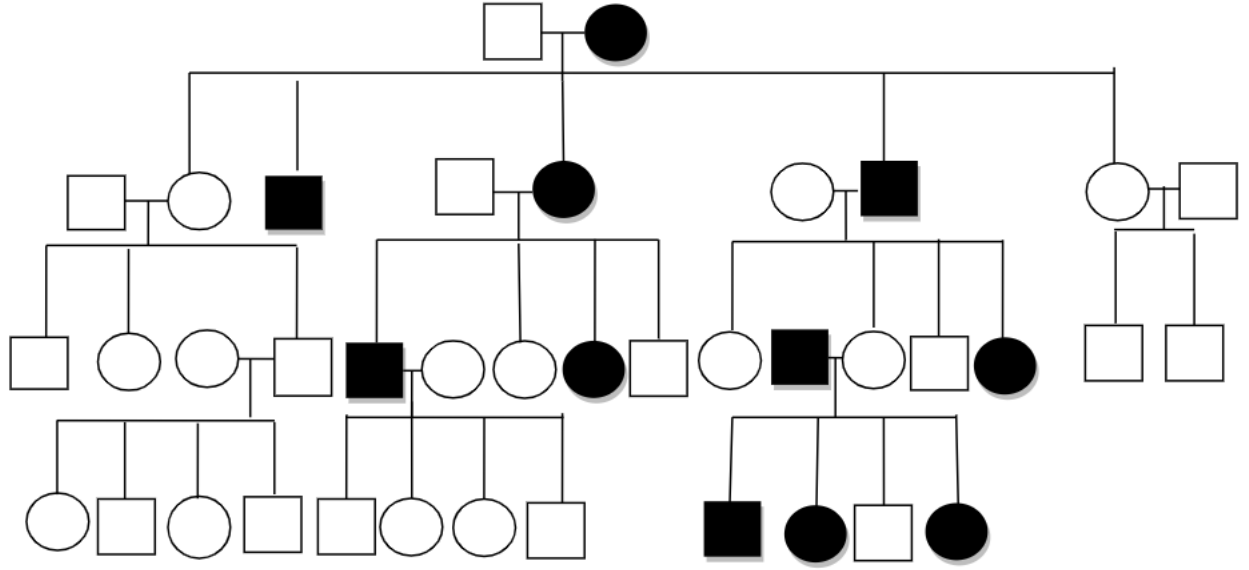


2.6.1.b. Otozomal dominant kalıtım özellikleri

Bilinen 6000'den fazla mendelyen fenotipin yarısından fazlası otozomal dominant özellikler göstermektedir. Fenotip genellikle her kuşakta görülür, etkilenmiş herkesin etkilenmiş bir ebebeyni vardır. Etkilenmiş bir kişinin her çocuğuna özelliği kalıtmak için %50 şansı vardır. Diğer eşin fenotipik olarak normal olduğu birçok çift için bu doğrudur. İstatistiksel olarak her aile bireyi “bağımsız bir olay” ın sonucu olduğu için, bir ailede şans eseri beklenen 1/1 oranından geniş sapmalar görülebilir. Erkekler ve dişiler, herhangi bir

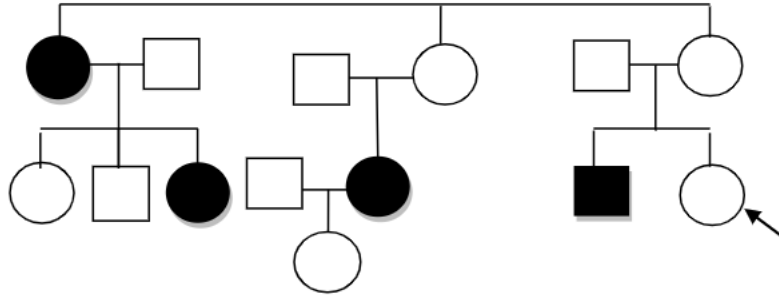
cinsiyetteki çocuklarına fenotipi eşit oranda aktarırlar. Özellikle, erkekten erkeğe aktarım görülebilir ve erkeklerin etkilenmemiş kızları olabilir. İzole vakaların önemli bir kısmı yeni mutasyonlara bağlıdır. Şekil 2’de otozomal dominant kalıtımı gösteren tipik bir aile ağacı yer almaktadır³³.

Şekil 2. Otozomal dominant kalıtımı gösteren tipik bir aile ağacı



Fenotip olarak normal olan bir ebeveynin bir gametindeki taze mutasyonla oluşan vakalar veya hastalığın eksprese edilmediği vakalar (penetran olmayan) ile sorumlu geni kalıtımış olan bir kişide hastalığın belli belirsiz ekspresyonu bu istisnaların nedenleridir. Yani, fenotipik olarak normal aile bireylerinin fenotipi çocuklarına aktarmamaları beklenir; ancak penetrans eksikliği veya genin yetersiz ekspresyonu bu kuralın istisnasını oluşturmaktadır. Azalmış penetrans, genetik danışmada göz önüne alınmalıdır. Şekil 3’te eksik penetransın gösterildiği bir aile ağacı yer almaktadır ³³.

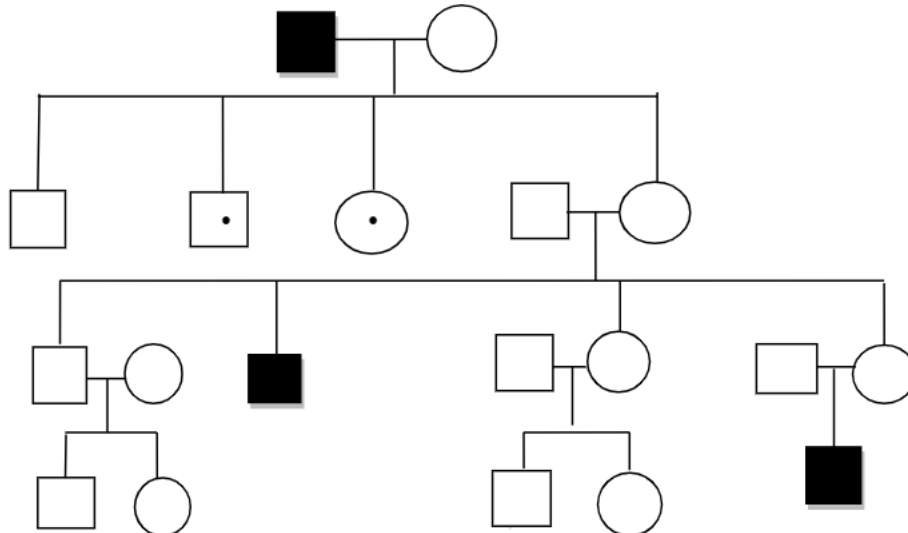
Şekil 3. Ok ile gösterilmiş olan konsültandın (genetik danışmaya neden olan kişinin) annesindeki eksik penetransı gösteren aile ağacı



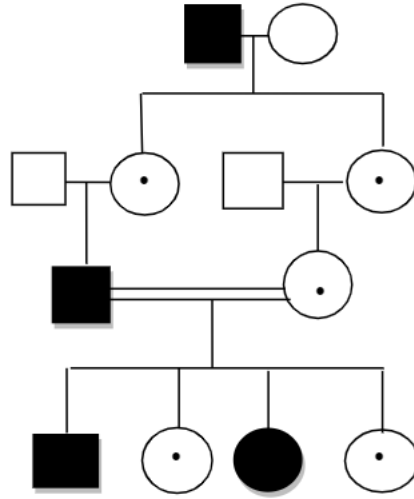
2.6.1.c. X'e Bağlı Resesif Kalıtım

Özellik'in insidansı erkeklerde dişilere göre çok daha fazladır. Heterozigot dişiler genellikle etkilenmemişlerdir, ancak bazıları X inaktivasyonu paternine göre, durumu değişken şiddette ifade edebilirler. Gen hiçbir zaman babadan oğla doğrudan aktarılmaz, ancak etkilenmiş bir erkekten tüm kızlarına aktarılır. Şekil 4'te etkilenmiş bir erkekten dişi taşıyıcılarla etkilenmiş torun ve torun çocuklarına aktarılan X'e bağlı resesif bozukluğu gösteren bir aile ağacı yer almaktadır. Kızlarının oğullarından her biri % 50 olasılıkla bunu kalıtır. Gen, taşıyıcı dişiler aracılığı ile aktarılabilir. Bu nedenle bir soydaki etkilenmiş erkekler dişiler aracılığı ile birbirleriyle ilgilidir. İzole vakaların önemli bir kısmı yeni mutasyonlara bağlıdır. Şekil 5'te kırmızı, yeşil renk körlüğü için X'e bağlı resesif bir aile ağacında homozigot etkilenmiş bir dişiye neden olan akrabalık gösterilmektedir ³³.

Şekil 4. Etkilenmiş bir erkekten dişi taşıyıcılarla etkilenmiş torun ve torun çocuklarına aktarılan X'e bağlı resesif kalıtımı gösteren aile ağacı



Şekil 5. Kırmızı, yeşil renk körlüğü için X' e bağlı resesif bir aile ağacında homozigot etkilenmiş bir dişiye neden olan akrabalık

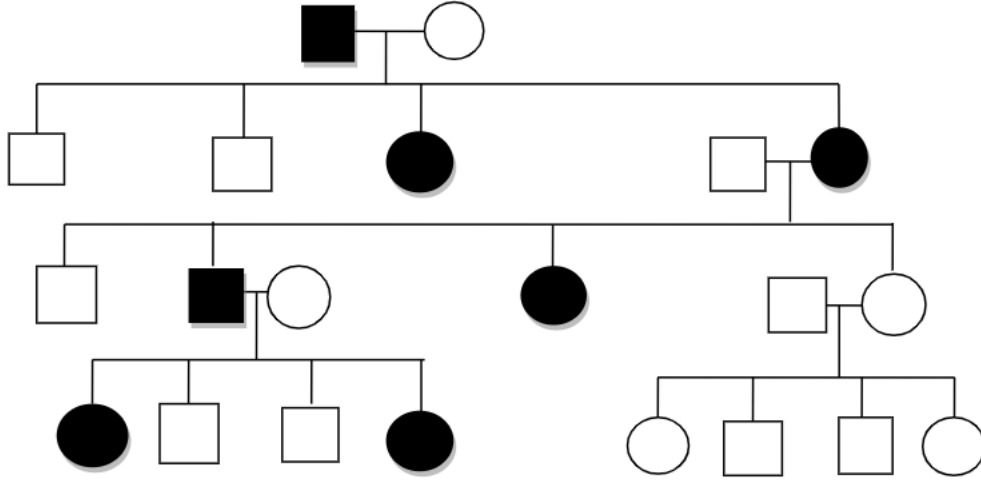


2.6.1.d. X'e bağlı dominant kalıtımın özellikleri

X'e bağlı bir fenotip, eğer heterozigotlarda düzenli olarak eksprese ediliyorsa dominant olarak tanımlanır. Penetransı tam olan X'e bağlı dominant bir aile ağacının ayırt edici özelliği, şekil 6'da gösterildiği gibi, etkilenmiş erkeklerin kızlarının tümünün etkilenmesi ve oğullarının hiçbirinin etkilenmemesidir. Eğer kızlardan herhangi biri etkilenmemişse ve oğullardan biri etkilenmişse, kalıtım X'e bağlı değil, dominant olmalıdır. Dişiler aracılığı ile kalıtımın şekli otozomal dominant kalıttan farklı değildir; çünkü dişilerin otozomal çiftleri olduğu gibi,

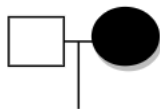
bir çift de X kromozomları vardır. Etkilenmiş bir dişinin her çocuğu, özelliği kalıtmak için cinsiyetten bağımsız olarak % 50 oranında risk taşımaktadırlar ³³.

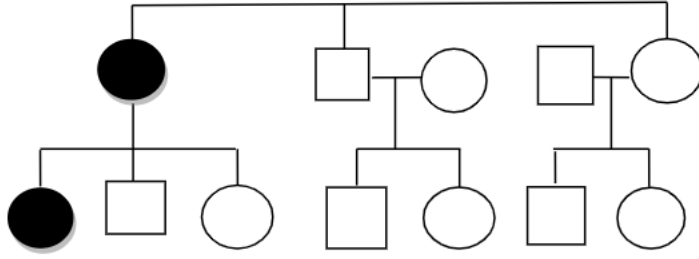
Şekil 6. X'e bağlı dominant kalıtımı gösteren aile ağacı



Hemen hemen veya yalnızca dişilerde eksprese edilen nadir genetik kusurlarından bazıları erkeklerde doğumdan önce ölümcül olan X'e bağlı durumlar gibi görünmektedir. Bu durumdaki tipik aile ağaçları, eşit oranda etkilenmiş kız çocukları ile normal kız ve erkek çocuklar dünyaya getirebilen etkilenmiş dişiler tarafından aktarımı gösterir ³³. Şekil 7'de erkekler için prenatal dönemde ölümcül olan X'e bağlı dominant bir hastalığı gösteren aile ağacı yer almaktadır.

Şekil 7. Erkekler için prenatal dönemde ölümcül olan X'e bağlı dominant bir hastalığı gösteren aile ağacı





2.7. Aile Ağacı

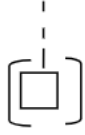
Kalıtım şeklinin belirlenmesinde ilk basamak; hastanın aile öyküsü hakkında bilgi elde etmek ve standart semboller kullanarak bazı ayrıntıları aile öyküsünün şekille temsili olan aile ağacı (pedigree) biçiminde özetlemektir ³³.

2.7.a. Aile ağacı çizelgelerinde sıklıkla kullanılan semboller

Aile ağacı çizelgelerinde sıklıkla kullanılan semboller tanlo 2’de gösterilmiştir ³³. Aile ağacı için tam bir sistem henüz yoktur. Burada verilen semboller genetik danışma alanındaki profesyonellerin güncel önerilerine göreler.

Tablo 2. Aile ağacı çiziminde kullanılan evrensel semboller

	Erkek		Dişi		Belirtilmemiş cinsiyet
	3		4		Gösterilen cinsiyetteki çocuk sayısı
	Etkilenmiş				
	Penetran olmayan taşıyıcı, hastalığı gösterebilir				
	Zorunlu taşıyıcı, hastalığı göstermeyecektir				
	Proband				
	Ölmüş kişi		Ölü doğum		Düşük



Aile içinden evlat edinilmiş



Aile dışından evlat edinilmiş



Evlilik veya evlilik birliği

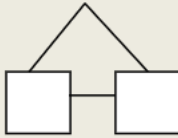
Tablo 2. Aile ağacı çiziminde kullanılan evrensel semboller (Devamı)



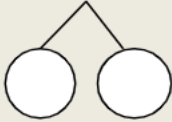
Boşanmış



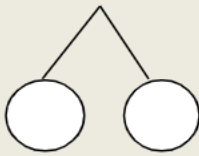
Akraba evliliği



**Monozigotik
ikizler**



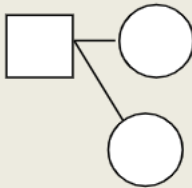
**Zigozitesi bilinmeyen
ikizler**



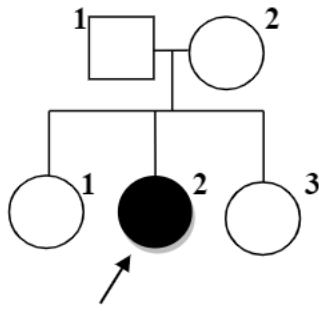
Dizigotik ikizler



Çocuk yok



Birden fazla evli



Nesillerin ve bireylerin numaralandırıldığı aile ağacı

Genetik bozukluğu olan bir aileye dikkat çekerek incelenmesine neden olan aile bireyine, eğer hastalıktan etkilenmiş ise proband (propositus veya indeks vaka) denir. Bir genetikçiye danışarak aileyi dikkate getiren kişiye ise konsültand denir; bu kişi etkilenmiş bir kişi veya probandın bir yakını olabilir. Birden fazla kaynaktan dikkate gelirse, bir ailede birden fazla proband bulunabilir. Ailenin kız ve erkek çocuklarına kardeş denir ve kardeşlerden oluşan aile bir kardeşlik oluşturur. Tüm aileye soy denir. Akralar aile ağacındaki akraba arasındaki basamakların sayısına göre (bir başka deyişle mayoz sayısına göre) birinci derece (probandın annesi, babası, kardeşleri ve çocukları), ikinci derece (anneanne, babaanne, dedeler, torunlar, amca, dayı, hala, teyze ve yeğenler), üçüncü derece (birinci kuzenler) olarak adlandırılır. İlk kuzenlerin çocukları ikinci kuzenlerdir. Bir ya da daha fazla ortak ataları bulunan bir çift arasında akrabalık vardır. Bir ailede sadece bir etkilenmiş birey varsa, o kişi izole bir vakadır, eğer hastalığın probandda yeni bir mutasyona bağlı olarak çıktığı düşünülüyorsa sporadik bir vakadır ³³.

2.7.b. Aile ağacı şekillerini etkileyen faktörler

1. Başlama yaşı

Tüm genetik hastalıklar konjenital değildir, bazıları yaşamın ileri dönemlerine kadar eksprese olmaz. Genetik hastalıklar genlerle belirlenen bozuklukları tanımlarken, konjenital hastalıklar doğumda var olan hastalıklardır ve genetik temeli olabilir veya olmayabilir ³³.

2. Aile ağacını etkilen diğer faktörler

Genel kurala uygun olarak tek gen hastalıklarının aile ağaçları kolaylıkla otozomal veya X'e bağlı ve dominant veya resesif olarak sınıflandırılabilse de bazı faktörler yorum yapmayı güçleştirmektedir ³³.

a) Genlerin anne ve babadan çocuklarına gametlerle segresyonu rastgele bir olaydır ve hasta, ailenin etkilenmiş tek bireyi olabilir ve kalıtım şekli açıkça belli olmayabilir.

- b) Yeni mutasyonlar dominat ve X'e bağılı hastalıkların nadir bir nedeni değildir, ilgili değişken ekspresyonuna (variable expression) bağılı tanısal güçlükler olabilir.
- c) Genotipi aynı olan bireyler doğuma kadar yaşayamamış olabilirler.
- d) Akrabalarda hastalığın varlığı ile ilgili kesin bilgiler bulunmayabilir.
- e) Aile ilişkileriyle ilgili kesin bilgiler bulunmayabilir.

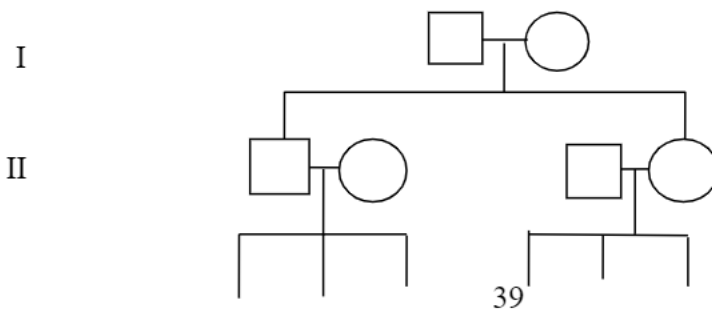
2.7.c. Diğer aile ağacı şekilleri

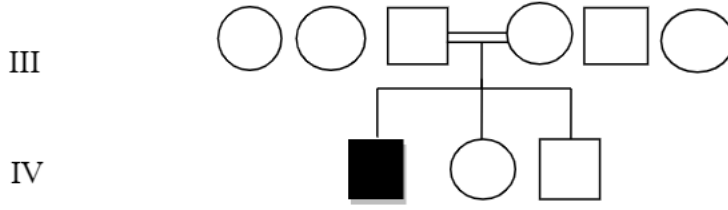
Bazen bir hastalık tek gen hastalığı olmadığında bile, soyağacı tek gen hastalığı şekline benzer. Teratojenik etkiler tarafından yakın ilişki lokuslarındaki birden çok genin delesyonu ile giden nadir bitişik gen sendromlarına (contiguous sendromu; mikrolelesyon sendromları) yol açan mikrolelesyonlar veya dengeli translokasyonlar gibi birtakım kalıtsal kromozom hastalıkları tarafından veya aile üyeleri için ortak olan bazı çevresel temaslar tarafından yanlış yönlendirilme olasılığı olabilir. Tek gen hastalıkları diğer ailesel bozukluklardan aile içindeki tipik mendelyen segregasyon oranları ile ayırt edilebilir ³³.

2.8. Otozomal resesif kalıtımda akrabalığın rolü

Hem annenin hem babanın aynı lokusta mutant bir allel taşıyısı olma şansı, ikisinin akraba olması durumunda artar ve her ikisi de mutant alleli tek bir ortak atadan almış olabilirler. Bu duruma akrabalık denir. Genetik hastalığı bulunan bir hastanın anne ve babası arasında akrabalık olması, bu durumun otozomal resesif kalıtım için, kanıt olmasa da, kuvvetli bir göstergesidir. Şekil 8'de anne ile baba arasındaki akrabalığı gösteren ve otozomal resesif kalıtımı düşündüren aile ağacı görünmektedir. Ancak akrabalık, otozomal resesif hastalıkların en sık açıklaması değildir. Şans eseri toplumda taşıyıcı olan ilgisiz iki kişinin eşleşmesi otozomal resesif hastalığı olan vakaların, özellikle de toplumda sıklığı yüksek olan resesif özelliklerin çoğundan sorumludur ³³.

Şekil 8. Otozomal resesif kalıtımı düşündüren anne-baba akrabalığını gösteren aile ağacı





2.9. Akrabalık derecesinin belirlenmesi

İnbreeding katsayısı (F) bir homozigotun bir lokustaki her iki alleli kaynak olarak aynı atadan alması olasılığıdır; aynı zamanda bir kişinin homozigot olduğu veya aynı müşterek atadan (identical by descent) aldığı lokusların oranıdır. Tablo 3'te bazı insan toplulukları için İnbreeding katsayısı (F) örnekleri, tablo 4'te ise akrabalıkların eşleşmeleri ve ortak genlerin paylaşım oranları gösterilmiştir. ³³

Tabo 3. Bazı insan toplulukları için İnbreeding katsayısı (F) örnekleri

Popülasyon	F
Kanada	0,00004 - 0,0007
Birleşik Devletler	0,0.0008
Latin Amerika	0,0.003
Güney Avrupa	0.001-0.002
Japonya	0.005
Hindistan	0.02
Samaritan	0.04

Tablo 4. Akrabalıkların eşleşmeleri ve ortak genlerin oranı

Akrabalık tipi	Akrabalık derecesi	Ortak genlerin oranı	Çocuk için inbreeding katsayısı
Monozigot ikizler	-	-	-
Evebeyn-çocuk	Birinci	1/2	1/4
Kardeşler (dizigotik ikizler dahil)	Birinci	1/2	1/4
Erkek kardeş, üvey kız kardeş	İkinci	1/4	1/8
Amca/ dayı/ teyze/ hala- yeğen	İkinci	1/4	1/8

Üvey amca/dayı-yeğen	Üçüncü	1/8	1/16
Birinci kuzenler	Üçüncü	1/8	1/16
Çift taraflı birinci kuzenler	İkinci	1/4	1/8
Üvey birinci kuzen	Dördüncü	1/16	1/32
Birinci derecede kuzenin çocuğu ile evlilik	Dördüncü	1/16	1/32
İkinci kuzenler	Beşinci	1/32	1/64

3.1 Şaşılıkta Genetiğin Rolü

Konkomitan şaşılıkların patogenezi hakkında, inkomitan şaşılıklara göre daha az bilgi bulunsa da, genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu multifaktöriyel ve poligenetik bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği vardır^{14,17}. Buna karşın, şaşılıkta etkili olan genetik faktörlerin neler olduğu konusundaki bilgiler halen oldukça kısıtlıdır². Oküler uyum; retina, talamus, görme korteksi ve beyin sapı arasındaki karmaşık duyuşal ve motor yollara dayanmakta ve ekstraoküler kasların fonksiyonu ile sağlanmaktadır. Bileşenlerin bu denli çok olması ve mevcut kanıtlar, çoğu şaşılık hastasında kalıtım şeklinin oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir^{4,35}.

İzole ve sendromik olmayan şaşılıklardaki aile faktörü 2400 yıl öncesinde, Hipokrat (MÖ 470-360) zamanından beri bilinmektedir^{6,36}. Yapılan çeşitli çalışmalarda, etkilenen bireylerin ailelerindeki şaşılık prevalansı genel popülasyona oranla çok daha yüksek bulunmuştur. Şaşılık genel popülasyonda %1-4 oranında görülürken, etkilenmiş bireylerin ailelerinde bu oranın %13-%65 arasında olduğunu gösteren çok çeşitli yayınlar bulunmaktadır². Çeşitli çalışmalarda oranların bu denli geniş yelpazede olması çeşitli faktörlere bağlanabilir. Bunların başında da heterojenite gelmektedir. Bu yüksek oranlar bir ya da daha fazla genetik faktörün etkili olduğunu açık olarak göstermektedir².

Parikh ve arkadaşları, yaptıkları meta-analiz çalışmasında 1957- 1999 yılları arasındaki literatürleri taramışlar ve birinci derece akrabası etkilenmiş olan bir kişide şaşılık gelişme riskinin yaklaşık 3-5 kat arttığı bildirmişlerdir.⁹ Yazarların yaptığı literatür araştırmasına göre, Crone ve Vezeboer 1957 yılında yaptıkları çalışmada genel popülasyondaki %3'lük prevalansa karşılık, ebeveynleri etkilenmiş olan kişilerde bu oranın %13'e çıktığını; Hu ve arkadaşları ise genel popülasyondaki %0,6'lık orana karşılık birinci derece akrabası etkilenmiş kişide şaşılık gelişme riskininin % 9; ikinci derece akrabası etkilenmiş bir kişide ise % 2.2 olduğunu bildirmişlerdir³⁷.

Richter ve arkadaşları, şaşılık ya da şaşılık ile ilişkili oküler anomalilerin kardeşler arasındaki görülme sıklığının her iki ebebeyni de etkilenmemiş olan bireylerde %20 olduğunu; bir ya da her iki ebebeyni etkilenmiş bireylerde ise oranın %30-40'a çıktığını saptamış ve birinci derece akrabası etkilenmiş olan bir kişide ezotrophia gelişme riskinin ekzotrophia gelişmesi riskinden 3 kat daha fazla olduğu bildirmişlerdir ³⁸.

Şaşılıkların yaygın formlarının genetik analizlerinin yapılmasında bazı teknik zorluklar bulunmaktadır. Ancak, geniş aile serileri etkilenmiş olan çok sayıda bireyin bulunabilmesi açısından bazı teknik avantajlara da sahiptir⁹.

1. Fenotip kendini erken çocukluk döneminde göstermektedir. Bunun sayesinde, aile ağaçlarında etkilendiği saptanmış olan yaşayan diğer aile bireylerine de ulaşılabilir. İleri teknolojiye sahip olan ülkelerde etkilenen bireyler göz doktorları tarafından etkin bir biçimde tespit edilmektedir. Güvenilir bir tanı herhangi bir göz doktoru tarafından basit ve güvenilir testler kullanılarak yapılabilir. Tedavi edilemeyen ya da tanı konulamayan hastalarda göz kayması fotoğraflarla dökümanite edilebilir ve eski fotoğraflardan faydalanılabilir.

2. Hem tanı hem de tedavi yöntemleri elli yılı aşkın bir süredir çok büyük bir değişiklik göstermemiştir. Bu nedenle, şaşılık tanısı veya standart bir tedavi öyküsü fenotip ile sağlam bir bağ kurmak için yeterlidir.

3. Ambliyopi gelişme riskine ek olarak, göz kayması büyük bir sosyal ve kozmetik sorun yaratmaktadır. Sonuç olarak, etkilenmiş olan bireylerin ebeveynleri tedavi edilmeleri konusunda genellikle isteklidirler. Ayrıca birden fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu aileler, tanı ve tedavideki gelişmeler için yapılan araştırmalara katılmak için gönüllü olabilirler.

Bunun yanında yapılmış olan heredite çalışmalarından elde edilen verilerin bazı zayıf tarafları bulunmaktadır.

1. Yapılan çoğu popülasyon çalışmasında, şaşılıkların %10,15' inde düşük doğum ağırlığı ve kranial sistem patolojileri gibi göz dışı faktörlerle açık bir şekilde ilişki bulunduğu gösterilmiştir ³⁹.

2. Şaşılıklı ailelerde yüksek insidansla ezotrophia ve ekzotrophia saptanmaktadır. Bu ailelerde mikrotrophanın görülme sıklığında da artış bulunmaktadır. Şaşılıklı ailelerde mikrotrophia görülme sıklığındaki bu artışın muhtemel nedeni fenotipin eksik penetransıdır ^{6,7}.

3. Aynı aile içinde ve monozygotik ikizler arasında aynı ya da benzer şaşılık tipleri kümelenmiştir ve eğer şaşılıklar alt guruplarına ayrılarak incelenecek olursa, tahminen daha yüksek herediter komponent saptanacaktır ⁴⁰.

Maumenee ve arkadaşlarının yaptığı, infantil ezotrophia hastalarına ait 173 aile ağacının incelendiği çalışmada kalıtım şeklinin otozomal dominant iki genin eksik penetransı şeklinde ya da multifaktöriyel olabileceği öne sürülmüştür. Kranial sistemin ya da göz küresi ve orbitanın gelişimsel ve fonksiyonel bozukluğuna yol açan ve şaşılıkla birliktelik gösteren çoğu genetik anomali bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca hipermetropi ve anizometropi gibi şaşılık risk faktörleri değerlendirmeye alınmamıştır ⁴.

Pek çok makalede kırma kusurlarının ailelerde kümelenmiş olduğu ve bu oküler komponentin kalıtsal bir özellik barındırdığı; yani kırma kusurlarında yüksek derecede aile öyküsünün bulunduğu belirtilmektedir ⁴⁰⁻⁴⁴. Naiglin ve arkadaşları, yüksek miyopisi bulunan 32 hastanın ailelerinde yaptıkları çalışmada segresyon analizi yapmış ve otozomal dominant kalıtım şekli saptamışlardır. Genel popülasyonla karşılaştırdıklarında, yüksek miyopisi bulunan kişilerin kardeşlerinde miyopi görülme riskinin normal popülasyondan daha yüksek olduğunu saptamışlardır⁴⁹. İkiz çalışmaları, miyopide kalıtımının oynadığı rolü göstermeleri açısından oldukça önemli kanıtlar sunmuştur ⁵⁰⁻⁵². Çok sayıdaki ikiz çalışmasında, kırma kusuru ile refraksiyonu oluşturan oküler komponentlerin (gözün ön, arka uzunluğu, kornea eğimi, lensin kırma gücü) ikizler arasında monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere oranla yüksek oranda konkordan olduğu saptanmıştır ⁵³⁻⁵⁴.

Fuchs ve arkadaşları tarafından Faroe Adaları'nda yüksek hipermetropi saptanmış olan iki ailenin araştırıldığı çalışmada muayenesi yapılan 40 bireyin 15'inde yüksek hipermetropi bulunduğunu saptamışlardır. Bu hastaların aile ağaçlarında primer olarak otozomal resesif tipte kalıtım saptanmış; ancak aynı aile ağacında dahi değişik derecelerde ekspresyon bulunduğu bildirilmiştir ⁵⁶.

Kırma kusurlarında da anlamlı bir kalıtım vardır ve refraksiyonu etkileyen her bir gen, şaşılık duyarlılık lokusları olarak ta işlev görüyor olabilir⁵⁸. Kırma kusurlarında kalıtımın göreceli sıklığı ve refraktif komponent üzerine olan etkisi henüz net değildir. Refraksiyonu etkileyebilecek herhangi bir gen lokusu henüz gösterilememiştir ^{52-54,56-57}.

3.2 Şaşılık gelişiminde etkin rol oynayan genetik faktörlerin belirlenmesinin önemi

Genetik, çeşitli şaşılık tiplerinde temel rol oynamaktadır ve bu tiplerin büyük kısmı monogenetik değildir. Bu durum, en azından günümüzde kullanılan metotlarla şaşılığın

altında yatan nedenlerin saptanmasını engellemektedir. Bununla birlikte, şaşılık patogenezi ve etyolojisi hakkında önemli bilgiler verecek olan faktörlerin saptanabilmesi için sürdürülen yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalardan elde edilecek sonuçların tıbbi ve psikososyal etkileri ile sağlık maliyetleri üzerine önemli etkileri olacaktır. Multifaktöriyel hastalıklarda genetik faktörlerin belirlenmesi zor ve vakit alıcıdır. Ancak infantil ezotrophia gibi sık görülen hastalıklarda bu faktörlerin anlaşılmasının önemi açıktır. Patogenezin analiz edilebilmesi için etyolojinin açıklanması gerekmektedir. Risk altındaki bireylerin daha erken ve kolayca tespit edilmesi sayesinde ambliyopi ve binoküler görme azlığı gibi şaşılık sekelleri etkin bir biçimde önlenabilir ².

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, monogenik inkomitan şaşılıkların altında yatan moloküler ve genetik nedenlerin büyük ölçüde anlaşılmasını sağlamıştır. Genetik mutasyonların tanımlanması, şaşılığın etyolojisinin altında yatan patogenezin anlaşılmasını sağlayarak risk altındaki bireylerin tespitini sağlayabilir ⁵⁹.

3.3. İzole ve Sendromik Şaşılıklarda genetik etyoloji

Şaşılık sıklığı genel popülasyonda % 1-% 4 arasında bildirilmiş olup ^{60,61}; göreceli olarak yüksek olan bu oran, otozomal dominant kalıtımı taklit etmektedir². Ancak otozomal dominant olarak kalıtılması durumunda her ailede en az birkaç kişinin etkilenmesi beklenirdi ².

Familiyal formlarda gözlenen nüks oranı ile en uyumlu olan kalıtım paternlerinin multifaktöriyel ya da kodominant olabileceği belirtilmiştir⁴. Heterozigot durumdaki iki gen aynı anda kendisini gösteriyorsa, bu genler kodominant genlerdir. Tek bir genin her iki alleli, fenotipe farklı eşiklerde katkıda bulunabilir ².

Farklı şaşılık formlarında, genlerin farklı bölgelere etkisi mümkün görünmektedir. Bunlar orbital, musküler, motor sinirler ile bunların nukleusları; sensöriyal görme sistemi, görsel korteks ve daha yüksek alanları içeren görsel elemanlar olabilir. Örneğin Kearns-Sayre sendromunda ekstraoküler kas yapısının, Duane sendromu ve Mobius sendromunda ise ekstraoküler kasın motor sinirinin etkilenmiş olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, bazı şaşılık tiplerinde etkilenmiş olan alanlar kesin olarak bilinmekteyken örneğin konkomitan şaşılıklar gibi çoğu şaşılık formunda hangi alanın etkilenmiş olduğuna dair hiçbir bilgi bulunmamaktadır².

Birkaç sendromik şaşılık formunda Mendelian geçiş gösterilmiş, bazılarında altta yatan gen defekti tespit edilmiştir. Tablo 5'te, OMIM⁶² (Omin Online Mendelian Inheritance in Man) tarafından listelenmiş olan ve çeşitli şaşılık tiplerinin prevalansını ve sorumlu kromozom bölgelerini gösteren veriler yer almaktadır².

Nadir görülen bir Mendelian hastalık olan konjenital ekstraoküler kas fibrozisi (CFEOM) üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, son zamanlarda oküler motilite ile ilgili genetik mekanizmaların anlaşılmasına başlanmasını sağlamıştır⁶³. CFEOM sendromuna ait üç, Duane sendromuna ait ise iki haritalanmış gen lokusu bulunmaktadır. Son zamanlarda tanımlanmış olan CFEOM2'nin otozomal resesif kalıtıldığı bulunmuş ve ARIX (PHOX2A) geninde mutasyon saptanmıştır⁶⁴.

Tablo 5. OMIM tarafından listelenmiş olan ve çeşitli şaşılık tiplerinin prevalansının ve sorumlu kromozom bölgelerinin gösterilmesi

	Prevalans	Etyoloji	Kromozomal lokalizasyon	Gen
Ekzotropya	%0.4	Kodominant* Multifaktöriyel	?	?
Duane Sendromu	%0.01- %0.05	Sporadik, Otozomal dominat(OD)	2q31 8q13	? ?
Moebius Sendromu	Nadir	Sporadik, OD OR ? X,linked ?	11q13 3q21,q22 10q21.3,q22.1	? ? ? ?
Konjenital Ekstraoküler Kas Fibrozisi (CFEOM)	Nadir	OR (CFEOM ₂) OD (CFEOM ₁)	11q13 12p11,q12	? ?
Progresif Eksternal Oftalmopleji (PEO)**	Nadir	OD -PEO ₂ ve PEO ₃ -PEO ₁ OR	4q35 10q24 15q25	ANT ₁ C ₁₀ ORF ₂ POLG
Kearns-Sayre Sendromu (KSS)	Nadir	Mitokondriyal	MtDNA	Değişik bulgular
İnfanıl ezotropya	%3,4	Kodominant*, Multifaktöriyel	?	?

Mikroezotrophia	%1	Kodominant*, Multifaktöriyel	?	?
*Kodominant geçişin en iyi gösterildiği aile çalışması ⁴ **Çok nadir görülen değişik geçiş paternleri de mevcuttur. (Örneğin, X-linked geçiş)⁶⁴				

En sık görülen form olan konkomitan şaşılıklarda gözlenen nüks riski ise basit Mendeliyan kalıtıma uymamaktadır^{2,65}. Bu güne kadar yayınlanmış hiçbir çalışma, genetik haritada ortak şaşılık formlarına yatkınlığı gösteren sistematik ve geniş serili verileri sunamamıştır⁹.

3.3.a. İnkomitan şaşılıklarda genetiğin rolü

İnkomitan şaşılıklarda muayene edilen göze ve bakış yönüne göre kayma miktarı değişmektedir ve göz hareketlerindeki bozukluk ile birliktelik göstermektedir.

İnkomitan şaşılıkların bazı formları güçlü ailesel eğilim göstermektedir. Hem otozomal dominant, hem otozomal resesif kalıtım; hem de nadir de olsa mitokondriyal DNA mutasyonu gösterilmiştir ⁵⁹.

3.3.a.1. Kronik progresif eksternal oftalmopleji (CPEO)

Ekstraoküler kasların ilerleyici miyopatisinin neden olduğu, akkiz başlangıçlı, kademeli olarak ilerleyen ve şaşılık, ptozis ve göz hareketlerinde kısıtlılık ile karakterize olan bir hastalıktır. Yapılan çizgili kas biyopsisinde sıklıkla düzensiz kırmızı kas lifleri gösterilmiştir⁵⁹.

CPEO izole olarak bulunabilir ya da hipogonadizm, kardiyomiyopati gibi sistemik hastalıklara eşlik edebilir ⁶⁶.

CPEO, mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın delesyonu ya da nokta mutasyonu ile ilişkilidir. Fenotip değişkendir. Retina gibi yüksek metabolik aktivite gösteren iskelet kası ve kalp kası da sıklıkla etkilenmektedir ^{66,67}. Klinik olarak heterojen görünüm veren bir hastalık olan CPEO sporadik, otozomal dominant, otozomal resesif ya da maternal kalıtım gösterebilir. Yapılan çalışmalarda üç otozomal gende dominant mutasyon tespit edilmiştir. Bunlar adenine nükleotid translocator-1(ANT1)⁶⁸, chromosome 10 open reading frame 2 (C10orf2)⁶⁹ ve polymerase gamma (POLG)⁷⁰ genleri olup, POLG geninde resesif tipte kalıtım

da saptanmıştır. Bu üç CPEO geninin tümü, mtDNA'nın çoğalmasında ve/veya yenilenmesinde rol almaktadır.

Daha sonra yapılan bir başka çalışmada mtDNA üzerinde primer bir mutasyon saptanmış ve A3243G mtDNA nokta mutasyonu şeklinde tanımlanmıştır⁷¹. Bunun yanında sporadik kalıtım şekli de bildirilmiştir⁷².

3.3.a.2. Kearns-Sayre Sendromu (KSS)

Kearns-Sayre sendromu ilerleyici oftalmopleji, retinitis pigmentoza, kardiyomiyopati ve diğer değişken sistemik özellikler ile karakterizedir. CPEO'nun aksine, geçiş genellikle sporadik olup; otozomal kalıtım varlığı henüz kanıtlanamamıştır⁵⁹.

Kearns-Sayre sendromunda altta yatan neden mitokondriyal DNA delesyonudur. Bu delesyonlar çok farklı ve değişkendir. Etkilenen mtDNA miktarları hastalığın görünümünde ve sistemik tutulumun derecesinde etkilidir^{73,74}.

3.3.a.3. Duane Sendromu

Şaşılık ile başvuran hastaların yaklaşık %5 'ini Duane sendromu oluşturmaktadır⁷⁵. Üç tip Duane sendromu bulunmaktadır. En sık görülen form olan tip I Duane sendromunda abdüksiyon kısıtlılığı, palpebral fissürde daralma ve addüksiyon sırasında glob retraksiyonu görülmektedir. Tip II ve tip II Duane sendromunda ise etkilenen gözlerde horizontal kasların restriksiyonu sonucunda oluşan “upshoot” ve “downshoot” hareketleri görülmektedir⁵⁹.

Duane sendromu olanlarda yapılan postmortem çalışmalarda altıncı kraniyal sinir nükleusunda hipoplazi olduğu ve lateral rektus kasının 3. sinirin dalı tarafından uyarıldığı gösterilmiştir⁷⁶.

Duane sendromu genellikle sporadik vakalar şeklinde görülmektedir. Ancak ailesel vakalar bulunduğu; ayrıca vakaların bir bölümünün Goldenhar sendromu, Klippel- Field sendromu gibi çeşitli sistemik anomaliler ile birlikte görülebildiği de bildirilmiştir⁷⁷⁻⁷⁸.

Duane sendromu olan hastaların çoğu herhangi bir aile öyküsü bildirmese de, saptanan ailesel vakalar Duane sendromunun genetik bileşeni olan bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bu aileler, etkin genin haritalanması için iyi birer kaynaktır⁷⁹⁻⁸¹.

Duane sendromu otozomal dominant ya da sporadik olarak kalıtılmaktadır. Otozomal dominant Duane sendromu 2q31'de haritalanmış⁸⁰, ardından 8q13 kromozomunda da mutasyon olduğu saptanmıştır^{80,81}.

3.3.a.4. Moebius sendromu

Bilateral konjenital fasial sinir paralizi ve kranial 6.sinir paralizisinden kaynaklanan bilateral abduksiyon kısıtlılığı ile karakterizedir. Diğer kranial sinir felçleri sıklıkla görülmektedir ve iskelet ve diş anomalilerinin de içinde bulunduğu çeşitli sistemik anomaliler eşlik edebilir⁵⁹.

Çoğu olgu sporadik olmakla beraber otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı genetik geçişler de gösterilmiştir⁵⁹. Kremer ve arkadaşlar tarafından Hollandalı bir ailede 3q21,q22 kromozomunda⁸² dominant kalıtım olduğu gösterilmiş ve SOX14 geni⁸³, olası bir aday gen olarak öne sürülmüştür.

Başka bir Hollandalı ailede ise ikinci bir lokus olarak 10q21.3,q22.1 saptanmıştır⁸⁴.

3.3.a.5. Konjenital Ekstraoküler Kas Fibrozisi(CFEOM)

Nadir görülen bir kalıtsal bozukluk olup, ptozis, şaşılık ve ileri derecede ekstraoküler hareket kısıtlılığı ile karakterizedir. İleri derecede kırma kusuru (özellikle astigmatizma), ambliyopi ve binoküler görme kaybı çoğu hastada mevcuttur.

Başlangıçta hastalığın ekstraoküler kasların konjenital fibrozisinden kaynaklandığı düşünülse de, kanıtlar kranial 3,4 ve 6. sinirlerin nükleuslarında primer bir gelişim bozukluğu olabileceğini göstermektedir. Hem otozomal dominant, hem de otozomal resesif kalıtım şekli tanımlanmıştır⁸⁵.

Günümüzde tanımlanmış üç CFEOM geni bulunmaktadır.

1. Daha sık görülen form olan CFEOM1 (klasik CFEOM) ilerleyici olmayan bilateral konjenital ptozis ve oftalmopleji ile karakterizedir. Otozomal dominant geçiş göstermektedir ve 12q11.2,q12 kromozomunda haritalanmıştır (FEOM1 lokusu)⁸⁶.

2. Otozomal resesif geçiş gösteren CFEOM2; bilateral ptozis, geniş açılı ekzotropya ile horizontal ve vertikal göz hareketlerinde ileri derecede kısıtlılık ile karakterize olup, 11q13 (FEOM2)⁸⁷ kromozomunda haritalanmış ve ARX (PHOX2A)⁶⁴ geninde de mutasyon saptanmıştır.

3. CFEOM3 ise, değişken fenotip ve atipik klinik bulgularla karakterizedir. 16q kromozomunda (FEOM3) haritalanmıştır⁸⁸.

3.3.b Konkomitan şaşılıklarda genetiğin rolü

Kokonkomitan şaşılıklardaki kompleks genetik yapıyı anlayabilmek için yapılan çeşitli popülasyon, ikiz ve aile çalışmalarında bazı hastalık veya duyarlılık genlerinin saptanmış olmasına rağmen henüz karmaşık genetik özelliği aydınlatılamamıştır^{3, 9, 89}.

Kokonkomitan şaşılıklarda bazı kalıtım şekilleri öne sürülmüş; ancak aile dağılımlarının bazıları kalıtım şekillerine uyarken, bir kısmının hiçbirine uymadığı görülmüştür³⁵.

Toplumda şaşılığın yaygın görülmesi nedeniyle, şaşılığı bulunan bireylerin yakınları, genetik komponentin varlığını gösterebilmek için genetik linkage analizlerin yapılması açısından uygun grubu oluşturmaktadır. Mendel'e ait bir özelliğin saptanabilmesi, şaşılık genlerinin tanınması ve şaşılık segresyonunun yapılabilmesi için geniş ailelere ihtiyaç vardır; ancak böyle aileler nadirdir. Bu nedenle veriler, konkordan ya da diskordan şaşılığı bulunan küçük aile gruplarında yapılan linkage analizi ya da bağlantı çalışmalarının sonuçlarından sağlanmaktadır^{2-3, 9}.

Kalıtım özelliklerinin genetik haritalanması etkilenmiş bireylerin, etkilenmemiş olanlardan açık bir şekilde ayrımını gerektirir. Şaşılığın kesin tipini belirlemek zor bir süreçtir, çünkü hastalığın fenotipi bireylerin binoküler tek görme yeteneklerini korudukları normal varyasyonlarla örtüşebildiği gibi; mikrotropya olduğu gibi benzer genetik defektin tam olmayan ifadenmesi şeklinde de ortaya çıkabilir^{2,4-5}.

Yüksek hipermetropik kırma kusuru ile ezotropya kombinasyonu olan ve refraktif düzeltmeye yanıt veren akomodatif ezotropya ya da fibrozis sendromlu bir hastayı normal akrabalarından ayırmak, intermitan ekzotropyalı bir hastadakinden çok daha kolaydır. Bu nedenle bu hastalarda klasik linkage analizi çalışmalarını yapmak daha kolay olabilmektedir^{2-3, 9}.

Şaşılığın genetik çalışılmasındaki diğer güçlüklerden birisi de, aynı ailede akomodatif ezotropya, infantil ezotropya ya da ekzotropya gibi farklı şaşılık tiplerinin bulunabilmesidir. Ayrıca prematürite, beyin hasarı, orbitanın anatomik bozuklukları gibi çevresel faktörler genetik olarak tanımlanmış kaymaları taklit edebilir^{2,4}.

Genetik özelliklerin linkage analizleri en iyi, çok sayıda etkilenmiş bireyin bulunduğu geniş ailelerde, etkilenmemiş bireylerin de çalışmaya dahil edilmesi ile yapılabilir. Günümüze, küçük ailelerden alınan bilgilerle bu genetik özelliklerin tanımlanması zordur^{1-3,9}.

Tüm bu güçlüklerle rağmen, 1990'larda nadir şaşılık formlarından olan fibrozis sendromu ve Duane sendromuna ait birkaç genin tanımlanmış olması, yaygın görülen şaşılık formlarının altında yatan genetik mekanizmaların araştırılmasının önünü açmış ve giderek artan bir ilgi yaratmıştır⁵⁹.

Schlossman ve Priestley' in 1952 yılında yaptığı çalışmada ezotropyalı 56, ekzotropyalı 14, hem ezotropyaya hem de ekzotropyalı bireylerin bulunduğu 4 aile ile Duane sendromlu bir aile incelenmiştir. "Lucid analizine" dayanan verilerin sonuçlarına göre, hipermetropinin tek başına konverjan şaşılıktan sorumlu olmadığı sonucuna varmışlardır. Aile ağaçlarının büyük çoğunluğunda konverjans merkezinde hiperaktivite, defektif füzyon yeteneği ve büyük kalıtım faktörü barındırmayan anatomik malformasyon saptamışlardır. Aile ağaçlarında, az sayıdaki istisnanın dışında, aynı ailede birden fazla tipte şaşılık olduğu gözlenmiştir. Ezotropyaya ve ekzotropyaya için en uygun kalıtım modelinin resesif kalıtım olduğunu ve her dört kişiden birinde şaşılık için taşıyıcı gen bulunduğunu belirtmişlerdir ³⁵.

Cantolino & von Noorden, geniş açılı şaşılığın, diğer aile bireylerinde saptanan mikrotropyaya ile ilişkili olduğunu bulmuş ve bu ailelerdeki şaşılıktan sorumlu genlerle kesin bir ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir ³⁰.

Scott ve arkadaşları, konjenital ezotropyalı hastaların aile bireylerinde primer monofiksasyon sendromunun yaygınlığını %7,7 olarak bulmuşlardır. Genel popülasyonda bu oranın %1'in altında olduğunu belirten yazarlar, primer monofiksasyon sendromunun konjenital ezotropyaya neden olan genin kısmi ifadenemesinden kaynaklanıyor olabileceğini öne sürmüşlerdir ⁶.

Yapılan ikiz çalışmaları, bir ya da daha fazla genetik faktörün şaşılık gelişiminde etkili olduğunu açık olarak göstermektedir. Onbir merkezin katılımıyla yapılan bir ikiz çalışmasında 206 monozigot ve 130 dizigot ikiz çalışmaya alınmış; monozigotik ikizlerin %73'ünde, dizigotik ikizlerin ise %37'sinde konkordan şaşılık saptanmıştır. Dizigot ikizlerde düşük doğum ağırlığı ve prematürite öyküsü bulunanlarda bu oranın yaklaşık %10-%15 arttığı bildirilmiştir. Monozigot ikizlerde gösterilen yüksek prevalans, genetik komponenti kuvvetli bir biçimde göstermekle birlikte, basit Mendelian kalıtıma göre olması gereken %100 konkordans görülmemiştir ⁵.

Şaşılık insidansını belirlemek üzere yapılan Collaborative Perinatal Projesi'ne 5000 aileden 39227 çocuk dahil edilmiştir. Şaşılığın sınıflandırılması ezotropyaya ve ekzotropyaya olarak sınırlandırılmış ve şaşılık tespiti pediatri ve noroloji uzmanları tarafından, Hirschberg korneal ışık refleksi ile yapılmıştır. Bu çalışmada ezotropyaya sıklığı %3; ekzotropyaya sıklığı ise %1,2 olarak bildirilmiştir. Collaborative Perinatal Projesi'nde, gebelik sırasındaki ileri anne yaşı, sigara kullanımı ve düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörlerinin her birinin şaşılık görülmesi oranının artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bu çevresel risk faktörlerinin düzeltilmesi halinde, konkomitan şaşılıklarda beklenen herediter risk oranı ezotropyada

%2,2' ye, ekzotropyada ise %2,0'ye gerilediği bildirilmiştir. Kardeşler arasında konkordans oranı ezotropyada 3, ekzotropyada ise 2,8 kat olarak bildirilmiştir⁹³.

Bu bulgu, pediatrik oftalmoloji kliniğinde yapılan ve şaşılığın daha ayrıntılı sınıflandırıldığı daha küçük bir çalışmanın sonuçlarıyla desteklenmiştir. Etkilenen bireyin birinci derece akrabaları için göreceli risk 3-5 kat olarak kabul edilmiştir⁹⁴.

Maumenee ve arkadaşlarının infantil nonakomodatif ezotropyalı 173 aileyi kapsayan çalışmalarında kalıtım modeli, Mendelian kodominant model ile uyumlu olarak bulunmuştur. Standart sapma değerinin yüksek olduğu çalışmada bir kodominant model için tahmin edilen olasılık, Mendelian beklentilerden oldukça farklı bulunmuştur ve aileler arasında etyolojik heterojenitenin olduğu ve bu heterojenitenin olasılıkla otozomal resesif, otozomal dominant ya da genetik olmayan vakalardan kaynaklandığını ileri sürülmüştür⁴.

Chimonidou ve arkadaşlarının konkomitan şaşılığı olan ikiz kardeşlerde yaptıkları geniş serili çalışmada hastaların %42,9'unu konjenital ezotropyalı olgular oluşturmaktadır. Şaşılık tipleri kardeşler arasında %96,5 oranında konkordans göstermiş, hastaların %82,8'inde anlamlı kırma kusuru saptanmıştır. Çalışmadaki ikizlerin tümünde şaşılık başlangıç yaşı, şaşılık tipi ve refraksiyon kusurunun benzer olduğu görülmüştür⁹⁵.

Akomodatif ezotropa, infantil ezotropyadan daha yaygın olarak görülmektedir². Akomodatif ezotropyanın kalıtım modelini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır^{3-4,6-8}. Genetik patern açısından konjenital ezotropa hakkında bilinenler akomodatif ezotropyadan daha fazladır. Akomodatif ezotropyanın yaygın görülmesi ve etkilenmiş bireylerin, etkilenmemiş bireylerden klinik olarak ayrımının kolay olması sebebiyle parametrik ve non-parametrik(NPL) linkage analizlerinin yapılması daha kolaydır⁴.

Paul ve Harage, yaptıkları literatür araştırması sonucunda akomodatif ezotropyada aile öyküsünün %30' dan fazla olabileceği tahmininde bulunmuşlardır⁵.

Aynı şekilde, Elias ve arkadaşlarının iki ya da daha fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu akomodatif ezotropyalı ailelerde yaptıkları araştırma sonucunda, ailelerin %75'inde otozomal resesif tipte kalıtım saptanmıştır. Ayrıca, ailedeki hastalığın etkilenen bireylerde benzer klinik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir⁸.

Familiyal akomodatif ezotropyada hipermetropinin ezotropa ile olan ilişkisi henüz net değildir. Abrahamsson, 1571 çocuğu incelediği çalışmasında, muayene sırasında altı yaşında olan çocukların tümüne tam bir göz muayenesi yapmış ve aile öykülerini almıştır. Araştırmacı, 3.00 dioptrinin üzerinde hipermetropik kırma kusu bulunan ve ailesinde şaşılık

öyküsü olan çocuklarda ezotrophia riskinin diğer çocuklara göre 4-6 kat artmış olduğunu göstermiştir ⁹⁷.

Mash ve arkadaşları, akomodatif ezotrophia hastaların ebeveynlerinde de AC/A oranının önemli olduğunu bildirmişlerdir ⁹⁷. Akomodatif ezotrophia hastaların kardeşlerinde ya da kendi çocuklarında ezotrophia görülme olasılığının üç durumda arttığını belirtmişlerdir.

1)Ebeveynlerde ezotrophia olması

2)Ailede ezotrophia öyküsünün bulunması

3)Ebeveynlerin birinde ya da her ikisinde, düşük verjans yeteneği ya da önemli derecede yüksek hipermetropinin bulunması

Bu üç predispozan durumun şaşılık gelişimine etkisinin genetik olmaktan çok, ikincil etki ile olabileceği öne sürülmüştür ⁹⁷⁻⁹⁸.

Seeley ve arkadaşları, ailevi ve ailevi olmayan akomodatif ezotrophiyanın klinik özelliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada refraksiyon kusuru, stereopsis ve şaşılık cerrahisine gidiş açısından iki grup arasında fark saptamamışlardır. Akkiz akomodatif ezotrophiya bulunan 33 aileden 44 hasta ile bilinen bir aile öyküsü bulunmayan 20 akkiz akomodatif ezotrophia hasta çalışmaya alınmıştır. Ayrıca familial akomodatif ezotrophia ailelerde, hastaların ve aile bireylerinin tam bir oftalmolojik muayenesi yapılmış; akomodatif ezotrophiadaki olası kalıtım şeklini belirlemek için aile ağaçları çıkarılmıştır. Ailelerin %75' inde akomodatif ezotrophiyanın otozomal resesif formda kalıtıldığı saptanmıştır ⁸.

Primer konkomitan şaşılıkların genetiğinde multifaktöriyel kalıtım modelinin etkili olduğunu ileri süren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır ^{17,99}. Multifaktöriyel etiolojide genetik ve genetik olmayan faktörler (çevresel faktörler gibi) bir arada bulunmaktadır³³. Ekzotrophia ile kıyaslandığında, ezotrophiada daha güçlü bir ailesel ilişki olduğu ileri sürülmüştür.³⁵

Yirmialtı infantil ezotrophia, 49 akomodatif ezotrophia, 15 anizotropinin eşlik ettiği ezotrophia ve 6 egzotrophia hastasının dahil edildiği 96 kişilik bir çalışmada, akomodatif ezotrophia bireylerin birinci derece akrabalarında istatistiksel olarak anlamlı bir risk olduğu görülmüş; bu risk, ikinci ya da üçüncü derece akrabalarda ya da diğer şaşılık gruplarında saptanmamıştır. Her ne kadar bir çocuk kliniğinde görülen şaşılık türlerinin dağılımı genel popülasyondan farklı olabilse de, bulgular akomodatif ezotrophiada genetik komponentin tüm diğer şaşılık tiplerinden daha belirgin olduğunu göstermiştir¹⁰⁰.

Fujiwara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, konkordan şaşılığı olan (ezotrophia veya egzotrophia) 30 kardeş incelenmiştir. LOD skor (Logarithm of Odds Ratio) analizinin düşük saptandığı bu çalışma, incelenen proband sayısının az olması nedeniyle yeterince güçlü

bir çalışma olmasa da, konkomitan şaşılıklarda yapılan ilk genome-wide araştırma olması açısından önemlidir ³.

Parikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, sendromik olmayan şaşılıklarda birden fazla etkilenen üyesi olan aileler belirlenmiş, bunlardan yedi aileye genome linkage analizi yapılmış ve yapılan LOD skor analizi sonucunda bir ailede 7p22.1 kromozomunun ilk lokusunda otozomal resesif tipte duyarlılık tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda eksik penetrans ve yüksek taşıyıcı frekans ile resesif tipte kalıtım olduğunu belirtmişlerdir. Kalan altı aile daha küçük olup hiçbiri bu lokusla eşleşmemiştir. Diğer altı ailede 7q linkage analizinde başarısızlık gözlenmesi, aileler arasındaki heterogeniteyi göstermesi bakımından anlamlı ve tutarlı bir bulgu olarak bildirilmiştir ⁹

Shaaban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada etkilenmiş en az iki bireyin bulunduğu, ezotrophia ya da ekzotrophia olan 55 Japon aile incelenmiştir. Bu ailelerin 25'inde ezotrophia, 26'sında ekzotrophia ve 4 ailede de hem ezotrophia, hem de ekzotrophia mevcut olup; tüm hastalara parametrik ve nonparametrik (NPL) analiz yapılmıştır. Daha önce Parikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saptanan 7q22.1 lokusundaki duyarlılık burada saptanmamıştır. Çalışmada 4q28.3 ve 7q31.2 lokuslarında anlamlı duyarlılık saptanmış, ayrıca subgrup analizleri, 8q24.21 lokusunda ezotrophia için yeni bir duyarlılık alanı olabileceğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar gelecek çalışmalarda bu lokusun daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği bildirmişlerdir¹⁰².

Gelecekte yapılacak daha fazla araştırma ile konkomitan şaşılıkların temel patofizyolojik süreçlerinin daha iyi anlaşılması ve sonunda koruyucu ya da tedavi edici bir yaklaşımın geliştirilmesi mümkün olacaktır ¹⁰².

3. Ekstraoküler Kaslar

Ekstraoküler kaslar innervasyonel ve kasılma fizyolojileri bakımından diğer iskelet kaslarından önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve bu nedenle özellikle ilginçtir ¹⁰³.

4.1. Ekstraoküler Kasların Embriyolojisi

Ekstraoküler kaslar, optik kadehi çevreleyen mezenşimin yoğunlaşması sonucu oluşur ve ilk olarak 7. haftada fark edilir. Bu yapıların gelişimi 4. ayda epeyce ilerler. Başlangıçta tek bir mezenşim kümesi ile temsil edilen ekstraoküler kaslar, daha sonra insersiyolarından başlamak suretiyle farklı kaslara ayrılırlar. Levator palpebra superior kası en son oluşur ve üst

rektusu oluşturan mezenşimden ayrılır. Gelişim esnasında ekstraoküler kaslar 3., 4., ve 6. kranial sinir ile birleşir³⁴.

4.2. Ekstraoküler kasların gelişiminde kritik dönem

Görsel ve okülomotor sistem hayatın ilk yılında birbirine paralel olarak gelişmeye devam etmektedir. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler, ekstraoküler kasların kritik dönemde görsel sistemin gelişimine paralel olarak gelişmeye devam ettiğini göstermektedir. Yaşam için elzem olan bazı iskelet kaslarının aksine ekstraoküler kaslar doğumda immatürdür. Bunun klinik yansıması olarak, yenidoğanda göz hareketlerinin koordinasyonu yavaştır. Böylece ekstraoküler kasların hücresel, yapısal, moleküler ve fonksiyonel düzeylerdeki postnatal farklılaşması ve gelişimi çok büyük önem kazanmaktadır¹⁰⁴.

4.3. Ekstraoküler Kaslar Histolojisi ve Fizyolojisi

Ekstraoküler kas liflerinin çapları oldukça değişkenlik göstermektedir. Kas liflerinin çapları ortalama 9-17µm arasında değişmekte olup, en ince olanı 3 µm olarak tespit edilmiştir. Diğer iskelet kaslarıyla karşılaştırıldığında, örneğin gluteus maximus kasında bu kalınlık yaklaşık 90-100 µm olarak tespit edilmiştir¹⁰⁵. Ekstraoküler kaslar sinir dokusu bakımından oldukça zengindir. Sinir lifi/kas lifi oranı ekstraoküler kaslarda 1/5 ile 1/1 arasında değişirken diğer iskelet kaslarında bu oran 1/125' dir¹⁰⁴. Bu zengin sinir dokusunun, göz hareketlerinin ince ve hassas olarak kontrol etmesindeki sorumluluğu göz ardı edilemez. Ekstraoküler kaslar diğer istemli kaslardan çok daha hızlı kasılırlar ve diğer kaslara göre daha fazla oksijene ihtiyaç duyarlar. Asetilkolin hassasitesi de diğer iskelet kaslarından daha fazladır¹⁰³.

Tablo 6'da ekstraoküler kaslar ile diğer iskelet kaslarının özellikleri karşılaştırılmıştır.

Ekstraoküler kasları diğer iskelet kaslarından ayıran özelliklerin birisi de yapısındaki kas lifleridir. Kas liflerinin iki temel yapısı, bu kasların ideal yapısal ve fonksiyonel özelliğini açıklamaktadır. Bunlar hızlı kasılabilme ve yorgunluğa karşı direnç gösterme özellikleridir. Ekstraoküler kasların hızlı kasılabilme özelliği kas liflerinin içerdiği kasılma proteinlerinin tipi ve sinir lifi başına düşen kas lifi miktarının az olması sayesinde gerçekleşmektedir. Yorgunluğa karşı gelişen direnç ise hücresel metabolizma ile ilgilidir; yorulabilen kas lifleri enerji üretmek için glikolizi kullanırken, yorgunluğu dirençli olan kas lifleri enerji üretmek için oksidatif mekanizmaları kullanmaktadır¹⁰³.

Dolayısıyla ekstraoküler kaslar temel olarak iki tip kas lifi içermektedir. Bunlar, hızlı kasılan ve yorgunluğa direnç gösteren hızlı kasılma fibrilleri ile yavaş kasılan ve çabuk yorulan tonik kas lifleridir. Tablo 6’da ekstraoküler kasları oluşturan hızlı kasılma lifleri ile tonik kasılma liflerinin özellikleri karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir¹⁰³.

Tablo 6. Ekstraoküler kaslardaki tonik kas lifleri ile hızlı kas liflerinin karşılaştırılması

Tonik Fibril Sistemi	Hızlı Fibril Sistemi
İnce motor sinir lifleri	Myelinden zengin kalın motor sinir lifleri
Üzüm salkımı şeklinde çoklu innervasyon	Plak şeklinde tekli innervasyon
Kas lifleri küçük (Feldenstruktur)	Kas lifleri geniş (Fibrillenstruktur)
Güçlü hareketlerde rolü yok	Güçlü hareketlerde iletiyi sağlar
Yavaş, devamlı kontraksiyon	Hızlı kontraksiyon
Orbital bölgede baskın	Bulber bölgede baskın

Krüger tarafından yapılan anatomik çalışmalarda tonik lifler ve hızlı kasılma liflerinin yapısal özellikleri ortaya çıkarılmıştır. Krüger, hızlı kasılma liflerinin oluşturduğu sistemi “fibrillenstruktur”, yavaş kasılan liflerin oluşturduğu sistemi ise “feldenstruktur” olarak isimlendirmiştir. Yazar bu iki sistemin kuşlarda, amfibilerde ve sürüngenlerde bulunduğu; ancak insanlarda bulunmadığını ileri sürmüştür¹⁰⁶. Ancak Hess ve arkadaşları, bu ikili sistemin, deney faresi, kedi, maymun ve insanı da içeren memelilerde, yalnızca ekstraoküler kaslarda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır¹⁰⁷.

Hızlı kas lifi sistemini ifade eden ‘fibrillenstruktur’ sistem, anatomik olarak büyük olan ve sarkoplazma etrafında iyi organize olmuş, ışık mikroskopunda punktat bir görüntü

sergileyen miyofibril yapısından oluşmaktadır. Işık mikroskopu ile yapılan incelemede, her bir iyi gelişmiş olan sarkoplazmik retikulum ile sarkomerin her iki yanında düzenli bir tüp (T) sistemi, düz bir Z çizgisi ve A bandının ortasında belirgin olarak işaretlenmiş olan M bandı tespit edilir. Kas liflerinin çekirdekleri genellikle periferdedir, nadiren merkeze yerleşmiş olarak bulunurlar ¹⁰³.

Felderstruktur sistemini oluşturan kas lifleri daha küçüktür ve yapısındaki sarkoplazmik retikulum iyi gelişmemiştir. Fibrillenstruktur tipinden farklı olarak T bandı yoktur ya da aberran elemanlardan oluşmuştur, Z çizgisi zikzaklıdır ve M bandı yoktur. Kas liflerinin çekirdekleri genellikle santralde bulunur ¹⁰³.

Önceleri, tüm kas liflerinin ekstraötküler kasta boylu boyunca uzandığı düşünöltüyordu. Ancak, kasların periferik ve santral kesitlerinin incelenmesi sonucunda bu göröüşün geçerli olmadığı ve kas fibrillerinin yoğunluğunun santralde, proksimal veya distal bölömlere göre %44-%72 oranında daha yoğun olduğu gösterilmiştir ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

Ekstraötküler kaslar iki ayrı bölöme ayrılabilir. İlk kısmı, periferik orbital tabakada ve orbita yüzeyinde kas yüzeyi boyunca uzanan ve çok sayıda mitokondri içeren ince kas liflerinden oluşmaktadır. İkinci bölüm ise, merkezi ya da bulber katmanı kapsamakta, globa yakın olan ve değışen sayılarda mitokondri içeren kalın kas liflerinden oluşmaktadır ¹¹⁰⁻¹¹¹.

Ekstraötküler kas liflerinin büyük bir çoğunluğunu tıpkı bacak ve gövde kaslarında olduğu gibi tekli innerve olan ve fazik kontraksiyon gösteren kas lifleri oluştururken; daha az bir kısmını ise çoklu innerve olan ve tonik kontraksiyon gösteren kas lifleri oluşturmaktadır ¹⁰³.

Neredeyse tamamında miyozin ifadelenmesinde heterogenite vardır. Ekstraötküler kas miyozini, ekstraötküler kasları diğerk iskelet kaslarından ayıran yapısal ve fizyolojik özelliklerin moleköler bir yansımasıdır. İfadelenmesi dokuya sınırlıdır ve ekstraötküler kaslar dışında yalnızca larengial kaslarda bulunmuştur ¹¹²⁻¹¹⁴.

Hızlı kasılan kas lifleri ve tonik kas lifleri olarak kaba bir ayrımı yapılmış olan ekstraötküler kasların yapısal özelliklerinin analizi sırasında altı farklı tipte kas lifi olduğu saptanmıştır. ¹⁰⁴.

Kas liflerinin yapısal göröüntümleri, histokimyasal paternleri ve miyozinin immünokimyasal özelliklerinin incelenmesine göre yapılan bu sınıflamaya ^{115,116} göre 6 çeşit kas lifi tanımlanmış olup, bu sınıflandırma tablo 7'de görönmektedir ¹⁰⁴.

1. Tekli uyarılan orbital kas lifleri

2. Çoklu uyarılan orbital kas lifleri
3. ‘Global red’ tekli uyarılan kas lifleri
4. ‘Global intermediate’ tekli uyarılan kas lifleri
5. ‘Global white’ tekli uyarılan kas lifleri
6. ‘Global white’ çoklu uyarılan kas lifleri

Tablo 7. Ekstraoküler kas liflerinin tipleri

Kas lifi tipi	Tekli uyarılan orbital kas lifi	Çoklu uyarılan orbital kas lifi	‘Global red’ tekli innerve olan kas lifi	‘Global intermediate’ tekli innerve olan kas lifi	‘Global white’ tekli innerve olan kas lifi	‘Global white’ çoklu innerve olan kas lifi
Sınıflandırma numarası	1	2	3	4	5	6
Miyofibril genişliği	Küçük	Geniş	Küçük	Küçük	Küçük	Geniş
Sarkoplazmik retikulumun gelişim düzeyi	Orta	Düşük	Orta	Yüksek	Yüksek	Zayıf
Mitokondri sayısı, boyutu	Çok, geniş	Değişken, küçük	Çok, geniş	Çok, orta	Az, küçük	Az, küçük
Enerji metabolizması	Oksidatif, glikolitik	Oksidatif	Oksidatif, orta derece glikolitik	Oksidatif, glikolitik	Orta derecede oksidatif ve glikolitik	Zayıf derecede oksidatif ve glikolitik
Kontraksiyon hızı	Hızlı	Hem hızlı hem tonik	Hızlı	Hızlı	Hızlı	Tonik
Yorgunluğa karşı gösterdiği	Yüksek	Orta	Yüksek	Orta	Yavaş	Zayıf direnç

Tip 1- Tekli uyarılan orbital kas lifleri:

Bu lifler, rektus kasları ile oblik kasların orbita kısmındaki kas liflerinin % 80'ini oluşturmaktadır. Kas lifi çapı geniştir. Yapısal özellikleri; sarkoplazmik retikulumu hızlı kalsiyum geçişi ile küçük miyofibril ve yüksek mitokondriyal içerik bulunmasıdır. Hızlı kasılan ve yorgunluğa direnç gösteren liflerdir. Miyozinin ifadelenmesi heterojenite göstermektedir. Ekstraoküler kas miyozin ağır zincirinin bu tip kas liflerinde ifadelendiği gösterilmiştir¹⁰⁴.

Tip 2- Çoklu uyarılan orbital kas lifleri:

Orbital tabakadaki kas liflerinin % 20'sini oluşturmaktadır. Kas lifi boyunca çok sayıda sinir sonlanması bulunmaktadır. Hem hızlı hem de tonik kasılma özelliği bulunmaktadır. Bu tip kas liflerinden ifadelenen miyozin ağır zincir proteinleri; kas fibrillerinin orta bölümlerinde ifadelenirken, proksimal ve distal kısımlarında gelişimsel ve yavaş miyozin ağır zincir formlarının ifadelendiği gösterilmiştir. Fizyolojik çalışmalarda, bu tip kas liflerinin orta kısmındaki miyofibrillerinde hızlı kontraksiyon; distal ve proksimal miyofibrillerinde ise yavaş kontraksiyon geliştiği saptanmıştır¹⁰³⁻¹⁰⁴.

Tip 3- 'Global red' tekli innerve olan kas lifleri:

Göz küresindeki kasların üçte biri bu tipteki kas liflerini içermektedir. Hızlı kasılan ve yorgunluğa direnç gösteren kas liflerdir. Tip IIA iskelet kas lifleri ile benzer olduğu öne sürülmüştür; ancak tipik IIA kas liflerinden farklı olarak fazla sayıda mitokondri içermektedir¹⁰⁴.

Tip 4 – 'Global intermediate' tekli uyarılan kas lifleri:

Göz küresindeki kasların dörtte biri bu tipteki kas liflerinden oluşmuştur. Miyofibril yapısı küçük olup, orta derecede mitokondri içermektedir. Hızlı kasılan liflerdir ve yorulmaya karşı orta derecede dirençlidirler. Karakteristik olarak tip II miyozin izoformları içermektedir¹⁰⁴.

Tip 5- ‘Global white’ tekli uyarılan kas lifleri:

Miyofibrilleri arasında az sayıda mitokondri bulunmaktadır. Orbita tabakasındaki kasların üçte birini bu tipteki lifler oluşturmaktadır. Hızlı kasılma özelliğine sahiptirler; ancak çabuk yorulurlar. İskelet kas liflerindeki tip IIB liflerin özelliklerini taşımaktadır. Ağırlıklı olarak tip IIB miyozin ağır zincir izofomu içermektedir¹⁰⁴.

Tip 6- ‘Global’ çoklu innerve olan kas lifleri:

Tüm kas lifi boyunca küçük, yüzeysel ve üzümlü salkımı şeklinde sonlanan çoklu sinir sonlanmasına sahiptir. Miyofibril yapısı geniştir. Az sayıda mitokondri bulunmaktadır. Tonik kas lifleri olup, yorgunluğa dirençleri yoktur. İçerdiği miyozin ağır zincir izoformları alfa kardiyak miyozin ağır zincir geni ile yavaş miyozin ağır zincir izoformlarıdır¹⁰⁴.

4.4. Ekstraoküler kasların organizasyonu

Ekstraoküler kasların organizasyonunda tıpkı diğer çizgili kaslarda olduğu gibi, kas liflerinin fibrillerden (miyofibril) oluşması boyuna çizgilenmelerden, miyofibrilin kimyasal bileşiminin uzunluğu boyunca tekrarlanması ise enine çizgilenmelerden sorumludur¹⁰³.

Sarkomer: İki komşu çizgi arasındaki miyofibril bölümü olarak tanımlanmaktadır. H bandında sadece ince filamentler bulunmaktadır. A bandı, kalın ve ince filamentler içermektedir. Z çizgisi ince filamentlerin bağlandığı yoğun bir amorf materyal taşımaktadır. M çizgisi kalın filamentlerin en geniş kısmını oluşturmaktadır. Her bir kalın filament, altı adet ince filament ile her bir ince filament ise üç adet kalın filament ile sarılmıştır.

A bandı: Bu bantta yer alan bileşiklerin ışığı emici özelliklerinin tüm yönlerde değişik (anizotrop) olması sonucu açık renkli bir görünüm elde edilmektedir.

Bu bandın orta kısmında H bölgesi, H bölgesinin ortasında ise M çizgisi bulunmaktadır.

I bandı: İzotrop teriminin baş harfi ile adlandırılan bu bantta, ışık emici özellikler her yönde aynıdır (izotrop). I bandının ortasında bulunan Z çizgisi, dar bir koyu çizgi olarak görünmektedir¹⁰³.

4.5. Kas dokusunun moleküler bileşimi

Tüm kas türlerinde, proteinler arasında miyozin ve aktin önemli yer tutmaktadır. Memeli iskelet kasının genel kas dokusu temel alındığında %72–80 su , %20–28 toplam katı madde bulunmaktadır. Proteinler %16,5-20,9, kreatin ve kreatinin %0.27, karnitin %0.19–0.30, glikojen ise %1–2 oranında yer almaktadır. İnorganik maddeler (sodyum, potasyum kalsiyum, magnezyum, fosfor, kükürt ve klorür gibi) ise %1,5 oranında bulunmaktadır¹⁰³⁻¹⁰⁴.

4.6. Kas yapısında bulunan proteinler

Kasta miyofibrillerin yapısını, toplam lif proteinlerinin de %60 kadarını oluşturan kasılabilen proteinler meydana getirmektedir. Diğer proteinler arasında mitokondri, sarkoplazmik retikulum gibi organellerde bulunan, çözünür bölümde yer alan ve genel metabolik aktivite ile ilişkili olan çözünebilen enzimler ve proteinler yer almaktadır. Miyofibrillerin yapısında bulunan ve doğrudan kasılma aktivitesi ile ilişkili olan miyozin, aktin, tropomiyozin ve troponin gibi kas proteinleri önem taşımaktadır¹⁰⁴.

4.6.1. Miyozin

İskelet kasında en yüksek oranda bulunan miyozin, toplam iskelet kası proteininin %60–70 kadarını oluşturmaktadır. Onbeş nanomikron çapı bulunan kalın filamentlerin temel proteini olan miyozinin molekül ağırlığı 520 kDa kadardır. İki ağır zincir ile dört hafif zincirden oluşmaktadır. ATP hidrolizini katalizleyen bir enzim fonksiyonu göstermektedir. Miyozinin globüler kısmının iki ucunda yer alan birer adet hafif zincir, ATPaz aktivitesi kaybolmaksızın molekülden ayrılabilir. İki hafif zincirden altta olan zincir, ATPaz aktivitesi ve miyozinin aktin bağlama özelliği için gereklidir¹⁰⁴.

4.6.1.a. Miyozinin ağır zincirleri

Her bir zincirin alt bölümündeki, karboksil grubunu taşıyan uç, α -heliks yapısı göstermektedir. Yedi amino asit taşıyan bir dizinin tekrarlanması, α -heliks yapının oluşma koşullarını yerine getirmektedir. Her üç-dört aminoasitten birisinin hidrofobik bir kalıntı olması, heliksin hidrofobik etkileşimlerle bağlanarak sarmal yapı oluşturmaya yol

açmaktadır. Ağır zincirin birincil yapısı üzerindeki ilk çalışmalarda tripsin veya kimotripsin ile her iki zincir menteşe bölgesinde parçalanarak hafif meromyozin ve ağır meromyozin elde edilmektedir. Düşük iyonik kuvvette hafif meromyozin çözünmemekte, çift başlı ağır meromyozin ise ATPaz aktivitesini göstermektedir¹⁰³⁻¹⁰⁴.

4.6.1.b. Miyozinin hafif zincirleri

Hafif meromyozinin her bir baş bölgesi, düzenleyici veya fosforlanabilir hafif zincir adı verilen ve molekül ağırlığı 20 kDa olan benzer bir hafif zincir (LC-2) içermektedir. Bir metal bağlama yüzeyi ile bir fosforillenme yüzeyi içeren LC-2, yapısına Ca^{+2} bağlanması ve hafif zincir protein kinazı tarafından fosforillenmesi, kasılmanın başlamasını doğrudan etkilemektedir. İki başta bulunan ve molekül ağırlığı 25kDa olan diğer hafif zincir (LC-1), alkali ve esansiyel hafif zincir adını almaktadır. Esansiyel hafif zincir, ATPaz aktivitesi kaybolmaksızın molekülden uzaklaştırılamamaktadır¹⁰³.

4.6.2. Aktin

İnce filamentin temel proteini olan aktin, toplam kas proteininin %20–25 kadarını oluşturmaktadır. Tek bir peptid zincirden oluşan ve moleküler ağırlığı 43 kDa olan globüler şekli, g-aktin (globüler aktin) adını almaktadır. Aktinin bir diğer türü olan f-aktin (fibriler aktin), g-aktin monomerlerinin oluşturduğu çift heliks yapısını göstermektedir. Aktin troponin ve tropomyozin ile birlikte ince filamentlerin yapısını meydana getirmektedir. Aktinin primer yapısı , iskelet kası ile düz kas arasında sadece 6, iskelet kası ile kalp kası arasında ise sadece 4 amino asit yönünden farklılık göstermektedir. Kalp kası ile düz kasta yaygın olan aktin, bütün hücre tiplerinde yer almaktadır¹⁰⁴.

4.6.3. Tropomyozin

İnce filamentlerin yapısında bulunan ve moleküler ağırlığı 66 kDa olan çubuk şeklindeki tropomyozin, fibröz ve dimerik bir proteindir. Tropomyozinin yapısını oluşturan NH_2 ve $COOH$ uçları zıt yönlü olarak birbiri içine sarılmış olan iki α -heliks zinciri, f-aktin zincirlerine kovalent olmayan bağlarla bağlanmışlardır. Aktin-miyozin etkileşiminin düzenlenmesinde troponin ile birlikte mekanizmada rol alır¹⁰³.

4.6.4. Troponin ve diğer kalsiyum bağlayıcı proteinler

Diğer proteinlerle birlikte ince filament yapısında yer alan ve molekül ağırlığı 76 kDa olan troponin, üç değişik alt birimden oluşmaktadır. Bunlar, troponin T, Troponin C ve troponin I'dır. Tropomiyozin bağlayan troponin (TN)-T alt biriminin molekül ağırlığı 37kDa kadardır. Molekül ağırlığı 24kDa olan troponin (TN)-I, miyozin-aktin etkileşimini inhibe eden alt birimdir. Tropomiyozin, troponin I ve troponin T yapılarının birbirine eklenmesi miyozin ATPaz enzimini inhibe etmektedir. Ca^{+2} konsantrasyonundan bağımsız olan bu inhibisyon, Ca^{+2} bulunduğu zaman ($>10^5$ mol/L) troponin C eklenmesi ile ortadan kalkmaktadır. Troponin–tropomiyozin kompleksi, sinirsel uyarının bir sonucu olan Ca^{+2} sinyaline yanıt vererek, kasılma işleminin mekanik kısmını başlatmaktadır. Troponin C birincil yapısında yer alan bazı dizilimler, miyozin LC-2, kalmodülin ve kapainer adı verilen Ca^{+2} bağımlı proteinazlar ile benzerlik göstermektedir¹⁰³.

Düz kaslar troponin ve tropomiyozin içermezler. Büyük olasılıkla düz kastaki kalsiyum sinyalinin miyozin LC-2 yapısının fosforillenmesine neden olduğu ve buna bağlı olarak düz kas miyozinini, aktin ile etkileşime girebilecek bir yapıya çevirdiği düşünülmektedir. Düz kasta Ca^{+2} sinyalleri kalın, filament düzenleyici mekanizma ile işlenmektedir¹⁰³.

4.6.5. α -Aktinin

Z çizgisi ile ilişkili bir protein olan ve aktin filamentlerini Z çizgisine bağlayan α ,aktininin molekül ağırlığı 200 kDa kadardır¹⁰³.

4.6.6. Diğer proteinler

Molekül ağırlığı 100 kDa olan M proteini, M çizgisinde saptanmıştır¹⁰³.

5.1. Myozin Ağır Zincir Proteininin Varyasyonları ve Genetik Altyapısı

Kas dokusunun major kontraktıl elementi olan miyozin, büyüklüğü 200000 dalton olan iki ağır zincirle, büyüklüğü 16000- 20000 dalton arasında değişen dört tane hafif zincirden oluşmaktadır. Yapılan elektroforetik ve immünolojik çalışmalarla, farklı kas tiplerinde, kas dışı dokularda ve çeşitli gelişim evrelerinde çok sayıda miyozin izoformlarının bulunduğu kanıtlanmıştır¹¹⁶.

5.2. Myozin Ağır Zincir Proteininin Genetik Çeşitliliği

Elde edilen kanıtlar, miyozin ağır zincir proteinlerindeki geniş çeşitliliğin fonksiyonel olarak önemli olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak, ATPaz aktivitesi, kasların kasılma özellikleri ile koreledir. İkincisi, yapılan in vitro motilite çalışmaları, miyozinin işlevsel olarak aktinden olan farkının ayırt edilmesini mümkün kılmıştır. Bu nedenle, miyozin ağır zincir (MYH) proteini varyasyonlarının genetik temellerinin saptanması ile ilgilenilmiş ve MYH genlerinin regülasyonu anlaşılabilmektedir ¹¹⁶.

Çeşitli MYH formlarındaki aminoasit dizilimlerinin net bir şekilde tamamen ortaya çıkarılması, motilite ile kasın yapısal ve fonksiyonel özellikleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Aynı zamanda, farklı kas tiplerindeki MYH ifadenmesindeki çeşitlilik genişliğinin saptanması; miyozin ifadenmesi ile kasların fizyolojik özellikleri arasındaki bağlantıyı kurmak açısından önemlidir ¹¹⁷.

Omurgalılardaki sarkomerik miyozin ağır zincir proteinleri, yüksek derecede korunmuş kompleks bir gen ailesi tarafından kodlanmaktadır ^{118,119,120}. Miyozin ağır zincir genlerinin, farelerde 14. ve 11. kromozomda; sıçanlarda 14. ve 10. kromozomda; insanda ise 14. ve 17. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır ¹¹⁹.

İnsanda miyozin ağır zincir proteinleri yalnızca iskelet kası ve kalp kasında ifadenmektedir. Araştırmalarda dokuz ile on bir arasında değişen sayıda tipinin bulunduğu saptanarak sınıflandırılması yapılmıştır. Bilinen tipler arasında iki tane kardiyak; altı tane ise iskelet sistemine ait miyozin ağır zincir proteini bulunmaktadır. Alfa ve beta miyozin ağır zincir proteinleri (MyHC alfa ve MyHC beta) kalp kasından ifadenmektedir ve ilgili gen 14. kromozomda lokalize olmuş durumdadır. İskelet kaslarında ifadelenen miyozin ağır zincir proteinleri ise 17. kromozomda bulunurlar. Bunlardan iki tanesi, gelişim evrelerinde rol oynayan prenatal MyHC (MYH 3) ve embriyonik MyHC (MYH 8), olup, erken gelişim evresindeki iskelet kaslarından dominant olarak ifadenirler ve bazı özel kaslarda (ekstraoküler kas, masseter kası gibi) varlıklarını devam ettirirler. İskelet kaslarında ifadelenen diğer miyozin ağır zincir proteinleri MyHC-IIA (MYH 2), MyHC-IIB (MYH 4), MyHC-IID/X (MYH1), MyHC-II, Ekstraoküler (MYH13; MyHC-EOM) ve MyHC-Beta/Slow (MYH1) ağır zincir geni proteinleridir ¹²⁰⁻⁻¹²².

5.3. Miyozin 13(Ekstraoküler) Ağır Zincir Proteini Geni

MYH gen ekspresyonunun moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına başlanması ile birlikte cDNA ve MYH izoformlarının genomik dizileri elde edilmeye başlanmıştır ^{119,120}.

Kas fibrillerin kasılma hızına, yorgunluğa karşı gösterdikleri dirence, kas lifi başına düşen sinir lifi sonlanmasına, içerdikleri mitokondri sayısı ve diğer histokimyasal özelliklerine göre çeşitli tiplere ayrılmış olan ekstraoküler kas liflerinde ifadelenen miyozin ağır zincir geni oldukça heterojenite göstermektedir ¹⁰⁴.

Ekstraoküler kas liflerinde ifadelenen miyozin ağır zincir geni izoformları; gelişimsel MYH izoformları (MYH 3 ve MYH 8), MYH IIA ve MYH IIX, kardiyak MYH izoformları (MYH beta/ slow ve MYH alfa) ile özellikle tekli innerve olan tip 1 ekstraoküler kas liflerinde ifadeli olduğu gösterilen ekstraoküler MyHC (MYH13; MYH EO)' dir ¹²¹.

Wieczorek ve arkadaşları 1985 yılında erişkin sıçanın ekstraoküler kas liflerinde spesifik olarak ifadelenen miyozin ağır zincir proteininin, izole bir gen tarafından kodlandığını ve tanımlanan bu genin 13. Kromozom üzerinde lokalize olduğunu saptamışlardır ¹²⁰.

Weiss ve arkadaşları ise 1999 yılında, kullandıkları RT-PZR tekniği ile erişkin insan iskelet kas örneğinden izole ettikleri RNA' tan tam uzunlukta kodlanmış dizi elde etmiş ve bu geni MYH 13 (MyHC-EO) geni olarak isimlendirilmişlerdir. Yazarlar, insandaki 17p13.1 kromozom bölgesi ile faredeki 11. kromozom üzerinde çeşitli MyHC genlerinin (MYHC-embryonic (MYH3), MyHC2A (MYH2), MyHC2X/D (MYH1), MyHC2B (MYH4), MYHC-perinatal (MYH8) ve MyHC-extraocular) lokalize olduğunu tespit etmişlerdir ¹²¹.

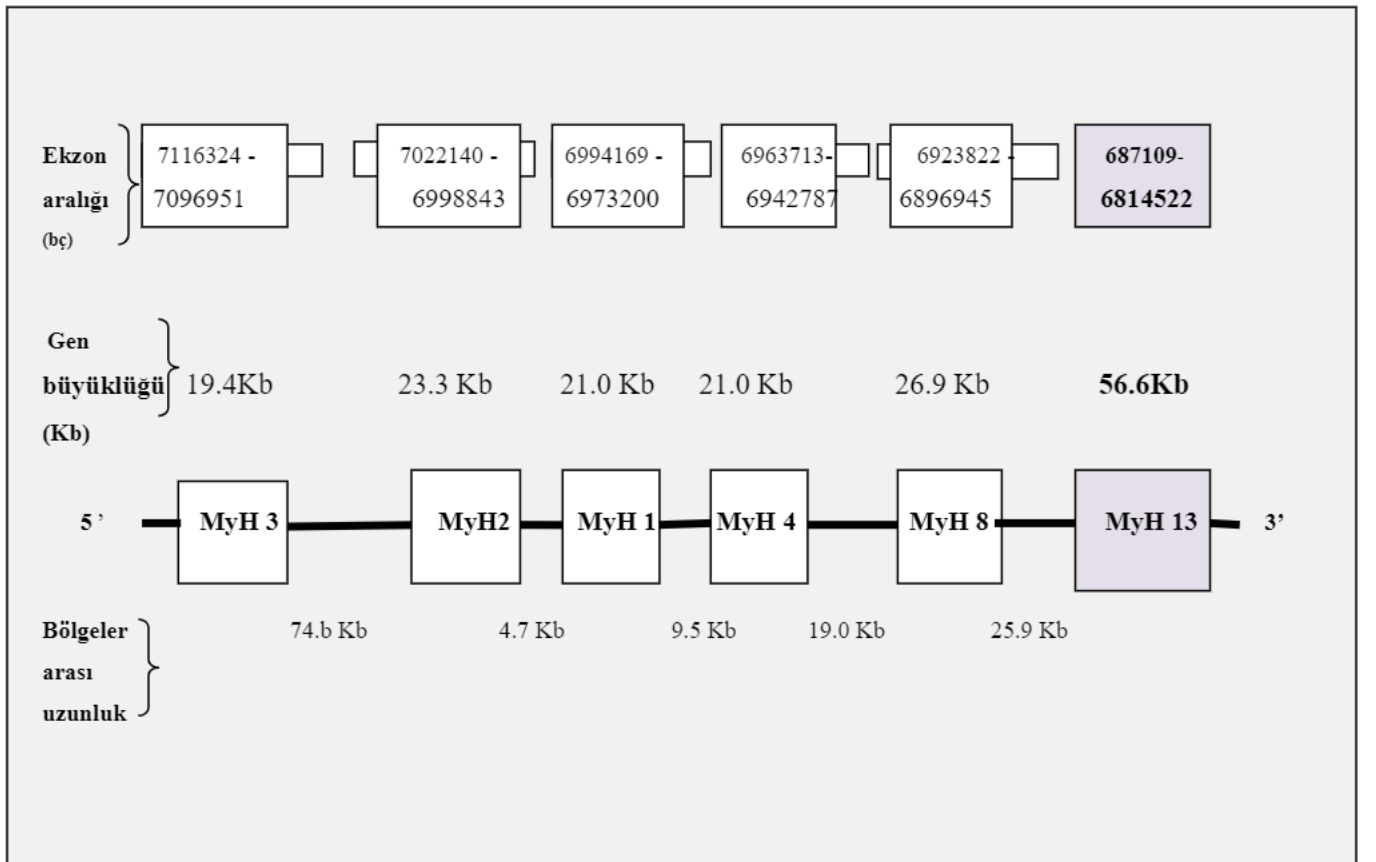
Winters ve arkadaşları insan, fare ve sıçandaki miyozin 13 genomik klonlarının parsiyel olarak homolog olduğunu göstermişlerdir. Yazarların, "radiation hybrid panel analizini" kullanarak yaptıkları çalışmada, MYH13 geni 17p13.1-p12 kromozomunda haritalanmıştır. Farelerdeki ekstraoküler miyozin geninin ise 11. kromozomda haritalandığı saptandı. Hem insanda hem de farede, MYH13 geninin lokalize olduğu kromozom bölgesi diğer pek çok MYH genini de içermektedir ¹¹⁹.

Ekstraoküler miyozin ağır zincir proteininin ifadenmesi ekstraoküler kaslar dışında larengeal kaslarda saptanmıştır. Ancak ifadenmesinin primer olarak gözün hareketlerinden sorumlu olan ekstraoküler kas gruplarına sınırlı olduğu saptanan ekstraoküler miyozin ağır zincir proteini diğer hiçbir erişkin iskelet kasında bulunmamaktadır ¹²⁵. MYH 13'ün ekstraoküler kaslarda gözlenen hızlı kasılma ve yorgunluğa karşı direnç geliştirme özelliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Miyozin ağır zincir genleri, bulundukları 17. kromozom üzerinde belirli bir aralıkla sıralanmıştır. Gen bölgeleri arasındaki uzaklıklar farklılık göstermektedir. Şekil 9'da, 17. Kromozom üzerinde lokalize olmuş olan çeşitli miyozin ağır zincir genlerinin bulunduğu

ekzon aralıkları, kas liflerinden ürettikleri proteinler ile genlerin moleköl ağırlıkları gösterilmektedir ¹²⁷.

Şekil 9. 17. Kromozom bölgesinde lokalize olmuş olan miyozin ağır zincir genleri



MYH13 geni, geni 56. 6 Kb büyüklüğü ile diğer miyozin ağır zincir genlerinden oldukça büyüktür. Toplam 2 transkript ve 41 ekzon içeren MYH13 geni, 6871095 ile 6814522 ekzon aralıklarında bulunmaktadır¹²⁷.

Gen üzerindeki ekzon lokalizasyonları ve ekzonlar üzerindeki mutasyon bölgeleri tanımlanmış olmakla birlikte, bunların arasından hangi ekzonların faonksiyonel net olarak bilinmemektedir. Henüz MYH13 geni ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ^{126- 127}. MYH 13 geni ile birlikte, 17. Kromozom üzerinde konumlanmış olan diğer miyozin ağır zincir genlerinin ekzon uzunlukları ve ekzon sayıları tablo 9’da görülmektedir.¹²⁶

Tablo 8. MYH genlerinin ekzon uzunlukları

	MYH genlerinin ekzon sayıları ve ekzon uzunlukları (bç)					
	Embryonik	IIA	IIX	IIB	Perinatal	MYH13

3	204	183	204	204	210	204
4	144	144	144	144	144	144
5	157	157	157	157	157	157
6	28	28	28	28	28	28
7	109	115	115	115	109	112
8	93	93	93	93	93	93
9	64	64	64	64	64	64
10	99	99	99	99	99	99
11	104	104	104	104	104	104
12	139	139	139	139	139	139
13	119	119	119	119	119	119
14	150	150	150	150	150	150
15	171	171	171	171	171	171
16	307	310	310	310	310	310
17	71	68	71	71	68	74
18	88	88	88	88	88	88
19	118	118	118	118	118	118
20	124	124	124	124	124	124
21	137	137	137	137	137	137
22	256	256	256	256	256	256
23	243	243	243	243	243	243
24	177	177	177	177	177	177
25	146	146	146	146	146	146
26	91	91	91	91	91	91
26	91	91	91	91	91	91
27	390	390	390	390	390	390
28	127	127	127	127	127	127
29	119	119	119	119	119	119
30	197	197	197	197	197	197
31	184	184	184	184	184	184
32	166	166	166	166	166	16
33	125	125	125	125	125	125
34	309	309	309	309	309	309
35	204	204	204	204	204	204
36	126	126	126	126	126	126
37	171	171	171	171	171	171
38	105	105	105	105	105	105
39	96	96	96	96	96	96
40	138	150	150	150	147	135
41	24				12	

6. Miyozin Ağır Zincir Proteini Genindeki Mutasyonlarla İlişkisi Gösterilmiş Olan Hastalıklar

6.1. Herediter Miyopatiler

Herediter miyopatiler, yüksek derecede klinik çeşitlilik gösteren; intrauterin dönemde, çocukluk çağına ya da erişkin dönemde başlayabilen ve henüz yeni tanımlanmış olan bir grup kas hastalığıdır. Miyozin ağır zincir protein (MyHC) genlerindeki mutasyon nedeniyle oluşmaktadır. Şu ana kadar, tip I (slow/beta- kardiyak MyHC;MYH7) ile tip IIA (MYH2) olarak tanımlanmış iki tür mutasyon bulunmaktadır. Büyük çoğunluğunu, 200'den fazla baskın missense mutasyonun bulunduğu MyHC7 geninden kaynaklanan hipertrofik/dilate kardiyomiyopati oluşturur ve iskelet kas hastalıklarının semptom ve bulgularını içermez. Hipertrofik kardiyomiyopatinin etyopatogenezinde, beta-miyozin ağır zincir protein genindeki (MYH7) mutasyonun rol oynadığı 1990 yılında ortaya çıkmıştır¹²⁸⁻¹²⁹.

6.2. Herediter Miyopati Dışındaki Kas Hastalıkları

MyHC7 geninin iki farklı bölgesinde meydana gelen çeşitli mutasyonlar, kardiyomiyopati olmaksızın iki farklı iskelet kas hastalığına neden olmaktadır. Bunlar erken başlangıçlı distal miyopati ile miyozin depolama miyopatisidir (MSM). Bununla birlikte, bu iki kas hastalığına neden olan MYH7 mutasyonu ile birlikte, kardiyomiyopatiye neden olan mutasyon da bulunabilmektedir¹³⁰. MYH2 geninin spesifik mutasyonunun sebep olduğu miyopatiler ise, eksternal oftalmopleji ile konjenital eklem kontraktürüdür. Çocukluk çağına hafif olarak başlayan bu hastalık erişkin döneme doğru ilerleme gösterir ve proksimal kaslardaki güçsüzlük solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir¹³¹. Ayrıca kasların gelişim evreleri sırasında ifadelenen embriyonik MyHC (MYH3) ve perinatal MyHC (MYH8) genlerindeki mutasyon ise distal artrogripozis sendromu ile ilişkilidir¹³².

7. Komitan şaşılıklarda MYH 13 genindeki mutasyonların araştırılmasının önemi

Komitan şaşılıklara aile öyküsünün varlığı çok eski zamanlardan beri bilinmektedir ve çeşitli araştırmacılar, kendi ülkelerindeki şaşılık prevalansı, insidansı ve kalıtım tipi ile ilgili çeşitli veriler elde etmişlerdir. Akraba evliliklerinin oldukça yaygın olduğu ülkemizde ise, şaşılık sıklığını ve şaşılıktaki aile öyküsünü araştıran çalışma sayısı oldukça azdır.

Çeşitli miyopatilerde tanımlanmış olan miyozin ağır zincir gen mutasyonlarının neden olduğu özellikle hipertrofik kardiyomiyopati gibi hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması, ekstraoküler kaslarda ifadelenen MYH13 genindeki olası bir mutasyonun çeşitli şaşılık tiplerinin patogenezinin katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, şaşılıktaki aile öyküsünün önemi ve genetik komponentin varlığı

gösterilmiş; ancak henüz şaşılıktan sorumlu bir gen ya da lokus saptanamamıştır. Aile öyküsünün güçlü olduğu infantil ezotropya ve akomodatif ezotropyalarda, daha önce hiç çalışılmamış olan MYH13 geninin incelenmesi ve mutasyonun saptanması halinde önemli bir adım atılmış olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takipli olan veya yeni tanı konulmuş olan akomodatif ezotropya, parsiyel akomodatif ezotropya ve infantil ezotropyalı hastaların aile bireyleri çalışma kapsamına alındı. Haziran 2009 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülen çalışmaya 139 akomodatif ezotropya, 55 parsiyel

akomodatif ezotrophia ve 21 konjenital ezotrophia hastasının aile bireyleri katıldı. Çalışmaya alınan 215 ailenin tamamına ayrıntılı onam formu imzalatıldı. Ailelere görme bozukluğu, göz tembelliği ve göz kayması ile ilişkili detaylı bir sorgulama yapılarak aile ağaçları oluşturuldu. Eksik olan aile bilgileri telefonla tamamlandı.

Probandın anne, baba ve kardeşleri ile aile ağacında göz kayması olduğu saptanan aile bireylerinin oftalmolojik muayenelerini gerçekleştirmek üzere ailelerin tümüne randevu verildi. Bunun sonucunda 168 aileden toplam 518 kişiye tam bir oftalmolojik muayene yapılarak tropya, forya ya da mikrotrophia saptanan aile bireyleri kaydedildi.

Aile ağaçlarının yorumu yapıldı ve aile ağaçları Cyrilic 3 pedigri programı ile analiz edilerek kalıtım tipleri belirlenmeye çalışıldı. Ayrıca üç kuşakta değişik bireylerde şaşılık saptanan iki ailede, anlamlı olabileceği düşündürülen aile bireylerinden kan alınarak DNA izolasyonu yapıldı. Periferik kandan izole edilen genomik DNA'da myozin 13 ağır zincir geni dizi analizi yapılarak, fonksiyonel olabileceği düşündürülen ekzon bölgelerindeki mutasyonlar araştırıldı.

8.1. Çalışmaya dahil edilecek hastaların belirlenmesi

Başkent Üniversitesi Hastanesi Şaşılık Birimi'nde 1998-2010 tarihleri arasında akomodatif ET, parsiyel akomodatif ET ve konjenital ET tanısı almış olan hastalar belirlenerek, bunların arasından Ankara'da ikamet eden hastaların aile bireyleri çalışmaya dahil edildi.

8.2. Aile ağacının çıkarılması ve analizi

Ailelere, şaşılık hastasının muayenesi sırasında ya da telefonla iletişim kurularak çalışma anlatıldı ve ayrıntılı onam formu tümüne imzalatıldı. Tüm ailelere; ebeveynler arasında akrabalık olup olmadığı, eğer akrabalık varsa derecesi; ailede ya da akrabalar arasında göz kayması, göz tembelliği, kalın camlı gözlük kullanımı, gece görememe sorunu, başka bilinen göz hastalığı ya da göz dışında başka bir sakatlık olup olmadığı sorularak aile ağaçları çıkarıldı. Böylece göz kayması bulunan diğer aile bireyleri de saptandı.

8.3. Uygulanan oftalmolojik ve şaşılık muayene testleri

Probandın anne, baba ve kardeşlerinin tamamına ve sorgulama sırasında gözünde kayma olduğu belirtilen aile bireylerine oftalmolojik muayenelerinin yapılması için randevu verildi.

8.3.a. Görme keskinliğinin ölçümü

Görme keskinliğine her iki gözde ayrı ayrı yaşa uygun görme eşelleri ile bakılmaya çalışıldı. İki-buçuk yaşından küçük olan çocuklarda ışık obje takibi ile, iki-buçuk ile üç-buçuk yaş arasındaki çocuklarda Lea Hyvarinen şekil eşeli kullanılarak, dört ile beş yaş grubu çocuklarda ise şekil eşeli ya da Snellen E eşeli ile ölçüm yapıldı. Altı ile yedi yaş grubu çocuklarda Snellen sayı eşeli, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise Snellen harf eşeli kullanıldı. Görme keskinliği ölçümü tashihli olarak, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği olarak ölçüldü. Refraksiyon ölçümü masa otorefraktometresi (Topcon, KR7000P) ile yapıldı. Alın ve çenesini masa otorefraktometresine koyamayan küçük çocuklarda el otorefraktometresi (SureSight, Welch Allyn) kullanıldı.

Bu ölçümler sonucunda anizometropi ya da düzeltilmemiş kırma kusuru bulunan aile bireyleri saptanarak daha ayrıntılı bir oftalmolojik muayene yaptırılmaları ve çocuklarda sikloplejinli ölçüm yapılması konusunda uyarıldı.

8.3.b. Ortoptik muayene

Kayma olup olmadığı, her olguda rutin olarak yapılan açma,kapama testi ve alternan kapama testi kullanılarak belirlendi. Testler uzak ve yakında, camlı ve camsız olarak ayrı ayrı uygulandı.. Bu testler sonucunda kayıt formuna dört şekilde kayıt yapıldı.

1. Ortoforik
2. Ezoforya / Ekzoforya
3. Mikroezotrophia/ Mikroekzotrophia
4. Ezotrophia / Ekzotrophia

Sekiz prizm dioptri üzerindeki foryalar anlamlı kabul edildi. Sekiz prizm dioptri ve altındaki manifest kaymalar ise mikrotrophia olarak kabul edildi. Ezotrophia olguları, sorgulama ve ortoptik muayene sonucunda konjenital, parsiyel akomodatif ya da akomodatif ezotrophia olarak ayrıca sınıflandırıldı.

8.4. Kayıt formu bilgileri

Formda aşağıda belirtilen bilgiler mevcuttur.

1. Hastanın adı, soyadı

2. Şaşılık tipi
3. Ebeveynler arasında akrabalık varlığı
4. Ebeveynler arasında akrabalık varsa derecesi
5. Annede göz kayması olup olmadığı
6. Annede göz kayması varsa tipi
7. Babada göz kayması olup olmadığı
8. Babada göz kayması varsa tipi
9. Kardeşlerde göz kayması olup olmadığı
10. Kardeşlerde göz kayması varsa tipi
11. İkinci derece akrabalarda göz kayması olup olmadığı
12. İkinci derece akrabalarda göz kayması varsa tipi
13. Üçüncü derece akrabalarda göz kayması olup olmadığı
14. Üçüncü derece akrabalarda göz kayması varsa tipi
15. Kayma dışında göz ile ilgili başka bozukluk olup olmadığı
16. Göz dışında ailede görülen başka bir vücut sakatlığının bulunup bulunmadığı
17. Belirlenebilmiş ise kalıtım tipi

8.5. Çalışma kapsamından çıkarılan hasta grupları

1. Organik bir nedene bağlı olarak ambliyopi gelişen olgular
2. Serebral palsi ya da nörolojik bozukluğu olan hastalar
3. İnkomitan kayması olan hastalar
4. Ulaşım güçlüğü nedeni ile tüm aile bireylerine ulaşmanın mümkün olmadığı, Ankara ili dışında ikamet eden hastalar

8.6. İncelenen değişkenler

1. Akomodatif ezotrophia, parsiyel akomodatif ezotrophia ve konjenital ezotrophia olgularında şaşılığın olası kalıtım paterni
2. Akomodatif ezotrophia, parsiyel akomodatif ezotrophia ve konjenital ezotrophia olgularında probandın ebeveynleri arasındaki akraba evliliği
3. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre akrabalarının tamamında şaşılık görülme sıklığı
4. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre birinci derece yakınlarında şaşılık görülme sıklığı
5. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre ebeveynlerinde şaşılık görülme sıklığı
6. Şaşılığı olan olgularda, muayene sonucunda probandın anne ve babasında şaşılık görülme sıklığı
7. Şaşılığı olan olgularda, muayene sonucuna göre probandın annesinde saptanan şaşılık tipleri
8. Şaşılığı olan olgularda, muayene sonucunda probandın babasında saptanan şaşılık tipleri
9. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre saptanan kardeş sayısı
10. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre kardeşlerde şaşılık görülme sıklığı ve etkilenen kardeş sayısı
11. Şaşılığı olan olgularda, muayene sonucuna göre kardeşlerde şaşılık görülme sıklığı ve etkilenen kardeş sayısı
12. Şaşılığı olan olgularda, muayene sonucunda kardeşlerde saptanan şaşılık tipleri
13. Şaşılığı olan olgularda, muayene sonucuna göre birinci derece yakınlarında ≥ 3 PD hipermetropi görülme sıklığı
14. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre ikinci derece yakınlarında şaşılık görülme sıklığı
15. Şaşılığı olan olgularda, aile öyküsüne göre üçüncü derece yakınlarında şaşılık görülme sıklığı

16. Şaşılığı olan olgularda, aile ağacında etkilendiği belirlenen birey sayısı

8.7. İstatistiksel analizde kullanılan testler

Çalışmamızın istatistiksel analiz Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapılmış olup, veriler SPSS (15.0) programına girilerek istatistiksel veriler elde edildi.

Söz konusu değişkenler sınıflama ya da sıralama düzeyinde değişkenler olduğundan, bu ilişkilerin araştırılmasında ki-kare tekniği kullanılmıştır. Ancak bazı değişkenlerde, beklenen değerlerin 5'ten küçük olduğu gözenek sayısı, toplam gözenek sayısının %20'sinden fazla olduğundan ki-kare değeri kullanılamamış ve bu durumlarda "Ağırlıklandırma/ Weight Cases" tekniği kullanılarak hücrelerin değerleri 5'in üzerine çıkarılmıştır. Bu şekilde, yapılan analizin güvenliği tam olarak sağlanmıştır¹³³.

Çapraz tablolar, iki değişkenin karşılıklı alt seçeneklerini birlikte gösteren tablolardır. Bu tablolardaki her iki değişkenin alt seçeneklerini birlikte içeren birim sayıları R sıra, C sütünden oluşan tabloların gözlerinde gösterilir. N birimin, iki değişkeninin alt seçeneklerine aynı anda sahip olan birim sayıları, çapraz tablonun göze frekanslarını oluşturur. Çapraz tablolar, daha çok sayıda seçenek içeren kategorik değişkenler için ya da sınıflara bölünerek kodlanmış ve k sınıfa indirgenmiş aralıklı/orantılı ölçekli verilerin gösteriminde yararlanır.

Pearson kıkare test istatistiği, iki değişkenin alt kategorileri arasındaki bağımlılığı analiz eden bir istatistiktir.

$$\chi_p^2 = \sum_{ij} \frac{(f_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2) \text{ şeklinde hesaplanır.}$$

Burada f_{ij} tablo gözlerindeki gözlenen frekanslar , E_{ij} gözlerdeki beklenen değerlerdir.

χ_p^2 test istatistiği sd=(R,1)(C,1) serbestlik dereceli χ^2 dağılımı gösterir. χ_p^2 'nin önemliliği $\chi_{\alpha, sd}^2$ kritik değerleri ile karşılaştırılarak belirlenir¹³⁴.

8.8. Genomik DNA elde edilecek hastaların belirlenmesi

Aile ağaçlarının incelenmesi sonucunda üç kuşakta farklı kişilerde akomodatif ezotrophia olduğu saptanan iki ailede, genetik bölümünün uygun gördüğü kişilerden mor kapaklı EDTA'lı tüplere (13x75, 2 mL, BD Vacutainer cam, K3EDTA tüp) ikişer ünite periferik kan örneği alınarak DNA izole edildi.

Bu ailelerden ilkinde akomodatif ezotrophia bulunan proband ile akomodatif ezotrophia bulunan birinci dereceden 2 yakını (babası ve bir kardeşi), bir tane ikinci derece akrabası (babaannesi), üçüncü dereceden 3 akrabası (üç tane birinci kuzeni) ile aile öyküne göre gözünde kayma olmadığı belirtilen, ancak yapılan muayenede mikroezotrophia olduğu saptanan annesinden ikişer tüp kan alındı.

Diğer ailede ise, akomodatif ezotrophia bulunan proband ve akomodatif ezotrophia olduğu saptanan birinci dereceden 2 yakını (iki kardeşi) ile üçüncü dereceden 1 akrabası (bir tane birinci kuzeni) ve göz kayması bulunmayan anne ve babasından ikişer tüp kan alındı.

8.9. Kullanılan cihazlar

1. Distile su cihazı (Millipore, Fransa)
2. Masa Üstü Santrifuj Cihazı (Beckman, Coulter, ABD)
3. Spektrofotometre (Eppendorf, Almanya)
4. Manyetik karıştırıcı (SBS, Güney Afrika Cumhuriyeti)
5. Buzdolabı (Arçelik, Türkiye)
6. Derin dondurucu (Arçelik, Türkiye)
7. Termal Cycler (Applied Biosystems 2720, ABD)
8. Mikrodalga fırın (Arçelik, Türkiye)
9. Yatay elektroforez sistemi (Cleaver Scientific, İngiltere)
10. Jel görüntüleme sistemi (Syngene, İngiltere)
11. Güç kaynağı (Consort, Belçika)
12. ABI 310 Kapiller Elektroforezi Cihazı (ABD)
13. Soğutmalı Santrifuj (California, ABD)
14. Hassas Terazî (İsviçre)
15. Spektrofotometre (Almanya)

8.10. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri

1. Kandan DNA izolasyon kiti (NucleospinBlood Isolation Kit, Machery, Nagel, Almanya)
2. PZR tamponu (Finnzymes, Finlandiya)
3. Taq polimeraz (Hot Start Taq DNA polimerase, Qiagen, ABD)
4. dNTP (10x) Herbir deoksiribonükleotidden (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) 10 mM (Jena Bioscience, Almanya)
5. Agaroz (Sigma, ABD)
6. Trizma Baz (Sigma, ABD)
7. Borik Asit (Sigma, ABD)
8. EDTA disodium disulfate (Sigma, ABD)
9. Etidyum Bromür (Sigma, ABD)
10. 100 baz çifti moleküler ağırlık belirteci (Fermentas, İngiltere)
11. Etanol (Merck, Almanya)
12. Big Dye (Applied Biosystems, ABD)
13. POP 6 (Applied Biosystems, ABD)
14. Kapiller (Applied Biosystems, ABD)
15. HİDİ Formamid (Applied Biosystems, ABD)
16. Sekans Tüpü (Applied Biosystems, ABD)
17. Sekans Tüpü Kapağı (Applied Biosystems, ABD)
18. Exosap 1 enzimi (Affymetrix, ABD)
19. Sodyum Asetat (Sigma, ABD)

8.11. Kullanılan tampon ve çözeltiler

1. Agaroz (%2)

0,5 gr agaroz, 100 ml 0.5xTBE içinde mikrodalga fırında kaynatılarak eritildi.

2. 10xTBE

108 gr Tris baz, 55 gr Borik asit, 9.3 gr EDTA toplam hacim 1000 ml olacak şekilde distile su içinde çözüldü.

3. 0,5xTBE

50 ml l 10x TBE tamponuna distile su eklenerek 1000 ml toplam hacime tamamlandı.

4. Etidium bromür konsantrasyonu 10 mg/ml olacak şekilde hazırlandı.

8.12. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Kontrol grubunda EDTA'lı periferik kan örneklerinden NucleospinBlood Isolation Kit (Machery-Nagel, Almanya) kullanılarak “spin colon” yöntemi ile genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. İşlem sırasında aşağıdaki basamaklar uygulandı.

1. Kontrol grubuna ait EDTA'lı periferik kan örnekleri vortekslendi
2. 1,5 ml'lik ependorf tüpe 200 µl pıhtısız kan, 200 µl Buffer B3, 25 µl proteinase K kondu, pipetaj yapıldı ve vortekslendi.
3. 30 dakika kapağı açık olarak 70 C°'lik su banyosunda bekletildi.
4. Süre sonunda kanlara 210 µl ethanol eklendi. Pipetaj yapıldıktan sonra vortekslendi
5. Tüpteki bu karışımın tümü spin kolona pipetlendi.
6. 13000 g'de 2 dakika santrifüj edildi, toplama tüpü atılıp, yenisi kondu.
7. 500 µl Buffer BW spin kolona eklendi. 13000 g'de 2 dakika santrifüj edildi.
8. Toplama tüpü içeriği döküldü ve spin kolon tekrar yerleştirildi. 600 µl Buffer B5 spin kolona eklendi, 13000 g'de 2 dakika santrifüj edildi.
9. Spin kolonlar 1,5ml'lik tüpler içine yerleştirildi ve toplama tüpleri atıldı.
10. Elution buffer'dan 100 µl spinlere eklenerek oda sıcaklığında 1 dakika bekletildikten sonra 13000 g'de 2 dakika santrifüj edildi.
11. Kolonlar atılarak tüplerin kapakları kapatıldı, PZR öncesinde +4 C°'de saklandı.

8.13. Dizi Analizi için PZR ve DNA Pürifikasyonu

Hastalara ait periferik kan örneğinden elde edilen genomik DNA örneklerinin konsantrasyonları spektrofotometre cihazında ölçülerek reaksiyona yaklaşık 500 ng olacak şekilde sulandırılarak eklendi. PZR karışımları her bir ekzon için aşağıdaki şekilde hazırlandı:

PZR (Birinci Basamak)

10X PZR tamponu	5 µl
Primer F	0.2 µl (1 µM)
Primer R	0.2 µl (1 µM)

dNTP	5 µl
MgCl ₂	2 µL
Hot Start Taq Polimeraz	0.5 µl (500U)
dw	26,5 µl
DNA örneği	10 µl (500 ng)

PZR (Birinci basamak) koşulları

95°C 15 dk	35 siklus
95 °C 1 dk	
57 °C 1 dk	
72 °C 1 dk	
72 °C 7 dk	

PZR Pürifikasyonu (Birinci basamak)

Elde edilen PZR türotünden 5 µl alınarak 2 µl Exosap 1 enzimi ile toplam hacim 7 µl olacak şekilde karıştırılarak aşağıdaki koşullarda purifikasyon gerçekleştirildi.

37 °C → 15 dk

80 °C → 15 dk

PZR reaksiyonu (İkinci basamak)

PZR karışımları her bir ekzona ait PZR türotü için aşağıdaki şekilde hazırlanarak her örnek için 10 pmol'lük 'Forward' ve 'Reverse' primerler ile reaksiyon gerçekleştirildi.

BIGDYE	8µ l
Forward veya Reverse primer	0,5 µl
Birinci basamak PZR türotü	2 µl
H ₂ O	9,5 µl

Toplam hacim	20 µl
--------------	-------

PZR koşulları (İkinci basamak)

96°C 30 sn	25siklus
50 °C 5 sn	
96 °C 10 sn	
60 °C 4 dk	

PZR PÜRİFİKASYONU (İkinci Basamak)

1. Elimizdeki PZR tirtünü üzerine 3µl sodyum asetat eklenir.
2. Üzerine 62,5 µl etilalkol ve 24,5µl su eklenir.
3. Karışım 1,5’luk eppendorf tüpe aktarılır. Hafifçe elle vurularak karıştırılır. Pürifikasyonun hiçbir aşamasında vortex kullanılmaz
4. Oda sıcaklığında (sıcak havalarda soğuk yer) 20 dakika inkübasyona bırakılır.
5. Süre sonunda hiç bekletilmeden +4°C’de 13.000rpm’de 20dakika santrifüj edilir.
6. Üst sıvı çekilir ve üzerine 150 µl %75’lik etil alkol eklenir. Elle hafifçe karıştırılır.
7. 13.000rpm’de 15 dakika santrifüj edilir.
8. Üst sıvı tamamen atılır ve kurumaya bırakılır. (Kurutma işleminin oda ısısında olması tavsiye edilir.)
9. Liyofilize hale gelen DNA’lar, 20’de bir hafta saklanabilir.
10. İyice kurutulan örnekler üzerine 20µl formamide eklenerek vortexlenir.
11. 95C’de 5dk denatüre edilip hemen buza alınır; 1-2 dakika bekletilip ABI 310 Kapiller Elektroforezi cihazına yüklenir.

8.14. MYH13 geni üzerinde değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin lokalizasyonları

MYH 13 geni 17. Kromozom üzerinde bulunan ve toplam 41 ekzon içeren oldukça büyük bir gendir. Şaşılık hastalarında bu gen ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmadığından, hangi ekzon ya da ekzonların anlamlı olabileceği bilinmemektedir. Çalışmamızda, MYH13 geni üzerinde fonksiyonel olabileceği düşünülen 5 eksonda 11 bölge, anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliklerinin varlığı açısından incelenmiştir. Seçilen bu ekzonlar, veri tabanında MYH 13 geninde daha önceden bildirilmiş olan mutasyon bölgeleri esas alınarak belirlenmiştir. Buna göre 3. ekzonda bir mutasyon bölgesi (rs34042358), 25. ekzonda bir mutasyon bölgesi (rs2074877), 27. ekzonda dört mutasyon bölgesi (rs12103825, rs61745304, rs61745305, rs20774873) 29. ekzonda bir mutasyon bölgesi (rs17690195) ve 30. ekzonda dört mutasyon bölgesinde (rs61745306, rs rs62060459, rs117809599, rs4791401) anlamlı olabilecek tek nükleotid değişiklikleri değerlendirilmiştir. Veri tabanına göre¹³⁵, 3. ekzon (rs34042358), 25. ekzon (rs20748779), 27. ekzon (rs61745304 ve rs 61745305), 29. ekzon (rs17690195), 30. ekson (rs62060459) olmak üzere toplam 6 bölgede oluşan mutasyonun anlam değişikliği yapan (missense) mutasyon olduğu, diğer bölgelerde meydana gelen değişikliğin ise anlam değişikliğine neden olmayan (nonsense) mutasyonlar şeklinde olduğu saptanmıştır. MYH13 geni üzerinde değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin lokalizasyonları ve kullanılan primer dizileri tablo 9’da gösterilmektedir.

Değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin referans numaraları, gen üzerindeki lokalizasyonu, mutasyonun tipi, yabancıl tip allelleri, nükleotid değişimi ve aminoasit değişimi ise tablo 10’da gösterilmektedir.¹³⁵

Tablo 9. MYH13 geni üzerinde değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin lokalizasyonları ve kullanılan primer dizileri

Lokalizasyon	Referans sekans no		Primer dizileri (bç)
EXON 3	rs34042358	F	5’ TGC ACA CAT GGG ACT GAA CT 3’

		R	5' TCTGGA TCA TGC CTT TCA CA 3'
EXON 25	rs2074877	F	5' CCA GCA GGG GCT TAA TTT TC 3'
		R	5' AAAGAAACAAGGGGGAAGGA 3'
EXON 27	rs61745304	F	5' TGGACACTTAGGTTGTTTCCAA 3'
		R	5' TTGCATTCTCCAAGAGCAGA 3'
	rs12103825 rs61745305 rs2074873	F	5' CCCCTCCTCCACAATAACATT 3'
		R	5' TTGTGAGTGATAAATTTCTGTTGTTT3'
EXON 29	rs17690195	F	5' GAAATCAAAGCCAAGGACGA 3'
		R	5' CCTGCCAGTACACCCAGCTA 3'
EXON 30	rs61745306 rs62060459 rs117809599 rs4791401	F	5' TGGTTTTCCACTTACTTTCCTG 3'
		R	5' TGA AGA CTC CTG GTC CCT TG 3'
F: Forward R: Reverse bç:Baz çifti			

Tablo 10. Değerlendirilen tek nükleotid değişikliklerinin referans numaraları, gen üzerindeki lokalizasyonu, mutasyonun tipi, yabancı tip allelleri, nükleotid değişimi ve aminoasit değişimi¹³⁵

Lokalizasyon	Referans sekans no	Mutasyonun tipi	Yabancı genotip*	Nükleotid değişimi	Aminoasit değişimi
Exon 3	rs34042358	Yanlış anlamlı⁺	C/C	G	Asp/Glu

Exon 25	rs2074877	Yanlış anlamlı	A/A	G	Met/Val
Exon 27	rs12103825	Eş anlamlı[^]	C/C	T	Ser/Ser
Exon 27	rs61745304	Yanlış anlamlı	C/C	T	Ala/Val
Exon 27	rs61745305	Yanlış anlamlı	T/T	C	Ile/Thr
Exon 27	rs2074873	Eş anlamlı	T/T	C	Ile/Ile
Exon 29	rs17690195	Yanlış anlamlı	G/G	A	Arg/Gln
Exon 30	rs61745306	Eş anlamlı	C/C	T	Asn/Asn
Exon 30	rs62060459	Yanlış anlamlı	C/C	A	Ala/Asp
Exon 30	rs117809599	Eş anlamlı	G/G	A	Glu/Glu
Exon 30	rs4791401	Eş anlamlı	C/C	T	Asp/Asp

***Yabani genotip:** Genlerin büyük bölümü için ‘wild tip’ya da normal allel adı verilen tek bir versiyon bulunur (wild tip genotip).

+ Yanlış anlamlı mutasyon: Genin ürettiği aminoasitte değişikliğe, yani anlam değişikliğine neden olan mutasyon (missense mutasyon).

[^] Eş anlamlı mutasyon: Sonuçta genin ürettiği aminoasitte değişikliğe neden olmayan mutasyon.

BULGULAR

Prospektif olarak yürütülmüş olan bu çalışmada, 139 akomodatif ezotrophia (%64,7), 55 parsiyel akomodatif ezotrophia (%25,6) ve 21 konjenital ezotrophia (%9,8) olmak üzere toplam 215 şaşılık hastası ve bu hastaların aile bireyleri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 168 ailede (%78.1) şaşılık hastasının birinci derece yakınlarına tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Muayene randevusu verilmesine rağmen, 47 ailenin

(%21. 9) birinci derece yakınlarının tümü muayene olmaya gelemediği için, bu ailelerin yalnızca aile öyküleri alındı.

9.1. Kalıtım paternleri

Çalışmaya dahil edilen ailelerin tümüne pedigr analizi yapılarak kalıtım paterni belirlenmeye çalışıldı. Buna göre herhangi bir kalıtım paterninin belirlenemediği 121 aile (%56,3) sporadik olarak kabul edilirken, kalıtım paterninin 49 ailede (%22,8) poligenik, 39 ailede (%18,1) otozomal dominant, 6 ailede (% 2,8) ise otozomal resesif tipte olduğu gözlemlendi.

Akomodatif ezotropyası bulunan toplam 139 ailenin 74'ünde (%53,2) olgular sporadik olup kalıtım paterni belirlenemezken; 33 ailede (%23,7) poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım; 28 ailede (%20,1) otozomal dominant kalıtım; 4 (%2,8) ailede ise otozomal resesif kalıtım kalıbına uyan pedigri saptandı.

Parsiyel akomodatif ezotropyası bulunan toplam 55 ailenin 35'inde (%63,6) olguların sporadik olduğu belirlenmiş; 12 (%21,8) ailede poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım; 6 ailede (%10,9) otozomal dominant kalıtım; 2 (%3,6) ailede ise otozomal resesif kalıtım kalıbı saptandı.

Konjenital ezotropyası bulunan bulunan toplam 21 ailenin 12'sinde (%57,1) kalıtım paterni belirlenemezken; 4 (%19,1) ailede poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım; 5 (23,8) ailede ise otozomal dominant kalıtım kalıbı saptandı.

Kalıtım paternlerinin şaşılık tiplerine göre dağılımı yapıldığında ise; kalıtım paterninin belirlenemediği toplam 121 ailenin % 61,2'sini (n=74) akomodatif ezotropya; %28,9'unu (n=35) parsiyel akomodatif ezotropya, % 9,9'unu ise (n=12) konjenital ezotropyalı hastaların aileleri oluşturmaktadır. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki şaşılık alt tipleri ile yapılan aile sorgulaması sonucunda belirlenen olası kalıtım paternleri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı (p= 0.682).

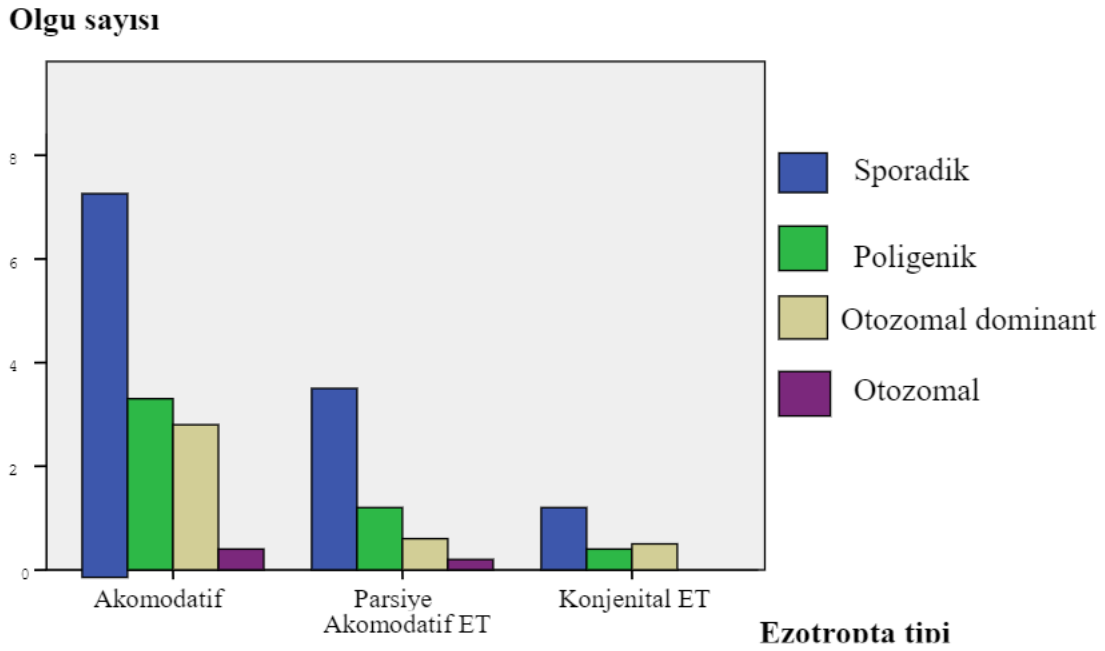
Ezotropya alt tiplerine göre, ailelerde saptanan kalıtım paternlerinin dağılımı tablo 11 ve şekil 10'da gösterilmektedir.

Tablo 11. Ezotropya alt tiplerine göre, ailelerde saptanan kalıtım paternlerinin dağılımı

Ezotropya tipi	Olası kalıtım paterni
----------------	-----------------------

	Sporadik		Poligenik		Otozomal dominant		Otozomal resesif	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akomodatif ET	74	53.2	33	23.7	28	20.1	4	2.8
Parsiyel akomodatif ET	35	63.6	12	21.8	6	10.9	2	3.6
Konjenital ET	12	57.1	4	19.1	5	23.8	0	0
Toplam	121		49		39		6	

Şekil 10. Ezotropa alt tiplerine göre, ailelerde saptanan kalıtım paternlerinin dağılımı



9.2. Akraba evliliği

Aile öyküsüne göre olguların 32'sinde (%7) probandın ebeveynleri arasında birinci kuzen evliliği, 7'sinde (%11,7) ise uzak derecede akraba evliliği olduğu saptandı.

Akomodatif ET grubunda 20 olguda (%16,5) ebeveynler arasında birinci kuzen evliliği, 3 olguda ise (%2,6) uzak derece akraba evliliği olduğu belirlendi.

Parsiyel akomodatif ET grubunda saptanan akraba evliliğinin 11 olguda (%20,0) birinci kuzen, 2 olguda ise (%2,6) uzak derecede akraba evliliği şeklinde olduğu belirlendi.

Konjenital ET grubunda ise 1 olguda (% 4,8) olguda birinci kuzen evliliği, 2 olguda (% 9,5) ise uzak derecede akraba evliliği bulunduğu saptandı.

Yapılan ki-kare analizi sonucunda, probandın ebeveynleri arasında saptanan akraba evliliğinin sıklığı ($p=0.457$) ve derecesi ($p=0.125$) ile olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 12’de çalışma grubundaki olguların ebeveynleri arasında görülen akraba evliliğinin şaşılık tiplerine göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 12. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların ebeveynleri arasında görülen akraba evliliğinin dağılımı

Ezotrophia tipi	Akraba evliliği						Toplam
	1.kuzen evliliği		Uzak akraba evliliği		Akraba evliliği yok		
	n	%	n	%	n	%	n
Akomodatif ET	20	14.4	3	2.6	117	83.4	139
Parsiyel Akomodatif ET	11	20	2	3.6	42	76.4	55
Konjenital ET	1	4.8	2	9.5	18	85.7	21

Akraba evliliğinin mevcut olduğu akomodatif ezotrophia grubunda 11 ailede (%7,9) herhangi bir kalıtım şekli belirlenemezken, kalıtım şeklinin 4 ailede (%2,8) poligenik veya multifaktöriyel kalıtım, 4 ailede (%2,8) otozomal dominant, 4 ailede (%2,8) ise otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olduğu saptandı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, akomodatif ezotrophia grubunda olguların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği ile bu ailelerde saptanan kalıtım paterni arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu belirlendi ($p=0,0001$).

Akraba evliliğinin mevcut olduğu parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 5 ailede (%9,1) herhangi bir kalıtım şekli belirlenemezken, kalıtım şeklinin 3 ailede (%5,4) poligenik veya multifaktöriyel kalıtım ile 3 ailede (%5,4) otozomal dominant, 2 ailede (%3,6) ise otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olduğu saptandı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda olguların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği ile bu ailelerde saptanan kalıtım paterni arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu belirlendi ($p=0.01$).

Akraba evliliğinin mevcut olduğu konjenital ezotrophia grubunda 2 ailede (%9,5) herhangi bir kalıtım şekli belirlenemezken, kalıtım şeklinin 1 ailede (%4,7) otozomal dominant kalıtım ile uyumlu olduğu saptandı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, konjenital ET grubunda, olguların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği ile bu ailelerde saptanan kalıtım paterni arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı belirlendi ($p=0.652$).

Akraba evliliğinin varlığı ve belirlenen kalıtım paternlerinin dağılımının olgulardaki ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı tablo 13'te gösterilmektedir

Tablo 13. Akraba evliliğinin ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı ve ailelerde belirlenen kalıtım paternleri

Ezotrophia tipi	Akraba	Olası kalıtım paterni	Topla
-----------------	--------	-----------------------	-------

	evliliği	Sporadik		Poligenik		Otozomal dominant t		Otozomal resesif		m n
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Akomodatif ET	Var	11	7.9	4	2.8	4	2.8	4	2.8	23
	Yok	63	45.3	29	20.8	24	17.2	-	-	116
Parsiyel akomodatif ET	Var	5	9.1	3	5.4	3	5.4	2	3.6	13
	Yok	30	54.5	9	16.4	3	5.5	-	-	42
Konjenital ET	Var	2	9.5	-	-	1	4.7	-	-	3
	Yok	10	47.6	4	19	4	19	-	-	18

9.3. Aile öyküsüne göre, akrabaların tümünde şaşılık görülme oranları

Aile öyküsü sonucunda olguların 115'inin (%53,5) herhangi bir akrabasında şaşılık öyküsü mevcutken, 100 olgunun (%46,5) akrabaları arasında şaşılık öyküsünün bulunmadığı belirlendi.

Akomodatif ET grubunda 82 (%59), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 25 (%45,5), konjenital ezotrophia grubunda 8 (%38,1) probandın akrabaları arasında şaşılık öyküsü bulunduğu ve yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile aile ağacı analizlerine göre probandın akrabaları arasında saptanan şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p=0.077$).

Tablo 14'te olguların tümüne yapılan aile analizine göre belirlenen etkilenmiş bireylerin, ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 14. Aile ağacı analizi sonucunda etkilenmiş olduğu belirlenen akrabaların ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı

Ezotrophia tipi	Şaşılık varlığı	Toplam
-----------------	-----------------	--------

	Var		Yok		n
	n	%	n	%	
Akomodatif ET	82	59.0	57	41.0	139
Parsiyel Akomodatif ET	25	45.5	30	54.5	55
Konjenital ET	8	38.1	13	61.9	21
Toplam	115		100		215

9.4. Aile öyküsüne göre birinci derece yakınlarında şaşılık görülme oranları

Aile ağaçlarının analizine göre 100 ailede (%46) probandın birinci derece yakınlarının hiçbirinde şaşılık olmadığı; buna karşılık 115 ailede (%54,0) en az bir tane birinci derece yakınında şaşılık bulunduğu saptandı. Birinci derece yakınlarında şaşılık olduğu saptanan ailelerin 44'ünde (%20,5) birinci derece akrabalarından birinin, 72'sinde (%33,5) ise iki ve daha fazla bireyin etkilenmiş olduğu belirlendi.

Akomodatif ET grubunda 29 olguda (%20,8) probandın birinci derecede akrabalarından birinin, 53'ünde (%38,1) ise iki ve daha fazla bireyin; parsiyel akomodatif ET grubunda 11 olguda (%20) birinci derecede akrabalarının birinini, 14'ünde (%25,4) iki ve daha fazla bireyin; konjenital ET grubunda 4 olguda (%19) birinci derecede akrabalarının birinin, 5'inde (%23,8) ise iki ve daha fazla bireyin etkilendiği ve yapılan ki-kare analizi sonucunda, ezotrophia alt tipleri ile olguların birinci derece yakınlarında görülen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p=0.07$).

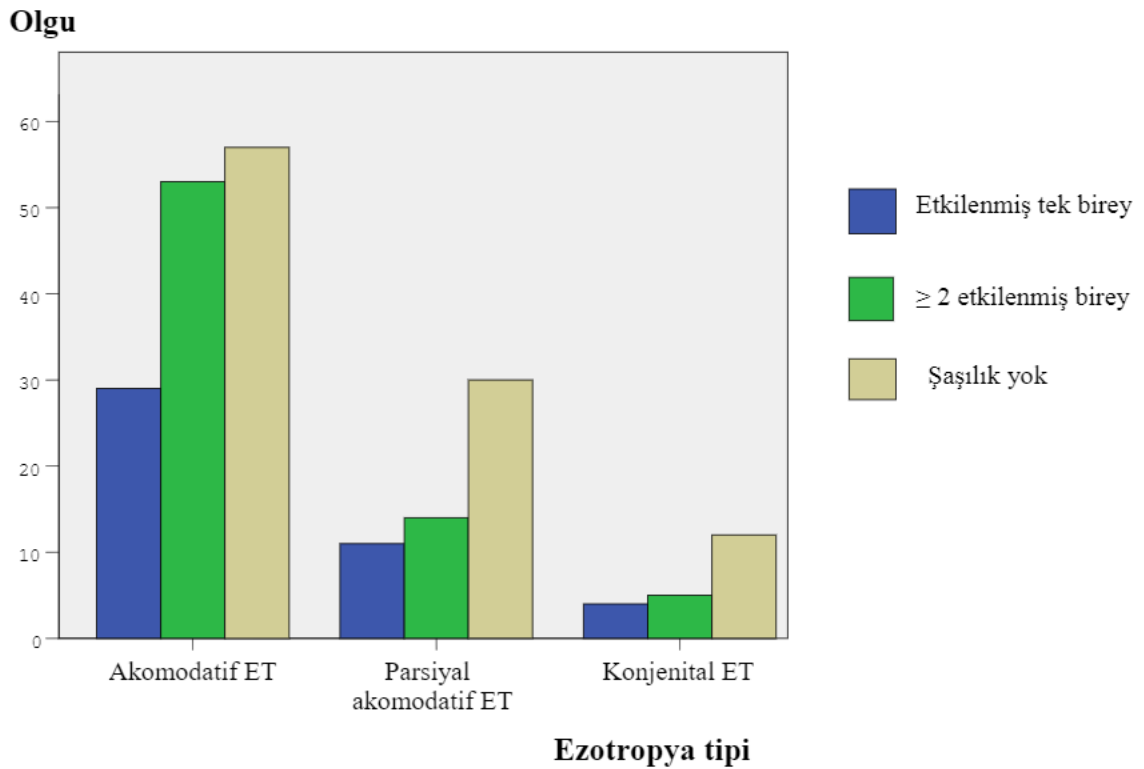
Olguların birinci derece akrabalarında görülen şaşılık oranlarının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı tablo 15 ve şekil 11'de gösterilmektedir.

Tablo 15. Aile öyküsüne göre ezotrophia alt gruplarında, olguların birinci derece akrabalarıda şaşılık görülme prevalansı

Ezotrophia tipi	Birinci derece yakınları etkilenen olgu sayısı
-----------------	--

	Tek birey		≥ 2 birey		Şaşılık yok		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	
Akomodatif ET	29	20.8	53	38.1	57	41.1	139
Parsiyel akomodatif ET	11	20	14	5.4	30	54.5	55
Konjenital ET	4	25.4	5	23.8	13	61.9	21
Toplam	44		72		100		215

Şekil 11. Aile öyküsüne göre ezotrophia alt gruplarında birinci derece akrabalarda şaşılık görülme prevalansı



9.5.Aile öyküsüne göre probandın ebeveynlerinde şaşılık görülme prevalansı

Çalışmaya dahil edilen 215 şaşılık olgusundan alınan aile öyküsü sonucunda, toplam 66 olgunun (%30.6) ebeveynlerde şaşılık bulunduğu, 149 olgunun (%69.4) ebeveyninde ise şaşılık bulunmadığı tespit edildi. Bunların içinde akomodatif ezotrophia grubunda 49 (%35,3),

parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 11 (%20), konjenital ezotrophia grubunda ise 6 (%28,6) probandin ebeveynleri arasında şaşılık bulunduğu saptandı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, ezotrophia alt tipleri ile olguların ebeveynlerinde görülen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p=0.113$).

Akomodatif ezotrophia grubunda 31 (%22,4), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 7 (%12,7), konjenital ezotrophia grubunda ise 5 olguda (%23,8) probandin annesinde şaşılık bulunduğu, konjenital ezotrophia grubundaki 1 olgunun (%4,8) annesinin hayatta olmadığı belirlendi. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, ezotrophia alt tipleri ile aile öyküsüne göre olguların annelerinde belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu ($p=0.018$) ve bu ilişkinin akomodatif ezotrophia grubundaki olguların annelerinde saptanmış olan şaşılık sıklığından kaynaklandığı belirlendi.

Aile öyküsüne göre olguların babalarında görülen şaşılık sıklığının ise akomodatif ET grubunda %22,4 ($n=31$), parsiyel akomodatif ET grubunda %9,1 ($n=5$), konjenital ET grubunda %4,8 ($n=1$) olduğu saptandı.

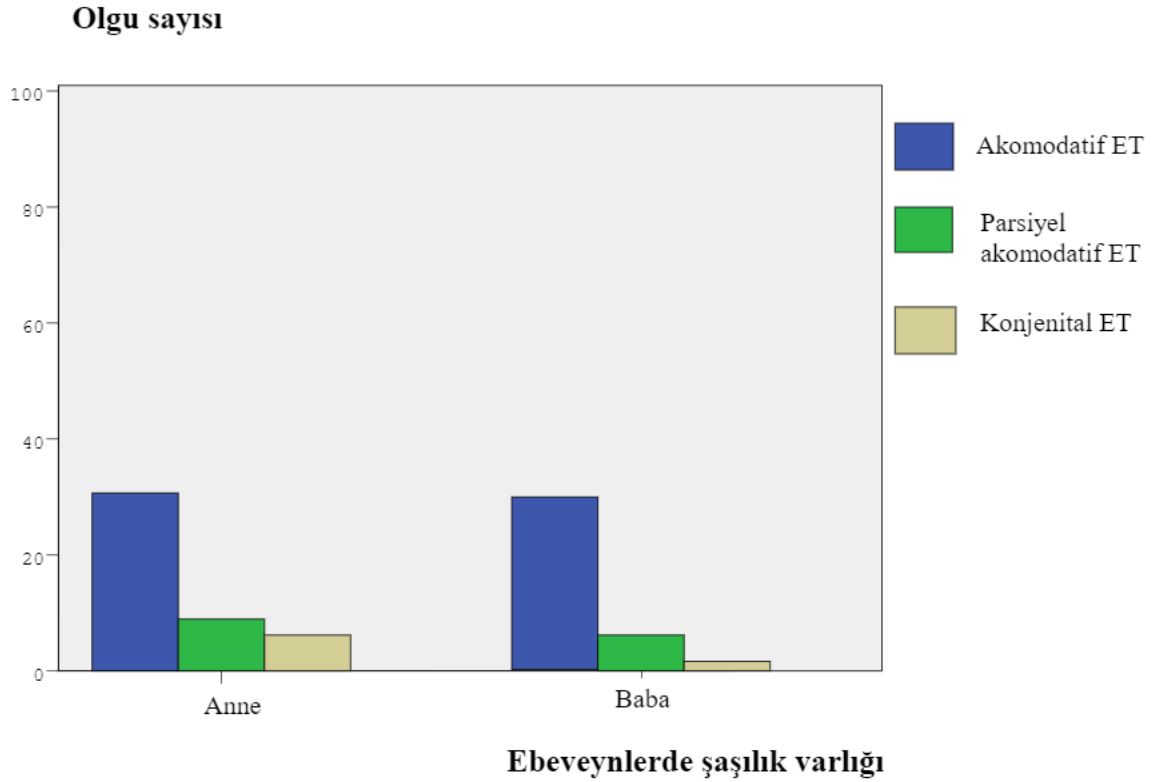
Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile aile ağaçlarının analizine göre olguların babalarında belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ($p=0.025$); bu ilişkinin de akomodatif ezotrophia grubundaki olguların babalarında saptanmış olan şaşılık sıklığından kaynaklandığı belirlendi.

Tablo 16 ve şekil 12’de aile öyküleri sonucunda olguların ebeveynlerinde saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 16. Ezotrophia alt tiplerine göre ebeveynlerde şaşılık görülen olguların dağılımı

	Ezotropya alt tipleri						Toplam n
	Akomodatif ET		Parsiyel akomodatif ET		Konjenital ET		
	n	%	n	%	n	%	
Anne	31	22,3	7	12.7	5	23.8	43
Baba	31	22.3	5	9.1	1	4.8	37
Toplam ebeveyn	62	44.6	12	21.8	6	28.6	215

Şekil 12. Ezotrophia alt tiplerine göre ebeveynlerde şaşılık görülen olguların dağılımı



9.6. Muayene edilen olgularda, probandin anne ve babasında saptanan şaşılık

prevalansı

Akomodatif ezotropyalı 139 olgunun 116'sında, parsiyel komodatif ezotropyalı 55 olgunun 39'unda, konjenital ezotropyalı 21 olgunun ise 13'ünde probandin birinci derece yakınlarına tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Akomodatif ET grubunda 29 (%25), parsiyel akomodatif ET grubunda 6 (%15,4), konjenital ET grubunda 3 (%23,1) probandin annesinde şaşılık bulunduğu ve yapılan ki-kare analizi sonucunda, ezotropya alt tipleri ile muayene sonuçlarına göre olguların annelerinde belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p=0.462$).

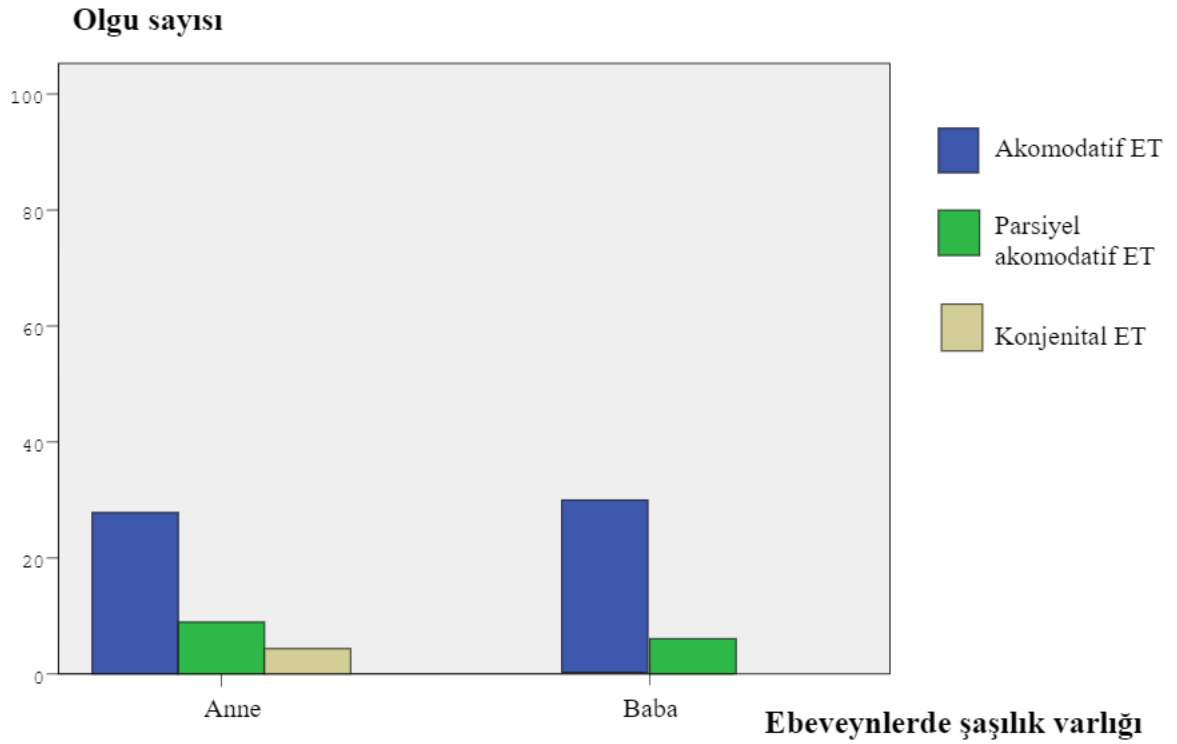
Akomodatif ET grubunda 31 (%26,7), parsiyel akomodatif ET grubunda 5 (%12,8) probandin babasında şaşılık bulunduğu; konjenital ET grubunda ise babasında şaşılık saptanan proband olmadığı saptandı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotropya alt tipleri ile muayene sonucunda olguların babalarında saptanan şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişki ($p=0.027$) bulunduğu, bu ilişkinin ise akomodatif ezotropya grubundaki olguların babalarında saptanmış olan şaşılık sıklığından kaynaklandığı belirlendi.

Tablo 17 ve şekil 13'te ezotropya alt tiplerine göre, muayene edilmiş olan olgularda probandin anne ve babasında saptanan şaşılık prevalansı gösterilmektedir.

Tablo 17. Ezotropya alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan anne ve babalarında şaşılık görülme sıklığı

Ezotropya tipi	Muayenesi yapılmış ebeveynlerde şaşılık görülme oranları				Toplam n
	Anne		Baba		
	n	%	n	%	
Akomodatif ET	29	25	31	26.7	116
Parsiyel Akomodatif ET	6	15.4	5	12.8	39
Konjenital ET	3	23.1	-	-	13
Toplam	38	32.3	36	31	168

Şekil 13. Ezotropya alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan anne ve babalarında saptanan şaşılık sıklığı



9.7 Muayene edilen olgularda, probandın annesinde görülen şaşılık tipleri

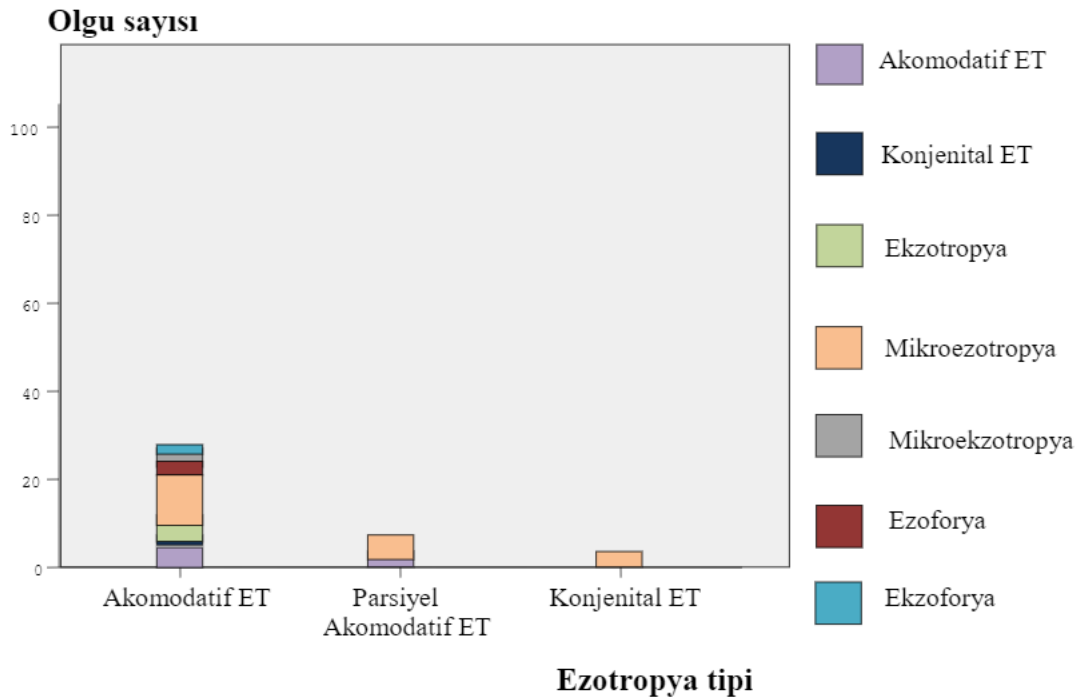
Oftalmolojik muayene sonucunda; akomodatif ET grubunda 4 probandın (%3,4) annesinde akomodatif ET, 1 probandın (%0,9) annesinde konjenital ET, 3 probandın (%2,6) annesinde XT, 16 probandın (%13,7) annesinde mikroezotropya, 1 probandın (%0,9) annesinde mikroezotropya, 3 probandın (%2,6) annesinde ezoforya, 1 probandın (%0,9) annesinde ise ekzoforya; akomodatif ET grubunda 1 probandın (%2,6) annesinde akomodatif ET, 5 probandın (%12,8) annesinde mikroezotropya; konjenital ET grubunda ise 3 probandın (%23,1) annesinde mikroezotropya bulunduğu saptandı.

Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotropya alt tipleri ile muayene sonuçlarına göre olguların annelerinde saptanan şaşılık tipleri ($p=0.974$); ezotropya alt tiplerinin sıklığı ($p=0.914$) ve mikrotropya sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p=0.852$). Muayene sonucunda probandın annesinde saptanan şaşılık tiplerinin ezotropya alt tiplerine göre olan dağılımı tablo 18 ve şekil 14'te gösterilmektedir.

Tablo18. Ezotrophia alt tiplerine göre probandin olguların muayene edilmiş olan annelerinde görülen şaşılık tiplerinin dağılımı

Ezotrophia tipi	Muayene edilen annelerde saptanan şaşılık tipi														Toplam n
	Akom ET		Konj ET		XT		Mikro ET		Mikro XT		E		X		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Akom.ET	4	3.4	1	0.9	3	2.6	16	13.7	1	0.9	3	2.6	1	0.9	116
Parsiyel akom. ET	1	2.6	-	-	-	-	5	12.8	-	-	-	-	-	-	39
Konj.ET	-	-	-	-	-	-	3	23.1	-	-	-	-	-	-	13
Toplam	6		1		3		24		1		3		1		

Şekil 14. Ezotrophia alt tiplerine göre probandin olguların muayene edilmiş olan annelerinde görülen şaşılık tiplerinin dağılımı



9.8. Muayene edilen olgularda, probandin babasında görülen şaşılık tipleri

Oftalmolojik muayene sonucunda, akomodatif ezotrophia grubunda 5 probandin (%4.3) babasında akomodatif ET, 1 probandin (%0.9) babasında konjenital ET, 3 olgunun (%2.6) babasında XT, 17 olgunun (%14.7) babasında mikroezotrophia, 5 olgunun (%4.3) babasında ezoforya; parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 3 olgunun (%7.7) babasında ET, 1 olgunun (%2.7) babasında XT, 1 olgunun (%2.7) babasında mikroezotrophia bulunduğu, konjenital ET grubundaki hiçbir probandin babasında şaşılık bulunmadığı saptandı.

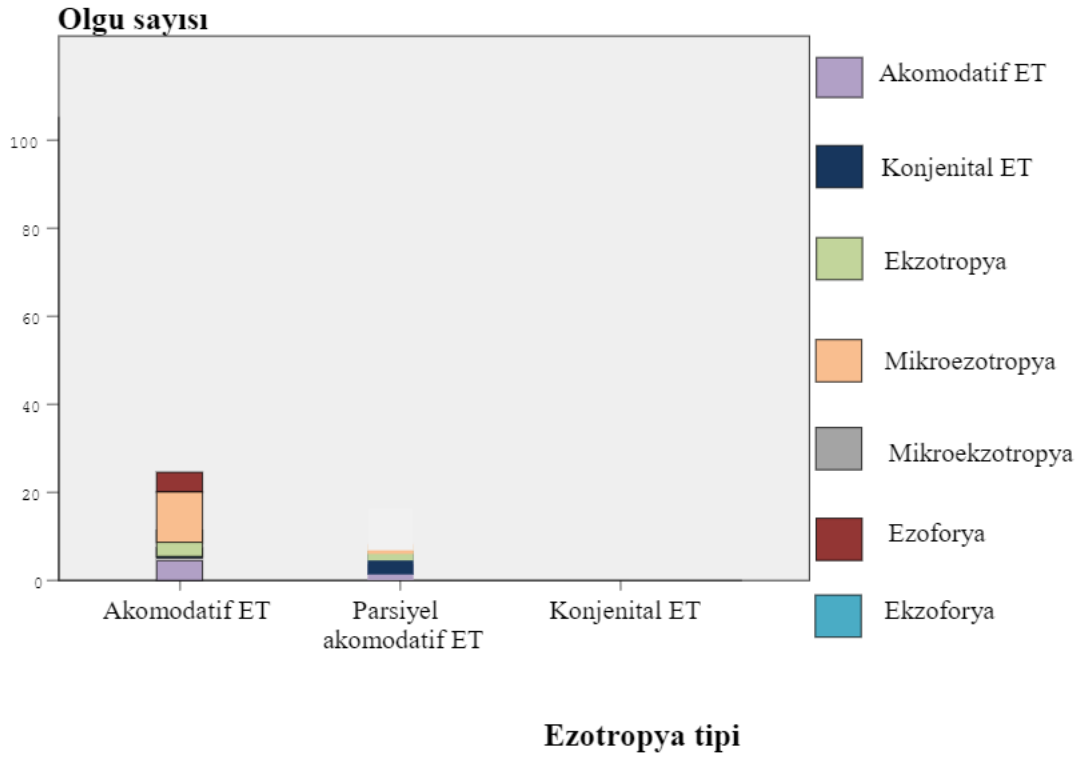
Yapılan ki-kare analizinde, olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile muayene sonucunda olguların babalarında saptanmış olan şaşılık alt tiplerinin ($p=0.219$) ve ezotrophia alt tiplerinin sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı ($p=0.240$); mikrotrrophia sıklığı arasında ise anlamlı bir ilişkinin bulunduğu ($p=0.046$) ve bu ilişkinin akomodatif ET grubundaki olguların babalarında saptanan mikroezotrophia sıklığından kaynaklandığı belirlendi.

Oftalmolojik muayene sonucunda probandin babasında saptanan şaşılık tiplerinin ezotrophia alt tiplerine göre olan dağılımı tablo 19 ve şekil 15'te gösterilmiştir.

Tablo 19. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan babalarında görülen şaşılık tipleri

Ezotropya tipi	Muayene edilen babalarda saptanan şaşılık tipi										Toplam n
	Akom ET		Konj ET		XT		Mikro ET		E		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Akomodatif ET	5	4.3	1	0.9	3	2.6	17	14.7	5	4.3	116
Parsiyel Akomodatif ET	1	2.6	2	5.2	1	2.7	1	2.7	-	-	39
Konjenital ET	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13
Toplam	6		3		4		18		5		

Şekil 15. Ezotropya alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan babalarında görülen şaşılık tipleri



9.9. Aile öyküsüne göre probandın kardeşlerinde şaşılık görülme prevalansı

Aile öyküsüne göre akomodatif ET grubunda 52 probandın (%37,4) kardeşi bulunmazken, 53 probandın (%38,1) bir, 18 probandın (%12,9) iki, 16 probandın (%11,5) üç kardeşi vardı.

Parsiyel akomodatif ET grubunda 10 probandın (%18,2) kardeşi bulunmazken, 27 probandın (%49,1) bir, 9 probandın (%16,4) iki, 9 probandın (%16,4) üç kardeşi vardı.

Konjenital ET grubunda ise 9 probandın (%42,9) bir, 3 probandın (%14,3) iki, 1 probandın (%4,7) üç kardeşi olup, 8 probandın (%38,1) kardeşi yoktu.

Toplam kardeş sayısının akomodatif ET grubunda 137, parsiyel akomodatif ET grubunda 72 ve konjenital ET grubunda 18 olduğu belirlendi.

Aile öyküsüne göre saptanmış olan kardeş sayılarının ezotropya alt gruplarına göre dağılımları tablo 20’de gösterilmektedir.

Tablo 20. Aile öyküsüne göre saptanmış olan kardeş sayılarının ezotropya alt gruplarına göre dağılımı

Ezotropya tipleri	Olgulardaki kardeş sayısı								Toplam kardeş sayısı n
	Kardeş yok		Tek kardeş		İki kardeş		Üç kardeş		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Akomodatif ET	52	37,4	53	38,1	18	12,9	16	11,5	137
Parsiyel akom. ET	10	18,2	27	49,1	9	16,4	9	16,4	72
Konjenital ET	8	38,1	9	42,9	3	14,3	1	4,7	18

Aile öyküsüne göre, akomodatif ET grubunda 26 probandın (%18,7) bir, 1 probandın (%0,7) iki, 2 probandın (%1,4) ise etkilenmiş üç kardeşinin bulunduğu; etkilenen toplam kardeş sayısının 34 olduğu saptandı.

Parsiyel akomodatif ET grubunda 5 probandın (%9,1) bir, 1 probandın (%1,8) ise etkilenmiş üç kardeşinin bulunduğu ve etkilenen toplam kardeş sayısının 8 olduğu saptandı.

Konjenital ET grubunda 2 probandın (%9,1) etkilenmiş olan bir kardeşi olduğu, etkilenen toplam kardeş sayısının 2 olduğu belirlendi.

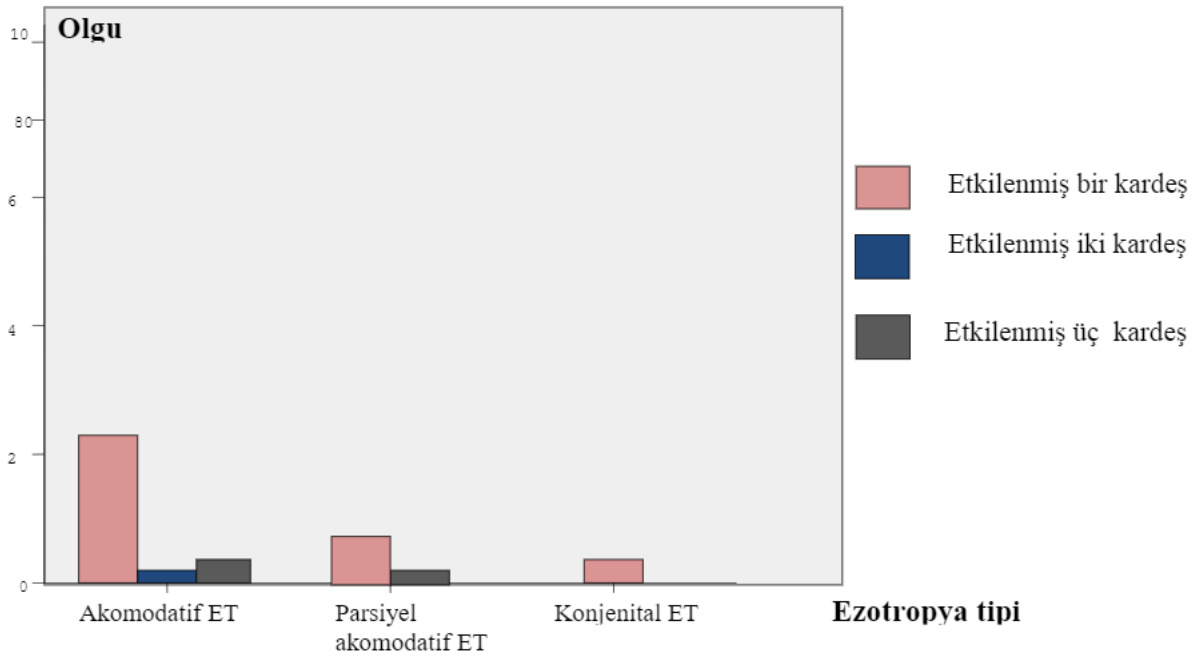
Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotropya alt tipleri ile aile ağacı analizleri sonucunda olguların kardeşlerinde belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ($p:0.015$) ve bu ilişkinin akomodatif ET olgularının kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığından kaynaklandığı belirlendi.

Tablo 21 ve şekil 16’da olguların aile öykülerine göre kardeşlerinde görülen şaşılık sıklığının ezotropya alt tiplerine göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 21. Aile öyküsü sonucunda probandın kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt gruplarına göre dağılımı

Ezotrophia tipi	Etkilenmiş 1 kardeş		Etkilenmiş 2 kardeş		Etkilenmiş 3 kardeş		Toplam olgu sayısı		Etkilenen toplam kardeş sayısı
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Akomodatif ET	26	18.7	1	0.7	2	1.4	29	20.9	34
Parsiyel Akomodatif ET	5	9.1	0	0	1	1.8	6	10.9	8
Konjenital ET	2	9.5	0	0	0	0	2	9.5	2

Şekil 16. Aile öyküsü sonucunda probandın kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt gruplarına göre dağılımı



9.9. Muayene edilen olgularda probandin kardeşlerinde saptanan şaşılık prevalansı ve şaşılık tipleri

Yapılan oftalmolojik muayene sonucunda akomodatif ET grubundaki olguların %19'unda (n:21) probandin bir kardeşi etkilenmiş olup, 11 (%9,5), olguda akomodatif ET, 4 (%3,4) olguda konjenital ET, 2 olguda (%1,7) parsiyel akomodatif ET, 1 olguda (%0,8) XT, 1 olguda (%0,8) mikroezotrophia, 1 olguda (%0,8) mikroekzotrophia, 1 olguda (%0,8) ise ezoforya bulunduğu saptandı. Bu grupta 3 olguda (%2,6) probandin iki kardeşinde şaşılık saptanmış, olguların ilkinde her iki kardeşte mikroezotrophia, diğer iki olguda ise kardeşlerden birisinde akomodatif ET, diğerinde konjenital ET bulunduğu saptanmıştır. Bu grupta 2 olgunun (%1,7) üç kardeşinin etkilendiği, probandin kardeşlerinden birinde akomodatif ET, diğer iki kardeşte mikroezotrophia bulunduğu, diğer olguda ise probandin kardeşlerinin tamamında akomodatif ezotrophia bulunduğu saptandı. Sonuçta, akomodatif grubunda etkilenen toplam kardeş sayısının 34 olduğu belirlendi.

Parsiyel akomodatif ET grubundaki olguların %12,8'inde (n:5) probandin bir kardeşi etkilenmiş olup, 2 (%5,1) olguda akomodatif ET, 2 (%5,1) olguda XT, 1 olguda (%2,6) ise ezoforya bulunduğu saptandı. Olguların birinde (%2,6) ise probandin üç kardeşinin etkilendiği ve tümünde akomodatif ET bulunduğu saptandı. Sonuçta, parsiyel akomodatif grubunda etkilenen toplam kardeş sayısının 8 olduğu belirlendi.

Konjenital ET grubundaki olgularda ise 1 probandin (%7,7) kardeşinde mikroezotrophia bulunduğu saptandı.

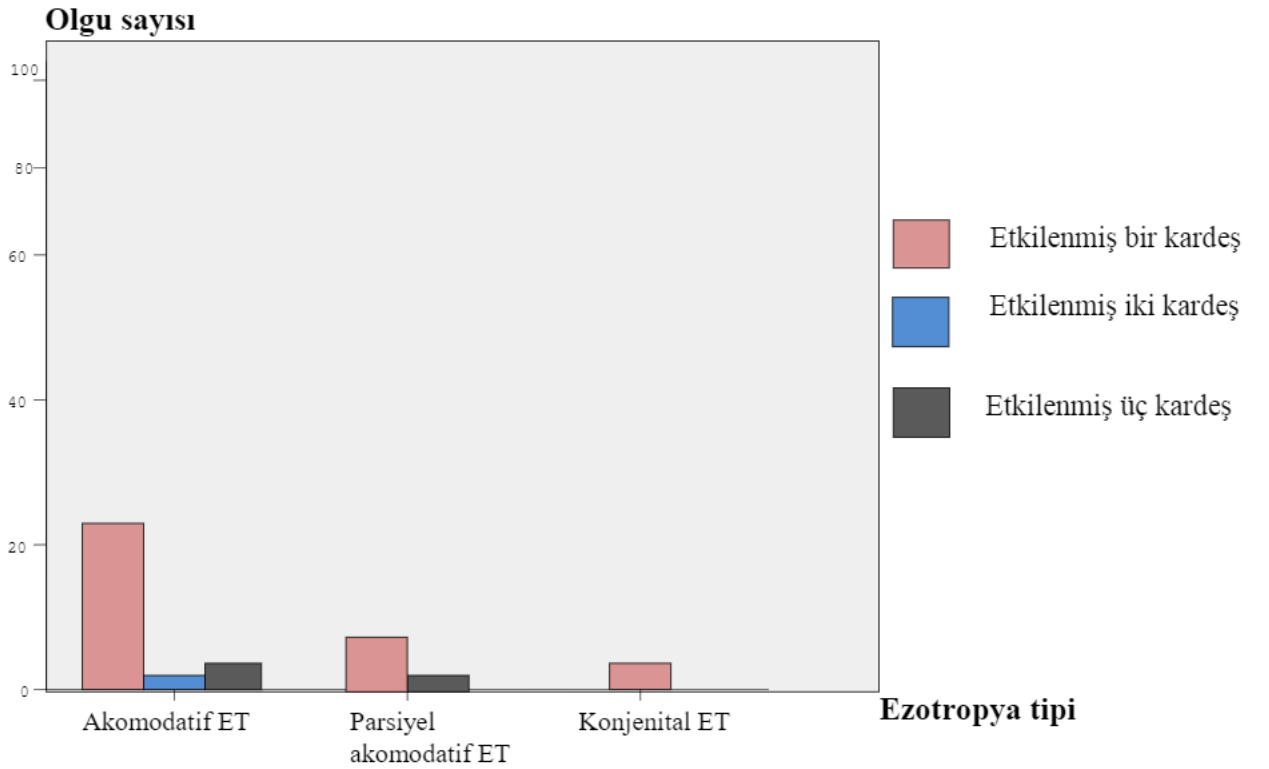
Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile muayene sonucunda sonucunda olguların kardeşlerinde belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı belirlendi ($p=0.101$).

Tablo 22 ve şekil 16'da, muayene edilen olgularda ezotrophia alt tiplerine göre probandin kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığının ve etkilenmiş olan kardeş sayılarının dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 22. Muayene edilen olgularda probandın etkilenmiş olan kardeş sayılarının ezotropya alt tiplerine göre dağılımı

Ezotropya tipi	Etkilenmiş 1 kardeş		Etkilenmiş 2 kardeş		Etkilenmiş 3 kardeş		Etkilenen toplam kardeş sayısı n
	n	%	n	%	n	%	
Akomodatif ET	22	19	3	2.6	2	1.7	34
Parsiyel Akomodatif ET	5	12.8	-	-	1	2.7	8
Konjenital ET	2	15.4	-	-	-	-	2

Şekil 16. Muayene edilen olgularda probandın etkilenmiş olan kardeş sayılarının ezotropya alt tiplerine göre dağılımı



Ki-kare analizi sonucunda muayene edilen olgularda probandin kardeşlerinde saptanan şaşılık tipleri ($p=0.012$), ezotrophia tipleri ($p=0.047$) ve mikrotrophia ($p=0.034$) sıklığı ile ezotrophia alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ve bu ilişkilerin akomodatif ET olgularının kardeşlerinden kaynaklandığı belirlendi.

Muayene edilen ailelerde probandin etkilenen tek kardeşlerinde saptanan şaşılık tiplerinin ezotrophia alt tiplerine göre olan dağılımı tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Muayene edilen ailelerde probandin etkilenen tek kardeşlerinde saptanan şaşılık tiplerinin ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı

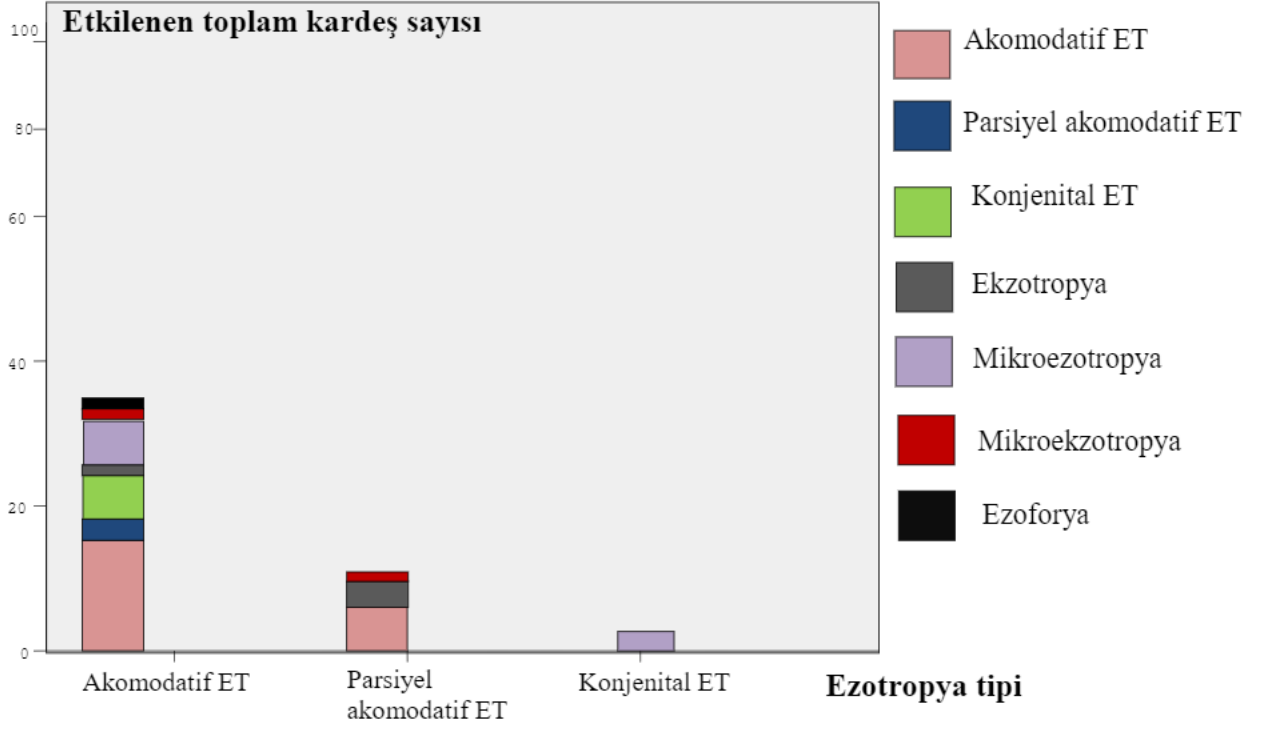
	Kardeşlerde saptanan şaşılık tipleri														
	Akom. ET		Konj. ET		Pars. akom. ET		XT		Mikro ET		Mikro XT		E		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Akom.ET	11	9.5	4	3.4	2	1.7	1	0.8	1	0.8	1	0.8	1	0.8	21
Parsiyel akom. ET	2	5.1	0	0	0	0	2	5.1	0	0	0	0	1	2.6	8
Konj. ET	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7.7	0	0	0	0	1

Olguların şaşılık saptanan toplam kardeş sayılarına bakıldığında; akomodatif ET grubunda toplam 16 kardeşte akomodatif ET, 5 kardeşte konjenital ET, 2 kardeşte parsiyel akomodatif ET, 1 kardeşte XT, 5 kardeşte mikroezotrophia, 1 kardeşte mikroekzotrophia ve 1 kardeşte ezoforya bulunduğu saptandı.

Parsiyel akomodatif ET grubunda toplam 5 kardeşte akomodatif ET, 2 kardeşte XT, 1 kardeşte ezoforya; konjenital ET grubunda ise toplam 1 kardeşte mikroezotrophia bulunduğu saptandı.

Muayene edilen ailelerde, etkilenmiş olan kardeşlerin tamamında saptanmış olan şaşılık tiplerinin ezotrophia alt tiplerine göre olan dağılımı şekil 17’de gösterilmiştir.

Şekil 17. Şaşılık bulunduğu saptanan toplam kardeş sayısının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı



9.10. Muayene edilen olgularda, probandın birinci derece yakınlarında ≥ 3 dioptri hipermetropi prevalansı

Muayene edilen olgularda, akomodatif ezotrophia grubunda 1 probandın annesinde, 4 probandın babasında, 1 probandın hem babası hem bir tane kardeşinde, 10 olgunun bir kardeşinde, 4 olgunun ise iki kardeşinde olmak üzere toplam 20 probandın birinci derece yakınında $\geq +3.00$ PD hipermetropi olduğu, bu grupta etkilenmiş olan toplam birinci derece yakın sayısının 25 olduğu saptandı.

Parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 1 olgunun annesinde, 1 olgunun babasında olmak üzere toplam 2 probandın birinci derece yakınında, konjenital ezotrophia grubunda ise 1 probandın annesinde $\geq +3.00$ PD hipermetropi bulunduğu saptandı.

Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile muayene sonuçlarına göre olguların birinci derece yakınlarında saptanan $\geq +3.00$ D hipermetropi sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p=0.113$).

Tablo 24’de probandın birinci derece yakınlarına yapılan oftalmolojik muayene sonucunda tespit edilen $\geq +3.00$ D hipermetropi sıklığının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 24. Ezotrophia alt tiplerine göre, olguların muayene edilmiş olan birinci derece yakınlarında saptanan $\geq +3.00$ dioptri hipermetropi sıklığı

Ezotorpya tipi	≥+3.00 dioptri hipermetropi varlığı										
	Anne		Baba		1 kardeş		2 kardeş		Yok		Etkilenmiş toplam yakın sayısı
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	n										
Akomodatif ET	1	0.9	5	4.3	11	8.6	4	2.6	95	81.9	25
Parsiyel akom. ET	1	2.6	1	2.6	0	0	0	0	37	94.8	2
Konjenital ET	1	7.7	0	0	0	0	0	0	12	92.3	1

9.11. Aile öyküsüne göre olguların ikinci derece yakınlarında saptanan şaşılık prevalansı

Çalışmaya dahil edilen 215 şaşılık olgusunun aile ağaçlarının analizine göre, 171 olguda (% 79.5) probandın ikinci derece yakınlarının hiçbirinde şaşılık olmadığı; buna karşılık 43 olguda (% 20.5) probandın en az bir tane ikinci derece yakınında şaşılık bulunduğu saptandı. İkinci derece yakınlarında şaşılık olduğu saptanan ailelerin 33’ünde (% 15,3) ikinci derece akrabalarından birinin etkilendiği, 10’unda (% 4,7) ise ikinci derece akrabaları arasında şaşılık bulunan iki ve daha fazla birey olduğu belirlendi.

Akomodatif ezotrophia grubunda 34 olguda (%24,5) probandin ikinci derece akrabalarında şaşılık öyküsü bulunduğu, bunların içinde 25 olguda (%18) ikinci derecede akrabalar arasında etkilenmiş tek birey, 9 olguda (%6,5) ise iki ve daha fazla sayıda birey bulunduğu saptandı.

Parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 8 olguda (%15,5) probandin ikinci derece akrabalarında şaşılık öyküsü bulunduğu, bunların içinde 7 olguda (%12,7) etkilenmiş olan tek birey, 1 olguda (%2,6) ise etkilenmiş iki ve daha fazla sayıda birey bulunduğu belirlendi

Konjenital ezotrophia grubunda 2 olguda (%9,5) probandin ikinci derece yakınları arasında etkilenmiş olan tek birey bulunduğu saptandı.

Yapılan ki-kare analizi sonucunda, olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile aile ağacı analizlerine göre olguların ikinci derece akrabalarında belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı (p=0.193).

Aile öyküsü sonucunda olguların ikinci derece akrabalarında saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı tablo 25’te gösterilmektedir.

Tablo 25. Aile öyküsüne göre ezotrophia alt gruplarında birinci derece akrabalarda şaşılık görülme prevalansı

Ezotrophia tipi	Etkilenmiş birey sayısı					
	Tek birey		≥ 2 birey		Şaşılık yok	
	n	%	n	%	n	%
Akomodatif ET	25	18	9	6.5	105	75.5
Parsiyel Akomodatif ET	7	12.7	1	2.6	47	85.5
Konjenital ET	2	9.5	0	0	19	90.5

9.12. Aile öyküsüne göre olguların üçüncü derece yakınlarında saptanan şaşılık prevalansı

Çalışmaya dahil edilen 215 şaşılık olgusunda aile ağacı analizine göre, 161 probandin (%74,9) probandin üçüncü derece yakınlarının hiçbirinde şaşılık öyküsü bulunmadığı, buna karşılık 54 olguda (% 25,1) probandin en az bir tane üçüncü derece yakınında şaşılık bulunduğu saptandı. Üçüncü derece yakınlarında şaşılık olduğu saptanan olguların 25’inde (%11,6) probandin üçüncü derece akrabalarından birinin, 29’unda (% 13,4) ise iki ve daha fazla bireyin etkilenmiş olduğu belirlendi.

Akomodatif ezotrophia grubunda 40 olguda (%28,8) probandin üçüncü derece akrabalarında şaşılık öyküsü bulunduğu, bunların içinde 14 olguda (%10,1) etkilenmiş olan tek birey, 27 olguda (%19,4) ise iki ve daha fazla sayıda birey bulunduğu saptandı.

Parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 12 olguda (%21,8) probandin üçüncü derece yakınlarında şaşılık öyküsü bulunduğu, bunların içinde 8 olguda (%14,5) etkilenmiş olan tek birey, 4 olguda (%7,3) ise iki ve daha fazla sayıda birey bulunduğu saptandı.

Konjenital ezotrophia grubunda 4 olguda (%19,0) probandin üçüncü derece akrabaları arasında etkilenmiş olan tek birey bulunduğu saptandı.

Yapılan ki-kare analizi sonucunda, aile ağacı analizlerine göre olguların ikinci derece akrabaları arasında şaşılık bulunduğu belirlenen birey sayıları arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı (p=0.065).

Olguların üçüncü derece akrabalarında görülen şaşılık oranlarının ezotrophia alt tiplerine göre dağılımı tablo 26’da gösterilmektedir.

Tablo 26. Çalışma kapsamındaki ailelerde üçüncü derece yakınlarda saptanan şaşılık prevalansının dağılımı

Ezotrophia tipi	Etkilenmiş birey sayısı					
	Tek birey		≥ 2 birey		Şaşılık yok	
	n	%	n	%	n	%
Akomodatif ET	14	10.1	27	19.4	99	71.2
Parsiyel akomodatif ET	8	14.5	4	7.3	43	78.2

Konjenital ET	4	19	0	0	17	81
----------------------	----------	-----------	----------	----------	-----------	-----------

9.13. Aile ağacı analizine göre, etkilenmiş olduğu belirlenen birey sayıları

Aile ağacı çizimlerine göre; olguların 99’unda (% 46,0) akrabaları arasında (birinci, ikinci, üçüncü derece akrabalar) etkilenmiş herhangi bir bireyin bulunmadığı, 44 olguda (%20,5) akrabalar arasında etkilenen tek bireyin bulunduğu, 32 olguda(%14,9) akrabalar arasında etkilenen iki bireyin bulunduğu, 22 olguda (%10,2) akrabalar arasında etkilenen üç bireyin bulunduğu, 11olguda (%5,1) akrabalar arasında etkilenen dört bireyin bulunduğu, 5 olguda (%2,3) akrabalar arasında etkilenen beş bireyin bulunduğu, 2 olguda (%0,9) akrabalar arasında etkilenen altı bireyin bulunduğu saptandı.

Akomodatif ezotrophia grubunda, 29 olguda (%20,7) akrabalar arasında etkilenmiş olan tek birey, 22 olguda (%15,8) iki birey, 17 olguda (%12,2) üç birey, 8 olguda (%5,8) dört birey, 4 olguda (%2,9) beş birey, 2 olguda (%1,4) altı ve daha fazla sayıda bireyin bulunduğu, 57 olguda (%41,0) ise probandın etkilenmiş olan herhangi bir akrabasının bulunmadığı belirlendi.

Parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda, 11 olguda (%20,0) akrabalar arasında etkilenmiş olan tek birey, 5 olguda (%9,1) iki birey, 5 olguda (%9,1) üç birey, 3 olguda (%5,5) dört birey, 1 olguda (%1,8) beş bireyin bulunduğu, 30 olguda (%54,5) ise etkilenmiş herhangi bir akrabasının bulunmadığı öğrenildi.

Konjenital ezotrophia grubunda, 4 olguda (%19,4) akrabalar arasında etkilenmiş tek birey, 5 olguda (%23,8) iki birey bulunduğu, 12 olguda (%57,1) ise etkilenmiş herhangi bir akrabasının bulunmadığı öğrenildi.

Yapılan ki-kare analizi sonucunda, aile ağacı analizlerine göre pedigride etkilendiği saptanan birey sayısının olgulardaki ezotrophia alt tipleri ile bir ilişkinin bulunmadığı saptandı (p=0.569).

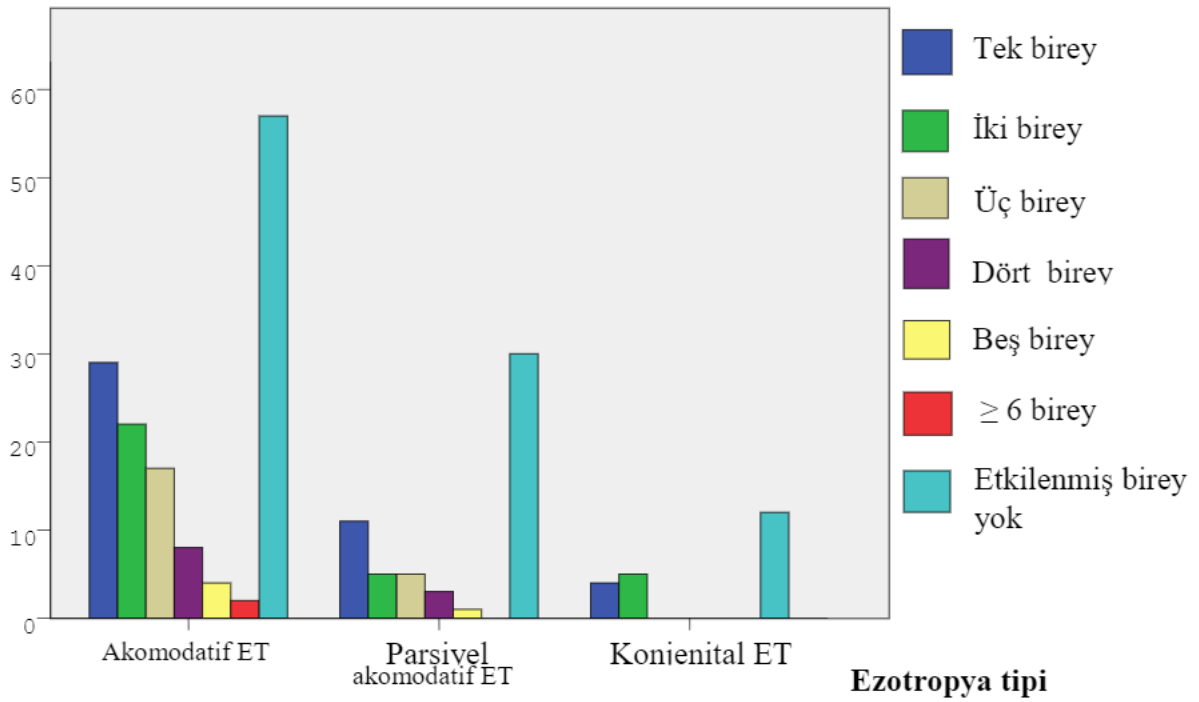
Tablo 27 ve şekil 18’de aile ağacı analizlerine göre etkilenmiş olan birey sayılarının olgulardaki ezotrophia alt tiplerine göre olan dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 27. Aile öyküsüne göre etkilenmiş olduğu belirlenen akraba sayılarının eztopya alt tiplerine göre dağılımları

Ezotrophia tipi	Etkilenmiş birey sayısı													
	1 birey		2 birey		3 birey		4 birey		5 birey		6 birey		Etkilenmiş birey yok	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Akomodatif ET	29	20.7	22	15.8	17	12.2	8	5.8	4	2.9	2	1.4	57	41
Parsiyel Akomodatif ET	11	20.0	5	9.1	5	9.1	3	5.5	1	1.8	0	0	30	45.5
Konjenital ET	4	19.4	5	23.8	0	0	0	0	0	0	0	0	12	57.1

Şekil 18. Aile öyküsüne göre etkilenmiş olduğu belirlenen akraba sayılarının eztopya alt tiplerine göre dağılımları

Olgu sayısı



10. MYH 13 mutasyonlarının çalışıldığı aileler

Tüm ailelere pedigrî analizinin yapıldığı çalışmamızda, seçilen iki ayrı ailede MYH 13 genine ait 11 tek nükleotid değişikliği değerlendirildi. Pedigrî analizlerinin sonucunda, her iki ailede hastalığın tüm kuşaklarda görüldüğü tespit edildi. Her iki ailede de akraba evliliği mevcut olup, akraba evliliği olan ve olmayan bireylerin etkilenmiş çocukları olduğu saptandı.

Birinci aileden pronand dahil toplam 9 kişiden DNA izole edilerek seçilen ekzon bölgelerindeki tek nükleotid değişiklikleri araştırılmıştır. Bu ailenin aile ağacı şekil 19'da görülmektedir.

Bu ailede 3., 25., 27, 29. ve 30. ekzon lokalizasyonlarında saptanan rs34042358, rs2074877, rs12103825, rs61745304, rs61745305, rs20774873 rs17690195, rs61745306, rs62060459, rs117809599 ve rs4791401 referans numaralı mutasyon bölgelerinde saptanan tek nükleotid değişiklikleri tablo 28'de görülmektedir.

Genotipleme sonrasında 9 olgunun tamamında (I, 3, 4, 5, 6,8; II, 2, 7,8; III, 5) MYH13 genin 3. ekzonunda bulunan (rs34042358) tek nükleotid değişikliği açısından C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Genotipleme sonrasında 8 olguda MYH13 genin 25. Ekzonunda bulunan (rs2074877) tek nükleotid değişikliği açısından G/A genotipi saptandı. Hasta bireylerden birinde (I,8) ise

A/A genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Genotipleme sonrasında, incelenen 9 olgunun (I, 3, 4, 5, 6,8; II, 2, 7,8; III, 5) tümünün 27. ekzonunda bulunan (rs12103825) tek nükleotid değişikliği açısından C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlamlı mutasyona neden meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

İncelenen 9 olgunun tümünde MYH13 geninin 27. ekzonunda bulunan (rs61745304) tek nükleotid değişikliği açısından C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi. İncelenen 9 olgunun tümünün (I, 3, 4, 5, 6,8; II, 2, 7,8; III, 5) MYH13 geninin 27. ekzonunda bulunan (rs61745305) tek nükleotid değişikliği açısından T/T genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

İncelenen 9 olgunun (I, 3, 4, 5, 6,8; II, 2, 7,8; III, 5) tümünde MYH13 geninin 27. ekzonunda bulunan (rs2074873) tek nükleotid değişikliği açısından T/T genotipi saptanırken, bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Ailede incelenen 9 olgunun (I, 3, 4, 5, 6,8; II, 2, 7,8; III, 5) tümünde MYH13 geninin 29. ekzonunda bulunan (rs17690195) tek nükleotid değişikliği açısından G/G genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Ailede incelenen 9 olgunun tümünde MYH13 geninin 30. ekzonunda bulunan (rs61745306) tek nükleotid değişikliği açısından C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi

Ailede incelenen 9 olgunun tümünde MYH13 geninin 30. ekzonunda bulunan (rs62060459) tek nükleotid değişikliği açısından C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Ailede incelenen 9 olgunun olgunun tümünde MYH13 geninin 30. ekzonunda bulunan (rs117809599) tek nükleotid değişikliği açısından G/G genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Ailede incelenen 9 olgunun tümünde MYH13 geninin 30. ekzonunda bulunan (rs4791401) tek nükleotid değişikliği açısından C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Legend:

- Mikroezotropiya
- Akomodatif ezotropiya
- ▨ Konjenital ezotropiya

Generations and Individuals:

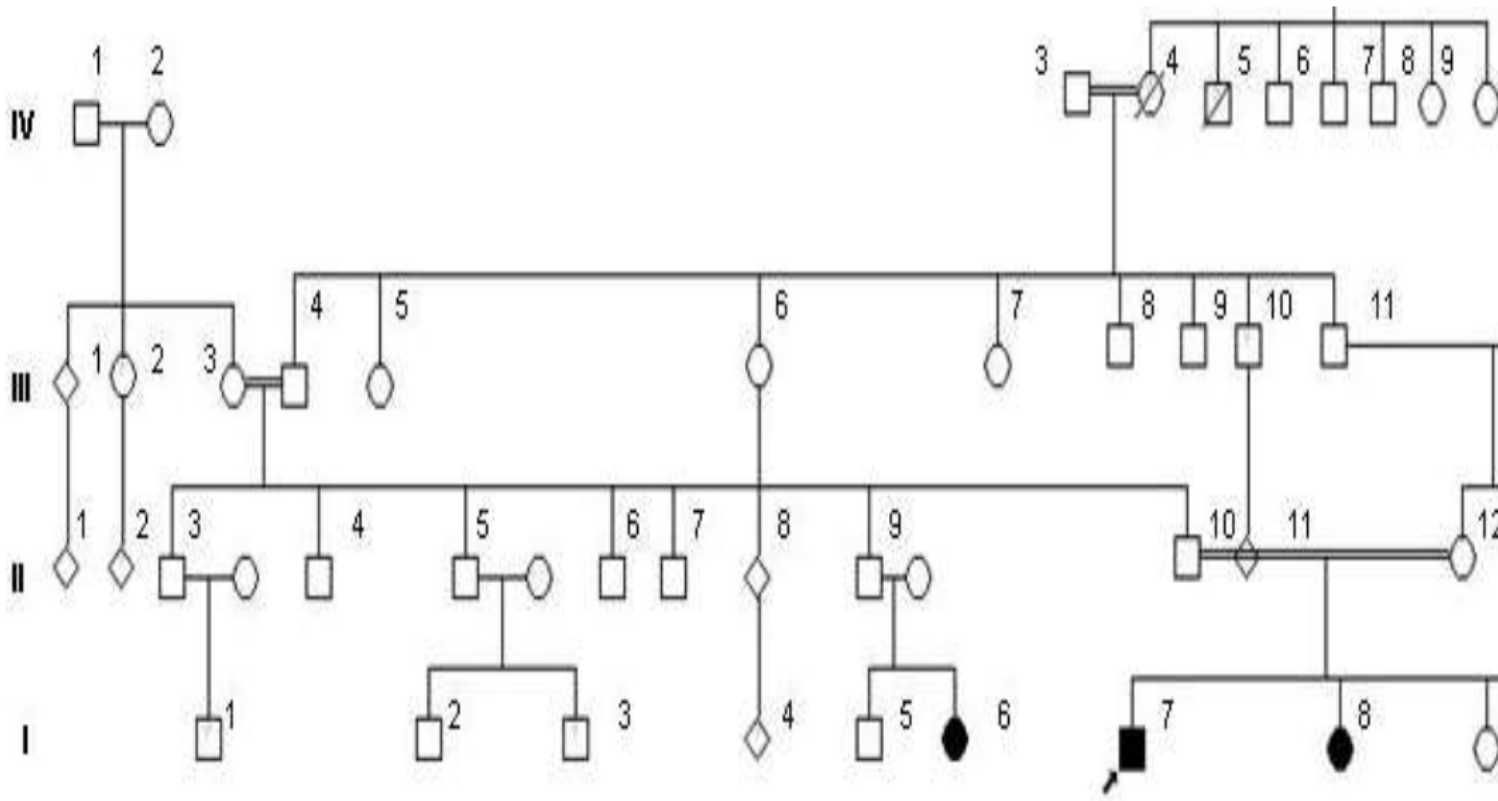
- IV:** 1 (male, hatched), 2 (female, hatched), 3 (male), 4 (female), 5 (male), 6 (female)
- III:** 1 (female), 2 (female), 3 (female), 4 (male, Akomodatif ezotropiya), 5 (female, Mikroezotropiya), 6 (male), 7 (male), 8 (male), 9 (female), 10 (male), 11 (male), 12 (female), 13 (female), 14 (female), 15 (male)
- II:** 1 (male, Akomodatif ezotropiya), 2 (female), 3 (female), 4 (female), 5 (male), 6 (male), 7 (male, Akomodatif ezotropiya), 8 (female, Mikroezotropiya), 9 (female), 10 (male), 11 (male)
- I:** 1 (female, Konjenital ezotropiya), 2 (female, Konjenital ezotropiya), 3 (male, Akomodatif ezotropiya), 4 (male, Akomodatif ezotropiya), 5 (female, Mikroezotropiya), 6 (male, Konjenital ezotropiya), 7 (male), 8 (female, Mikroezotropiya), 9 (female, Konjenital ezotropiya), 10 (female, Konjenital ezotropiya), 11 (female, Konjenital ezotropiya)

Tablo 28. Belirlenen ekzonların mutasyon bölgelerinde meydana gelen tek nükleotid değişiklikleri

Aile ağacı üzerindeki bireylerin numarası	rs34042358	rs2074877	rs1210382 5	rs617453 04	rs6174530 5	rs2074873	rs176901 95	rs61745306	rs6206045 9	rs11780959 9	rs4791401
	Exon3	Exon 25	Exon 27	Exon 27	Exon27	Exon27	Exon 29	Exon 30	Exon30	Exon 30	Exon 30
I, 6	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
II, 1	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
II, 7	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
I, 8	C/C	A/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
III,5	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
I,5	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
I,3	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
I,4	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T
II,8	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C	C/C	G/G	T/T

İkinci ailede, anne (II,12) ve babası (II,10) arasında birinci kuzen evliliği bulunan akomodatif ezotropyalı probandin (I,7) her iki gözünde doğumundan beri mevcut olan latent nistagmus olduğu ve sağ gözünde +4.50 dioptri (SE), sol gözünde ise + 5.50 dioptri (SE) hipermetropik kırma kusuru bulunduğu saptandı. Aile sorgulaması sonucunda probandin bir kardeşinde (I,8) ve bir tane birinci derece kuzeninde (I,6) akomodatif ezotrophia bulunduğu saptandı. İki tane derece bir kuzeni (I,1,3) ile uzak sekiz akrabasının (III,2,10; IV,4,5; II,2; I,4,11,12) gözünde kayma olduğu öğrenildi; iki akrabanın hayatta olmaması, diğer akrabaların ise şehir dışında ikamet etmeleri nedeni ile muayeneleri yapılamadı. Aile hikayesinde tümünde içe kayma olduğu belirtilen bu hastaların muayeneleri yapılamadığından ezotrophiyanın tipi belirlenemedi. Probandın üç kardeşinden birisinde (I-8) akomodatif ezotrophia ve sağ gözünde +3.50 dioptri (SE), sol gözünde +4.25 (SE) dioptri hipermetropik kırma kusuru mevcuttu. İki kardeşinin (I, 9,10) gözünde ise kayma olmadığı ve yüksek hipermetropik kırma kusurunun bulunmadığı tespit edildi. Probandın anne (II,12) ve babasının (II,10) gözünde kayma saptanmadı ve yüksek hipermetropik kırma kusurunun bulunmadığı belirlendi. Bu nedenle, gözünde akomodatif ezotrophia olduğu bilinen üç birey (I,7,8; I,6) ile, probandin sağlıklı olan anne, baba ve bir kardeşine genotipleme yapıldı.

İkinci ailenin aile ağacı ve aile ağacı üzerinde bireylerin numaralandırılması şekil 20’de; bu ailede 3., 25., 27, 29. ve 30. ekzon lokalizasyonlarında saptanan rs34042358, rs2074877, rs12103825, rs61745304, rs61745305, rs20774873 rs17690195, rs61745306, rs62060459, rs117809599 ve rs4791401 referans numaralı mutasyon bölgelerinde saptanan tek nükleotid değişiklikleri ise tablo 29’da gösterilmiştir.



- ● Akomodatif ezotrophia
○ Tipi belirlenmemiş ezotrophia

Şekil 20. İkinci aileye ait aile ağacı.

Tablo 29. Belirlenen ekzonların mutasyon bölgelerinde meydana gelen tek nükleotid değişiklikleri

	rs34042358	rs2074877	rs1210325	rs61745304	rs61745305	rs2074873	rs17690195	rs61745306
	Exon 3	Exon 25	Exon 27	Exon 27	Exon 27	Exon 27	Exon 29	Exon 30
I,7	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/A	C/C
I,9	C/C	G/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C
II,12	C/C	A/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C
II,8	C/C	A/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C
II,10	C/C	G/G	C/C	C/C	T/T	T/T	G/A	C/C
I,6	C/C	A/A	C/C	C/C	T/T	T/T	G/G	C/C

MYH 13 geninin 3. ekzonunun (rs34042358) değişikliği açısından bireylerin tamamında C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 25. ekzonunun (rs2074877) değişikliği açısından sağlıklı 1 bireyde (II,10) G/G genotipi, 1 bireyde (II-12) A/A genotipi ve 1 bireyde(I-9) G/A genotipi saptandı. Hasta olguların ise birinde (I-7) G/A genotipi saptanırken diğerlerinde (I-6) A/A genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 27. ekzonunun (rs12103825) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I,6,7,8,9;2,10,12) C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 27. ekzonunun (rs6175305) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I,6,7,8,9;2,10,12) C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi

MYH13 geninin 27. ekzonunun (rs61745305) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I,6,7,8,9;2,10,12) T/T genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi

MYH13 geninin 27. ekzonunun (rs2074873) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I-6,7,8,9;2,10,12) T/T genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 29. ekzonunun (rs17690195) tek nükleotid değişikliği açısından sağlıklı üç bireyin ikisinde (I,9, II,12) G/G genotipi saptanırken, birinde (II,10) G/A genotipi saptandı. Bu bireyin ikisinin de sağlıklı olduğu bilinen ebeveynlerinden babasında (II,10) G/A genotipi saptanırken, annesinde (II,12) G/G genotipi saptandı. Ek olarak değerlendirilen 1 sağlıklı bireyde (I,9) bu bölge açısından G/G genotipi belirlendi. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 30. Ekzonunun (rs62060459) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I,6,7,8,9;II-10,12) C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 30. ekzonunun (rs2060459) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I,6,7,8,9;2,10,12) C/C genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin yanlış anlamlı mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 30. ekzonunun (rs117809599) değişikliği açısından bireylerin tamamında (I,6,7,8,9;2,10,12) G/G genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

MYH13 geninin 30. ekzonunun (rs4791401) değişikliği açısından hasta bireylerin iki tanesinde (I,7,8), sağlıklı bireylerin tamamında (1,9, II,10, 12) C/C genotipi; hasta bireylerin (I,6) bir tanesinde ise T/T genotipi saptandı. Bu bölgede meydana gelen değişikliğin anlam değişikliğine neden olmayan (eş anlamlı) tek nükleotid değişikliği olduğu gösterildi.

Dizi analizi sonucunda MYH13 geninin 25. ekzon (rs2074877), 27. ekzon (rs12103825, rs61745304, rs61745305, rs2074873), 29. Ekzon (rs17690195) ve 30. ekzonlarına (rs61745306, rs62060459, rs117809599, rs4791401) ait tek nükleotid değişiklikleri açısından incelenen bireylerin tümünde yabancı tip allel saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 139 akomodatif ET, 55 parsiyel akomodatif ET ve 21 konjenital ET olgusunun aile bireyleri incelenmiştir. Olguların tümüne ayrıntılı bir aile sorgulaması yapılmış, 168 aileden toplam 518 kişinin muayenesi gerçekleştirilmiştir. Muayene edilen aile bireylerinde ≥ 3 PD hipermetropi ve tropya, mikrotropya ve heteroforya varlığı araştırılmıştır.

Olguların tümünde pedigrî analizi yapılmış ve ailelerin %56,3'ünde (n:121) sporadik, %22,8'inde (n: 49) poligenik, %18,1'inde (n:39) OD, % 2. 8'inde (n: 6) ise OR kalıtım şekli ile uyumlu kalıtım paterni bulunduğu belirlenmiştir.

Schlossman ve Priestley tarafından 1952 yılında yapılan bir çalışmada ezotropyalı 56, ekzotropyalı 14, hem ezotropya hem de ekzotropyalı bireylerin bulunduğu 4 aile ile Duane sendromlu bir aile kalıtım yönünden incelenmiştir. Araştırmacılar, ezotropya ve ekzotropya için en uygun kalıtım modelinin resesif kalıtım olduğunu ve her dört kişiden birinde şaşılık için taşıyıcı gen bulunduğunu bildirmişlerdir.³⁵

Richter ve arkadaşları, 1967 yılında ilk defa modern genetik metodlarla şaşılığın temelinde yatan kalıtım paternini saptamaya çalışmışlardır. Araştırmacılar 697 şaşılık hastasının değerlendirildiği bu çalışmada olası kalıtım paternin OD, OR veya X'e bağlı resesif kalıtım şeklinde olabileceğini ileri sürmüşlerdir³⁸.

Ferreira ve arkadaşları 38 (%34,6) XT, 70 (%63,6) ET, 2 (%1,8) vertikal kayma olmak üzere toplam 110 şaşılık hastasını inceledikleri bir çalışmada olguların tümünden ayrıntılı aile hikayesi alarak pedigrî oluşturmuşlardır. Araştırmacılar olguların büyük bölümünün sporadik olduğunu, %13'ünde hastalığın babadan erkek çocuklara geçtiğini belirterek bu ailelerde X'e bağlı geçiş olabileceğini, diğer olgularda ise otozomal dominant kalıtım şekli gözlediklerini ve ailesel şaşılık formlarının otozomal olarak kalıtılabileceğini bildirmişlerdir¹³⁶.

Shaaban ve arkadaşlarının en az iki bireyde konkomitan kayma bulunan (ET ve XT) 55 Japon aile üzerinde yaptıkları çalışmada, ailelerin tümünde aile ağacı analizi yapılmış ancak hiçbir ailede kalıtım paterninin klasik Mendeliyen kalıtıma uymadığı bildirilmiştir¹⁰².

Çalışmamızda akomodatif ezotrophia grubundaki ailelerin 74'ünde (%53,2) sporadik, 33'ünde (%23,7) poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım; 28'inde (%20,1) OD kalıtım; 4'ünde (%2,8) OR kalıtım şekli saptanmıştır.

Elias ve Seeley, ailesel akomodatif ezotrophia bulunan 33 aileden 48 hasta ve aile öyküsü bulunmayan 20 akomodatif ET hastası ile yaptıkları çalışmada, ailesel akomodatif ET bulunan hastalar ile bu hastaların aile bireylerine tam bir oftalmolojik muayene yapmışlar ve ayrıntılı aile ağaçlarını çıkarmışlardır. Araştırmacılar, akomodatif ET grubundaki 33 ailenin 8'inde kalıtım patenini belirlemişler ve bunların %75'inde kalıtımın otozomal resesif tipte olduğunu bildirmişlerdir.⁸

Çalışmamızda konjenital ezotrophia grubunda ailelerin 12'sinde (%57,1) sporadik, 4 'ünde (%19,1) poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım; 5'inde (%23,8) OD kalıtım şekli saptanmıştır.

Maumenee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 173 infantil ezotrophia hastasının aile ağacı incelenmiş, "Pedigree Analysis Package" (PAP) programı ile yapılan pedigr analizi sonucunda kalıtım şeklinin otozomal dominant iki genin eksik penetransı şeklinde ya da multifaktöriyel olabileceği öne sürülmüştür. Pedigrilerin 113'ünde probandin izole vaka olduğu, 60 pedigride ise ailede etkilenmiş olan iki ve daha fazla sayıda bireyin bulunduğu belirlenmiştir. Pedigride iki ve daha fazla sayıda bireyin etkilenmiş olduğu, ancak ebeveynlerde şaşılık bulunmadığı olgularda kalıtımın homozigot ya da OR kalıtım şeklinde olabileceği belirtilmiştir⁴.

Çalışmamızda, ezotrophiyanın her üç alt tipinde, olguların büyük çoğunluğu sporadik olarak kabul edilmiş (akomodatif ezotrophia grubunda %53,2; parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %63,6; konjenital ezotrophia grubunda %57,1), kalıtım paternin saptandığı olguların ise sıklıkla poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Beklentilerimizden farklı olarak OR kalıtım tüm ezotrophia alt gruplarında olguların az bir bölümünde saptanmış olup, OR kalıtım saptanan olguların tamamında probandin ebeveynleri arasında akraba evliliğinin bulunduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda aile ağaçlarının analizi sonucunda, akomodatif ezotrophia grubunda 23 (%16,5), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 13 (%23,6), konjenital ezotrophia grubunda ise 3 probandin (%14,3) ebeveynleri arasında akraba evliliği bulunduğu saptanmıştır. Otozomal resesif kalıtım paterni belirlenen olguların tümünde akraba evliliği bulunduğu;

ancak akraba evliliği bulunan ailelerin, şaşılık olgularının küçük bir bölümünü oluşturduğu; ağırlıklı olarak poligenik veya multifaktöriyel kalıtım şekli gösterdikleri ve olgulardaki şaşılık alt tipleri ile probandın ebeveynleri arasında saptanan akraba evliliğinin sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı belirlendi.

Akomodatif ET grubunda ebeveynleri arasında akraba evliliği bulunan olgulardaki kalıtım paterninin 11 olguda (%7,9) sporadik, 4 olguda (%2,8) poligenik, 4 olguda (%2,8) otozomal dominant ve 4 olguda (%2,8) otozomal resesif olduğu belirlenmiştir. Akraba evliliği bulunan akomodatif ET grubundaki sporadik olguların yoğunluğu nedeni ile kalıtım paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.000$) bulunduğu, ayrıca kalıtım paternlerinin akraba evliliği bulunan ve bulunmayan akomodatif ET olguları arasında anlamlı bir fark göstermediği, her iki grupta da sporadik olguların yoğunlukta olduğu saptanmıştır.

Parsiyel akomodatif ET grubunda ebeveynleri arasında akraba evliliği bulunan olguların 5'inde (%9,1) sporadik, 3'ünde (%5,4) poligenik, 3'ünde (%5,4) otozomal dominant ve 2'sinde (%3,6) otozomal resesif kalıtım paterni saptanmıştır. Akraba evliliği bulunan parsiyel akomodatif ET grubunda, kalıtım paternleri arasında sporadik olgulardaki yoğunluğun neden olduğu anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.001$). Ancak, akraba evliliği bulunan ve bulunmayan olguların kalıtım paterni açısından anlamlı bir fark göstermediği; her iki grupta da sporadik olguların daha yoğun olduğu belirlenmiştir.

Konjenital ET grubunda ise ebeveynler arasında akraba evliliği bulunan 2 olguda (%9,5) sporadik, 1 olguda (%4,7) otozomal dominant kalıtım paterni belirlenmiştir. Akraba evliliği bulunan gruptaki kalıtım paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p:0,652$); ayrıca kalıtım paternlerinin akraba evliliği bulunan ve bulunmayan konjenital ET olguları arasında anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.

Çalışmamızda aile ağacı analizlerine göre; olguların 116'sında (%54,0) probandın akrabalarından herhangi birisinin etkilenmiş olduğu belirlendi.

Akomodatif ET grubunda 82 (%59.0), parsiyel akomodatif ET grubunda 25 (%45.5), konjenital ET grubunda 9 (%42.9) probandın akrabalarından herhangi birinin etkilenmiş olduğu; ezotrophia alt tipleri ile aile ağacı analizlerine göre olguların akrabalarında belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı ($p=0.077$) saptandı.

Mash ve arkadaşları, 309 şaşılık hastasını inceledikleri çalışmalarında, tüm olgularda probandın ailesine oftalmolojik muayene yapmış ve olguların 147'sinde (%47,6), probandın

ailesinde şaşılık bulunduğu, 162'sinde (%52,4) probandın ailesinde şaşılığı olan kimsenin bulunmadığını saptamışlardır. Yapılan muayene sonucunda ailelerin %12'sinde ET, %8'inde ise XT saptanmış, ET'nin alt tipleri belirtilmemiş; hastaların %16'sında ise latent kayma olduğu bildirilmiştir⁹⁸.

Ziakas ve arkadaşları, 26 infantil ET, 49 akomodatif ET, 15 akomodatif olmayan ET ve 6 XT'lı olgunun yer aldığı toplam 96 hastayı içeren çalışmalarında, alınan aile öyküsü sonucunda 2074 bireyin bilgilerine ulaşmışlardır. Olguların %18,8'inde probandın birinci derece akrabaları arasında şaşılık bulunduğu ve birinci derece akrabalarda şaşılık bulunmasının probandaki şaşılık riskini 2,3 kat arttırdığını belirtmişlerdir¹⁰⁰.

Abrahamsson ve arkadaşları, 1979- 1990 yılları arasında doğumundan itibaren rutin olarak takip ettikleri 1571 İsveçli çocuk arasından, çalışmaya dahil etmek üzere ailesinde şaşılık hikayesi bulunan olguları (n: 632) seçmiş, ailede şaşılık hikayesi bulunmayan olgular (n:939) ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki grup, ebeveynlerde, kardeşlerde, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda şaşılık ve yüksek hipermetropi (≥ 3 D) varlığı açısından kendi içinde dört bölüme ayrılmıştır. Araştırmacılar çalışmaya dahil edilen çocuklarda saptanan şaşılığı ise geniş eçili ET, geniş eçili XT ve mikrotropya olarak ayırmışlardır⁹⁶. Çalışmada, çocukların tümünde saptanan manifest kayma sıklığının %8,7 (n= 137); heteroforya sıklığının %21 (n: 329) olduğu; mikrotropya sıklığının ise hem aile öykü bulunan hem de aile öyküsü bulunmayan grupta olguların %15'ini (sırasıyla, n:95 ve n:141) oluşturduğu saptanmıştır. Aile hikayesinin bulunduğu grupta, çocuklarda saptanan ezotropya sıklığının ekzotropyadan iki kat fazla olduğu, aile hikayesinin bulunmadığı grupta ise ezotropya ve ekzotropya sıklığının benzer olduğu görülmüştür. Çalışmada aile hikayesi bulunan grupta, her iki ebeveyninde şaşılık bulunan 120 çocuğun 27'sinde şaşılık geliştiği saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda pozitif aile hikayesinin çocukta şaşılık gelişme riskini yaklaşık 3 kat; her iki ebeveynde şaşılık bulunmasının ise riski 7 kat arttırdığı belirtilmiştir.

Çalışmada aile hikayesi bulunan gruptaki şaşılık sıklığı %15 olarak bildirilmiş, pozitif aile hikayesi ve ebeveynlerdeki şaşılık varlığının önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, her üç grupta ebeveynlerinde şaşılık öyküsü bulunan ve bulunmayan ezotropya olguları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. Akomodatif ET grubunda olguların %35,3'ü, parsiyel akomodatif ET grubunda %20'si, konjenital ET

grubunda ise %28,6'sında ebeveynlerde şaşılık öyküsü bulunmakta olup, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0.113$).

Paul ve Hardage⁵, 1994 yılında yaptıkları meta -analiz çalışmasında; çeşitli aile araştırmalarında şaşılık bulunan olguların ailelerinde saptanan şaşılık prevalansının genel popülasyondan oldukça yüksek bulunduğunu, bu oranın %30'dan fazla olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre Massin&Douard⁵⁷ %43, Chimonidou⁴⁰ %55, Maumenee ve arkadaşları⁴ %15,8, Shlossman&Priestley³⁵ %%48,9 oranında pozitif aile hikayesi bildirmişlerdir.

Taira ve arkadaşlarının çalışmasında, infantil ezotropyalı 101, akomodatif ya da parsiyel akomodatif ezotropyalı 83, intermittan ekzotropyalı 143 hasta olmak üzere toplam 327 şaşılık hastası aile öyküsü yönünden incelenmiştir. Infantil ET grubunda 22 (%22), akomodatif ya da parsiyel akomodatif ET grubunda 21 (%25), intermittan XT grubunda 46 (%32) hastada pozitif aile öyküsü saptanmış, aile hikayesi pozitifliğinin üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği belirtilmiştir¹⁹.

Bizim çalışmamızda ise, aile hikayesi pozitifliği akomodatif ET grubunda %59, parsiyel akomodatif ET grubunda %45.5, konjenital ET grubunda %42.9 olarak saptanmış olup, bu oranların literatürde bildirildiği gibi genel popülasyondan fazla olduğu; üç grup arasında, şaşılık sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda, akomodatif ET grubunda olguların 29'unda (%20,7) probandin akrabaları arasında etkilenmiş olan tek birey, 22 olguda (%15,8) iki birey, 17 olguda (%12.2) üç birey, 14 olguda (%10.1) $\geq$ dört birey bulunduğu belirlenmiştir. Parsiyel akomodatif ET grubunda 11 (%20,0) olguda probandin akrabaları arasında tek birey, 5 olguda (%9.1) iki birey, 5 olguda (%9.1) üç birey, 4 olguda (%7.3) ise $\geq$ dört birey bulunduğu saptanmıştır. Konjenital ezotrophia grubunda ise olguların 4'ünde (%19.4) akrabalar arasında tek bireyin, 5 olguda (%23.8) ise akrabalar arasında etkilenmiş iki bireyin olduğu belirlendi.

Ferreira ve arkadaşları, toplam 110 şaşılık hastasının incelendiği çalışmalarında, bu hastaların ailelelerinden toplam 329 kişinin tam bir oftalmolojik muayenesini yapmışlardır. Aile bireylerinin muayene sonuçlarına göre sonuçlarına ilk gruba manifest kayma, ikinci

gruba heteroforya, üçüncü gruba ise mikrotropya saptanan bireyler dahil edilmiş; birinci grupta birden fazla bireyin etkilenmiş olduğu 27 aile, ikinci grupta birden fazla bireyin etkilenmiş olduğu 39 aile, üçüncü grupta ise birden fazla bireyin etkilenmiş olduğu 78 aile bulunduğunu bildirmişlerdir¹³⁶.

Parikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 15 pediatrik oftalmolog tarafından hastaların aile hikayeleri alınmış ve çok sayıda bireyin etkilenmiş olduğu aileler saptanmıştır. Pedigri analizi sonucunda ailesinde şaşılık öyküsü bulunan 209 olgunun neredeyse yarısının ailesinde üç veya dört bireyin etkilenmiş olduğu; 13 ailede (%6.2) tek, 54 ailede(%25.8) 2, 55 ailede(%26.3) 3, 30 ailede(%14.5) 4, 19 ailede (%9.1) 5, 14 ailede (%6.7) 6, 10 ailede(%4.8) 7, 7 ailede(%3.3) 8, 2 ailede(%1.0) 9, 5 ailede (%2.4) 10 ve daha fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu belirtilmiştir⁹.

Çalışmamızda tüm hastalar ele alındığında 44 olguda (%20,5) akrabalar arasında etkilenen tek bireyin, 32 olguda (%14,9) iki bireyin, 22 olguda (%10.2) üç bireyin, 11 olguda (%5.1) dört bireyin, 5 olguda (%2.3) beş bireyin, 2 olguda (%0.9) akrabalar arasında etkilenen altı ve daha fazla sayıda bireyin bulunduğu saptandı. Buna karşılık 99 olguda (%46,0) probandın etkilenmiş bir akrabasının bulunmadığı belirlendi. Çalışmamızda Parikh ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak aile öyküsünün bulunmaması olguyu çalışma dışına çıkarma endikasyonu olarak kabul edilmemiş; bu nedenle şaşılık saptanan olgu sayıları daha düşük olarak saptanmıştır. Parikh ve arkadaşları 3 ve daha fazla sayıda bireyin etkilenmiş olduğu 150 aile arasından seçtikleri 7 ailede genom linkage analizi yapmışlardır⁹. Biz ise çalışmamızda, akrabaları arasında değişik kuşaklarda 6 ve daha fazla sayıda bireyin bulunduğu iki ailede DNA izolasyonu yaparak MYH 13 genindeki tek nükleotid mutasyonlarını araştırdık.

Çalışmamızda, aile ağaçlarının analizine göre, 116 ailede (%54.0) probandın birinci derece yakınları arasında şaşılık bulunduğu, 99 ailede (%46) probandın birinci derece yakınlarının hiçbirinde şaşılık bulunmadığı saptandı.

Scott ve arkadaşları, genel popülasyondaki %0. 6'lık orana karşılık, birinci derece akrabası etkilenmiş kişide şaşılık gelişme riskinin % 9; ikinci derece akrabası etkilenmiş bir kişide ise % 2. 2 olduğunu bildirmişlerdir.³⁷

Çalışmamızda akomodatif ezotrophia grubunda 82 ailede, parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 25 ailede, konjenital ezotrophia grubunda 8 ailede probandin birinci derece yakınlarında şaşılık bulunduğu ve ezotrophia alt tipleri ile, olguların birinci derece yakınlarında görülen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı.

Ziakas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akomodatif ezotrophia grubunda 49 hastanın 33'ünde (%67.3), konjenital ezotrophia grubundaki 26 hastanın 11'inde(%42.3), akomodatif olamayan ezotrophia grubundaki 15 hastanın 5'inde (%33.3) ve XT grubundaki 6 hastanın 1'inde (%16.6) birinci derece akrabalarda şaşılık öyküsü bulunduğu ve akomodatif ezotrophia grubunda bu ilişkinin anlamlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmada birinci derece akrabalarda saptanan şaşılık tipleri belirtilmemiştir¹⁰⁰.

Çalışmamızda, olguların tümünden alınan aile öyküsü sonucunda, toplam 66 olgunun (%30,6) ebeveynlerinde şaşılık öyküsü bulunduğu, 149 olgunun (%69,4) ebeveyninde ise şaşılık bulunmadığı tespit edilmiştir.

Richter ve arkadaşları, çalışmalarında ET veya XT bulunan toplam 607 şaşılık hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, probandin kardeşinde şaşılık bulunma sıklığının sırası ile %50 ve %30 olduğunu; probandin kardeşinde de şaşılık bulunduğu saptanan olguların yaklaşık %60'ında bir ya da her iki ebeveynde şaşılık öyküsü bulunduğunu bildirmişlerdir³⁸.

Lorenz, şaşılık ya da şaşılık ile birlikte görülen oküler anomalilerin, kardeşler arasındaki sıklığının her iki ebeveyni de etkilenmemiş olan bireylerde %20 oranında olduğunu; bir ya da her iki ebeveyni etkilenmiş bireylerde ise %30-40 gibi yüksek oranlara çıktığını bildirmişlerdir².

Mash ve arkadaşları, 309 şaşılık hastasının dahil edildiği çalışmalarında akomodatif ezotrophiyalı hastaların kardeşlerinde ya da kendi çocuklarında ezotrophia görülme olasılığının ebeveynlerde ezotrophia olması ve ailede ezotrophia öyküsünün bulunması durumunda arttığını belirtmişlerdir⁹⁸.

Çalışmamızda, akomodatif ezotrophia grubunda 49 (%35.3), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 11 (%20), konjenital ezotrophia grubunda ise 6 (%28.6) probandin ebeveynleri arasında şaşılık bulunduğu ve yapılan ki-kare analizi sonucunda, ezotrophia alt tipleri ile, olguların ebeveynlerinde görülen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptandı.

Taira ve arkadaşlarının 101 infantil ET, 83 akomodatif ET, 143 intermittan XT hastasının incelendiği çalışmalarında bu oranlar akomodatif ET grubu için %5, infantil ET grubu için %21, intermittan XT grubu için %5 olarak bildirilmiştir¹⁹.

Çalışmamızda, aile sorgulaması sonucunda probandin kardeşleri arasında görülen şaşılık sıklığı akomodatif ezotrophia grubunda %20.1 (n= 28), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %10.9 (n= 6), konjenital ezotrophia grubunda %7.7 (n= 1) olarak belirlenmiş olup, ezotrophia alt tipleri ile, aile ağacı analizlerine göre olguların kardeşlerinde belirlenen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunduğu, bu farkın akomodatif ET grubundaki yoğunluktan kaynaklandığı belirlenmiştir.

Ferreira ve arkadaşları tarafından 110 şaşılık hastasının 329 aile bireyine tam oftalmolojik inceleme yapıldığı çalışmada muayene edilen akrabaların sonuçları 3 grupta incelenmiştir. İlk grupta vertikal ya da horizontal manifest kayması bulunan hasta yakınları, ikinci grupta ezoforya (≤ 7 PD) ya da ekzoforya (≥ 9 PD) bulunan hasta yakınları, üçüncü grupta ise mikrotrophia bulunan hasta yakınları yer almıştır. Birinci grupta probandin kardeşinin etkilenmiş olduğu 9 aile; ikinci grupta probandin kardeşinin etkilenmiş olduğu 11 aile; üçüncü grupta ise probandin kardeşinin etkilendiği 21 aile bildirilmiştir¹³⁶.

Şaşılıktaki aile öyküsünü ve genetik temeli göstermesi açısından ikiz çalışmaları özellikle önemlidir. Yapılan ikiz çalışmaları, bir ya da daha fazla genetik faktörün şaşılık gelişiminde etkili olduğunu açık olarak göstermektedir.

Richter ve arkadaşları, 1967 yılında yaptıkları 234 ikiz kardeşi içeren başka bir çalışmada 17 çocukta (%7.3) şaşılık bulunduğunu saptamışlar; şaşılık bulunan 5 monozigot ikizde %100, 6 dizigot ikizde ise %17 oranında konkordan şaşılık bulunduğunu saptamışlardır³⁸.

Onbir merkezin katılımıyla yapılan bir ikiz çalışmasında 206 monozigot ve 130 dizigot ikiz çalışmaya alınmış; monozigotik ikizlerin %73'ünde, dizigotik ikizlerin ise %37'sinde konkordan şaşılık saptanmıştır. Monozigot ikizlerde gösterilen yüksek prevalans, genetik komponenti kuvvetli bir biçimde göstermekle birlikte, basit Mendelian kalıtıma göre olması gereken %100 konkordans görülmemiştir.⁵

Chimonidou ve arkadaşlarının konkomitan şaşılığı olan kardeşlerde yaptıkları geniş serili çalışmada hastaların %42.9' unu konjenital ezotrophyalı olgular oluşturmaktadır. Şaşılık tipleri

kardeşler arasında %96.5 oranında konkordans göstermiş, hastaların %82.8' inde anlamlı kırma kusuru saptanmıştır. Çalışmadaki ikizlerin tümünde şaşılık başlangıç yaşı, şaşılık tipi ve refraksiyon kusurunun benzer olduğu görülmüştür.⁹⁵

Olguların muayene yapılan kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığı akomodatif ezotrophia grubunda %29.3 (n=34), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %23.1 (n= 9), konjenital ezotrophia grubunda %30.8 (n=4) olarak belirlendi. Muayene sonucunda probandin kardeşlerinde elde edilen şaşılık sıklığının, aile öyküsüne göre belirlenen şaşılık sıklığından daha yüksek olmasının nedeni, ezoforya ve özellikle mikrotrophanın ancak dikkatli bir muayene ile saptanabilmesi ve hastaların muayene olana kadar bu durumdan haberdar olmadıkları için aile öyküsünde bildirmemeleridir. Dolayısıyla, eğer muayenesi yapılmamış olan 47 probandin birinci derece yakınları ile tüm olguların ikinci ve üçüncü derece yakınları muayene edilecek olursa, aile öyküsüne göre belirlenen şaşılık sıklığının daha yüksek çıkması olasıdır.

Muayene edilen ailelerde probandin annesinde saptanan mikrotrophia sıklığının, akomodatif ezotrophia grubunda %14,7 (n=17), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %12.8 (n= 5), konjenital ezotrophia grubunda %23.1 (n= 3) olduğu belirlendi. Probandın babasında saptanan mikrotrophia sıklığının ise, akomodatif ezotrophia grubunda %14.7 (n= 17), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %2.7 (n= 1) olduğu saptandı.

Cantolino ve von Noorden, geniş açılı şaşılığın, diğer aile bireylerinde saptanan mikrotrophia ile ilişkili olduğunu bulmuş ve bu ailelerdeki şaşılıktan sorumlu genlerle kesin bir ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir ⁶.

Scott ve arkadaşları, konjenital ezotrophiyalı hastaların aile bireylerinde primer monofiksasyon sendromunun yaygınlığını %7,7 olarak bulmuşlardır. Genel popülasyonda bu oran %1' in altındadır. Primer monofiksasyon sendromunun konjenital ezotrophiya neden olan genin kısmi ifadelenmesinden kaynaklanıyor olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁶

Çalışmamızda probandin muayene edilen birinci derece yakınlarında saptanan ≥ 3 dioptri (D) hipermetropinin sıklığının akomodatif ezotrophia grubunda %16.3 (n= 19), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %5.2 (n= 2), konjenital ezotrophia grubunda ise %7.7 (n= 1) olduğu saptanmıştır. Parsiyel akomodatif ezotrophia ve konjenital ezotrophia grubunda hiçbir probandin kardeşinde $\geq +3.00$ D hipermetropi bulunmazken, akomodatif ezotrophia grubunda yüksek hipermetropi bulunduğu saptanan aile yakınlarının %11.2'sini probandin kardeşlerinin

oluşturduğu belirlendi.

Seeley ve arkadaşları, ailevi ve ailevi olmayan akomodatif ezotropyanın klinik özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında refraksiyon kusuru, stereopsis düzeyi ve şaşılık cerrahisine gidiş açısından iki grup arasında fark saptamamışlardır. Çalışmaya aile hikayesi olduğu bilinen 33 aileden 48 hasta dahil edilmiş ve aile hikayesi bilinmeyen 20 akomodatif ezotrophia olgusu kontrol grubunu oluşturmuştur⁸.

Bizim çalışmamızda, birinci derece yakınlarında şaşılık bulunduğu saptanan akomodatif ET olgularının %36,7'sinde (n:18) probandin birinci derece akrabalarında ≥ 3 D hipermetropi bulunduğu, ailede şaşılık bulunmayan olgularda ise bu oranın %1,5 (n:1) olduğu saptanmıştır. Parsiyel akomodatif ET grubunda, birinci derece yakınlarında şaşılık bulunan olguların %13,3'ünde (n: 2) probandin birinci derece akrabalarında ≥ 3 D hipermetropi bulunduğu saptanmış, ailesinde şaşılık bulunmayan olgularda ise birinci derece yakınların hiçbirinde yüksek hipermetropi bulunmadığı belirlenmiştir.

Birinci derece yakınlarında şaşılık bulunan konjenital ezotropyalı hastaların %25'inde birinci derece yakınlarında ≥ 3 D hipermetropi bulunduğu, ailesinde şaşılık bulunmayan olgularda birinci derece yakınların hiçbirinde ≥ 3 D hipermetropi bulunmadığı saptanmıştır.

Buna göre, probandin birinci derece yakınlarında saptanan ≥ 3 D hipermetropi sıklığının, birinci derece yakınlarında şaşılık bulunan olgularda, şaşılık bulunmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu; yapılan ki- kare analizi sonucunda yüksek hipermetropi sıklığının şaşılık alt tipleri arasında anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.

Çalışmamızda aile ağacı analizine göre, akomodatif ezotrophia grubunda %24.5 (n= 34), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda %15.5 (n= 8), konjenital ezotrophia grubunda %9.5 (n= 2) olguda probandin ikinci derece yakınlarında şaşılık öyküsü bulunduğu saptandı. Üçüncü derece akrabalarındaki şaşılık sıklığının ise akomodatif ezotrophia grubunda %28.8 (n= 40), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda (%21.8 (n= 12), konjenital ezotrophia grubunda %19 (n= 4) olduğu belirlendi.

Ziakas ve arkadaşlarının 26 infantil ezotrophia, 49 akomodatif ezotrophia, 15 anizometropinin eşlik ettiği ezotrophia ve XT'si olan 96 şaşılık olgusunun 2074 aile yakınının incelendiği çalışmasında, akomodatif ezotropyalı bireylerin birinci derece akrabalarında kayma görülmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir risk olduğu görülmüş (%18,8); bu riskin ikinci derece akrabası etkilenen olgularda % 9; üçüncü derece akrabası etkilenen olgularda ise %5 olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, akomodatif ezotrophiada genetik bileşenin tüm diğer şaşılık tiplerinden daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir¹⁰⁰.

Akomodatif ezotrophia, konjenital ezotrophia ve parsiyel akomodatif ezotrophiyalı bireylerin ailelerinin incelendiği çalışmamızda, aralarında akraba evliliği bulunan ve her kuşakta etkilenmiş birden fazla bireyin saptanmış olduğu iki ailede; ekstraoküler kasların embriyolojik ve perinatal dönemdeki gelişiminden sorumlu olan; ayrıca vücutta yalnızca ekstraoküler kaslarda ifadelendiği bilinen miyozin 13 ağır zincir geninde, fonksiyonel olabileceği düşünülen çeşitli ekzon bölgelerindeki mutasyonlar araştırılmıştır.

Ekstraoküler kasların postnatal gelişiminin görsel sistemin gelişimine paralel olarak da devam ettiğini ve doğumda ekstraoküler kasların immatür olmasının klinik bir yansıması olarak, yenidoğanda göz hareketlerinin koordinasyonunun yavaş olduğu gösterilmiştir. Ekstraoküler kasların erişkin dönemdeki aktivasyonu, bu kasların postnatal dönemdeki gelişimine bağlı olup; bu nedenle ekstraoküler kasların hücresel, yapısal, moleküler ve fonksiyonel düzeylerdeki postnatal farklılaşması ve gelişimi önem taşımaktadır¹⁰³.

Hayatın ilk 45 gününde ekstraoküler kaslara özgün miyozinin suprese edilmesinin ratlarda görsel sistemin gelişiminde değişikliklere yol açtığı¹¹⁰; sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise ekstraoküler kaslardaki gelişim defektlerinin artmış konjenital ezotrophia eğilimi ile birlikte bulunabileceği saptanmıştır.¹⁰⁴

Miyozin, kas dokusunun major kontraktıl elamanıdır. İki hafif ve dört ağır zincirden oluşmuş olup, miyozin ağır zincir proteinlerindeki geniş çeşitliliğin fonksiyonel olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla miyozinin işlevsel olarak aktinden olan farkının ayırt edilmesi mümkün olmuş ve miyozin ağır zincir (MYH) proteini varyasyonlarının genetik temellerinin saptanması ile ilgilenilmiş; bu sayede MYH genlerinin regülasyonu büyük ölçüde anlaşılmıştır¹¹⁶. Omurgalılarda yüksek derecede korunmuş kompleks bir gen ailesi tarafından kodlanan sarkomerik miyozin ağır zincir proteinlerinin, insanda 14. ve 17. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır¹¹⁸⁻¹²⁰.

İlk kez Weiss ve arkadaşları 1999 yılında, kullandıkları RT-PZR tekniği ile erişkin insan iskelet kas örneğinden izole ettikleri RNA'dan tam uzunlukta kodlanmış dizi elde ederek bu geni MYH 13 (MyHC,EO) geni olarak isimlendirilmişlerdir.¹²¹

Ekstraoküler kas liflerinde MYH 13 (MyHC,EO) dışında gelişimsel MyHC izoformları (MyHC 3 ve MyHC 8), MyHC IIA ve MYH IIX ve kardiyak MyHC izoformları (MYH beta/slow ve MYH alfa) da ifadelenmektedir¹²¹. Çeşitli MYH formlarındaki aminoasit dizilimlerinin net bir şekilde anlaşılması, kasların motilite özellikleri ile yapısal ve

fonksiyonel özellikleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, farklı kas tiplerindeki MYH ifadenmesindeki çeşitlilik genişliğinin saptanması; miyozin ifadenmesi ile kasların fizyolojik özellikleri arasındaki bağlantıyı kurmak açısından önemlidir.¹¹⁷ Ekstraoküler kaslar dışında larengeal kaslarda da ifadelendiği saptanan ekstraoküler miyozin ağır zincir proteininin primer olarak gözün hareketlerinden sorumlu olan ekstraoküler kas gruplarına sınırlı olduğu bildirilmiştir. MYH 13' ün ekstraoküler kaslarda gözlenen hızlı kasılma ve yorgunluğa karşı direnç geliştirme özelliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁴ Ekstraoküler miyozin ağır zincir proteini diğer hiçbir erişkin iskelet kasında bulunmamaktadır.¹²⁵

Her ikisinde de akraba evliliği bulunan, şaşılığın her kuşakta ve her kuşakta birden fazla bireyde bulunduğu saptanan ve otozomal resesif tipte kalıtım paterni gösteren iki aileden DNA izolasyonu yapılarak MYH13 geni üzerinde olası mutasyon bölgeleri araştırılmıştır. MYH13 geninin ekstraoküler kaslara sınırlı olması ve miyozin ağır zincir proteinlerinin ekstraoküler kasların gelişim süreçleri ve fonksiyonları üzerindeki etkileri neden ile MYH13 geni üzerinde, daha önceden bildirilmiş olan çeşitli ekzon bölgelerindeki mutasyonlar araştırılmıştır. Çalışmamızda incelenen ekzonlar, genetik veri tabanından seçilmiştir. Bu seçim sonucunda, MYH 13 geni üzerinde varlığı kanıtlanmış olan mutasyonlardan hem anlamlı mutasyona neden olmayan tek nükleotid değişiklikleri hem de aminoasit şifrelenmesinde mutasyona neden olabilecek değişiklikler incelenmiştir. Buna göre, meydana gelen nükleotid değişikliğinin yanlış anlamlı mutasyona neden olduğu bilinen 6 fonksiyonel bölge (3. ekzonda rs34042358, 25. ekzonda rs2074877, 27. ekzonda rs61745304 ve rs61745305, 29. ekzonda rs17690195 ve 30. ekzonda rs62060459 bölgesi) ve nükleotid değişikliğinin eş anlamlı mutasyona neden olduğu bilinen 5 fonksiyonel bölge (27. ekzonda rs12103825 ve rs2074873 ile 30. ekzonda rs61745306, rs117809599 ve rs4791401 bölgesi) olmak üzere toplam 5 ekzon üzerinde, fonksiyonel olabileceği düşünülen 11 mutasyon bölgesi seçilerek anlamlı değişikliğe neden olabilecek tek nükleotid değişiklikleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda, hem her kuşakta birden fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu aile sayısının, hem de DNA elde edilebilmesi amacıyla ulaşılabilen aile sayısının sınırlı olması nedeni ile genotipleme yapılan aile sayısı sınırlıydı.

Seçtiğimiz ailelerin tümünde aynı genotip gözlenmemiştir. Birinci ailede çalışılan 9 olgunun 7'sinde akomodatif ET, 1'inde konjenital ET saptanmış olup, aile hikayesinde normal olduğu bildirilen bir bireyde muayene sonucunda mikrotropya bulunduğu belirlenmiştir. İkinci ailede

ise 6 olgunun 3'ünde akomodatif ET saptanmış, diğer üç bireyinde şaşılık bulunmadığı belirlenmiştir.

Birinci ailede, akomodatif ezotropyası bulunan probandın (I-8) MYH13 geninin 25. ekzonunda (rs2074877) A/A genotipi, diğer akomodatif ezotropyalı bireyler (I-3,4,5,6; II-1,7; III-5) ile mikrotropyalı bir bireyin (II-8) ise G/A genotipi gösterdiği saptanmıştır. Bu bölgede meydana gelen tek nükleotid değişikliği sonucunda, normalde bulunan A/A geno tipi yerine G/A genotipi oluştuğu ve bunun yanlış anlamli bir mutasyona neden olan tek nükleotid değişikliği nedeni ile olduğu gösterilmiştir. Bu lokalizasyondaki yanlış anlamli mutasyon sadece akomodatif ET hastalarında görülmemiş, diğer taraftan akomodatif ET olduğu bilinen probandın bu bölgede mutasyon göstermediği saptanmıştır. Bu durum; hem tüm hastalarda aynı fenotipin gözlenmemiş olması, hem de genin ekstraoküler kaslarda yaygın olarak ifadeleniş olması göz önüne alınarak, saptanan mutasyonun akomodatif ET'ye özgü olmadığı, tüm ezotrophia formlarında rolü olabileceğini düşündürmüştür. Aynı ailede, anlam değişikliğine neden olduğu bilinen (rs34042358,rs61745304, rs61745305, rs17690195, rs62060459) diğer fonksiyonel bölgelerinde ve eş anlamli mutasyona neden olan fonksiyonel bölgelerde (rs12103825, rs2074873, rs61745306, rs117809599, rs4791401) bireylerin hiçbirinde herhangi bir tek nükleotid değişikliği bulunmamıştır.

İkinci ailede, MYH13 geninin 25. ekzonunun (rs2074877) değişikliği açısından probandın sağlıklı olan babasında (II-10) G/G genotipi, sağlıklı olan annesinde (II-12) A/A genotipi ve şaşılık bulunmayan kardeşinde ise (I-9) G/A genotipi saptanmıştır. Akomodatif ezotropyası bulunan probandın (I-7) G/A, probandın akomodatif ezotropyalı olduğu bilinen bir kuzeni (I-6) ile bir kardeşinin (I-8) A/A genotipi gösterdiği saptandı. Bu bölgede meydana gelen tek nükleotid değişikliğinin A/A genotipi yerine G/A genotipi oluşması ile sonuçlanan yanlış anlamli mutasyona neden olduğu gösterildi.

Bu ailede MYH 13 genini 29. ekzonunda (rs176901959) sağlıklı iki bireyde (probandın annesi ve kardeşi) G/G, sağlıklı bir bireyde (probandın babası) ise G/A genotipi saptanmıştır. Akomodatif ezotropyası bulunan probadın (I-7) G/A, akomodatif ezotropyalı diğer iki bireyin (I-6,I-8) ise G/G genotipi gösterdiği belirlendi.

Fonksiyonel olabileceği düşünülen diğer bölgelerde anlam değişikliğine neden olan ya da eş anlamli mutasyonlar oluşturan tek nükleotid değişikliklerinin bireylerin hiçbirinde bulunmadığı saptandı.

Bu çalışmada, tek bir genin olası ekzonları üzerindeki mutasyon bölgelerinde oluşan tek nükleotid değişiklikleri incelenmiştir. Dolayısıyla bu genin fonksiyonel ekzonlarının

belirlenmesi zaman alacaktır. Anlamalı bir mutasyon bulunamamış olsa bile çalışmanın daha sonra yapılacak olan çalışmalara referans oluşturacağı düşünülmektedir.

Miyozin ağır zincir protein genlerindeki mutasyon sonucunda olduğu bildirilmiş olan hereditör miyopatiler 1990 yılında tanımlanmış olan bir grup kas hastalığıdır¹²⁸. Etyopatogenizin bu şekilde aydınlatılmış olması, ekstraoküler kaslarda ifadelenen MYH13 genindeki olası bir mutasyonun çeşitli şaşılık tiplerinin patogeneze katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Şaşılıkta aile öyküsünün önemi ve genetik komponentin varlığı uzun zamandır bilinmekle birlikte, şaşılık gelişiminde hangi gen ya da lokusun sorumlu olduğu henüz bilinmemektedir. Aile öyküsünün güçlü olduğu infantil ezotrophia ve akomodatif ezotrophiyalarda, daha önce hiç çalışılmamış olan MYH13 geninin incelenmiş olması şaşılığın genetik komponentinin aydınlatılması yolunda farklı bir bakış açısı sağlayabilir. Çalışmamızda her ne kadar kısıtlı sayıda aileye dizi analizi yapılmış olsa da, MYH13 geninin 25. ekzonunun (rs2074877) yanlış anlamalı mutasyonuna neden olan tek nükleotid değişikliği sonucunda oluşan G/A mutasyonunun, ileride yapılacak olan daha geniş popülasyon çalışmaları için referans oluşturabileceği düşünülmektedir.

Genetik, çeşitli şaşılık tiplerinde temel rol oynamaktadır ve bu tiplerin büyük kısmı monogenetik değildir. Bu durum, en azından günümüzde kullanılan metodlarla şaşılığın altında yatan nedenlerin saptanmasını engellemektedir. Bununla birlikte, şaşılık patogenezi ve etyolojisi hakkında önemli bilgiler verecek olan faktörlerin saptanabilmesi için sürdürülen yoğun çalışmalar devam etmektedir.

Şaşılık gibi multifaktöriyel olduğu düşünülen hastalıklarda genetik faktörlerin belirlenmesi zor ve vakit alıcıdır. Ancak akomodatif ve konjenital ezotrophia gibi sık görülen hastalıklarda bu faktörlerin anlaşılmasının önemi açıktır. Risk altındaki bireylerin daha erken ve kolayca tespit edilmesi sayesinde ambliyopi ve binoküler görme azlığı gibi şaşılık sekelleri etkin bir biçimde önlenabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, akomodatif ezotropeya, parsiyel akomodatif ezotropeya ve konjenital ezotropeyası olan hastalarının aile bireyleri değerlendirilerek; kalıtım paterni belirlenmeye çalışılmış; ayrıca ailelerde şaşılık sıklığı araştırılmıştır. Ayrıca seçilen iki akomodatif ezotropeyalı hastanın ailesine DNA dizi analizi yapılarak MYH13 geninde belirlenen ekzon bölgelerindeki mutasyonlar araştırılmıştır.

Çalışmamızın bulgularıyla aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Her üç grupta kalıtım paterni büyük oranda belirlenememiş ve sporadik kabul edilmiş; kalıtım paterninin belirlenebildiği ailelerde ise sıklıkla poligenik ya da multifaktöriyel kalıtım saptanmıştır.
- Olgulardaki şaşılık alt tipleri ile kalıtım paternleri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptanmıştır.
- Beklentilerimizden farklı olarak OR kalıtım, ailelerin yalnızca küçük bir bölümünde saptanmıştır.
- Probandın ebeveynleri arasındaki akraba evliliği sıklığı %18,1 olarak saptanmış olup, şaşılık alt tipleri ile akraba evliliğinin sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı belirlenmiştir.
- Akraba evliliği bulunan olgularda saptanan kalıtım paterni ile akraba evliliği bulunmayan olgularda saptanan kalıtım paterninin istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.
- Otozomal resesif kalıtım paterni belirlenen olguların hepsinde ebeveynler arasında akraba evliliği bulunmuştur. Ancak OR kalıtım paterni, bu grubun küçük bir bölümünde saptanmış olup, akraba evliliği olguların ağırlıklı olarak poligenik veya multifaktöriyel kalıtım şekli gösterdikleri belirlenmiştir. Akraba evliliği ve kalıtım paterninin ezotropeya alt grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.
- Aile ağacı analizi sonucunda probandın herhangi bir akrabasında saptanan şaşılık prevalansının popülasyondan yüksek olduğu; ezotropeya alt tipleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır.
- Birinci derece akrabalarda şaşılık görülme prevalansının her üç grupta da popülasyondan fazla olduğu ve şaşılık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.
- Aile öyküsüne göre çalışmamızdaki akomodatif ET grubundaki olguların %35,3'ü, parsiyel akomodatif ET grubundaki olguların %20'si ve konjenital ET grubundaki olguların %28,6'sında probandın ebeveynlerinde şaşılık bulunduğu saptanmıştır. Probandın

ebeveynlerinde saptanan şaşılık sıklığının ezotrophia alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği belirlenmiştir.

-Aile sorgulaması ve muayene sonucunda probandin annesinde saptanan şaşılık prevalansının her üç grupta popülasyondan fazla olduğu görüldü. Aile sorgulaması sonucu probandin annesinde saptanan şaşılık sıklığının akomodatif ET grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu; muayene sonucunda saptanan şaşılık sıklığının ise ezotrophia alt tipleri arasında anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.

-Muayene sonucunda probandin annesinde saptanan mikrotrophia prevalansının her üç grupta popülasyondan daha yüksek olduğu ve ezotrophia alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.

- Aile sorgulaması ve muayene sonucunda probandin babasında saptanan şaşılık prevalansı her üç grupta popülasyondan fazla bulunmuş olup; probandin babasında saptanan şaşılık sıklığının akomodatif ET grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

- Akomodatif ET ve parsiyel akomodatif ET probandin babasında saptanan mikrotrophia prevalansının popülasyondan daha yüksek olduğu, sonucunda konjenital ET grubunda hiçbir probandin babasında mikrotrophia bulunmadığı saptanmıştır. Mikrotrophia sıklığı akomodatif ET grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

-Probandın kardeşlerindeki şaşılık prevalansı, hem aile sorgulaması hem de muayene sonucunda her üç grupta popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. Aile öyküsüne göre probandin kardeşlerinde saptanan şaşılık sıklığının akomodatif ET grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Muayene sonucunda saptanan şaşılık sıklığı ise üç grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

-Muayene sonucunda probandin kardeşlerinde saptanan mikrotrophia prevalansının akomodatif ET ve parsiyel akomodatif ET grubunda popülasyondan fazla olduğu, konjenital ET grubunda hiçbir probandin kardeşinde mikrotrophia bulunmadığı belirlenmiştir. Probandın kardeşlerinde görülen mikrotrophia sıklığının akomodatif ET grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

-Probandın birinci derece yakınlarının muayenesi sonucunda, akomodatif ezotrophia grubunda 19 (%16,4), parsiyel akomodatif ezotrophia grubunda 2 (%5,1), konjenital ezotrophia grubunda 1 (%7,7) olgunun birinci derece yakınında $\geq +3.00$ dioptri hipermetropi bulunduğu ve ezotrophia alt tipleri ile birinci derece yakınlarında saptanan hipermetropi sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır.

-Aile öyküsüne göre probandin ikinci derece akrabalarında saptanan şaşılık prevalansı her üç grupta popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. Ezotrophia alt tipleri ile probandin ikinci

derece akrabaları arasında görülen şaşılık prevalansı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

-Aile öyküsüne göre probandın üçüncü derece akrabalarında saptanan şaşılık prevalansının her üç grupta popülasyondan fazla olduğu ve ezotropya alt tipleri ile probandın üçüncü derece akrabaları arasında görülen şaşılık prevalansı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı

saptanmıştır. -Aile ağacı analizine göre olguların akrabaları arasında %20,5'inde (n= 44) tek, %14,9'unda (n= 32) iki, %10,2'sinde (n= 22) üç, %5,1'inde (n= 11) dört, %2,3'ünde (n= 5) beş, %0.9 olguda (n= 2) altı ve daha fazla sayıda etkilenen birey bulunduğu ve ezotropya alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı.

-Tek bir genin olası ekzonları üzerindeki mutasyon bölgelerinde oluşan tek nükleotid değişikliklerinin incelenmiş olduğu bu çalışmanın sonucunda MYH13 geninin 25. ekzonunun (rs2074877) yanlış anlamlı mutasyonuna neden olan tek nükleotid değişikliği sonucunda oluşan G/A mutasyonu olduğu saptanmıştır. Her iki ailede de saptanan bu mutasyon, yalnızca akomodatif ET olgularında değil, konjenital ezotropya ve mikrotropya saptanan bireyler ile sağlıklı bireylerde de saptanmış, diğer yandan şaşılık olgularının bazılarında bu bölgede mutasyon olmadığı belirlenmiştir.

-Miyozin 13 ağır zincir protein geninin bu bölgesinde oluşan mutasyonun, akomodatif ezotropyaya özgül olmadığı; diğer ezotropya tipleri ile de ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.

-Çalışmamızda linkage analizlerinin gerektirdiği yüksek maliyet nedeni ile tek nükleotid değişikliklerini incelemiş TİR, bu çalışmanın daha geniş aile gruplarında genome-wide association ve linkage çalışmaları şeklinde yapılması, olası mutasyonların bulunmasını sağlayabilir. MY13 genindeki mutasyonun ileride yapılacak olan daha geniş popülasyon çalışmaları için referans oluşturabilir.

-Genetik temelleri henüz net olarak bilinmeyen şaşılığın genetik etyolojisinin aydınlatılması yolundaki bu çalışmanın, şaşılığın tıbbi ve psikososyal etkileri ile sağlık maliyetleri üzerine önemli etkileri olacaktır.

-Ülkemizde, ailelerdeki şaşılık sıklığını, akraba evliliğinin şaşılık gelişimindeki rolünü, olası kalıtım paternlerini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Çalışmamız bu açıdan da ileride yapılacak olan araştırmalar için referans olacaktır.

KAYNAKLAR

1. von Noorden GK. Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus (Mosby, St. Louis) , 5th Ed. (1996).
2. Lorenz, B. Genetics of isolated and syndromic strabismus: Facts and perspectives. Strabismus 2002; 10: 147-156.
3. Fujiwara H, Matsuo T, Sato M, Yamane T, Kitada M, Hasabe S, Ohtsuki H. Genome-wide susceptibility loci. Acta Med Okayama 2003; 57: 109- 116.
4. Maumenee IH, Alston A, Mets MB, Flynn JT, Mitchell TN, Beatty HT. Inheritance of congenital esotropia. Trans Am Ophthalmol Soc 1986; 84: 85-93.
5. Paul TO, Hardage LK. The heritability of strabismus. Ophthalm Genet 1994 15: 1-18
6. Cantolino S, Von Noorden GK: Heredity in microtropia. Arch Ophtal 1969;81: 753-759.
7. Scott HM, Noble AG, Raymond WR, Parks MM. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994; 31: 298-301.
8. Seeley ZM, Paul OT, Crowe S, Dahms G, Lichterman S, Traboulsi I E. Comparison of clinical characteristics of familial and sporadic acquired accommodative esotropia. Journal of AAPOS 2001;1: 18-20.
9. Parikh V, Shugart YY, Doheny F, Zhang J, Li L, Williams J, Hayden D, Craig B, Capo H, Chen C, Collins M, Dankner S, Guyton D, Hunter H. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7q. The National Academy of Science 2003; 100 (21) :12283- 12288.
10. Sanaç AŞ, Şener C. Şaşılık ve tedavisi. Pelin ofset, 2. Baskı, Ankara, 2001, 95- 107.
11. American Academy of Ophthalmology. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2007-2008. Section 6.
12. Graham PA. Epidemiology of strabismus. Br J Ophthalmol 1974; 58: 224-31.
13. Gover & Yankey, 1944.
14. Chew E. Risk factors for esotropia and exotropia. Arch Ophthalmol 1994;112: 1349-55.
15. Yu CB, Fan DS, Wong VW, Wong CY, Lam DS. Changing patterns of strabismus: a decade of experience in Hong Kong. Br J Ophthalmol 2002; 86: 854-6.
16. Fırat T: Göz ve Hastalıkları, 2. Cilt, Saypa Ofset, Ankara, 1990, 701- 753.
17. Hegmann P, Mash AJ, Spivey BE. Genetic analysis of human visual parameters in populations with varying incidences of strabismus. Am J Hum Genet. 1974; 26: 549-562.
18. Mohny BG. Congenital esotropia in Olmsted County, Minnesota. Ophthalmology 1998;105: 846-50.
19. Taira Y. Clinical features of comitant strabismus related to family history of strabismus or abnormalities in pregnancy and delivery. Jpn J Ophthalmol 2003;47: 208-13.
20. Hakim RB. Maternal cigarette smoking during pregnancy a risk factor for childhood strabismus. Arch Ophthalmol 1992;110:1459-62.
21. Matsuo T. Heredity versus abnormalities in pregnancy and delivery as risk factors for different types of comitant strabismus. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2001;38: 78-82.
22. O'Keefe M. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. Br J Ophthalmol 2001;85: 357-9.
23. Hugonnier R, Clayette-Hugonnier S. Strabismus, heterophoria, ocular motor paralysis, clinical ocular muscle imbalance. Translated and edited by S.
24. von Noorden GK. Current concepts of infantile esotropia (Bowman Lecture), Eye 1988;2: 343.

25. Friedman Z, Neumann E, Hyam SW, Peleg B. Ophthalmic screening of 38,000 children age 1 to 2 ½ years in child welfare clinics. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980;17: 261-265.
26. Graham RA. Epidemiology of strabismus. *Br J Ophthalmol* 1974;58: 224-229.
27. Nixon RB, Helveston EM, Miller K, Archer SM, Ellis FD. Incidence of strabismus in neonates. *Am J Ophthalmol* 1985;100:798
28. Costenbader FD. Infantile esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1961; 59:397
29. Costenbader FD, Ing M, Bair RV, Parks MM. Symposium: infantile esotropia. *Am J Ophthalmol* 1968;18: 5.
30. von Noorden GK. A reassessment of infantile esotropia (XLIV Edward Jackson Memorial Lecture). *Am J Ophthalmol* 1988;105:1.
31. von Noorden GK. *Binocular Vision and Ocular Motility*, Fourth Edition, The C.V. Mosby Co, St. Louis, Baltimore, Philadelphia, 1990; 51- 285.
32. Park, MM, Duane TD (ed). *Harper and Row Publishers, Philadelphia, Cambridge, New York*, 1986, Vol. 1, Chap. 1, 1- 12.
33. Robert L, Roderick RM, Huntington FW. *Thompson & Thompson Genetics in medicine*. Sixth edition. Philadelphia; 2005.
34. Aydın P, Akova Y, Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001, bölüm 16, sayfa 405-413.
35. Schlossman A, Priestley BS. *Arch. Ophthalmol* 1952;47: 1–20.
36. Hippocrates. *Airs, waters and places*. In *The Genuine Works of Hippocrates* William Wood & Co: New York, 1886, p 171.
37. Hu DN. *J Med Genet* 1987; 24: 584–588.
38. Richter S. Untersuchungen ueber die hereditaetdes strabismus concomintans. *Humangenetik*: 235- 243,19673.
39. Nordlow W. *Acta Ophthalmol* 1964; 42: 1015–1037.
40. Chimonidou E, Palimeris G, Koliopoulos VP. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 27–29.
41. Bear JC, Richler A, Burke G. Nearwork and familial resemblances in ocular refraction: a population study in Newfoundland. *Clin Genet* 1981;19(6):462- 472.
42. Klein AP, Duggal P, Lee KE, Klein R, Bailey-Wilson JE, Klein BE. Support for polygenic influences on ocular refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(2):442-446.
43. Sorsby A, Sheridan M, Leary GA. *Refraction and Its Components in Twins*. Medical Research Council Special Report Series 303. London, England: HMSO; 1962.
44. Alsibirk PH. Refraction in adult West Greenland Eskimos: a population study of spherical refractive errors, including oculometric and familial correlations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979;57(1):84-95.
45. Goldschmidt E. On the etiology of myopia: an epidemiological study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1968(suppl 98):1.
46. Teikari JM, O'Donnell J, Kaprio J, Koskenvuo M. Impact of heredity in myopia. *Hum Hered*. 1991; 41: 151-156.
47. Ashton GC. Segregation analysis of ocular refraction and myopia. *Hum Hered* 1985; 35: 232-239.
48. Goss DA, Hampton MJ, Wickham MG. Selectedreview on genetic factors in myopia. *J Am OptomAssoc* 1988; 59: 875-884.
49. Naiglin L, Clayton J, Gazagne C, Dallongeville F, Malecaze F, Calvas P. Familial high myopia: evidence of an autosomal dominant mode of inheritance and genetic heterogeneity. *Ann Genet* 1999; 42: 140-146.

50. Sorsby A, Leary GA, Richards MJ. Correlation ametropia and component ametropia. *Vision Res* 1962; 2: 309-313.
51. Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1232-1236.
52. Lyhne N, Sjolie AK, Kyvik KO, Green A. The importance of genes and environment for ocular refraction and its determiners: a population based study among 20-45 year old twins. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1470-1476.
53. Teikari JM, O'Donnell J, Kaprio J, Koskenvuo M. Impact of heredity in myopia. *Hum Hered* 1991; 41: 151-156.
54. Sorsby A, Sheridan M, Leary GA. Refraction and Its Components in Twins. London, England: Her Majesty's Stationery Office; 1962. Medical Research Council Special Report Series 303.
55. Traboulsi EI. Colobomatous, microphthalmia, anophthalmia and associated malformation syndromes. *Genetic Diseases of the Eye: A Textbook and Atlas*. New York, NY: Oxford University Press; 1998: 51-80.
56. Fuchs J, Holm K, Vilhelmsen K, Rosenberg T, Scherfig E, Fledelius HC. Hereditary high hypermetropia in the Faroe Islands. *Ophthalmic Genet* 2005; 26: 9-15.
57. Massin M, Drouard E. Contribution a l'étude des strabismes concomitants familiaux. *Ann Ocul* 1965;198: 323-334
58. Francois J. Heredity in Ophthalmology (Mosby, St. Louis). 1961: 255-269.
59. Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. *Med Genet* 2004 41: 641-646.
60. Haase W, Mühlhig HP. Schielhaufigkeit bei Hamburger Schulanfängern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1979; 174: 232-235
61. Kasemann-Kellner B, Heine M, Pfau B, Singer A, Ruprecht KW. Screening-Untersuchung auf amblyopie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;213:166-173
62. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
63. Engle E. *Ann NY Acad Sci*. 2002: 956, 55-63.
64. Nakano M, Yamada K, Fain J, Sener EC, Selleck CJ, Awad AH, Engle EC. Homozygous mutation in ARX(PHOX2A) result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2. *Nat Genet* 2002; 29: 315-320.
65. Curnow RN, Smith C. Multifactorial models for familial disease in man. *J R Stat Soc* 1975; A₂: 131.
66. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717-9.
67. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, Nakase H, Bonilla E, Werneck LC, Servadei S. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:1293-9.
68. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kyttala A, Zeviani M, Comi GP, Keranen S, Peltonen L, Suomalainen A. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289: 782-5.
69. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yuan QP, Tariq M, Wanrooij S, Garrido N, Comi G, Morandi L, Santoro L, Toscano A, Fabrizi GM, Somer H, Croxen R, Beeson D, Poulton J, Suomalainen A, Jacobs HT, Zeviani M, Larsson C. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4- like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 2001; 28: 223-31.
70. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211-2.

71. Hansrote S, Croul S, Selak M, Kalman B, Schwartzman RJ. External ophthalmoplegia with severe progressive multiorgan involvement associated with the mtDNA A3243G mutation. *J Neurol Sci* 2002; 197: 63–7.
72. Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 107–16.
73. Degoul F, Nelson I, Lestienne P, Francois D, Romero N, Duboc D, Eymard B, Fardeau M, Ponsot G, Paturneau-Jouas M. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome and ocular myopathies: genetic, biochemical and morphological studies. *J Neurol Sci* 1991;101:168–77.
74. Ponzetto C, Bresolin N, Bordini A, Moggio M, Meola G, Bet L, Prella A, Scarlato G. Kearns-Sayre syndrome: different amounts of deleted mitochondrial DNA are present in several autaptic tissues. *J Neurol Sci* 1990; 96: 207–10
75. Appukuttan B, Gillanders E, Juo S-H, Freas-Lutz D, Ott S, Sood R, Van Auken A, Bailey-Wilson J, Wang X, Patel RJ, Robbins CM, Chung M, Annett G, Weinberg K, Borchert MS, Trent JM, Brownstein MJ, Stout JT. Localisation of a gene for Duane retraction syndrome to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1639–6.
76. Alexandrakis G, Saunders RA. Duane retraction syndrome. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14: 407–17.
77. Hotchkiss MG, Miller NR, Clark AW, Green WR. Bilateral Duane's retraction syndrome. A clinical-pathologic case report. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 870–4.
78. Sauly Y, Weissman A, Meyer E. Ocular and systemic characteristics of Duane syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; 30: 78– 83.
79. Evans JC, Frayling TM, Ellard S, Gutowski NJ. Confirmation of linkage of Duane's syndrome and refinement of the disease locus to an 8. 8-cM interval on chromosome 2q31. *Hum Genet* 2000;106:636–8.
80. Vincent C, Kalatzis V, Compain S, Levilliers J, Slim R, Graia F, Pereira ML, Nivelon A, Croquette MF, Lacombe D. A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of branchio-oto-renal(BOR) syndrome, Duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia: implications for the mapping of the BOR gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1859–66.
81. Calabrese G, Telvi L, Capodiferro F, Morizio E, Pizzuti A, Stuppia L, Bordini R, Ion A, Fantasia D, Mingarelli R, Palka G. Narrowing the Duane syndrome critical region at chromosome 8q13 down to 40 kb. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 319–24.
82. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, van Reen M, Leunissen JA, Hamel BC, Jansen C, Mariman EC, Frants RR, Padberg GW. Localization of a gene for Mobius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1367 – 71.
83. Wilmore HP, Smith MJ, Wilcox SA, Bell KM, Sinclair AH. SOX14 is a candidate gene for limb defects associated with BPES and Mobius syndrome. *Hum Genet* 2000; 106: 269–76
84. Verzijl HTFM, van den Helm B, Veldman B, Hamel BC, Kuyt LP, Padberg GW, Kremer H. A second gene for autosomal dominant Moebius syndrome is localized to chromosome 10q in a Dutch family. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 752–6.
85. Gutowski NJ, Bosley TM, Engle EC. 110th ENMC International Workshop: the congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 573–8.

86. Engle EC, Kunkel LM, Specht LA, Beggs AH. Mapping a gene for congenital fibrosis of the extraocular muscles to the centromeric region of chromosome 12. *Nat Genet* 1994; 7: 69–73.
87. Wang SM, Zwaan J, Mullaney PB, Jabak MH, Al-Awad A, Beggs AH, Engle EC. Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2, an inherited exotropic strabismus fixus, maps to distal 11q13. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 517–25.
88. Doherty EJ, Macy ME, Wang SM, Dykeman CP, Melanson MT, Engle EC. CFEOM3: a new extraocular congenital fibrosis syndrome that maps to 16q24.2–q24.3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1687–94.
89. Schnall B, Siatkowski RM, Traboulsi E, Waeltermann J, Nathans J. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7p. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12283–8
90. Waardenburg PJ. Squint and heredity. *Doc Ophthalmol* 1954; 7: 422–494.
91. Czellitzer A. Wie vererbt sich Schielen? *Arch Rassen Gesellsch Biol* 1923; 14: 377–394.
92. Hofstetter H. Accommodative convergence in identical twins. *Am J Optom* 1948; 25: 480–491
93. Podgor MJ, Remaley NA, Chew E. Associations between siblings for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol* 1996;114:739–744.
94. Chew CK, Foster P, Hurst JA, Salmon JF. Duane's retraction syndrome associated with chromosome 4q27-31 segment deletion. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 807–809
95. E. Chimonidou, G. Palimeris, J. Koliopoulos, P. Velissaropoulos. Family distribution of concomitant squint in Greece. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 27–29
96. Abrahamsson M, Magnusson G, Sjöstrand J. Inheritance of strabismus and the gain of using heredity to determine populations at risk of developing strabismus. *Acta Ophthalmol Scand* 1999 ; 77(6): 653–7.
97. Mash AJ, Hegmann JP, Spivey BE: Genetic analysis of vergence measures in populations with varying incidences of strabismus. *Am J Ophthalmol* 1975;79: 987–984
98. Mash AJ, Spivey BE. Genetic aspect of strabismus. *Doc Ophthalmol* 1973; 34: 285–297
99. Cross HE. The heredity of strabismus. *Am Orthop J* 1975; 25: 11–17.
100. Ziakas NG, Woodruff G, Smith LK, Thompson JR. A study of heredity as a risk factor in strabismus. *Eye* (2002) 16, 519–521
101. STBMS1, Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM]: 185100.
www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
102. Shaaban S, Matsuo T, Fujiwara H, Itoshima E, Furuse T, Hasebe S, Zhang Q, Ott J, Ohtsuki H. Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 654–61.
103. von Noorden GK, Campos EC. Binocular Vision and Ocular Motility, Theory and Management of Strabismus. Chapter 6: Histology and Physiology of the Extraocular Muscles. 6th edition, Mosby, 2002.
104. Kaufman Paul L , Alm Albert. Adler's Physiology of the Eye. 10th edition, Univ. of Wisconsin, 2002.
105. Sunderland S: A preliminary note on the presence of neuromuscular spindles in the extrinsic ocular muscles in man. *Anat Rec* 1949; 103:561.
106. Kru"ger P: Die Innervation der tetanischen und tonischen Fasern der quergestreiften Skelettmuskulatur der Wirbeltiere. *Anat Anz* 1949; 97: 169.
107. Hess A. The structure of vertebrate slow and twitch musclefibers. *Invest Ophthalmol* 1967; 6: 217.

108. Alvarado J, Van Horn C: Muscle cell types of the cat inferior oblique. In Lennerstrand G, Bach-y-Rita P, eds: Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications. New York, Pergamon Press, 1975: 15.
109. Miller JE: Cellular organization of rhesus extraocular muscle. *Invest Ophthalmol* 1967;6: 18.
110. Chiarandini DJ: Activation of two types of fibers in rat extraocular muscles. *J Physiol (Lond)* 1976: 259:299.
111. Kern R: A comparative pharmacologic histologic study of slow and fast-twitch fibers in the superior rectus muscle of the rabbit. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 901
112. Jacoby J, Ko K, Weiss C, Rushbrook JI. Systematic variation in myosin expression along extraocular muscle fibers of the adult rat. *J Muscle Res Cell Motil* 1990; 11: 25–40.
113. McLoon LK, Rios L, Wirtschafter JD. Complex three-dimensional patterns of myosin isoform expression: differences between and within specific extraocular muscles. *J Muscle Res Cell Motil* 1999; 20: 771–783.
114. Rubinstein NA, Hoh JF The distribution of myosin heavy chain isoforms among rat extraocular muscle fiber types. *Invest. Ophthalmol* 2000; 41: 3391–3398.
115. Peachey L. The structure of the extraocular muscle fibers of mammals. In *The Control of Eye Movements* (ed. P. Bach-y-rita, C. C. Collins and J. E. Hyde). 1971: 47–66. New York: Academic Press.
116. Saez L, Leinwand LA. Characterization of diverse forms of myosin heavy chain expressed in adult human skeletal muscle. *Nucleic Acids Research* 1986 14: 2951-2969.
117. Leinwand LA, Fournier REK, Nadal-Ginard B, Shows TB. Multigene family for sarcomeric myosin heavy chain in mouse and human DNA: localization on a single chromosome. *Science* 1983; 221: 766-769.
118. Leinwand L, Saez L, McNally E, Nadal-Ginard B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1982; 80: 3716-3720.
119. Winters LM, Briggs MM, Schachat F, Spencer RF, Porte D. The human extraocular muscle myosin heavy chain gene (MYH13) maps to the cluster of fast and developmental myosin genes on chromosome 17. *Genomics* 54: 188-189, 1998.
120. Wieczorek DF, Periasamy M, Butler BR, Whalen RG, Ginard NG. Co-expression of multiple myosin heavy, chain genes a in addition to a tissue-specific one, in extraocular musculature. *The Jour Cell Biology* 1985; 101:618 629.
121. Weiss A, McDonough D, Wertman B, Acakpo LS, Montgomery K. Organization of human and mouse skeletal myosin heavy chain gene clusters is highly conserved. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 2958–2963.
122. Edwards YH, Parkar M, Povey S, West LF, Parrington JM, Solomon E. Human myosin heavy chain genes assigned to chromosome 17 using a human cDNA clone as probe. *Ann. Hum Genet* 1985; 49: 101-109.
123. Rappold GA, Vosberg HP. Chromosomal localization of a human myosin heavy-chain gene by in situ hybridization. *Hum Genet*: 1983; 65: 195-197.
124. Smerdu, V., Karsch-Mizrachi, I., Campione, M., Leinwand, L., Schiaffino, S. Type IIx myosin heavy chain transcripts are expressed in type IIb fibers of human skeletal muscle. *Am. J. Physiol* 1994; 267: 1723-1728.
125. Lucas CA, Rughani A, Hoh JFY. Expression of extraocular myosin heavy chain in rabbit laryngeal muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 16: 368-378, 1995.
126. Fred Schachat and Margaret M. Briggs. Phylogenetic implications of the superfast myosin in extraocular muscles. *The Journal of Experimental Biology* 2002; 205: 2189–2201

127. Daniel P Tonge, Simon W Jones, Ronald G Bardsley and Tim Parr. Characterisation of the sarcomeric myosin heavy chain multigene family in the laboratory guinea pig. *BMC Molecular Biology* 2010, 11: 52
128. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321:1372-1378.
129. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
130. Meredith C, Herrmann R, Parry C, Liyanage K, Dye DE, Durling HJ, Duff RM, Beckman K, Visser M, van der Graaff M M, Hedera P, Fink JK, Petty EM, Lamont P, Fabian V, Bridges L, Voit T, Mastaglia FL, Laing NG. Mutations in the Slow Skeletal Muscle Fiber Myosin Heavy Chain Gene (MYH7) Cause Laing Early-Onset Distal Myopathy (MPD1). *Am J Hum Genet* 2004; 75(4): 703–708.
131. Tajsharghi H, Darin N, Rekabdar E, Kyllerman M, Wahlström J, Martinsson T, Oldfors A. Mutations and sequence variation in the human myosin heavy chain IIa gene (MYH2). *European Journal of Human Genetics* 2005; 13= 617–622.
132. Toydemir RM, Rutherford A, Whitby FG, Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nature Genet.* 38= 561-565, 2006.
133. Büyükoztürk Ş. Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı. PegemA Yayınları, Ankara. 2007.
134. Özdamar K. Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi. Kaan Kitabevi, Eskişehir. 2004.
135. Gene reference sequences # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8735>.
136. Ferreiria RC, Oelrich F. Genetic aspects of strabismus. *SciELO Brasil*.2002; 37: 457-561.